

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Соломатина Анастасия Игоревна

**ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ ЦИКЛОМЕТАЛЛИРОВАННЫЕ
КОМПЛЕКСЫ ПЛАТИНЫ(II) ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В
БИОИМИДЖИНГЕ**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Специальность 02.00.01 – неорганическая химия

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Туник Сергей Павлович

Санкт-Петербург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
1. Обзор литературы.....	13
1.1. Синтез циклометаллированных комплексов платины(II).....	16
1.2. Природа люминесценции комплексов платины(II). Подходы к увеличению квантового выхода	19
1.3. Настройка энергии люминесценции и возбуждения циклометаллированных комплексов	22
1.4. Применение комплексов платины(II) в биоимиджинге	33
2. Экспериментальная часть	46
2.1. Используемые реагенты и оборудование	46
2.2. Синтез и характеристика лигандов, комплексов и конъюгатов.....	47
2.3. Синтез циклометаллированных комплексов платины с N-гетероциклическими карбенами 1-7.....	48
2.4. Синтез и характеристика циклометаллированных комплексов с дииминными лигандами 8 и 9	51
2.5. Синтез и характеристика циклометаллированных комплексов с фосфиновыми лигандами 10-34.....	52
2.6. Взаимодействие фосфиновых комплексов с имидазолсодержащими молекулами; синтез и характеристика конъюгатов.....	59
2.7. Фотофизические исследования	61
2.8. Определение структуры комплексов и конъюгата в твердой фазе.....	62
2.9. Биоимиджинг с использованием полученных комплексов.....	62
3. Обсуждение результатов.....	64
3.1. Синтез циклометаллированных комплексов платины(II).....	64
3.2. Фотофизические свойства циклометаллированных комплексов платины(II).....	79
3.3. Синтез, характеристика и фотофизические свойства конъюгатов циклометаллированных комплексов платины(II) с белками	95
3.4. Применение комплексов платины(II) и конъюгатов с ними в биоимиджинге.....	102
Заключение.....	108
Список сокращений	111
Список литературы	113
Приложение.....	129

Личный вклад диссертанта заключается в сборе и анализе литературных данных, участии в постановке задачи, дизайне и разработке направленного синтеза лигандов и люминесцентных циклометаллированных комплексов платины(II), получении, выделении, очистке целевых соединений, подготовке образцов для проведения ЯМР исследований, рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии, элементного анализа, фотофизических экспериментов и биологических экспериментов, проведении фотофизических исследований в растворе, проведении исследования десяти кристаллов методом рентгеноструктурного анализа, интерпретации данных физико-химических методов анализа, интерпретации полученных фотофизических данных, подготовке материалов к публикации, участие в написании статей, подготовка докладов на научных конференциях по теме диссертационной работы.

Благодарности

Искренне благодарю всех, кто способствовал выполнению данной работы. Особую благодарность выражаю Тунику Сергею Павловичу за общее руководство работой на всех этапах и предоставленные возможности международного и междисциплинарного сотрудничества, а также полученный экспериментальный опыт работы не только в синтетической химии, но и в фотофизике, кристаллографии, биологии, и других областях. Благодарю руководителей, которые в разное время курировали работу: Крупеню Дмитрия Викторовича за помощь на начальном этапе и вложенные знания и опыт, Кошевого Игоря Олеговича за новые идеи и интересные проекты и Челушкина Павла Сергеевича за придание работе новых смыслов в критический момент.

За моральную поддержку, помощь и семейную атмосферу благодарю весь коллектив Группы химии кластерных соединений, особенно: Кисель Кристину Станиславовну, Шакирову Юлию Равильевну, Беляева Андрея Андреевича, Грачеву Елену Валерьевну, Соловьева Игоря Владимировича, Критченкова Илью Сергеевича, Пенни Александра Александровича, Жуковскую Маргариту Александровну, Гитлину Анастасию Игоревну и Хистяеву Викторию Валерьевну, а также Чапайкину Светлану Андреевну и Кузнецова Кирилла Максимовича за мотивацию к скорейшему завершению написания работы.

Выражаю благодарность моим соавторам и коллегам, которые разделили со мной счастье работы с соединениями платины(II): Сивчику Василию В., Александровой Ирине О., Жуковскому Даниилу Дмитриевичу, Мелеховой Анне Сергеевне и Байгильдину Вадиму Азаматовичу.

За помощь в работе и предоставленное оборудование благодарю ЦКП «Аналитический центр нано- и биотехнологий ГОУ СПбГПУ», и Научный Парк СПбГУ, ресурсные центры: «Магнитно-резонансные методы исследования», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Оптические и лазерные методы исследования вещества», «Методы анализа состава вещества», «Образовательный ресурсный центр», «Хромас», «Термогравиметрические и калориметрические методы исследования». Отдельную благодарность выражаю Мельникову Алексею Сергеевичу, Колесникову Илье Евгеньевичу, Гуржию Владиславу Владимировичу, Старовой Галине Леонидовне, Мишареву Александру Данииловичу и Балабас Ольге Алексеевне.

За проведение квантово-химических расчетов благодарю Сизова Владимира Викторовича и Karttunen Antti J. За помощь в получении и интерпретации спектров ЯМР конъюгатов благодарю Подкорытова Ивана Сергеевича.

Выражаю благодарность научным группам проф. Chou Pi-Tai (National Taiwan University), особенно Su Shih-Hao и Wu Cheng-Nam, группе проф. Загайновой Елены Вадимовны (НИИ Биомедицинских технологий, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»), а также группе проф. Гагинской Елены Романовны (Биологический факультет СПбГУ), особенно Кошель Елене Ивановне, за исследование полученных соединений в люминесцентном биоимиджинге, а также научную группу проф. Беспрозванного Ильи Борисовича (The University of Texas Southwestern Medical Center) за исследование кристаллической структуры белкового конъюгата методом РСА.

В заключение благодарю моих близких людей за любовь, терпение и поддержку.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в Институте химии Санкт-Петербургского государственного университета (2015-2019 гг.) при финансовой поддержке: РФФИ (№ 18-33-00954 и 13-03-12411), РНФ (№ 19-13-00132, 18-73-10021 и 16-43-03003) и Санкт-Петербургского государственного университета (№ 0.37.169.2014, 12.42.1271.2014 и 12.42.1007.2016).

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Интерес к химии люминесцентных металлоорганических соединений постоянно растет, в том числе, в связи с потребностью в эффективных люминофорах, обладающих заданными свойствами для последующего применения при визуализации биологических объектов — биоимиджинге [1–4]. Такие комплексы проявляют уникальные фотофизические и химические свойства [4], и, как правило, являются триплетными люминофорами: имеют Стоксов сдвиг порядка 100-400 нм и время жизни возбужденного состояния в микросекундном диапазоне [5]. За счет значительного Стоксова сдвига упрощается спектральное отделение люминесценции красителя от сигналов возбуждающего излучения и автофлуоресценции образца. Высокие значения времени жизни возбужденного состояния позволяют использовать методы микроскопии, отсекающие автофлуоресценцию образцов за счет задержки по времени детектирования (time-gated microscopy), а также дают возможность получать изображение в режиме PLIM (phosphorescence lifetime imaging), что существенно повышает качество итогового изображения и увеличивает объем получаемой информации [6]. Преимуществом металлоорганических комплексов также является возможность относительно легкой настройки их свойств, что позволяет создавать люминофоры, обладающие необходимыми характеристиками, под конкретную задачу. В частности, фотофизические и физико-химические свойства комплексов можно варьировать в достаточно широких пределах, подбирая необходимое лигандное окружение, а за счет введения в структуру векторных функций можно обеспечивать направленную локализацию соединения в биологических системах [2]. Все эти особенности выгодно отличают металлоорганические красители от органических соединений и делают такие люминофоры чрезвычайно перспективными для применения в качестве меток для люминесцентной микроскопии [1]. Среди всего многообразия люминесцентных комплексов переходных элементов для применения в биоимиджинге наиболее интенсивно изучены соединения иридия(III) [7] и рутения(I), в то же время комплексы платины(II) исследованы значительно меньше, что по-видимому вызвано цитотоксичностью некоторых из них [8]. Токсичность комплексов платины, однако, в значительной степени определяется лигандным окружением, и при правильном дизайне целевых комплексов могут быть получены соединения, не обладающие существенной токсичностью.

Биология и медицина выдвигают множество задач, связанных с изучением механизмов сложных процессов, как в пределах одной клетки, так и в органах многоклеточных организмов, что требует сенсоров, селективных относительно определенных ионов, молекул, компартментов клеток или структур тканей [9]. Критически важным направлением в химии и биохимии является создание люминесцентных красителей, фотофизические свойства которых изменяются в присутствии соответствующих молекул или в определенной среде [10,11]. Такие зонды исследуются и применяются как в аналитической химии, так и для селективной визуализации определенных частей клеток или тканей живых организмов [12]. В настоящее время стремительно развиваются оптические технологии визуализации биологических объектов с использованием люминесцентных соединений: увеличивается чувствительность и разрешающая способность оптических систем люминесцентных микроскопов, разрабатываются новые методы визуализации, основанные не только на детектировании длины волны и интенсивности люминесценции, но и на измерении кинетических характеристик возбужденного состояния, например, времени жизни фосфоресценции (PLIM). Поэтому появляется острая необходимость в соединениях, фотофизические характеристики которых (энергии возбуждения и эмиссии, квантовый выход, время жизни возбужденного состояния) будут чувствительны к определенным параметрам исследуемых биологических систем, например, содержанию молекулярного кислорода или других компонентов.

Таким образом, крайне перспективным направлением развития современной металлоорганической химии является разработка методов направленного синтеза люминофоров с заданными физико-химическими и фотофизическими свойствами для конкретных задач биовизуализации.

Целью диссертационной работы является **создание триплетных люминофоров на основе комплексных соединений платины(II) с заданными фотофизическими и физико-химическими свойствами для последующего использования в люминесцентном биоимиджинге и в качестве сенсоров на компоненты внутриклеточной среды.**

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

1. Дизайн и синтез комплексных соединений платины(II), варьирование структуры лигандов с целью изучения их влияния на фотофизические свойства комплексов, а также оптимизации физико-химических свойств целевых люминофоров;

2. Характеризация состава и структуры полученных соединений набором физико-химических методов анализа: ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ;

3. Изучение фотофизических свойств полученных соединений: спектров поглощения, возбуждения и люминесценции, времен жизни возбужденного состояния и квантового выхода люминесценции. Исследование параметров люминесценции соединений в присутствии молекулярного кислорода и в деоксигенированной атмосфере;

4. Тестирование полученных комплексов в люминесцентном биоимиджинге на живых клетках *in vitro*.

Научная новизна

В рамках данной работы исследовалось влияние лигандного окружения платины(II) на фотофизические свойства целевых соединений, и проведена настройка свойств комплексов для задач биоимиджинга.

Продемонстрировано селективное взаимодействие циклометаллированных комплексов платины с имидазолсодержащими молекулами, сопровождаемое появлением/увеличением интенсивности люминесценции комплекса. Показана перспективность применения селективной реакции конъюгации циклометаллированных комплексов платины(II) к гистидиновому остатку белковых молекул для получения ковалентных люминесцентных конъюгатов.

Кроме того, полученные соединения были успешно протестированы в экспериментах по визуализации живых клеток *in vitro* с помощью люминесцентной микроскопии и микроскопии с детектированием по времени жизни возбужденного состояния (PLIM).

Практическая значимость

В рамках работы сделаны первые шаги по внедрению полученных водорастворимых комплексов и конъюгатов соединений платины с человеческим сывороточным альбумином (HSA) в практический люминесцентный биоимиджинг: проведены эксперименты по микроскопии живых клеток HeLa методами люминесцентной конфокальной микроскопии [13] и PLIM [14–16], а также исследования внутриклеточной концентрации триплетного кислорода [13,15].

Перспективы применения кислородных сенсоров на основе полученных комплексов платины и конъюгатов достаточно широки, такие соединения могут использоваться не только для клеточного биоимиджинга, но и для изучения макрообъектов,

например, тканей и органов млекопитающих. Люминесцентные красители могут применяться в картировании опухолевых тканей, изучении их физиологического статуса и динамики развития, а также в люминесцентной хирургии (“light-guided-surgery”).

Полученные результаты по исследованию селективной конъюгации фосфиновых комплексов платины с имидазолсодержащими молекулами являются основой для дальнейшего использования таких соединений:

- 1) в области создания селективных сенсоров на гистидинсодержащие молекулы;
- 2) для региоселективного связывания с биоактивными молекулами: белками, ферментами и пептидами;
- 3) для создания чувствительных кислородных сенсоров с заданными фотофизическими свойствами.

Таким образом, проведенные исследования значимы не только для фундаментальной науки, но и для практического применения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Циклометаллированные соединения платины(II) состава $[Pt(N^{\wedge}C)LL']$, обладающие целевыми физико-химическими и фотофизическими свойствами для конкретной задачи биоимиджинга, могут быть получены за счет независимого варьирования частей молекулы, ответственных за соответствующие характеристики. Так, настройка фотофизических свойств осуществлялась за счет изменения структуры циклометаллированного фрагмента $N^{\wedge}C$, а настройка физико-химических свойств — за счет варьирования структуры лигандов L и L' и введения в них необходимых функций.

2. Люминесценция циклометаллированных комплексов платины с дииминными лигандами $[Pt(N^{\wedge}C)(N^{\wedge}N)]^+$ происходит за счет переноса заряда между лигандами, тогда как в комплексах с N -гетероциклическими карбенами и фосфинами возбужденное состояние локализовано исключительно на циклометаллированном фрагменте.

3. Межмолекулярные взаимодействия циклометаллированных фрагментов комплексов платины(II) в твердой фазе приводят к увеличению квантового выхода и времени жизни возбужденного состояния.

4. Циклометаллированные комплексы платины, несущие третичный фосфиновый и хлоридный лиганды с общим структурным мотивом $[Pt(N^{\wedge}C)(PPh_3)Cl]$ взаимодействуют с имидазолом и имидазолсодержащими соединениями с замещением хлоридного лиганда. Образующийся продукт, в отличие от хлоридного комплекса, люминесцирует в растворе за счет уменьшения вероятности безызлучательной релаксации через MLCT и dd^*

возбужденные состояния. Электронные и стерические свойства фосфинов влияют на ход реакции и ее скорость, при этом структура циклометаллированного лиганда достаточно инертна в этом отношении.

5. Разработанная методология селективной конъюгации люминесцентных циклометаллированных комплексов платины(II) $[Pt(N^{\wedge}C)(PPh_3)Cl]$ с имидазолсодержащими белковыми молекулами позволяет получить водорастворимые и биосовместимые соединения, обладающие заданными фотофизическими свойствами.

Основные результаты:

1. Получено 4 серии циклометаллированных комплексов платины(II) (всего 34 соединения) с общими структурными мотивами:

$[Pt(N^{\wedge}C)L(Hal)]$, где

(1) $N^{\wedge}C$ – 2-фенилпиридин или 7,8-бензохиолин, L – N-гетероциклический карбен, Hal – хлорид, бромид ионы или ацетилениды (семь соединений),

(2) $N^{\wedge}C$ – 2-фенилпиридин, 2-(бензофуран-3-ил)пиридин, 2-(бензотиофен-3-ил)пиридин, 2-добензотиенилпиридин и метил 2-фенилхиолин-4-карбоксилат, L – третичный фосфин, Hal – хлорид-ион (шестнадцать соединений),

и $[Pt(N^{\wedge}C)L^{\wedge}L]^+$, где

(3) $N^{\wedge}C$ – 2-добензотиенилпиридин, LL – дииминные лиганды (два комплекса),

(4) $N^{\wedge}C$ – 2-фенилпиридин, 2-(бензофуран-3-ил)пиридин, 2-(бензотиофен-3-ил)пиридин и метил 2-фенилхиолин-4-карбоксилат, $L^{\wedge}L$ – дифосфиновые лиганды на основе 1,2-бис(дифенилфосфино)бензола (девять комплексов).

2. Исследована реакция фосфин-хлоридных комплексов платины $[Pt(N^{\wedge}C)(PPh_3)Cl]$ с имидазолом (Im), изучено влияние фосфиновых и циклометаллированных лигандов на протекание данной реакции. Получена и исследована серия имидазолсодержащих комплексов платины $[Pt(N^{\wedge}C)(PPh_3)(Im)]^+$.

3. Получено шесть ковалентных конъюгатов комплексных соединений с белками как по классической методике с использованием активированного сукцинимидного эфира, так и за счет селективного взаимодействия фосфиновых комплексов платины с имидазолом, которое детально исследовано в настоящей работе.

4. Синтезированные комплексы и конъюгаты были охарактеризованы полным набором физико-химических методов анализа. Комплексные соединения были охарактеризованы с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах 1H и ^{31}P , масс-спектрометрии с электроспреей ионизацией (ЭСИ), элементного анализа. Конъюгаты были охарактеризованы с помощью масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной

ионизацией (MALDI), мономерность белков была определена методом гелепроникающей хроматографии с детектированием по поглощению и люминесценции. Структуры двадцати шести комплексных соединений и одного конъюгата с белком в твердой фазе установлены методом рентгеноструктурного анализа.

5. Фотофизические свойства комплексных соединений в твердой фазе и растворе и конъюгатов в растворе были детально изучены: получены электронные спектры поглощения, возбуждения и люминесценции, измерены времена жизни возбужденного состояния, квантовые выходы люминесценции, исследована чувствительность люминесценции к присутствию молекулярного кислорода. На основании литературных данных и результатов квантово-химических расчётов сделаны выводы о природе возбужденного состояния.

6. Наиболее перспективные комплексные соединения и конъюгаты с белками были протестированы в качестве меток для биоимиджинга и сенсоров на молекулярный кислород на живых клетках линии HeLa.

Структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов, списка литературы и приложения. Раздел «Обзор литературы» посвящен рассмотрению комплексов платины(II) с точки зрения их применения в биоимиджинге. В этом разделе рассмотрены методы синтеза циклометаллированных соединений, описаны основные подходы к получению высокоэффективных люминофоров с заданными фотофизическими характеристиками. Кроме того, рассмотрены подходы к применению комплексных соединений в качестве красителей для визуализации биологических объектов. В разделе «Экспериментальная часть» описаны методики синтеза комплексных соединений и конъюгатов, приведены спектральные данные, детали экспериментов по изучению фотофизических характеристик, рентгеноструктурного анализа и другие подробности проведенных исследований. Раздел «Обсуждение результатов» посвящен описанию синтеза, характеристики состава и структуры соединений. В разделе детально описываются и анализируются фотофизические свойства полученных соединений. Заключительная часть данного раздела посвящена применению полученных соединений в люминесцентном биоимиджинге. В работе использована сквозная нумерация рисунков, таблиц и соединений.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались в рамках Международных конференций "Science and Progress — 2012" (Санкт-Петербург,

2012), "Science and Progress — 2013" (Санкт-Петербург, 2013), "Science and Progress — 2015" (Санкт-Петербург, 9-13 ноября 2015), "Science and Progress — 2017" (Санкт-Петербург, 17-21 октября 2017), "Science and Progress — 2018" (Санкт-Петербург, 12-14 ноября 2018), VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием Менделеев-2012 (Санкт-Петербург, 2012), VII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием Менделеев-2013 по химии и наноматериалам (Санкт-Петербург, 2013), VIII Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых по химии «Менделеев 2014», (1-4 апреля, 2014, Санкт-Петербург), X Международная конференция молодых учёных по химии "Менделеев-2017" и II школа-конференция "Направленный дизайн веществ с заданными свойствами" (4-7 апреля 2017 г., Санкт-Петербург), 2-ая школа-конференция ADFLIM (Санкт-Петербург, 26-28 июль 2017 г.), Научной конференции грантодержателей РНФ «Фундаментальные химические исследования XXI века» (20-24 ноября 2016 г., Москва), Международной конференции 20th EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry (Сент-Андрус, Великобритания, 30 июня – 4 июля, 2013), Международной конференции 22nd International Symposium on Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds, ISPPCC 2017 (Оксфорд, Великобритания, 9-14 июля 2017).

Публикации

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, из них 6 — в журналах, индексируемых в наукометрических базах WoS и Scopus, 15 — в качестве тезисов к докладам на конференциях.

1. **A.I. Solomatina**, D. V. Krupenya, V. V. Gurzhiy, I. Zlatkin, A. P. Pushkarev, M. N. Bochkarev, N. A. Besley, E. Bichoutskaia, S. P. Tunik; "Cyclometallated platinum(II) complexes containing NHC ligands; synthesis, characterization, photophysics and their application as emitters in OLEDs"; Dalton Trans., 2015, 44, pp 7152-7162; DOI: 10.1039/C4DT03106G.

2. **Anastasia I. Solomatina**, Irina O. Aleksandrova, Antti J. Karttunen, Sergey P. Tunik, Igor O. Koshevoy; "Dibenzothiophene-platinated complexes: probing the effect of ancillary ligands on the photophysical performance"; Dalton Trans., 2017, 46, pp 3895-3905; DOI: 10.1039/C7DT00349H.

3. **Anastasia I. Solomatina**, Pavel S. Chelushkin, Dmitrii V. Krupenya, Ivan S. Podkorytov, Tatiana O. Artamonova, Vladimir V. Sizov, Alexei S Melnikov, Vladislav V. Gurzhiy, Elena I. Koshel, Vladislav Shcheslavskiy, and Sergey P Tunik; "Coordination to Imidazole Ring Switches On Phosphorescence of Platinum Cyclometalated Complexes: The

Route to Selective Labeling of Peptides and Proteins via Histidine Residues"; *Bioconjugate Chem.*, 2017, 28 (2), pp 426–437; DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00598.

4. **Anastasia I. Solomatina**, Shih-Hao Su, Maria M. Lukina, Varvara V. Dudenkova, Vladislav I. Shcheslavskiy, Cheng-Ham Wu, Pavel S. Chelushkin, Pi-Tai Chou, Igor O. Koshevoy, Sergey P. Tunik, Water-Soluble Cyclometalated Platinum(II) and Iridium(III) Complexes: Synthesis, Tuning of the Photophysical Properties, and in vitro and in vivo Phosphorescence Lifetime Imaging, *RSC Adv.*, 2018, 8, pp 17224-17236; DOI: 10.1039/C8RA02742K.

5. **Anastasia I. Solomatina**, Vadim A. Baigildin, Daniil D. Zhukovsky, Dmitrii V. Krupenya, Elena I. Koshel, Vladislav I. Shcheslavskiy, Sergey P. Tunik, Pavel S. Chelushkin, How to avoid protein aggregation to improve cellular uptake of albumin-based conjugates: towards the rational design of cell-penetrable phosphorescent probes, *Colloid and Polymer Science*, 2019, 297, pp 325-337, DOI: 10.1007/s00396-018-4412-x.

6. **Anastasia I. Solomatina**, Pavel S. Chelushkin, Tatiana O. Abakumova, Vladimir A. Zhemkov, Mee-Whi Kim, Ilya Bezprozvanny, Vladislav V. Gurzhiy, Alexey S. Melnikov, Yuri A. Anufrikov, Igor O. Koshevoy, Shih-Hao Su, Pi-Tai Chou, Sergey P. Tunik, Reactions of Cyclometalated Platinum(II) $[Pt(N^C)(PR_3)Cl]$ Complexes with Imidazole and Imidazole-Containing Biomolecules: Fine Tuning of Reactivity and Photophysical Properties via Ligand Design, *Inorg. Chem.*, 2019, 58 (1), pp 204–217, DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b02204.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Люминесценция является мощным инструментом для био-медицинских исследований [17–19]. Люминофоры — соединения, способные излучать в видимой области спектра, широко используются в таких областях, как биоимиджинг [19–21], хирургия с флуоресцентным контролем [22–24], люминесцентная микроскопия [25], а также аналитика [26–28].

Исходя из потребностей люминесцентного биоимиджинга можно сформулировать ряд требований, предъявляемых к люминесцентному красителю [3,4,6,7]:

- 1) высокий квантовый выход люминесценции;
- 2) излучение и возбуждение в определенном диапазоне длин волн;
- 3) высокий коэффициент экстинкции, приводящий к эффективному заселению излучательного возбужденного состояния;
- 4) химическая стабильность в физиологических условиях;
- 5) высокая фотостабильность, т. е. устойчивость к фотовыгоранию в ходе экспериментов по визуализации;
- 6) низкая цитотоксичность;
- 7) растворимость в воде/физиологических средах;
- 8) эффективная интернализация в клетки, т. е. способность проникать через клеточную мембрану;
- 9) наличие функциональных групп, предоставляющих возможность конъюгации метки с векторами и селективного окрашивания определенных компартментов клеток/тканей.

Перечисленные требования можно разделить на три группы, а именно (а) требования к фотофизическим свойствам, (б) требования к химическим свойствам и (в) требования к биологическим свойствам. Эти свойства устанавливаются конкретной задачей, и зависят как от исследуемого объекта, так и от используемого оборудования. Так при настройке фотофизических свойств люминесцентного красителя для биоимиджинга следует учитывать автофлуоресценцию клеток и тканей (300–450 нм) [29,30]. Поэтому важно, чтобы люминесцентный краситель имел большую длину волн возбуждения и эмиссии, чем полосы автофлуоресценции, а также высокий квантовый выход. Это позволит спектрально разделить сигналы и получить изображение высокого разрешения. Для визуализации клеточных монослоев длина волны возбуждения, как правило, должна быть выше 400 нм, а люминесценции — более 500 нм. При визуализации тканей или органов

необходимо также принимать во внимание рассеяние и поглощение излучения компонентами тканей, в основном гемоглобином, липидами, меланином и водой [29]. На рисунке 1 показаны спектры поглощения основных компонентов ткани в видимой и в ближней инфракрасной областях. Оптимальным для визуализации является диапазон 600–900 нм (т. н. «первое инфракрасное окно прозрачности»), который ограничен сильным поглощением гемоглобина в коротковолновой области и поглощением липидов и воды в длинноволновой области спектра. Поэтому для глубокой визуализации тканей необходимы люминофоры, излучающие в красной и ближней инфракрасной области спектра [1]. Таким образом, для практического применения люминесцентных соединений в биоимиджинге важно разрабатывать подходы к настройке энергий возбуждения и эмиссии комплексов под конкретную задачу.

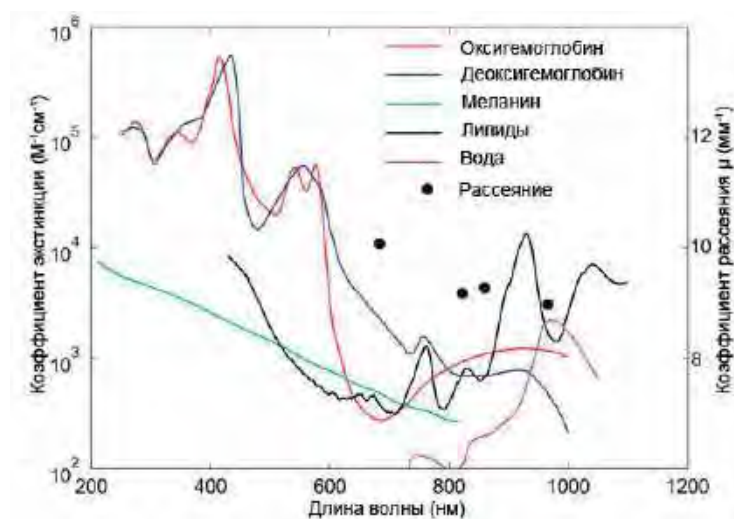


Рисунок 1. Спектры поглощения основных компонентов тканей. Левая ось ординат — коэффициенты экстинкции ϵ , правая ось — коэффициент рассеяния μ [29].

Благодаря своим уникальным фотофизическим характеристикам среди огромного разнообразия люминесцентных соединений на первый план выходят фосфоресцентные комплексы переходных металлов (КПМ). Такие соединения демонстрируют большой Стоксов сдвиг, длительное время жизни возбужденного состояния, а их фотофизические свойства можно относительно легко настраивать [6,31]. Вследствие эффективного спин-орбитального взаимодействия для КПМ реализуется формально запрещенная интеркомбинационная конверсия, и излучение происходит из триплетного возбужденного состояния. Из всего разнообразия переходных металлов в биоимиджинге наиболее активно применяются комплексы Ir(III) и Ru(II) [32]. Соединения Pt(II), однако, используются в меньшей степени, что вероятно связано с потенциальной цитотоксичностью некоторых из них [8,33,34]. Наиболее известные цитостатики, Цисплатин и Оксалиплатин, широко используются в терапии рака [8]. Такие комплексы лабильны к лигандному обмену, и, попадая в клетку, сшивают азотистые основания ДНК, что приводит к апоптозу. Тем не

менее, стабильные и нетоксичные соединения платины могут быть получены за счет рационального дизайна лигандного окружения: использования хелатных и полидентатных лигандов, а также монодентатных лигандов сильного поля, которые прочно связаны с металлоцентром.

Комплексы платины(II) чрезвычайно перспективны для применения в биовизуализации, так как многие из них обладают уникальными фотофизическими свойствами: высокими квантовыми выходами люминесценции и длительным временем жизни возбужденного состояния [5,35]. Их фотофизические свойства как правило определяются свойствами лигандного окружения (причины этого явления будут описаны более подробно в разделе 1.2.). Можно выделить несколько основных типов лигандов, которые используются для получения люминесцентных соединений платины(II): ацетилениды [36–41]; ди- [42–48] и три- [5,49–54] иминные лиганды; порфирины [55,56]; салены [57,58] и их аналоги [59–61]; циклометаллирующие лиганды [62,63]. Перечисленные соединения могут также использоваться в комбинации друг с другом и с другими лигандами, такими как β -дикетонаты [64], арилы [65,66], тиолы [67], фосфины [68,69], нитрилы [70], изонитрилы [71,72], галогениды [5] и многие другие. На рисунке 2 показаны основные типы комплексов платины(II) и условные пределы их люминесценции. Видно, что богатая координационная химия платины позволяет получать соединения, люминесцирующие во всем диапазоне видимого спектра, а также в инфракрасной области, при этом наиболее вариативная фотофизика наблюдается для циклометаллированных комплексов платины.

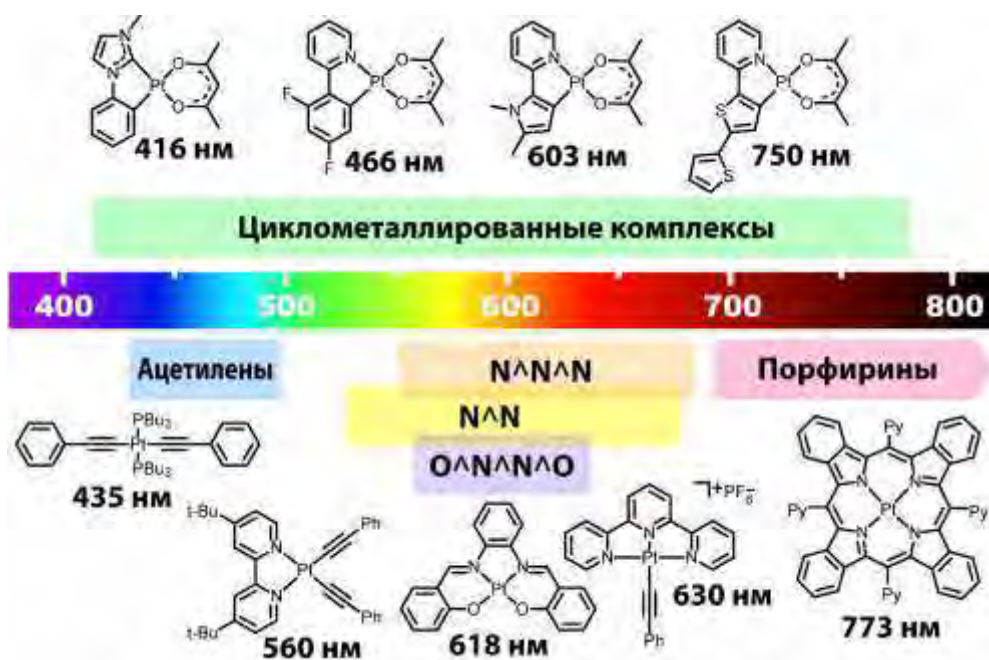


Рисунок 2. Энергия люминесценции разных типов комплексов платины(II).

Циклометаллированные комплексы — это соединения, несущие в составе металлоцикл с координированным к металлу атомом углерода [5]. Такие комплексы, как правило, стабильны к лигандному обмену в физиологических условиях за счет хелатной природы лиганда, и часто проявляют яркую люминесценцию. Фотофизические свойства таких соединений, как правило, определяются структурой циклометаллированного фрагмента [73], и могут быть настроены за счет изменения природы ароматической системы или введения необходимых заместителей в этот лиганд. При этом другие координационные вакансии в комплексе могут быть заняты лигандами, несущими определенные функциональные группы, например, обеспечивающие связывание с другими молекулами, или гидрофильные группы, придающие водорастворимость соединению. Таким образом, настройка фотофизических и физико-химических свойств таких соединений может проводиться независимо и относительно легко. Поэтому, в качестве целевых соединений в данной работе были выбраны именно циклометаллированные комплексы.

Создание люминесцентных красителей с оптимальными фотофизическими и физико-химическими свойствами для биоимиджинга требует продуманного дизайна лигандного окружения. Ключевым недостатком люминесцентных комплексов платины, содержащих лиганды с развитой ароматической системой, является их нерастворимость в воде. Поэтому для биоимиджинга живых организмов критически важно разработать подходы к синтезу водорастворимых соединений. Например, в структуру лигандов могут быть введены гидрофильные группы, а также функции, позволяющие связать комплекс с биомолекулой-вектором. Одновременно с этим следует учитывать особенности строения клеток, например, принимать во внимание, что для успешной интернализации через клеточный фосфолипидный бислой соединения должны обладать определенной гидрофобностью [32].

Далее в обзоре литературы дано подробное описание подходов к синтезу циклометаллированных соединений платины(II), настройке их фотофизических свойств, и к использованию таких соединений в биоимиджинге.

1.1. Синтез циклометаллированных комплексов платины(II)

Циклометаллированными соединениями называются комплексные соединения, содержащие в структуре металлоцикл с σ -связью метал-углерод [74]. Реакция циклометаллирования — образования циклометаллированного соединения, была открыта и интенсивно исследовалась в начале 60-х годов 20-го века [75,76]. Это наиболее простой и

удобный метод активации химически инертных связей С-Н и получения соединений со связью метал-углерод.

Реакцию циклометаллирования можно разделить на две стадии. Первая стадия заключается в координации донорного гетероатома к металлоцентру с замещением лабильного лиганда (рисунок 3) [77].

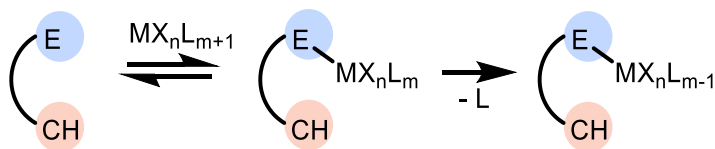


Рисунок 3. Координация гетероатома (E) к металлоцентру с замещением лабильного лиганда (L).

Вторая стадия — это внутримолекулярная активация связи С-Н. В случае комплексообразования с платиной теоретически возможны три механизма реакции (рисунок 4) [77]: электрофильная атака атома углерода с образованием арил-катиона, агостическое электрофильное взаимодействие металлоцентра со связью С-Н и окислительное присоединение металла к углероду с заселением разрыхляющей σ^* -связи С-Н и формальным переносом электронной пары с металла на лиганд. Первые два механизма реализуются преимущественно в случае реакции с ароматическими лигандами. Однако окислительное присоединение превалирует в случае активации связи $\text{C}_{\text{алкил}}\text{-H}$.

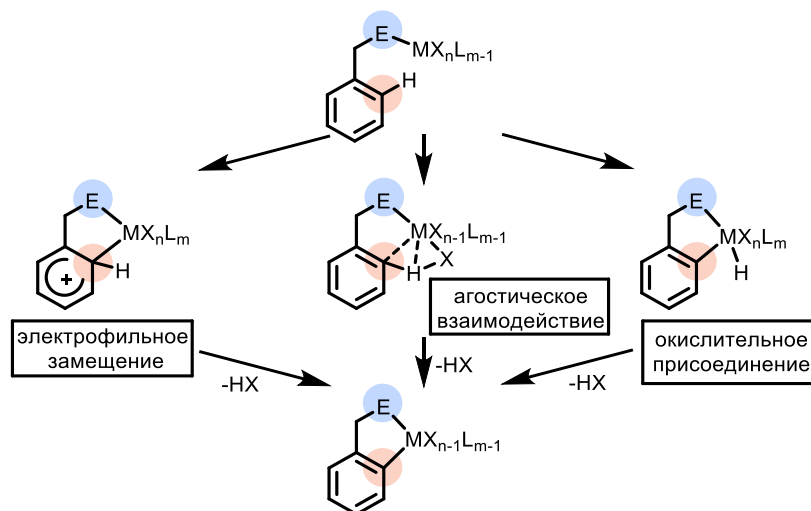


Рисунок 4. Три предполагаемых механизма активации С-Н связи в реакции циклометаллирования.

Рассмотрим основные методики реакций циклометаллирования. Выбор методики синтеза зависит от исходного платинового прекурсора и циклометаллирующего лиганда. В качестве исходного соединения чаще всего выступает тетрахлороплатинат(II) калия. Классический метод синтеза циклометаллированных комплексов платины — кипячение K_2PtCl_4 и циклометаллирующего лиганда в концентрированной уксусной кислоте в течение

24 – 48 часов (рисунок 5, а) [78,79]. Выходы такой реакции зависят от лиганда и варьируются от 5 до 90%. Уксусная кислота в этом случае выступает и как растворитель, и как лиганд (ацетат анион), который стабилизирует промежуточные соединения [77,80].

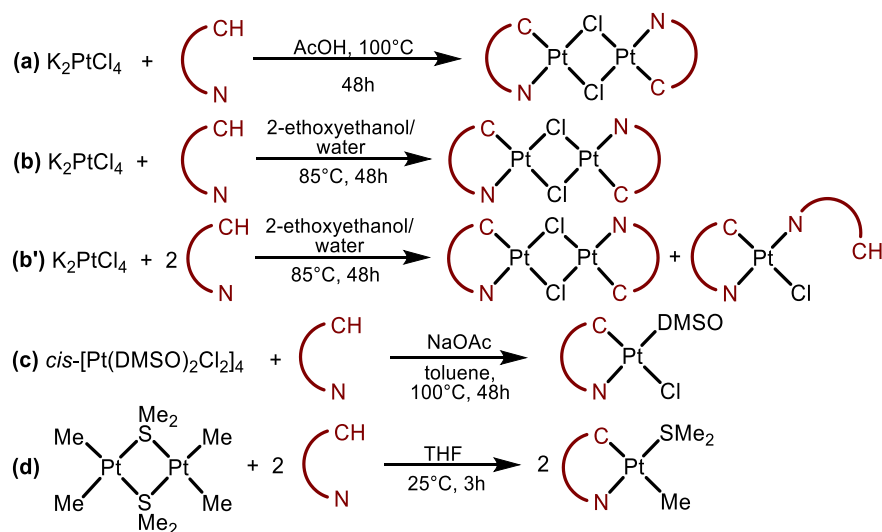


Рисунок 5. Реакция циклометаллирования.

Кроме того, в литературе описана реакция K_2PtCl_4 и $N^{\wedge}CH$ -лиганда в смеси 2-этоксиэтанол/вода, которая дает биядерный комплекс с атомами хлора в мостиковом положении $[(N^{\wedge}C)Pt(\mu\text{-Cl})]_2$ (рисунок 5, b) [81,82]. Реакция проводится при 80°C в течение 48 часов, продукт получается с высокими выходами: в случае реакции с 2-фенилпиридином выходы составляют по разным данным от 60 до 95%. Данная методика также традиционно используется в реакции циклометаллирования иридия(III). В зависимости от количества циклометаллирующего лиганда может быть получен как мостиковый димерный комплекс [83] (рисунок 5, b), так и производное с лигандом, координированным монодентатно [84] (рисунок 4, b').

При работе со стерически нагруженными и слабо реакционноспособными $N^{\wedge}CH$ -субстратами методики, описанные выше, могут не работать. В таком случае в качестве платинового прекурсора должен быть выбран комплекс, содержащий лабильные лиганды. Так, например, может быть использован комплекс $\text{cis-}[PtCl_2\text{DMSO}_2]$, где DMSO — диметилсульфоксид, тогда реакция проводится в толуоле в присутствии основания — ацетата натрия (рисунок 5, c) [85,86]. Другим реагентом в циклометаллировании может выступать комплекс платины(II) с диметилсульфидом и метильными лигандами. Такое соединение в мягких условиях реагирует с $N^{\wedge}CH$ -субстратами за счет необратимого образования метана в ходе реакции; реакция протекает в тетрагидрофуране с высокими выходами [87] (рисунок 5, d). Однако последний синтетический подход используется довольно редко в связи с трудоемкостью получения метильного комплекса [88], и, в

основном, только в том случае, если необходимо ввести в координационное окружение платины объемный, неактивный или неустойчивый к нагреванию лиганд.

1.2. Природа люминесценции комплексов платины(II). Подходы к увеличению квантового выхода

Согласно общепринятому определению, квантовый выход люминесценции (Φ) — это отношение числа излученных квантов ($N_{\text{люм}}$) к числу поглощенных ($N_{\text{погл}}$). Эта величина также может быть описана как соотношение между константами скоростей излучательной (k_r) и безызлучательной релаксации (k_{nr}) возбужденного состояния:

$$\Phi = \frac{N_{\text{люм}}}{N_{\text{погл}}} = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}}$$

Таким образом, высокий квантовый выход может быть достигнут за счет снижения скорости безызлучательной и увеличения скорости излучательной релаксаций соответственно. Подходы к созданию высокоэффективных люминофоров основаны на фундаментальных особенностях металлоцентра, которые будут описаны далее.

В отличие от ионов d^6 рутения(II) и иридия(III), которые обычно образуют октаэдрические комплексы, платина в степени окисления +2 образует плоско-квадратные комплексы [5]. Согласно теории кристаллического поля, эта геометрия стабилизирует электронную конфигурацию d^8 и вызывает расщепление энергии вырожденных d -орбиталей: энергия орбитали d_{z^2} понижается, в то время как орбиталь $d_{x^2-y^2}$ становится разрыхляющей (рисунок 6, А, справа). Заселённые орбитали $d_{x^2-y^2}$ в такой ситуации будут способствовать удлинению связей Pt-лиганд и приводить к безызлучательной релаксации через пересечение поверхностей потенциальной энергии металлоцентрированного ($d-d^*$) возбужденного и основного состояний (пересечение а, рисунок 6, В) [5]. Это типичный сценарий для комплексов с простыми неорганическими лигандами (например, $[\text{PtCl}_4]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$), поэтому такие комплексы не люминесцируют в растворе. Если в координационную сферу платины введены ароматические лиганды, то могут быть достигнуты излучательные состояния внутрелигандной природы (Π , $\pi-\pi^*$) или состояния с переносом заряда метал-лиганд (MLCT, $d-\pi^*$) [89,90]. Однако даже в этом случае при комнатной температуре может происходить безызлучательная релаксация за счет термически активированного перехода в металлоцентрированное состояние, если $\Delta E \leq kT$ (через пересечения b и а, рисунок 6, В).

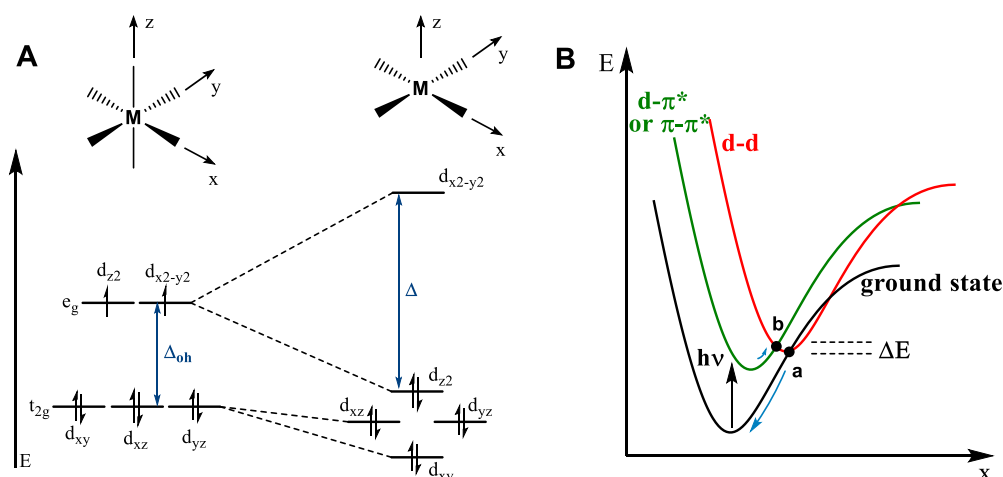


Рисунок 6. А. Расщепление d-орбиталей в плоско-квадратной геометрии [91]; В. Диаграммы потенциальной энергии основного состояния (черная), метал-центрированного (красная) и MLCT или π (зеленая линии) [5].

Если в качестве лигандов выступают сильные σ -доноры, энергия разрыхляющей орбитали $d_{x^2-y^2}$ возрастает, что увеличивает $\Delta E(dd^*)$ и делает металлоцентрированный переход недоступным по энергии. Одновременно энергия орбитали d_{z^2} повышается из-за наличия торообразной средней части этой орбитали в плоскости xy , в связи с чем d_{z^2} становится высшей занятой молекулярной орбиталью (HOMO) [91]. Сильные π -акцепторные лиганды уменьшают электронную плотность на металлическом центре, снижая энергию заселенных d-орбиталей, и увеличивают $\Delta E(dd^*)$. Таким образом, согласно описанной концепции, использование сильных σ -донорных и π -акцепторных лигандов (лигандов сильного поля с точки зрения теории поля лигандов) уменьшает вероятность безызлучательной релаксации и является многообещающим подходом для синтеза высокоэффективных люминофоров. Например, комплексы **R1** [Pt(bpy)Cl₂] и **R3** [Pt(tpy)Cl] не люминесцируют в растворе из-за очень быстрой дезактивации возбужденного состояния 3MLCT через низколежащее $d-d^*$ состояние [5]. Использование сильных σ -донорных лигандов, например ацетиленидов в комплексе **R2** ($\Phi_{em} = 0.50$) [45] и циклометаллированных лигандов в **R4** ($\Phi_{em} = 0.60$) [90], делает $d-d^*$ возбужденное состояние недоступным по энергии, а соединения оказываются яркими люминофорами в растворе (рисунок 7).

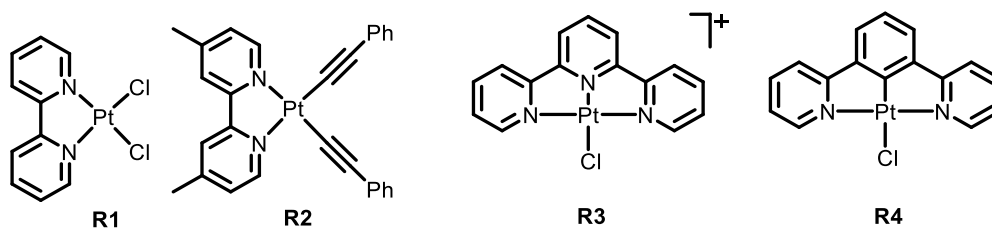


Рисунок 7. Структуры комплексов R1-R4.

Тем не менее подход «лигандов сильного поля» не является универсальным, и он недостаточен для успешного создания эффективных люминофоров [92]. Так например комплекс **R5** (рисунок 8) слабо люминесцирует в растворе при комнатной температуре ($\Phi = 0.025$) в отличие от своего изомера **R4** (рисунок 7), а соединение **R6**, формально содержащее три лиганда сильного поля, вообще не проявляет люминесценции при комнатной температуре [92]. Существует несколько точек зрения на причины неожиданно слабой люминесценции соединений **R5** и **R6** по сравнению с **R4**. Жесткая геометрия тридентатного лиганда приводит к удлинению связи Pt-C в случае **R5** по сравнению с аналогом **R4**. Это может уменьшать эффективность спин-орбитального взаимодействия и увеличивать вклад орбиталей металла в возбужденное состояние, что снижает константу излучательной релаксации [89,90]. Кроме того, тщательное теоретическое исследование методами DFT/TDDFT позволило установить [92], что при переходе из основного состояния (S_0) в возбужденное (T_1) комплексы **R5** и **R6** претерпевают значительные структурные искажения из-за вырождения высших занятых d-орбиталей, это приводит к увеличению константы безызлучательной релаксации k_{nr} и, следовательно, уменьшению эффективности излучения. Таким образом, не только тип лигандов и их электронные свойства должны быть приняты во внимание, но и строение целевого комплекса, и характеристики возбужденного состояния.

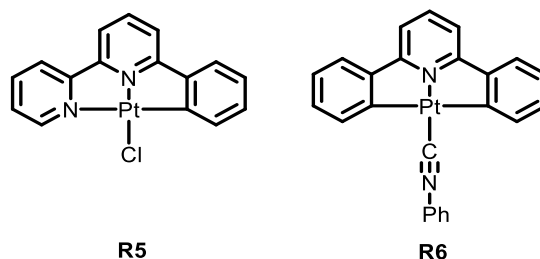


Рисунок 8. Структуры соединений **R5** и **R6**.

Итак, люминесценция комплексов платины(II), как правило, имеет триплетную природу, а граничные орбитали, ответственные за возбужденное состояние, локализуются преимущественно на лигандах. Несмотря на то, что некоторые стратегии достижения высокого квантового выхода комплексных соединений в ряде случаев эффективны (например, использование циклометаллированных лигандов сильного поля), универсального подхода к направленному синтезу эффективных люминофоров не существует, и только тщательный анализ ранее описанных аналогов вместе с квантово-химическими исследованиями для каждого конкретного случая позволяют прогнозировать эффективность излучения.

1.3. Настройка энергии люминесценции и возбуждения циклометаллированных комплексов

Среди всего разнообразия соединений платины(II) наиболее многообещающей является химия циклометаллированных соединений — комплексов, в которых атом металла связан с атомом углерода и включен в пяти- или шестичленный цикл [93,94]. Циклометаллированные лиганды за счет σ -донорного ароматического С-атома являются лигандами сильного поля, а комплексы с ними часто проявляют эффективную люминесценцию [5,35]. Энергию эмиссии и возбуждения таких комплексов можно варьировать в широких пределах во всем диапазоне видимого спектра и в ближней инфракрасной области [95].

Четыре — координационное число платины(II) — диктует возможные варианты строения циклометаллированных комплексов. Циклометаллированные лиганды могут координироваться как бидентатно, так и три- или тетрадентатно (Рисунок 9). При этом полидентатные лиганды могут содержать как один, так и несколько координированных ароматических атомов углерода (рисунок 9, структурные мотивы С и D: X, Y, Z или их комбинации обозначают ароматический атом углерода). Вспомогательные лиганды (рисунок 9, Z, L) могут быть как моно- (рисунок 9, структурные мотивы А и С), так и бидентатными (структурный мотив В) и иметь различную природу, быть как ионными, так и нейтральными.

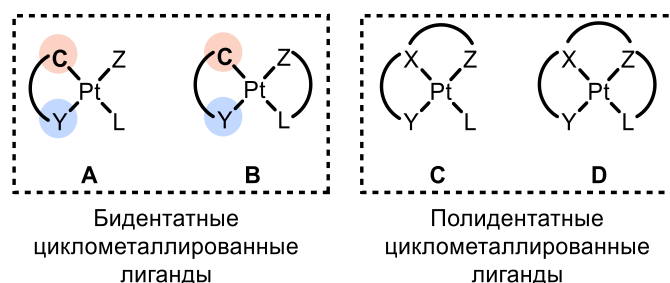


Рисунок 9. Схематические координационные мотивы комплексов Pt (II) [63].

Как было описано в разделе 1.2, фотофизические свойства циклометаллированных комплексов определяются природой лигандов. Излучательное возбужденное состояние может (а) иметь внутрелигандный характер ${}^3\text{IL}$, локализуясь преимущественно на циклометаллированном лиганде, (б) вовлекать орбитали других лигандов ${}^3\text{LLCT}$, а также (с) иметь вклад орбиталей металла ${}^3\text{MLCT}$. В первом случае, когда орбитали вспомогательных лигандов не участвуют в процессе эмиссии, фотофизические свойства могут быть настроены путем изменения циклометаллированного лиганда. Во второй ситуации следует учитывать влияние вспомогательных лигандов.

Влияние структуры циклометаллированного лиганда на фотофизические свойства удобно проследить, основываясь на анализе литературных данных по наиболее изученному типу циклометаллированных комплексов — соединений с общим структурным мотивом $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{O}^{\wedge}\text{O})]$, где $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ — циклометаллированный лиганд, а $\text{O}^{\wedge}\text{O}$ — β -дикетонатный лиганд. На основании DFT расчётов для комплекса с фенилпиридином и ацетилацетоном **R7** было показано [64], что соединения данного типа имеют смешанное ${}^3\text{MLCT}/{}^3\text{LLCT}[\pi-\pi^*]$ возбужденное состояние (рисунок 10), в котором HOMO локализовано на бета-дикетонате, металле и C-кольце циклометаллированного фрагмента, в то время как LUMO лежит в основном на N-кольце $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ -лиганда.

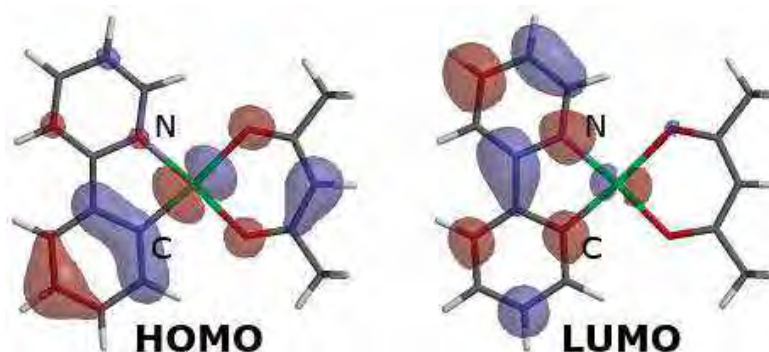


Рисунок 10. Граничные орбитали HOMO (слева) и LUMO (справа) комплекса **R7**, полученные методом DFT [64].

Экспериментальные данные (рисунок 11, таблица 1) показывают, что введение акцепторных заместителей в C-кольцо (**R8-R10**) [64], а также донорных заместителей в N-кольцо (**R16**) циклометаллированного фрагмента приводит к сдвигу полос возбуждения и люминесценции в синюю область. С некоторыми допущениями это можно объяснить уменьшением энергии HOMO в первом случае и увеличением энергии LUMO во втором случае соответственно. Замена пиридинового кольца сильными σ -донорами, таким как пиразол (**R23**) или N-гетероциклический карбен (**R24**), приводят к росту энергии LUMO, таким образом, разница энергий HOMO-LUMO возрастает, и полосы поглощения и люминесценции соединений сдвигаются в синюю область [96–98]. Введение донорных групп в C-кольцо (**R11, R12**) и акцепторных заместителей в N-кольцо (**R16**) оказывает противоположный эффект на энергию граничных орбиталей и приводит к уменьшению энергии возбуждения и люминесценции. Кроме того, расширение π -системы (**R15, R17-R20**), а так же введение поляризуемых гетероатомов в ароматическую систему, таких как кислород и сера (**R14, R15, R17, R18, R20**), понижает энергию LUMO и приводит к красному сдвигу спектральных полос [64,99].

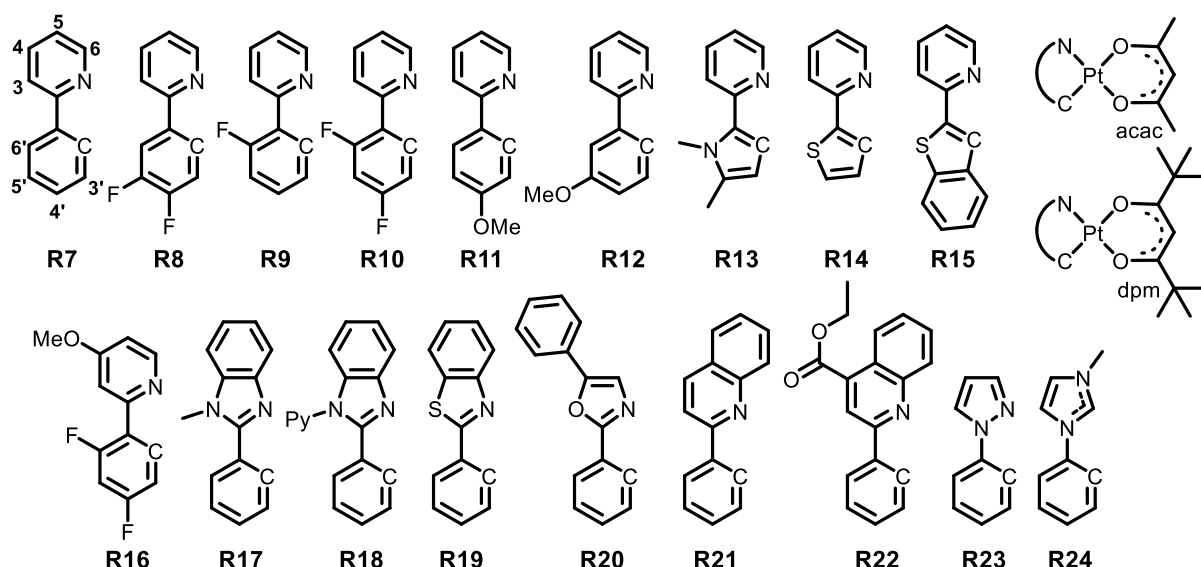


Рисунок 11. Структуры комплексов R7-R24.

Таблица 1. Фотофизические свойства комплексов Pt7-Pt24: обозначены длинноволновые максимумы поглощения $\lambda_{\text{погл}}$, максимумы люминесценции $\lambda_{\text{люм}}$, квантовые выходы Φ и времена жизни возбужденного состояния τ [64,96–99].

Комплекс	$\lambda_{\text{погл}}$, нм	$\lambda_{\text{люм}}$, нм	Φ , %	τ , нс	Растворитель, условия	Ссылка
R7 acac	386, 410 _{пл}	486 (480)	15	2.6 (9.0)	CH ₂ Cl ₂ , RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R7 dpm	381, 406, 430 _{пл}	(477)	-	(8.9)	гексан, КТ (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R8 acac	361, 400 _{пл}	484 (476)	22	3.0 (10.5)	CH ₂ Cl ₂ , КТ (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R9 dpm	363, 381, 410	476 (468)	6 (7.2)	<1	гексан, КТ (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R10 dpm/acac	358, 373, 394/ 321, 359, 390 _{пл}	466 (458)	2	<1 (8.1/9.1)	гексан/CH ₂ Cl ₂ , КТ (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R11 dpm	370, 398, 419	490 (480)	20	7.4 (13.9)	гексан, КТ (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R12 dpm	384, 426, 450	(525)	-	(13.3)	гексан, КТ (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R13 dpm	370, 460, 487	603 (580)	2	7.14 (16.1)	гексан, КТ (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R14 acac	460, 487	(550)	-	(20.4)	CH ₂ Cl ₂ , КТ (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R15 acac	414, 440	(600)	-	(11.3)	CH ₂ Cl ₂ , КТ (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R16 dpm	306, 349, 367	(438)	-	(7.0)	гексан, КТ (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R17 acac	312, 360, 400	487, 523	10	5.84	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[97]
R18 acac	313, 360, 401	494, 527	14	6.65	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[97]
R19 dpm	379, 401, 443	(530)	-	(7.7)	гексан, КТ (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R20 dpm	363, 386, 409	(538)	-	(6.8)	гексан, КТ (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R21 dpm	359, 422, 455	(555)	-	(10.3)	гексан, КТ (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R22 acac	300, 363, 427	639	-	0.331	in CHCl ₃ , КТ	[99]
R23 dpm	262, 320, 345	438 (416)	1.5	(8.3)	CH ₂ Cl ₂ , КТ (2-MeTHF, 77 K)	[96]
R24 acac	320*	416, 441, 464	7	-	2% PMMA	[98]

* — максимум полосы возбуждения.

Следует подчеркнуть, что положение заместителя в циклометаллированном лиганде существенно влияет на энергию граничных орбиталей. Например, введение донорной метокси-группы в четвертом положении С-кольца не оказывает влияния на энергию люминесценции (**R11**), а в пятом положении — приводит к значительному сдвигу эмиссии в красную область (**R12**, рисунок 11 и таблица 1). Результаты расчетов методом

DFT показывают, что углерод в 5'-положении фенильного кольца активно участвует в НОМО, при этом в 4'- и 6'-положениях расположены узлы (рисунок 10). Таким образом, ведение электронодонорной группы именно в пятое положение повышает энергию НОМО, что в свою очередь уменьшает энергию возбуждения и люминесценции.

Влияние вспомогательных лигандов также должно быть принято во внимание, так как природа люминесценции и локализация граничных орбиталей зависят от координационной сферы в целом. Помимо β -дикетонатов вместе с бидентатным циклометаллированным лигандом могут быть использованы различные другие донорные лиганды. Так, комплексы с пиколиновой кислотой и другими N^O-лигандами обычно обладают высокоэффективной структурированной эмиссией в растворе, например, комплекс **R25** проявляет зеленую эмиссию и высокий квантовый выход, 21% (рисунок 12, таблица 2) [100]. Согласно результатам расчетов DTF, возбужденное состояние имеет смешанный характер ${}^3\text{LLCT}/{}^3\text{MLCT}/{}^3\text{IL}$, когда НОМО локализована на атоме платины, атомах кислорода пиколиновой кислоты и фенильном фрагменте лиганда N^C, в то время как LUMO локализовано на пиридиновых фрагментах лигандов [101].

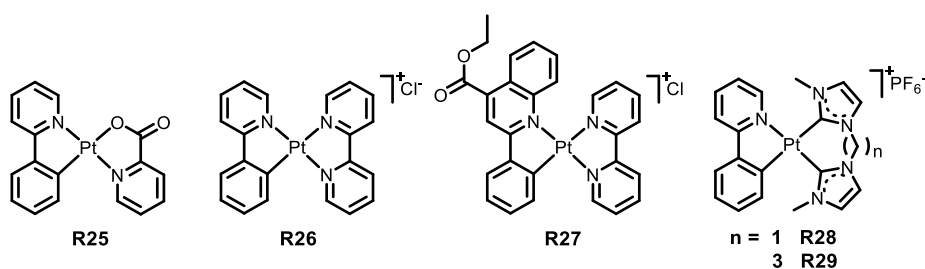


Рисунок 12. Структуры комплексов **R25-R29** с различными вспомогательными лигандами.

Таблица 2. Фотофизические свойства комплексов **R25-R29**: обозначены длинноволновые максимумы поглощения $\lambda_{\text{абс}}$, максимумы люминесценции $\lambda_{\text{люм}}$, квантовые выходы Φ и времена жизни возбужденного состояния τ .

Комплекс	$\lambda_{\text{погл}}$, нм	$\lambda_{\text{люм}}$, нм	Φ , %	τ , нс	Растворитель, условия	Ссылка
R25	263, 355, 410	493, 524 (485, 523, 633)	21	0.45 (1.8)	CH ₂ Cl ₂ , КТ (77 К)	[100]
R26	314, 368	490, 521	6	2.173	DMF, КТ	[102,103]
R27	368, 395, 448	630	-	0.155	MeCN, КТ	[99]
R28	231, 331, 365	488, 520, 550 _{пл}	5	1.4	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[104]
R29	230, 325, 360	477, 510, 539	53	27	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[104]

В качестве дополнительных лигандов могут быть использованы бипиридины. Как правило, комплексы с ними проявляют слабую люминесценцию в растворе при комнатной температуре, а спектр их люминесценции не имеет тонкой структуры, сдвинут в красную область, комплексы **R26-R27**, рисунок 12, таблица 2 с. Результаты DFT расчетов комплекса **R27** показывают, что соединения имеют смешанный характер излучательного состояния ${}^3\text{LLCT}[\pi(\text{C}^{\wedge}\text{N})-\pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{N})]/{}^3\text{IL}(\text{C}^{\wedge}\text{N})/{}^3\text{MLCT}$ (рисунок 13) [99].

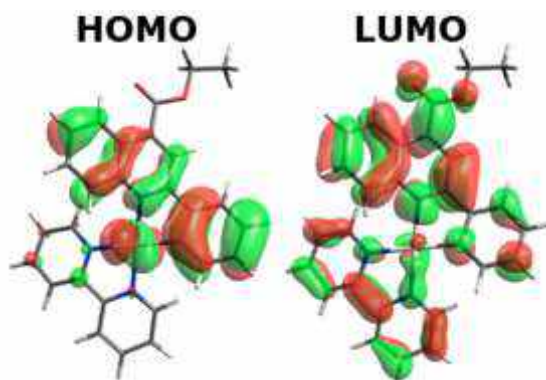


Рисунок 13. Граничные молекулярные орбитали (HOMO и LUMO) для комплекса R27 [99].

Кроме того, в качестве вспомогательных лигандов могут выступать бис-N-гетероциклические карбены (**R28** и **R29**, рисунок 12) [104]. Соединения обладают структурированной эмиссией с максимумом на ~520 нм, а их квантовый выход зависит от длины спейсера между двумя NHC-фрагментами: в случае метиленового спейсера он составляет всего 5%, для комплекса с пропиленовым спейсером — 53%. Расчеты DFT показывают, что триплетное излучательное состояние локализовано на циклометаллированном фрагменте и имеет преимущественно внутрелигандный характер с примесью орбиталей металла ${}^3\text{IL}[\pi(\text{фенил})-\pi^*(\text{пиридин})]{}^3\text{MLCT}$, и в отличие от дииминных лигандов, орбитали карбенов не вовлечены в граничные орбитали. Было показано, что подобно карбенам их электронные аналоги, фосфиновые лиганды, также не вносят вклад в возбужденное состояние [65,68,105].

Расширение ароматической системы циклометаллированного лиганда позволяет получить новые типы циклометаллирующих π -сопряженных тридентатных лигандов и соответствующих комплексов: $\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N}$, $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N}$ и $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C}$, некоторые из них были частично описаны в предыдущем разделе. Считается, что жесткая структура таких лигандов уменьшает вероятность безызлучательной колебательной релаксации, что приводит к увеличению эффективности люминесценции комплексов [5]. Несмотря на то, что некоторые соединения действительно обладают высокоэффективной люминесценцией [106], этот подход далеко не универсален. Наибольшим квантовым выходом люминесценции в растворе обладают $\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N}$ -комплексы (**R4**, **R30-R35**, рисунок 14, таблица 3) [90,106,107]. Тридентатная геометрия лиганда приводит к аномально короткой связи Pt-C и эффективному спин-орбитальному взаимодействию, что увеличивает вероятность триплетной люминесценции [5]. Возбужденное состояние хлоридных комплексов этого типа имеет внутрелигандную природу ${}^3\text{IL}(\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N})$ [92]. Для таких соединений применимы те же подходы к варьированию фотофизических свойств, которые были описаны для $\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}$ -комплексов: электроноакцепторные заместители в N-кольце (**R34**)

и электронодонорные группы в С-кольце (**R30**, **R31**), а также расширение π -системы [53] приводят к красному сдвигу полос возбуждения и люминесценции, а противоположные изменения структуры лиганда приводят к гипсохромному смещению полос возбуждения и испускания (**R32**, **R33**, рисунок 14, таблица 3).

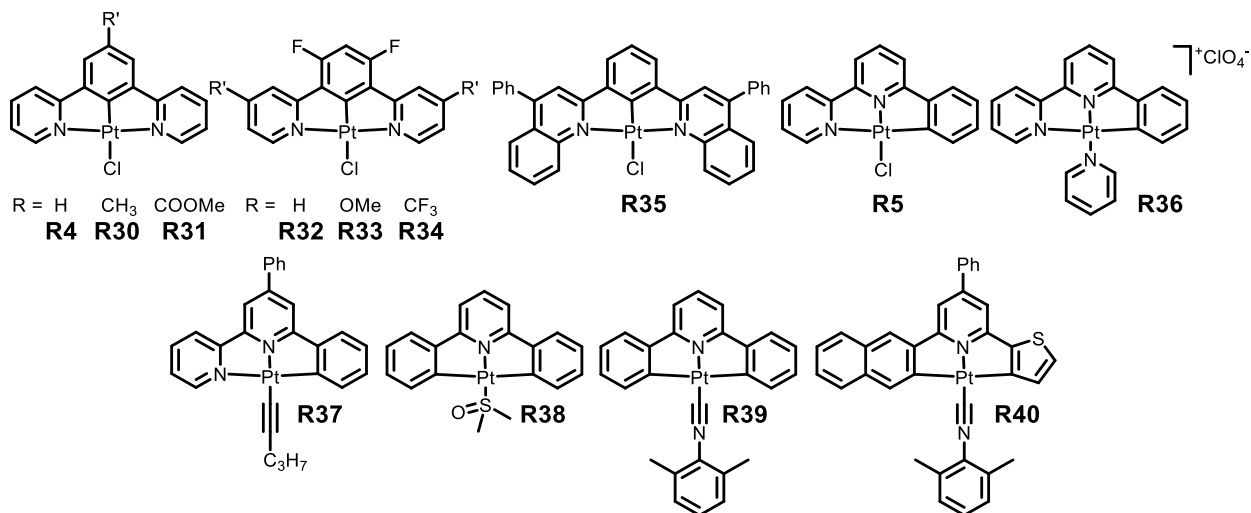


Рисунок 14. Структуры комплексов **R4**, **R5**, **R30-R40**.

Таблица 3. Фотофизические свойства комплексов **R4**, **R5**, **R30-R40**: обозначены длинноволновые максимумы поглощения $\lambda_{\text{абс}}$, максимумы люминесценции $\lambda_{\text{люм}}$, квантовые выходы Φ и времена жизни возбужденного состояния τ .

Комплекс	$\lambda_{\text{погл}}$, нм	$\lambda_{\text{люм}}$, нм	Φ , %	τ , нс	Растворитель, условия	Ссылка
R4	380, 401, 454сл, 485сл	491, 524, 562	60 (4)	7.2 (0.5)	CH ₂ Cl ₂ , КТ, дегаз. (аэр.)	[5]
R30	381, 412, 460сл, 495сл	505, 539, 578	68 (2.4)	7.8 (0.3)	CH ₂ Cl ₂ , КТ, дегаз. (аэр.)	[5]
R31	380, 397, 446сл, 478сл	481, 513	58 (6.7)	8.0 (0.6)	CH ₂ Cl ₂ , КТ, дегаз. (аэр.)	[5]
R32	334, 360, 374, 437сл, 467сл	472, 503, 535	85 (9)	7.9 (0.7)	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[107]
R33	290, 380	453	60	4.7	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[108]
R34	349, 383, 453сл, 485сл	496, 528	59 (21)	4.8 (1.7)	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[107]
R35	333, 353, 434	603	14	2.8	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[53]
R5	360, 430, 510сл	565	2.5	0.51	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[109]
R36	340, 355	494	5	0.18	ACN, КТ	[110]
R37	340, 370, 430, 455	589	2.5	0.102	ACN, КТ	[111]
R38	334, 346, 420сл	508, 545, 584	-	21	CH ₂ Cl ₂ , КТ (2-МеТНФ, 77К)	[112]
R39	350, 410сл, 440сл, 514сл	518	-	8.4	ACN, КТ (метанол/этанол 1:5 (v/v), 77 К)	[113]
R40	365, 404, 472сл	589	26	15.8	CH ₂ Cl ₂ , дегаз., КТ	[114]

N[^]N[^]C-комплексы на основе 6-фенил-2,2'-бипиридина демонстрируют слабую или умеренную люминесценцию и короткое время жизни возбужденного состояния. Это связывают с уменьшением спин-орбитального взаимодействия из-за удлинения связи

углерод-металл в такой тридентатной геометрии [5]. Хлоридный комплекс **R5** обладает умеренной эмиссией в растворе с максимумом на 565 нм, который слегка смещен в красную область по сравнению с комплексом **R4** [109]. Примечательно, что введение заместителей (-Ph, -PhOMe, -PhCl) в 4-е положение среднего пиридинового кольца практически не влияет на энергию излучения, максимумы излучения меняются в небольшом диапазоне 562-568 нм [109]. Хлоридный лиганд может быть заменен пиридином, что приводит к гипсохромному сдвигу эмиссии (**R36**) [110], а также ацетиленом, как в комплексе **R37**, который демонстрирует небольшой батохромный сдвиг [111]. Природа возбужденного состояния здесь определяется вспомогательным лигандом: хлоридные комплексы имеют лигандцентрированное возбужденное состояние ${}^3\text{IL}$ с небольшим вкладом орбиталей металла [115], тогда как комплексы с ацетиленидами обладают сольватохромизмом, что косвенно указывает на перенос заряда между лигандами, ${}^3\text{LLCT}$ [111].

$\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C}$ комплексы платины изучены гораздо меньше. Несмотря на то, что такие циклометаллированные лиганды являются лигандами сильного поля, комплексы с ними обычно не люминесцируют в растворе, что связывают с сильным искажением геометрии комплекса в возбужденном состоянии [92]. Например, комплекс **R38** с 2,6-дифенилпиридином и ДМСО [112] и его аналог с изонитрилом **R39** [113], люминесцируют только в твердом и замороженном состоянии (таблица 3). И только замещение фенила на тиофен позволяет получить люминесцентные комплексы [114] (**R40**, рисунок 14). Согласно расчетам такие соединения обладают ${}^3\text{IL}$ -излучающим возбужденным состоянием, локализованным преимущественно на циклометаллированном лиганде, с небольшой примесью ${}^3\text{MLCT}$ состояния [92,114].

Можно предположить, что бис-циклометаллированные комплексы, например **R41** (рисунок 15), будут обладать эффективной люминесценцией из-за присутствия двух лигандов сильного поля. В литературе, однако, можно найти информацию о фотофизических свойствах **R41** только в стеклообразном растворе при 77 К [116] (таблица 4). Замена фенилов на тиофены приводит к батохромному сдвигу эмиссии и увеличению квантового выхода, **R42** (рисунок 15, таблица 4) [116,117]. Соединения этого типа демонстрируют структурированную полосу люминесценции, связанную с лигандцентрированным возбужденным состоянием ${}^3\text{IL}$ [$\pi(\text{C-кольцо})-\pi^*(\text{пиридин})$] с примесью смеси ${}^3\text{MLCT}$ [117]. Стоит отметить, что в хлорированных органических растворителях, таких как дихлорметан, хлороформ, эти соединения легко подвергаются реакции фотоокислительного присоединения с образованием $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})_2(\text{Cl})(\text{R})]$, где (R = CH_2Cl или CHCl_2) [118].

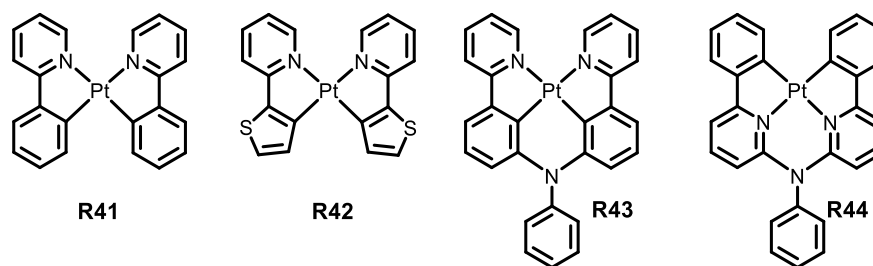


Рисунок 15. Структуры комплексов R41-R44.

Таблица 4. Фотофизические свойства комплексов R41-R44: обозначены длинноволновые максимумы поглощения $\lambda_{\text{абс}}$, максимумы люминесценции $\lambda_{\text{люм}}$, квантовые выходы Φ и времена жизни возбужденного состояния τ .

Комплекс	$\lambda_{\text{погл}}$, нм	$\lambda_{\text{люм}}$, нм	Φ , %	τ , нс	Растворитель, условия	Ссылка
R41	291, 402	(491)	-	(4.0)	MeCN, КТ (77 К)	[116]
R42	303, 418	578 (570)	30	2.2 (12)	MeCN, КТ (77 К)	[116]
R43	338, 409, 507	613 (594, 637)	14/<1	7.6	2-МеТНФ, КТ дегаз./аэр. (77 К)	[119]
R44	342, 384, 407	512, 548 (501, 539)	74/3	7.6	2-МеТНФ, КТ дегаз./аэр. (77 К)	[119]

Стабильные к окислительному присоединению комплексы можно получить с использованием конъюгированных бис-циклометаллированных лигандов, как показано на рисунке 15 [119]. Соединения **R43** и **R44** демонстрируют интенсивную люминесценцию в растворе при комнатной температуре. Полосы эмиссии комплексов смещены в красную область по сравнению с **R41**, что объясняется наличием электронодонорной аминогруппы. Излучательное возбужденное состояние таких соединений имеет внутрилигандную природу ^3LC с примесью $^3\text{MLCT}$ [119]. Как и в случае моноциклометаллированных комплексов, орбитали НОМО локализованы преимущественно на С-кольце, в то время как N-кольцо преимущественно задействовано в LUMO (рисунок 16).

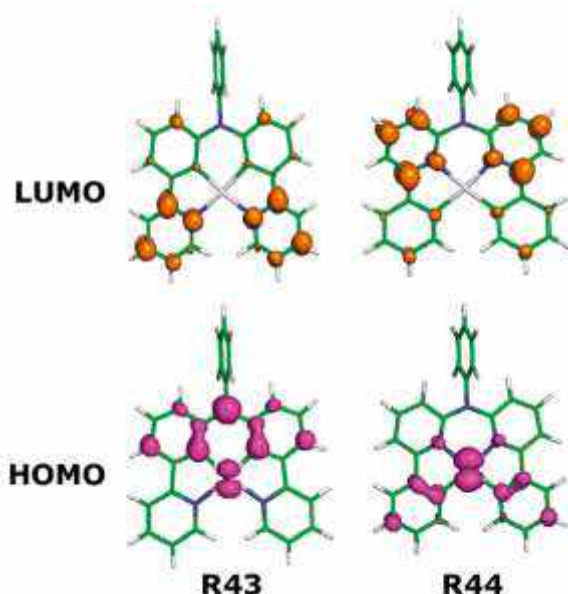


Рисунок 16. Граничные орбитали LUMO и HOMO комплексов R43 и R44, полученные методом DFT [119].

Описанные выше лиганды, например ацетилениды, N-гетероциклические карбены, ароматические азотистые гетероциклы, фенолы, могут быть скомбинированы в различных вариациях с циклометаллированным фрагментом, что позволяет получать богатое разнообразие люминесцентных комплексов. Можно упомянуть несколько примеров наиболее высокоэффективных люминофоров **R45-R51** [120–126]. Комплексы демонстрируют люминесценцию на 450-550 нм, высокие квантовые выходы до 90%, длительное время жизни возбужденного состояния (рисунок 17, таблица 5). Природа люминесценции внутрилигандная с небольшим вкладом орбиталей металла $^3IL/{}^3MLCT$, как правило, HOMO локализуется на циклометаллированных или других анионных лигандах, в то время как LUMO расположено преимущественно на азотсодержащих гетероциклах (рисунок 18).

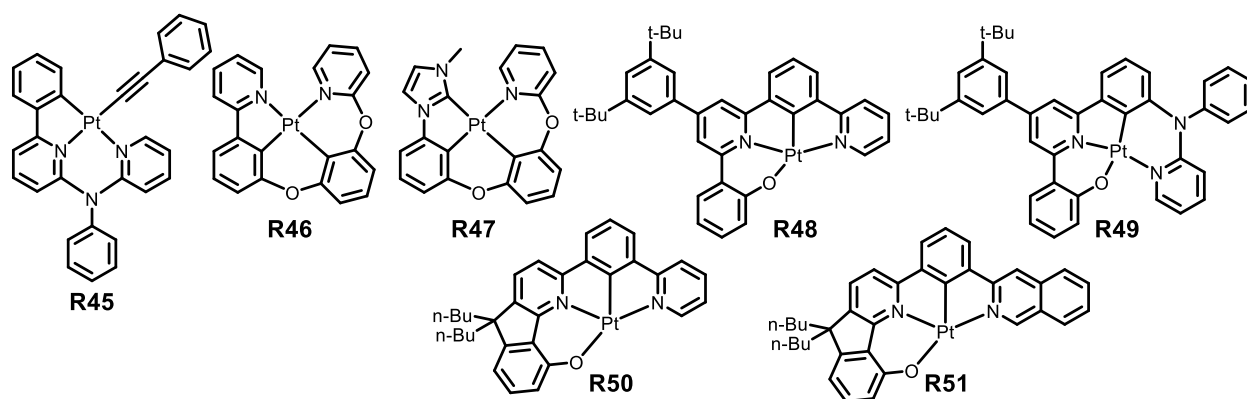


Рисунок 17. Структура комплексов R45-R51.

Таблица 5. Фотофизические свойства комплексов R45-R51: обозначены длинноволновые максимумы поглощения $\lambda_{\text{абс}}$, максимумы люминесценции $\lambda_{\text{люм}}$, квантовые выходы Φ и времена жизни возбужденного состояния τ .

Комплекс	$\lambda_{\text{погл}}$, нм	$\lambda_{\text{люм}}$, нм	Φ , %	τ , нс	Растворитель, условия	Ссылка
R45	332, 347, 378	495, 531	56	9.2	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[127]
R46	315, 378, 425 _{пл}	512	63 (97)	2.0 (4.5)	CH ₂ Cl ₂ , КТ (PMMA)	[121]
R47	345, 375	442	7 (58)	0.4 (2.5)	CH ₂ Cl ₂ , КТ (PMMA)	[122]
R48	284, 371, 426	503	73	4.7	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[125]
R49	330, 370 _{пл} , 450 _{пл} , 481 _{пл}	551	90	4.3	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[126]
R50	354, 390, 426	485, 517, 557	72	12.0	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[125]
R51	293, 364, 398	528, 568	74	25.5	CH ₂ Cl ₂ , КТ	[124]

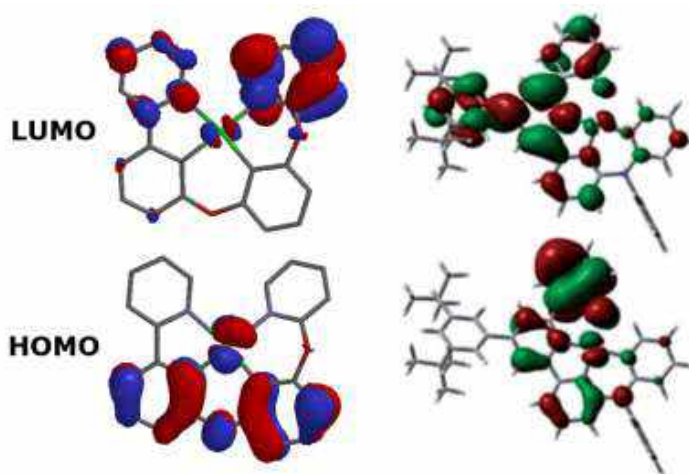


Рисунок 18. Граничные орбитали НОМО и LUMO комплексов R46 (слева) [121] и R49 (справа) [126], полученные методом DFT.

Подводя итог, можно подчеркнуть крайнее разнообразие известных циклометаллированных соединений платины(II). Комплексы обладают люминесценцией во всем диапазоне видимого спектра, а также в ближней инфракрасной области: от 400 нм до более 1000 нм. Фотофизические свойства соединений трудно достоверно предсказать до синтеза или, по крайней мере, до квантово-химических расчётов. Однако некоторые общие идеи могут быть приняты во внимание для направленного дизайна люминесцентных соединений с заданной энергией возбуждения и излучения. Важно понимать природу триплетного возбужденного состояния целевого соединения. В общем случае она может быть внутрелигандной ^3IL , с переносом заряда между лигандами $^3\text{LLCT}$ или их комбинацией с некоторым вкладом орбиталей металла $^3\text{MLCT}$. Сдвиг люминесценции в коротковолновую область спектра может быть достигнут за счет введения электроноакцепторных групп во фрагменты лигандов, дающих основной вклад в НОМО, а также электронодонорных групп во фрагменты, ответственные за LUMO. Красный сдвиг спектров поглощения и люминесценции реализуется, напротив, за счет введения

электроакцепторных заместителей во фрагменты, ответственные за LUMO, а также за счет расширения ароматической π -системы лигандов и введения более мягких и поляризуемых атомов в циклометаллированные лиганды.

Агрегация циклометаллированных комплексов платины(II)

При описании фотофизических свойств комплексов платины(II) нельзя не отметить одну особенность — склонность некоторых типов соединений к агрегации [4,128]. Поскольку комплексы платины(II) имеют плоско-квадратную геометрию, они могут связываться друг с другом за счет межмолекулярных взаимодействий π - π или металл-металл. При этом аксиальные $5d_{z^2}$ -орбитали металлов перекрываются, образуя пару связывающих $\sigma(\pi)$ и $\sigma(\pi^*)$ и разрыхляющих $\sigma^*(\pi)$ и $\sigma^*(\pi^*)$ орбиталей (рисунок 19, А). При фотовозбуждении таких агрегатов наиболее вероятным путем релаксации будет переход $d\sigma^* \rightarrow \sigma(\pi^*)$ ($^3\text{MMLCT}$) или $\sigma^*(\pi) \rightarrow \sigma(\pi^*)$ (формально $^3\text{LMMLCT}$). Разница по энергии НОМО-LUMO для агрегатов намного меньше по сравнению с мономерным соединением, что приводит к появлению сдвинутой в красную область неструктурированной полосы люминесценции (рисунок 19, В). Стоит отметить, что это межмолекулярное взаимодействие может происходить не только между молекулами основного состояния, но и между молекулой возбужденного состояния и молекулой основного состояния с образованием т. н. эксимеров.

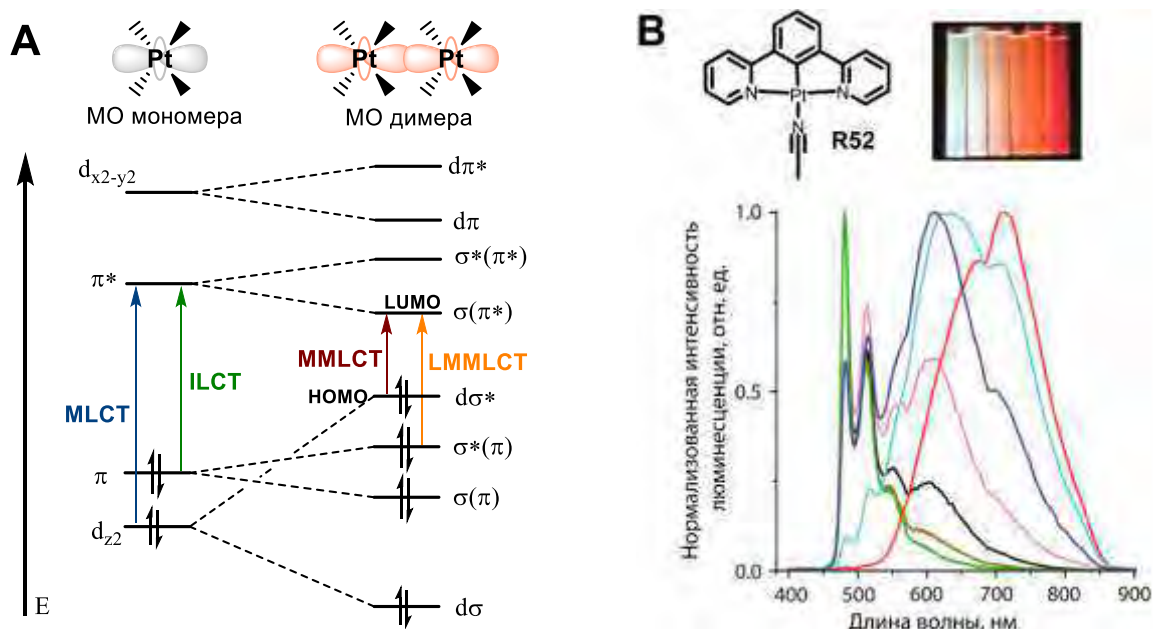


Рисунок 19. А. Диаграмма молекулярных орбиталей, образованных при межмолекулярном взаимодействии двух плоско-квадратных комплексов платины [128]. В. Структура комплекса R52 и его люминесценция в растворе при разной концентрации [70].

Агрегация может происходить как в твердом состоянии, так и в растворе. Данное явление проявляется для широкого ряда соединений платины(II) с плоскими

ароматическими сопряженными лигандами, например, для описанных выше $N^{\wedge}C^{\wedge}N$ - [70,129,130] и $N^{\wedge}N^{\wedge}C$ -комплексов [131]. Стоит отметить, что энергия люминесценции агрегатов сильно зависит от расстояния Pt-Pt [128,131]; типичное взаимодействие начинается с 3,5 Å. В контексте биоимиджинга явление агрегации может рассматриваться как нежелательное, так как приводит к уменьшению интенсивности собственной люминесценции комплекса, так и как полезное, так как за счет агрегации молекул можно добиваться батохромного сдвига полос возбуждения и люминесценции в ближнюю ИК область [4,128].

1.4. Применение комплексов платины(II) в биоимиджинге

Существует несколько подходов к использованию комплексов переходных металлов для биовизуализации [7]: (1) использование немодифицированных комплексов в качестве окрашивающих реагентов; (2) векторизация комплексов небольшими молекулами, а также белками и другими макромолекулами; (3) инкапсуляция комплексов в наночастицах, мицеллах и других биомиметических системах. Далее эти подходы будут подробно описаны.

1.4.1. Комплексы платины как красители для клеточного имиджинга

В литературе описан ряд соединений платины, которые использовались в качестве люминофоров для окрашивания клеток [2,3,32]. Клетки и ткани — это исключительно сложные системы, поэтому зачастую невозможно предсказать априори будет ли комплекс интернализироваться в клетку, и каким образом он будет распределяться внутри нее. Однако на основе экспериментальных данных, имеющихся на сегодняшний день, и знаний об отличительных особенностях органелл могут быть сформулированы основные подходы к дизайну селективных красителей. Рисунок 20 демонстрирует различные примеры люминесцентных соединений платины(II), использованных в клеточной микроскопии, и их локализацию в органеллах клетки. В целом, интернализация и внутриклеточное распределение зависят от заряда, размера, гидрофильности/липофильности и структуры лигандного окружения и комплекса [3,7].

При дизайне лигандного окружения комплексных соединений для селективного окрашивания клеточных компартментов следует учитывать их характерные особенности и свойства [32]. Так, структура соединения **R53** мимикрирует амфифильную природу клеточной мембраны, за счет чего селективно встраивается в неё [132]. Лизосомы, как пищеварительные органеллы, содержат раствор гидролитических ферментов в кислой

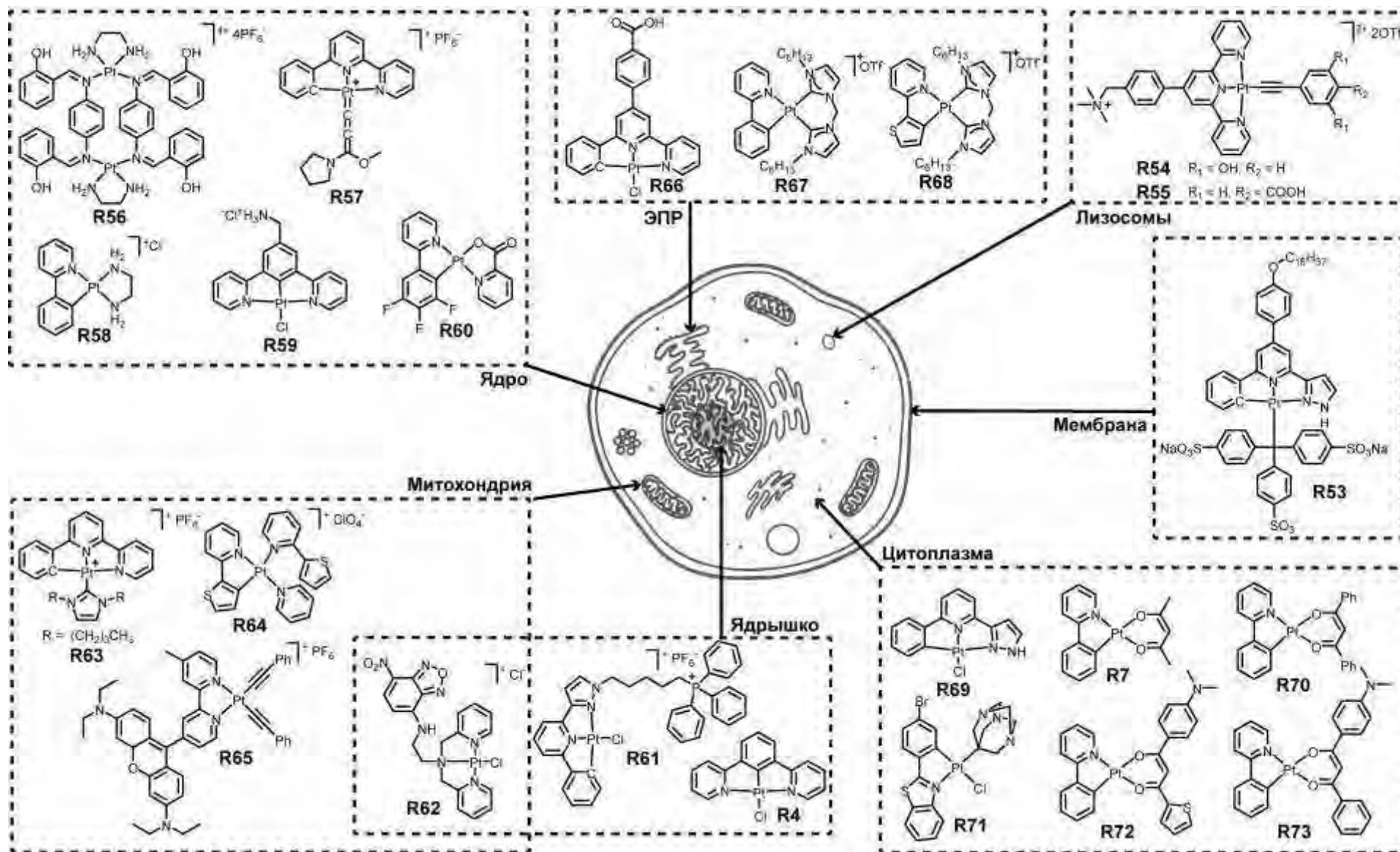


Рисунок 20. Локализация комплексных соединений платины в органеллах клетки.

среде (рН \approx 4.5). Поэтому селективные красители для лизосом должны обладать рН-зависимой люминесценцией или нести функциональные группы, протонирующиеся в кислой среде (**R54** и **R55**) [133,134]. В качестве реагентов для окрашивания ядер часто используются соединения, обладающие сродством к ДНК. Эти комплексы в основном представляют собой катионные плоские ароматические системы, которые либо связываются с отрицательно заряженной ДНК за счет электростатических сил, либо интеркалируют между азотистыми основаниями в двойную спираль ДНК, **R56-R60** [135–138]. Некоторые комплексы проявляют сродство к ядрышкам: **R4**, **R61** и **R62** [139–142]. Внешняя мембрана митохондрии из-за эффекта протонной накачки, вызванного окислительным фосфорилированием, обладает сильным отрицательным потенциалом, поэтому митохондриальные метки обычно представляют собой липофильные катионы: **R62-R65** [132,140,143,144]. Примечательно, что соединение **R62** одновременно окрашивает как митохондрии, так и ядрышки [140]. Ряд высоко липофильных комплексов **R66-R68** селективен к эндоплазматическому ретикулуму (ЭР) — органелле, выполняющей, в числе прочих, функции хранения таких гидрофобных соединений, как липиды и стероиды, и детоксикации [145,146]. Ряд соединений **R69-R73** относится авторами в разряд цитоплазматических красителей [69,147–149]. Однако важно отметить, что чаще всего эксперименты по локализации в таких случаях не проводились, и «окрашивание цитоплазмы» часто означает локализацию соединения в некоторой внутриклеточной области, которая не включает ядро [150].

Металлорганические соединения часто являются гидрофобными и не растворяются в воде или физиологических растворах. Однако использование небольшого количества органических растворителей, таких как ДМСО или ДМФА, позволяет получить метастабильный раствор в воде, чего иногда достаточно для окрашивания клеток. Кроме того, спирты и ДМСО могут быть использованы в качестве агентов для пермеабиллизации клеток, и в концентрации около 1% способствуют интернализации веществ через мембрану [3]. Таким образом, несмотря на то, что органические растворители могут применяться в экспериментах по клеточному биоимиджингу, их наличие нежелательно из-за влияния на свойства клеток, а в биоимиджинге многоклеточных организмов *in vivo* — недопустимо.

Важно также подчеркнуть, что картина окрашивания сильно зависит от типа клетки, ее состояния, статуса, среды, времени инкубации, концентрации красителя и т.д. И несмотря на то, что некоторые комплексы способны проникать через клеточную мембрану и селективно связываться с определенными клеточными компартментами, для большинства соединений сохраняются проблемы растворимости в воде и селективной локализации.

1.4.2. Конъюгация комплексных соединений с биомолекулами

Существует ряд общих подходов для конъюгации люминесцентных комплексов металлов с вектором или макромолекулой [7]. Они включают в себя: (1) ковалентное связывание с использованием классических методов молекулярной биохимии [151]; (2) координация биомолекул как лигандов непосредственно к металлоцентру; (3) нековалентное связывание с макромолекулами, например, с белками и ДНК.

1.4.2.1. Ковалентное связывание

Классические методы биоконъюгации, как правило, основаны на реакциях с аминогруппами (реакции a, b, c, рисунок 21), тиогруппами (реакции d, e, рисунок 21) субстрата [152,153], кроме того в настоящее время подходы «клик-химии» становятся все более популярными (реакция f, рисунок 21) [154]. Данные подходы широко используются в химии противоопухолевых препаратов платины [155] и для векторизации люминесцентных соединений других металлов, таких как иридий и рутений [153].

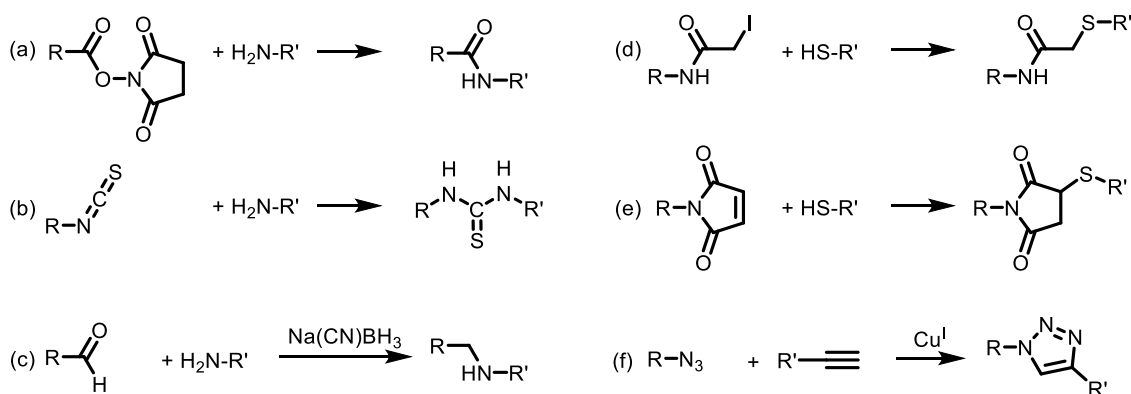


Рисунок 21. Классические реакции конъюгации, где в роли **R** может выступать люминесцентный металлокомплекс, а **R'** – это вектор или макромолекула [153].

Вышеописанные подходы, тем не менее, пока не нашли широкого применения в химии люминесцентных соединений платины. Известно только небольшое количество примеров. Так, терпиридиновые комплексы, содержащие изотиоцианатные **R74** и йодацетамидные группы **R75** (рисунок 22), использовали для синтеза люминесцентных конъюгатов с человеческим сывороточным альбумином (HSA) [156]. Порфириновые комплексы платины **R76** и **R77** с N-сукцинимидными группами [157,158] и **R78** с изотиоцианатной группой [159] использовали для ковалентного меченья ДНК, авидина, стрептавидина и антител.

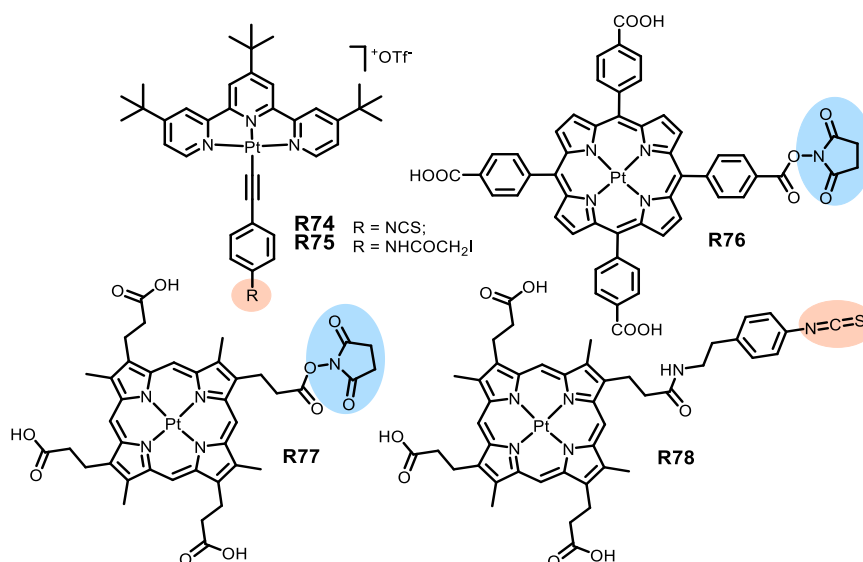


Рисунок 22. Структуры комплексов R74-R78.

В контексте реакций комплексных соединений с биомолекулами стоит упомянуть интересный пример высокоселективного хемосенсора на цистеин и гомоцистеин, комплекс **R79** [46]. Бис-ацетиленидный дииминный комплекс, содержащий альдегидные группы, легко вступает в реакцию с цистеином или гомоцистеином (рисунок 23, А). Реакция сопровождается значительным изменением фотофизических свойств: спектр люминесценции смещается в красную область на ~ 50 нм (рисунок 23, Б).

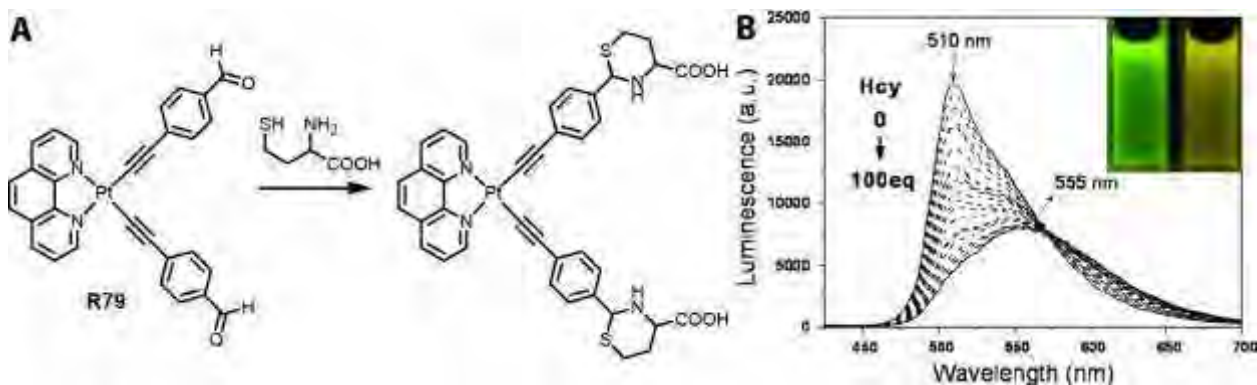


Рисунок 23. А. Реакция комплекса **R79** с гомоцистеином; В. Изменение спектра люминесценции комплекса **R79** при добавлении гомоцистеина (Hcy) в смеси ацетонитрил/вода ($\lambda_{\text{возб}} = 365$ нм) [46].

1.4.2.2. Координация биомолекул к металлоцентру

Биомолекулы могут выступать в качестве лиганда для металлоцентра [152]. Для такой мягкой кислоты Льюиса, как платина(II), подходят только мягкие основания Льюиса. Например, атом азота имидазола в гистидине (реакция g, рисунок 24) и атом серы в цистеине (реакция h, рисунок 24) использовались в качестве координирующихся центров.



Рисунок 24. Реакция конъюгации биомолекулы (R) к металлоцентру комплекса (M) [153].

Конъюгация через имидазол была исследована для люминесцентных соединений иридия [10,160] и рутения [161], которые использовались в качестве сенсоров на гистидинсодержащие белки и в качестве белковых красителей для гель-электрофореза. Относительно химии платины в литературе [162–165] сообщается, что циклометаллированные сольватные комплексы Pt(II) способны связываться с имидазолом, гистидином, гистамином и с бета-амилоидными пептидами, однако фотофизические свойства таких аддуктов не исследовали (рисунок 25). Единственный пример люминесцентного соединения на сегодняшний день — это ацетонитрильный комплекс **R81**, который изменяет люминесцентные свойства при взаимодействии с гистамином [166] (рисунок 25).

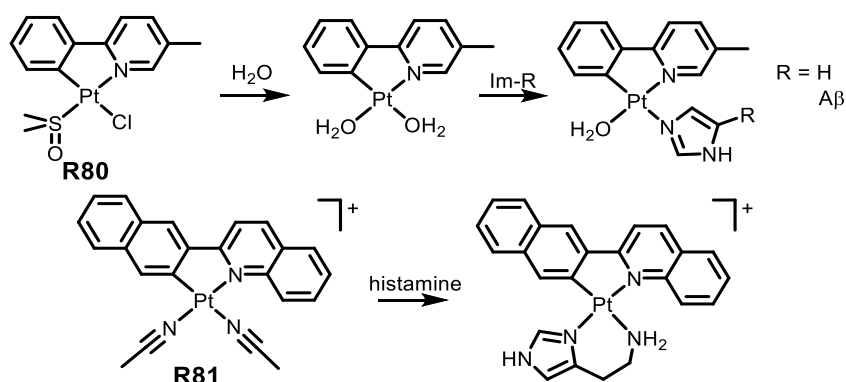


Рисунок 25. Сверху: реакция комплекса **R80** с имидазол-содержащими молекулами [163]; снизу: реакция комплекса **R81** с гистамином [166].

Реакция тиолсодержащих молекул с комплексами металлов для конъюгации упоминается в литературе редко, в основном в контексте синтеза пептидов. Например, в работе [167] был продемонстрирован синтез циклических пептидов, содержащих терпиридиновые платиновые фрагменты (**R82**, рисунок 26), а в публикации [168] описан синтез люминесцентных амфифильных сополипептидов, ковалентно связанных с комплексом платины (**R83**, рисунок 26).

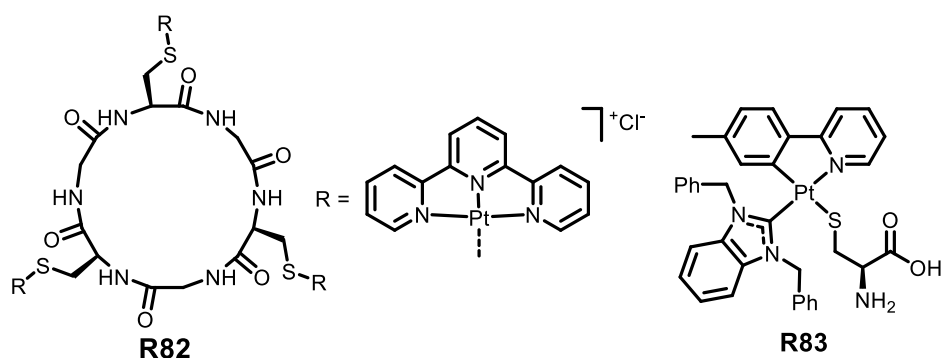


Рисунок 26. Структура циклического пептида R82 [167] и комплекса R83 [168].

1.4.2.3. Нековалентная конъюгация

Нековалентная конъюгация — это связывание молекул за счет Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий, а именно гидрофобных взаимодействий, π - π -взаимодействий, а также за счет пространственной комплементарности (принцип «замка и ключа»).

а) Гидрофобное связывание с белками

Металлорганические соединения обычно обладают высокой гидрофобностью за счет объемных органических лигандов, окружающих атом металла, и нередко такие соединения оказываются не растворимыми в воде. Это является существенным препятствием для применения КПМ в биовизуализации. Между тем известно, что один из механизмов транспортировки гидрофобных соединений в клетку основан на их нековалентном связывании с гидрофобными карманами некоторых белков. Например, человеческий сывороточный альбумин (HSA) или бычий сывороточный альбумин (BSA) служат трансмембранными переносчиками жирорастворимых витаминов и стероидных гормонов, билирубина, гематина и длинноцепочечных жирных кислот [169]. Известно, что сывороточные альбумины имеют два гидрофобных компартамента (I и II) в поддоменах ПА и ША (рисунок 27) [170]. Было показано, что альбумины неспецифично связываются с рядом комплексов переходных металлов [7] и металлоорганических кластеров [171]. Конъюгирование КПМ с альбумином улучшает растворимость люминесцентных соединений в воде и облегчает прохождение через клеточную мембрану [15].

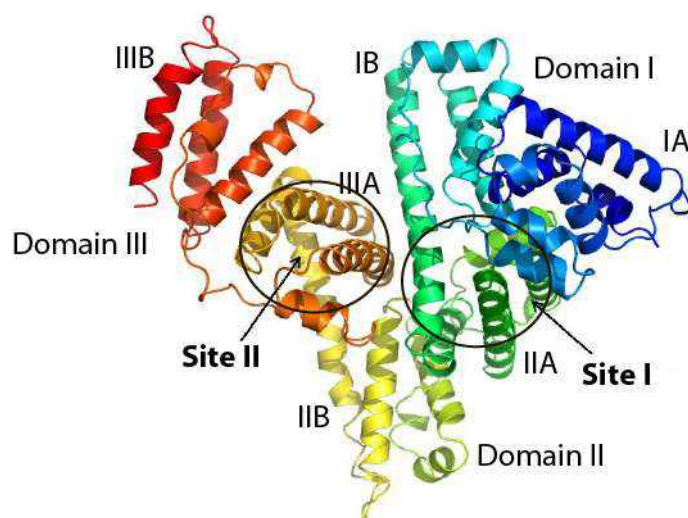


Рисунок 27. Структура HSA с обозначением доменов [170].

В литературе описан ряд комплексов платины, способных связываться нековалентно с альбумином. Примечательно, что нековалентное конъюгирование с белками часто приводит к повышению интенсивности эмиссии комплексных соединений. Например, циклометаллированный комплекс платины **R84** увеличивает интенсивность люминесценции в конъюгате в 10 раз [172], хлоридный комплекс **R88** с N[^]N[^]C циклометаллированным лигандом [146] и N[^]N[^]N-комплекс **R86** [173] демонстрируют 26-и и 10-и кратное увеличение эффективности эмиссии соответственно, а дифосфиновый комплекс платины **R87** увеличивает люминесценцию приблизительно в 15 раз [174] (рисунок 28). Этот эффект объясняется жестким окружением комплекса внутри белкового кармана, которое подавляет безызлучательную колебательную релаксацию возбужденного состояния комплекса. Мониторинг собственной люминесценции белка, а также расчеты методом молекулярной динамики позволяют определить локализацию комплекса в конъюгате. Так, было показано, что комплексы **R85** [174] и **R87** [175] взаимодействуют с сайтом связывания I.

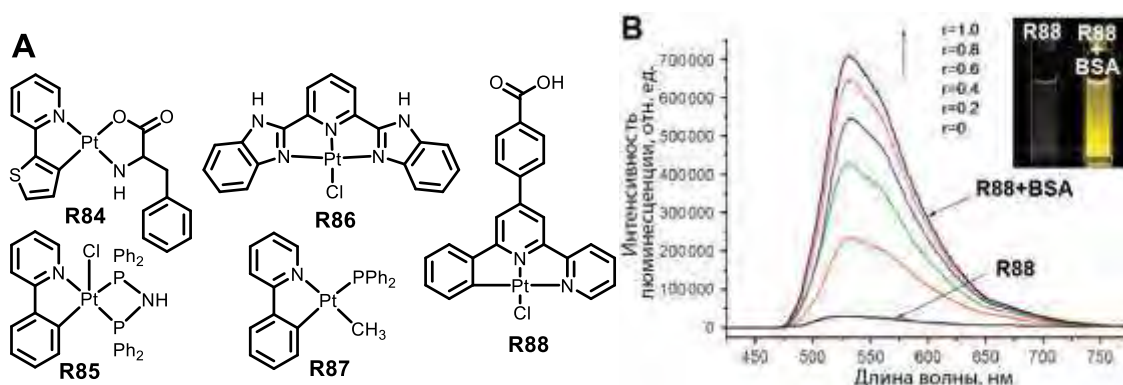


Рисунок 28. А. Структуры комплексов R84-R88. В. Изменение люминесценции комплекса R88 при добавлении BSA, фосфатный буферный раствор, 25°C [146].

б) Сайт-специфическое связывание

Различные биологические механизмы специфического связывания могут быть использованы для селективной конъюгации с белками. Существует множество примеров комплексов иридия, рутения и других переходных металлов, несущих определенные группы для дальнейшего селективного связывания с соответствующими белками [7,176]. Например, их аффинность основана на таких взаимодействиях, как: биотин – авидин [177], эстрадиол – эстрогенный рецептор α (ER α) [178–181], индол – индол-связывающие белки [182,183] и т.д.

Для платины, однако, эти подходы еще мало исследованы. Существует всего несколько примеров биотинилированных и эстрадиолсодержащих соединений для терапии рака [33]. Заслуживает упоминания люминесцентное соединение платины **R89** [184], которое способно специфически связываться с гидролазой серина (рисунок 29). Это сайт-специфическое связывание происходит благодаря фосфатной группе, известной как ингибитор гидролазы серина.

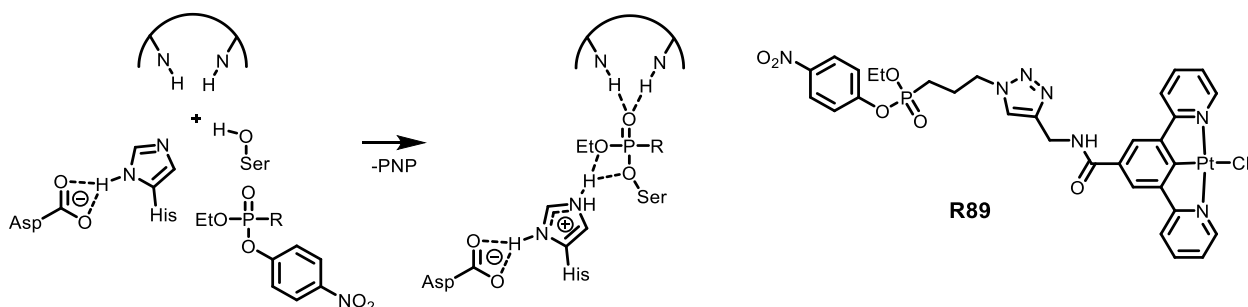


Рисунок 29. Механизм связывания фосфатной группы с гидролазой серина (PNP = 4-нитрофенолят анион) и структура комплекса R89 [184].

в) Связывание с ДНК

Соединения платины для противоопухолевой терапии хорошо известны как реагенты, связывающие дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) [8,185]. Цитостатическое поведение цисплатина и его аналогов основано на реакции комплекса с ДНК и замещении лабильных лигандов азотистыми основаниями ДНК [33]. Комплексы платины(II) с плоскими полиароматическими лигандами способны интеркалировать в ДНК, т.е. встраиваться между азотистыми основаниями ДНК (рисунок 30) [186,187].

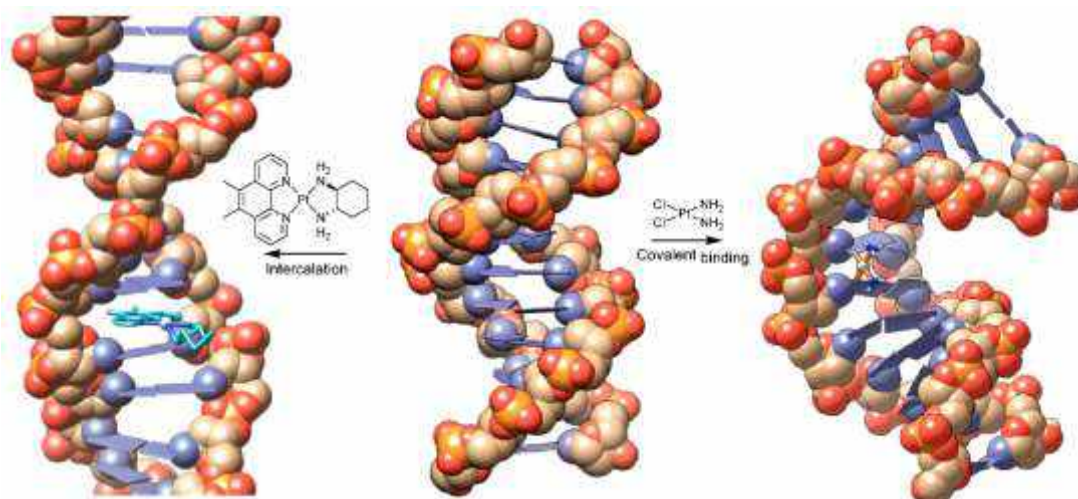


Рисунок 30. Взаимодействие платиновых комплексов с ДНК: справа связывание цисплатина с азотистыми основаниями (справа), и интеркаляция $[\text{Pt}(5,6\text{-диметилфенантролин})(1S,2S\text{-диаминоциклогексана})]^{2+}$ в структуру ДНК (слева) [34].

Соединения **R90** [188], **R91** [189], **R92** [190] и **R93** [191] демонстрируют связывание с ДНК (рисунок 31), что определяет характер локализации данных соединений в клетках. Например, комплекс **R60** уже упоминался в предыдущем разделе как селективный краситель ядер [138]. А соединение **R93** взаимодействует с ДНК, однако не интернализуется в живую клетку, и может использоваться в качестве красителя только для фиксированных клеток или для окрашивания ДНК в гель-электрофорезе [191].

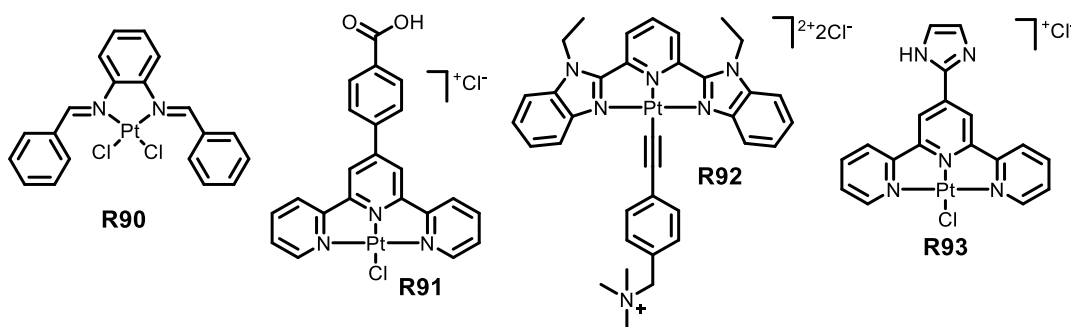


Рисунок 31. Структура комплексов **R90-R93**.

Комплексы платины часто демонстрируют изменения фотофизических свойств при связывании с ДНК [192]. Увеличение люминесценции в присутствии ДНК можно объяснить подавлением безызлучательных каналов релаксации при интеркаляции в жесткую структуру ДНК, а также защитой хромофора от тушения триплетным кислородом. Не так давно был описан селективный сенсор на ошибочно спаренные нуклеотидные последовательности ДНК [193]. Комплекс **R94**, несущий объемные лиганды (рисунок 32, А), встраивается в ошибочно спаренный СС сайт олигонуклеотида (рисунок 32, В), что сопровождается 14-и кратным увеличением интенсивности эмиссии комплекса в аэрированном растворе по сравнению со смесью, содержащей правильную нуклеотидную последовательность ДНК (рисунок 32, С). Данный эффект проявляется за счет

эффективного экранирования комплекса от тушения триплетным кислородом в интеркалированном состоянии.

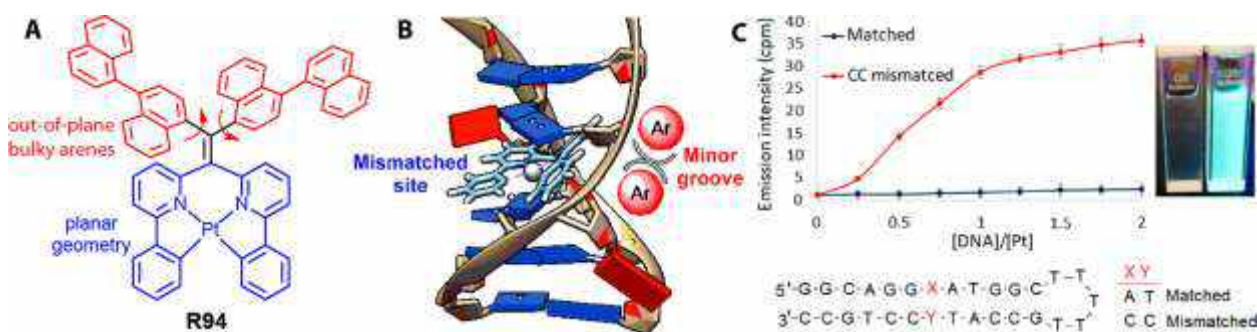


Рисунок 32. А. Структура комплекса R94; В. Предложенная модель связывания комплекса R94 и ошибочно спаренной ДНК (mismatched); С. Изменение интенсивности люминесценции комплекса R94 на 525 нм в присутствии нормальной (matched) и СС-ошибочно спаренной ДНК (mismatched, последовательность олигонуклеотида указана на рисунке) [193].

1.4.3. Стратегии инкапсулирования комплексов в наночастицах

Для достижения водорастворимости и биосовместимости люминесцентных зондов, а также защиты люминесцентного центра от влияния среды используется ряд подходов инкапсулирования комплексов: создание наночастиц, мицелл и других систем. Например, для доставки люминофоров через клеточную мембрану применяют частицы мезопористого диоксида кремния (R95, рисунок 33) [194], известно что подобные частицы локализуются в эндосомах [195]. Кроме этого, платиновый комплекс может представлять собой амфифильный координационный полимер R96 [196], или являться ядром дендримерной структуры R97 [197]. Комплекс платины также может быть окружен полимерной оболочкой, например, R98 был инкапсулирован в полистирольные частицы [198], а комплекс R97 — в латексную микросферу [197], или заключен в мицеллы, как порфириновый комплекс R99 (рисунок 33) [199]. Стоит также отметить, что исследователи уделяют мало внимания биосовместимости и токсичности данных систем, а также рассмотрению вопросов их последующего выведения из клеток или живых организмов. Поэтому, малые и стабильные люминесцентные молекулы, а также их конъюгаты с белками и пептидами кажутся более безопасными и перспективными для биоимиджинга *in vivo*.

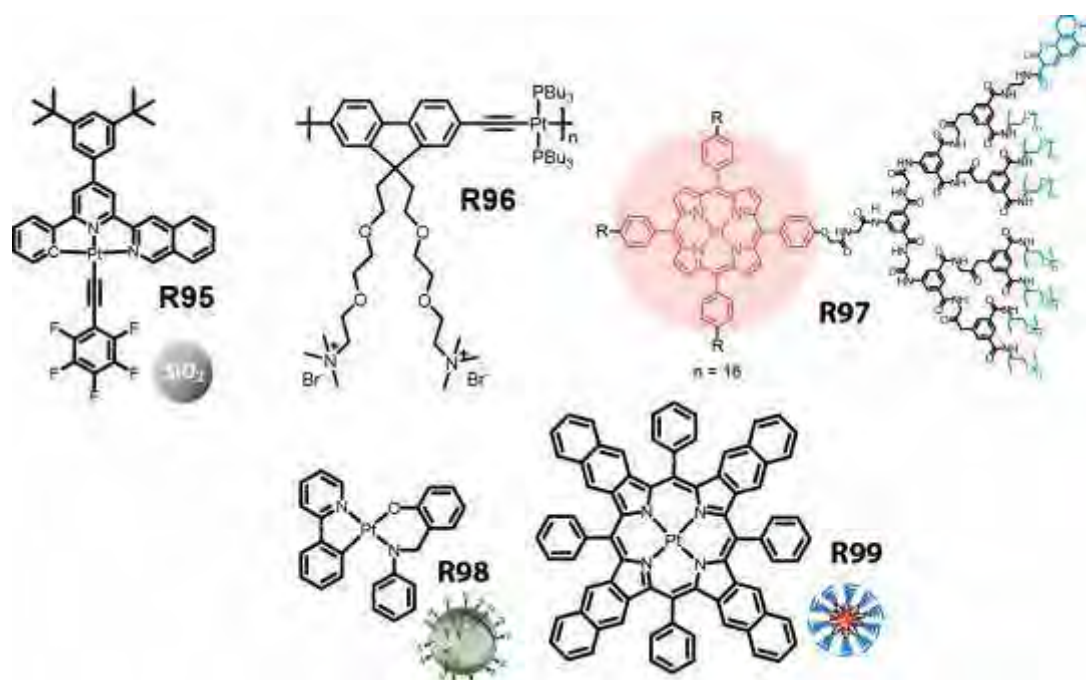


Рисунок 33. Дизайн люминесцентных наночастиц на основе комплексных соединений платины(II).

Завершая обзор литературы и обобщая вышесказанное, можно сделать следующие выводы:

1. Химия комплексных соединений платины(II) является крайне перспективной областью исследования в контексте создания люминесцентных меток для визуализации биологических объектов. Среди всего многообразия комплексов особое место занимают циклометаллированные металлорганические соединения платины, которые, как правило, проявляют эффективную эмиссию, и стабильны в растворе к лигандной диссоциации. Кроме того, энергию люминесценции таких соединений можно варьировать в широком диапазоне — практически во всей видимой области спектра.

2. Для настройки энергий люминесценции и возбуждения циклометаллированных комплексов платины необходимо иметь представление о природе возбужденного состояния и локализации граничных орбиталей. Батохромный сдвиг полос возбуждения и люминесценции циклометаллированных комплексов можно осуществить за счет (1) введения электроноакцепторных групп в N-кольцо лиганда, которое обычно вовлечено в LUMO, (2) донорных групп в C-кольцо, которое, как правило, вносит основной вклад в HOMO, (3) за счет введения поляризуемых гетероатомов и (4) расширения ароматической системы циклометаллированного лиганда.

3. Несмотря на то, что существуют некоторые эмпирические стратегии по синтезу высокоэффективных люминофоров, например, описанный выше подход введения лигандов

сильного поля в координационную сферу комплексов, предсказать квантовые выходы люминесценции априори все еще невозможно.

4. Одним из недостатков металлоорганических люминофоров является их гидрофобность, соответственно, нерастворимость в воде и физиологических растворах. Из-за этого для окрашивания клеток такими соединениями используют органические растворители, например, ДМСО, ДМФА и спирты, которые могут негативно влиять на состояние и жизнеспособность клеток, а также принудительно увеличивать проницаемость клеточной мембраны. Более того, применение этих растворителей для *in vivo* экспериментов принципиально невозможно. Следовательно, остро стоит необходимость разработки подходов к синтезу водорастворимых, нетоксичных и биосовместимых люминофоров, способных интернализироваться в клетки.

5. Ковалентная конъюгация люминесцентных циклометаллированных комплексов платины(II) с биомолекулами изучена скудно, несмотря на высокий потенциал применения таких соединений в биоимиджинге.

Таким образом, на основании вышесказанного была сформулирована цель диссертационной работы: создание триплетных люминофоров на основе комплексных соединений платины(II) с заданными фотофизическими и физико-химическими свойствами для использования в биоимиджинге. В качестве объектов исследования были выбраны циклометаллированные комплексы платины(II). За счет варьирования лигандного окружения, а именно циклометаллированного фрагмента, осуществлялась настройка люминесцентных свойств, а изменение структуры дополнительных лигандов позволило добиться растворимости в воде и конъюгирования люминесцентных комплексов с биомолекулами.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Используемые реагенты и оборудование

2-Фенилпиридин (Hppu), 7,8-бензохиолин (Hbzq), метил 2-фенилхиолин-4-карбоксилат (Hqph), 2,2'-бипиридин (bpy), 1,10-фенантролин (phen), имидазол (Im), трис-(пентафторфенил)-фосфин, трис-(4-фторфенил)-фосфин, 4-(дифенилфосфино)бензойная кислота, трифенилфосфин, три(о-толил)фосфин, трис (4-метоксифенил)фосфин, трициклогексилфосфин, 1,3,5-триаза-7-фосфаадамтан, фенилацетилен, K_2PtCl_4 , $IrCl_3 \cdot 6H_2O$ были закуплены в Sigma-Aldrich (США) и Alfa Aesar (Великобритания) и использованы без дополнительной очистки. Натриевая соль 1,2-бис(ди-4-сульфонатофенилфосфино)бензола была приобретена в Strem Chemicals (США). Человеческий сывороточный альбумин (HSA) и убиквитин были приобретены у Sigma-Aldrich (США). Все соли и кислоты, использованные для приготовления буферных растворов, были произведены компанией «Вектон» (Россия) и имели аналитическую чистоту. Дихлорметан очищали и перегоняли по стандартной методике [200]. Вода была очищена с использованием системы Simplicity Merck Millipore (вода первого типа). Циклометаллирующие лиганды $N^{\wedge}CH$: 2-(бензофуран-3-ил)пиридин (Hbfp), 2-(бензотиофен-3-ил)пиридин (Hbtp) и 2-добензотиенилпиридин (Hdbtp), были получены по реакции Сузуки [201,202]. Соли имидазола [203–205] и комплексы Ag(I) с N-гетероциклическими карбенами [206] были получены согласно известным методикам. Платиновые прекурсоры $[Pt(C^{\wedge}N)(DMCO)Cl]$ [83], комплексы **13** [14], **17** [207] и **24** [208] были синтезированы с использованием модифицированных литературных методик.

1H , 1H - 1H COSY и ^{31}P спектры ЯМР регистрировались на приборах Bruker Avance III (400 МГц) и Bruker Avance III (500 МГц) (Bruker, Германия). Масс-спектры с электроспрей ионизацией (ЭСИ) были измерены на приборах MaXis и Bruker micrOTOF 10223 (Bruker, Германия) с использованием метанола и дихлорметана в качестве растворителей. Элементный анализ проводился в аналитической лаборатории Университета Восточной Финляндии с использованием CHNS-анализатора vario MICRO cube (Elementar, Германия). Полное отнесение сигналов протонных спектров ЯМР, сделанное на основании 1H - 1H COSY спектров, приведено в Приложении, рисунки 79, 80, 82, 84-86, 90-95, 97-99. Результаты ЭСИ-масс спектрометрии представлены в Приложении на рисунках 81, 83, 87-89.

2.2. Синтез и характеристика лигандов, комплексов и конъюгатов

Синтез комплекса [Pt(dbtpy)(DMSO)Cl]: В колбу Шленка поместили раствор K_2PtCl_4 (300 мг, 0.723 ммоль) в воде (4 мл) и раствор $Hdbtpy$ (378 мг, 1.445 ммоль) в 2-этоксигэтанол (10 мл). Смесь, дегазированная методом заморозки-откачки, перемешивалась 24 часа при 85°C в атмосфере азота. Желтый раствор был охлажден до комнатной температуры после чего 60 мл воды было добавлено к реакционной смеси. Образовавшийся желтый осадок был отделен и промыт водой (20 мл), метанолом (20 мл) и затем растворен в диметилсульфоксиде (10 мл) при нагревании до 90°C. После чего к смеси было добавлено 20 мл воды, и целевой продукт был экстрагирован небольшими порциями дихлорметана (6×10 мл). Органические фракции были объединены и промыты водой (3×20 мл). Дихлорметановая фракция была отделена, высушена над безводным сульфатом натрия. Целевое соединение в виде желтых кристаллов было получено после перекристаллизации из смеси дихлорметан/метанол. Выход: 305 мг, 74%. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$, 298 К): $\delta = 9.72$ (дд уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{H-N} = 5.8$ Гц, $^4J_{H-N} = 0.9$ Гц, 1H), 8.56 ($^3J_{H-N} = 8.4$ Гц, 1H), 8.41–8.37 (м, 2H), 8.33 (д, $^3J_{H-N} = 7.8$ Гц, 1H), 8.22 (д, $^3J_{H-N} = 8.4$ Гц, 1H), 8.08 (м, 1H), 7.65 (тд, $^3J_{H-N} = 6.0$, 5.8 Гц $^4J_{H-N} = 1.2$ Гц, 1H), 7.56 (м, 2H) мд. Вычислено для $C_{19}H_{16}PtClOS_2N$ (%): C 40.11; H 2.83; N 2.46; S 11.27. Найдено: C 40.08; H 2.88; N 2.44; S 11.16.

Синтез 2-(3-бензотиенил)пиридин (Hbtpy): В колбу шленка были помещены бензотиен-3-ил борная кислота (1.0 г, 0.562 ммоль), 2-бромпиридин (1.36 г, 0.861 ммоль), дегазированный 1,2-диметоксиэтан (75 мл), дегазированный раствор K_2CO_3 (0.83 г, 0.6 ммоль) в воде (25 мл), а также $Pd(PPh_3)_4$ (50 мг, 0.043 ммоль). Реакционная смесь перемешивалась 16 часов при 100°C. Продукт был экстрагирован хлороформом (2×50 мл). Органическая фракция была высушена над Na_2SO_4 , растворитель был удален. Продукт был очищен с использованием колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент — смесь CH_2Cl_2 /гексан v/v 2:1). Выход: 1.0 г, 85 %. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 298K): $\delta = 8.78$ (д, $^3J_{H-N} = 4.9$ Гц, 1H), 8.42 (д, $^3J_{H-N} = 8.0$ Гц, 1H), 7.93 (м, 2H), 7.86 (дд, д, $^3J_{H-N} = ca. 7$ Гц, 1H), 7.76 (д, $^3J_{H-N} = 8.0$ Гц, 1H), 7.48–7.39 (м, 2H), 7.33 (дд, $^3J_{H-N} = ca. 6$ Гц, 1H) мд.

Синтез комплекса [Pt(btpy)(DMSO)Cl]: $Hbtpy$ (225 мг, 1.06 ммоль), $cis-Pt(DMSO)_2Cl_2$ (450 мг, 1.06 ммоль) был суспензирован в толуоле (40 мл), и раствор ацетата натрия (130 мг, 1.58 ммоль) в метаноле (2 мл). Смесь была дегазирована и перемешивалась в течение 40 часов при 90°C в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры растворитель был удален при пониженном давлении. Продукт был перерастворен в диметилсульфоксиде (20 мл) при нагревании. Целевое соединение было

экстрагировано из реакционной смеси после добавления 20 мл воды с использованием дихлорметана (3×50 мл). Органическая фракция была промыта водой (3×40 мл) и высушена над Na₂SO₄. Целевое соединение было получено в виде желтых кристаллов при перекристаллизации из смеси дихлорметан/гексан. Выход: 0.519 г, 94 %. ¹H ЯМР (400 МГц; CD₂Cl₂, 298 К): δ = 9.38 (дд, ³J_{H-H} = 5.6, ³J_{H-Pt} = 36 Гц, 1H), 8.03 (дд, ³J_{H-H} = 8.2 Гц, 1H), 7.96–7.93 (м, 2H), 7.85 (дм, ³J_{H-H} = 8.0 Гц, 1H), 7.40 (ддд, ³J_{H-H} = 8.2, 6.7, 1.2 Гц, 1H), 7.29 (ддд, ³J_{H-H} = 8.0, 6.7, 1.1 Гц, 1H), 7.16 (ддд, ³J_{H-H} = ca. 5.8 and 3.1 Гц, 1H), 3.61 (д, ³J_{H-Pt} = 23.3 Гц, 6H) мд. C₁₅H₁₄ClNOPtS₂: вычислено C, 34.72; H, 2.72; N 2.70; S 12.36; найдено: C, 34.31; H, 2.44; N 2.49; S 11.98.

2.3. Синтез циклометаллированных комплексов платины с N-гетероциклическими карбенами 1-7

Комплексы общего структурного мотива [Pt(N[^]C)(NHC)(Hal)], где N[^]C – циклометаллированный лиганд, NHC – N-гетероциклический карбен, Hal – галогенид, были получены из циклометаллированного прекурсора по реакции переметаллирования карбена с использованием соответствующих комплексов серебра.

Синтез комплекса [Pt(ppu)(1,3-добензилимидазол-2-илиден)Br] (1). [Pt(ppu)(DMSO)Cl] (70 мг, 0.151 ммоль) и [Ag(1,3-добензилимидазол-2-илиден)Br] (97 мг, 0.200 ммоль) были растворены в 18 мл дегазированного дихлорметана, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Серый осадок был отфильтрован через Целиты (Celite®), растворитель был удален при повышенном давлении с использованием роторного испарителя. Полученный аморфный продукт был растворен в 10 мл ДМСО, к которому был добавлен бромид калия KBr (500 мг, 4.20 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси по каплям добавляли дистиллированную воду. Полученный желтый осадок был отфильтрован, высушен в вакууме и очищен с использованием колоночной хроматографии на диоксиде кремния с использованием дихлорметана в качестве элюента. Желтый кристаллический осадок был получен перекристаллизацией из смеси дихлорметан/гексан при +4°C, выход: 71 мг, 65%. Вычислено для C₃₂H₂₆BrN₃Pt: C, 52.83; H, 3.60; N, 5.78. Найдено: C, 52.77; H, 3.72; N, 5.59%. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 298 К): δ = 9.85 (д уширенный с ¹⁹⁵Pt сателлитами, ³J_{H-H} = 5.6 Гц, 1H), 7.86 (т, ³J_{H-H} = 7.7 Гц, 1H), 7.76 (д, ³J_{H-H} = 7.9 Гц, 1H), 7.57 (д, ³J_{H-H} = 8.0 Гц, 1H), 7.53 (д, ³J_{H-H} = 6.9 Гц, 4H), 7.26–7.06 (м, 12H), 6.94 (т, ³J_{H-H} = 7.4 Гц, 1H), 6.63 (дд, ³J_{H-H} = 7.6, ³J_{H-Pt} = 70 Гц, 1H), 6.08 (дд, ²J_{H-H} = 59.3, 15.5 Гц, 4H) мд. ЭСИ МС (m/z): 647.18 [M – Br]⁺, 749.09 [M + Na]⁺, 766.06 [M + K]⁺.

Синтез комплекса [Pt(ppu)(1,3-добензилимидазол-2-илиден)Cl] (2). Соединение было получено по методике аналогичной описанной для комплекса **1**, за исключением того, что KCl (500 мг, 6.71 ммоль) был использован вместо бромида калия. Выход: 69 мг, 66%. Вычислено для $C_{32}H_{26}ClN_3Pt$: С, 56.26; Н, 3.84; N, 6.15. Найдено: С, 55.89; Н, 4.09; N, 6.31%. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 298 К): δ = 9.66 (д уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{H-H}$ = 5.1, 1H), 7.87 (т, $^3J_{H-H}$ = 7.3 Гц, 1H), 7.76 (д, $^3J_{H-H}$ = 7.8 Гц, 1H), 7.67–7.45 (м, 5H), 7.33–7.05 (м, 12H), 6.94 (т, $^3J_{H-H}$ = 7.2 Гц, 1H), 6.69 (dd, $^3J_{H-H}$ = 7.4, $^3J_{H-Pt}$ = 70 Гц, 1H), 6.10 (dd, $^2J_{H-H}$ = 70.5, 15.5 Гц, 4H) мд. ЭСИ МС (m/z): 647.18 [M – Cl]⁺, 706.14 [M + Na]⁺, 722.10 [M + K]⁺, 1330.32 [2M – Cl]⁺.

Синтез комплекса [Pt(ppu)(1,3-добензилимидазол-2-илиден)(C₂Ph)] (3). В дегазированную смесь дихлорметана (20 мл) и диизопропиламина (7 мл) были добавлены 35 мг (0.048 ммоль) комплекса **1**, 5 мг (0.048 ммоль) фенилацетилена (HC₂Ph) и 1 мг иодида меди. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удалили с использованием роторного испарителя. Продукт растворяли в 40 мл дихлорметана и промывали водой. Отделенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия. Комплекс **3** в виде желтых кристаллов был получен после перекристаллизации из смеси дихлорметан/гексан. Выход: 28 мг, 78%. Вычислено для $C_{40}H_{31}N_3Pt$: С, 64.16; Н, 4.17; N, 5.61. Найдено: С, 64.62; Н, 4.14; N, 5.31%. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 298 К): δ = 9.89 (д, $^3J_{H-H}$ = 5.2, 1H), 7.85 (т, $^3J_{H-H}$ = 7.0 Гц, 1H), 7.78 (д, $^3J_{H-H}$ = 7.8 Гц, 1H), 7.70–7.58 (м, 5H), 7.44 (д, $^3J_{H-H}$ = 7.4 Гц, 2H), 7.27–7.07 (м, 15H), 7.04 (т, $^3J_{H-H}$ = 7.3 Гц, 1H), 6.86 (дд, $^3J_{H-H}$ = 7.2, $^3J_{H-Pt}$ = 40 Гц, 1H), 6.08 (дд, $^2J_{H-H}$ = 242.2, 15.5 Гц, 4H) мд. ЭСИ МС (m/z): 647.18 [M – C₂Ph]⁺, 771.21 [M + Na]⁺, 787.18 [M + K]⁺.

Синтез комплекса [Pt(bzq)(1,3-добензилимидазол-2-илиден)Br] (4). Соединение было получено по методике аналогичной описанной для комплекса **1**, за исключением того, что комплекс [Pt(bzq)(DMSO)Cl] (74 мг, 0.151 ммоль) был использован в качестве исходного соединения. Выход: 66 мг, 58%. Вычислено для $C_{34}H_{26}BrN_3Pt$: С, 54.33; Н, 3.49; N, 5.59. Найдено: С, 54.28; Н, 3.44; N, 5.46%. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 298 К): δ = 10.04 (д уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{H-H}$ = 5.2, 1H), 8.35 (д, $^3J_{H-H}$ = 8.0 Гц, 1H), 7.80 (д, $^3J_{H-H}$ = 8.7 Гц, 1H), 7.71–7.60 (м, 3H), 7.55 (д, $^3J_{H-H}$ = 6.7 Гц, 4H), 7.32 (т, $^3J_{H-H}$ = 7.7 Гц, 1H), 7.28–7.20 (м, 8H), 7.17–7.15 (м, 2H), 6.89 (дд, $^3J_{H-H}$ = 7.2, $^3J_{H-Pt}$ = 70 Гц, 1H), 6.15 (дд, $^2J_{H-H}$ = 76.3, 15.5 Гц, 2H) мд. ЭСИ МС (m/z): 671.18 [M – Br]⁺.

Синтез комплекса [Pt(ppu)(1,3-диэтилимидазол-2-илиден)Cl] (5). Соединение было получено по методике аналогичной описанной для комплекса **2**, за исключением того, что комплекс [Ag(1,3-диэтилимидазол-2-илиден)Br] (72 мг, 0.200 ммоль) был использован

в качестве исходного соединения. Выход: 47 мг, 56%. Вычислено для $C_{22}H_{22}ClN_3Pt$: С, 47.27; Н, 3.97; N, 7.52. Найдено: С, 47.39; Н, 3.97; N, 7.31%. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 298 К): $\delta = 9.65$ (д уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{H-H} = 5.6$, 1H), 7.89 (т, $^3J_{H-H} = 7.7$ Гц, 1H), 7.78 (д, $^3J_{H-H} = 8.0$ Гц, 1H), 7.58 (д, $^3J_{H-H} = 7.7$ Гц, 1H), 7.54–7.45 (м, 1H), 7.4–7.3 (м, 3H), 7.08 (т, $^3J_{H-H} = 7.5$ Гц, 1H), 6.85 (т, $^3J_{H-H} = 7.4$ Гц, 1H), 6.39 (дд, $^3J_{H-H} = 7.5$, $^3J_{H-Pt} = 72$ Гц, 1H), 4.78 (q, $^3J_{H-H} = 7.2$ Гц, 4H), 1.54 (т, $^3J_{H-H} = 7.3$ Гц, 6H) мд. ЭСИ МС (m/z): 523.15 $[M - Cl]^+$, 582.10 $[M + Na]^+$, 1081.26 $[2M - Cl]^+$, 1140.21 $[2M + Na]^+$.

Синтез комплекса $[Pt(ppu)(1,3\text{-добензилимидазол-2-илиден})Cl]$ (6). Соединение было получено по методике аналогичной описанной для комплекса **2**, за исключением того, что комплекс $[Ag(1,3\text{-добензилимидазол-2-илиден})Br]$ (87 мг, 0.200 ммоль) был использован в качестве исходного соединения. Выход: 59 мг, 62%. Вычислено для $C_{28}H_{24}ClN_3Pt$: С, 53.12; Н, 3.82; N, 6.64. Найдено: С, 52.72; Н, 3.92; N, 6.29%. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 298 К): $\delta = 9.66$ (д уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{H-H} = 4.1$, 1H), 7.87 (т, $^3J_{H-H} = 7.1$ Гц, 1H), 7.76 (д, $^3J_{H-H} = 7.9$ Гц, 1H), 7.58 (д, $^3J_{H-H} = 7.1$ Гц, 1H), 7.44 (д, $^3J_{H-H} = 5.9$ Гц, 4H), 7.37–7.29 (м, 7H), 7.13 (т, $^3J_{H-H} = 7.3$ Гц, 1H), 6.99 (т, $^3J_{H-H} = 7.0$ Гц, 1H), 6.80 (с, 2H), 6.62 (дд, $^3J_{H-H} = 7.3$, $^3J_{Pt-H} = 70$ Гц, 1H), 5.69 (м, $^2J_{H-H} = 62.4$, 14.6 Гц, 4H) мд. ЭСИ МС (m/z): 597.16 $[M - Cl]^+$, 672.10 $[M + K]^+$, 1230.29 $[2M - Cl]^+$.

Синтез комплекса $[Pt(ppu)(Na_2(1,3\text{-ди(2-сульфонатоэтил)имидазол-2-илиден}))Cl]$: Циклометаллированный прекурсор $[Pt(ppu)(DMSO)Cl]$ (100 мг, 0.2160 ммоль), 2,2'-(1H-имидазол-3-иум-1,3-диил)бис(этан-1-сульфонат) (66 мг, 0.2160 ммоль) и карбонат натрия (60 мг, 0,5660 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили 5 мл ДМСО. Смесь перемешивали при 100° С в течение 24 часов. Затем растворитель упарили при пониженном давлении при 80°С. Полученную стеклообразную субстанцию растворили в метаноле и фильтровали через Целиты (Celite®) для удаления солей. Продукт осадили дихлорметаном, светло-зеленый аморфный осадок был отцентрифугирован, промыт дихлорметаном и высушен. Выход: 132 мг, 0.1858 ммоль, 86%. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 9.38$ (дд уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{H-H} = 5.7$, $^4J_{H-H} = 0.8$ Гц, 1H), 8.00 (тд, $^3J_{H-H} = 7.7$, $^4J_{H-H} = 1.6$ Гц 1H), 7.93 (д, $^3J_{H-H} = 6.9$ Гц, 2H), 7.62 (дд, $^3J_{H-H} = 7.9$, $^4J_{H-H} = 1.0$ Гц, 1H), 7.42 (с, 2H), 7.37 (тд, $^3J_{H-H} = 7.2$, $^4J_{H-H} = 1.3$ Гц, 1H), 7.05 (тд, $^3J_{H-H} = 7.7$, 1.0 Гц, 1H), 6.90 (тд, $^3J_{H-H} = 7.5$, 1.3 Гц, 1H), 6.34 (дд уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{H-H} = 7.6$, $^4J_{H-H} = 0.8$ Гц, $^3J_{H-Pt} = 67$ Гц, 1H), 4.77-4.72 (м, 4H), 3.59-3.52 (м, 4H) мд. ЭСИ МС (m/z): $[M-2Na]^2-$ 333.5040 (теор. 333.4986), $[M-2Na-Cl]^-$ 631.0442 (теор. 631.0288) m/z, $[M-Na]^-$ 690.0032 (теор. 689.9868).

Синтез комплекса [Pt(ppу)(Na₂(1,3-ди(2-сульфонатоэтил)имидазол-2-илиден))(CCNSu)] (7): [Pt(ppу)(Na₂(1,3-ди(2-сульфонатоэтил)имидазол-2-илиден))Cl] (30 мг, 0.0421 ммоль) и 2,5-диоксопирролидин-1-ил-4-этинилбензоат (CCNSu) (12 мг, 0.0493 ммоль) были растворены в 3 мл ДМФА и деоксигенировали под током аргона. К раствору добавляли CuI (1 мг, 0.0052 ммоль) и триметиламин (0.1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов без доступа солнечного света. После чего был добавлен дихлорметан, и образованный осадок отделили, перерастворили в 3-4 мл метанола и отфильтровали через Целиты (Celite®). Целевое соединение было получено в виде бледно-желтого твердого вещества после осаждения и промывания дихлорметаном и диэтиловым эфиром и высушивания. Выход: 35 мг, 0.0380 ммоль, 90%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 298 К): δ = 9.63 (д уширенный с сателлитами ¹⁹⁵Pt, ³J_{H-H} = 5.7 Гц, 1H), 8.00 – 7.92 (м, 6H), 7.51 (д, ³J_{H-H} = 8.3 Гц, 1H), 7.38 (с, 2H), 7.31 (т, ³J_{H-H} = 6.0 Гц, 1H), 7.06 – 6.97 (м, 2H), 6.57 (д уширенный с сателлитами ¹⁹⁵Pt, ³J_{H-H} = 6.9 Гц, 1H), 4.77-4.71 (м, 4H), 3.68-3.60 (м, 4H), 2.90 (с, 4H) мд. ЭСИ МС (m/z): [M-CCNSu]⁺ 677.0027 (теор. 677.0081), [M-CCNSu+Cl+Na]⁺ 735.9599 (теор. 735.9652), [M+Na]⁺ 942.0346 (теор. 942.0433), [M+K]⁺ 975.0636 (теор. 974.9912), [2M+2K]²⁺ 958.5462 (теор. 958.5167).

2.4. Синтез и характеристика циклометаллированных комплексов с дииминными лигандами 8 и 9

Синтез комплекса [Pt(dbtpу)(bру)(BARF)] (8). Раствор [Pt(dbtpу)(DMCO)Cl] (30 мг, 0.053 ммоль) и 2,2'-бипиридила (bру, 8 мг, 0.053 ммоль) в 5 мл дихлорметана смешивался с раствором тетраakis(3,5-бис(трифторметил)фенил) бората натрия (NaBARF, 48 мг, 0,054 ммоль) в диэтиловом эфире (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере азота. После чего растворитель был упарен, целевое соединение экстрагировали диэтиловым эфиром (3×3 мл). Оранжевый кристаллический продукт был получен перекристаллизацией из смеси дихлорметан/гексан при +5 °С, выход: 68 мг, 87%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂, 298 К): δ = 9.57 (дд, ³J_{H-Pt} = 40 Гц, ³J_{H-H} = 5.8 Гц, 1H), 9.01 (д, ³J_{H-H} = 5.5 Гц, 1H), 8.85 (дд, ³J_{H-Pt} = ca. 33 Гц, ³J_{H-H} = 5.8 Гц, 1H), 8.48 (д, ³J_{H-H} = 8.0 Гц, 1H), 8.41 (ддд, ³J_{H-H} = 8.0 and 7.3 Гц, ⁴J_{H-H} = 1.2 Гц, 1H), 8.38–8.35 (м, 2H), 8.35–8.26 (м, 3H), 8.23 (д, ³J_{H-H} = 8.2 Гц, 1H), 8.02 (м, 1H), 7.94 (дд, ³J_{H-H} = 9.1 and 5.5 Гц, 1H), 7.87 (ддд, ³J_{H-H} = 7.3 and 5.8 Гц, ⁴J_{H-H} = 1.2 Гц, 1H), 7.77 (м, 8H), 7.63–7.58 (м, 6H), 7.57–7.52 (м, 2H) мд. Вычислено для C₅₉H₃₀BF₂₄N₃PtS (%): C 48.05; H 2.05; N 2.85; S 2.17. Найдено: C 48.09; H 1.96; N 2.83; S 2.34. ЭСИ МС (m/z): [M]⁺ 611.091 (теор. 611.087).

Синтез комплекса [Pt(dbtpу)(phen)(BARF)] (9). Соединение было получено по методике аналогичной описанной для комплекса **27**, за исключением того, что 1,10-

фенантролин был использован в качестве N^N-лиганда. Выход оранжевого кристаллического продукта 72%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2 , 298 К): $\delta = 9.89$ (дд, $^3J_{\text{H-Pt}} = \text{ca. } 42$ Гц, $^3J_{\text{H-H}} = 5.4$ Гц, 1H), 9.35 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 5.1$ Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 0.8$ Гц, 1H), 8.98 (дд, $^3J_{\text{H-Pt}} = \text{ca. } 34$ Гц, $^3J_{\text{H-H}} = 5.7$ Гц, 1H), 8.89 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 1.1$ Гц, 1H), 8.85 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 1.1$ Гц, 1H), 8.48 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Гц, 1H), 8.33 (ддд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ and 7.7 Гц, $^3J_{\text{H-H}} = 1.4$ Гц, 1H), 8.28 (м, 1H), 8.25–8.15 (м, 5H), 8.02 (м, 1H), 7.77 (м, 8H), 7.64–7.53 (м, 8H) мд. Вычислено для $\text{C}_{61}\text{H}_{30}\text{BF}_{24}\text{N}_3\text{PtS}$ (%): С 48.88; Н 2.02; N 2.80; S 2.14. Найдено: С 48.70, Н 2.04, N 2.80; S 2.26. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M}]^+$ 635.092 (теор. 635.087).

2.5. Синтез и характеристика циклометаллированных комплексов с фосфиновыми лигандами 10-34

Синтез комплекса $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ (13): $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ (100 мг, 0.216 ммоль) и трифенилфосфин (57 мг, 0.216 ммоль) были растворены в 5 мл дихлорметана, после чего был добавлен 1 мл гексана. Перекристаллизация из реакционной смеси при 4°C позволила получить целевое соединение в виде светло-желтых кристаллов. Выход: 119 мг (85%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = 9.92 - 9.88$ (м уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{\text{Pt-H}} = 26.1$ Гц, 1 H), 7.87 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$, 1.4 Гц, 1 H), 7.84 – 7.77 (м, 7 H), 7.52 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Гц, 1 H), 7.43 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$, 1.9 Гц, 3 H), 7.37 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$, 1.9 Гц, 6 H), 7.29 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$, 6.0 Гц, 1 H), 6.96 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Гц, 1 H), 6.68 (дд уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$, 3.2, $^3J_{\text{Pt-H}} = 55.5$ Гц, 1 H), 6.52 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$, 1.0 Гц, 1 H) мд. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 298 К): $\delta = 9.75 - 9.60$ (м уширенный с сателлитами ^{195}Pt , 1H), 8.21 – 8.11 (м, 2H), 7.75 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Гц, 1H), 7.73 – 7.63 (м, 5H), 7.57 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2$ Гц, 1H), 7.54 – 7.40 (м, 9H), 6.95 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Гц, 1H), 6.54 (дд уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$, 3.2 Гц, 1H), 6.48 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Гц, 1H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 298 К): $\delta = 23.41$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4321.5$ Гц, 1P) мд. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M-Cl}]^+$ 611.1187 (теор. 611.1219), $[\text{M+Na}]^+$ 669.0760 (теор. 669.0805), $[2\text{M-Cl}]^+$ 1257.2122 (теор. 1257.2116) m/z. $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{ClNPPt}$ (647.01): вычислено С 53.83, Н 3.58, N 2.16; найдено С 54.06, Н 3.68, N 1.87.

Синтез комплексов платины с фосфинами $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{PR}_3)\text{Cl}]$: Соединения были получены согласно методике, описанной для комплекса **13**, с небольшими изменениями. Циклометаллированные прекурсоры $[(\text{C}^{\wedge}\text{N})\text{Pt}(\text{DMSO})\text{Cl}]$ смешивались с соответствующим фосфином в эквимольном соотношении в CH_2Cl_2 . Продукты очищали перекристаллизацией из смеси дихлорметан/метанол или дихлорметан/гексан. Выходы реакций составили 85-99%.

Комплекс $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ (10): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 9.80$ (м уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{\text{Pt-H}} = 34.2$ Гц, 1H), 7.92 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Гц, 1H),

7.79 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Гц, 1H), 7.57 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Гц, 1H), 7.33 (ддд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$, 3.2, $^4J_{\text{H-H}} = 1.5$ Гц, 1H), 7.14 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.6$ Гц, 1H), 6.98 – 6.86 (м, 2H) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = -32.94$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4698$ Гц, 1P) мд. ЭСИМС (m/z): $[\text{M-Cl}]^+$ 880.9808 (теор. 880.9807), $[\text{M+Na}]^+$ 939.9387 (теор. 939.9389). $\text{C}_{29}\text{H}_8\text{ClF}_{15}\text{NPt}$ (916.87): вычислено С 37.99, Н 0.88, N 1.53; найдено С 37.93, Н 0.91, N 1.61.

Комплекс $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{P}(\text{Php-F})_3)\text{Cl}]$ (11): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = 9.88$ (м уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{\text{Pt-H}} = 27.2$ Гц, 1H), 7.92 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Гц, 1H), 7.81 – 7.77 (м, 7H), 7.57 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Гц, 1H), 7.34 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$, 5.9 Гц, 1H), 7.11 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$, 1.5 Гц, 6H), 7.02 (м, 1H), 6.64 – 6.53 (м, $^3J_{\text{Pt-H}} = 48.0$ Гц, 2H) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = 21.56$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4377$ Гц, 1P) мд. ЭСИМС (m/z): $[\text{M-Cl}]^+$ 665.0908 (теор. 665.0937), $[\text{2M-Cl}]^+$ 1366.1670 (теор. 1366.1559). $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{NPt}$ (700.99): вычислено С 49.69, Н 2.88, N 2.00; найдено С 49.67, Н 2.71, N 2.13.

Комплекс $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{PPh}_2\text{Php-COOH})\text{Cl}]$ (12): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = 9.90$ (м, $^3J_{\text{Pt-H}} = 27.9$ Гц, 1H), 8.06 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7$ Гц, 2H), 7.94 – 7.89 (м, 5H), 7.83 – 7.75 (м, 3H), 7.56 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Гц, 1H), 7.50 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$, 6.2 Гц, 2H), 7.43 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.6$ Гц, 4H), 7.33 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6$ Гц, 1H), 6.99 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Гц, 1H), 6.67 (ддд, $^3J_{\text{Pt-H}} = 51.2$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$, $^4J_{\text{H-H}} = 2.9$ Гц, 1H), 6.55 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.0$ Гц, 1H) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = 24.14$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4359$ Гц, 1P) мд. ЭСИМС (m/z): $[\text{M-H}]^+$ 690.0763 (теор. 690.0726). $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{ClNO}_2\text{PPt}$ (691.03): вычислено С 52.14, Н 3.36, N 2.03; найдено С 52.42, Н 3.61, N 2.10.

Комплекс $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{P}(o\text{-Tol})_3)\text{Cl}]$ (14): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = 10.07$ (м, $^3J_{\text{Pt-H}} = 30.3$ Гц, 1H), 9.02 (дд, $^3J_{\text{P-H}} = 16.9$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Гц, 1H), 7.87 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.5$ Гц, 1H), 7.76 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Гц, 1H), 7.57 (дд, $^3J_{\text{P-H}} = 10.7$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Гц, 1H), 7.49 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 6.7$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.0$ Гц, 1H), 7.44 – 7.39 (м, 2H), 7.36 – 7.11 (м, 9H), 6.96 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Гц, 1H), 6.90 (ддд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$, $^4J_{\text{P-H}} = 2.7$, $^3J_{\text{Pt-H}} = 51.6$ Гц, 1H), 6.55 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.2$ Гц, 1H), 3.21 (с, 3H), 2.13 (с, 3H), 1.69 (с, 3H) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = 16.54$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4275$ Гц, 1P) мд. ЭСИМС (m/z): $[\text{M-Cl}]^+$ 653.1763 (теор. 653.1690), $[\text{M+Na}]^+$ 712.1346 (теор. 712.1274). $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClNPt}$ (689.10): вычислено С 55.78, Н 4.24, N 2.03; найдено С 55.62, Н 4.37, N 2.12.

Комплекс $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{P}(\text{Php-OMe})_3)\text{Cl}]$ (15): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = 9.92$ (м, $^3J_{\text{Pt-H}} = 23.9$ Гц, 1H), 7.89 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.5$ Гц, 1H), 7.80 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Гц, 1H), 7.72 (дд, $^3J_{\text{P-H}} = 11.2$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$ Гц, 6H), 7.54 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.0$ Гц, 1H), 7.31 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$, 6.0 Гц, 1H), 6.99 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Гц, 1H), 6.89 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$, $^4J_{\text{P-H}} = 1.7$ Гц, 6H), 6.75

(ддд, $^3J_{\text{Pt-H}} = 53.1$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$, $^4J_{\text{P-H}} = 3.0$ Гц, 1Н), 6.59 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Гц, 1Н), 3.83 (с, 9Н) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = 19.11$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4328$ Гц, 1P) мд. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M-Cl}]^+$ 701.1431 (теор. 701.1538), $[\text{M+Na}]^+$ 760.1009 (теор. 760.1121). $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClNO}_3\text{PPt}$ (737.10): вычислено С 52.14, Н 3.97, N 1.90; найдено С 51.73, Н 4.35, N 1.94.

Комплекс $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{PCy}_3)\text{Cl}]$ (16): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = 10.00$ (м, $^3J_{\text{Pt-H}} = 23.6$ Гц, 1Н), 7.83 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.5$ Гц, 1 Н, 1Н), 7.74 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Гц, 1Н), 7.58 (дд, $^3J_{\text{Pt-H}} = 55.4$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Гц, 1Н), 7.55 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.5$ Гц, 1Н), 7.27 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Гц, 1Н), 7.12 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Гц, 1Н), 7.06 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.6$ Гц, 1Н), 2.81 (дд, $^3J_{\text{P-H}} = 22.8$, $^3J_{\text{H-H}} = 11.3$ Гц, 3Н), 2.11 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 9.9$ Гц, 6Н), 1.82 (м, 6Н), 1.76 – 1.67 (м, 9Н), 1.37 – 1.29 (м, 9Н) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = 18.89$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4007$ Гц, 1P) мд. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M-Cl}]^+$ 629.2569 (теор. 629.2629), $[\text{M+Na}]^+$ 688.2143 (теор. 688.2211). $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{ClNPPt} \cdot 1/2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (707.63): вычислено С 50.07, Н 5.98, N 1.98; найдено С 49.68, Н 5.93, N 2.03.

Комплекс $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{PTA})\text{Cl}]$ (17): Продукт перекристаллизовали из смеси дихлорметан/метанол. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = 9.60$ (м, $^3J_{\text{Pt-H}} = 24.3$ Гц, 1Н), 7.89 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Гц, 1Н), 7.77 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, 1Н), 7.60 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 1.9$ Гц, 1Н), 7.41 - 7.38 (м уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{\text{Pt-H}} = 29.7$ Гц, 1Н), 7.00 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Гц, $^3J_{\text{H-H}} = 5.9$ Гц, 1Н), 7.22 – 7.16 (м, 2Н), 4.67 (с, 6Н), 4.58 (с, 6Н) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3 , 298 К): $\delta = -65.10$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 3947$ Гц, 1P) мд. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M+Na}]^+$ 543.0859 (теор. 543.0835). $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{PPt}$ (541.88): вычислено С 37.68, Н 3.72, N 10.34; найдено С 37.41, Н 3.86, N 10.31.

Комплекс $[\text{Pt}(\text{dbtpy})(\text{P}(p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3)\text{Cl}]$ (18): Целевое соединение было перекристаллизовано из системы дихлорметан/метанол (3:1) при 5°C, выход 73%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 298 К): $\delta = 9.87$ (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 5.2$ Гц, $^4J_{\text{H-P}} = 4.7$ Гц, 1Н), 8.48–8.43 (м, 2Н), 8.19 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Гц, 1Н), 8.06 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Гц, 1Н), 8.04 (дм, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Гц, 6Н), 7.93 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Гц, 6Н), 7.75 (ддд, $^3J_{\text{H-H}} = 5.6$ and 5.2 Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7$ Гц, 1Н), 7.66 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, 1Н), 7.53 (ддд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ and 7.2 Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 1.0$ Гц, 1Н), 7.46 (ддд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ and 7.2 Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 0.8$ Гц, 1Н), 6.75 (ддд, $^3J_{\text{H-Pt}} = \text{ca. } 45$ Гц, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, $^4J_{\text{H-P}} = 3.6$ Гц, 1Н) мд. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 298 К): $\delta = 25.5$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4332$ Гц, 1P) мд. $\text{C}_{38}\text{H}_{22}\text{ClF}_9\text{NPPtS}$ (%): вычислено С 47.68; Н 2.32; N 1.46; S 3.35; найдено С 47.31; Н 2.45; N 1.41; S 3.33.

Комплекс $[\text{Pt}(\text{dbtpy})(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ (19). Целевое соединение было перекристаллизовано из системы дихлорметан/метанол (3:1) при 5°C, выход 91%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2 , 298 К): $\delta = 10.05$ (м, 1Н), 8.45 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Гц, 1Н), 8.18 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ and 8.1 Гц, 1Н), 7.96 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Гц, 1Н), 7.92 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Гц, 1Н), 7.86

(дд, $^4J_{\text{H-Pt}} = 11.5$ Гц, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Гц, 6H), 7.48 (м, 1H), 7.46 (м, 2H), 7.39 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Гц, 1H), 6.97 (ддд, $^3J_{\text{H-Pt}} = \text{ca. } 50$ Гц, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Гц, $^4J_{\text{H-P}} = 3.5$ Гц, 1H), 7.52–7.41 (м, 9H). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр не может быть измерен в связи с низкой растворимостью соединения. $\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{PtClSN}\cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (%): вычислено С 53.59; Н 3.29; N 1.76; S 4.03; найдено С 53.47; Н 3.27; N 1.73; S 3.70.

Комплекс $[\text{Pt}(\text{dbtpy})\{\text{P}(p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4)_3\}\text{Cl}]$ (20). Выход 84%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 298 К): $\delta = 9.93$ (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 4.7$ Гц, $^4J_{\text{H-P}} = 4.3$ Гц, 1H), 8.41 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 3.8$ Гц, 2H), 8.20 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Гц, 1H), 8.05 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Гц, 1H), 7.71 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 9.2$ and 4.7 Гц, 1H), 7.64 (дд, $^3J_{\text{H-P}} 11.1$ Гц, $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$ Гц, 6H), 7.63 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Гц, 1H), 7.51 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ и 7.2 Гц, 1H), 7.45 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$, 7.4 Гц, 1H), 7.03 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$ Гц, 6H), 6.94 (ддд, $^3J_{\text{H-Pt}} = \text{ca. } 75$ Гц, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Гц, $^4J_{\text{H-P}} = 3.4$ Гц, 1H), 3.79 (с, 9H). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 298 К): $\delta = 19.8$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4268$ Гц, 1P). $\text{C}_{38}\text{H}_{31}\text{ClNO}_3\text{PPtS}$ (%): вычислено С 54.13; Н 3.71; N 1.66; S 3.80; найдено С 53.33; Н 3.53; N 1.65; S 4.12.

Комплекс $[\text{Pt}(\text{dbtpy})(\text{PTA})\text{Cl}]$ (21). Выход: 84%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 298 К): $\delta = 9.66$ (м, 1H), 8.39–8.31 (м, 3H), 8.19 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Гц, 1H), 8.08 (м, 1H), 7.73 (ддд, $^3J_{\text{HPt}}$ ca. 55 Гц, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Гц, $^4J_{\text{HP}} 2.8$ Гц, 1H), 7.68 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 6.1$ и 5.5 Гц, 1H), 7.56 (м, 2H), 4.69 (д, $^2J_{\text{H-H}} = 12.9$ Гц, 3H), 4.54 (д, $^2J_{\text{H-H}} = 12.9$ Гц, 3H, PTA), 3.34 (с уширенный, 6H). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 298 К): $\delta = -65.2$ (д, $^1J_{\text{PPt}} 3854$ Гц, 1P) мд. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{PPtS}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (%): вычислено С 39.33; Н 3.30; N 7.64; S 4.38; найдено С 39.59; Н 3.13; N 7.83; S 4.15.

Синтез комплекса $[\text{Pt}(\text{dbtpyO}_2)(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ (22). $[\text{Pt}(\text{dbtpy})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ (100 мг, 0.176 ммоль) суспензирован в уксусной кислоте (10 мл) с добавлением 30% водного раствора пероксида водорода H_2O_2 (0.1 мл, ca. 0.88 ммоль). Реакционная смесь перемешивалась в течение ночи под атмосферой азота, после чего растворитель был упарен на роторном испарителе. К аморфному продукту был добавлен трифенилфосфин (45 мг, 0.172 ммоль) и 20 мл дихлорметана, реакционная смесь перемешивалась в течение ночи. Целевое соединение было получено в виде желтых кристаллов после перекристаллизации из смеси дихлорметан/метанол. Выход: 64 мг, 46%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 298 К): $\delta = 9.93$ (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 5.7$ Гц, $^4J_{\text{H-P}} = 4.1$ Гц, 1H), 9.04 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Гц, 1H), 8.43 (ддд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$, 7.1 Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 1.6$ Гц, 1H), 7.95 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Гц, 1H), 7.94 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Гц, 1H), 7.82 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$, 5.7 Гц, 1H), 7.75 (дд, $^3J_{\text{H-P}} = 11.7$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, 6H), 7.70 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$, 7.5 Гц, 1H), 7.62 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$, 7.5 Гц, 1H), 7.56–7.47 (м, 9H), 7.39 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, 1H), 7.03 (д уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, $^4J_{\text{H-P}} = 3.4$ Гц, 1H) мд. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 298 К): $\delta = 23.3$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4245$ Гц, 1P) мд. $\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{ClNO}_2\text{PPtS}\cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (%): вычислено С 51.52; Н 3.17; N 1.69; S 3.87; найдено С 51.32; Н 3.34; N 1.56; S 3.61.

Синтез комплекса [Pt(btpy)(PPh₃)Cl] (23): Соединение было получено аналогично комплексу **13**, выход оранжевого кристаллического продукта: 90%. ¹H ЯМР (400 МГц, 298 К, CD₂Cl₂): δ = 9.69 (ддд, ³J_{H-H} = 5.8 Гц, ³J_{P-H} = 4.1 Гц, ³J_{Pt-H} = 29 Гц, 1H), 8.08 (д, ³J_{H-H} = 8.2 Гц, 1H), 8.05 (дд, ³J_{H-H} = 8.2, ⁴J_{H-H} = 1.4 Гц, 1H), 7.96 (ддд, ³J_{H-H} = 8.2, 7.2 Гц, 1H), 7.78 (ддд, ³J_{H-H} = 7.1, ⁴J_{H-H} = 1.5 Гц, ³J_{H-P} = 12 Гц, 6H), 7.51 (тд, ³J_{H-H} = 7.0, ⁴J_{H-H} = 1.5 Гц, 3H), 7.47 (д, ³J_{H-H} = 8.0 Гц, 1H), 7.44 (дд, ³J_{H-H} = 7.1, 7.0 Гц, 6H), 7.32 (ддд, ³J_{H-H} = 8.2, 7.3 Гц, 1H), 7.28 (ддд, ³J_{H-H} = 7.2, 5.8, ⁴J_{H-H} = 1.4 Гц, 1H), 7.14 (дд, ³J_{H-H} = 8.0 and 7.3 Гц, 1H) мд. ³¹P{¹H} ЯМР (162 МГц, CD₂Cl₂, 298 К): δ = 15.4 (д, ¹J_{P-Pt} = 3980 Гц) мд. C₃₁H₂₃ClNPPtS: вычислено С, 52.96; Н, 3.30; N, 1.99; S, 4.56; найдено С, 52.85; Н, 3.41; N, 1.98; S, 4.24.

Синтез комплекса [Pt(bfpy)(PPh₃)Cl] (24): Соединение было получено аналогично комплексу **13**, выход оранжевого кристаллического продукта: 93%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25 °С): δ = 9.56 (м, ³J_{Pt-H} = 26.4 Гц, 1H), 7.84 (дд, ³J_{H-H} = 7.7, ⁴J_{H-H} = 1.4 Гц, 1H), 7.82 – 7.77 (м, 6H), 7.62 (дд, ³J_{H-H} = 7.5, 3.2 Гц, 2H), 7.50 – 7.40 (м, 9H), 7.20 – 7.14 (м, 2H), 7.00 (т, ³J_{H-H} = 7.7 Гц, 1H), 6.79 (д, ³J_{H-H} = 8.1 Гц, 1H) мд. ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃, 298 К): δ = 15.65 (д, ¹J_{P-Pt} = 4082 Гц, 1P) мд. ЭСИ МС (m/z): [M-Cl]⁺ 651.1287 (теор. 651.1170), [M+Na]⁺ 710.0857 (теор. 710.0753). C₃₁H₂₃ClNOPPt (687.04): вычислено С 54.20, Н 3.37, N 2.04; найдено С 54.13, Н 3.50, N 2.13.

Синтез комплекса [Pt(qph)(PPh₃)Cl] (25): Соединение было получено аналогично комплексу **13**, выход красного кристаллического продукта: 87%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25 °С): δ = 9.41 (д, ³J_{H-H} = 8.6 Гц, 1H), 8.63 (д, ³J_{H-H} = 8.5 Гц, 1H), 8.42 (с, 1H), 7.89 – 7.84 (м, 6H), 7.73 (ддд, ³J_{H-H} = 7.9, ⁴J_{H-H} = 1.1 Гц, 1H), 7.71 (д, ³J_{H-H} = 7.5, 1H), 7.60 (ддд, ³J_{H-H} = 7.7, ⁴J_{H-H} = 0.9 Гц, 1H), 7.49 – 7.45 (м, 3H), 7.43 – 7.37 (м, 6H), 7.03 (т, ³J_{H-H} = 7.3 Гц, 1H), 6.76 (ддд, ³J_{H-H} = 7.5, ³J_{P-H} = 3.7, ³J_{Pt-H} = 50.2 Гц, 1H), 6.56 (тд, ³J_{H-H} = 7.8, ⁴J_{H-H} = 1.3 Гц, 1H), 4.13 (с, 3H) мд. ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃, 25 °С): δ = 22.03 (д, ¹J_{P-Pt} = 4534 Гц, 1P) мд. ЭСИ МС (m/z): [M-Cl]⁺ 719.1432 (теор. 719.1418). C₃₅H₂₇ClNO₂PPt (755.11): вычислено С 55.67, Н 3.60, N 1.85; найдено С 55.26, Н 3.68, N 1.94.

Синтез комплекса [Pt(ppy)(dppb)](OTf) (26): [Pt(ppy)(DMSO)Cl] (25 мг, 0.054 ммоль) и 1,2-бис(дифенилфосфин)бензол (dppb, 24 мг, 0.054 ммоль) были растворены в дегазированном дихлорметане (5 мл). После чего к реакционной смеси был добавлен трифторметансульфонат серебра (AgOTf, 14 мг, 0.055 ммоль). Реакционная смесь перемешивалась в течение 1 часа в атмосфере аргона, затем растворитель был упарен, и целевой продукт был перекристаллизован из смеси дихлорметан/гексан при 4 °С; выход желтого кристаллического осадка составил 54 мг, 98%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 298 К): δ = 8.42 (м уширенный с сателлитами ¹⁹⁵Pt, 1H), 8.17 (д, ³J_{H-H} = 8.2 Гц, 1H), 8.06 (т, ³J_{H-H} =

7.8 Гц, 1H), 7.89 – 7.48 (м, 25H), 7.24 – 7.15 (м, 2H), 7.02 (т, $^3J_{H-H} = 6.6$ Гц, 1H), 6.84 (т, $^3J_{H-H} = 7.5$ Гц, 1H) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 48.44$ (д, $^1J_{P-Pt} = 1814$ Гц, 1P), 36.69 (д, $^1J_{P-Pt} = 3760$ Гц, 1P) мд. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M-CF}_3\text{SO}_3]^+$ 795.174 (теор. 795.166) m/z. $\text{C}_{48}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{NO}_3\text{P}_2\text{PtS}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (%): вычислено С 53.17; Н 3.55; N 1.27; S 2.90; найдено С 53.32; Н 3.40; N 1.48; S 3.24.

Синтез комплекса $[\text{Pt}(\text{dbtpy})(\text{dppb})](\text{BARF})$ (27). $[\text{Pt}(\text{dbtpy})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ (30 мг, 0.053 ммоль) и 1,2-бис(дифенилфосфино)бензол (dppb, 24 мг, 0.054 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана. К смеси был добавлен раствор тетракис(3,5-бис(трифторметил)фенил) бората натрия (NaBARF , 48 мг, 0,054 ммоль) в диэтиловом эфире (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере азота, после чего растворитель был упарен. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3×3 мл). Перекристаллизация из смеси дихлорметан/гексан при +5 °С позволила получить целевое соединение в виде желтых кристаллов, выход: 84 мг, 90%. ^1H ЯМР (CD_2Cl_2 , 298 К): $\delta = 8.58$ (д, $^3J_{H-H} = 8.1$ Гц, 1H), 8.54 (ддд, $^3J_{H-Pt} = \text{ca. } 30$ Гц, $^3J_{H-H} = 5.8$ Гц, $^4J_{H-P} = 4.8$ Гц, 1H), 8.16 (ддд, $^3J_{H-H} = 8.1$ and 7.4 Гц, $^4J_{H-H} = 1.4$ Гц, 1H), 8.09 (д, $^3J_{H-H} = 7.1$ Гц, 1H), 7.96 (д, $^3J_{H-H} = 7.1$ Гц, 1H), 7.83 (дд, $^3J_{H-P} = 12.9$ Гц, $^3J_{H-H} = 7.3$ Гц, 4H), 7.78–7.69 (м, 13H), 7.68–7.57 (м, 11H), 7.56–7.45 (м, 12H), 6.95 (дд, $^3J_{HH} = 7.4$ and 5.8 Гц, 1H) мд. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CD_2Cl_2 , 298 К): $\delta = 48.1$ (д, $^1J_{P-Pt} = 1819$ Гц, 1P), 36.6 (д, $^1J_{P-Pt} = 3747$ Гц, 1P) мд. Вычислено для $\text{C}_{79}\text{H}_{46}\text{BF}_{24}\text{NP}_2\text{PtS}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (%): С 51.94; Н 2.62; N 0.76; S 1.73. Найдено: С 52.31; Н 2.61; N 0.75; S 1.92. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M}]^+$ 901.154 (вычислено 901.154).

Синтез комплекса $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{dppb})](\text{OTf})$ (28): Комплекс получен по методике, описанной для соединения **26**, с использованием $[\text{Pt}(\text{btpy})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ в качестве прекурсора; выход оранжевого кристаллического продукта: 92%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 8.35 - 8.31$ (м, 2H), 8.28 (д, $^3J_{H-H} = 8.0$ Гц, 1H), 8.11 (т, $^3J_{H-H} = 8.2$ Гц, 1H), 7.86 – 7.74 (м, 11H), 7.66 – 7.60 (м, 6H), 7.59 – 7.51 (м, 8H), 7.45 (т, $^3J_{H-H} = 7.7$ Гц, 1H), 7.28 (т, $^3J_{H-H} = 7.6$ Гц, 1H), 6.95 (т, $^3J_{H-H} = 6.6$ Гц, 1H) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 48.33$ (д, $^1J_{P-Pt} = 2163$ Гц, 1P), 25.09 (д, $^1J_{P-Pt} = 3462$ Гц, 1P) мд. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M-CF}_3\text{SO}_3]^+$ 851.144 (теор. 851.138). $\text{C}_{44}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NO}_3\text{P}_2\text{PtS}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (%): вычислено С 49.78; Н 3.16; N 1.29; S 5.91; найдено: С 49.77; Н 3.32; N 1.29; S 5.77.

Синтез комплекса $[\text{Pt}(\text{bfpy})(\text{dppb})](\text{OTf})$ (29): Комплекс получен по методике, описанной для соединения **26**, с использованием $[\text{Pt}(\text{bfpy})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ в качестве прекурсора; выход желтого кристаллического продукта: 90%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 8.19$ (м уширенный с сателлитами ^{195}Pt , $^3J_{Pt-H} = 28$ Гц, 1H), 8.06 (тд, $^3J_{H-H} = 7.8$, 1.3 Гц, 1H), 7.99 (д, $^3J_{H-H} = 7.8$ Гц, 1H), 7.93 – 7.89 (м, 1H), 7.86 – 7.74 (м, 12H), 7.69 – 7.58

(м, 8H), 7.54 – 7.50 (м, 4H), 7.29 (т, $^3J_{H-H} = 7.5$ Гц, 1H), 7.20 (т, $^3J_{H-H} = 7.7$ Гц, 1H), 7.11 (д, $^3J_{H-H} = 8.2$ Гц, 1H), 6.96 (м, 1H) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 48.64$ (д, $^1J_{P-Pt} = 2161$ Гц, 1P), 34.02 (д, $^1J_{P-Pt} = 3498$ Гц, 1P) мд. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M-CF}_3\text{SO}_3]^+$ 835.168 (теор. 835.161). $\text{C}_{44}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NO}_4\text{P}_2\text{PtS}$ (%): вычислено С 53.66; Н 3.28; N 1.42; S 3.26; найдено: С 53.39; Н 3.36; N 1.38; S 3.26.

Синтез комплекса $[\text{Pt}(\text{qph})(\text{dppb})](\text{OTf})$ (30): Комплекс получен по методике, описанной для соединения **26**, с использованием $[\text{Pt}(\text{qph})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ в качестве прекурсора; выход красного кристаллического продукта: 95%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 8.44$ (с, 1H), 8.36 (д, $^3J_{H-H} = 8.5$ Гц, 1H), 8.29 (д, $^3J_{H-H} = 8.5$ Гц, 1H), 7.84 (д, $^3J_{H-H} = 7.9$ Гц, 1H), 7.76 – 7.71 (м, 4H), 7.67 (м, $^3J_{H-H} = 1.9, 7.4$ Гц, 2H), 7.61 – 7.54 (м, 7H), 7.50 – 7.38 (м, 8H), 7.25 (м, $^3J_{H-H} = 13.1, 6.6$ Гц, 4H), 7.21 – 7.11 (м, 2H), 6.93 (т, $^3J_{H-H} = 7.7, 1.2$ Гц, 1H), 6.78 (т, $^3J_{H-H} = 7.5$ Гц, 1H), 4.11 (с, 3H) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 42.96$ (д, $^1J_{P-Pt} = 1784$ Гц), 35.95 (д, $^1J_{P-Pt} = 3872$ Гц) мд. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M-CF}_3\text{SO}_3]^+$ 903.194 (вычисленный 903.188). $\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{NO}_5\text{P}_2\text{PtS}$ (%): вычислено С 54.76; Н 3.45; N 1.33; S 3.05; найдено С 54.67; Н 3.39; N 1.31; S 3.31.

Синтез комплекса $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{dppbSO}_3)]$ (31): $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ (20 мг, 0.0432 ммоль) был растворен в 3 мл дегазированного дихлорметана, а натриевая соль 1,2-бис(ди-4-сульфонатофенилфосфино)бензола (dppbSO_3 , 48 мг, 0.053 ммоль) — в дегазированном метаноле (3 мл). Растворы объединялись, и перемешивались в течение часа в атмосфере азота. Образовавшийся осадок был отделен, промыт смесью дихлорметан/метанол 1:1 и высушен в вакууме. Выход светло-зеленого аморфного продукта – 43 мг, 84%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 8.46$ (м уширенный с сателлитами ^{195}Pt , 1H¹), 8.17 (д, $^3J_{H-H} = 8.2$ Гц, 1H⁴), 8.09 – 7.85 (м, 19H), 7.81 – 7.71 (м, 3H), 7.23 (м уширенный с сателлитами ^{195}Pt , 1H⁸), 7.17 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H²), 7.13 (д, $^3J_{H-H} = 6.7$ Гц, 1H⁶), 6.90 (т, $^3J_{H-H} = 7.5$ Гц, 1H⁷) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 48.51$ (д, $^1J_{P-Pt} = 1802$ Гц), 36.70 (д, $^1J_{P-Pt} = 3766$ Гц) мд. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M-3Na}]^3-$ 370.658 (теор. 370.655), $[\text{M-2Na}]^2-$ 567.482 (теор. 567.477), $[\text{M-3Na}]^3-$ 763.971 (теор. 763.965), $[\text{M-Na}]^-$ 1157.954 (теор. 1157.942).

Синтез комплекса $[\text{Pt}(\text{btpy})(\text{dppbSO}_3)]$ (32): $[\text{Pt}(\text{btpy})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ (30 мг, 0.058 ммоль) был растворен в 5 мл дегазированного дихлорметана, а натриевая соль 1,2-бис(ди-4-сульфонатофенилфосфино)бензола (dppbSO_3 , 63 мг, 0.070 ммоль) — в дегазированном метаноле (5 мл). Растворы объединялись, и перемешивались в течение часа в атмосфере азота. Растворители были удалены под пониженным давлением, продукт был осажден из концентрированного метанола с использованием диэтилового эфира и отцентрифугирован. Примесный фосфиноксид был удален за счет промывания осадка малыми порциями

метанола (са. 3x0.5 мл). Выход светло-желтого аморфного соединения 55 мг, 77 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 8.39$ (м уширенный с сателлитами ^{195}Pt , 1H), 8.33 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, 1H), 8.27 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$ Гц, 1H), 8.12 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Гц, 1H), 8.01 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 9.7$, 3.9 Гц, 18H), 7.78 (м, 2H), 7.70 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Гц, 1H), 7.44 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Гц, 1H), 7.27 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Гц, 1H), 7.06 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6$ Гц, 1H) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 48.60$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 2140$ Гц), 32.72 (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 3463$ Гц) мд. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M}-3\text{Na}]^{3-}$ 389.315 (теор. 389.312), $[\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$ 595.470 (теор. 595.463), $[\text{M}-3\text{Na}]^{3-}$ 801.290 (теор. 801.280), $[\text{M}-\text{Na}]^-$ 1213.929 (теор. 1213.914).

Синтез комплекса $[\text{Pt}(\text{bfpy})(\text{dppbSO}_3)]$ (33): Комплекс получен по методике, описанной для соединения **32**, с использованием $[\text{Pt}(\text{bfpy})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ в качестве прекурсора; выход оранжевого кристаллического продукта: 75%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 8.28$ (м, с уширенными сателлитами ^{195}Pt , 1H), 8.08 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Гц, 1H), 7.98 (м, 19H), 7.84 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Гц, 1H), 7.84 – 7.78 (м, 2H), 7.34 – 7.17 (м, 3H), 7.07 (м, 1H) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 48.84$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 2154$ Гц), 34.08 (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 3496$ Гц) мд. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M}-3\text{Na}]^{3-}$ 383.988 (теор. 383.986), $[\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$ 587.479 (теор. 587.474), $[\text{M}-3\text{Na}]^{3-}$ 790.628 (теор. 790.628), $[\text{M}-\text{Na}]^-$ 1197.946 (теор. 1197.937).

Синтез комплекса $[\text{Pt}(\text{qph})(\text{dppbSO}_3)]$ (34): $[\text{Pt}(\text{qph})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ (30 мг, 0.053 ммоль) был растворен в 5 мл дегазированного дихлорметана, а натриевая соль 1,2-бис(ди-4-сульфонатофенилфосфино)бензола (dppbSO_3 , 58 мг, 0.064 ммоль) — в дегазированном метаноле (5 мл). Растворы объединялись и перемешивались в течение часа в атмосфере азота. Растворители были удалены при пониженном давлением, продукт перерастворен в 1 мл метанола, целевое соединение было перекристаллизовано за счет медленного упаривания растворителя. Выход оранжевого аморфного соединения 48 мг, 70 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 8.53$ (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5$ Гц, 1H), 8.45 (с, 1H), 8.29 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$ Гц, 1H), 8.03 (м, 4H), 7.92 (м, 4H), 7.85 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Гц, 1H), 7.73 (м, 4H), 7.71 – 7.55 (м, 4H), 7.52 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, 1H), 7.47 (м, 4H), 7.20 – 7.15 (м уширенный с сателлитами ^{195}Pt , 1H), 7.13 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Гц, 1H), 6.98 (ддд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$, 7.1, $^4J_{\text{H-H}} = 1.2$ Гц, 1H), 6.86 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Гц, 1H), 2.17 (с, 4H) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD , 298 К): $\delta = 43.48$ (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 1755$ Гц), 36.35 (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 3879$ Гц) мд. ЭСИ МС (m/z): $[\text{M}-3\text{Na}]^{3-}$ 406.678 (теор. 406.662), $[\text{M}-3\text{Na}+\text{H}]^{2-}$ 610.519 (теор. 610.496), $[\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$ 621.511 (теор. 621.487).

2.6. Взаимодействие фосфиновых комплексов с имидазолсодержащими молекулами; синтез и характеристика конъюгатов

Синтез комплекса 13(Im). Комплекс **13** (10 мг, 0.015 ммоль) был растворен в 5 мл дихлорметана, после чего был добавлен имидазол (3.3 мг, 0.045 ммоль). Реакционная смесь

перемешивалась при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционная смесь была сконцентрирована при пониженном давлении до 2 мл, был добавлен 1 мл гексана, и целевой продукт был перекристаллизован за счет медленного упаривания растворителей при 4°C. Выход светло-зеленого продукта: 10.9 мг (99 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 25 °C): δ = 8.17 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, 1H), 8.10 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Гц, 1H), 7.78 (с, 1H), 7.74 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Гц, 1H), 7.61 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 11.9$, 7.4 Гц, 6H), 7.50 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$, 6.2 Гц, 3H), 7.38 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$, 2.2 Гц, 6H), 7.31 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6$ Гц, 1H), 7.23 – 7.15 (м, 1H), 7.03-6.99 (м, 2H), 6.92 (с, 1H), 6.56-6.50 (м, 2H) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}:\text{D}_2\text{O}$ 5:1, 298 К): δ = 22.34 (д, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4211.1$ Гц, 1P) мд. ЭСИ⁺ МС (m/z): $[\text{M-Cl}]^+$ 679.1624 (теор. 679.1593).

Синтез комплекса 13(His). Комплекс **13** (2 мг, 0.003 ммоль) растворен в дейтерированном ДМСО (0.6 мл), L-гистидин (3 мг, 0.019 ммоль) растворен в 200 мкл дейтерированной воды; в полученных растворах концентрация реагентов составила 3.33 мг/мл (5.2 mM) и 15 мг/мл (97 mM) соответственно. Аликвоты аминокислоты добавлялись к раствору комплекса **13** в ЯМР-ампуле, смеси оставляли на 2 часа при комнатной температуре, после чего измеряли ^1H и ^{31}P спектры ЯМР для разных соотношений гистидин/**13**. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}:\text{D}_2\text{O} = 10:1$, 298 К): δ = 8.20 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Гц, 1H), 8.12 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5$ Гц, 1H), 7.95 – 7.73 (м, 1H), 7.77 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Гц, 1H), 7.67 – 7.58 (м, 6H), 7.57 – 7.49 (м, 4H), 7.43 – 7.37 (м, 6H), 7.30 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 13.5$, 6.4 Гц, 1H), 7.01 (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$, 3.1 Гц, 1H), 6.96 – 6.59 (м, 1H), 6.54 (м, 2H), 3.42 – 3.28 (м, 1H), 3.29 – 2.45 (м, 2H) мд. ^{31}P ЯМР (162 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}:\text{D}_2\text{O} = 10:1$, 298 К): δ = 22.34 – 22.07 (м, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4200$ Гц, 1P) мд. ЭСИ⁺ МС (m/z): $[\text{M-Cl}]^+$ 766.1933 (теор. 766.1914).

Получение конъюгатов 13(HSA) и 13(Ubq). Человеческий сывороточный альбумин (HSA, 32.57 мг, 0.489 мкмоль) был растворен в 1 мл воды, а комплекс **13** (1.45 мг, 2.241 мкмоль) — в ДМСО (1.0998 г), концентрации полученных растворов составляли 0.48 mM и 2.24 mM соответственно. Раствор комплекса (200 мкл) постепенно добавляли к раствору белка. После каждого добавления смесь осторожно перемешивали. Полученную смесь инкубировали в течение 1 часа, после чего в нее было добавлено 2 мл воды. ДМСО из смеси было удалено с помощью диализа с использованием мембраны MWCO 6-8 кДа (Orange Scientific, Бельгия) в течение 24 часов при комнатной температуре с 5 заменами воды. Полученный раствор был отцентрифугирован при 4000g в течение 10 минут. Образец лиофилизировали с помощью сублимационной сушки. Конъюгат **13(Ubq)** был получен с использованием той же методологии, за исключением того, что были использованы диализные мембраны на 2 кДа (Sigma-Aldrich, США).

Аналитическая хроматография HSA-конъюгатов. Полученные конъюгаты были исследованы с помощью аналитической гель-проникающей хроматографии (ГПХ). Хроматографию осуществляли с использованием 10 mM PBS (pH 6.6) в качестве элюента. Скорость потока составила 1 мл/мин. Гель-проникающую хроматографию (ГПХ) проводили с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа Shimadzu LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония), оснащенного детекторами RF-20A и SDD-M20A и колонкой PSS PROTEEMA 300.

2.7. Фотофизические исследования

Фотофизические измерения в растворе проводились с использованием CH_2Cl_2 , ДМСО и воды в качестве растворителей, которые были очищены перед использованием. Растворы тщательно дегазировали пропусканием инертного газа, азота или аргона, перед измерением времени жизни возбужденного состояния и квантового выхода люминесценции, когда это было необходимо. УФ/Vis спектры поглощения регистрировали с помощью спектрофотометра Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Япония), концентрация растворов составляла около $1\text{--}5 \times 10^{-5}$ М (оптический путь 1 см). Спектры эмиссии в растворе регистрировали на спектрофлуориметре FluoMax-4 (JY Horiba Inc., Япония), концентрация растворов составила около 3×10^{-5} М. Квантовый выход люминесценции в растворе определяли методом сравнения [209] с использованием 9,10-дифенилантрацена в циклогексане ($\Phi_{\text{люм}} = 0.97$) и кумарина 102 в этаноле ($\Phi_{\text{люм}} = 0.764$) [210] в качестве эталона с показателями преломления циклогексана, этанола, дихлорметана и воды, равными 1.426, 1.361, 1.424 и 1.333 соответственно [211]. Квантовый выход рассчитывали по уравнению:

$$\Phi = \Phi \frac{{}^2A_r I_s}{{}^2A_s I_r},$$

где Φ_s — квантовый выход исследуемого образца, Φ_r — квантовый выход стандарта, η — коэффициенты преломления растворителей, A_s и A_r интенсивность поглощения образцов на длине волны возбуждения, I_s и I_r интегрированные области полос люминесценции.

Измерения фотофизических свойств, спектров эмиссии и возбуждения соединений в твердой фазе проводили на спектрофлуориметре Fluorolog 3 (JY Horiba Inc.). Время жизни в твердом состоянии и в растворе определяли методом время-коррелированного счета одиночных фотонов (TCSPC), с использованием флуориметра Edinburgh (FS920), системы счета фотонов Edinburgh FL 900 с водородной лампой в качестве источника возбуждения (Edinburgh Instruments, Великобритания), спектрофлуориметр FluoMax-4 (JY Horiba Inc., Япония), или системы, состоящей из импульсного лазера DTL-399QT (ООО «Лазер-экспорт», Россия), монохроматора MUM (ЛОМО, Россия), счетной головки для фотонов

H10682 (Hamamatsu Photonics, Япония) и цифрового преобразователя времени нескольких событий P7887 (FAST ComTec GmbH, Германия). Кинетика возбужденного состояния анализировалась с использованием пакетов программ Jobin-Yvon, Edinburg Instruments и программы Origin 9.0. Прямые измерения квантового выхода образцов в твердой фазе проводились при комнатной температуре с использованием интегрирующей сферы Quanta-phi.

2.8. Определение структуры комплексов и конъюгата в твердой фазе

Структуры полученных комплексов в твердой фазе были определены методом монокристалльного рентгеноструктурного анализа. Кристаллы, пригодные для монокристалльного РСА, были выращены из смесей дихлорметан/гексан, хлороформ/гептан, ацетон/диэтиловый эфир, дихлорметан/диэтиловый эфир, дихлорметан/метанол. Кристаллы фиксировали на микродержателях, дифракционные данные получали с использованием различных дифрактометров: Rigaku Oxford, Agilent Technologies SuperNova, XtaLAB HyPix-3000 или Bruker, при 100-210 К, используя монохроматическое излучение MoK α или CuK α . Данные дифракции обрабатывали в программе CrysAlisPro, APEX2 [212]. Структуры были решены прямыми методами, а также с использованием алгоритма двойного пространства, и уточнены с использованием программ SHELX [213,214], включенных в пакет программ OLEX2 [215] или графического пользовательского интерфейса WinGX. Детали монокристалльного рентгеноструктурного анализа конъюгата **13(Ubq)** описаны в работе [16], финальная структура находится в базе PDB под номером 6EВ2. Некоторые параметры структуры исследованных соединений представлены в Приложении, таблицы 9-11, подробные кристаллографические данные, параметры элементарной ячейки и характеристики кристаллических структур комплексов представлены в публикациях [13,14,16,202,216,217], подробные структурные данные в формате *.cif можно бесплатно получить в Кембриджском центре кристаллографических данных по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif или запросить по адресу nastisol@gmail.com.

2.9. Биоимиджинг с использованием полученных комплексов

Исследование цитотоксичности комплексов и конъюгатов *in vitro*. Исследование цитотоксичности комплексов платины **32-34** производилось на клетках HeLa методом МТТ с использованием красителя 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид (МТТ, Roche, Германия). Клетки инкубировались с растворами комплексов **32-34** (0–150 мкМ) в течение 24 часов. Затем клетки промывались и инкубировались с МТТ реагентом, образовавшиеся фиолетовые кристаллы растворялись

в ДМСО, поглощение на 595 нм регистрировалось на приборе ELISA (VersaMax™ Microplate Spectrophotometers; Molecular-Devices, США). Цитотоксичность комплексов **13**, **23-25** и их конъюгатов была исследована на клетках HeLa с использованием реагента MTS (Promega, США). Комплексы были растворены в ДМСО перед добавлением в клетки, конъюгаты растворялись непосредственно в среде. Концентрация красителей в клетках составила 100 мкг/мл для комплексов и 5 мг/мл для конъюгатов. Клетки инкубировались с комплексами и конъюгатами в течение 24 часов (37°C, 5% CO₂). Цисплатин (CDDP) использовался в качестве контроля. Далее использовался MTS-реагент, оптическая плотность полученных растворов измерялась с помощью прибора Varioskan LUX (Thermo Scientific, США). Подробное описание экспериментов дано в соответствующих работах [13,16].

Клеточный биоимиджинг. Клетки HeLa культивировали в питательной DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) с добавлением фенолового красного и 10% бычьей сыворотки при 37 °C в атмосфере с 5% CO₂. Комплексы платины **32-34** были добавлены к клеткам в концентрации 75 мкМ, конъюгат **7(HSA)** — в концентрации 5 мкМ, конъюгат **24(HSA)** — в концентрации 50 мкМ, конъюгат **13(HSA)** — в концентрации 5 мкМ. Клетки с комплексами инкубировали 18 часов, с растворами конъюгатов — 24 часа, после чего клетки были промыты буферным раствором, а среда заменена на среду без фенолового красного. Люминесцентные микрофотографии клеток были получены с использованием конфокального лазерного микроскопа Zeiss LSM710, фемтосекундного титан-сапфирового лазера Mai-Tai DeepSee (Spectra-Physics) с частотой 80 МГц. Температура во время исследования поддерживалась на уровне 37°C. Исследование клеток методом PLIM было проведено с использованием системы Becker&Hickl GmbH (Германия), состоящей из платы счета фотонов SPC-150, генератора импульсов DDG-210 и 16-и канального спектрального детектора PML-16-1-C. Для клеток, меченных конъюгатом **24(HSA)**, было использовано двухфотонное возбуждающее излучение с длиной волны 840 нм, сигнал собирался с диапазона 520-720 нм. Микроскопия PLIM для клеток, меченных конъюгатом **7(HSA)**, а также одновременный FLIM/PLIM эксперимент с конъюгатом **13(HSA)** проводились на микроскопе Nikon TE 2000 (Nikon, Япония) с конфокальным сканером DCS-120 и системой счета одиночных фотонов Simple-Tau 150 Becker&Hickl GmbH (Германия). Полученные данные FLIM и PLIM экспериментов анализировали в программе SPImage 6.0 (Becker & Hickl GmbH, Германия). Дополнительные детали экспериментов по биоимиджингу представлены в соответствующих публикациях [13–16].

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1. Синтез циклометаллированных комплексов платины(II)

Общий синтетический подход для циклометаллированных соединений платины(II), как правило, включает две стадии:

- 1) реакция циклометаллирования;
- 2) замещение оставшихся лабильных лигандов в координационной сфере металла целевыми лигандами.

В рамках данной работы были использованы три методики для получения плоско-квадратных циклометаллированных платиновых прекурсоров (рисунок 5). Первый метод [79,218,219] (рисунок 34, путь а) заключается в кипячении с обратным холодильником тетрахлороплатината калия(II) с эквимолярным количеством соответствующего N[^]CH лиганда в уксусной кислоте при температуре ~100 °С в течение 48 часов. Образовавшийся осадок собирали и промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром. Другая методика [81–83,104,220] (рисунок 34, путь б) включает нагревание 2-х кратного избытка лиганда и K₂PtCl₄ в смеси 2-этоксиэтанол/вода при температуре 85 °С. Эта реакция приводит не только к циклометаллированному платиновому димеру с мостиковыми хлоридными лигандами, но также и к другим циклометаллированным продуктам. Для увеличения выхода реакции эти циклометаллированные продукты превращали в комплекс с диметилсульфоксидом (ДМСО) за счет нагревания в чистом растворителе. После чего целевое соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и полученное вещество кристаллизовали из смеси дихлорметан/гексан. Платиновый димер, полученный по реакции а, рисунок 34, также был переведен в комплекс с ДМСО, так как он обладает рядом преимуществ по сравнению с хлоридным димером: (1) хорошая растворимость, (2) простая очистка, (3) предсказуемая реакционная способность.

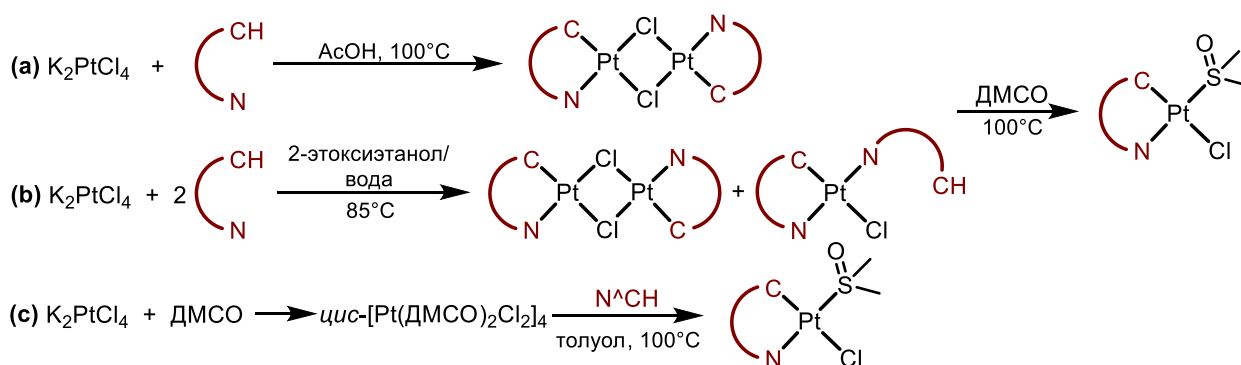


Рисунок 34. Синтез платиновых циклометаллированных прекурсоров.

Третий метод циклометаллирования [85,86] использовался, когда предыдущие подходы оказались недостаточно эффективными (рисунок 34, путь с). В этом случае в реакцию циклометаллирования вступает промежуточное соединение $\text{cis-[Pt(DMSO)}_2\text{Cl}_2\text{)]}$. Оно реагирует с $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ -лигандом в дегазированном толуоле в присутствии основания и приводит к циклометаллированному ДМСО-производному.

3.1.1. Синтез и исследование структуры циклометаллированных комплексов платины(II) с N -гетероциклическими карбенами

Шесть циклометаллированных комплексов Pt(II) **1–6** были синтезированы согласно схеме, представленной на рисунке 35, с умеренным или хорошим выходом. В качестве циклометаллирующего лиганда были выбраны 2-фенилпиридин и бензохинолин. Структура N -гетероциклического карбена и анионный лиганд систематически варьировали. Введение N -гетероциклического карбена в координационную сферу платины осуществлялось по реакции трансметаллирования с соединением серебра (рисунок 35, реакция а).

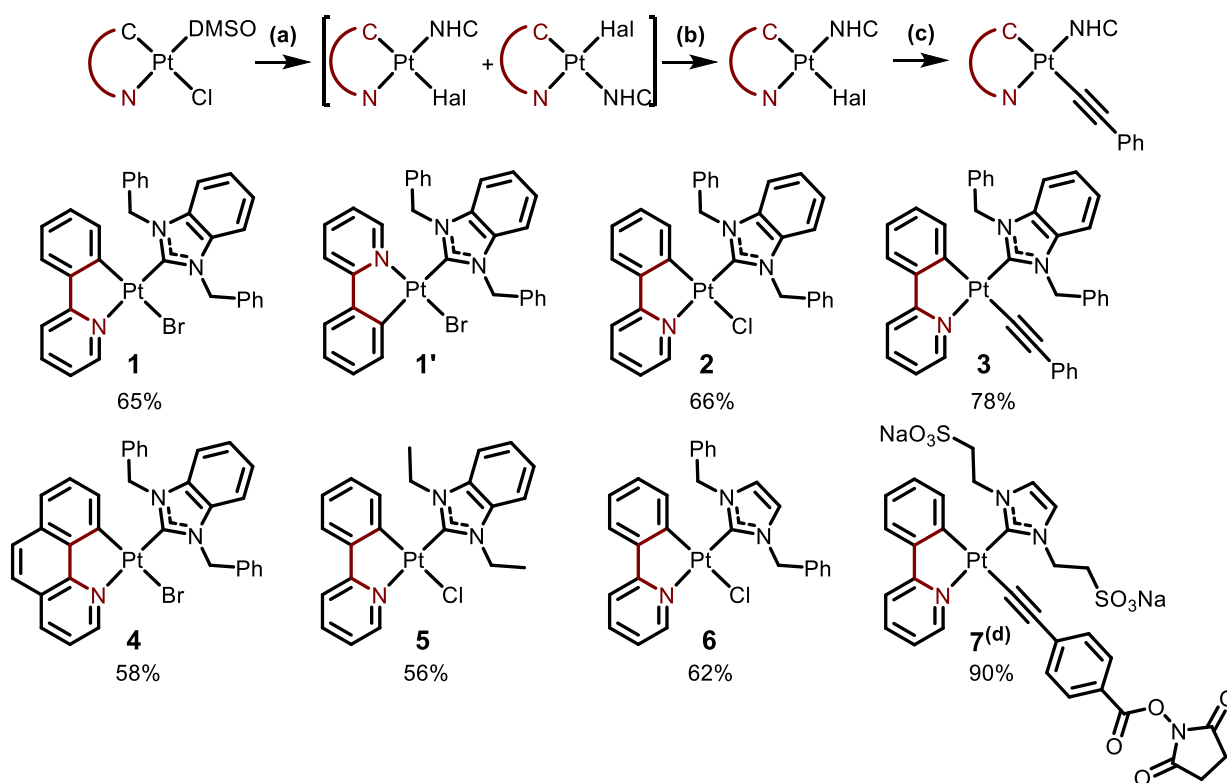


Рисунок 35. Схема синтеза циклометаллированных комплексов платины с N -гетероциклическими карбенами: (а) Br-Ag-NHC , CH_2Cl_2 , 25°C ; (б) KHal , ДМСО, 110°C ; (с) фенилацетилен, CuI , iPr_2NH , CH_2Cl_2 , 25°C ; (д) Синтез комплекса **7** проводился в следующих условиях: (а = б) $\text{Im}((\text{CH}_2)_2\text{SO}_3)_2\text{Na}$, Na_2CO_3 , ДМСО, 100°C , 24h; (с) CuI , 2,5-диоксопирролидин-1-ил 4-этинилбензоат (HCCNSu), NEt_3 , ДМФА, 25°C .

Стоит отметить, что в этих условиях можно получить два изомера, в которых (1) ННС-лиганд координируется в транс- или (2) в цис-положении к атому азота циклометаллированного лиганда. На рисунке 78 показан ^1H спектр ЯМР соединения **1**, а также спектр его геометрического изомера **1'**, полученный математическим вычитанием спектра соединения **1** из спектра смеси соединений **1** и **1'**. Полученные данные демонстрируют, что изменение пространственного расположения лигандов сильно влияет на химические сдвиги протонов в спектре ЯМР. Соединение **1'** было описано ранее [81], комплекс был получен в относительно мягких условиях. Нами, однако, было показано, что продукт **1'** может быть переведён в комплекс **1** при нагревании до 110°C . Сильный транс-эффект атома углерода $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ -лиганда определяет приоритетное замещение лиганда в соответствующем положении, и комплекс **1'** является кинетически контролируемым. Сильное транс-влияние N-гетероциклического карбена приводит к тому, что его положение напротив атома азота пиридина $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ -лиганда более предпочтительно, поэтому комплекс **1** является термодинамически контролируемым продуктом. Полученная на первой стадии смесь изомеров при нагревании в ДМСО конвертировалась в один, термодинамически выгодный продукт **1**. Одновременно избыток соответствующей калиевой соли использовали для обмена галогена (рисунок 35, реакция b). Дальнейшее введение ацетиленового лиганда осуществляли по катализируемой медью(I) реакции (рисунок 35, реакция c).

В твердой фазе соединения **1-6** были охарактеризованы с помощью рентгеноструктурного анализа. Структуры соединений показаны на рисунке 36, избранные структурные параметры приведены в Приложении, таблица 18. Все комплексы имеют плоско-квадратную геометрию: лиганды 2-фенилпиридин/бензохиолин координированы бидентатно, образуя пятичленный металлоцикл. ННС-лиганд находится в транс-положении к атому азота циклометаллированного лиганда. Плоскость N-гетероциклического карбена повернута относительно плоскости металла. Стоит отметить, что в кристаллической упаковке комплекса **4** наблюдается π -стэкинг между развитыми ароматическими системами бензохиолиновых лигандов. Расстояние между ароматическими кольцами в димере составляет около 3.5 \AA , что типично для π -взаимодействия (Приложение, рисунок 77, А). В разделе 3.2. будет рассмотрено влияние такой кристаллической упаковки на фотофизические свойства в твердой фазе.

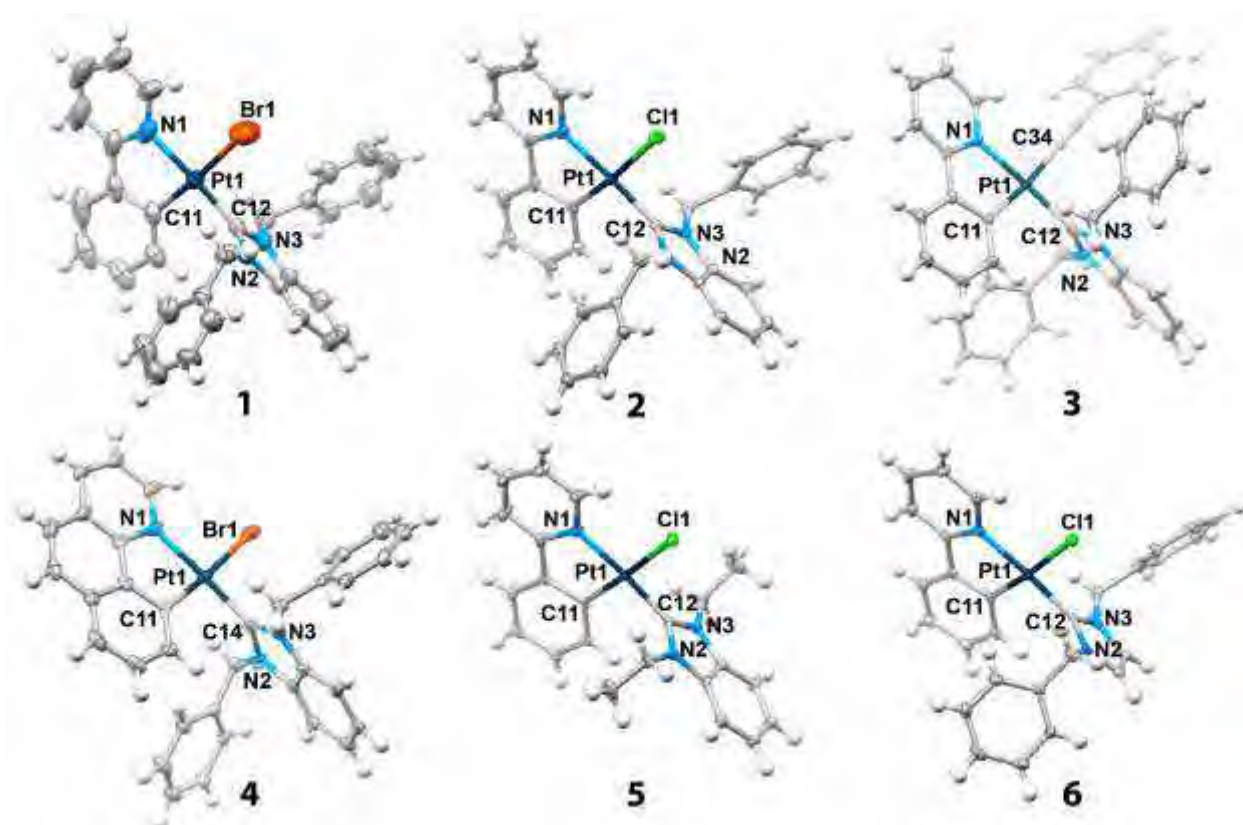


Рисунок 36. РСА структуры комплексов 1-6 в твердой фазе. Термические эллипсоиды представлены с 50% вероятностью.

Все полученные соединения в растворе были охарактеризованы с использованием ^1H спектроскопии ЯМР и ЭСИ масс-спектрометрии (см. Приложение, рисунки 79-81). Одно- и двумерные протонные спектры ЯМР комплексов **1–7**, а именно число сигналов, их химический сдвиг, относительное положение и мультиплетность сигналов, наглядно свидетельствуют о том, что структура и стехиометрия, обнаруженные в твердом состоянии, сохраняются в растворе. В качестве примера на рисунке 37 представлен ^1H - ^1H COSY спектр комплекса **6** с полным отнесением сигналов конкретным протонам молекулы.

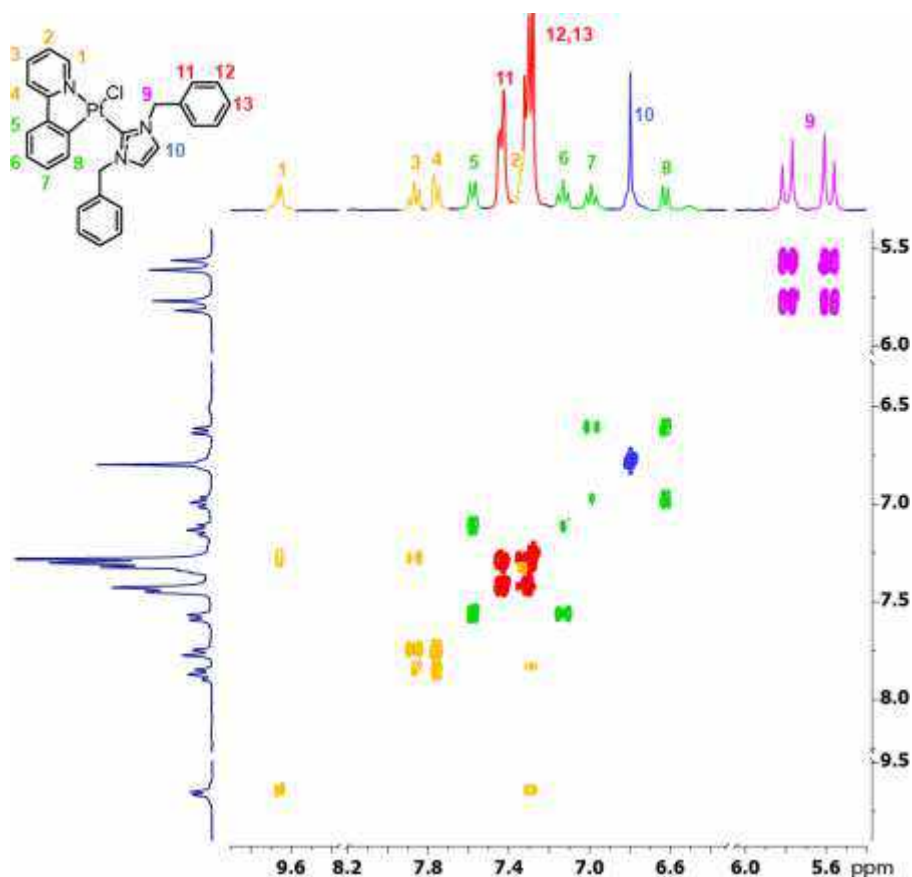


Рисунок 37. ^1H - ^1H COSY спектр ЯМР комплекса 6 в CDCl_3 , 400 МГц.

В ЭСИ⁺ масс-спектрах комплексов 1-7 (рисунок 81) преобладают катионы, масса которых соответствует массе целевой молекулы, ассоциированной с ионами Na^+ (K^+), либо отщепившей анионный лиганд (хлорид ион или ацетиленид). Полученные спектральные данные полностью соответствуют составу и структуре, найденным методом рентгеноструктурного анализа.

3.1.2. Синтез и исследование структуры циклометаллированных комплексов платины(II) с дииминными лигандами

Дииминные лиганды, такие как 2,2'-бипиридин и 1,10-фенантролин, легко реагируют с циклометаллированными прекурсорами ($[\text{Pt}(\text{dbtpy})(\text{DMSO})\text{Cl}]$) с замещением ДМСО и хлорида в присутствии слабокоординирующихся противоионов. Сначала реакция с дииминными соединениями была проведена с использованием анионов OTf^- и PF_6^- аналогично литературным методикам [99,221]. Полученные продукты продемонстрировали чрезвычайно низкую растворимость в большинстве органических растворителей, за исключением ДМСО. Однако согласно данным спектроскопии ЯМР в ДМСО соединения полностью диссоциируют на молекулярный ион $[\text{Pt}(\text{dbtpy})(\text{DMSO})_2]^+$ и свободный дииминный лиганд. Этот факт указывает на неустойчивость дииминного комплекса, что вероятно вызвано стерической напряженностью молекулы и отталкиванием

циклометаллированного и дииминного лигандов. Замена хлора на такой некоординирующий анион как BARF (тетракис (3,5-бис (трифторметил)фенил) борат) существенно улучшает растворимость полученных соединений в обычных некоординирующих растворителях. Два новых циклометаллированных комплекса типа $[Pt(N^{\wedge}C)(N^{\wedge}N)]^+BARF^-$ (**8**, **9**) были получены в мягких условиях с высокими выходами (рисунок 38).

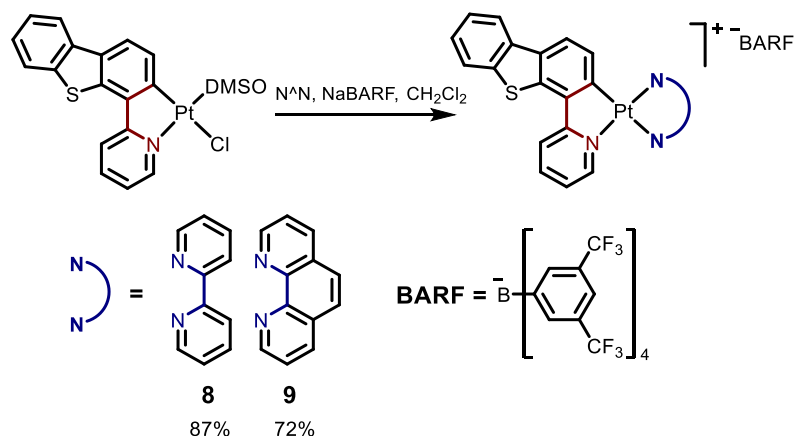


Рисунок 38. Синтез дииминных циклометаллированных комплексов платины.

Полученные соединения были охарактеризованы в твердой фазе с помощью рентгеноструктурного анализа. В кристаллической структуре (рисунок 39, таблицы 15, 19) видно искажение плоско-квадратной геометрии и выгибание ароматических систем лигандов, что вызвано внутримолекулярным отталкиванием близко расположенных протонов лигандов $N^{\wedge}C$ и $N^{\wedge}N$. Это искажение может приводить к уменьшению стабильности соединений в присутствии такого координирующего растворителя, как ДМСО. Стоит отметить, что полученные соединения демонстрируют π -стэкинг в кристаллической упаковке: расстояние между ароматическими фрагментами составляет 3,5 Å, стоит подчеркнуть, что при этом не наблюдается коротких контактов Pt-Pt (рисунок 39, справа)

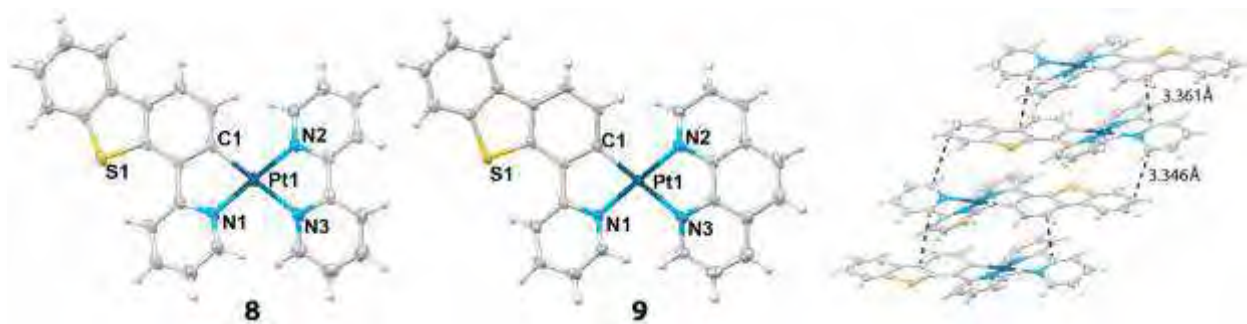


Рисунок 39. Слева: PCA структуры комплексов **8** и **9** в твердой фазе, справа: межмолекулярные взаимодействия в кристалле комплекса **8**. Термические эллипсоиды представлены с 50% вероятностью.

В растворе соединения **8** и **9** были охарактеризованы с помощью ^1H спектроскопии ЯМР и ЭСИ⁺ масс-спектрометрии. Протонные спектры ЯМР в некоординирующем растворителе (CD_2Cl_2) не показывают диссоциации N[^]N-лиганда, напротив, сигналы протонов диимина, находящиеся в орто-положении к азоту, имеют характерные сателлиты, за счет взаимодействия с изотопом ^{195}Pt , что доказывает сохранение диимина в координационной сфере платины (см. Приложение, рисунок 82). Кроме того, спектры ЭСИ⁺ демонстрируют интенсивные сигналы, соответствующие ожидаемой массе целевого молекулярного иона состава $[\text{Pt}(\text{C}^{\wedge}\text{N})(\text{N}^{\wedge}\text{N})]^+$ (Приложение, рисунок 83).

3.1.3. Синтез и исследование структуры циклометаллированных комплексов платины(II), несущих третичные фосфиновые лиганды

Комплексы с фосфинами **10-25** были синтезированы с хорошими выходами согласно классической методике [202] по реакции циклометаллированного платинового прекурсора с эквимолярным количеством соответствующего фосфина в дихлорметане или в смеси дихлорметан/метанол при комнатной температуре (рисунок 40). 2-Фенилпиридин (ppy), 2-(бензофуран-3-ил)пиридин (btpy), 2-(бензо[b]тиофен-3-ил)пиридин (bfpy) и метил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат (qph), 2-(добензо[b,d]тиофен-4-ил)пиридин (dbtpy) и 4-(пиридин-2-ил)добензо[b,d]тиофен 5,5-диоксид (dbtpyO₂) использовали в качестве N[^]C-лигандов. Были выбраны восемь фосфинов (PR₃) с различными электронными и стерическими свойствами: трис(пентафторфенил) фосфин (PPh^f₃), трис(4-фторфенил)фосфин (P(Ph^f-F)₃), 4-(дифенилфосфино)бензойная кислота (PPh₂Ph^f-COOH), трифенилфосфин (PPh₃), три(о-толил)фосфин (P(o-Tol)₃), трис(4-метоксифенил)фосфин (P(Ph^f-OMe)₃), трициклогексилфосфин (PCy₃) и 1,3,5-триаза-7-фосфаадамтан (PTA). Были получены восемь соединений с общей структурой $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{PR}_3)\text{Cl}]$ (**9-17**), четыре соединения со структурой $[\text{Pt}(\text{dbtpy})\text{PR}_3\text{Cl}]$ (фосфины: (P(Ph^f-CF₃)₃) (**18**), PPh₃ (**19**), P(Ph^f-OMe)₃ (**20**), и PTA (**21**)) и три соединения с одинаковым фосфином (PPh₃) но разными циклометаллированными лигандами (dbtpyO₂ (**22**), btpy (**23**), bfpy (**24**) и qph (**25**)).

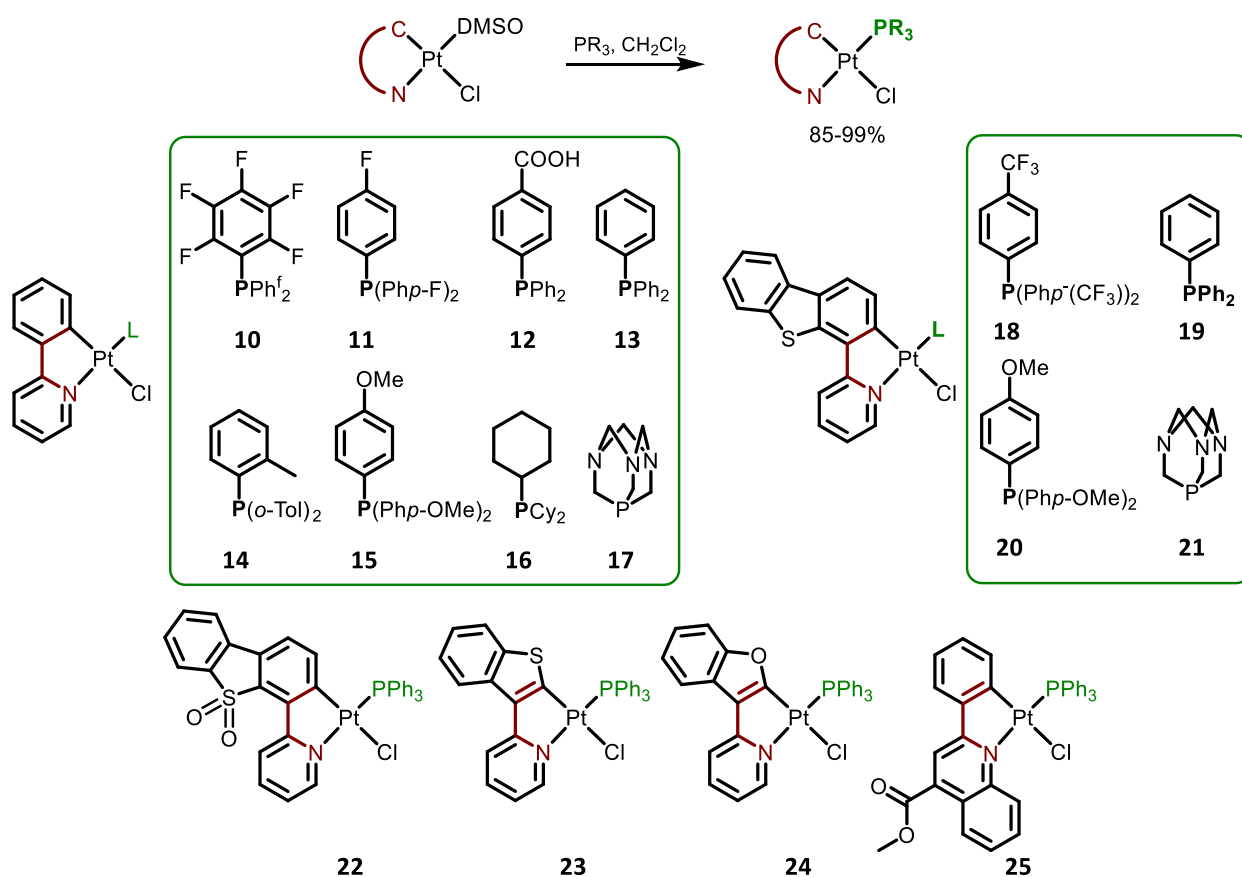


Рисунок 40. Синтез циклометаллированных комплексов платины с фосфинами 10-25.

Структуры соединений 10, 12, 13, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25 в твердой фазе были установлены методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов (рисунок 41), некоторые структурные параметры даны в Приложении, таблицы 15, 16, 20, 22. Все полученные соединения имеют схожий структурный мотив: координационная сфера платины имеет плоско-квадратную геометрию, сформированную бидентатным циклометаллированным лигандом, хлоридным лигандом и фосфином. Из-за сильного транс-влияния атома углерода фосфин занимает транс-положение по отношению к атому азота циклометаллированного лиганда. Длина связей и углы в полученных комплексах характерны для соединений данного типа [202,207,216,222,223].

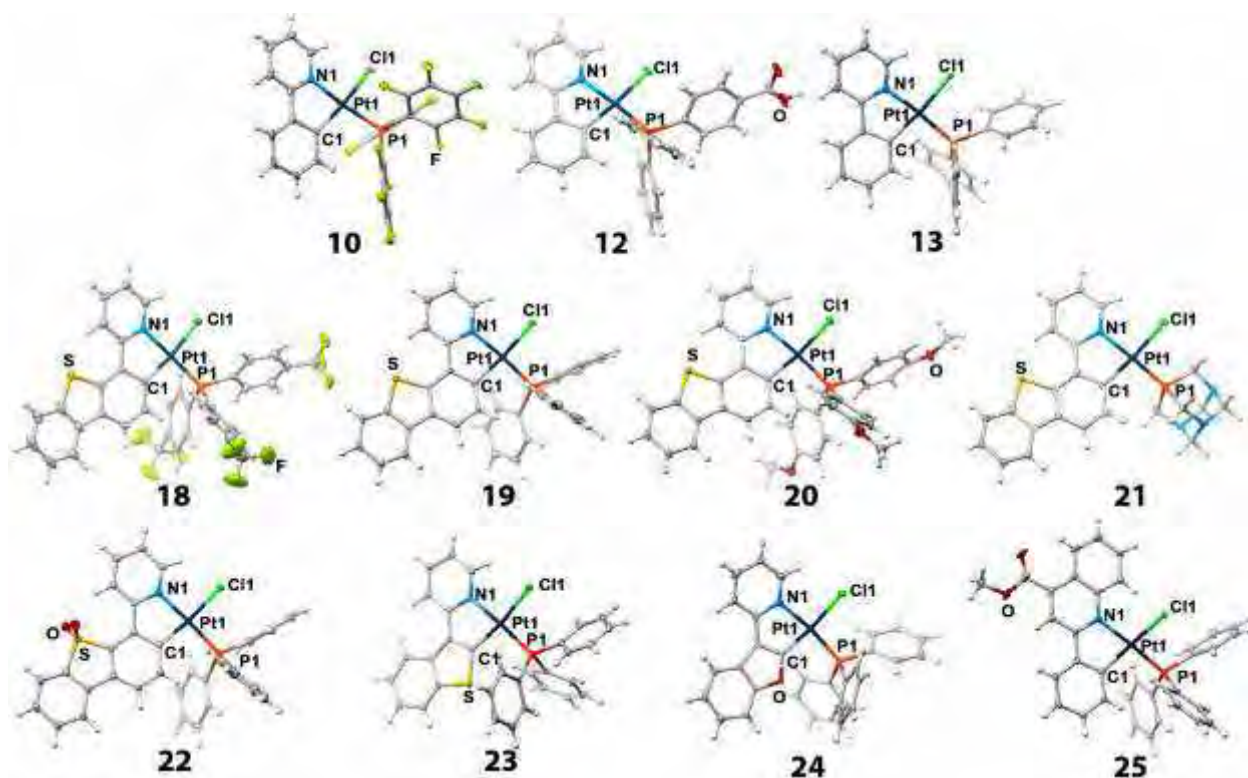


Рисунок 41. ORTEP структуры фосфиновых комплексов платины **10**, **12**, **13**, **18-25** в твердой фазе. Термические эллипсоиды представлены с 50% вероятностью.

В растворе полученные комплексы были охарактеризованы с использованием ^1H , ^1H - ^1H COSY и ^{31}P спектроскопии ЯМР (Приложение, рисунки 90-94) и ЭСИ масс-спектрометрии (Приложение, рисунок 88). Спектры на ядрах фосфора ^{31}P всех комплексов демонстрируют один сигнал с изотопмерными сателлитами, образованными за счет расщепления на атомах изотопа ^{195}Pt ($^1J_{\text{Pt-P}} \approx 3900\text{-}4700$ Гц); константы спин-спинового взаимодействия типичны для координации фосфина в транс-положение к атому азота N $^{\wedge}$ C-лиганда [223,224]. Полное отнесение сигналов протонных спектров ЯМР конкретным протонам молекул было произведено на основании ^1H - ^1H COSY спектроскопии (рисунки 90-94). Спектры полностью соответствуют целевой структуре, обнаруженной в твердой фазе. ЭСИ $^+$ масс-спектры всех комплексов, кроме одного, демонстрируют интенсивные сигналы, соответствующие положительным ионам состава $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{PR}_3)]^+$, генерируемым при диссоциации хлорид-иона. В случае комплекса **12** ЭСИ $^-$ масс-спектр демонстрирует основной сигнал, соответствующий аниону, полученному за счет депротонирования карбоксильной группы фосфина. Эти результаты доказывают, что состав и структура, обнаруженные в твердой фазе, сохраняются и в растворе.

Было обнаружено, что комплексы данного типа $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{PR}_3\text{Cl}]$ в растворе при комнатной температуре легко реагируют с имидазолом (рисунок 42), при этом продукт такого взаимодействия проявляет, в некоторых случаях, интенсивную люминесценцию. Поэтому представляло интерес подробно исследовать это взаимодействие и определить,

как структура фосфиновых и циклометаллированных лигандов влияет на это взаимодействие. Чтобы оценить влияние фосфинового лиганда: были получены комплексы **10-17** с фосфинами, обладающими различными электронными и стерическими параметрами Толмана [225–227] (на рисунке 43 показаны лиганды в порядке увеличения их основности), а для оценки влияния структуры циклометаллированного лиганда использовались комплексы **22-25**. Было обнаружено, что практически все полученные соединения, кроме комплекса **10** реагируют с имидазолом с замещением хлоридного лиганда азотом имидазольного кольца, при этом ион Cl^- переходит во внешнюю координационную сферу (рисунок 42, путь А). Данная реакция не реализуется в случае комплекса **10**, содержащего перфторированный фосфиновый лиганд. Вместо этого происходит замещение двух монодентатных лигандов: фосфина и хлорида, и образуется бис-имидазольный комплекс $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{Im})_2]\text{Cl}$ (рисунок 42, путь В).

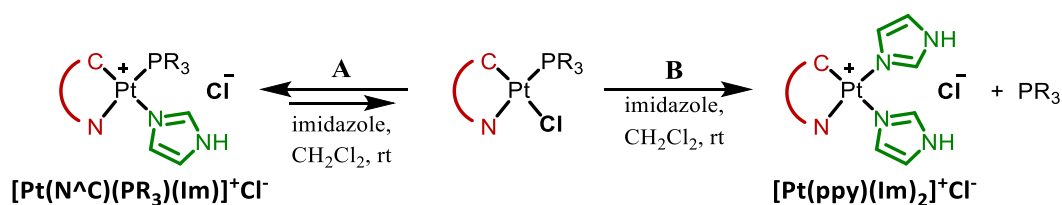


Рисунок 42. Реакция фосфиновых циклометаллированных комплексов платины с имидазолом.

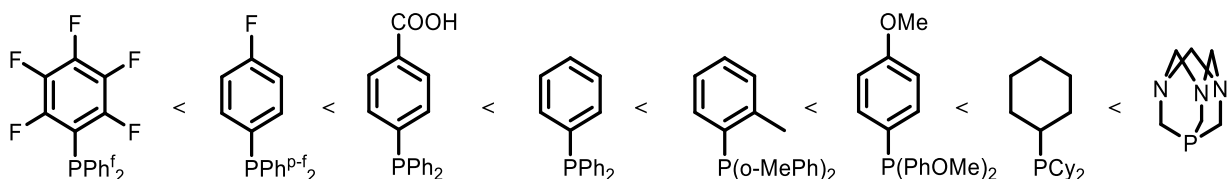


Рисунок 43. Третичные фосфины, использованные в работе, в порядке увеличения их донорных свойств.

Реакцию комплексов **10-17** и **22-25** с имидазолом контролировали методами ^1H и ^{31}P спектроскопии ЯМР и спектроскопии поглощения (эксперименты в ЯМР-ампуле — рисунки 95-100, и в кювете — рисунки 111, 112, таблица 25). На рисунке 44 показан пример спектров ЯМР с полным отнесением всех сигналов конкретным протонам молекулы для комплекса **15** и его имидазольного производного **15(Im)**. Следует отметить, что реакция имидазола с комплексами платины является обратимой, и для полной конверсии хлоридного соединения в имидазольный продукт во всех случаях необходим некоторый избыток имидазола. Соединения **11**, **12**, **13** и **15** реагируют довольно быстро в присутствии почти эквивалентного количества имидазола. Напротив, комплексы **14** и **16** реагируют медленно из-за большого конического угла фосфинов. Кроме того, было показано, что изменение структуры циклометаллированного лиганда не влияет ход реакции —

комплексы **23-25** с трифенилфосфином реагирует так же как и фенилпиридиновый комплекс **13**.

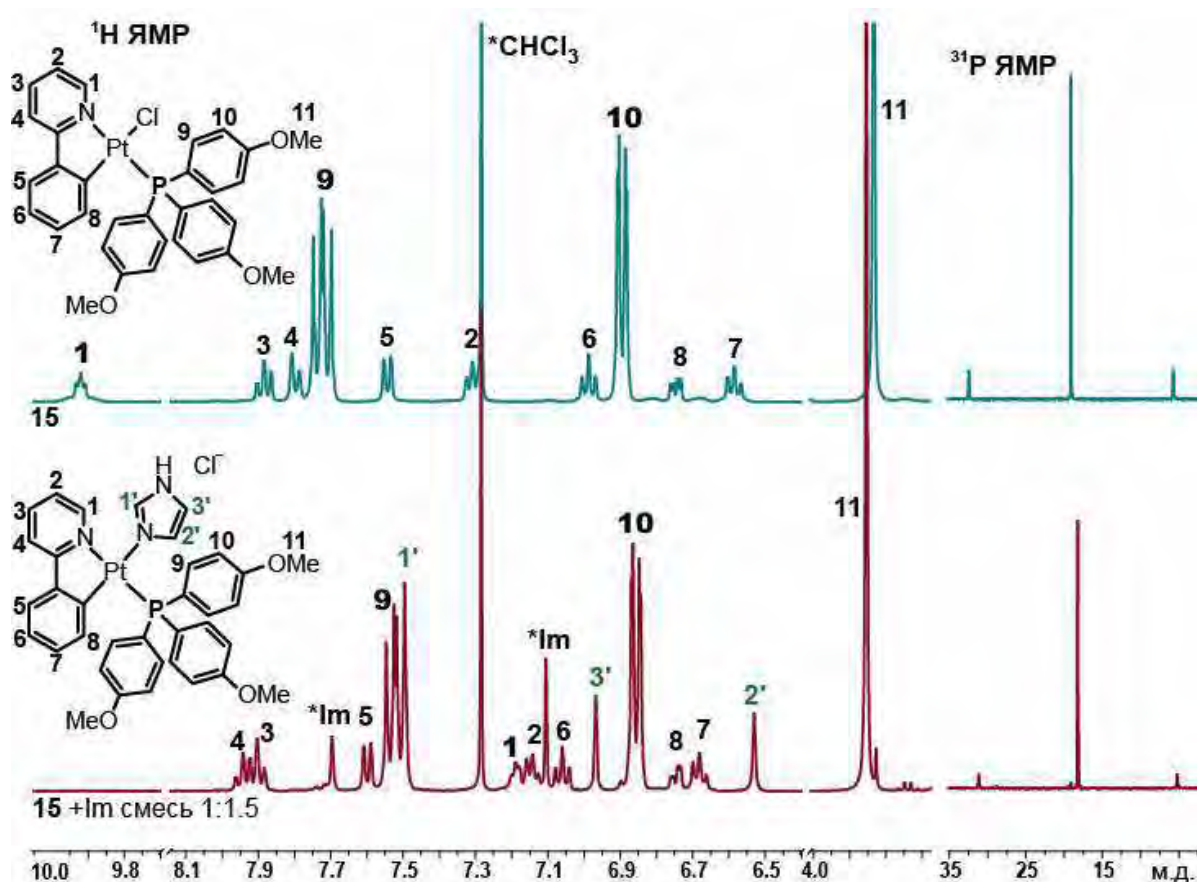


Рисунок 44. ^1H и ^{31}P ЯМР спектры хлоридного комплекса **6** и его имидазольного производного **15(Im)**.

Имидазольные производные некоторых комплексов были охарактеризованы с помощью ЭСИ⁺ масс-спектрометрии (Приложение, рисунок 89). Структуры соединений **13(Im)**, **24(Im)** и $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{Im})_2]\text{Cl}$ в твердой фазе были установлены методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 45; ключевые структурные параметры представлены в Приложении, таблицы 16, 23).

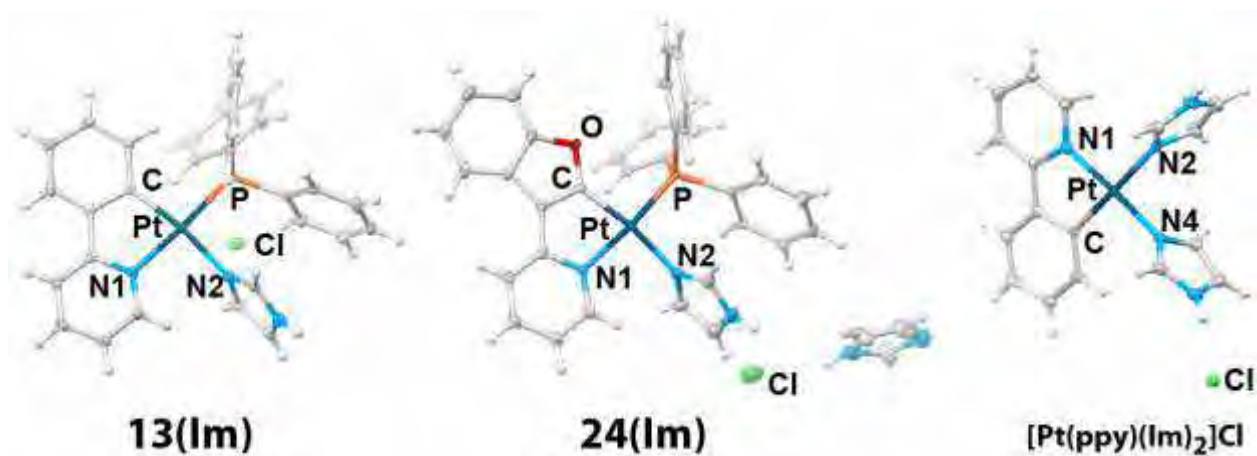


Рисунок 45. РСА структуры комплексов **13(Im)**, **24(Im)** и **[Pt(ppy)(Im)₂]Cl** в твердой фазе. Термические эллипсоиды представлены с 50% вероятностью.

Способность фосфин-хлоридных комплексов платины реагировать с имидазолом крайне перспективна, так как открывает возможности для связывания комплексов платины с другими имидазолсодержащими молекулами, например, пептидами и белками, содержащими гистидин, с получением люминесцентных конъюгатов. Поэтому была изучена реакция комплекса **13** с гистидином (His). ЭСИ⁺ масс-спектр соединения **13(His)** демонстрирует интенсивный сигнал на 766,19 m/z, который соответствует катиону [**13**+His-Cl]⁺ (Приложение, рисунок 89). ¹H-¹H COSY и ³¹P спектроскопия ЯМР смеси комплекса **13** и гистидина в системе ДМСО/вода демонстрирует сложную картину (рисунки 46, 95, 96). Так же, как и в реакции с имидазолом, полное замещение хлора на гистидин может быть достигнуто только в присутствии 3-5-кратного избытка аминокислоты. ³¹P спектр ЯМР демонстрирует несколько сигналов с крайне близкими химическими сдвигами, что указывает на образование нескольких конформеров или изомеров при координации гистидина. Детальный анализ двумерного-спектра COSY позволил установить наличие четырех изомерных форм комплекса **13(His)** (рисунок 46). Сигналы каждого изомерного гистидинового фрагмента C_βH₂-C_αH были смоделированы (Приложение, рисунок 96). Наличие этих изомеров может быть обусловлено различными способами координации молекулы гистидина к платине. Два преобладающих изомера, по-видимому, относятся к гистидиновым производным, полученным за счет координации разных таутомерных атомов азота имидазольного кольца. Каждый из изомеров теоретически может существовать в нескольких стерически заторможенных конформерах, что объясняет наличие оставшихся групп сигналов.

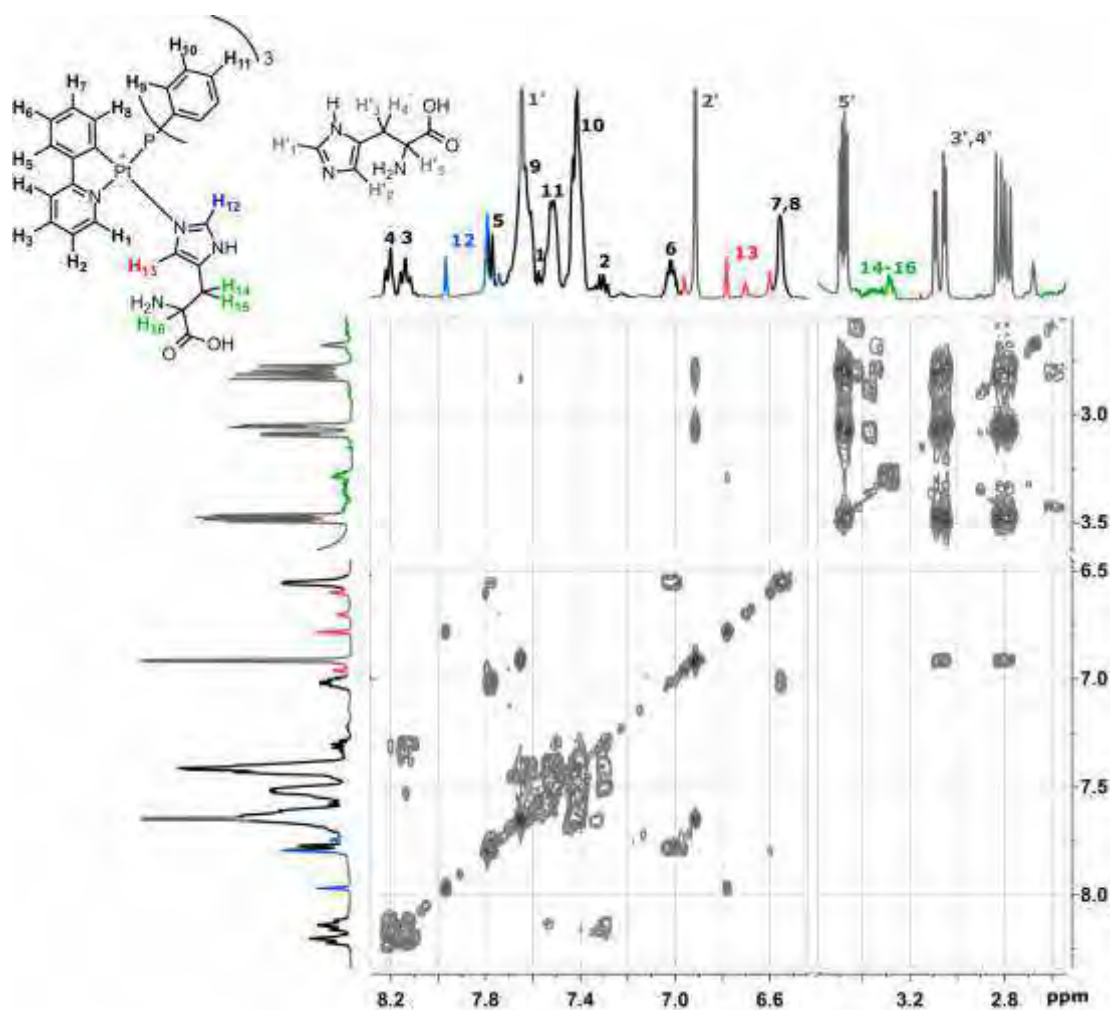


Рисунок 46. ^1H - ^1H COSY спектр ЯМР комплекса 13 в присутствии 5-и эквивалентов гистидина в смеси $\text{D}_2\text{O}:\text{DMSO-}d_6$ 1:10.

Таким образом, фосфин-хлоридные циклометаллированные комплексы платины(II) реагируют с имидазолом и гистидином с замещением хлора в координационной сфере платины атомом азота. Эти комплексы потенциально могут связываться и с другими имидазолсодержащими соединениями, например, белками, содержащими гистидин в последовательности. В разделе 3.2.4 будут детально описаны фотофизические свойства исходных соединений и имидазольных производных, а в разделе 3.3.2 рассмотрена конъюгация комплексов с биомолекулами.

3.1.4. Синтез и исследование структуры циклометаллированных комплексов платины с дифосфиновыми лигандами

Пять циклометаллированных комплексов платины(II), несущих гидрофобный дифосфин (1,2-бис(дифенилфосфино)бензол, dppb), и четыре комплекса с водорастворимым сульфированным дифосфином (dppbSO₃) были синтезированы с хорошим выходом по модифицированной методике, использованной для монофосфиновых комплексов (рисунок 47). Циклометаллированное ДМСО-производное реагировало с

соответствующим фосфином в дихлорметане (для dppb) или в смеси дихлорметан/метанол (для dppbSO_3) при комнатной температуре. В случае комплексов с dppb хлор заменяли некоординирующим противоионом таким как трифторметансульфонат анион (**26-30**) или BARF (**27**). Выход реакций с dppb высокий, вплоть до количественного (90-98%), тогда как выход реакции с dppbSO_3 намного ниже (65-85%) из-за нестабильности исходного фосфина по отношению к окислению и трудности последующей очистки целевого комплекса от окисленного лиганда.

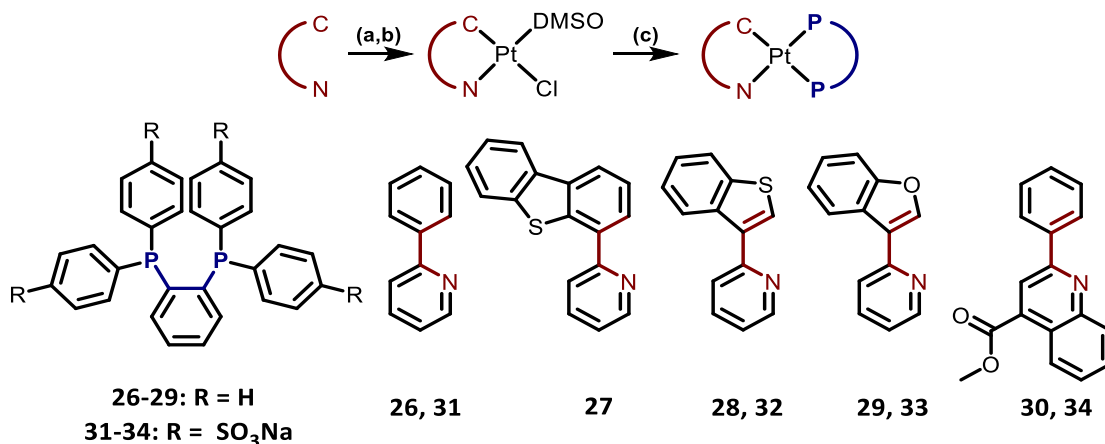


Рисунок 47. Синтез платиновых комплексов **26-34** с дифосфинами: (а) K_2PtCl_4 , AcOH , 100°C , 24h; (b) DMSO , 80° , 18 h; (c) дифосфин, CH_2Cl_2 , AgSO_3CF_3 или KBARF , MeOH , комнатная температура.

Комплексы **26-30** с гидрофобным дифосфином были перекристаллизованы из смеси дихлорметан/гексан при $+4^\circ\text{C}$. Молекулярные структуры в твердой фазе определяли методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 48, таблицы 17, 21). Все соединения имеют аналогичную геометрию: плоско-квадратное координационное окружение платины, образованное N^2C циклометаллированным и P^2P бидентатным лигандами. Основные структурные параметры соответствуют параметрам родственных соединений [216] и представлены в таблице 21. Следует отметить, что связь Pt-P в цис-положении к атому азота циклометаллированного лиганда всегда длиннее той связи, которая находится в транс-положении. Этот эффект является результатом более сильной электронодонорной способности атома углерода в отличие от атома азота.

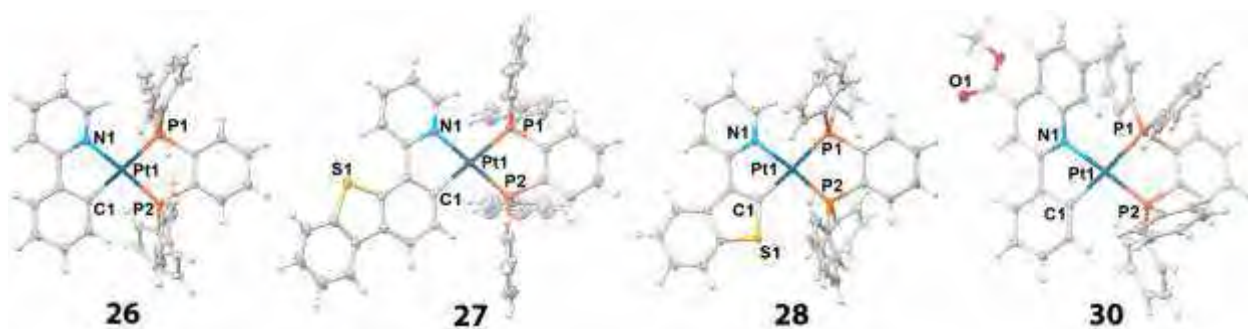


Рисунок 48. ORCA структуры молекулярных катионов соединений **26-28** и **30**. Термические эллипсоиды представлены с 50% вероятностью.

В структуре комплексов **26**, **27** и **28** лиганды формируют типичное для Pt(II) плоско-квадратное окружение без каких-либо значительных стерических препятствий. Циклометаллированные фрагменты при этом лежат приблизительно в одной плоскости с фенилендифосфином. Напротив, комплекс **30** демонстрирует искаженную структуру из-за отталкивания между протоном хинолинового фрагмента N[^]C-лиганда (протон в положении 8) и фенильными кольцами dppb: фенилхинолиновая и дифосфиновая части молекулы значительно согнуты, а координационная сфера металла искажена и непланарна.

Стоит отметить, что в кристаллической структуре катионные комплексы **26**, **27**, **28** и **30** уложены по принципу «голова к хвосту» с выраженными π - π -взаимодействием между ароматическими системами N[^]C-лигандов (рисунок 49).

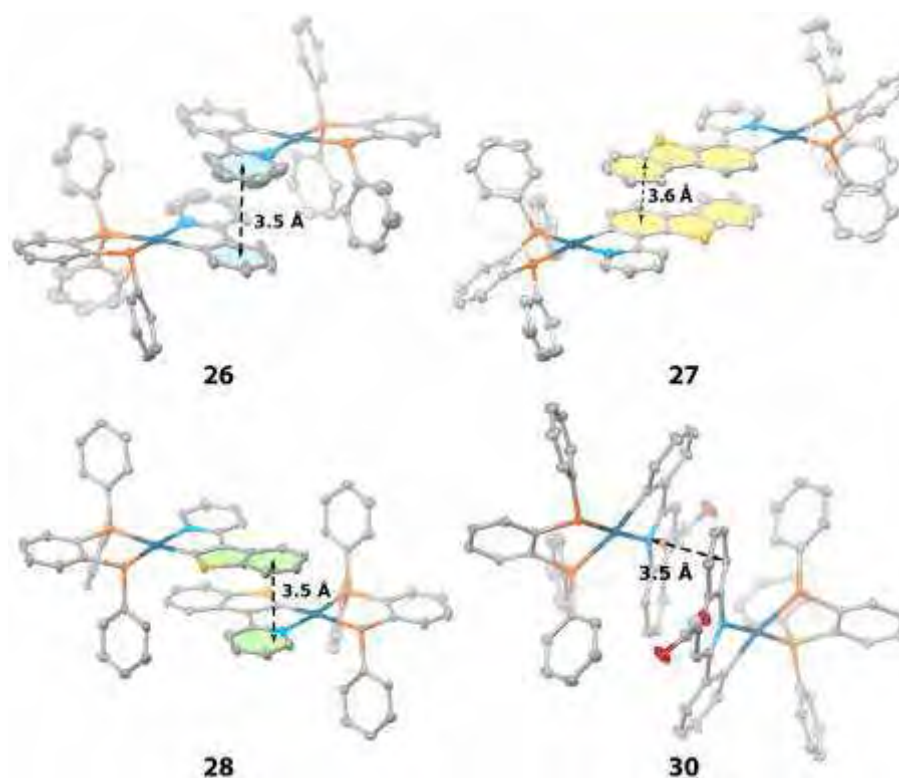


Рисунок 49. Упаковка молекулярных катионов комплексов **26**, **27**, **28** и **30** в кристаллической структуре. Термические эллипсоиды представлены с 50% вероятностью. Атомы водорода скрыты.

В растворе строение всех полученных соединений было охарактеризовано с помощью ^{31}P , ^1H и ^1H - ^1H COSY спектроскопии ЯМР и ЭСИ-масс-спектрометрии (Приложение, рисунки 84-87). ЭСИ⁺ масс-спектры комплексов **26–30** демонстрируют доминантный сигнал, соответствующий катионным частицам типа $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{dppb}]^+$ во всех случаях (рисунок 87). В то же время для сульфированных соединений **31-34** спектры ЭСИ⁻ демонстрируют сигналы, соответствующие двух или трехзарядным катионам, образующимся при диссоциации группы SO_3Na .

^{31}P спектры ЯМР полученных соединений демонстрируют два сигнала с сателлитами, образованными за счет расщепления на магнитном изотопе платины ^{195}Pt (рисунки 84-86). Эти сигналы могут быть отнесены к атомам фосфора, расположенным цис- и транс позициях относительно N-атома циклометаллированного лиганда. Как и в случае монофосфиновых комплексов (**10-24**), атом фосфора в транс-положении дает сравнительно высокую константу спин-спинового взаимодействия с платиной ($\delta \approx 35$ мд, $J_{\text{P-Pt}} \approx 3600$ Гц), в отличие от атома в цис-положении ($\delta \approx 45$ мд, $J_{\text{P-Pt}} \approx 2000$ Гц). Эта более низкая константа взаимодействия объясняется сильным транс-влиянием координированного углерода [223,228]. Анализ ^1H - ^1H COSY спектров ЯМР позволил сделать полное отнесение сигналов спектров ^1H конкретным протонам молекулы (рисунки 84-86). Таким образом, полученные спектры ЯМР и масс-спектры подтверждают, что найденная в твердом состоянии структура сохраняется в жидких средах как для соединений с несульфированными, так и сульфированными фосфинами.

3.2. Фотофизические свойства циклометаллированных комплексов платины(II)

3.2.1. Фотофизические свойства циклометаллированных комплексов платины(II) с N-гетероциклическими карбенами

Фотофизические свойства комплексов **1-6** были тщательно изучены как в твердом состоянии, так и в растворе. Спектры поглощения и эмиссии комплексов в дихлорметане показаны на рисунке 50, спектры возбуждения приведены в Приложении, рисунок 101, полученные спектральные параметры и фотофизические данные представлены в таблице 6.

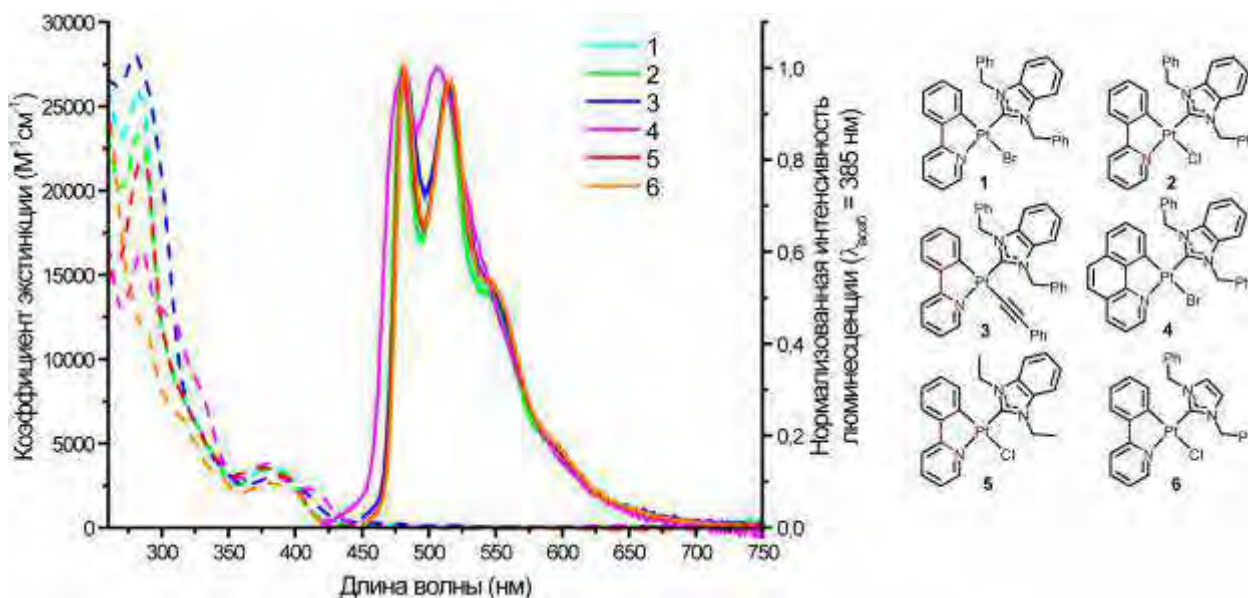


Рисунок 50. Спектры поглощения (пунктирная линия) и люминесценции (сплошная линия) комплексов 1-6, дихлорметан, 25°C, ($\lambda_{\text{возб.}} = 385 \text{ nm}$).

Таблица 6. Фотофизические свойства комплексов 1-6 в дихлорметане, 25°C.

	$\lambda_{\text{погл.}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$, $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{люм.}}$, нм	$\lambda_{\text{возб.}}$, нм	$\tau_{\text{аер.}}/\tau_{\text{дег.}}$, мкс	$\Phi_{\text{аер.}}/\Phi_{\text{дег.}}$, %
1	282 (26), 323пл (7), 335пл (5), 377 (4)	480, 515, 545пл, 590пл	335пл, 380	0.17/1.04	0.6/2.3
2	282 (23), 324пл (6), 335пл (5), 378 (3)	480, 515, 545пл, 590пл	335пл, 380	0.12/1.00	1.0/5.4
3	280 (28), 325пл (6), 343пл (4), 384 (3)	480, 515, 545пл, 590пл	340пл, 387	0.11/0.20	0.5/1.3
4	284 (16), 305пл (13), 323пл (9), 377 (4), 411пл (2)	477, 503	304, 325пл, 399	0.23/1.41	<0.1/0.3
5	287 (22), 325пл (6), 338пл (4), 375 (4)	480, 515, 545пл, 590пл	335пл, 385	0.25/1.50	1.1/7.9
6	287пл (12), 312пл (7), 336пл (3), 380 (3)	480, 515, 545пл, 590пл	338пл, 385	0.23/1.22	1.1/7.4

Комплексы **1-6** в растворе демонстрируют эффективное поглощение на длинах волн ниже 310 нм, которое относится к π - π^* -переходам в циклометаллированном лиганде и в N-гетероциклическом карбене. Слабые длинноволновые полосы поглощения на 380-410 нм соответствуют смешанным лиганд-центрированным переходам ^1IL и $^1\text{MLCT}$, что типично для циклометаллированных комплексов платины(II).

Комплексы платины **1-6** люминесцируют в растворе с квантовыми выходами в дегазированном дихлорметане в диапазоне 0.3-8%. Соединения обладают большим Стоксовым сдвигом около 100 нм и временем жизни возбужденного состояния порядка нескольких микросекунд, что указывает на триплетную природу возбужденного состояния. Спектры излучения с максимумом около 480 нм имеют выраженную тонкую структуру, связанную с различными колебательными уровнями основного состояния. Частота

колебаний, рассчитанная из спектров, для всех комплексов с 2-фенилпиридином составляет около 1400 см^{-1} , а для комплекса с бензохинолином — 1150 см^{-1} . Эти значения хорошо коррелируют с частотами колебаний свободных циклометаллирующих лигандов и указывают на существенный вклад циклометаллированного лиганда в люминесценцию, а именно в основное состояние.

Форма и положение полос возбуждения и излучения не зависят от изменения структуры ННС-лиганда и анионного лиганда. Однако увеличение сопряженной π -системы циклометаллированного лиганда сдвигает полосы излучения и возбуждения в красную область. Эти наблюдения еще раз подтверждают предположение, что орбитали, ответственные за излучательное возбужденное состояние, локализируются преимущественно на циклометаллированном лиганде, при этом ННС-лиганд и галогенид оказываются в него не вовлечены. На основании полученных данных, а также анализа литературы можно предположить, что излучение имеет смешанную, преимущественно лиганд-центрированную, природу с некоторым вкладом металла ${}^3\text{IL} [\pi(\text{N}^{\wedge}\text{C}) - \pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{C})]^3\text{MLCT} [d\pi - \pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{C})]$.

Стоит отметить, что анализ полученных фотофизических и структурных данных позволил выявить корреляцию квантовых выходов и времен жизни возбужденного состояния с длиной связи Pt-C: чем короче связь, тем выше квантовый выход (Приложение, рисунок 102). Обнаруженная тенденция согласуется с наблюдениями, сделанными ранее для родственных комплексов платины [89,90]. Укорочение связи Pt-C приводит к увеличению энергии неземиссионного металло-центрированного dd^* -состояния, что уменьшает вероятность безызлучательной релаксации и, соответственно, увеличивает квантовый выход.

Фотофизические свойства комплексов в твердой фазе также были детально исследованы, данные обобщены в таблице 7 и в Приложении на рисунках 103 и 104. Соединения демонстрируют широкие, почти неструктурированные спектры возбуждения, длинноволновый профиль которых соответствует спектрам возбуждения комплексов в растворе. Спектры люминесценции в твердой фазе имеют тонкую структуру; положение спектров и их форма в основном аналогична спектрам в растворе. Исключение составляет комплекс **4**, демонстрирующий неструктурированную широкую полосу эмиссии, максимум которой сдвинут в красную область по сравнению со спектром в растворе (рисунок 104). Соединения демонстрируют квантовые выходы до 16% для комплекса **2**. Кинетика люминесценции описывается двухэкспоненциальным спадом с временами жизни возбужденного состояния в микросекундном диапазоне. Наличие двух экспонент может

быть связано с различным расположением молекул в кристаллической упаковке, что приводит к различным скоростям релаксации возбужденного состояния. Стоит отметить, что соединение **4** демонстрирует наибольшее время жизни, что вместе с уширением и красным сдвигом спектра эмиссии может быть связано с межмолекулярными π -взаимодействиями бензохинолиновых фрагментов, обнаруженными в твердой фазе (рисунок 49).

Таблица 7. Фотофизические свойства комплексов 1-6 в твердой фазе.

	$\lambda_{\text{лном.}}$, нм	$\lambda_{\text{возб.}}$, нм	τ , мкс	Φ , %
1	481, 505пл, 512, 540, 580пл	442, 473	0.69 (55%), 2.22 (45%)	15.8
2	482, 505пл, 512, 540, 580пл	442, 473	0.64 (45%), 2.29 (55%)	16.0
3	495пл, 514, 540пл, 580пл	442, 474	0.98 (42%), 4.04 (58%)	14.2
4	490пл, 517, 558	408, 460пл	13.62 (69%), 4.75 (31%)	0.3
5	486, 516, 545пл, 595пл	445, 475	0.34 (60%), 0.90 (40%)	2.7
6	479, 493, 512, 540пл, 580пл	443, 477	1.33 (34%), 3.79 (66%)	9.4

Возбужденное состояние комплексов **1-6** было исследовано с помощью теории функционала плотности (DFT). Полученные результаты полностью согласуются с экспериментальными данными и подтверждают выводы, сделанные ранее. Расчёты показывают, что граничные орбитали (рисунок 51) локализируются преимущественно на циклометаллированном лиганде, причем С-кольцо лиганда вовлечено преимущественно в НОМО, когда как N-кольцо — в LUMO. Орбитали N-гетероциклического карбена оказываются полностью не задействованы в возбужденном состоянии. Дополнительные данные, рассчитанные спектры поглощения и энергии возбужденных состояний представлены в Приложении, рисунки 105 и 106.

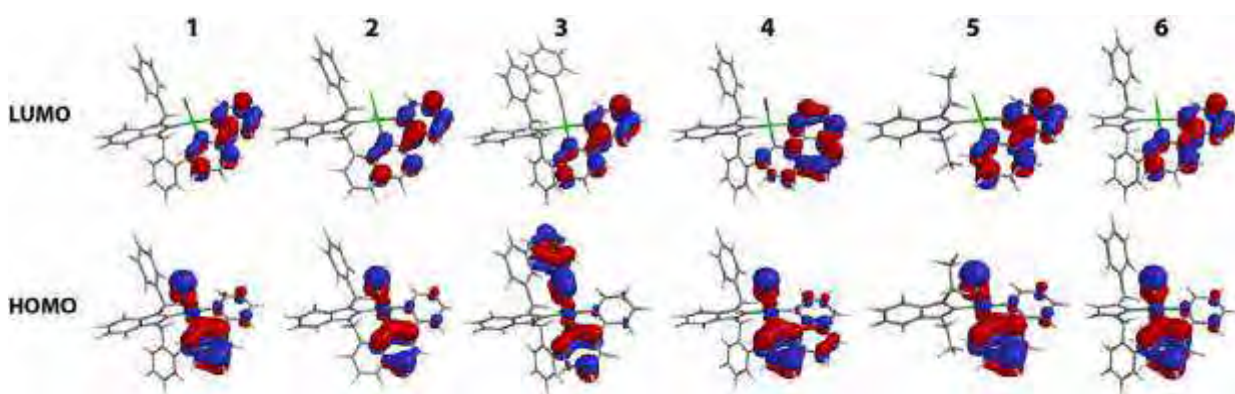


Рисунок 51. Граничные орбитали НОМО и LUMO комплексов 1-6, полученные методом DFT.

3.2.2. Фотофизические свойства циклометаллированных комплексов с дииминными лигандами

Фотофизические свойства катионных комплексов платины **8** и **9** с дииминными лигандами были детально исследованы (рисунок 52, таблица 8, Приложение рисунок 103). Спектры поглощения демонстрируют типичную для циклометаллированных комплексов структуру с длинноволновыми полосами вплоть до 440 нм. Несмотря на то, что соединения не излучают в растворе при комнатной температуре, в твердой фазе они проявляют умеренную люминесценцию с квантовым выходом порядка 10%. Значительный Стоксов сдвиг вместе с временами жизни возбужденного состояния в микросекундном диапазоне указывают на триплетный характер возбужденного состояния.

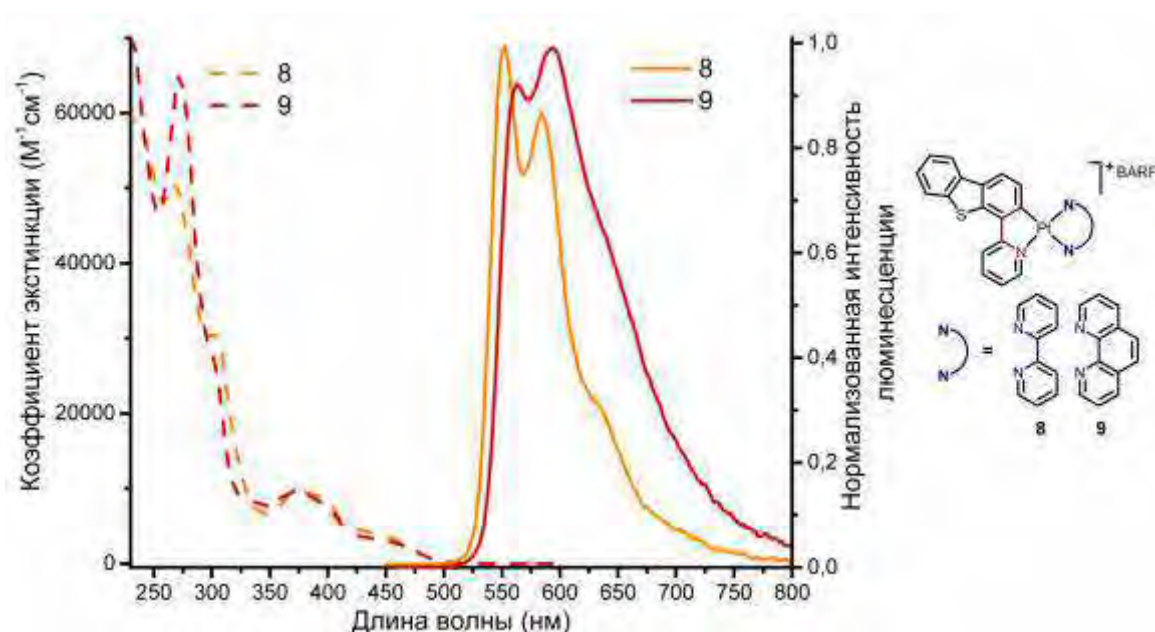


Рисунок 52. Спектры поглощения в дихлорметане (пунктирная линия) и люминесценции в твердой фазе (сплошная линия, $\lambda_{\text{возб}} = 440$ нм) комплексов **8** и **9**.

Таблица 8. Фотофизические свойства комплексов **8** и **9** в растворе и в твердой фазе.

	раствор ^a		твердая фаза				
	$\lambda_{\text{погл}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$, $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{возб}}$, нм	$\lambda_{\text{люм}}$, нм	$\tau_{\text{ср}}^b$, мкс	$\Phi_{\text{люм}}$	k_r^c , $10^4 \times \text{с}^{-1}$	k_{nr}^d , $10^4 \times \text{с}^{-1}$
8	239пл (58), 269 (51), 301 (31), 375 (9.7), 390пл (9.1), 440пл (4.1)	492, 533	552, 584, 630пл, 685пл	3.06	0.11	3.6	29.1
9	272 (65), 298пл (29), 332пл (8.4), 372 (9.7), 395пл (8.0), 440пл (3.3)	499, 540	562, 593, 640пл, 700пл	1.38	0.10	7.3	65.4

^a — в 1,2-дихлорэтане; ^b — усредненное время жизни возбужденного состояния вычислялось на основании параметров двухэкспоненциального спада $\tau_{\text{ср}} = (A_1\tau_1^2 + A_2\tau_2^2)/(A_1\tau_1 + A_2\tau_2)$; ^c — k_r вычислялась по формуле $\Phi/\tau_{\text{ср}}$; ^d — k_{nr} вычислялась по формуле $(1-\Phi)/\tau_{\text{ср}}$.

Полосы излучения комплексов на 550-650 нм структурированы, что свидетельствует о существенном вкладе лиганд-центрированных переходов в

излучательное возбужденное состояние. Замена бипиридина на фенантролин приводит к существенному смещению полосы излучения в красную область, что указывает на вовлеченность дииминного лиганда в граничные орбитали. Наблюдения были подтверждены расчётами методом TDDFT: орбитали, отвечающие как за синглетное, так и за триплетное возбужденные состояния делокализованы по всей ароматической системе лигандов и частично включают орбитали металла, то есть возбужденное состояние может быть описано как ${}^3\text{LLCT}+{}^3\text{MLCT}$ (рисунок 53).

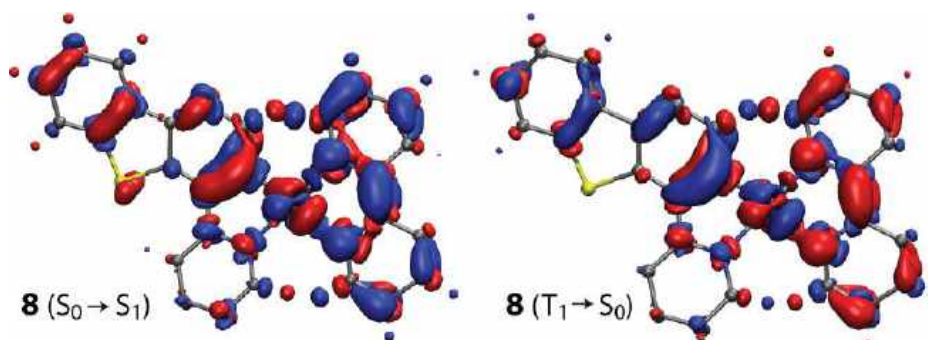


Рисунок 53. Графики разности электронных плотностей для возбуждения в низшее синглетное состояние ($S_0 \rightarrow S_1$) и излучения из триплетного состояния ($T_1 \rightarrow S_0$) комплекса **8**. В ходе электронного переноса электронная плотность увеличивается в синих областях и уменьшается в красных областях. Атомы водорода скрыты

3.2.3. Фотофизические свойства циклометаллированных комплексов платины(II) с дифосфиновыми лигандами

Фотофизические свойства дифосфиновых комплексов **26-34** в растворе и в твердом состоянии были детально исследованы (таблица 9). Спектры поглощения как водорастворимых (рисунок 54, В), так и гидрофобных комплексов (рисунок 54, А) демонстрируют интенсивные полосы в коротковолновой области ($\lambda_{\text{погл}} < 300$ нм), относящиеся к лиганд-центрированным переходам в фосфиновой ароматической системе, тогда как менее интенсивные полосы поглощения в диапазоне 350-400 нм, согласно литературным данным, связаны с переносом заряда с металла на лиганд ${}^1\text{MLCT}$ и внутрилигандными переходами в циклометаллированном фрагменте ${}^1\text{IL}$. Увеличение ароматической системы циклометаллированного лиганда, введение в $N^{\wedge}C$ -лиганд легко поляризуемых атомов, таких как сера (в комплексах **27**, **28**) или кислород (**29**), а также введение электроноакцепторных групп в координированное N-кольцо, как в комплексе **30**, приводят к постепенному сдвигу длинноволновой полосы поглощения в красную область спектра.

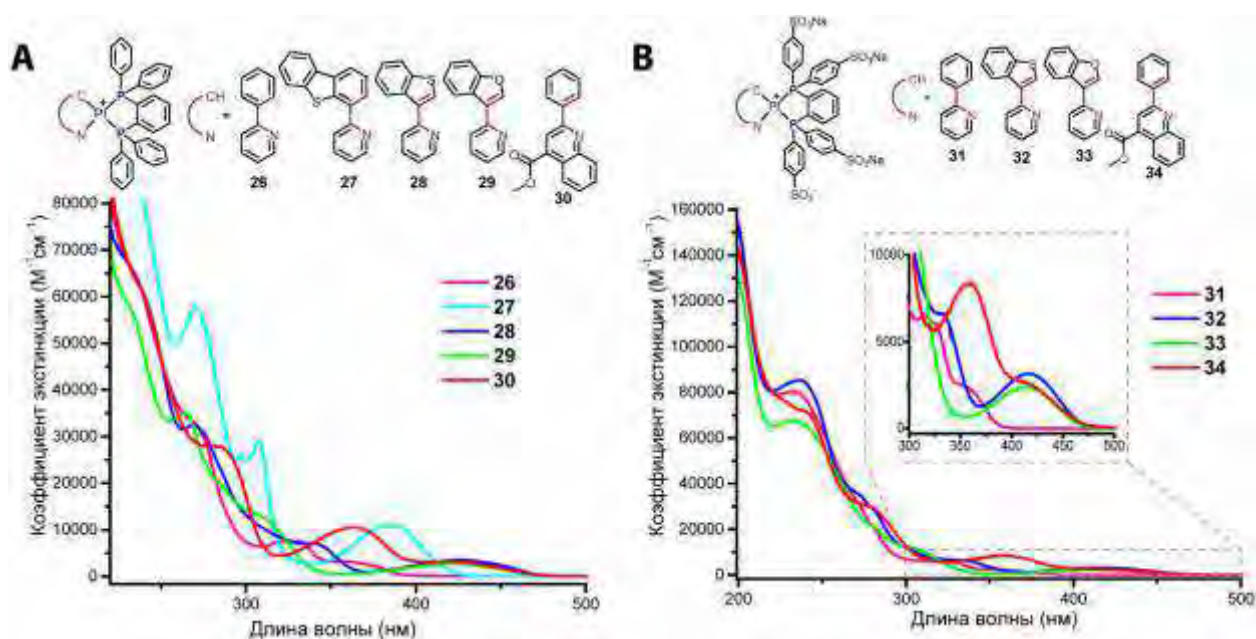


Рисунок 54. Спектры поглощения (А) комплексов 26-30 в 1,2-дихлорэтане и (В) комплексов 31-34 в воде.

Соединения демонстрируют слабую или незначительную эмиссию в растворе при комнатной температуре (таблица 9), что также наблюдалось ранее для некоторых родственных соединений [223,229,230]. Следует отметить, что квантовый выход водорастворимых соединений, содержащих сульфированный дифосфин **32-34** чуть выше, чем у их несulfированных аналогов.

Таблица 9. Фотофизические свойства комплексов 26-34 в азрированном и деоксигенированном растворе, 25°C.

№	$\lambda_{\text{погл}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$, M ⁻¹ cm ⁻¹)	$\lambda_{\text{возб}}$, нм	$\lambda_{\text{люм}}$, нм	$\tau_{\text{ср}}^c$ (азр./деокс.), мкс	Φ (азр./деокс.), %
26^b	265пл (34), 320 (7.5), 332 (7.5), 358 (3.2), 375пл (2.2)		Не люминесцирует в растворе		
27^c	270 (58), 298 (25), 307 (29), 385 (11)		Не люминесцирует в растворе		
28^b	269 (33), 305пл (12), 337 (7.1), 426 (3.5)	270, 300пл, 340, 426	510, 565пл, 610пл	0.20/0.35	0.64/0.91
29^b	264 (35), 275пл (25), 285пл (20), 305пл (13), 425пл (2.7)	285, 307пл, 425	557, 600пл	0.10/0.14	0.39/0.48
30^b	270пл (29), 278 (28), 285 (28), 363 (10), 420пл (3.2)	363, 420пл	620пл, 655	0.09/0.10	0.05/0.08
31^a	232 (80), 280пл (21), 315 (6.5), 325пл (6.0), 350пл (2.5)		Не люминесцирует в растворе		
32^a	237 (85), 270пл (36), 280пл (29), 330пл (6.6), 415 (3.1)	330, 415	525пл, 577	0.53/0.91	0.64/2.61
33^a	232 (68), 280пл (21), 305пл (12), 415 (2.4)	415	530пл, 567	0.37/0.71	0.57/0.78
34^a	225пл (78), 245пл (72), 275пл (31), 358 (8.3), 410пл (2.6)	360, 410пл	620пл, 648	0.18/0.38	0.11/0.22

^a — в водном растворе; ^b — в 1,2-дихлорэтане; ^c — в дихлорметане; ^d — усредненное время жизни возбужденного состояния вычислялось на основании параметров двухэкспоненциального спада — $\tau_{\text{ср}} = (A_1\tau_1^2 + A_2\tau_2^2)/(A_1\tau_1 + A_2\tau_2)$.

Профили эмиссии и возбуждения как сульфированных (32–34), так и несulfированных (28–30) комплексов схожи, что указывает на единую природу возбужденного состояния (рисунок 55). Для полос возбуждения и эмиссии наблюдаются те же тенденции, что и для спектров поглощения: изменение структуры N[^]C-лиганда, а именно расширение ароматической системы, введение поляризуемых атомов, а также акцепторные группы в N-кольце, позволяет постепенно сдвигать энергию излучения в красную область видимого спектра. Полученные данные свидетельствуют о том, что циклометаллирующий лиганд играет определяющую роль в излучательном возбужденном состоянии. На основании фотофизических исследований, а также литературных данных для аналогов [216] можно описать люминесцентное возбужденное состояние как триплетное состояние преимущественно внутрилигандной природы, локализованное на циклометаллированном фрагменте, с некоторым вкладом орбиталей металла $^3\Pi[\pi-\pi^*(N^{\wedge}C)] + ^3MLCT [d-\pi^*(N^{\wedge}C)]$.

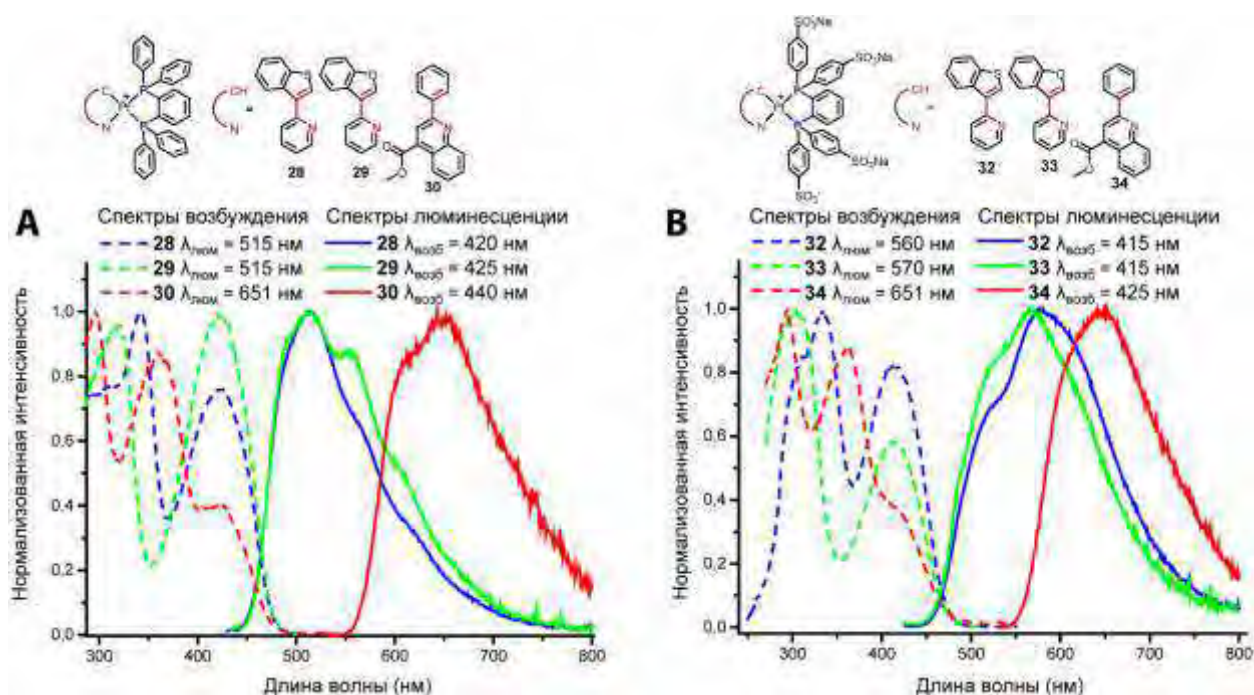


Рисунок 55. Нормализованные спектры возбуждения (пунктирная линия) и люминесценции (сплошная линия) комплексов: (А) 28-30 в 1,2-дихлорэтане, (В) 32-34 в воде.

В твердой фазе комплексы 26-30 проявляют яркую люминесценцию (рисунок 56, таблица 10). Энергии полос возбуждения и люминесценции соответствуют полученным данным для раствора, что указывает на отсутствие взаимодействия Pt-Pt в кристаллическом состоянии и сохранение того же излучательного возбужденного состояния, которое реализуется в растворе. Однако в твердой фазе квантовый выход люминесценции и времена жизни возбужденного состояния соединений на порядок выше, чем в растворе: Φ до 45% и τ до 30 мкс. Это явление может быть объяснено $\pi-\pi$ межмолекулярным взаимодействием,

обнаруженным для всех соединений в кристаллической структуре (см. раздел 3.1.4, рисунок 49), что значительно увеличивает структурную жесткость люминесцентных центров и тем самым подавляет пути безызлучательной релаксации. Примечательно, что наивысшая эффективность эмиссии и наибольшее время жизни наблюдаются для комплекса **27**, в кристаллической упаковке которого циклометаллированный лиганд полностью вовлечен в π - π взаимодействие. Напротив, в случае комплекса **30**, квантовый выход люминесценции которого наименьший, наблюдаются только короткие контакты смещенных друг относительно друга ароматических π -систем (рисунок 49).

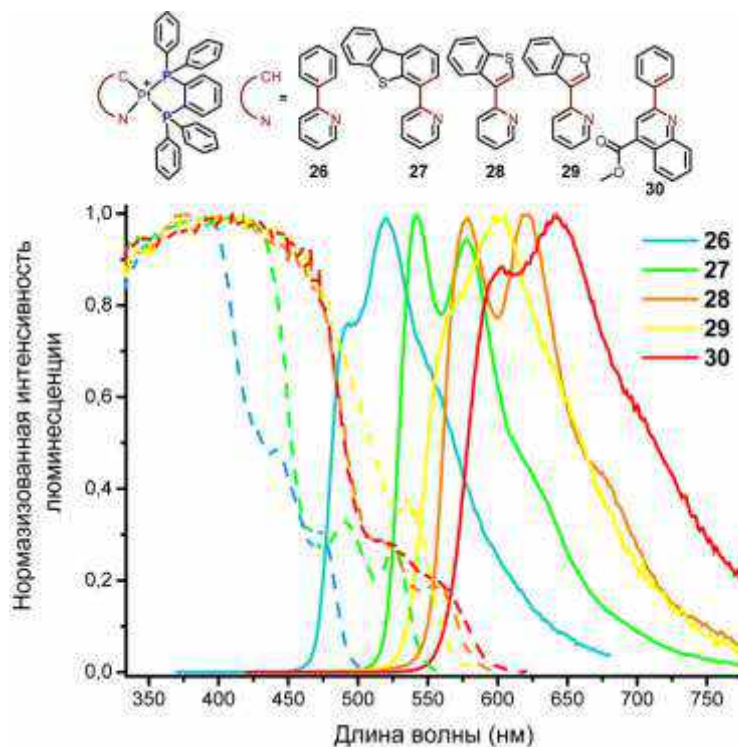


Рисунок 56. Нормализованные спектры возбуждения (пунктирная линия, $\lambda_{\text{люм}}$ (**26**) = 520 нм, $\lambda_{\text{люм}}$ (**27**) = 578 нм, $\lambda_{\text{люм}}$ (**28**) = 620 нм, $\lambda_{\text{люм}}$ (**29**) = 600 нм, $\lambda_{\text{люм}}$ (**30**) = 640 нм) и люминесценции (сплошная линия, $\lambda_{\text{возб}}$ = 365 нм) комплексов **26-30** в твердой фазе.

Таблица 10. Фотофизические свойства комплексов **26-30** в твердой фазе, комнатная температура.

№	$\lambda_{\text{возб}}$, нм	$\lambda_{\text{люм}}$, нм	$\tau_{\text{ср}}$,* мкс	Φ , %
26	424пл, 442, 475	493, 520, 550	23.15	25.31
27	424, 491, 526	542, 577, 624пл, 685пл	29.53	45.13
28	517пл, 557	578, 620, 670пл, 730пл	19.65	7.73
29	440, 537	570пл, 600, 640пл, 700пл	19.40	16.45
30	450, 523, 558	603, 642, 700пл	19.00	4.46

* усредненное время жизни возбужденного состояния вычислялось на основании параметров двухэкспоненциального спада по формуле: $\tau_{\text{ср}} = (A_1\tau_1^2 + A_2\tau_2^2)/(A_1\tau_1 + A_2\tau_2)$.

Расчёты методом TD DFT позволили установить преимущественно внутрелигандный характер возбужденного состояния в дифосфиновых комплексах. На

рисунке 57 показаны графики разности электронной плотности для возбуждения $S_0 \rightarrow S_1$ и фосфоресценции $T_1 \rightarrow S_0$ комплекса **27**. Граничные орбитали локализованы преимущественно на циклометаллированном фрагменте, что подтверждает предварительные эмпирические выводы об исключительной роли циклометаллированного лиганда в излучательном возбужденном состоянии.

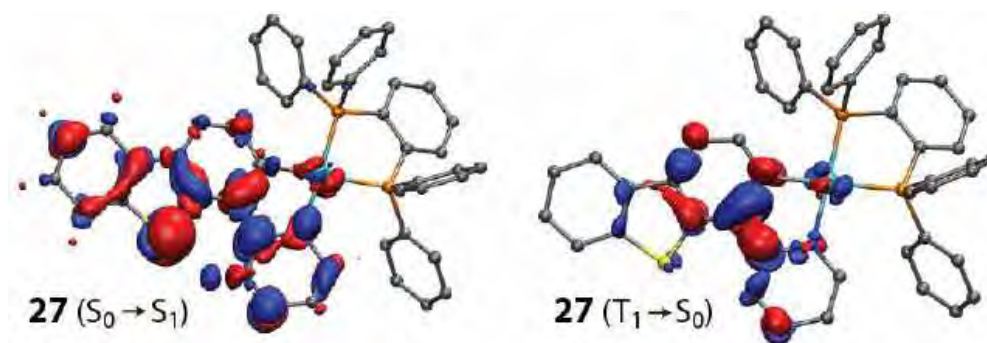


Рисунок 57. Графики разности электронных плотностей для возбуждения ($S_0 \rightarrow S_1$) и фосфоресценции ($T_1 \rightarrow S_0$) комплекса **27**. В ходе электронного перехода электронная плотность увеличивается в синих областях и уменьшается в красных областях. Атомы водорода скрыты.

3.2.4. Фотофизические свойства циклометаллированных комплексов платины(II) с монодентатными фосфиновыми лигандами

Фотофизические свойства комплексов **10-25** с монодентатными фосфиновыми лигандами были детально исследованы как в растворе, так и в твердой фазе. Соединения, содержащие дибензотиофенпиридин (**18-21**) и его окисленное производное (**22**), плохо растворимы в дихлорметане, поэтому их фотофизику исследовали в ДМСО. Как и в случае дифосфиновых комплексов, фотофизические свойства, а именно энергии поглощения и эмиссии в основном зависят от структуры циклометаллированного лиганда. На рисунке 58 показаны спектры поглощения трифенилфосфиновых комплексов **13**, **19**, **22-25**, остальные данные приведены в Приложении (рисунки 107-110, таблицы 24, 25). В спектрах поглощения наблюдается типичная для циклометаллированных комплексов картина: интенсивные полосы поглощения с длиной волны короче 300 нм соответствуют лиганд-центрированным переходам преимущественно в фосфиновом лиганде, в свою очередь низкоэнергетические полосы, относятся к MLCT и лиганд-центрированным переходам в циклометаллированном фрагменте.

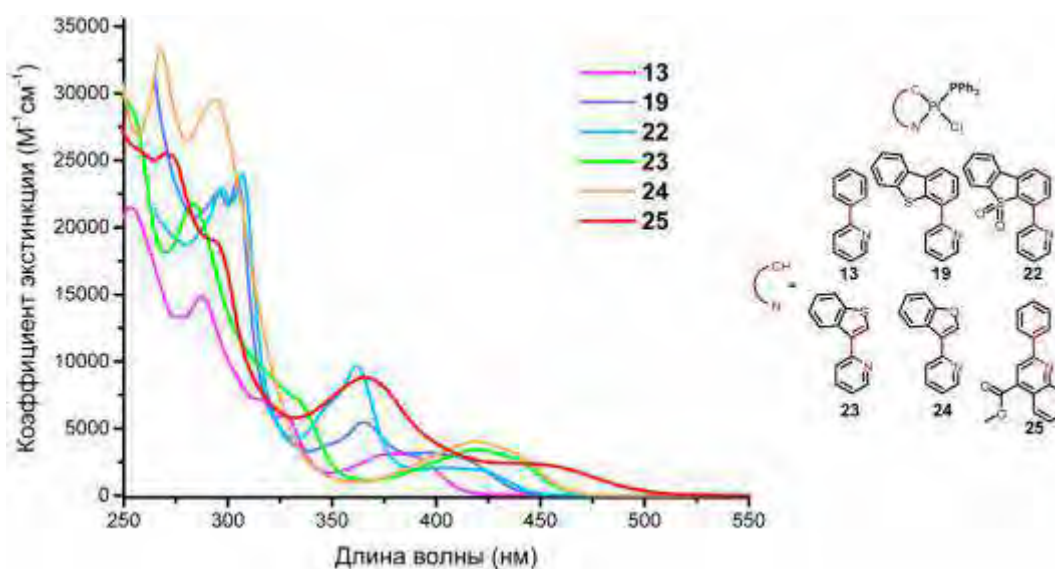


Рисунок 58. Спектры поглощения комплексов **13**, **23-25** в дихлорметане, **19** и **22** в ДМСО.

В твердой фазе все полученные соединения демонстрируют умеренную люминесценцию при комнатной температуре (Приложение, таблица 24, рисунки 109 и 110). Чтобы оценить влияние фосфинового лиганда на квантовый выход, фотофизические параметры комплексов **13** и **18-24** были детально исследованы. Спектры возбуждения и эмиссии всех соединений, несущих дибензотиофенпиридинильный лиганд, по существу аналогичны, тогда как полосы люминесценции комплекса **13** сильно сдвинуты в синюю область, что указывает на внутрелигандную природу возбужденного состояния ${}^3\text{IL}$, локализованного на циклометаллированном лиганде. Данные выводы были подкреплены расчётами DFT-PBE0 и TDDFT-PBE0: на рисунке 59 показаны графики разности электронной плотности для перехода в нижнее синглетное возбужденное состояние ($S_0 \rightarrow S_1$) и люминесценции из нижнего триплетного состояния ($T_1 \rightarrow S_0$). Возбужденное состояние можно описать как преимущественно лиганд-центрированное ${}^3\text{IL} [\pi-\pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{C})]$ с небольшой примесью орбиталей металла ${}^3\text{MLCT} [d(\text{Pt})-\pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{C})]$. Интересно, что окисление циклометаллированного лиганда не влияет на энергию эмиссии, существенно меняется только эффективность излучения: квантовый выход комплекса **19** ($\Phi_{\text{люм}} = 0.14$) в два раза больше, чем у его сульфонового производного **22** ($\Phi_{\text{люм}} = 0.07$), что указывает на увеличение скорости безызлучательной релаксации для комплекса **22**.

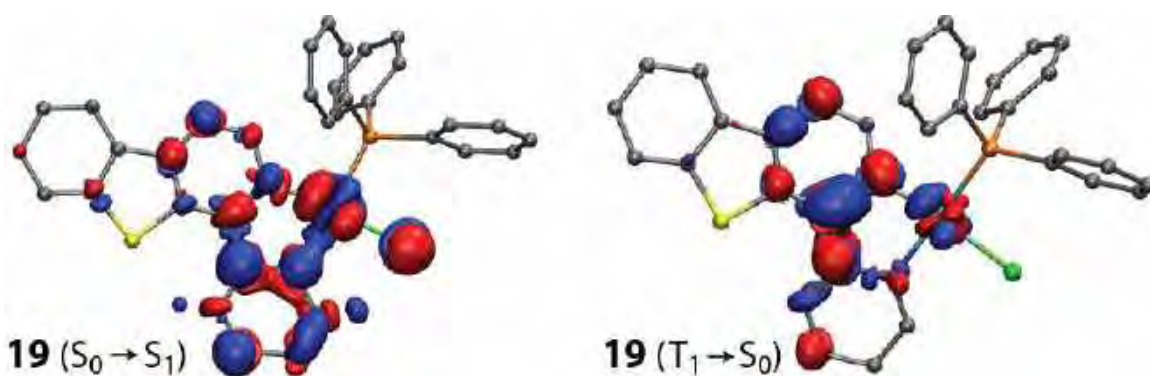


Рисунок 59. Графики разности электронных плотностей для возбуждения ($S_0 \rightarrow S_1$) и фосфоресценции ($T_1 \rightarrow S_0$) комплекса **19**. В ходе электронного перехода электронная плотность увеличивается в синих областях и уменьшается в красных областях. Атомы водорода скрыты.

Тщательный анализ параметров твердофазной эмиссии соединений **18-21** показывает, что изменение фосфинового лиганда не оказывает значительного влияния на энергии возбуждения и люминесценции комплексов, но приводит к существенным изменениям квантового выхода люминесценции и времени жизни возбужденного состояния. Этот эффект может быть объяснен как электронным эффектом фосфина, так и особенностями упаковки молекул люминофора в кристаллической фазе.

Подобно дифосфиновым комплексам, все монофосфиновые комплексы проявляют незначительную эмиссию (**23-25**) или не люминесцируют (**10-22**) в растворе при комнатной температуре. Фотофизические свойства приведены в Приложении на рисунках 111, 112 и в таблице 24. Однако нами было обнаружено, что добавление к раствору монофосфиновых комплексов имидазолсодержащих молекул, таких как имидазол, гистидин, белки, «включает» эмиссию нелюминесцирующих комплексов или увеличивает ее эффективность в случае слабых люминофоров. Ранее в разделе 3.1.3 было описано исследование этого взаимодействия методами спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Чтобы оценить влияние фосфина на реакцию с имидазолом, дополнительно использовали электронную спектроскопию поглощения: регистрировали спектры поглощения комплексов **10-17** при последовательном добавлении имидазола (рисунок 60, Приложение, рисунки 111, 112 и таблица 25). Спектры производных имидазола проявляют гипсохромный сдвиг по сравнению с хлоридными комплексами, а наблюдаемые изобестические точки в спектрах смесей указывают на превращение исходного соединения в единственный продукт. Как отмечалось ранее, для полной конверсии хлоридного комплекса необходим избыток имидазола в смеси, а размер избытка сильно зависит от природы фосфина. Так, соединения с ароматическими фосфинами реагирует активнее, чем комплексы с алифатическими, более электронодонорными фосфинами (рисунок 60, В), что согласуется с данными ЯМР, описанными выше.

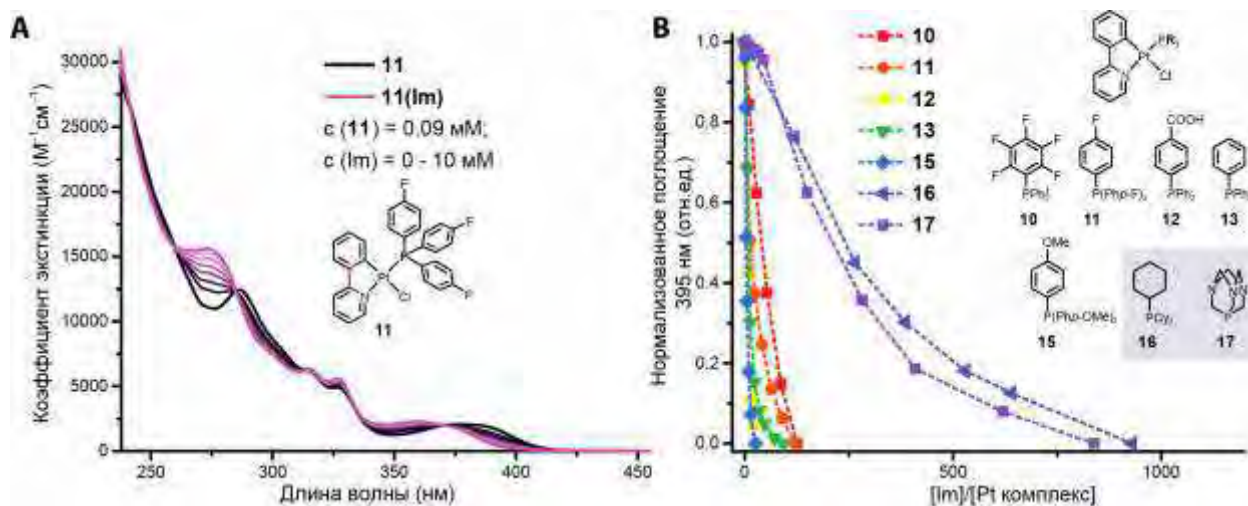


Рисунок 60. А. Изменение поглощения комплекса 11 при добавлении имидазола, дихлорметан, 25°C. В. Титрование комплексов 10-13, 15-17 имидазолом (нормализованное изменение поглощения ($\Delta_{\text{погл}}$) на 395 нм против молярного избытка имидазола, дихлорметан, концентрация исходного комплекса 3 мМ).

Люминесцентные свойства имидазол- и гистидинзамещенных комплексов в растворе были тщательно изучены (таблица 11, рисунки 61, 62 и Приложение рисунки 112). На рисунке 61 В показаны спектры возбуждения и люминесценции комплекса **23** и его производного с имидазолом **23(Im)** (спектры комплексов **24** и **25** приведены на рисунке 112, Приложение). При координации имидазола полосы возбуждения слегка смещаются в синюю область, интенсивность люминесценции увеличивается, а в случае комплексов **23** и **24** смещаются также и спектры эмиссии. На рисунке 61 А представлены спектры люминесценции гистидин- и имидазолзамещенных производных комплекса **13**. Энергии излучения соединений одинаковы, что указывает на незначительный вклад орбиталей имидазола в излучательное возбужденное состояние.

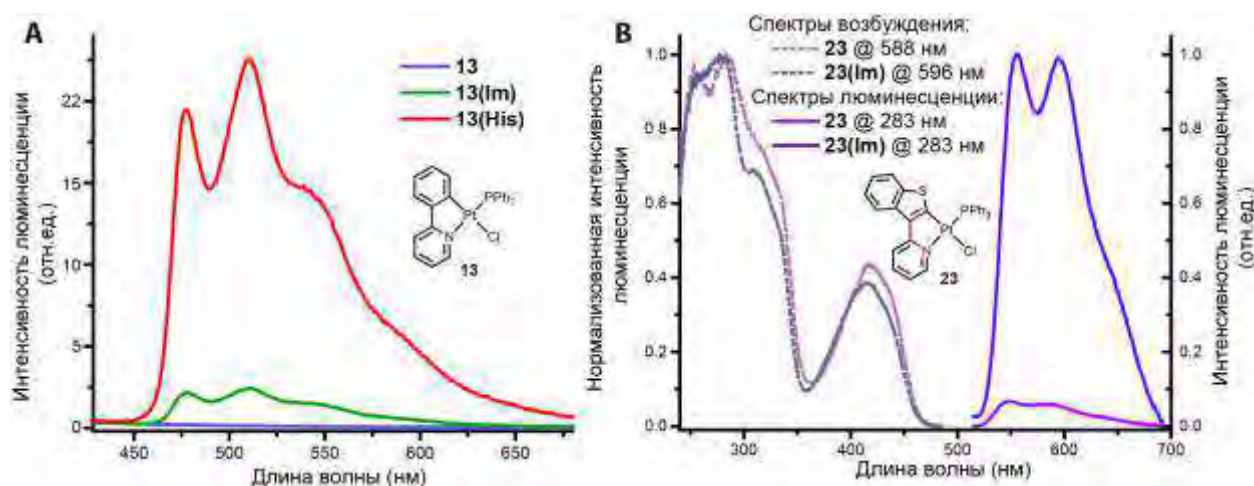


Рисунок 61. А. Спектры люминесценции комплекса 13 и его смеси с 5-эквивалентами имидазола (13(Im)) или гистидина (13(His)); [13] = 0.4 мМ; растворитель — ДМСО; $\lambda_{\text{возб}} = 350$ нм.

В. Нормализованные спектры возбуждения (пунктирная линия) и люминесценции (сплошная линия) комплексов 23 и 23(Im) в аэрированном дихлорметане, 25 °С при возбуждении на 283 нм.

Таблица 11. Фотофизические свойства имидазольных производных комплексов 20 и 21 в водном растворе, 25 °С.

Комплекс	$\lambda_{\text{логл}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$, $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{возб}}^b$, нм	$\lambda_{\text{лом}}^c$, нм	$\tau_{\text{ср}}^d$ аэр./деокс., мкс	Φ аэр./деокс., %
[Pt(ppy)(Im) ₂]Cl ^a	274 (15.6), 300 _{пл} (7.7), 315 (6.3), 327 (5.6), 359 (2.3)	254, 285, 302 _{пл} , 312 _{пл} , 325, 368	482, 516, 545 _{пл} , 600 _{пл}	-	1.1 ± 0.1/ 2.8±0.3
11(Im)	250 _{пл} (28.1), 288 _{пл} (17.5), 274 (16.6), 300 _{пл} (11.4), 315 (5.8), 327 (5.2), 362 (2.1)	274, 313, 325, 360	480, 513, 540 _{пл} , 600 _{пл}	-	0.07±0.01/ 0.14±0.02
12(Im)	253 (30.1), 303 (7.6), 316 _{пл} (6.5), 326 (6.2), 368 (1.5)	278, 313, 323, 360	478, 512, 540 _{пл} , 600 _{пл}	-	0.07±0.01/ 0.12±0.02
13(Im)^e	268 (18), 276 (18), 296 _{пл} (8.1), 316 (6.5), 327 (6.3), 362 (2.8)	477, 510, 538 _{пл}	311 _{пл} , 340 _{пл} , 360	0.5±0.1/ 0.8±0.1	0.17±0.03/ 0.23±0.05
13(His)^e	275 (22), 300 _{пл} (10.3), 316 (8.5), 327 (8.0), 362 (3.3)	478, 511, 540 _{пл}	283, 318 _{пл} , 326, 360	0.8±0.1/ 1.4±0.1	0.8±0.2/ 1.1±0.2
13(His)^f	267 (24), 312 (8.1), 322 (7.6), 353 (3.4)	477, 509, 538 _{пл}	282, 320, 355	0.8±0.1/ 1.9±0.2	0.36±0.08/ 0.5±0.1
15(Im)	275 _{пл} (19.2), 285 (14.6), 300 _{пл} (7.1), 316 (6.2), 327 (5.9), 361 (2.3)	275, 315, 324, 358	479, 512, 540 _{пл} , 600 _{пл}	-	0.09±0.01/ 0.10 ± 0.01
17(Im)	245 _{пл} (17.2), 270 (16.5), 274 (16.5), 300 (8.3), 314 (8.1), 325 (7.8), 365 _{пл} (2.1)	271, 324, 360 _{пл}	478, 512, 540 _{пл} , 600 _{пл}	-	0.17±0.02/ 0.35±0.04
23(Im)	250 _{пл} (31.7), 277 (23.6), 283 (23.5), 310 _{пл} (10.1), 330 _{пл} (7.0), 415(3.7)	255 _{пл} , 277, 308, 330 _{пл} , 415	555, 595, 640 _{пл}	0.30 ± 0.05/ 7.8 ± 0.8	0.51±0.05/ 36±4
24(Im)	266 (46.9), 285 _{пл} (36.7), 305 _{пл} (22.6), 416 (4.3)	266, 285, 305 _{пл} , 416	545, 583, 635 _{пл}	0.16 ± 0.02/ 3.41 ± 0.03	0.58±0.06/ 43 ± 4
25(Im)	250 _{пл} (30.3), 275 _{пл} (20.2), 285 (20.2), 363 (9.5), 425 (2.5)	260, 292, 364, 418	610 _{пл} , 645	0.36 ± 0.04/ 0.63 ± 0.06	0.8 ± 0.01/ 1.8 ± 0.2

^a — продукт взаимодействия комплекса **10** с имидазолом; ^b — в максимуме спектра эмиссии; ^c — возбуждение наиболее длинноволновой полосы; ^d — среднее время жизни ($\tau_{\text{ср}} = (A_1\tau_1^2 + A_2\tau_2^2)/(A_1\tau_1 + A_2\tau_2)$). В CH₂Cl₂ если не указано специально, ^e — в ДМСО, ^f — в воде.

Положение и профиль спектров поглощения и люминесценции соединений с 2-фенилпиридином в качестве циклометаллированного лиганда аналогичны и почти полностью перекрываются, однако спектр комплекса $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{Im})_2]\text{Cl}$, полученного из соединения **10**, слегка смещен в красную область (рисунок 62).

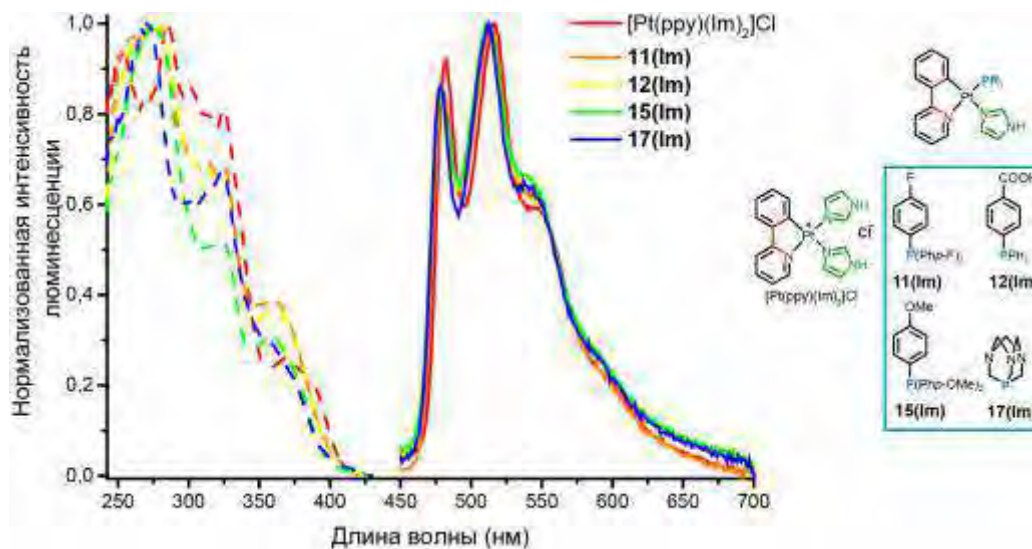


Рисунок 62. Спектры возбуждения (пунктирная линия, $\lambda_{\text{возб}} = 515$ нм) и спектры люминесценции ($\lambda_{\text{возб}} = 395$ нм для **10** и $\lambda_{\text{возб}} = 325$ нм в остальных случаях) смесей комплексов с имидазолом, аэрированный дихлорметан, 25°C.

Эти наблюдения, вместе с большим Стоксовым сдвигом, временем жизни возбужденного состояния в микросекундном диапазоне и тонкой колебательной структурой спектров люминесценции, указывают на триплетное возбужденное состояние внутрелигандной природы с некоторым вкладом металла $^3\text{IL}(\text{N}^{\wedge}\text{C})+^3\text{MLCT}$, что характерно для данного класса комплексов [5]. Появление эмиссии у имидазолсодержащих комплексов в отличие от хлоридных аналогов может быть объяснено с позиции теории поля лигандов: так как ароматический азот имидазольного кольца является лигандом более сильного поля по сравнению с хлоридом, то введение его в координационную сферу платины увеличивает энергию d^* орбитали и уменьшает вероятность безызлучательной дезактивации, что приводит к росту квантового выхода.

Эмпирические предположения были подтверждены расчетами DFT и TD DFT для соединений **13**, **13(Im)** и **13(His)**. Результаты (рисунок 63) показывают, что для данных комплексов состав LUMO и HSOMO (высшая занятая одним электроном молекулярная орбиталь в триплетном состоянии), а также HOMO и LSOMO (низшая занятая одним электроном молекулярная орбиталь в триплетном состоянии) являются по существу схожими: граничные орбитали преимущественно локализованы на циклометаллированном лиганде. Однако в случае хлоридного комплекса **13** орбитали платины и хлора вносят больший вклад в HOMO в отличие от **13(Im)** и **13(His)**. То есть возбужденное состояние

комплекса **13** можно описать как смесь ${}^3\text{MLCT}+{}^3\text{IL}$ [$\pi-\pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{C})$], в то время как для комплексов **13(Im)** и **13(His)** возбужденное состояние является преимущественно лиганд-центрированным ${}^3\text{IL}$ [$\pi-\pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{C})$]. Таким образом, отсутствие люминесценции для комплекса **13** и ее возникновение в случае комплексов **13(Im)** и **13(His)** можно объяснить бóльшим вкладом переноса заряда с металла на лиганд (MLCT) в возбужденное состояние.

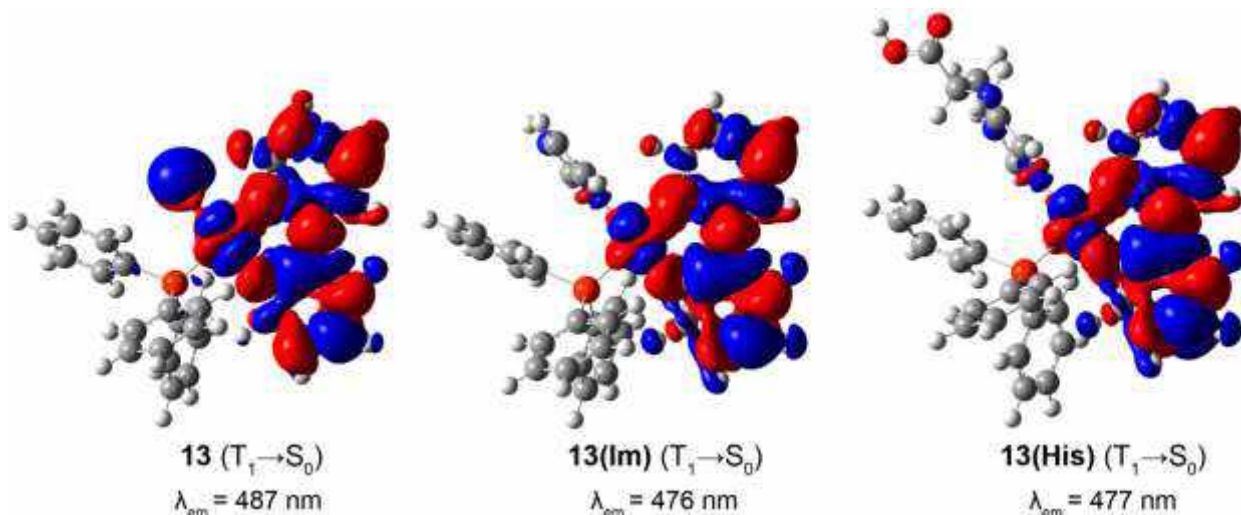


Рисунок 63. Графики разности электронной плотности для триплетного излучения с наименьшей энергией ($T_1 \rightarrow S_0$) комплексов **13**, **13(Im)** и **13(His)**. Во время электронного перехода электронная плотность увеличивается в синих областях и уменьшается в красных областях. Длина волны излучения оценивалась по разности полной энергии оптимизированных состояний.

Таким образом, был получен ряд циклометаллированных соединений платины, которые способны реагировать с имидазолсодержащими молекулами. Такие комплексы имеют значительный потенциал для дальнейшего использования в конъюгировании с более сложными биомолекулами, такими как пептиды или белки. Поэтому было необходимо оценить селективность связывания таких комплексов с гистидином по отношению к другим аминокислотам. Для этого раствор комплекса **13** в ДМСО смешивали с водным раствором всех 20 природных аминокислот. Изменения спектров люминесценции во времени после смешения растворов контролировали с помощью люминесцентной спектроскопии при возбуждении на 365 нм. Было установлено, что из всех аминокислот эмиссия появляется только в случае трех: гистидина, аргинина и цистеина (рисунок 64, А). Добавление эквивалента гистидина приводит к быстрому появлению зеленой структурированной полосы с максимумом на 510 нм (рисунок 64, В). В то же время, добавление эквивалентного количества цистеина и аргинина приводит к довольно медленному появлению широких пиков на 550 нм и 600 нм соответственно. Наблюдаемая картина позволяет сделать вывод, что реакция с гистидином кинетически предпочтительнее, чем взаимодействие с другими аминокислотами, что в случае более сложных систем приведет к селективному связыванию именно с имидазольными группами.

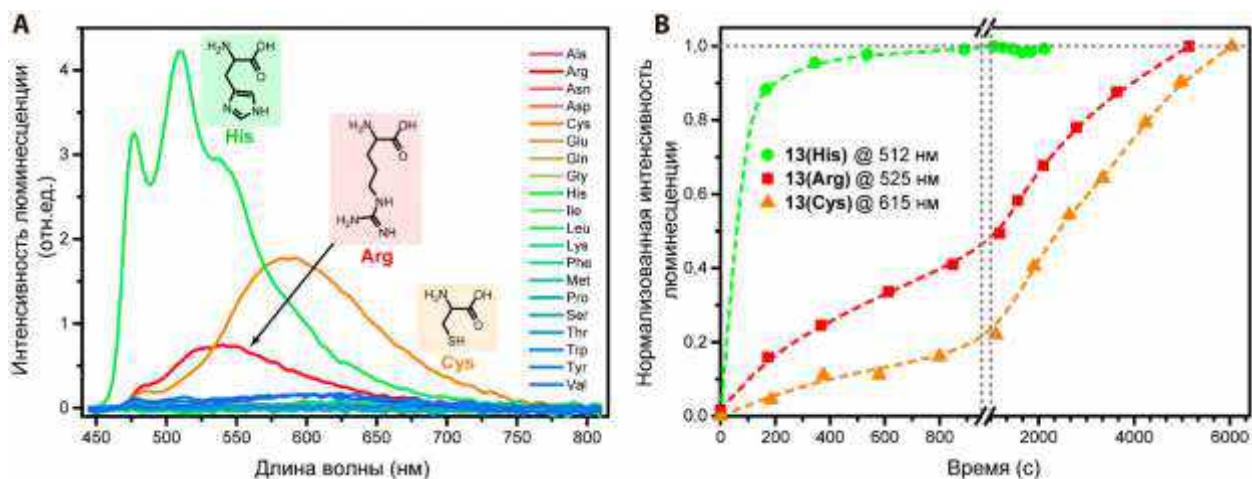


Рисунок 64. А. Спектры люминесценции комплекса 13 (50 мкМ) в смеси вода/ДМСО (20:1) с добавлением эквивалентного количества 20 аминокислот (150 мкМ). $\lambda_{\text{возб}} = 365$ нм.
В. Зависимость интенсивности люминесценции комплекса 13 в присутствии гистидина, аргинина и цистеина в смеси вода/ДМСО (1:21). $[13]:[\text{аминокислота}] = 1:3$; $[13] = 43.5$ мкМ.

3.3. Синтез, характеристика и фотофизические свойства конъюгатов циклометаллированных комплексов платины(II) с белками

3.3.1. Конъюгирование через N-сукцинимид

Комплекс **7**, несущий N-сукцинимидную группу, был получен для дальнейшего конъюгирования с белками или другими биомолекулами, содержащими третичные аминогруппы. Ковалентный конъюгат комплекса **7** с человеческим сывороточным альбумином (HSA) был получен в соответствии со схемой, изображенной на рисунке 65. Реакцию проводили в эквимольном соотношении реагентов в слабощелочной среде (боратный буферный раствор, pH 8.4), чтобы обеспечить оптимальные условия для образования амидной связи. Сульфогруппы N-гетероциклического карбена обеспечивают водорастворимость комплекса платины и позволяют избежать использования органических растворителей при конъюгации.

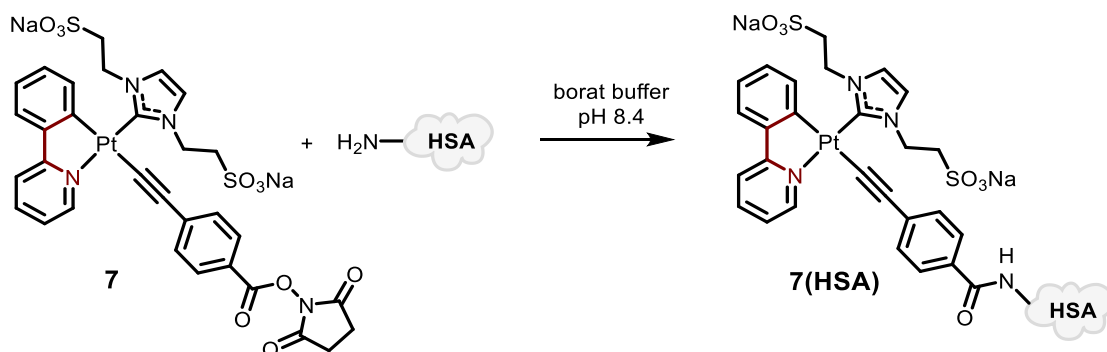


Рисунок 65. Синтез ковалентного конъюгата 7(HSA).

Полученный ковалентный конъюгат был охарактеризован с использованием спектрофотометрии, гель-проникающей хроматографии (ГПХ) и метода динамического

рассеяния света (DLS). Спектры поглощения конъюгата в воде включают характерную полосу поглощения HSA на 280 нм и полосы поглощения комплекса с более низкой энергией на 320 и 370 нм, типичные для циклометаллированных комплексов **1-6**. Конъюгат **7(HSA)** устойчив в растворе к агрегации, и после интенсивного центрифугирования не наблюдается никаких изменений в поглощении (рисунок 66, А). Данные ГПХ с контролем по люминесценции комплекса демонстрируют распределение, характерное для мономерного альбумина в растворе (рисунок 66, В). Измерения гидродинамического диаметра методом DLS демонстрируют преимущественно частицы диаметром 10 нм, размер которых соответствует отдельным молекулам альбумина, что дополнительно поддерживает выводы, сделанные на основании данных хроматографии (рисунок 66, С). Хроматография также показывает наличие небольшого количества димерного альбумина не только в случае конъюгата, но и для чистого альбумина. Эта агрегация типична для альбумина и реализуется за счет связывания непарных Cys-34 через дисульфидный мостик [231]. Таким образом, конъюгация HSA с комплексом **7** не изменяет исходное состояние белка. Стоит отметить, что дальнейшее увеличение отношения [7]:[HSA] до 10:1 приводит к образованию агрегатов с высокой молекулярной массой (Приложение, рисунок 117).

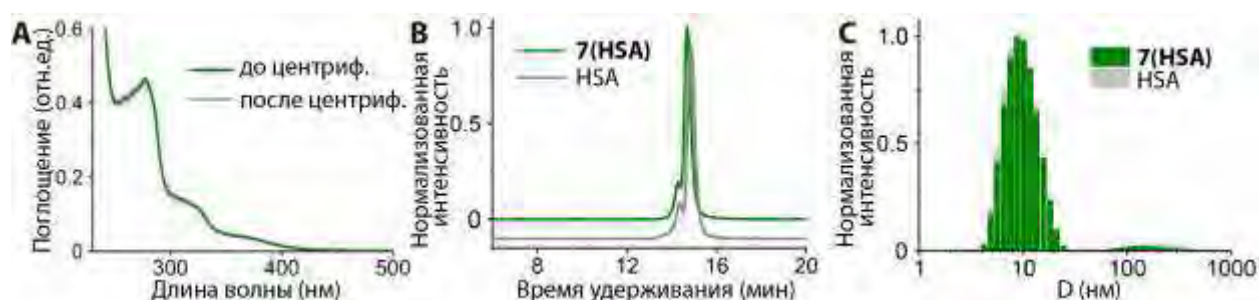


Рисунок 66. А. Спектры поглощения конъюгата 7(HSA) до и после центрифугирования. В. Хроматограммы ГПХ, конъюгата (контроль по люминесценции на 510 нм) и альбумина (контроль по поглощению на 280 нм). С. Распределения гидродинамического диаметра (Dh) (данные из DLS) для 7(HSA) и свободного HSA в воде.

Конъюгат **7(HSA)** люминесцирует в растворе, профиль спектра эмиссии полностью повторяет спектры родственных комплексов **1-6** (максимумы излучения 484, 515, 550 нм). Соединение обладает умеренным квантовым выходом в аэрированном водном растворе 9.6%, достаточным для использования конъюгата в качестве красителя в люминесцентной микроскопии.

3.3.2. Конъюгирование через гистидин

Селективное взаимодействие с имидазолом, обнаруженное для циклометаллированных комплексов платины с монофосфиновыми лигандами **11-25**, открывает путь для региоселективной конъюгации с другими имидазолсодержащими

молекулами: пептидами и белками. Для исследования региоселективности реакции конъюгации в качестве модели был выбран относительно небольшой белок (8565 Да) убиквитин (Ubq), содержащий только один гистидин (His-68) [232]. Добавление раствора комплекса **13** в ДМСО к водному раствору Ubq приводит к появлению зеленой эмиссии, совпадающей по энергии и профилю с соединениями **13(Im)** и **13(His)** (рисунок 61 А, таблица 11). Масс-спектр MALDI-TOF реакционной смеси демонстрирует наличие сигнала на 9176 m/z, который соответствует по массе конъюгату белка с комплексом **13**, где хлоридный лиганд замещен имидазольным фрагментом белка [Ubq+**13-Cl**] (рисунок 114).

Подтверждение координации комплекса платины к имидазольному фрагменту белка было получено методом рентгеноструктурного анализа. Конъюгат **13(Ubq)** был синтезирован и закристаллизован методом висящей капли из водного раствора (3 М (NH₄)₂SO₄, 0.1 М натрий-цитратный буфер, pH 5.5). Были получены монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, дифракционное разрешение структуры составило 1.5 Å. Общий вид конъюгата, а также конкретные детали взаимодействия металлокомплекса с гистидиновыми фрагментами показаны на рисунках 67 и 68. Основные структурные параметры конъюгатов приведены в подписи к рисунку 68. В соответствии с изначальными предположениями гистидиновый остаток белка (His68) координирован к металлоцентру за счет замещения атома хлора ароматическим атомом азота имидазола. Стоит отметить, что в кристаллической структуре шесть белковых молекул образуют два тримера, уложенных друг на друга, при этом комплексы платины связаны только с одним тримером (рисунок 67).

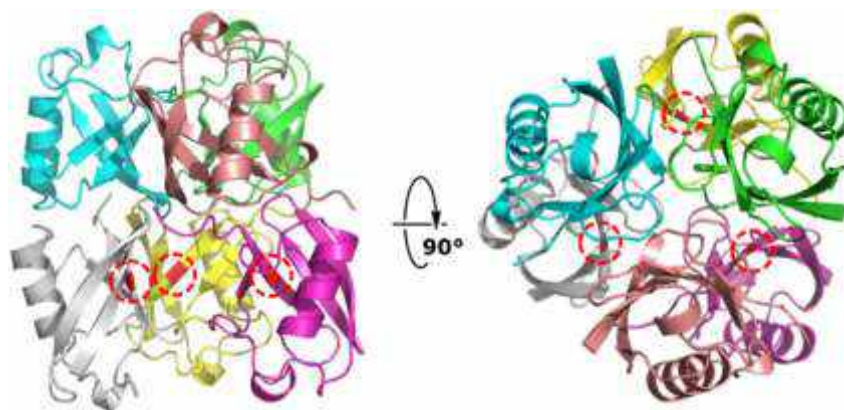


Рисунок 67. Кристаллическая структура асимметричной единицы кристалла конъюгата с убиквитином **13(Ubq)**. Отдельные молекулы убиквитина показаны в различных цветах. Позиции занятых гистидинов в структуре убиквитина выделены красными кружками.

В занятом тримере каждый гистидин His-68 координируется к атому платины имидазольным фрагментом (рисунок 68). Расстояние связи Pt-N составляет примерно 2.12-2.22 Å, что несколько выше, чем в комплексе **13(Im)** (2.10 Å). Удлинение связи можно

объяснить некоторыми стерическими ограничениями и невалентными взаимодействиями в белковом комплексе. Например, аминокислоты с 6 по 8 (6K, 7T, 8L, петля K6-L8, рисунок 68) и последовательность 44-47 (44I, 45F, 46A, 47G) взаимодействуют с трифенилфосфиновым лигандом и циклометаллированным фрагментом соответственно, а имидазольное кольцо гистидина демонстрирует π - π взаимодействие с фенильным кольцом фосфинового лиганда, как и в комплексе **13(Im)**, все это может дополнительно стабилизировать полученный конъюгат структуру.

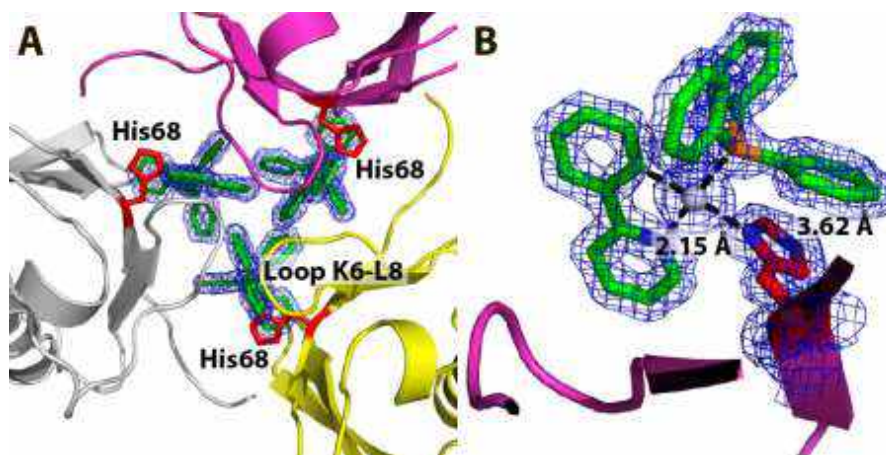


Рисунок 68. А. Детали кристаллической структуры конъюгата **13(Ubq)** в тримере. Белковые цепи трех молекул белка показаны разными цветами. В. Детали взаимодействия между белком и комплексом **4**. Цвета атомов: зеленый (углерод), синий (азот), оранжевый (фосфор) и серый (платина). Атомы водорода опущены. Расстояния Pt-N и His- π -система указаны.

Таким образом, полученные данные РСА подтверждают селективное связывание циклометаллированного комплекса с убиквитином по реакции с гистидиновым фрагментом. Несмотря на присутствие четырех остатков аргинина в последовательности белка Ubq, взаимодействие протекает только через гистидин, что свидетельствует об исключительной региоселективности конъюгации. Следовательно, такой подход может быть распространен и на другие гистидинсодержащие белки и пептиды.

Для приготовления водорастворимых и биосовместимых люминесцентных конъюгатов, пригодных для исследования в качестве фосфоресцентных меток для биоимиджинга среди огромного разнообразия белков был выбран человеческий сывороточный альбумин (HSA). Это самый распространенный человеческий белок плазмы, известный как переносчик ряда гидрофобных молекул в организме человека. Взаимодействие альбумина и комплекса **13** изучали с помощью спектроскопии поглощения и люминесценции. Добавление альбумина к раствору комплекса приводит к появлению структурированной полосы люминесценции с максимумом на 510 нм, профиль которой совпадает с профилем люминесценции имидазолзамещенных комплексов. Однако, по сравнению с имидазолом и гистидином, в случае HSA интенсивность люминесценции

платинового комплекса на порядок выше. На рисунке 69 показано изменение спектров люминесценции смеси **13**/HSA при увеличении концентрации комплекса с постоянной концентрацией белка (А) и при добавлении HSA с постоянной концентрацией комплекса (В). Взаимодействие комплекса с альбумином одновременно приводит не только к появлению люминесценции платинового комплекса, но и к тушению собственной флуоресценции HSA, что свидетельствует о связывании комплекса с областями белка, содержащими люминесцентные триптофан и тирозин.

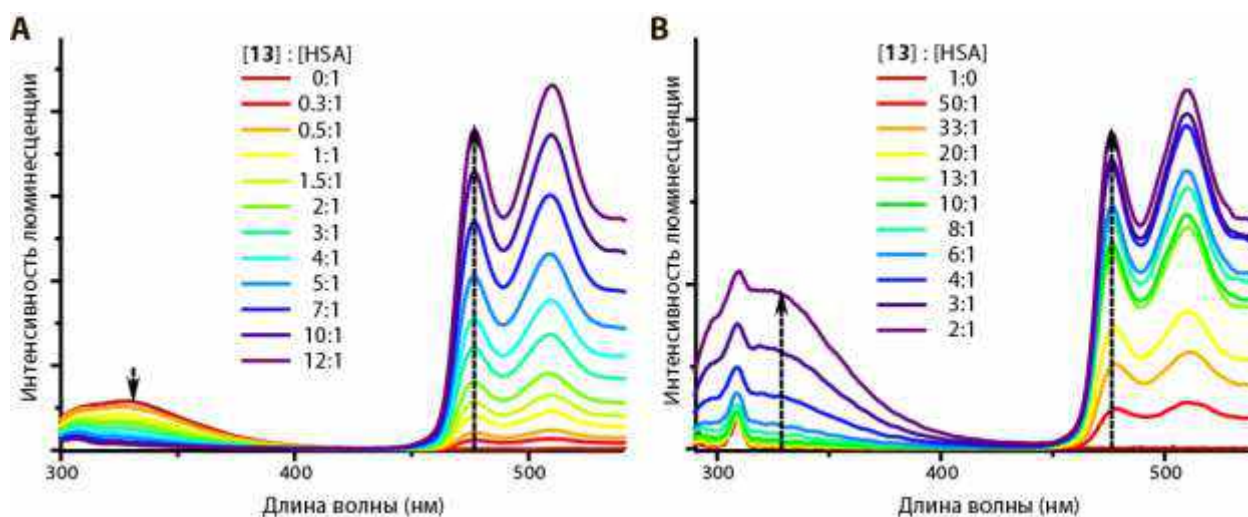


Рисунок 69. Титрование раствора белка раствором комплекса **13** (А) и раствора комплекса **13** раствором альбумина (В).

Стехиометрия реакционной смеси комплекс/альбумин очень важна и влияет на агрегацию полученных конъюгатов. На рисунке 70 показано изменение относительного поглощения (278 нм — полоса поглощения HSA; 326 нм — поглощение платинового комплекса) и изменение интенсивности люминесценции (на 510 нм) смесей **13**/HSA до и после центрифугирования (14000 об/мин, 10 мин). При мольном соотношении ниже 1:1 $[13]:[HSA]$ реакционная смесь является прозрачной, и после интенсивного центрифугирования наличие осадка не наблюдается, а интенсивности поглощения и люминесценции остаются неизменными. Увеличение молярного соотношения выше 1:1 приводит к помутнению раствора и формированию осадка после центрифугирования. Таким образом, эквимольное количество комплекса платины и белка ведет к образованию устойчивых к агрегации конъюгатов, а увеличение количества комплекса приводит к агрегации конъюгатов и, следовательно, плохой растворимости в воде.

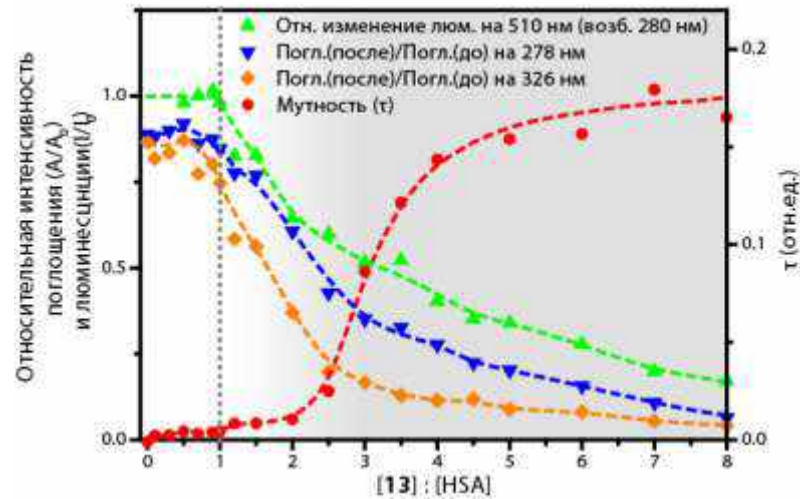


Рисунок 70. Изменение относительной интенсивности УФ поглощения и люминесценции до и после центрифугирования (14000 об./мин) и мутность ($\tau = (100-T)/100$, где T – пропускание раствора, % [233]) раствора смеси комплекса **13** и HSA как функция молярного отношения $[13]:[HSA]$. $[13]:[HSA] \leq 1.0$ — истинный раствор, $[13]:[HSA] > 1.0$ — агрегирующий конъюгат.

Серия конъюгатов платиновых комплексов **13**, **23-25** с HSA была получена по реакции соответствующего комплекса с эквимольным количеством HSA в смеси вода/ДМСО (рисунок 71). После инкубирования при комнатной температуре в темноте в течение 24 часов реакционную смесь центрифугировали для удаления непрореагировавшего комплекса и агрегированного альбумина, диализовали против чистой воды для удаления ДМСО и лиофилизировали. Несмотря на то, что, как было показано ранее, реакция комплексов платины с имидазолом, является обратимой, какой-либо потери интенсивности поглощения после долгого диализа не наблюдалось. Предположительно, в случае конъюгатов с HSA равновесие реакции сдвинуто в сторону продуктов в связи с нерастворимостью хлоридного комплекса в воде. Для установления состава и агрегационного состояния конъюгатов проводили гель-проникающую хроматографию (ГПХ). Данные показывают наличие мономерного и димерного меченных белков без видимого образования более крупных агрегатов (Приложение, рисунки 115 и 116).

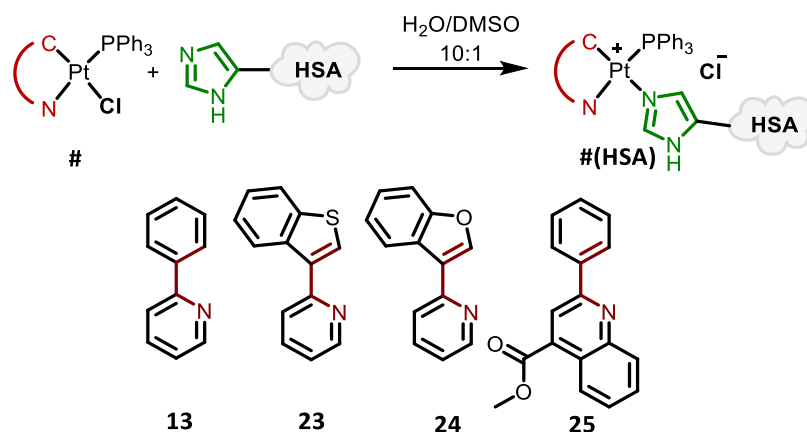


Рисунок 71. Синтез конъюгатов **13(HSA)**, **23(HSA)-25(HSA)**.

Все полученные конъюгаты демонстрируют яркую люминесценцию в водном растворе, их фотофизические свойства представлены на рисунке 72 и в таблице 12. Конъюгаты с HSA и убиквитином демонстрируют характеристики (полосы поглощения, возбуждения и эмиссии) аналогичные наблюдаемым для комплексов с имидазолом и гистидином. Это дополнительно свидетельствует о сохранении одного люминесцентного фрагмента $\{Pt(N^{\wedge}C)(PPh_3)(Im)\}$ во всех случаях. Квантовый выход и время жизни возбужденного состояния конъюгатов с HSA, однако, существенно выше по сравнению с его аналогами как в аэрированном, так и в деоксигенированном растворе. Это явление можно объяснить: (1) эффективным экранированием возбужденного состояния от тушения триплетным кислородом воздуха в аэрированных растворах или растворителем и (2) подавлением колебательной безызлучательной релаксации внутри жесткой структуры гидрофобных сайтов связывания молекулы альбумина.

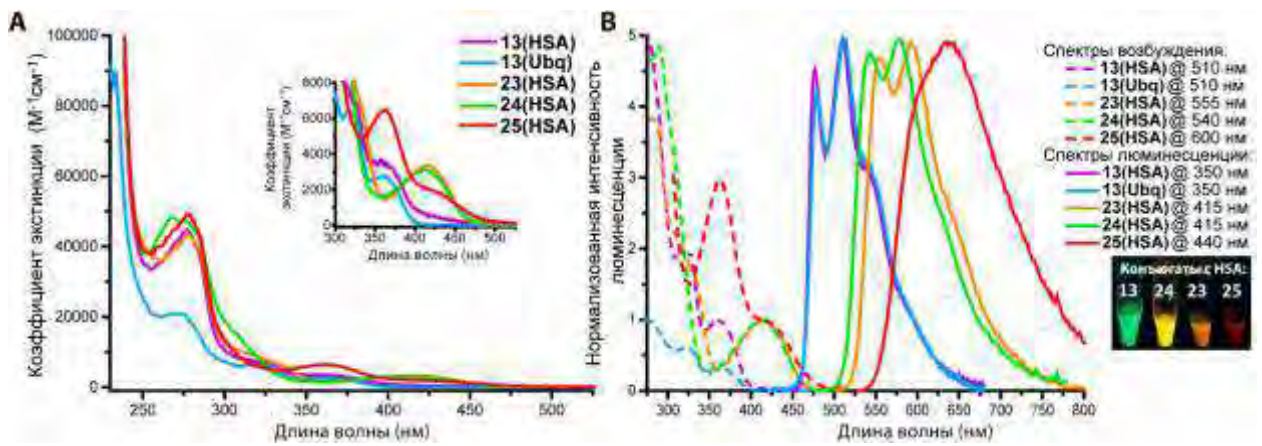


Рисунок 72. (А) Спектры поглощения конъюгатов белков с комплексами платины в воде ($c = 1.5 \cdot 10^{-5} M$); (В) Нормализованные спектры возбуждения (пунктирная линия, нормализовано на 415 нм) и люминесценции (сплошная линия) конъюгатов платиновых комплексов с убиквитином и альбумином.

Таблица 12. Фотофизические свойства конъюгатов 13(Ubq), 13(HSA), 23(HSA)–25(HSA), водный раствор, 25°C.

Конъюгат	$\lambda_{\text{погл}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$, $M^{-1}cm^{-1}$)	$\lambda_{\text{возб}}$, нм	$\lambda_{\text{люм}}$, нм	Φ^a аэр./деокс., %	$\tau_{\text{ср}}^{a,b,c}$ аэр./деокс., мкс
13(HSA)	277 (41), 312пл (4.5), 326пл (3.8), 360пл (1.8)	275, 316, 327, 360	477, 510, 540пл	15 ± 4/ 18 ± 4	16 ± 2/ 20 ± 2
13(Ubq)	272 (10), 296пл (3.8), 316 (3.0), 326 (2.7), 360 (1.1)	478, 511, 539пл	275, 317, 326, 360	1.1 ± 0.2/ 2.0 ± 0.4	0.8 ± 0.1/ 1.4 ± 0.1
23(HSA)	278 (43), 310пл (10), 330пл (7), 415 (3)	285, 310пл, 330пл, 415	555, 593, 650пл,	4.1 ± 0.6/ 9 ± 1	14 ± 1/ 46 ± 5
24(HSA)	268 (49), 276 (47), 310пл (13), 414 (3)	290, 310пл, 414	543, 579, 630пл	7 ± 1/ 20 ± 3	11 ± 1/ 26 ± 3
25(HSA)	278 (49), 362 (6), 420пл (2)	362, 420пл	605, 640	3.6 ± 0.5/ 4.5 ± 0.7	4.9 ± 0.5/ 8.3 ± 0.8

^a — Длина волны возбуждения 350 нм; ^b — Длина волны люминесценции 510 нм; ^c — среднее время жизни ($\tau_{\text{ср}} = (A_1\tau_1^2 + A_2\tau_2^2)/(A_1\tau_1 + A_2\tau_2)$).

Для конъюгатов комплексов платины с HSA диапазон изменения времени жизни возбужденного состояния в воде при переходе от азрированному к дегазированному раствору меньше по сравнению с имидазольными комплексами. Однако эта чувствительность все еще значительна, например, в случае конъюгата **23(HSA)** интенсивность и время жизни люминесценции изменяются в 3 раза при дегазации. Вместе с хорошим квантовым выходом (до 20% для **24(HSA)**) эти особенности делают конъюгаты весьма перспективными для дальнейшего применения в качестве люминесцентных красителей и сенсоров на молекулярный кислород в биологических исследованиях.

3.4. Применение комплексов платины(II) и конъюгатов с ними в биоимиджинге

3.4.1. Ковалентный конъюгат 7(HSA)

Эксперименты по визуализации с использованием конъюгата **7(HSA)** проводили на линии клеток HeLa. Конъюгат интернализуется в живые клетки (рисунок 72) и распределяется в цитоплазме. Интенсивность регистрируемого сигнала, однако, оказалась недостаточной для получения изображения с высоким разрешением. Поэтому проницаемость мембраны была искусственно увеличена за счет электропорации. На рисунке 73 видно, что электропорация позволила визуализировать клетки более детально. Микрофотографии были получены методом PLIM с контролем по времени жизни возбужденного состояния. Этот метод, за счет триплетной природы люминесценции конъюгата **7(HSA)**, позволил отсечь сигнал автофлуоресценции образца, а также получать информацию о времени жизни метки в разных клеточных компартментах. Интересно, что после электропорации, метка в зависимости от локализации демонстрирует время жизни в широком диапазоне 2-11 мкс. Более детальный анализ такого имиджинга может дать важную информацию о структуре клеток и процессах, происходящих в них.

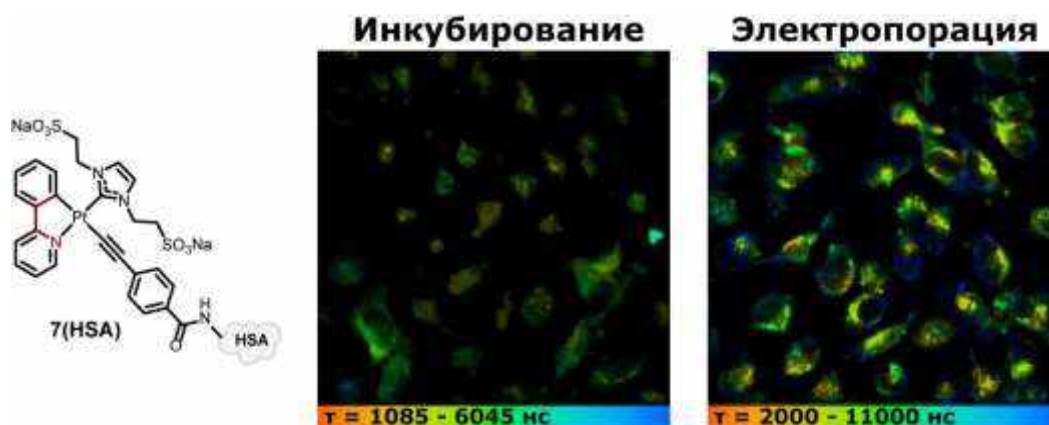


Рисунок 73. Имиджинг клеток HeLa, окрашенных конъюгатом 7(HSA) методом PLIM; слева: незлектропорированные клетки, справа: клетки после электропорации.

3.4.2. Водорастворимые комплексы платины с сульфированными лигандами в биоимиджинге

Водорастворимые соединения платины **32-34** были исследованы в качестве люминесцентных красителей для биоимиджинга живых клеток HeLa. Предварительно с помощью метода МТТ была оценена цитотоксичность соединений. Комплексы не токсичны до концентрации 75 мкМ после 24-часовой инкубации с клетками (Приложение, рисунок 119), что свидетельствует о безопасности использования данных соединений в качестве красителей в клеточном имиджинге до этой концентрации. Живые клетки HeLa инкубировали с комплексами **32-34** в концентрации 75 мкМ, после чего методом люминесцентной конфокальной микроскопии получали микрофотографии клеток. Соединения проходят через клеточную мембрану и распределяется в некоторых клеточных компартаментах в цитоплазме (рисунок 74). Однако эффективность эмиссии соединений довольно низка и недостаточна для получения изображения высокого качества.

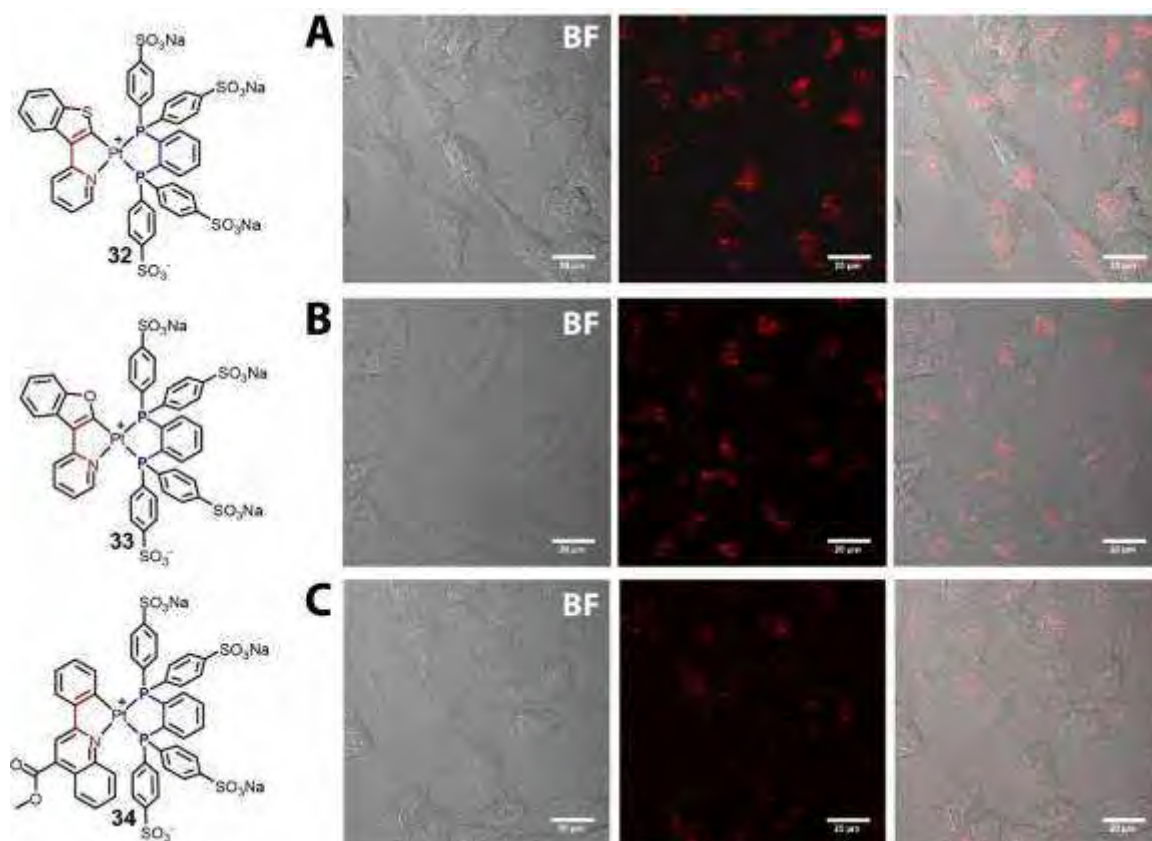


Рисунок 74. Конфокальные микрофотографии клеток HeLa меченных комплексами **32** (A), **33** (B) и **34** (C) (75 мкМ, инкубация 18 ч.). Слева — световая микроскопия, в центре — люминесцентный имиджинг (возбуждение: 860 нм, детектирование: 580~680 нм), справа — наложенные изображения.

3.4.3. Конъюгаты HSA с комплексами **13**, **23-25** в клеточном имиджинге

В первую очередь была оценена токсичность фосфин-хлоридных комплексов **13**, **23-25** и их конъюгатов **13(HSA)**, **23(HSA)**-**25(HSA)**. Эксперименты проводили на клетках

HeLa с использованием протокола MTS. Полученные результаты представлены в таблице 13: хлоридные комплексы демонстрируют довольно высокую цитотоксичность ($IC_{50} = 50\text{--}124 \mu\text{M}$), сравнимую с Цисплатином (CDDP; $IC_{50} = 40 \mu\text{M}$). Стоит отметить, что в случае всех хлоридных комплексов соединения предварительно растворяли в ДМСО и только после этого добавляли к клеткам. Из-за низкой растворимости комплекса **23** концентрация ДМСО в растворе при инкубировании с клетками достигла 10%, что могло негативно повлиять на значение IC_{50} . Конъюгаты комплексов с HSA обладают низкой цитотоксичностью вплоть до 74 мкМ (5 мг/мл), но так как не была достигнута токсическая концентрация, значения IC_{50} были оценены только приблизительно. Полученные результаты показывают, что синтезированные конъюгаты безопасны для дальнейшего применения в биоимиджинге живых клеток вплоть до концентрации 74 мкМ.

Таблица 13. Результаты MTS теста для платиновых комплексов и конъюгатов с HSA.

Вещество	IC_{50} , мкМ	Вещество	IC_{50} , мкМ
	Комплексы		Конъюгаты с HSA
13	58 ± 5	13(HSA)	$> 74.4^*$
23	117 ± 11	23(HSA)	$> 74.4^*$
24	> 50	24(HSA)	$> 74.4^*$
25	66 ± 4	25(HSA)	$> 74.3^*$
CDDP	50 ± 11		

* — > 5.0 мг/мл.

Конъюгаты **13(HSA)**, **23(HSA)**-**25(HSA)** демонстрируют многообещающие фотофизические характеристики в водном растворе: высокие квантовые выходы и значительную чувствительность люминесценции к присутствию триплетного кислорода, что указывает на перспективность применения этих соединений в люминесцентной микроскопии, а также в более продвинутом методе визуализации — биоимиджинге с детектированием по времени жизни возбужденного состояния фосфоресценции или флуоресценции (PLIM/FLIM). Этот метод позволяет не просто визуализировать клетки, но и получать информацию одновременно из двух источников: от фосфоресцентного красителя и от других компонентов системы, проявляющих флуоресценцию. Например, ранее было показано [207,234–241], что время жизни внутриклеточного кофермента NAD(P)H (никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфата) изменяется в зависимости от физиологического статуса клеток, поэтому мониторинг его люминесценции может предоставить уникальную информацию метаболизме клеток.

Такой PLIM/FLIM эксперимент проводили с одновременным мониторингом времени жизни люминесценции NAD(P)H и фосфоресценции конъюгата **13(HSA)**. Этот подход позволяет (1) оценить влияние **13(HSA)** на клеточный метаболизм, (2) определить влияние клеточной среды на люминесценцию **13(HSA)**, и (3) оценить внутриклеточную

концентрацию молекулярного кислорода. Клетки HeLa обрабатывали раствором **13(HSA)** с концентрацией 5 мкМ. Конъюгат успешно интернализуется в клетки и распределяется в цитоплазме (Рисунок 75). Данные FLIM для окрашенных клеток сравнивали с клетками, не содержащими конъюгата. Было установлено, что при добавлении конъюгата не происходит существенного изменения распределения времени жизни возбужденного состояния флуоресценции NAD(P)H, что указывает на незначительное влияние конъюгата на состояние клеток. Эксперименты PLIM (измерение времени жизни фосфоресценции конъюгатов) демонстрируют довольно узкое распределение времени жизни со средним значением около 7 мкс, что, однако, существенно меньше по сравнению с данными для водного раствора (таблица 12, 16 мкс в аэрированном растворе). Наблюдаемое изменение может быть связано с особенностями оборудования, различиями в процедуре обработки сигнала, а также с влиянием клеточной среды на люминесцентный центр платины, поэтому оценка внутриклеточной концентрации кислорода требует предварительной калибровки на клетках. Тем не менее, конъюгат демонстрирует достаточно высокое время жизни возбужденного состояния, и пригоден для применения в биоимиджинге с временным разрешением.

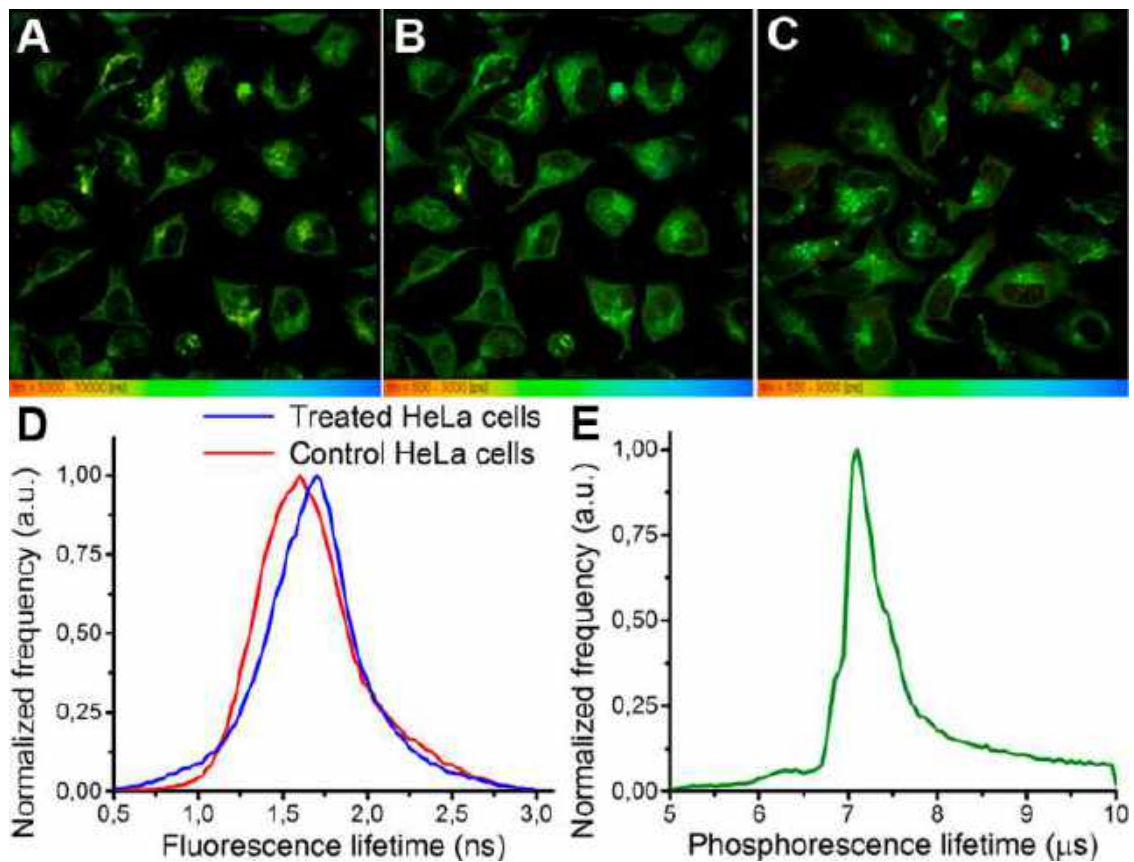


Рисунок 75. Одновременный FLIM NAD(P)H и PLIM комплекса **13(HSA)** на живых клетках HeLa. (A) PLIM клеток, обработанных комплексом **13(HSA)**; (B) FLIM NAD(P)H клеток, обработанных комплексом **13(HSA)**; (C) FLIM NAD(P)H клеток без красителя; (D) распределение времени жизни флуоресценции NAD(P)H для клеток, меченных конъюгатом и контрольных; (E) распределение времени жизни фосфоресценции.

Конъюгат **13(HSA)**, однако, имеет ряд недостатков: коротковолновая полоса возбуждения, люминесценция в зеленой области спектра, перекрывающаяся с автофлуоресценцией клеток, и низкая чувствительность интенсивности эмиссии к присутствию молекулярного кислорода. Варьирование циклометаллированного лиганда в фосфиновом комплексе позволило оптимизировать фотофизические характеристики конъюгатов для использования в качестве PLIM сенсоров на молекулярный кислород в биологических системах. Среди всех полученных конъюгатов с альбумином было выбрано соединение **24(HSA)**. Полосы возбуждения и люминесценции конъюгата смещены в красную область, благодаря чему увеличивается эффективность возбуждения как однофотонным лазером (405 нм), так и двухфотонным лазером (840 нм). А высокий квантовый выход в водном растворе (20%) и широкий динамический диапазон времени жизни при деоксигенации раствора ($\tau_{cp}(\text{деокс.})/\tau_{cp}(\text{азр.}) = 2.36$; таблица 12) делают этот конъюгат перспективным кандидатом для использования в качестве сенсора на внутриклеточный кислород.

Живые клетки HeLa инкубировали с 50 мкМ раствором конъюгата **24(HSA)** в течение 24 часов. Чтобы оценить влияние молекулярного кислорода на люминесценцию конъюгата, эксперименты PLIM проводили для меченых клеток в стандартной атмосфере (рисунок 76, А) и в атмосфере азота (рисунок 76, С). Конъюгаты легко интернализуются через мембрану и распределяются в клетках в цитоплазматической области. Снижение концентрации кислорода значительно увеличивает среднее время жизни и сдвигает распределение с 7 мкс для азириванных клеток до 17 мкс для клеток в атмосфере азота. Как нормальные, так и деоксигенированные клетки демонстрируют широкое распределение времени жизни конъюгата. Более детальный анализ полученных микрофотографий позволяет выявить отдельные участки в клетках, проявляющие существенную дифференциацию по времени жизни (Рисунок 76, А, С, выделенные области 1-6 и В, D, соответствующие распределения времени жизни, пунктирные линии). Эти данные указывают на неоднородность распределения концентрации кислорода в разных клеточных компартментах, связанную со способностью живых клеток поддерживать необходимые градиенты кислорода. Таким образом, полученные результаты демонстрируют высокий потенциал конъюгата **24(HSA)** для применения в качестве сенсора на молекулярный внутриклеточный кислород и картирования его концентрации.

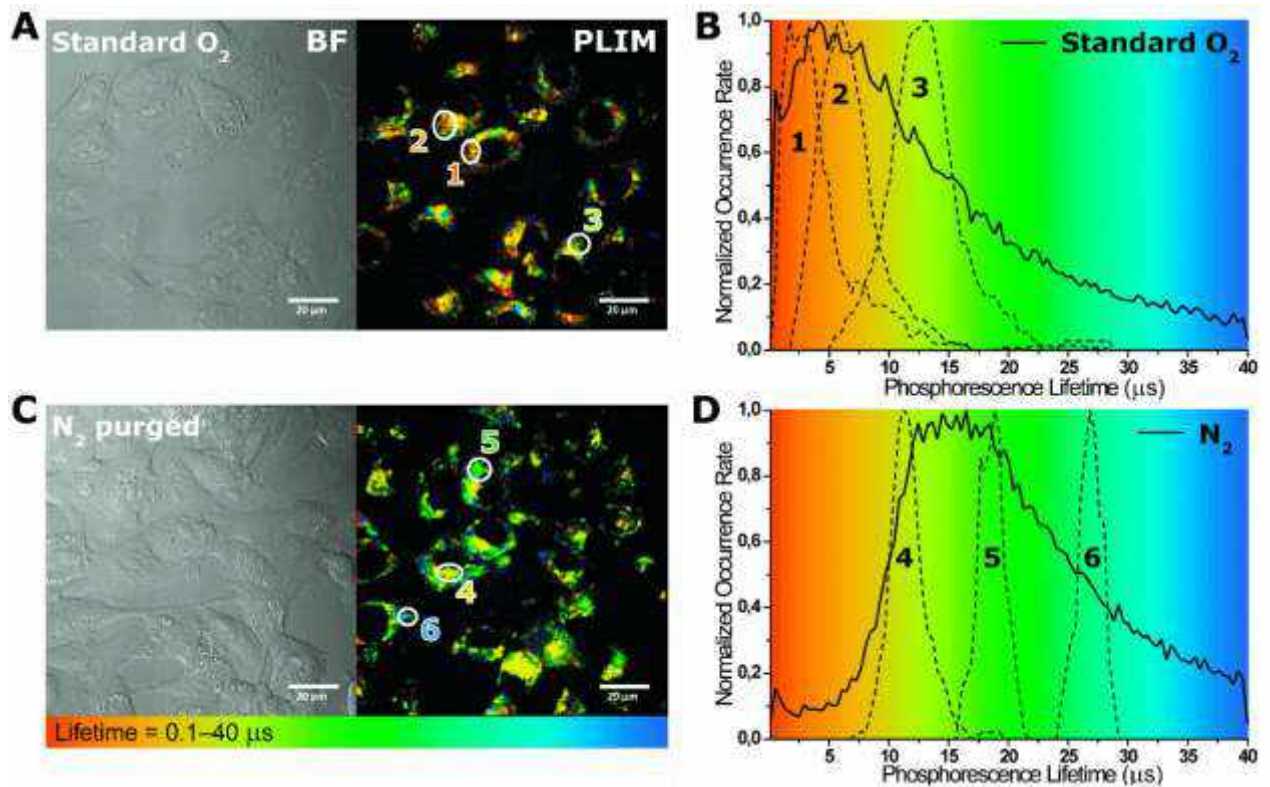


Рисунок 76. А, С. PLIM клеток HeLa инкубированных в присутствии конъюгата 24(HSA) в стандартной атмосфере (А) и в атмосфере азота (С). Слева: световая микроскопия (BF). Правая панель: PLIM имиджинг. В, D. Распределение времени жизни возбужденного состояния по всему изображению (сплошная линия), и в отдельных областях, обозначенных белыми кружками на рисунках А и С (пунктирная линия). $\lambda_{\text{возб}} = 840 \text{ нм}$.

Таким образом, в рамках данной работы было продемонстрировано применение полученных комплексов и конъюгатов как для люминесцентного биоимиджинга, так и для визуализации с детектированием по времени жизни возбужденного состояния (PLIM). Соединения были протестированы в ходе клеточных *in vitro* экспериментов. И использованные комплексы и конъюгаты водорастворимы, обладают низкой токсичностью и интернализуются в клетку. Интенсивности люминесценции водорастворимых дифосфиновых комплексов платины **32-34** и конъюгата **7(HSA)** не было достаточно для получения качественных микрофотографий клеток. В случае конъюгата **7(HSA)** принудительное увеличение проницаемости мембраны методом электропорации позволило увеличить концентрацию красителя в клетках, и сделать более подробный имиджинг клеток. Ковалентные конъюгаты фосфиновых комплексов с альбумином **13(HSA)**, **23(HSA)-25(HSA)** крайне перспективны для применения в качестве люминесцентных красителей для биоимиджинга. Они легко интернализуются через мембрану, обладают достаточной эффективностью триплетной люминесценции. Время жизни возбужденного состояния таких соединений проявляет существенный отклик на присутствие молекулярного кислорода, поэтому они могут использоваться для определения внутриклеточной концентрации кислорода при визуализации методом PLIM.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящей работы были получены следующие результаты:

1. Получено 4 серии циклометаллированных комплексов платины(II) (всего 34 соединения) с общими структурными мотивами:

$[Pt(N^{\wedge}C)L(Hal)]$, где

(1) $N^{\wedge}C$ – 2-фенилпиридин или 7,8-бензохиолин, L – N-гетероциклический карбен, Hal – хлорид, бромид ионы или ацетилениды (семь соединений),

(2) $N^{\wedge}C$ – 2-фенилпиридин, 2-(бензофуран-3-ил)пиридин, 2-(бензотиофен-3-ил)пиридин, 2-дибензотиенилпиридин и метил 2-фенилхиолин-4-карбоксилат, L – третичный фосфин, Hal – хлорид-ион (шестнадцать соединений),

и $[Pt(N^{\wedge}C)L^{\wedge}L]^+$, где

(3) $N^{\wedge}C$ – 2-дибензотиенилпиридин, LL – дииминные лиганды (два комплекса),

(4) $N^{\wedge}C$ – 2-фенилпиридин, 2-(бензофуран-3-ил)пиридин, 2-(бензотиофен-3-ил)пиридин и метил 2-фенилхиолин-4-карбоксилат, $L^{\wedge}L$ – дифосфиновые лиганды на основе 1,2-бис(дифенилфосфино)бензола (девять комплексов).

2. Разработаны подходы к решению проблемы создания водорастворимых люминесцентных комплексов платины(II) как за счет дизайна лигандного окружения металлоцентров — введения гидрофильных групп в структуру комплекса, так и за счет конъюгации комплексов с белковыми молекулами, такими как убиквитин и альбумин.

3. Установлена способность фосфин-хлоридных комплексов платины $[Pt(N^{\wedge}C)L(Hal)]$ вступать в реакцию с имидазолом. Получена серия имидазолсодержащих комплексов, и изучено влияние лигандного окружения платины, а именно донорно-акцепторных свойств фосфина и структуры циклометаллирующего лиганда, на протекание реакции.

4. Реакция циклометаллированных фосфин-хлоридных комплексов платины(II) с имидазолом была использована для синтеза ковалентных конъюгатов с гистидинсодержащими белками. Получено пять люминесцентных ковалентных конъюгатов с белками: убиквитином и человеческим сывороточным альбумином (HSA). Кроме того, был синтезирован один конъюгат по классической методике: реакции активированной эфирной группы комплекса с аминогруппой белка.

5. Полученные комплексы и конъюгаты были охарактеризованы полным набором физико-химических методов анализа. Комплексные соединения были охарактеризованы с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах 1H и ^{31}P , масс-спектрометрии с электроспреей ионизацией, элементного анализа. Конъюгаты были охарактеризованы с помощью масс-

спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной ионизацией (MALDI), гельпроникающей хроматографии. Структуры двадцати шести комплексных соединений и одного конъюгата с убиквитином в твердой фазе были установлены методом рентгеноструктурного анализа.

6. Фотофизические свойства комплексных соединений в твердой фазе и растворе и конъюгатов в растворе были детально изучены: получены электронные спектры поглощения, возбуждения и люминесценции, измерены времена жизни возбужденного состояния, квантовые выходы люминесценции, исследована чувствительность люминесценции к присутствию молекулярного кислорода. На основании данных литературы и результатов квантово-механических расчётов сделаны выводы о природе излучательных возбужденных состояний для каждого класса соединений.

7. Наиболее перспективные комплексные соединения и их конъюгаты с белками были опробованы для применения в качестве люминесцентных меток в биоимиджинге и сенсоров на молекулярный кислород в клеточной культуре HeLa в ходе *in vitro* экспериментов.

На основании полученных результатов можно сформулировать следующие выводы:

1. Возбужденное состояние циклометаллированных комплексов с N-гетероциклическими карбенами **1-7** и с фосфинами **10-35** имеет преимущественно внутрелигандную природу, локализованную на циклометаллированном лиганде с некоторым вкладом орбиталей металла ${}^3IL [\pi(N^{\wedge}C) - \pi^*(N^{\wedge}C)] + {}^3MLCT[d(Pt) - \pi^*(N^{\wedge}C)]$, тогда как граничные орбитали дииминных комплексов **8** и **9** делокализованы по π -системе обоих лигандов, а возбужденное состояние имеет лиганд-лигандный характер ${}^3LLCT [\pi(N^{\wedge}C) - \pi^*(N^{\wedge}N)] + {}^3MLCT [d(Pt) - \pi^*(N^{\wedge}N)]$. Орбитали фосфинов, дифосфинов и N-гетероциклических карбенов в соответствующих комплексах оказываются не вовлеченными в возбужденное состояние, и варьирование структуры данных лигандов не влияет на энергию возбуждения и люминесценции.

2. Варьирование структуры и электронных свойств циклометаллированного лиганда: введение поляризуемых атомов в лиганд и расширение сопряженной системы, позволяет добиться сдвига спектров люминесценции и возбуждения в красную область видимого спектра. Так замена фенильного фрагмента в циклометаллированном фрагменте на дибензотиофен, а также его окисленный аналог сдвигает спектр люминесценции ~50 нм в красную область, в то время как замена на бензотиофен приводит к еще большему сдвигу люминесценции: на ~100 нм по сравнению с 2-фенилпиридильным комплексом.

Дальнейшее расширение π -системы лиганда и введение акцепторных заместителей в N-кольцо позволяет добиться сдвига люминесценции в красную область на ~ 130 нм.

3. Скорость и продукты реакции циклометаллированных фосфин-хлоридных комплексов платины $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ с имидазолом зависят от стерических и электронных свойств фосфина: комплекс с наименее основным перфторированным трифенилфосфином реагирует с замещением фосфина и хлорида, тогда как соединения с более донорными фосфинами реагируют только с замещением хлорида. Кроме того, комплексы с более стерически загруженными фосфинами реагируют медленно и только в присутствии избытка имидазола.

4. Фосфин-хлоридные комплексы платины селективно реагируют с имидазольным фрагментом гистидина в присутствии других аминокислот, поэтому могут быть использованы для конъюгации с имидазолсодержащими белковыми молекулами.

5. Комплексы с имидазолом, в отличие от хлоридных предшественников, в ряде случаев обладают интенсивной люминесценцией в дегазированном растворе, что вызвано увеличением энергии безызлучательного dd^* состояния при замещении хлорида на лиганд более сильного поля (имидазол) и меньшим вкладом орбиталей металла (MLCT) в возбужденное состояние в имидазольном производном. Конъюгаты комплексов с белками, как правило, проявляют большие квантовые выходы, чем соответствующие имидазольные комплексы, что обусловлено жестким белковым окружением, которое подавляет безызлучательную колебательную релаксацию, а также экранирует эмиссионный центр от триплетного кислорода в аэрированных растворах.

6. Используемые подходы к дизайну люминесцентных соединений для применения в биоимиджинге доказали свою эффективность: получены как водорастворимые комплексы с сульфо-группами, так и белковые конъюгаты. Полученные комплексы и конъюгаты не обладают существенной токсичностью, люминофоры успешно интернализируются в клетку и распределяются в цитоплазматической области.

7. Тестовые эксперименты по биоимиджингу живых клеток методами люминесцентной микроскопии и микроскопии с детектированием по времени жизни возбужденного состояния (PLIM) с использованием полученных комплексов и конъюгатов с HSA продемонстрировали перспективность применения последних в качестве фосфоресцентных красителей для микроскопии. Стоит отметить, что некоторые конъюгаты способны выступать в качестве сенсоров на молекулярный кислород в клетках, так как обладают необходимой чувствительностью времени жизни возбужденного состояния к присутствию молекулярного кислорода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КПМ — комплексы переходных металлов;

HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) — высшая занятая молекулярная орбиталь;

LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) — низшая свободная молекулярная орбиталь;

MLCT (Metal-to-ligand charge-transfer) — перенос заряда с металла на лиганд;

ILCT (IL) (Ligand-centered charge transfer) — внутрелигандный перенос заряда;

LLCT (ligand-to-ligand charge-transfer) — перенос заряда между лигандами;

FLIM/PLIM (Fluorescence/phosphorescence-lifetime imaging microscopy) — микроскопия с детектированием по времени жизни возбуждённого состояния флуоресценции/фосфоресценции;

ДМСО — диметилсульфоксид;

ДМФА — диметилформамид;

Спектроскопия ЯМР: ЯМР — ядерный магнитный резонанс; J — константа спин-спинового взаимодействия; м.д. — миллионная доля; с — синглет; д — дублет; т — триплет; дд — дублет дублетов; тд — триплет дублетов; м — мультиплет;

Масс-спектрометрия: ЭСИ — электроспрей ионизация; МС — масс-спектр; m/z — отношение массы частицы к заряду; MALDI TOF — масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией и времяпролетным анализатором;

Электронные спектры поглощения/возбуждения/люминесценции: пл — плечо; сл — слабая интенсивность; λ — длина волны;

Фотофизические параметры: Φ — квантовый выход; k_r — константа излучательной релаксации; k_{nr} — константа безызлучательной релаксации; τ/τ_{cp} — время жизни/усредненное время жизни возбужденного состояния;

FRET (Förster resonance energy transfer) — Фёрстеровский перенос энергии;

TCSPC (Time-correlated single-photon counting) — время-коррелированный метод счета одиночных фотонов;

РСА — рентгеноструктурный анализ;

pH — водородный показатель;

АТФ — аденозинтрифосфат;

ЭР — эндоплазматический ретикулум;

HSA и BSA (Human/Bovine serum albumin) — человеческий и бычий сывороточный альбумин соответственно;

Ubq — убиквитин;

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота;

HeLa — линия раковых клеток, выделенная из опухоли шейки матки Генриетты Лакс;

DLS (Dynamic light scattering) — динамическое рассеяние света;

ГПХ — гель-проникающая или эксклюзионная хроматография;

CDDP — Цисплатин, цис-[PtCl₂(NH₃)₂].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Licandro E., Panigati M., Salmain M., Vessières A. Organometallic Bioprobes for Cellular Imaging // *Bioorganometallic Chemistry*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014. P. 339–392.
2. Luminescent and Photoactive Transition Metal Complexes as Biomolecular Probes and Cellular Reagents / ed. Lo K.K.-W. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015. Vol. 165.
3. Zhao Q., Huang C., Li F. Phosphorescent heavy-metal complexes for bioimaging // *Chem. Soc. Rev.* The Royal Society of Chemistry, 2011. Vol. 40, № 5. P. 2508–2524.
4. Mauro M., Aliprandi A., Septiadi D., Kehr N.S., De Cola L. When self-assembly meets biology: Luminescent platinum complexes for imaging applications // *Chem. Soc. Rev.* 2014. Vol. 43, № 12. P. 4144–4166.
5. Williams J.A.G. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Platinum // *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds II* / ed. Balzani V., Campagna S. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007. Vol. 281. P. 205–268.
6. Baggaley E., Weinstein J.A., Williams J.A.G. Lighting the way to see inside the live cell with luminescent transition metal complexes // *Coord. Chem. Rev.* 2012. Vol. 256, № 15–16. P. 1762–1785.
7. Lo K.K.-W., Choi A.W.-T., Law W.H.-T. Applications of luminescent inorganic and organometallic transition metal complexes as biomolecular and cellular probes // *Dalt. Trans.* The Royal Society of Chemistry, 2012. Vol. 41, № 20. P. 6021–6047.
8. Cheff D.M., Hall M.D. A Drug of Such Damned Nature. Challenges and Opportunities in Translational Platinum Drug Research // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60, № 11. P. 4517–4532.
9. Koo C.K., Wong K.L., Man C.W.Y., Tam H.L., Tsao S.W., Cheah K.W., Lam M.H.W. Two-photon plasma membrane imaging in live cells by an amphiphilic, water-soluble cyclometalated platinum(II) complex // *Inorg. Chem.* 2009. Vol. 48, № 16. P. 7501–7503.
10. Ma D.-L., Wong W.-L., Chung W.-H., Chan F.-Y., So P.-K., Lai T.-S., Zhou Z.-Y., Leung Y.-C., Wong K.-Y. A Highly Selective Luminescent Switch-On Probe for Histidine/Histidine-Rich Proteins and Its Application in Protein Staining // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008. Vol. 47, № 20. P. 3735–3739.
11. Ma Y., Liang H., Zeng Y., Yang H., Ho C.L., Xu W., Zhao Q., Huang W., Wong W.Y. Phosphorescent soft salt for ratiometric and lifetime imaging of intracellular pH variations // *Chem. Sci.* 2016. Vol. 7, № 5. P. 3338–3346.
12. Arrowsmith R.L., Pascu S.I., Smugowski H. New developments in the biomedical chemistry of metal complexes: From small molecules to nanotheranostic design // *Organometallic Chemistry*. 2012. Vol. 38. 1–35 p.
13. Solomatina A.I., Su S.-H., Lukina M.M., Dudenkova V. V., Shcheslavskiy V.I., Wu C.-H., Chelushkin P.S., Chou P.-T., Koshevoy I.O., Tunik S.P. Water-soluble cyclometalated platinum(II) and iridium(III) complexes: synthesis, tuning of the photophysical properties, and in vitro and in vivo phosphorescence lifetime imaging // *RSC Adv.* 2018. Vol. 8, № 31. P. 17224–17236.
14. Solomatina A.I., Chelushkin P.S., Krupenya D. V., Podkorytov I.S., Artamonova T.O., Sizov V. V., Melnikov A.S., Gurzhiy V. V., Koshel E.I., Shcheslavskiy V.I., Tunik S.P. Coordination to Imidazole Ring Switches on Phosphorescence of Platinum Cyclometalated Complexes: The Route to Selective Labeling of Peptides and Proteins via Histidine Residues // *Bioconjug. Chem.* American Chemical Society, 2017. Vol. 28, № 2. P. 426–437.

15. Solomatina A.I., Baigildin V.A., Zhukovsky D.D., Krupenya D. V., Koshel E.I., Shcheslavskiy V.I., Tunik S.P., Chelushkin P.S. How to avoid protein aggregation to improve cellular uptake of albumin-based conjugates: towards the rational design of cell-penetrable phosphorescent probes // *Colloid Polym. Sci.* 2019. Vol. 297, № 3. P. 325–337.
16. Solomatina A.I., Chelushkin P.S., Abakumova T.O., Zhemkov V.A., Kim M., Bezprozvanny I., Gurzhiy V. V., Melnikov A.S., Anufrikov Y.A., Koshevoy I.O., Su S.-H., Chou P.-T., Tunik S.P. Reactions of Cyclometalated Platinum(II) [Pt(NAC)(PR₃)Cl] Complexes with Imidazole and Imidazole-Containing Biomolecules: Fine-Tuning of Reactivity and Photophysical Properties via Ligand Design // *Inorg. Chem.* 2019. Vol. 58, № 1. P. 204–217.
17. Kobayashi H., Ogawa M., Alford R., Choyke P.L., Urano Y. New Strategies for Fluorescent Probe Design in Medical Diagnostic Imaging // *Chem. Rev.* 2010. Vol. 110, № 5. P. 2620–2640.
18. Johnsson N., Johnsson K. Chemical Tools for Biomolecular Imaging // *ACS Chem. Biol.* 2007. Vol. 2, № 1. P. 31–38.
19. Gorpas D., Marcu L. Fluorescence Lifetime Spectroscopy and Imaging Techniques in Medical Applications. Springer, Singapore, 2016. P. 1–46.
20. Farkas D.L. Erratum: Invention and commercialization in optical bioimaging // *Nat. Biotechnol.* 2003. Vol. 21, № 12. P. 1513–1513.
21. Smith A.M., Mancini M.C., Nie S. Bioimaging: Second window for in vivo imaging // *Nat. Nanotechnol.* 2009. Vol. 4, № 11. P. 710–711.
22. Gioux S., Choi H.S., Frangioni J. V. Image-guided surgery using invisible near-infrared light: Fundamentals of clinical translation // *Mol. Imaging.* 2010. Vol. 9, № 5. P. 237–255.
23. Mezger U., Jendrewski C., Bartels M. Navigation in surgery // *Langenbeck's Arch. Surg.* 2013. Vol. 398, № 4. P. 501–514.
24. Bu L., Shen B., Cheng Z. Fluorescent imaging of cancerous tissues for targeted surgery // *Adv. Drug Deliv. Rev. Elsevier B.V.*, 2014. Vol. 76, № 1. P. 21–38.
25. Dobrucki J.W., Kubitscheck U. Fluorescence Microscopy // *Fluoresc. Microsc. From Princ. to Biol. Appl. Second Ed.* 2017. Vol. 2, № 12. P. 85–132.
26. Blum L.J. Bio- and Chemi-Luminescent Sensors. World Scientific Publishing Company, 1997.
27. Yoshihara T., Hirakawa Y., Hosaka M., Nangaku M., Tobita S. Oxygen imaging of living cells and tissues using luminescent molecular probes // *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* 2017. Vol. 30. P. 71–95.
28. Roda A., Guardigli M. Analytical chemiluminescence and bioluminescence: Latest achievements and new horizons // *Anal. Bioanal. Chem.* 2012. Vol. 402, № 1. P. 69–76.
29. Weber B., Walz W. Optical Imaging of Neocortical Dynamics / ed. Weber B., Helmchen F. Totowa, NJ: Humana Press, 2014. Vol. 85.
30. Hibbs G. Believing in seeing. // *Occup. Health (Auckl).* 1979. Vol. 31, № 11. P. 512–518.
31. Lo K.K.-W. Luminescent Transition Metal Complexes as Biological Labels and Probes / ed. Yam V.W.W. Berlin: Springer-Verlag Berlin, 2006. Vol. 123. P. 205–245.
32. Ji L., Chao H., Rees T.W., Chen Y., Qiu K. Organelle-targeting metal complexes: From molecular design to bio-applications // *Coord. Chem. Rev. Elsevier B.V.*, 2017. Vol. 378. P. 66–86.
33. Johnstone T.C., Suntharalingam K., Lippard S.J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs // *Chem. Rev.* 2016. Vol. 116, № 5. P. 3436–3486.

34. Deo K., Pages B., Ang D., Gordon C., Aldrich-Wright J. Transition Metal Intercalators as Anticancer Agents—Recent Advances // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17, № 11. P. 1818.
35. Flamigni L., Barbieri A., Sabatini C., Ventura B., Barigelletti F. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Iridium / ed. Balzani V., Campagna S. Springer Berlin Heidelberg, 2007. P. 143–203.
36. Muro M.L., Rachford A.A., Wang X., Castellano F.N. Platinum(II) Acetylide Photophysics / ed. Lees A.J. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009. Vol. 29. P. 1–35.
37. Liu Q.X., Xu F.B., Li Q.S., Song H. Bin, Zhang Z.Z. Synthesis, structure and photophysical properties of complexes [1-(9-anthracylmethyl)-3-alkylimidazol-2-ylidene]₂Pt(C≡CPh)₂ // *J. Mol. Struct.* 2004. Vol. 697, № 1–3. P. 131–135.
38. Zhang Y., Fulong C.R.P., Hauke C.E., Crawley M.R., Friedman A.E., Cook T.R. Photophysical Enhancement of Triplet Emitters by Coordination-Driven Self-Assembly // *Chem. - A Eur. J.* 2017. Vol. 23, № 19. P. 4532–4536.
39. Zhang Y., Blacque O., Venkatesan K. Highly Efficient Deep-Blue Emitters Based on *cis* and *trans* N-Heterocyclic Carbene Pt(II) Acetylide Complexes: Synthesis, Photophysical Properties, and Mechanistic Studies // *Chem. - A Eur. J.* 2013. Vol. 19, № 46. P. 15689–15701.
40. Bullock J.D., Salehi A., Zeman C.J., Abboud K.A., So F., Schanze K.S. In Search of Deeper Blues: *Trans*-N-Heterocyclic Carbene Platinum Phenylacetylide as a Dopant for Phosphorescent OLEDs // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. Vol. 9, № 47. P. 41111–41114.
41. Benito J., Berenguer J.R., Forniés J., Gil B., Gómez J., Lalinde E. Synthesis, characterization and luminescence properties of homoleptic platinum(II) acetylide complexes // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2003. Vol. 3, № 22. P. 4331–4339.
42. Hissler M., Connick W.B., Geiger D.K., McGarrah J.E., Lipa D., Lachicotte R.J., Eisenberg R. Platinum Diimine Bis(acetylide) Complexes: Synthesis, Characterization, and Luminescence Properties // *Inorg. Chem.* 2000. Vol. 39, № 3. P. 447–457.
43. Melekhova A.A., Krupenya D. V., Gurzhiy V. V., Melnikov A.S., Serdobintsev P.Y., Selivanov S.I., Tunik S.P. Synthesis, characterization, luminescence and non-linear optical properties of diimine platinum(II) complexes with arylacetylene ligands // *J. Organomet. Chem.* 2014. Vol. 763. P. 1–5.
44. Whittle C.E., Weinstein J.A., George M.W., Schanze K.S. Photophysics of Diimine Platinum(II) Bis-Acetylide Complexes // *Inorg. Chem.* 2001. Vol. 40, № 16. P. 4053–4062.
45. Chan S., Chan M.C.W., Wang Y., Che C., Cheung K., Zhu N. Organic Light-Emitting Materials Based on Bis(arylacetylide)platinum(II) Complexes Bearing Substituted Bipyridine and Phenanthroline Ligands: Photo- and Electroluminescence from 3MLCT Excited States // *Chem. - A Eur. J.* 2001. Vol. 7, № 19. P. 4180–4190.
46. Huang K., Yang H., Zhou Z., Chen H., Li F., Yi T., Huang C. A highly selective phosphorescent chemodosimeter for cysteine and homocysteine based on platinum(II) complexes // *Inorganica Chim. Acta.* 2009. Vol. 362, № 8. P. 2577–2580.
47. Hua F., Kinayyigit S., Cable J.R., Castellano F.N. Platinum(II) diimine diacetylides: Metallacyclization enhances photophysical properties // *Inorg. Chem.* 2006. Vol. 45, № 11. P. 4304–4306.
48. Siemeling U., Bausch K., Fink H., Bruhn C., Baldus M., Angerstein B., Plessow R., Brockhinke A. Platinum(II) 1,10-phenanthroline complexes of acetylides containing redox-active groups. // *Dalton Trans.* 2005. № 14. P. 2365–2374.
49. Yam V.W.W., Tang R.P.L., Wong K.M.C., Cheung K.K. Synthesis, luminescence, electrochemistry, and ion-binding studies of platinum(II) terpyridyl acetylide complexes // *Organometallics.* 2001. Vol. 20, № 22. P. 4476–4482.

50. Yang Q.-Z., Wu L.-Z., Wu Z.-X., Zhang L.-P., Tung C.-H. Long-Lived Emission from Platinum(II) Terpyridyl Acetylide Complexes // *Inorg. Chem.* 2002. Vol. 41, № 22. P. 5653–5655.
51. Liu X.J., Feng J.K., Meng J., Pan Q.J., Ren A.M., Zhou X., Zhang H.X. A theoretical investigation of substituent effects on the absorption and emission properties of a series of terpyridylplatinum(II) acetylide complexes // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2005. № 10. P. 1856–1866.
52. Zhou X., Zhang H.-X., Pan Q.-J., Xia B.-H., Tang A. Theoretical Studies of the Spectroscopic Properties of $[Pt(trpy)C:CR] + (trpy = 2,2',6',2''\text{-Terpyridine; } R = H, CH_2OH, \text{ and } C_6H_5)$ // *J. Phys. Chem. A.* 2005. Vol. 109, № 39. P. 8809–8818.
53. Baik C., Han W.S., Kang Y., Kang S.O., Ko J. Synthesis and photophysical properties of luminescent platinum(II) complexes with terdentate polypyridine ligands: $[Pt(bpqb)X]$ and $[Pt(tbbppqpy)X](PF_6)$ ($bpqb-H = 1,3\text{-bis}(4'\text{-phenyl-}2'\text{-quinolinyl})\text{ benzene}$; $tbbppqpy = 4\text{-tert-butyl-}1,3\text{-bis}(4'\text{-phenyl-}2'\text{-quinolinyl})$ // *J. Organomet. Chem.* 2006. Vol. 691, № 26. P. 5900–5910.
54. Ji Z., Azenkeng A., Hoffmann M., Sun W. Synthesis and photophysics of $4'\text{-R-}2,2';6',2''\text{-terpyridyl}$ ($R = Cl, CN, N(CH_3)_2$) platinum(II) phenylacetylide complexes // *Dalt. Trans.* 2009. № 37. P. 7725.
55. Giovannetti R. The Use of Spectrophotometry UV-Vis for the Study of Porphyrins // *Macro To Nano Spectroscopy* / ed. Uddin J. InTech, 2012.
56. Sommer J.R., Shelton A.H., Parthasarathy A., Ghiviriga I., Reynolds J.R., Schanze K.S. Photophysical properties of near-infrared phosphorescent π -extended platinum porphyrins // *Chem. Mater.* 2011. Vol. 23, № 24. P. 5296–5304.
57. Lin Y., Chan S., Chan M.C.W., Hou Y.-J., Zhu N., Che C.-M., Wang Y. Structural, Photophysical, and Electrophosphorescent Properties of // *Chem. Eur. J.* 2003. Vol. 9, № 6. P. 1263–1272.
58. Finkenzeller W., Zhu N., Kwok C.-C., Rausch A., Che C.-M., Yersin H., Lai S.-W. Photophysical Properties and OLED Applications of Phosphorescent Platinum(II) Schiff Base Complexes // *Chem. - A Eur. J.* 2009. Vol. 16, № 1. P. 233–247.
59. Li K., Guan X., Ma C.-W., Lu W., Chen Y., Che C.-M. Blue electrophosphorescent organoplatinum(II) complexes with dianionic tetradentate bis(carbene) ligands // *Chem. Commun.* 2011. Vol. 47, № 32. P. 9075–9077.
60. Xiang H., Chan S., Wu K.K., Che C., Lai P.T. High-efficiency red electrophosphorescence based on neutral bis(pyrrole)-diimine platinum(II) complex // *Chem. Commun.* 2005. № 11. P. 1408.
61. Liao K.Y., Hsu C.W., Chi Y., Hsu M.K., Wu S.W., Chang C.H., Liu S.H., Lee G.H., Chou P.T., Hu Y., Robertson N. Pt(II) metal complexes tailored with a newly designed spiro-arranged tetradentate ligand; Harnessing of charge-transfer phosphorescence and fabrication of sky blue and white OLEDs // *Inorg. Chem.* 2015. Vol. 54, № 8. P. 4029–4038.
62. Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Shafikov M.Z., Prokhorov A.M., Bruce D.W., Gareth Williams J.A. Phosphorescence vs Fluorescence in Cyclometalated Platinum(II) and Iridium(III) Complexes of (Oligo)thienylpyridines // *Inorg. Chem.* 2011. Vol. 50, № 8. P. 3804–3815.
63. Li K., Ming Tong G.S., Wan Q., Cheng G., Tong W.-Y., Ang W.-H., Kwong W.-L., Che C.-M. Highly phosphorescent platinum(II) emitters: photophysics, materials and biological applications // *Chem. Sci. Royal Society of Chemistry*, 2016. Vol. 7, № 3. P. 1653–1673.
64. Brooks J., Babayan Y., Lamansky S., Djurovich P.I., Tsyba I., Bau R., Thompson M.E. Synthesis and Characterization of Phosphorescent Cyclometalated Platinum Complexes // *Inorg. Chem.* 2002. Vol. 41, № 12. P. 3055–3066.
65. Berenguer J.R., Lalinde E., Moreno M.T. Luminescent cyclometalated-pentafluorophenyl

- PtII, PtIV and heteropolynuclear complexes // *Coord. Chem. Rev.* 2018. Vol. 366. P. 69–90.
66. Pichel J.G., Lalinde E., Millán G., Alfaro-Arnedo E., Lara R., López I.P., Moreno M.T., Berenguer J.R., Giménez N., Piñeiro-Hermida S. Luminescent Cycloplatinated Complexes with Biologically Relevant Phosphine Ligands: Optical and Cytotoxic Properties // *Inorg. Chem.* 2019. Vol. 58, № 2. P. 1657–1673.
67. Ionescu A., Godbert N., Aiello I., Ricciardi L., La Deda M., Crispini A., Sicilia E., Ghedini M. Anionic cyclometalated Pt(II) and Pt(IV) complexes respectively bearing one or two 1,2-benzenedithiolate ligands // *Dalt. Trans.* 2018. Vol. 47, № 33. P. 11645–11657.
68. Barzegar-Kiadehi S.R., Golbon Haghighi M., Jamshidi M., Notash B. Influence of the Diphosphine Coordination Mode on the Structural and Optical Properties of Cyclometalated Platinum(II) Complexes: An Experimental and Theoretical Study on Intramolecular Pt···Pt and $\pi\cdots\pi$ Interactions // *Inorg. Chem.* 2018. Vol. 57, № 9. P. 5060–5073.
69. Lalinde E., Lara R., López I.P., Moreno M.T., Alfaro-Arnedo E., Pichel J.G., Piñeiro-Hermida S. Benzothiazole-Based Cycloplatinated Chromophores: Synthetic, Optical, and Biological Studies // *Chem. - A Eur. J.* 2018. Vol. 24, № 10. P. 2440–2456.
70. Sivchik V. V., Grachova E. V., Melnikov A.S., Smirnov S.N., Ivanov A.Y., Hirva P., Tunik S.P., Koshevoy I.O. Solid-State and Solution Metallophilic Aggregation of a Cationic [Pt(NCN)L] + Cyclometalated Complex // *Inorg. Chem.* 2016. Vol. 55, № 7. P. 3351–3363.
71. Díez Á., Forniés J., Fuertes S., Lalinde E., Larraz C., López J.A., Martín A., Moreno M.T., Sicilia V. Synthesis and luminescence of cyclometalated compounds with nitrile and isocyanide ligandst // *Organometallics.* 2009. Vol. 28, № 6. P. 1705–1718.
72. Díez Á., Forniés J., Larraz C., Lalinde E., López J.A., Martín A., Teresa Moreno M., Sicilia V. Structural and luminescence studies on $\pi\cdots\pi$ and Pt···Pt interactions in mixed chloro-isocyanide cyclometalated platinum(II) complexes // *Inorg. Chem.* 2010. Vol. 49, № 7. P. 3239–3251.
73. Gareth Williams J.A., Develay S., Rochester D.L., Murphy L. Optimising the luminescence of platinum(II) complexes and their application in organic light emitting devices (OLEDs) // *Coord. Chem. Rev.* 2008. Vol. 252, № 23–24. P. 2596–2611.
74. Bruce M.I. Cyclometalation Reactions // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1977. Vol. 16, № 2. P. 73–86.
75. Kleiman J.P., Dubeck M. The preparation of cyclopentadienyl [o-(phenylazo)phenyl] nickel // *J. Am. Chem. Soc.* 1963. Vol. 85, № 10. P. 1544–1545.
76. Cope A.C., Siekman R.W. Formation of Covalent Bonds from Platinum or Palladium to Carbon by Direct Substitution // *J. Am. Chem. Soc.* 1965. Vol. 87, № 14. P. 3272–3273.
77. Albrecht M. Cyclometalation using d-block transition metals: Fundamental aspects and recent trends // *Chem. Rev.* 2010. Vol. 110, № 2. P. 576–623.
78. Newman C.P., Casey-Green K., Clarkson G.J., Cave G.W. V., Errington W., Rourke J.P. Cyclometallated platinum(II) complexes: oxidation to, and C-H activation by, platinum(IV) // *Dalt. Trans.* 2007. № 29. P. 3170.
79. Wang Z., Turner E., Mahoney V., Madakuni S., Groy T., Li J. Facile Synthesis and Characterization of Phosphorescent Pt(NACAN)X Complexes // *Inorg. Chem.* 2010. Vol. 49, № 24. P. 11276–11286.
80. Davies D.L., Donald S.M.A., Macgregor S.A. Computational study of the mechanism of cyclometalation by palladium acetate // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127, № 40. P. 13754–13755.
81. Yen S.K., Young D.J., Huynh H.V., Koh L.L., Hor T.S.A. Unexpected coordination difference in geometric-isomerism between N,S- and N,N-heterocyclic carbenes in cyclometallated platinum(II) // *Chem. Commun.* 2009. № 44. P. 6831.

82. Hu J.J., Bai S.-Q., Yeh H.H., Young D.J., Chi Y., Hor T.S.A. N-heterocyclic carbene Pt(II) complexes from caffeine: synthesis, structures and photoluminescent properties // *Dalt. Trans.* 2011. Vol. 40, № 17. P. 4402–4406.
83. Godbert N., Pugliese T., Aiello I., Bellusci A., Crispini A., Ghedini M. Efficient, ultrafast, microwave-assisted syntheses of cycloplatinated complexes // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2007. № 32. P. 5105–5111.
84. Pazderski L., Pawlak T., Sitkowski J., Kozerski L., Szłyk E. ¹H, ¹³C, ¹⁵N and ¹⁹⁵Pt NMR studies of Au(III) and Pt(II) chloride organometallics with 2-phenylpyridine // *Magn. Reson. Chem.* 2009. Vol. 47, № 11. P. 932–941.
85. Capapé A., Crespo M., Granell J., Vizcarro A., Zafrilla J., Font-Bardía M., Solans X. Unprecedented intermolecular C–H bond activation of a solvent toluene molecule leading to a seven-membered platinacycle // *Chem. Commun.* 2006. № 39. P. 4128–4130.
86. Capapé A., Crespo M., Granell J., Font-Bardía M., Solans X. A comparative study of the structures and reactivity of cyclometallated platinum compounds of N-benzylidenebenzylamines and cycloplatinated of a primary amine // *Dalt. Trans.* 2007. № 20. P. 2030–2039.
87. Hudson Z.M., Blight B.A., Wang S. Efficient and High Yield One-Pot Synthesis of Cyclometalated Platinum(II) β-Diketonates at Ambient Temperature // *Org. Lett.* 2012. Vol. 14, № 7. P. 1700–1703.
88. Otto S., Roodt A. Reactivity studies of trans-[PtClMe(SMe₂)₂] towards anionic and neutral ligand substitution processes // *J. Organomet. Chem.* 2006. Vol. 691, № 22. P. 4626–4632.
89. Rausch A.F., Murphy L., Williams J.A.G., Yersin H. Improving the Performance of Pt(II) Complexes for Blue Light Emission by Enhancing the Molecular Rigidity // *Inorg. Chem.* 2012. Vol. 51, № 1. P. 312–319.
90. Williams J.A.G., Beeby A., Davies E.S., Weinstein J.A., Wilson C. An Alternative Route to Highly Luminescent Platinum(II) Complexes: Cyclometalation with NACAN-Coordinating Dipyridylbenzene Ligands // *Inorg. Chem.* 2003. Vol. 42, № 26. P. 8609–8611.
91. Börgel J., Campbell M.G., Ritter T. Transition Metal d-Orbital Splitting Diagrams: An Updated Educational Resource for Square Planar Transition Metal Complexes // *J. Chem. Educ.* 2016. Vol. 93, № 1. P. 118–121.
92. Tong G.S.-M., Che C.-M. Emissive or nonemissive? A theoretical analysis of the phosphorescence efficiencies of cyclometalated platinum(II) complexes // *Chem. - A Eur. J.* 2009. Vol. 15, № 29. P. 7225–7237.
93. Omae I. Application of five-membered ring products of cyclometalation reactions as sensing materials in sensing devices // *J. Organomet. Chem. Elsevier B.V.* 2016. Vol. 823. P. 50–75.
94. Omae I. Applications of six-membered ring products from cyclometalation reactions // *J. Organomet. Chem. Elsevier B.V.* 2017. Vol. 848. P. 184–195.
95. Huo S., Carroll J., Vezzu D.A.K. Design, Synthesis, and Applications of Highly Phosphorescent Cyclometalated Platinum Complexes // *Asian J. Org. Chem.* 2015. Vol. 4, № 11. P. 1210–1245.
96. Batagoda B.K.T., Djurovich P.I., Bräse S., Thompson M.E. Synthesis and characterization of phosphorescent cyclometalated Ir and Pt heteroleptic complexes using cyclophane-based chelates // *Polyhedron. Elsevier Ltd.* 2016. Vol. 116. P. 182–188.
97. Li H., Ding J., Xie Z., Cheng Y., Wang L. Synthesis, characterization and electrophosphorescent properties of mononuclear platinum(II) complexes based on 2-phenylbenzoimidazole derivatives // *J. Organomet. Chem.* 2009. Vol. 694, № 17. P. 2777–2785.

98. Unger Y., Meyer D., Molt O., Schildknecht C., Münster I., Wagenblast G., Strassner T. Green-blue emitters: NHC-based cyclometalated [Pt(CAC)(acac)] complexes // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010. Vol. 49, № 52. P. 10214–10216.
99. Stacey O.J., Platts J.A., Coles S.J., Horton P.N., Pope S.J.A. Phosphorescent, Cyclometalated Cinchophen-Derived Platinum Complexes: Syntheses, Structures, and Electronic Properties // *Inorg. Chem.* 2015. Vol. 54, № 13. P. 6528–6536.
100. Geng H., Luo K., Zou G., Wang H., Ni H., Yu W., Li Q., Wang Y. New phosphorescent platinum(II) complexes: lamellar mesophase and mechanochromism // *New J. Chem.* 2016. Vol. 40, № 12. P. 10371–10377.
101. Zhang L., Tian L., Li M., He R., Shen W. A theoretical study on tuning the electronic structures and photophysical properties of newly designed platinum(II) complexes by adding substituents on functionalized ligands as highly efficient OLED emitters // *Dalt. Trans.* 2014. Vol. 43, № 17. P. 6500–6512.
102. Kvam P.-I., Puzyk M. V., Balashev K.P., Songstad J., Lundberg C., Arnarp J., Björk L., Gawinecki R. Spectroscopic and Electrochemical Properties of Some Mixed-Ligand Cyclometalated Platinum(II) Complexes Derived from 2-Phenylpyridine. // *Acta Chem. Scand.* 1995. Vol. 49. P. 335–343.
103. Jenkins D.M., Senn J.F., Bernhard S. Cyclometalated platinum(II) diimine complexes: synthetically tuning the photophysical and electrochemical properties // *Dalt. Trans.* 2012. Vol. 41, № 26. P. 8077.
104. Uesugi H., Tsukuda T., Takao K., Tsubomura T. Highly emissive platinum(II) complexes bearing carbene and cyclometalated ligands // *Dalt. Trans.* 2013. Vol. 42. P. 7396–7403.
105. Aghakhanpour R.B., Nabavizadeh S.M., Rashidi M. Newly designed luminescent di- and tetra-nuclear double rollover cycloplatinated(II) complexes // *J. Organomet. Chem.* 2016. Vol. 819. P. 216–227.
106. Williams J.A.G. The coordination chemistry of dipyrindylbenzene: N-deficient terpyridine or panacea for brightly luminescent metal complexes? // *Chem. Soc. Rev.* 2009. Vol. 38, № 6. P. 1783–1801.
107. Rossi E., Murphy L., Brothwood P.L., Colombo A., Dragonetti C., Roberto D., Ugo R., Cocchi M., Williams J.A.G.G. Cyclometallated platinum(II) complexes of 1,3-di(2-pyridyl)benzenes: Tuning excimer emission from red to near-infrared for NIR-OLEDs // *J. Mater. Chem.* 2011. Vol. 21, № 39. P. 15501–15510.
108. Murphy L., Brulatti P., Fattori V., Cocchi M., Williams J.A.G. Blue-shifting the monomer and excimer phosphorescence of tridentate cyclometallated platinum(II) complexes for optimal white-light OLEDs // *Chem. Commun.* 2012. Vol. 48, № 47. P. 5817–5819.
109. Lai S., Chan M.C., Cheung T., Peng S., Che C. Probing d 8 –d 8 Interactions in Luminescent Mono- and Binuclear Cyclometalated Platinum(II) Complexes of 6-Phenyl-2,2'-bipyridines // *Inorg. Chem.* 1999. Vol. 38, № 18. P. 4046–4055.
110. Yip J.H.K., Suwarno, Vittal J.J. Syntheses and Electronic Spectroscopy of [PtL(L')][ClO₄] Complexes (HL = 6-Phenyl-2,2'-bipyridine; L' = Pyridine, 4-Aminopyridine, 2-Aminopyridine, and 2,6-Diaminopyridine) // *Inorg. Chem.* 2000. Vol. 39, № 16. P. 3537–3543.
111. Shao P., Li Y., Sun W. Cyclometalated Platinum(II) Complex with Strong and Broadband Nonlinear Optical Response // *J. Phys. Chem. A.* 2008. Vol. 112, № 6. P. 1172–1179.
112. Kui S.C.F., Chui S.S.Y., Che C.M., Zhu N. Structures, photoluminescence, and reversible vapoluminescence properties of neutral platinum(II) complexes containing extended π -conjugated cyclometalated ligands // *J. Am. Chem. Soc.* 2006. Vol. 128, № 25. P. 8297–8309.
113. Lu W., Chan M.C.W., Cheung K.K., Che C.M. π - π interactions in organometallic systems.

Crystal structures and spectroscopic properties of luminescent mono-, bi-, and trinuclear trans-cyclometalated platinum(II) complexes derived from 2,6-diphenylpyridine // *Organometallics*. 2001. Vol. 20, № 12. P. 2477–2486.

114. Kui S.C.F., Hung F.-F., Lai S.-L., Yuen M.-Y., Kwok C.-C., Low K.-H., Chui S.S.-Y., Che C.-M. Luminescent Organoplatinum(II) Complexes with Functionalized Cyclometalated C^NC Ligands: Structures, Photophysical Properties, and Material Applications // *Chem. – A Eur. J.* 2012. Vol. 18, № 1. P. 96–109.

115. Ning H., Huang X., Yang L., Zhang J. Molecular design of organoplatinum(II) complexes through a DFT/TDDFT study: Photophysical properties and intermolecular interactions // *Comput. Theor. Chem.* 2019. Vol. 1150, № II. P. 91–101.

116. Maestri M., Sandrini D., Balzani V., Chassot L., Jolliet P., von Zelewsky A. Luminescence of ortho-metallated platinum(II) complexes // *Chem. Phys. Lett.* 1985. Vol. 122, № 4. P. 375–379.

117. Anderson C.M., Mastrocinque C., Greenberg M.W., McClellan I.C., Duman L., Oh N., Mastrocinque F., Pizzuto M., Tran K., Tanski J.M. Synthesis, characterization, and photophysical properties of bismetallated platinum complexes with benzothiophene ligands // *J. Organomet. Chem.* 2019. Vol. 882, № 2019. P. 10–17.

118. Sandrini D., Maestri M., Balzani V., Chassot L., Zelewsky A. von. Photochemistry of the Orthometalated cis-Bis[2-(2-thienyl)pyridine]platinum(II) Complex in Halocarbon Solvents // *J. Am. Chem. Soc.* 1987. Vol. 109, № 25. P. 7720–7724.

119. Vezzu D.A.K., Deaton J.C., Jones J.S., Bartolotti L., Harris C.F., Marchetti A.P., Kondakova M., Pike R.D., Huo S. Highly Luminescent Tetradentate Bis-Cyclometalated Platinum Complexes: Design, Synthesis, Structure, Photophysics, and Electroluminescence Application // *Inorg. Chem.* 2010. Vol. 49, № 11. P. 5107–5119.

120. Vezzu D.A.K., Ravindranathan D., Garner A.W., Bartolotti L., Smith M.E., Boyle P.D., Huo S. Highly Luminescent Tridentate NAC*N Platinum(II) Complexes Featured in Fused Five–Six-Membered Metallacycle and Diminishing Concentration Quenching // *Inorg. Chem.* 2011. Vol. 50, № 17. P. 8261–8273.

121. Turner E., Bakken N., Li J. Cyclometalated Platinum Complexes with Luminescent Quantum Yields Approaching 100% // *Inorg. Chem.* 2013. Vol. 52, № 13. P. 7344–7351.

122. Hang X., Fleetham T., Turner E., Brooks J., Li J. Highly Efficient Blue-Emitting Cyclometalated Platinum(II) Complexes by Judicious Molecular Design // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. Vol. 52, № 26. P. 6753–6756.

123. Kui S.C.F., Chow P.K., Cheng G., Kwok C., Kwong C.L., Low K., Che C. Robust phosphorescent platinum(II) complexes with tetradentate OANACAN ligands: high efficiency OLEDs with excellent efficiency stability // *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49, № 15. P. 1497.

124. Cheng G., Chow P., Kui S.C.F., Kwok C.-C., Che C. High-Efficiency Polymer Light-Emitting Devices with Robust Phosphorescent Platinum(II) Emitters Containing Tetradentate Dianionic OANACAN Ligands // *Adv. Mater.* 2013. Vol. 25, № 46. P. 6765–6770.

125. Kui S.C.F., Chow P.K., Tong G.S.M., Lai S., Cheng G., Kwok C., Low K., Ko M.Y., Che C. Robust Phosphorescent Platinum(II) Complexes Containing Tetradentate O^NC^N Ligands: Excimeric Excited State and Application in Organic White-Light-Emitting Diodes // *Chem. – A Eur. J.* 2013. Vol. 49. P. 69–73.

126. Cheng G., Kui S.C.F., Ang W.-H., Ko M.-Y., Chow P.-K., Kwong C.-L., Kwok C.-C., Ma C., Guan X., Low K.-H., Su S.-J., Che C.-M. Structurally robust phosphorescent [Pt(O^NC^N)] emitters for high performance organic light-emitting devices with power efficiency up to 126 lm W⁻¹ and external quantum efficiency over 20% // *Chem. Sci.* 2014. Vol. 5, № 12. P. 4819–4830.

127. Ravindranathan D., Vezzu D.A.K., Bartolotti L., Boyle P.D., Huo S. Improvement in

phosphorescence efficiency through tuning of coordination geometry of tridentate cyclometalated platinum(II) complexes // *Inorg. Chem.* 2010. Vol. 49, № 19. P. 8922–8928.

128. Aliprandi A., Genovese D., Mauro M., De Cola L. Recent Advances in Phosphorescent Pt(II) Complexes Featuring Metallophilic Interactions: Properties and Applications // *Chem. Lett.* 2015. Vol. 44, № 9. P. 1152–1169.

129. Lu W., Zhu N., Che C. Tethered trinuclear cyclometalated platinum(II) complexes: from crystal engineering to tunable emission energy // *Chem. Commun.* 2002. Vol. 3, № 8. P. 900–901.

130. Tang R.P.-L., Wong K.M.-C., Zhu N., Yam V.W.-W. Luminescence, electrochemistry and host–guest properties of dinuclear platinum(II) terpyridyl complexes of sulfur-containing bridging ligands // *Dalt. Trans.* 2009. № 20. P. 3911.

131. Chen Y., Che C.-M., Lu W. Phosphorescent organoplatinum(II) complexes with a lipophilic anion: supramolecular soft nanomaterials through ionic self-assembly and metallophilicity // *Chem. Commun.* 2015. Vol. 51, № 25. P. 5371–5374.

132. Lai S.-W., Liu Y., Zhang D., Wang B., Lok C.-N., Che C.-M., Selke M. Efficient Singlet Oxygen Generation by Luminescent 2-(2'-Thienyl)Pyridyl Cyclometalated Platinum(II) Complexes and Their Calixarene Derivatives // *Photochem. Photobiol.* 2010. Vol. 86, № 6. P. 1414–1420.

133. Chung C.Y., Li S.P., Lo K.K., Yam V.W. Synthesis and Electrochemical, Photophysical, and Self-Assembly Studies on Water-Soluble pH-Responsive Alkynylplatinum(II) Terpyridine Complexes // *Inorg. Chem.* 2016. Vol. 55, № 9. P. 4650–4663.

134. Chung C.Y.-S., Li S.P.-Y., Louie M.-W., Lo K.K.-W., Yam V.W.-W. Induced self-assembly and disassembly of water-soluble alkynylplatinum(II) terpyridyl complexes with “switchable” near-infrared (NIR) emission modulated by metal–metal interactions over physiological pH: demonstration of pH-responsive NIR luminescent prob // *Chem. Sci.* 2013. Vol. 4, № 6. P. 2453.

135. Pasha S.S., Das P., Rath N.P., Bandyopadhyay D., Jana N.R., Laskar I.R. Water soluble luminescent cyclometalated platinum(II) complex — A suitable probe for bio-imaging applications // *Inorg. Chem. Commun.* 2016. Vol. 67. P. 107–111.

136. Xiao X.-S., Kwong W.-L., Guan X., Yang C., Lu W., Che C.-M. Platinum(II) and Gold(III) Allenylidene Complexes: Phosphorescence, Self-Assembled Nanostructures and Cytotoxicity // *Chem. - A Eur. J.* 2013. Vol. 19, № 29. P. 9457–9462.

137. Baggaley E., Botchway S.W., Haycock J.W., Morris H., Sazanovich I. V., Williams J.A.G., Weinstein J.A. Long-lived metal complexes open up microsecond lifetime imaging microscopy under multiphoton excitation: from FLIM to PLIM and beyond // *Chem. Sci.* 2014. Vol. 5, № 3. P. 879–886.

138. Zhang X., Wang F., Zhang C., Wu S., Zheng X., Gong T., Ding R., Bai D. Novel fluorinated platinum(II) complexes with pyridine-2-carboxylate ligand as potent radiosensitizer and antiviral agent // *Inorg. Chem. Commun.* 2018. Vol. 94, № June. P. 92–97.

139. Koo C.-K., So L.K.-Y., Wong K., Ho Y.-M., Lam Y.-W., Lam M.H.-W., Cheah K.-W., Cheng C.C.-W., Kwok W.-M. A Triphenylphosphonium-Functionalised Cyclometalated Platinum(II) Complex as a Nucleolus-Specific Two-Photon Molecular Dye // *Chem. - A Eur. J.* 2010. Vol. 16, № 13. P. 3942–3950.

140. Wu S., Zhu C., Zhang C., Yu Z., He W., He Y., Li Y., Wang J., Guo Z. In Vitro and in Vivo Fluorescent Imaging of a Monofunctional Chelated Platinum Complex Excitable Using Visible Light // *Inorg. Chem.* 2011. Vol. 50, № 23. P. 11847–11849.

141. Singh K., Singh S., Srivastava P., Sivakumar S., Patra A.K. Lanthanoplatins: emissive Eu(III) and Tb(III) complexes staining nucleoli targeted through Pt–DNA crosslinking // *Chem.*

Commun. Royal Society of Chemistry, 2017. Vol. 53, № 45. P. 6144–6147.

142. Botchway S.W., Charnley M., Haycock J.W., Parker A.W., Rochester D.L., Weinstein J.A., Williams J.A.G. Time-resolved and two-photon emission imaging microscopy of live cells with inert platinum complexes // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008. Vol. 105, № 42. P. 16071–16076.

143. Liu C., Zhou L., Wei F., Li L., Zhao S., Gong P., Cai L., Wong K.M.-C. Versatile Strategy To Generate a Rhodamine Triplet State as Mitochondria-Targeting Visible-Light Photosensitizers for Efficient Photodynamic Therapy // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2019. Vol. 11, № 9. P. 8797–8806.

144. Sun R.W.-Y., Chow A.L.-F., Li X.-H., Yan J.J., Chui S.S.-Y., Che C.-M. Luminescent cyclometalated platinum(II) complexes containing N-heterocyclic carbene ligands with potent in vitro and in vivo anti-cancer properties accumulate in cytoplasmic structures of cancer cells // *Chem. Sci.* 2011. Vol. 2, № 4. P. 728.

145. Zou T., Lok C.-N.N., Fung Y.M.E., Che C.-M.M. Luminescent organoplatinum(II) complexes containing bis(N-heterocyclic carbene) ligands selectively target the endoplasmic reticulum and induce potent photo-toxicity // *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49, № 47. P. 5423–5425.

146. Wu P., Wong E.L.-M., Ma D.-L., Tong G.S.-M., Ng K.-M., Che C.-M. Cyclometalated Platinum(II) Complexes as Highly Sensitive Luminescent Switch-On Probes for Practical Application in Protein Staining and Cell Imaging // *Chem. - A Eur. J.* 2009. Vol. 15, № 15. P. 3652–3656.

147. Mou X., Wu Y., Liu S., Shi M., Liu X., Wang C., Sun S., Zhao Q., Zhou X., Huang W. Phosphorescent platinum(II) complexes containing different β -diketonate ligands: synthesis, tunable excited-state properties, and their application in bioimaging // *J. Mater. Chem.* 2011. Vol. 21, № 36. P. 13951.

148. Koo C.-K., Wong K.-L., Man C.W.-Y., Lam Y.-W., So L.K.-Y., Tam H.-L., Tsao S.-W., Cheah K.-W., Lau K.-C., Yang Y.-Y., Chen J.-C., Lam M.H.-W. A bioaccumulative cyclometalated platinum(II) complex with two-photon-induced emission for live cell imaging // *Inorg. Chem.* 2009. Vol. 48, № 3. P. 872–878.

149. Liu S., Sun H., Ma Y., Ye S., Liu X., Zhou X., Mou X., Wang L., Zhao Q., Huang W. Rational design of metallophosphors with tunable aggregation-induced phosphorescent emission and their promising applications in time-resolved luminescence assay and targeted luminescence imaging of cancer cells // *J. Mater. Chem.* 2012. Vol. 22, № 41. P. 22167.

150. Zhou Y., Jia J., Cai L., Huang Y. Protein staining agents from low toxic platinum(II) complexes with bidentate ligands // *Dalt. Trans.* 2018. Vol. 47, № 3. P. 693–699.

151. Hermanson G.T. *The Reactions of Bioconjugation* // *Bioconjugate Techniques.* Elsevier, 2013. P. 229–258.

152. Hoyt E.A., Cal P.M.S.D., Oliveira B.L., Bernardes G.J.L. Contemporary approaches to site-selective protein modification // *Nat. Rev. Chem.* 2019. Vol. 3, № 3. P. 147–171.

153. Connell T.U., Donnelly P.S. Labelling proteins and peptides with phosphorescent d6 transition metal complexes // *Coord. Chem. Rev.* 2018. Vol. 375. P. 267–284.

154. Nwe K., Brechbiel M.W. Growing Applications of “Click Chemistry” for Bioconjugation in Contemporary Biomedical Research // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2009. Vol. 24, № 3. P. 289–302.

155. Wang X., Wang X., Jin S., Muhammad N., Guo Z. Stimuli-Responsive Therapeutic Metallodrugs: review-article // *Chem. Rev.* 2019. Vol. 119, № 2. P. 1138–1192.

156. Wong K.M.-C., Tang W.-S., Chu B.W.-K., Zhu N., Yam V.W.-W. Synthesis,

- Photophysical Properties, and Biomolecular Labeling Studies of Luminescent Platinum(II)-Terpyridyl Alkynyl Complexes // *Organometallics*. 2004. Vol. 23, № 14. P. 3459–3465.
157. de Haas R.R., van Gijlswijk R.P.M., van der Tol E.B., Veuskens J., van Gijssel H.E., Tijdens R.B., Bonnet J., Verwoerd N.P., Tanke H.J. Phosphorescent Platinum/Palladium Coproporphyrins for Time-resolved Luminescence Microscopy // *J. Histochem. Cytochem.* 1999. Vol. 47, № 2. P. 183–196.
158. de Haas R.R., van Gijlswijk R.P.M., van der Tol E.B., Zijlmans H.J.M.A.A., Bakker-Schut T., Bonnet J., Verwoerd N.P., Tanke H.J. Platinum Porphyrins as Phosphorescent Label for Time-resolved Microscopy // *J. Histochem. Cytochem.* 1997. Vol. 45, № 9. P. 1279–1292.
159. O’Riordan T.C., Soini A.E., Papkovsky D.B. Monofunctional Derivatives of Coproporphyrins for Phosphorescent Labeling of Proteins and Binding Assays // *Anal. Biochem.* 2001. Vol. 290, № 2. P. 366–375.
160. You Y. Phosphorescence bioimaging using cyclometalated Ir(III) complexes // *Curr. Opin. Chem. Biol.* Elsevier Ltd, 2013. Vol. 17, № 4. P. 699–707.
161. Wong C.-Y., Chung L.-H., Lin S., Chan D.S.-H., Leung C.-H., Ma D.-L. A Ruthenium(II) Complex Supported by Trithiacyclononane and Aromatic Diimine Ligand as Luminescent Switch-On Probe for Biomolecule Detection and Protein Staining // *Sci. Rep.* 2014. Vol. 4, № 1. P. 7136.
162. Sasaki I., Bijani C., Ladeira S., Bourdon V., Faller P., Hureau C. Interference of a new cyclometalated Pt compound with Cu binding to amyloid- β peptide // *Dalt. Trans.* 2012. Vol. 41, № 21. P. 6404–6407.
163. Ma G., Wang E., Wei H., Wei K., Zhu P., Liu Y. PtCl₂(phen) disrupts the metal ions binding to amyloid- β peptide // *Metallomics*. 2013. Vol. 5, № 7. P. 879–887.
164. Hureau C., Faller P. Platinoid complexes to target monomeric disordered peptides: a forthcoming solution against amyloid diseases? // *Dalt. Trans.* 2014. Vol. 43. P. 4233–4237.
165. Streltsov V.A., Epa V.C., James S.A., Caine J.M., Kenche V.B., Barnham K.J. Structural insights into the interaction of platinum-based inhibitors with the Alzheimer’s disease amyloid- β peptide // *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49. P. 11364–11366.
166. Park G., Yu S., Kim S., Nah Y., Son A., You Y. Monocycloplatinated Solvento Complex Displays Turn-on Ratiometric Phosphorescence Responses to Histamine: research-article // *Inorg. Chem.* 2018. Vol. 57, № 21. P. 13985–13997.
167. Cummings S.D. Platinum complexes of terpyridine: Interaction and reactivity with biomolecules // *Coord. Chem. Rev.* 2009. Vol. 253, № 9–10. P. 1495–1516.
168. Vlakh E.G., Grachova E. V., Zhukovsky D.D., Hubina A. V., Mikhailova A.S., Shakirova J.R., Sharoyko V. V., Tunik S.P., Tennikova T.B. Self-assemble nanoparticles based on polypeptides containing C-terminal luminescent Pt-cysteine complex // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, № 1. P. 41991.
169. Peters T. Ligand Binding by Albumin // *All About Albumin*. Elsevier, 1995. P. 76–132.
170. Peters T. The Albumin Molecule // *All About Albumin*. Elsevier, 1995. P. 9–75.
171. Chelushkin P.S., Krupenya D. V., Tseng Y.-J., Kuo T.-Y., Chou P.-T., Koshevoy I.O., Burov S. V., Tunik S.P. Water-soluble noncovalent adducts of the heterometallic copper subgroup complexes and human serum albumin with remarkable luminescent properties // *Chem. Commun.* 2014. Vol. 50, № 7. P. 849–851.
172. Siu P.K.-M., Ma D.-L., Che C.-M. Luminescent cyclometalated platinum(II) complexes with amino acid ligands for protein binding // *Chem. Commun.* 2005. № 8. P. 1025–1027.
173. Vaidyanathan V.G., Nair B.U. A platinum(II)-based molecular light switch for proteins // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2005. № 18. P. 3756–3759.

174. Samari F., Hemmateenejad B., Shamsipur M., Rashidi M., Samouei H. Affinity of Two Novel Five-Coordinated Anticancer Pt(II) Complexes to Human and Bovine Serum Albumins: A Spectroscopic Approach // *Inorg. Chem.* 2012. Vol. 51, № 6. P. 3454–3464.
175. Yousefi R., Mohammadi R., Taheri-Kafrani A., Bagher Shahsavani M., Dadkhah Aseman M., Masoud Nabavizadeh S., Rashidi M., Poursasan N., Moosavi-Movahedi A.-A. Study of the interaction between two newly synthesized cyclometallated platinum (II) complexes and human serum albumin: Spectroscopic characterization and docking simulation // *J. Lumin.* 2015. Vol. 159. P. 139–146.
176. Lo K.K.-W., Tsang K.H.-K., Sze K.-S., Chung C.-K., Lee T.K.-M., Zhang K.Y.Z., Hui W.-K., Li C.-K., Lau J.S.-Y., Ng D.C.-M., Zhu N. Non-covalent binding of luminescent transition metal polypyridine complexes to avidin, indole-binding proteins and estrogen receptors // *Coord. Chem. Rev.* 2007. Vol. 251, № 17–20. P. 2292–2310.
177. Bayer E.A., Wilchek M. The Use of the Avidin-Biotin Complex as a Tool in Molecular Biology // *Methods of Biochemical Analysis* / ed. Glick D. John Wiley & Sons, Inc., 2006. Vol. 26. P. 1–45.
178. Klinge C.M. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements // *Nucleic Acids Res.* 2001. Vol. 29, № 14. P. 2905–2919.
179. Jensen E. V., DeSombre E.R. Estrogen-Receptor Interaction: Estrogenic hormones effect transformation of specific receptor proteins to a biochemically functional form // *Science.* 1973. Vol. 182, № 4108. P. 126–134.
180. Bolger R., Wiese T.E., Ervin K., Nestich S., Checovich W. Rapid screening of environmental chemicals for estrogen receptor binding capacity // *Environ. Health Perspect.* 1998. Vol. 106, № 9. P. 551–557.
181. Hall J.M., Couse J.F., Korach K.S. The Multifaceted Mechanisms of Estradiol and Estrogen Receptor Signaling // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, № 40. P. 36869–36872.
182. Lo K.K.W., Sze K.S., Tsang K.H.K., Zhu N. Luminescent tricarbonylrhenium(I) dipyridoquinoxaline indole complexes as sensitive probes for indole-binding proteins // *Organometallics.* 2007. Vol. 26, № 14. P. 3440–3447.
183. Lee J.H., Lee J. Indole as an intercellular signal in microbial communities // *FEMS Microbiol. Rev.* 2010. Vol. 34, № 4. P. 426–444.
184. Wieczorek B., Lemcke B., Dijkstra H.P., Egmond M.R., Klein Gebbink R.J.M., van Koten G. Site-Selective Ser-Hydrolase Labelling with a Luminescent Organometallic NCN-Platinum Complex // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010. Vol. 2010, № 13. P. 1929–1938.
185. Jia P., Ouyang R., Cao P., Tong X., Zhou X., Lei T. Review : recent advances and future development of metal complexes as anticancer agents // *J. Coord. Chem.* 2017. Vol. 8972. P. 1–27.
186. Ma D.-L., He H.-Z., Leung K.-H., Chan D.S.-H., Leung C.-H. Bioactive Luminescent Transition-Metal Complexes for Biomedical Applications // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. Vol. 52, № 30.
187. Pages B.J., Garbutcheon-Singh K.B., Aldrich-Wright J.R. Platinum Intercalators of DNA as Anticancer Agents // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2017. Vol. 2017, № 12. P. 1613–1624.
188. Wang Q., Yang L., Wu J., Wang H., Song J., Tang X., Song J., Yang L., Wu J., Wang H. Four mononuclear platinum(II) complexes: synthesis, DNA/BSA binding, DNA cleavage and cytotoxicity // *BioMetals.* 2016. Vol. 30, № 1. P. 17–26.
189. Martínez M., Carranza M.P., Massaguer A., Santos L., Organero J.A., Aliende C., De Llorens R., Ng-Choi I., Feliu L., Planas M., Rodríguez A.M., Manzano B.R., Espino G., Jalón F.A. Synthesis and Biological Evaluation of Ru(II) and Pt(II) Complexes Bearing Carboxyl

- Groups as Potential Anticancer Targeted Drugs // *Inorg. Chem.* 2017. Vol. 56, № 22. P. 13679–13696.
190. Chan K., Chung C.Y.-S., Yam V.W.-W. Parallel folding topology-selective label-free detection and monitoring of conformational and topological changes of different G-quadruplex DNAs by emission spectral changes via FRET of mPPE-Ala-Pt(II) complex ensemble // *Chem. Sci.* 2016. Vol. 7, № 4. P. 2842–2855.
191. Manikandamathavan V.M., Duraipandy N., Kiran M.S., Vaidyanathan V.G., Nair B.U. A new platinum(II) complex for bioimaging applications // *RSC Adv.* 2015. Vol. 5, № 32. P. 24877–24885.
192. Frezza M., Dou Q.P., Xiao Y., Samouei H., Rashidi M., Samari F., Hemmateenejad B. In Vitro and In Vivo Antitumor Activities and DNA Binding Mode of Five Coordinated Cyclometalated Organoplatinum(II) Complexes Containing Biphosphine Ligands // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54, № 18. P. 6166–6176.
193. Gabr M.T., Pigge F.C. Platinum(II) Complexes with Sterically Expansive Tetraarylethylene Ligands as Probes for Mismatched DNA // *Inorg. Chem.* 2018. Vol. 57, № 20. P. 12641–12649.
194. Chow P.-K., Cheng G., Tong G.S.M., To W.-P., Kwong W.-L., Low K.-H., Kwok C.-C., Ma C., Che C.-M. Luminescent Pincer Platinum(II) Complexes with Emission Quantum Yields up to Almost Unity: Photophysics, Photoreductive C-C Bond Formation, and Materials Applications // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. Vol. 54, № 7. P. 2084–2089.
195. Slowing I., Trewyn B.G., Lin V.S.-Y. Effect of Surface Functionalization of MCM-41-Type Mesoporous Silica Nanoparticles on the Endocytosis by Human Cancer Cells // *J. Am. Chem. Soc.* 2006. Vol. 128, № 46. P. 14792–14793.
196. Li G., Huang T., Xie M., Zhang X., Yu Q., Liu S., Yang T., Zhao Q. A platinum(II)-acetylide-based conjugated polyelectrolyte for hypoxia imaging via ratiometric and time-resolved luminescence microscopy // *J. Organomet. Chem.* 2019. Vol. 879. P. 144–149.
197. Finikova O.S., Lebedev A.Y., Aprelev A., Troxler T., Gao F., Garnacho C., Muro S., Hochstrasser R.M., Vinogradov S.A. Oxygen microscopy by two-photon-excited phosphorescence // *ChemPhysChem.* 2008. Vol. 9, № 12. P. 1673–1679.
198. Sudimack J., Lee R.J. Targeted drug delivery via the folate receptor // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2000. Vol. 41, № 2. P. 147–162.
199. Kumar R., Ohulchanskyy T.Y., Roy I., Gupta S.K., Borek C., Thompson M.E., Prasad P.N. Near-Infrared Phosphorescent Polymeric Nanomicelles: Efficient Optical Probes for Tumor Imaging and Detection // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2009. Vol. 1, № 7. P. 1474–1481.
200. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of Organic Chemicals // *Purification of Laboratory Chemicals.* Elsevier, 2009. P. 88–444.
201. Miyaura N., Yamada K., Suzuki A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides // *Tetrahedron Lett.* 1979. Vol. 20, № 36. P. 3437–3440.
202. Sivchik V. V., Solomatina A.I., Chen Y.-T., Karttunen A.J., Tunik S.P., Chou P.-T., Koshevoy I.O. Halogen Bonding to Amplify Luminescence: A Case Study Using A Platinum Cyclometalated Complex // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. Vol. 54, № 47. P. 14057–14060.
203. Patil S., Claffey J., Deally A., Hogan M., Gleeson B., Méndez L.M.M., Müller-Bunz H., Paradisi F., Tacke M. Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies of p-methoxybenzyl-substituted and benzyl-substituted n-heterocyclic carbene-silver complexes // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010. № 7. P. 1020–1031.
204. Er J.A. V., Tennyson A.G., Kamplain J.W., Lynch V.M., Bielawski C.W. Synthesis and

- Study of 5,5'-Bibenzimidazolylienes and Their Bimetallic Complexes // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2009. Vol. 2009, № 13. P. 1729–1738.
205. Crandall I.E., Szarek W.A., Vlahakis J.Z. United States Patent Application: 0110257235 - Triazolium and Imidazolium Salts and Uses Thereof. United States.
206. Gandin V., Pellei M., Marinelli M., Marzano C., Dolmella A., Giorgetti M., Santini C. Synthesis and in vitro antitumor activity of water soluble sulfonate- and ester-functionalized silver(I) N-heterocyclic carbene complexes // *J. Inorg. Biochem.* 2013. Vol. 129. P. 135–144.
207. Samouei H., Rashidi M., Heinemann F.W. Cyclometalated platinum(II) complexes containing monodentate phosphines: Antiproliferative study // *J. Iran. Chem. Soc.* 2014. Vol. 11, № 4. P. 1207–1216.
208. Sivchik V., Sarker R.K., Liu Z.-Y., Chung K.-Y., Grachova E. V., Karttunen A.J., Chou P.-T., Koshevoy I.O. Improvement of the Photophysical Performance of Platinum-Cyclometalated Complexes in Halogen-Bonded Adducts // *Chem. - A Eur. J.* 2018. Vol. 24. P. 1–11.
209. Brouwer A.M. Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report) // *Pure Appl. Chem. International Union of Pure and Applied Chemistry*, 2011. Vol. 83, № 12. P. 2213–2228.
210. Rurack K., Spieles M. Fluorescence quantum yields of a series of red and near-infrared dyes emitting at 600–1000 nm // *Anal. Chem.* 2011. Vol. 83, № 4. P. 1232–1242.
211. LeBel R.G., Goring D.A.I. Density, Viscosity, Refractive Index, and Hygroscopicity of Mixtures of Water and Dimethyl Sulfoxide // *J. Chem. Eng. Data. American Chemical Society*, 1962. Vol. 7, № 1. P. 100–101.
212. CrysAlisPro, Rigaku Oxford Diffraction, Version: 1.171.39.35a. 2017.
213. Sheldrick G.M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Adv.* 2015. Vol. 71, № 1. P. 3–8.
214. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 2015. Vol. 71, № 1. P. 3–8.
215. Dolomanov O. V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program // *J. Appl. Crystallogr.* 2009. Vol. 42, № 2. P. 339–341.
216. Solomatina A.I., Aleksandrova I.O., Karttunen A.J., Tunik S.P., Koshevoy I.O. Dibenzothiophene-platinated complexes: probing the effect of ancillary ligands on the photophysical performance // *Dalt. Trans.* 2017. Vol. 46, № 12. P. 3895–3905.
217. Solomatina A.I., Krupenya D. V., Gurzhiy V. V., Zlatkin I., Pushkarev A.P., Bochkarev M.N., Besley N.A., Bichoutskaia E., Tunik S.P. Cyclometallated platinum(II) complexes containing NHC ligands: synthesis, characterization, photophysics and their application as emitters in OLEDs // *Dalt. Trans.* 2015. Vol. 44, № 16. P. 7152–7162.
218. Newman C.P., Casey-Green K., Clarkson G.J., Cave G.W. V., Errington W., Rourke J.P. Cyclometallated platinum(II) complexes: oxidation to, and C–H activation by, platinum(IV) // *Dalt. Trans.* 2007. № 29. P. 3170–3182.
219. Abe T., Shinozaki K., Ikeda N., Suzuki T. [2,6-Bis(5-methyl-2-pyridyl)phenyl-κ³N, C 1, N']chloridoplatinum(II) // *Acta Crystallogr. Sect. C.* 2007. Vol. 63, № 10. P. m456–m458.
220. Pawlak T., Niedzielska D., Vícha J., Marek R., Pazderski L. Dimeric Pd(II) and Pt(II) chloride organometallics with 2-phenylpyridine and their solvolysis in dimethylsulfoxide // *J. Organomet. Chem.* 2014. Vol. 759. P. 58–66.
221. Song I., Park K.R., Kim C., Kim H., Yang H., Park G., Oh J.H., You Y. Amplified circularly polarized phosphorescence from co-assemblies of platinum(II) complexes // *Chem. Sci.*

2018. Vol. 10, № 5. P. 1294–1301.

222. Sicilia V., Fuertes S., Martín A., Palacios A. N-Assisted CPh–H Activation in 3,8-Dinitro-6-phenylphenanthridine. New C,N-Cyclometalated Compounds of Platinum(II): Synthesis, Structure, and Luminescence Studies // *Organometallics*. 2013. Vol. 32, № 15. P. 4092–4102.

223. Aghakhanpour R.B., Nabavizadeh S.M., Rashidi M., Kubicki M. Luminescence properties of some monomeric and dimeric cycloplatinated(II) complexes containing biphosphine ligands // *Dalt. Trans.* 2015. Vol. 44, № 36. P. 15829–15842.

224. Samouei H., Rashidi M., Heinemann F.W. A cyclometalated diplatinum complex containing 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene as spacer ligand: Antitumor study // *J. Organomet. Chem. Elsevier B.V*, 2011. Vol. 696, № 23. P. 3764–3771.

225. Tolman C.A. Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis // *Chem. Rev.* 1977. Vol. 77, № 3. P. 313–348.

226. Perrin L., Clot E., Eisenstein O., Loch J., Crabtree R.H. Computed Ligand Electronic Parameters from Quantum Chemistry and Their Relation to Tolman Parameters, Lever Parameters, and Hammett Constants // *Inorg. Chem.* 2001. Vol. 40, № 23. P. 5806–5811.

227. Tolman C.A. Electron donor-acceptor properties of phosphorus ligands. Substituent additivity // *J. Am. Chem. Soc.* 1970. Vol. 92, № 10. P. 2953–2956.

228. Moussa J., Cheminel T., Freeman G.R., Chamoreau L.-M., Williams J.A.G., Amouri H. An unprecedented cyclometallated platinum(II) complex incorporating a phosphinine co-ligand: synthesis and photoluminescence behaviour // *Dalt. Trans.* 2014. Vol. 43, № 22. P. 8162–8165.

229. Díez A., Forniés J., García A., Lalinde E., Moreno M.T. Synthesis, structural characterization, and photophysical properties of palladium and platinum(II) complexes containing 7,8-benzoquinolate and various phosphine ligands. // *Inorg. Chem.* 2005. Vol. 44, № 7. P. 2443–2453.

230. Pasha S.S., Alam P., Dash S., Kaur G., Banerjee D., Chowdhury R., Rath N., Roy Choudhury A., Laskar I.R. Rare observation of 'aggregation induced emission' in cyclometalated platinum(II) complexes and their biological activities // *RSC Adv.* 2014. Vol. 4, № 92. P. 50549–50553.

231. Peters T. All About Albumin: Biochemistry, Genetic and Medical Applications // Academic Press. 1995. 432 p.

232. Hershko A., Ciechanover A. The Ubiquitin System // *Annu. Rev. Biochem.* 1998. Vol. 67, № 1. P. 425–479.

233. Chelushkin P.S., Lysenko E.A., Bronich T.K., Eisenberg A., Kabanov V.A., Kabanov A. V. Polyion Complex Nanomaterials from Block Polyelectrolyte Micelles and Linear Polyelectrolytes of Opposite Charge: 1. Solution Behavior // *J. Phys. Chem. B. American Chemical Society*, 2007. Vol. 111, № 29. P. 8419–8425.

234. Blacker T.S., Mann Z.F., Gale J.E., Ziegler M., Bain A.J., Szabadkai G., Duchon M.R. Separating NADH and NADPH fluorescence in live cells and tissues using FLIM // *Nat. Commun. Nature Publishing Group*, 2014. Vol. 5. P. 801–806.

235. Evans N.D., Gnudi L., Rolinski O.J., Birch D.J.S., Pickup J.C. Glucose-dependent changes in NAD(P)H-related fluorescence lifetime of adipocytes and fibroblasts in vitro: Potential for non-invasive glucose sensing in diabetes mellitus // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2005. Vol. 80, № 2. P. 122–129.

236. Butte P. V., Fang Q., Jo J.A., Yong W.H., Pikul B.K., Black K.L., Marcu L. Intraoperative delineation of primary brain tumors using time-resolved fluorescence spectroscopy // *J. Biomed. Opt. International Society for Optics and Photonics*, 2010. Vol. 15, № 2. P. 027008.

237. Sanchez W.Y., Prow T.W., Sanchez W.H., Grice J.E., Roberts M.S. Analysis of the metabolic deterioration of ex vivo skin from ischemic necrosis through the imaging of intracellular NAD(P)H by multiphoton tomography and fluorescence lifetime imaging microscopy // *J. Biomed. Opt. International Society for Optics and Photonics*, 2010. Vol. 15, № 4. P. 046008.
238. Yu J.-S., Guo H.-W., Wang C.-H., Wei Y.-H., Wang H.-W. Increase of reduced nicotinamide adenine dinucleotide fluorescence lifetime precedes mitochondrial dysfunction in staurosporine-induced apoptosis of HeLa cells // *J. Biomed. Opt. International Society for Optics and Photonics*, 2011. Vol. 16, № 3. P. 036008.
239. Gehlsen U., Oetke A., Szaszák M., Koop N., Paulsen F., Gebert A., Huettmann G., Steven P. Two-photon fluorescence lifetime imaging monitors metabolic changes during wound healing of corneal epithelial cells in vitro // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Springer-Verlag*, 2012. Vol. 250, № 9. P. 1293–1302.
240. Stringari C., Edwards R.A., Pate K.T., Waterman M.L., Donovan P.J., Gratton E. Metabolic trajectory of cellular differentiation in small intestine by Phasor Fluorescence Lifetime Microscopy of NADH // *Sci. Rep. Nature Publishing Group*, 2012. Vol. 2. P. 309–314.
241. Shcheslavskiy V.I., Neubauer A., Bukowiecki R., Dinter F., Becker W. Combined fluorescence and phosphorescence lifetime imaging // *Appl. Phys. Lett. AIP Publishing*, 2016. Vol. 108, № 9. P. 091111.

ПРИЛОЖЕНИЕ

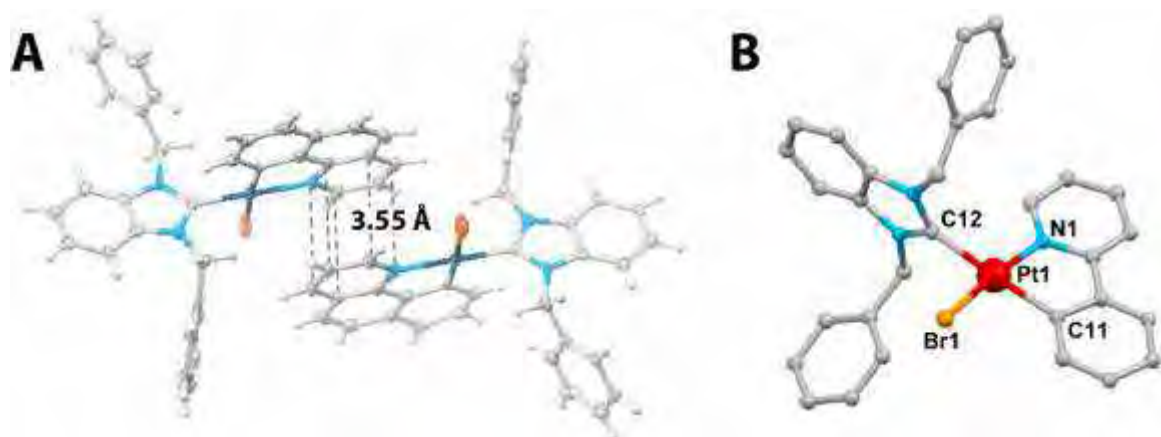


Рисунок 77. А. Межмолекулярный π -стэкинг комплекса 4 в твердой фазе. В. Структура комплекса 1' в твердой фазе, атомы водорода опущены.

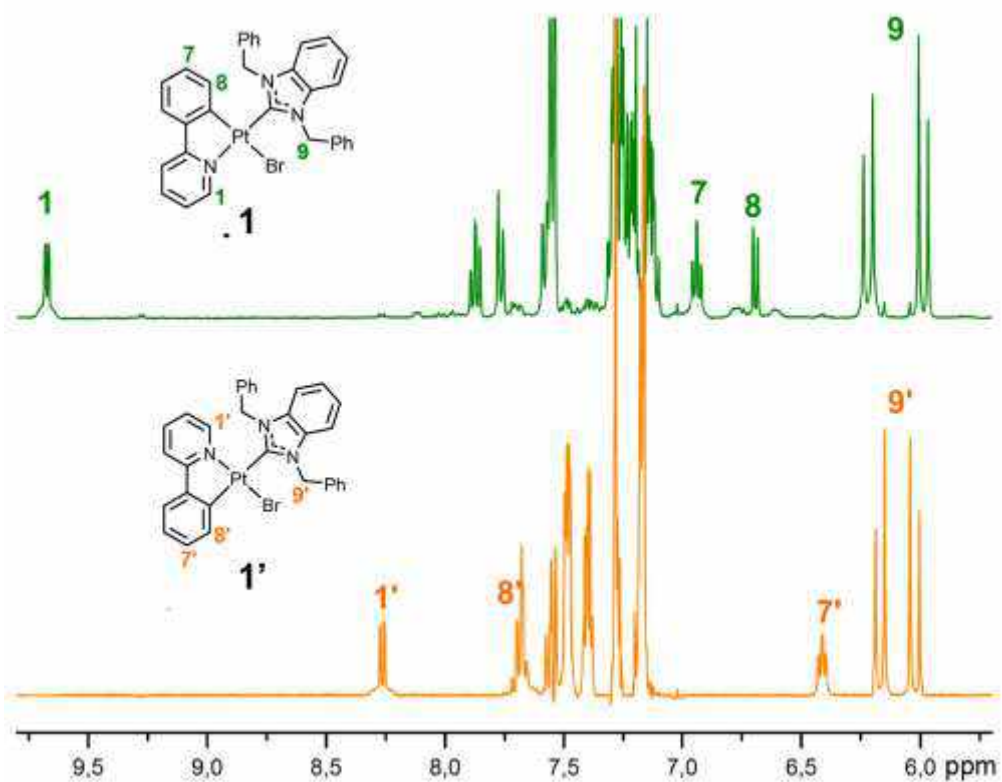


Рисунок 78. ^1H спектр ЯМР (ароматическая область) комплексов 1 и 1' (получен вычитанием спектра комплекса 1 из спектра смеси), CDCl_3 , 298 К.

Таблица 14. Параметры рентгеноструктурного анализа комплексов 1-6 в твердой фазе.

Compound	1	2	3	4	5	6
Formula	C ₃₂ H ₂₆ BrN ₃ Pt	C ₃₂ H ₂₆ ClN ₃ Pt	C ₄₁ H ₃₃ Cl ₂ N ₃ Pt	C ₃₄ H ₂₆ BrN ₃ Pt	C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ Pt	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ Pt
Crystal System	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
<i>a</i> (Å)	11.3481(7)	11.2555(2)	10.03668(10)	11.1357(3)	11.4645(2)	11.2550(2)
<i>b</i> (Å)	16.8174(11)	16.6139(2)	32.6946(2)	17.1603(4)	10.03648(15)	14.2139(3)
<i>c</i> (Å)	14.9469(10)	14.7861(3)	11.23058(11)	14.9407(4)	18.1023(3)	15.1471(4)
α (°)	90	90	90	90	90	90
β (°)	106.5640(10)	107.167(3)	112.9906(11)	105.474(3)	103.2305(16)	106.113(2)
γ (°)	90	90	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	2734.2(3)	2641.79(10)	3392.53(5)	2751.54(12)	2027.62(6)	2327.98(9)
Molecular weight	727.56	683.10	833.69	751.58	558.97	633.04
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
μ (mm ⁻¹)	6.619	5.439	9.445	6.580	7.063	6.164
Temperature (K)	210(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)
<i>Z</i>	4	4	4	4	2	4
<i>D</i> _{calc} (g/cm ³)	1.767	1.717	1.632	1.814	1.831	1.806
Crystal size (mm ³)	0.35 × 0.20 × 0.15	0.27 × 0.21 × 0.14	0.20 × 0.15 × 0.08	0.16 × 0.14 × 0.12	0.18 × 0.15 × 0.10	0.20 × 0.18 × 0.13
Radiation	MoK α	MoK α	CuK α	MoK α	MoK α	MoK α
Total reflections	21735	13173	54897	17261	18761	11999
Unique reflections	4815	5843	7084	6296	6211	5344
Angle range 2 θ (°)	3.74–50.00	5.69–54.99	8.98–151.98	6.08–57.00	5.46–62.00	5.28–55.00
Reflections with $ F_o \geq 4\sigma_F$	3505	4600	6902	5774	5661	4363
<i>R</i> _{int}	0.0521	0.0417	0.0319	0.0253	0.0322	0.0298
<i>R</i> _{σ}	0.0479	0.0643	0.0151	0.0311	0.0299	0.0435
<i>R</i> ₁ ($ F_o \geq 4\sigma_F$)	0.0328	0.0345	0.0329	0.0380	0.0265	0.0270
<i>wR</i> ₂ ($ F_o \geq 4\sigma_F$)	0.0886	0.0571	0.0817	0.1626	0.0666	0.0532
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0490	0.0523	0.0338	0.0428	0.0301	0.0408
<i>wR</i> ₂ (all data)	0.0932	0.0647	0.0823	0.1682	0.0691	0.0580
<i>S</i>	0.956	1.051	1.037	0.976	1.064	1.065
$\rho_{\min}, \rho_{\max}, e/\text{Å}^3$	–1.579, 0.635	–1.018, 1.537	–2.208, 1.405	–1.827, 0.890	–1.791, 3.032	–0.890, 2.014

$R_1 = \sum||F_o| - |F_c|| / \sum|F_o|$; $wR_2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$; $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$, where $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$; $s = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)] / (n - p)\}^{1/2}$ where *n* is the number of reflections and *p* is the number of refinement parameters.

Таблица 15. Параметры рентгеноструктурного анализа комплексов 8, 9, 19, 20 в твердой фазе.

Identification code	8	9	18	19	20
Empirical formula	C ₅₉ H ₃₀ BF ₂₄ N ₃ PtS	C ₆₁ H ₃₀ BF ₂₄ N ₃ Pt S	C ₃₈ H ₂₂ ClF ₉ NPtS	C ₃₆ H ₂₇ Cl ₃ NPtS	C ₃₈ H ₃₁ ClNO ₃ PPtS
Formula weight	1474.82	1498.84	957.13	838.05	843.21
Temperature (K)	120(2)	120(2)	150(2)	150(2)	150(2)
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
Crystal system	Monoclinic	Triclinic	Orthorhombic	Monoclinic	Orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>Pbca</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>Pbca</i>
Unit cell dimensions					
a (Å)	18.0471(4)	9.7875(7)	15.7792(3)	19.685(3)	14.9248(19)
b (Å)	9.7853(2)	16.9299(12)	24.0043(5)	9.0677(13)	19.983(3)
c (Å)	31.2267(7)	18.1399(12)	39.2309(9)	18.272(3)	21.437(3)
a (°)	90	109.001(2)	90	90	90
β (°)	104.7500(10)	91.579(2)	90	111.318(4)	90
γ (°)	90	106.545(2)	90	90	90
Volume (Å ³)	5332.8(2)	2700.3(3)	14859.4(5)	3038.4(8)	6393.3(14)
Z	4	2	16	4	8
ρ _{calc} (Mg/m ³)	1.837	1.843	1.711	1.832	1.752
μ (mm ⁻¹)	2.800	2.767	4.022	5.032	4.629
F(000)	2880	1464	7424	1640	3328
Crystal size (mm ³)	0.646 × 0.551 × 0.152	0.142 × 0.052 × 0.047	0.618 × 0.219 × 0.196	0.180 × 0.089 × 0.014	0.444 × 0.419 × 0.390
θ range for data collection (°)	1.349 to 28.999	2.084 to 26.000	1.629 to 30.014	1.110 to 26.999	1.900 to 30.030
Index ranges	-24 ≤ h ≤ 24, - 13 ≤ k ≤ 13, -42 ≤ l ≤ 42	-12 ≤ h ≤ 12, - 20 ≤ k ≤ 20, -22 ≤ l ≤ 22	-21 ≤ h ≤ 21, - 33 ≤ k ≤ 30, -55 ≤ l ≤ 25	-25 ≤ h ≤ 25, - 11 ≤ k ≤ 11, -23 ≤ l ≤ 23	-20 ≤ h ≤ 20, - 28 ≤ k ≤ 28, -30 ≤ l ≤ 30
Reflections collected	194827	84786	97349	40002	141752
Independent reflections	14180 [R(int) = 0.0389]	10116 [R(int) = 0.0669]	21577 [R(int) = 0.0511]	6571 [R(int) = 0.0761]	9328 [R(int) = 0.0244]
Completeness to θ = 25.24°	99.9	96.9	99.9	99.0	99.9
Absorption correction	Numerical	Multi-scan	Multi-scan	Numerical	Numerical
Max. and min. transmission	0.653 and 0.179	0.878 and 0.841	0.455 and 0.361	0.932 and 0.590	0.164 and 0.147
Data/ restraints/ parameters	14180 / 278 / 948	10116 / 42 / 848	21577 / 60 / 965	6571 / 0 / 388	9328 / 0 / 418
GOOF on F ²	1.080	1.067	1.015	1.058	1.086
Final R indices [I > 2σ(I)] ^a	R1 = 0.0267, wR2 = 0.0552	R1 = 0.0489, wR2 = 0.0731	R1 = 0.0318, wR2 = 0.0581	R1 = 0.0388, wR2 = 0.0769	R1 = 0.0184, wR2 = 0.0430
R indices (all data)	R1 = 0.0322, wR2 = 0.0573	R1 = 0.0613, wR2 = 0.0761	R1 = 0.0527, wR2 = 0.0630	R1 = 0.0530, wR2 = 0.0807	R1 = 0.0234, wR2 = 0.0455
Largest diff. peak and hole (e.Å ⁻³)	2.501 and -1.045	1.693 and -1.915	1.063 and -0.852	1.373 and -2.382	0.760 and -0.421

^a R₁ = Σ||F_o - |F_c||/Σ|F_o|; wR₂ = [Σ [w(F_o² - F_c²)²] / Σ[w(F_o²)²]]^{1/2}

Таблица 16. Параметры рентгеноструктурного анализа комплексов 13, 13(Im), 10, [Pt(ppy)(Im)₂]Cl, 25, 24(Im), 12 в твердой фазе.

Compound	13(a)	13(b)	13(Im)	10	[Pt(ppy)(Im) ₂]Cl	25	24(Im)	12
Formula	C ₂₉ H ₂₃ ClNPPt	C ₂₉ H ₂₃ ClNPPt	C ₃₃ H ₂₉ N ₃ PPtCl ₃	C ₂₉ H ₈ ClF ₁₅ NPPt	C ₁₉ H ₁₈ N ₅ PtCl ₇	C ₃₅ H ₂₇ ClNO ₂ PPt	C ₃₈ H ₃₃ N ₅ OPPtCl ₃	C ₃₂ H ₂₇ Cl ₅ NO ₂ PPt
Crystal System	Triclinic	Triclinic	Triclinic	Monoclinic	Triclinic	Triclinic	Triclinic	Monoclinic
<i>a</i> (Å)	9.8832(4)	10.1062(5)	11.2727(4)	35.5670(7)	9.1657(3)	8.0290(1)	9.3268(3)	14.5494(3)
<i>b</i> (Å)	10.1960(4)	10.5934(5)	13.1978(5)	7.84986(16)	11.7313(4)	10.0197(1)	14.5155(6)	10.22282(19)
<i>c</i> (Å)	13.5478(5)	13.1438(6)	13.6729(5)	19.8784(3)	11.8532(4)	18.0552(2)	14.8331(7)	21.9807(5)
α (°)	78.917(3)	75.9280(10)	66.472(3)	90	94.371(3)	84.910(1)	65.235(5)	90
β (°)	70.583(3)	69.9900(10)	67.035(3)	91.2950(18)	91.952(3)	86.704(1)	85.824(3)	99.575(2)
γ (°)	67.669(3)	64.2170(10)	76.294(3)	90	91.545(3)	89.991(1)	77.417(3)	90
<i>V</i> (Å ³)	1187.59(8)	1183.17(10)	1709.31(12)	5548.56(18)	1269.52(7)	1444.37(3)	1779.28(15)	3223.77(12)
Molecular weight	646.99	646.99	800.00	916.87	759.62	755.08	908.10	860.85
Space group	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
μ (mm ⁻¹)	6.106	6.129	4.411	12.079	6.282	10.727	4.253	4.848
Temperature (K)	100(2)	150(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)
<i>Z</i>	2	2	2	8	2	2	2	4
<i>D</i> _{calc} (g/cm ³)	1.809	1.816	1.554	2.195	1.987	1.736	1.695	1.774
Crystal size (mm ³)	0.22 × 0.18 × 0.12	0.24 × 0.17 × 0.09	0.24 × 0.15 × 0.09	0.39 × 0.11 × 0.06	0.18 × 0.11 × 0.07	0.12 × 0.07 × 0.02	0.21 × 0.15 × 0.08	0.09 × 0.06 × 0.04
Diffractometer	Excalibur Eos	Bruker Kappa Apex II Duo	Excalibur Eos	SuperNova Atlas	Xcalibur Eos	XtaLAB HyPix-3000	Xcalibur Eos	Xcalibur Eos
Radiation	MoK α	MoK α	MoK α	CuK α	MoK α	CuK α	MoK α	MoK α
Total reflections	10111	9567	14684	13990	20186	24648	16932	25086
Unique reflections	5447	4166	7857	5368	5827	5445	7892	7256
Angle range 2 θ (°)	5.16–55.00	3.32–50.00	5.43–55.00	8.90–143.00	5.09–55.00	4.92–140.00	5.35–55.00	5.07–55.00
Reflections with $ F_o \geq 4\sigma_F$	5125	4102	7142	5033	5502	5439	7329	6279
<i>R</i> _{int}	0.0239	0.0550	0.0306	0.0257	0.0327	0.0525	0.0329	0.0362
<i>R</i> _{σ}	0.0386	0.0411	0.0511	0.0264	0.0338	0.0273	0.0454	0.0377
<i>R</i> ₁ ($ F_o \geq 4\sigma_F$)	0.0207	0.0343	0.0273	0.0221	0.0203	0.0311	0.0320	0.0293
<i>wR</i> ₂ ($ F_o \geq 4\sigma_F$)	0.0429	0.0883	0.0584	0.0563	0.0423	0.0766	0.0769	0.0606
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0232	0.0347	0.0316	0.0243	0.0230	0.0312	0.0360	0.0380
<i>wR</i> ₂ (all data)	0.0438	0.0887	0.0601	0.0579	0.0434	0.0766	0.0791	0.0637
<i>S</i>	1.066	1.044	1.045	1.067	1.071	1.173	1.084	1.055
ρ_{\min} , ρ_{\max} , e/Å ³	–0.913, 0.885	–2.495, 3.200	–0.748, 1.324	–0.863, 1.941	–0.611, 0.790	–1.888, 1.781	–1.609, 1.466	–1.664, 1.497
CCDC	1505459	1505457	1505458	1852541	1852537	1852540	1852538	1852539

$R_1 = \sum(|F_o| - |F_c|)/\sum|F_o|$; $wR_2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\sum[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$; $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$, where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$; $s = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)]/(n - p)\}^{1/2}$ where *n* is the number of reflections and *p* is the number of refinement parameters.

Таблица 17. Параметры рентгеноструктурного анализа комплексов 26-28, 30 в твердой фазе.

Identification code	26	27	28	30
Empirical formula	C ₄₃ H ₃₄ C ₁₂ F ₃ NO ₃ P ₂ PtS	C ₇₉ H ₄₆ BF ₂₄ NP ₂ PtS	C ₄₄ H ₃₂ F ₃ NO ₃ P ₂ PtS ₂	C ₄₈ H ₃₆ F ₃ NO ₅ P ₂ PtS
Formula weight	1029.70	1765.07	1000.85	1052.87
Temperature (K)	150(2)	150(2)	150(2)	150(2)
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
Crystal system	Triclinic	Orthorhombic	Triclinic	Triclinic
Space group	P -1	<i>Fdd2</i>	P -1	P -1
Unit cell dimensions				
a (Å)	9.3598(13)	22.8514(7)	9.0795(3)	12.1407(3)
b (Å)	14.568(2)	72.360(2)	14.0701(5)	12.2755(3)
c (Å)	29.931(4)	5.8722(2)	18.4070(6)	14.8967(4)
a (°)	97.237(5)	90	106.2530(10)	101.7930(10)
β (°)	93.441(5)	90	99.7900(10)	99.3060(10)
γ (°)	94.101(5)	90	102.2840(10)	101.6470(10)
Volume (Å ³)	4028.3(9)	9709.9(5)	2138.74(13)	2080.25(9)
Z	4	16	2	2
ρ _{calc} (Mg/m ³)	1.698	2.006	1.554	1.681
μ (mm ⁻¹)	3.803	6.286	3.505	3.563
F(000)	2032	5696	988	1044
Crystal size (mm ³)	0.649 x 0.125 x 0.118	0.146 × 0.063 × 0.034	0.180 x 0.141 x 0.036	0.195 x 0.097 x 0.066
θ range for data collection (°)	0.687 to 25.999	1.869 to 26.995	1.188 to 29.999	1.429 to 29.999
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -17 ≤ k ≤ 17, -36 ≤ l ≤ 36	-28 ≤ h ≤ 28, -92 ≤ k ≤ 88, - 7 ≤ l ≤ 7	-12 ≤ h ≤ 12, -19 ≤ k ≤ 19, -25 ≤ l ≤ 25	-17 ≤ h ≤ 17, -17 ≤ k ≤ 17, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	128086	36977	87409	98754
Independent reflections	15837 [R(int) = 0.0511]	5312 [R(int) = 0.0600]	12462 [R(int) = 0.0280]	12134 [R(int) = 0.0274]
Completeness to θ = 25.24°	100.0 %	100.0	100.0 %	100.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	Numerical	Numerical	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.662 and 0.192	0.808 and 0.628	0.884 and 0.571	0.799 and 0.543
Data/ restraints/ parameters	15837 / 54 / 1034	5312 / 1 / 308	12462 / 0 / 505	12134 / 157 / 557
GOOF on F ²	1.058	1.055	1.060	1.044
Final R indices [I > 2σ(I)] ^a	R1 = 0.0342, wR2 = 0.0728	R1 = 0.0256, wR2 = 0.0442	R1 = 0.0200, wR2 = 0.0495	R1 = 0.0267, wR2 = 0.0693
R indices (all data)	R1 = 0.0425, wR2 = 0.0758	R1 = 0.0321, wR2 = 0.0453	R1 = 0.0221, wR2 = 0.0501	R1 = 0.0292, wR2 = 0.0707
Largest diff. peak and hole (e.Å ⁻³)	2.787 and -2.689	0.935 and -1.237	1.863 and -1.181	2.248 and -1.799

^a R₁ = Σ||F_o| - |F_c||/Σ|F_o|; wR₂ = [Σ [w(F_o² - F_c²)²] / Σ[w(F_o²)²]]^{1/2}

Таблица 18. Некоторые длины связей (Å) и углы (°) комплексов 1-6.

	1	1'	2	3	4	5	6
Длины связей, Å							
Pt-N(N [^] C)	2.093(5)	2.029(2)	2.075(3)	2.078(3)	2.088(5)	2.074(3)	2.069(3)
Pt-C(N [^] C)	2.001(7)	2.036(2)	1.976(4)	2.031(4)	2.027(7)	1.976(3)	1.991(3)
Pt-C(NHC)	1.951(7)	2.050(2)	1.963(5)	1.967(4)	1.985(7)	1.960(3)	1.970(4)
Pt-R	2.469(1)	2.4328(3)	2.389(1)	2.104(4)	2.4844(8)	2.3960(7)	2.4047(9)
Торсионный угол N [^] C-Pt-CHN, °							
	73.6(6)	79.5(2)	72.8(4)	67.4(4)	73.9(6)	79.7(3)	66.5(4)

Таблица 19. Некоторые длины связей (Å) и углы (°) комплексов 8 и 9.

	8	9
Длины связей, Å		
C(1)-Pt(1)	2.002(2)	1.998(5)
N(1)-Pt(1)	2.016(2)	2.013(4)
N(2)-Pt(1)	2.032(2)	2.044(4)
N(3)-Pt(1)	2.115(2)	2.130(4)
Углы, °		
C(1)-Pt(1)-N(1)	79.80(9)	79.97(17)
N(2)-Pt(1)-N(3)	77.40(8)	78.40(15)
N(1)-Pt(1)-N(3)	101.08(8)	100.4(1)
C(1)-Pt(1)-N(3)	178.46(8)	178.3(2)
N(1)-Pt(1)-N(2)	177.85(8)	178.8(1)

Таблица 20. Некоторые длины связей (Å) и углы (°) комплексов 19-21.

	19	18	20	21
Длины связей, Å				
C(1)-Pt(1)	1.994(5)	2.011(3)/ 2.018(3)	2.008(2)	2.001(6)
N(1)-Pt(1)	2.083(5)	2.075(2)/ 2.077(2)	2.084(2)	2.096(5)
P(1)-Pt(1)	2.232(2)	2.222(1)/ 2.230(1)	2.2429(6)	2.219(2)
Cl(1)-Pt(1)	2.365(1)	2.3852(9)/ 2.384(1)	2.3734(7)	2.404(2)
Углы, °				
N(1)-Pt(1)-Cl(1)	93.1(1)	93.00(7)/ 91.97(7)	92.43(5)	92.9(1)
C(1)-Pt(1)-P(1)	96.6(2)	95.67(9)/ 97.33(9)	96.26(6)	98.0(2)
C(1)-Pt(1)-Cl(1)	172.5(2)	171.06(9)/ 170.89(9)	169.32(6)	167.3(2)
N(1)-Pt(1)-P(1)	172.5(1)	175.26(8)/ 172.43(7)	170.58(5)	164.4(1)

Таблица 21. Некоторые длины связей (Å) и углы (°) комплексов 26, 27, 28 и 30 (два набора значений для комплекса 26 соответствуют двум независимым молекулам в кристаллической ячейке).

	26	27	28	30
Длины связей, Å				
C(1)-Pt(1)	2.071(4)/2.091(5)	2.064(2)	2.041(2)	2.049(3)
N(1)-Pt(1)	2.095(4)/2.096(4)	2.096(2)	2.105(2)	2.104(2)
P(1)-Pt(1)	2.298(1)/2.305(2)	2.3288(8)	2.3152(4)	2.3269(6)
P(2)-Pt(1)	2.247(1)/2.235(1)	2.2531(8)	2.2315(5)	2.2306(6)
Углы, °				
C(1)-Pt(1)-N(1)	80.0(2)/79.6(2)	79.46(8)	78.21(7)	79.19(9)
P(1)-Pt(1)-P(2)	86.17(4)/85.40(4)	81.26(2)	85.91(2)	83.65(2)
N(1)-Pt(1)-P(1)	97.7(1)/99.4(2)	99.22(6)	99.29(4)	97.52(6)
C(1)-Pt(1)-P(1)	174.9(1)/173.9(1)	177.51(7)	173.44(5)	166.09(8)
N(1)-Pt(1)-P(2)	175.2(1)	178.87(6)	174.20(4)	176.74(6)

Таблица 22. Некоторые длины связей (Å) и углы (°) комплексов 10, 12, 13 (кристаллизуется в двух формах а и б), 23 и 25.

	10	12	13(a/b)	23	25
Длины связей, Å					
Pt-N	2.067(3)	2.085(3)	2.085(3)/2.103(5)	2.1060(13)	2.125(4)
Pt-C	2.012(3)	2.016(3)	2.004(3)/1.999(6)	1.9834(16)	2.004(5)
Pt-P	2.2100(9)	2.2232(9)	2.2250(7)/2.234(1)	2.2468(4)	2.230(1)
Pt-Cl	2.3979(7)	2.3854(9)	2.376(1)/2.381(2)	2.3470(4)	2.408(1)
Углы, °					
Cl-Pt-P	82.48(3)	92.46(3)	91.54(3)/92.31(5)	93.409(15)	89.11(4)
Cl-Pt-N	93.61(7)	91.69(9)	92.60(8)/92.5(1)	91.79(4)	98.5(1)
N-Pt-C	80.8(1)	81.0(1)	80.4(1)/80.3(2)	78.65(6)	80.3(2)
C-Pt-P	103.51(9)	94.8(1)	95.38(9)/95.2(2)	96.12(5)	96.5(1)

Таблица 23. Некоторые длины связей (Å) и углы (°) комплексов 13(Im), [Pt(ppy)(Im)₂]Cl и 24(Im).

	13(Im)	[Pt(ppy)(Im) ₂]Cl	24(Im)
Длины связей, Å			
Pt-N1	2.096(2)	2.013(2)	2.114(3)
Pt-C	2.013(3)	1.996(3)	1.959(5)
Pt-N2	2.101(2)	2.086(3)	2.070(5)
Pt-N3	-	2.040(2)	-
Pt-P	2.2377(9)	-	2.233(1)
Углы, °			
N2-Pt-N4	-	87.73(9)	-
N2-Pt-P	92.36(7)	-	94.4(1)
N2-Pt-N1	91.3(1)	96.8(1)	91.6(2)
N1-Pt-C	80.5(1)	81.4(1)	78.7(2)
C-Pt-N4	-	93.86(9)	-
C-Pt-P	95.9(1)	-	95.2(1)

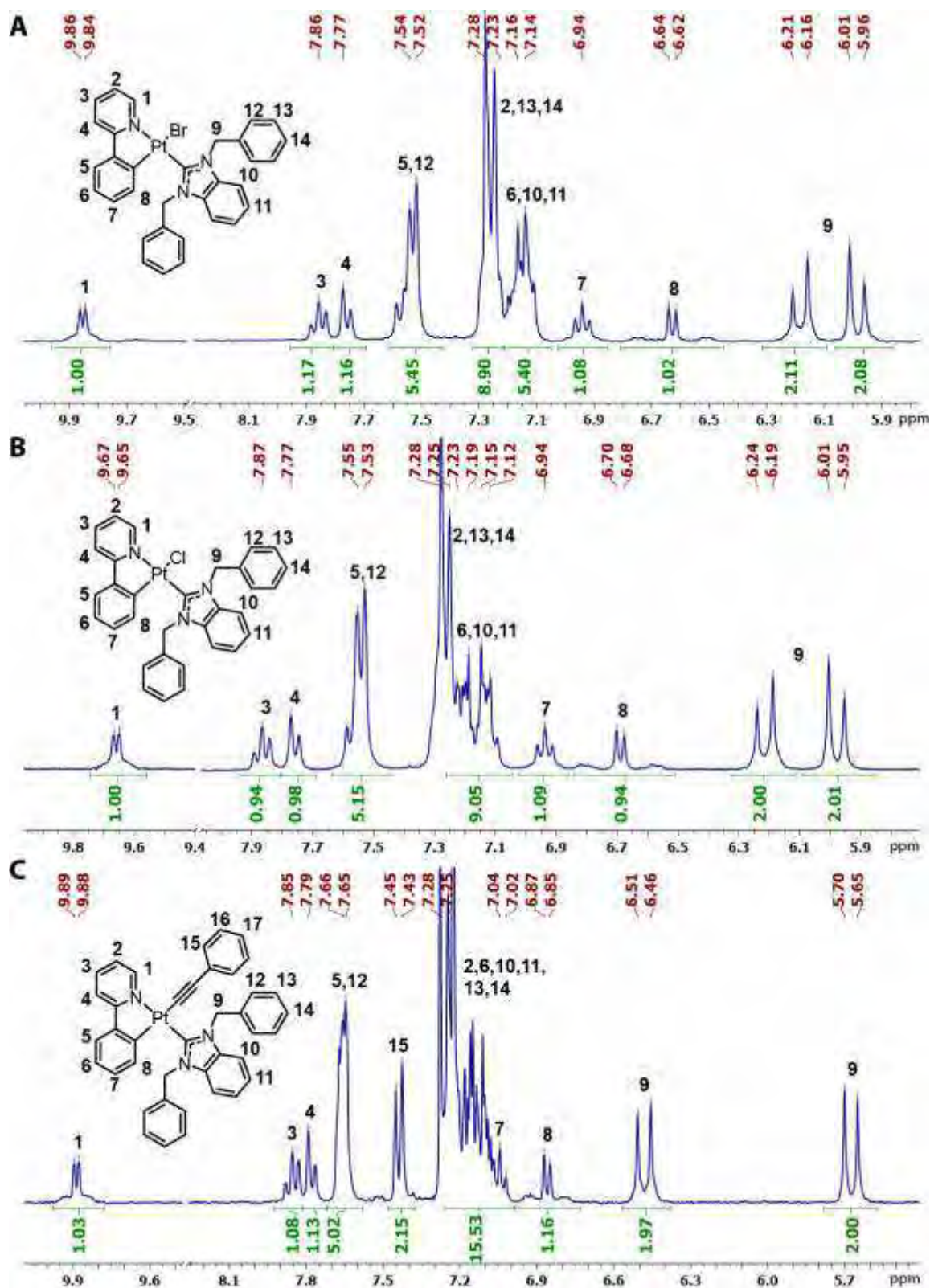


Рисунок 79. ¹H спектры ЯМР комплексов 1 (А), 2 (В), и 3 (С) в CDCl₃, 298 К.

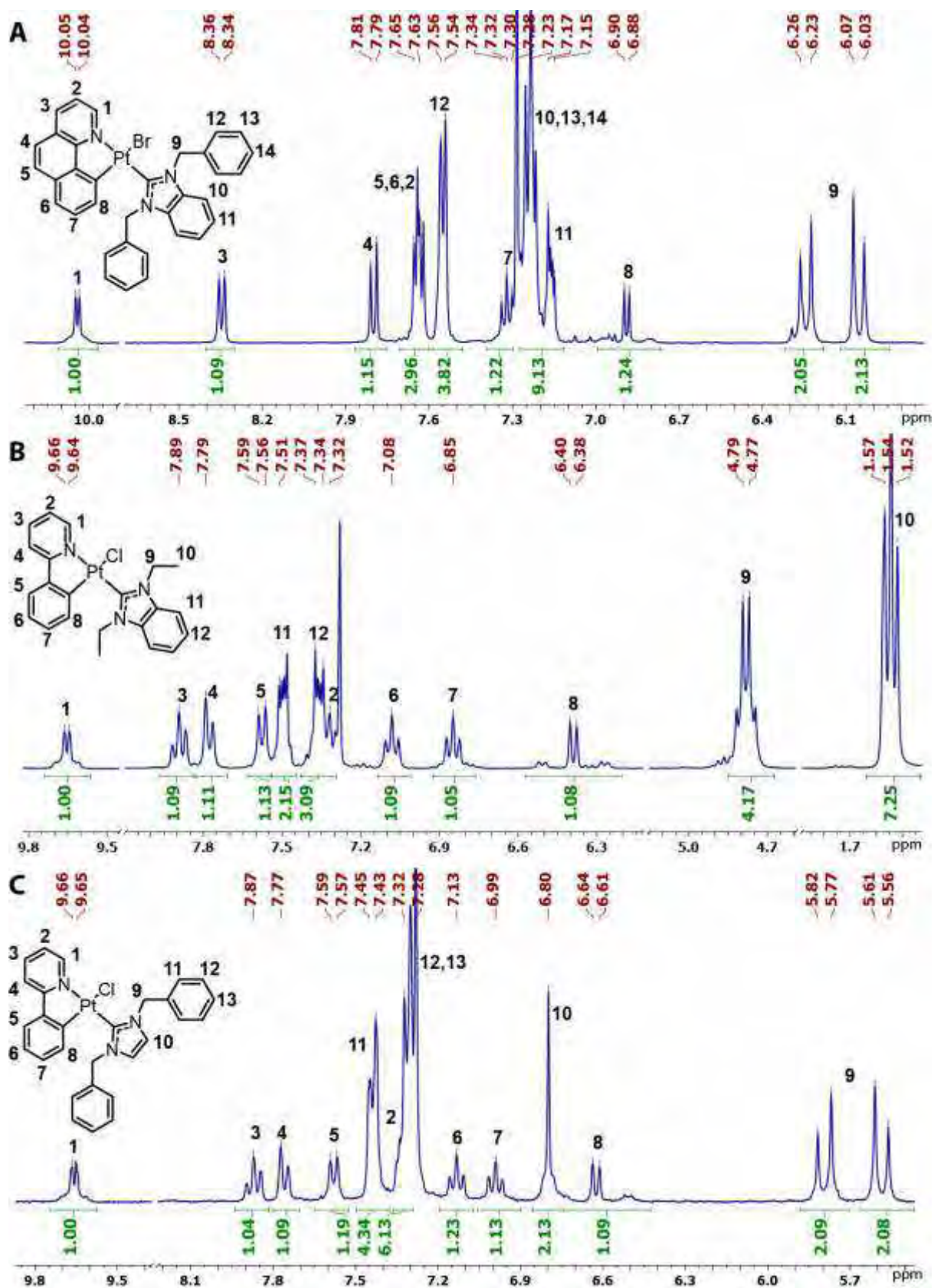


Рисунок 80. ^1H спектры ЯМР комплексов 4 (A), 5 (B), и 6 (C) в CDCl_3 , 298 К.

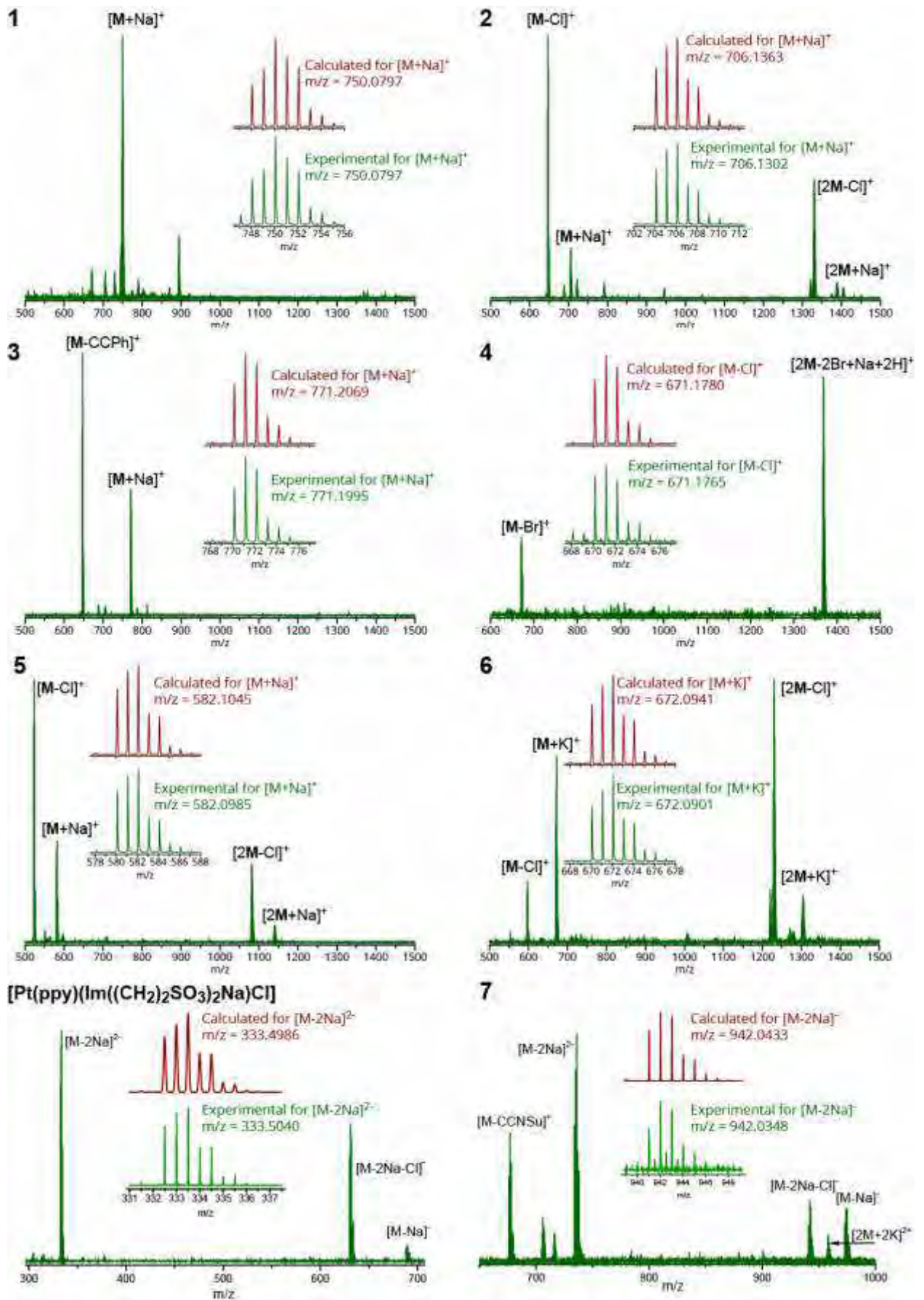


Рисунок 81. ЭСИ⁺ масс-спектры комплексов 1-7 и [Pt(ppy)(Im((CH₂)₂SO₃)₂Na)Cl].

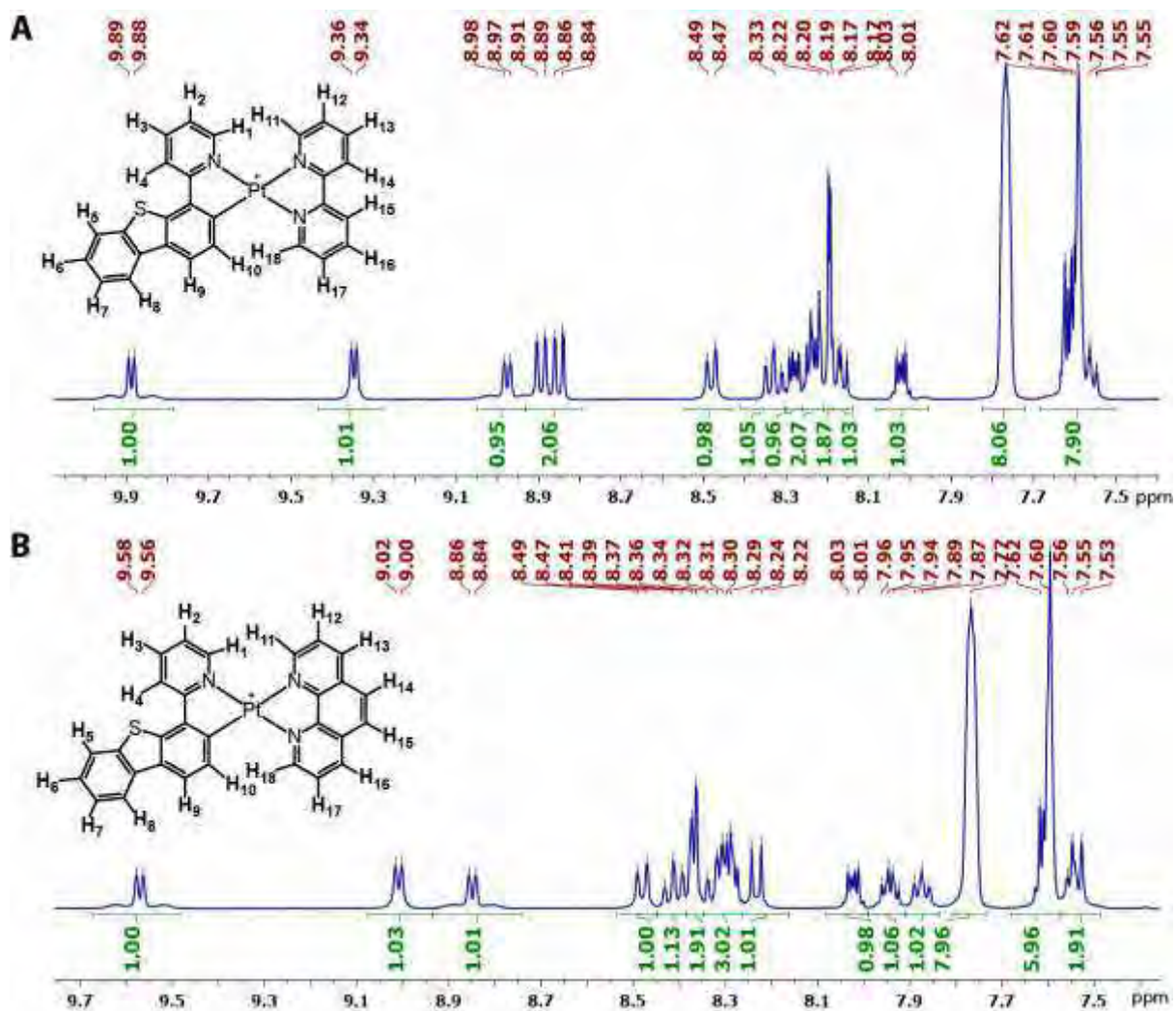


Рисунок 82. ^1H спектры ЯМР комплексов 8 (А) и 9 (В) в CD_2Cl_2 , 298 К.

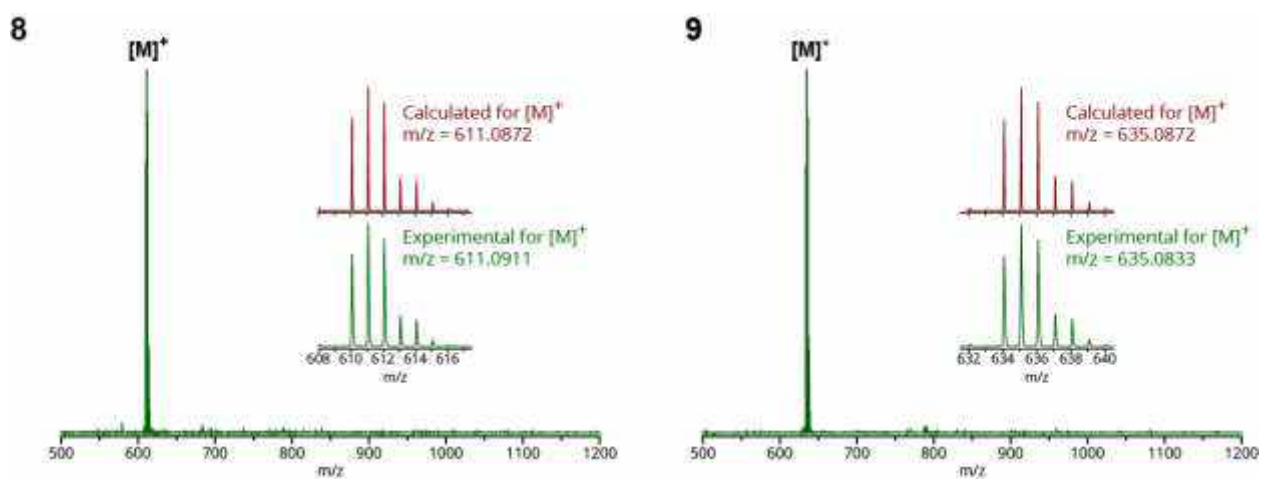


Рисунок 83. ЭСИ $^+$ масс-спектры комплексов 8 и 9.

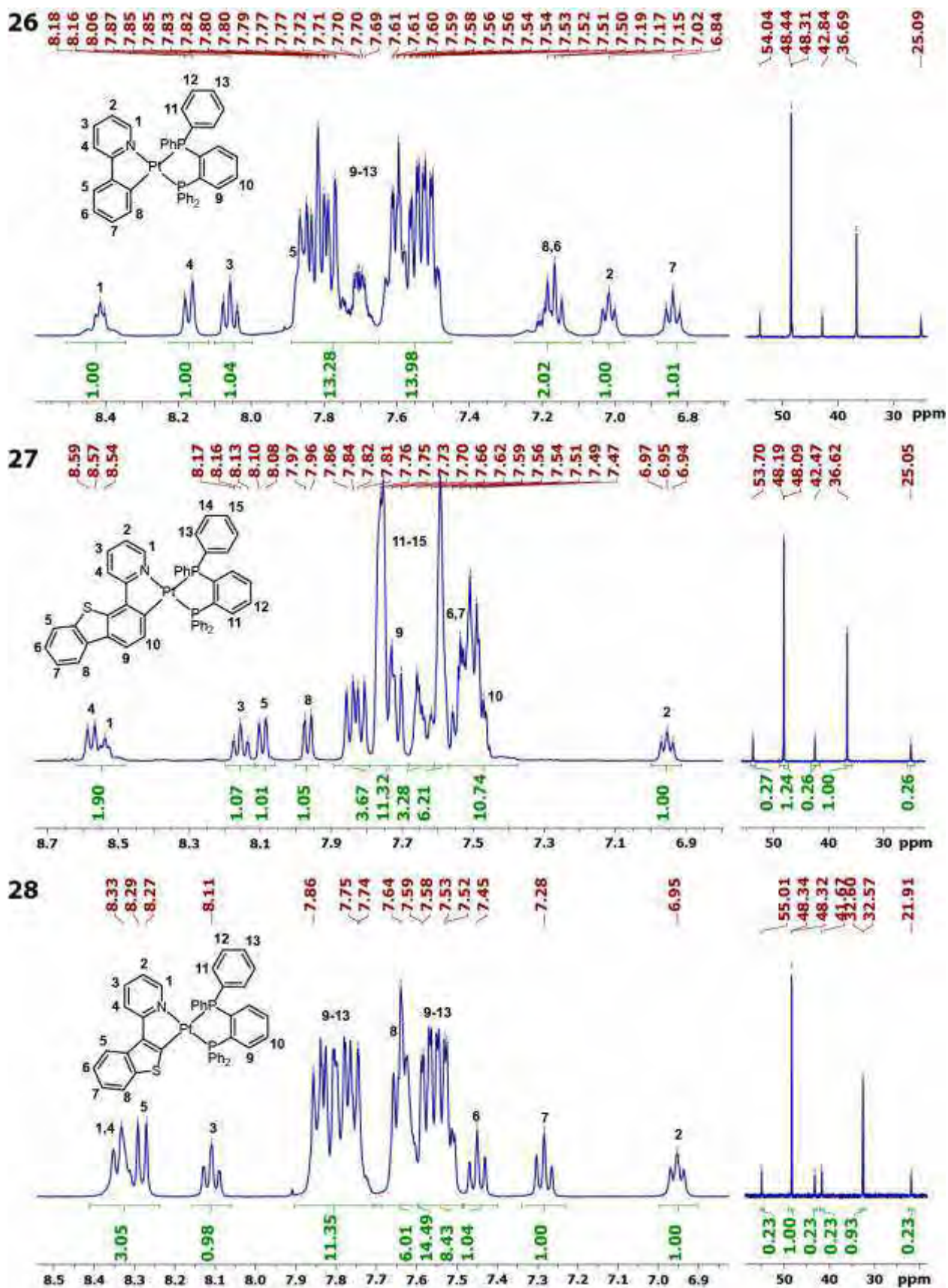


Рисунок 84. ^1H (слева) и ^{31}P (справа) спектры ЯМР комплексов 26-28 в CDCl_3 , 298 К.

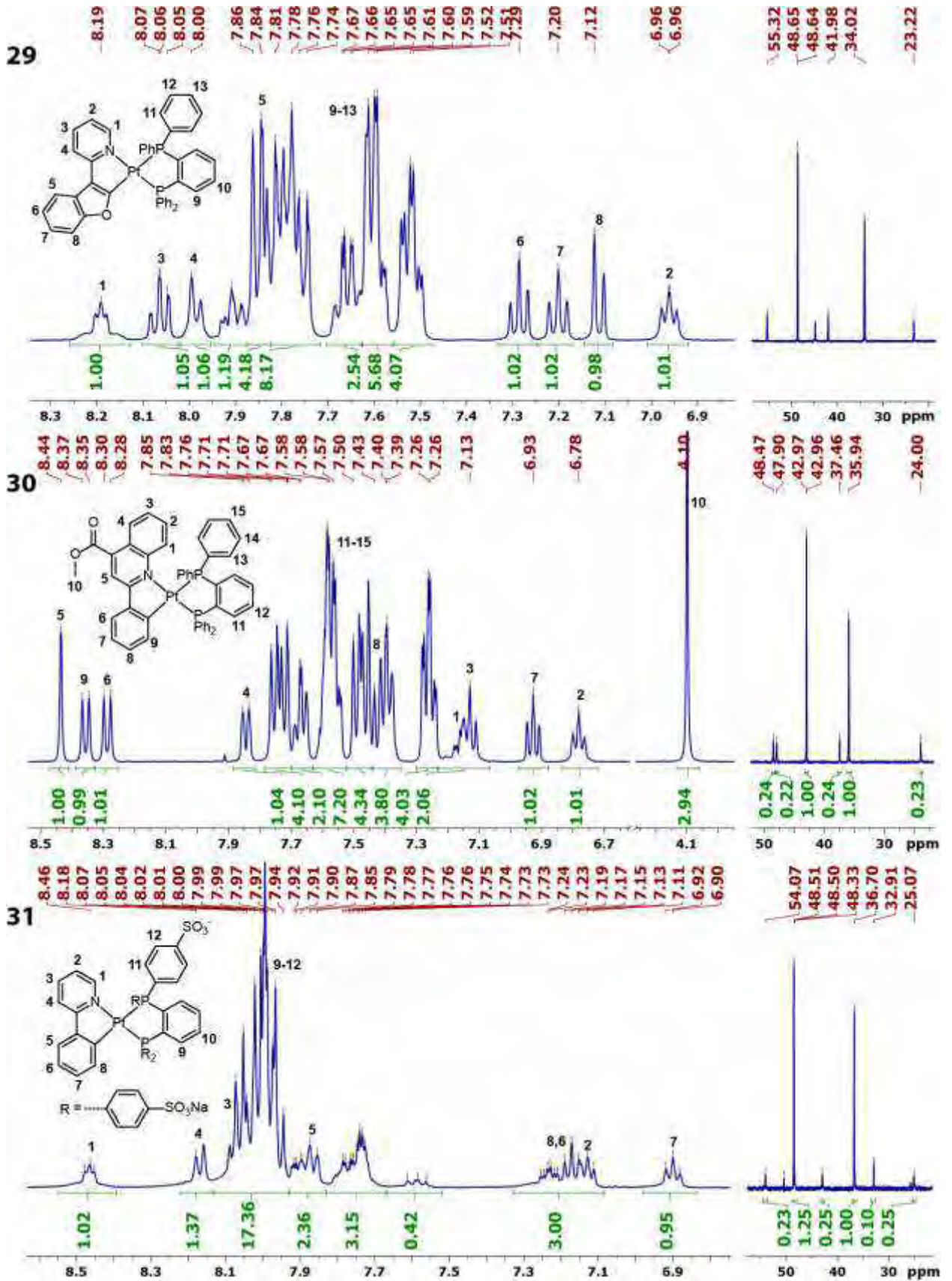


Рисунок 85. ^1H (слева) и ^{31}P (справа) спектры ЯМР комплексов 29 и 30 в CDCl_3 , и комплекса 31 в CD_3OD , 298 К.

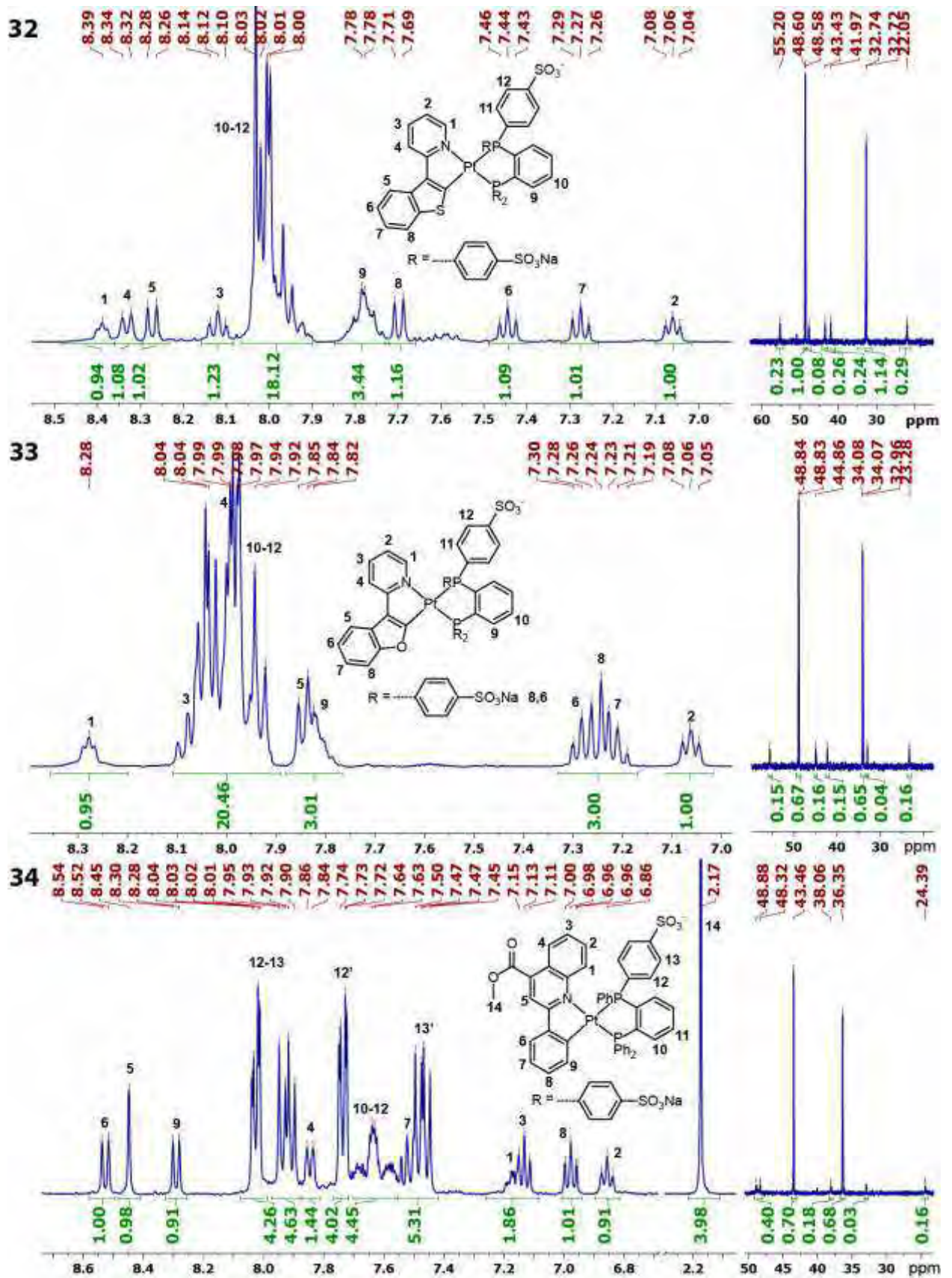


Рисунок 86. ¹H (слева) и ³¹P (справа) спектры ЯМР комплексов 32-34, CD₃OD, 298 К.

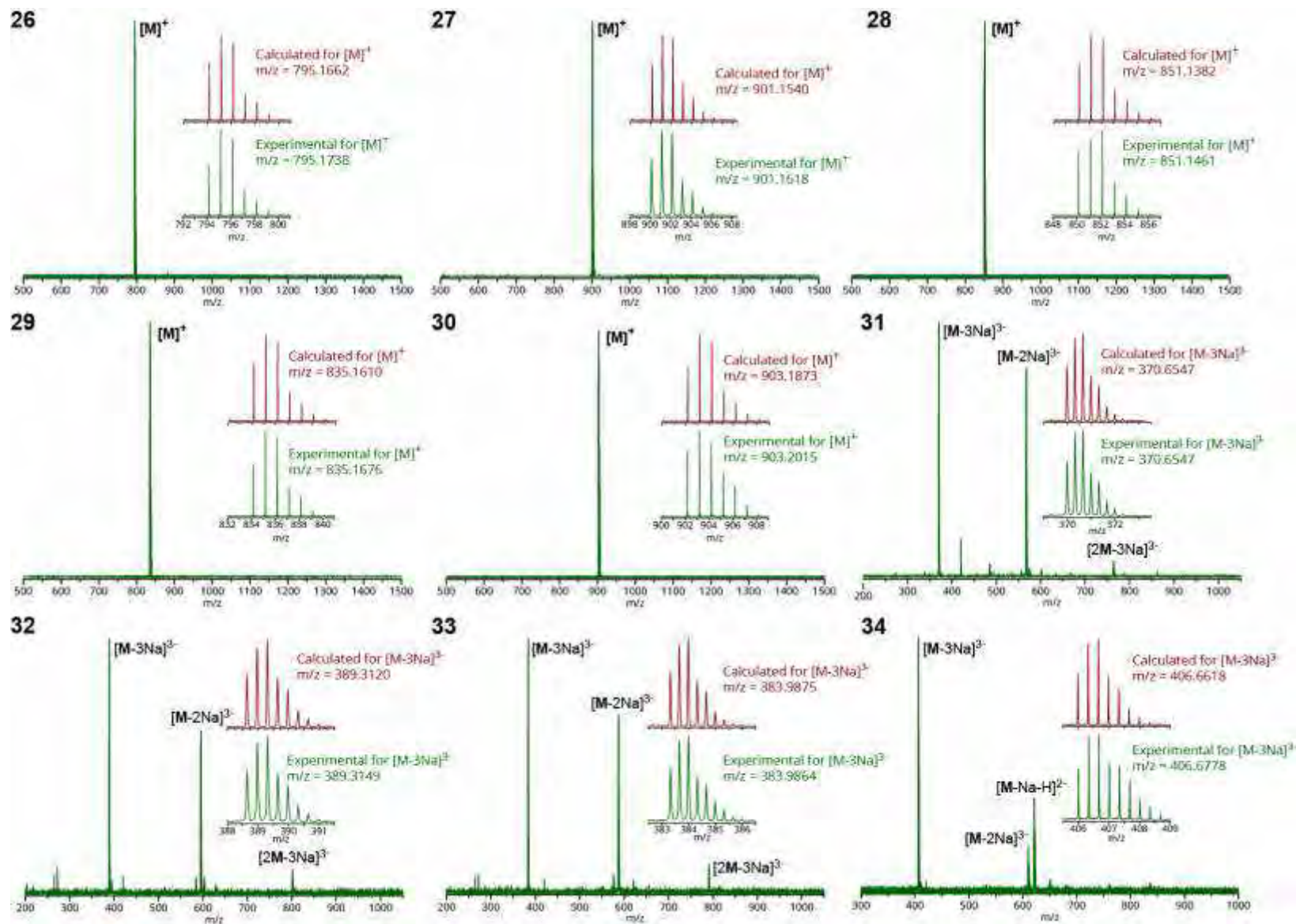


Рисунок 87. ЭСИ масс-спектры комплексов 26-34.

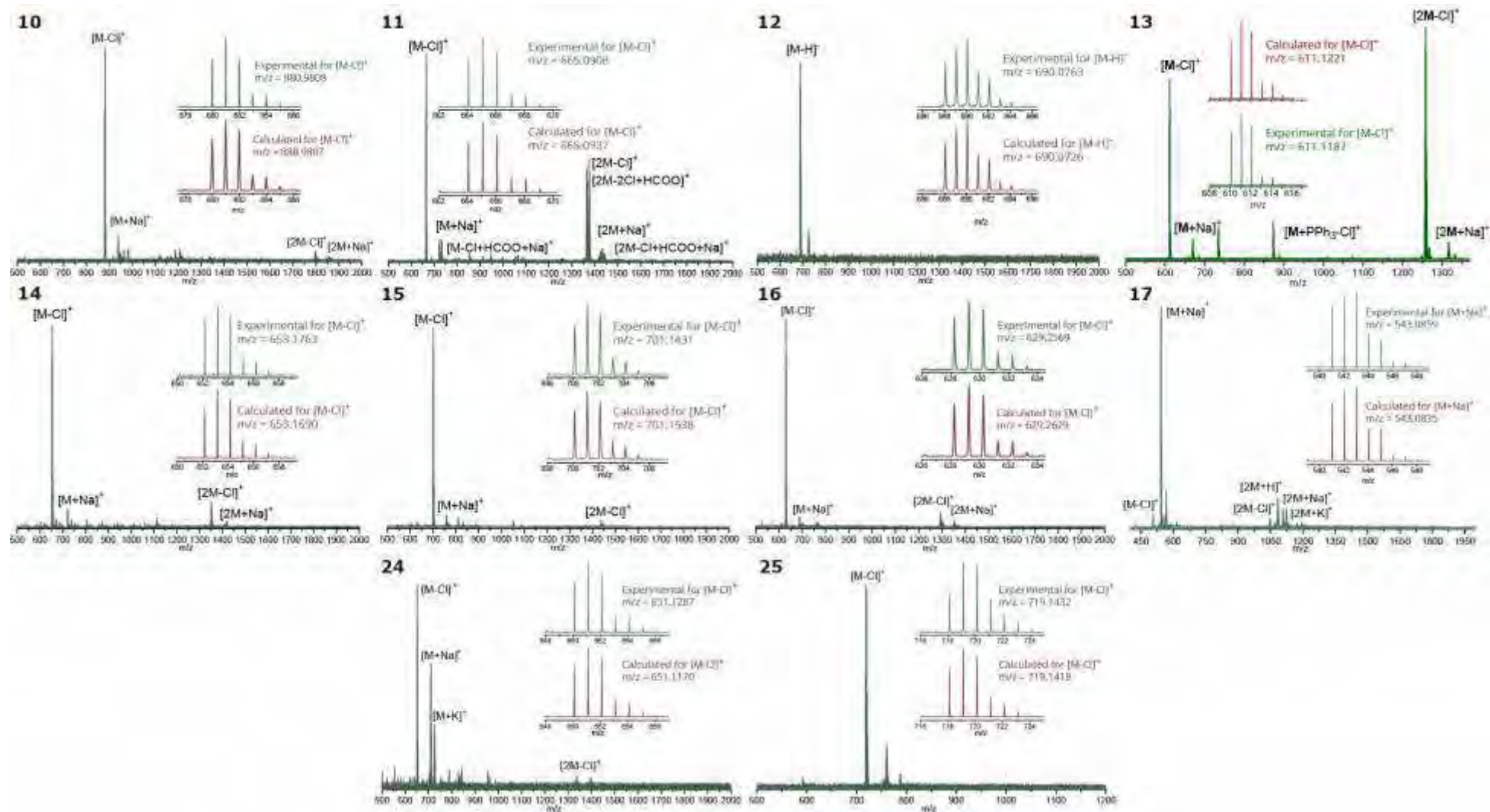


Рисунок 88. ЭСИ масс-спектры комплексов 10-17, 24 и 25.

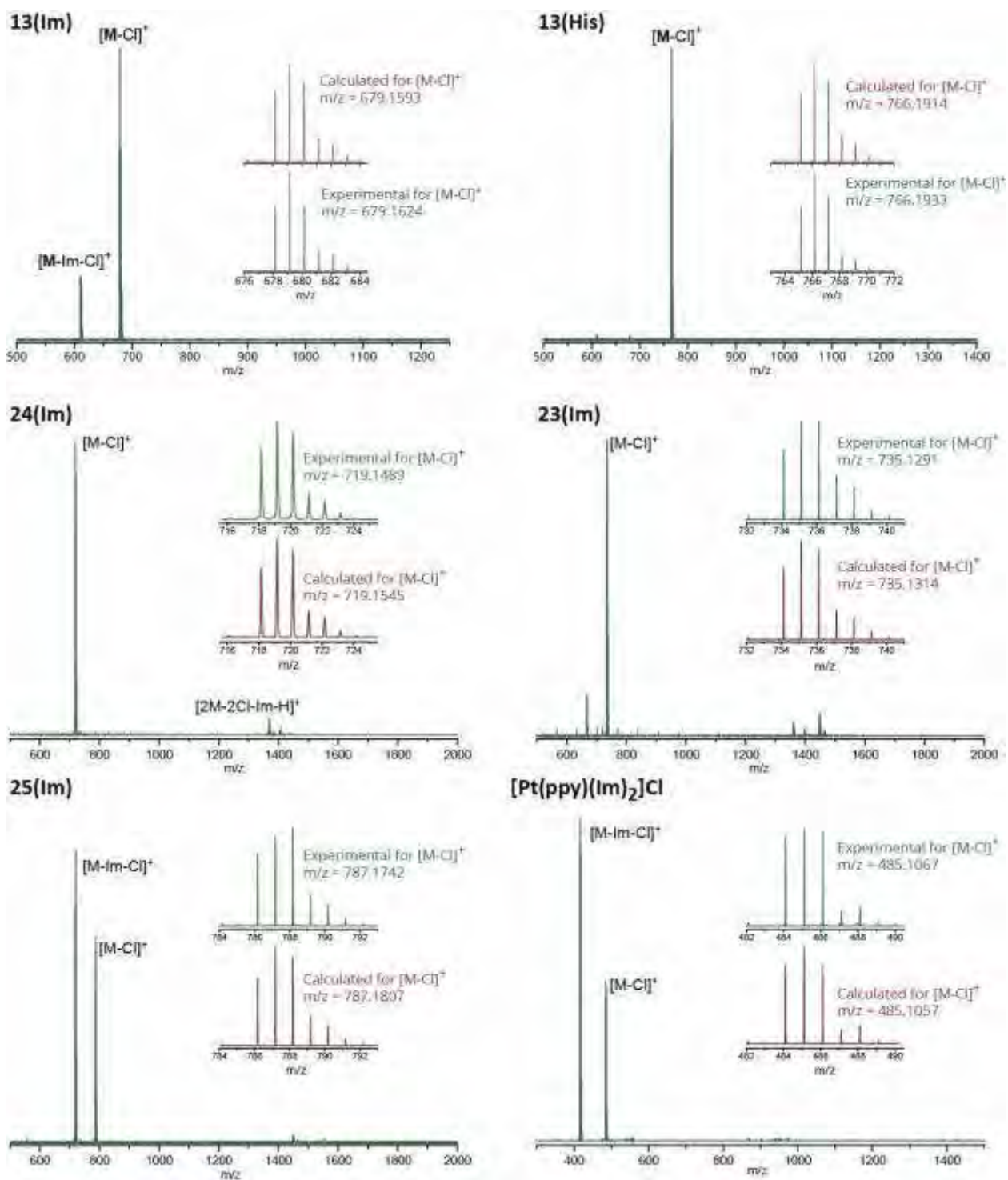


Рисунок 89. ЭСИ⁺ масс-спектры комплексов 13(Im), 13(His), 24(Im), 23(Im), 25(Im), и [Pt(ppy)(Im)₂]Cl.

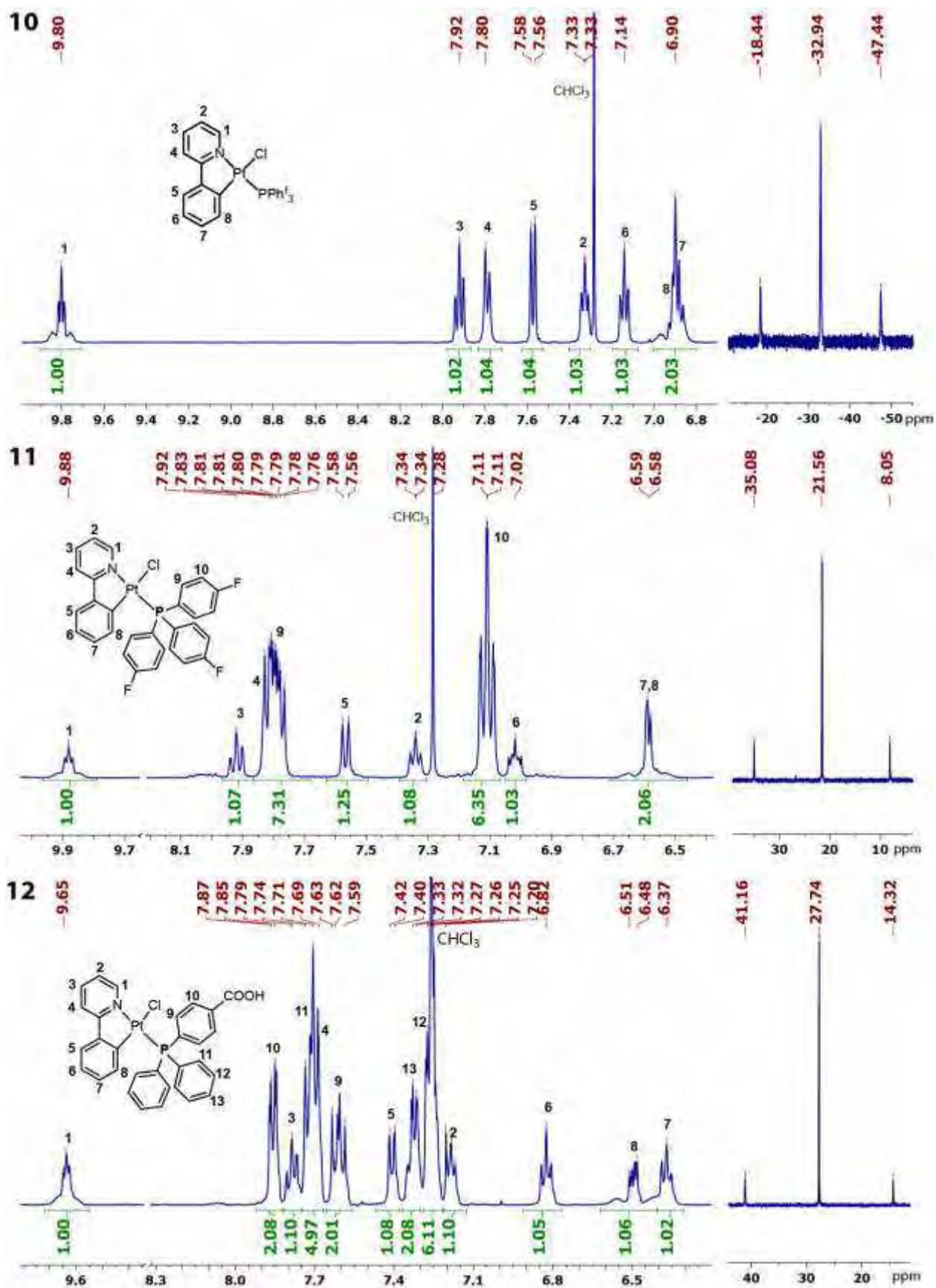
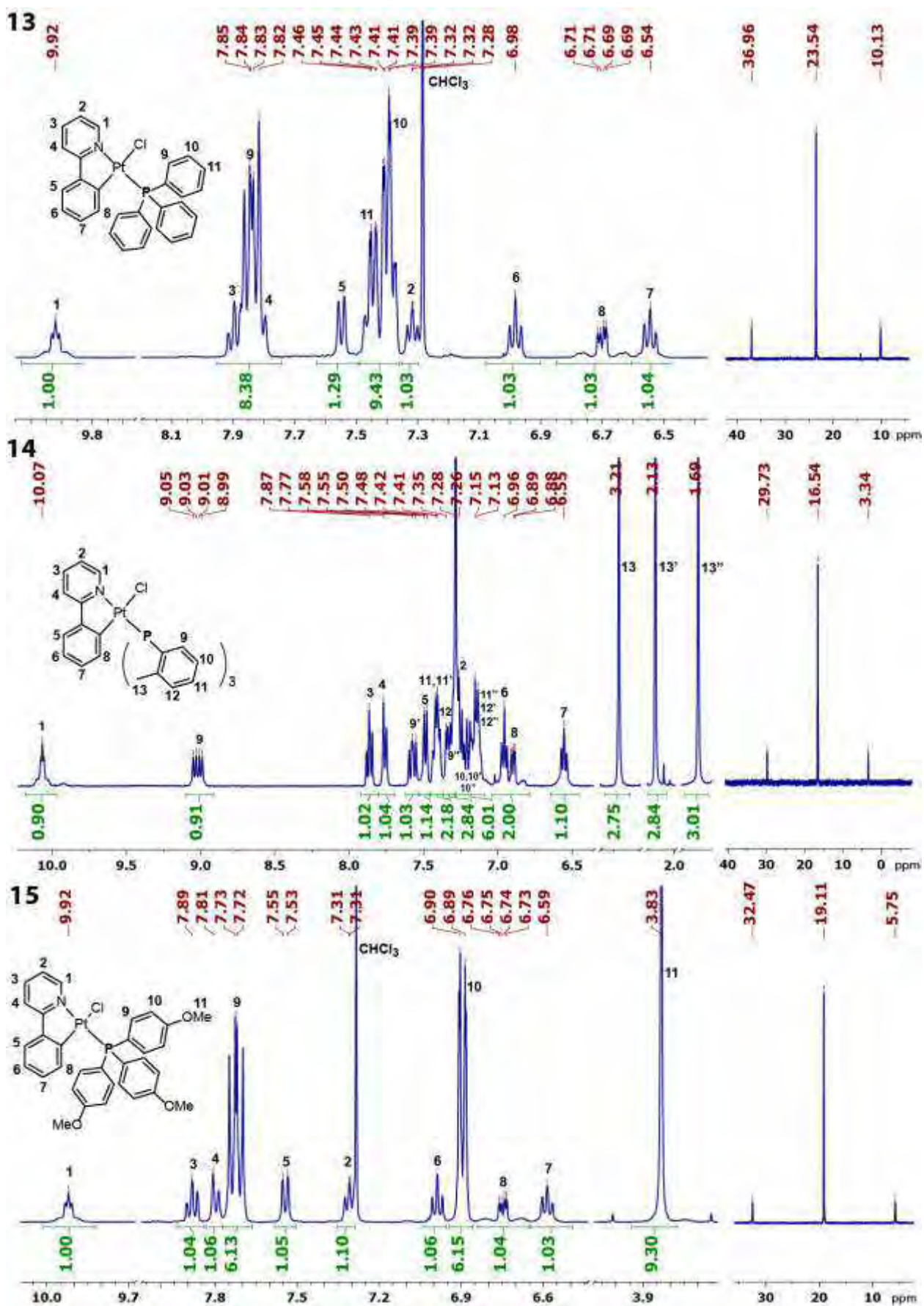


Рисунок 90. ^1H (слева) и ^{31}P (справа) спектры ЯМР комплексов 10-12, CDCl_3 , 298 К.

Рисунок 91. ^1H (слева) и ^{31}P (справа) спектры ЯМР комплексов 13-15, CDCl_3 , 298 К.

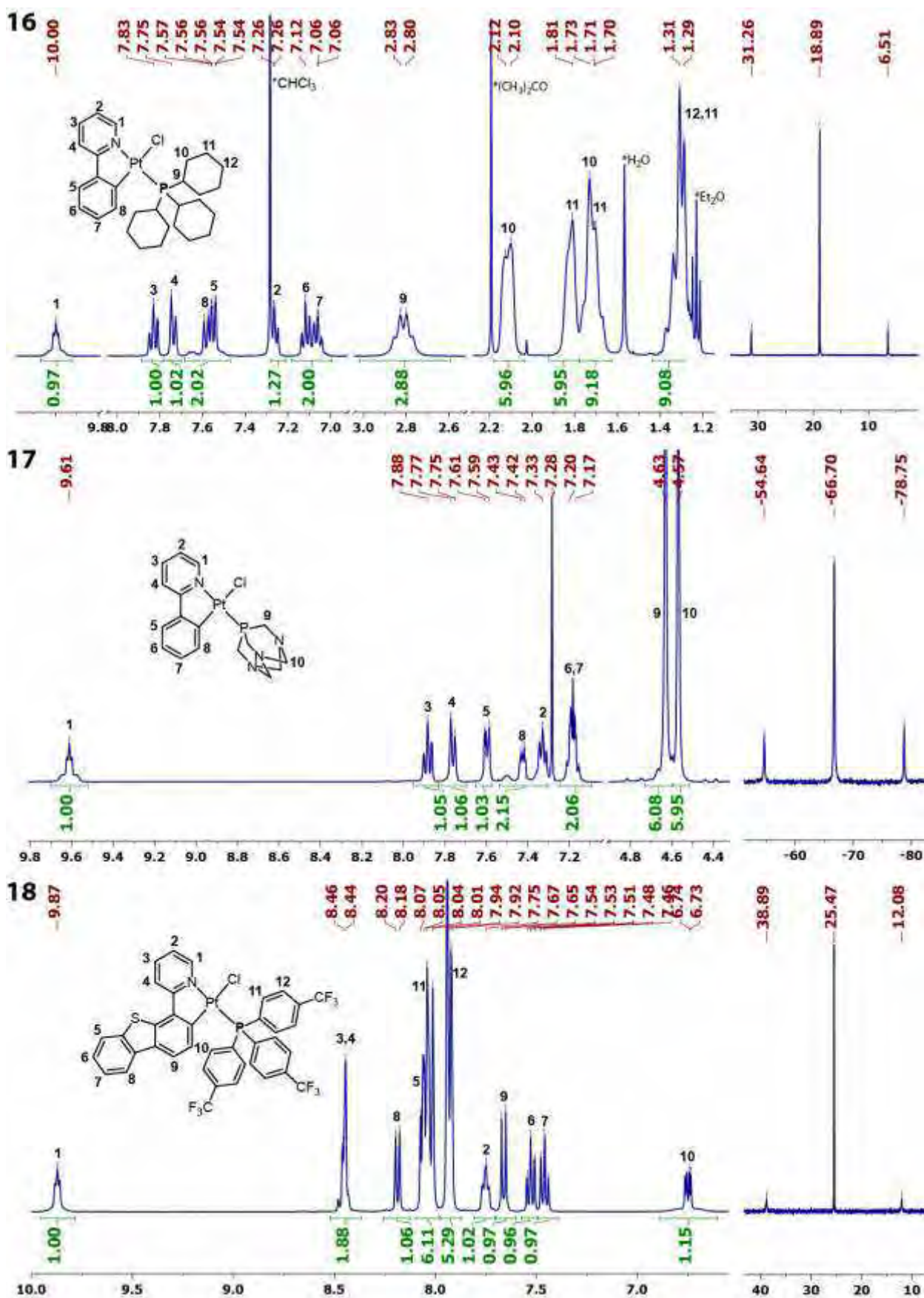
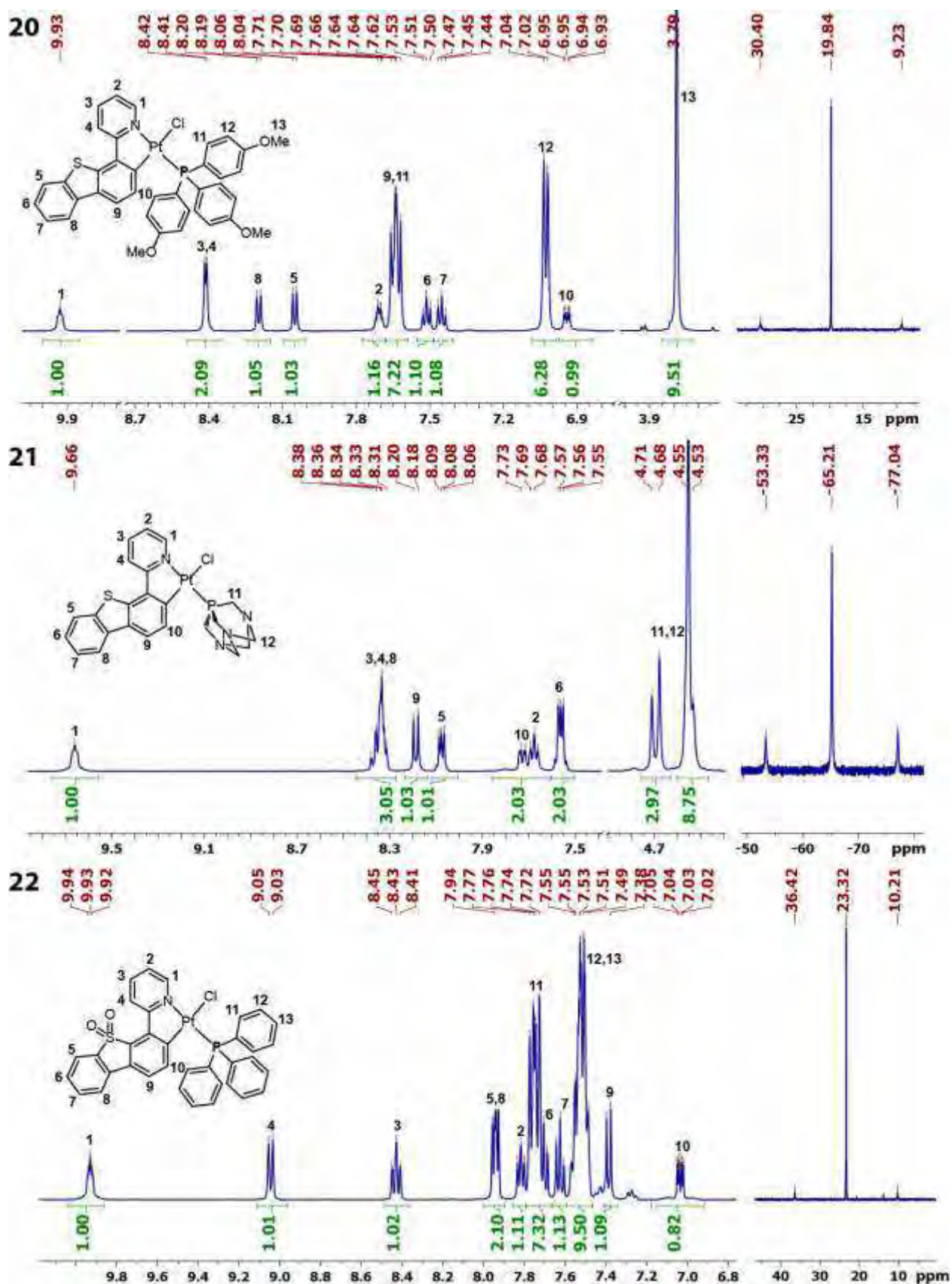


Рисунок 92. ^1H (слева) и ^{31}P (справа) спектры ЯМР комплексов 16-18, CDCl_3 , 298 К.

Рисунок 93. ^1H (слева) и ^{31}P (справа) спектры ЯМР комплексов 20-21, CDCl_3 , 298 К.

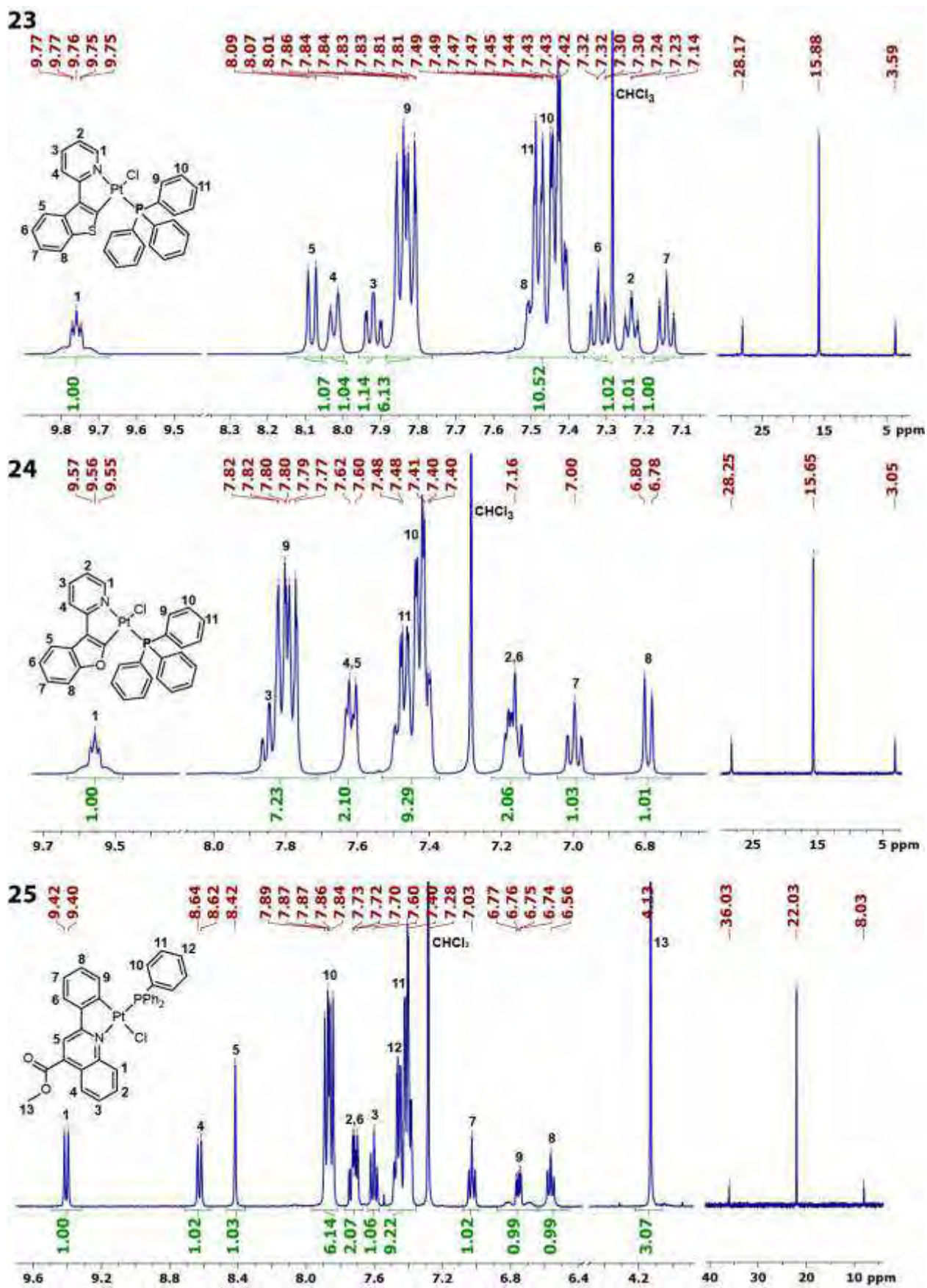


Рисунок 94. ^1H (слева) и ^{31}P (справа) спектры ЯМР комплексов 23-25, CDCl_3 , 298 К.

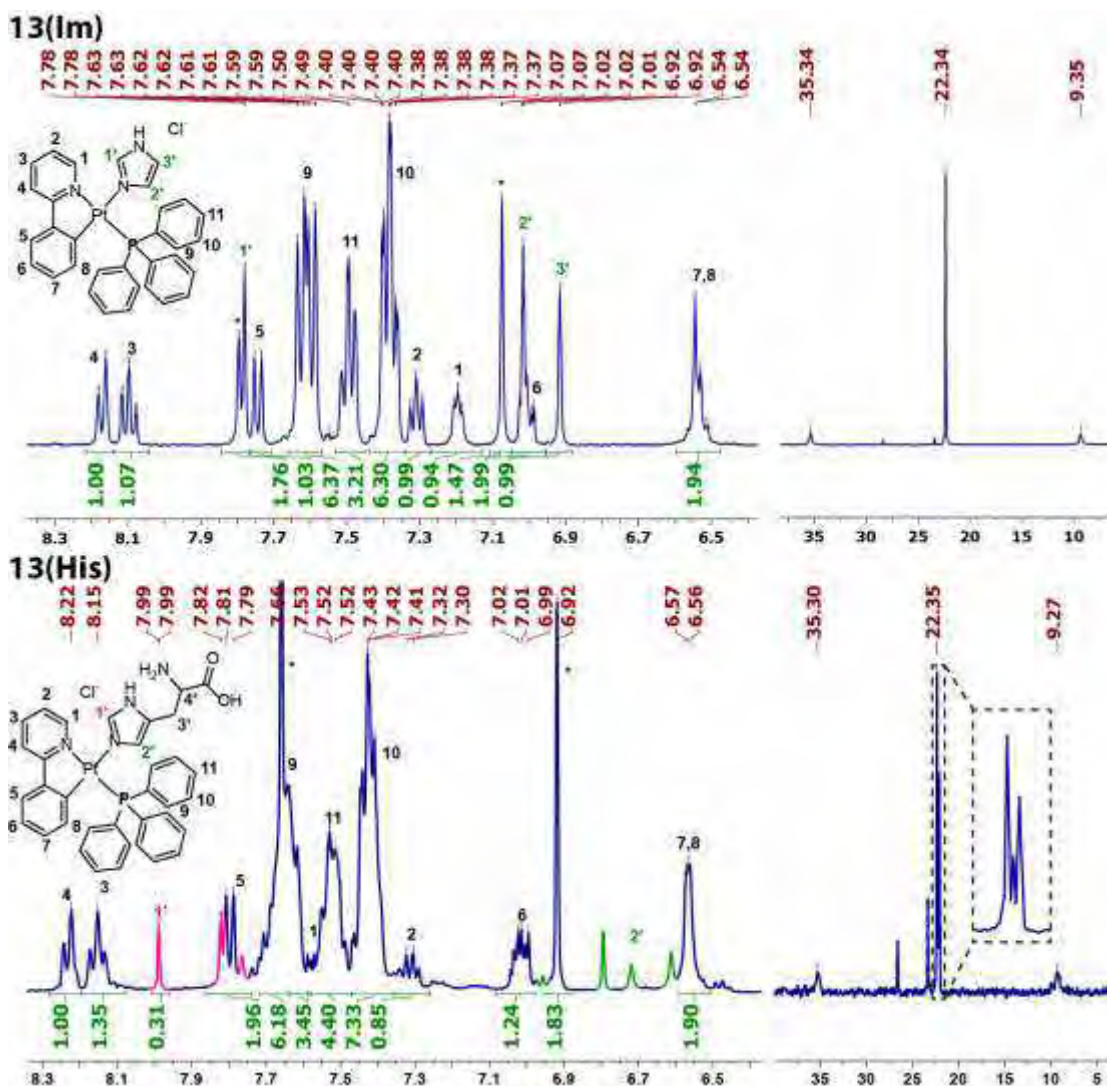


Рисунок 95. ^1H (слева) и ^{31}P (справа) ЯМР спектры комплексов 13(Im) (DMCO-d₆, 298 К) и 13(His) (смесь комплекса 13 и гистидина в соотношении 1:4; DMCO-d₆:D₂O смесь 1:10, 298 К).

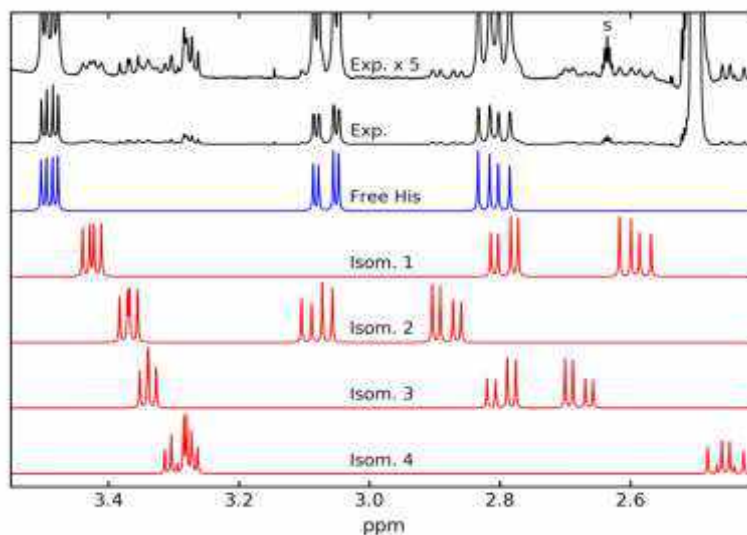


Рисунок 96. Экспериментальный и симулированный протонные спектры ЯМР гистидинового фрагмента в комплексе 13(His) в присутствии избытка гистидина. Черные спектры: экспериментальные, интенсивный сигнал на 2.5 мд – сигнал ДМСО, сигнал «s» - сателлит сигнала растворителя. Синий спектр: симулированный спектр свободного гистидина, красный спектр: симулированные спектры четырех изомеров связанного гистидина.

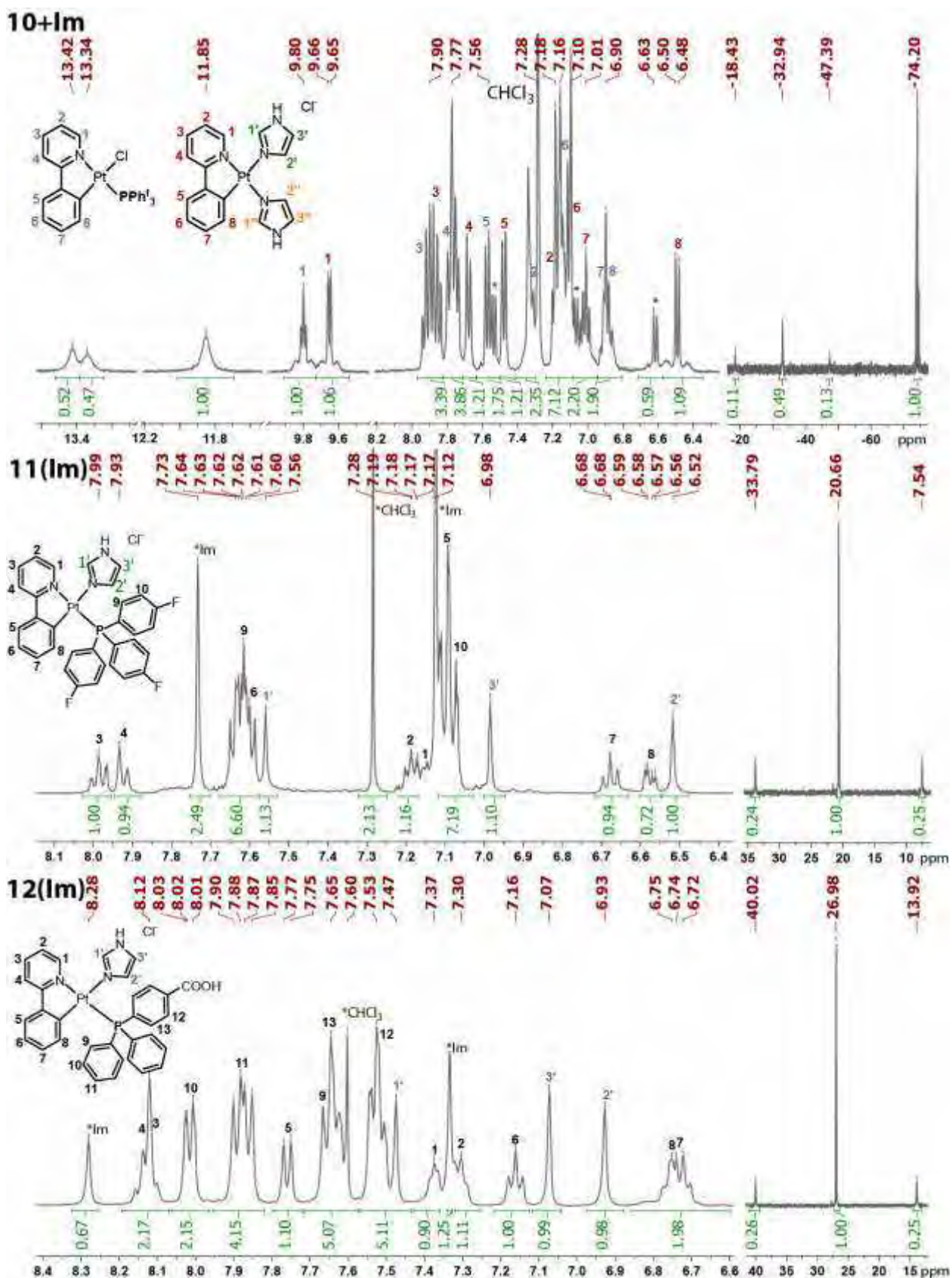
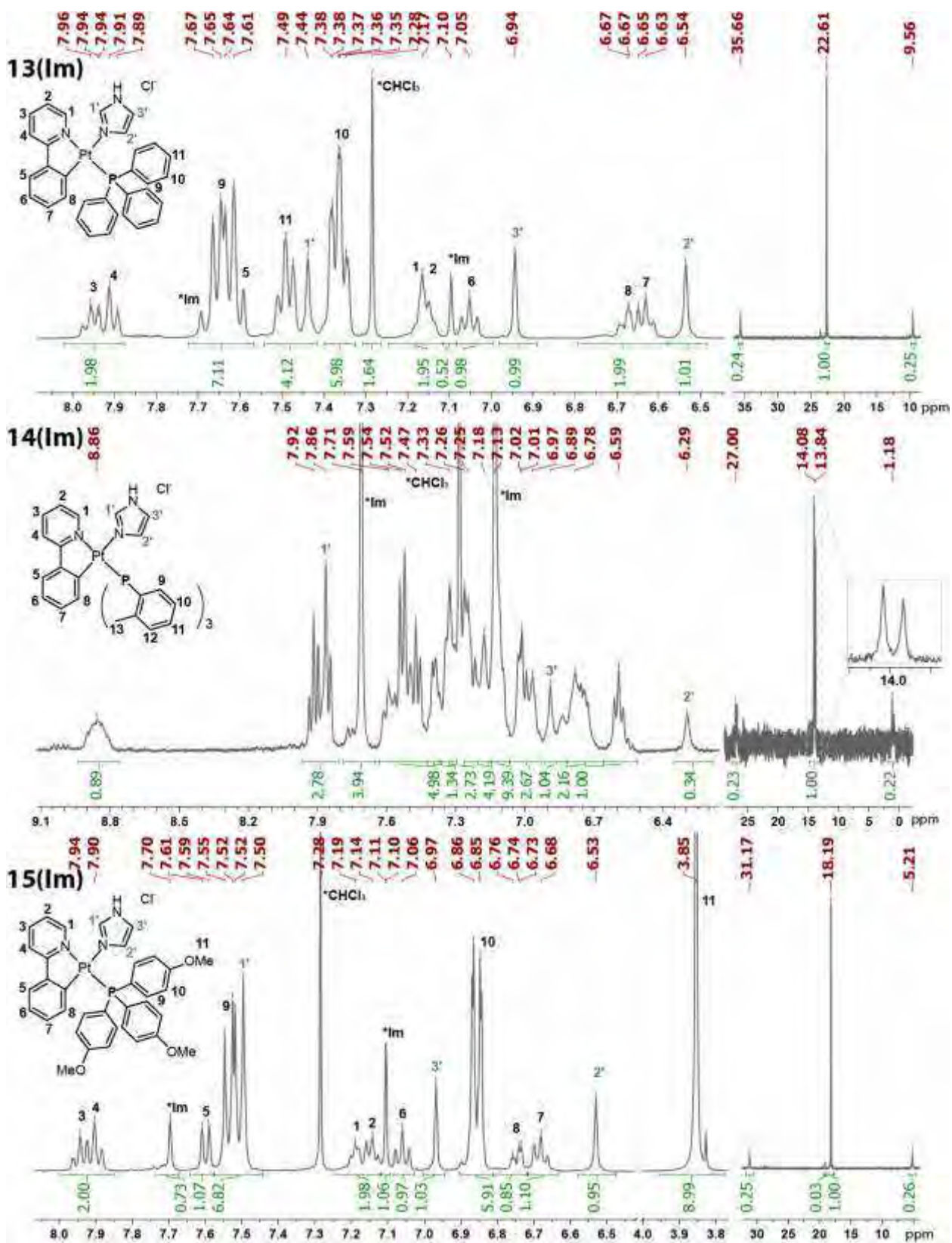


Рисунок 97. ¹H (слева) и ³¹P (справа) спектры ЯМР реакционной смеси комплекса 10 с имидазолом, и комплекса 11(Im) в CDCl₃, и 12(Im) в смеси CDCl₃/CD₃OD=5/1, 298 К.



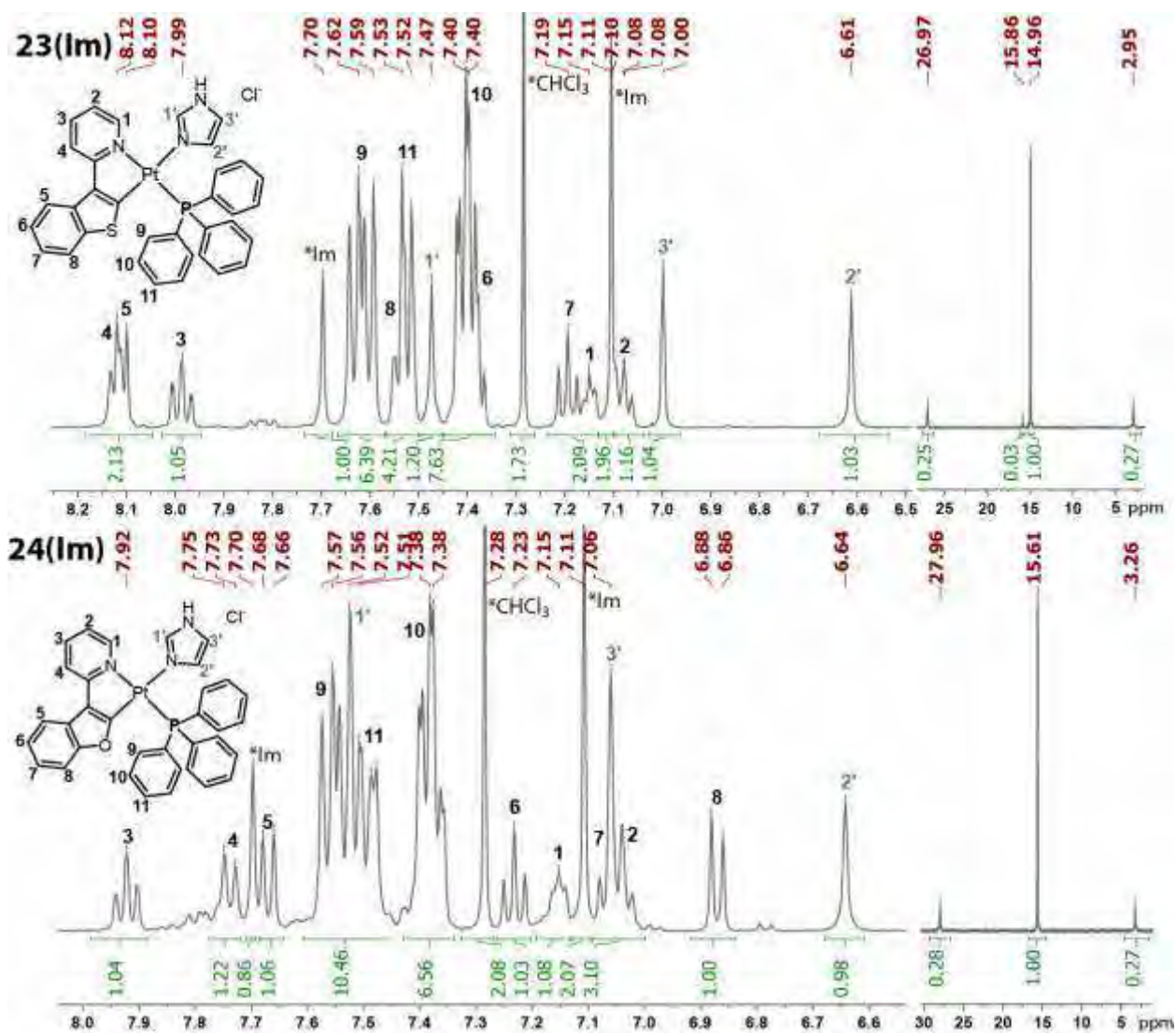


Рисунок 99. ^1H (слева) и ^{31}P (справа) спектры ЯМР комплексов 23(Im) и 24(Im). CDCl_3 , 298 К.

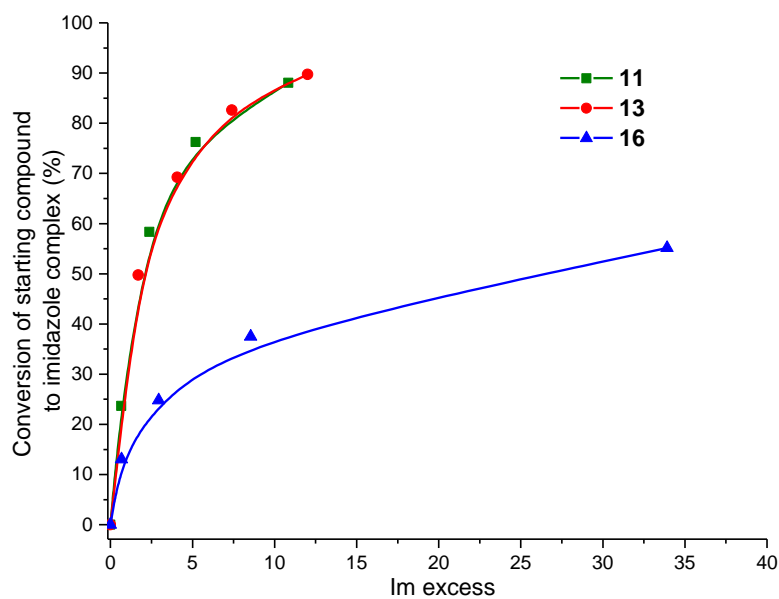


Рисунок 100. Конверсия хлоридных комплексов 11, 13 и 16 в их имидазольные производные после добавления имидазола. Ампула ЯМР, DMSO-d_6 , C (комплекс) = 3 мМ.

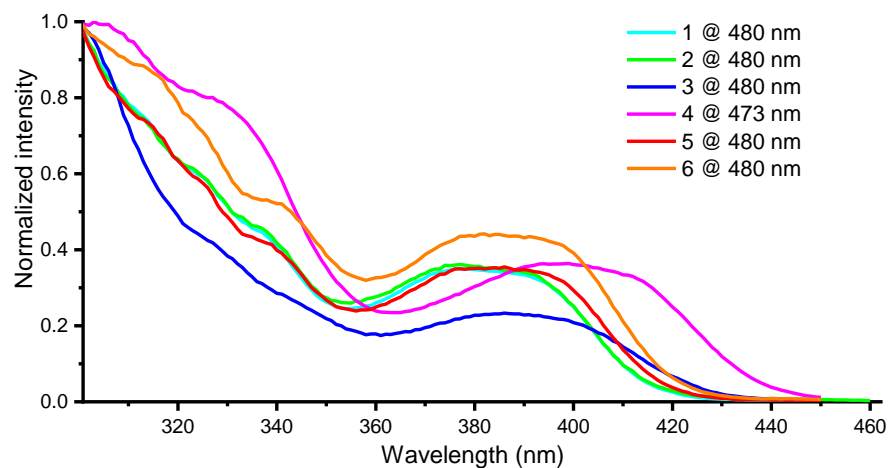


Рисунок 101. Спектры возбуждения комплексов 1-6 в растворе, CH_2Cl_2 , 25°C .

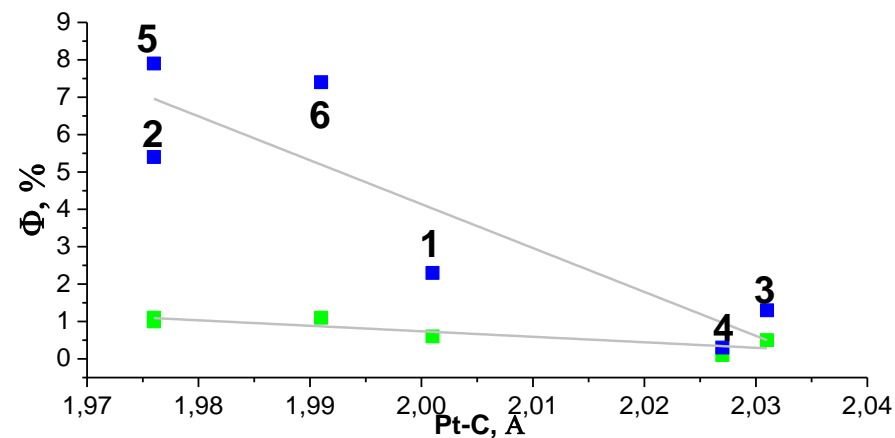


Рисунок 102. Корреляция квантового выхода комплексов 1-6 в деоксигенированном растворе (синий) и аэрированном (зеленый) растворе от длины связи Pt-C(N[^]C-лиганд).

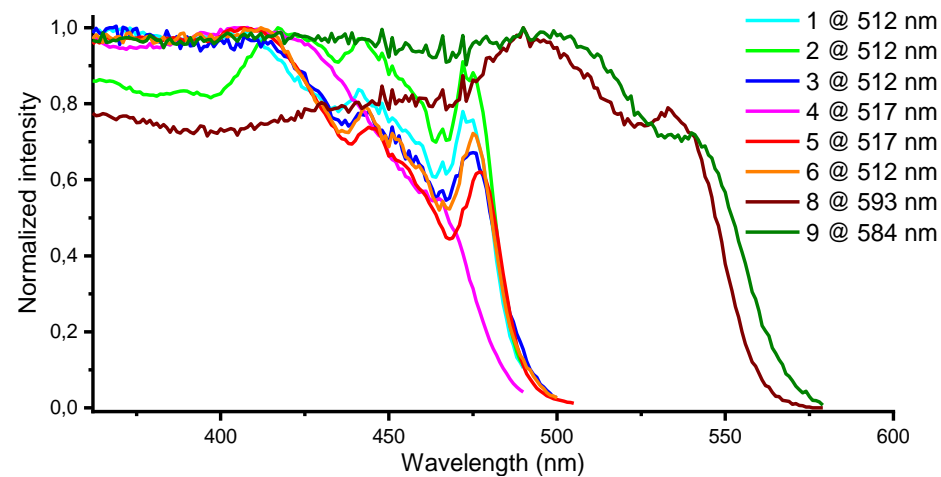


Рисунок 103. Спектры возбуждения комплексов 1-9 в твердой фазе, 25°C .

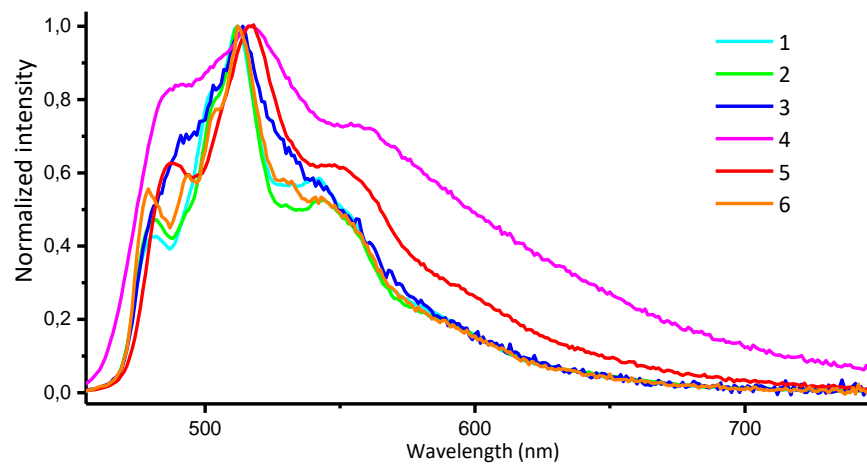


Рисунок 104. Спектры люминесценции комплексов 1-6 в твердой фазе, 25°C .

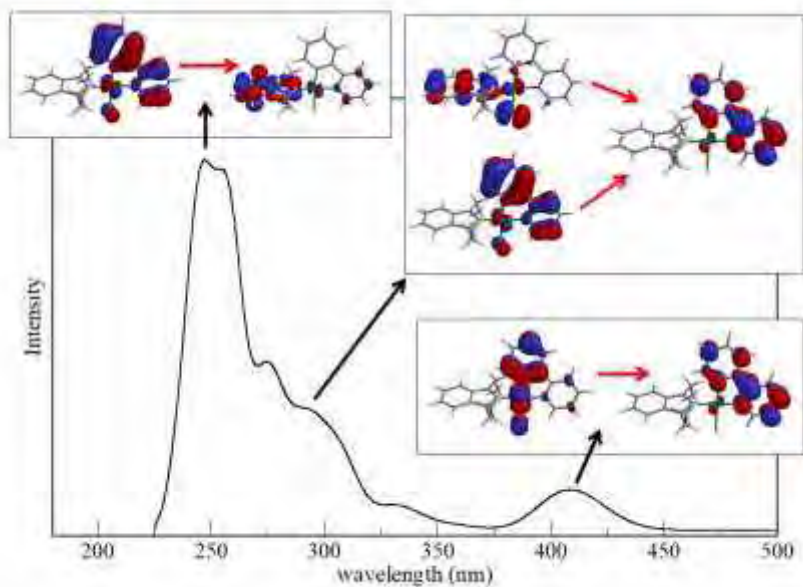


Рисунок 105. Рассчитанные методом TDDFT/SRSC спектры поглощения с орбиталями, иллюстрирующими основные переходы в комплексе 5.

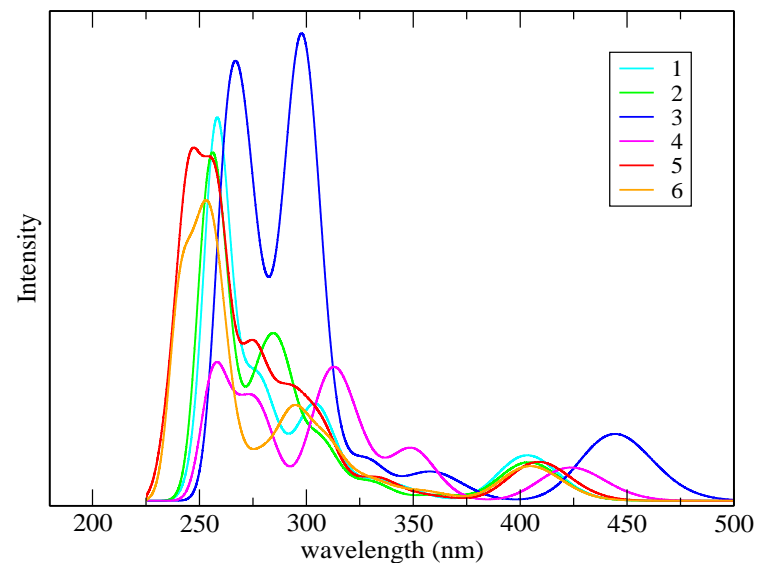


Рисунок 106. Рассчитанные методом TDDFT/SRSC спектры поглощения комплексов 1-6.

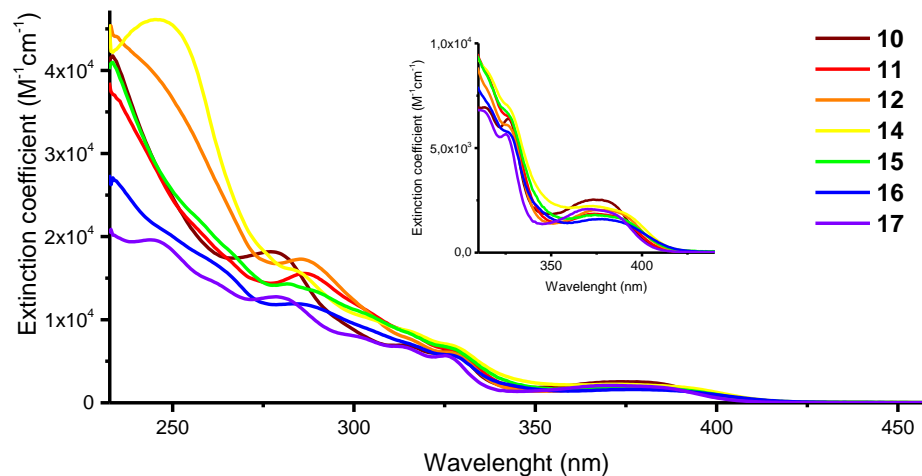


Рисунок 107. Спектры поглощения комплексов 10-12, 14-17 в CH_2Cl_2 , 25°C.

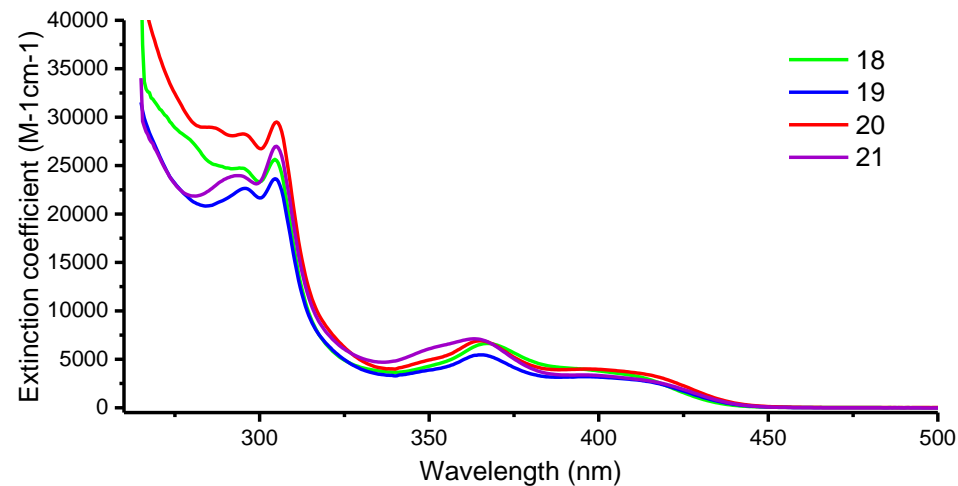


Рисунок 108. Спектры поглощения комплексов 18-22 в ДМСО, 25°C.

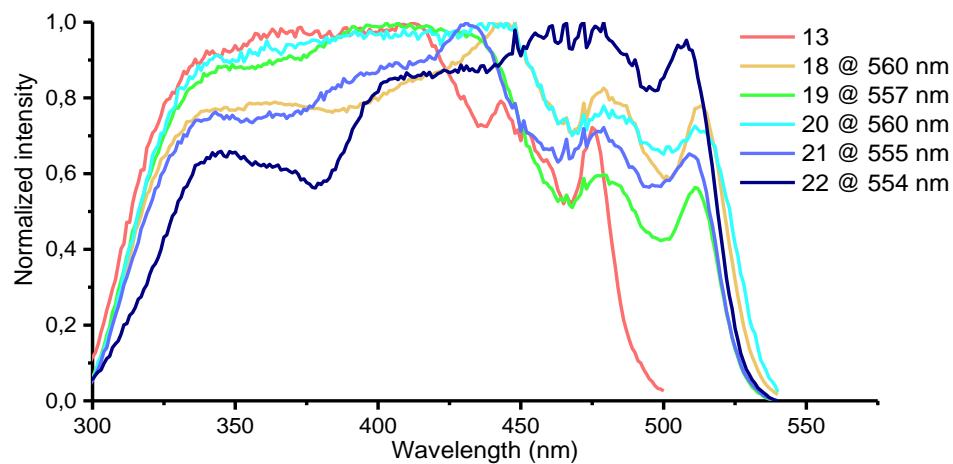


Рисунок 109. Спектры возбуждения комплексов 13, 18-22 в твердой фазе, 25°C.

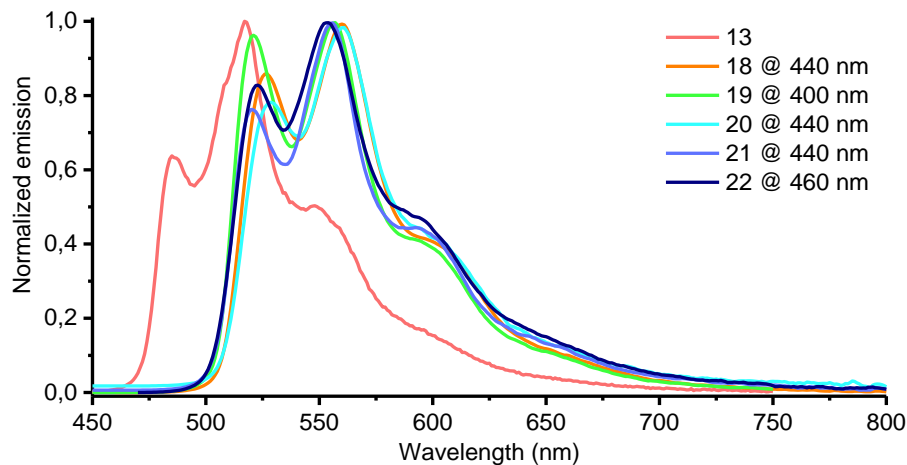


Рисунок 110. Спектры люминесценции комплексов 13, 18-22 в твердой фазе, 25°C.

Таблица 24. Фотофизические свойства комплексов 10–25, 13(Im), 18–24 в растворе (серый фон) и в твердой фазе (прозрачный фон), 298 К.

	$\lambda_{\text{погл}}^a$, нм($\epsilon \times 10^{-3}$, $M^{-1} \text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{возб}}$, нм	$\lambda_{\text{люом}}$, нм	$\lambda_{\text{возб}}$, нм	$\lambda_{\text{люом}}$, нм	$\tau_{\text{ср}}^d$, МКС	Φ	k_r^e , $10^4 \times \text{с}^{-1}$	k_{nr}^f , $10^4 \times \text{с}^{-1}$
10	277 (18.2), 300пл (8.2), 313 (6.9), 327пл (6.4), 375 (2.5)								
11	260пл (19.5), 286 (15.6), 305пл (11.4), 315пл (8.5), 328пл (6.3), 374 (1.9)								
12	245 (39.6), 285 (17.3), 305пл (10.5), 315пл (7.8), 327пл (6.0), 380 (2.0)								
13	278 (17), 285 (17), 314пл (7.9), 327пл (6.4), 380 (2.9) ^b			414, 443, 485, 510пл, 450пл, 475	517, 548, 600пл	0.9(44%), 0.2(56%)	0.028		
13(Im)	268 (18), 276 (18), 296пл (8.1), 316 (6.5), 327 (6.3), 362 (2.8) ^b			485, 514, 540	395, 428пл, 445, 477	8.5(83%), 1.1(17%)	0.135		
14	246 (46.1), 283пл (16.1), 305пл (10.0), 315пл (8.7), 327пл (6.9), 373 (2.2)								
15	246 (46.1), 283пл (16.1), 305пл (10.0), 315пл (8.7), 327пл (6.9), 373 (2.2)								
16	250пл (20.0), 260пл (17.2), 284пл (11.9), 315пл (7.1), 327пл (5.8), 376 (1.6)								
17	244 (19.6), 260пл (14.8), 278 (12.8), 300пл (8.1), 313пл (6.8), 325 (5.7), 370 (2.1)								
18	278пл (28), 287пл (25), 294 (25), 305 (26), 353пл (4.6), 367 (6.6), 395пл (4.0), 410пл (3.4) ^b			444, 513	479, 526, 560, 598пл, 650пл	17.15	0.14	0.8	5.01
19	295 (23), 305 (24), 349пл (3.8), 365 (5.5), 396 (3.2), 410пл (2.9) ^b			432, 511	480, 521, 557, 590пл, 650пл	5.15	0.14	2.7	16.7
20	285пл (29), 295 (28), 305 (30), 351пл (5.1), 365 (6.9), 398 (4.0), 410пл (3.6) ^b			446, 511	480, 529, 560, 598пл, 650пл	2.10	0.10	4.8	42.9
21	270пл (27), 294 (24), 305 (27), 352пл (6.3), 363.5 (7.1), 395 (3.4), 410пл (3.0) ^b			431, 510	479, 520, 555, 594, 644пл	1.98	0.08	4.0	46.6
22	269пл (20), 290пл (20), 297 (23), 307 (24), 349пл (6.9), 362 (9.6), 405 (2.1), 415пл (2.0) ^b			477, 508	523, 553, 592пл, 645пл	1.23	0.07	5.7	75.5
23	250пл (30), 284 (22), 315пл (10), 330пл (8), 420 (3)	256, 285, 330пл, 416	315пл, 547, 585, 635пл		560, 594	2.2	0.03	1.4	44
24	268 (37), 293 (32), 420 (4)	267, 293, 420	540, 574, 620пл		546, 585 ^g	2.59 ^g	0.035 ^g	1.35 ^g	37.3 ^g
25	255пл (26), 270 (25), 293пл (19), 366 (9), 445пл	255пл, 288, 358, 395пл, 425пл, 515	645						

^a — в дихлорметане, если не оговорено особо; ^b — в ДМСО; ^c $\lambda_{\text{возб}} = 440$ нм; погрешность измерения квантового выхода составляет $\pm 5\%$ (среднее от трех измерений); ^d среднее время жизни ($\tau_{\text{ср}} = (A_1\tau_1^2 + A_2\tau_2^2)/(A_1\tau_1 + A_2\tau_2)$) [208]; ^e — k_r рассчитана как $\Phi/\tau_{\text{ср}}$; ^f — k_{nr} рассчитана как $(1-\Phi)/\tau_{\text{ср}}$; ^g — взято из [208].

Таблица 25. Полосы поглощения фосфиновых комплексов и продуктов их взаимодействия с имидазолом, CH_2Cl_2 , 25 °С.

Комплекс	Поглощение комплекса, нм ($\epsilon \times 10^{-3}, \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	Поглощение (комплекс+Im) ^a , нм ($\epsilon \times 10^{-3}, \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
10	277 (18.2), 300пл (8.2), 313 (6.9), 327пл (6.4), 375 (2.5)	274 (15.6), 300пл (7.7), 315 (6.3), 327 (5.6), 359 (2.3)
11	260пл (19.5), 286 (15.6), 305пл (11.4), 315пл (8.5), 328пл (6.3), 374 (1.9)	250пл (28.1), 288пл (17.5), 274 (16.6), 300пл (11.4), 315 (5.8), 327 (5.2), 362 (2.1)
12	245 (39.6), 285 (17.3), 305пл (10.5), 315пл (7.8), 327пл (6.0), 380 (2.0)	253 (30.1), 303 (7.6), 316пл (6.5), 326 (6.2), 368 (1.5)
15	246 (46.1), 283пл (16.1), 305пл (10.0), 315пл (8.7), 327пл (6.9), 373 (2.2)	275пл (19.2), 285 (14.6), 300пл (7.1), 316 (6.2), 327 (5.9), 361 (2.3)
14	260пл (20.7), 282пл (14.3), 300пл (11.2), 315пл (8.6), 327пл (6.6), 375 (1.8)	273 (26.1), 280 (24.9), 300пл (14.3), 315 (10.7), 326 (9.1), 375 (3.7)
16	250пл (20.0), 260пл (17.2), 284пл (11.9), 315пл (7.1), 327пл (5.8), 376 (1.6)	258 (15.4), 270 (13.3), 280 (12.6), 300 (7.2), 315 (6.1), 326 (5.7), 361 (1.9)
17	244 (19.6), 260пл (14.8), 278 (12.8), 300пл (8.1), 313пл (6.8), 325 (5.7), 370 (2.1)	245пл (17.2), 270 (16.5), 274 (16.5), 300 (8.3), 314 (8.1), 325 (7.8), 365пл (2.1)

^a – поглощение измерено в присутствии избытка имидазола, который необходим для полного протекания реакции.

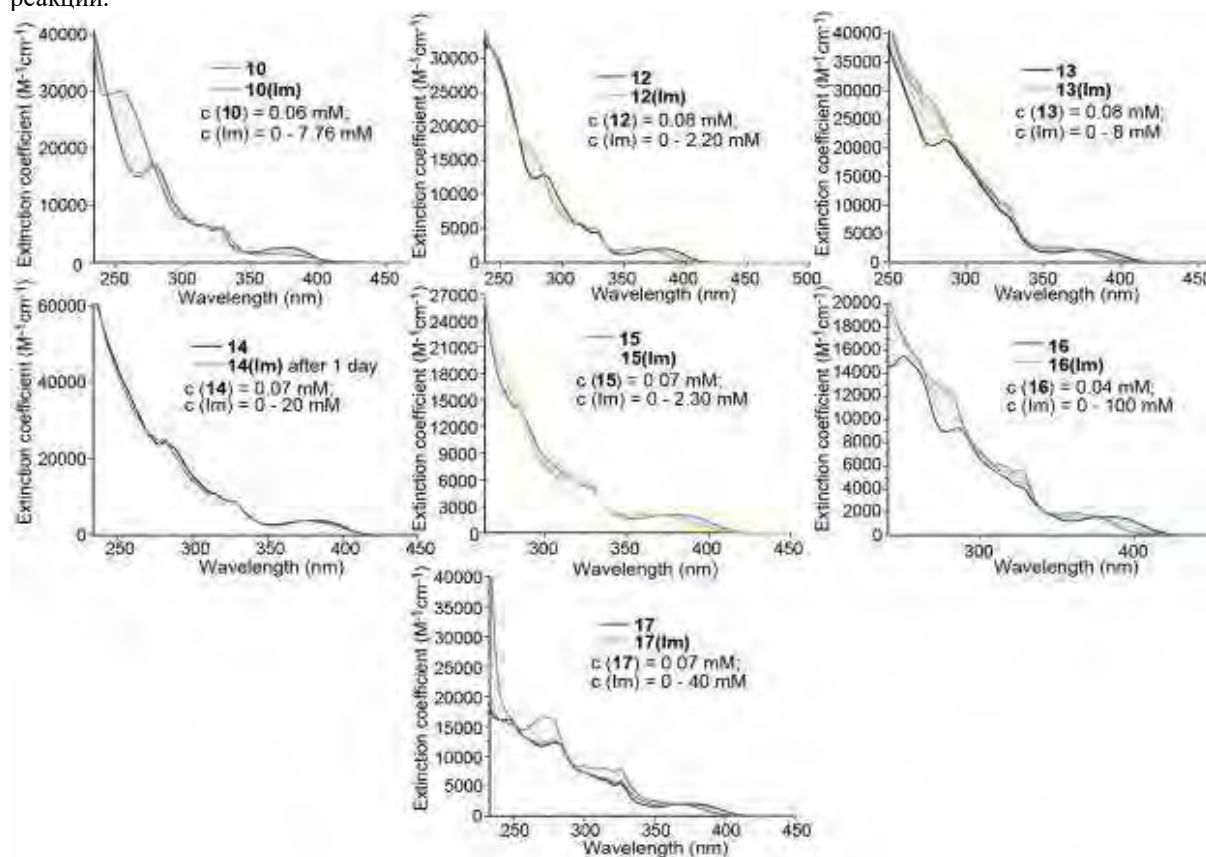


Рисунок 111. Изменение спектров поглощения комплексов 10, 12-17 при добавлении имидазола (Im), дихлорметан, 25°С.

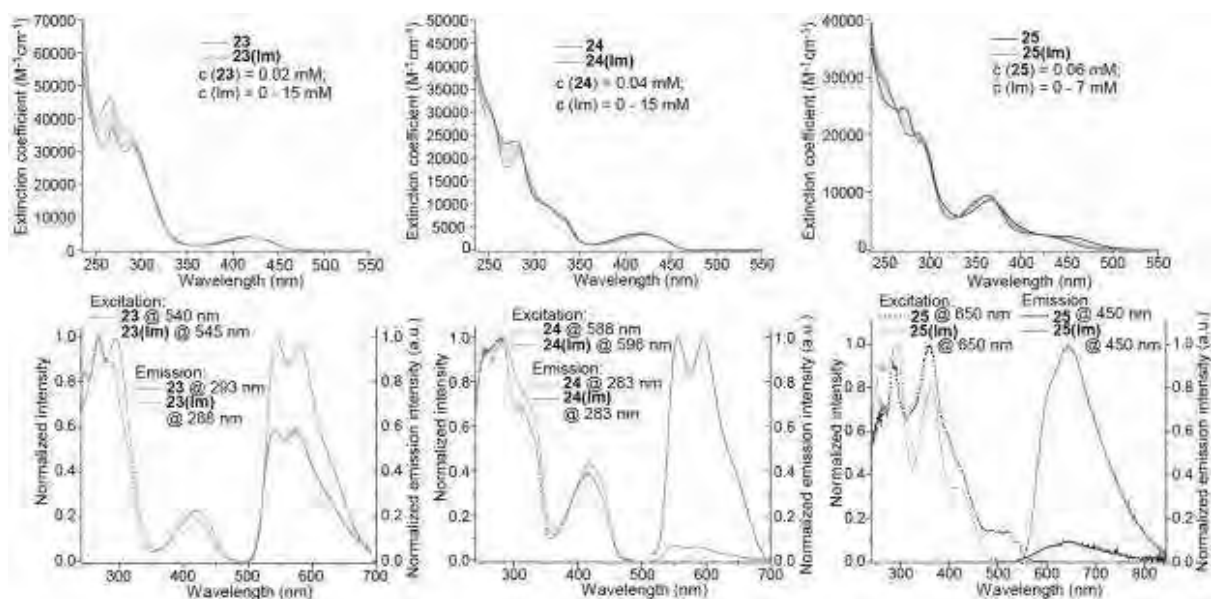


Рисунок 112. Спектры поглощения (сверху), и нормализованные спектры люминесценции и возбуждения (снизу) комплексов 23-25 и 23(Im)-25(Im) в аэрированном дихлорметане.

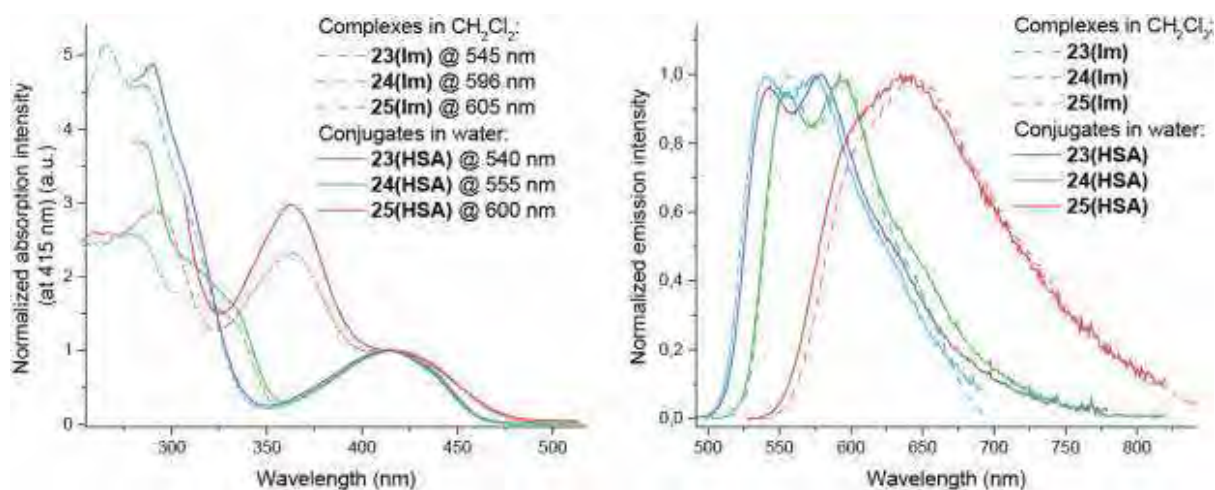


Рисунок 113. Сравнение спектров возбуждения (А) и эмиссии (В) комплексов с имидазолом 23-25(Im) в дихлорметане и конъюгатов с альбумином 23-25(HSA) в воде.

Таблица 26. Распределение доли (a,%) и времени жизни флуоресценции (τ) свободного (a_1) и связанного с белком (a_2) NAD(P)H в меченных и контрольных клетках.

	τ_{mean} , нс	a_1 , %	τ_{a_1} , нс	a_2 , %	τ_{a_2} , нс
Меченные клетки	1.72 ± 0.09	78.0 ± 4.1	0.62 ± 0.03	22.1 ± 1.1	2.8 ± 0.2
Контроль	1.68 ± 0.08	75.9 ± 3.6	0.61 ± 0.03	25.1 ± 1.2	2.8 ± 0.1

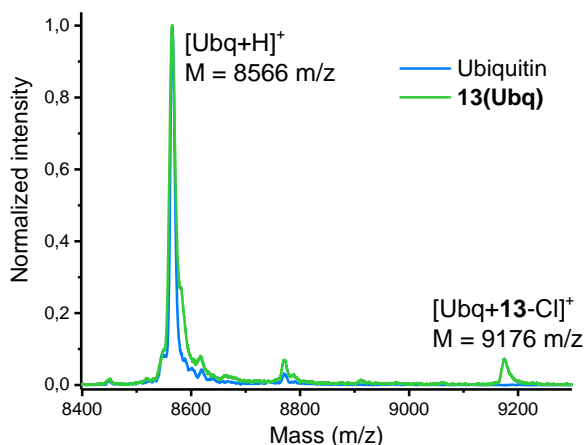


Рисунок 114. MALDI-TOF масс-спектр убиквитина (синий) и смеси убиквитина с комплексом 13 (зеленый).

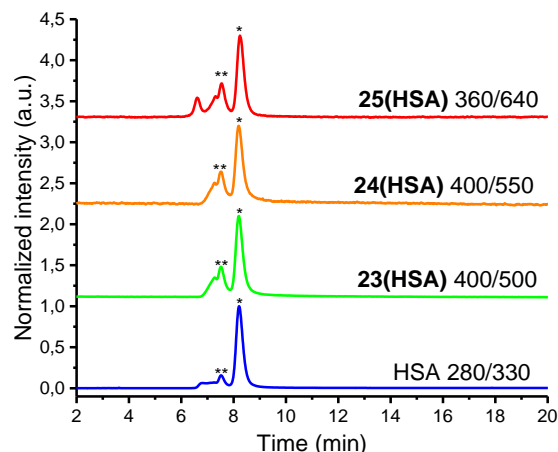


Рисунок 115. ГПХ чистого альбумина и конъюгатов, [комплекс]:[HSA] = 1:1; * – мономерный альбумин; ** – димер альбумина; контроль по эмиссии.

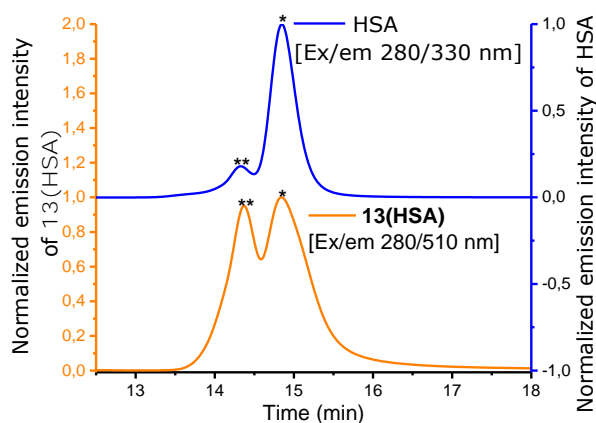


Рисунок 116. ГПХ чистого альбумина и 13(HSA), соотношение [13]:[HSA] = 1:1; * – мономерный альбумин; ** – димер альбумина; контроль по эмиссии.

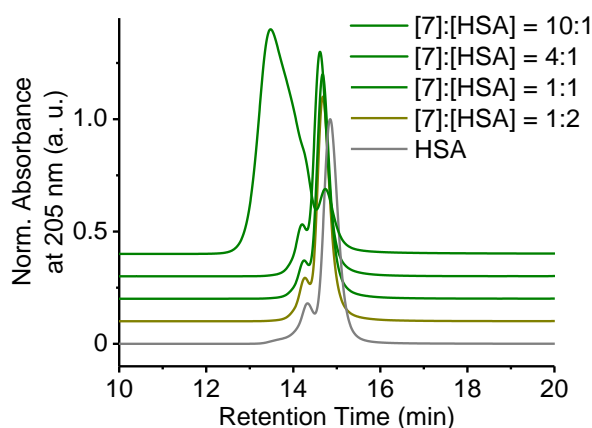


Рисунок 117. ГПХ чистого альбумина и 7(HSA), с различным соотношением [7]:[HSA]; контроль по поглощению на 205 нм.

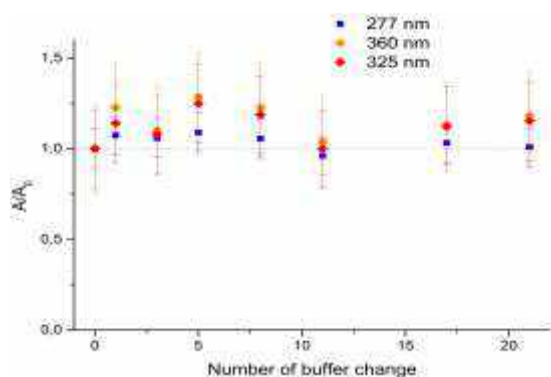


Рисунок 118. Относительное поглощение конъюгата 13(HSA) на 277, 360 и 325 нм в зависимости от числа смен внешнего раствора во время диализа.

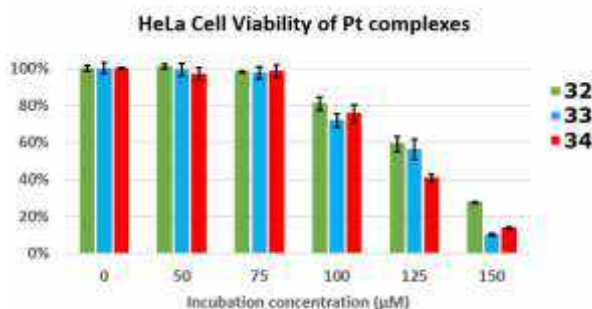


Рисунок 119. Исследование цитотоксичности комплексов 32-34 на клетках HeLa методом МТТ.

SAINT PETERSBURG STATE UNIVERSITY

Manuscript copyright

Anastasia I. Solomatina

**LUMINESCENT CYCLOMETALATED PLATINUM(II)
COMPLEXES FOR BIOIMAGING APPLICATIONS**

Dissertation is submitted for the degree
of Candidate of Chemical Sciences

02.00.01 – Inorganic Chemistry

Translation from Russian

Supervisor:
Professor, Doctor of Science
Sergey P. Tunik

Saint Petersburg

2020

Contents

Introduction	166
1. Literature review	173
1.1. Synthesis of cyclometalated Pt(II) compounds.....	176
1.2. Emission of Pt(II) complexes. Quantum yield and approaches to its improvement.....	178
1.3. Emission and excitation tuning of cyclometalated compounds	180
1.4. Application of platinum(II) complexes in bioimaging.....	190
2. Experimental section	201
2.1. Reagents and Equipment	201
2.2. Synthesis and characterization of the ligands and cyclometalated precursors	201
2.3. Synthesis and characterization of cyclometalated complexes with N-heterocyclic carbenes 1-7	203
2.4. Synthesis and characterization of cyclometalated complexes bearing diimine ligands 8 and 9	206
2.5. Synthesis and characterization of cyclometalated complexes bearing phosphine ligands 10-34	206
2.6. Interaction of phosphine complexes with imidazole containing molecules; synthesis and characterization of the conjugates.....	214
2.7. Photophysical measurements	215
2.8. X-ray diffraction analysis of the complexes and conjugate.....	216
2.9. <i>In vitro</i> cell experiments	216
3. Results and discussion	218
3.1. Synthesis of cyclometalated platinum(II) complexes	218
3.2. Photophysical properties of cyclometalated platinum(II) complexes	230
3.3. Synthesis, characterization, and photophysical properties of conjugates of the cyclometalated platinum(II) complexes with proteins	244
3.4. Application of the complexes and conjugates obtained in bioimaging.....	250
Conclusions	255
List of abbreviations	258
References	260
Supporting information	276

The author's contribution consists in:

- collection and analysis of literature data;
- participation in the goal-setting process;
- design and development of the synthesis of ligands, luminescent cyclometalated platinum(II) complexes, and protein conjugates;
- preparation, isolation, and purification of the compounds;
- preparation of samples for NMR studies, X-ray diffraction analysis, mass spectrometry, elemental analysis, photophysical and biological experiments;
- conducting X-ray diffraction experiments for 10 compounds;
- conducting photophysical studies in solution, except lifetime measurements in solution and the solid state;
- interpretation of the data of physicochemical analysis and photophysical data obtained;
- preparation of the experimental data for publication;
- contribution to the preparation of the corresponding manuscripts;
- preparation of presentations and conference reports on the topic of the dissertation.

Acknowledgements

I sincerely thank everyone who contributed to this work. I express special gratitude to Sergey P. Tunik for the general supervisorship at all stages and the opportunities provided for international and interdisciplinary collaboration, as well as the priceless experimental experience not only in synthetic chemistry, but also in photophysics, crystallography, biology, and many other fields. I thank my supervisors who directed the work at different stages: Dmitry V. Krupenya for initial assistance and invested knowledge and experience, Igor O. Koshevoy for new ideas and interesting projects, and Pavel S. Chelushkin for opening new meanings of the work at a critical moment.

I thank the entire Transition Metal Cluster Chemistry Group for encouragement, help, and family atmosphere, especially: Kristina S. Kisel, Julia R. Shakirova, Andrei A. Belyaev, Elena V. Grachova, Igor V. Solovyev, Ilya S. Kritchenkov, Alexandr A. Penny, Anastasia I. Gitlina, and Victoria V. Khistiaeva, as well as Svetlana A. Chapaykina and Kirill M. Kuznetsov for motivation for the completion of the dissertation writing.

I express my gratitude to my co-authors and colleagues who shared the happiness of working with platinum(II) compounds with me: Vasily V. Sivchik, Irina O. Alexandrova, Daniil D. Zhukovsky, Anna S. Melekhova, and Vadim A. Baigildin.

For priceless help and the equipment provided, I thank the Analytical Center of Nano and Biotechnologies of SPbSPU and St. Petersburg State University Research Park: Centre for Magnetic Resonance, Centre for Optical and Laser Materials Research, Centre for Chemical Analysis and Materials Research, Centre for Thermogravimetric and Calorimetric Research, Chromas, and X-ray Diffraction Centre. I express special gratitude to Alexey S. Melnikov, Ilya E. Kolesnikov, Vladislav V. Gurzhiy, Galina L. Starova, Alexander D. Misharev, and Olga A. Balabas.

For carrying out quantum-chemical calculations, I thank Vladimir V. Sizov and Antti J. Karttunen. For help in obtaining and interpreting the NMR spectra of the conjugates, I thank Ivan S. Podkorytov.

I express my gratitude to the scientific groups of prof. Pi-Tai Chou (National Taiwan University), especially to Shih-Hao Su and Cheng-Ham Wu, prof. Elena V. Zagainova (Research Institute of Biomedical Technologies, Nizhny Novgorod State Medical Academy), and prof. Elena R. Gaginskaya (Faculty of Biology, St. Petersburg State University), especially to Elena I. Koshel, for the bioimaging studies, as well as to the group of prof. Ilya B. Bezprozvanny (The University of Texas, Southwestern Medical Center) for X-ray diffraction analysis of the protein conjugate.

In conclusion, I thank my family for patience, love, and support.

Relation of this study to the other scientific programs, projects, and topics

The work was carried out at Institute of Chemistry, Saint Petersburg State University. The work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (№ 18-33-00954 and 13-03-12411), the Russian Science Foundation (№ 19-13-00132, 18-73-10021, and 16-43-03003), and St. Petersburg State University (№ 0.37.169.2014, 12.42.1271.2014, and 12.42.1007.2016).

INTRODUCTION

Topicality of the work

The interest to the luminescent organometallic complexes is permanently growing due to the need for bright luminescent compounds with specific properties for visualization of biological objects, i.e. for bioimaging [1–4]. These complexes demonstrate unique photophysical and chemical properties [4] and usually show emission from triplet excited state with a Stokes shift about 100–400 nm and the lifetime of the excited state in the microsecond domain [5]. The high Stokes shift allows separation of the dye emission from the excitation radiation and autofluorescence. Long lifetime of the excited state enables using time-resolved microscopy techniques such as time-gated microscopy and phosphorescence lifetime imaging microscopy (PLIM), which significantly improves the quality of the resulting image [6]. In addition, the properties of organometallic compounds can be relatively easy adjusted for a specific task. For example, the photophysical properties can be varied over a wide range by choosing the appropriate ligand environment, whereas, the physicochemical characteristics can be tuned up by introducing functional groups and vectors that provide directed localization of the compound in bio-systems [2]. All these properties distinguish organometallic dyes from the purely organic ones and make such emitters extremely promising for using as labels in luminescent microscopy [1]. Among all of the luminescent transition metal complexes used in bioimaging, iridium(III) and ruthenium(I) compounds are the most studied [7]. On the contrary, platinum(II) complexes have been much less investigated in this respect, which is apparently caused by the cytotoxicity of some platinum compounds [8]. However, the toxicity of platinum complexes is mainly determined by the ligand environment, thus, compounds that do not show any significant toxicity can be obtained using rational ligand design.

Biology and medicine provide many challenging tasks related to the investigation of the mechanisms of complex processes within both a single cell and tissues/organs of multicellular organisms, which requires the application of sensors that are selective for certain ions, molecules, cell compartments or parts of tissues [9]. The design of luminescent dyes that change their photophysical properties in the presence of the corresponding molecules or in a specific environment is highly important [10,11]. Such probes are studied and used in analytical chemistry and for selective visualization of certain parts of cells or tissues *in vivo* [12]. Currently, luminescent optical technologies are rapidly developing, which improves the sensitivity and resolution of luminescent microscopes. New visualization methods are being developed based not only on the emission wavelength and intensity variations but also on the parameters of kinetics of the excited

state relaxation, e.g. luminescence lifetime imaging microscopy (PLIM). Therefore, there is an urgent need for the compounds whose photophysical characteristics (energy, quantum yield, lifetime of the excited state) are sensitive to certain parameters, for example, the concentration of molecular oxygen or other components of the biological sample under study.

Thus, the development of synthetic methods for obtaining emissive compounds with predetermined physicochemical and photophysical properties for certain bioimaging tasks is an extremely promising area of modern organometallic chemistry.

The aim of the work is the design, preparation, and investigation of triplet emitters based on platinum(II) complexes with predetermined photophysical and physicochemical properties, for application in luminescent bioimaging and as sensors for the components of the intracellular environment.

To achieve the goal, the following tasks were formulated:

1. Design and synthesis of platinum(II) complexes, investigation of the influence of the ligand environment on the photophysical properties, and optimization the physicochemical characteristics of the target compounds;
2. Characterization of the composition and structure of the compounds obtained using various physicochemical methods: NMR spectroscopy, mass spectrometry, X-ray diffraction analysis;
3. Study of the photophysical properties of the compounds obtained: absorption, excitation, and emission spectra, lifetimes of the excited state and luminescence quantum yield. Elucidation of the emission sensitivity towards molecular oxygen in solution;
4. Bioimaging experiments *in vitro* on living cells for some of the compounds obtained.

Scientific novelty

In the present work, the influence of the ligand environment on photophysical properties of platinum(II) complexes was studied; fine-tuning of both the emission and physicochemical properties of the complexes was carried out to make them suitable for bioimaging applications.

The selective interaction of cyclometalated platinum complexes with imidazole-containing molecules, which is accompanied by the appearance or increase in emission intensity, was investigated. It was shown that this reaction is highly promising for selective conjugation of cyclometalated platinum(II) complexes with histidine-containing proteins and synthesis of covalent luminescent conjugates.

Additionally, the compounds obtained were successfully tested in luminescent microscopy and phosphorescent lifetime imaging microscopy (PLIM) experiments.

Practical significance

In the present study, the first steps have been taken to apply the water-soluble platinum complexes and conjugates with human serum albumin (HSA) obtained into practical luminescent bioimaging. The experiments were carried out on the living HeLa cells using luminescent confocal microscopy [13] and PLIM [14–16]. In some cases, the study of molecular oxygen intracellular concentration was performed [13,15].

The area of application of oxygen sensors based on the platinum complexes and conjugates obtained is extremely wide; they can be used not only for cellular bioimaging but also for *in vivo* experiments on tissues and organs. The luminescent probes can be applied in tumor tissue mapping, studying their dynamic and growth, as well as in light-guided-surgery.

The selective conjugation reaction of the phosphine platinum complexes with imidazole-containing molecules forms a basis for further application of these compounds:

- 1) as selective sensors for histidine-containing molecules;
- 2) for regioselective binding to bioactive molecules: proteins, enzymes, and peptides;
- 3) as sensitive oxygen sensors with specific photophysical properties.

Thus, the studies performed are important not only for fundamental science but also for practical application.

Key points to be defended:

1. Cyclometalated platinum(II) compounds of general structure $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{LL}']$ with specific physicochemical and photophysical properties and suitable for a defined bioimaging task can be obtained by independent variation of the molecular fragments responsible for the corresponding properties and functions. For example, photophysical properties were adjusted by changing the structure of the cyclometalated $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ -ligand, whereas the variation of L and L' structures allowed fine-tuning of physicochemical properties and obtaining of water-soluble complexes.

2. Luminescence of cyclometalated platinum complexes with diimine ligands $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{N}^{\wedge}\text{N})]^+$ is determined by the charge transfer between ligands, whereas, in complexes containing N-heterocyclic carbenes and phosphines, the excited state localizes exclusively on the cyclometalated moiety.

3. In the solid state, the intermolecular non-covalent π - π interactions of the cyclometalated fragments of the platinum(II) complexes obtained lead to an increase in the quantum yield and luminescence lifetime.

4. Cyclometalated platinum(II) complexes bearing tertiary phosphine and chloride ligands with a general structural motif $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ interact with imidazole and imidazole-containing compounds replacing the chloride ligand. Unlike the chloride complexes, the resulting products are emissive in solution due to a decrease in the probability of nonradiative decay through MLCT and dd^* excited states. Electronic and steric properties of the phosphines affect the outcome of the substitution reaction and its rate, whereas the structure of the cyclometalated ligand is innocent in this respect.

5. The methodology elaborated for the selective conjugation of luminescent cyclometalated platinum(II) complexes $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ with imidazole-containing proteins allows obtaining water-soluble and biocompatible compounds with desired photophysical properties.

Main results:

1. Thirty-four cyclometalated platinum(II) complexes were synthesized. The compounds can be classified into four series with the following structural motifs:

$[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}(\text{Hal})]$, where

(1) $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ — 2-phenylpyridine or 7,8-benzoquinoline, L — N-heterocyclic carbene, Hal — chloride, bromide ions or acetylides (seven compounds);

(2) $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ — 2-phenylpyridine, 2-(benzofuran-3-yl) pyridine, 2-(benzothiophen-3-yl) pyridine, 2-dibenzothiénylpyridine and methyl 2-phenylquinoline-4-carboxylate, L — tertiary phosphine, Hal — chloride ion (sixteen compounds);

$[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}^{\wedge}\text{L}]^+$, where

(3) $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ — 2-dibenzothiénylpyridine, LL — diimine ligands (two complexes),

(4) $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ — 2-phenylpyridine, 2-(benzofuran-3-yl) pyridine, 2-(benzothiophen-3-yl) pyridine and methyl 2-phenylquinoline-4-carboxylate, $\text{L}^{\wedge}\text{L}$ — diphosphine ligands based on 1,2-bis(diphenylphosphino) benzene (nine complexes).

2. The reaction of the phosphine-chloride platinum complexes $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ with imidazole (Im) was studied, the effect of the phosphines and cyclometalated ligands on this reaction was investigated. A series of imidazole-containing platinum complexes $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{PPh}_3)(\text{Im})]^+$ were obtained and fully characterized.

3. Six covalent conjugates of platinum complexes with proteins were obtained using two methods. The first one consists in the classical conjugation reaction of activated succinimide

ester group with protein amino groups. The second one is based on the selective interaction of the phosphine-chloride complexes with imidazole function of histidine, which was found and studied in this work.

4. The complexes and conjugates synthesized were characterized by a full range of physicochemical methods. The complexes were characterized by using ^1H and ^{31}P NMR-spectroscopy, electrospray ionization (ESI) mass spectrometry, and elemental analysis. The conjugates were characterized by mass spectrometry with matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI), protein aggregation state was determined by gel permeation chromatography using absorption and emission monitoring. The solid-state structures of twenty-six complexes and one ubiquitin conjugate were determined by X-ray diffraction analysis.

5. The photophysical properties of the complexes in the solid state and solution and the conjugates in solution were studied in detail: electronic absorption, excitation, and emission spectra were obtained, the lifetimes of the excited state, quantum yields of emission were measured, and the emission sensitivity to the molecular oxygen was evaluated. The nature of the excited state was elucidated using the computational results and analysis of the literature data.

6. The most promising complexes and conjugates were tested as bioimaging labels and molecular oxygen sensors on live HeLa cells.

Work structure

The dissertation consists of Introduction, Literature review, Experimental part, Results and discussion, Conclusions, References list, and Supporting information. Section "Literature review" describes synthetic methods for the preparation of cyclometalated platinum(II) compounds suitable for bioimaging applications and the main approaches to obtain highly efficient emitters with predetermined photophysical characteristics. In addition, the application of the complexes as probes for bioimaging is described. The "Experimental section" describes the synthesis of complexes and conjugates, spectral data, details of photophysical experiments, X-ray diffraction analysis, and other experimental information. Synthesis and structural characterization of the compounds obtained, detailed description and analysis of their photophysical properties, and application of the compounds obtained in luminescent bioimaging are presented and discussed in the section "Results and discussion". All figures, tables, and compounds are numbered sequentially.

Work approbation

The results of the dissertation were reported and discussed at the International conferences "Science and Progress – 2012" (St. Petersburg, 2012), "Science and Progress – 2013"

(St. Petersburg, 2013), "Science and Progress – 2015" (St. Petersburg, November 09 – 13, 2015), "Science and Progress – 2017" (St. Petersburg, October 17 – 21, 2017), "Science and Progress - 2018" (St. Petersburg, November 12 – 14, 2018), VI Russian Conference of Young Scientists, Graduate Students and Students with international participation of Mendeleev-2012 (St. Petersburg, 2012), VII Russian Conference of young scientists, graduate students and students with international participation in chemistry and nanomaterials "Mendeleev-2013" (St. Petersburg, 2013), VIII Russian Conference of young scientists with international participation on chemistry "Mendeleev-2014" (St. Petersburg, April 1 – 4, 2014), X International Conference of Young Scientists in Chemistry "Mendeleev-2017" and II school-conference "Directional design of substances with desired properties" (April 4 – 7, 2017, St. Petersburg), the 2nd ADFLIM school-conference (St. Petersburg, July 26 – 28, 2017), Scientific Conference of grant holders of the RSF "Fundamental chemical research of the XXI century" (November 20 – 24, 2016, Moscow), 20th EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry (St. Andrews, UK, Jun 30 – July 4, 2013), 22nd International Symposium on Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds, ISPPCC 2017 (Oxford, UK, July 9 – 14, 2017).

Publications

The main results and ideas of the thesis were reported in 21 publications, 6 of which are articles in journals indexed in the scientometric databases WoS and Scopus, and 15 are the conferences abstracts.

1. **A.I. Solomatina**, D. V. Krupenya, V. V. Gurzhiy, I. Zlatkin, A. P. Pushkarev, M. N. Bochkarev, N. A. Besley, E. Bichoutskaia, S. P. Tunik; "Cyclometallated platinum(II) complexes containing NHC ligands; synthesis, characterization, photophysics and their application as emitters in OLEDs"; Dalton Trans., 2015, 44, pp 7152-7162; DOI: 10.1039/C4DT03106G.
2. **Anastasia I. Solomatina**, Irina O. Aleksandrova, Antti J. Karttunen, Sergey P. Tunik, Igor O. Koshevoy; "Dibenzothiophene-platinated complexes: probing the effect of ancillary ligands on the photophysical performance"; Dalton Trans., 2017, 46, pp 3895-3905; DOI: 10.1039/C7DT00349H.
3. **Anastasia I. Solomatina**, Pavel S. Chelushkin, Dmitrii V. Krupenya, Ivan S. Podkorytov, Tatiana O. Artamonova, Vladimir V. Sizov, Alexei S Melnikov, Vladislav V. Gurzhiy, Elena I. Koshel, Vladislav Shcheslavskiy, and Sergey P Tunik; "Coordination to Imidazole Ring Switches On Phosphorescence of Platinum Cyclometalated Complexes: The Route to Selective Labeling of Peptides and Proteins via Histidine Residues"; Bioconjugate Chem., 2017, 28 (2), pp 426–437; DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00598.

4. **Anastasia I. Solomatina**, Shih-Hao Su, Maria M. Lukina, Varvara V. Dudenkova, Vladislav I. Shcheslavskiy, Cheng-Ham Wu, Pavel S. Chelushkin, Pi-Tai Chou, Igor O. Koshevoy, Sergey P. Tunik, Water-Soluble Cyclometalated Platinum(II) and Iridium(III) Complexes: Synthesis, Tuning of the Photophysical Properties, and in vitro and in vivo Phosphorescence Lifetime Imaging, *RSC Adv.*, 2018, 8, 17224-17236; DOI: 10.1039/C8RA02742K.
5. **Anastasia I. Solomatina**, Vadim A. Baigildin, Daniil D. Zhukovsky, Dmitrii V. Krupenya, Elena I. Koshel, Vladislav I. Shcheslavskiy, Sergey P. Tunik, Pavel S. Chelushkin, How to avoid protein aggregation to improve cellular uptake of albumin-based conjugates: towards the rational design of cell-penetrable phosphorescent probes, *Colloid and Polymer Science*, 2019, 297, pp 325-337, DOI: 10.1007/s00396-018-4412-x.
6. **Anastasia I. Solomatina**, Pavel S. Chelushkin, Tatiana O. Abakumova, Vladimir A. Zhemkov, Mee-Whi Kim, Ilya Bezprozvanny, Vladislav V. Gurzhiy, Alexey S. Melnikov, Yuri A. Anufrikov, Igor O. Koshevoy, Shih-Hao Su, Pi-Tai Chou, Sergey P. Tunik, Reactions of Cyclometalated Platinum(II) [Pt(N[^]C)(PR₃)Cl] Complexes with Imidazole and Imidazole-Containing Biomolecules: Fine Tuning of Reactivity and Photophysical Properties via Ligand Design, *Inorg. Chem.*, 2019, 58 (1), pp 204–217, DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b02204.

1. LITERATURE REVIEW

Luminescence is a powerful and promising tool for biomedical research [17–19]. Compounds emitting light in the visible region are widely used in different fields: bioimaging [19–21], fluorescence-guided surgery [22–24], luminescent microscopy [25], and analysis [26–28].

There are a number of requirements for a luminescent bioimaging probe [3,4,6,7]:

- 1) high emission quantum yield;
- 2) emission and excitation within a certain wavelength range defined by the task;
- 3) high extinction coefficient leading to an efficient population of the emissive excited state;
- 4) chemical stability under physiological conditions;
- 5) high photostability, i.e. stability to photobleaching during imaging experiments;
- 6) low cytotoxicity;
- 7) solubility in water/physiological media;
- 8) cell-permeability, i.e. ability to internalize through the cell membrane;
- 9) selectivity to certain cell/tissue compartments or opportunity to conjugate the probe with vectors using active functional groups.

The requirements listed above can be divided into three groups: (a) requirements for photophysical properties, (b) requirements for chemical properties, and (c) requirements for biocompatibility. The chemical and biological properties are determined by the design of the molecular structure of the probe or by the composition of nanoparticles/conjugates. The photophysical parameters of luminescent compounds stem from a specific task and depend both on the properties of objects under study and on the equipment used. Biological samples — cells and tissues — commonly display autofluorescence in the short-wavelength range (300–450 nm) [29,30]. For microscopic applications, therefore, luminescent dyes should possess longer excitation and emission wavelength than the autofluorescence and high quantum yield. This allows to separate the probe emission from excitation and autofluorescence bands and makes possible to obtain high-resolved bioimaging. To visualize cell monolayers, the excitation wavelength usually should be higher than 400 nm, and the emission wavelength should be above 500 nm. For studies of tissues and multicellular organisms, the scattering and absorption of tissue components should be taken into account. Figure 1 shows the absorption spectra of the main tissue components (blood, lipids, melatonin, and water) in the visible and near-infrared regions [29]. The optimal visualization range at 600–900 nm is so-called “first near-infrared window”. It is limited by strong absorption of hemoglobin up to 600 nm and by absorption of lipids and water above 900 nm. Hence, highly efficient red and near-infrared phosphors are needed for deep imaging of tissues [1].

The above considerations clearly indicate that it is highly important to develop approaches for fine-tuning of the photophysical properties of luminescent labels for each bioimaging task.

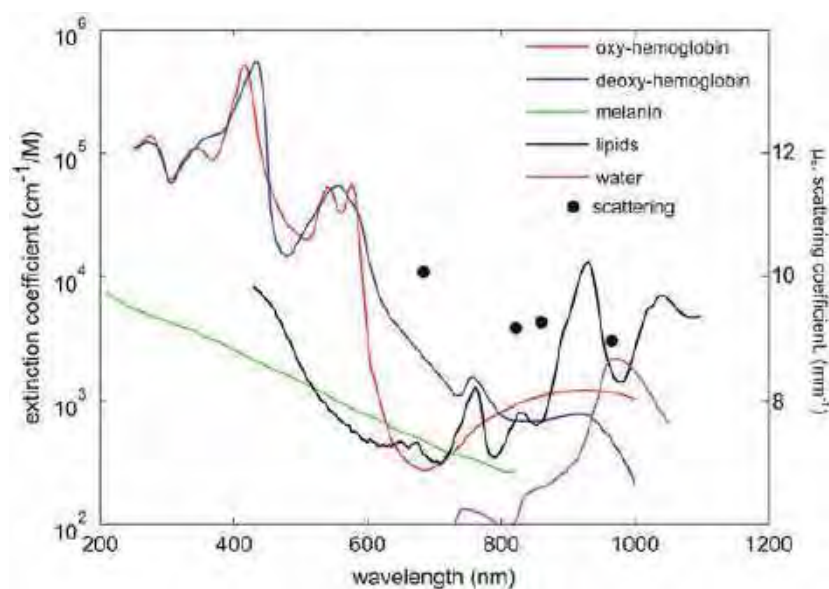


Figure 1. Optical properties of common tissue components. The wavelength-dependent extinction coefficient ϵ is plotted for common tissue chromophores (left axis) and the scattering coefficient μ_s of neural tissue (right axis) is shown for four values measured from cortical tissue; from [29].

Among the huge variety of luminescent compounds, phosphorescent transition metal complexes (TMCs) stand out due to their unique characteristics, such as large Stokes shift, long emission lifetime, and easy-tunable photophysical properties [6,31]. For TMCs, the formally spin-forbidden intersystem crossing is usually achieved through the spin-orbit coupling, which results in a triplet long-lived emission. Nowadays, Ir(III) and Ru(II) complexes are the most widely studied for bioimaging applications [32]. Pt(II) compounds, however, are sufficiently less exploited due to the high cytotoxicity of some complexes [8,33,34]. The well-known cytostatics, Cisplatin and Oxaliplatin, are widely used in cancer therapy [8]. These compounds are labile towards ligand exchange. They bind and crosslink DNA nitrogenous bases, which leads to cell death. Nevertheless, platinum compounds can be stable in the physiological environment and display no significant toxicity. This requires a rational design of the ligand structure using chelate and multidentate ligands, which ensures the complexes stability and low reactivity to biomolecules.

Due to high emission quantum yields and long lifetimes of the excited state, Pt(II) complexes are extremely promising for bioimaging applications [5,35]. Their photophysical properties are usually determined by the ligand structure as described in detail in Section 1.2. There are main ligand types, which are commonly used to obtain luminescent platinum(II) complexes: acetylides [36–41]; di- [42–48] and tri-imine [5,49–54] ligands; porphyrins [55,56]; salens [57,58] and their analogues [59–61]; cyclometalating ligands [62,63]. These ligands can also be used in

combination with each other and with other ligands, such as β -diketones [64], aryls [65,66], thiols [67], phosphines [68,69], nitriles [70], isonitriles [71,72], halides [5], etc. Figure 2 shows the main types of platinum(II) complexes and typical intervals of their emission. Thus, the rich platinum coordination chemistry makes possible to obtain compounds that are emissive in the entire range of the visible and near-infrared spectrum. The most variable photophysics is, however, observed for cyclometalated platinum complexes.

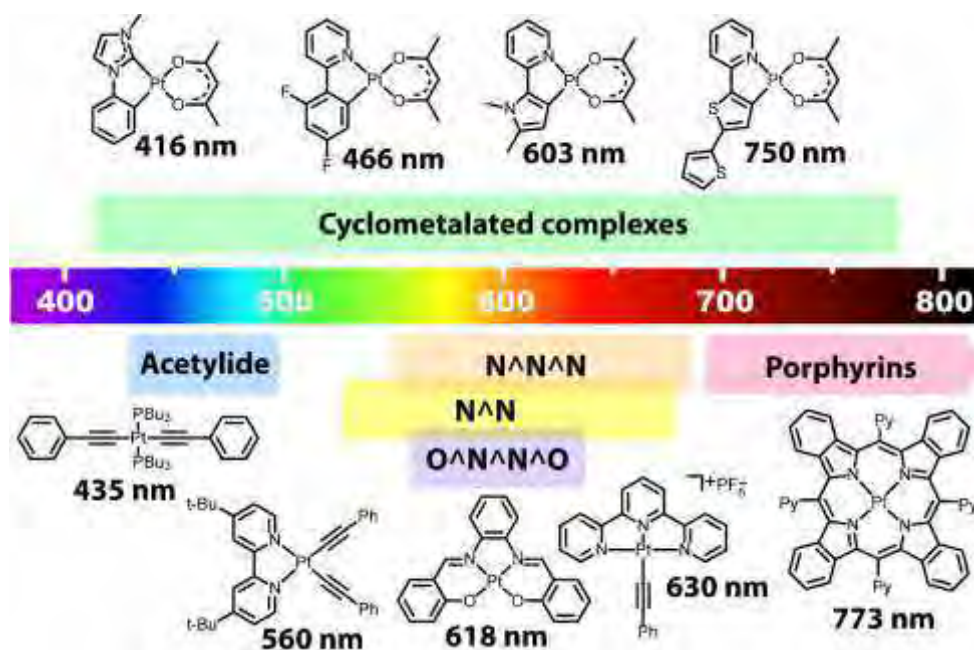


Figure 2. Emission wavelengths of different platinum(II) complexes.

Cyclometalated complexes are the compounds containing a metallacycle with a carbon atom coordinated to the metal [5]. Due to the strong σ -donor properties of the metalated carbon, such complexes often possess bright triplet emission. The structure and photophysical properties of these compounds can be relatively easily varied by introducing the corresponding substituents into the cyclometalated ligand [73]. The chelate nature of the ligand stabilizes the compound towards the ligand exchange under physiological conditions. In addition to the cyclometalated ligand the metal ion can be decorated by the ligands carrying necessary functional groups. Thus, the photophysical, chemical, and physicochemical properties of such compounds can be independently and relatively easily modified. Therefore, it was cyclometalated complexes that were chosen as the target compounds in the present work.

The development of luminescent dyes based on TMCs for bioimaging requires a thoughtful ligand design. The platinum luminescent complexes containing extended aromatic ligands are usually highly hydrophobic, thus, water-insolubility is their key drawback. For *in vivo* bioimaging, it is critically important to develop approaches to the synthesis of water-soluble compounds. For example, hydrophilic groups or active functions that are able to bind with

hydrophilic vectors can be introduced in the ligand structure. Additionally, it is worth noting that cell structural features should be taken into account. For example, probes have to display a certain hydrophobicity for successful internalization through a cell phospholipid bilayer [32].

The literature review will further provide: a detailed description of synthetic approaches to cyclometalated platinum(II) compounds, methods for tuning up their photophysical properties, and ways for application of these compounds in bioimaging.

1.1. Synthesis of cyclometalated Pt(II) compounds

A cyclometalated compound is a complex containing a metallacycle with metal-carbon σ -bond in the structure [74]. The cyclometalation reaction, formation of the cyclometalated compound, was discovered and widely studied in the early 60s of the 20th century [75,76]. This is the simplest and most convenient method for the activation of chemically inert C-H bonds and preparation of compounds containing a metal-carbon bond.

The cyclometalation reaction can be divided into two stages. At the first stage, a donor heteroatom (E) coordinates to the metal replacing a labile ligand (L) (Figure 3) [77].

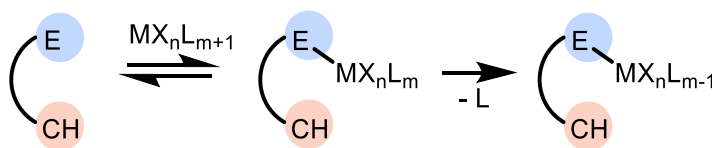


Figure 3. Coordination of the heteroatom (E) to the metal and replacing of the labile ligand (L).

The second stage is an intramolecular activation of the C-H bond. Theoretically, for platinum(II), three reaction mechanisms are possible (Figure 4) [77]: (1) electrophilic attack of a carbon atom with the formation of an aryl cation, (2) agostic electrophilic interaction of a metal with a C-H bond, and (3) oxidative addition of a metal to carbon with the population of the antibonding σ^* orbital of C-H bond and formal transfer of an electronic pair from the metal to a ligand. The mechanism of the reaction depends strongly on the cyclometalating ligand. For cyclometalation of aromatic moieties the first and second mechanisms can be realized. Whereas, oxidative addition occurs in the case of an electron-saturated metal and prevails for the C_{alkyl} -H bond activation.

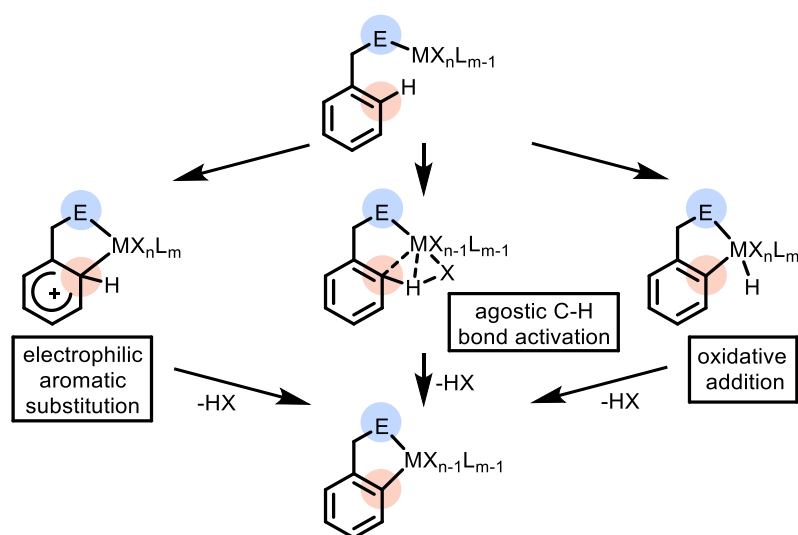


Figure 4. Three mechanisms for the activation of the C-H bond in the cyclometalation reaction.

Basic approaches to cyclometalation should be reviewed. The choice of a synthetic method depends on a starting platinum precursor and a cyclometalating ligand. Potassium tetrachloroplatinate(II) often acts as a starting compound. A classic method for the synthesis of Pt(II) cyclometalated complexes is the boiling of K_2PtCl_4 with a cyclometalating compound in glacial acetic acid for 24–48 hours (Figure 5, a) [78,79]. The reaction yield depends on the ligand and varies from 5 to 90%. Acetic acid acts both as a solvent and as a ligand (acetate anion) that stabilizes intermediate compounds [77,80].

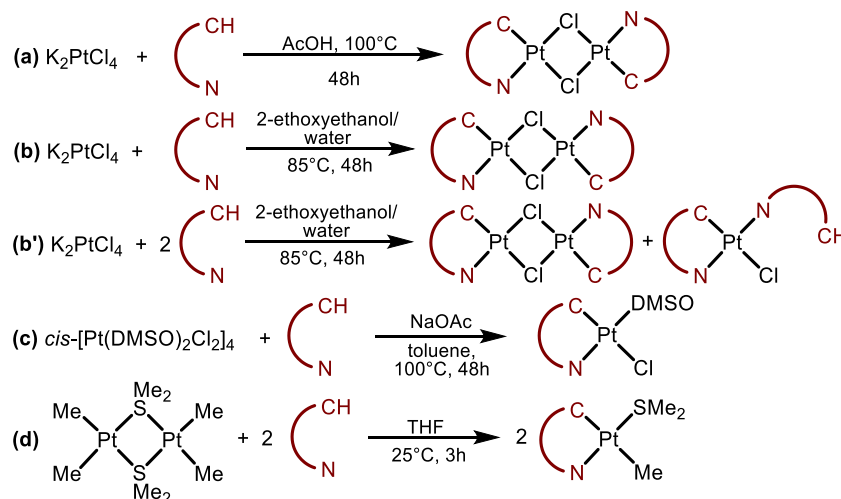


Figure 5. Cyclometalation reactions.

The literature also describes the reaction of K_2PtCl_4 and HC^N -ligand in a 2-ethoxyethanol/water mixture, The reaction is carried out at 80°C for 48 hours and gives the same binuclear complex with chlorine atoms in the bridging position $[(N^C)Pt(\mu-Cl)]_2$ (Figure 5, b) [81,82]. If 2-phenylpyridine acts as N^CH -ligand, the yields, according to various sources, varies from 60 to 95%. This method is also traditionally used for the iridium(III) cyclometalation

reactions. Depending on the amount of N[^]CH, both the bridging dimeric complex (Figure 5, b) [83] and a derivative with an additional N-coordinated ligand (Figure 4, b') [84] can be obtained.

When bulky and weakly reactive N[^]CH substrates are used, the procedures described above may not work. In this case, other platinum precursors containing easy-leaving ligands should be chosen, for example, cis-[PtCl₂DMSO₂] or [(PtMe₂)₂(SMe₂)₂] can be used (Figure 5, c and d). The former reacts under heating in toluene in the presence of a base (Figure 5, c) [85,86]. The latter reacts with N[^]CH substrates under ambient conditions in high yields, due to the irreversible methane formation (Figure 5, d) [87]. However, due to the complexity of the methyl precursor synthesis [88], the second approach is relatively rare used.

1.2. Emission of Pt(II) complexes. Quantum yield and approaches to its improvement

According to the conventional definition, the quantum yield of the excited state (Φ) is the relationship between the numbers of emitted (N_{em}) and absorbed (N_{abs}) photons. This value can also be determined as a relationship between the radiative (k_r) and non-radiative (k_{nr}) decay constants.

$$\Phi = \frac{N_{em}}{N_{abs}} = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}}$$

Thus, high quantum yield can be achieved through the decreasing the non-radiative decay rate and increasing the radiative decay rate. The approaches to the design of highly efficient Pt(II) emitters are based on the fundamental features of the metal ion, which are described below.

Unlike d⁶ Ru(II) and Ir(III) ions, which usually form octahedral complexes, Pt(II) adopts square-planar geometry [5]. According to the crystal field theory, this geometry stabilizes the d⁸ electron configuration of Pt(II) and causes energy splitting of the degenerate d-orbitals to give a decrease in d_{z²} energy, while d_{x²-y²} become strongly antibonding (Figure 6, A, right). Thus, the population of d_{x²-y²} promotes elongation of Pt-ligands bonds and leads to non-radiative decay of metal-centered (d-d*) excited state to the ground state at the intersection of the potential energy surfaces (Figure 6, B, crossing point a) [5]. This is a typical scenario for the complexes with simple inorganic ligands, for example [PtCl₄]²⁻ and [Pt(NH₃)₄]²⁺, which are non-emissive in solution. If aromatic ligands are introduced in the platinum coordination sphere, ligand centered (IL, π-π*) or charge transfer (MLCT, d-π*) emissive states can be achieved [89,90]. However, even in this case, at room temperature, the non-radiative relaxation can take place through a thermally activated transition to the metal-centered state, if ΔE ≤ kT (through crossing points b and a, figure 6, B).

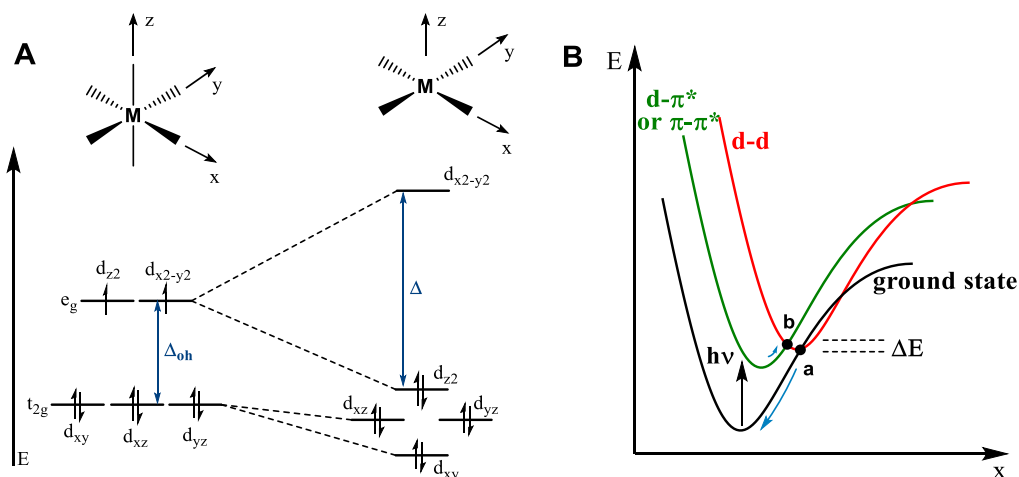


Figure 6. Left – d-orbitals splitting in square-planar geometry [91]; right – potential energy diagrams representing ground (black), metal-centered (red), and MLCT or IL state (green) [5].

If strong σ -donors act as ligands, the energy of $d_{x^2-y^2}$ antibonding orbital rises, which increases $\Delta E(dd^*)$ and makes the metal-centered transition energetically inaccessible. Simultaneously d_{z^2} becomes the highest occupied molecular orbital (HOMO) because of the four-like part of this orbital in the XY plane [91]. Strong π -acceptors withdraw electron density from the metal ion decreasing the energy of occupied d-orbitals and thus increasing $\Delta E(dd^*)$. Therefore, according to the concept described above, strong σ -donor and π -acceptor ligands (or strong field ligands in terms of ligand field theory) are preferable for the synthesis of highly efficient luminescent platinum compounds. For example, complexes **R1** [Pt(bpy)Cl₂] and **R3** [Pt(tpy)Cl] are non-emissive in solution due to the fast deactivation of MLCT excited state through low-lying d-d* state [5]. Whereas, the introduction of strong σ -donor ligands pushes d-d* excited state up and allows obtaining emissive compounds, e.g. **R2** ($\Phi_{em} = 0.50$) [45] and **R4** ($\Phi_{em} = 0.60$) [90] (figure 7).

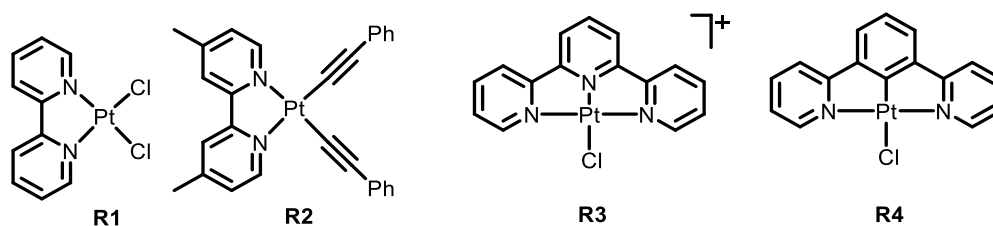


Figure 7. Structures of the complexes R1-R4.

This “strong-field ligand” approach, however, is not sufficient for the successful design of bright emitters [92]. As an evidence of the lack of this approach two examples can be considered: **R5** (Figure 4), an isomer of **R4**, is weakly emissive in solution at RT ($\Phi_{em} = 0.025$), and **R6** bearing three strong-field ligands is non-emissive in solution at RT [92]. There are different ways to explain this unexpectedly weak emission of **R5** and **R6** compared to **R4**. According to the first one, the rigid geometry of the tridentate ligand leads to an extension of the Pt-C bond in the

case of **R5** compared to **R4**. This reduces the efficiency of the spin-orbit coupling and increases the contribution of the metal orbitals to the excited state, which reduces the radiative relaxation constant [89,90]. The second point of view suggests that the emission efficiency of **R5** and **R6** reduces due to significant structural distortions upon transition from the ground (S_0) to the excited (T_1) state [92]. DFT/TDDFT computational study revealed the degeneracy of the higher occupied d-orbitals, which causes these distortions and consequently increases the nonradiative relaxation constant k_{nr} . Thus, not only the type of ligands and their electronic properties should be considered, but also the geometry of the target complex and features of its excited states.

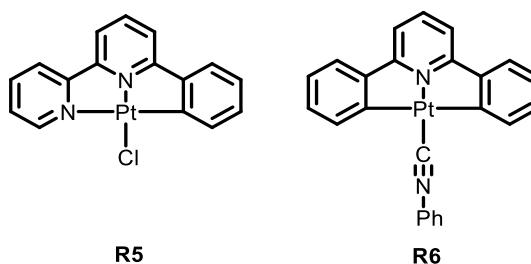


Figure 8. Structures of complexes R5 and R6.

Summing up, the luminescence of Pt(II) complexes usually has triplet 3LLCT or 3IL nature with a small contribution of metal orbitals 3MLCT . Despite there are some strategies to achieve high QY, for example using strong-field cyclometalated ligands, a “one-size-fits-all” approach does not exist. Only using careful analysis of previously described analogues together with computational studies for each particular case, one can predict the emission efficiency of complexes *a priori*.

1.3. Emission and excitation tuning of cyclometalated compounds

Among the variety of platinum(II) compounds, the cyclometalated compounds, complexes containing metal-carbon bond that involved in a five- or six-membered ring, are the most promising [93,94]. Owing to the strong σ -donating aromatic C-atom, the cyclometalated ligands are the strong field ones, and their complexes often display effective emission [5,35]. The emission and excitation energies of such complexes can be varied over the entire range of the visible spectrum and in the near-infrared region [95].

Four, the coordination number of platinum(II), dictates possible structural options for cyclometalated complexes. The cyclometalated ligands can be bi-, tri- or tetradentate (Figure 9). In their structure, they contain either one or several coordinated aromatic carbon atoms (Figure 9, X, Y, Z or their combinations denote an aromatic carbon atom). Auxiliary ligands (Figure 9, Z, L) can be either mono- (Figure 9, A, C) or bidentate (B) and have a different nature.

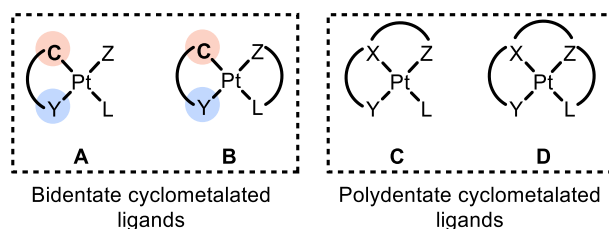


Figure 9. Schematic coordination motifs of Pt(II) complexes. Adapted from [63].

As was described in Section 1.2, the photophysical properties of cyclometalated complexes depend strongly on the cyclometalated and auxiliary ligands. The radiative excited state can (a) localize predominantly on the cyclometalated ligand (^3IL), (b) involve the orbitals of auxiliary ligands ($^3\text{LLCT}$), and (c) have some impact of metal orbitals ($^3\text{MLCT}$). In the first and third cases, the orbitals of auxiliary ligands are not involved in the emission process. Thus, the photophysical properties can be mainly adjusted by variation of the cyclometalated ligand structure. Whereas in the second case, the influence of auxiliary ligands should be taken into account.

The influence of the cyclometalated ligand on the photophysical properties can be interpreted on the basis of the literature data for the well-studied type of cyclometalated compounds — β -diketonates complexes $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{O}^{\wedge}\text{O})]$, where $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ is a cyclometalated ligand, and $\text{O}^{\wedge}\text{O}$ is a β -diketonate. DFT calculations showed [64] that such compounds have a mixed $^3\text{MLCT}/^3\text{LLCT}[\pi-\pi^*]$ excited state (Figure 10), in which the HOMO localizes on β -diketonate, metal, and C- the ring of the cyclometalated fragment, while the LUMO mainly localizes at the N-ring of the $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ -ligand.

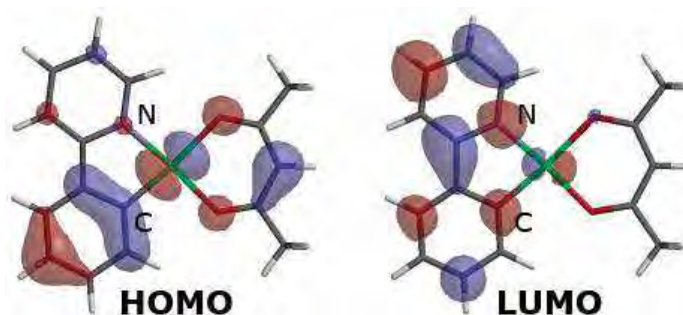


Figure 10. Density functional theory calculation (DFT) of HOMO (left) and LUMO (right) for R7 [64].

The experimental data (Figure 11, Table 1) demonstrate that the introduction of acceptor substituents into the C-ring (**R8-R10**) [64], as well as donor substituents into the N-ring (**R12**) of the cyclometalated ligand, leads to a blue shift in the excitation and emission bands. It is caused by a decrease of the HOMO energy in the first case and an increase of the LUMO energy in the second case, respectively. Replacing the pyridine ring with a strong σ -donor such as pyrazole (**R21**) or N-heterocyclic carbene (**R24**) leads to a growth of the LUMO energy. Thus, the HOMO-LUMO gap increases and the absorption and luminescence bands of the compounds shift to the

blue region [96–98]. The introduction of donor groups in the C-ring (**R12**) and acceptor substituents in the N-ring (**R16**) has the opposite effect on the boundary orbitals energy and decreases the excitation and emission energies. In addition, the expansion of the aromatic π -system (**R15**, **R17–R20**) as well as the introduction of polarizable heteroatoms such as oxygen and sulfur (**R14**, **R15**, **R17**, and **R18**) in the ligand structure reduces the LUMO energy and leads to a red shift of the excitation and emission bands [64,99].

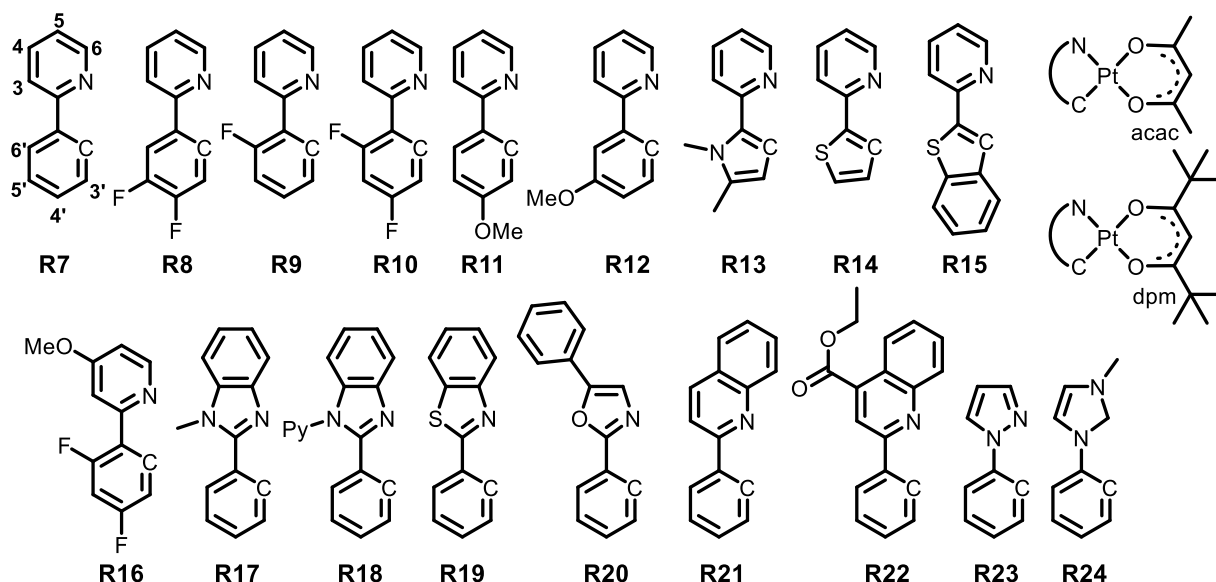


Figure 11. Structures of complexes R7-R18 with different cyclometalating ligands.

Table 1. Photophysical properties of Pt7-Pt24: long-wavelength absorption maxima λ_{abs} , emission maxima λ_{em} , quantum yields Φ , and excited state lifetimes τ [64,96–99].

Complex	λ_{abs} , nm	λ_{em} , nm	Φ , %	τ , μs	Solvent/conditions	Ref.
R7 acac	386, 410sh	486 (480)	15	2.6 (9.0)	CH_2Cl_2 , RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R7 dpm	381, 406, 430sh	(477)	-	(8.9)	hexane, RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R8 acac	361, 400sh	484 (476)	22	3.0 (10.5)	CH_2Cl_2 , RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R9 dpm	363, 381, 410	476 (468)	6 (7.2)	<1	hexane, RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R10 dpm/acac	358, 373, 394/ 321, 359, 390sh	466 (458)	2	<1 (8.1/9.1)	hexane/ CH_2Cl_2 , RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R11 dpm	370, 398, 419	490 (480)	20	7.4 (13.9)	hexane, RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R12 dpm	384, 426, 450	(525)	-	(13.3)	hexane, RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R13 dpm	370, 460, 487	603 (580)	2	7.14 (16.1)	hexane, RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R14 acac	460, 487	(550)	-	(20.4)	CH_2Cl_2 , RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R15 acac	414, 440	(600)	-	(11.3)	CH_2Cl_2 , RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R16 dpm	306, 349, 367	(438)	-	(7.0)	hexane, RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R17 acac	312, 360, 400	487, 523	10	5.84	CH_2Cl_2 , RT	[97]
R18 acac	313, 360, 401	494, 527	14	6.65	CH_2Cl_2 , RT	[97]
R19 dpm	379, 401, 443	(530)	-	(7.7)	hexane, RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R20 dpm	363, 386, 409	(538)	-	(6.8)	hexane, RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R21 dpm	359, 422, 455	(555)	-	(10.3)	hexane, RT (2-MeTHF, 77 K)	[64]
R22 acac	300, 363, 427	639	-	0.331	in CHCl_3 , RT	[99]
R23 dpm	262, 320, 345	438 (416)	1.5	(8.3)	CH_2Cl_2 , RT (2-MeTHF, 77 K)	[96]
R24 acac	320*	416, 441, 464	7	-	2% PMMA	[98]

* — excitation maximum.

It should be emphasized that the position of substituents in the cyclometalated ligand significantly affects the boundary orbitals energy. For example, introduction of the methoxy group in the fourth position of the C-ring does not influence on the luminescence energy (**R11**). In the fifth position, however, it leads to a significant red shift of the emission band (**R12**, Figure 11 and Table 1). The DFT computational results show that the carbon in 5'-position is strongly involved in the HOMO, while the carbons in 4'- and 6'-positions are located in the nodes of electron density and thus do not have an impact on the boundary orbitals (Figure 10). Consequently, the introduction of an electron-donor group exactly in the fifth position increases the energy of the HOMO, which reduces the excitation and emission energies.

The effect of auxiliary ligands should also be taken into account. For example, complexes with picolinic acid or other N[^]O ligands usually possess a high-efficient structured emission in solution, e.g. compound **R25** has green emission and high quantum yield of 21% (Figure 12, Table 2) [100]. According to the DTF computational results, the excited state has mixed ³LLCT/³MLCT/³IL-character where the HOMO is localized on the platinum ion, oxygen atoms of the picolinic acid, and phenyl moiety of the N[^]C ligand, while the LUMO is originated from both pyridine rings of O[^]N-ligand and N[^]C-ligand [101].

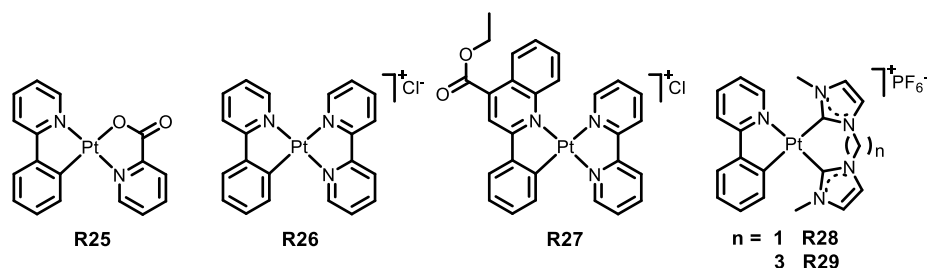


Figure 12. Structures of complexes R25-R29 with different auxiliary ligands.

Table 2. Photophysical properties of Pt25-Pt29: long-wavelength absorption maxima λ_{abs} , luminescence maxima λ_{em} , quantum yields Φ , and excited state lifetimes τ .

Complex	λ_{abs} , nm	λ_{em} , nm	Φ , %	τ , μs	Solvent/conditions	Ref.
R25	263, 355, 410	493, 524 (485, 523, 633)	21	0.45 (1.8)	CH ₂ Cl ₂ , RT (77 K)	[100]
R26	314, 368	490, 521	6	2.173	DMF, RT	[102,103]
R27	368, 395, 448	630	-	0.155	MeCN, RT	[99]
R28	231, 331, 365	488, 520, 550sh	5	1.4	CH ₂ Cl ₂ , RT	[104]
R29	230, 325, 360	477, 510, 539	53	27	CH ₂ Cl ₂ , RT	[104]

Bipyridines may also be used as auxiliary ligands. This type of complexes is usually weak-luminescent in solution at room temperature with red shifted non-structured broad emission band (**R26-R27**, Figure 12, Table 2) [99,102,103]. The computational results for **R27** show a mixed character of the radiative excited state involving both ligands and the metal ³LLCT[$\pi(\text{C}^{\wedge}\text{N})-\pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{N})$]³IL($\text{C}^{\wedge}\text{N}$)³MLCT (Figure 13) [99].

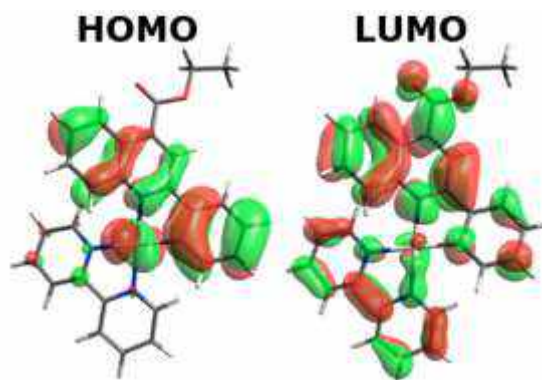


Figure 13. Frontier molecular orbitals (HOMO and LUMO) in the lowest-energy optical transitions for Pt(II) complex R27 [99].

N-heterocyclic carbenes were also reported as auxiliary ligands (**R28** and **R29**, figure 12) [104]. These compounds possess structured emission at ~520 nm. Remarkably, the quantum yield in solution is highly dependent on the length of the spacer between two NHC-moieties, it is only 5% in the case of methylene spacer and 53% for the complex with propylene spacer. DFT calculations show that, unlike diimine ligands, N-heterocyclic carbenes have an extremely low impact on the triplet excited state. The emission of the complexes bearing NHC is attributed to the mixed ${}^3\text{IL}[\pi(\text{phenyl})-\pi^*(\text{pyridine})]/{}^3\text{MLCT}$ state. Similar to NHC-ligand, phosphines as ancillary ligands were proved to be innocent in the excited state [65,68,105] and do not affect the emission and excitation energies.

The development of the aromatic system of the cyclometalated ligand allows obtaining new types of π -conjugated tridentate ligands and the corresponding complexes: $\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N}$, $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N}$, and $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C}$, some of which were partially described in the previous section. It is believed that the rigid structure of such ligands prevents non-radiative vibrational relaxation, which leads to luminescence efficiency enhancement of the complexes [5]. Some compounds indeed possess highly efficient luminescence [106], however, this approach is non-universal. $\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N}$ complexes (**R4**, **R30-R35**, Figure 14, Table 3) have the highest luminescence efficiency in solution [90,106,107]. The tridentate ligand geometry leads to an abnormally short Pt-C bond and an effective spin-orbit interaction, which increases the probability of triplet luminescence [5]. The chloride complexes have intraligand excited state ${}^3\text{IL}$ ($\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N}$) [92]. For this type of complexes, the same approaches to the photophysical properties tuning as for $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ complexes are applicable. Electron-withdrawing substituents in the N-ring (**R34**) and electron-donating groups in the C-ring (**R30**, **R31**), as well as the extension π -systems [53], lead to a red shift of the excitation and luminescence bands. The opposite changes in the ligand structure lead to a blue shift of the excitation and emission bands (**R32**, **R33**, Figure 14, and Table 3).

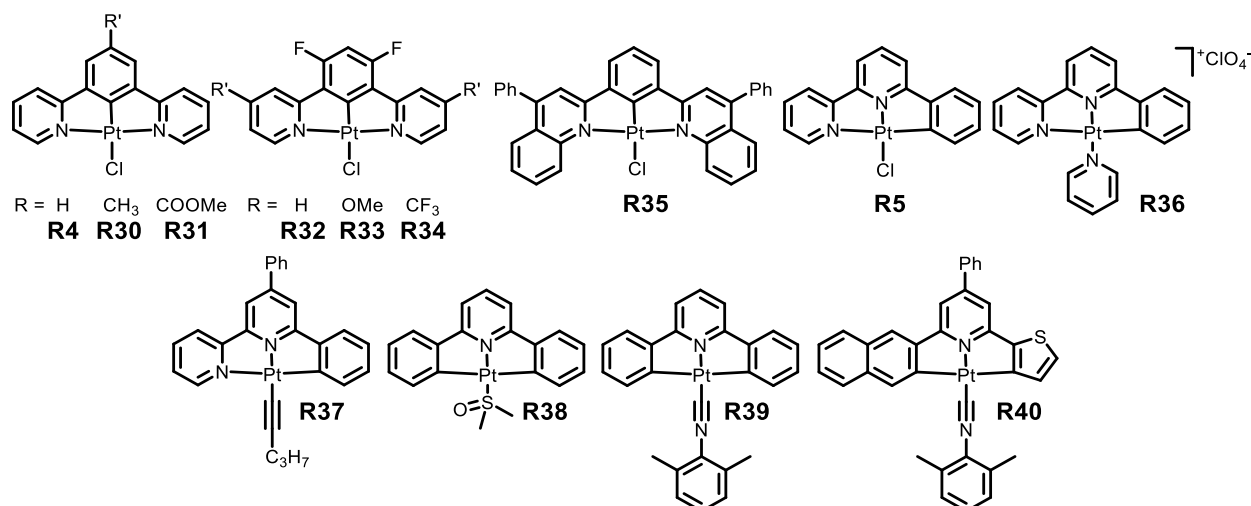


Figure 14. Structures of complexes **R4**, **R5**, **R30-R40** with different tridentate cyclometalated ligands.

Table 3. Photophysical properties of **R4**, **R5**, **R30-R40**: long-wavelength absorption maxima λ_{abs} , luminescence maxima λ_{em} , quantum yields Φ , and excited state lifetimes τ .

Complex	λ_{abs} , nm	λ_{em} , nm	Φ , %	τ , μs	Solvent/conditions	Ref.
R4	380, 401, 454w, 485w	491, 524, 562	60 (4)	7.2 (0.5)	CH ₂ Cl ₂ , RT, degassed (aerated)	[5]
R30	381, 412, 460w, 495w	505, 539, 578	68 (2.4)	7.8 (0.3)	CH ₂ Cl ₂ , RT, degassed (aerated)	[5]
R31	380, 397, 446w, 478w	481, 513	58 (6.7)	8.0 (0.6)	CH ₂ Cl ₂ , RT, degassed (aerated)	[5]
R32	334, 360, 374, 437w, 467w	472, 503, 535	85 (9)	7.9 (0.7)	CH ₂ Cl ₂ , RT	[107]
R33	290, 380	453	60	4.7	CH ₂ Cl ₂ , RT	[108]
R34	349, 383, 453w, 485w	496, 528	59 (21)	4.8 (1.7)	CH ₂ Cl ₂ , RT	[107]
R35	333, 353, 434	603	14	2.8	CH ₂ Cl ₂ , RT	[53]
R5	360, 430, 510w	565	2.5	0.51	CH ₂ Cl ₂ , RT	[109]
R36	340, 355	494	5	0.18	ACN, RT	[110]
R37	340, 370, 430, 455	589	2.5	0.102	ACN, RT	[111]
R38	334, 346, 420w	508, 545, 584	-	21	CH ₂ Cl ₂ , RT (2-MeTHF, 77K)	[112]
R39	350, 410w, 440w, 514w	518	-	8.4	acetonitrile, RT (methanol/ethanol 1:5 (v/v), 77 K)	[113]
R40	365, 404, 472w	589	26	15.8	degassed CH ₂ Cl ₂ , RT	[114]

N^NC-complexes based on 6-phenyl-2,2'-bipyridine display weak or moderate luminescence and a short lifetime of the excited state. It is usually attributed to a decrease in the spin-orbit coupling due to the elongation of the carbon-metal bond in tridentate coordination [5]. The chloride complex **R5** displays moderate emission in solution with maximum at 565 nm, which is slightly red shifted compared to **R4** [109]. It is noteworthy that the introduction of substituents (-Ph, -PhOMe, -PhCl) in the 4th position of the middle pyridine ring has almost no effect on the emission energy: the emission maxima vary between 562 and 568 nm [109]. The chloride ligand can be replaced by pyridine, which leads to a hypsochromic shift of the emission (**R36**) [110], or

by acetylide, which demonstrates a slight bathochromic shift (**R37**) [111]. The excited state is determined by the auxiliary ligand: the chloride complexes have a ligand-centered excited state ^3IL with a small contribution of metal orbitals [115], while the complexes with acetylides possess solvatochromism, which indirectly indicates a charge transfer between the ligands, $^3\text{LLCT}$ [111].

Platinum complexes bearing $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C}$ are much less studied. Even though such ligands are strong field ones, their complexes usually do not emissive in solution. This phenomenon is accounted for a strong distortion of the complex structure in the excited state [92]. For example, complex **R38** with 2,6-diphenylpyridine and DMSO [112] and its isocyanide analogue **R39** [113] are emissive in the solid state and frozen solution only (Table 3). The substitution of the phenyl ring by thiophene results in the emissive **R40** [114] (Figure 14). According to the computational results, such compounds possess ^3IL emitting excited state, localized mainly on the cyclometalated ligand, with a small admixture of the $^3\text{MLCT}$ state [92,114].

Bis-cyclometalated complexes, for example $[\text{Pt}(\text{phpy})_2]$ **R41** (Figure 15), are proposed to be highly luminescent because of two strong-field C^- coordinated species. In the literature, however, the photophysical properties of **R41** only in glassy solution at 77 K were reported [116] (Table 4). The cognate compound with thiophenpyridine **R42** possesses high-efficient orange emission in acetonitrile at RT [116,117]. This complex displays structured emission attributed to ^3IL [$\pi(\text{C-ring})-\pi^*(\text{pyridine})$] excited state with an admixture of $^3\text{MLCT}$ [117]. It is worth noting that in chlorinated organic solvents, such as CH_2Cl_2 and CHCl_3 , these compounds easily undergo a photooxidative addition reaction with the formation of $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})_2(\text{Cl})(\text{R})]$, where ($\text{R} = \text{CH}_2\text{Cl}$ or CHCl_2) [118].

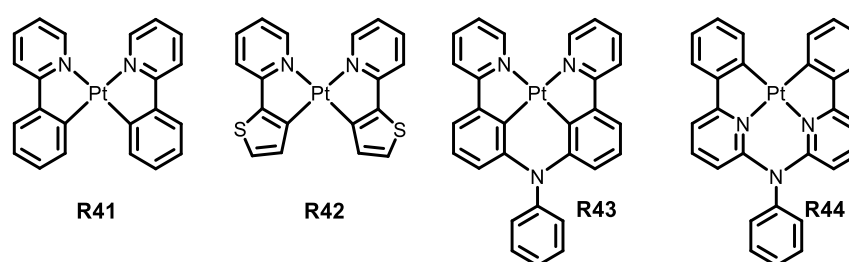


Figure 15. Structures of complexes R41-R44.

Table 4. Photophysical properties of R41-R44: long-wavelength absorption maxima λ_{abs} , luminescence maxima λ_{em} , quantum yields Φ , and excited state lifetimes τ .

Complex	λ_{abs} , nm	λ_{em} , nm	Φ , %	τ , μs	Solvent/conditions	Ref.
R41	291, 402	(491)	-	(4.0)	MeCN, RT (77 K)	[116]
R42	303, 418	578 (570)	30	2.2 (12)	MeCN, RT (77 K)	[116]
R43	338, 409, 507	613 (594, 637)	14/<1	7.6	2-MeTHF, RT degassed/aerated (77 K)	[119]
R44	342, 384, 407	512, 548 (501, 539)	74/3	7.6	2-MeTHF, RT degassed/aerated (77 K)	[119]

The stabilization of the platinum complexes towards photooxidative addition was achieved by using conjugated cyclometalated ligands, as shown in Figure 15 [119]. Compounds **R43** and **R44** demonstrate bright emission in solution at ambient temperature with quantum yields up to 74%. Structured emission bands of these compounds are red-shifted compared to the complex **R41**; the change is stronger for **R43**, which is caused by the electron-donating amino group introduced in the N[^]C-ligands. Emission excited state was attributed to a ³LC state with a ³MLCT admixture [119]. The HOMO orbitals are localized primarily at C-ring while N-ring is predominantly involved in the LUMO (Figure 16).

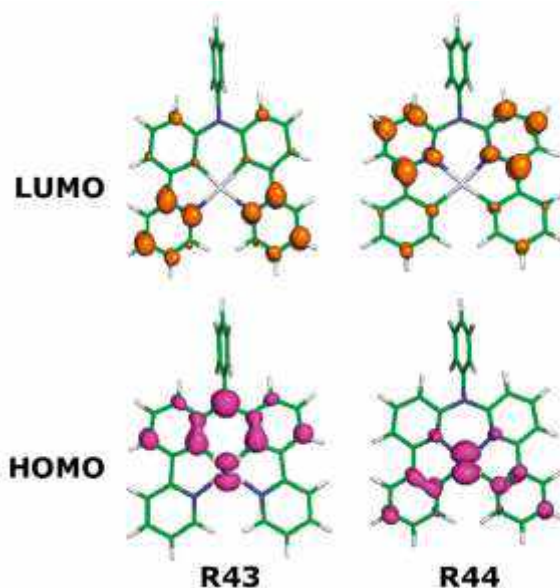


Figure 16. Frontier molecular orbitals (HOMO and LUMO) in the lowest-energy optical transitions for Pt(II) complex **R43** and **R44** [119].

The ligands described above, e.g. acetylides, N-heterocyclic carbenes, aromatic nitrogen heterocycles, phenols, can be combined with cyclometalating motif giving a wide range of luminescent complexes. Some examples of effective Pt(II) emitters are worth noting, **R45-R51** [120–126]. These compounds are highly emissive with quantum yields up to 90% in dichloromethane at ambient conditions (Figure 17, Table 5). The compounds possess a ³IL emission character with a small admixture of ³MLCT (Figure 17). HOMO usually involves cyclometalated phenyl rings and other anionic species and LUMO localizes at N-coordinated heterocycles.

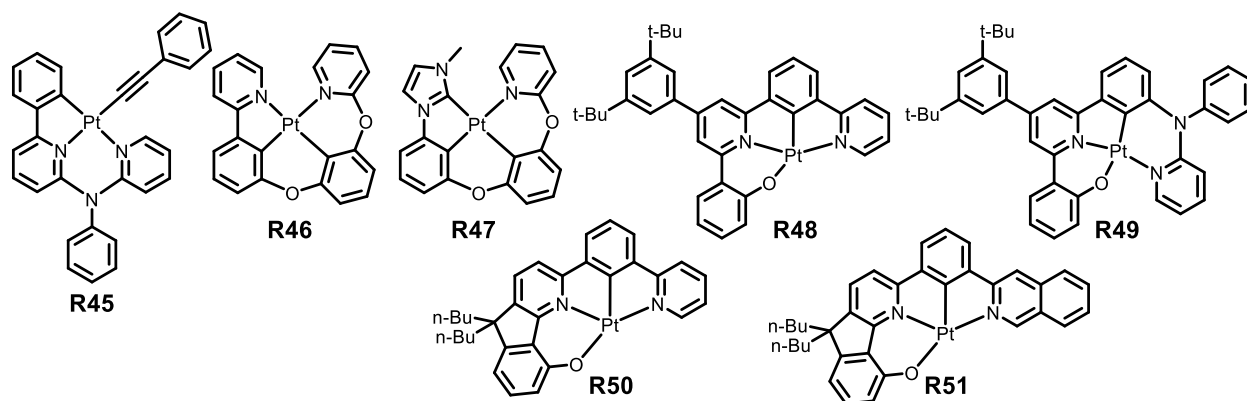


Figure 17. Structures of complexes R45-R51.

Table 5. Photophysical properties of R45-R51: long-wavelength absorption maxima λ_{abs} , luminescence maxima λ_{em} , quantum yields Φ , and excited state lifetimes τ .

Complex	λ_{abs} , nm	λ_{em} , nm	Φ , %	τ , ns	Solvent/conditions	Ref.
R45	332, 347, 378	495, 531	56	9.2	CH ₂ Cl ₂ , RT	[127]
R46	315, 378, 425sh	512	63 (97)	2.0 (4.5)	CH ₂ Cl ₂ , RT (PMMA)	[121]
R47	345, 375	442	7 (58)	0.4 (2.5)	CH ₂ Cl ₂ , RT (PMMA)	[122]
R48	284, 371, 426	503	73	4.7	CH ₂ Cl ₂ , RT	[125]
R49	330, 370sh, 450sh, 481sh	551	90	4.3	CH ₂ Cl ₂ , RT	[126]
R50	354, 390, 426	485, 517, 557	72	12.0	CH ₂ Cl ₂ , RT	[125]
R51	293, 364, 398	528, 568	74	25.5	CH ₂ Cl ₂ , RT	[124]

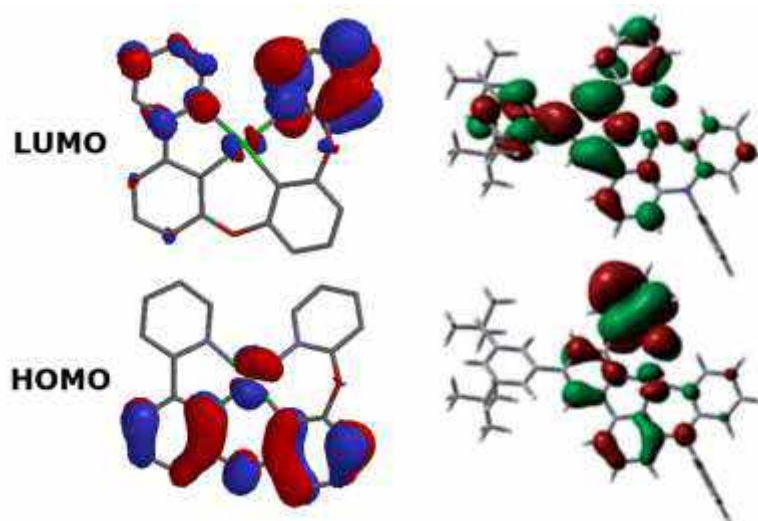


Figure 18. Frontier molecular orbitals (HOMO and LUMO) in the lowest-energy optical transitions for Pt(II) complexes R46 (left) [121] and R49 (right) [126].

Platinum(II) chemistry is extremely variable. The compounds possess emission in the whole range of the visible spectrum and also in the near-infrared region: from 400 nm to far more than 1000 nm. Photophysical properties can be hardly predicted precisely before the synthesis or the computational study. However, some general ideas can be taken into account for the design of luminescent compounds with certain excitation and emission energy. The key point is the nature of the triplet emissive excited state. In general, it can be purely ³IL, purely ³LLCT, or their

combinations with some impact of $^3\text{MLCT}$. The blue shift of emission band can be achieved either by an introduction of electron-withdrawing groups to the ligand fragments involved in HOMO or electron-donating groups in the moieties responsible for LUMO. The emission red shift can be realized by an expansion of the aromatic π -system, introduction of electron-acceptor substituents in the moieties responsible for LUMO, and incorporation of softer and more polarizable atoms in the ligand.

Aggregation of cyclometalated platinum(II) complexes

In description of photophysical properties of platinum(II) complexes, one feature cannot be omitted — the tendency of some types of compounds to aggregate [4,128]. As platinum(II) adopts square-planar geometry, the complexes can associate with each other forming intermolecular π - π or metal-metal interactions. In such interactions, axial $5d_{z^2}$ orbitals of metals overlap giving bonding $\sigma(\pi)$ and $\sigma(\pi^*)$ and antibonding $\sigma^*(\pi)$ and $\sigma^*(\pi^*)$ orbitals (Figure 19, A). Thus, the most probable relaxation pathway is $d\sigma^* \rightarrow \sigma(\pi^*)$ transition (MMLCT) or $\sigma^*(\pi) \rightarrow \sigma(\pi^*)$ (formally LMMLCT). The HOMO-LUMO energy gap for associated complexes is much smaller compared to the monomeric compound, which results in the appearance of the red shifted non-structured emission band (Figure 19, B). It is worth noting that this intermolecular interaction occurs not only between molecules in the ground-state but also between an excited molecule and a ground-state molecule, i.e. excimer.

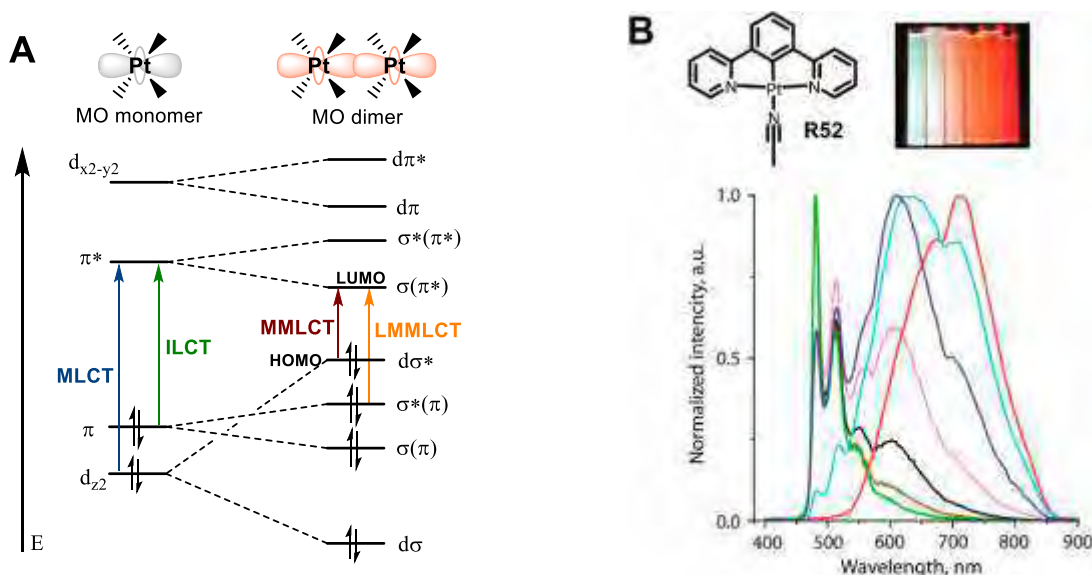


Figure 19. A. Diagram of molecular orbitals formed by intermolecular aggregation; adapted from [128]. B. Structure of R52, its emission in solution at different concentrations, adapted from [70].

Self-aggregation can be realized both in the solid state and in solution. This phenomenon appears for a wide range of platinum(II) compounds with planar aromatic ligands, for example, for the $\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N}$ - [70,129,130] and $\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C}$ complexes described above [131]. It should be noted that the emission energy of the aggregates strongly depends on the Pt–Pt distance [128,131];

typical interactions begin at 3.5 Å. In the context of bioimaging, the aggregation can be considered both as undesirable, since it leads to a decrease of the initial luminescence intensity of the dye, and as useful, since the emission spectra of the dye can be shifted to the near IR region due to the aggregation [4,128].

1.4. Application of platinum(II) complexes in bioimaging

There are several ways to use transition metal complexes in bioimaging [7]: (1) application of unmodified complexes as staining reagents; (2) binding of the complexes with small bio-vectors or proteins and other macromolecules; (3) encapsulation of the complexes in nanoparticles, micelles, and other biomimetic aggregates. Herein, these approaches will be described in detail.

1.4.1. Platinum compounds as staining reagents

There are a number of platinum compounds which were used as cell staining probes reported in the literature [2,3,32]. Due to the phenomenal complicity and heterogeneity of cells, it is often impossible to predict the localization patterns of the complex *a priori*. However, some basic ideas can be elucidated from the experimental data reported to date. Figure 20 demonstrates various examples of luminescent platinum(II) compounds used in cell microscopy and their localization behavior. In general, cellular uptake and intracellular localization are strongly dependent on the charge, size, hydrophilicity and ligand structure [3,7].

In the design of selective dyes, characteristic features and properties of different cell compartments should be taken into account [32]. For example, the cell membrane is an amphiphilic phospholipid bilayer embedded with various proteins. Compound **R53** designed as a mimetic amphiphilic molecule bearing long lipophilic chain and strongly charged sulfo-groups demonstrates localization in the cell membrane [132]. The lysosomes, as digestive compartments, contains hydrolytic enzymes in acidic media with pH of *ca.*4.5. Thus, the lysosome-staining compounds should demonstrate pH-dependent luminescence or bear groups that can be protonated in the low pH (**R54** and **R55**) [133,134]. The compounds possessing an affinity to DNA are often used as nucleus staining reagents. Those complexes are mostly cationic planar aromatic systems that bind to negatively charged DNA by electrostatic forces or intercalate in the DNA double helix between nucleobases, **R56-R60** [135–138]. Several platinum complexes **R4**, **R61**, and **R62** displays an affinity towards nucleoli [139–142]. The mitochondrial outer membrane possesses a strong negative potential due to proton pumping effect induced by the oxidative phosphorylation. Thus, the mitochondrion target labels are usually designed as lipophilic cations **R62-R65** [132,140,143,144]. Notably, compound **R62** simultaneously binds both mitochondria and nucleoli

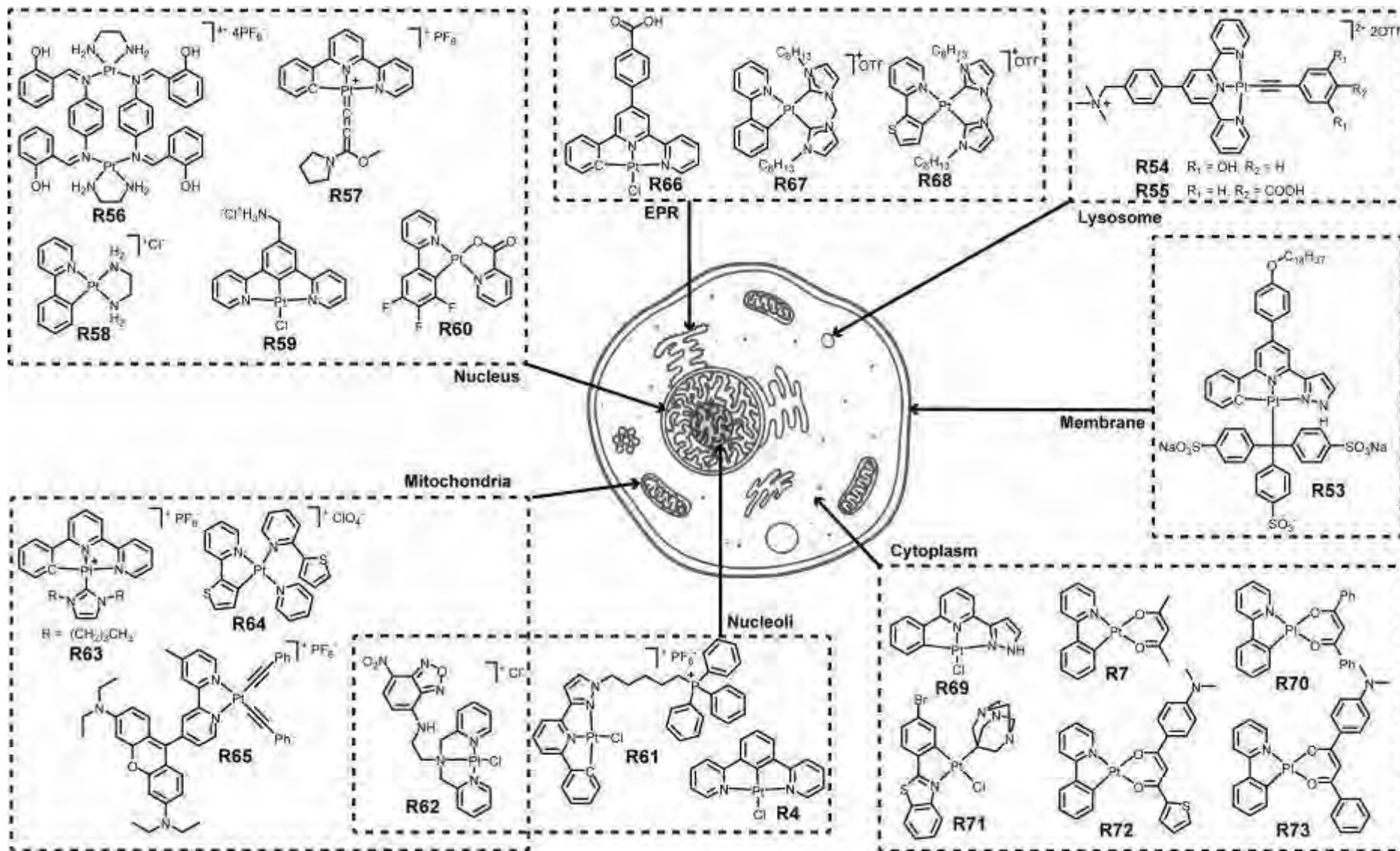


Figure 20. Localization of platinum compounds used as cell-staining reagents.

[140]. Some highly lipophilic compounds **R66-R68** were found to target the endoplasmic reticulum, that participates in lipids and steroids folding and detoxification [145,146]. Compounds **R69-R73** were attributed to the cytoplasm dyes [69,147–149]. However, it should be emphasized that for these compounds localization experiments were not performed and the “cytoplasm staining” often means non-nuclear localization of the compound in the cell [150].

Organometallic compounds are often hydrophobic and non-soluble in water or biological fluids. Nevertheless, using a small volume of organic solvents such as DMSO or DMF allows obtaining a metastable solution, which allows an efficient cell-staining. Furthermore, alcohols and DMSO can be also used as cell permeabilization agents and facilitate internalization through a membrane in concentration around 1% v/v [3]. Thus, the organic solvents are allowed in cell imaging (their amount, however, should be minimized due to the harmful effects) but prohibited for *in vivo* experiments.

Additionally, it is worth noting that the staining pattern is highly dependent on the type of cell, its condition, status, the surrounding media, incubation time, etc. Despite some complexes show good cellular uptake and selectivity to certain cell compartments, the problems of water-solubility and selectivity remain for the most organometallic probes.

1.4.2. Conjugation of the compounds with biomolecules

There are some general approaches for conjugation of luminescent metal complexes with a vector or macromolecule [7]. They include (1) covalent bonding using the typical conjugation procedures of molecular biochemistry [151]; (2) coordination bonding of biomolecules to the metal as ligands; (3) noncovalent binding to macromolecules, e.g. proteins and DNA.

1.4.2.1. Covalent bonding

The conventional bioconjugation chemistry includes reactions with amino-groups (reactions a, b, and c, Figure 21) and thio-groups (reactions d, e, Figure 21) of the substrate [152,153], click chemistry approaches are also popular (reaction f, Figure 21) [154]. These chemical routes are often exploited for antitumor platinum drugs [155] and luminescent complexes of other metals, such as iridium and ruthenium [153].

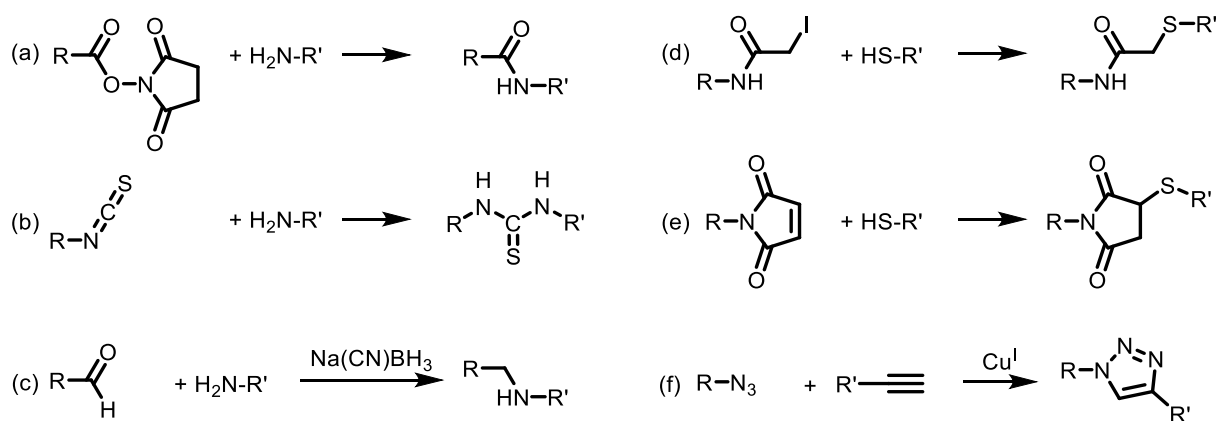


Figure 21. Conventional conjugation reactions, where R is a luminescent metal complex, and R' is a vector or a macromolecule [153].

However, these approaches are underestimated for platinum luminescent compounds. Only a few examples were reported. Terpyridine complexes containing isothiocyanate groups **R74** and iodoacetamide groups **R75** (Figure 22) were used to synthesize luminescent conjugates with human serum albumin (HSA) [156]. Porphyrin platinum complexes **R76** and **R77** with N-succinimide groups [157,158] and **R78** with an isothiocyanate group [159] were used for covalent labeling of DNA, avidin, streptavidin, and antibodies.

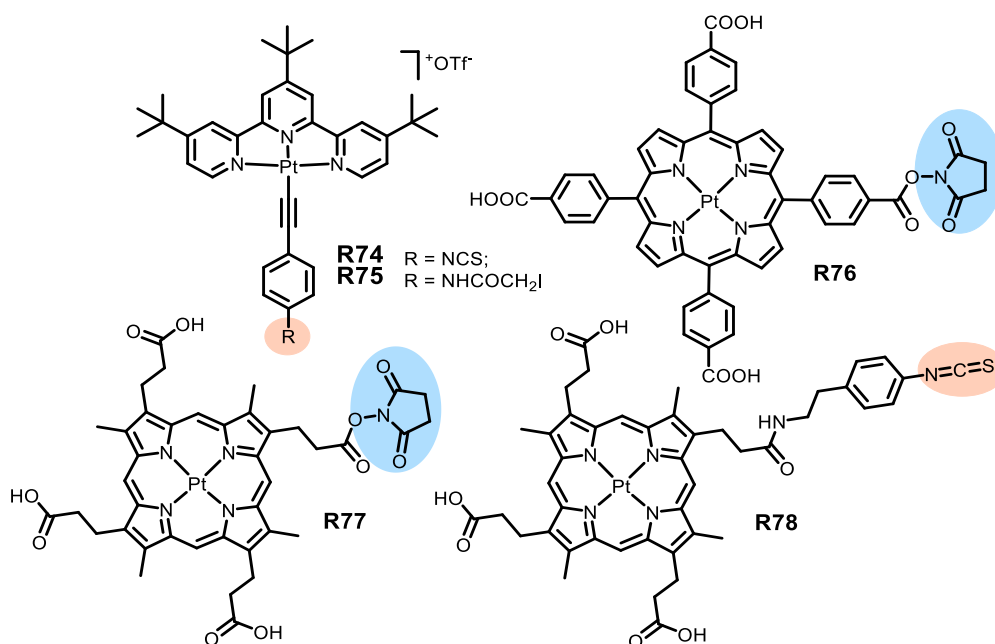


Figure 22. Structure of complexes **R75-R78**.

A notable example of highly selective chemosensor **R79** for cysteine and homocysteine was reported [46]. The diimine platinum bis-acetylide compound bearing aldehyde groups readily reacts with cysteine or homocysteine (Figure 23, A). The reaction is accompanied by a significant change of photophysical properties: emission spectrum displays red shift for *ca.* 50 nm (Figure 40, B).

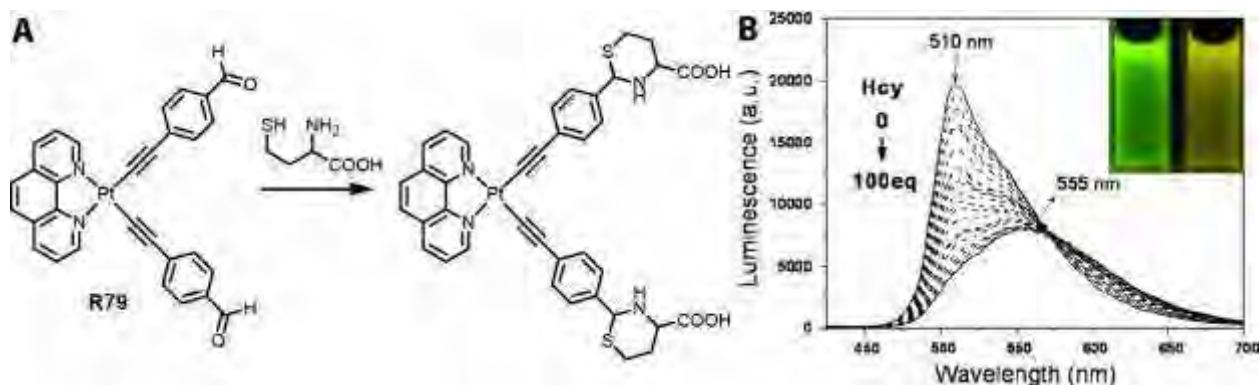


Figure 23. A. Reaction of complex R79 with homocysteine; B. Changes in emission spectra of complex R79 acetonitrile/water mixture upon variation of homocysteine (Hcy) amount ($\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ nm}$); adapted from [46].

1.4.2.2. Coordination of biomolecules to metal

Biomolecules can act as a ligand for a metal ion [152]. For such a soft Lewis acid like platinum(II) only soft Lewis bases are suitable. For example, the imidazole nitrogen atom in histidine (reaction g, Figure 24) and sulfur in cysteine (reaction h, Figure 24) were exploited as coordination functions.

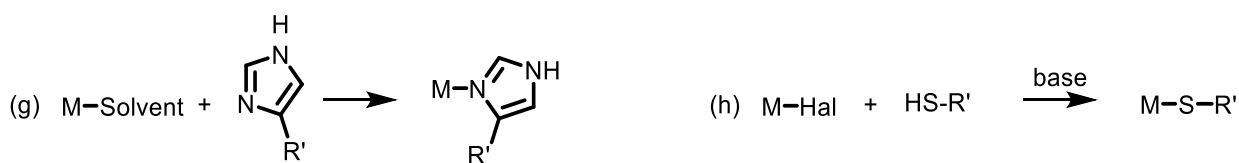


Figure 24. Conjugation reactions where biomolecule (R) serve as a ligand for metal (M) [153].

The reaction through imidazole was investigated for iridium [10,160] and ruthenium [161] luminescent compounds that were utilized as sensors to histidine-containing proteins and as protein-staining agents. Despite Pt(II) compounds are known to bind imidazole, histidine, and beta-amyloid peptides [162–165], the photophysical properties of the adducts were not investigated (Figure 25). The only example of a luminescent compound known to date is acetonitrile complex **R81**, which was studied as a luminescent sensor for histamine [166] (Figure 25).

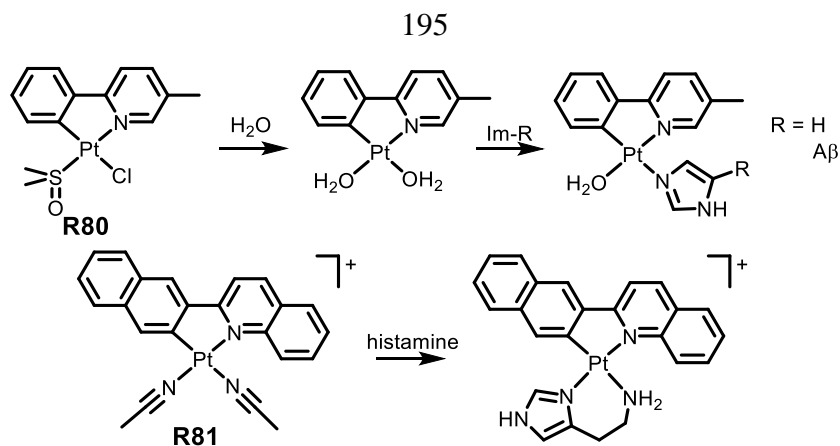


Figure 25. Upside: reaction of R80 with imidazole-containing molecules [163]; downside: reaction of R81 with histamine [166].

The conjugation reaction of cysteine-containing biomolecules with metal complexes for conjugation is rarely mentioned in the literature, mainly in the context of peptide synthesis. For example, the synthesis of cyclic peptides containing terpyridine platinum fragments (**R82**, Figure 26) was shown in [167], and the synthesis of luminescent amphiphilic copolypeptides covalently linked to the platinum complex was described in [168] (**R83**, Figure 26).

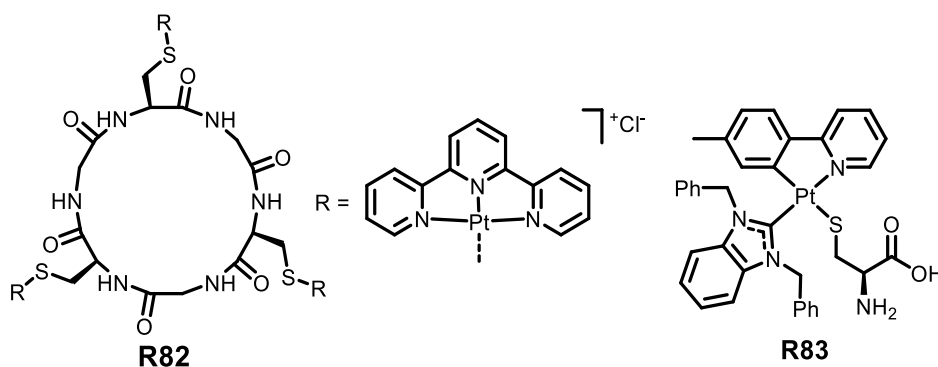


Figure 26. Structure of the cyclic peptides R82 [167] and complex R83 [168].

1.4.2.3. Non-covalent conjugation

Non-covalent conjugation is a binding of a probe to a biomolecule by pocketing to hydrophobic sites, π -stacking with aromatic groups, or spatial complementarity to a fragment of biomolecule structure (the lock and key principal).

a) Hydrophobic protein binding sites

The organometallic compounds usually possess high hydrophobicity due to the bulky lipophilic organic ligands surrounding the metal. Thus, the solubility in water is an essential issue for application of these compounds in bioimaging. Meanwhile, some proteins are known to have hydrophobic pockets that serve as carriers and transporters of various compounds into cells. For example, humane serum albumin (HSA) and bovine serum albumin (BSA) serve as a

transmembrane transporter of fat-soluble vitamins and steroidal hormones, bilirubin, hemein, and long-chain fatty acids [169]. Serum albumins are known to have two distinct hydrophobic cavities (I and II) in subdomains IIA and IIIA (figure 27) [170]. It was shown that albumins non-specifically bind to various transition metal complexes [7] and organometallic clusters [171]. The conjugation of platinum complexes with albumin improves the water solubility of luminescent compounds and facilitates the cell membrane permeability [15].

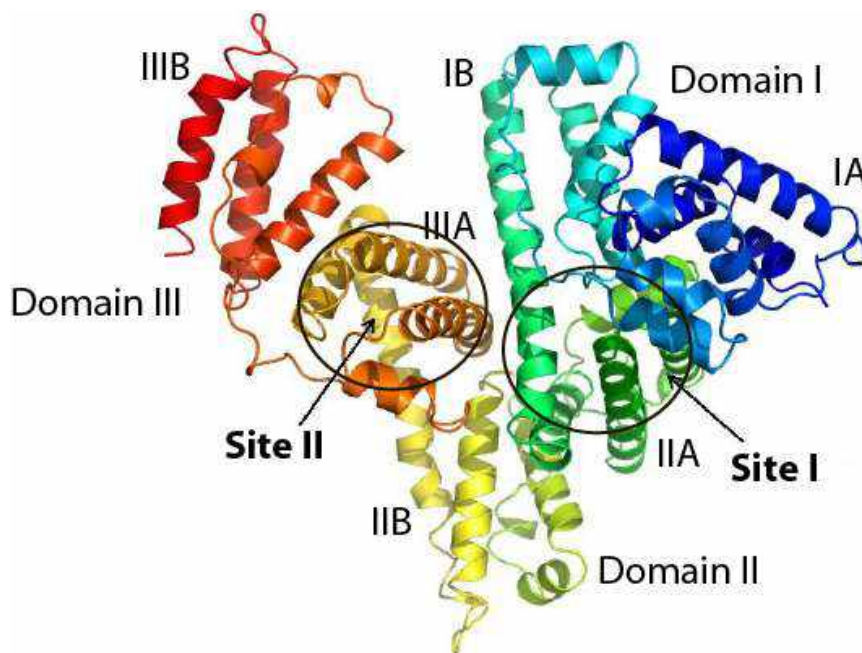


Figure 27. Crystal structures of the human serum albumin [170].

The literature describes many platinum complexes that can non-covalently bind the albumin. It is noteworthy that non-covalent conjugation with proteins often improves the emission efficiency of the complex. For example, cyclometalated platinum complex **R84** demonstrates tenfold increase in emission intensity upon conjugation [172], chloride complex **R88** with N^NC cyclometalating ligand [146] and N^NN complex **R86** [173] show 26- and 10-fold enhancement in the emission efficiency, respectively, and diphosphine platinum complex **R87** increases the luminescence in approximately 15 times [174] (Figure 28). This effect can be attributed to the rigid environment inside the protein binding site, which suppresses non-radiative vibrational relaxation. Careful monitoring of the protein intrinsic emission upon conjugation, as well as molecular dynamics computational studies, allows one to determine the localization of the complex in the conjugate. It was shown that complexes **R85** [174] and **R87** [175] interact with the binding site I.

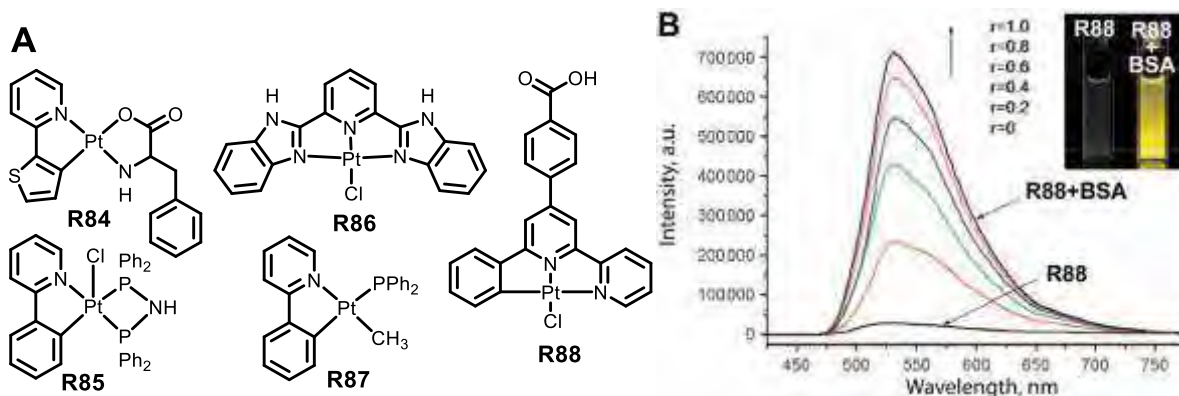


Figure 28. A. Structure of complexes R84-R88; B. Emission spectra changes of the complex R88 upon addition of the BSA, PBS, RT [146].

b) Site-specific binding

Various biological mechanisms of specific binding can be evaluated for protein-selective labeling and conjugation. For example, there are many examples of transition metal complexes bearing certain groups for further selective binding with corresponding proteins [7,176]. Their affinity is based on such interactions as: biotin — avidin [177], estradiol — estrogen receptor α (ER α) [178–181], indole — indole binding proteins [182,183], etc.

For platinum, however, these approaches are poorly investigated. There are only a few examples of biotinylated and estradiol-containing compounds for cancer therapy [33]. A worth mentioning example was reported in [184], the emissive platinum compound **R89** can bind specifically to serine hydrolase (Figure 29). This site-specific binding occurs due to the phosphonate group known as a serine hydrolase inhibitor.

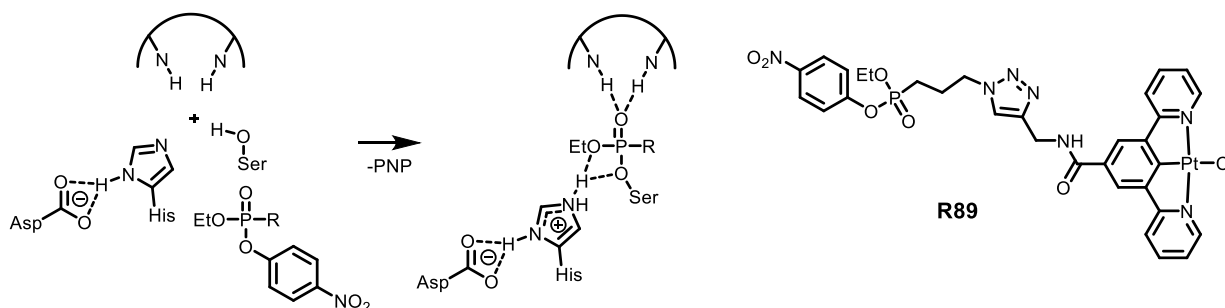


Figure 29. Mechanism of serine hydrolase inhibition by phosphonate group (PNP = 4-nitrophenolate anion) and structure of the complex R89 [184].

c) DNA binding

Platinum antitumor therapeutic compounds are well known as DNA binders [8,185]. The cytostatic behavior of cisplatin and its analogs is based on the reaction of the complex with DNA and substitution of the labile ligands by the *N*-heterocyclic bases of DNA [33]. However,

platinum(II) complexes with polyaromatic ligands are able to intercalate in the DNA, i.e. to insert between DNA nucleobases (Figure 30) [186,187].

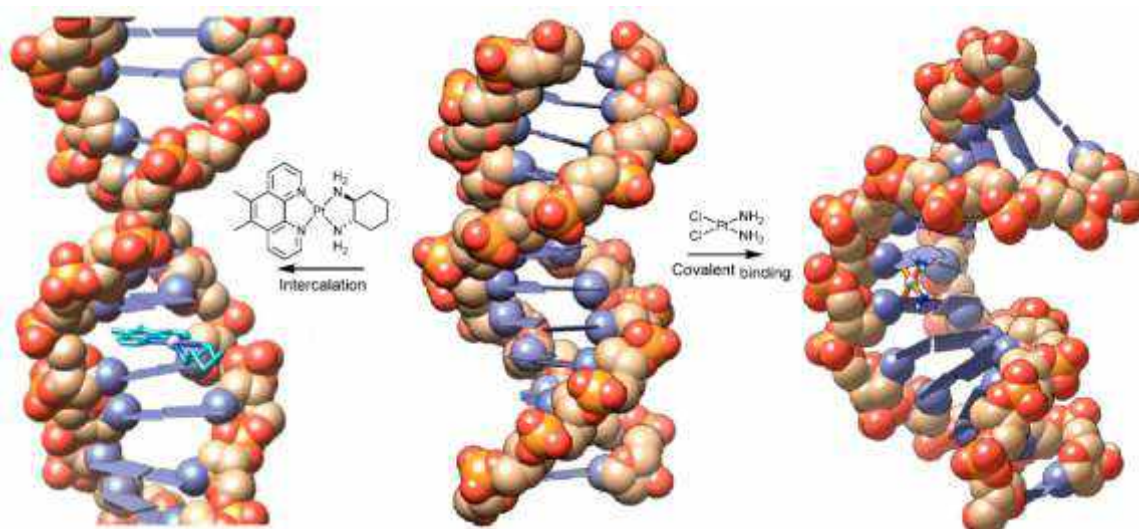


Figure 30. Representations of the platination of DNA by cisplatin, causing a kink in the strand (left), and of the intercalation of $[\text{Pt}(5,6\text{-dimethylphen})(1\text{S},2\text{S}\text{-diaminocyclohexane})]^{2+}$, causing elongation of the strand (right) [34].

For example, compounds **R90** [188], **R91** [189], **R92** [190] and **R93** [191] demonstrates binding with DNA (Figure 31). This property defines the localization pattern of the complexes in cells. For example, in the previous section, **R60** has been already mentioned as a nucleus-staining reagent [138]. Compound **R93** also binds DNA, however, it does not show any ability to internalize in live cells, thus, it can be used as a nucleus-stain for fixed cells or DNA-stain for gel electrophoresis [191].

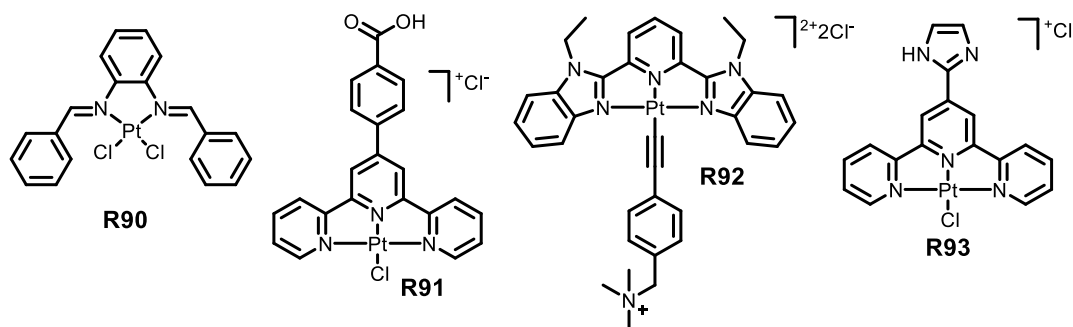


Figure 31. Structures of complexes **R90-R93**.

Platinum complexes often change their photophysical properties upon DNA binding [192]. The emission intensity enhancement in the presence of DNA can be attributed to the suppression of non-radiative relaxation pathways after intercalation into the rigid DNA structure or protection from oxygen quenching. Recently, platinum complexes for selective mismatched DNA detection was reported [193]. It was found that the compound **R94** bearing bulky ligands (Figure 32, A) inserts in CC mismatched site of hairpin oligonucleotide (Figure 32, B). The binding with mismatched DNA is accompanied by 14.3-fold emission enhancement of the complex

compared with well-matched DNA (Figure 32, C), which was attributed to strong shielding of the excited state from triplet oxygen quenching after intercalation.

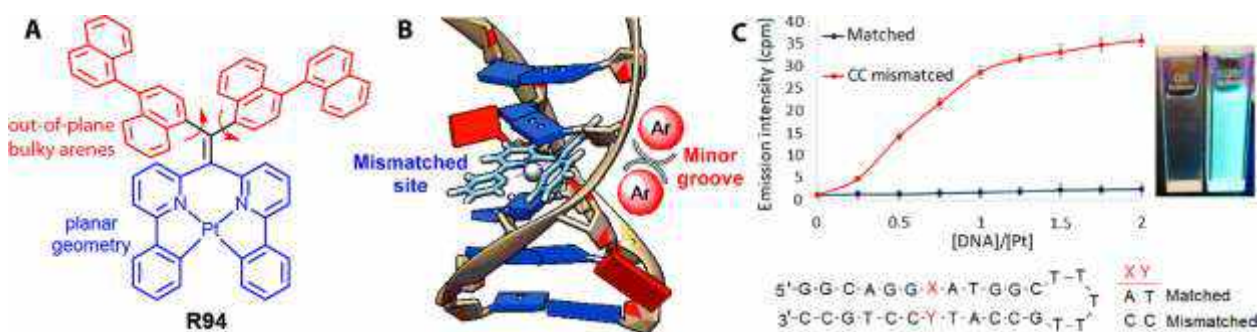


Figure 32. A. Structure of the compound R94; B. Proposed binding mode of R94 and mismatched DNA; C. Changes in R94 emission intensity at 525 nm in the presence of well-matched and CC-mismatched oligonucleotides (sequences are presented) [193].

1.4.3. Strategies for encapsulation of complexes in nanoparticles

To achieve the water solubility and biocompatibility of luminescent complexes and to protect the emissive center from the environment, luminescent probes can be encapsulated in various carriers: nanoparticles, micelles, etc. For example, mesoporous silica particles are used to deliver phosphorescent probes across cell membrane (**R95**, Figure 33) [194] in endosomes [195]. Platinum complexes can also be engaged in an amphiphilic coordination polymer (**R96** [196]) or serve as a core for a dendrimer structure (**R97** [197]). A platinum complex can also be surrounded by a polymer shell, for example, **R98** was encapsulated in polystyrene particles [198] and **R97** was surrounded by a latex microsphere [197], or enclosed in micelles, such as the porphyrin complex **R99** (Figure 33) [199].

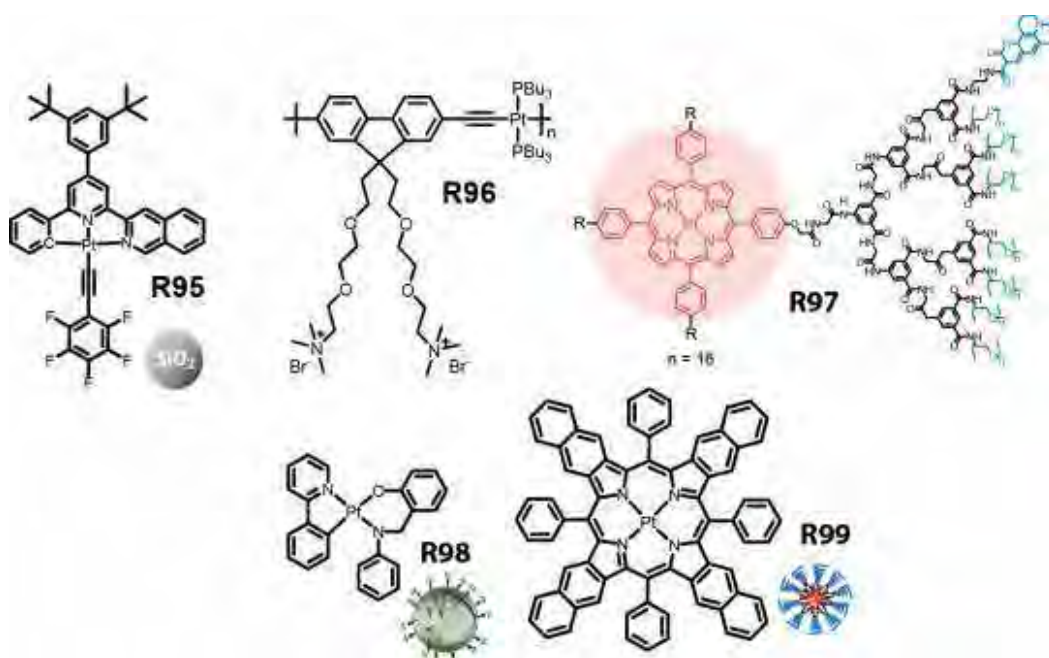


Figure 33. Design of luminescent nanoparticles based on platinum(II) complexes.

Analysis of the data published by the present allows to draw the following conclusions:

1. Platinum(II) chemistry is an extremely promising field of research in the context of the design and development of luminescent probes for bioimaging. Among the variety of emissive platinum complexes, cyclometalated organometallic compounds stand out as they usually possess high-efficient emission in a wide range of visible and near infrared regions and stability to ligand dissociation in solution.

2. Tuning the emission and excitation energies of cyclometalated platinum complexes requires understanding of the excited state nature and localization of boundary orbitals. Bathochromic shift of the excitation and emission bands can usually be achieved by (1) the introduction of electron-withdrawing groups in N-ring of the cyclometalating fragment usually involved in LUMO and (2) donor groups in C-ring, which mainly contributes to the HOMO, (3) the introduction of polarizable heteroatoms in the heterocycles and (4) the expansion of the aromatic system of the cyclometalated ligands.

3. Despite there are some strategies for the synthesis of highly efficient emitters, for example, insertion of strong-field ligands into coordination sphere, it is hardly possible to predict the emission quantum yield *a priori*.

4. The disadvantage of organometallic platinum complexes consists in their hydrophobicity and insolubility in physiological solutions. Because of this, bioimaging protocols for application of these luminophores require using organic solvents such as DMSO, DMF, and alcohols, which can negatively affect the status and viability of cells and violently increase the cell membrane permeability. Moreover, using these solvents for *in vivo* experiments is impossible. Therefore, there is an urgent need to develop rational approaches to the synthesis of water-soluble, non-toxic, cell-internalizable, and biocompatible luminescent probes.

5. The covalent conjugation of luminescent cyclometalated platinum(II) complexes with biomolecules has been poorly studied, despite the huge potential of this research field.

Thus, the aim of the dissertation is the design and synthesis of triplet emitters based on platinum(II) compounds with predetermined photophysical and physicochemical properties suitable for bioimaging. Cyclometalated platinum(II) complexes were chosen as objects of the research. Variations in the structure of the cyclometalated ligand allows to tune the luminescent properties, while adjustment of auxiliary ligands enables water-solubility of the final complexes and conjugation with biomolecules.

2. EXPERIMENTAL SECTION

2.1. Reagents and Equipment

2-Phenylpyridine (Hppy), 7,8-benzoquinoline (Hbzq), methyl 2-phenylquinoline-4-carboxylate (Hqph), 2,2'-bipyridine (bpy), 1,10-phenanthroline (phen), imidazole (Im), tris(pentafluorophenyl)phosphine, tris(4-fluorophenyl)phosphine, 4-(diphenylphosphino)benzoic acid, triphenylphosphine, tri(o-tolyl)phosphine, tris(4-methoxyphenyl)phosphine, tricyclohexylphosphine, 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane, phenyl acetylene, K_2PtCl_4 , $IrCl_3 \cdot 6H_2O$ were obtained from Sigma-Aldrich (USA) and Alfa Aesar (Great Britain) and used as received. Solvents were purified and distilled using standard procedures. 1,2-Bis(di-4-sulfonatophenylphosphino)benzene tetrasodium salt was persuaded from Strem Chemicals (USA). Human serum albumin (HSA) and ubiquitin were purchased from Sigma-Aldrich (USA). All salts and acids used for preparation of buffer solutions were produced by "Vekton" (Russia) and had analytical-grade purity. Dichloromethane was purified and distilled using the standard procedure [200]. Water was purified using Simplicity Water Purification System Merck Millipore (type 1 water). Cyclometalating N[^]CH precursors, 2-(benzofuran-3-yl)pyridine (Hbfp), 2-(benzothiophen-3-yl)pyridine (Hbtpy), and 2-dibenzothienylpyridine (Hdbtpy) were obtained according Suzuki reaction [201,202]. The imidazolium salts [203–205] and Ag(I) complexes with N-heterocyclic carbenes [206] were prepared by the published methods. Complex **17** was synthesized using slightly modified literature procedure [207]. Platinum(II) precursors [Pt(C[^]N)(DMSO)Cl] [83], complexes **13** [14], **17** [207], and **24** [208] were prepared according to the published procedures.

The ¹H, ¹H-¹H COSY, and ³¹P NMR spectra were recorded with Bruker DPX 300, Bruker Avance III (400 MHz), Bruker Avance III (500 MHz) spectrometers (Bruker, Germany). The ESI mass spectra were obtained using MaXis instrument (Bruker, Germany) and Bruker micrOTOF 10223, solvents MeOH or CH₂Cl₂. Microanalyses were carried out in the analytical laboratory of University of Eastern Finland using vario MICRO cube CHNS-analyzer (Elementar, Germany). A complete assignment of the signals of ¹H NMR-spectra made on the basis of ¹H-¹H COSY spectra is given in the Supporting information, figures 79, 80, 82, 84-86, 90-95, 97-99. The results of ESI mass spectrometry are presented in the Supporting information, figures 81, 83, 87-89.

2.2. Synthesis and characterization of the ligands and cyclometalated precursors

Synthesis of [Pt(dbtpy)(DMSO)Cl]: In a Schlenk flask (100 mL), a solution of K_2PtCl_4 (300 mg, 0.723 mmol) in H₂O (4 mL) and a solution of Hdbtpy (378 mg, 1.445 mmol)

in 2-ethoxyethanol (10 mL) was mixed. Degasation by 3 freeze-pump-thaw cycles followed by stirring for 24 h at 85 °C under a nitrogen atmosphere gave a yellow solution. The mixture was cooled to room temperature and water (60 mL) was added to precipitate a yellow solid, which was collected by filtration, washed with water (20 mL), methanol (20 mL) and then dissolved in dimethyl sulfoxide (10 mL) upon heating (90°C). The crude product was extracted from DMSO, using water (20 mL) and dichloromethane (6×10 mL). The organic phase was washed with water (3×20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate. The product was crystallized from dichloromethane/methanol (3:1 v/v) mixture at +5°C. Yield of yellow crystalline material: 305 mg, 74%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ = 9.72 (dd with unresolved ³J_{H-Pt}, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, ⁴J_{H-H} = 0.9 Hz, 1H), 8.56 (d with unresolved ³J_{HPt}, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, 1H), 8.41–8.37 (m, 2H), 8.33 (d, ³J_{H-H} = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (d, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.65 (td, ³J_{H-H} = 6.0, 5.8 Hz ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H) ppm. Anal. calc. for C₁₉H₁₆PtClOS₂N (%): C 40.11; H 2.83; N 2.46; S 11.27. Found: C 40.08; H 2.88; N 2.44; S 11.16.

Synthesis of 2-(3-Benzothienyl)pyridine (Hbtpy): The synthesis was carried out under a nitrogen atmosphere using standard Schlenk techniques. Benzo[b]thien-3-yl boronic acid (1.0 g, 0.562 mmol) and 2-bromopyridine (1.36 g, 0.861 mmol) were dissolved in degassed dimethoxyethane (75 mL) and a degassed solution of K₂CO₃ (0.83 g, 0.6 mmol) in water (25 mL) was added, followed by Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0.043 mmol). The reaction mixture was stirred for 16 hours at 100° C. The product was extracted with CHCl₃ (2×50 mL). The organic extract was dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude oily material was purified by column chromatography (Silica gel, eluent CH₂Cl₂/hexane mixture v/v 2:1) to give red oil. Yield: red oil 1.0 g, 85%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298K): δ = 8.78 (d, ³J_{H-H} = 4.9 Hz, 1H), 8.42 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.86 (dd, d, ³J_{H-H} = ca. 7 Hz, 1H), 7.76 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 7.48–7.39 (m, 2H), 7.33 (dd, ³J_{H-H} = ca. 6 Hz, 1H) ppm.

Synthesis of [Pt(btpy)(DMSO)Cl]: Hbtpy (225 mg, 1.06 mmol), cis-Pt(DMSO)₂Cl₂ (450 mg, 1.06 mmol) were suspended in toluene (40 mL), and a solution of sodium acetate (130 mg, 1.58 mmol) in methanol (2 mL) was added. The mixture was degassed and stirred for 40 hours at 90° C under a nitrogen atmosphere. After cooling to room temperature, the solvents were evaporated. The residue was dissolved in dimethyl sulfoxide (20 mL) under heating. Water (20 mL) was added and the organic phase was extracted by CH₂Cl₂ (3×50 mL). The combined organic extracts were washed with water (3×40 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated. Recrystallization by slow evaporation of CH₂Cl₂/hexane solution of [Pt(btpy)(DMSO)Cl] afforded yellow crystalline material (0.519 g, 94 %). ¹H NMR (400 MHz; CD₂Cl₂, 298 K): δ = 9.38 (dd, ³J_{H-H} = 5.6, ³J_{H-Pt} = 36 Hz, 1H), 8.03 (dd, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 1H), 7.96–7.93 (m, 2H), 7.85 (dm, ³J_{H-H}

= 8.0 Hz, 1H), 7.40 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2, 6.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0, 6.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = \text{ca. } 5.8$ and 3.1 Hz, 1H), 3.61 (d, $^3J_{\text{H-Pt}} = 23.3$ Hz, 6H) ppm. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNOpPtS}_2$: C, 34.72; H, 2.72; N 2.70; S 12.36. Found: C, 34.31; H, 2.44; N 2.49; S 11.98.

2.3. Synthesis and characterization of cyclometalated complexes with N-heterocyclic carbenes 1-7

Complexes $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{NHC})(\text{Hal})]$, where $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ is a cyclometalated ligand, NHC is an N-heterocyclic carbene, Hal is a halide, were obtained from a cyclometalated precursor using the carbene transmetalation reaction with corresponding silver complexes.

Synthesis of $[\text{Pt}(\text{ppy})(1,3\text{-dibenzylbenzimidazol-2-yliden})\text{Br}]$ (1). $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ (70 mg, 0.151 mmol) and $[\text{Ag}(1,3\text{-dibenzylbenzimidazol-2-yliden})\text{Br}]$ (97 mg, 0.200 mmol) were added to 18 mL degassed CH_2Cl_2 , and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The gray precipitate was filtered off through Celite and the solvent was removed using a rotary evaporator. The resulting product was added to 10 mL of KBr (500 mg, 4.20 mmol) solution in DMSO. The reaction mixture was heated at 100°C for 24 h. After cooling to room temperature distilled water was added dropwise to the reaction mixture. The resulting yellow precipitate was filtered off, dried under vacuum and purified by column chromatography on silica using CH_2Cl_2 as the eluent. Yield: 71 mg (65%). Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{Pt}$: C, 52.83; H, 3.60; N, 5.78. Found: C, 52.77; H, 3.72; N, 5.59%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta = 9.85$ (d with broad ^{195}Pt satellites, $^3J_{\text{H-H}} = 5.6$ Hz, 1H), 7.86 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, 4H), 7.26–7.06 (m, 12H), 6.94 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$, $^3J_{\text{H-Pt}} = 70$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $^2J_{\text{H-H}} = 59.3, 15.5$ Hz, 4H) ppm. MS ESI (m/z): 647.18 $[\text{M} - \text{Br}]^+$, 749.09 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 766.06 $[\text{M} + \text{K}]^+$.

Synthesis of $[\text{Pt}(\text{ppy})(1,3\text{-dibenzylbenzimidazol-2-yliden})\text{Cl}]$ (2). The compound was prepared according to the procedure described for **1**, except that KCl (500 mg, 6.71 mmol) was used instead of potassium bromide. Yield: 69 mg (66%). Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{Pt}$: C, 56.26; H, 3.84; N, 6.15. Found: C, 55.89; H, 4.09; N, 6.31%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta = 9.66$ (d with broad ^{195}Pt satellites, $^3J_{\text{H-H}} = 5.1$, 1H), 7.87 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 1H), 7.67–7.45 (m, 5H), 7.33–7.05 (m, 12H), 6.94 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$, $^3J_{\text{H-Pt}} = 70$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $^2J_{\text{H-H}} = 70.5, 15.5$ Hz, 4H) ppm. MS ESI (m/z): 647.18 $[\text{M} - \text{Cl}]^+$, 706.14 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 722.10 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 1330.32 $[2\text{M} - \text{Cl}]^+$.

Synthesis of $[\text{Pt}(\text{ppy})(1,3\text{-dibenzylbenzimidazol-2-yliden})(\text{C}_2\text{Ph})]$ (3). 35 mg (0.048 mmol) of **1**, 5 mg (0.048 mmol) phenylacetylene and 1 mg CuI were added to the degassed mixture

of CH₂Cl₂ (20 mL)/diisopropylamine (7 mL). The reaction mixture was stirred overnight. The solvent was removed using a rotary evaporator. The product was dissolved in 40 mL dichloromethane and washed with water. The separated organic phase was dried over Na₂SO₄. Recrystallization from the dichloromethane/hexane mixture gave the product as yellow crystals. Yield: 28 mg (78%). Anal. Calcd for C₄₀H₃₁N₃Pt: C, 64.16; H, 4.17; N, 5.61. Found: C, 64.62; H, 4.14; N, 5.31%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 9.89 (d, ³J_{H-H} = 5.2, 1H), 7.85 (t, ³J_{H-H} = 7.0 Hz, 1H), 7.78 (d, ³J_{H-H} = 7.8 Hz, 1H), 7.70–7.58 (m, 5H), 7.44 (d, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, 2H), 7.27–7.07 (m, 15H), 7.04 (t, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, ³J_{H-H} = 7.2, ³J_{H-Pt} = 40 Hz, 1H), 6.08 (dd, ²J_{H-H} = 242.2, 15.5 Hz, 4H) ppm. MS ESI (m/z): 647.18 [M – CPh]⁺, 771.21 [M + Na]⁺, 787.18 [M + K]⁺.

Synthesis of [Pt(bzq)(1,3-dibenzylbenzimidazol-2-yliden)Br] (4). The compound was prepared according to the procedure described for **1** using [Pt(bzq)(DMSO)Cl] (74 mg, 0.151 mmol) as the starting material. Yield: 66 mg (58%). Anal. Calcd for C₃₄H₂₆BrN₃Pt: C, 54.33; H, 3.49; N, 5.59. Found: C, 54.28; H, 3.44; N, 5.46%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 10.04 (d with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{H-H} = 5.2, 1H), 8.35 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, 1H), 7.71–7.60 (m, 3H), 7.55 (d, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, 4H), 7.32 (t, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, 1H), 7.28–7.20 (m, 8H), 7.17–7.15 (m, 2H), 6.89 (dd, ³J_{H-H} = 7.2, ³J_{H-Pt} = 70 Hz, 1H), 6.15 (dd, ²J_{H-H} = 76.3, 15.5 Hz, 2H) ppm. MS ESI (m/z): 671.18 [M – Br]⁺.

Synthesis of [Pt(ppy)(1,3-diethylbenzimidazol-2-yliden)Cl] (5) The compound was prepared according to the procedure described for **2** using [Ag(1,3-diethylbenzimidazol-2-yliden)Br] (72 mg, 0.200 mmol) as the starting material. Yield: 47 mg (56%). Anal. Calcd for C₂₂H₂₂ClN₃Pt: C, 47.27; H, 3.97; N, 7.52. Found: C, 47.39; H, 3.97; N, 7.31%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 9.65 (d with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{H-H} = 5.6, 1H), 7.89 (t, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, 1H), 7.54–7.45 (m, 1H), 7.4–7.3 (m, 3H), 7.08 (t, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (t, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, ³J_{H-H} = 7.5, ³J_{H-Pt} = 72 Hz, 1H), 4.78 (q, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 4H), 1.54 (t, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 6H) ppm. MS ESI (m/z): 523.15 [M – Cl]⁺, 582.10 [M + Na]⁺, 1081.26 [2M – Cl]⁺, 1140.21 [2M + Na]⁺.

Synthesis of [Pt(ppy)(1,3-dibenzylimidazol-2-yliden)Cl] (6). The compound was prepared according to the procedure described for **2** using [Ag(1,3-dibenzylimidazol-2-yliden)Br] (87 mg, 0.200 mmol) as the starting material. Yield: 59 mg (62%). Anal. Calcd for C₂₈H₂₄ClN₃Pt: C, 53.12; H, 3.82; N, 6.64. Found: C, 52.72; H, 3.92; N, 6.29%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 9.66 (d with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{H-H} = 4.1, 1H), 7.87 (t, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 1H), 7.76 (d, ³J_{H-H} = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 1H), 7.44 (d, ³J_{H-H} = 5.9 Hz, 4H), 7.37–7.29 (m, 7H), 7.13 (t, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (t, ³J_{H-H} = 7.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.62 (dd, ³J_{H-H} = 7.3, ³J_{Pt-H}

= 70 Hz, 1H), 5.69 (m, $^2J_{\text{H-H}} = 62.4, 14.6$ Hz, 4H) ppm. MS ESI (m/z): 597.16 $[\text{M} - \text{Cl}]^+$, 672.10 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 1230.29 $[2\text{M} - \text{Cl}]^+$.

Synthesis of $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{Na}_2(1,3\text{-di}(2\text{-sulfonatoethyl)imidazol-2-ylidene))\text{Cl}]$:

Cyclometalated precursor $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ (100 mg, 0.2160 mmol), sodium 2,2'-(1H-imidazole-3-ium-1,3-diyl)bis(ethane-1-sulfonate) ($\text{Im}((\text{CH}_2)_2\text{SO}_3)_2\text{Na}$) (66 mg, 0.2160 mmol), sodium carbonate (60 mg, 0.5660 mmol) were placed in a round-bottom flask and 5 mL of DMSO were added. The mixture was stirred at 100°C for 24h. Then the solvent was evaporated to dryness at reduced pressure at 80°C. The glass obtained was dissolved in methanol and filtered through Celite® to remove salts. The product was precipitated with dichloromethane. Pale-green amorphous solid was centrifuged, washed with CH_2Cl_2 , and dried. Yield 86 % (132 mg, 0.1858 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 9.38$ (dd with broad platinum satellites, $^3J_{\text{H-H}} = 5.7$, $^4J_{\text{H-H}} = 0.8$ Hz, 1H), 8.00 (td, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.6$ Hz 1H), 7.93 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.37 (td, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 1H), 7.05 (td, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (td, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$, 1.3 Hz, 1H), 6.34 (dd with broad platinum satellites, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$, $^4J_{\text{H-H}} = 0.8$ Hz, $^3J_{\text{H-Pt}} = 67$ Hz, 1H), 4.77-4.72 (m, 4H), 3.59-3.52 (m, 4H) ppm. ESI-MS(m/z): calculated $[\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$ 333.4986 m/z , obtained 333.5040 m/z , calculated $[\text{M}-2\text{Na}-\text{Cl}]^-$ 631.0288 m/z , obtained 631.0442 m/z , calculated $[\text{M}-\text{Na}]^-$ 689.9868 m/z , obtained 690.0032 m/z .

Synthesis of $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{Na}_2(1,3\text{-di}(2\text{-sulfonatoethyl)imidazol-2-ylidene))(\text{CCNSu})]$

(7): $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{Na}_2(1,3\text{-di}(2\text{-sulfonatoethyl)imidazol-2-ylidene))\text{Cl}]$ (30 mg, 0.0421 mmol) and 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 4-ethynylbenzoate (CCNSu) (12 mg, 0.0493 mmol) were dissolved in 3 mL of DMF and degassed with argon. CuI (1 mg, 0.0052 mmol) and trimethylamine (0.1 mL) were added to the solution. The mixture was stirred at room temperature for 24h in absence of sunlight. Then dichloromethane was added causing precipitation. The amorphous solid was dissolved in 3-4 mL of methanol and filtered through Celite®. The target compound was obtained as pale-yellow solid after precipitating with dichloromethane, washing with CH_2Cl_2 and Et_2O , and drying. Yield 90% (35 mg, 0.0380 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 9.63$ (d with broad platinum satellites, $^3J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 6H), 7.51 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.31 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 6.57 (d with broad platinum satellites, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 4H), 3.68-3.60 (m, 4H), 2.90 (s, 4H) ppm. ESI⁺-MS(m/z): calculated $[\text{M}-\text{CCNSu}]^+$ 677.0081 m/z , obtained 677.0027 m/z , calculated $[\text{M}-\text{CCNSu}+\text{Cl}+\text{Na}]^+$ 735.9652 m/z , obtained 735.9599 m/z , calculated $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 942.0433 m/z , obtained 942.0346 m/z , calculated $[\text{M}+\text{K}]^+$ 974.9912 m/z , obtained 975.0636 m/z , calculated $[2\text{M}+2\text{K}]^{2+}$ 958.5167 m/z , obtained 958.5462 m/z .

2.4. Synthesis and characterization of cyclometalated complexes bearing diimine ligands **8** and **9**

[Pt(dbtpy)(bpy)](BARF) (8**).** [Pt(dbtpy)(DMSO)Cl] (30 mg, 0.053 mmol) and 2,2'-bipyridine (bpy, 8 mg, 0.053 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL). Then a solution of sodium tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (NaBARF, 48 mg, 0.054 mmol) in diethyl ether (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred overnight under nitrogen atmosphere. Then the solvent was evaporated to dryness, and the crude product was extracted with diethyl ether (3×3 mL). Recrystallization by slow evaporation of a dichloromethane/hexane solution of **8** at +5 °C gave orange crystalline solid, 68 mg, 87%. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ = 9.57 (dd, ³J_{H-Pt} = 40 Hz, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, 1H), 9.01 (d, ³J_{H-H} = 5.5 Hz, 1H), 8.85 (dd, ³J_{H-Pt} = ca. 33 Hz, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, 1H), 8.48 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 8.41 (ddd, ³J_{H-H} = 8.0 and 7.3 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 8.38–8.35 (m, 2H), 8.35–8.26 (m, 3H), 8.23 (d, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.94 (dd, ³J_{H-H} = 9.1 and 5.5 Hz, 1H), 7.87 (ddd, ³J_{H-H} = 7.3 and 5.8 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (m, 8H), 7.63–7.58 (m, 6H), 7.57–7.52 (m, 2H) ppm. Anal. calc. for C₅₉H₃₀BF₂₄N₃PtS (%): C 48.05; H 2.05; N 2.85; S 2.17. Found: C 48.09; H 1.96; N 2.83; S 2.34. ES MS (*m/z*): [M]⁺ 611.091 (calc. 611.087).

[Pt(dbtpy)(phen)](BARF) (9**).** Compound was prepared analogously to **8** using 1,10-phenanthroline (phen) as diimine ligand (orange crystalline solid, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ = 9.89 (dd, ³J_{H-Pt} = ca. 42 Hz, ³J_{H-H} = 5.4 Hz, 1H), 9.35 (dd, ³J_{H-H} = 5.1 Hz, ⁴J_{H-H} = 0.8 Hz, 1H), 8.98 (dd, ³J_{H-Pt} = ca. 34 Hz, ³J_{H-H} = 5.7 Hz, 1H), 8.89 (dd, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H), 8.85 (dd, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.1 Hz, 1H), 8.48 (d, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, 1H), 8.33 (ddd, ³J_{H-H} = 8.3 and 7.7 Hz, ³J_{H-H} = 1.4 Hz, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.25–8.15 (m, 5H), 8.02 (m, 1H), 7.77 (m, 8H), 7.64–7.53 (m, 8H) ppm. Anal. calc. for C₆₁H₃₀BF₂₄N₃PtS (%): C 48.88; H 2.02; N 2.80; S 2.14. Found: C 48.70, H 2.04, N 2.80; S 2.26. ES MS (*m/z*): [M]⁺ 635.092 (calc. 635.087).

2.5. Synthesis and characterization of cyclometalated complexes bearing phosphine ligands **10-34**

Synthesis of [Pt(ppy)(PPh₃)Cl] (13**):** [Pt(ppy)(DMSO)Cl] (100 mg, 0.216 mmol) and triphenylphosphine (57 mg, 0.216 mmol) were dissolved in 5 mL dichloromethane, then 1 mL hexane was added. Resulting product was obtained as pale-yellow crystals by slow evaporation of solvent at 4°C. Yield: 119 mg (85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 9.92 – 9.88 (m with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{Pt-H} = 26.1 Hz, 1 H), 7.87 (td, ³J_{H-H} = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 7 H), 7.52 (d, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (td, ³J_{H-H} = 7.3, 1.9 Hz, 3H), 7.37 (td, ³J_{H-H} = 7.8, 1.9 Hz, 6H), 7.29 (dd, ³J_{H-H} = 7.1, 6.0 Hz, 1H), 6.96 (t, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (dd with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{H-H} = 7.8, 3.2, ³J_{Pt-H} = 55.5 Hz, 1H), 6.52 (td, ³J_{H-H} = 7.5, 1.0 Hz, 1H) ppm. ¹H NMR (400 MHz,

(CD₃)₂SO, 298 K): δ = 9.75 – 9.60 (m with broad ¹⁹⁵Pt satellites, 1H), 8.21 – 8.11 (m, 2H), 7.75 (d, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 5H), 7.57 (t, ³J_{H-H} = 6.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 9H), 6.95 (t, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, 1H), 6.54 (dd with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{H-H} = 7.1, 3.2 Hz, 1H), 6.48 (t, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, 1H). ³¹P NMR (162 MHz, (CD₃)₂SO, 298 K): δ = 23.41 (d, ¹J_{P-Pt} = 4321.5 Hz, 1P) ppm. ESI⁺-MS(*m/z*): [M-Cl]⁺ found 611.1187, calculated 611.1219, [M+Na]⁺ found 669.0760, calculated 669.0805, [2M-Cl]⁺ found 1257.2122, calculated 1257.2116. C₂₉H₂₃ClNPPt (647.01): calcd. C 53.83, H 3.58, N 2.16; found C 54.06, H 3.68, N 1.87.

Synthesis of [Pt(N[^]C)(PR₃)Cl] complexes: Compounds were obtained according to the same procedure described for **13** with small corrections. [(C[^]N)Pt(DMSO)Cl] precursors were mixed with corresponding phosphine in equimolar ratio in CH₂Cl₂. Products were purified by recrystallization in CH₂Cl₂/MeOH or CH₂Cl₂/hexane mixtures. Yields of the reactions are about 90-99%.

[Pt(ppy)(PPh₃)Cl] (10): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 9.80 (m with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{Pt-H} = 34.2 Hz, 1H), 7.92 (td, ³J_{H-H} = 8.1, ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (ddd, ³J_{H-H} = 7.4, 3.2, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (td, ³J_{H-H} = 8.0, ⁴J_{H-H} = 1.6 Hz, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 2H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = -32.94 (d, ¹J_{P-Pt} = 4698 Hz, 1P) ppm. ESI⁺-MS(*m/z*): [M-Cl]⁺ found 880.9808, calculated 880.9807, [M+Na]⁺ found 939.9387, calculated 939.9389. C₂₉H₈ClF₁₅NPPt (916.87): calcd. C 37.99, H 0.88, N 1.53; found C 37.93, H 0.91, N 1.61.

[Pt(ppy)(P(Ph_p-F)₃)Cl] (11): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 9.88 (m with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{Pt-H} = 27.2 Hz, 1H), 7.92 (t, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 7H), 7.57 (d, ³J_{H-H} = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, ³J_{H-H} = 7.2, 5.9 Hz, 1H), 7.11 (td, ³J_{H-H} = 8.6, 1.5 Hz, 6H¹), 7.02 (m, 1H), 6.64 – 6.53 (m with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{Pt-H} = 48.0 Hz, 2H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 21.56 (d, ¹J_{P-Pt} = 4377 Hz, 1P) ppm. ESI⁺-MS(*m/z*): [M-Cl]⁺ found 665.0908, calculated 665.0937, [2M-Cl]⁺ found 1366.1670, calculated 1366.1559. C₂₉H₂₀ClF₃NPPt (700.99): calcd. C 49.69, H 2.88, N 2.00; found C 49.67, H 2.71, N 2.13.

[Pt(ppy)(PPh₂Ph-COOH)Cl] (12): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 9.90 (m with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{Pt-H} = 27.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, ³J_{H-H} = 8.3, ⁴J_{H-H} = 1.7 Hz, 2H), 7.94 – 7.89 (m, 5H), 7.83 – 7.75 (m, 3H), 7.56 (d, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, ³J_{H-H} = 7.8, 6.2 Hz, 2H), 7.43 (td, ³J_{H-H} = 7.3, ⁴J_{H-H} = 1.6 Hz, 4H), 7.33 (t, ³J_{H-H} = 6.6 Hz, 1H), 6.99 (t, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, 1H), 6.67 (ddd, ³J_{Pt-H} = 51.2, ³J_{H-H} = 7.7, ⁴J_{H-H} = 2.9 Hz, 1H), 6.55 (td, ³J_{H-H} = 7.9, ⁴J_{H-H} = 1.0 Hz, 1H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 24.14 (d, ¹J_{P-Pt} = 4359 Hz, 1P) ppm. ESI⁺-MS(*m/z*):

[M-H]⁺ found 690.0763, calculated 690.0726. C₃₀H₂₃ClNO₂Pt (691.03): calcd. C 52.14, H 3.36, N 2.03; found C 52.42, H 3.61, N 2.10.

[Pt(ppy)(P(*o*-Tol)₃)Cl] (14): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 10.07 (m with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{Pt-H} = 30.3 Hz, 1H), 9.02 (dd, ³J_{P-H} = 16.9, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (td, ³J_{H-H} = 8.1, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz, 1H³), 7.76 (d, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 1H⁴), 7.57 (dd, ³J_{P-H} = 10.7, ³J_{H-H} = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, ³J_{H-H} = 6.7, ⁴J_{H-H} = 1.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.11 (m, 9H), 6.96 (t, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (ddd, ³J_{H-H} = 7.8, ⁴J_{P-H} = 2.7, ³J_{Pt-H} = 51.6 Hz, 1H), 6.55 (td, ³J_{H-H} = 7.6, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.69 (s, 3H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 16.54 (d, ¹J_{P-Pt} = 4275 Hz, 1P) ppm. ESI⁺-MS(*m/z*): [M-Cl]⁺ found 653.1763, calculated 653.1690, [M+Na]⁺ found 712.1346, calculated 712.1274. C₃₂H₂₉ClNPt (689.10): calcd. C 55.78, H 4.24, N 2.03; found C 55.62, H 4.37, N 2.12.

[Pt(ppy)(P(Php-OMe)₃)Cl] (15): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 9.92 (m with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{Pt-H} = 23.9 Hz, 1H), 7.89 (t, ³J_{H-H} = 7.7, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, ³J_{P-H} = 11.2, ³J_{H-H} = 8.8 Hz, 6H), 7.54 (dd, ³J_{H-H} = 7.8, ⁴J_{H-H} = 1.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, ³J_{H-H} = 7.3, 6.0 Hz, 1H), 6.99 (t, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, ³J_{H-H} = 8.8, ⁴J_{P-H} = 1.7 Hz, 6H), 6.75 (ddd, ³J_{Pt-H} = 53.1, ³J_{H-H} = 7.5, ⁴J_{P-H} = 3.0 Hz, 1H), 6.59 (t, ³J_{H-H} = 7.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 9H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 19.11 (d, ¹J_{P-Pt} = 4328 Hz, 1P) ppm. ESI⁺-MS(*m/z*): [M-Cl]⁺ found 701.1431, calculated 701.1538, [M+Na]⁺ found 760.1009, calculated 760.1121. C₃₂H₂₉ClNO₃Pt (737.10): calcd. C 52.14, H 3.97, N 1.90; found C 51.73, H 4.35, N 1.94.

[Pt(ppy)(PCy₃)Cl] (16): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 10.00 (m with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{Pt-H} = 23.6 Hz, 1H), 7.83 (td, ³J_{H-H} = 7.7, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz, 1H, 1H), 7.74 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 1H⁴), 7.58 (dd, ³J_{Pt-H} = 55.4, ³J_{H-H} = 7.8 Hz, 1H⁸), 7.55 (dd, ³J_{H-H} = 7.6, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz, 1H⁵), 7.27 (t, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 1H), 7.12 (t, ³J_{H-H} = 7.0 Hz, 1H), 7.06 (td, ³J_{H-H} = 7.5, ⁴J_{H-H} = 1.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, ³J_{P-H} = 22.8, ³J_{H-H} = 11.3 Hz, 3H), 2.11 (d, ³J_{H-H} = 9.9 Hz, 6H), 1.82 (m, 6H), 1.76 – 1.67 (m, 9H), 1.37 – 1.29 (m, 9H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 18.89 (d, ¹J_{P-Pt} = 4007 Hz, 1P) ppm. ESI⁺-MS(*m/z*): [M-Cl]⁺ found 629.2569, calculated 629.2629, [M+Na]⁺ found 688.2143, calculated 688.2211. C₂₉H₄₁ClNPt*1/2CH₂Cl₂ (707.63): calcd. C 50.07, H 5.98, N 1.98; found C 49.68, H 5.93, N 2.03.

[Pt(ppy)(PTA)Cl] (17): The compound was recrystallized from dichloromethane/methanol mixture. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 9.60 (m with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{Pt-H} = 24.3 Hz, 1H), 7.89 (td, ³J_{H-H} = 7.7, ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.38 (m with broad ¹⁹⁵Pt satellites,

$^3J_{\text{Pt-H}} = 29.7$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5.9$ Hz, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 4.67 (s, 6H), 4.58 (s, 6H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta = -65.10$ (d, $^1J_{\text{P-Pt}} = 3947$ Hz, 1P) ppm. ESI⁺-MS(*m/z*): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ found 543.0859, calculated 543.0835. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{PPt}$ (541.88): calcd. C 37.68, H 3.72, N 10.34; found C 37.41, H 3.86, N 10.31.

Synthesis of $[\text{Pt}(\text{dbtpy})(\text{P}(p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3)\text{Cl}]$ (18): The compound was recrystallized from dichloromethane/methanol mixture at 5°C, yield 73%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K): $\delta = 9.87$ (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 5.2$ Hz, $^4J_{\text{H-P}} = 4.7$ Hz, 1H), 8.48–8.43 (m, 2H), 8.19 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 1H), 8.04 (dm, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 6H), 7.93 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 6H), 7.75 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 5.6$ and 5.2 Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ and 7.2 Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.0$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ and 7.2 Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 0.8$ Hz, 1H), 6.75 (ddd, $^3J_{\text{H-Pt}} = \text{ca. } 45$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H-P}} = 3.6$ Hz, 1H) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K): $\delta = 25.5$ (d, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4332$ Hz, 1P) ppm. Anal. calc. for $\text{C}_{38}\text{H}_{22}\text{ClF}_9\text{NPPtS}$ (%): C 47.68; H 2.32; N 1.46; S 3.35. Found: C 47.31; H 2.45; N 1.41; S 3.33.

Synthesis of $[\text{Pt}(\text{dbtpy})(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ (19): The compound was recrystallized from dichloromethane/methanol mixture at 5°C, yield 91%. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): $\delta = 10.05$ (m, 1H), 8.45 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ and 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $^4J_{\text{H-Pt}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.39 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 1H), 6.97 (ddd, $^3J_{\text{H-Pt}} = \text{ca. } 50$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-P}} = 3.5$ Hz, 1H), 7.52–7.41 (m, 9H). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum could not be measured due to low solubility of the sample. Anal. calc. for $\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{PtPClSN}\cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (%): C 53.59; H 3.29; N 1.76; S 4.03. Found: C 53.47; H 3.27; N 1.73; S 3.70.

$[\text{Pt}(\text{dbtpy})\{\text{P}(p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4)_3\}\text{Cl}]$ (20): Yield 84%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K): $\delta = 9.93$ (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.7$ Hz, $^4J_{\text{H-P}} = 4.3$ Hz, 1H), 8.41 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 3.8$ Hz, 2H), 8.20 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 9.2$ and 4.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, $^3J_{\text{HP}} = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, 6H), 7.63 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ and 7.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$, 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, 6H), 6.94 (ddd, $^3J_{\text{H-Pt}} = \text{ca. } 75$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-P}} = 3.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 9H). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K): $\delta = 19.8$ (d, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4268$ Hz, 1P). Anal. calc. for $\text{C}_{38}\text{H}_{31}\text{ClNO}_3\text{PPtS}$ (%): C 54.13; H 3.71; N 1.66; S 3.80. Found: C 53.33; H 3.53; N 1.65; S 4.12.

$[\text{Pt}(\text{dbtpy})(\text{PTA})\text{Cl}]$ (21): Yield 84%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K): $\delta = 9.66$ (unresolved m, 1H), 8.39–8.31 (m, 3H), 8.19 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.73 (ddd, $^3J_{\text{HPt}} = \text{ca. } 55$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{HP}} = 2.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.1$ and 5.5 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 4.69 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 12.9$ Hz, 3H), 4.54 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 12.9$ Hz, 3H, PTA), 3.34 (s br, 6H). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K): $\delta = -65.2$ (d, $^1J_{\text{PPt}} = 3854$ Hz, 1P) ppm. Anal. calc. for

$C_{23}H_{22}ClN_4PPtS \cdot CH_2Cl_2$ (%): C 39.33; H 3.30; N 7.64; S 4.38. Found: C 39.59; H 3.13; N 7.83; S 4.15.

[Pt(dbtpyO₂)(PPh₃)Cl] (22). [Pt(dbtpy)(DMSO)Cl] (100 mg, 0.176 mmol) was suspended in CH₃COOH (10 mL) and 30% wt water solution of H₂O₂ (0.1 mL, *ca.* 0.88 mmol) was added. Reaction mixture was stirred overnight under a nitrogen atmosphere, and then it was evaporated to dryness. The crude solid was dissolved in dichloromethane (20 mL) and PPh₃ (45 mg, 0.172 mmol) was added and the solution was stirred overnight again. Removal of the solvent and subsequent crystallization by slow evaporation of a dichloromethane/methanol solution of **11** gave yellow-greenish crystalline material (64 mg, 46%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ = 9.93 (dd, ³J_{H-H} = 5.7 Hz, ⁴J_{H-P} = 4.1 Hz, 1H), 9.04 (d, ³J_{H-H} = 8.3 Hz, 1H), 8.43 (ddd, ³J_{H-H} = 8.3 and 7.1 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (d, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, ³J_{H-H} = 7.1, 5.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, ³J_{H-P} = 11.7, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 6H), 7.70 (dd, ³J_{H-H} = 7.7 and 7.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, ³J_{H-H} = 7.6 and 7.5 Hz, 1H), 7.56–7.47 (m, 9H), 7.39 (d, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd with unresolved ³J_{H-Pt}, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H-P} = 3.4 Hz, 1H) ppm. ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ = 23.3 (d, ¹J_{P-Pt} = 4245 Hz, 1P) ppm. Anal. calc. for C₃₅H₂₅ClNO₂PPtS·0.5CH₂Cl₂ (%): C 51.52; H 3.17; N 1.69; S 3.87. Found: C 51.32; H 3.34; N 1.56; S 3.61.

Synthesis of [Pt(btpy)(PPh₃)Cl] (23): The compound was prepared according to the procedure described for **13** using [Pt(btpy)(DMSO)Cl], yield 90%. ¹H NMR (400 MHz, 298 K, CD₂Cl₂): δ = 9.69 (ddd, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, ³J_{P-H} = 4.1 Hz, ³J_{Pt-H} = 29 Hz, 1H), 8.08 (d, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, ³J_{H-H} = 8.2 and 1.4 Hz, 1H), 7.96 (ddd, ³J_{H-H} = 8.2 and 7.2 Hz, 1H), 7.78 (ddd, ³J_{H-H} = 7.1 and 1.5 Hz, ³J_{H-P} = 12 Hz, 6H), 7.51 (td, ³J_{H-H} = 7.0 and 1.5 Hz, 3H), 7.47 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, ³J_{H-H} = 7.1 and 7.0 Hz, 6H), 7.32 (ddd, ³J_{H-H} = 8.2 and 7.3 Hz, 1H), 7.28 (ddd, ³J_{H-H} = 7.2, 5.8 and 1.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, ³J_{H-H} = 8.0 and 7.3 Hz, 1H) ppm. ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ = 15.4 (d, ¹J_{P-Pt} = 3980 Hz) ppm. Anal. Calcd for C₃₁H₂₃ClNPPtS: C, 52.96; H, 3.30; N, 1.99; S, 4.56. Found: C, 52.85; H, 3.41; N, 1.98; S, 4.24.

Synthesis of complex [Pt(bfpy)(PPh₃)Cl] (24): The compound was prepared according to the procedure described for **13** using [Pt(bfpy)(DMSO)Cl], yield 93%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 9.56 (m with broad ¹⁹⁵Pt satellites, ³J_{Pt-H} = 26.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, ³J_{H-H} = 7.7, ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 6H), 7.62 (dd, ³J_{H-H} = 7.5, 3.2 Hz, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 9H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.00 (t, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 1H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 15.65 (d, ¹J_{P-Pt} = 4082 Hz, 1P) ppm. ESI⁺-MS(*m/z*): [M-Cl]⁺ found 651.1287, calculated 651.1170, [M+Na]⁺ found 710.0857, calculated 710.0753. C₃₁H₂₃ClNPPt (687.04): calcd. C 54.20, H 3.37, N 2.04; found C 54.13, H 3.50, N 2.13.

Synthesis of complex [Pt(qph)(PPh₃)Cl] (25): The compound was prepared according to the procedure described for **13** using [Pt(qph)(DMSO)Cl], yield 87%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 9.41 (d, ³J_{H-H} = 8.6 Hz, 1H), 8.63 (d, ³J_{H-H} = 8.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 6H), 7.73 (ddd, ³J_{H-H} = 7.9, ⁴J_{H-H} = 1.1 Hz, 1H²), 7.71 (d, ³J_{H-H} = 7.5, 1H), 7.60 (ddd, ³J_{H-H} = 7.7, ⁴J_{H-H} = 0.9 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 3H), 7.43 – 7.37 (m, 6H), 7.03 (t, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 1H), 6.76 (ddd, ³J_{H-H} = 7.5, ³J_{P-H} = 3.7, ³J_{Pt-H} = 50.2 Hz, 1H), 6.56 (td, ³J_{H-H} = 7.8, ⁴J_{H-H} = 1.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 22.03 (d, ¹J_{P-Pt} = 4534 Hz, 1P) ppm. ESI⁺-MS(*m/z*): [M-Cl]⁺ found 719.1432, calculated 719.1418. C₃₅H₂₇ClNO₂Ppt (755.11): calcd. C 55.67, H 3.60, N 1.85; found C 55.26, H 3.68, N 1.94.

Synthesis of complex [Pt(ppy)(dppb)](OTf) (26): [Pt(ppy)(DMSO)Cl] (25 mg, 0.054 mmol) and 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene (dppb, 24 mg, 0.054 mmol) were dissolved in degassed CH₂Cl₂ (5 mL). Then silver trifluoromethanesulfonate (AgOTf, 14 mg, 0.055 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1h under a nitrogen atmosphere, and then it was evaporated to dryness. Recrystallization by slow evaporation of a dichloromethane/hexane at +4°C gave pale green crystalline material (54 mg, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 298 K): δ = 8.42 (m with broad ¹⁹⁵Pt satellites, 1H), 8.17 (d, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (t, ³J_{H-H} = 7.8 Hz, 1H), 7.89 – 7.48 (m, 25H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.02 (t, ³J_{H-H} = 6.6 Hz, 1H), 6.84 (t, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 1H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD, 298 K): δ = 48.44 (d, ¹J_{P-Pt} = 1814 Hz, 1P), 36.69 (d, ¹J_{P-Pt} = 3760 Hz, 1P) ppm. ES MS (*m/z*): [M-CF₃SO₃]⁺ 795.174 (calc. 795.166). Anal. calc. for C₄₈H₃₇F₃NO₃P₂PtS·CH₂Cl₂ (%): C 53.17; H 3.55; N 1.27; S 2.90. Found: C 53.32; H 3.40; N 1.48; S 3.24.

Synthesis of complex [Pt(dbtpy)(dppb)](BARF) (27). [Pt(dbtpy)(DMSO)Cl] (30 mg, 0.053 mmol) and 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene (dppb, 24 mg, 0.054 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL). Then a solution of sodium tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (NaBARF, 48 mg, 0.054 mmol) in diethyl ether (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred overnight under a nitrogen atmosphere, and then it was evaporated to dryness. The crude product was extracted with diethyl ether (3×3 mL). Recrystallization by slow evaporation of a dichloromethane/hexane solution of **27** a +5 °C gave yellow crystalline material (84 mg, 90%). ES MS (*m/z*): [M]⁺ 901.154 (calc. 901.154). ¹H NMR (CD₂Cl₂, 298 K): δ = 8.58 (d, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 1H), 8.54 (ddd, ³J_{H-Pt} = ca. 30 Hz, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, ⁴J_{H-P} = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (ddd, ³J_{H-H} = 8.1 and 7.4 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (d, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (d, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, ³J_{H-P} = 12.9 Hz, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 4H), 7.78–7.69 (m, 13H), 7.68–7.57 (m, 11H), 7.56–7.45 (m, 12H), 6.95 (dd, ³J_{HH} 7.4 and 5.8 Hz, 1H) ppm. ³¹P{¹H} NMR (CD₂Cl₂, 298 K): δ = 48.1 (d, ¹J_{P-Pt} = 1819

Hz, 1P), 36.6 (d, $^1J_{P-Pt} = 3747$ Hz, 1P) ppm. Anal. calc. for $C_{79}H_{46}BF_{24}NP_2PtS \cdot CH_2Cl_2$ (%): C 51.94; H 2.62; N 0.76; S 1.73. Found: C 52.31; H 2.61; N 0.75; S 1.92.

Synthesis of complex [Pt(ppy)(dppb)](OTf) (28): Prepared analogously to **26** using [(btpy)Pt(DMSO)Cl] as starting material (orange crystalline solid, 92%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 8.35 - 8.31$ (m, 2H), 8.28 (d, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz, 1H⁵), 8.11 (t, $^3J_{H-H} = 8.2$ Hz, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 11H), 7.66 – 7.60 (m, 6H), 7.59 – 7.51 (m, 8H), 7.45 (t, $^3J_{H-H} = 7.7$ Hz, 1H), 7.28 (t, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (t, $^3J_{H-H} = 6.6$ Hz, 1H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 48.33$ (d, $^1J_{P-Pt} = 2163$ Hz, 1P), 25.09 (d, $^1J_{P-Pt} = 3462$ Hz, 1P) ppm. ES MS (m/z): $[M-CF_3SO_3]^+$ 851.144 (calc. 851.138). Anal. calc. for $C_{44}H_{32}F_3NO_3P_2PtS_2 \cdot CH_2Cl_2$ (%): C 49.78; H 3.16; N 1.29; S 5.91. Found: C 49.77; H 3.32; N 1.29; S 5.77.

Synthesis of complex [Pt(bfpy)(dppb)](OTf) (29): Prepared analogously to **26** using [Pt(bfpy)(DMSO)Cl] as starting material (yellow crystalline solid, 90%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 8.19$ (m with broad ^{195}Pt satellites, $^3J_{Pt-H} = 28$ Hz, 1H), 8.06 (td, $^3J_{H-H} = 7.8$, 1.3 Hz, 1H), 7.99 (d, $^3J_{H-H} = 7.8$ Hz, 1H), 7.93 – 7.89 (m, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 12H), 7.69 – 7.58 (m, 8H), 7.54 – 7.50 (m, 4H), 7.29 (t, $^3J_{H-H} = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (t, $^3J_{H-H} = 7.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $^3J_{H-H} = 8.2$ Hz, 1H), 6.96 (m, 1H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 48.64$ (d, $^1J_{P-Pt} = 2161$ Hz, 1P), 34.02 (d, $^1J_{P-Pt} = 3498$ Hz, 1P) ppm. ES MS (m/z): $[M-CF_3SO_3]^+$ 835.168 (calc. 835.161). Anal. calc. for $C_{44}H_{32}F_3NO_4P_2PtS$ (%): C 53.66; H 3.28; N 1.42; S 3.26. Found: C 53.39; H 3.36; N 1.38; S 3.26.

Synthesis of complex [Pt(qph)(dppb)](OTf) (30): Prepared analogously to **26** using [Pt(qph)(DMSO)Cl] as starting material (red crystalline solid, 95%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 8.44$ (s, 1H), 8.36 (d, $^3J_{H-H} = 8.5$ Hz, 1H), 8.29 (d, $^3J_{H-H} = 8.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $^3J_{H-H} = 7.9$ Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 4H), 7.67 (m, $^3J_{H-H} = 1.9$, 7.4 Hz, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 7H), 7.50 – 7.38 (m, 8H), 7.25 (m, $^3J_{H-H} = 13.1$, 6.6 Hz, 4H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 6.93 (t, $^3J_{H-H} = 7.7$, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (t, $^3J_{H-H} = 7.5$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 42.96$ (d, $^1J_{P-Pt} = 1784$ Hz), 35.95 (d, $^1J_{P-Pt} = 3872$ Hz) ppm. ES MS (m/z): $[M-CF_3SO_3]^+$ 903.194 (calc. 903.188). Anal. calc. for $C_{48}H_{36}F_3NO_5P_2PtS$ (%): C 54.76; H 3.45; N 1.33; S 3.05. Found: C 54.67; H 3.39; N 1.31; S 3.31.

Synthesis of complex [Pt(ppy)(dppbSO₃)] (31): [Pt(ppy)(DMSO)Cl] (20 mg, 0.0432 mmol) was dissolved in *ca.* 3 mL of degassed CH_2Cl_2 and 1,2-bis(di-4-sulfonatophenylphosphino)benzene tetrasodium salt (48 mg, 0.053 mmol) was dissolved in *ca.* 3 mL of degassed MeOH. Solutions were mixed up and stirred for 1 h under nitrogen. Then precipitate was collected, washed with a mixture of a dichloromethane/methanol 1:1 *ca.* 3 mL, and dried under vacuum. Yield of pale-green solid – 43 mg, 84%. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 298

K): $\delta = 8.46$ (m with broad ^{195}Pt satellites, 1H), 8.17 (d, $^3J_{H-H} = 8.2$ Hz, 1H), 8.09 – 7.85 (m, 19H), 7.81 – 7.71 (m, 3H), 7.23 (m with broad ^{195}Pt satellites, 1H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $^3J_{H-H} = 6.7$ Hz, 1H), 6.90 (t, $^3J_{H-H} = 7.5$ Hz, 1H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 48.51$ (d, $^1J_{P-Pt} = 1802$ Hz), 36.70 (d, $^1J_{P-Pt} = 3766$ Hz) ppm. ES MS (m/z): $[\text{M}-3\text{Na}]^{3-}$ 370.658 (calc. 370.655), $[\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$ 567.482 (calc. 567.477), $[\text{M}-\text{Na}]^{-}$ 1157.954 (calc. 1157.942).

Synthesis of complex [Pt(btpy)(dppbSO₃)] (32): [Pt(btpy)(DMSO)Cl] (30 mg, 0.058 mmol) was dissolved in ca. 5 mL of degassed CH_2Cl_2 and 1,2-bis(di-4-sulfonatophenylphosphino)benzene tetrasodium salt (63 mg, 0.070 mmol) was dissolved in ca. 5 mL of degassed MeOH. The solutions were mixed up and stirred for 1 h under nitrogen. Then solvent was removed under vacuum and product was precipitated from concentrated methanol. The precipitate was centrifuged and washed with small portions of MeOH (ca. 3 x 0.5 mL) to remove the phosphineoxide. Yield of pale-yellow amorphous solid – 55 mg, 77 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 8.39$ (m, with broad ^{195}Pt satellites, 1H), 8.33 (d, $^3J_{H-H} = 8.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $^3J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1H), 8.12 (t, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $^3J_{H-H} = 9.7, 3.9$ Hz, 18H), 7.78 (m, 2H), 7.70 (d, $^3J_{H-H} = 8.1$ Hz, 1H), 7.44 (t, $^3J_{H-H} = 7.3$ Hz, 1H), 7.27 (t, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (t, $^3J_{H-H} = 6.6$ Hz, 1H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 48.60$ (d, $^1J_{P-Pt} = 2140$ Hz), 32.72 (d, $^1J_{P-Pt} = 3463$ Hz) ppm. ES MS (m/z): $[\text{M}-3\text{Na}]^{3-}$ 389.315 (calc. 389.312), $[\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$ 595.470 (calc. 595.463), $[\text{M}-\text{Na}]^{-}$ 1213.929 (calc. 1213.914).

Synthesis of complex [Pt(bfpy)(dppbSO₃)] (33): Complex was obtained as compound 32. Yield of pale-yellow amorphous solid – 75 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 8.28$ (m, with broad ^{195}Pt satellites, 1H), 8.08 (t, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz, 1H), 7.98 (m, 19H), 7.84 (d, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.34 – 7.17 (m, 3H), 7.07 (m, 1H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 48.84$ (d, $^1J_{P-Pt} = 2154$ Hz), 34.08 (d, $^1J_{P-Pt} = 3496$ Hz) ppm. ES MS (m/z): $[\text{M}-3\text{Na}]^{3-}$ 383.988 (calc. 383.986), $[\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$ 587.479 (calc. 587.474), $[\text{M}-\text{Na}]^{-}$ 1197.946 (calc. 1197.937).

Synthesis of complex [Pt(qph)(dppbSO₃)] (34): [Pt(qph)(DMSO)Cl] (30 mg, 0.053 mmol) was dissolved in ca. 5 mL of degassed CH_2Cl_2 and diphosphine (58 mg, 0.064 mmol) was dissolved in ca. 5 mL of degassed methanol. Solutions were mixed and stirred for 1 h under nitrogen. Then solvent was removed under vacuum and the substance was dissolved in ca. 1 mL of methanol. The product was recrystallized during evaporation of the solvent. Yield of orange glass – 48 mg, 70 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 8.53$ (d, $^3J_{H-H} = 8.5$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H⁵), 8.29 (d, $^3J_{H-H} = 8.6$ Hz, 1H), 8.03 (m, 4H), 7.92 (m, 4H), 7.85 (d, $^3J_{H-H} = 7.7$ Hz, 1H), 7.73 (m, 4H), 7.71 – 7.55 (m, 4H), 7.52 (t, $^3J_{H-H} = 8.2$ Hz, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.20 – 7.15 (m with

broad ^{195}Pt satellites, 1H), 7.13 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$, 7.1, $^4J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 1H), 6.86 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, 1H), 2.17 (s, 4H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD , 298 K): $\delta = 43.48$ (d, $^1J_{\text{P-Pt}} = 1755$ Hz), 36.35 (d, $^1J_{\text{P-Pt}} = 3879$ Hz) ppm. ES MS (m/z): $[\text{M}-3\text{Na}]^3+$ 406.678 (calc. 406.662), $[\text{M}-3\text{Na}+\text{H}]^{2-}$ 610.519 (calc. 610.496), $[\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$ 621.511 (calc. 621.487).

2.6. Interaction of phosphine complexes with imidazole containing molecules; synthesis and characterization of the conjugates

Synthesis of 13(Im). Complex **13** (10 mg, 0.015 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (5 mL), then imidazole (3.3 mg, 0.045 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. It was then concentrated to ca. 2 mL under vacuum and layered with ca. 1 mL of hexane. The product was obtained as yellow-green crystals by slow diffusion of hexane into dichloromethane solution at 4°C . Yield: 10.9 mg (99 %). ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 25°C): $\delta = 8.17$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 1H), 8.10 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 11.9$, 7.4 Hz, 6H), 7.50 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$, 6.2 Hz, 3H), 7.38 (td, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$, 2.2 Hz, 6H), 7.31 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.56-6.50 (m, 2H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}:\text{D}_2\text{O}$ 5:1, 298 K): $\delta = 22.34$ (d, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4211.1$ Hz, 1P) ppm. ESI $^+$ -MS(m/z): $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ found 679.1624, calculated 679.1593.

Synthesis of 13(His). The complex **13** (2 mg, 0.003 mmol) was dissolved in DMSO- d_6 (0.6 mL), and L-histidine (3 mg, 0.019 mmol) was dissolved in 200 μl deuterated water; the concentrations of resulted solutions were 3.33 mg/mL (5.2 mM) and 15 mg/mL (97 mM) respectively. Aliquots of the amino acid solution were added to the solution of **13** in an NMR-tube, and the mixtures were incubated at room temperature for 2 h. The ^1H and ^{31}P NMR-spectra were measured for solutions with different {histidine/**13**} ratios. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}:\text{D}_2\text{O} = 10:1$, 298 K): $\delta = 8.20$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 1H), 8.12 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 – 7.73 (m, 1H), 7.77 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 6H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.43 – 7.37 (m, 6H), 7.30 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 13.5$, 6.4 Hz, 1H), 7.01 (td, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$, 3.1 Hz, 1H), 6.96 – 6.59 (m, 1H), 6.54 (m, 2H), 3.42 – 3.28 (m, 1H), 3.29 – 2.45 (m, 2H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}:\text{D}_2\text{O} = 10:1$, 298 K): $\delta = 22.34$ – 22.07 (m, $^1J_{\text{P-Pt}} = 4200$ Hz, 1P) ppm. ESI $^+$ -MS(m/z): $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ found 766.1933, calculated 766.1914.

Preparation of conjugates 13(HSA) and 13(Ubq). HSA (32.57 mg, 0.489 μmol) was dissolved in 1 mL of water, and complex **13** (1.45 mg, 2.241 μmol) was dissolved in DMSO (1.0998 g), the concentrations of resulted solutions were 0.48 mM and 2.24 mM respectively. The complex solution was gradually added portionwise to the protein solution, ultimately 200 μL of complex solution were added. After each addition, the mixture was gently stirred. The mixture was incubated for 1 h, and then 2 mL of water were added. DMSO was removed by dialysis with

6-8 kDa MWCO membrane (Orange Scientific, Belgium) for 24 h at room temperature with 5 water changes. The resulted solution was centrifuged at 4000g for 10 minutes. The sample was lyophilized with freeze dryer. **13(Ubq)** was prepared using the same methodology except that 2 kDa MWCO dialysis membrane (Sigma-Aldrich, USA) was used.

Analytical chromatography of HSA-conjugates. The conjugates prepared were investigated by analytical gel-permeation chromatography (GPC). Chromatography was carried out using 10 mM PBS (pH 6.6) as eluent. The flow rate was 1 mL/min. Gel permeation chromatography (GPC) was performed with high performance liquid chromatograph Shimadzu LC-20 Prominence (Shimadzu, Japan) equipped with RF-20A and SDD-M20A detectors and PSS PROTEEMA 300 column.

2.7. Photophysical measurements

The photophysical measurements in solution were carried out using CH₂Cl₂, DMSO, and water which were distilled prior to use. All solutions were carefully degassed before lifetime and quantum yield measurements when it was necessary. UV/Vis spectra were recorded with a Shimadzu UV-1800 spectrophotometer at concentrations of ca. $1-5 \times 10^{-5}$ M (1 cm cuvettes). Emission spectra in solution were recorded on a FluoMax-4 (JY Horiba Inc., Japan) spectrofluorometer using a concentration of ca. 3×10^{-5} M. The absolute emission quantum yield in solution was determined by the comparative method [209] using 9,10-diphenylanthracene in cyclohexane ($\Phi_r = 0.97$) and coumarin 102 in ethanol ($\Phi_r = 0.764$) as the reference [210] with the refraction indexes of cyclohexane, ethanol, dichloromethane, and water equal to 1.426, 1.36 and 1.333 respectively [211]. The quantum yield was found using the following equation

$$\Phi = \Phi_r \frac{A_r I_s}{A_s I_r}$$

where Φ_s — quantum yield of a sample, Φ_r — quantum yield of a standard, n — refractive indices of solvents, A_s and A_r — absorption intensity at the excitation wavelength, I_s and I_r — integral of the luminescence bands.

Emission measurements in the solid state were carried out on a Fluorolog 3 spectrofluorometer (JY Horiba Inc.). Lifetimes in the solid state and in solution were determined by the Time-Correlated Single Photon Counting (TCSPC) method using an Edinburgh (FS920) fluorimeter, Edinburgh FL 900 photon-counting system with a hydrogen-filled lamp as the excitation source (Edinburgh Instruments, UK), FluoMax-4 (JY Horiba Inc., Japan) spectrofluorometer or the system consisted with the pulse laser DTL-399QT (“Laser-export” Co. Ltd., Russia), monochromator MUM (LOMO, Russia), photon counting head H10682

(Hamamatsu Photonics, Japan) and multiple-event time digitizer P7887 (FAST ComTec GmbH, Germany). The lifetime data were fit using the Jobin-Yvon, Edinburg Instruments software packages and the Origin 9.0 program. Direct quantum yield measurements of the crystalline samples were performed at room temperature with an integrating sphere from Quanta-phi.

2.8. X-ray diffraction analysis of the complexes and conjugate

Crystal structures of the complexes obtained were determined by using single-crystal X-ray diffraction analysis. Crystals were fixed on micro mounts and the diffraction data have been collected on the various Rigaku Oxford Diffraction, Agilent Technologies SuperNova Atlas, XtaLAB HyPix-3000 or Bruker diffractometers at 100-210 K using monochromatic MoK α or CuK α radiation. Diffraction data were processed in CrysAlisPro, APEX2 program [212]. The structures were solved by direct methods or dual-space algorithm and refined using the SHELX programs [213,214] incorporated in the OLEX2 program package [215] or WinG graphical user interface. Details of single-crystal X-ray diffraction analysis of conjugate **13(Ubq)** are described in [16], the final structure is presented in PDB base — 6EB2. The unit cell parameters and refinement characteristics for the crystal structures of complexes are given in the articles [13,14,16,202,216,217]. Detailed crystallographic data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif from Cambridge Crystallographic Data Centre or requested from nastisol@gmail.com.

2.9. *In vitro* cell experiments

Cytotoxicity *in vitro*. For determining the cytotoxicity of metal complexes **32-34** to HeLa cell, MTT assay was conducted by using a common colorimetric assay agent, 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT, Roche, Germany). Cells were incubated with complexes (0–150 μ M) for 24h. Then the cells were washed, incubated with MTT reagent and dissolved in DMSO. The absorbance of purple formazan was recorded at 595 nm using ELISA reader system (VersaMax™ Microplate Spectrophotometers; Molecular-Devices, USA). Cytotoxicity of complexes **13, 23-25** and their HSA conjugates was analyzed on the HeLa cell line using MTS reagent (Promega, USA). Prior to incubation with cells, Pt complexes were dissolved in DMSO at 1 mg/mL (or 0.3 mg/mL for **23**). HSA conjugates were dissolved in DMEM with 10% FBS at 5 mg/mL. Samples were added at proper concentration (100 μ g/mL for Pt complexes and 5 mg/mL for its HSA conjugates) to the cells and incubated for 24 hours (37°C, 5% CO₂). CDDP (100 μ g/mL) and the similar to samples content of DMSO were used as controls. Then the cells were washed, incubated with MTS-reagent for 4 hours. The optical density was measured using Varioskan LUX (Thermo Scientific, USA). A more detailed description of these experiments can be found elsewhere [13,16].

Phosphorescence lifetime imaging (PLIM) *in vitro*. For cell culturing Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) with 10 % fetal bovine serum as an extra nutrient was used. Cells were incubated at 37 °C and in 5 % CO₂ atmosphere. Following concentrations of the compounds were used for labeling: **32-34** — 75 μM, **7(HSA)** — 5 μM, **24(HSA)** — 50 μM, **13(HSA)** — 5 μM. Cells were incubated for 18 h with complexes and 24 h with conjugates. Zeiss LSM 710 (Zeiss, Germany) equipped with 80MHz fs mode-locked Ti:sapphire laser (Mai-Tai DeepSee, Spectra-Physics) was used for the experiments. To make time-resolved luminescence imaging we used time-correlated single-photon counting (TCSPC) board SPC-150, 16-channel spectral detector PML-16-1-C and programmable pulse generator DDG-210 (Becker&Hickl GmbH, Germany). For cells labeled with **24(HSA)** in HeLa cells, the excitation light source of 840 nm, the shortpass filter with the cut-off at 790 nm was used to prevent the excess exposure for detector; the range 520-720 nm was recorded. PLIM experiment for cells labeled with **7(HSA)** and simultaneous PLIM/FLIM experiment using **13(HSA)** as a luminescent probe were carried out on Nikon TE 2000 confocal microscope (Nikon, Japan) equipped with TCSPC system Simple-Tau 150 Becker&Hickl GmbH (Германия). PLIM and FLIM signals were further analyzed by the SPCImage 6.0 software (Becker & Hickl GmbH, Germany). Additional information on the bioimaging experiments is presented in the following publications [13–16].

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Synthesis of cyclometalated platinum(II) complexes

The general approach to the synthesis of cyclometalated platinum compounds includes two stages:

- 1) cyclometalation reaction;
- 2) substitution of the remaining labile ligands with other corresponding ligands in the metal coordination sphere.

Three synthetic routes were used to prepare the square-planar cyclometalated platinum precursors (Figure 34). The first one [79,218,219] (Figure 34, path a) consists in refluxing of potassium tetrachloroplatinate(II) with an equimolar amount of the corresponding N[^]CH compound in acetic acid for *ca.* 40h. The precipitate formed was collected and washed with water, methanol and diethyl ether. The other procedure [81–83,104,220] (Figure 34, path b) includes heating of K₂PtCl₄ and 2-fold excess of N[^]CH in 2-ethoxyethanol/water mixture at *ca.* 85°C. This reaction results in not only the cyclometalated μ-Cl platinum dimer but also gives other cyclometallated products. To increase the yield of reaction these cyclometalated products were converted to the DMSO-derivative by heating in pure DMSO. The DMSO complex was purified using silica column chromatography, and the resulted compound was obtained as a fine crystalline product. If needed, the μ-Cl platinum dimer obtained in the path (a) was converted to the DMSO-derivative, because it has several advantages compared to the dimer: (1) higher solubility, (2) easier purification, (3) more predictable reactivity.

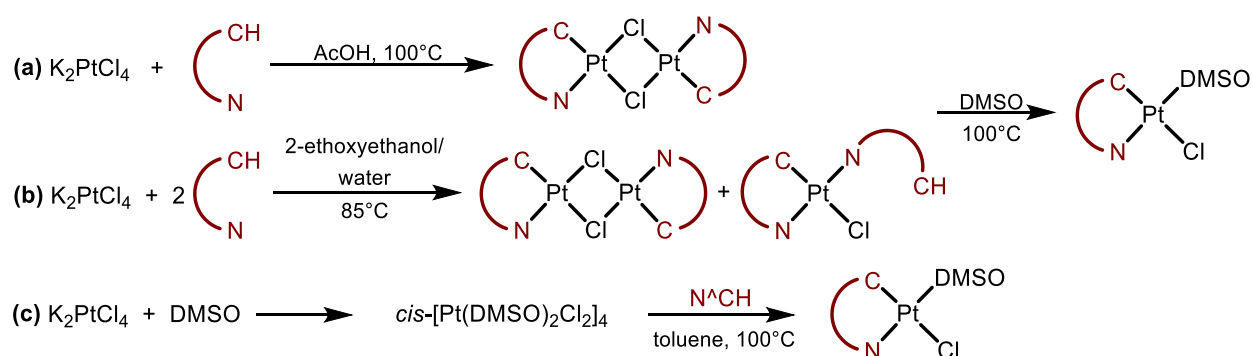


Figure 34. Synthesis of the platinum precursors.

The third cyclometalation method [85,86] was used when the previous approaches failed (Figure 34, path c). In this case, the cyclometalation starts from *cis*-[Pt(DMSO)₂Cl₂] compound. Reaction with N[^]CH ligand in degassed toluene results in the cyclometalated DMSO complex.

3.1.1. Synthesis and investigation of the structure of cyclometalated platinum(II) complexes containing NHC ligands

Six cyclometalated Pt(II) complexes **1–6** were synthesized according to the scheme shown in figure 35 in moderate to good yields. 2-Phenylpyridine and 7,8-benzoquinoline were used as cyclometalating ligands. The structure of N-heterocyclic carbene and anionic ligand were systematically varied. For the introduction of the NHC-ligand in the platinum coordination sphere, the transmetalation reaction with the silver compound was used (Figure 35, reaction a).

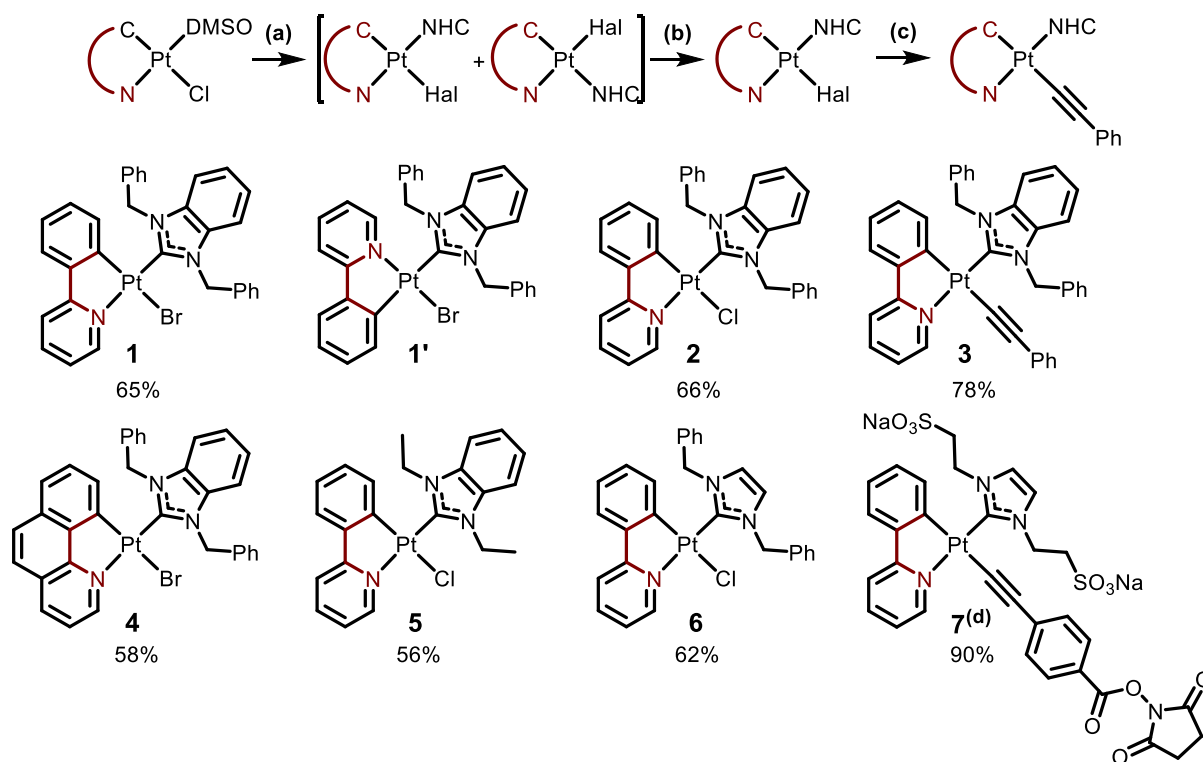


Figure 35. Synthesis of NHC-containing platinum complexes: (a) Br-Ag-NHC, CH_2Cl_2 , RT; (b) KHal, DMSO, 110°C; (c) phenylacetylene, CuI, $i\text{Pr}_2\text{NH}$, CH_2Cl_2 , RT; (d) Complex **7** was synthesized using following conditions: (a = b) $\text{Im}((\text{CH}_2)_2\text{SO}_3)_2\text{Na}$, Na_2CO_3 , DMSO, 100°C, 24h; (c) CuI, 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 4-ethynylbenzoate (CCNSu), NEt_3 , DMF, RT.

It is worth noting that, under these conditions, two isomers can be obtained: (1) with NHC-ligand coordinates in *trans*- or (2) in *cis*-position to the nitrogen atom of the cyclometalated ligand. Figure 78 (Supporting information, SI) shows ^1H NMR spectrum of **1** and the spectrum of its geometric isomer **1'**, which was obtained by mathematical subtraction of the ^1H spectrum of **1** from that of the **1+1'** mixture. The results obtained indicate the strong effect of the spatial arrangement of the ligands on the chemical shifts of protons in NMR spectroscopy. Compound **1'** was already described in [81], where it was obtained under relatively mild conditions. We found, though, that **1'** can be converted to **1** under heating up to 110°C. Due to the strong *trans*-effect of carbon in N[^]C-ligand the *cis*-coordinated product, compound **1'**, is a kinetic isomer. However, strong *trans*-influence of NHC-ligand results in thermodynamically preferable *trans*-position of

the NHC-ligand to the N-atom, and complex **1** occurred to be thermodynamic isomer. In this reaction, the excess of the corresponding potassium salt was used for the halogen exchanging (Figure 35, reaction **b**). Further introduction of the acetylene ligand was carried out via copper(I)-catalyzed reaction (Figure 35, reaction **c**).

In the solid state, compounds **1-6** were characterized using X-ray diffraction analysis. The X-ray structures are shown in the Figure 36, selected structural parameters are given in SI, Table 18. All the complexes demonstrate square-planar geometry: bidentate 2-phenylpyridine/benzoquinoline forms five-membered metallacycle. The NHC-ligand appears to be in trans-position to the nitrogen atom of the cyclometallated ligand. The plane of N-heterocyclic ring is twisted relative to the metallacycle. Due to the extended aromatic system of benzoquinoline fragment, compound **4** demonstrates remarkable π -stacking interaction in the crystal cell. The distance between the stacked aromatic rings in the π -bounded dimer is typical for π -interaction distance (*ca.* 3.5 Å, SI, Figure 77, A). Notably, this formation of the dimers affects on the photophysical characteristics of **4** in the solid state (see chapter 3.2).

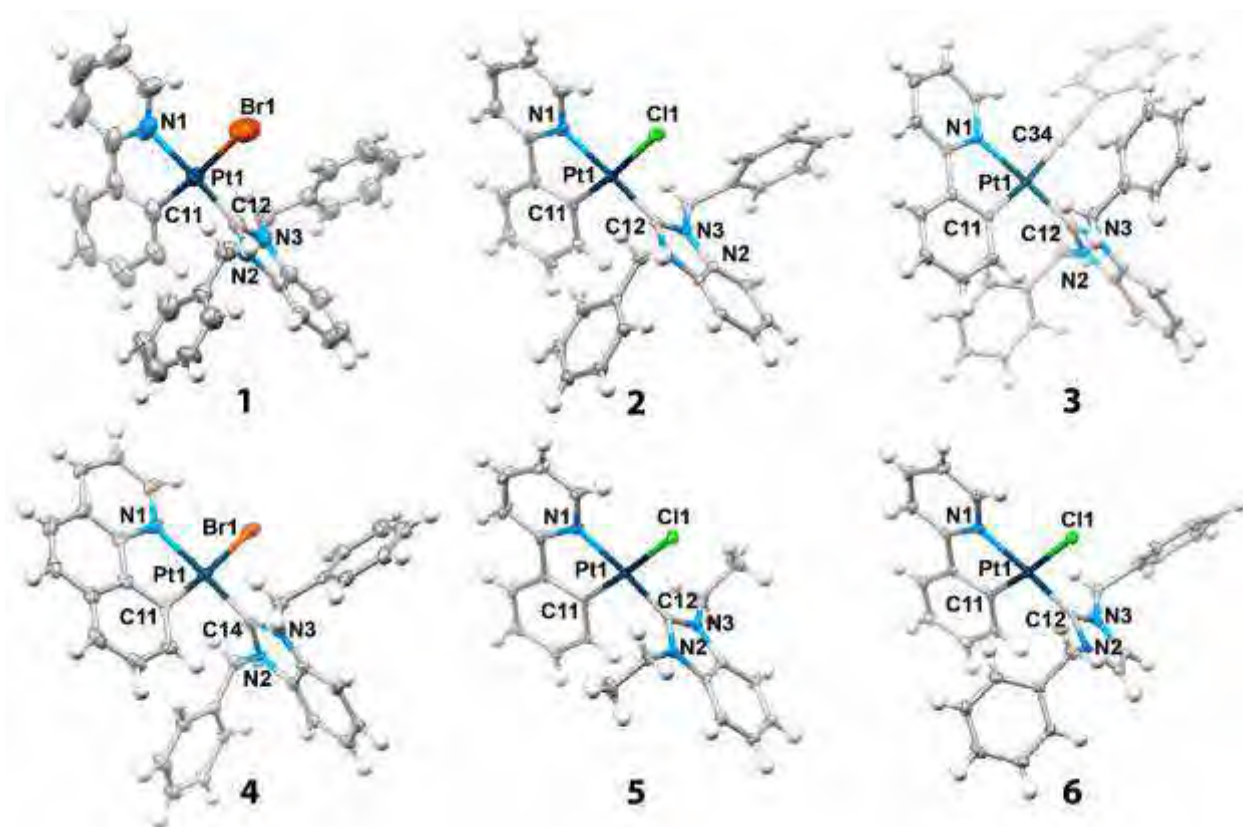


Figure 36. Molecular structures of complexes **1-6**. Thermal ellipsoids are shown at the 50% probability level.

In solution, all the compounds obtained were characterized using ^1H NMR spectroscopy and ESI $^+$ mass-spectrometry (SI, Figures 79-81). Proton 1D and 2D NMR-spectroscopy of **1-7**, namely the number, chemical shift, relative position and multiplicity of signals, clearly evidence

that the structure and stoichiometry found in the solid state retains in solution. For example, ^1H - ^1H COSY spectrum of complex **6** is shown in Figure 37.

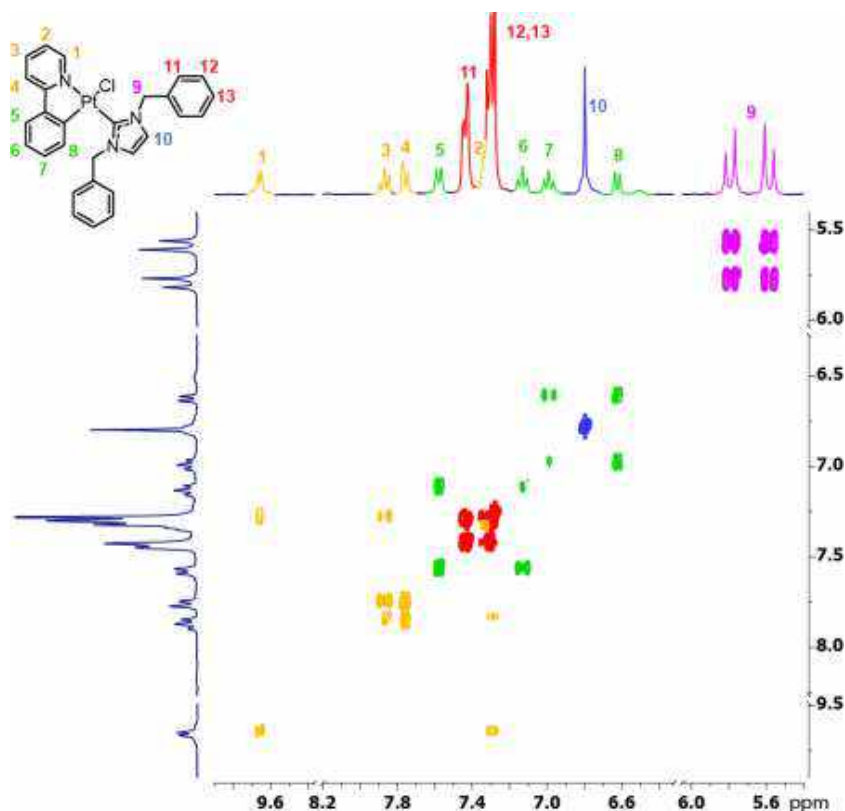


Figure 37. ^1H - ^1H COSY NMR-spectrum of the complex **6**, CDCl_3 , 400 MHz.

The ESI mass spectra of complexes **1-7** (Figure 81, SI) display major signals of positive ions generated either by an association of the complex with Na^+ (K^+) or elimination of Cl^- or acetylide, which is in complete agreement with the stoichiometry found in solid state.

3.1.2. Synthesis and investigation of the structure of cyclometalated platinum(II) complexes bearing diimine ligands

Diimine ligands such as 2,2'-bipyridine and 1,10-phenanthroline readily react with cyclometalated precursor ($[\text{Pt}(\text{dbtpy})(\text{DMSO})\text{Cl}]$) by substitution of DMSO and chloride in the presence of weakly coordinating counterions. Firstly this reaction was performed using OTf^- and PF_6^- counterions similarly to the literature procedures [99,221]. The products obtained demonstrated extremely poor solubility in the majority of the common solvents except for DMSO. However, according to the ^1H NMR data, these compounds dissociate in DMSO generating the $[\text{Pt}(\text{dbtpy})(\text{DMSO})_2]^+$ species and free diimine ligand. This substitution of the bidentate $\text{N}^{\wedge}\text{N}$ moiety by DMSO may be considered as an evidence of steric hindrance in the $[(\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{N})]$ structure, which destabilize the complexes. Substitution of the chloride by low coordinating anion such as BARF (tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate) sufficiently increases the solubility of resulted compounds in the common non-coordinating solvents. Two new cyclometalated

$[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{N}^{\wedge}\text{N})]^+\text{BARF}^-$ complexes (**8**, **9**) were obtained at ambient conditions in high yields (Figure 38).

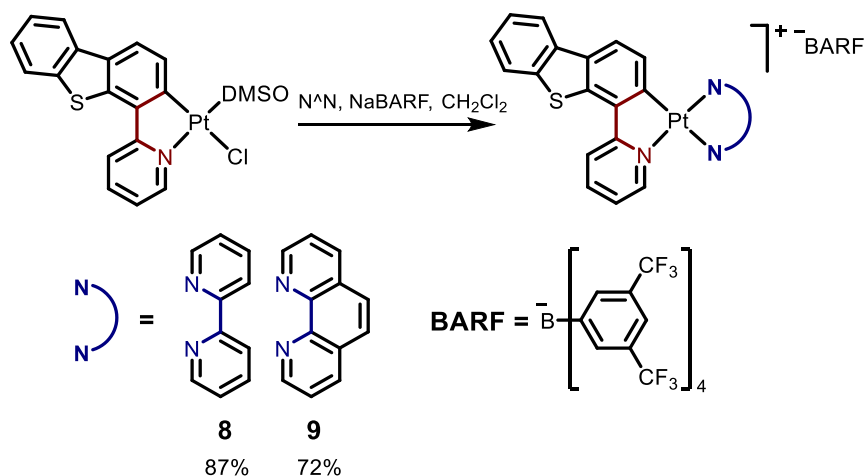


Figure 38. Synthesis of N[∧]N-containing platinum complexes.

The compounds obtained were characterized in the solid state using XRD analysis. The solid-state structures (Figure 39, SI, Tables 15 and 19) revealed distortion of the square-planar geometry, which can be associated with intramolecular H \cdots H repulsion between the N[∧]C and N[∧]N ligands. This unfavorable configuration can cause the instability observed in such a coordinating solvent as DMSO. It is worth noting that the compounds obtained demonstrate π -stacking without any Pt-Pt interactions with the distances about 3.35 Å (Figure 39, right).

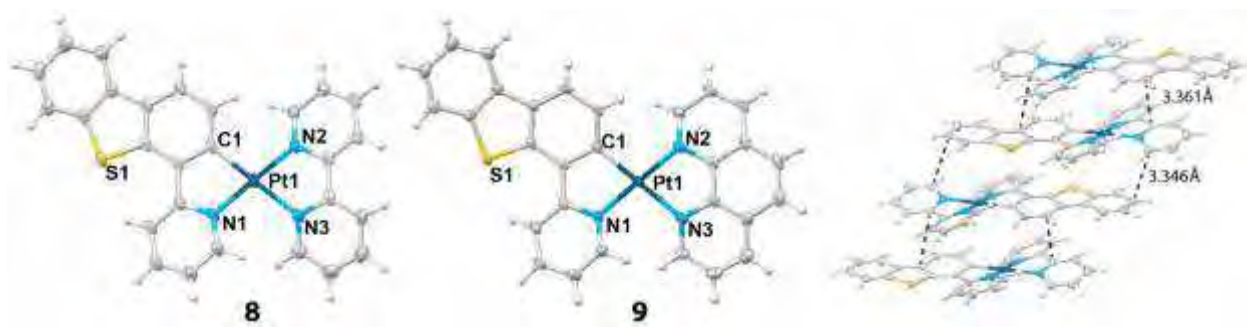


Figure 39. Left: molecular structures of 8 and 9 in the solid state, right: intermolecular interactions in the crystal of 8. Thermal ellipsoids are shown at the 50% probability level.

In solution, compounds **8** and **9** were characterized using ^1H NMR-spectroscopy and ESI⁺ mass-spectrometry. The proton NMR spectra in non-coordinating solvent (CD_2Cl_2) shows no dissociation of N[∧]N-ligand. Namely, the signals of the ortho-protons of the diimines show strong $^3\text{J}_{\text{H-Pt}}$ coupling, which indicates that these ligands remain coordinated in solution (SI, Figure 82). Additionally, ESI⁺-mass spectra demonstrate intense signals corresponding to the singly charged molecular ions $[\text{Pt}(\text{C}^{\wedge}\text{N})(\text{N}^{\wedge}\text{N})]^+$ (SI, Figure 83).

3.1.3. Synthesis and investigation of the structure of cyclometalated platinum(II) complexes bearing tertiary monodentate phosphines

The complexes with phosphines were synthesized in good yields using a conventional procedure [202] by the reaction of platinum precursor with equimolar amount of corresponding phosphine in dichloromethane or in dichloromethane/methanol mixture at room temperature (Figure 40). 2-Phenylpyridine (ppy), 2-(benzofuran-3-yl)pyridine (btpy), 2-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)pyridine (bfpy), methyl 2-phenylquinoline-4-carboxylate (qph), 2-(dibenzo[*b,d*]thiophen-4-yl)pyridine (dbtpy) and 4-(pyridin-2-yl)dibenzo[*b,d*]thiophene 5,5-dioxide (dbtpyO₂) were used as N[^]C-ligands. Eight phosphines with different electronic and steric properties were used: tris(pentafluorophenyl)phosphine (PPh^f₃), tris(4-fluorophenyl)phosphine (P(Ph*p*-F)₃), 4-(diphenylphosphino)benzoic acid (PPh₂Ph*p*-COOH), triphenylphosphine (PPh₃), tri(*o*-tolyl)phosphine (P(*o*-Tol)₃), tris(4-methoxyphenyl)phosphine (P(Ph*p*-OMe)₃), tricyclohexylphosphine (PCy₃), and 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA). Eight compounds with general composition [Pt(2-phenylpyridine)PR₃Cl] (**9-17**), four compounds with the composition [Pt(2-dibenzothiopyridine)PR₃Cl] (phosphines: P(Ph*p*-CF₃)₃ (**18**), PPh₃ (**19**), P(Ph*p*-OMe)₃ (**20**), and 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA) (**21**)) and four more compounds with the same phosphine (PPh₃) and different cyclometallated ligands (dbtpyO₂ (**22**), btpy (**23**), bfpy (**24**), and qph (**25**)) were synthesized.

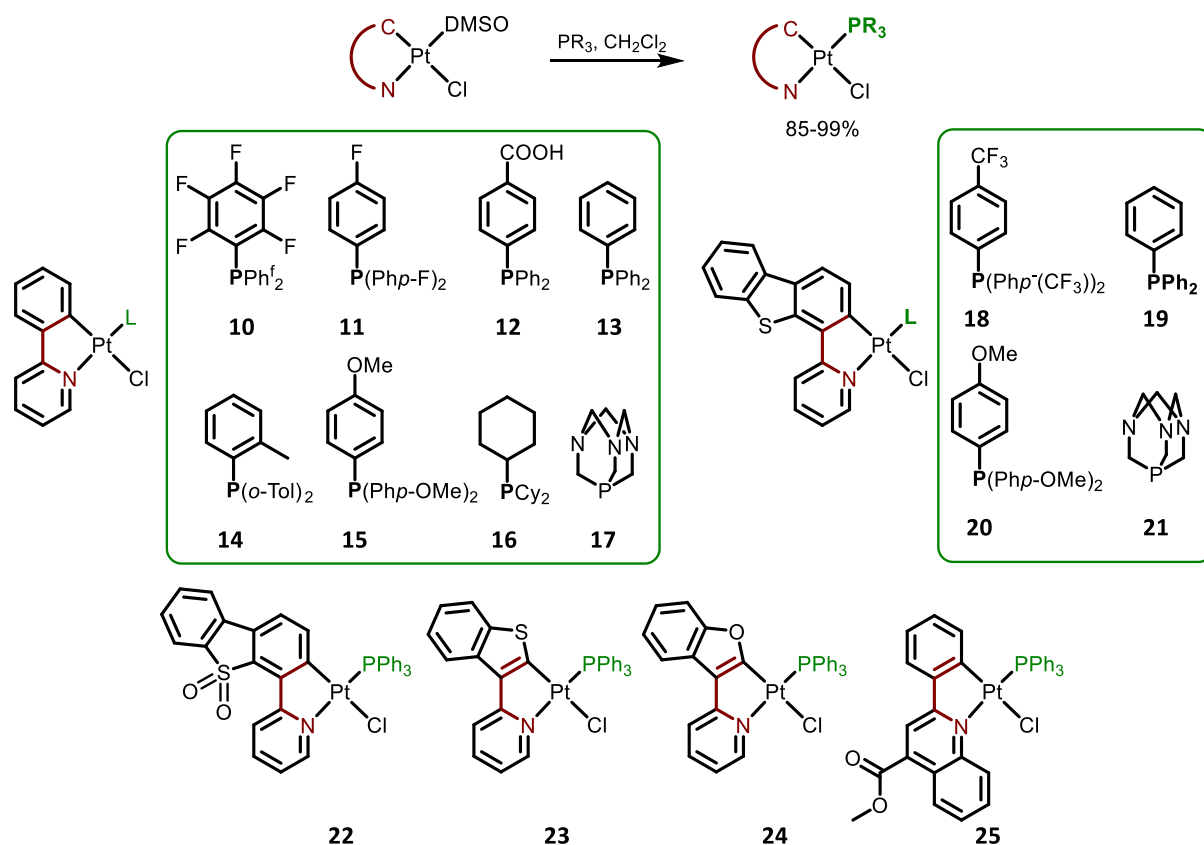


Figure 40. Synthesis of cyclometalated platinum complexes with phosphine ligands 10-25.

The structures of **10**, **12**, **13**, **18**, **19**, **20**, **21**, **22**, **23**, **24**, and **25** in the solid state were studied using single-crystal X-ray diffraction analysis (Figure 41), selected structural parameters are listed in SI, Tables 15, 16 20, and 22. All the compounds obtained demonstrate the essentially similar structural motif: the square-planar coordination sphere formed by bidentate N[^]C-ligand, chloride, and phosphine. Due to the strong *trans*-influence of the C-atom, the phosphine occupies *trans*-position towards the nitrogen atom of the cyclometalated ligand. The bond length and angles in these complexes are typical for the compounds of this type [202,207,216,222,223].

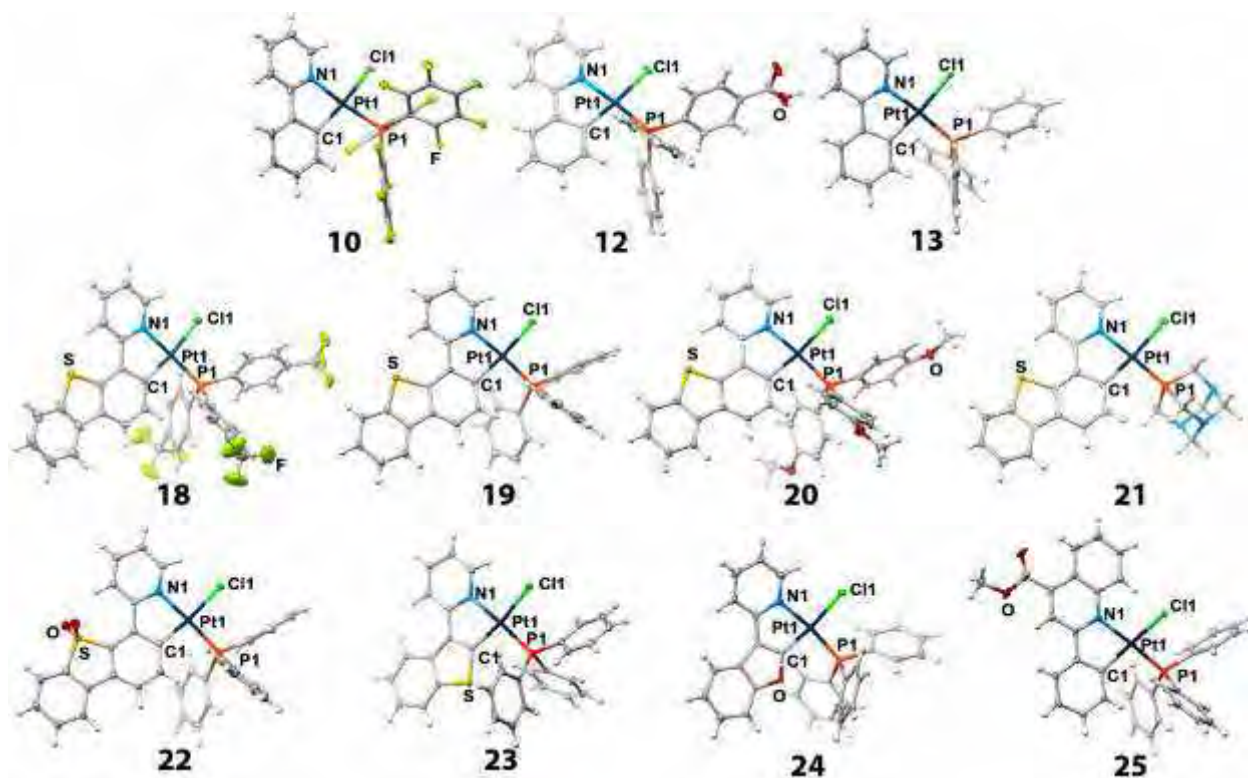


Figure 41. Molecular structures of **10**, **12**, **13**, **18-25** in the solid state. Thermal ellipsoids are shown at the 50% probability level.

In solution, the complexes obtained were characterized using ^1H , ^1H - ^1H COSY, and ^{31}P NMR spectroscopy and ESI-mass spectrometry (SI, Figures 90-94). The ^{31}P spectra of all complexes display one signal with isotopomeric ^{195}Pt satellites ($^1J_{\text{Pt-P}} \approx 3900\text{-}4700$ Hz); the spin-spin coupling constants are typical for *trans*-position of the phosphine to the nitrogen atom of the N[^]C-ligand [223,224]. The 1D proton NMR spectra are given in Figures 90-94, the full assignment of the signals was made based on the corresponding 2D COSY spectra. The data obtained are completely compatible with the structures shown in Figure 40 and 41. The mass-spectra of all but one complexes show positive ions generated by chloride dissociation with the isotopic patterns, which fit completely the $\{\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{PR}_3\}$ stoichiometry. In the case of **12**, the signal of a mono-anion was obtained in the ESI-mass spectrum due to proton elimination from the carboxyl moiety of the phosphine. These observations indicate that the stoichiometry revealed in the solid state retains in solution.

It was found that the phosphine-chloride complexes $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{PR}_3)\text{Cl}]$ readily reacts with imidazole in solution at ambient conditions (Figure 42). Noteworthy, the product of this interaction exhibits intense luminescence in some cases. Therefore, it was of high interest to study this interaction in detail and to determine how the nature of the phosphine and cyclometalated ligands affects this interaction. In order to determine the effect of the phosphine ligand to the reaction a range of phosphines with different Tolman electronic and steric parameters was used [225–227] (Figure 43 shows the ligands in the order of basicity growth). Almost all the compound obtained, except complex **10**, react with imidazole by substitution of the chloride for N-atom of the imidazole ring (Figure 42, way A). However, for compound **10** containing perfluorinated phenyl groups, this coordination pathway is not realized. Instead, the substitution of both phosphine and chloride occurs giving the $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{Im})_2]\text{Cl}$ complex (Figure 42, route B).

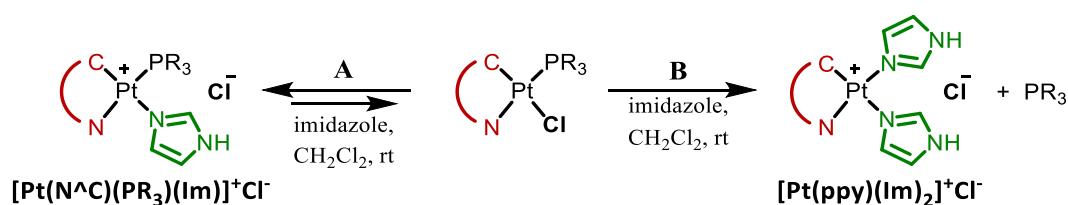


Figure 42. Reaction of the phosphine complexes with imidazole.

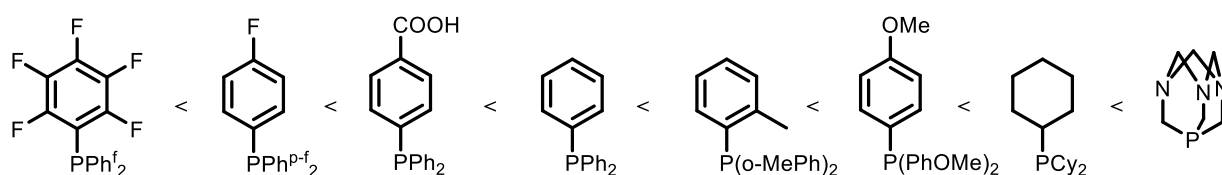


Figure 43. Phosphines used in order of increasing donating ability.

The reaction of complexes **10-17** and **23-25** with imidazole was monitored by ^1H and ^{31}P NMR and absorption spectroscopy (monitoring of the NMR spectral changes is presented in SI, Figures 95-100, experiments in the cuvette — Figures 111, 112, and Table 25). A representative example of the NMR-spectra with complete proton assignment for the complex **20** and its imidazole derivative **20(Im)** is shown in Figure 44. It should be noticed that the reaction of imidazole with platinum complexes is reversible and some excess of imidazole is needed for complete substitution of the chloride ligand. Compounds **11**, **12**, **13** and **15** reacts quickly in presence of one equivalent of imidazole. However, compounds **14** and **16** reacts slowly evidently because of the high phosphine cone angle.

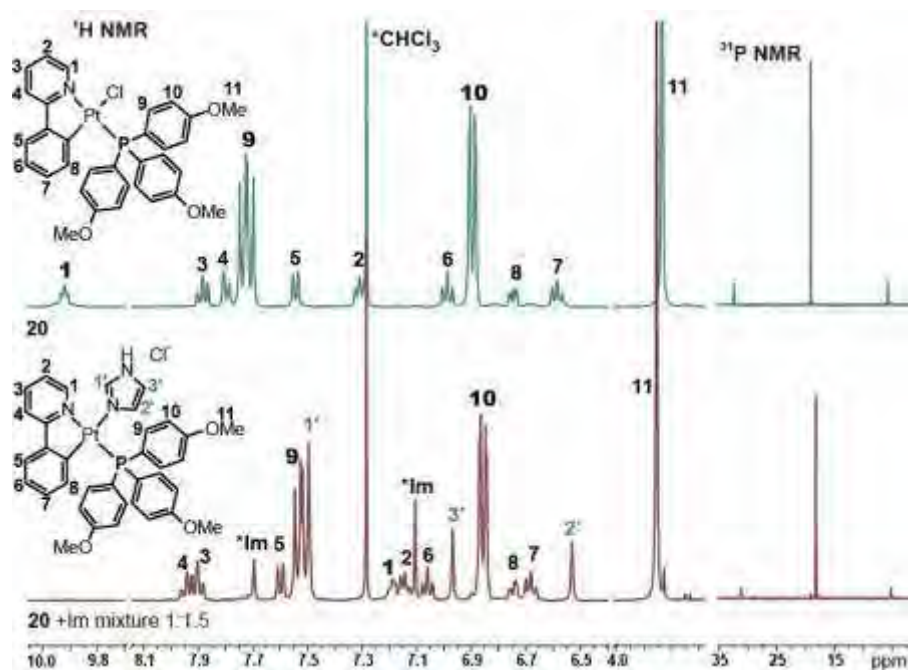


Figure 44. ^1H and ^{31}P NMR spectra of the chloride complex **15** and its imidazole derivative **15(Im)**.

Variations in the cyclometalated ligand structure was shown not to influence the reaction pathway: complexes **23-25** react similarly to 2-phenylpyridine compound **13**. The products of the representative compounds were characterized by ESI⁺ mass-spectrometry. Solid state structures of compounds **13(Im)**, **24(Im)** and $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{Im})_2]\text{Cl}$ was characterized using of XRD analysis (Figure 45; selected structural parameters can be found in SI, Tables 16, 23).

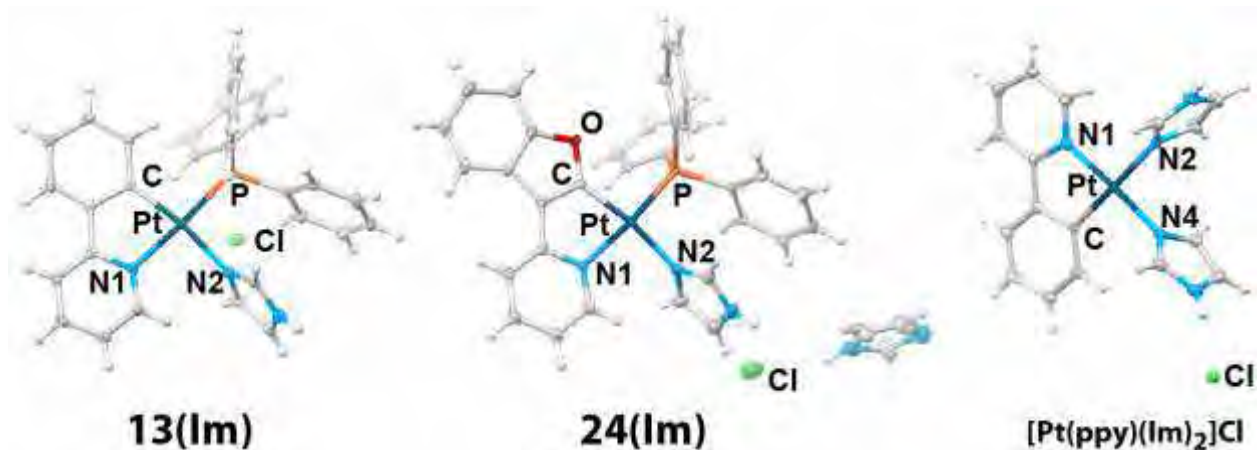


Figure 45. Molecular structures of **13(Im)**, **24(Im)**, and $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{Im})_2]\text{Cl}$ in the solid state. Thermal ellipsoids are shown at the 50% probability level.

The ability of the phosphine-chloride platinum complexes to react with imidazole was found to be extremely promising, as it opens up a way to binding of platinum complexes with other imidazole-containing molecules, for example, histidine-containing peptides and proteins, to afford luminescent conjugates with this biomolecules. The reaction of complex **13** with histidine was, therefore, studied in detail. The ESI⁺ mass spectrum of the compound **13(His)** demonstrates an intense signal on 766.19 m/z which corresponds to the $[\mathbf{13}+\text{His}-\text{Cl}]^+$ cation (SI, Figure 89). ^1H - ^1H

COSY and ^{31}P NMR-spectroscopy of the mixture **13** and histidine reveals a sophisticated picture (Figures 46, 95, 96). Similar to the reaction with imidazole described earlier, the complete substitution of the chloride can be achieved only in the presence of 3-5 fold excess of histidine. The ^{31}P NMR-spectrum demonstrates several signals with extremely close chemical shifts indicating the presence of several conformers or isomers of coordinated histidine. Detailed analysis of the 2D COSY spectrum revealed that four isomeric forms of **13(His)** are presented in the mixture (Figure 46). The signals of these isomeric histidine $\text{C}^{\beta}\text{H}_2\text{-C}^{\alpha}\text{H}$ moieties were simulated (SI, Figure 96). These isomers can be attributed to the different coordination manners of the histidine molecule. Two predominant isomers represent coordination of histidine by different inequivalent tautomeric nitrogen atoms of the imidazole ring. Each of the isomers can, in principle, exist in different sterically restrained conformers, which explains the presence of the other signals in the NMR spectra.

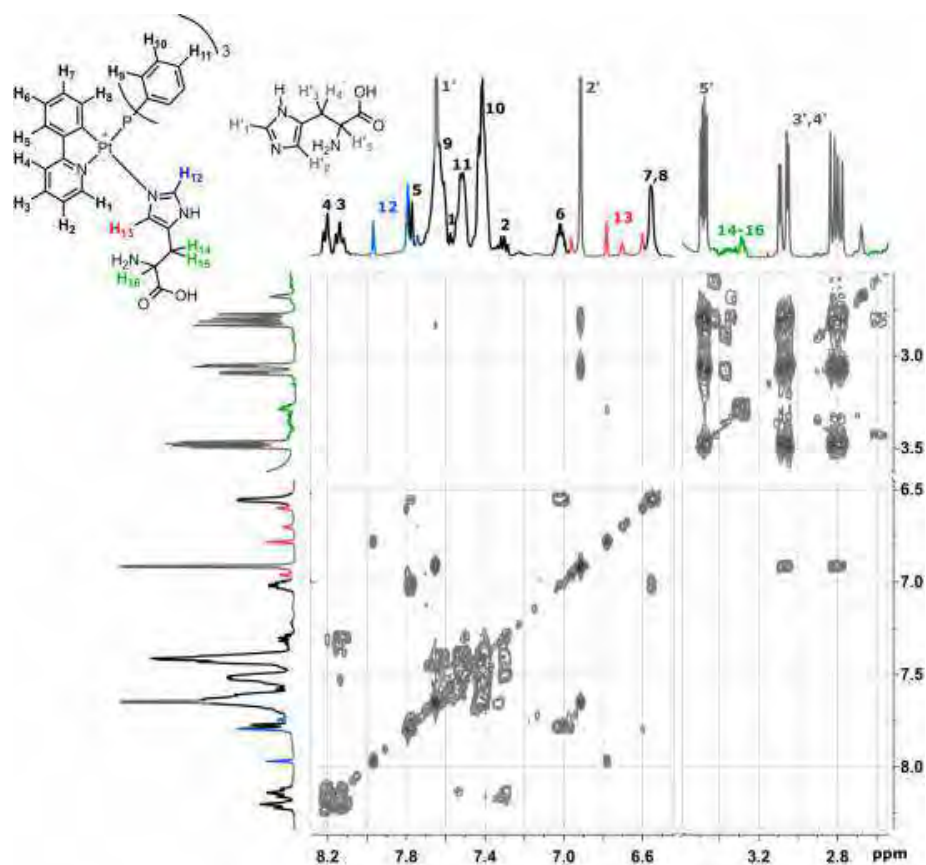


Figure 46. ^1H - ^1H COSY NMR spectrum of **1** and 5 equivalents of histidine in $\text{D}_2\text{O}:\text{DMSO-}d_6$ 1:10 mixture.

Thus, the phosphine-chloride cyclometalated platinum(II) complexes react with imidazole and histidine with the substitution of the chloride ligand for imidazole ring in the platinum coordination sphere. These complexes can potentially bind the other imidazole-containing compounds, for example, histidine-containing proteins. In Section 3.2.4, the photophysical properties of the chloride compounds and imidazole derivatives will be described in detail, and in Section 3.3.2, conjugation of the complexes with biomolecules is considered.

3.1.4. Synthesis and investigation of the structure of cyclometalated platinum(II) complexes containing diphosphine ligands

Five cyclometalated platinum(II) complexes bearing hydrophobic diphosphine (1,2-bis(diphenylphosphino)benzene, dppb) and three complexes with water-soluble diphosphine (dppbSO₃) were synthesized in good yield using slightly modified conventional procedures (Figure 47). The cyclometalated DMSO-precursor reacted with the corresponding phosphine in CH₂Cl₂ (for dppb) or the CH₂Cl₂/MeOH mixture (for dppbSO₃) at room temperature giving hydrophobic (**26-30**) and water-soluble (**31-34**) complexes. In the case of complexes **26-30**, chloride was substituted by non-coordinating counterion such as OTf⁻ (**26, 28-30**) or BARF⁻ (**27**). The yield of the reactions with dppb is high or even quantitative (90-98%). The yield of the reaction with dppbSO₃ is much lower (65-85%), due to the instability of the phosphine towards oxidation and difficulties in purification of the target compounds.

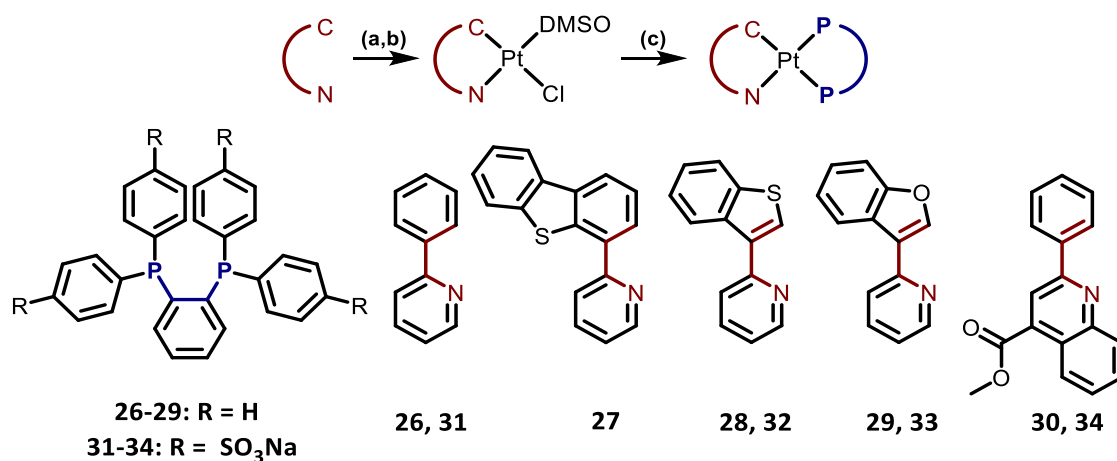


Figure 47. Synthesis of platinum complexes **25-33** with diphosphines: (a) K₂PtCl₄, AcOH, 100°C, 24h; (b) DMSO, 80°, 18 h; (c) diphosphine, CH₂Cl₂, AgOTf or KBARF, MeOH, rt.

The complexes **26** – **30** with hydrophobic diphosphine were crystallized from dichloromethane/hexane mixture at +4 °C. The molecular structures in the solid state were determined using X-ray analysis (Figure 48, Tables 17, 21). The compounds display similar geometry with a square-planar platinum coordination sphere formed by N[^]C cyclometalated and P[^]P bidentate ligands. The main structural parameters are essentially similar to those of cognate compounds [216]. It is worth noting that Pt-P bond in *cis*-position to N-atom of the cyclometalated ligand is always longer than the bond in *trans*-position. This phenomenon is a result of the stronger electron-donicity of C⁻ compared to that of nitrogen atom.

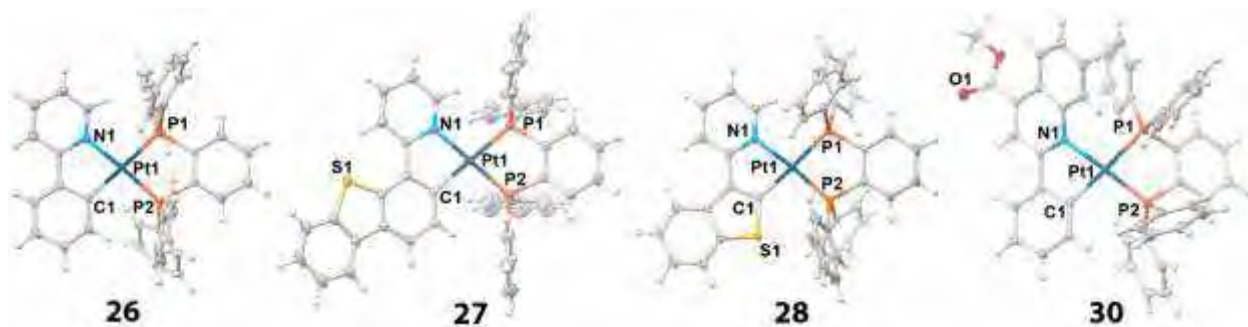


Figure 48. Molecular structures of **26-28** and **30** cationic species.

In the case of complexes **26**, **27**, and **28**, the ligand environment of metal forms typical for Pt(II) square-planar geometry without any considerable steric hindrance. The cyclometalated fragments lie approximately in one plane with the phenylene diphosphine moiety. Conversely, complex **30** shows distorted structure due to the repulsion between the protons of the quinoline moiety of N[^]C-ligand (proton at 8th position) and the phenyl rings of dppb. The phenyl-quinoline and diphosphine are significantly bent giving non-planar geometry around platinum center.

It is worth noting that in the crystal structure of compounds **26**, **27**, **28** and **30**, the cations form π - π stacked dimers in a head-to-tail manner (Figure 49).

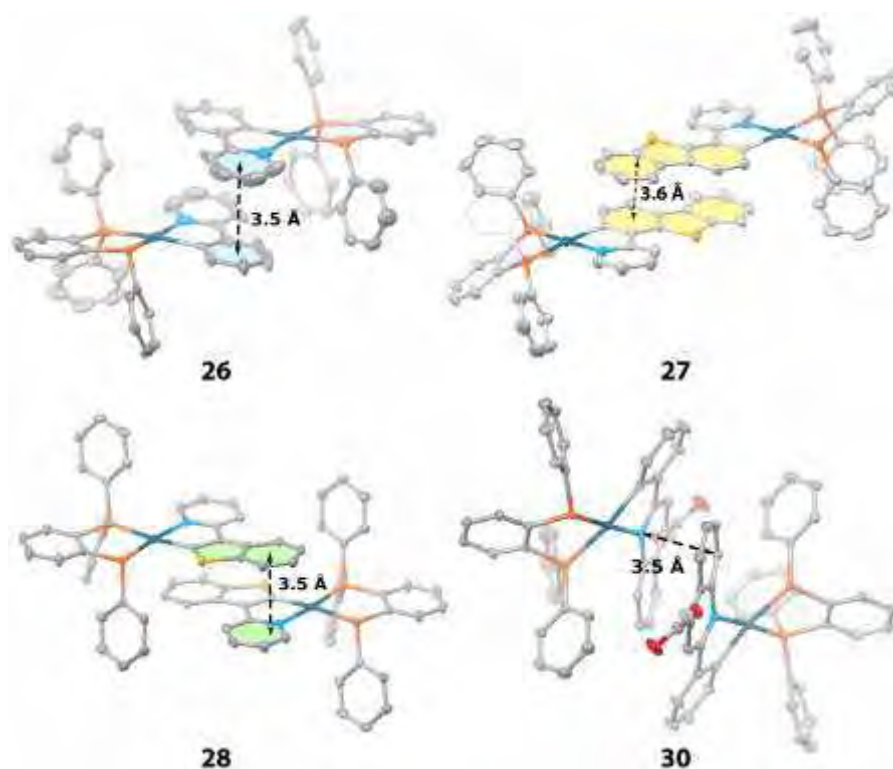


Figure 49. Packing of **26**, **28**, and **30** in the solid state. Thermal ellipsoids are shown at the 50% probability level. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

In solution, the structure of all the compounds obtained was characterized using ^{31}P , ^1H , and ^1H - ^1H COSY NMR spectroscopy and ESI mass spectrometry (SI, Figures 84-87). The ESI⁺ mass spectra of **26-30** reveal cationic species $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{P}^{\wedge}\text{P})]^+$ in each case (Figure 87). For

sulfonated compounds **31-34**, the ESI⁻ spectra show the major signal of double or triple charged cations formed by dissociation of sodium cation from the SO₃Na group. The ³¹P NMR-spectra of the compounds obtained reveal two signals with ¹⁹⁵Pt satellites. These signals can be attributed to the phosphorus atoms located in *cis*- and *trans*-positions with respect to the N-atom of the cyclometalated ligand. As in the case of monodentate phosphine complexes (**10-24**), the phosphorus resonance in *trans*-position gives a much higher coupling constant ($\delta \approx 35$ ppm, $J_{P-Pt} \approx 3600$ Hz) than that in *cis*-position ($\delta^A \approx 45$ ppm, $J_{P-Pt} \approx 2000$ Hz). This lower coupling constant is usually ascribed to the strong *trans*-influence of the coordinated carbon [223,228]. Analysis of the ¹H-¹H COSY spectra made possible to carry out the full assignment of the signals (SI, Figures 84-86), which is in complete agreement with the structures suggested. Thus, the NMR and mass-spectra obtained confirm that the structure found in the solid state retains in the fluid media for both the compounds with non-sulfonated and sulfonated phosphines.

3.2. Photophysical properties of cyclometalated platinum(II) complexes

3.2.1. Photophysical properties of cyclometalated platinum(II) complexes containing NHC ligands

Photophysical properties of complexes **1-6** were carefully studied both in the solid state and in solution. Absorption and emission spectra of the complexes in dichloromethane are shown in Figure 50, excitation spectra are presented in SI, Figure 101, the spectroscopic parameters and photophysical data obtained are summarized in Tables 6.

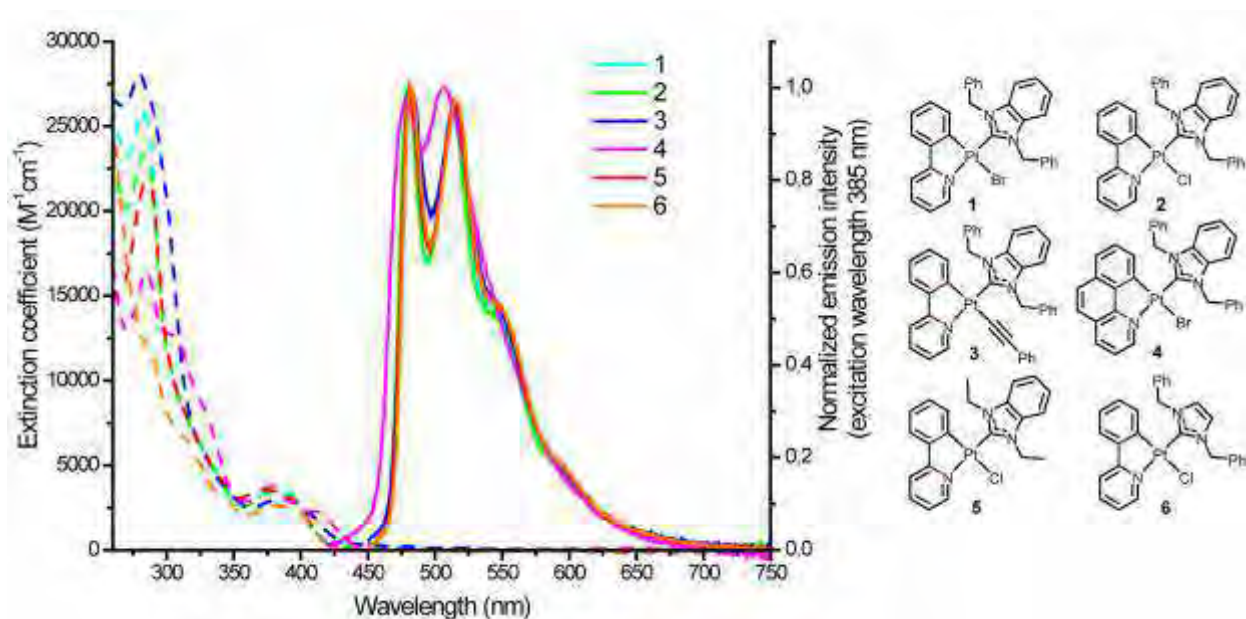


Figure 50. Absorption and emission spectra of the complexes **1-6**, CH₂Cl₂, RT.

Table 6. Photophysical properties of complexes 1–6 in CH₂Cl₂ ($\lambda_{\text{ex}} = 385$ nm).

	$\lambda_{\text{abs.}}$, nm (ϵ^*10^{-3} , M ⁻¹ cm ⁻¹)	$\lambda_{\text{em.}}$, nm	$\lambda_{\text{ex.}}$, nm	$\tau_{\text{aer.}}/\tau_{\text{deg.}}$, μS	$\Phi_{\text{aer.}}/\Phi_{\text{degas.}}$, %
1	282 (26), 323sh (7), 335sh (5), 377 (4)	480, 515, 545sh, 590sh	335sh, 380	0.17/1.04	0.6/2.3
2	282 (23), 324sh (6), 335sh (5), 378 (3)	480, 515, 545sh, 590sh	335sh, 380	0.12/1.00	1.0/5.4
3	280 (28), 325sh (6), 343sh (4), 384 (3)	480, 515, 545sh, 590sh	340sh, 387	0.11/0.20	0.5/1.3
4	284 (16), 305sh (13), 323sh (9), 377 (4), 411sh (2)	477, 503	304, 325sh, 399	0.23/1.41	<0.1/0.3
5	287 (22), 325sh (6), 338sh (4), 375 (4)	480, 515, 545sh, 590sh	335sh, 385	0.25/1.50	1.1/7.9
6	287sh (12), 312sh (7), 336sh (3), 380 (3)	480, 515, 545sh, 590sh	338sh, 385	0.23/1.22	1.1/7.4

The absorption spectra of **1-6** in solution display intense high energy bands at the wavelengths below 310 nm, which can be attributed to π - π^* transitions in cyclometalated ligand and N-heterocyclic carbene. Weak absorption bands at 380-410 nm correspond to mixed ligand centered ¹IL and ¹MLCT transitions typical for cyclometalated Pt(II) complexes.

Platinum complexes **1-6** are luminescent in degassed dichloromethane with quantum yields in the range from 0.3 to 8%. The compounds possess large Stokes shift about 100 nm and lifetimes of the excited state in microsecond domain indicating triplet origin of the excited state. The emission spectra are highly vibrationally structured with the highest energy component about 480 nm. Vibrational spacing for all the 2-phenylpyridine complexes is about 1400 cm⁻¹ and 1150 cm⁻¹ for the complex with benzoquinoline. These values correlate with vibrational frequencies of the free cyclometalating ligands and point to the strong involvement of this ligand in the radiative transition.

Notably, the shape and position of excitation and emission bands are insensitive to variations in the NHC-ligand structure and other ancillary ligand. However, expanding of the conjugated π -system of the cyclometalated ligand slightly shifts the emission bands to the red region. These observations again confirm the assumption that the orbitals involved in formation of the excited state localize predominantly on the N[^]C-ligand, and the emission arises from mixed ³IL[$\pi(\text{ppy})$ - $\pi^*(\text{ppy})$]/³MLCT[$d\pi$ - $\pi^*(\text{ppy})$] excited state.

Remarkably, analysis of the photophysical and structural data obtained reveals the correlation of the quantum yields and lifetimes of the excited state values with the Pt-C bond length: the shorter the bond, the higher quantum yield (SI, Figures 102). The trend found is in agreement with the observations made earlier for the cognate platinum complexes [89,90].

Shortening of the Pt-C bond leads to an increase in the energy of the metal-centered d-d* excited state and thus suppress non-radiative relaxation, which results in a higher emission quantum yield.

The solid state photophysical properties were also studied, see Table 7 and SI, Figures 103 and 104. The compounds demonstrate broad, almost structureless excitation spectra with low energy edge resembling the solution excitation and absorption spectra. Solid state emission bands reveal a fine structure that is essentially similar to the profiles obtained in solution except for compound **4** that shows slightly red-shifted emission maxima and broad tail extended to 600–800 nm (Figure 104). The compounds demonstrate from moderate to good quantum yield up to 16% for the complex **2**. The emission shows double exponential decay with the lifetime of the excited state in the microsecond range. The presence of two exponents in the decay can be attributed to different molecules arrangements in the crystal state which leads to different relaxation pathways. Notably, compound **4** displays the highest lifetime which together with broadening and red shift of the emission spectra can be ascribed to the effect of π -stacking of benzoquinoline ligands (SI, Figure 77, A)

Table 7. Photophysical properties of complexes 1–6 in the solid state.

	$\lambda_{em.}$, nm	$\lambda_{ex.}$, nm	τ , μ s	Φ , %
1	481, 505sh, 512, 540, 580sh	442, 473	0.69 (55%), 2.22 (45%)	15.8
2	482, 505sh, 512, 540, 580sh	442, 473	0.64 (45%), 2.29 (55%)	16.0
3	495sh, 514, 540sh, 580sh	442, 474	0.98 (42%), 4.04 (58%)	14.2
4	490sh, 517, 558	408, 460sh	13.62 (69%), 4.75 (31%)	0.3
5	486, 516, 545sh, 595sh	445, 475	0.34 (60%), 0.90 (40%)	2.7
6	479, 493, 512, 540sh, 580sh	443, 477	1.33 (34%), 3.79 (66%)	9.4

The excited state of complexes **1-6** was investigated by using computational density functional method (DFT). The results obtained are completely consistent with experimental data and confirm the conclusions made earlier. The boundary orbitals (Figure 51) are localized mainly on the cyclometalated ligand, the C-ring of the ligand is involved mainly in the HOMO, whereas the N-ring — predominantly in the LUMO. The orbitals of the NHC ligand are innocent in the formation of the excited state. Additional data, computed absorption spectra, and energy of the excited states are presented in SI, Figures 105 and 106.

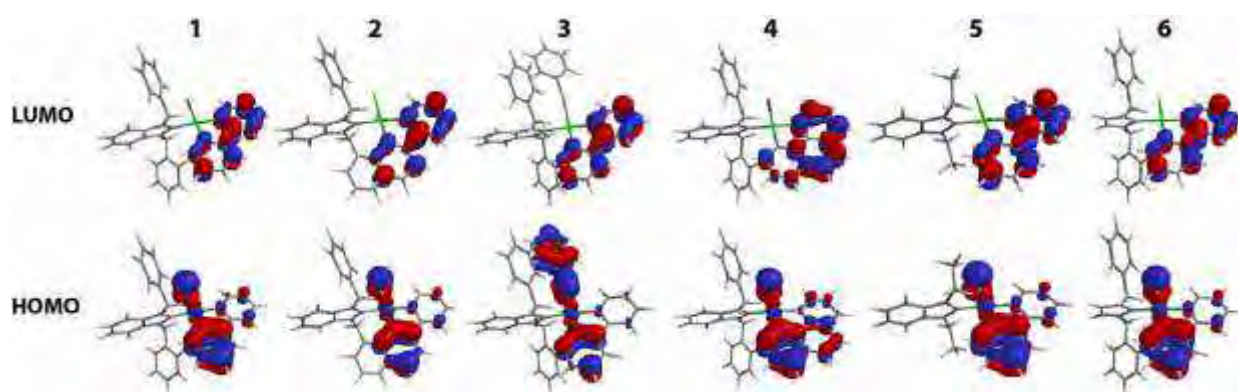


Figure 51. Boundary orbitals HOMO and LUMO of complexes 1-6, obtained by the DFT.

3.2.2. Photophysical properties of cyclometalated complexes containing N^N ligands

The photophysical properties of cationic platinum complexes **8** and **9** with diimine ligands were studied in detail (Figure 52, Table 8). Absorption spectra demonstrate the patterns typical for cyclometalated complexes with the lower energy bands up to 500 nm. The compounds are not emissive in solution and luminescent in the solid state with quantum yields about 10%. Significant Stokes shift together with the lifetimes of the excited state in the microsecond domain indicates the triplet nature of the emission.

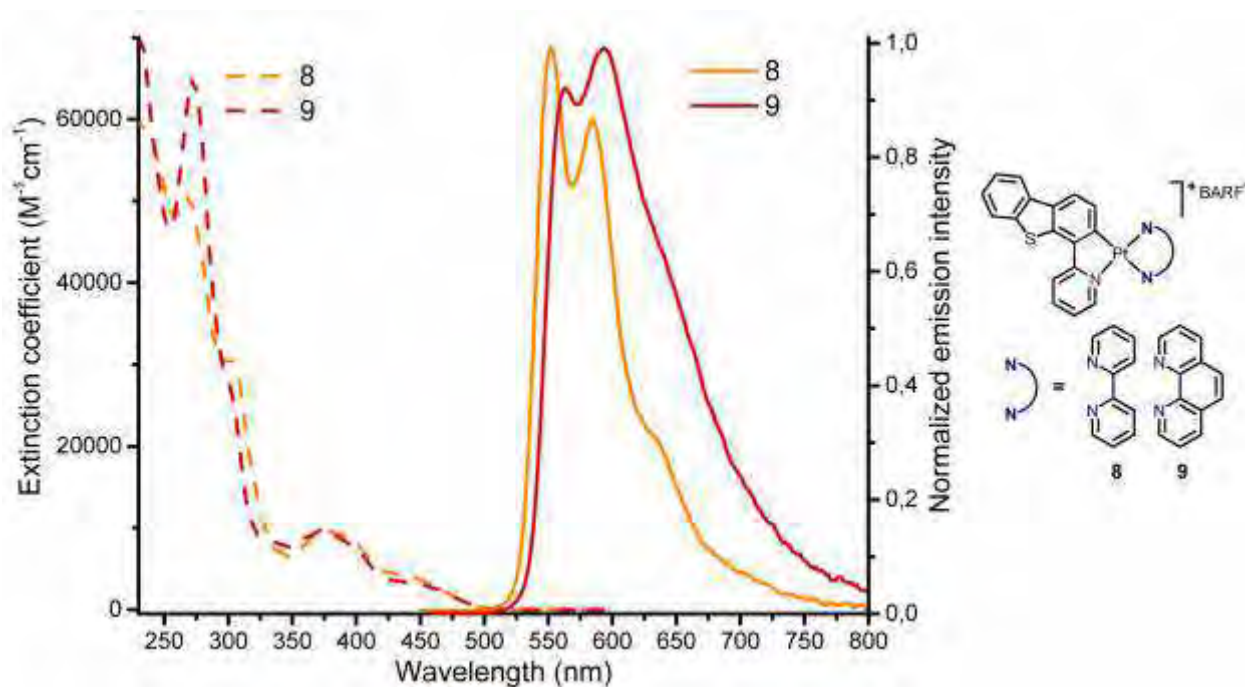


Figure 52. Absorption spectra of **8** and **9** in dichloromethane solution (dashed lines), emission spectra in the solid state (solid line), $\lambda_{\text{ex}} = 440$ nm.

Table 8. Photophysical data in dichloromethane solution and the solid state.

	solution ^a		solid						
	λ_{abs} , nm ($\epsilon \times 10^{-3}$, M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{ex} , nm	λ_{em} , nm	τ_{obs}^b , μs	Φ_{em}	k_r^c , 10 ⁴ × c ⁻¹	k_{nr}^d , 10 ⁴ × c ⁻¹		
9	239sh (58), 269 (51), 301 (31), 375 (9.7), 390sh (9.1), 440sh (4.1) ^b	492, 533	552, 584, 630sh, 685sh	3.06	0.11	3.6	29.1		
10	272 (65), 298sh (29), 332sh (8.4), 372 (9.7), 395sh (8.0), 440sh (3.3) ^b	499, 540	562, 593, 640sh, 700sh	1.38	0.10	7.3	65.4		

^a — in CH₂Cl₂; ^b — average emission lifetimes for the two-exponential decay determined using the equation $\tau_{\text{obs}} = (A_1\tau_1^2 + A_2\tau_2^2)/(A_1\tau_1 + A_2\tau_2)$, where A_i is the weight of the i -exponent; ^c — k_r were estimated using Φ/τ_{obs} ; ^d — k_{nr} were estimated using $(1-\Phi)/\tau_{\text{obs}}$.

The emission bands at 550-600 nm are structured indicating the substantial contribution of ligand-to-ligand transitions in the radiative excited state. The substitution of bipyridine with phenanthroline leads to a strong red shift of the emission band, which points to the significant role of the diimine ligand in the emissive excited state. The observations were supported by TDDFT computational study revealing highly delocalized LLCT excited states with some impact of MLCT, both for singlet and triplet excited states (Figure 53).

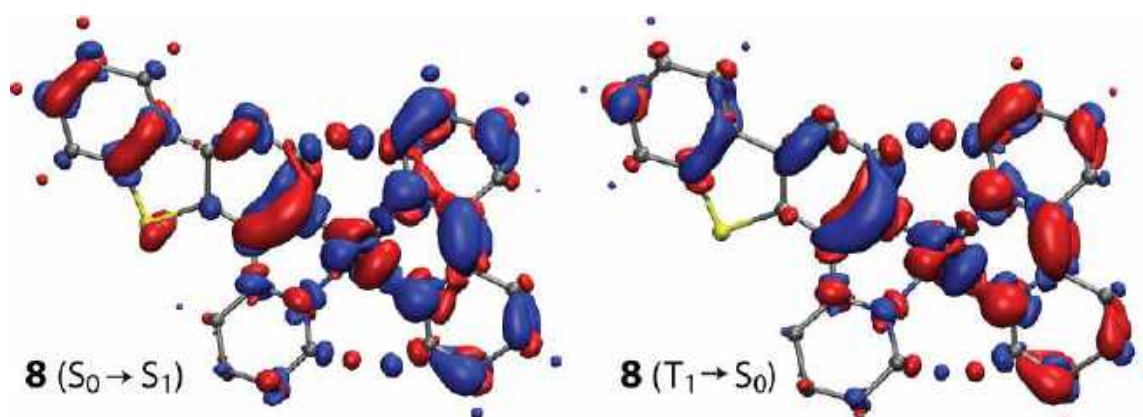


Figure 53. Electron density difference plots for the lowest energy singlet excitation ($S_0 \rightarrow S_1$) and the triplet emission ($T_1 \rightarrow S_0$) of complexes **8 (isovalue 0.002 a.u.). During the electronic transition, the electron density increases in the blue areas and decreases in the red areas. Hydrogen atoms are omitted for clarity.**

3.2.3. Photophysical properties of cyclometalated platinum(II) complexes containing diphosphine ligands

The photophysical properties of diphosphine complexes were studied in solution and the solid state. The absorption spectra of both water-soluble (Figure 54, B) and organic soluble complexes (Figure 54, A) demonstrate high energy bands ($\lambda_{\text{abs}} < 300$ nm) arising from ligand-centered transition in the phosphine aromatic system whereas low-energy bands around 350-400 nm can be associated with ¹MLCT excitation and ¹IL transitions localized at cyclometalated ligand. Developing of the aromatic system of the cyclometalated ligand, introduction of the softer polarizable atoms, such as sulfur and oxygen, in the C^N-ligand (complexes **27**, **28**, and **29**), and

introduction of electron-withdrawing groups in the N-coordinated ring (**30**) lead to the gradual shift of the low-energy absorption bands to the red region.

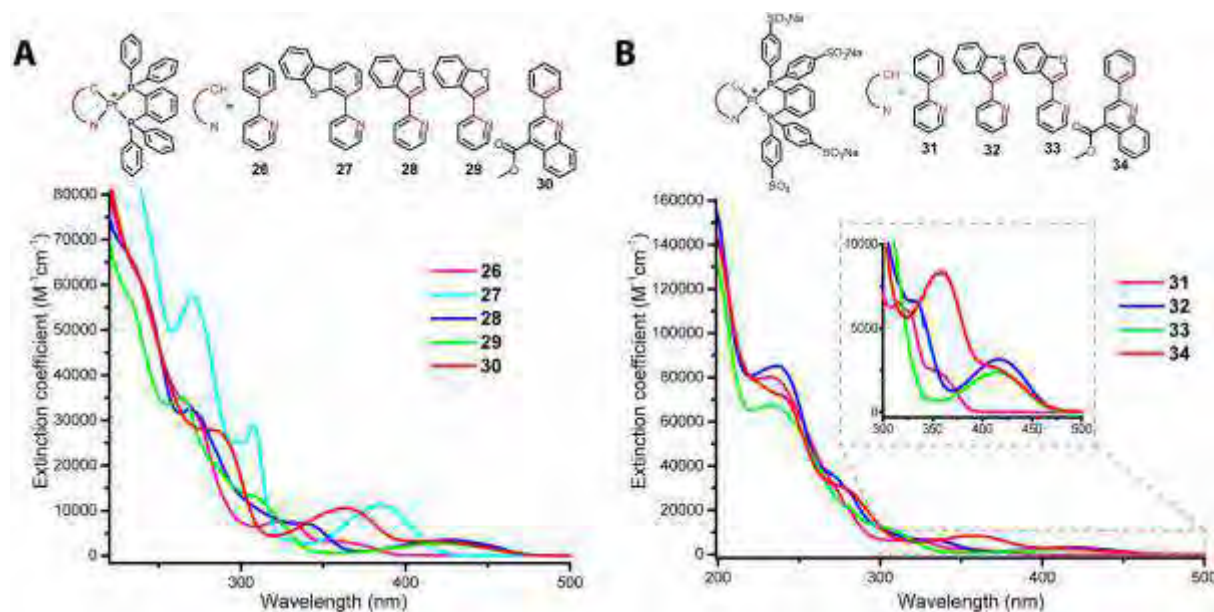


Figure 54. Absorption spectra of (A) complexes **26-30** in DCE and (B) complexes **31-34** in aqueous solution.

The compounds display weak or even negligible emission in the fluid solution (Table 9), which was also observed for some cognate compounds earlier [223,229,230]. This phenomenon can be explained by effective non-radiative relaxation of the excited state through interactions with the solvent at ambient conditions. Notably, water-soluble compounds containing sulfonated diphosphine **32-34** demonstrates higher quantum yields compared to their non-sulfonated analogs.

Table 9. Photophysical properties of complexes **26-34** in aerated and deoxygenated solution, RT.

No	λ_{abs} , nm ($\epsilon \times 10^{-3}$, M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{ex} , nm	λ_{em} , nm	$\tau_{\text{obs}}^{\text{d}}$ (aer/deg), μs	Φ (aer/deg), %
26^b	265sh (34), 320 (7.5), 332 (7.5), 358 (3.2), 375sh (2.2)				Non luminescent in solution
27^c	270 (58), 298 (25), 307 (29), 385 (11)				Non luminescent in solution
28^b	269 (33), 305sh (12), 337 (7.1), 426 (3.5)	270, 300sh, 340, 426	510, 565sh, 610sh	0.20/0.35	0.64/0.91
29^b	264 (35), 275sh (25), 285sh (20), 305sh (13), 425sh (2.7)	285, 307sh, 425	557, 600sh	0.10/0.14	0.39/0.48
30^b	270sh (29), 278 (28), 285 (28), 363 (10), 420sh (3.2)	363, 420sh	620sh, 655	0.09/0.10	0.05/0.08
31^a	232 (80), 280sh (21), 315 (6.5), 325sh (6.0), 350sh (2.5)				Non luminescent in solution
32^a	237 (85), 270sh (36), 280sh (29), 330sh (6.6), 415 (3.1)	330, 415	525sh, 577	0.53/0.91 ^d	0.64/2.61
33^a	232 (68), 280sh (21), 305sh (12), 415 (2.4)	415	530sh, 567	0.37/0.71 ^d	0.57/0.78
34^a	225sh (78), 245sh (72), 275sh (31), 358 (8.3), 410sh (2.6)	360, 410sh	620sh, 648	0.18/0.38 ^d	0.11/0.22

^a – in aqueous solution; ^b – in 1,2-dichloroethane; ^c – in dichloromethane; ^d – observed emission lifetime are calculated from the data on double-exponential decay – $\tau_{\text{obs}} = (A_1\tau_1^2 + A_2\tau_2^2)/(A_1\tau_1 + A_2\tau_2)$.

Emission and excitation profiles of both sulfonated (**32–34**) and non-sulfonated complexes (**28–30**) are essentially similar indicating similar excited state nature (Figure 55). The same trends found for the absorption spectra can be observed for the excitation and emission bands: variations in the N[^]C-ligand structure allows for a gradual decrease in the emission energy. Both the observations and the reported characteristics of cognates [216] are indicative of the key role of the cyclometalated ligand in formation of the radiative excited state, which can be described as predominantly ligand centered ³IL [π - π^* (N[^]C)] with some contribution of ³MLCT [d - π^* (N[^]C)].

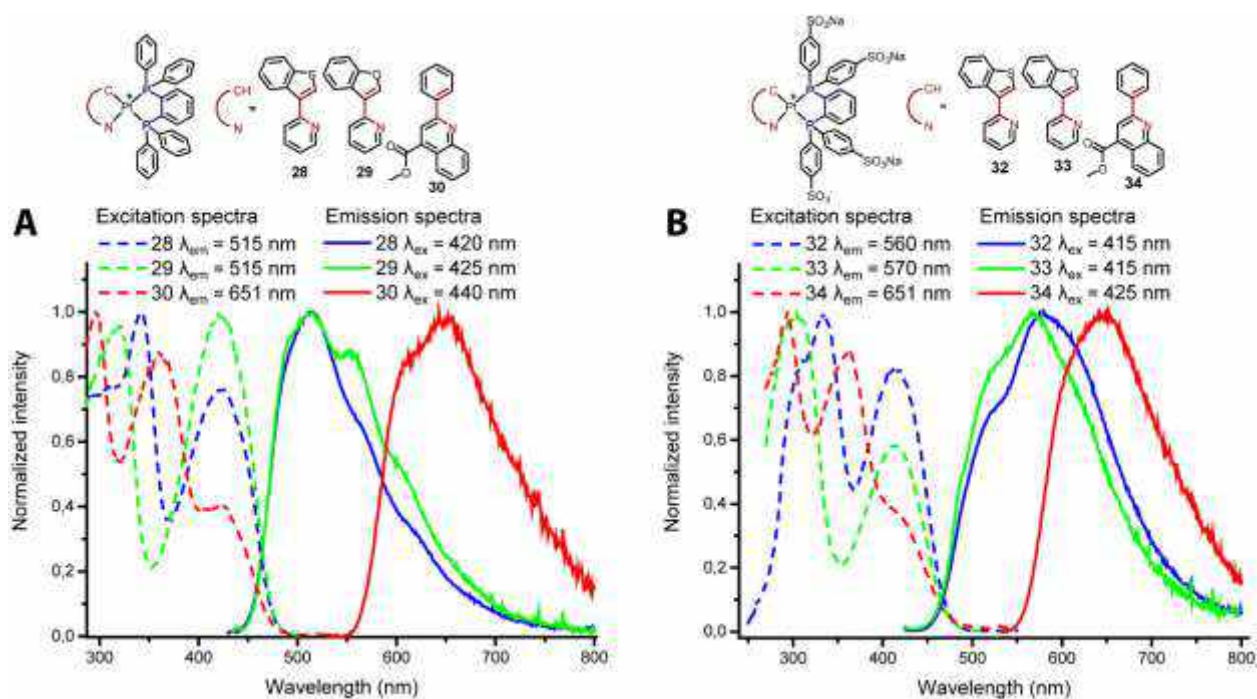


Figure 55. Normalized excitation (dashed) and emission (solid) spectra: (A) **28 - 30** in 1,2-dichloroethane, (B) **32 - 34** in aqueous solution.

Complexes **26-30** display high-efficient emission in the solid state with quantum yields up to 45% and long lifetime of the excited state up to 30 μ s (Figure 56, Table 10). The energy of the excitation and emission energy bands resemble the data obtained in solution, which indicates the absence of Pt-Pt interaction and retaining of the radiative excited state found in solution. The large quantum yield and emission lifetime can be attributed to the π - π interactions found for all the compounds in the solid state, which significantly increase the structural rigidity of the chromophores and thus suppress the non-radiative relaxation pathways. It is worth noting that the highest emission efficiency and lifetime are observed for **27** that displays the largest π -stacked area involving the whole dibenzothiophene moiety. However, for compound **30** with the lower quantum yield, only off-centered staking is observed (Figure 49).

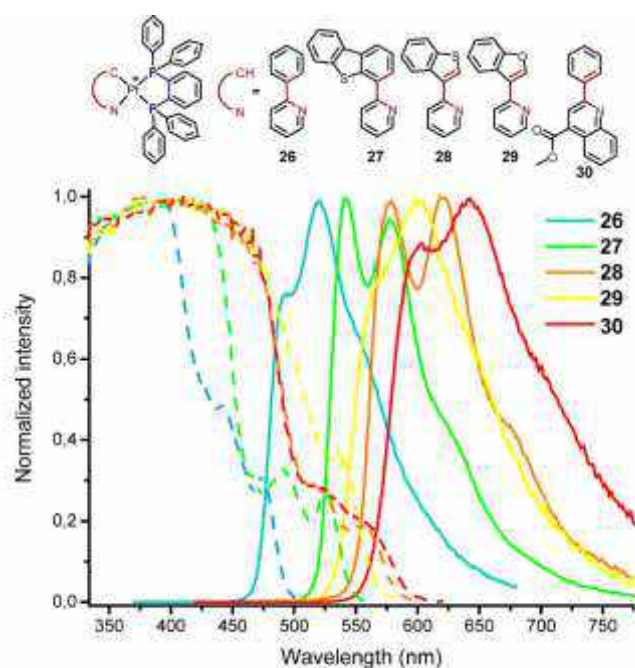


Figure 56. Emission spectra (solid line, $\lambda_{\text{ex}} = 365$ nm) and excitation spectra (dashed line, λ_{em} (26) = 520 nm, λ_{em} (27) = 578 nm, λ_{em} (28) = 620 nm, λ_{em} (29) = 600 nm, λ_{em} (30) = 640 nm) of platinum complexes in the solid state.

Table 10. Photophysical properties of 26-30 in the solid state, RT.

No	λ_{ex} , nm	λ_{em} , nm	τ_{obs} ,* μs	Φ , %
26	424sh, 442, 475	493, 520, 550	23.15	25.31
27	424, 491, 526	542, 577, 624sh, 685sh	29.53	45.13
28	517sh, 557	578, 620, 670sh, 730sh	19.65	7.73
29	440, 537	570sh, 600, 640sh, 700sh	19.40	16.45
30	450, 523, 558	603, 642, 700sh	19.00	4.46

* average emission lifetimes for the two-exponential decay determined using the equation $\tau_{\text{obs}} = (A_1\tau_1^2 + A_2\tau_2^2)/(A_1\tau_1 + A_2\tau_2)$, where A_i is the weight of i^{th} exponent.

TDDFT computational study revealed the substantial IL character of the excited state. Figure 57 demonstrates electron density difference plots for S_0 - S_1 and T_1 - S_0 transitions in complex 27. The data confirm the empirical conclusions made earlier on the exceptional role of cyclometalated ligand in the radiative excited state.

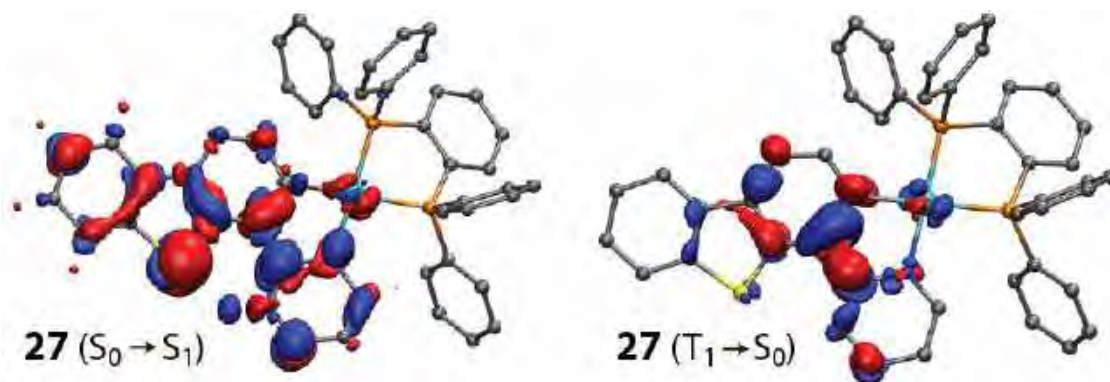


Figure 57. Electron density difference plots for the lowest energy singlet excitation ($S_0 \rightarrow S_1$) and the triplet emission ($T_1 \rightarrow S_0$) of complexes 27 (isovalue 0.002 a.u.). During the electronic transition, the electron density increases in the blue areas and decreases in the red areas. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

3.2.4. Photophysical properties of cyclometalated platinum(II) complexes containing monodentate phosphines

The photophysical properties of complexes **10-25** with monodentate phosphine ligands were carefully studied. Compounds bearing dibenzothiophenpyridine (**18-21**) and its oxidized derivative (**22**) are poorly soluble in dichloromethane thus their solution photophysics was measured in DMSO. Similarly to diphosphine complexes, photophysical properties (e.g. absorption and emission energies) mainly depends on the cyclometalated ligand structure. The absorption spectra of the key complexes **13**, **19**, **22-25** are shown here (Figure 52), the other absorption data are summarized in the Supporting information (Figures 107-110, Tables 24 and 25). A typical for cyclometalated complexes pattern can be observed in absorption spectra: strong absorption bands below 300 nm corresponds to the ligand-centered transition localized at the phosphine ligand and low-energy bands associated to MLCT and ligand centered transitions in the cyclometalated species.

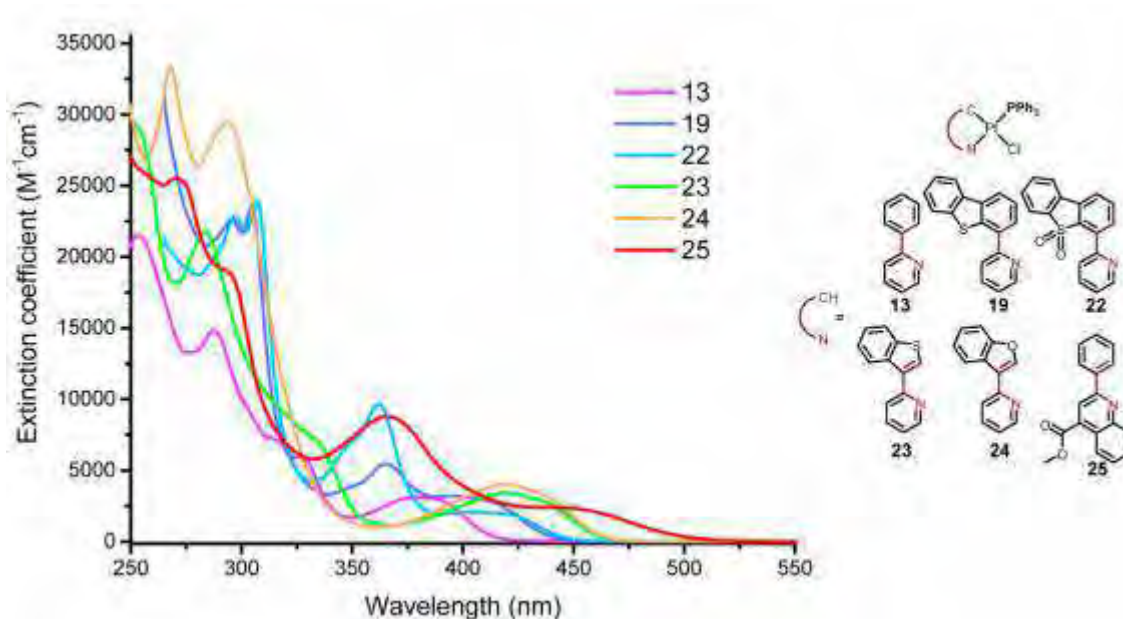


Figure 58. Absorption spectra of complexes **13**, **23-25** in CH_2Cl_2 and **19** and **22** in DMSO.

In the solid state, all the compounds obtained display a moderate emission at room temperature (SI, Table 24, Figures 109 and 110). Photophysical parameters were carefully investigated for the complexes **13** and **18-24** to evaluate the effect of the phosphine ligand to the quantum yield. The excitation and emission spectra of all compound bearing dibenzothiophenpyridine ligand are essentially similar whereas the bands of **13** are strongly blue-shifted indicating ^3IL excited state localized on the cyclometalated ligand. This conclusion was reinforced by DFT and TD DFT computational study (DFT-PBE0 and TDDFT-PBE0). Figure 59 demonstrates electron density difference plots for the lowest energy singlet excitation ($S_0 \rightarrow S_1$) and the lowest energy triplet emission ($T_1 \rightarrow S_0$). Based on the computational results, the

irradiative excited state can be described as predominantly ligand centered ${}^3\text{IL} [\pi-\pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{C})]$ with a small admixture of ${}^3\text{MLCT} [d(\text{Pt})-\pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{C})]$. Interestingly, oxidation of the cyclometalated ligand does not influence the resulting photophysical properties. The only effect was observed for the emission efficiency: the quantum yield of non-oxidized complex **19** ($\Phi_{\text{em}} = 0.14$) is two times larger than that of its sulfone derivative **22** ($\Phi_{\text{em}} = 0.07$), indicating additional non-irradiation pathways for **22**.

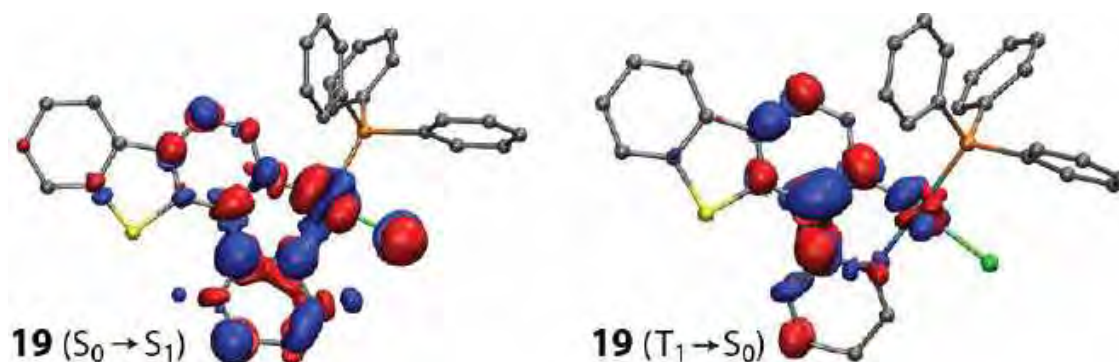


Figure 59. Electron density difference plots for the lowest energy singlet excitation ($S_0 \rightarrow S_1$) and the triplet emission ($T_1 \rightarrow S_0$) of complexes **19** (isovalue 0.002 a.u.). During the electronic transition, the electron density increases in the blue areas and decreases in the red areas. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

Careful analysis of the solid state emission parameters of the compounds **18-21** reveals a far from negligible effect of the phosphine ligand structure on the photophysical characteristics. However, it should be noted that the solid state emission efficiency is determined by many factors, including electronic and structural features and crystal packing. Thus, the influence of the phosphine can be attributed to both electron effect and packing manner.

Similar to the diphosphine complexes, the monophosphine complexes display negligible emission (**23-25**) or are completely non-luminescent (**10-22**) in solution at ambient conditions. Emission properties are given in the SI, Figures 111 and 112, and Table 24. However, it was found that the addition of imidazole-containing molecules, e.g. imidazole, histidine, proteins, “switch-on” or considerably enhance the emission efficiency of the monophosphine compounds in solution. The reaction of imidazole with these platinum complexes was monitored by using NMR spectroscopy (described above in 3.1.3 section) and UV-Vis spectroscopy. Absorption spectroscopy was used to evaluate the effect of the phosphine structure onto kinetics and equilibria of these reactions; the spectra of compound **10-17** were recorded upon the successive addition of imidazole in CH_2Cl_2 (Figure 60 and SI, Figures 111 and 112, and Table 25). Spectra of the imidazole substituted compounds display a hypsochromic shift compared to the parent chloride complexes. Isosbestic points observed in the spectra indicate the transformation of the starting compound to a single product (Figure 60, A). However, an excess of imidazole is needed for a complete conversion of the chloride complex, and the excess amount is strongly determined by

the phosphine nature. The compounds with aromatic phosphines react easier and faster than the complexes with stronger electron-donating aliphatic phosphines (Figure 60, B), which is consistent with the NMR data described above.

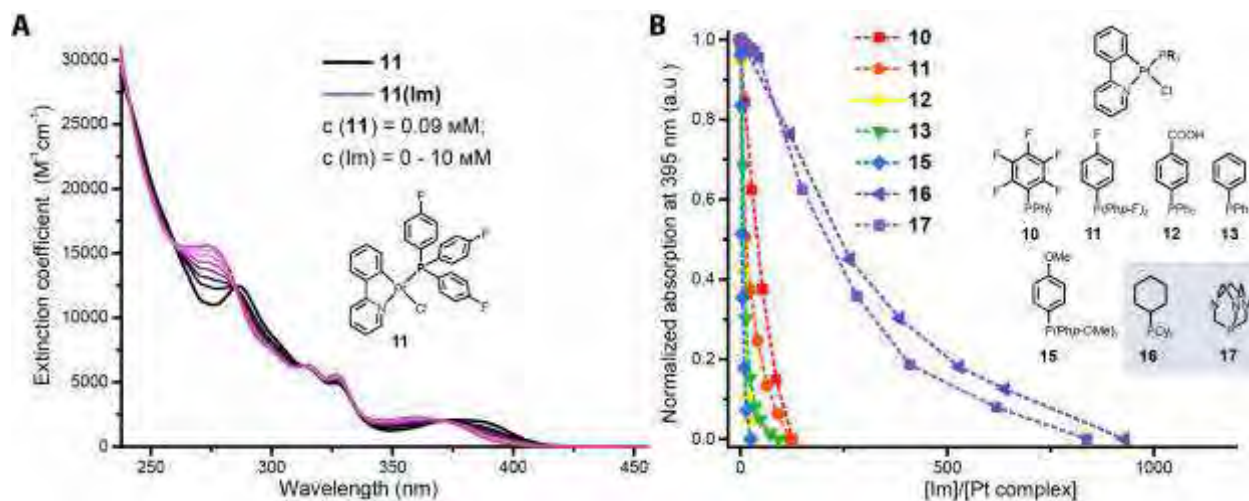


Figure 60. A. Variations in absorption spectra of 11 upon addition of imidazole (Im), CH_2Cl_2 , RT. B. Titration of complexes 10-17 with imidazole (normalized variations of absorption (Δabs) at 395 nm vs molar excess of imidazole over platinum complex, CH_2Cl_2 , starting complex concentration is 3 mM).

The photophysical properties of the imidazole and histidine substituted derivatives in solution were also studied (Table 11, Figures 61, 62, and SI, Figure 112). A comparison of the photophysical properties (emission and excitation spectra) of the chloride and imidazole complexes is shown in Figure 113. Figure 61 B shows the excitation and emission spectra of complex 23 and its imidazole derivative 23(Im). Upon imidazole coordination, the excitation bands slightly shift to the blue region, emission increases and also shifts in the case of complexes 23 and 24. Emission spectra of the histidine and imidazole substituted derivatives of the complex 13 are presented in Figure 61 A. The emission profiles and energies of these compounds are essentially similar, which points to the identical nature of the excited states.

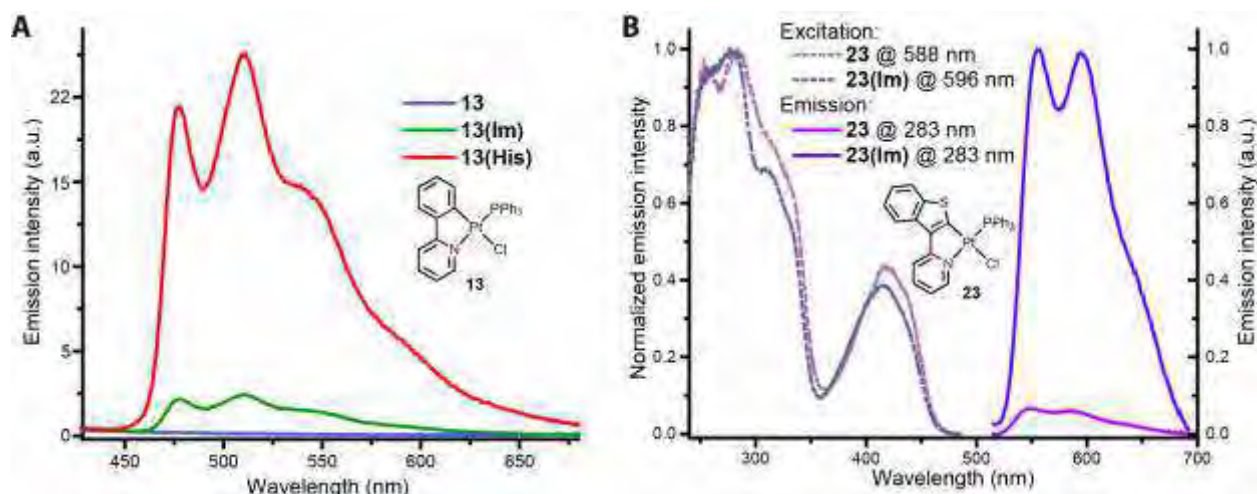


Figure 61. A. Emission spectra of 13 and mixtures of 13 with 5 equivalents of imidazole (13(Im)) or histidine (13(His)); $[13] = 0.4\text{ mM}$; solvent — DMSO; $\lambda_{ex} = 350\text{ nm}$. B. Emission (solid) and normalized excitation (dashed) spectra (right) of 23 and 23(Im) in aerated CH_2Cl_2 solution, RT under the same absorbance at the excitation wavelength 283 nm.

Table 11. Photophysical properties of the imidazole derivatives of complexes 10-13, 15, 17 and 23-25 in CH₂Cl₂, RT.

Complex	λ_{abs} , nm ($\epsilon \times 10^{-3}$, M ⁻¹ cm ⁻¹)	$\lambda_{\text{ex}}^{\text{b}}$, nm	$\lambda_{\text{em}}^{\text{c}}$, nm	$\tau_{\text{obs}}^{\text{d}}$ aer/deg, μs	Φ aer/deg, %
[Pt(ppy)(Im) ₂]Cl ^a	274 (15.6), 300sh (7.7), 315 (6.3), 327 (5.6), 359 (2.3)	254, 285, 302sh, 312sh, 325, 368	482, 516, 545sh, 600sh	-	1.1 ± 0.1/ 2.8±0.3
11(Im)	250sh (28.1), 288sh (17.5), 274 (16.6), 300sh (11.4), 315 (5.8), 327 (5.2), 362 (2.1)	274, 313, 325, 360	480, 513, 540sh, 600sh	-	0.07±0.01/ 0.14±0.02
12(Im)	253 (30.1), 303 (7.6), 316sh (6.5), 326 (6.2), 368 (1.5)	278, 313, 323, 360	478, 512, 540sh, 600sh	-	0.07±0.01/ 0.12±0.02
13(Im)^e	268 (18), 276 (18), 296sh (8.1), 316 (6.5), 327 (6.3), 362 (2.8)	477, 510, 538sh	311sh, 340sh, 360	0.5±0.1/ 0.8±0.1	0.17±0.03/ 0.23±0.05
13(His)^e	275 (22), 300sh (10.3), 316 (8.5), 327 (8.0), 362 (3.3)	478, 511, 540sh	283, 318sh, 326, 360	0.8±0.1/ 1.4±0.1	0.8±0.2/ 1.1±0.2
13(His)^f	267 (24), 312 (8.1), 322 (7.6), 353 (3.4)	477, 509, 538sh	282, 320, 355	0.8±0.1/ 1.9±0.2	0.36±0.08/ 0.5±0.1
15(Im)	275sh (19.2), 285 (14.6), 300sh (7.1), 316 (6.2), 327 (5.9), 361 (2.3)	275, 315, 324, 358	479, 512, 540sh, 600sh	-	0.09±0.01/ 0.10 ±0.01
17(Im)	245sh (17.2), 270 (16.5), 274 (16.5), 300 (8.3), 314 (8.1), 325 (7.8), 365sh (2.1)	271, 324, 360sh	478, 512, 540sh, 600sh	-	0.17±0.02/ 0.35±0.04
23(Im)	250sh (31.7), 277 (23.6), 283 (23.5), 310sh (10.1), 330sh (7.0), 415(3.7)	255sh, 277, 308, 330sh, 415	555, 595, 640sh	0.30 ± 0.05/ 7.8 ± 0.8	0.51±0.05/ 36±4
24(Im)	266 (46.9), 285sh (36.7), 305sh (22.6), 416 (4.3)	266, 285, 305sh, 416	545,583, 635sh	0.16 ± 0.02/ 3.41 ± 0.03	0.58±0.06/ 43 ± 4
25(Im)	250sh (30.3), 275sh (20.2), 285 (20.2), 363 (9.5), 425 (2.5)	260, 292, 364, 418	610sh, 645	0.36 ± 0.04/ 0.63 ± 0.06	0.8 ± 0.01/ 1.8 ± 0.2

^a — the product of the reaction between **10** and imidazole; ^b — at the maximum of emission spectra; ^c — excitation into the long wavelength absorption maxima; ^d — emission lifetime is averaged ($\tau_{\text{obs}} = (A_1\tau_1^2 + A_2\tau_2^2)/(A_1\tau_1 + A_2\tau_2)$) using the experimental data obtained with double-exponential fit. In CH₂Cl₂ if not otherwise stated, ^e — in DMSO, ^f — in water.

The position and profiles of the absorption and emission spectra of the compounds with 2-phenylpyridine are similar and almost completely overlap, however, the compound $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{Im})_2]\text{Cl}$ obtained from the complex **10** displays slightly red-shifted band (Figure 62).

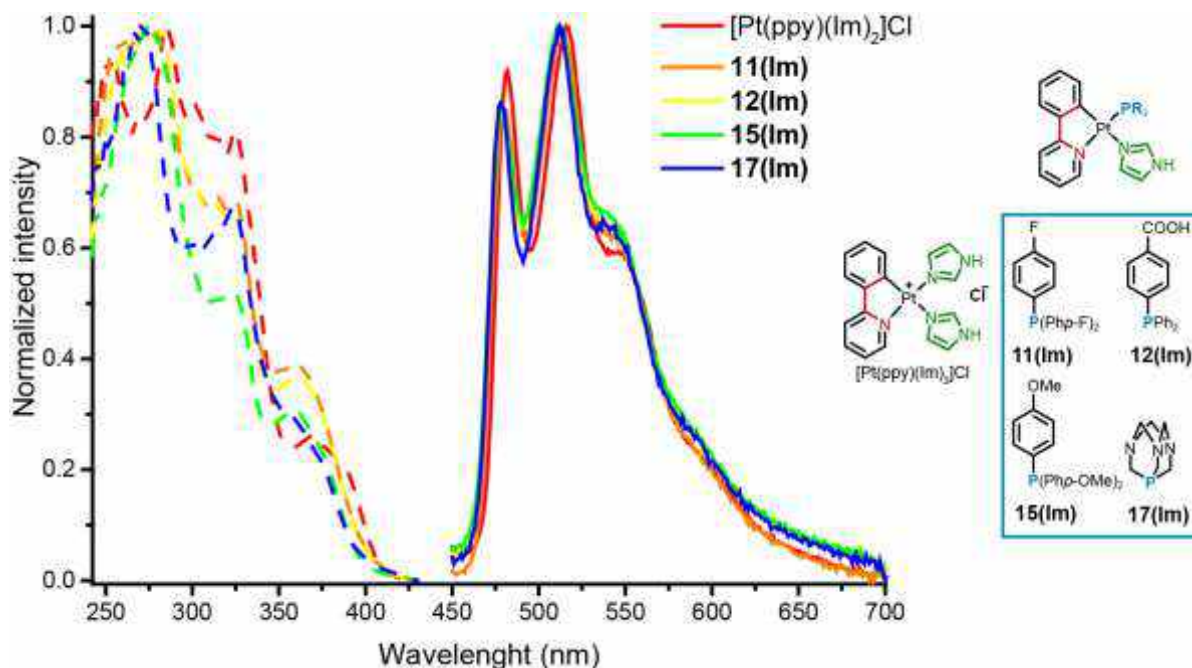


Figure 62. Excitation (dashed line, $\lambda_{\text{em}} = 515 \text{ nm}$) and emission spectra (solid line, $\lambda_{\text{ex}} = 395 \text{ nm}$ for **10** and $\lambda_{\text{ex}} = 325 \text{ nm}$ for others) of complexes with imidazole, aerated CH_2Cl_2 , RT.

These observations, together with large Stokes shift, lifetimes in microsecond domain and vibrational fine structure of the emission spectra point to mixed ${}^3\text{IL}(\text{N}^{\wedge}\text{C})+{}^3\text{MLCT}$ phosphorescence typical for this class of complexes [5]. The difference in the photophysical properties of chloride complexes and their imidazole-containing derivatives can be explained in terms of the ligand field theory: aromatic N-atom of the imidazole ring is stronger field ligand compared to the chloride anion, which increases the energy of the d^* orbitals and leads to enhancement of the emission quantum yield.

The assumptions made were supported by DFT and TD DFT computational study of the compounds **13**, **13(Im)**, and **13(His)**. The results (Figure 63) show that for all these complexes the nature/composition of LUMO and HSOMO (Highest Singly Occupied Molecular Orbital in triplet state), as well as HOMO and LSOMO (Lowest Singly Occupied Molecular Orbital in triplet state), are essentially similar. These boundary orbitals are predominantly localized on the cyclometalated ligand. However, in the case of **13**, the Pt and chlorine orbitals are significantly involved in HOMO. Therefore, the excited state of **13** can be described as a mixture ${}^3\text{MLCT}$ and ${}^3\text{IL} [\pi-\pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{C})]$, whereas for complexes **13(Im)** and **13(His)** the excited state is predominantly ligand-centered ${}^3\text{IL} [\pi-\pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{C})]$. The different MLCT impact on the excited state explains the variance in photophysical properties in the solution: the lack of the emission for **13** and emission ignition for **13(Im)** and **13(His)**.

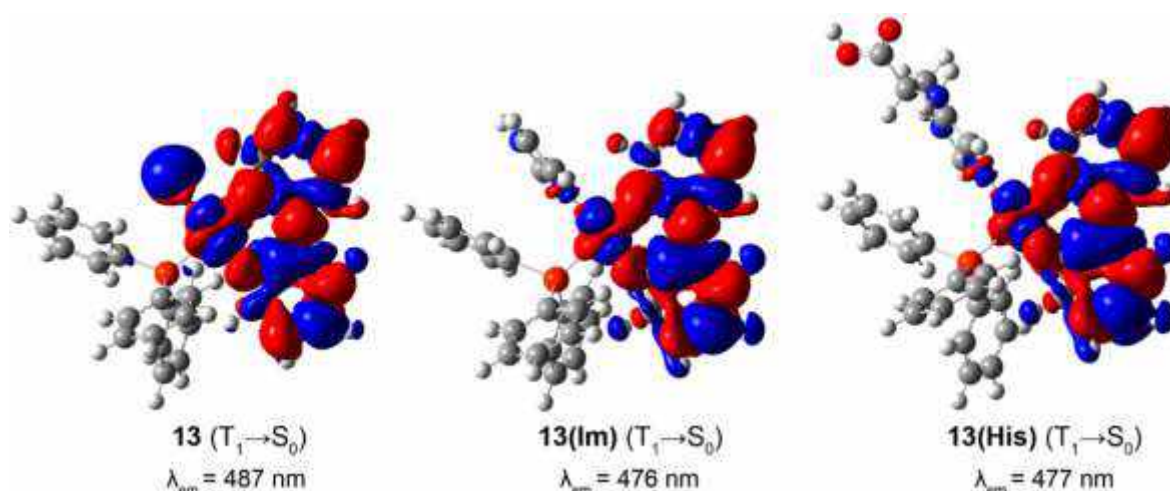


Figure 63. Electron density difference plots for the lowest energy triplet emission ($T_1 \rightarrow S_0$) of **13**, **13(Im)**, and **13(His)**. The electron density increases in the blue areas and decreases in the red ones.

Thus, a series of cyclometalated platinum compounds that are able to bind the imidazole-containing molecules were obtained and characterized. In order to evaluate the complexes for labeling more sophisticated systems like peptides or proteins, their reactivity towards other amino acids was tested. Complex **13** in DMSO was mixed with an aqueous solution of all 20 natural amino acids. The time-dependent emission spectra of the mixtures were monitored at 365 nm excitation. Among all the amino acids studied an emission was observed only in the case of three of them: histidine, arginine, and cysteine (Figure 64, A). Addition of histidine results in the fast appearance of green structured bands at 510 nm (Figure 64, B). On the contrary, the addition of an equivalent amount of cysteine and arginine leads to a rather slow grow of broad peaks at 550 nm and 600 nm respectively. Hence, the observations suggest that the reaction with histidine is kinetically preferable over the other amino acids providing selective binding of the chloride complexes to imidazole-containing molecules.

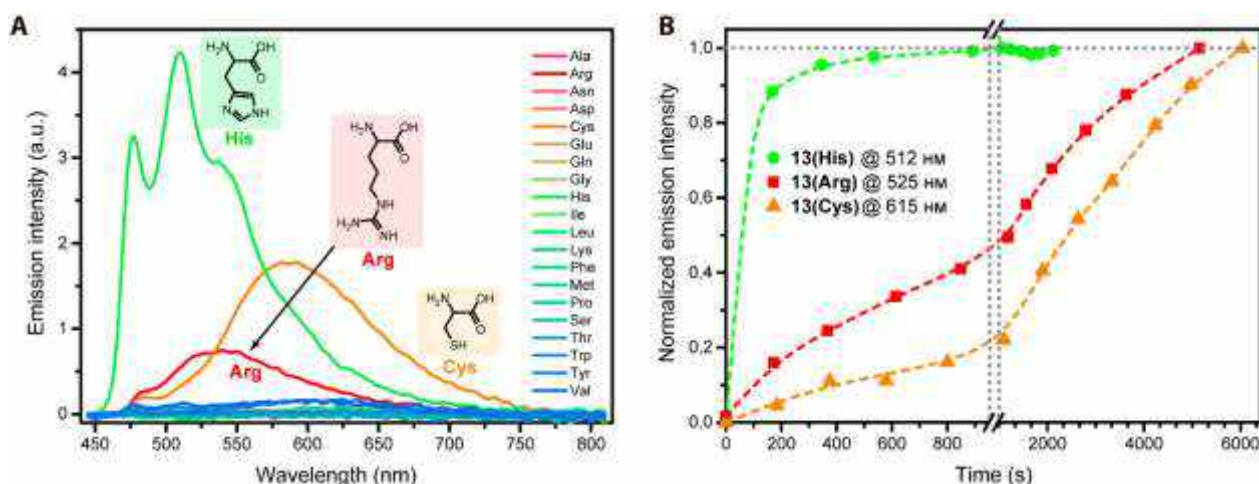


Figure 64. A. Emission spectra of **1** (50 μ M) in water:DMSO mixture (20:1) with 20 natural amino acids (150 μ M), $\lambda_{ex} = 365$ nm. B. Dependence of luminescence intensity of **1** on time in the presence of histidine, arginine, and cysteine in water:DMSO mixture (1:21). [1]:[amino acid] = 1:3; [Pt] = 43.5 μ M.

3.3. Synthesis, characterization, and photophysical properties of conjugates of the cyclometalated platinum(II) complexes with proteins

3.3.1. N-succinimide ether as a reactive group

Complex **7** bearing N-succinimide group was obtained for further conjugation with proteins or other biomolecules containing amino groups. The covalent conjugate of complex **7** with humane serum albumin (HSA) was synthesized according to Figure 65. The reaction was carried out with an equimolar ratio in a slightly basic media (borate buffer solution pH 8.4) to ensure optimal conditions for amide bond formation. The sulfo groups of the N-heterocyclic carbene provide water-solubility of the complex and allow avoiding organic solvents in the conjugation reaction.

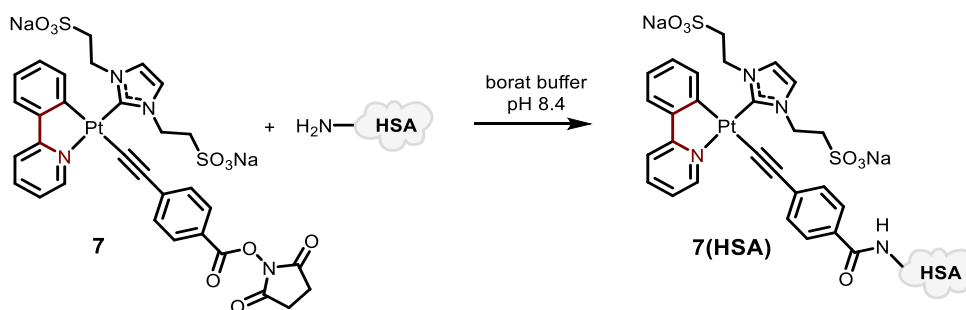


Figure 65. Synthesis of the conjugate **7(HSA)**.

The covalent conjugate obtained was characterized by using UV-vis spectrometry, gel permeation chromatography (GPC), and dynamic light scattering (DLS) techniques. The conjugate in water solution demonstrates absorption spectra, which contain the HSA absorption band at 280 nm and low-energy absorption bands at 320 and 370 nm typical for cyclometalated complexes **1-6**. The conjugate is stable towards aggregation in solution, hence no change in the absorption was observed after vigorous centrifugation (Figure 66, A). GPC data reveal predominantly unimeric HSA conjugates in solution (Figure 66, B). DLS measurements of hydrodynamic diameter demonstrate the particles of 10 nm in diameter, which corresponds to individual protein molecules and additionally supports the chromatography results (Figure 66, C). Both experiments show a small amount of dimeric albumin not only for the conjugate but also for free HSA. This aggregation is typical for HSA and occurs due to disulfide bridging between unpaired Cys-34 [231]. Thus, the conjugation of HSA with complex **7** does not alter the initial protein state. It is worth noting that further increase of $[\mathbf{7}]:[\text{HSA}]$ ratio up to 10:1 results in the formation of high molecular weight aggregates (SI, Figure 117).

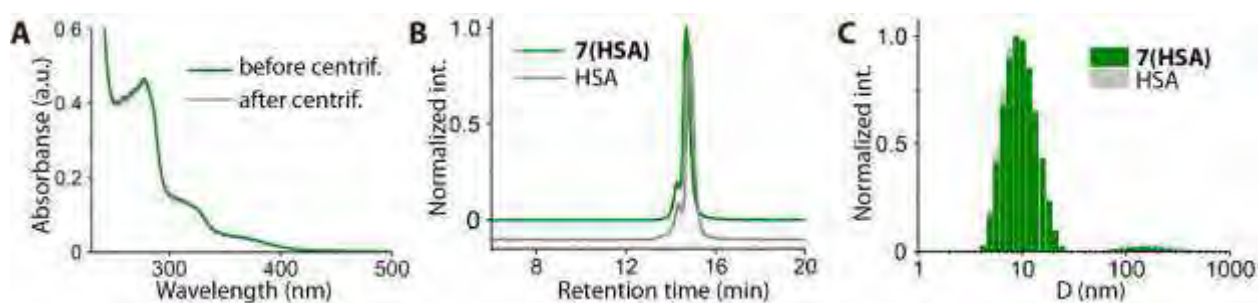


Figure 66. UV-vis absorption spectra before and after centrifugation (A), GPC traces (B), and hydrodynamic diameter (D_h) distributions (data from DLS; C) for 7(HSA) and free HSA in water.

Conjugate **7(HSA)** possesses a green emission in solution with a profile that fully reproduces the spectra of the cognate complexes **1-6** (emission maxima 484, 515, 550sh nm). The compound shows decent quantum yield 9.6% in aerated aqueous solution and, therefore, is suitable for application in luminescence microscopy.

3.3.2. Conjugation through histidine

The selective interaction with imidazole found for cyclometalated phosphine-chloride platinum complexes **11-25** opens a way to the regioselective labeling of other imidazole-containing molecules: peptides and proteins. To monitor the site-selectivity, we chose a small protein, ubiquitin (Ubq, M.W. 8565 Da) [232] as a model, which contains only one histidine in the sequence (His-68). The addition of the solution of complex **13** in DMSO to the aqueous Ubq solution leads to the appearance of a green emission that perfectly matches the **13(Im)** and **13(His)** emission profiles and position (Figure 61 A, Table 11). MALDI-TOF mass spectrum of the reaction mixture displays a signal at 9176 m/z which clearly points to [Ubq+**13-Cl**] species formation (SI, Figure 114).

XRD analysis was used to further justify the coordination of platinum ion to imidazole. The conjugate {**13**/Ubq} was obtained and crystallized by hanging drop vapor diffusion technique from the aqueous solution (3 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 0.1M sodium citrate buffer, pH 5.5). Single crystals suitable for XRD analysis were obtained, the diffraction resolution reached up to 1.5 Å. General view of the conjugate, as well as specific details of the metal complex interaction with the histidine residues, are shown in Figures 67 and 68. The essential structural parameters of the conjugates are given in the caption to Figure 68. In agreement with earlier assumptions, the XRD analysis data reveals the coordination of histidine (His68) to the metal ion by substitution of the chloride ligand for the nitrogen atom of imidazole. In the structure, six protein molecules form two trimers stacked on each other (Figure 67). Platinum complexes, however, were found to bind only with one trimer and are absent in the other.

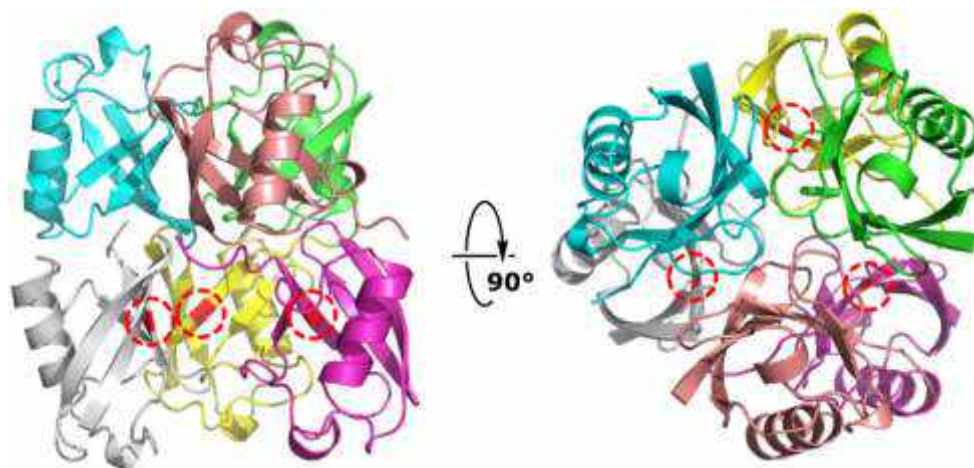


Figure 67. Solid-state structure of the asymmetric unit of {13/Ubq} crystal. Individual ubiquitin chains are shown in different colors in cartoon representation. Positions of the engaged histidines in the structure of ubiquitin are highlighted with red circles.

In the occupied tetramer each histidine 68 coordinates to platinum atoms by the imidazole moiety (Figure 68). The resulting Pt-N bond distance is about 2.12-2.22 Å, which is slightly higher than in the imidazole analog **13(Im)** (2.10 Å). This longer distance can be accounted for some restrictions in the protein environment. For example, amino acids 6–8 (6K, 7T, 8L, loop K6-L8, Figure 68) and sequence 44-47 (44I, 45F, 46A, 47G) were found to interact with the triphenylphosphine ligand and the cyclometalated fragment respectively, which can stabilize the conjugate. Additionally, similar to the **13(Im)** structure, π - π stacking interaction between imidazole and phenyl ring of the phosphine ligand is observed which further stabilizes the structure.

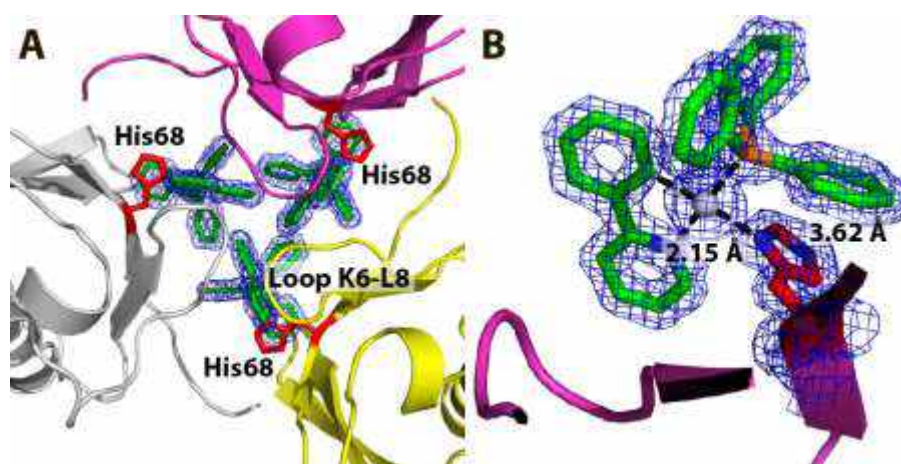


Figure 68. A. Structural details for 13(Ubq) in trimeric assembly. Protein chains are shown in cartoon representation in magenta, grey and yellow colors. B. Atomic details interactions between host protein and the Pt complex. Atomic colors: green (carbon), blue (nitrogen), orange (phosphorous) and grey (platinum). Pt-N coordination bond and His- π stacking interactions, and respective distances are highlighted. 2Fo-Fc electron density map is plotted at 1.5 σ level.

Thus, the data obtained reveal and prove the selective binding of cyclometalated fragment to ubiquitin by the reaction with imidazole moiety. Despite the presence of four arginine residues in the Ubq sequence, the reaction involves histidine residue only which demonstrates the

exceptional regioselective of the conjugation. Therefore, this chemistry can be implied for the labeling of other histidine-containing proteins and peptides.

Among the vast variety of proteins, humane serum albumin (HSA) was selected in order to prepare water-soluble luminescent probes, suitable for further investigation as potential phosphorescent labels in cell imaging. Human serum albumin, the most abundant human plasma protein, is known as a transporter for many hydrophobic components in the human body. Interaction of HSA and complex **13** were studied using absorption and emission spectroscopy. Similar to all imidazole-containing molecules, mixing of the protein solution with the complex solution results in the appearance of green structured emission at 510 nm, however, in the case of HSA, emission intensity is an order of magnitude higher. Figure 69 demonstrates the changes in emission spectra of **13**/HSA mixture upon variation of complex concentration (A) and protein concentration (B). Notably, the interaction leads to the quenching of the initial HSA fluorescence, which indicates binding of the complex with tryptophan and tyrosine containing protein sites.

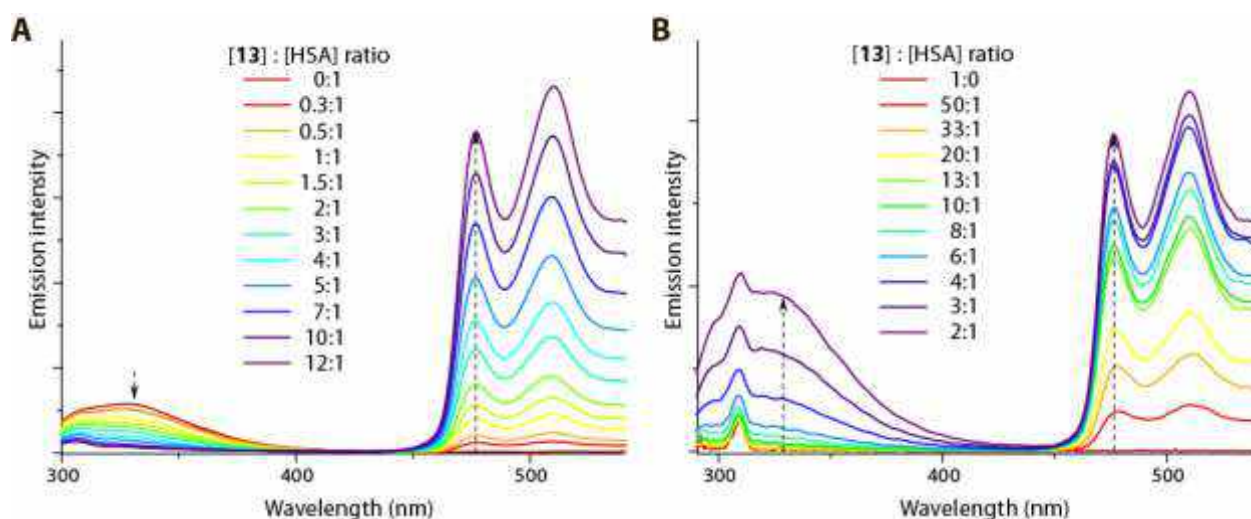


Figure 69. Titration of the protein solution with **13** (A) and complex solution with HSA (B).

The stoichiometry of the reaction mixture is of high importance and affects the aggregation of the resulted conjugates. Figure 70 shows relative absorption (278 nm – HSA band; 326 nm – complex band) and emission (510 nm) changes of **13**/HSA mixtures before and after centrifugation (14,000 rpm, 10 min). Below 1:1 [**13**]:[**HSA**] molar ratio the reaction mixture is transparent, and no precipitate is observed upon vigorous centrifugation, absorption and luminescence remain unchanged. However, an increase in the molar ratio above 1:1 results in the formation of a turbid solution giving a precipitate after centrifugation. Hence, an equimolar amount of platinum species per one protein provides stable conjugates, however, an increase in the platinum ions leads to an enhance of the conjugate hydrophobicity and thus poor solubility in water. Consequently, the equimolar ratio is optimal for the conjugate formation and it was used in the further synthesis.

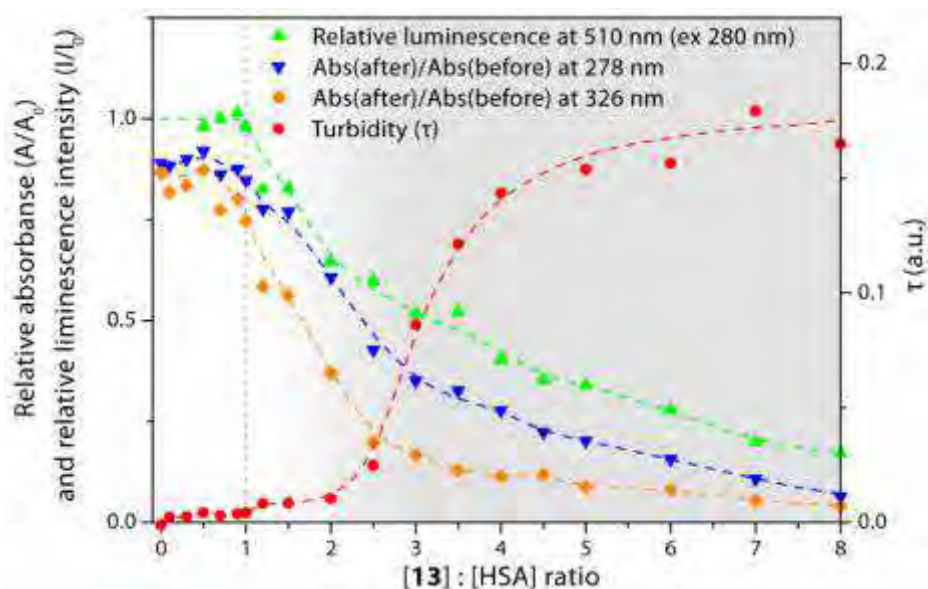


Figure 70. UV absorption and emission change upon centrifugation at 14000 rpm, and turbidity ($\tau = (100-T)/100$, where T – solution transmittance, %; [233]) of solution 13(HSA) as a function of [13]:[HSA] molar ratio. Vertical dashed line at [13]:[HSA] = 1.0 delineates area of stable solutions ([13]:[HSA] \leq 1.0) from area of aggregation instability ([13]:[HSA] > 1.0).

A series of HSA conjugates with platinum compounds **13**, **23-25** was obtained by reaction of the corresponding complex with an equimolar amount of HSA in water/DMSO mixture (Figure 71). After incubation at room temperature in the dark for 24h, the reaction mixture was centrifuged to remove unreacted complex and aggregated albumin, dialyzed against pure water to remove DMSO, and lyophilized. Despite the reaction of platinum complexes with imidazole was shown to be reversible, any loss of absorption after extensive dialysis was not observed. Presumably, in the case of HSA conjugates, the equilibrium shifts towards products due to the insolubility of the chloride complex in water. To establish the composition and aggregation state of the conjugates gel permeation chromatography (GPC) was performed. The data revealed both unimeric and dimeric labeled HSA without any substantial formation of larger aggregates (SI, Figures 115 and 116).

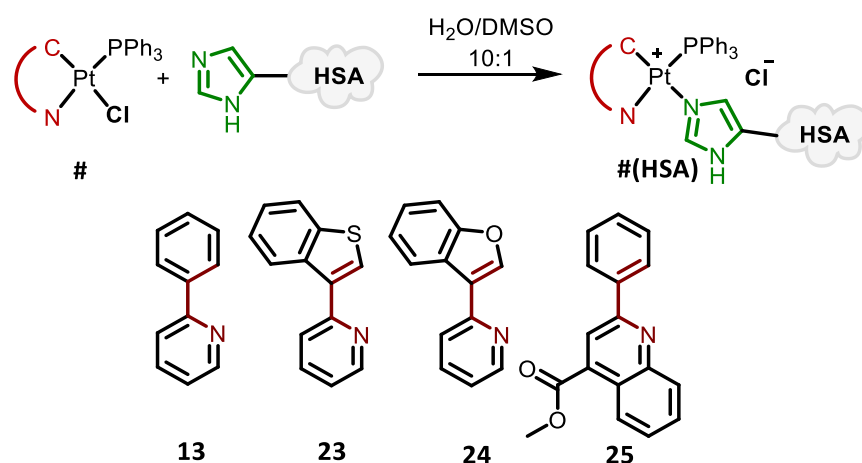


Figure 71. Synthesis of conjugates 13(HSA), 23(HSA)-25(HSA).

All the conjugates obtained display bright emission in aqueous solution, the photophysical properties are presented in Figure 72 and Table 12. The HSA and ubiquitin conjugates demonstrate characteristics (absorption, excitation and emission bands) similar to those found for imidazole and histidine complexes (SI, Figure 113). This additionally evidences the formation of the same $\{Pt(N^{\wedge}C)(PPh_3)(Im)\}$ fragment in the structure of all the conjugates. However, quantum efficiency and lifetimes of HSA conjugates are substantially higher compared to the analogous low molecular compounds both in aerated and deoxygenated solutions. This phenomenon can be attributed to (1) efficient shielding of the excited state from the triplet oxygen or solvent quenching and (2) suppression of the vibrational non-radiative relaxation pathways due to tight packing of the complex in hydrophobic pockets of the albumin molecule.

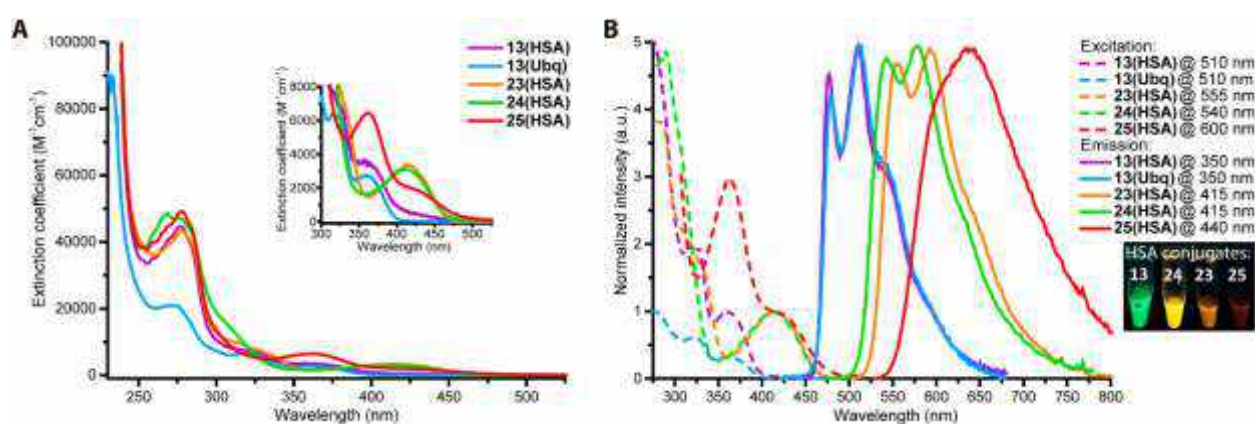


Figure 72. (A) Absorption spectra of the conjugates with HSA in water ($c = 1.5 \cdot 10^{-5} M$); Normalized excitation (dashed; normalized at 415 nm) and emission (solid) spectra for conjugates of the complexes with HSA

Table 12. Photophysical properties of conjugates 13(Ubq), 13(HSA), 23(HSA)–25(HSA), aqueous solution, RT.

Conjugate	λ_{abs} , nm ($\epsilon \times 10^{-3}$, $M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{ex} , nm	λ_{em} , nm	Φ^{a} aer/deg, %	$\tau_{\text{obs}}^{\text{a,b}}$ aer/deg, μs
13(HSA)	277 (41), 312sh (4.5), 326sh (3.8), 360sh (1.8)	275, 316, 327,360	477, 510, 540sh	$15 \pm 4/$ 18 ± 4	$16 \pm 2/$ 20 ± 2
13(Ubq)	272 (10), 296sh (3.8), 316 (3.0), 326 (2.7), 360 (1.1)	478, 511, 539sh	275, 317, 326, 360	$1.1 \pm 0.2/$ 2.0 ± 0.4	$0.8 \pm 0.1/$ 1.4 ± 0.1
23(HSA)	278 (43), 310sh (10), 330sh (7), 415 (3)	285, 310sh, 330sh, 415	555, 593, 650sh,	$4.1 \pm 0.6/$ 9 ± 1	$14 \pm 1/$ 46 ± 5
24(HSA)	268 (49), 276 (47), 310sh (13), 414 (3)	290, 310sh, 414	543, 579, 630sh	$7 \pm 1/$ 20 ± 3	$11 \pm 1/$ 26 ± 3
25(HSA)	278 (49), 362 (6), 420sh (2)	362, 420sh	605, 640	$3.6 \pm 0.5/$ 4.5 ± 0.7	$4.9 \pm 0.5/$ 8.3 ± 0.8

^a — excitation wavelength 350 nm; ^b — emission wavelength 510 nm; ^d — emission lifetime is averaged ($\tau_{\text{obs}} = (A_1\tau_1^2 + A_2\tau_2^2)/(A_1\tau_1 + A_2\tau_2)$).

The variation of the excited-state lifetime upon deoxygenation is lower for the HSA conjugates compared to their imidazole relatives. However, this response is still significant, for example, **23(HSA)** emission lifetime in the degassed solution is 3 times larger than in the aerated

one. Together with good quantum yields (up to 20% for **24(HSA)**), these features make the conjugates highly promising for further application as a luminescent probe and molecular oxygen sensor in biological study.

3.4. Application of the complexes and conjugates obtained in bioimaging

3.4.1. HSA conjugate with complex 7

The ability of the conjugate **7(HSA)** to internalize into cells was studied on the HeLa cell culture. Live cells were incubated with the conjugates. The conjugate internalizes the live cells (Figure 72) and localizes in the cytoplasm. However, the signal obtained is not sufficient for detailed visualization. Therefore, the membrane permeability was increased using electroporation. Figure 73 shows that electroporation substantially increased image quality. Microphotographs were obtained by lifetime-resolved PLIM technique. This method, due to the triplet nature of **7(HSA)** emission, allowed to remove the autofluorescence signal and obtain information about the lifetime of the label in different cellular compartments. Interestingly, after electroporation, the conjugate shows a lifetime in a wide range from 2 to 11 μ s, depending on the probe location. A detailed analysis of such images can provide important information about the structure of cells and some intracellular processes.

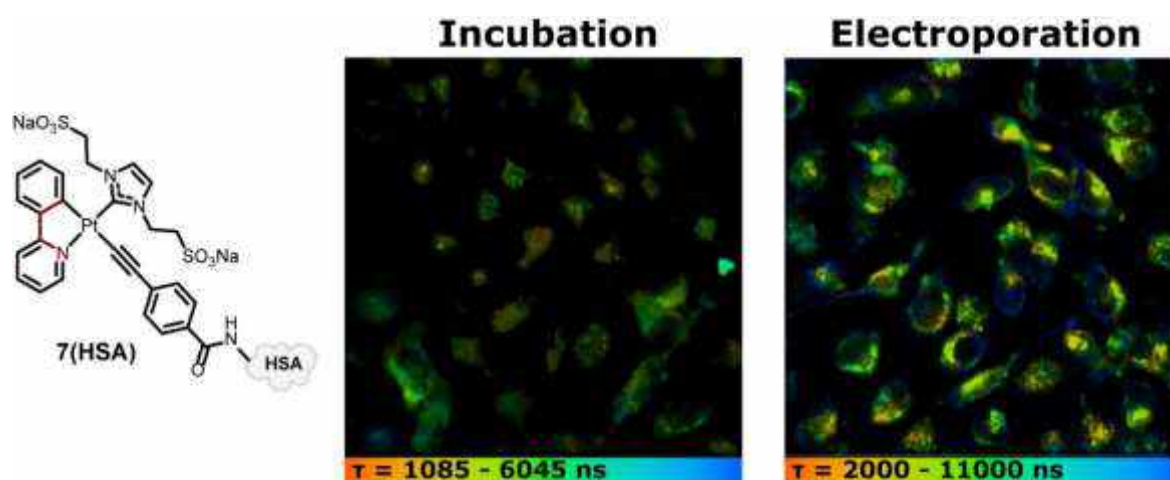


Figure 73. Cell uptake of **7(HSA)** by HeLa cells: phosphorescence lifetime imaging of non-electroporated (A) and electroporated (B) cells. τ — amplitude-weighted phosphorescence lifetime, nanoseconds.

3.4.2. Water-soluble platinum complexes with sulfonated ligands for bioimaging

Water-soluble platinum compounds **32-34** were investigated as luminescent probes for bioimaging of live HeLa cells. Cytotoxicity of the compounds was evaluated using MTT assay. The compounds are not toxic up to 75 μ M after 24h incubation (SI, Figure 119), which demonstrates the potential applicability of these compounds as labels for *in vivo* imaging. Luminescent microscopy using **32-34** as emissive probes was performed on live HeLa cells. The

compounds internalize the cells and localizes in some cellular compartments in the cytoplasm (Figure 74). However, the emission efficiency of the compounds is rather low and not enough for comprehensive and detailed visualization.

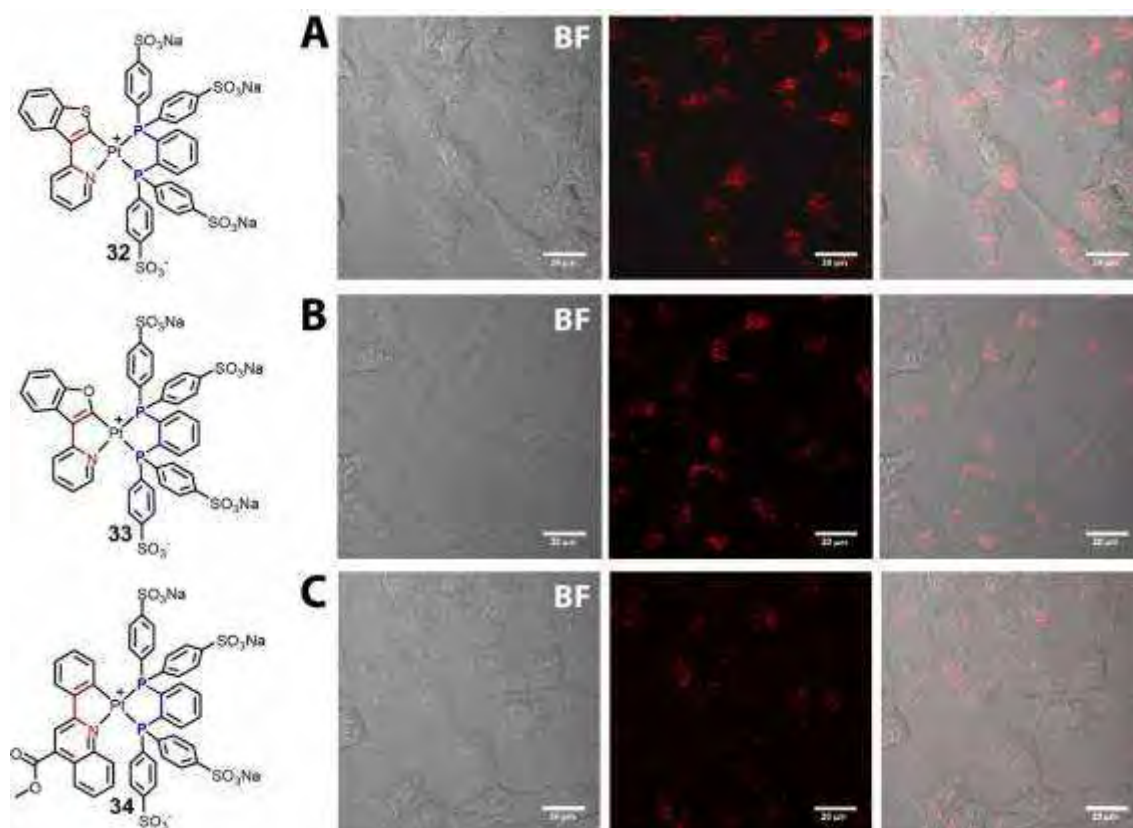


Figure 74. Two-photon image of HeLa cell labelled with 32 (A), 33 (B), and 34 (C) (75 μM for 18 hours). Scale bar is 20 μm. Left panel – bright field, central panel – luminescence imaging (excitation: 860 nm, detection: 580–680 nm), right panel – overlay.

3.4.3. HSA conjugates with complexes 13, 23-25 in cellular imaging

Prior to bioimaging application, cell-viability experiments were performed for complexes **13**, **23-25** and conjugates **13(HSA)**, **23(HSA)**-**25(HSA)** on HeLa cells using MTS protocol. The results obtained (Table 13) demonstrate rather high cytotoxicity ($IC_{50} = 50\text{--}124 \mu\text{M}$) of the chloride complexes compared with cisplatin (CDDP; $IC_{50} = 40 \mu\text{M}$). It is worth noting that in the case of all the chloride compounds that are not soluble in water, the complexes were dissolved in DMSO and then added to the cells. Due to low solubility of **24** in DMSO, high DMSO concentration was used (10% v/v), which may have a negative impact on IC_{50} value. The HSA conjugates possess low cytotoxicity, however, IC_{50} values were only roughly estimated. For all the conjugates, the toxic concentration was not reached up to 74 μM (5 mg/mL). The results obtained thus demonstrate the applicability of the conjugates for *in vivo* bioimaging in concentrations up to 74 μM.

Table 13. MTS test results for Pt complexes and their conjugates with HSA.

Substance	IC ₅₀ , μM (mean \pm SD)	Substance	IC ₅₀ , μM (mean \pm SD)
Platinum complexes		HSA conjugates	
13	58 \pm 5	13(HSA)	> 74.4*
23	117 \pm 11	23(HSA)	> 74.4*
24	> 50	24(HSA)	> 74.4*
25	66 \pm 4	25(HSA)	> 74.3*
CDDP	50 \pm 11		

* — > 5.0 mg of conjugate/mL.

HSA conjugates **13(HSA)**, **23(HSA)**-**25(HSA)** possess promising photophysical properties in aqueous solution: high quantum yields and strong response to triplet oxygen quenching, which suggests their applicability in luminescent microscopy, or by using an advanced visualization technique — phosphorescence/fluorescence lifetime imaging microscopy (PLIM/FLIM). This technique allows not only to visualize cells but to simultaneously monitor signals from two sources: phosphorescent label and some fluorescent components of cells. For example, it was shown earlier [234–241] that the lifetime of the coenzyme NAD(P)H (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) varies depending on the physiological status of cells. Monitoring of its lifetime, therefore, can provide unique information on the real-time cell metabolism.

The PLIM/FLIM experiment with simultaneous control of phosphorescent conjugate **13(HSA)** and fluorescent intercellular coenzyme NAD(P)H was performed. This experiment allowed us (1) to evaluate the effect of **13(HSA)** on the cell metabolism, (2) identify the effect of the cell environment on the **13(HSA)** emission, and (3) estimate intracellular molecular oxygen concentration. HeLa cells were treated with 4.5 μM of **13(HSA)** that internalized into live cells and was distributed in the cytoplasm (Figure 75). The labeled cells were compared with conjugate-free cells and no sufficient alteration of the fluorescence NAD(P)H lifetime distribution was observed upon the conjugate addition. This observation demonstrates the negligible effect of the conjugate on the cell status. PLIM experiments demonstrate a sharp lifetime distribution with the average lifetime around 7.24 μs , which is, however, sufficiently lower compared to the solution data (Table 12, 16 μs in aerated solution). The change observed can be assigned to the difference in equipment features and variations in signal processing and fitting procedure, but also to the influence of the cell environment onto the platinum chromophores. Nevertheless, the conjugate still demonstrates an efficiently long lifetime suitable for time-resolved imaging applications.

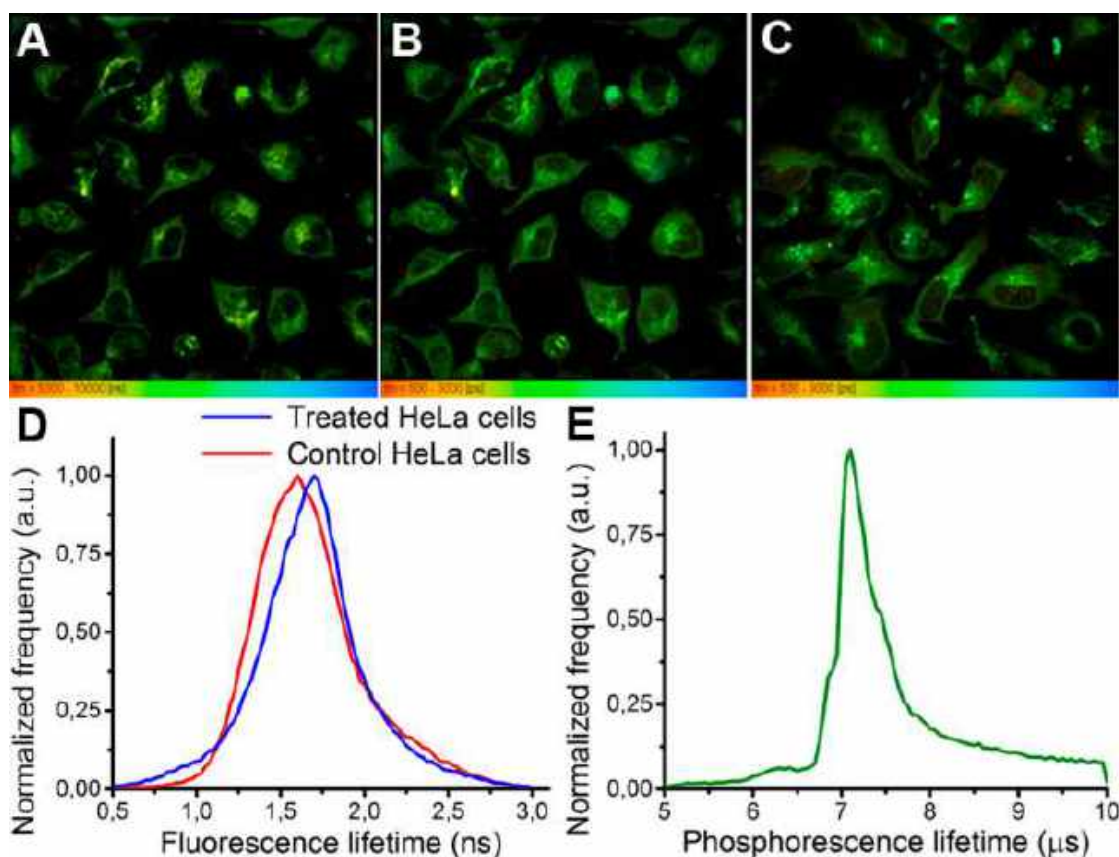


Figure 75. Simultaneous FLIM of NAD(P)H and PLIM of 13(HSA) on live HeLa cells. (A) PLIM of experimental cells treated with 13(HSA); (B) NAD(P)H FLIM of experimental cells treated with 13(HSA); (C) NAD(P)H FLIM of conjugate-free cells; (D) distribution of NAD(P)H fluorescence lifetimes in the image of treated with 13(HSA) and control cells; (E) distribution of phosphorescence lifetime in the image A.

Conjugate **13(HSA)** demonstrates high-energy emission and excitation bands and low sensitivity to oxygen quenching. These properties are not favorable for efficient visualization of cells and oxygen sensor applications. Among all the HSA conjugates obtained, **24(HSA)** possesses more favorable properties: its excitation and emission bands are red-shifted and thus it can be efficiently excited both by typical laser 405 nm and two-photon excitation at 840 nm; it demonstrates the highest quantum yield (up to 20%) and a broad lifetime dynamic range upon deoxygenation ($\tau_{\text{obs}}(\text{deg})/\tau_{\text{obs}}(\text{aer}) = 2.36$; Table 12).

Live HeLa cells were incubated with 50 μM **24(HSA)** solutions for 24 hours. PLIM experiments were performed for the labeled cells in the standard oxygen concentration (Figure 76, A) and under N_2 atmosphere (Figure 76, C) to evaluate the effect of the molecular oxygen on the phosphorescent probe lifetime. The conjugates easily internalize through the membrane and localize in cells in the cytoplasmic region. The decrease of the oxygen amount significantly increases the average lifetime and shifts distribution from 7 to 17 μs . Both the air-saturated and deoxygenated cells demonstrate a broad lifetime distribution with an amplitude weigh about 12.5 and 19.6 μs respectively. However, a more detailed analysis of the microphotographs obtained reveals distinct areas in the cells with different sharp lifetime distributions (Figure 76, A, C white

circles **1-6** and corresponding distributions B, D, dashed lines). These findings demonstrate a substantial variation in the oxygen level in the different cell compartments due to the ability of live cells to maintain the required oxygen gradients. The results obtained hence demonstrate the high potential of **24(HSA)** for detecting and mapping of the intracellular oxygen concentration.

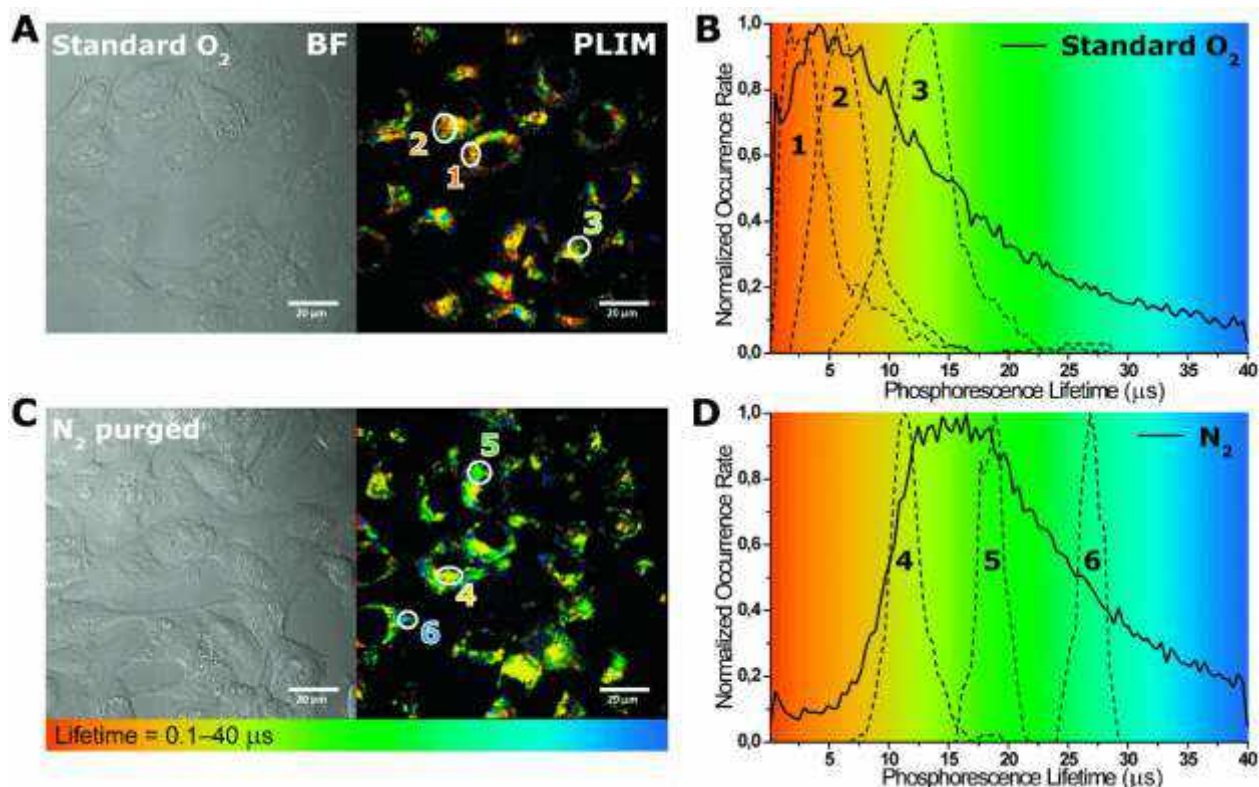


Figure 76. A, C. PLIM of HeLa cell incubated in 50 μ M of **24(HSA)** in the standard O₂ atmosphere (A) and N₂ atmosphere (C). Left panels: bright field (BF) images. Right panels: PLIM. B, D. Corresponding phosphorescence lifetime distributions across the entire images (bold lines) and from selected subcellular regions (distributions 1-3 (B) and 4-5 (D) corresponding to the numbered areas in PLIM pictures in the panels A and C, respectively). $\lambda_{\text{ex}} = 840 \text{ nm}$. Scale bar: 20 μm

Thus, in the work, we demonstrated successful use of the complexes and conjugates obtained for luminescent microscopy and visualization with detection of the excited state lifetime (PLIM). The compounds were tested for *in vitro* experiments on HeLa cells. The complexes and conjugates possess water-solubility, low cytotoxicity and effective internalization into cells. However, the emission intensity of water-soluble diphosphine platinum complexes **32-34** and conjugate **7(HSA)** was not enough to carry out high-quality bioimaging of live cells. In the case of **7(HSA)**, a forced escalation of membrane permeability by electroporation allowed to increase the dye concentration in cells and obtained a more detailed image. Nevertheless, covalent conjugates of the phosphine complexes with albumin **13(HSA)**, **23 (HSA)-25(HSA)** are extremely promising for application in bioimaging. The conjugates readily internalize through the membrane and demonstrate sufficient triplet emission. The lifetime of the excited state of such compounds shows a significant response onto the presence of molecular oxygen. Therefore, the conjugates can be used to determine the intracellular oxygen concentration in PLIM experiments.

CONCLUSIONS

The following results were obtained:

1. Thirty-four cyclometalated platinum(II) complexes were synthesized. The compounds can be classified into four series with the following structural motifs:

$[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}(\text{Hal})]$, where

(1) $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ — 2-phenylpyridine or 7,8-benzoquinoline, L — N-heterocyclic carbene, Hal — chloride, bromide ions or acetylides (seven compounds);

(2) $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ — 2-phenylpyridine, 2-(benzofuran-3-yl) pyridine, 2-(benzothiophen-3-yl) pyridine, 2-dibenzothienylpyridine and methyl 2-phenylquinoline-4-carboxylate, L — tertiary phosphine, Hal — chloride ion (sixteen compounds);

$[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}^{\wedge}\text{L}]^+$, where

(3) $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ — 2-dibenzothienylpyridine, LL — diimine ligands (two complexes),

(4) $\text{N}^{\wedge}\text{C}$ — 2-phenylpyridine, 2-(benzofuran-3-yl) pyridine, 2-(benzothiophen-3-yl) pyridine and methyl 2-phenylquinoline-4-carboxylate, $\text{L}^{\wedge}\text{L}$ — diphosphine ligands based on 1,2-bis(diphenylphosphino) benzene (nine complexes).

2. The approaches to address the water-solubility problem of luminescent platinum(II) compounds have been developed. The water-solubility was achieved both by the design of the ligand environment — introducing hydrophilic groups in the complex structure, and by covalent conjugation of complexes with protein molecules, such as ubiquitin and albumin.

3. The ability of the phosphine-chloride platinum complexes $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ to react with imidazole has been found and investigated in detail. A series of imidazole-containing complexes $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{PPh}_3)(\text{Im})]^+$ was obtained, and the effect of the ligands, namely, the donor-acceptor properties of the phosphine and the structure of the cyclometalated ligand, on this reaction has been studied.

4. The reaction of cyclometalated phosphine-chloride platinum(II) complexes with imidazole was used to synthesize the covalent conjugates with histidine-containing proteins. Five luminescent covalent conjugates with proteins were obtained: one with ubiquitin and four with human serum albumin (HSA). Additionally, one conjugate was synthesized according to the conventional reaction of the activated ester group of the platinum complex with an amino group of HSA.

5. The complexes and conjugates obtained were characterized by a comprehensive range of physicochemical methods. Complexes were characterized using ^1H and ^{31}P NMR spectroscopy, ESI mass spectrometry, and elemental analysis. Conjugates were characterized

using MALDI mass spectrometry, and their aggregation state was evaluated by gel permeation chromatography. The solid-state structures of twenty-six complexes and one conjugate with ubiquitin were determined by X-ray diffraction analysis.

6. The photophysical properties of the complex in the solid state and in solution and the conjugates in solution were studied in detail: the electronic absorption, excitation, and emission spectra were obtained, the lifetimes of the excited state, the luminescence quantum yields were measured, and the sensitivity of emission parameters to the molecular oxygen was studied. The nature of the radiative excited state for each class of complexes was assigned based on the literature data and computational results.

7. The most promising compounds and protein conjugates were used as luminescent labels and molecular oxygen sensors for *in vitro* experiments on HeLa cells.

Based on the results obtained, the following conclusions can be drawn:

1. The excited state of cyclometalated complexes with N-heterocyclic carbenes **1–7** and phosphines **10–35** localizes predominantly on the cyclometalated ligand with some contribution of the metal orbitals ${}^3\text{IL} [\pi(\text{N}^{\wedge}\text{C}) - \pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{C})] + {}^3\text{MLCT}[\text{d}(\text{Pt}) - \pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{C})]$, while the boundary orbitals of the diimine complexes **8** and **9** are delocalized over the whole π -system of both ligands, and their excited state has the ligand-to-ligand character ${}^3\text{LLCT} [\pi(\text{N}^{\wedge}\text{C}) - \pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{N})] + {}^3\text{MLCT} [\text{d}(\text{Pt}) - \pi^*(\text{N}^{\wedge}\text{N})]$. These results indicate that phosphines, diphosphines, and N-heterocyclic carbenes are not involved in the excited state, and their structures does not affect the excitation and emission energy.

2. Variations in the structure of the cyclometalated ligand, i.e. introduction of polarizable atoms into the ligand and expansion of their aromatic system, allowed shifting the emission and excitation spectra to the red region of the visible spectrum. For example, the replacement of the phenyl fragment in 2-phenylpyridyl for dibenzothiophene and its oxidized derivative shifts the luminescence spectrum to the red region of *ca.* 50 nm, while the replacement with benzothiophene leads to considerably larger shift of *ca.* 100 nm. Further expansion of the π -system of and introduction of acceptor substituents in the N-ring allowed achieving the luminescence red-shift by *ca.* 130 nm.

3. The rate and products of the reaction of cyclometalated phosphine-chloride platinum complexes $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ with imidazole depend on the steric and electronic properties of the phosphine: for the complex with the least basic perfluorinated triphenylphosphine, imidazole substitutes both phosphine and chloride moieties, whereas for the compounds with more electron-donating phosphines only chloride substitution occurs. Complexes with bulky phosphines react slowly and only in the presence of an imidazole excess.

4. The phosphine-chloride platinum complexes selectively react with histidine in the presence of other amino acids. Therefore, these compounds can be used for regioselective conjugation to histidine-containing proteins.

5. The imidazole-substituted derivatives $[\text{Pt}(\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{PPh}_3)(\text{Im})]^+$ demonstrate bright emission in degassed solution, in contrast to the chloride precursors. The substitution of the chloride by the stronger-field ligand (imidazole) increases the nonradiative dd^* -state energy and decreases the metal orbitals (MLCT) contribution to the excited state, which results in quantum efficiency enhancement. The conjugates of the complexes with proteins usually display higher quantum yields compared to the corresponding imidazole analogs. This phenomenon can be explained by suppressing of nonradiative vibrational relaxation and shielding of the emission center from molecular oxygen by the rigid protein environment of the complex in the protein binding sites.

6. The approaches to the design of luminescent compounds for bioimaging proved to be effective: both sulfonated complexes and protein conjugates obtained possess high solubility in physiological media and water. The resulting complexes and conjugates do not show any significant toxicity, the compounds readily internalize into cells and localize in the cytoplasmic region.

7. The potential of the luminescent complexes and HSA conjugates obtained for bioimaging was demonstrated on microscopy experiments *in vitro* on live HeLa cells by using luminescence confocal microscopy and phosphorescent lifetime imaging microscopy (PLIM). Some of the conjugates show sufficient sensitivity of the excited-state lifetime to the presence of triplet oxygen and, thus, can serve as molecular oxygen sensors.

LIST OF ABBREVIATIONS

TMC — transition metal complexes;

HOMO — highest occupied molecular orbital;

LUMO — lowest unoccupied molecular orbital;

MLCT — metal-to-ligand charge-transfer;

ILCT (IL) — ligand-centered charge transfer;

LLCT — ligand-to-ligand charge-transfer;

FLIM/PLIM — fluorescence/phosphorescence-lifetime imaging microscopy;

DMSO — dimethyl sulfoxide;

DMF — dimethylformamide;

SI — supporting information;

NMR spectroscopy: NMR — nuclear magnetic resonance; J — the spin-coupling constant; ppm — миллионная доля; c — singlet; d — doublet; t — triplet; dd — doublet of doublets; td — triplet of doublets; m — multiplet;

Mass spectrometry: ESI — electrospray ionization; MS — mass spectrum; m/z — the ratio of particle mass to charge; MALDI TOF — mass spectrometry with matrix-activated laser desorption/ionization and time-of-flight analyzer;

Electronic absorption/excitation/emission spectra: sh — shoulder; w — weak intensity; λ — wavelength;

Photophysical parameters: Φ — quantum yield; k_r — the radiative relaxation constant; k_{nr} — the nonradiative relaxation constant; τ/τ_{cp} — the lifetime/ average lifetime of the excited state;

FRET — Förster resonance energy transfer;

TCSPC — time-correlated single-photon counting;

XRD or X-ray analysis — X-ray diffraction crystallography;

pH — measure of hydrogen ions concentration;

ATP — adenosine triphosphate;

ER — endoplasmic reticulum;

HSA and BSA — human/bovine serum albumin;

Ubq — ubiquitin;

DNA — deoxyribonucleic acid;

HeLa — cell line derived from cervical cancer taken from Henrietta Lacks;

DLS — dynamic light scattering;

GPC — gel permeation or size-exclusion chromatography;

CDDP — Cisplatin, $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$.

REFERENCES

1. Licandro E., Panigati M., Salmain M., Vessières A. Organometallic Bioprobes for Cellular Imaging // *Bioorganometallic Chemistry*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014. P. 339–392.
2. Luminescent and Photoactive Transition Metal Complexes as Biomolecular Probes and Cellular Reagents / ed. Lo K.K.-W. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015. Vol. 165.
3. Zhao Q., Huang C., Li F. Phosphorescent heavy-metal complexes for bioimaging // *Chem. Soc. Rev.* The Royal Society of Chemistry, 2011. Vol. 40, № 5. P. 2508–2524.
4. Mauro M., Aliprandi A., Septiadi D., Kehr N.S., De Cola L. When self-assembly meets biology: Luminescent platinum complexes for imaging applications // *Chem. Soc. Rev.* 2014. Vol. 43, № 12. P. 4144–4166.
5. Williams J.A.G. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Platinum // *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds II* / ed. Balzani V., Campagna S. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007. Vol. 281. P. 205–268.
6. Baggaley E., Weinstein J.A., Williams J.A.G. Lighting the way to see inside the live cell with luminescent transition metal complexes // *Coord. Chem. Rev.* 2012. Vol. 256, № 15–16. P. 1762–1785.
7. Lo K.K.-W., Choi A.W.-T., Law W.H.-T. Applications of luminescent inorganic and organometallic transition metal complexes as biomolecular and cellular probes // *Dalt. Trans.* The Royal Society of Chemistry, 2012. Vol. 41, № 20. P. 6021–6047.
8. Cheff D.M., Hall M.D. A Drug of Such Damned Nature. Challenges and Opportunities in Translational Platinum Drug Research // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60, № 11. P. 4517–4532.
9. Koo C.K., Wong K.L., Man C.W.Y., Tam H.L., Tsao S.W., Cheah K.W., Lam M.H.W. Two-photon plasma membrane imaging in live cells by an amphiphilic, water-soluble cyclometalated platinum(II) complex // *Inorg. Chem.* 2009. Vol. 48, № 16. P. 7501–7503.
10. Ma D.-L., Wong W.-L., Chung W.-H., Chan F.-Y., So P.-K., Lai T.-S., Zhou Z.-Y., Leung Y.-C., Wong K.-Y. A Highly Selective Luminescent Switch-On Probe for Histidine/Histidine-Rich Proteins and Its Application in Protein Staining // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008. Vol. 47, № 20. P. 3735–3739.
11. Ma Y., Liang H., Zeng Y., Yang H., Ho C.L., Xu W., Zhao Q., Huang W., Wong W.Y. Phosphorescent soft salt for ratiometric and lifetime imaging of intracellular pH variations // *Chem. Sci.* 2016. Vol. 7, № 5. P. 3338–3346.
12. Arrowsmith R.L., Pascu S.I., Smugowski H. New developments in the biomedical chemistry of metal complexes: From small molecules to nanotheranostic design // *Organometallic Chemistry*. 2012. Vol. 38. 1–35 p.
13. Solomatina A.I., Su S.-H., Lukina M.M., Dudenkova V. V., Shcheslavskiy V.I., Wu C.-H., Chelushkin P.S., Chou P.-T., Koshevoy I.O., Tunik S.P. Water-soluble cyclometalated platinum(II) and iridium(III) complexes: synthesis, tuning of the photophysical properties, and in vitro and in vivo phosphorescence lifetime imaging // *RSC Adv.* 2018. Vol. 8, № 31. P. 17224–17236.
14. Solomatina A.I., Chelushkin P.S., Krupenya D. V., Podkorytov I.S., Artamonova T.O., Sizov V. V., Melnikov A.S., Gurzhiy V. V., Koshel E.I., Shcheslavskiy V.I., Tunik S.P. Coordination to Imidazole Ring Switches on Phosphorescence of Platinum Cyclometalated Complexes: The Route to Selective Labeling of Peptides and Proteins via Histidine Residues // *Bioconjug. Chem.* American Chemical Society, 2017. Vol. 28, № 2. P. 426–437.

15. Solomatina A.I., Baigildin V.A., Zhukovsky D.D., Krupenya D. V., Koshel E.I., Shcheslavskiy V.I., Tunik S.P., Chelushkin P.S. How to avoid protein aggregation to improve cellular uptake of albumin-based conjugates: towards the rational design of cell-penetrable phosphorescent probes // *Colloid Polym. Sci.* 2019. Vol. 297, № 3. P. 325–337.
16. Solomatina A.I., Chelushkin P.S., Abakumova T.O., Zhemkov V.A., Kim M., Bezprozvanny I., Gurzhiy V. V., Melnikov A.S., Anufrikov Y.A., Koshevoy I.O., Su S.-H., Chou P.-T., Tunik S.P. Reactions of Cyclometalated Platinum(II) [Pt(NAC)(PR₃)Cl] Complexes with Imidazole and Imidazole-Containing Biomolecules: Fine-Tuning of Reactivity and Photophysical Properties via Ligand Design // *Inorg. Chem.* 2019. Vol. 58, № 1. P. 204–217.
17. Kobayashi H., Ogawa M., Alford R., Choyke P.L., Urano Y. New Strategies for Fluorescent Probe Design in Medical Diagnostic Imaging // *Chem. Rev.* 2010. Vol. 110, № 5. P. 2620–2640.
18. Johnsson N., Johnsson K. Chemical Tools for Biomolecular Imaging // *ACS Chem. Biol.* 2007. Vol. 2, № 1. P. 31–38.
19. Gorpas D., Marcu L. Fluorescence Lifetime Spectroscopy and Imaging Techniques in Medical Applications. Springer, Singapore, 2016. P. 1–46.
20. Farkas D.L. Erratum: Invention and commercialization in optical bioimaging // *Nat. Biotechnol.* 2003. Vol. 21, № 12. P. 1513–1513.
21. Smith A.M., Mancini M.C., Nie S. Bioimaging: Second window for in vivo imaging // *Nat. Nanotechnol.* 2009. Vol. 4, № 11. P. 710–711.
22. Gioux S., Choi H.S., Frangioni J. V. Image-guided surgery using invisible near-infrared light: Fundamentals of clinical translation // *Mol. Imaging.* 2010. Vol. 9, № 5. P. 237–255.
23. Mezger U., Jendrewski C., Bartels M. Navigation in surgery // *Langenbeck's Arch. Surg.* 2013. Vol. 398, № 4. P. 501–514.
24. Bu L., Shen B., Cheng Z. Fluorescent imaging of cancerous tissues for targeted surgery // *Adv. Drug Deliv. Rev. Elsevier B.V.*, 2014. Vol. 76, № 1. P. 21–38.
25. Dobrucki J.W., Kubitscheck U. Fluorescence Microscopy // *Fluoresc. Microsc. From Princ. to Biol. Appl. Second Ed.* 2017. Vol. 2, № 12. P. 85–132.
26. Blum L.J. Bio- and Chemi-Luminescent Sensors. World Scientific Publishing Company, 1997.
27. Yoshihara T., Hirakawa Y., Hosaka M., Nangaku M., Tobita S. Oxygen imaging of living cells and tissues using luminescent molecular probes // *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* 2017. Vol. 30. P. 71–95.
28. Roda A., Guardigli M. Analytical chemiluminescence and bioluminescence: Latest achievements and new horizons // *Anal. Bioanal. Chem.* 2012. Vol. 402, № 1. P. 69–76.
29. Weber B., Walz W. Optical Imaging of Neocortical Dynamics / ed. Weber B., Helmchen F. Totowa, NJ: Humana Press, 2014. Vol. 85.
30. Hibbs G. Believing in seeing. // *Occup. Health (Auckl).* 1979. Vol. 31, № 11. P. 512–518.
31. Lo K.K.-W. Luminescent Transition Metal Complexes as Biological Labels and Probes / ed. Yam V.W.W. Berlin: Springer-Verlag Berlin, 2006. Vol. 123. P. 205–245.
32. Ji L., Chao H., Rees T.W., Chen Y., Qiu K. Organelle-targeting metal complexes: From molecular design to bio-applications // *Coord. Chem. Rev. Elsevier B.V.*, 2017. Vol. 378. P. 66–86.
33. Johnstone T.C., Suntharalingam K., Lippard S.J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs // *Chem. Rev.* 2016. Vol. 116, № 5. P. 3436–3486.

34. Deo K., Pages B., Ang D., Gordon C., Aldrich-Wright J. Transition Metal Intercalators as Anticancer Agents—Recent Advances // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17, № 11. P. 1818.
35. Flamigni L., Barbieri A., Sabatini C., Ventura B., Barigelletti F. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Iridium / ed. Balzani V., Campagna S. Springer Berlin Heidelberg, 2007. P. 143–203.
36. Muro M.L., Rachford A.A., Wang X., Castellano F.N. Platinum(II) Acetylide Photophysics / ed. Lees A.J. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009. Vol. 29. P. 1–35.
37. Liu Q.X., Xu F.B., Li Q.S., Song H. Bin, Zhang Z.Z. Synthesis, structure and photophysical properties of complexes [1-(9-anthracylmethyl)-3-alkylimidazol-2-ylidene]₂Pt(C≡CPh)₂ // *J. Mol. Struct.* 2004. Vol. 697, № 1–3. P. 131–135.
38. Zhang Y., Fulong C.R.P., Hauke C.E., Crawley M.R., Friedman A.E., Cook T.R. Photophysical Enhancement of Triplet Emitters by Coordination-Driven Self-Assembly // *Chem. - A Eur. J.* 2017. Vol. 23, № 19. P. 4532–4536.
39. Zhang Y., Blacque O., Venkatesan K. Highly Efficient Deep-Blue Emitters Based on cis and trans N-Heterocyclic Carbene Pt(II) Acetylide Complexes: Synthesis, Photophysical Properties, and Mechanistic Studies // *Chem. - A Eur. J.* 2013. Vol. 19, № 46. P. 15689–15701.
40. Bullock J.D., Salehi A., Zeman C.J., Abboud K.A., So F., Schanze K.S. In Search of Deeper Blues: Trans-N-Heterocyclic Carbene Platinum Phenylacetylide as a Dopant for Phosphorescent OLEDs // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. Vol. 9, № 47. P. 41111–41114.
41. Benito J., Berenguer J.R., Forniés J., Gil B., Gómez J., Lalinde E. Synthesis, characterization and luminescence properties of homoleptic platinum(II) acetylide complexes // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2003. Vol. 3, № 22. P. 4331–4339.
42. Hissler M., Connick W.B., Geiger D.K., McGarrah J.E., Lipa D., Lachicotte R.J., Eisenberg R. Platinum Diimine Bis(acetylide) Complexes: Synthesis, Characterization, and Luminescence Properties // *Inorg. Chem.* 2000. Vol. 39, № 3. P. 447–457.
43. Melekhova A.A., Krupenya D. V., Gurzhiy V. V., Melnikov A.S., Serdobintsev P.Y., Selivanov S.I., Tunik S.P. Synthesis, characterization, luminescence and non-linear optical properties of diimine platinum(II) complexes with arylacetylene ligands // *J. Organomet. Chem.* 2014. Vol. 763. P. 1–5.
44. Whittle C.E., Weinstein J.A., George M.W., Schanze K.S. Photophysics of Diimine Platinum(II) Bis-Acetylide Complexes // *Inorg. Chem.* 2001. Vol. 40, № 16. P. 4053–4062.
45. Chan S., Chan M.C.W., Wang Y., Che C., Cheung K., Zhu N. Organic Light-Emitting Materials Based on Bis(arylacetylide)platinum(II) Complexes Bearing Substituted Bipyridine and Phenanthroline Ligands: Photo- and Electroluminescence from 3MLCT Excited States // *Chem. - A Eur. J.* 2001. Vol. 7, № 19. P. 4180–4190.
46. Huang K., Yang H., Zhou Z., Chen H., Li F., Yi T., Huang C. A highly selective phosphorescent chemodosimeter for cysteine and homocysteine based on platinum(II) complexes // *Inorganica Chim. Acta.* 2009. Vol. 362, № 8. P. 2577–2580.
47. Hua F., Kinayyigit S., Cable J.R., Castellano F.N. Platinum(II) diimine diacetylides: Metallacyclization enhances photophysical properties // *Inorg. Chem.* 2006. Vol. 45, № 11. P. 4304–4306.
48. Siemeling U., Bausch K., Fink H., Bruhn C., Baldus M., Angerstein B., Plessow R., Brockhinke A. Platinum(II) 1,10-phenanthroline complexes of acetylides containing redox-active groups. // *Dalton Trans.* 2005. № 14. P. 2365–2374.
49. Yam V.W.W., Tang R.P.L., Wong K.M.C., Cheung K.K. Synthesis, luminescence, electrochemistry, and ion-binding studies of platinum(II) terpyridyl acetylide complexes // *Organometallics.* 2001. Vol. 20, № 22. P. 4476–4482.

50. Yang Q.-Z., Wu L.-Z., Wu Z.-X., Zhang L.-P., Tung C.-H. Long-Lived Emission from Platinum(II) Terpyridyl Acetylide Complexes // *Inorg. Chem.* 2002. Vol. 41, № 22. P. 5653–5655.
51. Liu X.J., Feng J.K., Meng J., Pan Q.J., Ren A.M., Zhou X., Zhang H.X. A theoretical investigation of substituent effects on the absorption and emission properties of a series of terpyridylplatinum(II) acetylide complexes // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2005. № 10. P. 1856–1866.
52. Zhou X., Zhang H.-X., Pan Q.-J., Xia B.-H., Tang A. Theoretical Studies of the Spectroscopic Properties of $[\text{Pt}(\text{trpy})\text{C}:\text{CR}] + (\text{trpy} = 2,2',6',2''\text{-Terpyridine}; \text{R} = \text{H}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{and } \text{C}_6\text{H}_5)$ // *J. Phys. Chem. A.* 2005. Vol. 109, № 39. P. 8809–8818.
53. Baik C., Han W.S., Kang Y., Kang S.O., Ko J. Synthesis and photophysical properties of luminescent platinum(II) complexes with terdentate polypyridine ligands: $[\text{Pt}(\text{bpqb})\text{X}]$ and $[\text{Pt}(\text{tbbppqpy})\text{X}](\text{PF}_6)$ ($\text{bpqb-H} = 1,3\text{-bis}(4'\text{-phenyl-}2'\text{-quinolinyl}) \text{ benzene}$; $\text{tbbppqpy} = 4\text{-tert-butyl-}1,3\text{-bis}(4'\text{-phenyl-}2'\text{-quinolinyl})$ // *J. Organomet. Chem.* 2006. Vol. 691, № 26. P. 5900–5910.
54. Ji Z., Azenkeng A., Hoffmann M., Sun W. Synthesis and photophysics of $4'\text{-R-}2,2';6',2''\text{-terpyridyl}$ ($\text{R} = \text{Cl}, \text{CN}, \text{N}(\text{CH}_3)_2$) platinum(II) phenylacetylide complexes // *Dalt. Trans.* 2009. № 37. P. 7725.
55. Giovannetti R. The Use of Spectrophotometry UV-Vis for the Study of Porphyrins // *Macro To Nano Spectroscopy* / ed. Uddin J. InTech, 2012.
56. Sommer J.R., Shelton A.H., Parthasarathy A., Ghiviriga I., Reynolds J.R., Schanze K.S. Photophysical properties of near-infrared phosphorescent π -extended platinum porphyrins // *Chem. Mater.* 2011. Vol. 23, № 24. P. 5296–5304.
57. Lin Y., Chan S., Chan M.C.W., Hou Y.-J., Zhu N., Che C.-M., Wang Y. Structural, Photophysical, and Electrophosphorescent Properties of // *Chem. Eur. J.* 2003. Vol. 9, № 6. P. 1263–1272.
58. Finkenzeller W., Zhu N., Kwok C.-C., Rausch A., Che C.-M., Yersin H., Lai S.-W. Photophysical Properties and OLED Applications of Phosphorescent Platinum(II) Schiff Base Complexes // *Chem. - A Eur. J.* 2009. Vol. 16, № 1. P. 233–247.
59. Li K., Guan X., Ma C.-W., Lu W., Chen Y., Che C.-M. Blue electrophosphorescent organoplatinum(II) complexes with dianionic tetradentate bis(carbene) ligands // *Chem. Commun.* 2011. Vol. 47, № 32. P. 9075–9077.
60. Xiang H., Chan S., Wu K.K., Che C., Lai P.T. High-efficiency red electrophosphorescence based on neutral bis(pyrrole)-diimine platinum(II) complex // *Chem. Commun.* 2005. № 11. P. 1408.
61. Liao K.Y., Hsu C.W., Chi Y., Hsu M.K., Wu S.W., Chang C.H., Liu S.H., Lee G.H., Chou P.T., Hu Y., Robertson N. Pt(II) metal complexes tailored with a newly designed spiro-arranged tetradentate ligand; Harnessing of charge-transfer phosphorescence and fabrication of sky blue and white OLEDs // *Inorg. Chem.* 2015. Vol. 54, № 8. P. 4029–4038.
62. Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Shafikov M.Z., Prokhorov A.M., Bruce D.W., Gareth Williams J.A. Phosphorescence vs Fluorescence in Cyclometalated Platinum(II) and Iridium(III) Complexes of (Oligo)thienylpyridines // *Inorg. Chem.* 2011. Vol. 50, № 8. P. 3804–3815.
63. Li K., Ming Tong G.S., Wan Q., Cheng G., Tong W.-Y., Ang W.-H., Kwong W.-L., Che C.-M. Highly phosphorescent platinum(II) emitters: photophysics, materials and biological applications // *Chem. Sci. Royal Society of Chemistry*, 2016. Vol. 7, № 3. P. 1653–1673.
64. Brooks J., Babayan Y., Lamansky S., Djurovich P.I., Tsyba I., Bau R., Thompson M.E. Synthesis and Characterization of Phosphorescent Cyclometalated Platinum Complexes // *Inorg. Chem.* 2002. Vol. 41, № 12. P. 3055–3066.
65. Berenguer J.R., Lalinde E., Moreno M.T. Luminescent cyclometalated-pentafluorophenyl

- PtII, PtIV and heteropolynuclear complexes // *Coord. Chem. Rev.* 2018. Vol. 366. P. 69–90.
66. Pichel J.G., Lalinde E., Millán G., Alfaro-Arnedo E., Lara R., López I.P., Moreno M.T., Berenguer J.R., Giménez N., Piñeiro-Hermida S. Luminescent Cycloplatinated Complexes with Biologically Relevant Phosphine Ligands: Optical and Cytotoxic Properties // *Inorg. Chem.* 2019. Vol. 58, № 2. P. 1657–1673.
67. Ionescu A., Godbert N., Aiello I., Ricciardi L., La Deda M., Crispini A., Sicilia E., Ghedini M. Anionic cyclometalated Pt(II) and Pt(IV) complexes respectively bearing one or two 1,2-benzenedithiolate ligands // *Dalt. Trans.* 2018. Vol. 47, № 33. P. 11645–11657.
68. Barzegar-Kiadehi S.R., Golbon Haghighi M., Jamshidi M., Notash B. Influence of the Diphosphine Coordination Mode on the Structural and Optical Properties of Cyclometalated Platinum(II) Complexes: An Experimental and Theoretical Study on Intramolecular Pt···Pt and $\pi\cdots\pi$ Interactions // *Inorg. Chem.* 2018. Vol. 57, № 9. P. 5060–5073.
69. Lalinde E., Lara R., López I.P., Moreno M.T., Alfaro-Arnedo E., Pichel J.G., Piñeiro-Hermida S. Benzothiazole-Based Cycloplatinated Chromophores: Synthetic, Optical, and Biological Studies // *Chem. - A Eur. J.* 2018. Vol. 24, № 10. P. 2440–2456.
70. Sivchik V. V., Grachova E. V., Melnikov A.S., Smirnov S.N., Ivanov A.Y., Hirva P., Tunik S.P., Koshevoy I.O. Solid-State and Solution Metallophilic Aggregation of a Cationic [Pt(NCN)L] + Cyclometalated Complex // *Inorg. Chem.* 2016. Vol. 55, № 7. P. 3351–3363.
71. Díez Á., Forniés J., Fuertes S., Lalinde E., Larraz C., López J.A., Martín A., Moreno M.T., Sicilia V. Synthesis and luminescence of cyclometalated compounds with nitrile and isocyanide ligandst // *Organometallics.* 2009. Vol. 28, № 6. P. 1705–1718.
72. Díez Á., Forniés J., Larraz C., Lalinde E., López J.A., Martín A., Teresa Moreno M., Sicilia V. Structural and luminescence studies on $\pi\cdots\pi$ and Pt···Pt interactions in mixed chloro-isocyanide cyclometalated platinum(II) complexes // *Inorg. Chem.* 2010. Vol. 49, № 7. P. 3239–3251.
73. Gareth Williams J.A., Develay S., Rochester D.L., Murphy L. Optimising the luminescence of platinum(II) complexes and their application in organic light emitting devices (OLEDs) // *Coord. Chem. Rev.* 2008. Vol. 252, № 23–24. P. 2596–2611.
74. Bruce M.I. Cyclometalation Reactions // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1977. Vol. 16, № 2. P. 73–86.
75. Kleiman J.P., Dubeck M. The preparation of cyclopentadienyl [o-(phenylazo)phenyl] nickel // *J. Am. Chem. Soc.* 1963. Vol. 85, № 10. P. 1544–1545.
76. Cope A.C., Siekman R.W. Formation of Covalent Bonds from Platinum or Palladium to Carbon by Direct Substitution // *J. Am. Chem. Soc.* 1965. Vol. 87, № 14. P. 3272–3273.
77. Albrecht M. Cyclometalation using d-block transition metals: Fundamental aspects and recent trends // *Chem. Rev.* 2010. Vol. 110, № 2. P. 576–623.
78. Newman C.P., Casey-Green K., Clarkson G.J., Cave G.W. V., Errington W., Rourke J.P. Cyclometallated platinum(II) complexes: oxidation to, and C-H activation by, platinum(IV) // *Dalt. Trans.* 2007. № 29. P. 3170.
79. Wang Z., Turner E., Mahoney V., Madakuni S., Groy T., Li J. Facile Synthesis and Characterization of Phosphorescent Pt(NACAN)X Complexes // *Inorg. Chem.* 2010. Vol. 49, № 24. P. 11276–11286.
80. Davies D.L., Donald S.M.A., Macgregor S.A. Computational study of the mechanism of cyclometalation by palladium acetate // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127, № 40. P. 13754–13755.
81. Yen S.K., Young D.J., Huynh H.V., Koh L.L., Hor T.S.A. Unexpected coordination difference in geometric-isomerism between N,S- and N,N-heterocyclic carbenes in cyclometallated platinum(II) // *Chem. Commun.* 2009. № 44. P. 6831.

82. Hu J.J., Bai S.-Q., Yeh H.H., Young D.J., Chi Y., Hor T.S.A. N-heterocyclic carbene Pt(II) complexes from caffeine: synthesis, structures and photoluminescent properties // *Dalt. Trans.* 2011. Vol. 40, № 17. P. 4402–4406.
83. Godbert N., Pugliese T., Aiello I., Bellusci A., Crispini A., Ghedini M. Efficient, ultrafast, microwave-assisted syntheses of cycloplatinated complexes // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2007. № 32. P. 5105–5111.
84. Pazderski L., Pawlak T., Sitkowski J., Kozerski L., Szłyk E. ¹H, ¹³C, ¹⁵N and ¹⁹⁵Pt NMR studies of Au(III) and Pt(II) chloride organometallics with 2-phenylpyridine // *Magn. Reson. Chem.* 2009. Vol. 47, № 11. P. 932–941.
85. Capapé A., Crespo M., Granell J., Vizcarro A., Zafrilla J., Font-Bardía M., Solans X. Unprecedented intermolecular C–H bond activation of a solvent toluene molecule leading to a seven-membered platinacycle // *Chem. Commun.* 2006. № 39. P. 4128–4130.
86. Capapé A., Crespo M., Granell J., Font-Bardía M., Solans X. A comparative study of the structures and reactivity of cyclometallated platinum compounds of N-benzylidenebenzylamines and cycloplatinated of a primary amine // *Dalt. Trans.* 2007. № 20. P. 2030–2039.
87. Hudson Z.M., Blight B.A., Wang S. Efficient and High Yield One-Pot Synthesis of Cyclometalated Platinum(II) β -Diketonates at Ambient Temperature // *Org. Lett.* 2012. Vol. 14, № 7. P. 1700–1703.
88. Otto S., Roodt A. Reactivity studies of trans-[PtClMe(SMe₂)₂] towards anionic and neutral ligand substitution processes // *J. Organomet. Chem.* 2006. Vol. 691, № 22. P. 4626–4632.
89. Rausch A.F., Murphy L., Williams J.A.G., Yersin H. Improving the Performance of Pt(II) Complexes for Blue Light Emission by Enhancing the Molecular Rigidity // *Inorg. Chem.* 2012. Vol. 51, № 1. P. 312–319.
90. Williams J.A.G., Beeby A., Davies E.S., Weinstein J.A., Wilson C. An Alternative Route to Highly Luminescent Platinum(II) Complexes: Cyclometalation with NACAN-Coordinating Dipyridylbenzene Ligands // *Inorg. Chem.* 2003. Vol. 42, № 26. P. 8609–8611.
91. Börgel J., Campbell M.G., Ritter T. Transition Metal d-Orbital Splitting Diagrams: An Updated Educational Resource for Square Planar Transition Metal Complexes // *J. Chem. Educ.* 2016. Vol. 93, № 1. P. 118–121.
92. Tong G.S.-M., Che C.-M. Emissive or nonemissive? A theoretical analysis of the phosphorescence efficiencies of cyclometalated platinum(II) complexes // *Chem. - A Eur. J.* 2009. Vol. 15, № 29. P. 7225–7237.
93. Omae I. Application of five-membered ring products of cyclometalation reactions as sensing materials in sensing devices // *J. Organomet. Chem. Elsevier B.V.* 2016. Vol. 823. P. 50–75.
94. Omae I. Applications of six-membered ring products from cyclometalation reactions // *J. Organomet. Chem. Elsevier B.V.* 2017. Vol. 848. P. 184–195.
95. Huo S., Carroll J., Vezzu D.A.K. Design, Synthesis, and Applications of Highly Phosphorescent Cyclometalated Platinum Complexes // *Asian J. Org. Chem.* 2015. Vol. 4, № 11. P. 1210–1245.
96. Batagoda B.K.T., Djurovich P.I., Bräse S., Thompson M.E. Synthesis and characterization of phosphorescent cyclometalated Ir and Pt heteroleptic complexes using cyclophane-based chelates // *Polyhedron. Elsevier Ltd.* 2016. Vol. 116. P. 182–188.
97. Li H., Ding J., Xie Z., Cheng Y., Wang L. Synthesis, characterization and electrophosphorescent properties of mononuclear platinum(II) complexes based on 2-phenylbenzoimidazole derivatives // *J. Organomet. Chem.* 2009. Vol. 694, № 17. P. 2777–2785.

98. Unger Y., Meyer D., Molt O., Schildknecht C., Münster I., Wagenblast G., Strassner T. Green-blue emitters: NHC-based cyclometalated [Pt(CAC)(acac)] complexes // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010. Vol. 49, № 52. P. 10214–10216.
99. Stacey O.J., Platts J.A., Coles S.J., Horton P.N., Pope S.J.A. Phosphorescent, Cyclometalated Cinchophen-Derived Platinum Complexes: Syntheses, Structures, and Electronic Properties // *Inorg. Chem.* 2015. Vol. 54, № 13. P. 6528–6536.
100. Geng H., Luo K., Zou G., Wang H., Ni H., Yu W., Li Q., Wang Y. New phosphorescent platinum(II) complexes: lamellar mesophase and mechanochromism // *New J. Chem.* 2016. Vol. 40, № 12. P. 10371–10377.
101. Zhang L., Tian L., Li M., He R., Shen W. A theoretical study on tuning the electronic structures and photophysical properties of newly designed platinum(II) complexes by adding substituents on functionalized ligands as highly efficient OLED emitters // *Dalt. Trans.* 2014. Vol. 43, № 17. P. 6500–6512.
102. Kvam P.-I., Puzyk M. V., Balashev K.P., Songstad J., Lundberg C., Arnarp J., Björk L., Gawinecki R. Spectroscopic and Electrochemical Properties of Some Mixed-Ligand Cyclometalated Platinum(II) Complexes Derived from 2-Phenylpyridine. // *Acta Chem. Scand.* 1995. Vol. 49. P. 335–343.
103. Jenkins D.M., Senn J.F., Bernhard S. Cyclometalated platinum(II) diimine complexes: synthetically tuning the photophysical and electrochemical properties // *Dalt. Trans.* 2012. Vol. 41, № 26. P. 8077.
104. Uesugi H., Tsukuda T., Takao K., Tsubomura T. Highly emissive platinum(II) complexes bearing carbene and cyclometalated ligands // *Dalt. Trans.* 2013. Vol. 42. P. 7396–7403.
105. Aghakhanpour R.B., Nabavizadeh S.M., Rashidi M. Newly designed luminescent di- and tetra-nuclear double rollover cycloplatinated(II) complexes // *J. Organomet. Chem.* 2016. Vol. 819. P. 216–227.
106. Williams J.A.G. The coordination chemistry of dipyrindylbenzene: N-deficient terpyridine or panacea for brightly luminescent metal complexes? // *Chem. Soc. Rev.* 2009. Vol. 38, № 6. P. 1783–1801.
107. Rossi E., Murphy L., Brothwood P.L., Colombo A., Dragonetti C., Roberto D., Ugo R., Cocchi M., Williams J.A.G.G. Cyclometallated platinum(II) complexes of 1,3-di(2-pyridyl)benzenes: Tuning excimer emission from red to near-infrared for NIR-OLEDs // *J. Mater. Chem.* 2011. Vol. 21, № 39. P. 15501–15510.
108. Murphy L., Brulatti P., Fattori V., Cocchi M., Williams J.A.G. Blue-shifting the monomer and excimer phosphorescence of tridentate cyclometallated platinum(II) complexes for optimal white-light OLEDs // *Chem. Commun.* 2012. Vol. 48, № 47. P. 5817–5819.
109. Lai S., Chan M.C., Cheung T., Peng S., Che C. Probing d 8 –d 8 Interactions in Luminescent Mono- and Binuclear Cyclometalated Platinum(II) Complexes of 6-Phenyl-2,2'-bipyridines // *Inorg. Chem.* 1999. Vol. 38, № 18. P. 4046–4055.
110. Yip J.H.K., Suwarno, Vittal J.J. Syntheses and Electronic Spectroscopy of [PtL(L')][ClO₄] Complexes (HL = 6-Phenyl-2,2'-bipyridine; L' = Pyridine, 4-Aminopyridine, 2-Aminopyridine, and 2,6-Diaminopyridine) // *Inorg. Chem.* 2000. Vol. 39, № 16. P. 3537–3543.
111. Shao P., Li Y., Sun W. Cyclometalated Platinum(II) Complex with Strong and Broadband Nonlinear Optical Response // *J. Phys. Chem. A.* 2008. Vol. 112, № 6. P. 1172–1179.
112. Kui S.C.F., Chui S.S.Y., Che C.M., Zhu N. Structures, photoluminescence, and reversible vapoluminescence properties of neutral platinum(II) complexes containing extended π -conjugated cyclometalated ligands // *J. Am. Chem. Soc.* 2006. Vol. 128, № 25. P. 8297–8309.
113. Lu W., Chan M.C.W., Cheung K.K., Che C.M. π - π interactions in organometallic systems.

Crystal structures and spectroscopic properties of luminescent mono-, bi-, and trinuclear trans-cyclometalated platinum(II) complexes derived from 2,6-diphenylpyridine // *Organometallics*. 2001. Vol. 20, № 12. P. 2477–2486.

114. Kui S.C.F., Hung F.-F., Lai S.-L., Yuen M.-Y., Kwok C.-C., Low K.-H., Chui S.S.-Y., Che C.-M. Luminescent Organoplatinum(II) Complexes with Functionalized Cyclometalated C^NC Ligands: Structures, Photophysical Properties, and Material Applications // *Chem. – A Eur. J.* 2012. Vol. 18, № 1. P. 96–109.

115. Ning H., Huang X., Yang L., Zhang J. Molecular design of organoplatinum(II) complexes through a DFT/TDDFT study: Photophysical properties and intermolecular interactions // *Comput. Theor. Chem.* 2019. Vol. 1150, № II. P. 91–101.

116. Maestri M., Sandrini D., Balzani V., Chassot L., Jolliet P., von Zelewsky A. Luminescence of ortho-metallated platinum(II) complexes // *Chem. Phys. Lett.* 1985. Vol. 122, № 4. P. 375–379.

117. Anderson C.M., Mastrocinque C., Greenberg M.W., McClellan I.C., Duman L., Oh N., Mastrocinque F., Pizzuto M., Tran K., Tanski J.M. Synthesis, characterization, and photophysical properties of bismetallated platinum complexes with benzothiophene ligands // *J. Organomet. Chem.* 2019. Vol. 882, № 2019. P. 10–17.

118. Sandrini D., Maestri M., Balzani V., Chassot L., Zelewsky A. von. Photochemistry of the Orthometalated cis-Bis[2-(2-thienyl)pyridine]platinum(II) Complex in Halocarbon Solvents // *J. Am. Chem. Soc.* 1987. Vol. 109, № 25. P. 7720–7724.

119. Vezzu D.A.K., Deaton J.C., Jones J.S., Bartolotti L., Harris C.F., Marchetti A.P., Kondakova M., Pike R.D., Huo S. Highly Luminescent Tetradentate Bis-Cyclometalated Platinum Complexes: Design, Synthesis, Structure, Photophysics, and Electroluminescence Application // *Inorg. Chem.* 2010. Vol. 49, № 11. P. 5107–5119.

120. Vezzu D.A.K., Ravindranathan D., Garner A.W., Bartolotti L., Smith M.E., Boyle P.D., Huo S. Highly Luminescent Tridentate NAC*N Platinum(II) Complexes Featured in Fused Five–Six-Membered Metallacycle and Diminishing Concentration Quenching // *Inorg. Chem.* 2011. Vol. 50, № 17. P. 8261–8273.

121. Turner E., Bakken N., Li J. Cyclometalated Platinum Complexes with Luminescent Quantum Yields Approaching 100% // *Inorg. Chem.* 2013. Vol. 52, № 13. P. 7344–7351.

122. Hang X., Fleetham T., Turner E., Brooks J., Li J. Highly Efficient Blue-Emitting Cyclometalated Platinum(II) Complexes by Judicious Molecular Design // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. Vol. 52, № 26. P. 6753–6756.

123. Kui S.C.F., Chow P.K., Cheng G., Kwok C., Kwong C.L., Low K., Che C. Robust phosphorescent platinum(II) complexes with tetradentate OANACAN ligands: high efficiency OLEDs with excellent efficiency stability // *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49, № 15. P. 1497.

124. Cheng G., Chow P., Kui S.C.F., Kwok C.-C., Che C. High-Efficiency Polymer Light-Emitting Devices with Robust Phosphorescent Platinum(II) Emitters Containing Tetradentate Dianionic OANACAN Ligands // *Adv. Mater.* 2013. Vol. 25, № 46. P. 6765–6770.

125. Kui S.C.F., Chow P.K., Tong G.S.M., Lai S., Cheng G., Kwok C., Low K., Ko M.Y., Che C. Robust Phosphorescent Platinum(II) Complexes Containing Tetradentate O^NC^N Ligands: Excimeric Excited State and Application in Organic White-Light-Emitting Diodes // *Chem. – A Eur. J.* 2013. Vol. 49. P. 69–73.

126. Cheng G., Kui S.C.F., Ang W.-H., Ko M.-Y., Chow P.-K., Kwong C.-L., Kwok C.-C., Ma C., Guan X., Low K.-H., Su S.-J., Che C.-M. Structurally robust phosphorescent [Pt(O^NC^N)] emitters for high performance organic light-emitting devices with power efficiency up to 126 lm W⁻¹ and external quantum efficiency over 20% // *Chem. Sci.* 2014. Vol. 5, № 12. P. 4819–4830.

127. Ravindranathan D., Vezzu D.A.K., Bartolotti L., Boyle P.D., Huo S. Improvement in

phosphorescence efficiency through tuning of coordination geometry of tridentate cyclometalated platinum(II) complexes // *Inorg. Chem.* 2010. Vol. 49, № 19. P. 8922–8928.

128. Aliprandi A., Genovese D., Mauro M., De Cola L. Recent Advances in Phosphorescent Pt(II) Complexes Featuring Metallophilic Interactions: Properties and Applications // *Chem. Lett.* 2015. Vol. 44, № 9. P. 1152–1169.

129. Lu W., Zhu N., Che C. Tethered trinuclear cyclometalated platinum(II) complexes: from crystal engineering to tunable emission energy // *Chem. Commun.* 2002. Vol. 3, № 8. P. 900–901.

130. Tang R.P.-L., Wong K.M.-C., Zhu N., Yam V.W.-W. Luminescence, electrochemistry and host–guest properties of dinuclear platinum(II) terpyridyl complexes of sulfur-containing bridging ligands // *Dalt. Trans.* 2009. № 20. P. 3911.

131. Chen Y., Che C.-M., Lu W. Phosphorescent organoplatinum(II) complexes with a lipophilic anion: supramolecular soft nanomaterials through ionic self-assembly and metallophilicity // *Chem. Commun.* 2015. Vol. 51, № 25. P. 5371–5374.

132. Lai S.-W., Liu Y., Zhang D., Wang B., Lok C.-N., Che C.-M., Selke M. Efficient Singlet Oxygen Generation by Luminescent 2-(2'-Thienyl)Pyridyl Cyclometalated Platinum(II) Complexes and Their Calixarene Derivatives // *Photochem. Photobiol.* 2010. Vol. 86, № 6. P. 1414–1420.

133. Chung C.Y., Li S.P., Lo K.K., Yam V.W. Synthesis and Electrochemical, Photophysical, and Self-Assembly Studies on Water-Soluble pH-Responsive Alkynylplatinum(II) Terpyridine Complexes // *Inorg. Chem.* 2016. Vol. 55, № 9. P. 4650–4663.

134. Chung C.Y.-S., Li S.P.-Y., Louie M.-W., Lo K.K.-W., Yam V.W.-W. Induced self-assembly and disassembly of water-soluble alkynylplatinum(II) terpyridyl complexes with “switchable” near-infrared (NIR) emission modulated by metal–metal interactions over physiological pH: demonstration of pH-responsive NIR luminescent prob // *Chem. Sci.* 2013. Vol. 4, № 6. P. 2453.

135. Pasha S.S., Das P., Rath N.P., Bandyopadhyay D., Jana N.R., Laskar I.R. Water soluble luminescent cyclometalated platinum(II) complex — A suitable probe for bio-imaging applications // *Inorg. Chem. Commun.* 2016. Vol. 67. P. 107–111.

136. Xiao X.-S., Kwong W.-L., Guan X., Yang C., Lu W., Che C.-M. Platinum(II) and Gold(III) Allenylidene Complexes: Phosphorescence, Self-Assembled Nanostructures and Cytotoxicity // *Chem. - A Eur. J.* 2013. Vol. 19, № 29. P. 9457–9462.

137. Baggaley E., Botchway S.W., Haycock J.W., Morris H., Sazanovich I. V., Williams J.A.G., Weinstein J.A. Long-lived metal complexes open up microsecond lifetime imaging microscopy under multiphoton excitation: from FLIM to PLIM and beyond // *Chem. Sci.* 2014. Vol. 5, № 3. P. 879–886.

138. Zhang X., Wang F., Zhang C., Wu S., Zheng X., Gong T., Ding R., Bai D. Novel fluorinated platinum(II) complexes with pyridine-2-carboxylate ligand as potent radiosensitizer and antiviral agent // *Inorg. Chem. Commun.* 2018. Vol. 94, № June. P. 92–97.

139. Koo C.-K., So L.K.-Y., Wong K., Ho Y.-M., Lam Y.-W., Lam M.H.-W., Cheah K.-W., Cheng C.C.-W., Kwok W.-M. A Triphenylphosphonium-Functionalised Cyclometalated Platinum(II) Complex as a Nucleolus-Specific Two-Photon Molecular Dye // *Chem. - A Eur. J.* 2010. Vol. 16, № 13. P. 3942–3950.

140. Wu S., Zhu C., Zhang C., Yu Z., He W., He Y., Li Y., Wang J., Guo Z. In Vitro and in Vivo Fluorescent Imaging of a Monofunctional Chelated Platinum Complex Excitable Using Visible Light // *Inorg. Chem.* 2011. Vol. 50, № 23. P. 11847–11849.

141. Singh K., Singh S., Srivastava P., Sivakumar S., Patra A.K. Lanthanoplatins: emissive Eu(III) and Tb(III) complexes staining nucleoli targeted through Pt–DNA crosslinking // *Chem.*

Commun. Royal Society of Chemistry, 2017. Vol. 53, № 45. P. 6144–6147.

142. Botchway S.W., Charnley M., Haycock J.W., Parker A.W., Rochester D.L., Weinstein J.A., Williams J.A.G. Time-resolved and two-photon emission imaging microscopy of live cells with inert platinum complexes // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008. Vol. 105, № 42. P. 16071–16076.

143. Liu C., Zhou L., Wei F., Li L., Zhao S., Gong P., Cai L., Wong K.M.-C. Versatile Strategy To Generate a Rhodamine Triplet State as Mitochondria-Targeting Visible-Light Photosensitizers for Efficient Photodynamic Therapy // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2019. Vol. 11, № 9. P. 8797–8806.

144. Sun R.W.-Y., Chow A.L.-F., Li X.-H., Yan J.J., Chui S.S.-Y., Che C.-M. Luminescent cyclometalated platinum(II) complexes containing N-heterocyclic carbene ligands with potent in vitro and in vivo anti-cancer properties accumulate in cytoplasmic structures of cancer cells // *Chem. Sci.* 2011. Vol. 2, № 4. P. 728.

145. Zou T., Lok C.-N.N., Fung Y.M.E., Che C.-M.M. Luminescent organoplatinum(II) complexes containing bis(N-heterocyclic carbene) ligands selectively target the endoplasmic reticulum and induce potent photo-toxicity // *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49, № 47. P. 5423–5425.

146. Wu P., Wong E.L.-M., Ma D.-L., Tong G.S.-M., Ng K.-M., Che C.-M. Cyclometalated Platinum(II) Complexes as Highly Sensitive Luminescent Switch-On Probes for Practical Application in Protein Staining and Cell Imaging // *Chem. - A Eur. J.* 2009. Vol. 15, № 15. P. 3652–3656.

147. Mou X., Wu Y., Liu S., Shi M., Liu X., Wang C., Sun S., Zhao Q., Zhou X., Huang W. Phosphorescent platinum(II) complexes containing different β -diketonate ligands: synthesis, tunable excited-state properties, and their application in bioimaging // *J. Mater. Chem.* 2011. Vol. 21, № 36. P. 13951.

148. Koo C.-K., Wong K.-L., Man C.W.-Y., Lam Y.-W., So L.K.-Y., Tam H.-L., Tsao S.-W., Cheah K.-W., Lau K.-C., Yang Y.-Y., Chen J.-C., Lam M.H.-W. A bioaccumulative cyclometalated platinum(II) complex with two-photon-induced emission for live cell imaging // *Inorg. Chem.* 2009. Vol. 48, № 3. P. 872–878.

149. Liu S., Sun H., Ma Y., Ye S., Liu X., Zhou X., Mou X., Wang L., Zhao Q., Huang W. Rational design of metallophosphors with tunable aggregation-induced phosphorescent emission and their promising applications in time-resolved luminescence assay and targeted luminescence imaging of cancer cells // *J. Mater. Chem.* 2012. Vol. 22, № 41. P. 22167.

150. Zhou Y., Jia J., Cai L., Huang Y. Protein staining agents from low toxic platinum(II) complexes with bidentate ligands // *Dalt. Trans.* 2018. Vol. 47, № 3. P. 693–699.

151. Hermanson G.T. The Reactions of Bioconjugation // *Bioconjugate Techniques.* Elsevier, 2013. P. 229–258.

152. Hoyt E.A., Cal P.M.S.D., Oliveira B.L., Bernardes G.J.L. Contemporary approaches to site-selective protein modification // *Nat. Rev. Chem.* 2019. Vol. 3, № 3. P. 147–171.

153. Connell T.U., Donnelly P.S. Labelling proteins and peptides with phosphorescent d6 transition metal complexes // *Coord. Chem. Rev.* 2018. Vol. 375. P. 267–284.

154. Nwe K., Brechbiel M.W. Growing Applications of “Click Chemistry” for Bioconjugation in Contemporary Biomedical Research // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2009. Vol. 24, № 3. P. 289–302.

155. Wang X., Wang X., Jin S., Muhammad N., Guo Z. Stimuli-Responsive Therapeutic Metallodrugs: review-article // *Chem. Rev.* 2019. Vol. 119, № 2. P. 1138–1192.

156. Wong K.M.-C., Tang W.-S., Chu B.W.-K., Zhu N., Yam V.W.-W. Synthesis,

- Photophysical Properties, and Biomolecular Labeling Studies of Luminescent Platinum(II)-Terpyridyl Alkynyl Complexes // *Organometallics*. 2004. Vol. 23, № 14. P. 3459–3465.
157. de Haas R.R., van Gijlswijk R.P.M., van der Tol E.B., Veuskens J., van Gijssel H.E., Tijdens R.B., Bonnet J., Verwoerd N.P., Tanke H.J. Phosphorescent Platinum/Palladium Coproporphyrins for Time-resolved Luminescence Microscopy // *J. Histochem. Cytochem.* 1999. Vol. 47, № 2. P. 183–196.
158. de Haas R.R., van Gijlswijk R.P.M., van der Tol E.B., Zijlmans H.J.M.A.A., Bakker-Schut T., Bonnet J., Verwoerd N.P., Tanke H.J. Platinum Porphyrins as Phosphorescent Label for Time-resolved Microscopy // *J. Histochem. Cytochem.* 1997. Vol. 45, № 9. P. 1279–1292.
159. O’Riordan T.C., Soini A.E., Papkovsky D.B. Monofunctional Derivatives of Coproporphyrins for Phosphorescent Labeling of Proteins and Binding Assays // *Anal. Biochem.* 2001. Vol. 290, № 2. P. 366–375.
160. You Y. Phosphorescence bioimaging using cyclometalated Ir(III) complexes // *Curr. Opin. Chem. Biol.* Elsevier Ltd, 2013. Vol. 17, № 4. P. 699–707.
161. Wong C.-Y., Chung L.-H., Lin S., Chan D.S.-H., Leung C.-H., Ma D.-L. A Ruthenium(II) Complex Supported by Trithiacyclononane and Aromatic Diimine Ligand as Luminescent Switch-On Probe for Biomolecule Detection and Protein Staining // *Sci. Rep.* 2014. Vol. 4, № 1. P. 7136.
162. Sasaki I., Bijani C., Ladeira S., Bourdon V., Faller P., Hureau C. Interference of a new cyclometallated Pt compound with Cu binding to amyloid- β peptide // *Dalt. Trans.* 2012. Vol. 41, № 21. P. 6404–6407.
163. Ma G., Wang E., Wei H., Wei K., Zhu P., Liu Y. PtCl₂(phen) disrupts the metal ions binding to amyloid- β peptide // *Metallomics*. 2013. Vol. 5, № 7. P. 879–887.
164. Hureau C., Faller P. Platinoid complexes to target monomeric disordered peptides: a forthcoming solution against amyloid diseases? // *Dalt. Trans.* 2014. Vol. 43. P. 4233–4237.
165. Streltsov V.A., Epa V.C., James S.A., Caine J.M., Kenche V.B., Barnham K.J. Structural insights into the interaction of platinum-based inhibitors with the Alzheimer’s disease amyloid- β peptide // *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49. P. 11364–11366.
166. Park G., Yu S., Kim S., Nah Y., Son A., You Y. Monocycloplatinated Solvento Complex Displays Turn-on Ratiometric Phosphorescence Responses to Histamine: research-article // *Inorg. Chem.* 2018. Vol. 57, № 21. P. 13985–13997.
167. Cummings S.D. Platinum complexes of terpyridine: Interaction and reactivity with biomolecules // *Coord. Chem. Rev.* 2009. Vol. 253, № 9–10. P. 1495–1516.
168. Vlakh E.G., Grachova E. V., Zhukovsky D.D., Hubina A. V., Mikhailova A.S., Shakirova J.R., Sharoyko V. V., Tunik S.P., Tennikova T.B. Self-assemble nanoparticles based on polypeptides containing C-terminal luminescent Pt-cysteine complex // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, № 1. P. 41991.
169. Peters T. Ligand Binding by Albumin // *All About Albumin*. Elsevier, 1995. P. 76–132.
170. Peters T. The Albumin Molecule // *All About Albumin*. Elsevier, 1995. P. 9–75.
171. Chelushkin P.S., Krupenya D. V., Tseng Y.-J., Kuo T.-Y., Chou P.-T., Koshevoy I.O., Burov S. V., Tunik S.P. Water-soluble noncovalent adducts of the heterometallic copper subgroup complexes and human serum albumin with remarkable luminescent properties // *Chem. Commun.* 2014. Vol. 50, № 7. P. 849–851.
172. Siu P.K.-M., Ma D.-L., Che C.-M. Luminescent cyclometalated platinum(II) complexes with amino acid ligands for protein binding // *Chem. Commun.* 2005. № 8. P. 1025–1027.
173. Vaidyanathan V.G., Nair B.U. A platinum(II)-based molecular light switch for proteins // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2005. № 18. P. 3756–3759.

174. Samari F., Hemmateenejad B., Shamsipur M., Rashidi M., Samouei H. Affinity of Two Novel Five-Coordinated Anticancer Pt(II) Complexes to Human and Bovine Serum Albumins: A Spectroscopic Approach // *Inorg. Chem.* 2012. Vol. 51, № 6. P. 3454–3464.
175. Yousefi R., Mohammadi R., Taheri-Kafrani A., Bagher Shahsavani M., Dadkhah Aseman M., Masoud Nabavizadeh S., Rashidi M., Poursasan N., Moosavi-Movahedi A.-A. Study of the interaction between two newly synthesized cyclometallated platinum (II) complexes and human serum albumin: Spectroscopic characterization and docking simulation // *J. Lumin.* 2015. Vol. 159. P. 139–146.
176. Lo K.K.-W., Tsang K.H.-K., Sze K.-S., Chung C.-K., Lee T.K.-M., Zhang K.Y.Z., Hui W.-K., Li C.-K., Lau J.S.-Y., Ng D.C.-M., Zhu N. Non-covalent binding of luminescent transition metal polypyridine complexes to avidin, indole-binding proteins and estrogen receptors // *Coord. Chem. Rev.* 2007. Vol. 251, № 17–20. P. 2292–2310.
177. Bayer E.A., Wilchek M. The Use of the Avidin-Biotin Complex as a Tool in Molecular Biology // *Methods of Biochemical Analysis* / ed. Glick D. John Wiley & Sons, Inc., 2006. Vol. 26. P. 1–45.
178. Klinge C.M. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements // *Nucleic Acids Res.* 2001. Vol. 29, № 14. P. 2905–2919.
179. Jensen E. V., DeSombre E.R. Estrogen-Receptor Interaction: Estrogenic hormones effect transformation of specific receptor proteins to a biochemically functional form // *Science.* 1973. Vol. 182, № 4108. P. 126–134.
180. Bolger R., Wiese T.E., Ervin K., Nestich S., Checovich W. Rapid screening of environmental chemicals for estrogen receptor binding capacity // *Environ. Health Perspect.* 1998. Vol. 106, № 9. P. 551–557.
181. Hall J.M., Couse J.F., Korach K.S. The Multifaceted Mechanisms of Estradiol and Estrogen Receptor Signaling // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, № 40. P. 36869–36872.
182. Lo K.K.W., Sze K.S., Tsang K.H.K., Zhu N. Luminescent tricarbonylrhenium(I) dipyridoquinoxaline indole complexes as sensitive probes for indole-binding proteins // *Organometallics.* 2007. Vol. 26, № 14. P. 3440–3447.
183. Lee J.H., Lee J. Indole as an intercellular signal in microbial communities // *FEMS Microbiol. Rev.* 2010. Vol. 34, № 4. P. 426–444.
184. Wieczorek B., Lemcke B., Dijkstra H.P., Egmond M.R., Klein Gebbink R.J.M., van Koten G. Site-Selective Ser-Hydrolase Labelling with a Luminescent Organometallic NCN-Platinum Complex // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010. Vol. 2010, № 13. P. 1929–1938.
185. Jia P., Ouyang R., Cao P., Tong X., Zhou X., Lei T. Review : recent advances and future development of metal complexes as anticancer agents // *J. Coord. Chem.* 2017. Vol. 8972. P. 1–27.
186. Ma D.-L., He H.-Z., Leung K.-H., Chan D.S.-H., Leung C.-H. Bioactive Luminescent Transition-Metal Complexes for Biomedical Applications // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. Vol. 52, № 30.
187. Pages B.J., Garbutcheon-Singh K.B., Aldrich-Wright J.R. Platinum Intercalators of DNA as Anticancer Agents // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2017. Vol. 2017, № 12. P. 1613–1624.
188. Wang Q., Yang L., Wu J., Wang H., Song J., Tang X., Song J., Yang L., Wu J., Wang H. Four mononuclear platinum(II) complexes: synthesis, DNA/BSA binding, DNA cleavage and cytotoxicity // *BioMetals.* 2016. Vol. 30, № 1. P. 17–26.
189. Martínez M., Carranza M.P., Massaguer A., Santos L., Organero J.A., Aliende C., De Llorens R., Ng-Choi I., Feliu L., Planas M., Rodríguez A.M., Manzano B.R., Espino G., Jalón F.A. Synthesis and Biological Evaluation of Ru(II) and Pt(II) Complexes Bearing Carboxyl

- Groups as Potential Anticancer Targeted Drugs // *Inorg. Chem.* 2017. Vol. 56, № 22. P. 13679–13696.
190. Chan K., Chung C.Y.-S., Yam V.W.-W. Parallel folding topology-selective label-free detection and monitoring of conformational and topological changes of different G-quadruplex DNAs by emission spectral changes via FRET of mPPE-Ala-Pt(II) complex ensemble // *Chem. Sci.* 2016. Vol. 7, № 4. P. 2842–2855.
191. Manikandamathavan V.M., Duraipandy N., Kiran M.S., Vaidyanathan V.G., Nair B.U. A new platinum(II) complex for bioimaging applications // *RSC Adv.* 2015. Vol. 5, № 32. P. 24877–24885.
192. Frezza M., Dou Q.P., Xiao Y., Samouei H., Rashidi M., Samari F., Hemmateenejad B. In Vitro and In Vivo Antitumor Activities and DNA Binding Mode of Five Coordinated Cyclometalated Organoplatinum(II) Complexes Containing Biphosphine Ligands // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54, № 18. P. 6166–6176.
193. Gabr M.T., Pigge F.C. Platinum(II) Complexes with Sterically Expansive Tetraarylethylene Ligands as Probes for Mismatched DNA // *Inorg. Chem.* 2018. Vol. 57, № 20. P. 12641–12649.
194. Chow P.-K., Cheng G., Tong G.S.M., To W.-P., Kwong W.-L., Low K.-H., Kwok C.-C., Ma C., Che C.-M. Luminescent Pincer Platinum(II) Complexes with Emission Quantum Yields up to Almost Unity: Photophysics, Photoreductive C-C Bond Formation, and Materials Applications // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. Vol. 54, № 7. P. 2084–2089.
195. Slowing I., Trewyn B.G., Lin V.S.-Y. Effect of Surface Functionalization of MCM-41-Type Mesoporous Silica Nanoparticles on the Endocytosis by Human Cancer Cells // *J. Am. Chem. Soc.* 2006. Vol. 128, № 46. P. 14792–14793.
196. Li G., Huang T., Xie M., Zhang X., Yu Q., Liu S., Yang T., Zhao Q. A platinum(II)-acetylide-based conjugated polyelectrolyte for hypoxia imaging via ratiometric and time-resolved luminescence microscopy // *J. Organomet. Chem.* 2019. Vol. 879. P. 144–149.
197. Finikova O.S., Lebedev A.Y., Aprelev A., Troxler T., Gao F., Garnacho C., Muro S., Hochstrasser R.M., Vinogradov S.A. Oxygen microscopy by two-photon-excited phosphorescence // *ChemPhysChem.* 2008. Vol. 9, № 12. P. 1673–1679.
198. Sudimack J., Lee R.J. Targeted drug delivery via the folate receptor // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2000. Vol. 41, № 2. P. 147–162.
199. Kumar R., Ohulchanskyy T.Y., Roy I., Gupta S.K., Borek C., Thompson M.E., Prasad P.N. Near-Infrared Phosphorescent Polymeric Nanomicelles: Efficient Optical Probes for Tumor Imaging and Detection // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2009. Vol. 1, № 7. P. 1474–1481.
200. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of Organic Chemicals // *Purification of Laboratory Chemicals.* Elsevier, 2009. P. 88–444.
201. Miyaura N., Yamada K., Suzuki A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides // *Tetrahedron Lett.* 1979. Vol. 20, № 36. P. 3437–3440.
202. Sivchik V. V., Solomatina A.I., Chen Y.-T., Karttunen A.J., Tunik S.P., Chou P.-T., Koshevoy I.O. Halogen Bonding to Amplify Luminescence: A Case Study Using A Platinum Cyclometalated Complex // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. Vol. 54, № 47. P. 14057–14060.
203. Patil S., Claffey J., Deally A., Hogan M., Gleeson B., Méndez L.M.M., Müller-Bunz H., Paradisi F., Tacke M. Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies of p-methoxybenzyl-substituted and benzyl-substituted n-heterocyclic carbene-silver complexes // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010. № 7. P. 1020–1031.
204. Er J.A. V., Tennyson A.G., Kamplain J.W., Lynch V.M., Bielawski C.W. Synthesis and

- Study of 5,5'-Bibenzimidazolylienes and Their Bimetallic Complexes // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2009. Vol. 2009, № 13. P. 1729–1738.
205. Crandall I.E., Szarek W.A., Vlahakis J.Z. United States Patent Application: 0110257235 - Triazolium and Imidazolium Salts and Uses Thereof. United States.
206. Gandin V., Pellei M., Marinelli M., Marzano C., Dolmella A., Giorgetti M., Santini C. Synthesis and in vitro antitumor activity of water soluble sulfonate- and ester-functionalized silver(I) N-heterocyclic carbene complexes // *J. Inorg. Biochem.* 2013. Vol. 129. P. 135–144.
207. Samouei H., Rashidi M., Heinemann F.W. Cyclometalated platinum(II) complexes containing monodentate phosphines: Antiproliferative study // *J. Iran. Chem. Soc.* 2014. Vol. 11, № 4. P. 1207–1216.
208. Sivchik V., Sarker R.K., Liu Z.-Y., Chung K.-Y., Grachova E. V., Karttunen A.J., Chou P.-T., Koshevoy I.O. Improvement of the Photophysical Performance of Platinum-Cyclometalated Complexes in Halogen-Bonded Adducts // *Chem. - A Eur. J.* 2018. Vol. 24. P. 1–11.
209. Brouwer A.M. Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report) // *Pure Appl. Chem. International Union of Pure and Applied Chemistry*, 2011. Vol. 83, № 12. P. 2213–2228.
210. Rurack K., Spieles M. Fluorescence quantum yields of a series of red and near-infrared dyes emitting at 600–1000 nm // *Anal. Chem.* 2011. Vol. 83, № 4. P. 1232–1242.
211. LeBel R.G., Goring D.A.I. Density, Viscosity, Refractive Index, and Hygroscopicity of Mixtures of Water and Dimethyl Sulfoxide // *J. Chem. Eng. Data. American Chemical Society*, 1962. Vol. 7, № 1. P. 100–101.
212. CrysAlisPro, Rigaku Oxford Diffraction, Version: 1.171.39.35a. 2017.
213. Sheldrick G.M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Adv.* 2015. Vol. 71, № 1. P. 3–8.
214. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 2015. Vol. 71, № 1. P. 3–8.
215. Dolomanov O. V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program // *J. Appl. Crystallogr.* 2009. Vol. 42, № 2. P. 339–341.
216. Solomatina A.I., Aleksandrova I.O., Karttunen A.J., Tunik S.P., Koshevoy I.O. Dibenzothiophene-platinated complexes: probing the effect of ancillary ligands on the photophysical performance // *Dalt. Trans.* 2017. Vol. 46, № 12. P. 3895–3905.
217. Solomatina A.I., Krupenya D. V., Gurzhiy V. V., Zlatkin I., Pushkarev A.P., Bochkarev M.N., Besley N.A., Bichoutskaia E., Tunik S.P. Cyclometallated platinum(II) complexes containing NHC ligands: synthesis, characterization, photophysics and their application as emitters in OLEDs // *Dalt. Trans.* 2015. Vol. 44, № 16. P. 7152–7162.
218. Newman C.P., Casey-Green K., Clarkson G.J., Cave G.W. V., Errington W., Rourke J.P. Cyclometallated platinum(II) complexes: oxidation to, and C–H activation by, platinum(IV) // *Dalt. Trans.* 2007. № 29. P. 3170–3182.
219. Abe T., Shinozaki K., Ikeda N., Suzuki T. [2,6-Bis(5-methyl-2-pyridyl)phenyl-κ³N, C 1, N ']chloridoplatinum(II) // *Acta Crystallogr. Sect. C.* 2007. Vol. 63, № 10. P. m456–m458.
220. Pawlak T., Niedzielska D., Vícha J., Marek R., Pazderski L. Dimeric Pd(II) and Pt(II) chloride organometallics with 2-phenylpyridine and their solvolysis in dimethylsulfoxide // *J. Organomet. Chem.* 2014. Vol. 759. P. 58–66.
221. Song I., Park K.R., Kim C., Kim H., Yang H., Park G., Oh J.H., You Y. Amplified circularly polarized phosphorescence from co-assemblies of platinum(II) complexes // *Chem. Sci.*

2018. Vol. 10, № 5. P. 1294–1301.

222. Sicilia V., Fuertes S., Martín A., Palacios A. N-Assisted CPh–H Activation in 3,8-Dinitro-6-phenylphenanthridine. New C,N-Cyclometalated Compounds of Platinum(II): Synthesis, Structure, and Luminescence Studies // *Organometallics*. 2013. Vol. 32, № 15. P. 4092–4102.

223. Aghakhanpour R.B., Nabavizadeh S.M., Rashidi M., Kubicki M. Luminescence properties of some monomeric and dimeric cycloplatinated(II) complexes containing biphosphine ligands // *Dalt. Trans.* 2015. Vol. 44, № 36. P. 15829–15842.

224. Samouei H., Rashidi M., Heinemann F.W. A cyclometalated diplatinum complex containing 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene as spacer ligand: Antitumor study // *J. Organomet. Chem. Elsevier B.V*, 2011. Vol. 696, № 23. P. 3764–3771.

225. Tolman C.A. Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis // *Chem. Rev.* 1977. Vol. 77, № 3. P. 313–348.

226. Perrin L., Clot E., Eisenstein O., Loch J., Crabtree R.H. Computed Ligand Electronic Parameters from Quantum Chemistry and Their Relation to Tolman Parameters, Lever Parameters, and Hammett Constants // *Inorg. Chem.* 2001. Vol. 40, № 23. P. 5806–5811.

227. Tolman C.A. Electron donor-acceptor properties of phosphorus ligands. Substituent additivity // *J. Am. Chem. Soc.* 1970. Vol. 92, № 10. P. 2953–2956.

228. Moussa J., Cheminel T., Freeman G.R., Chamoreau L.-M., Williams J.A.G., Amouri H. An unprecedented cyclometallated platinum(II) complex incorporating a phosphinine co-ligand: synthesis and photoluminescence behaviour // *Dalt. Trans.* 2014. Vol. 43, № 22. P. 8162–8165.

229. Díez A., Forniés J., García A., Lalinde E., Moreno M.T. Synthesis, structural characterization, and photophysical properties of palladium and platinum(II) complexes containing 7,8-benzoquinolate and various phosphine ligands. // *Inorg. Chem.* 2005. Vol. 44, № 7. P. 2443–2453.

230. Pasha S.S., Alam P., Dash S., Kaur G., Banerjee D., Chowdhury R., Rath N., Roy Choudhury A., Laskar I.R. Rare observation of 'aggregation induced emission' in cyclometalated platinum(II) complexes and their biological activities // *RSC Adv.* 2014. Vol. 4, № 92. P. 50549–50553.

231. Peters T. All About Albumin: Biochemistry, Genetic and Medical Applications // Academic Press. 1995. 432 p.

232. Hershko A., Ciechanover A. The Ubiquitin System // *Annu. Rev. Biochem.* 1998. Vol. 67, № 1. P. 425–479.

233. Chelushkin P.S., Lysenko E.A., Bronich T.K., Eisenberg A., Kabanov V.A., Kabanov A. V. Polyion Complex Nanomaterials from Block Polyelectrolyte Micelles and Linear Polyelectrolytes of Opposite Charge: 1. Solution Behavior // *J. Phys. Chem. B. American Chemical Society*, 2007. Vol. 111, № 29. P. 8419–8425.

234. Blacker T.S., Mann Z.F., Gale J.E., Ziegler M., Bain A.J., Szabadkai G., Duchon M.R. Separating NADH and NADPH fluorescence in live cells and tissues using FLIM // *Nat. Commun. Nature Publishing Group*, 2014. Vol. 5. P. 801–806.

235. Evans N.D., Gnudi L., Rolinski O.J., Birch D.J.S., Pickup J.C. Glucose-dependent changes in NAD(P)H-related fluorescence lifetime of adipocytes and fibroblasts in vitro: Potential for non-invasive glucose sensing in diabetes mellitus // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2005. Vol. 80, № 2. P. 122–129.

236. Butte P. V., Fang Q., Jo J.A., Yong W.H., Pikul B.K., Black K.L., Marcu L. Intraoperative delineation of primary brain tumors using time-resolved fluorescence spectroscopy // *J. Biomed. Opt. International Society for Optics and Photonics*, 2010. Vol. 15, № 2. P. 027008.

237. Sanchez W.Y., Prow T.W., Sanchez W.H., Grice J.E., Roberts M.S. Analysis of the metabolic deterioration of ex vivo skin from ischemic necrosis through the imaging of intracellular NAD(P)H by multiphoton tomography and fluorescence lifetime imaging microscopy // *J. Biomed. Opt. International Society for Optics and Photonics*, 2010. Vol. 15, № 4. P. 046008.
238. Yu J.-S., Guo H.-W., Wang C.-H., Wei Y.-H., Wang H.-W. Increase of reduced nicotinamide adenine dinucleotide fluorescence lifetime precedes mitochondrial dysfunction in staurosporine-induced apoptosis of HeLa cells // *J. Biomed. Opt. International Society for Optics and Photonics*, 2011. Vol. 16, № 3. P. 036008.
239. Gehlsen U., Oetke A., Szaszák M., Koop N., Paulsen F., Gebert A., Huettmann G., Steven P. Two-photon fluorescence lifetime imaging monitors metabolic changes during wound healing of corneal epithelial cells in vitro // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Springer-Verlag*, 2012. Vol. 250, № 9. P. 1293–1302.
240. Stringari C., Edwards R.A., Pate K.T., Waterman M.L., Donovan P.J., Gratton E. Metabolic trajectory of cellular differentiation in small intestine by Phasor Fluorescence Lifetime Microscopy of NADH // *Sci. Rep. Nature Publishing Group*, 2012. Vol. 2. P. 309–314.
241. Shcheslavskiy V.I., Neubauer A., Bukowiecki R., Dinter F., Becker W. Combined fluorescence and phosphorescence lifetime imaging // *Appl. Phys. Lett. AIP Publishing*, 2016. Vol. 108, № 9. P. 091111.

SUPPORTING INFORMATION

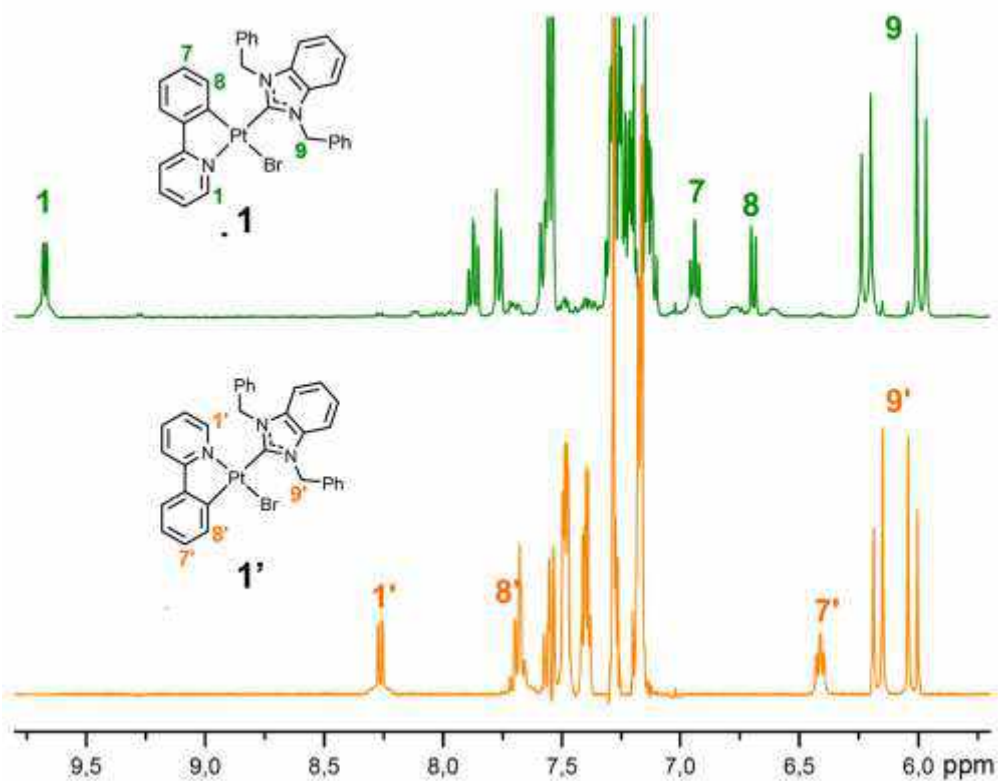
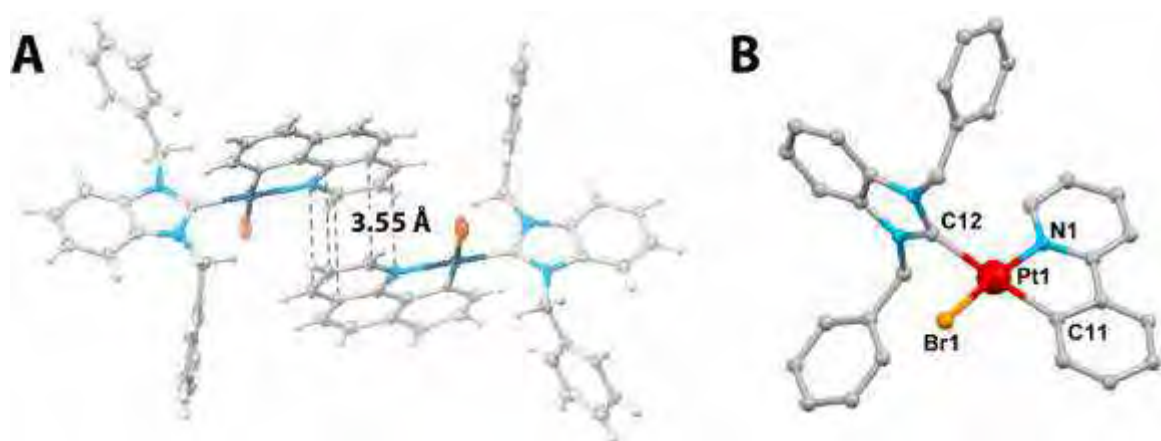


Figure 78. ^1H NMR spectra (aromatic region) of 1 and 1' (the latter was obtained from the spectrum of the mixture 1 and 1'), CDCl_3 , 298 K.

Table 14. X-ray diffraction analysis data of complexes 1-6.

Compound	1	2	3	4	5	6
Formula	C ₃₂ H ₂₆ BrN ₃ Pt	C ₃₂ H ₂₆ ClN ₃ Pt	C ₄₁ H ₃₃ Cl ₂ N ₃ Pt	C ₃₄ H ₂₆ BrN ₃ Pt	C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ Pt	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ Pt
Crystal System	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
<i>a</i> (Å)	11.3481(7)	11.2555(2)	10.03668(10)	11.1357(3)	11.4645(2)	11.2550(2)
<i>b</i> (Å)	16.8174(11)	16.6139(2)	32.6946(2)	17.1603(4)	10.03648(15)	14.2139(3)
<i>c</i> (Å)	14.9469(10)	14.7861(3)	11.23058(11)	14.9407(4)	18.1023(3)	15.1471(4)
α (°)	90	90	90	90	90	90
β (°)	106.5640(10)	107.167(3)	112.9906(11)	105.474(3)	103.2305(16)	106.113(2)
γ (°)	90	90	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	2734.2(3)	2641.79(10)	3392.53(5)	2751.54(12)	2027.62(6)	2327.98(9)
Molecular weight	727.56	683.10	833.69	751.58	558.97	633.04
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
μ (mm ⁻¹)	6.619	5.439	9.445	6.580	7.063	6.164
Temperature (K)	210(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)
<i>Z</i>	4	4	4	4	2	4
<i>D</i> _{calc} (g/cm ³)	1.767	1.717	1.632	1.814	1.831	1.806
Crystal size (mm ³)	0.35 × 0.20 × 0.15	0.27 × 0.21 × 0.14	0.20 × 0.15 × 0.08	0.16 × 0.14 × 0.12	0.18 × 0.15 × 0.10	0.20 × 0.18 × 0.13
Radiation	MoK α	MoK α	CuK α	MoK α	MoK α	MoK α
Total reflections	21735	13173	54897	17261	18761	11999
Unique reflections	4815	5843	7084	6296	6211	5344
Angle range 2 θ (°)	3.74–50.00	5.69–54.99	8.98–151.98	6.08–57.00	5.46–62.00	5.28–55.00
Reflections with $ F_o \geq 4\sigma_F$	3505	4600	6902	5774	5661	4363
<i>R</i> _{int}	0.0521	0.0417	0.0319	0.0253	0.0322	0.0298
<i>R</i> _{σ}	0.0479	0.0643	0.0151	0.0311	0.0299	0.0435
<i>R</i> ₁ ($ F_o \geq 4\sigma_F$)	0.0328	0.0345	0.0329	0.0380	0.0265	0.0270
<i>wR</i> ₂ ($ F_o \geq 4\sigma_F$)	0.0886	0.0571	0.0817	0.1626	0.0666	0.0532
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0490	0.0523	0.0338	0.0428	0.0301	0.0408
<i>wR</i> ₂ (all data)	0.0932	0.0647	0.0823	0.1682	0.0691	0.0580
<i>S</i>	0.956	1.051	1.037	0.976	1.064	1.065
$\rho_{\min}, \rho_{\max}, e/\text{Å}^3$	–1.579, 0.635	–1.018, 1.537	–2.208, 1.405	–1.827, 0.890	–1.791, 3.032	–0.890, 2.014

$R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$; $wR_2 = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$; $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$, where $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$; $s = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)] / (n - p)\}^{1/2}$ where *n* is the number of reflections and *p* is the number of refinement parameters.

Table 15. X-ray diffraction analysis data of complexes 8, 9, 19, 20.

Identification code	8	9	18	19	20
Empirical formula	C ₅₉ H ₃₀ BF ₂₄ N ₃ PtS	C ₆₁ H ₃₀ BF ₂₄ N ₃ Pt S	C ₃₈ H ₂₂ ClF ₉ NPtS	C ₃₆ H ₂₇ Cl ₃ NPtS	C ₃₈ H ₃₁ ClNO ₃ PtS
Formula weight	1474.82	1498.84	957.13	838.05	843.21
Temperature (K)	120(2)	120(2)	150(2)	150(2)	150(2)
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
Crystal system	Monoclinic	Triclinic	Orthorhombic	Monoclinic	Orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>Pbca</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>Pbca</i>
Unit cell dimensions					
a (Å)	18.0471(4)	9.7875(7)	15.7792(3)	19.685(3)	14.9248(19)
b (Å)	9.7853(2)	16.9299(12)	24.0043(5)	9.0677(13)	19.983(3)
c (Å)	31.2267(7)	18.1399(12)	39.2309(9)	18.272(3)	21.437(3)
a (°)	90	109.001(2)	90	90	90
β (°)	104.7500(10)	91.579(2)	90	111.318(4)	90
γ (°)	90	106.545(2)	90	90	90
Volume (Å ³)	5332.8(2)	2700.3(3)	14859.4(5)	3038.4(8)	6393.3(14)
Z	4	2	16	4	8
ρ _{calc} (Mg/m ³)	1.837	1.843	1.711	1.832	1.752
μ (mm ⁻¹)	2.800	2.767	4.022	5.032	4.629
F(000)	2880	1464	7424	1640	3328
Crystal size (mm ³)	0.646 × 0.551 × 0.152	0.142 × 0.052 × 0.047	0.618 × 0.219 × 0.196	0.180 × 0.089 × 0.014	0.444 × 0.419 × 0.390
θ range for data collection (°)	1.349 to 28.999	2.084 to 26.000	1.629 to 30.014	1.110 to 26.999	1.900 to 30.030
Index ranges	-24 ≤ h ≤ 24, - 13 ≤ k ≤ 13, -42 ≤ l ≤ 42	-12 ≤ h ≤ 12, - 20 ≤ k ≤ 20, -22 ≤ l ≤ 22	-21 ≤ h ≤ 21, - 33 ≤ k ≤ 30, -55 ≤ l ≤ 25	-25 ≤ h ≤ 25, - 11 ≤ k ≤ 11, -23 ≤ l ≤ 23	-20 ≤ h ≤ 20, - 28 ≤ k ≤ 28, -30 ≤ l ≤ 30
Reflections collected	194827	84786	97349	40002	141752
Independent reflections	14180 [R(int) = 0.0389]	10116 [R(int) = 0.0669]	21577 [R(int) = 0.0511]	6571 [R(int) = 0.0761]	9328 [R(int) = 0.0244]
Completeness to θ = 25.24°	99.9	96.9	99.9	99.0	99.9
Absorption correction	Numerical	Multi-scan	Multi-scan	Numerical	Numerical
Max. and min. transmission	0.653 and 0.179	0.878 and 0.841	0.455 and 0.361	0.932 and 0.590	0.164 and 0.147
Data/ restraints/ parameters	14180 / 278 / 948	10116 / 42 / 848	21577 / 60 / 965	6571 / 0 / 388	9328 / 0 / 418
GOOF on F ²	1.080	1.067	1.015	1.058	1.086
Final R indices [I > 2σ(I)] ^a	R1 = 0.0267, wR2 = 0.0552	R1 = 0.0489, wR2 = 0.0731	R1 = 0.0318, wR2 = 0.0581	R1 = 0.0388, wR2 = 0.0769	R1 = 0.0184, wR2 = 0.0430
R indices (all data)	R1 = 0.0322, wR2 = 0.0573	R1 = 0.0613, wR2 = 0.0761	R1 = 0.0527, wR2 = 0.0630	R1 = 0.0530, wR2 = 0.0807	R1 = 0.0234, wR2 = 0.0455
Largest diff. peak and hole (e. Å ⁻³)	2.501 and -1.045	1.693 and -1.915	1.063 and -0.852	1.373 and -2.382	0.760 and -0.421

^a R₁ = Σ||F_o - |F_c||/Σ|F_o|; wR₂ = [Σ [w(F_o² - F_c²)²] / Σ[w(F_o²)²]]^{1/2}

Table 16. X-ray diffraction analysis data of complexes 13, 13(Im), 10, [Pt(ppy)(Im)₂]Cl, 25, 24(Im), 12.

Compound	13(a)	13(b)	13(Im)	10	[Pt(ppy)(Im) ₂]Cl	25	24(Im)	12
Formula	C ₂₉ H ₂₃ ClNPPt	C ₂₉ H ₂₃ ClNPPt	C ₃₃ H ₂₉ N ₃ PPtCl ₃	C ₂₉ H ₈ ClF ₁₅ NPPt	C ₁₉ H ₁₈ N ₅ PtCl ₇	C ₃₅ H ₂₇ ClNO ₂ PPt	C ₃₈ H ₃₃ N ₅ OPPtCl ₃	C ₃₂ H ₂₇ Cl ₅ NO ₂ PPt
Crystal System	Triclinic	Triclinic	Triclinic	Monoclinic	Triclinic	Triclinic	Triclinic	Monoclinic
<i>a</i> (Å)	9.8832(4)	10.1062(5)	11.2727(4)	35.5670(7)	9.1657(3)	8.0290(1)	9.3268(3)	14.5494(3)
<i>b</i> (Å)	10.1960(4)	10.5934(5)	13.1978(5)	7.84986(16)	11.7313(4)	10.0197(1)	14.5155(6)	10.22282(19)
<i>c</i> (Å)	13.5478(5)	13.1438(6)	13.6729(5)	19.8784(3)	11.8532(4)	18.0552(2)	14.8331(7)	21.9807(5)
α (°)	78.917(3)	75.9280(10)	66.472(3)	90	94.371(3)	84.910(1)	65.235(5)	90
β (°)	70.583(3)	69.9900(10)	67.035(3)	91.2950(18)	91.952(3)	86.704(1)	85.824(3)	99.575(2)
γ (°)	67.669(3)	64.2170(10)	76.294(3)	90	91.545(3)	89.991(1)	77.417(3)	90
<i>V</i> (Å ³)	1187.59(8)	1183.17(10)	1709.31(12)	5548.56(18)	1269.52(7)	1444.37(3)	1779.28(15)	3223.77(12)
Molecular weight	646.99	646.99	800.00	916.87	759.62	755.08	908.10	860.85
Space group	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
μ (mm ⁻¹)	6.106	6.129	4.411	12.079	6.282	10.727	4.253	4.848
Temperature (K)	100(2)	150(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)
<i>Z</i>	2	2	2	8	2	2	2	4
<i>D</i> _{calc} (g/cm ³)	1.809	1.816	1.554	2.195	1.987	1.736	1.695	1.774
Crystal size (mm ³)	0.22 × 0.18 × 0.12	0.24 × 0.17 × 0.09	0.24 × 0.15 × 0.09	0.39 × 0.11 × 0.06	0.18 × 0.11 × 0.07	0.12 × 0.07 × 0.02	0.21 × 0.15 × 0.08	0.09 × 0.06 × 0.04
Diffractometer	Excalibur Eos	Bruker Kappa Apex II Duo	Excalibur Eos	SuperNova Atlas	Xcalibur Eos	XtaLAB HyPix-3000	Xcalibur Eos	Xcalibur Eos
Radiation	MoK α	MoK α	MoK α	CuK α	MoK α	CuK α	MoK α	MoK α
Total reflections	10111	9567	14684	13990	20186	24648	16932	25086
Unique reflections	5447	4166	7857	5368	5827	5445	7892	7256
Angle range 2 θ (°)	5.16–55.00	3.32–50.00	5.43–55.00	8.90–143.00	5.09–55.00	4.92–140.00	5.35–55.00	5.07–55.00
Reflections with $ F_o \geq 4\sigma_F$	5125	4102	7142	5033	5502	5439	7329	6279
<i>R</i> _{int}	0.0239	0.0550	0.0306	0.0257	0.0327	0.0525	0.0329	0.0362
<i>R</i> _{σ}	0.0386	0.0411	0.0511	0.0264	0.0338	0.0273	0.0454	0.0377
<i>R</i> ₁ ($ F_o \geq 4\sigma_F$)	0.0207	0.0343	0.0273	0.0221	0.0203	0.0311	0.0320	0.0293
<i>wR</i> ₂ ($ F_o \geq 4\sigma_F$)	0.0429	0.0883	0.0584	0.0563	0.0423	0.0766	0.0769	0.0606
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0232	0.0347	0.0316	0.0243	0.0230	0.0312	0.0360	0.0380
<i>wR</i> ₂ (all data)	0.0438	0.0887	0.0601	0.0579	0.0434	0.0766	0.0791	0.0637
<i>S</i>	1.066	1.044	1.045	1.067	1.071	1.173	1.084	1.055
ρ_{\min} , ρ_{\max} , e/Å ³	–0.913, 0.885	–2.495, 3.200	–0.748, 1.324	–0.863, 1.941	–0.611, 0.790	–1.888, 1.781	–1.609, 1.466	–1.664, 1.497
CCDC	1505459	1505457	1505458	1852541	1852537	1852540	1852538	1852539

$R_1 = \sum(|F_o| - |F_c|) / \sum|F_o|$; $wR_2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$; $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$, where $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$; $s = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)] / (n - p)\}^{1/2}$ where *n* is the number of reflections and *p* is the number of refinement parameters.

Table 17. X-ray diffraction analysis data of complexes 26-28, 30.

Identification code	26	27	28	30
Empirical formula	C ₄₃ H ₃₄ Cl ₂ F ₃ NO ₃ P ₂ PtS	C ₇₉ H ₄₆ BF ₂₄ NP ₂ PtS	C ₄₄ H ₃₂ F ₃ NO ₃ P ₂ PtS ₂	C ₄₈ H ₃₆ F ₃ NO ₅ P ₂ PtS
Formula weight	1029.70	1765.07	1000.85	1052.87
Temperature (K)	150(2)	150(2)	150(2)	150(2)
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
Crystal system	Triclinic	Orthorhombic	Triclinic	Triclinic
Space group	P -1	<i>Fdd2</i>	P -1	P -1
Unit cell dimensions				
a (Å)	9.3598(13)	22.8514(7)	9.0795(3)	12.1407(3)
b (Å)	14.568(2)	72.360(2)	14.0701(5)	12.2755(3)
c (Å)	29.931(4)	5.8722(2)	18.4070(6)	14.8967(4)
α (°)	97.237(5)	90	106.2530(10)	101.7930(10)
β (°)	93.441(5)	90	99.7900(10)	99.3060(10)
γ (°)	94.101(5)	90	102.2840(10)	101.6470(10)
Volume (Å ³)	4028.3(9)	9709.9(5)	2138.74(13)	2080.25(9)
Z	4	16	2	2
ρ _{calc} (Mg/m ³)	1.698	2.006	1.554	1.681
μ (mm ⁻¹)	3.803	6.286	3.505	3.563
F(000)	2032	5696	988	1044
Crystal size (mm ³)	0.649 x 0.125 x 0.118	0.146 × 0.063 × 0.034	0.180 x 0.141 x 0.036	0.195 x 0.097 x 0.066
θ range for data collection (°)	0.687 to 25.999	1.869 to 26.995	1.188 to 29.999	1.429 to 29.999
Index ranges	-11<=h<=11, -17<=k<=17, -36<=l<=36	-28<=h<=28, -92<=k<=88, - 7<=l<=7	-12<=h<=12, -19<=k<=19, -25<=l<=25	-17<=h<=17, -17<=k<=17, -20<=l<=20
Reflections collected	128086	36977	87409	98754
Independent reflections	15837 [R(int) = 0.0511]	5312 [R(int) = 0.0600]	12462 [R(int) = 0.0280]	12134 [R(int) = 0.0274]
Completeness to θ= 25.24°	100.0 %	100.0	100.0 %	100.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	Numerical	Numerical	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.662 and 0.192	0.808 and 0.628	0.884 and 0.571	0.799 and 0.543
Data/ restraints/ parameters	15837 / 54 / 1034	5312 / 1 / 308	12462 / 0 / 505	12134 / 157 / 557
GOOF on F ²	1.058	1.055	1.060	1.044
Final R indices [I>2σ(I)] ^a	R1 = 0.0342, wR2 = 0.0728	R1 = 0.0256, wR2 = 0.0442	R1 = 0.0200, wR2 = 0.0495	R1 = 0.0267, wR2 = 0.0693
R indices (all data)	R1 = 0.0425, wR2 = 0.0758	R1 = 0.0321, wR2 = 0.0453	R1 = 0.0221, wR2 = 0.0501	R1 = 0.0292, wR2 = 0.0707
Largest diff. peak and hole (e.Å ⁻³)	2.787 and -2.689	0.935 and -1.237	1.863 and -1.181	2.248 and -1.799

^a R₁ = Σ||F_o| - |F_c||/Σ|F_o|; wR₂ = [Σ [w(F_o² - F_c²)²]/ Σ[w(F_o²)²]]^{1/2}

Table 18. Selected bond lengths (Å) and angles (°) for complexes 1-6.

	1	1'	2	3	4	5	6
	Bond lengths, Å						
Pt-N₁	2.093(5)	2.029(2)	2.075(3)	2.078(3)	2.088(5)	2.074(3)	2.069(3)
Pt-C₁	2.001(7)	2.036(2)	1.976(4)	2.031(4)	2.027(7)	1.976(3)	1.991(3)
Pt-C₂	1.951(7)	2.050(2)	1.963(5)	1.967(4)	1.985(7)	1.960(3)	1.970(4)
Pt-R	2.469(1)	2.4328(3)	2.389(1)	2.104(4)	2.4844(8)	2.3960(7)	2.4047(9)
	Torsion angle N [^] C-Pt-CHN, °						
	73.6(6)	79.5(2)	72.8(4)	67.4(4)	73.9(6)	79.7(3)	66.5(4)

Table 19. Selected bond lengths (Å) and angles (°) for complexes 8 and 9.

	8	9
	Bond lengths, Å	
C(1)-Pt(1)	2.002(2)	1.998(5)
N(1)-Pt(1)	2.016(2)	2.013(4)
N(2)-Pt(1)	2.032(2)	2.044(4)
N(3)-Pt(1)	2.115(2)	2.130(4)
	Bond angles, °	
C(1)-Pt(1)-N(1)	79.80(9)	79.97(17)
N(2)-Pt(1)-N(3)	77.40(8)	78.40(15)
N(1)-Pt(1)-N(3)	101.08(8)	100.4(1)
C(1)-Pt(1)-N(3)	178.46(8)	178.3(2)
N(1)-Pt(1)-N(2)	177.85(8)	178.8(1)

Table 20. Selected bond lengths (Å) and angles (°) for complexes 19–21.

	19	18	20	21
	Bond lengths, Å			
C(1)-Pt(1)	1.994(5)	2.011(3)/ 2.018(3)	2.008(2)	2.001(6)
N(1)-Pt(1)	2.083(5)	2.075(2)/ 2.077(2)	2.084(2)	2.096(5)
P(1)-Pt(1)	2.232(2)	2.222(1)/ 2.230(1)	2.2429(6)	2.219(2)
Cl(1)-Pt(1)	2.365(1)	2.3852(9)/ 2.384(1)	2.3734(7)	2.404(2)
	Bond angles, °			
N(1)-Pt(1)-Cl(1)	93.1(1)	93.00(7)/ 91.97(7)	92.43(5)	92.9(1)
C(1)-Pt(1)-P(1)	96.6(2)	95.67(9)/ 97.33(9)	96.26(6)	98.0(2)
C(1)-Pt(1)-Cl(1)	172.5(2)	171.06(9)/ 170.89(9)	169.32(6)	167.3(2)
N(1)-Pt(1)-P(1)	172.5(1)	175.26(8)/ 172.43(7)	170.58(5)	164.4(1)

Table 21. Selected bond lengths (Å) and angles (°) for complexes 26, 27, 28, and 30 (two values for 26 correspond to the independent molecules found in the unit cell).

	26	27	28	30
	Bond lengths, Å			
C(1)-Pt(1)	2.071(4)/2.091(5)	2.064(2)	2.041(2)	2.049(3)
N(1)-Pt(1)	2.095(4)/2.096(4)	2.096(2)	2.105(2)	2.104(2)
P(1)-Pt(1)	2.298(1)/2.305(2)	2.3288(8)	2.3152(4)	2.3269(6)
P(2)-Pt(1)	2.247(1)/2.235(1)	2.2531(8)	2.2315(5)	2.2306(6)
	Bond angles, °			
C(1)-Pt(1)-N(1)	80.0(2)/79.6(2)	79.46(8)	78.21(7)	79.19(9)
P(1)-Pt(1)-P(2)	86.17(4)/85.40(4)	81.26(2)	85.91(2)	83.65(2)
N(1)-Pt(1)-P(1)	97.7(1)/99.4(2)	99.22(6)	99.29(4)	97.52(6)
C(1)-Pt(1)-P(1)	174.9(1)/173.9(1)	177.51(7)	173.44(5)	166.09(8)
N(1)-Pt(1)-P(2)	175.2(1)	178.87(6)	174.20(4)	176.74(6)

Table 22. Selected bond lengths (Å) and angles (°) for 10, 12, 13, 23 and 25.

	10	12	13(a/b)	23	25
Bond lengths, Å					
Pt-N	2.067(3)	2.085(3)	2.085(3)/2.103(5)	2.1060(13)	2.125(4)
Pt-C	2.012(3)	2.016(3)	2.004(3)/1.999(6)	1.9834(16)	2.004(5)
Pt-P	2.2100(9)	2.2232(9)	2.2250(7)/2.234(1)	2.2468(4)	2.230(1)
Pt-Cl	2.3979(7)	2.3854(9)	2.376(1)/2.381(2)	2.3470(4)	2.408(1)
Angles, °					
Cl-Pt-P	82.48(3)	92.46(3)	91.54(3)/92.31(5)	93.409(15)	89.11(4)
Cl-Pt-N	93.61(7)	91.69(9)	92.60(8)/92.5(1)	91.79(4)	98.5(1)
N-Pt-C	80.8(1)	81.0(1)	80.4(1)/80.3(2)	78.65(6)	80.3(2)
C-Pt-P	103.51(9)	94.8(1)	95.38(9)/95.2(2)	96.12(5)	96.5(1)

Table 23. Selected bond lengths (Å) and angles (°) for complexes 13(Im), [Pt(ppy)(Im)₂]Cl, and 24(Im).

	13(Im)	[Pt(ppy)(Im) ₂]Cl	24(Im)
Bond lengths, Å			
Pt-N1	2.096(2)	2.013(2)	2.114(3)
Pt-C	2.013(3)	1.996(3)	1.959(5)
Pt-N2	2.101(2)	2.086(3)	2.070(5)
Pt-N3	-	2.040(2)	-
Pt-P	2.2377(9)	-	2.233(1)
Angles, °			
N2-Pt-N4	-	87.73(9)	-
N2-Pt-P	92.36(7)	-	94.4(1)
N2-Pt-N1	91.3(1)	96.8(1)	91.6(2)
N1-Pt-C	80.5(1)	81.4(1)	78.7(2)
C-Pt-N4	-	93.86(9)	-
C-Pt-P	95.9(1)	-	95.2(1)

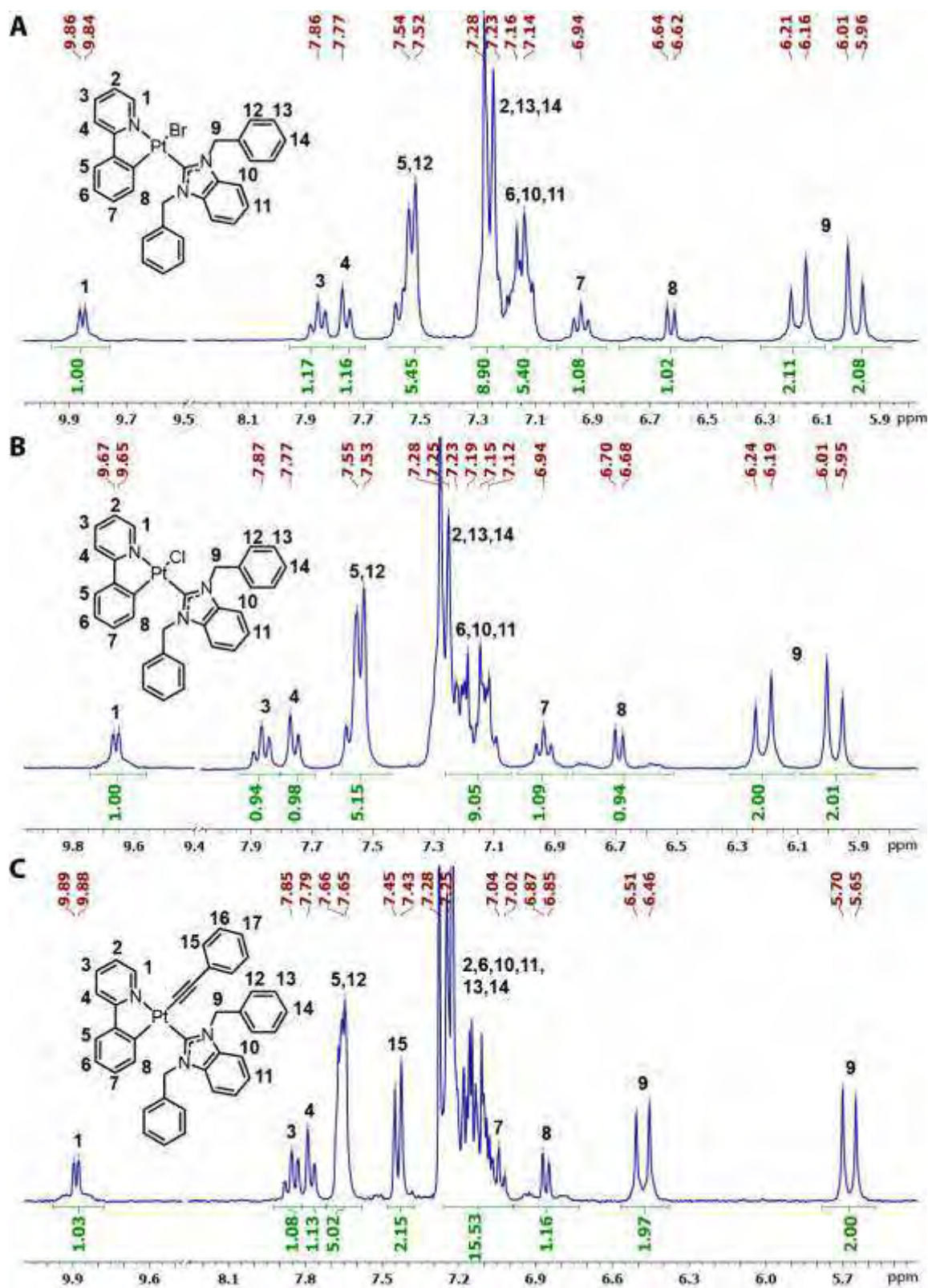


Figure 79. ^1H NMR spectra (aromatic region) of complexes 1 (A), 2 (B), and 3 (C), CDCl_3 , 298 K.

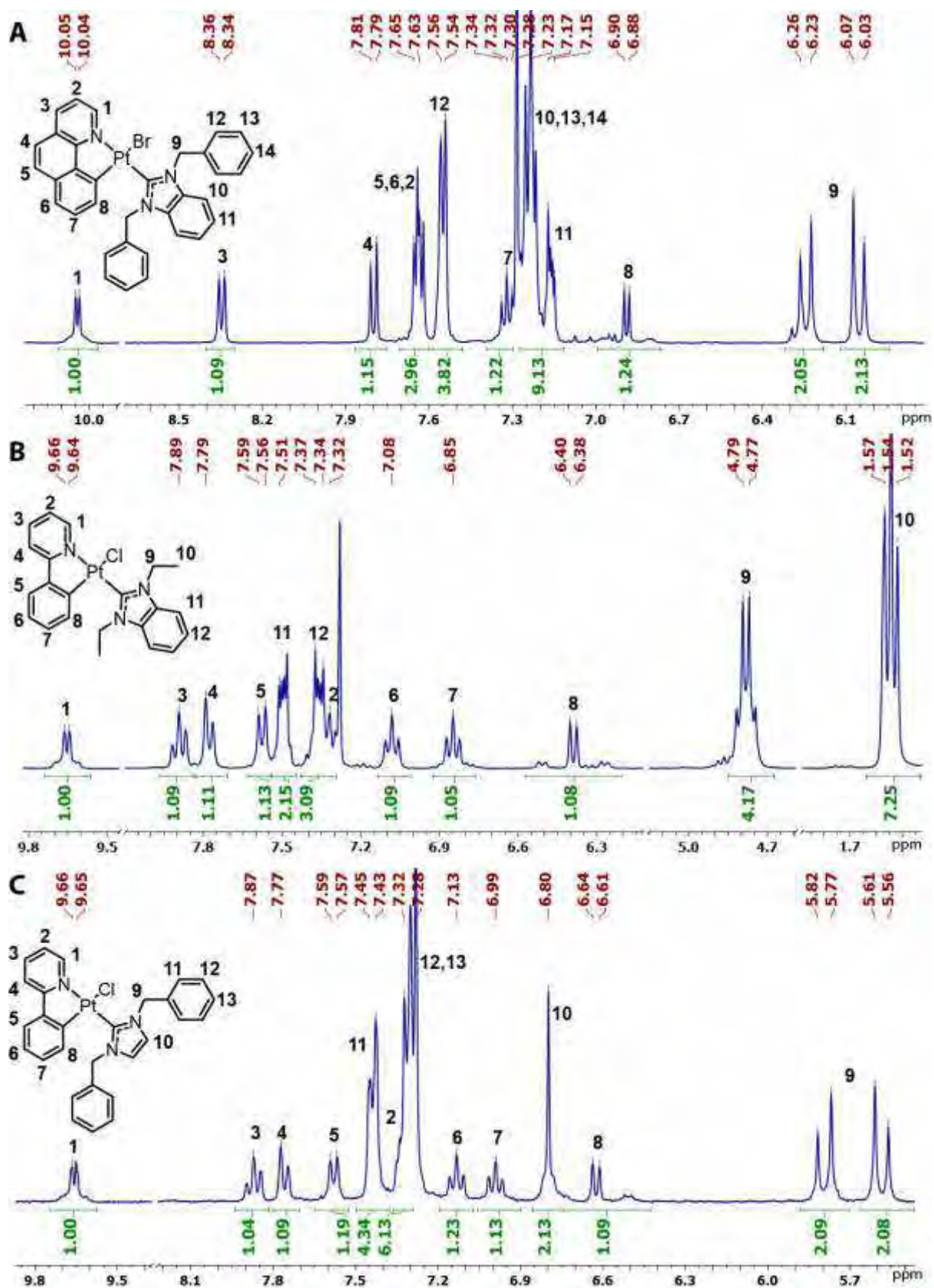


Figure 80. ^1H NMR spectra of complexes 3 (A), 4 (B), and 5 (C), CDCl_3 , 298 K.

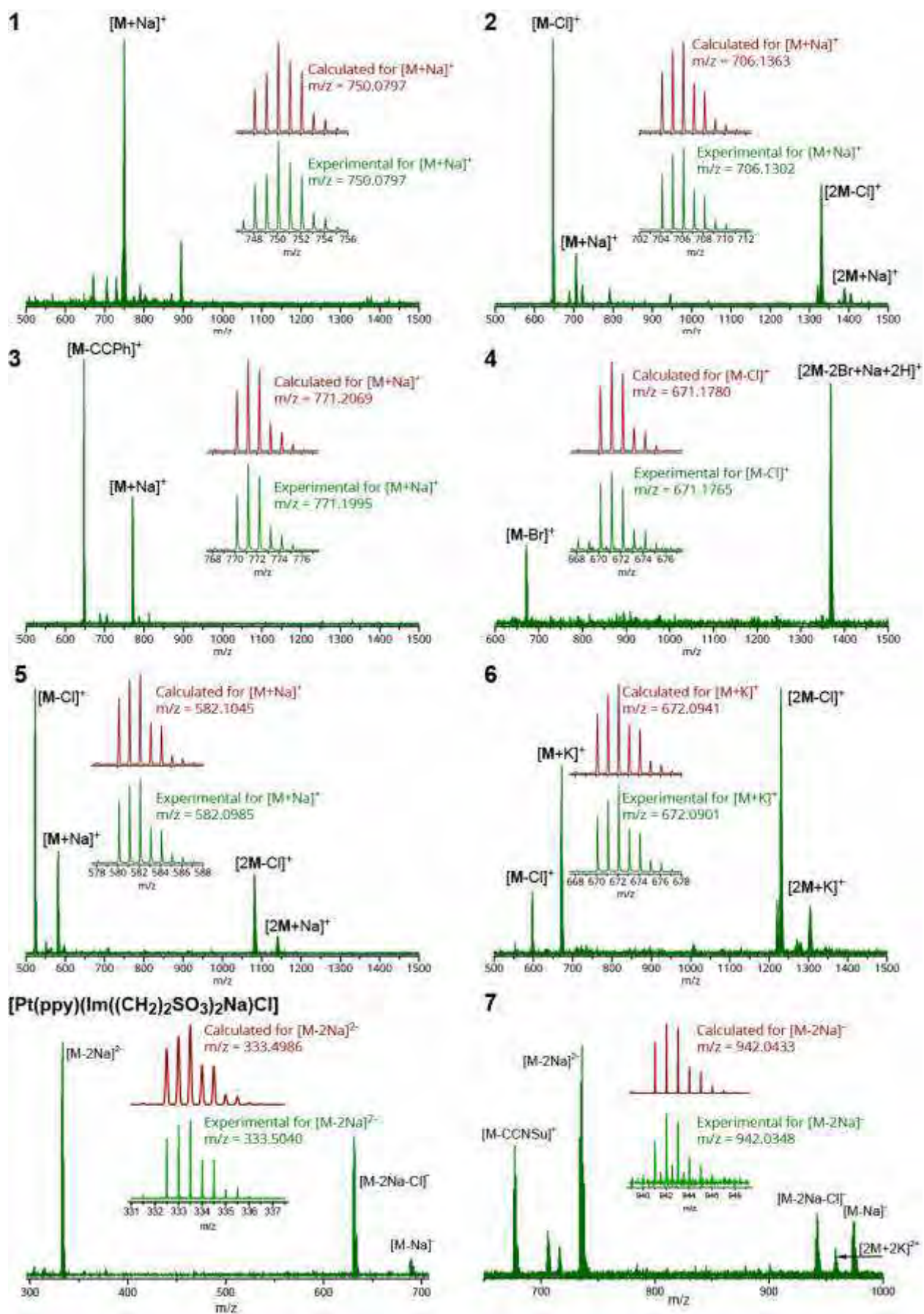


Figure 81. ESI MS spectra of complexes 1-7 and $[Pt(ppy)(Im((CH_2)_2SO_3)_2Na)Cl]$.

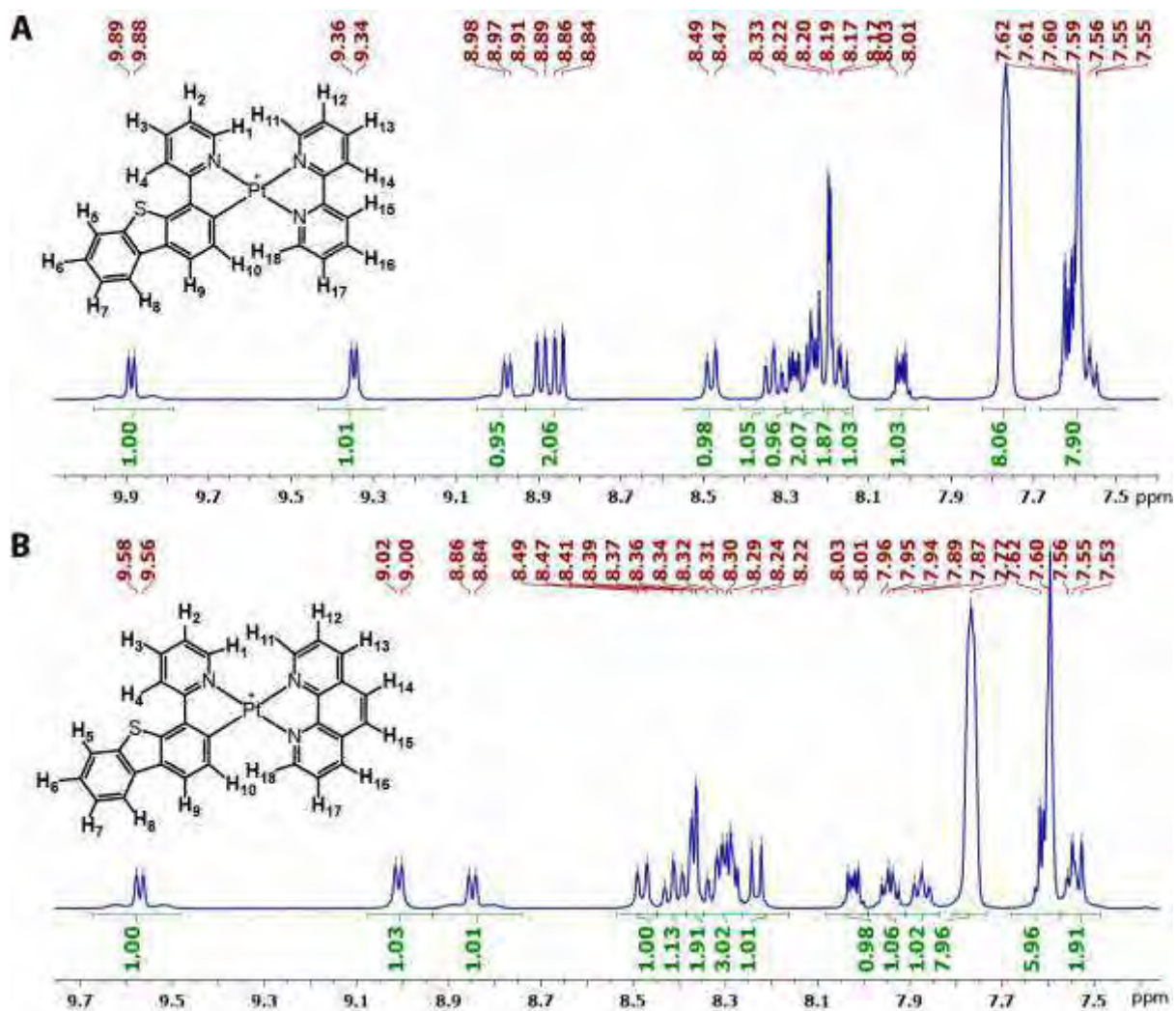


Figure 82. ^1H NMR spectra of complexes 8 (A), 9 (B), CD_2Cl_2 , 298 K.

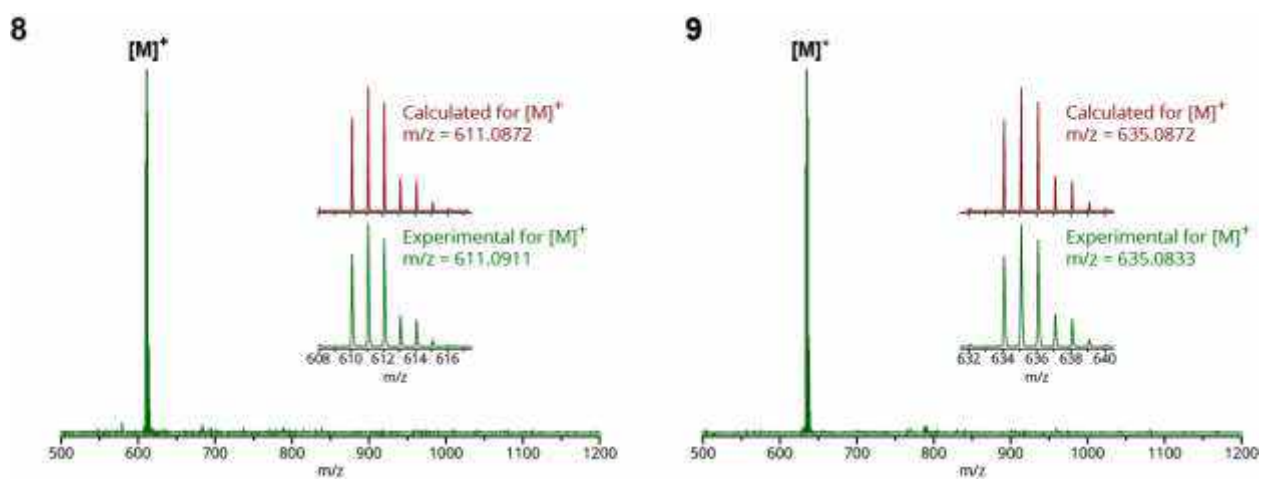


Figure 83. ESI^+ MS spectra of complexes 8 and 9.

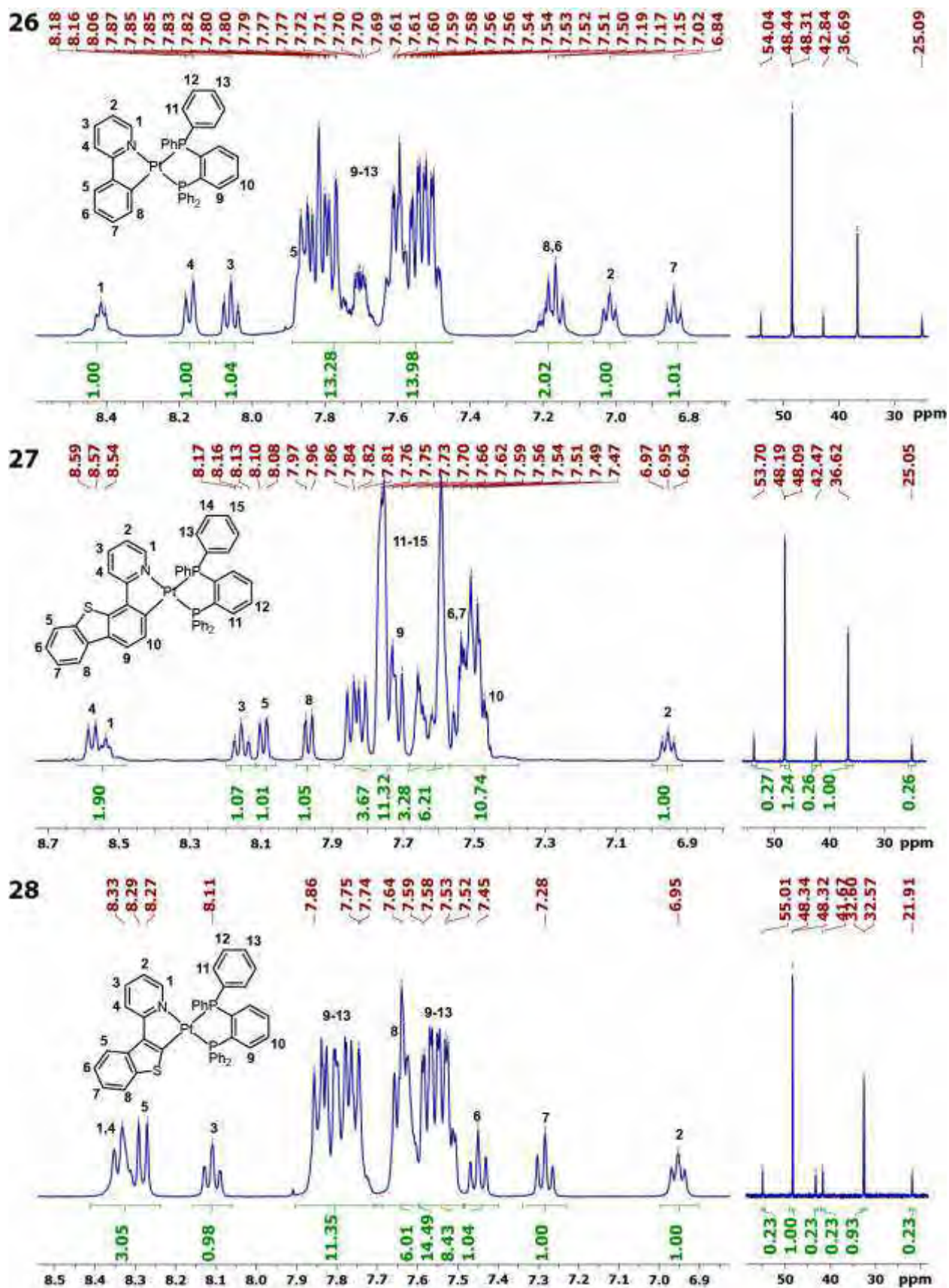


Figure 84. ^1H (left) and ^{31}P (right) NMR spectra of complexes 26-28 in CDCl_3 , RT.

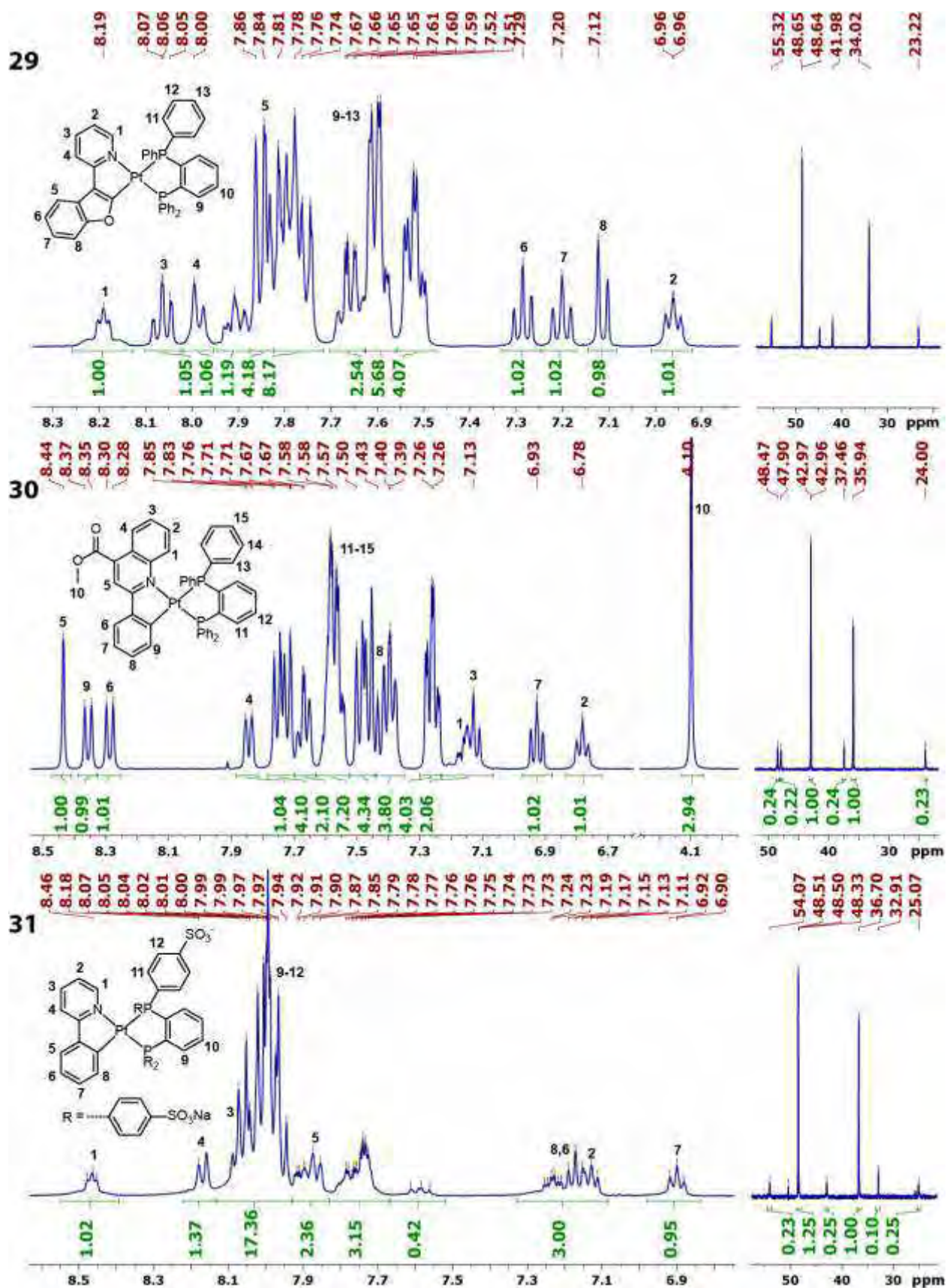


Figure 85. ^1H (left) and ^{31}P (right) NMR spectra of complexes 29 and 30 in CDCl_3 , and 31 in CD_3OD , RT.

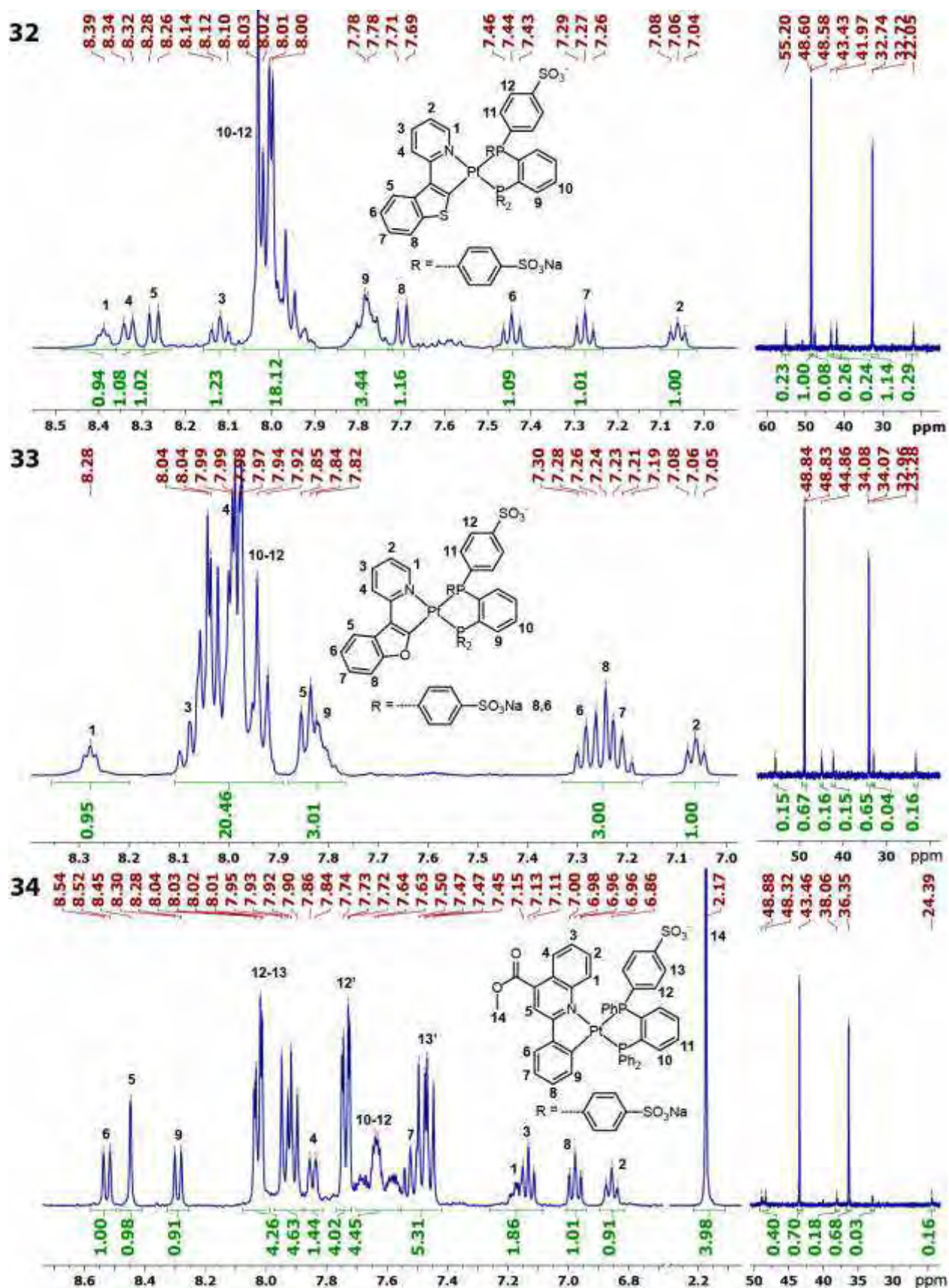


Figure 86. ¹H (left) and ³¹P (right) NMR spectra of complexes 32-34 in CD₃OD, RT.

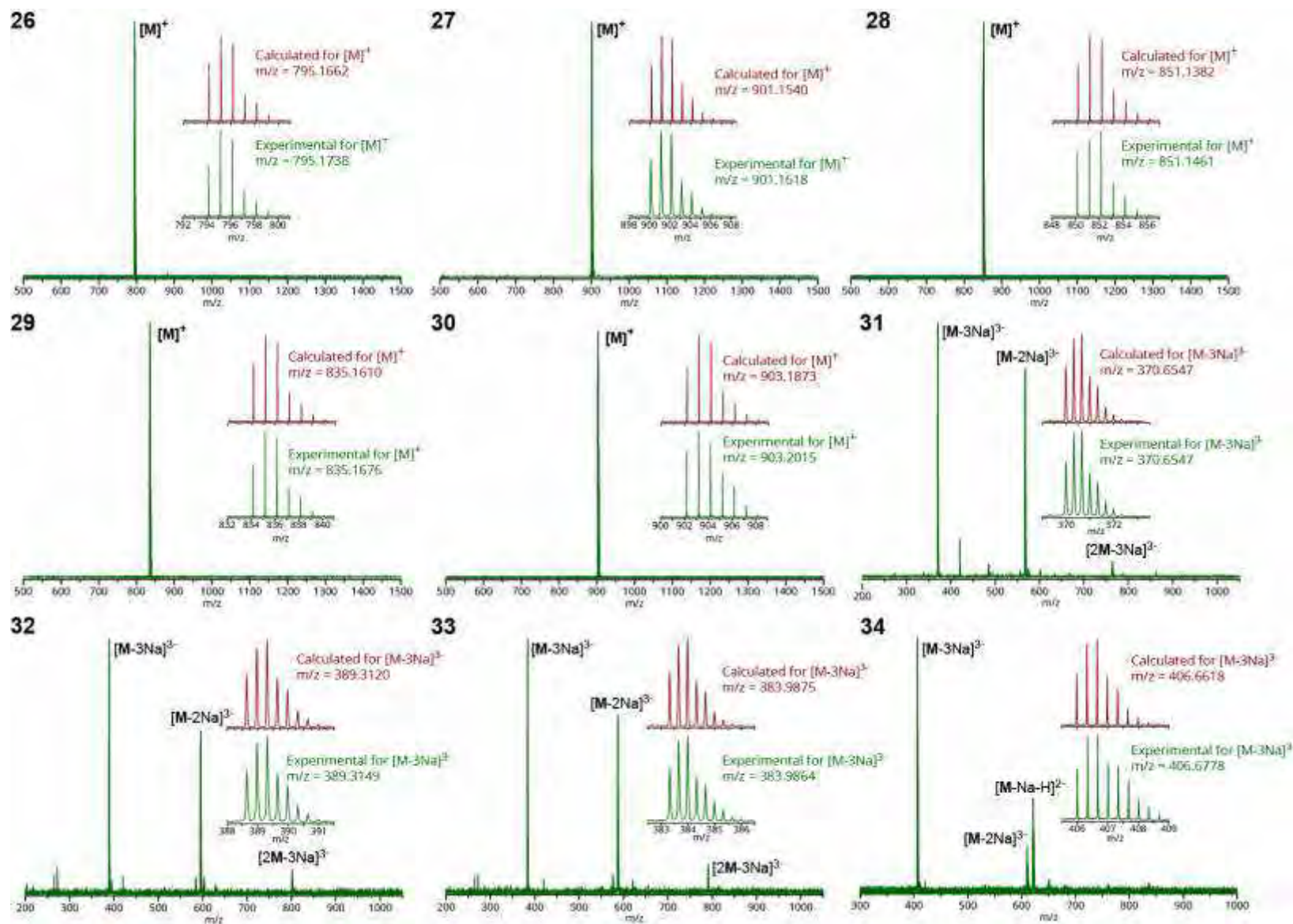


Figure 87. ESI mass-spectra of 26-34.

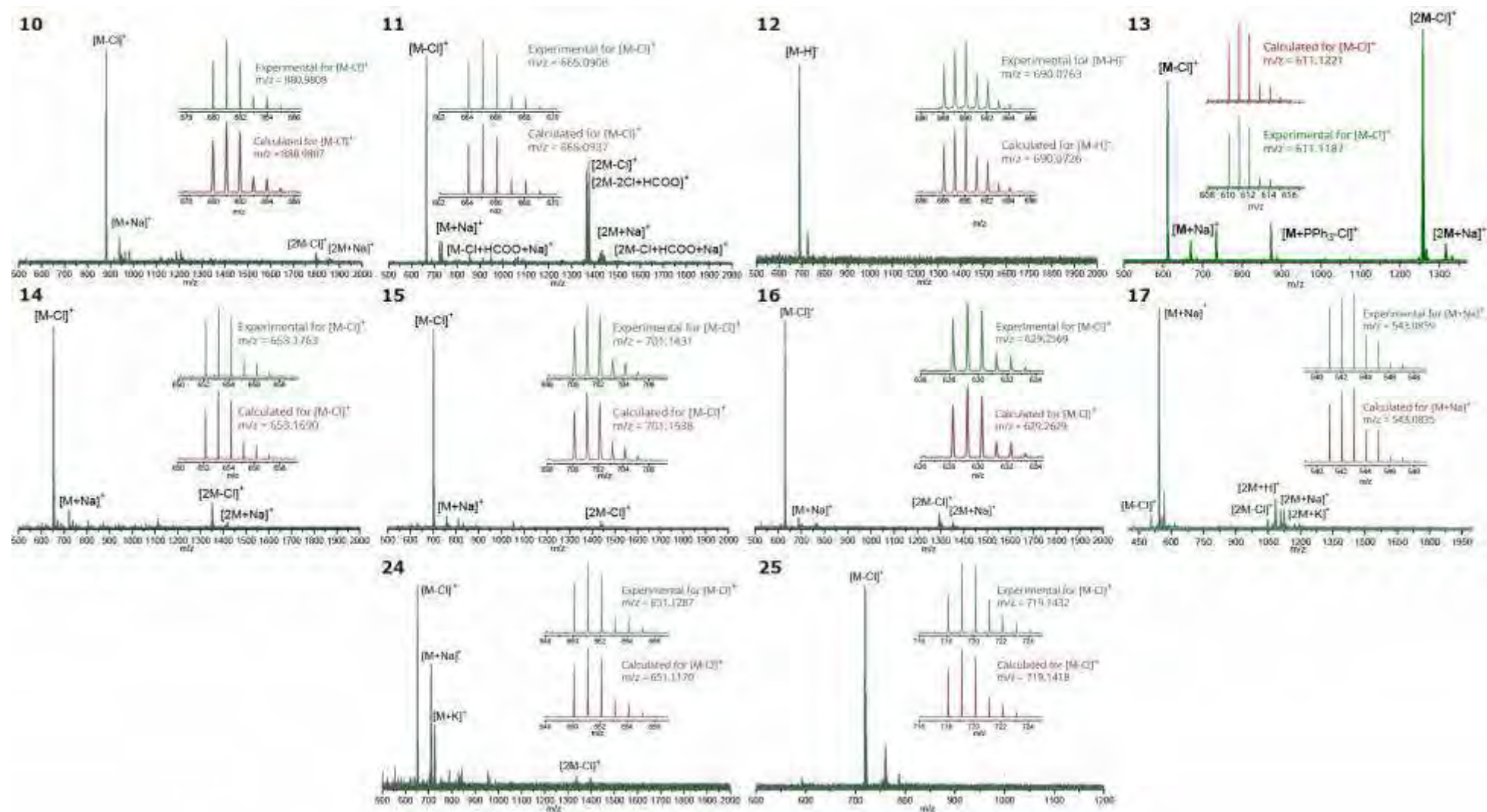


Figure 88. ESI mass-spectra of 10-17, 24, and 25.

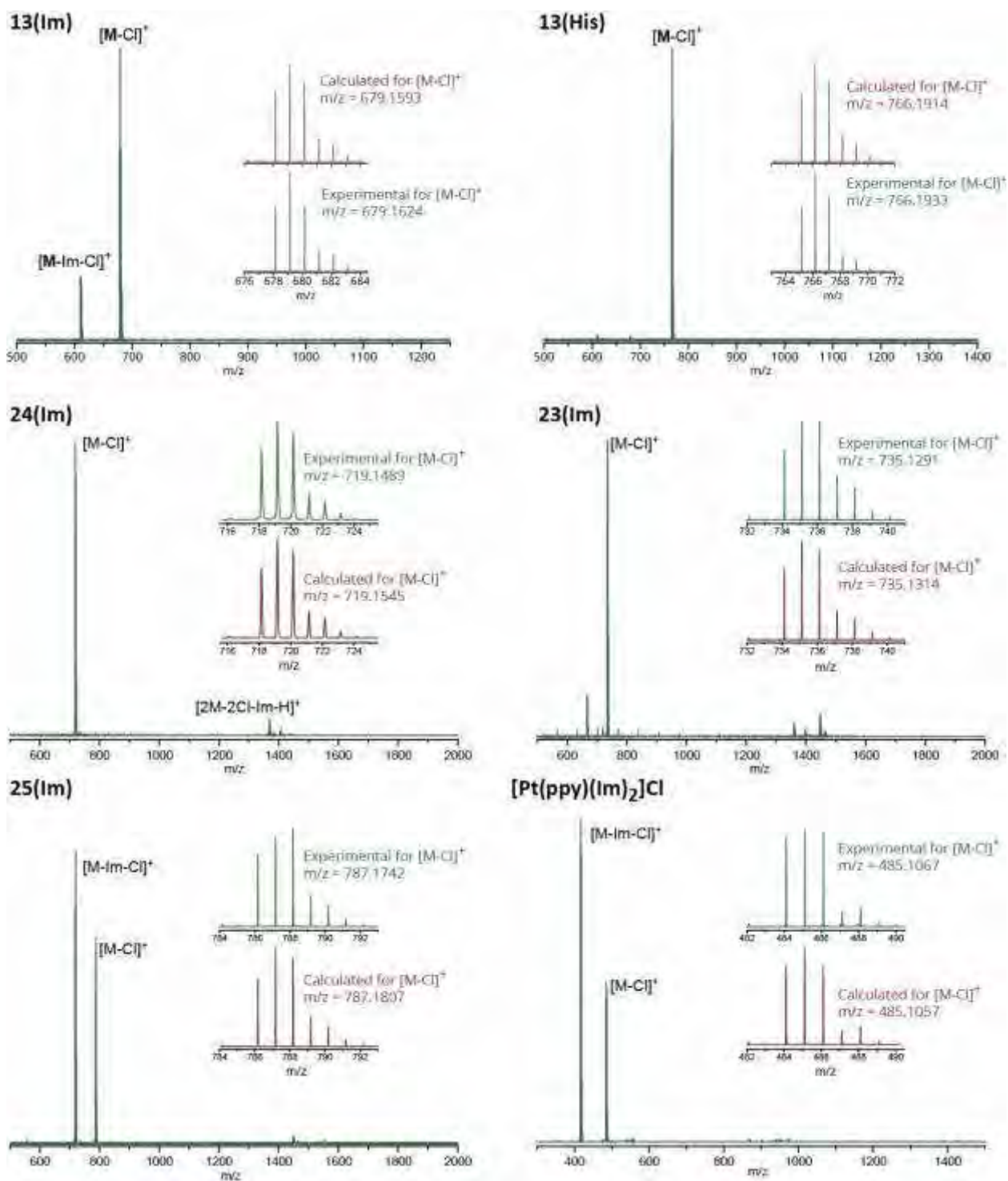
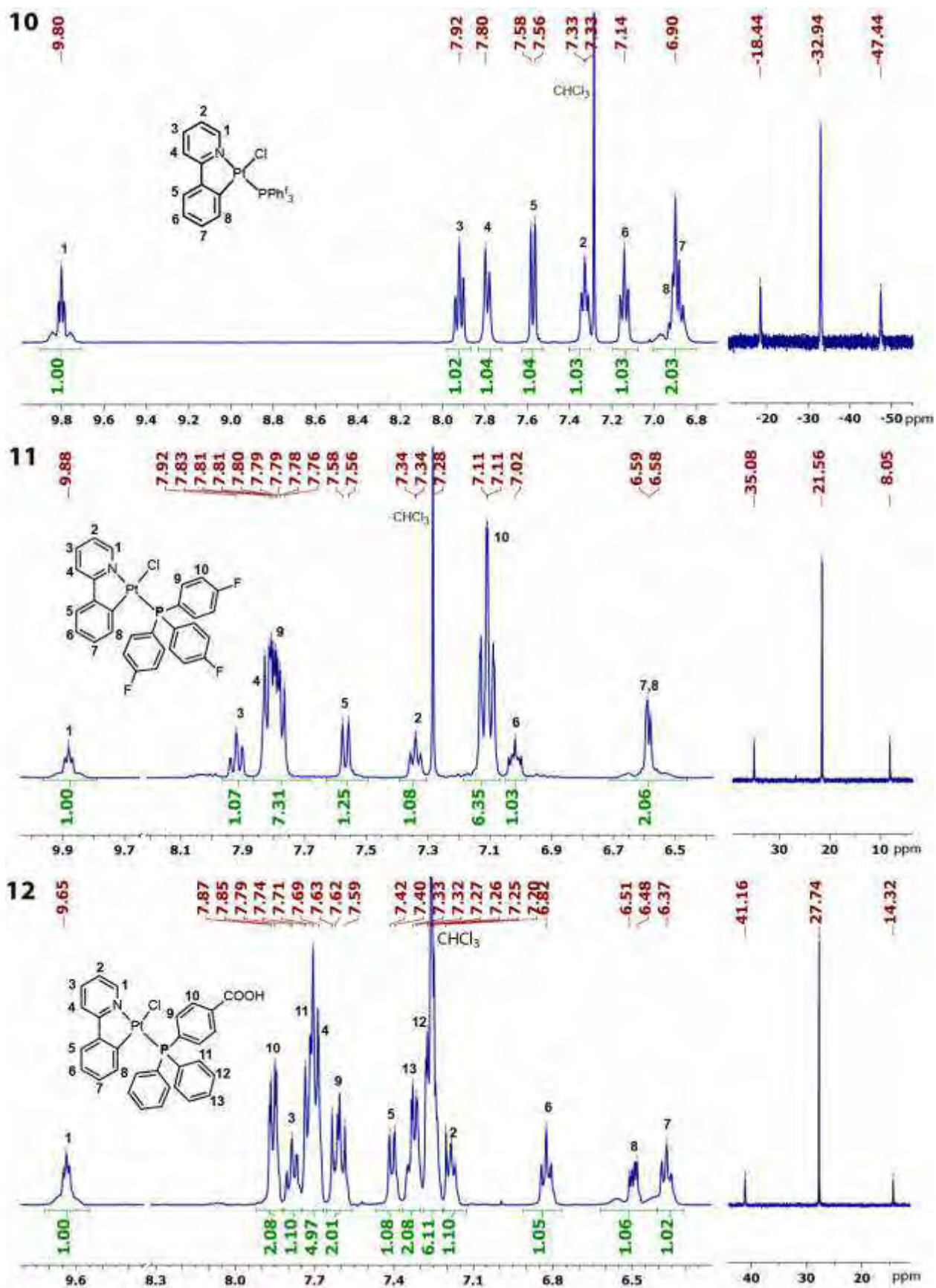


Figure 89. ESI⁺ mass-spectra of 13(Im), 13(His), 24(Im), 23(Im), 25(Im), and [Pt(ppy)(Im)₂]Cl.



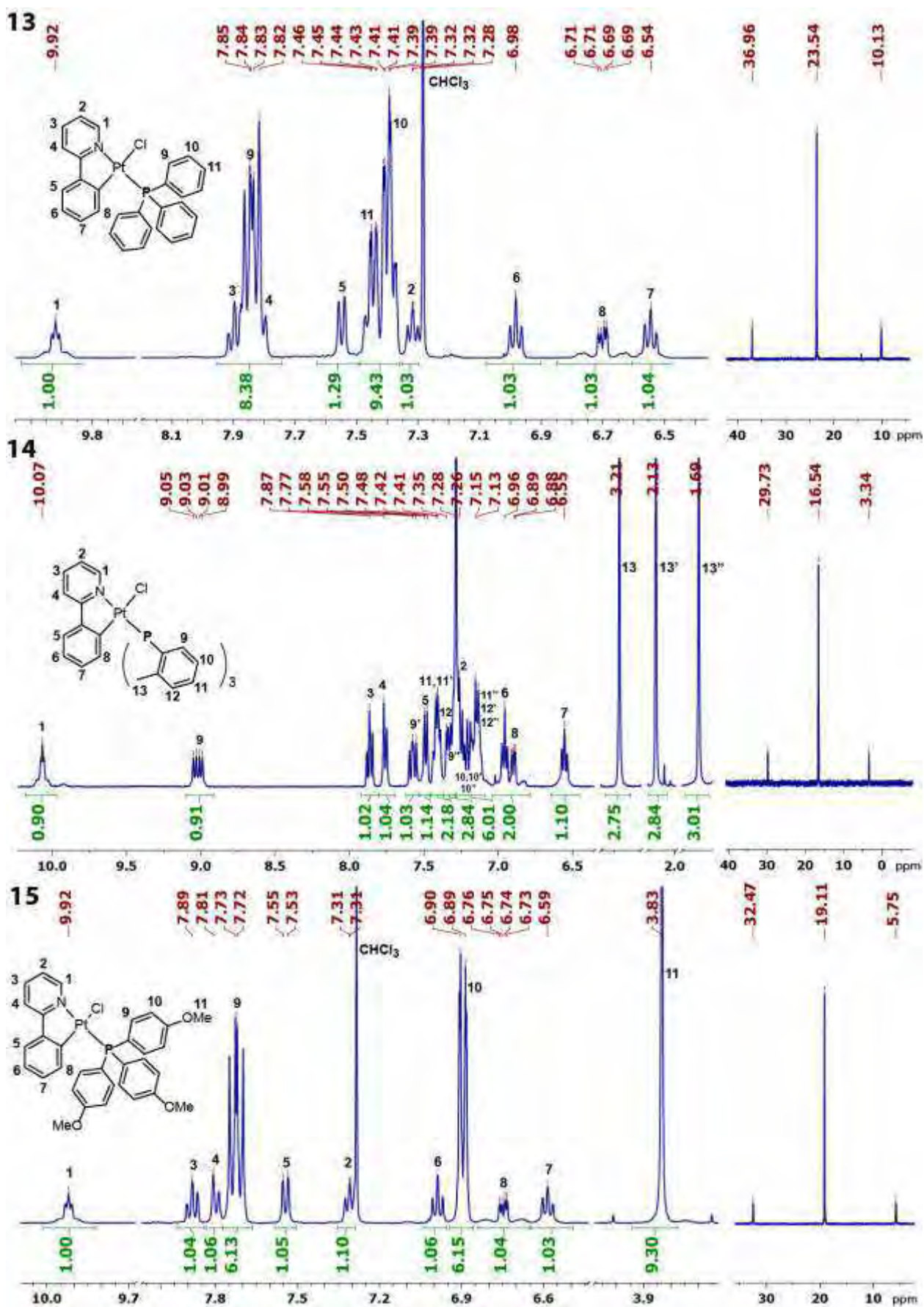


Figure 91. ^1H (left) and ^{31}P (right) NMR spectra of complexes 13-15 in CDCl_3 , RT.

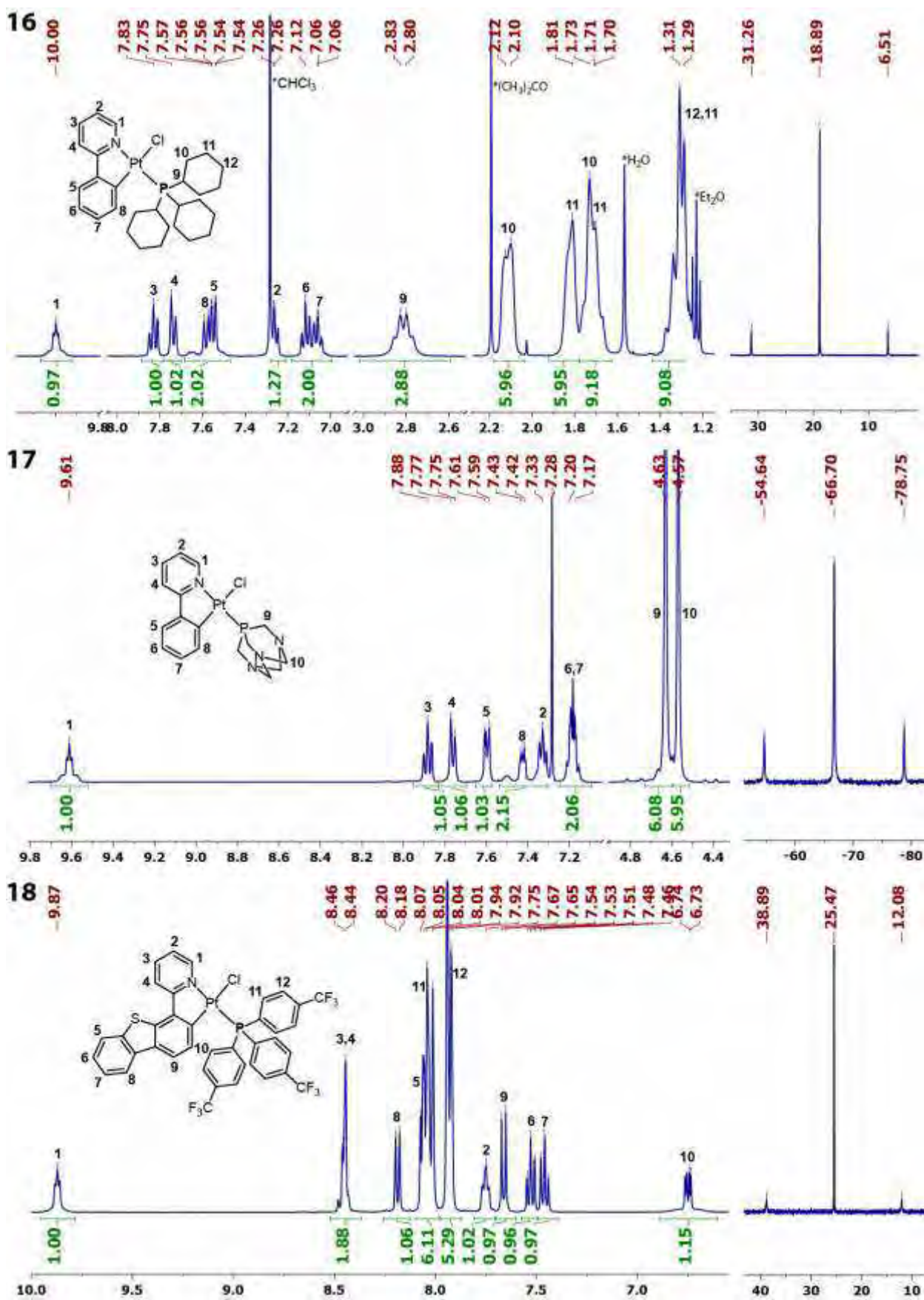


Figure 92. ^1H (left) and ^{31}P (right) NMR spectra of complexes 16-18 in CDCl_3 , RT.

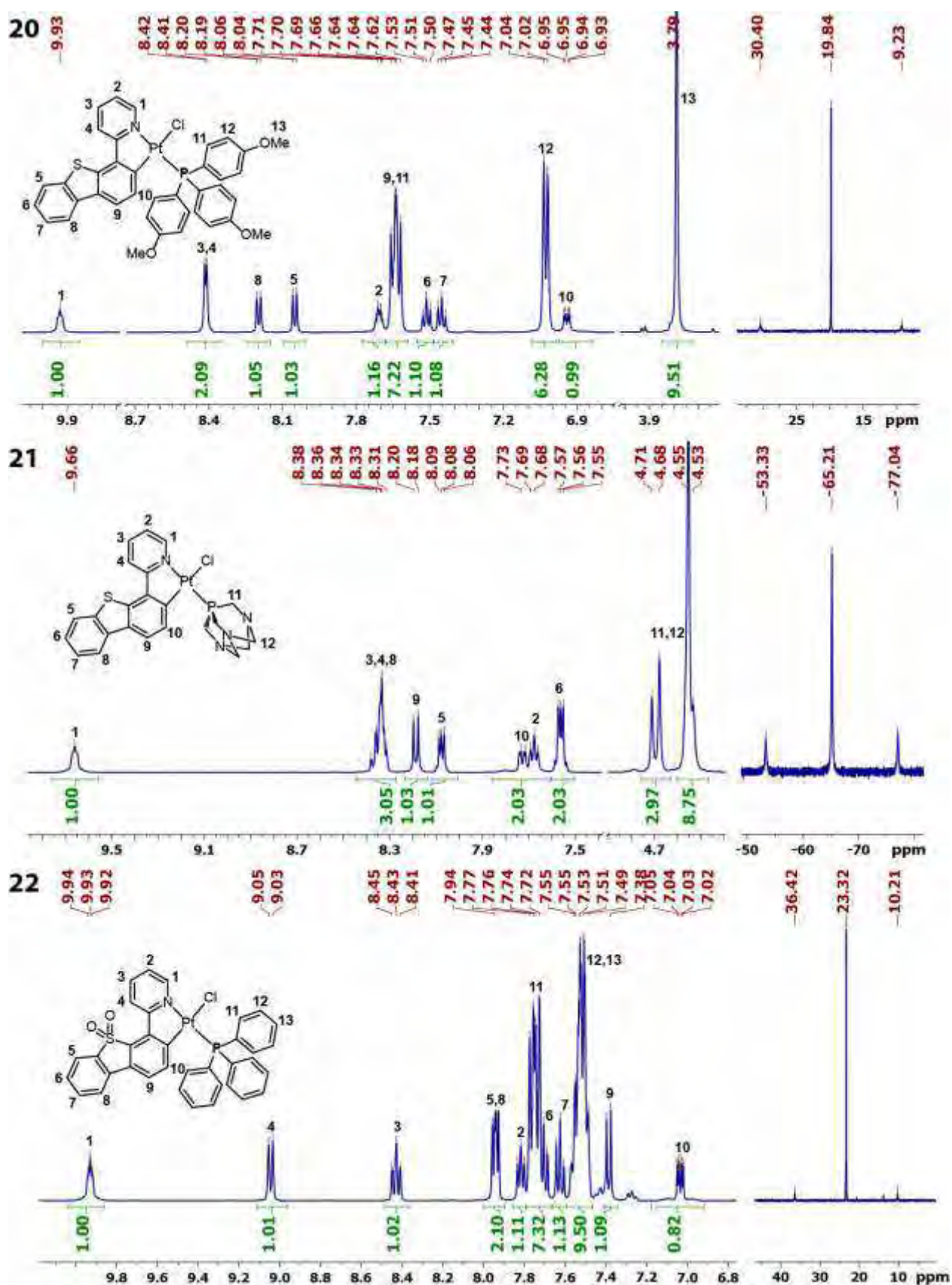


Figure 93. ¹H (left) and ³¹P (right) NMR spectra of complexes 20-21 in CDCl₃, RT.

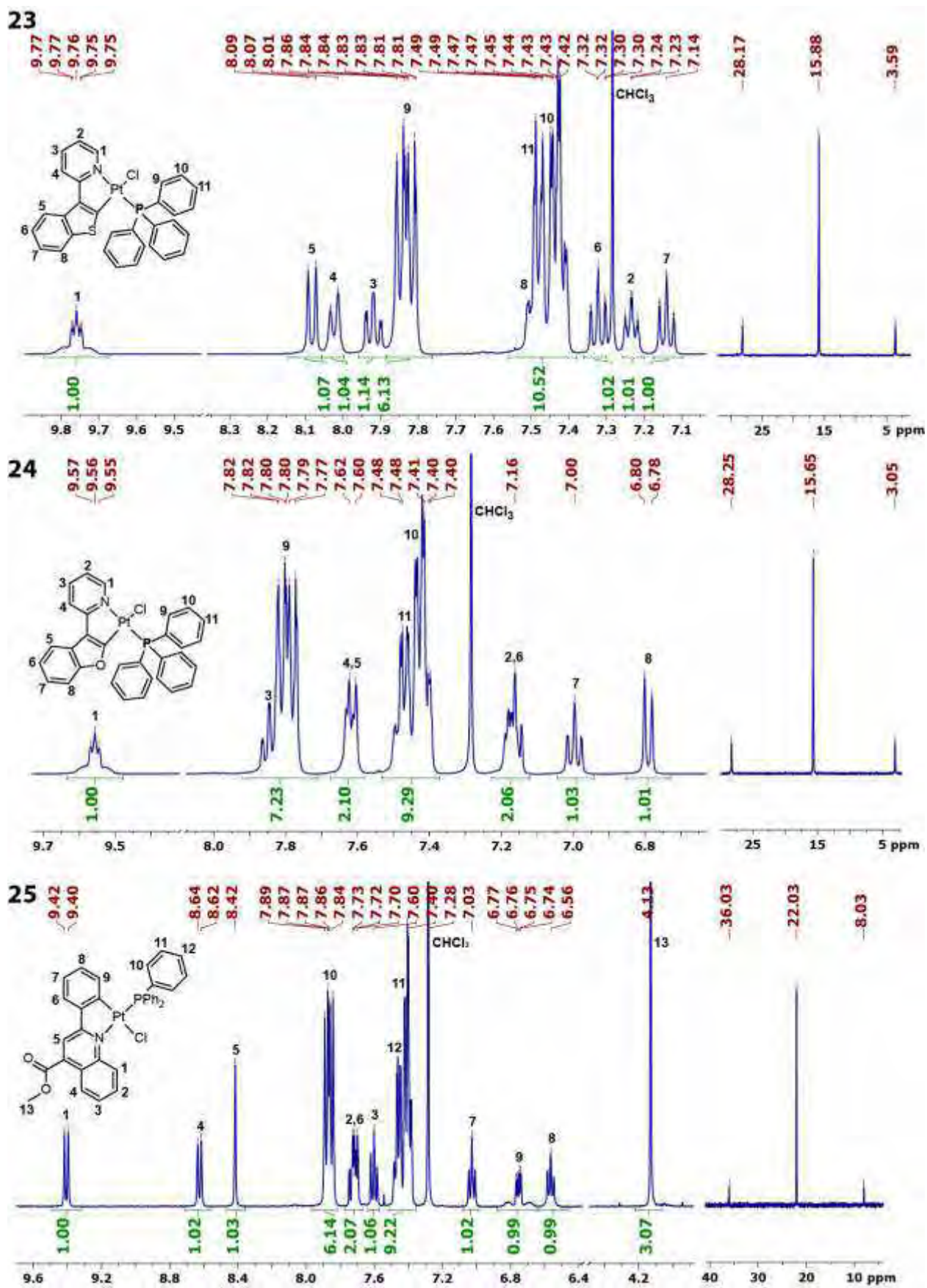


Figure 94. ^1H (left) and ^{31}P (right) NMR spectra of complexes 23-25 in CDCl_3 , RT.

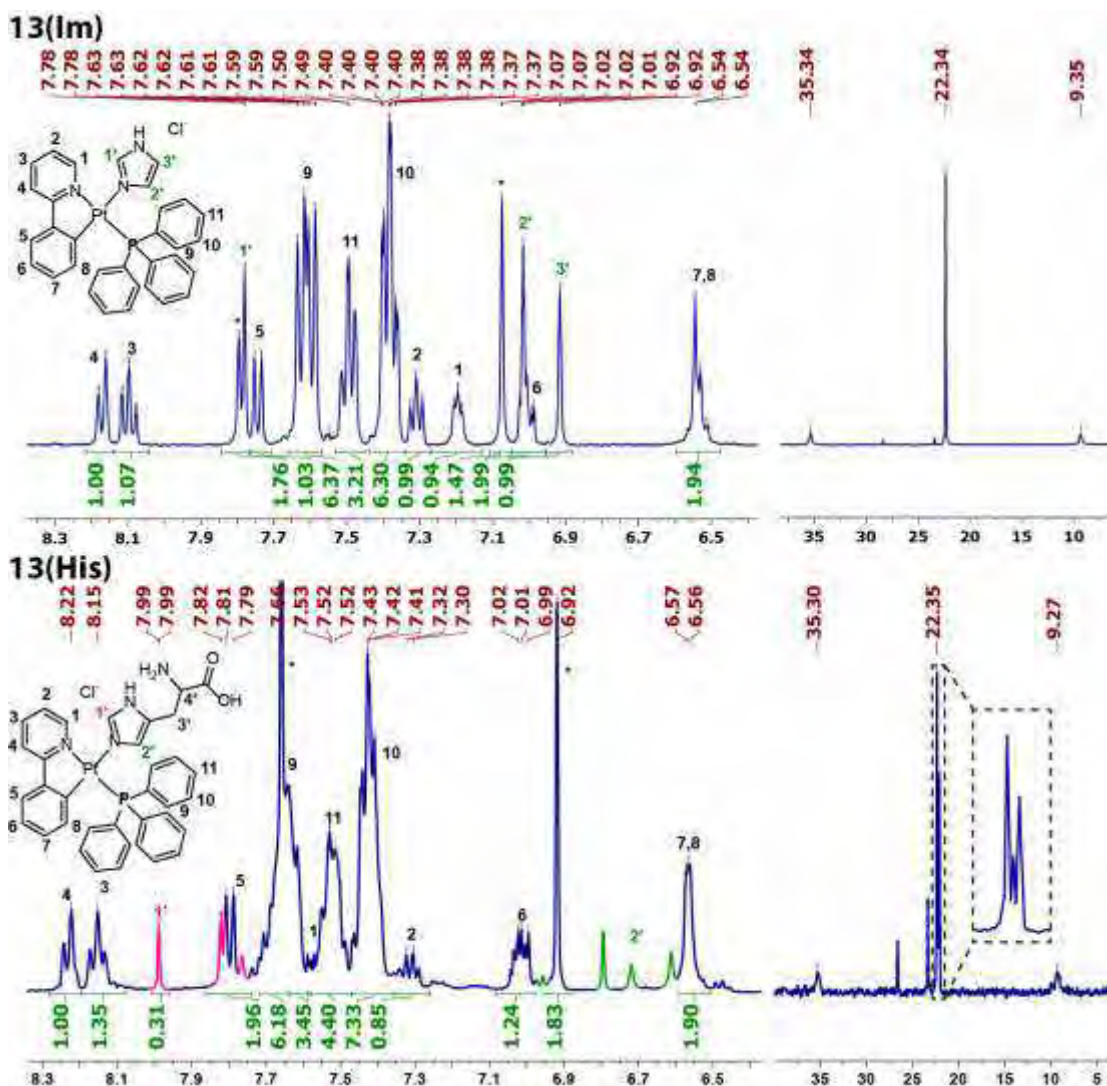


Figure 95. ^1H (left, aromatic range) and ^{31}P (right) NMR spectra of complexes **13(Im)** (DMSO- d_6 , 298 K) and **13(His)** (mixture of **13** and histidine at 1:4 ratio; DMSO- d_6 : D_2O 1:10 mixture, 298 K).

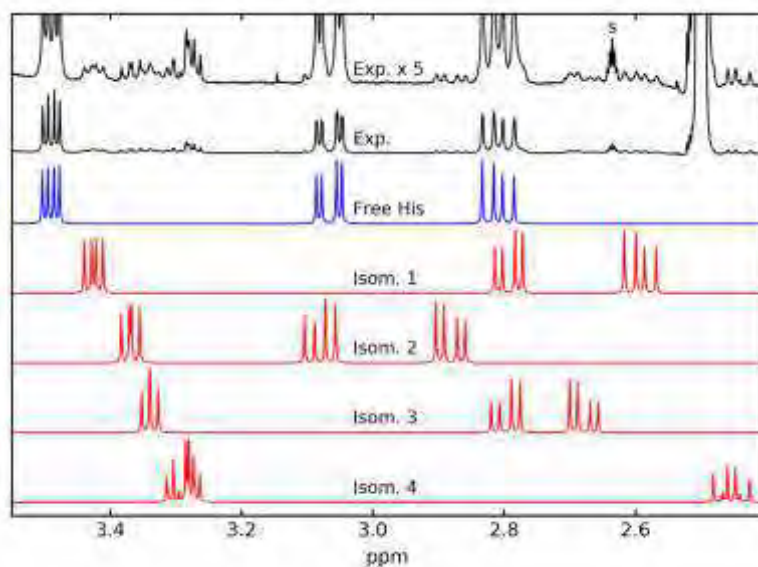


Figure 96. 500 MHz ^1H experimental and simulated spectra of histidine CH_2CH moiety of **13(His)**. Black traces: experimental spectra, normal and five times enlarged. Signal at 2.5 ppm - DMSO. s - low field ^{13}C satellites of the solvent signal. Blue trace: simulated spectrum of free histidine. Red traces: simulated spectra of bound histidine of four isomers of **13(His)**.

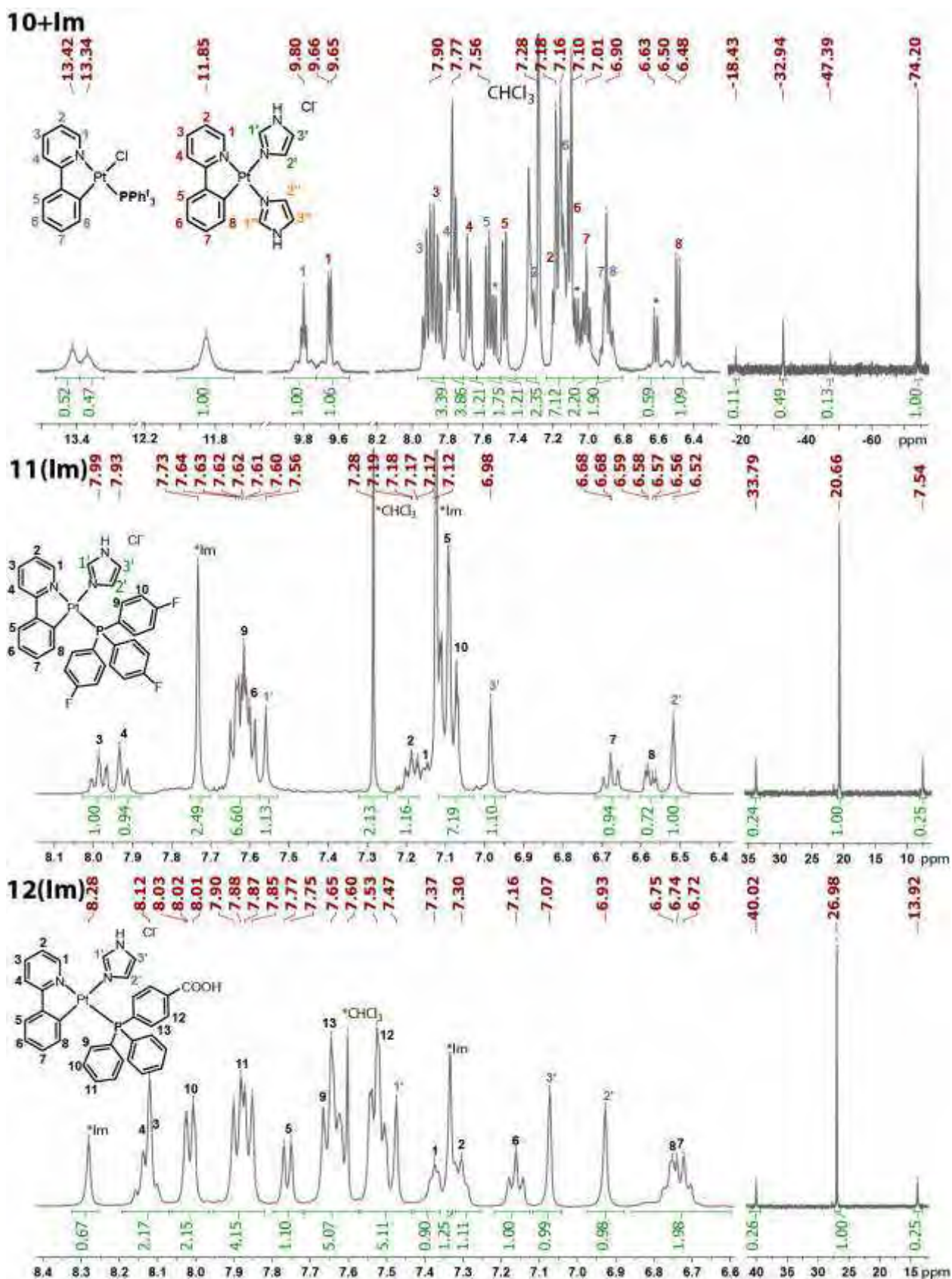


Figure 97. ¹H (left) and ³¹P (right) NMR spectra of reaction mixture of 10 with imidazole and 11(Im) in CDCl₃, and spectra of 12(Im) in CDCl₃/CD₃OD=5/1, 298 K.

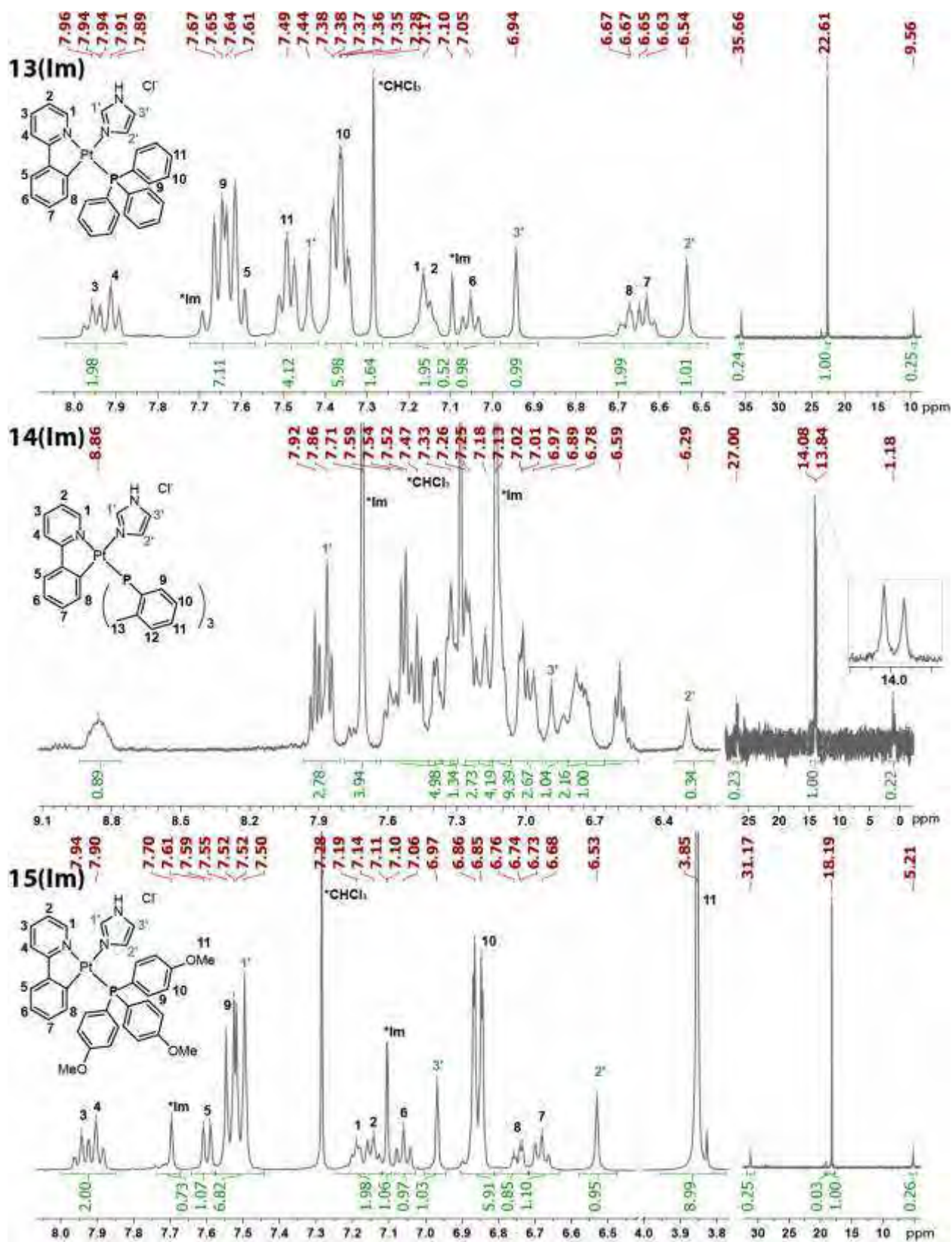


Figure 98. ^1H (left) and ^{31}P (right) NMR spectra of complexes 13(Im)-15(Im) in CDCl_3 , 298 K.

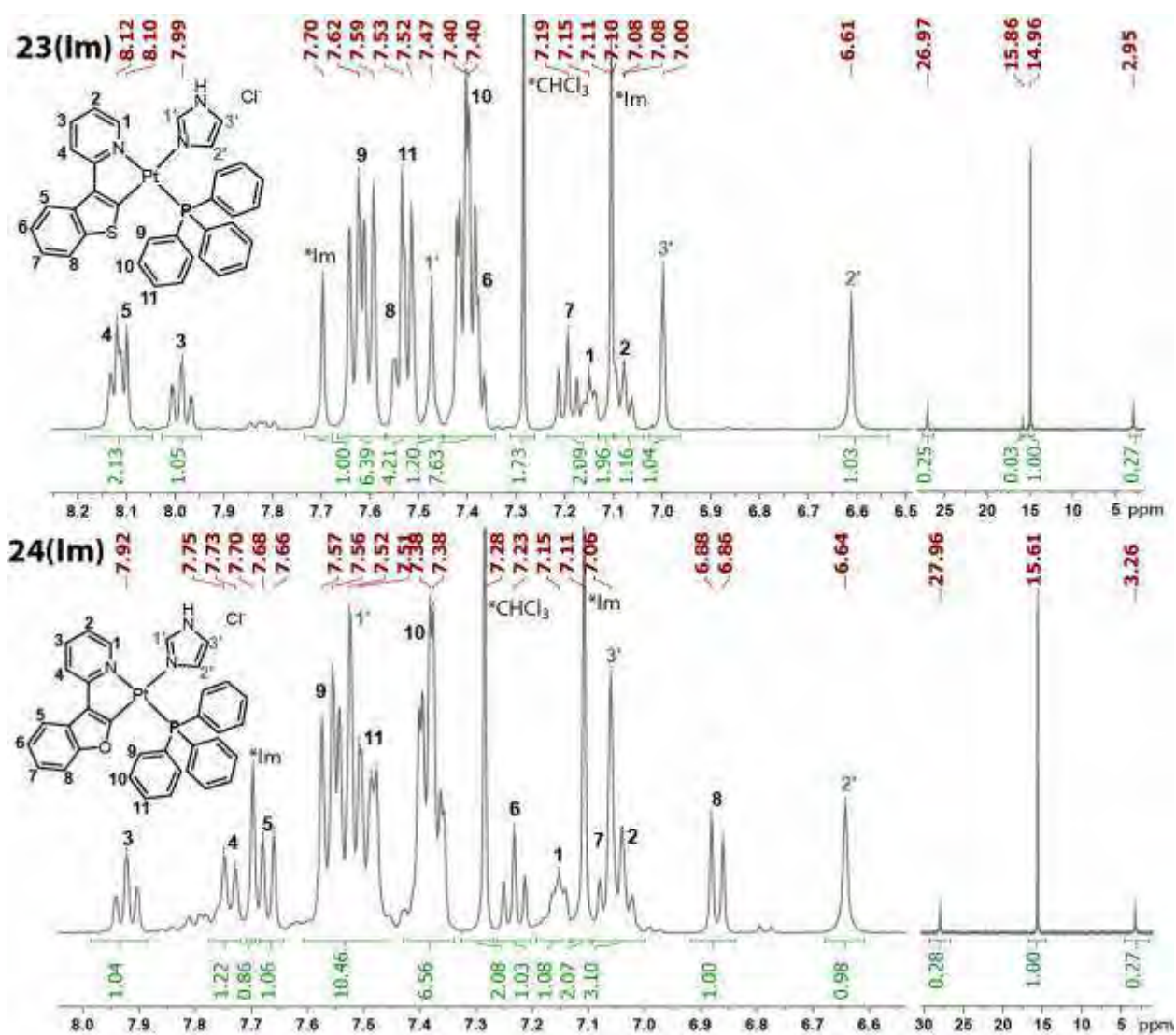


Figure 99. ^1H (left) and ^{31}P (right) NMR spectra of complexes 23(Im) and 23(Im) in CDCl_3 , 298 K.

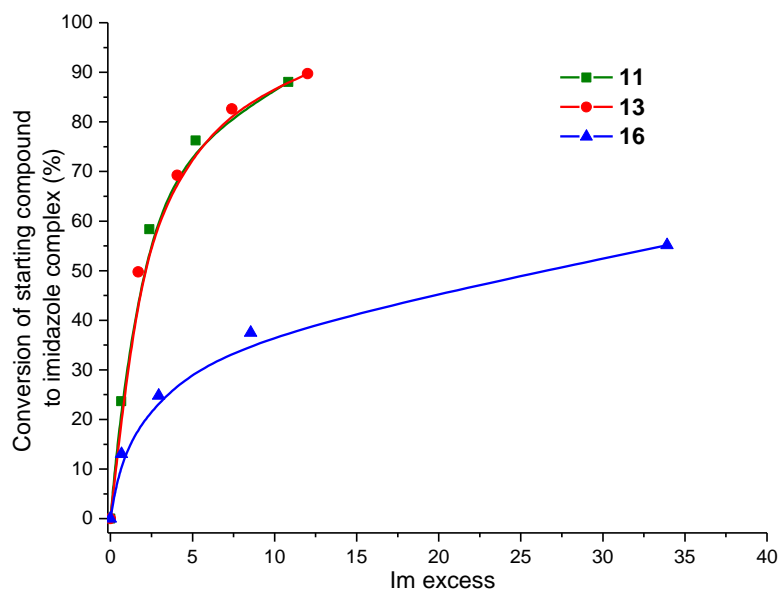


Figure 100. Conversion of $[(N^{\wedge}C)\text{PtPR}_3\text{Cl}]$ complexes after the addition of an imidazole excess. Experiments were carried out in an NMR tube with DMSO-d_6 as solvent. C (complex) = 3 mM.

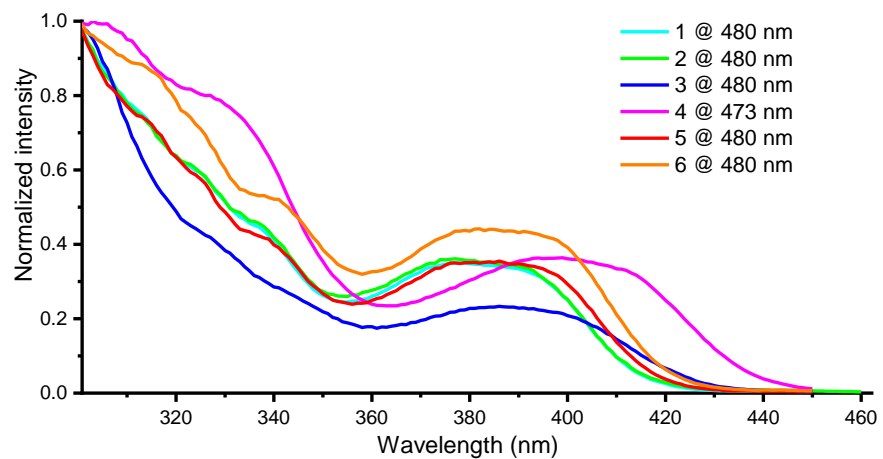


Figure 101. Excitation spectra of the complexes 1-6, CH₂Cl₂, RT.

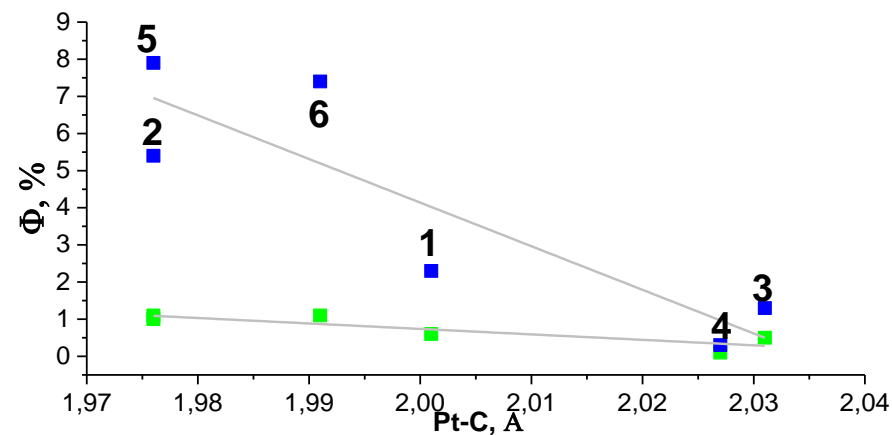


Figure 102. Dependence of the quantum yield in a degassed (blue) and aerated (green) solution on the length of the Pt-C bond of complexes 1-6.

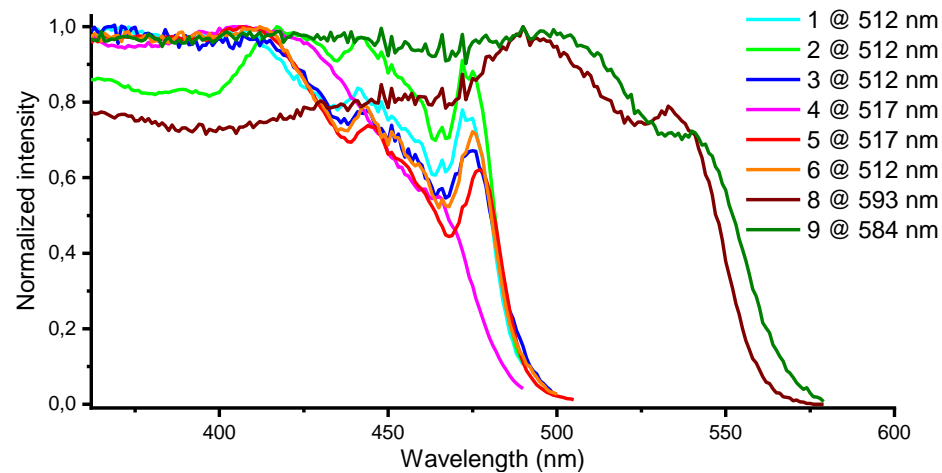


Figure 103. Excitation spectra of complexes 1-9 in the solid state.

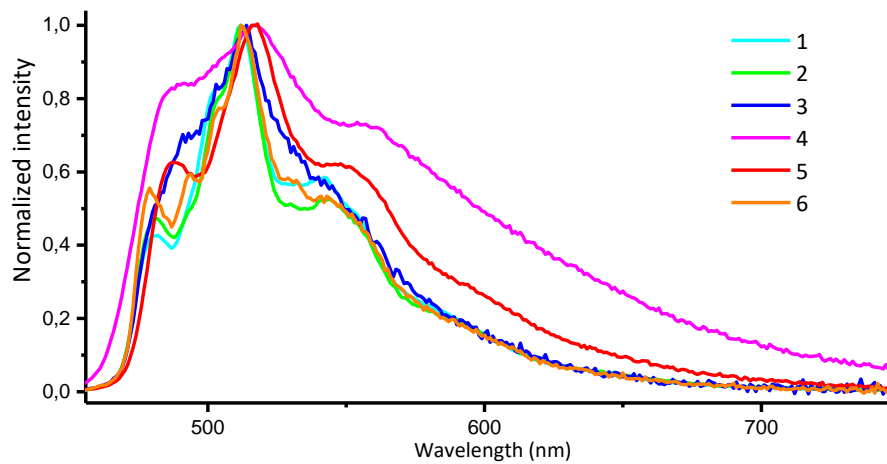


Figure 104. Emission spectra of complexes 1-6 in the solid state.

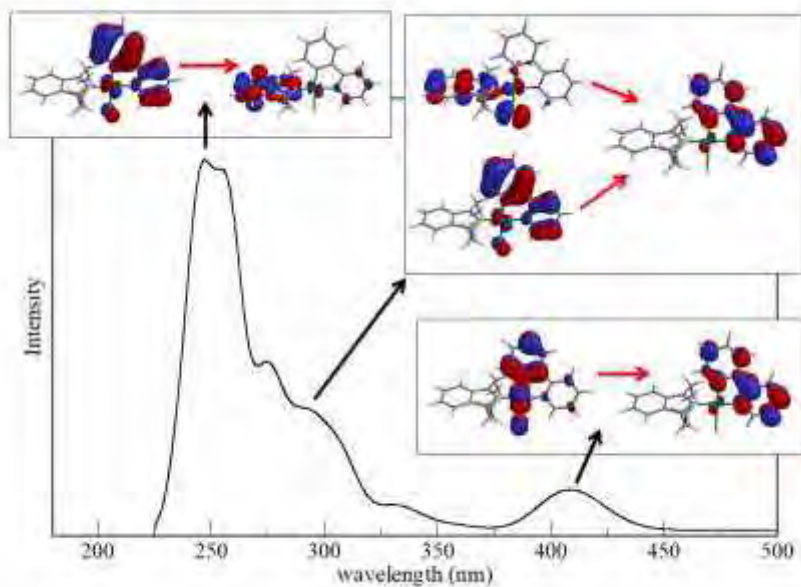


Figure 105. Computed TDDFT/SRSC absorption spectrum with orbitals illustrating the major transitions for complex 5.

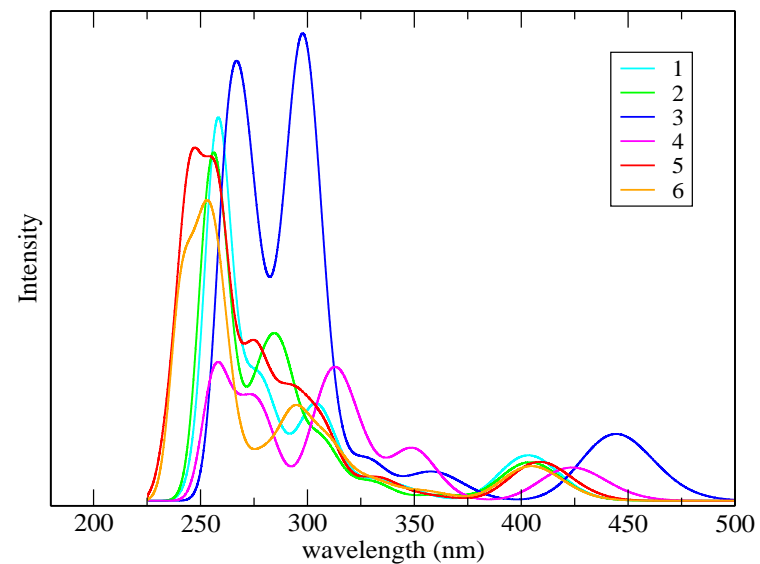


Figure 106. Computed TDDFT/SRSC absorption spectra for 1-6.

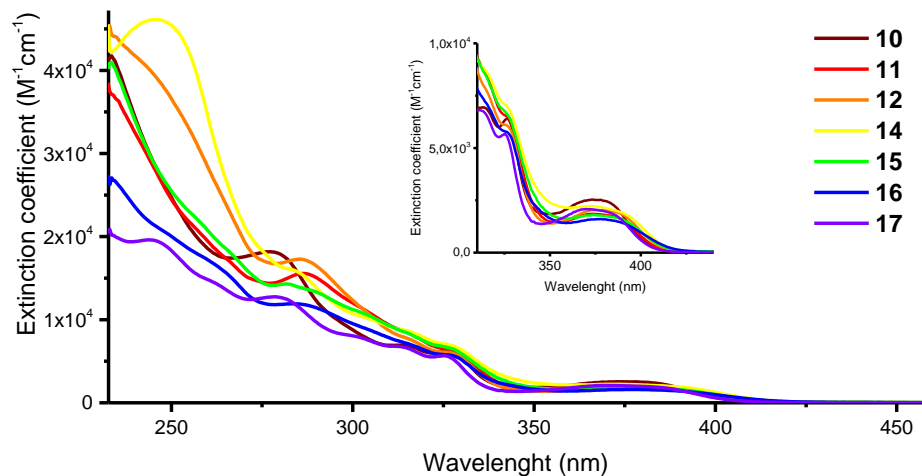


Figure 107. Absorption spectra of 10-12, 14-17 complexes in CH_2Cl_2 , RT.

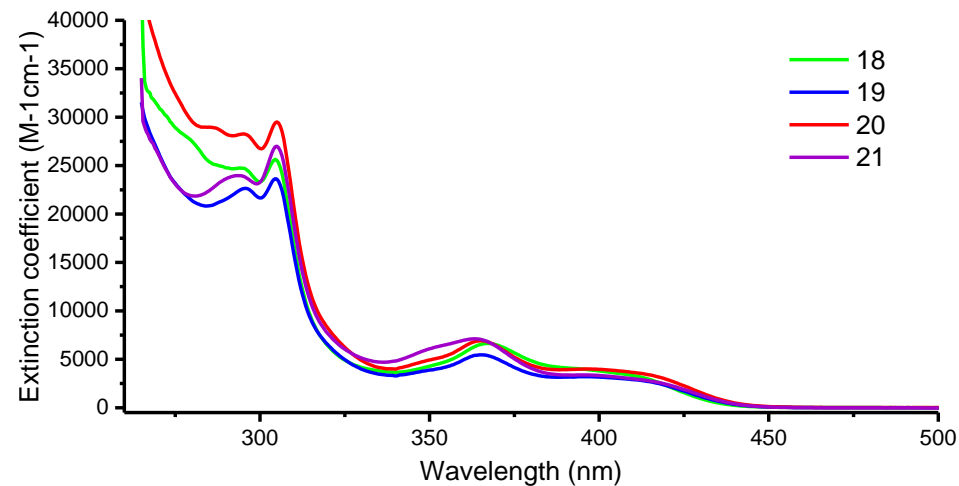


Figure 108. Absorption spectra of 18-21 in DMSO, RT.

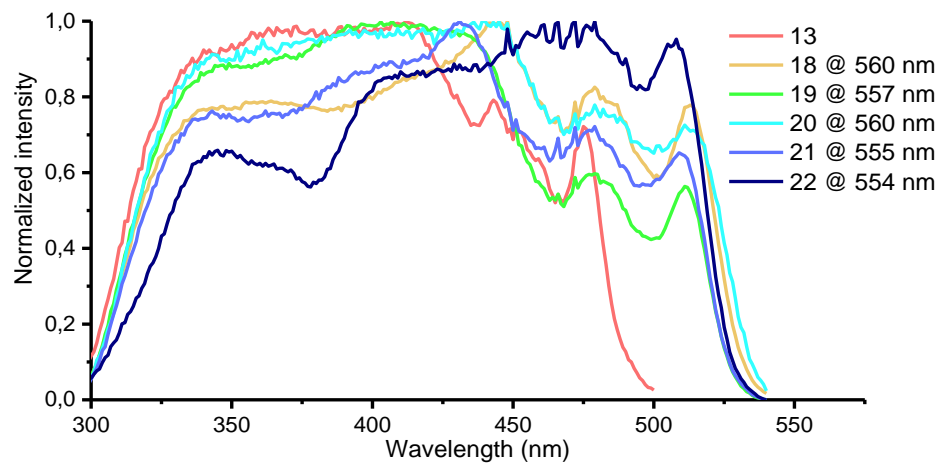


Figure 109. Excitation spectra of 13, 18-22 in the solid state, RT.

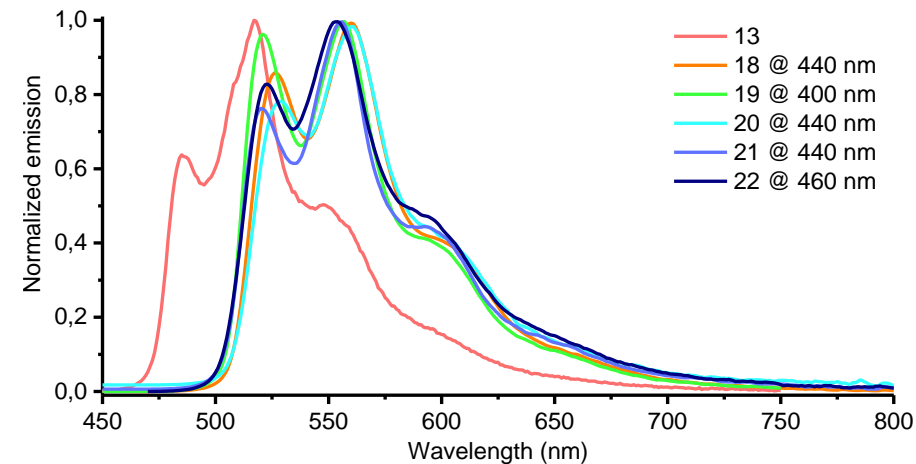


Figure 110. Emission spectra of 13, 18-22 in the solid state, RT.

Table 24. Photophysical properties of 10–25 and 13(Im) in solution (gray) and in solid (transparent), 298 K.

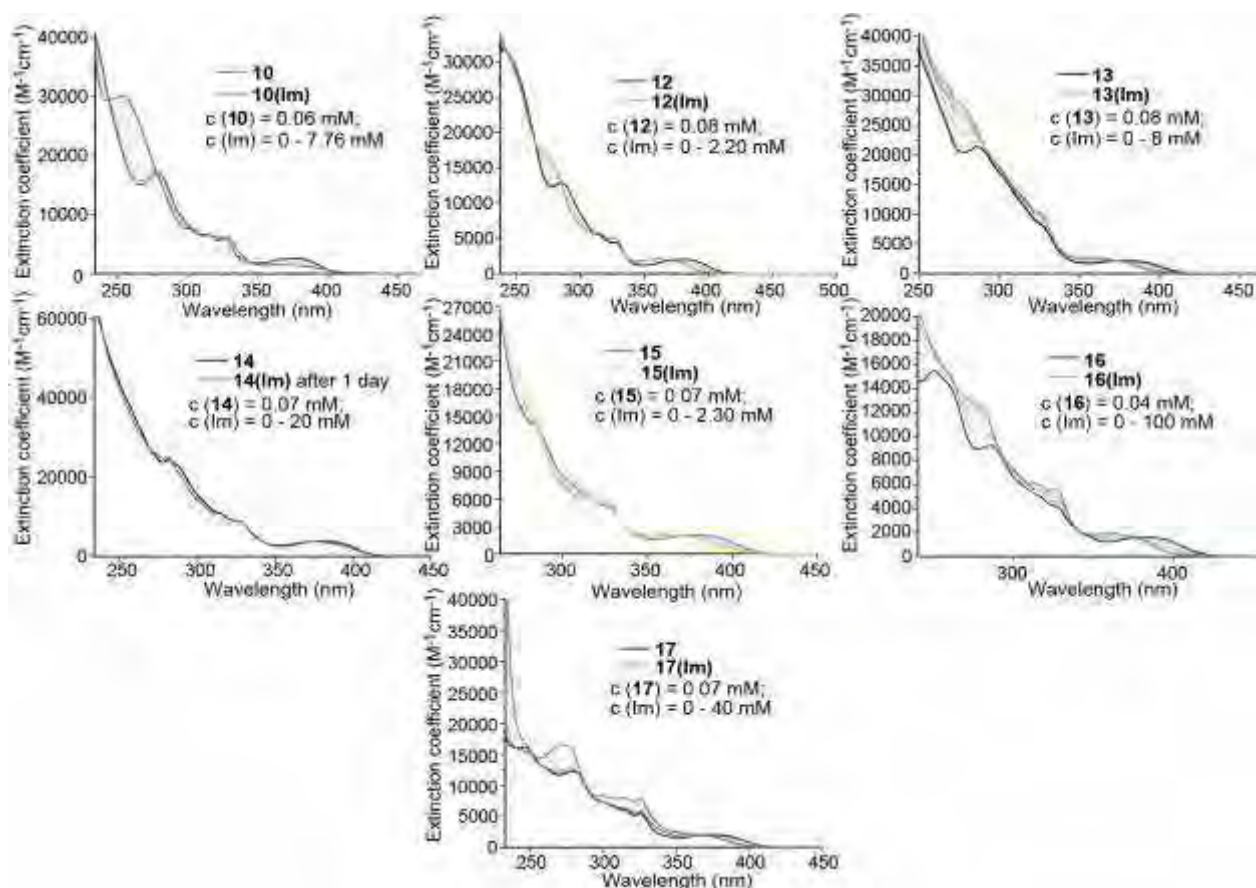
	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{a}}$, nm ($\epsilon \times 10^{-3}$, $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{ex} , nm	λ_{em} , nm	λ_{ex} , nm	λ_{em} , nm	$\tau_{\text{obs}}^{\text{d}}$, μs	Φ_{em}	k_{r}^{e} , $10^4 \times \text{s}^{-1}$	k_{nr}^{f} , $10^4 \times \text{s}^{-1}$
10	277 (18.2), 300sh (8.2), 313 (6.9), 327sh (6.4), 375 (2.5)								
11	260sh (19.5), 286 (15.6), 305sh (11.4), 315sh (8.5), 328sh (6.3), 374 (1.9)								
12	245 (39.6), 285 (17.3), 305sh (10.5), 315sh (7.8), 327sh (6.0), 380 (2.0)								
13	278 (17), 285 (17), 314sh (7.9), 327sh (6.4), 380 (2.9) ^b			414, 443, 450sh, 475	485, 510sh, 517, 548, 600sh	0.9(44%), 0.2(56%)	0.028		
13(Im)	268 (18), 276 (18), 296sh (8.1), 316 (6.5), 327 (6.3), 362 (2.8) ^b			485, 514, 540	395, 428sh, 445, 477	8.5(83%), 1.1(17%)	0.135		
14	246 (46.1), 283sh (16.1), 305sh (10.0), 315sh (8.7), 327sh (6.9), 373 (2.2)								
15	246 (46.1), 283sh (16.1), 305sh (10.0), 315sh (8.7), 327sh (6.9), 373 (2.2)								
16	250sh (20.0), 260sh (17.2), 284sh (11.9), 315sh (7.1), 327sh (5.8), 376 (1.6)								
17	244 (19.6), 260sh (14.8), 278 (12.8), 300sh (8.1), 313sh (6.8), 325 (5.7), 370 (2.1)								
18	278sh (28), 287sh (25), 294 (25), 305 (26), 353sh (4.6), 367 (6.6), 395sh (4.0), 410sh (3.4) ^b			444, 479, 513	526, 560, 598sh, 650sh	17.15	0.14	0.8	5.01
19	295 (23), 305 (24), 349sh (3.8), 365 (5.5), 396 (3.2), 410sh (2.9) ^b			432, 480, 511	521, 557, 590sh, 650sh	5.15	0.14	2.7	16.7
20	285sh (29), 295 (28), 305 (30), 351sh (5.1), 365 (6.9), 398 (4.0), 410sh (3.6) ^b			446, 480, 511	529, 560, 598sh, 650sh	2.10	0.10	4.8	42.9
21	270sh (27), 294 (24), 305 (27), 352sh (6.3), 363.5 (7.1), 395 (3.4), 410sh (3.0) ^b			431, 479, 510	520, 555, 594, 644sh	1.98	0.08	4.0	46.6
22	269sh (20), 290sh (20), 297 (23), 307 (24), 349sh (6.9), 362 (9.6), 405 (2.1), 415sh (2.0) ^b			477, 508	523, 553, 592sh, 645sh	1.23	0.07	5.7	75.5
23	250sh (30), 284 (22), 315sh (10), 330sh (8), 420 (3)	256, 285, 330sh, 416	315sh, 547, 585, 635sh		560, 594	2.2	0.03	1.4	44
24	268 (37), 293 (32), 420 (4)	267, 293, 420	540, 574, 620sh		546, 585 ^g	2.59 ^g	0.035 ^g	1.35 ^g	37.3 ^g
25	255sh (26), 270 (25), 293sh (19), 366 (9), 445sh	255sh, 288, 358, 395sh, 425sh, 515	645						

^a — in CH_2Cl_2 unless otherwise stated; ^b — in DMSO; ^c $\lambda_{\text{exc}} = 440$ nm; the uncertainty of the quantum yield measurement was in the range of $\pm 5\%$ (an average of three replicas); ^d average emission lifetimes for the two-exponential decay determined using the equation $\tau_{\text{obs}} = (A_1\tau_1^2 + A_2\tau_2^2)/(A_1\tau_1 + A_2\tau_2)$, where A_i is the weight of the i -exponent; ^e — k_{r} were estimated using Φ/τ_{obs} ; ^f — k_{nr} were estimated using $(1-\Phi)/\tau_{\text{obs}}$; ^g — from [208].

Table 25. Photophysical properties of phosphine-chloride complexes and imidazole substituted derivatives, CH₂Cl₂, RT.

Starting complex	Abs, nm ($\epsilon \times 10^{-3}, \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	Abs (complex + Im mixture) ^a , nm ($\epsilon \times 10^{-3}, \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
10	277 (18.2), 300sh (8.2), 313 (6.9), 327sh (6.4), 375 (2.5)	274 (15.6), 300sh (7.7), 315 (6.3), 327 (5.6), 359 (2.3)
11	260sh (19.5), 286 (15.6), 305sh (11.4), 315sh (8.5), 328sh (6.3), 374 (1.9)	250sh (28.1), 288sh (17.5), 274 (16.6), 300sh (11.4), 315 (5.8), 327 (5.2), 362 (2.1)
12	245 (39.6), 285 (17.3), 305sh (10.5), 315sh (7.8), 327sh (6.0), 380 (2.0)	253 (30.1), 303 (7.6), 316sh (6.5), 326 (6.2), 368 (1.5)
15	246 (46.1), 283sh (16.1), 305sh (10.0), 315sh (8.7), 327sh (6.9), 373 (2.2)	275sh (19.2), 285 (14.6), 300sh (7.1), 316 (6.2), 327 (5.9), 361 (2.3)
14	260sh (20.7), 282sh (14.3), 300sh (11.2), 315sh (8.6), 327sh (6.6), 375 (1.8)	273 (26.1), 280 (24.9), 300sh (14.3), 315 (10.7), 326 (9.1), 375 (3.7)
16	250sh (20.0), 260sh (17.2), 284sh (11.9), 315sh (7.1), 327sh (5.8), 376 (1.6)	258 (15.4), 270 (13.3), 280 (12.6), 300 (7.2), 315 (6.1), 326 (5.7), 361 (1.9)
17	244 (19.6), 260sh (14.8), 278 (12.8), 300sh (8.1), 313sh (6.8), 325 (5.7), 370 (2.1)	245sh (17.2), 270 (16.5), 274 (16.5), 300 (8.3), 314 (8.1), 325 (7.8), 365sh (2.1)

^a — data obtained for aerated solutions of [(ppy)Pt(PR₃)Cl] with excess of imidazole, which is needed for full conversion of the starting compounds to imidazole derivatives.

**Figure 111. Variations in absorption spectra of [(ppy)Pt(PR₃)Cl] complexes upon addition of imidazole (Im), CH₂Cl₂, RT.**

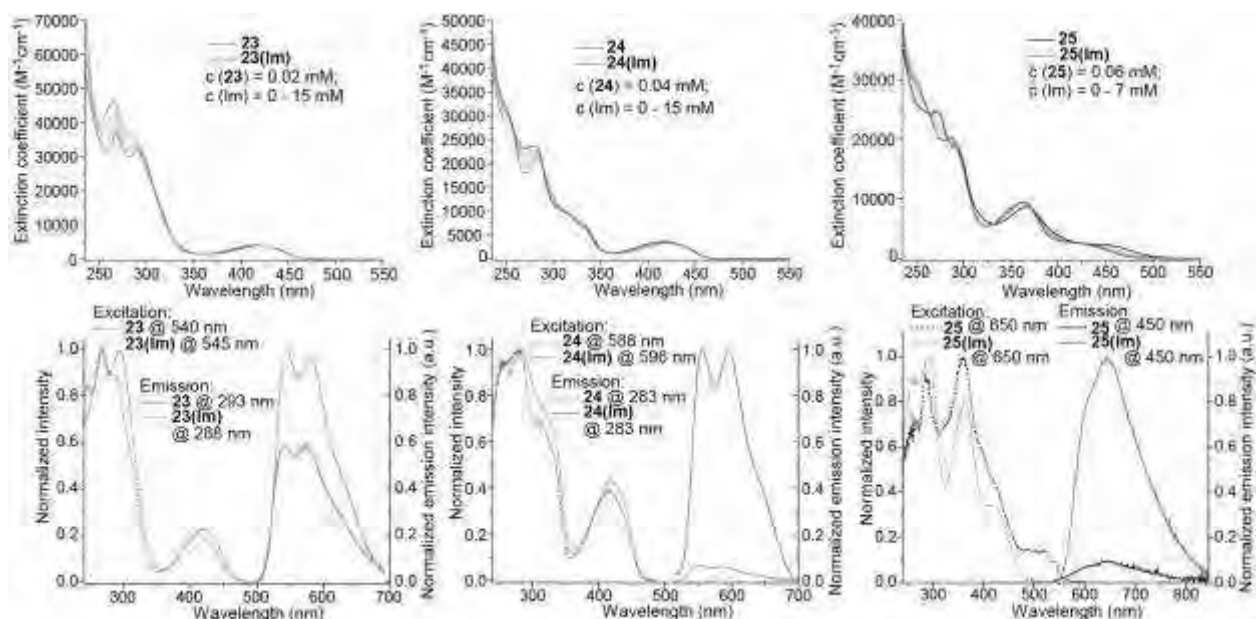


Figure 112. Absorption (up), emission (solid) and normalized excitation (dashed) spectra (down) of 23, 24, 25 and their imidazole substituted derivatives.

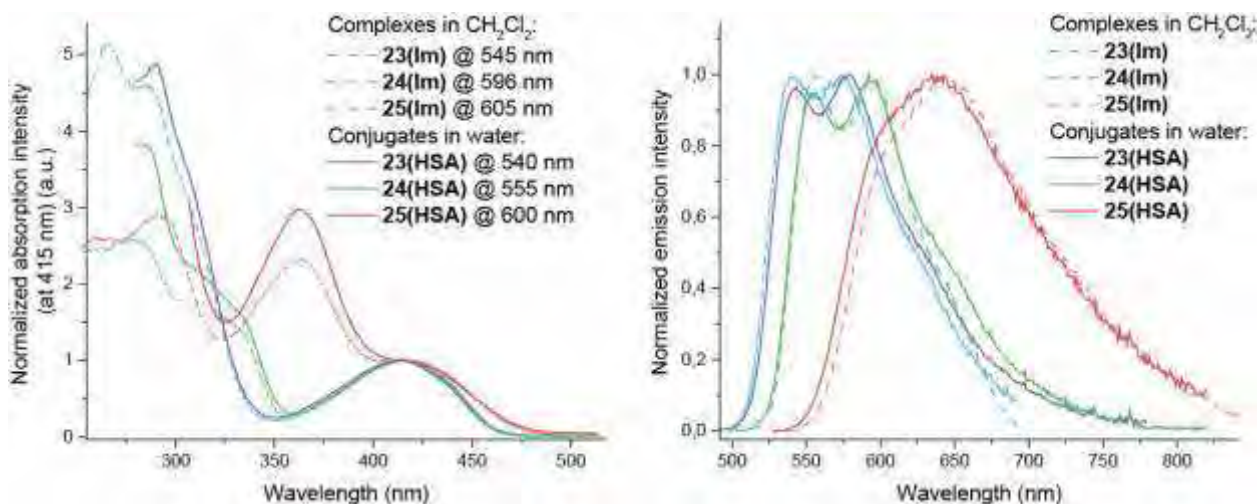


Figure 113. Comparison of excitation (left) and emission (right) spectra of imidazole substituted products (CH_2Cl_2 , dashed line) with those of the corresponding HSA conjugates (water, solid line).

Table 26. Distribution of the share (a , %) and fluorescence lifetime (τ) of free (a_1) and protein-bound (a_2) NAD(P)H into experimental and control cells.

	τ_{mean} , ns	a_1 , %	τ_{a_1} , ns	a_2 , %	τ_{a_2} , ns
Experimental cells	1.72 ± 0.09	78.0 ± 4.1	0.62 ± 0.03	22.1 ± 1.1	2.8 ± 0.2
Control cells	1.68 ± 0.08	75.9 ± 3.6	0.61 ± 0.03	25.1 ± 1.2	2.8 ± 0.1

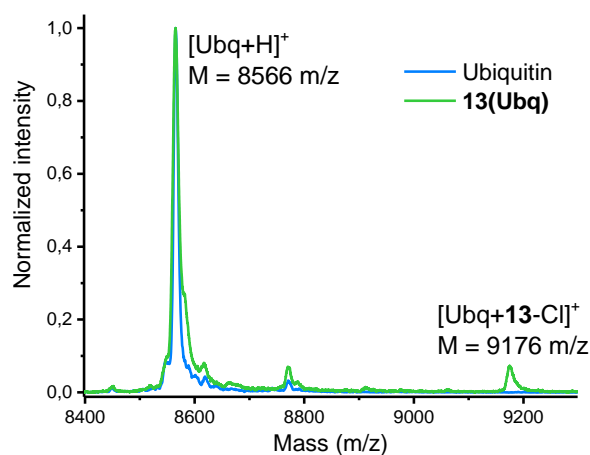


Figure 114. MALDI-TOF mass-spectrum of ubiquitin (blue) and a mixture of 13 with ubiquitin (green).

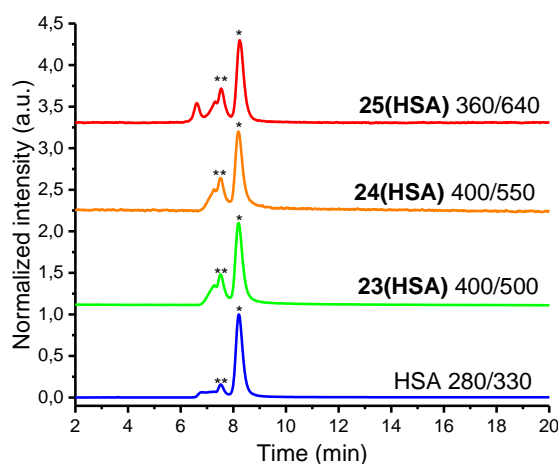


Figure 115. GPC traces of pure HSA (blue trace) and HSA conjugates with corresponding complexes, with the ratio [complex]:[HSA] = 1:1; * - unimers; ** - dimers; control by emission, excitation/emission wavelength are given at the corresponding traces.

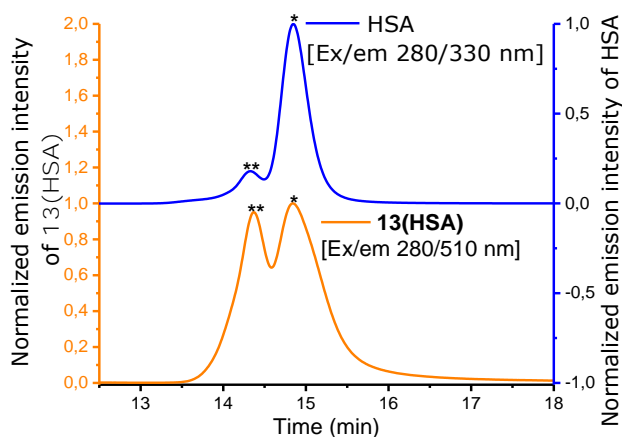


Figure 116. GPC traces of pure HSA (blue trace) and 13(HSA) with the ratio [13]:[HSA] = 1:1 (stoichiometric ratio; orange trace); * - unimers; ** - dimers.

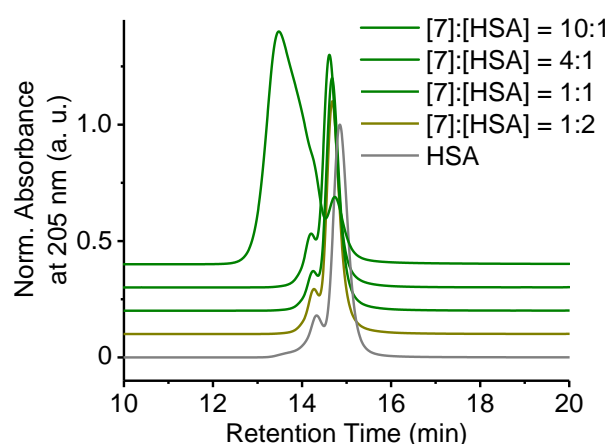


Figure 117. GPC traces of 7(HSA) of various compositions recorded in UV absorption mode (absorption wavelength: 205 nm). For comparison, the corresponding GPC trace of parent HSA is presented (grey).

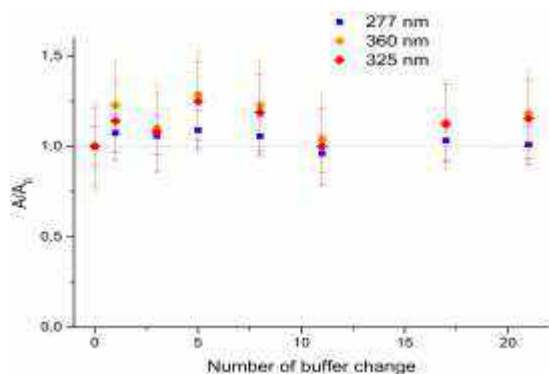


Figure 118. Relative absorbance of 13(HSA) at different wavelengths (277, 360, and 325 nm) as a function of the number of external solution changes during the dialysis.

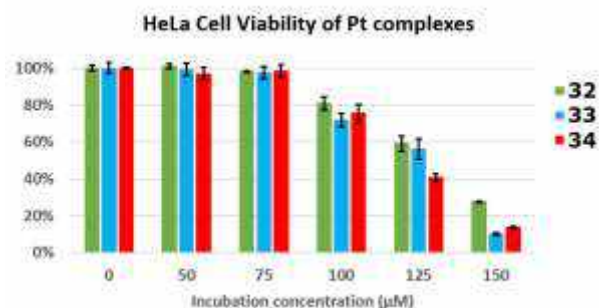


Figure 119. HeLa cell viability by MTT assay in different incubation concentration of platinum complexes. Error bar represents the standard deviation calculated from three replicates.