

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМЕНИ А.В. НИКОЛАЕВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
МИНОБРНАУКИ РОССИИ

На правах рукописи

ГОЛУБЕВА Юлия Андреевна

**РАЗНОЛИГАНДНЫЕ КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕДИ(II), КОБАЛЬТА(II),
НИКЕЛЯ(II) И МАРГАНЦА(II) С ОЛИГОПИРИДИНАМИ И ПРОИЗВОДНЫМИ
ТЕТРАЗОЛА И ИЗОТИАЗОЛА: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ**

1.4.1. Неорганическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Лидер Елизавета Викторовна

Новосибирск – 2022

Оглавление

| | |
|---|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 6 |
| 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР | 13 |
| 1.1. Свойства 2,2'-бипиридина и 1,10-фенантролина..... | 13 |
| 1.2. Координационные соединения эссенциальных металлов на основе 2,2'-бипиридина и 1,10-фенантролина..... | 15 |
| 1.2.1. Комплексы на основе олигопиридинов без дополнительных лигандов..... | 16 |
| 1.2.2. Разнолигандные комплексы с аминокислотами (Casiopreinas) | 23 |
| 1.2.3. Разнолигандные комплексы с дипептидами | 27 |
| 1.2.4. Разнолигандные комплексы с N-донорными лигандами | 29 |
| Терпиридин..... | 29 |
| Тетразол | 32 |
| Другие лиганды..... | 34 |
| 1.2.5. Разнолигандные комплексы с O-донорными лигандами..... | 35 |
| Производные карбоновых кислот | 35 |
| Салициловая кислота и ее производные..... | 38 |
| 1.2.6. Разнолигандные комплексы с S-донорными лигандами..... | 41 |
| 1.2.7. Разнолигандные комплексы с другими классами лигандов | 42 |
| 1.3. Механизм цитотоксического действия комплексов эссенциальных металлов с олигопиридинами | 45 |
| 1.4. Исследования <i>in vivo</i> | 48 |
| 1.5. Заключение к литературному обзору и постановка задачи..... | 49 |
| 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ..... | 51 |
| 2.1. Реактивы | 51 |
| 2.2. Оборудование..... | 52 |
| 2.3. Синтез комплексных соединений | 53 |
| 2.4. Исследование цитотоксической и цитостатической активности..... | 62 |
| 2.5. Исследование возможности связывания комплексов с ДНК | 63 |
| 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ | 64 |
| 3.1. Синтез и характеристика полученных соединений | 64 |
| 3.1.1. Комплексы меди(II), кобальта(II) и марганца(II) с 5-фенилтетразолом и олигопиридинами..... | 64 |
| 3.1.2. Комплексы меди(II) с 5-(4-хлорофенил)-тетразолом и олигопиридинами..... | 72 |
| 3.1.3. Комплексы меди(II) с 5-бензилтетразолом и олигопиридинами | 77 |

| | |
|--|-----|
| 3.1.4. Комплексы меди(II) с 5-метилтетразолом и олигопиридинами..... | 82 |
| 3.1.5. Комплексы меди(II), кобальта(II) и никеля(II) с 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновой кислотой и олигопиридинами..... | 88 |
| 3.2. Исследование поведения комплексов в растворе..... | 96 |
| 3.2.1. Комплексы на основе производных тетразола..... | 96 |
| 3.2.2. Комплексы на основе 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновой кислоты. | 98 |
| 3.3. Исследование цитотоксических и цитостатических свойств <i>in vitro</i> | 103 |
| 3.4. Исследование возможности связывания комплексов с ДНК | 110 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 112 |
| ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ | 114 |
| БЛАГОДАРНОСТИ | 116 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 117 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ | 128 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

bipy – 2,2'-бипиридин

DFT (density functional theory) – теория функционала плотности

dmbipy – 4,4'-диметил-2,2'-бипиридин

dmphen – 4,7-диметил-1,10-фенантролин

DMF (ДМФА) – N,N-диметилформамид

DMSO (ДМСО) – диметилсульфоксид

ESI-MS – масс-спектрометрия с распылением в электрическом поле

EtOH – этанол

HEK293-A – клетки из почек эмбрионов человека

Her2 – клетки карциномы гортани человека

HerG2 – клетки гепатокарциномы человека

НОМО (ВЗМО) – высшая занятая молекулярная орбиталь

HL¹ – 5-фенил-1H-тетразол

HL² – 5-(4-хлорофенил)-1H-тетразол

HL³ – 5-бензил-1H-тетразол

HL⁴ – 5-метил-1H-тетразол

HL⁵ – 4,5-дихлоризоиазол-3-карбоновая кислота

LUMO (НСМО) – высшая свободная молекулярная орбиталь

MCF-7 – клетки аденокарциномы молочной железы человека

PBS – солевой фосфатный буфер

phen – 1,10-фенантролин

phendione – 1,10-фенантролин-5,6-дион

АФК – активные формы кислорода

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИК – инфракрасная спектроскопия

КБСД – Кембриджский банк структурных данных

РСА – рентгеноструктурный анализ

РФА – рентгенофазовый анализ

СДО – спектры диффузного отражения

ТГА – термогравиметрический анализ

трис-НСl – буфер на основе трис(гидроксиметил)аминометана

ЭПР – электронный парамагнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В последнее время все больший интерес вызывает возможность использования координационных соединений переходных металлов в качестве потенциальных терапевтических агентов [1–3]. Данная область применения малоизучена, тем не менее некоторые соединения, содержащие платину (цисплатин – при опухолевых заболеваниях), золото (ауранофин – при ревматоидном артрите), технеций, рений (в качестве радиофармпрепаратов) и другие металлы, уже широко используются в медицине благодаря своей высокой эффективности [4,5].

Онкологические заболевания являются немаловажной проблемой современной медицины [6]. В Российской Федерации проблема роста заболеваемости населения злокачественными новообразованиями с каждым годом становится все более актуальной. По данным Международного Агентства по Исследованию Рака за 2020 год (Global Cancer Observatory, <https://gco.iarc.fr/>) Россия занимает 5-е место в мире по числу смертей от онкологических заболеваний (312 122 случая в год) и 7-е место по числу случаев заболевания (591 371 случай в год). К сожалению, до сих пор не существует действенных способов профилактики опухолевых заболеваний, а наиболее эффективным методом для лечения большинства видов опухолей является хирургическое удаление, а на поздних стадиях широко используются и лучевая терапия, и химиотерапия [7]. Лекарства на основе платины (цисплатин и его аналоги) по-прежнему относятся к одним из наиболее эффективных препаратов, используемых в химиотерапии против некоторых типов опухолей [8]. В тоже время появление серьезных побочных эффектов и возникновение у пациентов резистентности к лекарственным средствам на основе платины ограничивает их клиническое применение [9]. Это стимулирует поиск биологически активных соединений, обладающих альтернативным механизмом действия по сравнению с существующими лекарствами с целью снижения возможных побочных эффектов лечения, улучшения клинической эффективности и расширения спектра действия. Одним из актуальных направлений является поиск потенциальных противоопухолевых агентов на основе эссенциальных металлов (жизненно необходимых человеку микроэлементов), которые, как предполагается, будут менее токсичными по сравнению с платиновыми аналогами [3,10].

За последние годы опубликовано большое количество статей о гомолигандных и разнолигандных комплексах эссенциальных металлов третьего переходного ряда с 2,2'-бипиридином, 1,10-фенантролином и их производными, проявляющих широкий спектр биологических свойств (цитотоксическая, антиоксидантная, антибактериальная, противовирусная и другие виды активности) в условиях *in vitro* и *in vivo* [11–17]. Данная область координационной химии активно развивается, при этом большое внимание ученых привлекают именно цитотоксичные комплексы меди(II) с олигопиридинами. Ещё в 1979 году была открыта

нуклеазная активность соединений меди с 1,10-фенантролином, которые на данный момент представляют собой один из наиболее изученных примеров комплексов металлов, способных взаимодействовать и расщеплять основную цепь ДНК/РНК [18]. Интерес к подобным соединениям как потенциальным противоопухолевым агентам не угасал, и в 1990-е годы L. Ruiz-Azuara с коллегами разработали серию цитотоксичных комплексов меди(II) с общей формулой $[Cu(\text{олигопиридин})(\text{H}_2\text{O})L]\text{NO}_3$, где L – аминокислота или ацетилацетонат, и запатентовали их под названием Casioreinas[®] [19,20]. В настоящее время один из комплексов проходит первую фазу клинических исследований [21,22].

Известно, что свойства координационных соединений сильно зависят от природы и типа лигандного окружения. В связи с этим замена лиганда L в комплексах серии Casioreinas может привести к существенным изменениям цитотоксических свойств, растворимости, биодоступности и др. Производные тетразола и изотиазола являются перспективными лигандами для получения разнолигандных цитотоксичных комплексов эссенциальных металлов. На основе металлокомплексов ионов переходных металлов с такими лигандами могут быть получены принципиально новые эффективные лекарственные средства. С применением данного подхода получены многообещающие результаты [10]. Многие производные тетразола уже нашли свое применение в медицине в качестве препаратов, обладающих противовирусной [23], противогрибковой [24] и антибактериальной [25] активностью. Более того, тетразольный цикл является метаболически устойчивым, в результате чего препарат на его основе дольше остается в крови. Как правило, это сопровождается снижением острой токсичности [26]. Помимо этого, полиазотистые гетероциклы являются эффективными комплексонами [27]. У производных изотиазола также был выявлен ряд полезных свойств: полученные на основе изотиазолов пенициллины и цефалоспорины оказались высокоэффективными медицинскими препаратами, не уступающими по своей активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов ампициллину [28], кроме того, среди изотиазолов найдены препараты для лечения болезни Альцгеймера, противовоспалительные, противотромбозные и противоконвульсивные средства [29,30].

Поскольку координационные соединения эссенциальных металлов на основе олигопиридина и производных тетразола/изотиазола представляют фундаментальный интерес, а биологические эффекты, вызываемые разнолигандными комплексами, разнообразны, однако слабо изучены, разработка методов получения данных соединений и изучение их свойств является актуальной задачей для современной бионеорганической химии.

Степень разработанности темы исследования

Координационная и медицинская химия разнолигандных комплексов эссенциальных металлов на основе олигопиридинов активно развивается. Известны примеры цитотоксичных

координационных соединений на основе олигопиридинов, в которых в качестве дополнительных лигандов использованы аминокислоты, N-донорные системы (терпиридин, имидазол, бензимидазол, тетразол), O-донорные системы (салициловая кислота, дикарбоновые кислоты), S-донорные системы (тиосемикарбазоны, дитиокарбаматы, тиомочевины), основания Шиффа и некоторые другие. Тем не менее имеющаяся информация плохо систематизирована, а иногда противоречива. Более того, такие перспективные фармакофоры как производные изотиазола и тетразола либо совсем не применяются для синтеза разнолигандных комплексов, либо упоминаются в качестве единичных примеров. Так, к моменту начала данной работы были известны разнолигандные комплексы меди(II) с олигопиридинами и 5-цианотетразолом, 5-фенилтетразолом, тетразол-5-уксусной кислотой, 5-(4-хлорофенил)-тетразолом, бис-(5-тетразолил)амином, 5-(пиримидин-2-ил)-тетразолом, 5-(пиридин-2-ил)-тетразолом и некоторыми другими производными тетразола [31–41]. При этом комплексы 3d-металлов на основе изотиазола и олигопиридинов не представлены в литературе вовсе. Системный анализ биологических свойств вышеупомянутых разнолигандных комплексов также не проводился.

Целью диссертационной работы является получение серии комплексов меди(II) и ряда других переходных эссенциальных металлов с производными тетразола/изотиазола и олигопиридинами с последующим изучением их цитотоксических свойств.

Для достижения данной цели поставлены следующие **задачи**:

- разработка методов получения и выделения в индивидуальном виде новых разнолигандных комплексов меди(II), кобальта(II), никеля(II) и марганца(II) на основе олигопиридинов и производных изотиазола/тетразола;
- детальная характеристика полученных соединений с использованием различных физико-химических методов исследования;
- установление кристаллических структур полученных комплексов;
- исследование стабильности комплексов в биосовместимых растворах с привлечением современных физико-химических методов (масс-спектрометрия с распылением в электрическом поле, электронная спектроскопия поглощения, ЭПР-спектроскопия замороженных растворов комплексов, кондуктометрия);
- скрининг цитотоксических свойств *in vitro* на различных клеточных линиях человека и изучение влияния комплексообразования на цитотоксическую активность;
- исследование возможности связывания комплексов с ДНК;
- поиск взаимосвязи между строением и цитотоксическими свойствами полученных соединений.

Научная новизна работы

Новизна диссертационной работы обусловлена тем, что в результате ее выполнения разработаны методики синтеза ранее неизвестных координационных соединений, проведена их структурная характеристика, что, несомненно, вносит вклад в развитие координационной химии. В частности, синтезировано и охарактеризовано 29 новых координационных соединений эссенциальных металлов на основе олигопиридинов и производных тетразола/изотиазола. Разнолигандные комплексы 3d-металлов на основе олигопиридинов и производных изотиазола получены впервые. Методом рентгеноструктурного анализа установлены молекулярные и кристаллические структуры 20 комплексов.

Экспериментально показано, что для комплексов меди(II) с олигопиридинами и производными тетразола, содержащими в пятом положении гетероцикла ароматические заместители (фенил, 4-хлорфенил, бензил), характерно образование биядерных комплексов. При использовании лиганда с менее объемным заместителем – 5-метилтетразола – возможно образование полимерных структур.

Тетразолы и комплексы с производными тетразолов слабо изучены как противоопухолевые агенты, одной из возможных причин этого является склонность тетразолов к образованию практически нерастворимых координационных полимеров, что ограничивает их применение в медицине. В рамках данной работы удалось повысить растворимость комплексов за счет сочетания нескольких лигандов и синтеза моно- и биядерных соединений. В результате получены цитотоксичные комплексы меди(II) с олигопиридинами и 5-метилтетразолом, которые растворяются в воде. Комплексы на основе 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты также обладают растворимостью в воде.

Подробно исследовано поведение разнолигандных комплексов меди(II) с олигопиридинами и 5-метилтетразолом/4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислотой (HL^5) в растворе. Для комплексов с HL^5 предложена схема ионизации в растворе этанола с образованием катионов $[Cu(\text{олигопиридин})_2L^5]^+$. Показано, что образующиеся комплексные ионы стабильны в течение 48 часов как в водных, так и неводных растворах.

Впервые изучены цитотоксические свойства разнолигандных комплексов эссенциальных металлов с олигопиридинами и производными тетразола, изотиазола. Показано, что большинство полученных разнолигандных комплексов меди(II) с олигопиридинами и лигандами HL^1 - HL^5 в диапазоне концентраций 0,1-50 мкМ обладают выраженной дозозависимой цитотоксической активностью, сравнимой или превышающей таковую для цисплатина и карбоплатина. Установлено, что возникновение токсичности по отношению к опухолевым клеточным линиям обусловлено именно фрагментом медь(II)-олигопиридин, а наличие второго лиганда – производного тетразола или изотиазола – не оказывает значительного эффекта на

цитотоксические свойства комплексов, однако влияет на стабильность и растворимость получаемых соединений. Показано, что координация олигопиридинов и производных тетразола/изотиазола к таким эссенциальным металлам как кобальт, никель и марганец приводит к образованию соединений с гораздо меньшими токсическими свойствами по сравнению с комплексами меди.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработка методик синтеза координационных соединений, содержащих олигопиридины и производные тетразола/изотиазола, является существенным вкладом в фундаментальные знания в области координационной химии. Полученные структурные данные депонированы в Кембриджский банк структурных данных и доступны мировому научному сообществу. Установленные закономерности изменения цитотоксических свойств комплексов в зависимости от структуры могут быть впоследствии использованы для направленного получения новых соединений с заданными функциональными свойствами и цитотоксичных / цитостатичных препаратов на их основе для биомедицинского применения. Полученные в рамках выполнения диссертационной работы координационные соединения меди(II) на основе 1,10-фенантролина и производных тетразола/изотиазола проявляют выраженную цитотоксическую активность сравнимую и даже превышающую активность цисплатина, а значит, могут являться потенциальными противоопухолевыми агентами.

Методология и методы диссертационного исследования

Представленная работа проведена в области синтетической химии координационных соединений. Методология исследования включает в себя разработку методик синтеза новых комплексов меди(II), кобальта(II), никеля(II), марганца(II) с олигопиридинами и производными тетразола/изотиазола, получение пригодных для рентгеноструктурного анализа монокристаллов, изучение состава, строения и физико-химических свойств полученных комплексов, а также их цитотоксической активности *in vitro*. Для характеристики комплексов использованы следующие физико-химические методы анализа: элементный анализ (CHN), рентгеноструктурный анализ, рентгенофазовый анализ, инфракрасная спектроскопия, ЭПР-спектроскопия, термический анализ, электронная спектроскопия поглощения. Для изучения поведения комплексов в растворе в настоящей работе использованы масс-спектрометрия с распылением в электрическом поле, электронная спектроскопия поглощения, ЭПР-спектроскопия замороженных растворов комплексов, а также кондуктометрия. Изучение цитотоксических свойств комплексов проводилось методом флуоресцентной микроскопии на приборе, позволяющем осуществлять высокопроизводительный клеточный скрининг. Для исследования возможности связывания соединений с ДНК использована электронная спектроскопия поглощения.

Положения, выносимые на защиту:

- методики синтеза новых комплексов меди(II), кобальта(II), никеля(II), марганца(II) с олигопиридинами и производными тетразола/изотиазола;
- данные о кристаллических структурах 20 новых комплексных соединений;
- результаты исследования стабильности комплексов в биосовместимых растворах методами масс-спектрометрии, ЭПР-спектроскопии, электронной спектроскопии поглощения, кондуктометрии;
- результаты исследования цитотоксических свойств комплексов по отношению к различным раковым и одной нераковой клеточным линиям человека.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проводились синтезы комплексных соединений, осуществлялся подбор условий для выращивания монокристаллов, регистрация электронных спектров поглощения растворов комплексов, кондуктометрические измерения, а также пробоподготовка для записи масс-спектров, спектров ЭПР замороженных растворов и спектров диффузного отражения. Работы по исследованию цитотоксической активности полученных соединений и интерпретация результатов выполнены совместно с м.н.с. Л.С. Ключовой (НИИМББ ФИЦ ФТМ). Диссертант принимал непосредственное участие в планировании экспериментов, постановке задач, обработке и обобщении данных физико-химических методов исследования, сопоставлении их с литературными данными, формулировке выводов. Совместно с научным руководителем и соавторами проводилась подготовка статей и тезисов докладов к публикации.

Апробация работы

Результаты, полученные в рамках работы по теме диссертации, докладывались автором на международных и российских конференциях: International Conference on Coordination Chemistry (2018, Sendai, Japan), 5 EuChemS Inorganic Chemistry Conference (2019, г. Москва), XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (2019, г. Санкт-Петербург), XVI Международная конференция спектроскопия координационных соединений (2019, г. Туапсе), XII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (2021, г. Томск), XXVIII Международная Чугаевская конференция по Координационной химии (2021, г. Туапсе), Всероссийский Конгресс «KOST-2021» (2021, г. Сочи).

Публикации

Результаты работы представлены в 7 статьях в рецензируемых журналах, входящих в перечень индексируемых в международной системе научного цитирования Web of Science, из них 6 статей – в международных журналах и 1 статья – в российском журнале. Опубликованы тезисы 8 докладов на российских и зарубежных конференциях.

Степень достоверности результатов исследования

Воспроизводимость полученных результатов и согласованность данных различных физико-химических методов исследования подтверждают достоверность результатов. Публикации в рецензируемых международных и российских журналах свидетельствуют о значимости полученных результатов и их признании мировым научным сообществом.

Соответствие специальности 1.4.1. Неорганическая химия

Диссертационная работа соответствует следующим направлениям исследований специальности 1.4.1. Неорганическая химия (химические науки): «Фундаментальные основы получения объектов исследования неорганической химии и материалов на их основе», «Дизайн и синтез новых неорганических соединений и особо чистых веществ с заданными свойствами», «Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы» и «Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, Реакции координированных лигандов».

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 152 страницах, содержит 103 рисунка и 23 таблицы. Работа состоит из введения, обзора литературы (гл. 1), экспериментальной части (гл. 2), результатов и их обсуждений (гл. 3), заключения, выводов, списка цитируемой литературы (178 наименований) и приложений на 24 страницах, в которых приведены дополнительные данные по диссертационной работе.

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН) в соответствии с Программой фундаментальных научных исследований ИНХ СО РАН по приоритетному направлению V.44. «Фундаментальные основы химии», программа ФНИ СО РАН V.44.4. «Развитие научных основ направленного синтеза новых неорганических и координационных соединений и функциональных материалов на их основе», базовый проект лаборатории V.44.4.1. Синтез, строение и функциональные свойства новых супрамолекулярных и комплексных соединений, в том числе координационных полимеров (№ 0300-2019-0013). Также работа проводилась в рамках проектов РНФ № 18-73-00294 (руководитель Е.В. Лидер), РНФ № 20-73-10207 (руководитель Е.В. Лидер), РФФИ № 19-43-543019 р_мол_а совместно с Правительством Новосибирской области (руководитель Ю.А. Голубева), № 20-33-90092_Аспиранты (руководитель Е.В. Лидер). Исследование было поддержано премией им. академика А.В. Николаева за успехи в научной работе (2019, 2020, 2021 г.г., ИНХ СО РАН), стипендией Президента Российской Федерации (2020, 2021 г.г.), стипендией Правительства Российской Федерации (2021 г.).

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Свойства 2,2'-бипиридина и 1,10-фенантролина

1,10-фенантролин (phen) и 2,2'-бипиридин (bipy) широко используются в координационной химии благодаря высокой окислительно-восстановительной стабильности, возможности сравнительно легкой функционализации и особым свойствам комплексов, полученных на их основе. Данные соединения относятся к классу π -электронодефицитных N-гетероаренов и являются эффективными хелатирующими лигандами для большинства ионов d-металлов, действуют как сильные σ -доноры и π -акцепторы. Они способны стабилизировать низкие степени окисления некоторых d-элементов в комплексах и кластерах, а также придавать комплексам гидрофобные свойства [42].

Данные лиганды ведут себя как слабые основания в водном растворе, константа протонирования составляет 4,9 (phen) и 4,4 (bipy) логарифмических единиц [43]. Основность этих олигопиридинов значительно ниже, чем у алифатических диаминов, таких как этилендиамин ($\log K = 10,65$ и $8,04$ для последовательного добавления протонов), что согласуется с электронодефицитностью гетероароматических циклов и, как следствие, с более низкой σ -донорной способностью атомов азота [44]. Фотофизические свойства N-гетероаренов были предметом ряда исследований с пятидесятых годов прошлого века [45,46]. Для спектров поглощения водного раствора бипиридина характерны полосы при 281 и 233 нм, а в случае фенантролина – при 265 и 229 нм, которые обусловлены π - π^* переходом в возбужденное синглетное состояние с наименьшей энергией S_1 . Спектроскопические свойства можно модулировать, вводя соответствующие заместители в структуру фенантролина, а также изменяя pH (протонирование гетероароматических атомов азота). Например, монопротонирование фенантролина приводит к исчезновению полосы флуоресценции при 380 нм и образованию новой смещенной в низкочастотную область широкой полосы при 410 нм.

Можно провести параллель между способами координации 2,2'-бипиридина и 1,10-фенантролина. Так, оба лиганда могут координироваться бидентатно, образуя пятичленные металлоциклы. Наиболее часто 2,2'-бипиридин участвует в координации к иону металла именно как бидентатный лиганд, в котором оба атома азота связаны с одним и тем же ионом металла. Реже в литературе встречаются комплексы, в которых лиганд является монодентатным или мостиковым [47]. Phen как и bipy в водном растворе с металлами первого переходного ряда легко образует октаэдрические комплексы типа $[M(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, $[M(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ и $[M(\text{phen})_3]^{2+}$. Устойчивость комплексов 3d-металлов с одной молекулой 1,10-фенантролина согласуется с последовательностью Ирвинга-Уильямса: константы образования составляют от 4,13 (для комплекса марганца(II)) до 9,25 (для комплекса меди(II)) логарифмических единиц. Несмотря на низкую σ -донорную способность гетероароматических атомов азота стабильность этих

комплексов несколько выше, чем у соответствующих комплексов с этилендиамином. Это обусловлено тем, что фенантролин по сравнению с этилендиамином вносит больший энтропийный вклад в стабилизацию комплекса, главным образом из-за его гидрофобной природы и, как следствие, большей десольватации катионов металлов при образовании комплекса. В то же время, более слабая σ -донорная способность гетероароматических атомов азота компенсируется способностью phen проявлять π -акцепторные свойства.

1,10-Фенантролин (рис. 1а) обладает несколькими отличными от 2,2'-бипиридина свойствами. Жёсткая структура, обусловленная наличием центрального цикла, приводит к тому, что два атома азота всегда находятся в смежном положении, в то время как в 2,2'-бипиридине свободное вращение вокруг связи приводит к существованию двух форм (рис. 1б,в). В связи с этим энтропийный фактор обеспечивает преимущество 1,10-фенантролину как лиганду в скорости образования комплексов с ионами металлов в сравнении с 2,2'-бипиридином. Кроме того, сравнение общих констант устойчивости комплексов показывает, что координационные соединения с фенантролином являются значительно более стабильными, в частности, анализ констант β_3 указывает на то, что комплексы с phen в 100-10000 раз более устойчивы, чем их аналоги с bipy [43]. Другим следствием плоской структуры и дефицита π -электронной плотности 1,10-фенантролина является его способность интеркалировать и связываться с бороздками ДНК и РНК. Кроме того, 1,10-фенантролин является фотосенсибилизатором в триплетном состоянии, особенно в комплексах с лантанидами, такими как европий [48].

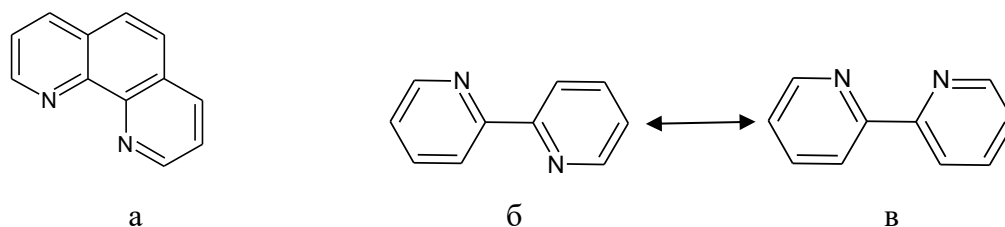


Рис. 1. Структура 1,10-фенантролина (а) и 2,2'-бипиридина (б, в)

За простыми формулами комплексов на основе олигопиридинов часто скрывается большое разнообразие полимерных структур. В частности, в обзоре Edwin C. Constable [49] описаны наиболее распространённые типы полимерных структур, характерные для соединений элементов 1, 2, 13-15 групп на основе олигопиридинов, не содержащих донорные заместители, и неорганических анионов без дополнительных лигандов (за исключением растворителя). Для таких комплексов свойственно образование 1D и 2D полимеров, при этом среди одномерных полимеров преобладают три разновидности цепочек (рис. 2): тип 1 – лиганды расположены на одной стороне и связаны за счет π -стэкинга (up-up), тип 2 – лиганды чередуются (up-down), тип 3 – лиганды чередуются попарно (up-up-down-down). Тип 3 наименее распространён.

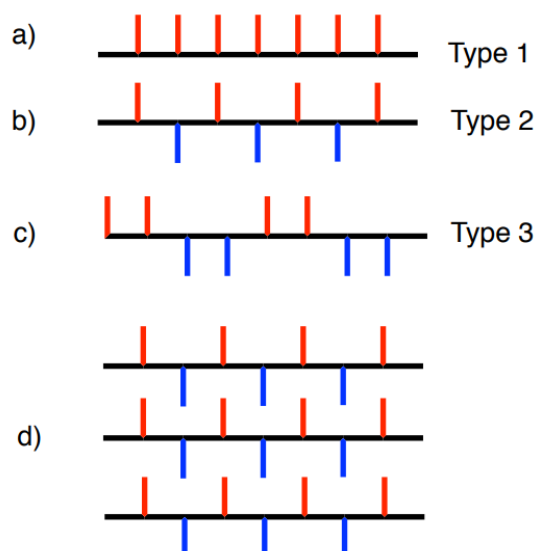


Рис. 2. Три распространённых типа 1D координационных полимеров на основе олигопиридинов (a,b,c), d – типичная упаковка полимерных цепей второго типа в кристаллической решётке, образованная за счёт π -стэкинга между молекулами олигопиридина соседних цепей [49]

Комплексы металлов с 1,10-фенантролином, 2,2'-бипиридином и их производными активно изучались с 70-х годов на предмет каталитических, окислительно-восстановительных, фотохимических и фотофизических свойств, а также использовались для создания эффективных люминесцентных материалов и даже фотопереключаемых молекулярных устройств. Однако главная цель данного обзора – показать перспективность использования N-гетероаренов в качестве строительных блоков при синтезе комплексов для биомедицинского применения.

1.2. Координационные соединения эссенциальных металлов на основе 2,2'-бипиридина и 1,10-фенантролина

В настоящее время активно исследуются гомолигандные и разнолигандные комплексы эссенциальных (жизненно необходимых) металлов с бипиридином, фенантролином и их производными, проявляющие широкий спектр биологических свойств (цитотоксическая, антиоксидантная, антибактериальная, противовирусная и другие виды активности) в условиях *in vitro* и *in vivo*. К эссенциальным металлам (микроэлементам) относятся железо, медь, цинк, кобальт, никель, марганец и некоторые другие металлы. Для получения разнолигандных координационных соединений этих металлов на основе олигопиридиновых лигандов в качестве дополнительных лигандов наиболее часто используют аминокислоты, N-донорные системы (терпиридин, имидазол, бензимидазол, тетразол), O-донорные системы (салициловая кислота, дикарбоновые кислоты), S-донорные системы (тиосемикарбазоны, дитиокарбаматы, тиомочевины), основания Шиффа и некоторые другие. Рассмотрим основные наиболее

перспективные для применения в медицине комплексы эссенциальных металлов на основе олигопиридиновых лигандов.

1.2.1. Комплексы на основе олигопиридинов без дополнительных лигандов

Соединения меди с 1,10-фенантролином представляют собой наиболее изученный пример комплексов металлов, способных взаимодействовать и расщеплять основную цепь ДНК/РНК. Ещё в 1979 году в процессе исследования механизма ингибирования ДНК- и РНК-полимераз 1,10-фенантролином была открыта нуклеазная активность гомолигандного комплекса $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$, полученного из соответствующего комплекса $\text{Cu}(\text{II})$ восстановлением 3-меркаптотиоловой кислотой [18]. С тех пор активно исследовались свойства координационных соединений меди(I, II) с 1,10-фенантролином и 2,9-диметил-1,10-фенантролином (2,9-dmpphen), в частности комплексы состава $[\text{Cu}(\text{phen}/2,9\text{-dmpphen})_2]^{2+}$ [45,46]. В отличие от комплексов $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{1+/2+}$ соединение $[\text{Cu}(2,9\text{-dmpphen})_2]^{2+}$ не способно расщеплять ДНК из-за стерических ограничений, налагаемых метильными группами. T. Thederahn и коллеги показали, что соединения меди(I) с 5-замещенными производными 1,10-фенантролина (5-метил, 5-фенил, 5-бromo и 5-нитро производные) наряду с $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ являются мутагенами, однако наличие CH_3 -заместителей в молекуле фенантролина в положениях 3, 4, 7, 8 понижает эффективность расщепления ДНК соответствующим комплексом [50]. Все представленные соединения способны вызывать гибель раковых клеток. Предполагается, что их цитотоксичность обусловлена восстановлением меди(II) и образованием $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ с последующей генерацией активных форм кислорода [51]. Позднее были исследованы и свойства $[\text{Cu}(\text{phen})_3]^{2+}$, в частности показано, что комплекс является блокатором натриевых каналов скелетных мышц человека [52]. Стоит отметить, что в представленных выше работах комплексы меди с производными фенантролина выделены не были, для исследований использовались растворы солей меди и лиганда в соотношении 1:2 или 1:3.

Для увеличения стабильности комплекса $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ в растворе В. Meunier и коллеги синтезировали лиганды, содержащие две молекулы фенантролина, соединённые 2-амино-1,3-пропандиоловым линкером через 2 или 3 положение гетероцикла [53,54]. При этом длина линкера обеспечивает координацию двух молекул фенантролина к одному иону меди, а его гибкость даёт возможность изменения конформации при восстановлении меди(II) до меди(I). Авторами показано, что комплексы с данными лигандами обладают большей нуклеазной активностью по сравнению с комплексами на основе незамещенного фенантролина. Кроме того, среди изученных соединений именно комплексы меди(II) с лигандами, имеющими линкер в 3 положении, обладают максимальной способностью к расщеплению ДНК, что по-видимому

объясняется более плоским строением комплекса, способствующим его связыванию и интеркаляции ДНК в малых бороздках.

После открытия нуклеазной активности $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ особый интерес представляли комплексы с фенантролином на основе других эссенциальных металлов. В частности, в работах [55,56] были синтезированы и структурно охарактеризованы моноядерные октаэдрические комплексы кобальта $[\text{Co}(\text{phen})_2\text{Cl}_2]^+$ и $[\text{Co}(\text{phen})_2\text{Cl}_2]$. Для комплекса $[\text{Co}(\text{phen})_2\text{Cl}_2]^+$ была выявлена цитотоксическая активность на клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, параметр IC_{50} составлял $170,0 \pm 0,2$ мкМ (48 часов инкубации, МТТ-тест). Комплекс на основе двухвалентного иона кобальта $[\text{Co}(\text{phen})_2\text{Cl}_2]$ был предложен в качестве функциональной модели фермента фосфатазы с использованием 4-нитрофенилфосфата в качестве стандартного субстрата. Этот комплекс продемонстрировал высокую эффективность при гидролитическом расщеплении фосфоэфирной связи.

Позднее в работе [57] была исследована цитотоксическая, антибактериальная и антиоксидантная активность серии комплексов кобальта(II): $[\text{Co}(\text{phen})_2\text{Cl}_2] \cdot 1,5 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$, $[\text{Co}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_4]\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{CO}_3)] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (рис. 3). Комплексы обладают большей ингибирующей активностью по отношению к грамотрицательным, чем к грамположительным бактериям. Наиболее выраженные антиоксидантные и антибактериальные свойства выявлены у $[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{CO}_3)] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Так, величина минимальной ингибирующей концентрации против синегнойной палочки (*P. Aeruginosa*) для комплекса (0,0578 мкмоль/мл) близка к таковой для ампициллина (0,0429 мкмоль/мл). Комплекс проявил умеренную цитотоксичность в отношении ряда опухолевых клеток человека ($\text{IC}_{50} = 24\text{-}37$ мкМ).

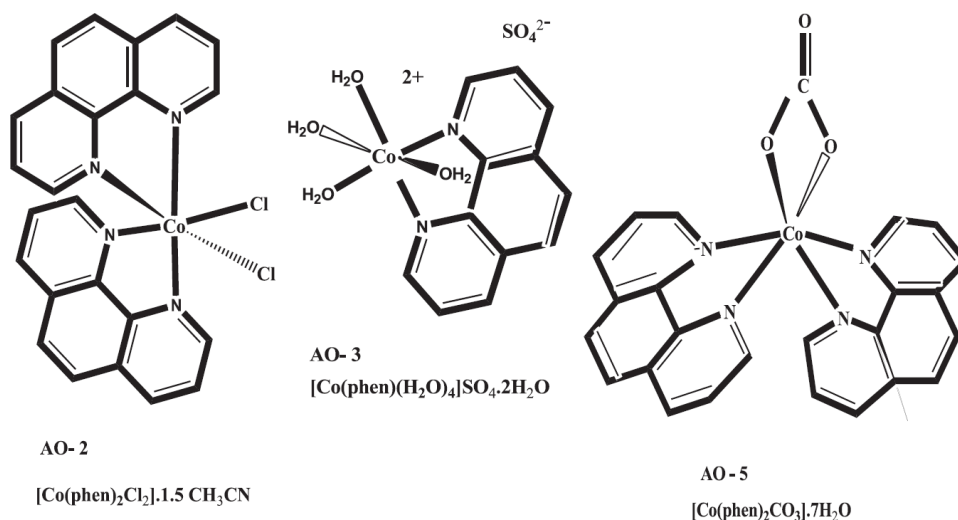


Рис. 3. Структура комплексов кобальта(II) с 1,10-фенантролином [57]

Кроме того, получены комплексы хлорида меди(II) и цинка(II) с 1,10-фенантролином состава $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\mu\text{-Cl})_2]\text{Cl}_2$ и $[\text{Zn}(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [58]. Взаимодействие комплексов с

ДНК тимуса телёнка было исследовано с помощью оптической и флуоресцентной спектроскопии, при этом значения кажущихся констант связывания (K_{app}) составили $5,1 \cdot 10^4$ и $1,2 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ соответственно. Для комплекса меди(II) выявлена цитотоксическая активность *in vitro* на нескольких линиях опухолевых клеток человека, в отношении клеток НерG2 его токсичность оказалась выше ($IC_{50} = 102 \pm 12 \text{ мкМ}$, 48 часов инкубации, МТТ-тест), чем у широко используемого клинического противоопухолевого препарата 5-фторурацила ($IC_{50} = 662 \pm 22 \text{ мкМ}$ [59]).

Т. Нара и коллегам удалось получить и выделить комплексы меди(II) и цинка(II) с 1,10-фенантролином и 2,9-диметил-1,10-фенантролином состава $[M(\text{phen}/2,9\text{-dmphen})Cl_2]$. Авторами показано, что комплексы меди по сравнению с комплексами цинка способны накапливаться внутри васкулярных эндотелиальных клеток и вызывать их гибель уже при концентрации 5 мкМ в случае $[Cu(\text{phen})Cl_2]$ и 10 мкМ в случае $[Cu(2,9\text{-dmphen})Cl_2]$. Различие в токсичности комплексов цинка(II) и меди(II) авторы связывают с отличающимся уровнем внутриклеточного накопления комплексов [60].

Наряду с незамещенным 1,10-фенантролином активно исследовались комплексы, содержащие 2,9-замещенные аналоги. Т. Hirohama получил серию комплексов меди(II) типа $[Cu(L)]^{2+}$, где L = N,N'-диалкил(R)-1,10-фенантролин-2,9-диметанамин и R = н-пропильная (L^1), метильная, изопропильная, втор-бутильная или трет-бутильная группа [61]. В структуре $[Cu(HL^1)Cl_2]NO_3$ к иону меди(II) координированы два атома азота гетероцикла, один из двух атомов азота вторичных аминов боковых цепей, а также два хлорид-иона. Окружение центрального атома лучше всего описывается как искаженная квадратная пирамида (рис. 4).

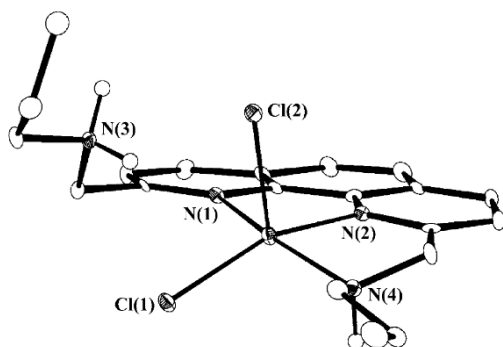


Рис. 4. Структура комплекса $[Cu(HL^1)Cl_2]NO_3$ [61]

На основе электронных и ЭПР спектров показано, что комплексы в водном растворе с $pH \sim 7$ гидролизуются, при этом образуется координационный узел CuN_3O_2 . Полученные данные (электронная, ЭПР и эмиссионная спектроскопия, вискозиметрические и электрохимические исследования) свидетельствуют о способности комплексов взаимодействовать с ДНК путем частичной интеркаляции 1,10-фенантролина между парами оснований ДНК. Кроме того,

некоординированная боковая цепь N-алкиламина вносит стерические затруднения, тем самым предотвращая участие комплексов в ковалентном связывании с ДНК, при котором может происходить замена координированного хлорид-иона на молекулу воды [61].

Серия работ посвящена комплексам с 1,10-фенантролин-5,6-дионом (phendione). Y. Коу и коллеги [62] получили и охарактеризовали моноядерные комплексы меди(II) $[\text{Cu}(\text{phendione})(\text{DMSO})\text{Cl}_2] \cdot \text{DMSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{phendione})_3](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2,25\text{CH}_3\text{CN} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и биядерный $[\text{Cu}_2(\text{phendione})_2\text{Cl}_4] \cdot 2\text{DMF}$. Комплексы способны расщеплять плазмидную ДНК при pH 7,2 и 37°C, при этом моноядерный комплекс оказался наиболее эффективным, что авторы объяснили большей относительной способностью генерировать активные формы кислорода. Для комплексов были рассчитаны кажущиеся константы связывания с ДНК (K_{app}), которые указывают на умеренную степень связывания по типу интеркаляции: $2,68 \cdot 10^5$; $7,05 \cdot 10^5$; $5,20 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$, соответственно.

В работе [63] синтезированы и охарактеризованы родственные комплексы меди(II) с 1,10-фенантролин-5,6-дионом и 1,10-фенантролин-5,6-диолом (phendiole) состава $\text{Cu}(\text{phendione})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{ClO}_4)_2$ и $\text{Cu}(\text{phendiole})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{ClO}_4)_2$. В комплексе $[\text{Cu}(\text{phendione})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)$ ион меди находится в тетрагонально бипирамидальном окружении, при этом к нему координированы две молекулы phendione, молекула воды и перхлорат-анион (рис. 5). Цитотоксическая активность соединений протестирована *in vitro* на нескольких опухолевых и неопухоловой (фибробласты, CRL-7065) клеточных линиях человека методом МТТ-теста (время инкубации 96 часов). Активность лиганда phendiole и комплексов с данным лигандом оказалась в несколько раз больше, чем у лигандов phen, phendione и соответствующих комплексов с этими лигандами по отношению ко всем клеточным линиям, кроме гепатокарциномы HepG2. Кроме того, комплексы, содержащие две молекулы фенатролина или его производного, более цитотоксичны, чем комплексы с одной молекулой и, как правило, более цитотоксичны, чем свободные лиганды. Наименьшее значение параметра $\text{IC}_{50} = 0,070 \text{ мкМ}$ выявлено для комплекса $\text{Cu}(\text{phendiole})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{ClO}_4)_2$ по отношению к клеточной линии острого лимфобластного лейкоза CCRF-SB.

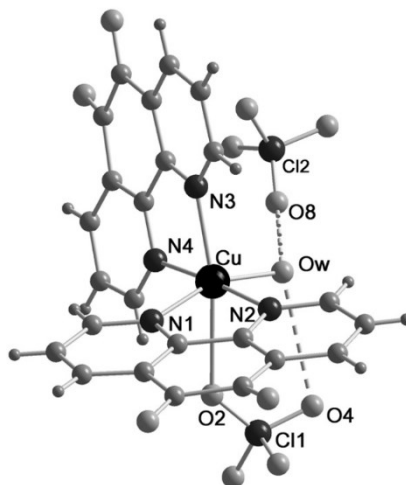


Рис. 5. Структура комплекса $[\text{Cu}(\text{phendione})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)$ [63]

В работе [64] получены комплексы меди(II) с лигандом phendione и его 2,9-метилзамещенным производным mphenidone $[\text{CuCl}(\text{phendione})_2]\text{ClO}_4 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{phendione})_3](\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Cu}(\text{mphenidone})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. С помощью УФ-спектрофотометрии авторы показали, что стехиометрия комплекса в водном растворе может изменяться и соотношение форм, что очевидно, зависит от константы равновесия реакции. Согласно цитотоксическим исследованиям комплексы и оба лиганда обладают меньшими значениями IC_{50} в сравнении с цисплатином, при этом mphenidone является более токсичным, чем phendione по отношению к недифференцированной клеточной линии нейробластомы SH-SY5Y.

Соли металлов являются важными компонентами сред для культивирования клеток, в частности, содержание ионов меди(II) варьируется в диапазоне от 0,94 мкМ до 1,9 мкМ [65]. В работе [64] для хелатирования ионов меди клетки предварительно обрабатывались в течение 3 часов батокупроин дисульфонатом (BCS), который неспособен пересекать клеточную мембрану. Уменьшение концентрации ионов меди(II) при добавлении в среду BCS по-разному влияет на антипролиферативную активность phendione и mphenidone. Токсичность mphenidone уменьшается примерно в четыре раза в данных условиях ($\text{IC}_{50} = 0,78 \rightarrow 4,0$ мкМ), тогда как токсичность phendione практически не зависит от присутствия BCS в среде ($\text{IC}_{50} = 1,50 \rightarrow 1,56$ мкМ). Значительное влияние добавления BCS в культуральную среду на токсичность mphenidone можно объяснить близкими значениями констант устойчивости комплексов меди(II) с BCS и 2,9-dmphen (используется для имитации сродства меди(II) к mphenidone). Таким образом, избыточное количество BCS связывает ионы меди вне клетки. Напротив, незначительное влияние BCS на токсичность phendione может быть объяснено различными константами устойчивости комплексов меди(II) с BCS и phen (используется для

имитации сродства меди(II) к phenidione). Константа устойчивости комплекса меди(II) с phen на четыре порядка больше, чем у BCS. Таким образом, BCS не может конкурировать с phenidione за координацию к меди(II), несмотря на его большую концентрацию. Эти результаты подчеркивают роль ионов меди(II), присутствующих в культуральной среде, и объясняют различную цитотоксичность двух производных фенантролина, активность которых может быть связана с образованием медных комплексов в растворе.

На результаты исследований *in vitro* могут влиять и другие компоненты культуральной среды. Например, в среде RPMI есть несколько низкомолекулярных веществ, способных связывать ионы металлов, такие как хлорид-анионы (100-110 мМ), глюкоза (10-25 мМ), пируват-анионы (примерно 1 мМ), аминокислоты (от 0,01 до 1 мМ), витамины и окислительно-восстановительные медиаторы (от 1 до 40 мкМ), а также высокомолекулярные соединения, такие как бычий сывороточный альбумин (БСА) – компонент фетальной бычьей сыворотки (2-10% культуральной среды) [66]. В работе [67] на примере комплекса $[\text{Cu}(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)_2$ показано, что количество БСА может влиять на жизнеспособность клеток при оценке токсичности препаратов на основе металлов, особенно с комплексами на основе лабильных ионов металлов, которые прочно связываются с альбуминами, как в случае меди(II). Первоначально добавленный комплекс почти полностью разлагался в питательной среде, а ионы меди(II) и phen в основном оказывались связанными с БСА. Кроме того, авторы предположили, что механизм действия комплекса не связан с взаимодействием с ДНК, поскольку соединение накапливается в большей степени в цитоскелете, при этом практически отсутствует в ядрах клеток.

X. Shi и коллеги [68] получили лиганд, состоящий из фенантролина, трифенилфосфина (TRP) и амидного линкера, а также комплексы меди(II) на его основе (CPT_n, рис. 6). Липофильный лиганд TRP обладает превосходной способностью проходить через клеточную мембрану и, следовательно, может способствовать поглощению соединений клетками. В качестве линкеров при синтезе лиганда были выбраны амиды с различной длиной алкильных цепей; модификация длины углеродной цепи является одной из наиболее распространенных стратегий воздействия на липофильность, эффективность связывания с ДНК и цитотоксичность комплексов металлов.

Анализ клеточного поглощения и цитотоксичности показывает, что комплекс с большей длиной цепи демонстрирует более высокое накопление меди в клетках и значительное ингибирование роста раковых клеток. CPT₈ (рис. 6) – наиболее эффективный комплекс из этой серии, $\text{IC}_{50} = 6,6 \pm 1,3$ мкМ по отношению к клеткам карциномы яичников SKOV-3 (МТТ-тест, время инкубации 48 часов). В дополнение к противораковой активности CPT₈ проявляет также антиметастатические свойства, ингибируя способность раковых клеток яичников к миграции и инвазии в здоровые ткани. Кроме того, он показал высокую антиангиогенную активность.

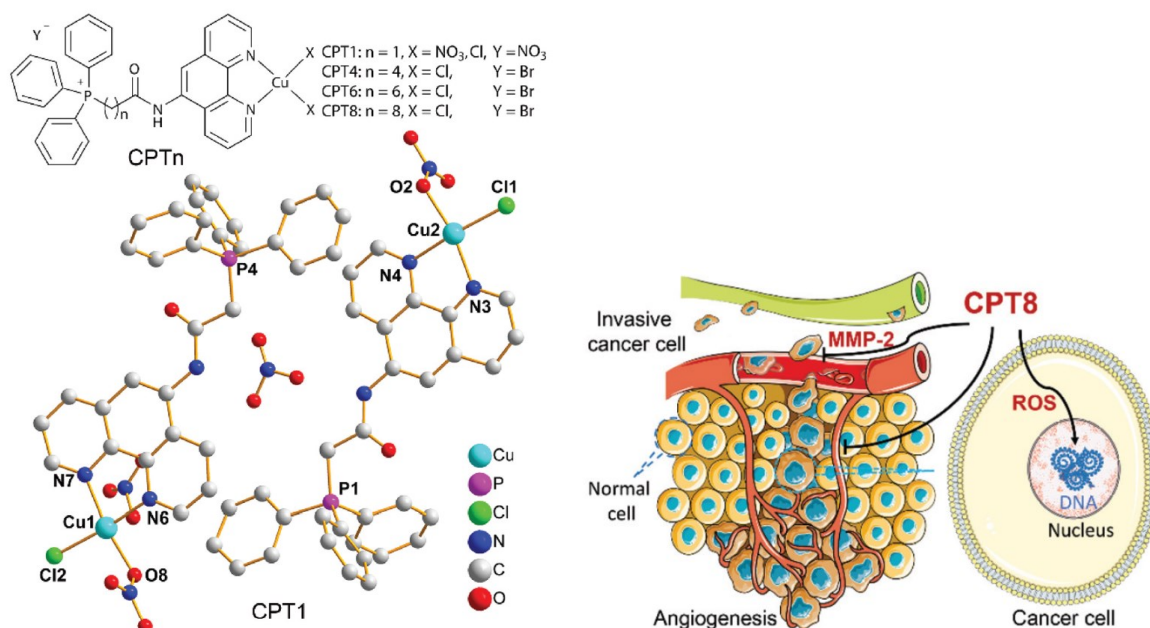


Рис. 6. Структура комплекса CPT1 (слева) и различные пути ингибирования развития раковых клеток комплексом CPT8 (справа) [68]

В работе [69] описаны комплексы никеля(II) и меди(II) с 2-(фуран-2-ил)-1H-имидазо-[4,5-f]-1,10-фенантролином (FIP) и 2-(тиофен-2-ил)-имидазо-[4,5-f]-1,10-фенантролином (TIP) состава $[\text{Ni}(\text{FIP})_2](\text{ClO}_4)_2$ и $[\text{Cu}(\text{TIP})_2](\text{NO}_3)_2$. Строение соединений было определено методами элементного анализа, оптической и ИК-спектроскопии. Исследование цитотоксичности с помощью МТТ-теста (время инкубации – 24 часа, клетки миелогенной лейкемии К-562) показало, что значения IC_{50} составляют 21 и 160 мкМ для комплексов меди и никеля соответственно. Параметр полумаксимального ингибирования для комплекса меди(II) оказался в 7 раз меньше, чем для цисплатина (154 мкМ). Результаты исследований свидетельствуют о том, что тип металлического центра важен не только в исследованиях цитотоксичности. Так, авторами установлено, что $[\text{Cu}(\text{TIP})_2](\text{NO}_3)_2$ является перспективным противогрибковым агентом, в то время как $[\text{Ni}(\text{FIP})_2](\text{ClO}_4)_2$ проявляет более высокую антибактериальную активность, чем комплекс меди(II).

В литературе встречается ограниченное число примеров комплексов на основе 2,2'-бипиридина, проявляющих выраженные биологические свойства. Y. Shi и коллеги получили и охарактеризовали мооядерные комплексы $[\text{Cu}(\text{bipy})(\text{NCS})_2]$, $[\text{Cu}(\text{bipy})_2(\text{H}_2\text{O})](\text{PF}_6)_2$ и $[\text{Zn}(\text{bipy})_2(\text{NCS})_2]$. Авторами исследована цитотоксичность комплексов по отношению к клеткам нейробластомы (SKN-SH) и аденокарциномы яичника (OVCAR-3). Комплексы меди замедляют деление клеток, но результаты варьируются в зависимости от времени, прошедшего между удалением комплекса из планшета с клетками и измерением количества живых клеток. В отличие от комплексов меди, комплекс цинка оказался слабо цитотоксичным и почти не влиял на деление

клеток. Авторы также показали, что в отличие от комплекса цинка(II) комплексы меди(II) в присутствии аскорбат-иона способны расщеплять замкнутую кольцевую ДНК. Это наблюдение объясняется окислительно-восстановительной инертностью ионов цинка(II), в связи с чем они неспособны участвовать в окислительно-восстановительном цикле с аскорбат-ионом, приводящему к разрушению ДНК [70].

1.2.2. Разнолигандные комплексы с аминокислотами (Casiopreinas)

В 1990-е годы L. Ruiz-Azuaga и коллеги начали разработку серии комплексов меди(II) и запатентовали их под названием Casiopreinas[®] (Cas) [19,20]. Эти соединения представляют собой разнолигандные комплексы меди(II) с общей формулой $[Cu(N-N)(H_2O)(A-A)]NO_3$, где N-N -донорный нейтральный олигопиридин (фенантролин, бипиридин или их замещенные аналоги), A-A – N-O- или O-O-донорные системы (аминокислоты или ацетилацетонаты). В таблице 1 представлены различные сочетания лигандов, на основе которых получена серия комплексов Casiopreinas.

Таблица 1. Лиганды, на основе которых синтезированы комплексы серии Casiopreinas

| N-N-лиганд | A-A-лиганд |
|--|---|
| 2,2'-бипиридин (bipy) | Ацетилацетон |
| 4,4'-диметил-2,2'-бипиридин (dmbipy) | Глицин, ацетилацетон |
| 1,10-фенантролин (phen) | Глицин, аланин, изолейцин, серин, валин, треонин, триптофан, цистеин, фенилаланин, гистидин, тирозин, аспарагиновая кислота, ацетилацетон |
| 4-метил-1,10-фенантролин (4m-phen) | Ацетилацетон, глицин |
| 5-метил-1,10-фенантролин (5m-phen) | Ацетилацетон, глицин |
| 5,6-диметил-1,10-фенантролин (5,6-dmphen) | Ацетилацетон, глицин |
| 4,7-диметил-1,10-фенантролин (dmphen) | Глицин, аланин, валин, норвалин, лейцин, изолейцин, норлейцин, пролин, гистидин, тирозин, триптофан, фенилаланин, ацетилацетон |
| 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин (tmphen) | Ацетилацетон, глицин |
| 5-фенил-1,10-фенантролин (5p-phen) | Ацетилацетон |
| 4,7-дифенил-1,10-фенантролин (dp-phen) | Глицин, аланин, изолейцин, лейцин, серин, валин |
| 5-хлор-1,10-фенантролин (5Cl-phen) | Ацетилацетон, глицин |
| 5-нитро-1,10-фенантролин (5n-phen) | Глицин, серин, ацетилацетон |

Методика синтеза соединений группы Casioreinas включает два этапа: получение комплекса $[\text{Cu}(\text{N-N})\text{NO}_3]^+$ взаимодействием водно-этанольных растворов нитрата меди(II) и соответствующего олигопиридинового лиганда при $\text{pH} = 5-7$, получение целевого продукта $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{H}_2\text{O})(\text{A-A})]\text{NO}_3$ добавлением водного раствора аминокислоты или ацетилацетона к раствору, полученному на первой стадии, с последующим подщелачиванием аммиачным раствором до $\text{pH} = 7-8$. С целью стерилизации и получения чистого продукта реакции раствор пропускают через мембранный фильтр Millipore. Затем раствор упаривают при небольшом нагревании до $\frac{1}{2}$ исходного объема, выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают (выход $\sim 60\%$) и перекристаллизовывают из смеси вода/этанол (30/70).

При дизайне молекул авторы основывались на трёх основных факторах: комплекс должен содержать эссенциальный металл – катион меди(II); хелатирующий лиганд – олигопиридин, обладающий высоким сродством к ионам меди и обеспечивающий связывание с ДНК; в качестве второго лиганда – полидентатные лиганды с низкой токсичностью. Олигопиридины и дополнительные полидентатные лиганды формируют искаженное плоскоквадратное окружение меди, при этом апикальное положение занято молекулой воды или координированным нитрат-ионом. Из широкой серии подобных комплексов в большей степени изученными и наиболее перспективными оказались комплексы $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{H}_2\text{O})(\text{gly})]\text{NO}_3$ (Cas II-gly) и $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{H}_2\text{O})(\text{acac})]\text{NO}_3$ (Cas III-ia) (рис. 7).

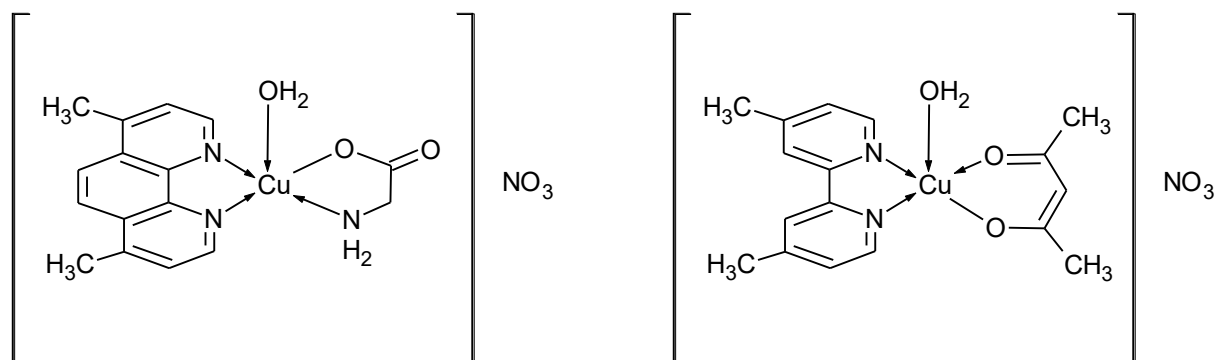


Рис. 7. Строение комплексов Cas II-gly и Cas III-ia [10]

Исследование связи между структурой и активностью [71] этой группы соединений показало, что для сохранения антипролиферативного эффекта необходимо наличие центрального конденсированного ароматического кольца в фенантролин-содержащих комплексах. В связи с этим для комплексов на основе бипиридина наблюдается менее выраженная цитотоксическая активность по сравнению с аналогичными комплексами на основе фенантролина (табл. 2). Природа, число и положение заместителей в олигопиридиновом лиганде также напрямую влияют на степень проявления биологических свойств. Наблюдаемый эффект может быть обусловлен

изменением физико-химических свойств комплексов, в частности, окислительно-восстановительного потенциала или растворимости в воде. В этом же исследовании показано, что замена N-О-донорного лиганда (глицин) на O-О-донорный (ацетилацетон) в меньшей степени влияет на биологическую активность. Кроме того, выявлена устойчивая зависимость между параметром полумаксимального ингибирования IC_{50} и потенциалом полуволны $E_{1/2}$ (табл. 2). При этом наиболее активными комплексами являются более слабые окислители.

В работе [72] исследовано влияние различных незаменимых аминокислот в комплексе $[Cu(dmphen)(A-A)]NO_3$ на цитотоксическую активность по отношению к опухолевым клеточным линиям человека HeLa, HCT-15 и SKL-U (аденокарцинома легкого). Узкий интервал изменения IC_{50} отражает незначительную чувствительность клеток HeLa к структурным изменениям в боковой цепи аминокислот в комплексах. Однако на клетках HCT-15 и SKL-U наблюдалась следующая тенденция: группа комплексов с аминокислотами, содержащими гетероциклы в боковом радикале, оказалась немного более активна, чем группа с алифатическими аминокислотами. Авторы объяснили этот эффект увеличением гидрофобности аминокислот, которое усилило клеточное поглощение комплексов меди(II); однако увеличения внутриклеточной концентрации меди недостаточно для значительного изменения цитотоксической активности *in vitro*. Таким образом, модификация олигопиридинового лиганда оказывает большее влияние на активность комплексов, чем структурные изменения аминокислот, и является определяющим фактором механизма действия комплексов. Второй лиганд, вероятно, играет ключевую роль *in vivo*, оказывая влияние на стабильность и гидрофобность комплексов, что в свою очередь определяет способность соединения быть доставленным к конечной мишени. В одной из наиболее поздних работ [21] показано, что второй лиганд может определять способ связывания комплекса меди с ДНК, в частности, разнолигандный комплекс с глицинат-ионом связывается с малой бороздкой ДНК, а комплекс с ацетилацетонатом интеркалирует ДНК.

Таблица 2. Биологические и физико-химические данные для серии комплексов Casiopeinas

| Комплекс | E _{1/2} , мВ | IC ₅₀ , мкМ ¹ | | |
|--|-----------------------|-------------------------------------|--------------------|---------------------|
| | | HeLa ² | MCF-7 ³ | HCT-15 ⁴ |
| [Cu(bipy)(acac)]NO ₃ | -318 ± 4 | 42 ± 3,1 | 103,7 ± 9,6 | 67,3 ± 1,6 |
| [Cu(dmbipy)(acac)]NO₃ (Cas III-ia) | -338 ± 3 | 18,2 ± 2,7 | 15,9 ± 1,8 | 40,5 ± 4,6 |
| [Cu(phen)(acac)]NO ₃ | -271 ± 1 | 10,7 ± 0,9 | 8,1 ± 0,5 | 7,3 ± 0,7 |
| [Cu(4m-phen)(acac)]NO ₃ | -290 ± 4 | 1,6 ± 0,1 | 5,6 ± 0,7 | 6,0 ± 0,9 |
| [Cu(5m-phen)(acac)]NO ₃ | -282 ± 2 | 6,2 ± 0,7 | 4,4 ± 0,5 | 2,6 ± 0,4 |
| [Cu(dmphen)(acac)]NO ₃ | -318 ± 2 | 1,4 ± 0,1 | 4,9 ± 0,6 | 2,1 ± 0,1 |
| [Cu(5,6-dmphen)(acac)]NO ₃ | -298 ± 3 | 3,4 ± 0,5 | 3,9 ± 0,4 | 1,9 ± 0,3 |
| [Cu(tmphen)(acac)]NO ₃ | -307 ± 1 | 1,9 ± 0,2 | 2,2 ± 0,3 | 1,4 ± 0,2 |
| [Cu(5p-phen)(acac)]NO ₃ | -248 ± 4 | 3,9 ± 0,3 | 3,9 ± 0,4 | 2,5 ± 0,3 |
| [Cu(dp-phen)(acac)]NO ₃ | -222 ± 1 | 4,2 ± 0,6 | 2,2 ± 0,3 | 3,2 ± 0,4 |
| [Cu(5-Cl-phen)(acac)]NO ₃ | -236 ± 3 | 4,5 ± 0,5 | 9,8 ± 0,5 | 12,9 ± 0,5 |
| [Cu(5n-phen)(acac)]NO ₃ | – | 21,3 ± 2,6 | 14,7 ± 1,4 | 35,0 ± 2,4 |
| [Cu(phen)(gly)]NO ₃ | -259 ± 3 | 13,9 ± 1,3 | 9,6 ± 1,1 | 21,2 ± 2,5 |
| [Cu(4m-phen)(gly)]NO ₃ | -281 ± 7 | 8,7 ± 0,7 | 7,7 ± 0,6 | 5,1 ± 0,5 |
| [Cu(5m-phen)(gly)]NO ₃ | -273 ± 7 | 6,2 ± 0,6 | 4,7 ± 0,2 | 3,7 ± 0,4 |
| [Cu(dmphen)(gly)]NO₃ (Cas II-gly) | -310 ± 4 | 5,5 ± 0,7 | 4,6 ± 0,4 | 2,0 ± 0,2 |
| [Cu(5,6-dmphen)(gly)]NO ₃ | -292 ± 3 | 5,3 ± 0,1 | 4,4 ± 0,3 | 2,1 ± 0,1 |
| [Cu(tmphen)(gly)]NO ₃ | -302 ± 5 | 1,8 ± 0,0 | 2,6 ± 0,2 | 1,8 ± 0,4 |
| [Cu(dp-phen)(gly)]NO ₃ | -214 ± 4 | 5,1 ± 0,2 | 4,1 ± 0,4 | 7,6 ± 0,7 |
| [Cu(5-Cl-phen)(gly)]NO ₃ | -221 ± 4 | 14,3 ± 0,5 | 23,2 ± 2,3 | 22,3 ± 1,6 |
| [Cu(5n-phen)(gly)]NO ₃ | – | 44,8 ± 1,5 | 28,64 ± 3,4 | 47,3 ± 6,5 |
| Цисплатин | – | 5,1 ± 0,4 | 5,6 ± 0,8 | 21,8 ± 2,4 |

Комплексы хлорида меди(II), обладающие подобным Casiopeinas[®] составом, [Cu(phen)(L-phe)Cl]·2H₂O, [Cu(phen)(L-leu)Cl]·4,5H₂O, [Cu(phen)(L-tyr)Cl]·3H₂O, исследовались в работе [73]. Было выявлено, что данные комплексы в большей степени способны индуцировать активные формы кислорода, чем [Cu(phen)Cl₂], CuCl₂ и некоординированные лиганды. Кроме того, степень ингибирования протеолитической активности 20S протеасом комплексами изменяется в следующем порядке: трипсиноподобная > каспазоподобная > химотрипсиноподобная. Для представленных комплексов получены значения IC₅₀ менее 4 мкМ

¹ Время инкубации составляло 24 часа (метод исследования цитотоксичности – колориметрический анализ с использованием сульфородамина В)

² HeLa – аденокарцинома шейки матки

³ MCF-7 – аденокарцинома молочной железы

⁴ HCT-15 – аденокарцинома толстой кишки

по отношению к раковым клеткам MCF-7, HepG2, CNE1, A549; соединения оказались более эффективны, чем цисплатин, для которого значения IC_{50} находятся в диапазоне 12-25 мкМ.

P. C. Saravanan и коллеги также сосредоточились на получении разнолигандных комплексов меди(II) на основе 1,10-фенантролина и аминокислот. В работе [74] описаны и охарактеризованы комплексы состава $[Cu(phen)(L-val)U]NO_3$ и $[Cu(bipy)(L-val)U]NO_3$, где U - мочевины. Константы связывания с ДНК составили $4,48 \cdot 10^5 M^{-1}$ и $7,46 \cdot 10^4 M^{-1}$, соответственно.

1.2.3. Разнолигандные комплексы с дипептидами

Успех комплексов меди(II) серии Casiopeinas[®] стимулировал дальнейшие поиски соединений на основе аминокислот, обладающих потенциальной противоопухолевой активностью. В результате было создано большое число цитотоксичных разнолигандных комплексов меди(II) с дипептидами [75,76].

S. Iglesias и его коллеги взяли за отправную точку цитотоксичность комплексов меди(II) с дипептидами (табл. 3). Для повышения активности они ввели phen/5n-phen в качестве второго лиганда и получили комплексы состава $[Cu\text{-дипептид-phen/5n-phen}]$. Авторами были определены молекулярные и кристаллические структуры некоторых комплексов $[Cu(ala-phe)(phen)] \cdot 4H_2O$ (рис. 8), $[Cu(phe-ala)(phen)] \cdot 4H_2O$, $[Cu(phe-val)(phen)] \cdot 4.5H_2O$ и $[Cu(phe-phe)(phen)] \cdot 3H_2O$. В представленных соединениях ион меди находится в искаженном квадратно пирамидальном окружении: два атома азота и атом кислорода дипептида, а также атом азота фенантролина занимают экваториальное положение. Координационная сфера дополняется одним атомом азота фенантролина в апикальном положении. При этом молекула фенантролина потенциально доступна для взаимодействия с биологическими молекулами. Согласно спектроскопическим исследованиям, координационное окружение металла, наблюдаемое в твердом состоянии, сохраняется в водном растворе.

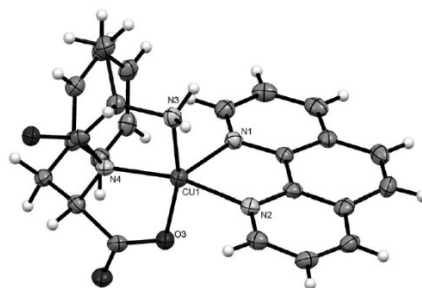


Рис. 8. Структура комплекса $[Cu(ala-phe)(phen)] \cdot 4H_2O$ [75]

Комплексы $[Cu\text{-дипептид-phen/5n-phen}]$ оказались токсичны по отношению к опухолевым клеточным линиям. Большинство из них имеют большую активность, чем цисплатин. Введение фенантролина в качестве лиганда улучшило цитотоксическую активность по сравнению с

аналогичными комплексами состава Cu-дипептид, благодаря повышению липофильности и в следствие этого усиленному поглощению клетками. Из представленной серии соединений комплекс [Cu(phe-phe)(phen)] оказался наиболее липофильным. Кроме того, показано, что комплексы способны связываться с ДНК путем частичной интеркаляции фенантролина между основаниями ДНК, а в случае комплекса [Cu(phe-phe)(phen)] боковые цепи дипептида phe-phe, содержащие бензольные циклы, также могут взаимодействовать с ДНК. Среди исследованных комплексов [Cu(ala-phe)(phen)] продемонстрировал наиболее выраженную цитотоксическую активность в отношении линий раковых клеток, и, следовательно, это соединение может быть хорошим кандидатом для исследования его противоопухолевой активности *in vivo*.

Таблица 3. Цитотоксическая активность комплексов меди(II) с дипептидами по отношению к клеткам MCF-7, MDA MB-231, HeLa, A549 (время инкубации – 48 часов) и константы связывания с ДНК

| Соединение | IC ₅₀ , мкМ | | | | K _b , M ⁻¹ |
|--|------------------------|-------------------------|------|-------------------|----------------------------------|
| | MCF-7 | MDA MB-231 ⁵ | HeLa | A549 ⁶ | |
| Cu(ala-phe) | 100 | 200 | – | – | – |
| Cu(phe-ala) | 100 | 200 | – | – | – |
| [Cu(gly-val)(phen)] | 1,0 | – | 15 | 14 | 6,2·10 ⁴ |
| [Cu(ala-gly)(phen)] | 1,0 | – | 7,5 | 9,5 | 4,4·10 ⁵ |
| [Cu(ala-phe)(phen)] | 0,94 | – | 2,0 | 1,0 | 1,3·10 ⁵ |
| [Cu(phe-ala)(phen)] | 13 | – | 7,0 | 9,90 | 7,2·10 ⁴ |
| [Cu(phe-val)(phen)] | 7,4 | – | 3,1 | 7,1 | 7,0·10 ⁴ |
| [Cu(phe-phe)(phen)] | 9,6 | – | 5,2 | 7,8 | 1,5·10 ⁴ |
| [Cu(ala-phe)(5-NO ₂ -phen)] | – | 4,0 | 13 | – | – |
| [Cu(phe-ala)(5-NO ₂ -phen)] | – | 8,4 | >20 | – | – |
| [Cu(phe-val)(5-NO ₂ -phen)] | – | 4,8 | 14 | – | – |
| [Cu(phe-phe)(5-NO ₂ -phen)] | – | 9,3 | >20 | – | – |
| Цисплатин | 50 | 50 | 30 | 50 | – |

Сравнение цитотоксичности [Cu-дипептид-phen] и [Cu-дипептид-5n-phen] позволило выявить ту же тенденцию, что проявлялась в случае комплексов серии Casiopeínas: соединения с 5n-phen проявляют меньшую активность по сравнению с комплексами на основе phen. Подобное снижение цитотоксической активности, может быть связано с тем, что нитрогруппа затрудняет

⁵ MDA MB-231 – аденокарцинома молочной железы (более агрессивная и гормоннезависимая форма рака груди по сравнению с линией MCF-7)

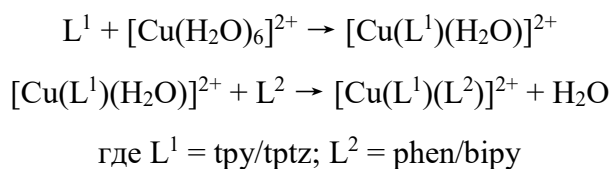
⁶ A549 – аденокарцинома легкого

связывание комплексов с ДНК. Электрон-акцепторный эффект нитрозаместителя в молекуле фенантролина также может влиять на реакционную способность комплексов и, следовательно, на биологическую активность.

1.2.4. Разнолигандные комплексы с N-донорными лигандами

Терпиридин

Обширная серия работ посвящена комплексам с терпиридином и его производными [77–85]. В одной из наиболее ранних работ [77] сообщается о синтезе комплексов $[\text{Cu}(\text{tpy})(\text{phen})](\text{ClO}_4)_2$ (1), $[\text{Cu}(\text{tpy})(\text{bipy})](\text{ClO}_4)_2$ (2), $[\text{Cu}(\text{tptz})(\text{phen})](\text{ClO}_4)_2$ (3) и $[\text{Cu}(\text{tptz})(\text{bipy})](\text{BF}_4)_2$ (4), где tpy – 2,2':6',2''-терпиридин, tptz = 2,4,6-три(2-пиридил)-1,3,5-триазин. Представленные комплексы синтезированы взаимодействием соответствующих растворов лигандов и солей меди(II) в метаноле по следующей схеме:



Кристаллы комплексов получены при медленном испарении растворов комплексов в смеси растворителей $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_3\text{CN} = 3:1$ (по объему). Ион меди в комплексе 1 находится в искаженном квадратно-пирамидальном окружении: NNN-донорный tpy занимает базальную плоскость, а NN-донорный phen занимает оставшиеся два координационных места. Антимикробную активность комплексов в отношении разных видов бактерий и грибов тестировали *in vitro* методом диффузии в агар с применением стандартных дисков. Способность комплексов ингибировать рост бактерий и грибов уменьшалась в следующем порядке: 3>4>2>1 и 3>2>4>1 соответственно.

Интересный пример ферроцен-содержащих комплексов меди(II) с терпиридином встречается в работе [79]. Авторы поставили цель создать комплексы, которые могли бы генерировать реакционноспособный катион ферроцена при фотоактивации видимым светом, в то время как в темноте комплекс оставался бы неактивным. Фрагмент медь-терпиридин использовался с целью повышения склонности ферроцена к фотоокислению, а молекула фенантролина выступала в качестве связующего звена с двухцепочечной ДНК.

В результате авторами получены с хорошим выходом (60-80%) соединения $[\text{Cu}(\text{Fc-tpy})(\text{B})](\text{ClO}_4)_2$ (1-3), где Fc-tpy – 4'-ферроценил-2,2':6',2''-терпиридин, B - 1,10-фенантролин (1), дипиридохиноксалин (dprq) (2), дипиридофеназин (dppz) (3). Показано, что в $[\text{Cu}(\text{Fc-tpy})(\text{phen})](\text{PF}_6)_2$ и $[\text{Cu}(\text{Fc-tpy})(\text{dppz})](\text{PF}_6)_2$ 3MeCN ионы меди(II) имеют искаженное квадратно-пирамидальное окружение, причем лиганд Fc-tpy и производные фенантролина

координируются тридентатно и бидентатно (рис. 9). Комплексы стабильны в растворе ацетонитрила, о чем свидетельствуют масс-спектры с пиками молекулярных ионов, соответствующих $[\text{Cu}(\text{Fc-tpy})(\text{B})]^{2+}$.

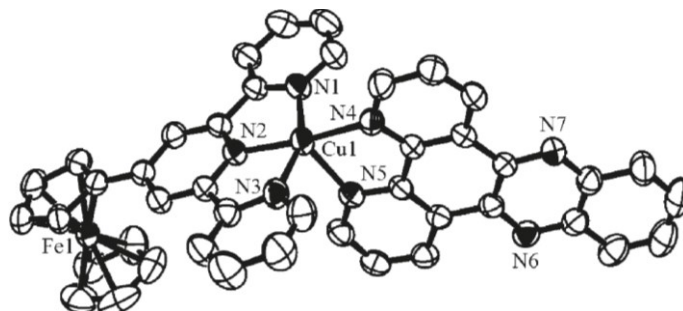


Рис. 9. ORTEP изображение катионного комплекса $[\text{Cu}(\text{Fc-tpy})(\text{dppz})](\text{PF}_6)_2 \cdot 3\text{MeCN}$ [79]

Чтобы изучить влияние ферроценового фрагмента на активность расщепления ДНК и фотоцитотоксичность, в качестве контрольного соединения авторы синтезировали $[\text{Cu}(\text{Ph-tpy})(\text{dppz})](\text{ClO}_4)_2$ (4), где Ph-tpy – 4'-фенил-2,2':6',2''-терпиридин. В случае комплексов 1-3 наблюдалось значительное увеличение индуцированной видимым светом активности расщепления ДНК и цитотоксичности по отношению к клеткам HeLa по сравнению с контрольным соединением, в котором отсутствует фрагмент ферроцена. Значения параметра IC_{50} в условиях фотоактивации комплексов 3 и 4 составили 3,7 и 6,1 мкМ соответственно, полученные значения в два раза меньше, чем те, что наблюдались в отсутствие фотоактивации (10,5 и 13,7 мкМ).

Позднее были получены комплексы меди(II) с производными терпиридина, содержащими в качестве заместителей в 4' положении имидазол, метоксибензол, бензимидазол и метилфуран. В работе [80] сообщается о синтезе комплексов $[\text{Cu}(\text{Itpy})(\text{bipy})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1) и $[\text{Cu}(\text{Itpy})(\text{phen})(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2), где Itpy – 4'-(1H-имидазол-2-ил)-2,2':6',2''-терпиридин. Координационный узел комплекса 1 обладает искаженным квадратно-пирамидальным строением, тогда как в комплексе 2 ион меди имеет искаженное октаэдрическое окружение за счет координированного перхлорат-аниона. Было обнаружено, что комплекс 2 вызывает расщепление ДНК по гидролитическому механизму, в отличие от комплекса 1, который вообще не вызывает расщепления ДНК. Тем не менее оба соединения оказывают цитотоксическое действие на клеточную линию аденокарциномы легкого A549 ($\text{IC}_{50} = 38,49$ мкМ (1) и 27,40 мкМ (2), МТТ-тест, время инкубации 24 часа). Интересное поведение наблюдалось в случае комплексов $[\text{Cu}(\text{Itpy})(2,9\text{-dmphen})](\text{NO}_3)_2$ и $[\text{Cu}(\text{ptpy})(2,9\text{-dmphen})](\text{NO}_3)_2$, где ptpy – 4'-(4-пиридин)-2,2':6',2''-терпиридин. Оба комплекса связываются в бороздках ДНК, причем $[\text{Cu}(\text{Itpy})(2,9\text{-dmphen})](\text{NO}_3)_2$ в малой, а $[\text{Cu}(\text{ptpy})(2,9\text{-dmphen})](\text{NO}_3)_2$ в большой бороздке. Обнаружено, что комплексы способствуют расщеплению ДНК: под воздействием

первого комплекса происходит гидролитическая деструкция, а под воздействием второго комплекса появляются повреждения, обусловленные окислением цепи ДНК [81].

К. Tummalapalli и коллеги получили серию комплексов с 4'-(2-пиридил)-2,2':6',2''-терпиридином (pytpy) состава $[Cu(pytpy)(bipy/phen/dpq/dppz)](NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ (1-4). Методом РСА показано, что в комплексе 2, как и во многих подобных соединениях, ион меди имеет искаженное квадратно-пирамидальное окружение. С помощью УФ- и флуоресцентной спектроскопии, а также спектроскопии кругового дихроизма удалось установить, что для комплексов характерно связывание с ДНК по типу интеркаляции. Эффективность связывания с ДНК изменяется в следующем порядке $1 < 2 < 3 < 4$, что объясняется увеличением числа ароматических колец в молекуле лиганда. Авторами проведен молекулярный докинг для определения сродства четырех комплексов меди(II) к ДНК из тимуса телянка (рис. 10).

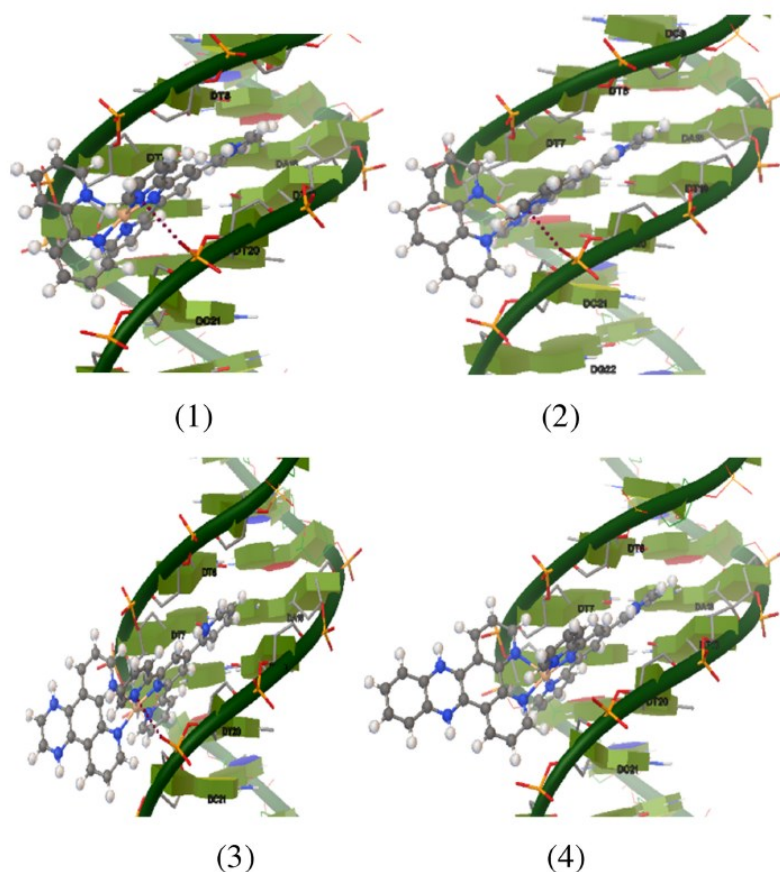


Рис. 10. Конформации комплексов 1, 2, 3 4 в кристаллической структуре ДНК, полученной из тимуса телянка (Pdb id: 355D). Пунктирная линия обозначает водородную связь между комплексом и ДНК [85]

Проведенные расчеты показали, что комплексы связываются с большой бороздкой ДНК, а энергии связывания близки для всех четырех комплексов ($\sim 10,00$ ккал/моль). Для оценки влияния комплексов на жизнеспособность клеточной линии НерG-2 был проведен МТТ-тест (время инкубации 24 часа). Установлено, что токсичность изменяется в том же порядке, что и сродство

к ДНК: значения параметров IC_{50} для комплексов 1-4 составляют 76,9, 51,4, 39,2 и 23,8 мкг/мл соответственно. Наиболее перспективным соединением является комплекс 4 $[Cu(pyru)(dppz)](NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ [85].

Тетразол

Работы, посвященные синтезу и исследованию биологических эффектов комплексов эссенциальных металлов на основе олигопиридина и производных тетразола, немногочисленны и ограничиваются несколькими статьями Ch. Himasekhar и M. Saha [36,86,87].

Для решения проблемы низкой растворимости комплексов меди(II) с производными тетразола, получаемых в условиях сольвотермального синтеза, M. Saha и коллеги использовали реакцию циклоприсоединения [2+3] между азидом в комплексе $[Cu(phen)(N_3)_2]_n$ и избытком пиразинкарбонитрила, растворенного в DMF. В результате были получены мооядерные водорастворимые комплексы меди(II) $[Cu\{2-(5H-тетразол-5-ил)пиразин\}_2(phen)]$ (1) и $[Cu\{(2-(5H-тетразол-5-ил)пиразин)\}(phen)_2]^+$ (2) в виде смеси соединений, которые впоследствии были разделены методом ионообменной хроматографии. Комплекс 2 в качестве единственного продукта реакции удалось получить другим способом (рис. 11).

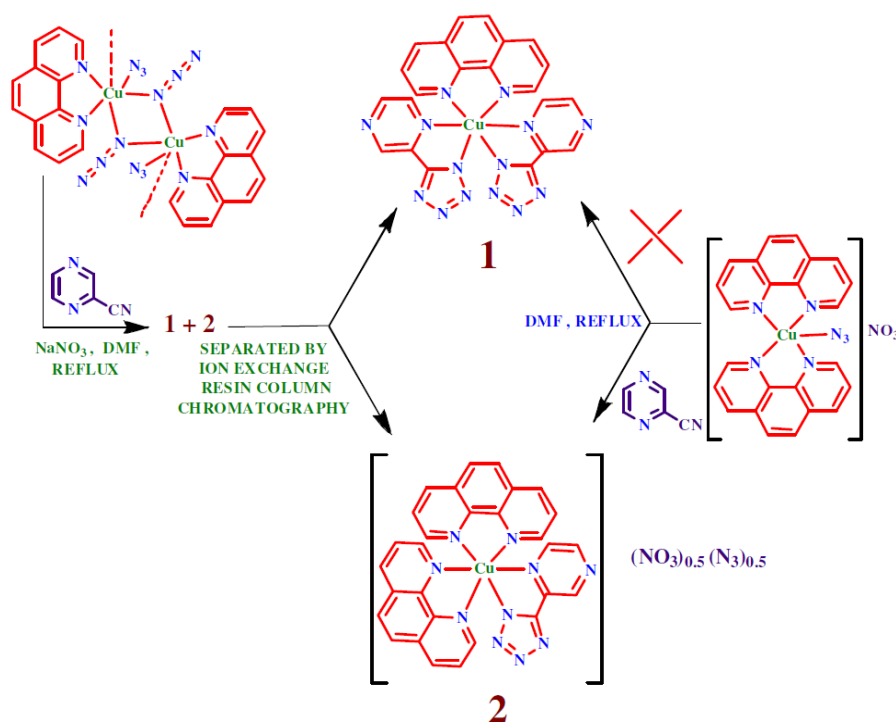


Рис. 11. Схема синтеза тетразол-содержащих комплексов меди(II) реакцией циклоприсоединения [36]

По данным РСА в этих соединениях ионы меди(II) находятся в октаэдрическом окружении лигандов. Исследование взаимодействия комплексов с ДНК показало, что комплекс 2 имеет более сильное сродство к ДНК. Расчеты методом DFT свидетельствуют о том, что причиной

этого может быть меньшая разница в энергии НОМО – LUMO орбиталей между фрагментом ДНК и металлокомплекса. Кроме того, исследования ферментативной кинетики показали, что комплекс 2 обладает катехолазоподобной активностью. Масс-спектрометрический анализ указывает на вероятное участие в каталитическом цикле димерных частиц $[(\text{phen})_2\text{Cu}-(\text{OH})_2-\text{Cu}(\text{phen})_2]^{2+}$.

Ch. Himasekhar и коллеги в условиях сольвотермального синтеза получили моноядерные комплексы меди(II) с производными пиридилтетразола (L), содержащими различные заместители в тетразольном цикле (ацетамид, ацетогидразид, этанол, этил-диметиламин). Состав комплексов описывается формулой $[\text{CuL}(\text{phen})]\text{Cl}_2$. Предположительное строение координационного узла представлено на рисунке 12. Благодаря наличию фенантролина в структуре комплексы обладают способностью связываться с ДНК по типу интеркаляции и проявляют высокую цитотоксическую активность по отношению к клеткам MCF-7 [87].

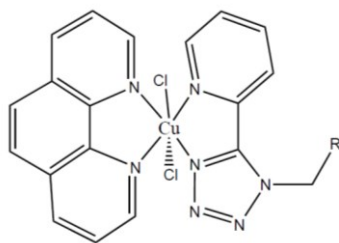


Рис. 12. Строение комплексов меди(II) с фенантролином и производными пиридилтетразола ($\text{R} = -\text{OH}, -\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$) [87]

В работе [88] сообщается о синтезе разнолигандных комплексов меди(II) с олигопиридинами и производными тетразоло[1,5-а]пиримидина. Авторы показали, что комплексы способны связываться с бороздкой ДНК тимуса теленка, дополнительно это было подтверждено с помощью молекулярного докинга. Кроме того, комплексы на основе phen/biru и этил-5-метил-7-(4-диэтиламино-2-гидроксифенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата ингибируют топоизомеразу I, а также взаимодействуют с рецептором киназы VEGFR2 посредством π - π , σ - π взаимодействий и водородных связей. С помощью гель-электрофореза продемонстрирована способность комплексов расщеплять плазмидную ДНК в отсутствие активаторов. Более того, комплексы проявляют значительную цитотоксическую активность против раковых клеточных линий A549, HeLa и HCT-15, при этом нормальные клетки HEK293 и PBMС оказались менее чувствительны к действию комплексов.

Другие лиганды

Помимо разнолигандных комплексов с производными терпиридина и тетразола в литературе описаны комплексы с другими N-донорными лигандами, такими как диаминоциклогексан, аденин и некоторыми другими.

В работе [89] сообщается о синтезе и характеристике комплексов меди(II) и палладия(II), которые являются структурными аналогами цитотоксичных комплексов платины(II), способных интеркалировать ДНК, и содержащих в качестве лигандов производные фенантролина и 1S,2S- или 1R,2R-диаминоциклогексан (L). Комплексы выделены в виде перхлоратов, которые стабильны как в твердом состоянии, так и в растворе. Полученные соединения переведены в водорастворимую форму путем приготовления суспензии комплексов в воде и перемешивания с ионообменной смолой Amberlite IRA-400 (Cl⁻ форма) до получения прозрачного раствора, строение продукта подтверждено с помощью масс-спектрометрии в водном растворе.

Данные комплексы получены с целью изучения взаимосвязи их структуры и активности в отношении раковых клеточных линий и бактериальных культур. Комплексы меди проявили сходную с цисплатином и 1,10-фенантролином противоопухолевую активность против клеточной линии L1210 (лимфоцитарный лейкоз мыши) (табл. 4) [89].

Таблица 4. Цитотоксическая активность соединений по отношению к клеткам L1210

| Соединение | IC ₅₀ , мкМ | Растворитель |
|--|------------------------|--------------|
| Цисплатин | 0,5 | ДМСО |
| Фенантролин | 2,5 | Неизвестен |
| [Pt(5m-phen)(S,S-L)]Cl ₂ | 0,033 | ДМСО |
| [Cu(5m-phen)(S,S-L)(H ₂ O)](ClO ₄) ₂ ·0,5CH ₃ CH ₂ OH | 2,00 ± 0,25 | ДМСО |
| [Cu(5m-phen)(S,S-L)(H ₂ O)]Cl ₂ ·0,5H ₂ O·0,5CH ₃ CH ₂ OH | 1,20 ± 0,10 | Вода |
| [Pd(5m-phen)(S,S-L)]Cl ₂ ·2H ₂ O | 7,7 ± 1,0 | Вода |
| [Pt(4,7-dmphen)(S,S-L)]Cl ₂ | 0,13 | ДМСО |
| [Cu(4,7-dmphen)(S,S-L)(H ₂ O)](ClO ₄) ₂ ·CH ₃ CH ₂ OH | 0,46 ± 0,11 | ДМСО |
| [Cu(4,7-dmphen)(R,R-L)(H ₂ O)](ClO ₄) ₂ ·CH ₃ CH ₂ OH | 0,59 ± 0,07 | ДМСО |

Метилирование фенантролина усилило цитотоксичность комплексов меди примерно в четыре раза по сравнению с комплексом, содержащим незамещенный лиганд. При этом значительного различия в активности не наблюдалось при изменении хиральности диаминоциклогексанового лиганда. Комплексы меди проявили антибактериальную активность против *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Также было показано, что данные комплексы действуют как нуклеазы и способны расщеплять плазмидную ДНК в присутствии перекиси водорода. Комплексы палладия оказались в несколько раз менее активны в отношении клеточной линии L1210 и штаммов бактерий, чем цисплатин и аналогичные комплексы платины

и меди, что вероятно связано с повышенной реакционной способностью комплексов палладия и их разложением серосодержащими молекулами, в частности, глутатионом.

Комплексы меди(II) на основе фенантролина и пиримидиновых азотистых оснований получены в работе [90]. $[\text{Cu}(\text{phen})_2(\text{тимин})]\text{Cl}_2$ и $[\text{Cu}(\text{phen})_2(\text{аденин})]\text{Cl}_2$ синтезированы в два этапа: на первом этапе взаимодействием фенантролина и хлорида меди в растворе метанола получен и выделен комплекс состава $[\text{Cu}(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}_2$, к которому затем добавлен водный раствор аденина/тимина. Полученные соединения оказались растворимы в этаноле, метаноле и ДМСО, а также хорошо растворимы в воде. Строение комплексов подтверждено методом ИК-спектроскопии. Характеристичный дублет $\nu(\text{NH}_2)$ аденина (3297 и 3120 см^{-1}) наблюдается в спектре комплекса и смещен в высокочастотную область (3310 и 3122 см^{-1}), что указывает на участие аденина в координации к иону меди атомом азота первичной аминогруппы ($-\text{NH}_2$), а не атомом азота гетероцикла. Этот факт также подтверждается практически неизменившимся положением частоты $\nu(\text{NH})_{\text{цикл}}$ при 3356 см^{-1} . Координация тимина к иону меди подтверждена наличием в спектре комплекса полос валентных колебаний $\nu(\text{CH}_3)$ (2933 см^{-1}) и $\nu(\text{C}=\text{O})$ (1735 см^{-1}), а также смещением полосы $\nu(\text{NH})$ при координации.

Была исследована антимикробная активность комплексов *in vitro* по отношению к двум грамположительным и двум грамотрицательным бактериальным штаммам. Результаты сравнивали с коммерчески доступными противомикробными средствами (ципрофлоксацин и хлорамфеникол). Показано, что $[\text{Cu}(\text{phen})_2(\text{тимин})]\text{Cl}_2$ ингибировал рост метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* и превосходил активность хлорамфеникола на 11%, 19% и 25% соответственно. Комплекс также показал большую активность, чем ципрофлоксацин в отношении *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*. Аналогичные результаты получены для комплекса $[\text{Cu}(\text{phen})_2(\text{аденин})]\text{Cl}_2$.

1.2.5. Разнолигандные комплексы с O-донорными лигандами

В качестве кислородсодержащих лигандов для синтеза разнолигандных комплексов часто используют производные карбоновых кислот. Известно, что монокарбоновые кислоты вызывают различные фармакологические эффекты. Например, салициловая кислота и ее производные обладают противовоспалительной и противоопухолевой активностью. При координации к иону металла биологически активные карбоновые кислоты часто становятся более эффективными лекарственными средствами [91].

Производные карбоновых кислот

М. Devereux и коллеги получили серию комплексов меди(II), марганца(II) и кобальта(II) с дикарбоновыми кислотами. В частности, в работе [92] описаны комплексы меди(II) с

2,2- (2dmpdaH₂) и 3,3-диметилглутаровой (3dmpdaH₂) кислотами: [Cu(2dmpda)(phen)(H₂O)]₂·0,5phen, [Cu(2dmpda)(bipy)(H₂O)]₂ (рис. 13), [Cu(3dmpda)(phen)(H₂O)]₂, [Cu(3dmpda)(bipy)(H₂O)]₂. В димерной структуре комплекса [Cu(2dmpda)(bipy)(H₂O)]₂ ионы меди окружены пятью донорными атомами, в результате чего координационный узел имеет квадратно-пирамидальную геометрию. В базальной плоскости лежат два атома азота бипиридина и атомы кислорода карбоксилат-аниона, по одному от каждого из двух дикарбоксилатных лигандов, апикальное положение занимает молекула растворителя.

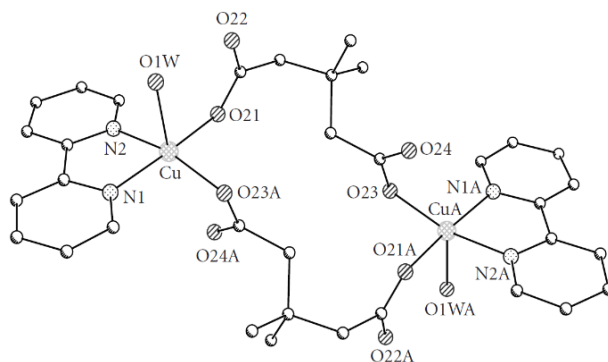


Рис. 13. Структура [Cu(2dmpda)(bipy)(H₂O)]₂ [92]

Цитотоксичность комплексов меди, растворенных в ДМСО, исследовали с помощью МТТ-теста на клетках HepG2 и A-498 (время воздействия 96 часов). Комплекс [Cu(2dmpda)(phen)(H₂O)]₂·0,5phen оказался эффективен по отношению к обоим раковым клеточным линиям (IC₅₀ = 1,70 и 1,55 мкМ, соответственно). Также исследована супероксиддисмутаза-миметическая активность для комплексов меди и марганца. Значительная активность наблюдалась для всех тестируемых соединений в диапазоне от 0,37 до 0,96 мкМ.

В работе [93] представлены два биядерных комплекса меди(II) [{Cu(phen)₂}₂(μ-октаноат)](ClO₄)₂ (Cu-Oda) и [{Cu(phen)₂}₂(μ-терефталат)](терефталат) (Cu-Terph). В представленных комплексах два фрагмента [Cu(phen)₂]²⁺ соединяются дикарбоксилатными линкерами, длина и жесткость которых значительно отличаются. Оба соединения катализируют образование внутриклеточного супероксид-радикала (O₂^{•-}) и синглетного кислорода (¹O₂), что вызывает окислительные повреждения в ядерной ДНК в виде двухцепочечных разрывов и деполяризацию мембран митохондрий. Цитотоксичность соединений была исследована по отношению к различным раковым клеткам человека (клетки молочной железы, толстой кишки, центральной нервной системы, лейкемии, легкого, меланомы, яичника, простаты и почки), результаты представлены в виде тепловой карты (рис. 14).

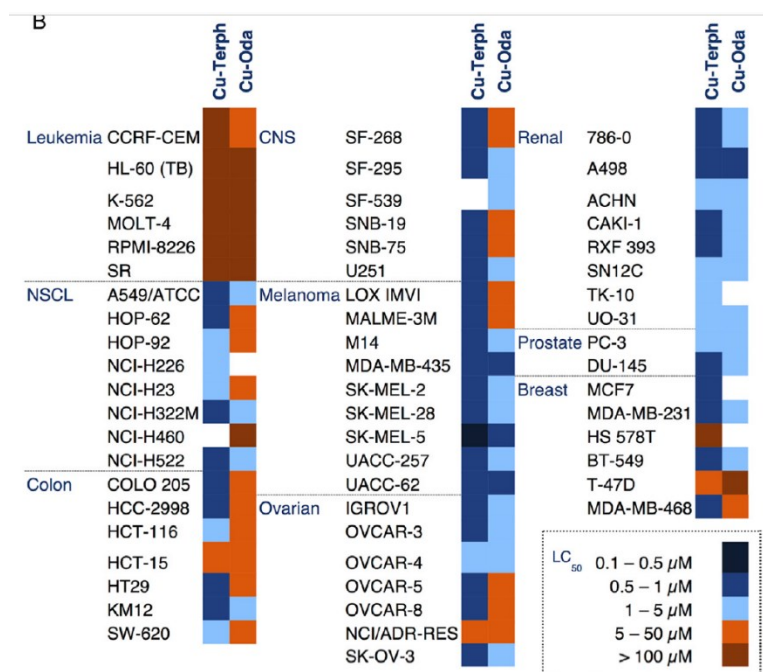


Рис. 14. Тепловая карта, отображающая среднюю летальную дозу комплексов LC₅₀. Значения LC₅₀ варьируются от 0,1-0,5 мкМ (наиболее цитотоксичные, темно-синий цвет) до 100 мкМ (наименее цитотоксичные, коричневый цвет) [93]

Комплекс Cu-Terph показал цитотоксический эффект на большинстве клеточных линий (LC₅₀ < 1 мкМ), при этом наибольшая селективность проявилась в отношении клеток ЦНС, толстой кишки, яичников и меланомы SK-MEL-5. Комплекс Cu-Oda обладает более широким спектром активности и наиболее эффективен против меланомы, рака почки и простаты (концентрации LC₅₀ в диапазоне от 5,0 до 0,5 мкМ). Стоит отметить, что клеточные линии лейкоза были устойчивы к действию двух комплексов: летальные концентрации превышали 100 мкМ.

Z. Zhang и коллеги синтезировали комплексы меди(II) с 3-индолкарбоновыми кислотами (рис. 15) и показали, что они могут проявлять высокую цитотоксическую активность путем ингибирования активности протеасом [94]. При этом длина линкера между индолом и карбоксигруппой оказывает определенное влияние на активность комплексов: токсичность увеличивается при переходе от n = 3 к n = 1. Полученные соединения были охарактеризованы с помощью ИК-, ЯМР-спектроскопии, термического и элементного анализа. Согласно данным ИК-спектроскопии значительного сдвига полос $\nu(\text{NH})$ в спектрах комплексов не наблюдается, что позволяет предположить, что атом азота индола не координируется к иону меди. По сравнению со спектрами лигандов в спектрах комплексов появляются две новые полосы поглощения в диапазоне 1576-1592 см⁻¹ и 1408-1423 см⁻¹, соответствующие $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ и $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$.

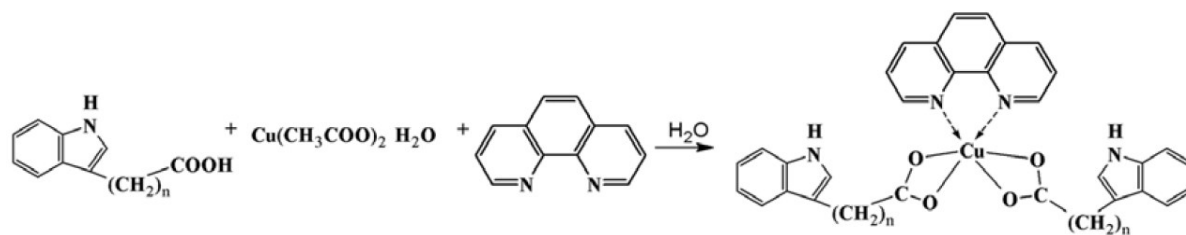


Рис. 15. Схема синтеза и предполагаемое строение комплексов меди(II) ($n = 1, 2$ и 3) [94]

Распространенной стратегией при поиске перспективных биологически активных координационных соединений является использование в качестве органических лигандов уже известных лекарств. Так, например, в работе [95] на основе антибактериального препарата N-пропил-норфлоксацина (L) получен комплекс меди(II) $[CuL(bipy)Cl]$, который оказался более чем в 15 раз эффективнее против *E. coli*, чем исходный N-пропил-норфлоксацин. О синтезе комплексов меди(II), содержащих фенантролин и нестероидный противовоспалительный препарат индометацин, сообщается в работе [96]. Наиболее эффективный комплекс содержит 5-диметиламинопропилокси-фенантролин. Комплекс селективно убивает клетки молочной железы HMLER-shEcad ($IC_{50} = 2,2 \pm 0,5$ мкМ), обогащенные опухолевыми стволовыми клетками, по сравнению с обычными клетками HMLER ($IC_{50} = 7,4 \pm 0,3$ мкМ). Данное соединение в большей степени способно уменьшать размер и жизнеспособность маммосферы, чем салиномицин – ионофорный полиэфирный антибиотик, избирательно ингибирующий опухолевые стволовые клетки. Специфичность к опухолевым стволовым клеткам, наблюдаемая для данного комплекса, обусловлена его способностью генерировать внутриклеточные активные формы кислорода, а также ингибировать циклооксигеназу-2 (фермент, который сверхэкспрессируется в опухолевых стволовых клетках молочной железы).

Салициловая кислота и ее производные

Препараты, которые способны ингибировать как воспаление, так и пролиферацию опухолевых клеток, представляют большой интерес для клинического применения. Это обусловлено тем, что воспалительные процессы могут предшествовать образованию опухоли, а онкогенные изменения, в свою очередь, стимулируют воспалительную реакцию, которая способствует развитию опухолей. В работе [97] показано, что использование нестероидных противовоспалительных препаратов (салициловая кислота и ацетилсалициловая кислота (аспирин)) может снизить риск рака толстой кишки на 40-50% и поэтому данные препараты могут быть использованы как профилактические средства от рака легких, пищевода и желудка.

Синтез и исследование разнолигандных комплексов меди(II) на основе салициловой кислоты и фенантролина привели к созданию ряда перспективных противоопухолевых, а также антибактериальных соединений [98–102].

М. O'Connor и коллеги получили и охарактеризовали серию комплексов меди(II) с салициловой (salH_2), 3,5-диизопропилсалициловой (dipsH_2) и 3-метоксисалициловой (MeOsalsH_2) кислотами: $[\text{Cu}(\text{salH})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (1), $[\text{Cu}(\text{dipsH})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (2), $\{\text{Cu}(\text{MeOsals})(\text{H}_2\text{O})_{0.75}\}_n$ (3), $[\text{Cu}(\text{dipsH})_2(\text{BZDH})_2]$ (4), $[\text{Cu}(\text{dipsH})_2(2\text{-MeOHBZDH})_2] \cdot \text{EtOH}$ (5), $[\text{Cu}(\text{sal})(\text{phen})]$ (6), $[\text{Cu}(\text{dips})(\text{phen})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7), $[\text{Cu}(\text{MeOsals})(\text{phen})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8) (BZDH = бензимидазол; 2-MeOHBZDH = 2-метанолбензимидазол, рис. 16). В комплексе 8 к иону меди(II) координированы два атома азота фенантролина, один атом кислорода карбоксильной группы и атом кислорода гидроксо-группы салицилат-дианиона, при этом образуется плоско-квадратное окружение, дополненное длинным контактом Cu-O (2,462(2) Å) с соседней молекулой. Молекула кристаллизационной воды образует водородные связи с некоординированным кислородом карбоксилат-аниона одной молекулы и координированным кислородом карбоксилат-аниона соседней молекулы. Благодаря этому образуется цепочка вдоль направления [10–1].

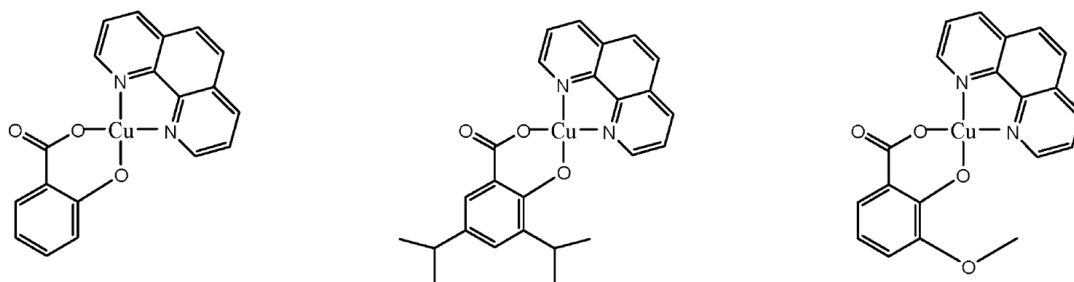


Рис. 16. Структура комплексов $[\text{Cu}(\text{sal})(\text{phen})]$, $[\text{Cu}(\text{dips})(\text{phen})]$ и $[\text{Cu}(\text{MeOsals})(\text{phen})]$ [98]

Результаты показали, что комплексы 1-8 являются эффективными миметиками супероксиддисмутазы, способными разрушать провоспалительные супероксид-радикалы. Добавление бензимидазола или 1,10-фенантролина к комплексам 1-3 не влияет на их каталитическую активность. Несмотря на сходство миметической активности, комплексы 1-8 по-разному проявляют цитотоксический эффект по отношению к чувствительным и устойчивым к цисплатину клеточным линиям: в микромолярном диапазоне концентраций токсичность выявлена только для комплексов 6-8, содержащих молекулу фенантролина. Отмечено также, что из восьми комплексов только соединения 6-8 способны связываться с ДНК посредством интеркаляции, при этом комплекс 7, содержащий объемный 3,5-диизопропилсалицилат анион, наименее эффективно взаимодействует с ДНК. Кроме того, данный комплекс проявил наиболее низкую цитотоксическую активность среди трех соединений, что позволяет предположить, что важным элементом механизма действия может являться связывание комплексов с ДНК [98].

Для синтеза разнолигандных комплексов на основе салициловой кислоты используются также производные фенантролина, в частности неocupроин (2,9-диметил-1,10-фенантролин, 2,9-dmphen). Так, в работе [99] получены и структурно охарактеризованы комплексы $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(5\text{-Cl-sal})(2,9\text{-dmphen})]$ (1), $[\text{Cu}(\mu\text{-sal})(2,9\text{-dmphen})]_2$ (2), $[\text{Cu}_2(\mu\text{-5-Cl-sal})(5\text{-Cl-Hsal})_2(2,9\text{-dmphen})_2] \cdot \text{EtOH}$ (3). Согласно РСА комплекс 1 является моноядерным, а комплексы 2 и 3 – биядерные, при этом 2 состоит из centrosymmetricных фрагментов $[\text{Cu}(\mu\text{-sal})(2,9\text{-dmphen})]$ (расстояние Cu–Cu 3,007(1) Å). ЭПР-спектры комплексов 2 и 3 в замороженном растворе ДМСО имеют типичный для моноядерных комплексов вид, что предполагает разложение димеров на мономеры в растворе (рис. 17).

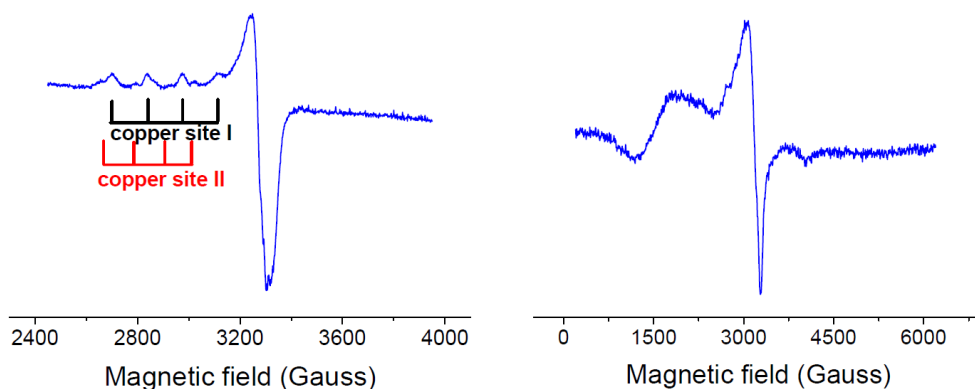


Рис. 17. ЭПР-спектры комплекса 3 в замороженном растворе ДМСО (слева) и в твердом состоянии при 77 К (справа) [99]

В ЭПР-спектре комплекса 3 в замороженном растворе ДМСО (рис. 17, слева) хорошо различимы три разрешенные линии сверхтонкой структуры из четырех (сайт I), что свидетельствует о заметном тетраэдрическом искажении окружения меди(II). Кроме того, в спектре наблюдается сайт II, что указывает на наличие в растворе моноядерного комплекса с другой геометрией координационного узла. Авторы предположили, что в растворе ДМСО происходит разложение $[\text{Cu}_2(\mu\text{-5-Cl-sal})(5\text{-Cl-Hsal})_2(2,9\text{-dmphen})_2]$ на мономерные катионные и анионные комплексы (рис. 18).

Исследование способности комплексов 1-3 к расщеплению ДНК выявило, что в присутствии перекиси водорода соединения ведут себя как химические нуклеазы, при этом активность незначительно уменьшается в ряду 1>2>3. Авторы показали, что биологическая активность полученных комплексов, содержащих производные салициловой кислоты и фенантролина, объясняется сочетанием двух независимых механизмов. В то время как производные салициловой кислоты отвечают за поглощение свободных радикалов (преимущественно супероксид анион-радикала), присутствие в комплексах молекулы

2,9-диметил-1,10-фенантролина значительно повышает их способность к связыванию с ДНК посредством интеркаляции.

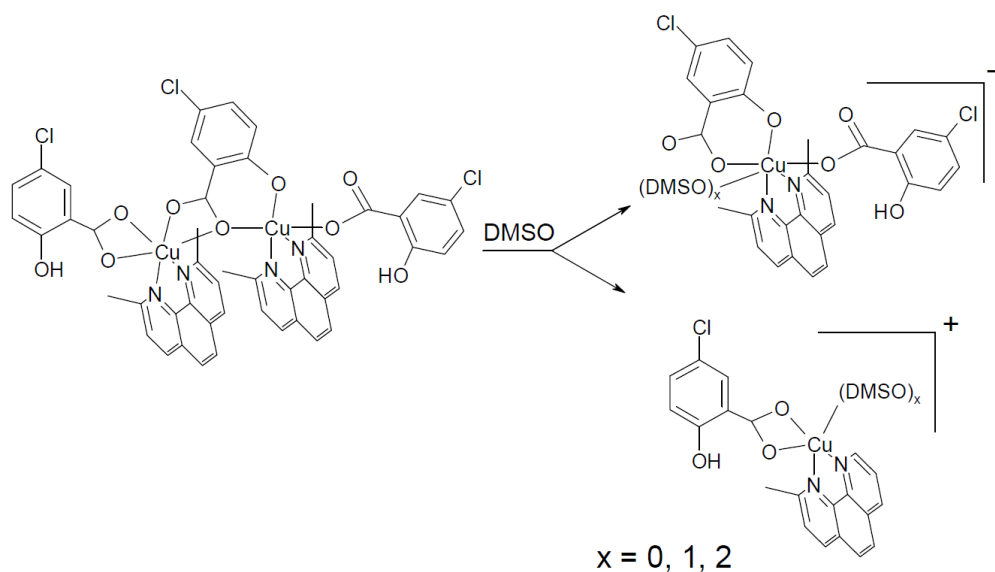


Рис. 18. Схематическое изображение расщепления комплекса 3 в растворе ДМСО [99]

1.2.6. Разнолигандные комплексы с S-донорными лигандами

В литературе описаны разнолигандные биологически активные комплексы на основе олигопиридинов и серосодержащих лигандов. Среди таких примеров – комплексы с дитиокарбаматами [103–105].

В работе [103] сообщается о синтезе комплексов марганца(II), кобальта(II) и цинка(II) с общими формулами $[M(MPipzcdt)(phen)_2]Cl$ и $[M(MPipzcdt)_2(phen)]$, которые получены путем добавления 4-метилпиперазин-1-карбодитиоата (MPipzcdt) к водному раствору $[M(phen)_3]Cl_2$. Комплексы проявили значительную антимикробную активность в отношении нескольких патогенных штаммов микроорганизмов, при этом наибольшая активность выявлена для соединений $[Mn(MPipzcdt)_2(phen)]$ и $[Co(MPipzcdt)(phen)_2]Cl$ против *Candida albicans* (минимальная ингибирующая концентрация 8 мкг/мл).

Позднее были получены комплексы цинка(II) на основе N-фурфурил-N-(2-фенилэтил)дитиокарбамата (fpedtc) – $[Zn(fpedtc)_2(phen)]$ (1) и $[Zn(fpedtc)_2(bipy)]$ (2), комплекс 1 был структурно охарактеризован [104]. В моноядерном комплексе 1 к иону цинка(II) бидентатно координированы молекула 1,10-фенантролина и две молекулы N-фурфурил-N-(2-фенилэтил)дитиокарбамата (рис. 19). Оба комплекса проявляют антибактериальные свойства, при этом комплекс 2 обладает сравнимой с хлорамфениколом активностью в отношении *E. coli*, *S. typhi*, *V. cholerae* и *S. aureus*. $[Zn(fpedtc)_2]$ оказывает выраженное цитотоксическое действие в отношении клеточной линии HeLa, в отличие от комплексов 1 и 2.

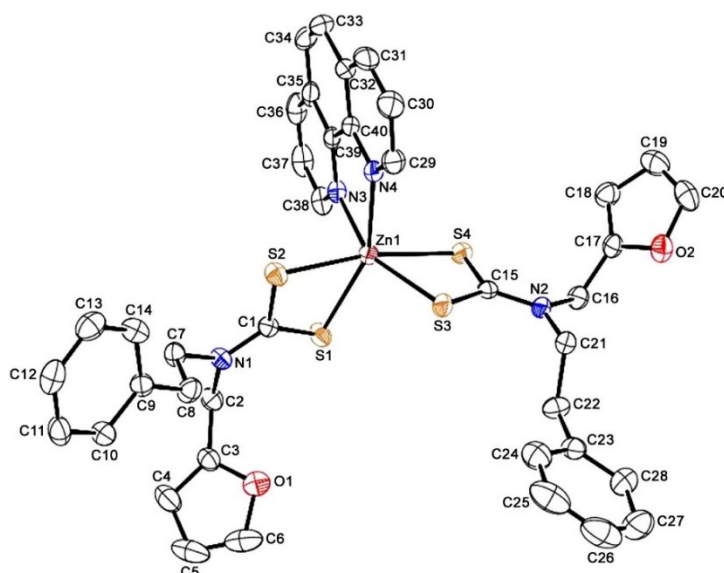


Рис. 19. Структура $[Zn(fpedtc)_2(phen)]$ [104]

В работе [106] описаны цитотоксичные комплексы меди(II) с алкил-замещенными имидазолидин-2-тионами (L) состава $[Cu(phen)_2L](ClO_4)_2$. Константы комплексообразования комплексов определены в неводных средах методом спектрофотометрии, величины $\lg K$ варьируются в диапазоне 1,75-3,20. Сравнивая константы комплексообразования со значениями цитотоксической активности IC_{50} , авторы выявили следующую тенденцию: последовательное введение метильных групп усиливает антипролиферативную активность комплексов, несмотря на снижение стабильности полученных соединений.

Серия работ посвящена исследованию возможности использования комплексов цинка(II), кобальта(II) и меди(II) с тиосемикарбазами и тиолатными лигандами в качестве каталитических центров алкогольдегидрогеназы [107], монооксигеназы [108], метионинсинтазы [109] и других ферментов [110].

1.2.7. Разнолигандные комплексы с другими классами лигандов

В литературе описано большое количество координационных соединений меди(I) с N-гетероаренами и фенилфосфинами, обладающих люминесцентными свойствами, что было использовано в работе [111] для создания биовизуализирующих агентов – биядерных комплексов состава $[Cu_2(BrphenBr)_2(Ph_2P(CH_2)_nPPH_2)_2](ClO_4)_2$, где $n = 1$ (1), 4 (2), 5 (3) и 6 (4). Все соединения обладают фосфоресценцией в смеси растворителей CH_2Cl_2 /гексан и PBS/ДМСО (99:1 по объему), что успешно использовано для визуализации клеток Hela (рис. 20). Методом ESI-MS путем изменения энергии столкновительной ячейки от 0 до 20 эВ показано, что в растворе термодинамически стабильными продуктами являются катионы $[Cu_2(Ph_2P(CH_2)_nPPH_2)_2]^{2+}$, в то время как $[Cu_2(BrphenBr)_2(Ph_2P(CH_2)_nPPH_2)_2](ClO_4)_2$ является стабильным продуктом при кристаллизации комплексов из дихлорметана.

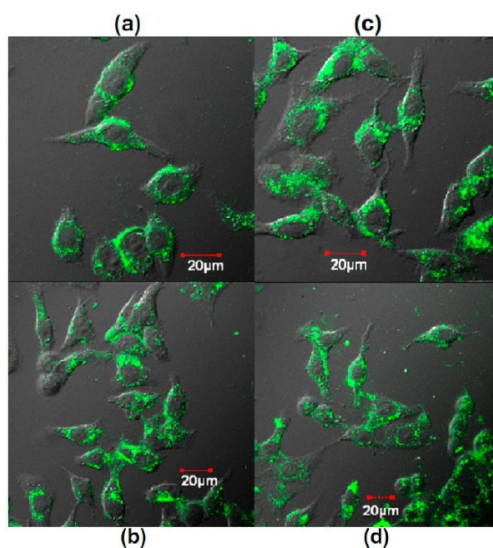


Рис. 20. Визуализация клеток HeLa с помощью конфокальной микроскопии после 15 минут инкубации с 10 мкМ растворами (ДМСО/PBS = 1/99) комплексов ((a) 1, (b) 2, (c) 3, (d) 4), длина волны возбуждения – 330 нм [111]

Комплексы меди(I) с олигопиридинами и фосфинами также изучались в качестве цитостатиков [112–117], антибактериальных агентов [118] и биомиметиков [119]. Так, в работе [113] с выходом близким к количественному получены биядерные комплексы с аминокислотами (PNP): $[\{Cu(\mu-I)(py)\}_2(\mu-PNP)]$ (7), $[Cu_2(\mu-I)(bipy)_2(\mu-PNP)]I$ (8), $[Cu_2(\mu-I)I(bipy)(\mu-PNP)]$ (9), $[Cu_2(phen)(bipy)(\mu-PNP)](OTf)_2$ (10), $[Cu_2(\mu-I)I(phen)(\mu-PNP)]$ (11) и $[Cu_2(\mu-I)(phen)_2(\mu-PNP)]I$ (12) (рис. 21). Соединения 10 и 12 проявили цитотоксическую активность в 5-7 раз выше, чем цисплатин. Обнаружено, что данные комплексы ингибируют рост опухолевых культур, задерживая клетки в S-фазе клеточного цикла. Признаки повреждения ДНК выявлены по характерной морфологии ядер клеток после воздействия комплексов. Экспериментальные данные также свидетельствуют о том, что эти соединения инициируют p53-зависимый апоптоз.

В работе [116] описаны комплексы меди(I), полученные кипячением с обратным холодильником метанольных растворов $CuBr_2$ с избытком PR_3 ($R =$ фенил, 4-фторфенил, циклогексил или 4-метоксифенил) с последующим добавлением 1,10-фенантролина. Состав полученных соединений описывается следующими формулами: $[Cu(P[C_6H_4-4-OMe]_3)_2(phen)]Br$ и $Cu(PR_3)(phen)Br$ для остальных лигандов. Липофильность комплексов оценивали теоретически. Положительное высокое рассчитанное значение lgP для $[Cu(P[C_6H_4-4-OMe]_3)_2(phen)]Br$ находится в том же диапазоне что и у относительно легко проникающих через клеточную мембрану лекарственных средств. Рассчитанные значения lgP для остальных комплексов отрицательны, что указывает на низкую проницаемость через

мембрану. Комплексы с R = фенил и 4-метоксифенил обладают цитотоксической активностью против рака простаты и груди.

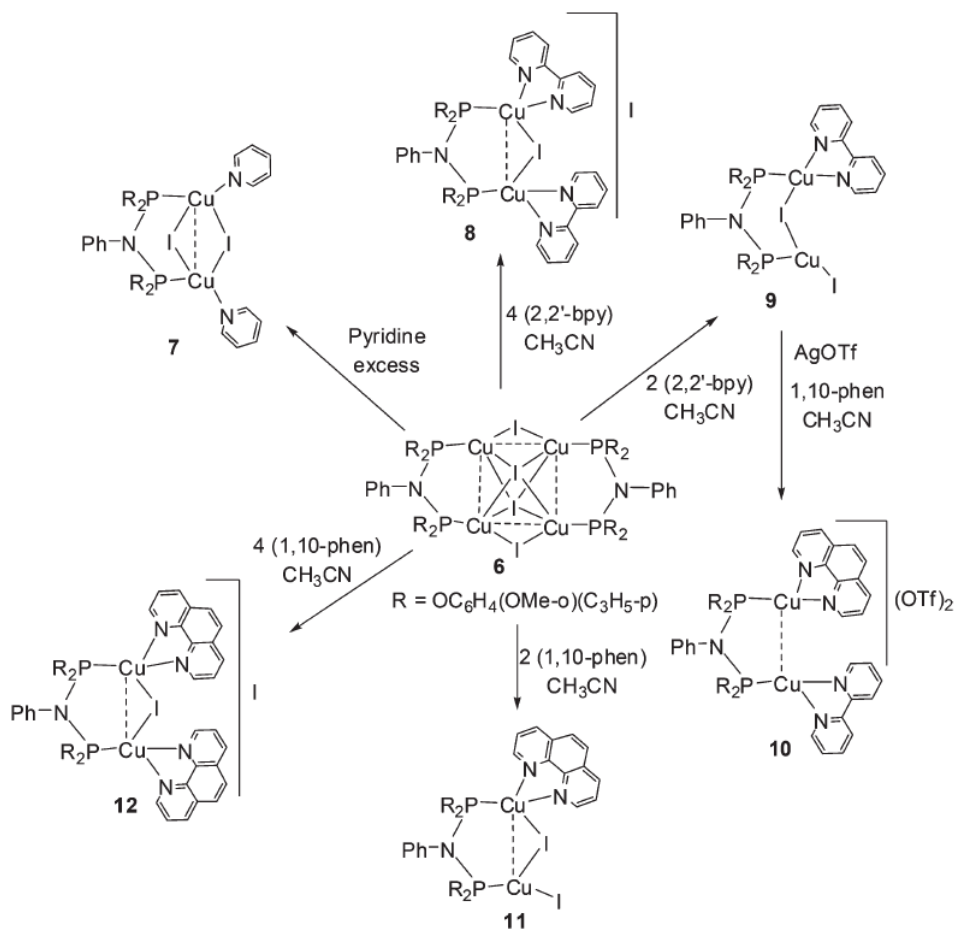


Рис. 21. Структура комплексов с аминоксифосфонитом [113]

Другой класс лигандов, с которыми получено большое количество биоактивных комплексов, – основания Шиффа [12,120–123]. Одна из наиболее интересных работ [12] посвящена комплексам меди(II) с фенантролином/бипиридином и тридентатным основанием Шиффа (L), полученным из 2-аминобензимидазола и о-ванилина, состава $[CuL_2]$ (1), $[CuL(bipy)(H_2O)](NO_3)$ (2) и $[CuL(phen)(H_2O)](NO_3)$ (3) (рис. 22). Подобные комплексы являются перспективными объектами для целенаправленной противоопухолевой терапии, а также интересны в качестве нестероидных противовоспалительных средств. В связи с этим проведены исследования цитотоксичности и показано, что комплекс 3 проявляет выраженное токсическое действие по отношению к клеткам MCF-7. Для определения механизма действия комплексов изучены особенности перекисного окисления липидов и поведение белка глутатиона, что позволило выявить взаимосвязь между цитотоксичностью и генерацией активных форм кислорода. Кроме того, проведены испытания *in vivo* на противовоспалительную,

жаропонижающую и анальгезирующую активность: комплексы 1 и 3 обладают значительными дозозависимыми противовоспалительными и анальгезирующими свойствами.

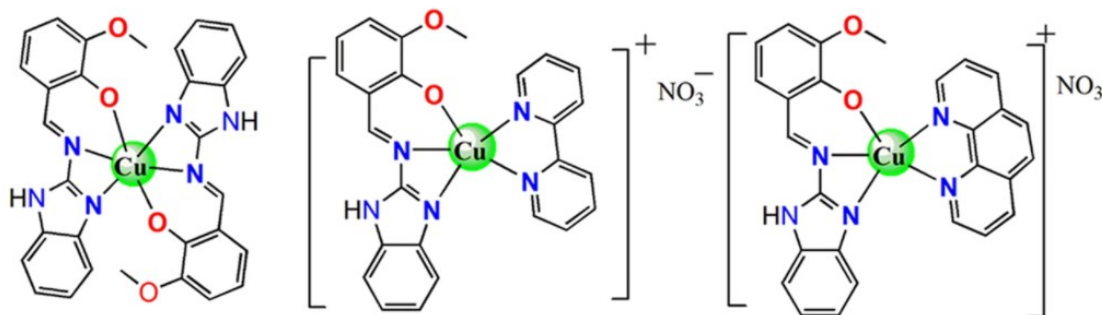


Рис. 22. Структура комплексов $[\text{CuL}_2]$ (1), $[\text{CuL}(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)$ (2) и $[\text{CuL}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)$ (3) [12]

Разнолигандные комплексы эссенциальных металлов не ограничиваются представленными примерами, получены также соединения на основе производных ацетогидразида [124], оксамида [125], фосфаадамантиана [126] и других лигандов.

1.3. Механизм цитотоксического действия комплексов эссенциальных металлов с олигопиридинами

Координационные соединения эссенциальных металлов с олигопиридинами проявляют широкий спектр биологической активности, при этом механизм действия в наибольшей степени исследован для комплексов меди(II). В связи с этим рассмотрим далее предполагаемые мишени потенциальных противоопухолевых комплексов на примере комплексов меди(II) и некоторых других металлов.

Одной из основных мишеней противоопухолевых соединений является ДНК. Многие комплексы с фенантролином с различными ионами металлов, такими как $\text{Cu}(\text{II})$, $\text{Co}(\text{II})$, $\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Mn}(\text{II})$, $\text{Ln}(\text{III})$, $\text{Ru}(\text{II})$, $\text{Rh}(\text{III})$ и $\text{Os}(\text{II})$, известны своей способностью взаимодействовать с ДНК, зачастую с последующим расщеплением полинуклеотидных цепей [44,127]. Комплексы с phen могут достаточно легко взаимодействовать с А- и В-формами ДНК по типу интеркаляции, в то же время подобные комплексы проявляют слабую тенденцию к интеркаляции Z-формы ДНК из-за менее упорядоченного расположения пар оснований и практически отсутствующей малой бороздки. Кроме того, комплексы могут взаимодействовать с ДНК путем встраивания в малую или большую бороздку без интеркаляции. В этих случаях получающиеся аддукты стабилизируются за счет гидрофобного эффекта, возникающего между молекулой phen и основной цепью ДНК, а также за счет $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$ взаимодействий с участием гетероароматического фрагмента комплекса. Взаимодействие с ДНК может сопровождаться расщеплением цепи. На механизм расщепления сильно влияет катион металла, связанный с олигопиридином. В то время

как комплексы Cu(I), Fe(II) или Mn(III) могут вызывать окислительное расщепление цепи ДНК, комплексы Zn(II) или лантанидов действуют как гидролитические агенты сложноэфирных фосфатных связей. В первом случае расщепление может быть обусловлено образованием гидроксильных радикалов в реакции Фентона или M–O форм, обладающих окислительными свойствами.

Комплекс $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$, полученный из соответствующего комплекса меди(II) восстановлением 3-меркаптопириловой кислоты, представляет собой наиболее изученный пример комплекса, способного взаимодействовать и расщеплять основную цепь ДНК/РНК. Первая стадия расщепления ДНК включает обратимое нековалентное связывание комплекса $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ в малой бороздке ДНК [128,129]. Затем взаимодействие получившегося промежуточного соединения с H_2O_2 приводит к образованию частиц $\text{CuO}(\text{phen})_2$ [130,131], которые непосредственно отвечают за инициирование процесса расщепления. При отщеплении водорода от цепи ДНК образуется радикал 237 (рис. 23). К конечным продуктам расщепления относятся свободное основание В, равные количества фрагментов ДНК с 3'-фосфатным (242) и 5'-фосфатным (238) концами и 5-метилен-2-фуранон (241). В-форма ДНК наиболее восприимчива к расщепляющему действию $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$. Кроме того, комплекс расщепляет двухцепочечную ДНК более эффективно, чем одноцепочечную. Противоположное поведение было обнаружено в случае РНК.

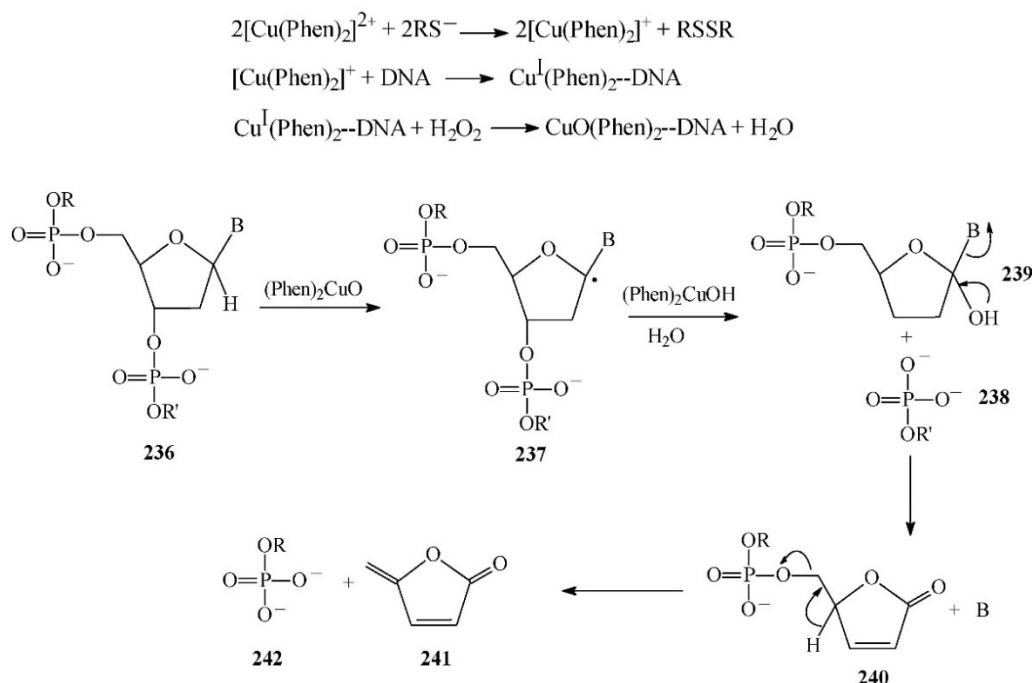


Рис. 23. Схема расщепления ДНК комплексом $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ [44]

Однако в случае реализации механизма действия, предполагающего ДНК в качестве основной мишени, комплексы должны достигать ядра клеток, что маловероятно ввиду

недостаточной стабильности комплексов с фенантролином. Фактически, большинство исследований нуклеазной активности проводилось в бесклеточных условиях, когда комплексы контактировали с растворами, содержащими только молекулы ДНК. В связи с этим появились предположения о других мишенях подобных комплексов. Для некоторых комплексов показано наличие СОД-миметической активности (СОД – супероксиддисмутаза), а также способность воздействовать на внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы и генерировать активные формы кислорода [132–134]. Топоизомеразы и протеосомы также являются вероятными мишенями комплексов меди с олигопиридинами [135–137]. Сообщалось о том, что комплексы с олигопиридинами способны взаимодействовать с белками, влияющими на клеточный цикл (тубулин), или на формирование цитоскелета (интегрин), а также с белками, присутствующими во внеклеточной среде, например, фибронектин [67].

Большое количество исследований посвящено изучению механизма действия комплексов серии *Casioreínas*. Эти соединения способны ингибировать пролиферацию клеток и вызывать их дозозависимую гибель в результате апоптоза. Гибель клеток также может быть вызвана совместным действием нескольких факторов, таких как генерация активных форм кислорода и митохондриальная токсичность. Согласно имеющимся данным *Casioreínas* разрушает несколько различных участков митохондрий, вызывая ингибирование клеточного дыхания и синтеза АТФ (аденозинтрифосфат), что негативно влияет на энергозависимые процессы, например, на деление клеток [138]. С другой стороны, некоторые исследователи наблюдали, что в присутствии восстановителей ингибирование пролиферации клеток и разрушение ДНК происходят одновременно с генерацией АФК [139,140]. Это позволяет предположить, что окисление ДНК и других клеточных компонентов также может быть стрессовым сигналом, который сам по себе запускает гибель клеток в результате апоптоза. Также существует возможность прямого взаимодействия комплексов с ДНК посредством интеркаляции и неинтеркаляционных взаимодействий [141]. Показано, что комплекс *Cas Pgly* вызывает повреждение митохондриальной ДНК, что приводит к дисбалансу экспрессии апопротеинов митохондриальной дыхательной цепи, что также может способствовать увеличению генерации АФК. Эти результаты позволяют предположить, что *Cas Pgly* вызывает избыточную продукцию АФК несколькими способами, что в результате приводит к митохондриальной дисфункции и гибели клеток [142].

Однако механизмы, лежащие в основе противораковых свойств большинства комплексов с олигопиридинами, в целом остаются неизвестными или, по крайней мере, не до конца изученными.

1.4. Исследования *in vivo*

До исследований *in vivo* доходит небольшое количество соединений. Среди разнолигандных комплексов эссенциальных металлов с олигопиридинами исследования на мышах проводились только для комплексов серии Casioreínas, описанных в разделе 2.2.

Так, в работе [143] показано, что комплекс Cas III-ia индуцирует апоптоз в клетках НСТ-15, а также сохраняет противоопухолевую активность *in vivo* при трансплантации этих клеток безтимусным мышам. При этом комплекс Cas II-gly вызывает уменьшение объема опухоли до 94 % у крыс с привитой глиомой, а также уменьшение митотического и клеточного индекса пролиферации и увеличение апоптотического индекса [139].

Тем не менее комплексы вызывают определенные побочные эффекты. Внутривенное введение Cas III-ia в дозах 6,74 мкмоль/кг и 13,5 мкмоль/кг один раз в день приводит к спайкам и воспалению на поверхности брюшины мышей, этот эффект – следствие хронического раздражения [143]. Внутривенное введение Cas II-gly вызывает гемолитическую анемию, сопровождающуюся лейкоцитозом и нейтрофилией, что является воспалительным ответом на разрушение эритроцитов и морфологические изменения селезенки [144]. Все гематологические эффекты дозозависимы и при однократном приеме 5 мг/кг исчезают через 15 дней. Проявляющиеся побочные эффекты аналогичны повреждениям, вызванным токсичностью соединений меди и АФК [145,146].

Основные побочные эффекты этих комплексов – токсичность по отношению к дыхательной и сердечно-сосудистой системе. Cas II-gly и Cas III-ia вызывают ухудшение работы сердца и потребления O₂ в сердце крысы. Полумаксимальные ингибирующие концентрации составляют 4,0 и 4,6 мкМ соответственно. Эти эффекты объясняются сильным ингибированием энергетического метаболизма. Примечательно, что данные соединения менее токсичны, чем адриамицин, хорошо известный кардиотоксический противоопухолевый препарат, который имеет широкое клиническое применение [144]. При исследовании острой токсичности у собак значение LD₉₉ составило 200 мг/м² для Cas III-ia и 160 мг/м² для Cas II-gly (концентрация выражена в миллиграммах на квадратный метр площади поверхности тела) [22]. В таких высоких дозах оба соединения вызывают тахипноэ, падение артериального давления, тахикардию с последующей брадикардией и, наконец, остановку сердца через 25 минут после введения. Отек легких вероятно вызван токсическим действием на капиллярное русло легких и на сердце. Анализ с помощью просвечивающей электронной микроскопии показывает структурное нарушение волокон сердечной мышцы.

В настоящее время для комплекса Cas III-ia стадия доклинических испытаний завершена, препарат находится на 1 фазе клинических исследований в Мексике [21,22].

Исследования *in vivo* на *Galleria mellonella* (большая восковая моль) также проводились для комплексов меди(II) и марганца(II) с фенантролином и октандиоатом $[\text{Cu}_2(\mu_2\text{-oda})(\text{phen})_4](\text{ClO}_4)_2$, $\{[\text{Mn}_2(\mu_2\text{-oda})(\text{phen})_4(\text{oda})_2]^{2-}[\text{Mn}_2(\mu_2\text{-oda})(\text{phen})_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}\}$, описанных в разделе 2.5.1 [147]. Переносимость личинками данных комплексов оказалась самой высокой в диапазоне концентраций 1000–200 мкг/мл (гибель 50 и 40% при дозировке 67 мг/кг соответственно и 0% гибели при 33 мг/кг). Токсическое действие цисплатина было более выраженным: 60% гибели наблюдалось при дозировке 500 мкг/мл (33 мг/кг). Это значение хорошо коррелирует с известным значением LD_{50} для этого препарата (32,7 мг/кг массы тела на модели мышей при пероральном воздействии), но оказывается несколько выше, чем зарегистрированное значение LD_{50} при внутривенном введении мышам (11 мг/кг массы тела).

1.5. Заключение к литературному обзору и постановка задачи

За последние годы опубликовано большое количество статей о разнолигандных комплексах эссенциальных металлов на основе олигопиридинов, проявляющих различные виды биоактивности. Анализ литературы показал, что данная область координационной химии активно развивается, при этом большое внимание ученых привлекают цитотоксичные комплексы меди. Так, согласно Web of Science количество статей по поисковому запросу «copper and anticancer» растет год от года (рис. 24).

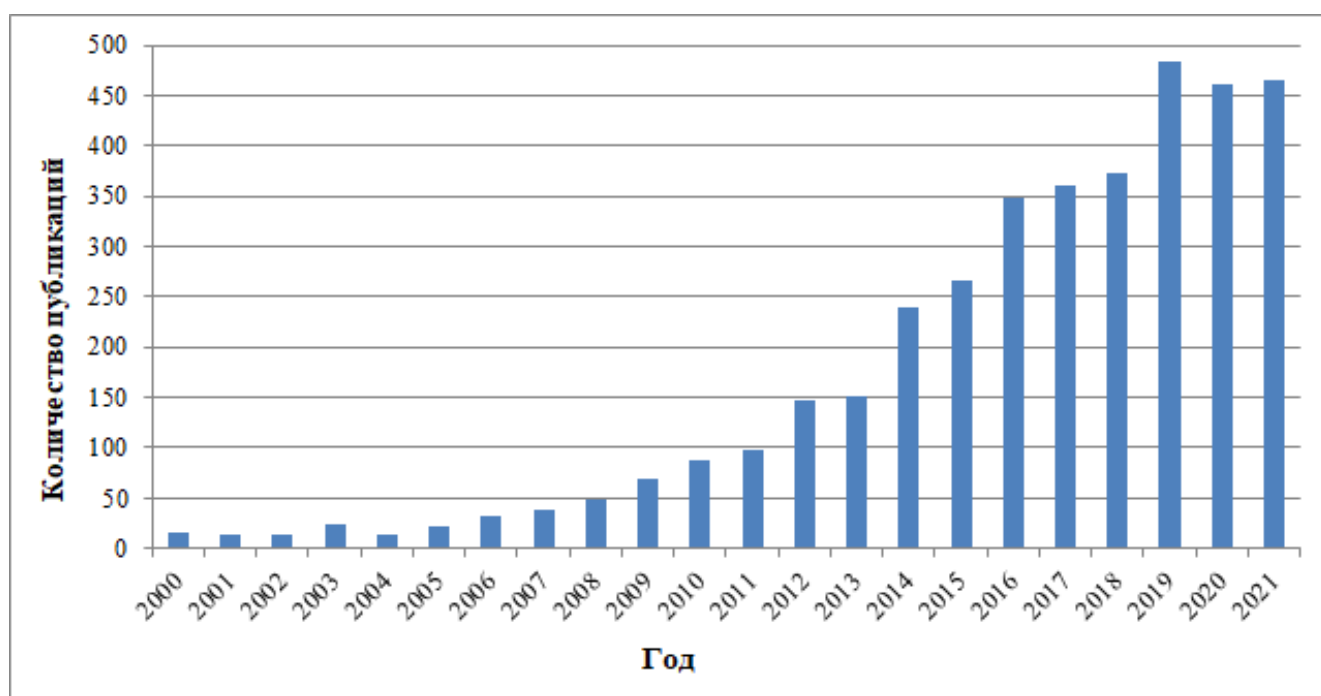


Рис. 24. Количество статей по поисковому запросу «copper and anticancer» с 2000 по 2021 год согласно Web of Science

Однако имеющаяся информация плохо систематизирована, а иногда противоречива. Более того, такие перспективные фармакофоры как производные тетразола и изотиазола либо совсем

не применяются для синтеза разнолигандных комплексов, либо упоминаются в качестве единичных примеров.

Таким образом, настоящее исследование посвящено направленному синтезу серии координационных соединений эссенциальных металлов, преимущественно меди(II), с олигопиридинами и производными тетразола и изотиазола и сравнительному анализу их биологической активности, в частности цитотоксических свойств.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Реактивы

Для синтеза комплексов использовали коммерчески доступные реактивы и растворители без дополнительной очистки: моногидрат ацетата меди(II) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ «ч.д.а.», тетрагидрат ацетата кобальта(II) $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ «ч.д.а.», тетрагидрат ацетата марганца(II) $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ «ч», тетрагидрат ацетата никеля(II) $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ «ч», 1,10-фенантролин моногидрат ($\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) «х.ч.», 2,2'-бипиридин ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$) «х.ч.», 4,4'-диметил-2,2'-бипиридин ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$, 98%, abcr), 4,7-диметил-1,10-фенантролин ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$, 98%, abcr), 1,10-фенантролин-5,6-дион ($\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$, 97%, abcr), 5-фенил-1H-тетразол ($\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4$, 98%, abcr), 5-метил-1H-тетразол ($\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_4$, 97%, Alfa Aesar), 5-бензил-1H-тетразол ($\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4$, 99%, Alfa Aesar), 5-(4-хлорофенил)-1H-тетразол ($\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_4$, 97%, Sigma Aldrich), этанол-ректификат, ацетонитрил «ч.д.а.», дихлорметан «х.ч.», стабилизированный 0,5% этанолом, диметилсульфоксид «ч». 4,5-Дихлоризоотиазол-3-карбоновая кислота ($\text{C}_4\text{HNO}_2\text{SCl}_2$, HL^5) получена по методикам, описанным в [148,149], и любезно предоставлена нам коллегами под руководством Академика НАН Беларуси, д.х.н. В.И. Поткина. Структурные формулы органических лигандов представлены на схемах 1-2.

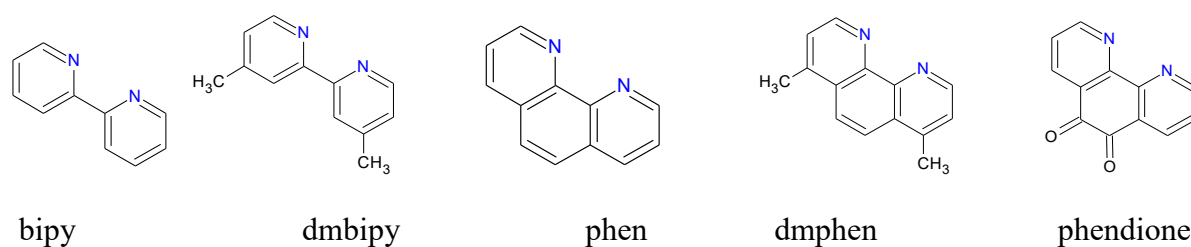


Схема 1. Структурные формулы 2,2'-бипиридина (bipy), 4,4'-диметил-2,2'-бипиридина (dmbipy), 1,10-фенантролина (phen), 4,7-диметил-1,10-фенантролина (dmphen), 1,10-фенантролин-5,6-диона (phendione)

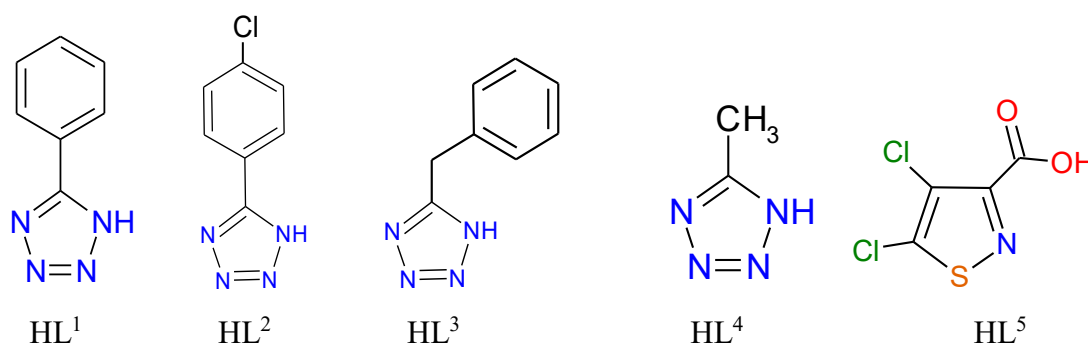


Схема 2. Структурные формулы 5-фенилтетразола (HL^1), 5-(4-хлорофенил)-тетразола (HL^2), 5-бензилтетразола (HL^3), 5-метилтетразола (HL^4) и 4,5-дихлоризоотиазол-3-карбоновой кислоты (HL^5)

2.2. Оборудование

Содержание С, Н, N определяли в аналитической лаборатории Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН на анализаторе “Vario MICRO cube” по стандартной методике. ИК-спектры регистрировали на Фурье спектрометрах Scimitar FTS 2000 и Vertex 80 в области 4000-100 см⁻¹. Образцы готовили в виде суспензий в вазелиновом и фторированном масле и PE, а также запрессовывали в таблетки с KBr. Рентгенофазовый анализ выполнен на дифрактометре Shimadzu XRD-7000S (CuK_α-излучение, λ = 1,54056 Å (для комплекса 7 – CoK_α-излучение, λ = 1,78897 Å), Ni-фильтр, диапазон измерений 2θ от 5° до 40°, накопление 1 с в точке). Образцы для исследования истирали в агатовой ступке в присутствии гептана; полученную суспензию наносили на полированную сторону стандартной кварцевой кюветы; после высыхания гептана образец представлял собой тонкий ровный слой (толщина порядка 100 мкм). Термогравиметрический анализ выполняли на приборе NETZSCH TG 209 F1 Iris Thermo Microbalance в атмосфере аргона в открытых тиглях из Al₂O₃. Скорость нагрева образцов – 10°С/мин. Электронные спектры поглощения растворов соединений регистрировали на спектрометре СФ-102 в диапазоне 200-900 нм при комнатной температуре (растворители – этанол, ДМСО, фосфатно-солевой буфер, вода). Спектры диффузного отражения записаны на приборе Shimadzu UV-3101 при комнатной температуре в области 250-1200 нм. Исходные зависимости отражения образцов (R) от длины волны пересчитаны с использованием функции Кубелки-Мунка (M) по уравнению: $M = \frac{(1-R)^2}{2R}$. Спектры ЭПР регистрировали на автоматизированном спектрометре Varian E-109 в X- и Q-диапазонах частот при 300 К. В качестве эталона использовался 1,1-дифенил-2-пикрил-гидразил. Спектры ЭПР обрабатывались с использованием программного комплекса для Matlab – EasySpin [150]. Спектры ЭПР записаны для поликристаллических образцов и для замороженных растворов комплексов (растворитель – этанол, X-диапазон, T = 77 К). Электропроводность водных растворов комплексов (C = 0,001 M) измеряли с помощью кондуктометра Анион 4155 при T = 23°С.

Электроспрей-масс-спектры получены на жидкостном хроматографе-массспектрометре фирмы Agilent (6130 Quadrupole MS, 1260 infinity LC). Анализ проводили в диапазоне масс 100-1500 а.е.м. в режиме детектирования положительных ионов. Ионизация осуществлялась электрораспылением (ESI), при этом использовались следующие параметры: азот в качестве газа-осушителя, температура 350°С, скорость потока 7 л/мин, давление на распылителе 60 psig (фунты на кв. дюйм), напряжение на капилляре 4000 В, напряжение на фрагментаторе – 100 В. Этанольные или водные буферные растворы исследуемых соединений объемом 5 мкл с концентрацией 10 мМ для этанольных растворов или 1 мМ для водных буферных растворов вводили в подвижную фазу, состоящую из этанола (осч) или воды (осч), со скоростью 0,4 мл/мин,

распыляли и ионизировали. В качестве буферного раствора использовали 0,01 М фосфатно-солевой буфер, pH 7,3-7,5, C(NaCl) = 0,137 М, C(KCl) = 0,0027 М. Анализ водных буферных растворов проводили сразу после приготовления растворов и через 3 дня. Интерпретацию масс-спектров осуществляли путем сопоставления сигналов с предполагаемыми ионами (включая сравнение рассчитанных и экспериментальных распределений изотопных пиков).

Квантово-химические расчеты проведены на вычислительном кластере ИХХ СО РАН с помощью программы Amsterdam Density Functional (ADF) в рамках теории функционала плотности (DFT) [151]. В расчетах использовали обобщенно-градиентное приближение (GGA), функционал плотности PBE (Perdew – Burke – Ernzerhof) [152] в комбинации с полноэлектронным базисным набором TZ2P [153].

Рентгеноструктурный анализ (РСА) монокристаллов **2**, **4a**, **6a**, **7·H₂O**, **9**, **13**, **14**, **17**, **18a**, **19**, **26**, **27**, **30**, **31** выполняли по стандартной методике на дифрактометре Bruker D8 Venture, оснащенный детектором CMOS PHOTON III и источником излучения I μ S 3.0. РСА соединения **19a** выполняли на автоматическом четырехкружном дифрактометре Bruker Apex DUO, оснащенный двухкоординатным CCD детектором. РСА соединений **17a**, **8** выполняли на дифрактометре Agilent Xcalibur, оснащенный детектором AtlasS2. РСА соединений **22**, **23**, **24** выполняли на дифрактометре Bruker Apex X8. Во всех случаях использовали излучение MoK α (λ = 0,71073 Å), температура экспериментов 130-150 К и 296 К. Интенсивности отражений измерены методом φ - и ω -сканирования узких (0,5°) фреймов. Интегрирование данных и учет поглощения были сделаны с использованием пакета программ SADABS, TWINABS [154] или CrysAlisPro [155]. Структуры расшифрованы и уточнены с помощью программ SHELXT [156] и SHELXL [157]. Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Атомы водорода локализованы геометрически и уточнены по модели «наездника». Кристаллографические данные и информация об уточненных структурах приведены в таблице П1. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных. Эти данные можно получить бесплатно по адресу http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. Данные по кристаллографическим характеристикам комплексов **8**, **9**, **17**, **19** могут быть получены у автора.

2.3. Синтез комплексных соединений

Синтез [Cu₂(bipy)₂(L¹)₄] (1). Комплекс получен по методике, описанной ранее [32]. 7 мл водного раствора ацетата меди(II) (0,50 ммоль, 0,10 г) приливали к 4 мл этанольного раствора 2,2'-бипиридина (0,50 ммоль, 0,078 г) при перемешивании и нагревании до 70°C, полученный темно-синий раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 4 мл этанольного раствора 5-фенилтетразола (1,0 ммоль, 0,15 г). Образовавшийся голубой осадок комплекса **1** отфильтровывали через стеклянный фильтр, промывали этанолом и высушивали на

воздухе. Выход: 0,20 г (80%). Вычислено для $C_{48}H_{36}Cu_2N_{20}$, %: С 56,5; Н 3,6; N 27,5. Найдено, %: С 56,7; Н 3,6; N 27,4. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3111, 3080, 3036 ν (CH); 1603, 1570, 1540, 1496 $R_{\text{колец}}$; 289, 265 ν (Cu-N).

Синтез $[Cu_2(dmbipy)_2(L^1)_4]$ (2). 4 мл водного раствора ацетата меди(II) (0,30 ммоль, 0,060 г) приливали к 3 мл этанольного раствора 4,4'-диметил-2,2'-бипиридина (0,30 ммоль, 0,055 г) при перемешивании и нагревании до 70°C, полученный темно-синий раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 3 мл этанольного раствора 5-фенилтетразола (0,60 ммоль, 0,088 г). Образовавшийся голубой осадок комплекса **2** отфильтровывали через стеклянный фильтр, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Через неделю из маточного раствора были получены темно синие кристаллы **2**, пригодные для монокристалльного рентгеноструктурного анализа. Выход: 0,13 г (83%). Вычислено для $C_{52}H_{44}Cu_2N_{20}$, %: С 58,0; Н 4,1; N 26,0. Найдено, %: С 57,8; Н 4,1; N 25,6. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3128, 3064, 3029, 2927 ν (CH); 1620, 1562, 1524, 1498 $R_{\text{колец}}$.

Синтез $[Cu_2(phen)_2(L^1)_4]$ (3). 8 мл водного раствора ацетата меди(II) (0,50 ммоль, 0,10 г) приливали к 4 мл этанольного раствора 1,10-фенантролина (0,50 ммоль, 0,099 г) при перемешивании и нагревании до 70°C, полученный темно-синий раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 4 мл этанольного раствора 5-фенилтетразола (1,0 ммоль, 0,15 г). Образовавшийся светло-голубой осадок **3** отфильтровывали через стеклянный фильтр, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,23 г (85%). Вычислено для $C_{52}H_{36}Cu_2N_{20}$, %: С 58,5; Н 3,4; N 26,2. Найдено, %: С 58,0; Н 3,2; N 26,0. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3086, 3067, 3046 ν (CH); 1630, 1593, 1584, 1520, 1499 $R_{\text{колец}}$; 271, 255 ν (Cu-N).

Синтез $[Cu_2(dmphen)_2(L^1)_4]$ (4). 4 мл водного раствора ацетата меди(II) (0,30 ммоль, 0,060 г) приливали к 2 мл этанольного раствора 4,7-диметил-1,10-фенантролина (0,30 ммоль, 0,062 г), полученный сине-зеленого цвета раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 3 мл этанольного раствора 5-фенилтетразола (0,60 ммоль, 0,088 г). Образовавшийся синий осадок **4** отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,14 г (83%). Вычислено для $C_{56}H_{44}Cu_2N_{20}$, %: С 59,8; Н 3,9; N 24,9. Найдено, %: С 59,4; Н 3,8; N 24,8. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3088, 3066, 3046, 2926 ν (CH); 1624, 1610, 1582, 1527 $R_{\text{колец}}$.

При использовании соотношения $Cu:dmphen:HL^1 = 1:2:2$ образовывался осадок комплекса **4**, что подтверждено данными рентгенофазового анализа. При этом из маточного раствора вырастали монокристаллы состава $[Cu(dmphen)_2(L^1)]L^1 \cdot 6H_2O$ (**4a**), пригодные для рентгеноструктурного анализа.

Синтез [Cu(phen)(L¹)₂] (5). 3 мл водного раствора ацетата меди(II) (0,20 ммоль, 0,040 г) приливали к 1,10-фенантролин-5,6-диону (0,20 ммоль, 0,042 г), растворенному в 4 мл ацетонитрила, полученный раствор бирюзово-зеленого цвета перемешивали на магнитной мешалке 5 минут при нагревании до 90°C. К смеси приливали 5-фенилтетразол (0,40 ммоль, 0,058 г), растворенный в 3 мл смеси воды и ацетонитрила (1:2). При упаривании до ½ объема был получен сине-зеленый мелкокристаллический осадок **5**, который отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и высушивали на воздухе. Выход: 0,09 г (80%). Вычислено для C₂₆H₁₆CuN₁₀O₂, %: С 55,4; Н 2,9; N 24,8. Найдено, %: С 55,2; Н 2,9; N 24,7. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3080, 3010 ν(CH); 1716 ν(CO); 1618, 1578, 1560 R_{колец}.

Синтез [Co₃(phen)₂(L¹)₆] (6). 2 мл водного раствора ацетата кобальта(II) (0,30 ммоль, 0,075 г) приливали к 2 мл этанольного раствора 1,10-фенантролина (0,30 ммоль, 0,059 г), полученный оранжевый раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 3 мл этанольного раствора 5-фенилтетразола (0,60 ммоль, 0,088 г). Образовавшийся осадок **6** светло-оранжевого цвета отфильтровывали через стеклянный фильтр, промывали этанолом и высушивали на воздухе. При перекристаллизации комплекса **6** из смеси ДМСО/толуол получено небольшое количество оранжевых монокристаллов [Co₃(phen)₂(HL¹)₂(L¹)₄(OH)₂]·1,9EtOH·1,1DMSO (**6a**), пригодных для рентгеноструктурного анализа. Выход: 0,13 г (64%). Вычислено для C₆₆H₄₆Co₃N₂₈, %: С 56,3; Н 3,3; N 27,8. Найдено, %: С 56,9; Н 3,2; N 27,7. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3066, 3042 ν(CH); 1627, 1609, 1584, 1521 R_{колец}.

Синтез [Mn₃(phen)₂(L¹)₄(OAc)₂] (7). Ацетат марганца(II) (0,30 ммоль, 0,074 г) присыпали к 2 мл этанольного раствора 1,10-фенантролина (0,30 ммоль, 0,059 г), полученный бледно-желтый раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 3 мл этанольного раствора 5-фенилтетразола (0,60 ммоль, 0,088 г). Раствор упаривали на магнитной мешалке при 75°C в течение 40 минут до 1/3 первоначального объема, оставляли на воздухе на неделю до образования кристаллов комплекса [Mn₃(phen)₂(L¹)₄(OAc)₂]·H₂O (**7·H₂O**), пригодных для рентгеноструктурного анализа. Образовавшиеся кристаллы бледно-желтого цвета отфильтровывали через стеклянный фильтр, промывали этанолом и высушивали в сушильном шкафу при температуре 100°C. После высушивания состав комплекса описывается формулой [Mn₃(phen)₂(L¹)₄(OAc)₂] (**7**). Выход: 0,08 г (65%). Вычислено для C₅₆H₄₂Mn₃N₂₀O₄, %: С 55,0; Н 3,5; N 22,9. Найдено, %: С 55,3; Н 3,6; N 22,3. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3130, 3057, 2980, 2918 ν(CH); 1562, 1430 ν(CO₂⁻); 1604, 1587, 1518, 1485 R_{колец}.

Синтез [Cu₂(bipy)₂(L²)₄]·C₂H₅OH (8). Навески ацетата меди(II) (0,20 ммоль, 0,040 г) и 2,2'-бипиридина (0,20 ммоль, 0,031 г) смешивали и растворяли в 4 мл смеси этанол-вода (1:1) при нагревании до 60°C. Полученный темно-синий раствор перемешивали на магнитной мешалке 5

минут. К смеси приливали 4 мл этанольного раствора 5-(4-хлорофенил)-тетразола (0,40 ммоль, 0,072 г). Образовавшийся синий осадок **8** отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Через неделю из маточного раствора были получены темно синие кристаллы **8**, пригодные для монокристалльного рентгеноструктурного анализа. Выход: 0,10 г (83%). Вычислено для $C_{50}H_{38}Cl_4Cu_2N_{20}O$, %: С 49,9; Н 3,2; N 23,3. Найдено, %: С 49,3; Н 3,4; N 23,1. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3441 $\nu(OH)$; 3057, 2955, 2924 $\nu(CH)$; 1603, 1568, 1515, 1498 $R_{\text{колец}}$; 1090 $\nu(C-Cl)$.

Синтез $[Cu_2(dmbipy)_2(L^2)_4]$ (9**).** Навески ацетата меди(II) (0,20 ммоль, 0,040 г) и 4,4'-диметил-2,2'-бипиридина (0,20 ммоль, 0,037 г) смешивали и растворяли в 5 мл смеси вода-этанол (1:1,5). Полученный темно-синий раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 4 мл этанольного раствора 5-(4-хлорофенил)-тетразола (0,40 ммоль, 0,072 г). Образовавшийся синий осадок **9** отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Через неделю из маточного раствора были получены темно синие кристаллы **9**, пригодные для монокристалльного рентгеноструктурного анализа. Выход: 0,09 г (74%). Вычислено для $C_{52}H_{40}Cl_4Cu_2N_{20}O$, %: С 51,4; Н 3,3; N 23,1. Найдено, %: С 51,6; Н 3,3; N 23,1. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3126, 3071, 3028, 2924 $\nu(CH)$; 1618, 1562, 1516, 1496 $R_{\text{колец}}$; 1090 $\nu(C-Cl)$.

Синтез $[Cu_2(phen)_2(L^2)_4] \cdot H_2O$ (10**).** Навески ацетата меди(II) (0,30 ммоль, 0,060 г) и 1,10-фенантролина (0,30 ммоль, 0,059 г) смешивали и растворяли в 6 мл смеси этанол-вода (1:2). Полученный темно-синий раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 6 мл этанольного раствора 5-(4-хлорофенил)-тетразола (0,60 ммоль, 0,11 г). Образовавшийся голубой осадок **10** отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,15 г (82%). Вычислено для $C_{52}H_{34}Cl_4Cu_2N_{20}O$, %: С 51,0; Н 2,8; N 22,9. Найдено, %: С 51,1; Н 2,9; N 22,5. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3319 $\nu(OH)$; 3086, 3060, 3017, 2962 $\nu(CH)$; 1627, 1607, 1585, 1519 $R_{\text{колец}}$; 1093 $\nu(C-Cl)$.

Синтез $[Cu_2(dmphen)_2(L^2)_4]$ (11**).** Навески ацетата меди(II) (0,20 ммоль, 0,040 г) и 4,7-диметил-1,10-фенантролина (0,20 ммоль, 0,042 г) смешивали и растворяли в 5 мл смеси этанол-вода (1:2) при нагревании до 60°C. Полученный раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 4 мл этанольного раствора 5-(4-хлорофенил)-тетразола (0,40 ммоль, 0,072 г). Образовавшийся синий осадок **11** отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,10 г (79%). Вычислено для $C_{56}H_{40}Cl_4Cu_2N_{20}O$, %: С 53,3; Н 3,2; N 22,2. Найдено, %: С 53,3; Н 3,0; N 22,4. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2953, 2924, 2854 $\nu(CH)$; 1622, 1614, 1541, 1505 $R_{\text{колец}}$; 1080 $\nu(C-Cl)$.

Синтез $[Cu_2(phendione)_2(L^2)_4] \cdot 2C_2H_5OH \cdot 2H_2O$ (12**).** Навески ацетата меди(II) (0,30 ммоль, 0,060 г) и 1,10-фенантролин-5,6-диона (0,36 ммоль, 0,076 г) смешивали и растворяли в 5 мл воды.

Полученный раствор бирюзово-зеленого цвета нагревали до 80°C и приливали к нему 8 мл этанольного раствора 5-(4-хлорофенил)-тетразола (0,60 ммоль, 0,108 г). Образовавшийся рентгеноаморфный зеленый осадок, состав которого установить не удалось, отфильтровывали, маточный раствор после удаления осадка оставляли для кристаллизации. Через неделю из маточного раствора были получены сине-зеленые кристаллы **12**, которые отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе ($m = 0,02$ г). Выход: 0,02 г (10%). Вычислено для $C_{56}H_{44}Cl_4Cu_2N_{20}O_8$, %: С 48,3; Н 3,2; N 20,1. Найдено, %: С 48,2; Н 3,1; N 19,8. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3350, 3160 $\nu(OH)$; 3098, 3065, 3030, 2970, 2922, 2893 $\nu(CH)$; 1715, 1670 $\nu(CO)$; 1609, 1580, 1518, 1489 $R_{колец}$; 1032 $\nu(C-Cl)$.

Синтез $[Cu_2(bipy)_2(L^3)_4]$ (13**).** Навески ацетата меди(II) (0,20 ммоль, 0,040 г) и 2,2'-бипиридина (0,20 ммоль, 0,031 г) смешивали и растворяли в 4 мл смеси этанол-вода (1:1) при нагревании до 60°C. Полученный темно-синий раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 2 мл этанольного раствора 5-бензилтетразола (0,40 ммоль, 0,064 г). Образовавшийся при охлаждении до комнатной температуры голубой осадок **13** отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Через неделю из маточного раствора были получены темно синие кристаллы **13**, пригодные для монокристалльного рентгеноструктурного анализа. Выход: 0,05 г (47%). Вычислено для $C_{52}H_{44}Cu_2N_{20}$, %: С 58,0; Н 4,1; N 26,0. Найдено, %: С 57,6; Н 4,0; N 25,8. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3119, 3036, 2924, 2854 $\nu(CH)$; 1603, 1568, 1495 $R_{колец}$.

Синтез $[Cu_2(dmbipy)_2(L^3)_4] \cdot H_2O$ (14**· H_2O).** Навески ацетата меди(II) (0,20 ммоль, 0,040 г) и 4,4'-диметил-2,2'-бипиридина (0,20 ммоль, 0,034 г) смешивали и растворяли в 4 мл смеси этанол-вода (1:1) при нагревании до 60°C. Полученный темно-синий раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 2 мл этанольного раствора 5-бензилтетразола (0,40 ммоль, 0,064 г). Образовавшийся при охлаждении до комнатной температуры голубой осадок **14**· H_2O отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Перекристаллизация комплекса **14**· H_2O из раствора ДМСО привела к образованию темно-синих монокристаллов $[Cu_2(dmbipy)_2(L^3)_4]$ (**14**), пригодных для рентгеноструктурного анализа. Выход: 0,09 г (78%). Вычислено для $C_{56}H_{54}Cu_2N_{20}O$, %: С 58,5; Н 4,7; N 24,3. Найдено, %: С 58,6; Н 4,6; N 24,2. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3431 $\nu(OH)$; 3080, 2924, 2856 $\nu(CH)$; 1643, 1620, 1603, 1563, 1494 $R_{колец}$.

Синтез $[Cu(phen)(L^3)_2]$ (15**).** Навески ацетата меди(II) (0,20 ммоль, 0,040 г) и 1,10-фенантролина (0,20 ммоль, 0,040 г) смешивали и растворяли в 4 мл смеси этанол-вода (1:1) при нагревании до 60°C. Полученный темно-синий раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 2 мл этанольного раствора 5-бензилтетразола (0,40 ммоль,

0,064 г). Образовавшийся при охлаждении до комнатной температуры голубой осадок **15** отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,06 г (57%). Вычислено для $C_{28}H_{22}CuN_{10}$, %: С 59,8; Н 3,9; N 24,9. Найдено, %: С 59,4; Н 3,9; N 25,0. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3086, 3059, 3030, 2924, 2850 $\nu(CH)$; 1629, 1609, 1587, 1521, 1495 $R_{колец}$.

Синтез $[Cu(dmphen)(L^3)]_2$ (16). Навески ацетата меди(II) (0,20 ммоль, 0,040 г) и 4,7-диметил-1,10-фенантролина (0,20 ммоль, 0,042 г) смешивали и растворяли в 4 мл смеси этанол-вода (1:1) при нагревании до 60°C. Полученный сине-зеленый раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 2 мл этанольного раствора 5-бензилтетразола (0,40 ммоль, 0,064 г). Образовавшийся при охлаждении до комнатной температуры синий осадок **16** отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,10 г (85%). Вычислено для $C_{30}H_{26}CuN_{10}$, %: С 61,0; Н 4,4; N 23,7. Найдено, %: С 60,7; Н 4,4; N 23,7. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2953, 2924, 2854 $\nu(CH)$; 1614, 1540, 1520 $R_{колец}$.

Синтез $[Cu_2(bipy)_2(\mu-5\text{-метилтетразолат-}\kappa^2N^2:N^3)_2(5\text{-метилтетразолат-}\kappa N^1)_2]$ (17). Навески ацетата меди(II) (0,40 ммоль, 0,080 г) и 2,2'-бипиридина (0,52 ммоль, 0,081 г) смешивали и растворяли в 4 мл этанола при перемешивании на магнитной мешалке. К смеси приливали 3 мл этанольного раствора 5-метилтетразола (0,80 ммоль, 0,067 г). Из раствора через неделю были получены темно-синие кристаллы **17**, которые отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Перекристаллизация комплекса **17** из раствора ДМСО привела к образованию темно-синих монокристаллов $[Cu_2(bipy)_2(\mu-5\text{-метилтетразолат-}\kappa^2N^2:N^3)_2(5\text{-метилтетразолат-}\kappa N^1)_2] \cdot ДМСО$ (**17a**), пригодных для рентгеноструктурного анализа. Выход: 0,11 г (71%). Вычислено для $C_{28}H_{28}Cu_2N_{20}$, %: С 43,6; Н 3,7; N 36,3. Найдено, %: С 43,6; Н 3,5; N 35,9. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3458 $\nu(OH)$; 3075, 3057, 3032, 2924, 2855 $\nu(CH)$; 1603, 1568, 1480 $R_{колец}$.

Синтез $[Cu(dmbipy)(L^4)]_2$ (18). Навески ацетата меди(II) (0,40 ммоль, 0,080 г) и 4,4'-диметил-2,2'-бипиридина (0,52 ммоль, 0,096 г) смешивали и растворяли в 4 мл этанола при нагревании до 80°C и перемешивании на магнитной мешалке. К смеси приливали 3 мл этанольного раствора 5-метилтетразола (0,80 ммоль, 0,067 г). Через 15 минут из раствора выпадал голубой осадок комплекса **18**, который отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,08 г (50%). Вычислено для $C_{16}H_{18}CuN_{10}$, %: С 46,4; Н 4,4; N 33,8. Найдено, %: С 46,4; Н 4,3; N 33,6. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3055, 3037, 2940, 2881 $\nu(CH)$; 1618, 1558, 1485 $R_{колец}$.

Синтез $[Cu_2(dmbipy)_2(\mu-5\text{-метилтетразолат-}\kappa^2N^1:N^2)_2(5\text{-метилтетразолат-}\kappa N^1)_2]$ (18a). 2 мл водного раствора ацетата меди(II) (0,20 ммоль, 0,040 г) приливали к 3 мл этанольного раствора 4,4'-диметил-2,2'-бипиридина (0,20 ммоль, 0,037 г), полученный темно-синий раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 2 мл этанольного раствора

5-метилтетразола (0,40 ммоль, 0,034 г). Во время перемешивания образовывалось небольшое количество светло-голубого осадка, который отфильтровывали через бумажный фильтр. Из полученного раствора через месяц были выделены темно-синие кристаллы **18a**, которые отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,01 г (14%). Вычислено для $C_{32}H_{36}Cu_2N_{20}$, %: С 46,4; Н 4,4; N 33,8. Найдено, %: С 46,1; Н 4,8; N 33,5. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3059, 2966, 2932, 2864 $\nu(CH)$; 1616, 1562, 1489 $R_{\text{колец}}$.

Синтез $[Cu_2(phen)_2(L^4)_4]$ (19). Навески ацетата меди(II) (0,40 ммоль, 0,080 г) и 1,10-фенантролина (0,52 ммоль, 0,103 г) смешивали и растворяли в 4 мл этанола при перемешивании на магнитной мешалке. К смеси приливали 3 мл этанольного раствора 5-метилтетразола (0,80 ммоль, 0,067 г). Из раствора через неделю были получены темно-синие кристаллы **19**, которые отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,10 г (62%). Вычислено для $C_{32}H_{28}Cu_2N_{20}$, %: С 46,9; Н 3,4; N 34,2. Найдено, %: С 47,0; Н 3,4; N 33,2. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3460 $\nu(OH)$; 3092, 3053, 2924, 2852 $\nu(CH)$; 1626, 1608, 1584, 1522, 1489 $R_{\text{колец}}$.

Синтез $\{[Cu(phen)(L^4)_2] \cdot H_2O\}_n$ (19a). 5 мл водного раствора ацетата меди(II) (0,20 ммоль, 0,040 г) приливали к 3 мл этанольного раствора 1,10-фенантролина (0,20 ммоль, 0,040 г), полученный темно-синий раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 3 мл этанольного раствора 5-метилтетразола (0,40 ммоль, 0,034 г). Во время перемешивания образовывалось небольшое количество светло-голубого осадка, который отфильтровывали через бумажный фильтр. Из полученного раствора через месяц были выделены темно-синие кристаллы **19a**, которые отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,02 г (24%). Вычислено для $C_{16}H_{16}CuN_{10}O$, %: С 44,9; Н 3,8; N 32,7. Найдено, %: С 44,9; Н 3,6; N 32,3. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3448 $\nu(OH)$; 3080, 3049, 2924, 2850 $\nu(CH)$; 1626, 1589, 1582, 1516, 1492 $R_{\text{колец}}$; 276, 261 $\nu(Cu-N)$.

Синтез $[Cu_2(dmphen)_2(L^4)_4]$ (20). Навески ацетата меди(II) (0,40 ммоль, 0,080 г) и 4,7-диметил-1,10-фенантролина (0,52 ммоль, 0,108 г) смешивали и растворяли в 6 мл этанола при нагревании до 80°C и перемешивании на магнитной мешалке. К смеси приливали 3 мл этанольного раствора 5-метилтетразола (0,80 ммоль, 0,067 г). Из раствора выпадал голубой осадок комплекса **20**, который отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,12 г (67%). Вычислено для $C_{36}H_{36}Cu_2N_{20}$, %: С 49,4; Н 4,1; N 32,0. Найдено, %: С 49,2; Н 4,0; N 31,8. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3067, 3044, 2987, 2960, 2933, 2845 $\nu(CH)$; 1655, 1621, 1610, 1578, 1525, 1485 $R_{\text{колец}}$. Масс-спектр, m/z (этанол): $[Cu(dmphen)(L^4)_2(C_2H_5OH)H]^+$ 486,0, $[Cu(dmphen)_2(H_2O)(OH)]^+$ 515,1, $[Cu(dmphen)_2(L^4)(C_2H_5OH)]^+$ 609,2.

Синтез [Cu(H₂O)(L⁵)₂] (21). 10 мл водного раствора ацетата меди(II) (1,5 ммоль, 0,27 г) приливали к 25 мл водного раствора 4,5-дихлоризоотиазол-3-карбоновой кислоты (3,0 ммоль, 0,58 г) и перемешивали в течение 5 минут. Образовавшийся светло-голубой осадок **21** отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. Выход: 0,66 г (93%). Вычислено для C₈H₂Cl₄CuN₂O₅S₂, %: С 20,2; Н 0,4; N 5,9; S, 13,5. Найдено, %: С 20,3; Н 0,7; N 5,8; S, 13,2. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3321 ν(H₂O); 1679 ν(CO₂⁻)_{ас}; 1092 ν(C-Cl).

Синтез [Cu₂(bipy)₂(L⁵)₄] (22). К суспензии [Cu(H₂O)(L⁵)₂] (0,10 ммоль, 0,048 г) в 5 мл смеси этанол/дихлорметан (1:1,5) добавляли навеску 2,2'-бипиридина (0,10 ммоль, 0,016 г), при этом происходило растворение взвеси. Полученный раствор оставляли на неделю на воздухе при комнатной температуре до образования синих кристаллов комплекса **22**, которые отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,04 г (72%). Вычислено для C₃₆H₁₆Cl₈Cu₂N₈O₈S₄, %: С 35,2; Н 1,3; N 9,1; S, 10,5. Найдено, %: С 35,3; Н 1,5; N 9,1; S, 10,6. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3111, 3080, 3064, 3039 ν(CH); 1655 ν(CO₂⁻)_{ас}; 1600, 1576, 1494 R_{колец}; 1084 ν(C-Cl). Масс-спектр, m/z (этанол): [Cu(bipy)₂]⁺ 375,0, [Cu(bipy)L⁵]⁺ 415,2, [Cu(bipy)₂L⁵]⁺ 571,1, [Cu₂(bipy)₂(L⁵)₃]⁺ 1026,0.

Синтез [Cu(dmbipy)(L⁵)₂] (23). 2 мл водного раствора ацетата меди(II) (0,30 ммоль, 0,060 г) приливали к 2 мл этанольного раствора 4,4'-диметил-2,2'-бипиридина (0,45 ммоль, 0,060 г), полученный темно-синий раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 2 мл этанольного раствора 4,5-дихлоризоотиазол-3-карбоновой кислоты (0,45 ммоль, 0,090 г). Полученный раствор оставляли на неделю на воздухе при комнатной температуре до образования синих кристаллов комплекса **23**, которые отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,08 г (55%). Вычислено для C₂₀H₁₂Cl₄CuN₄O₄S₂, %: С 37,4; Н 1,9; N 8,7; S, 10,0. Найдено, %: С 37,3; Н 2,0; N 8,8; S, 10,9. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3119, 3080, 2973, 2926 ν(CH); 1673 ν(CO₂⁻)_{ас}; 1633, 1609, 1560 R_{колец}; 1084 ν(C-Cl). Масс-спектр, m/z (этанол): [Cu(dmbipy)₂]⁺ 431,3, [Cu(dmbipy)L⁵]⁺ 443,0, [Cu(dmbipy)₂L⁵]⁺ 627,2, [Cu₂(dmbipy)₂(L⁵)₃]⁺ 1081,9.

Синтез [Cu(phen)(H₂O)(L⁵)₂] (24). 6 мл водного раствора ацетата меди(II) (0,30 ммоль, 0,060 г) приливали к 3 мл этанольного раствора 1,10-фенантролина (0,30 ммоль, 0,059 г), полученный темно-синий раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 минут. К смеси приливали 6 мл этанольного раствора 4,5-дихлоризоотиазол-3-карбоновой кислоты (0,30 ммоль, 0,059 г). Полученный раствор оставляли на неделю на воздухе при комнатной температуре до образования синих кристаллов комплекса **24**, которые отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,07 г (73%). Вычислено для C₂₀H₁₀Cl₄CuN₄O₅S₂, %: С 36,6; Н 1,5; N 8,5; S, 9,8. Найдено, %: С 36,7; Н 1,6; N 8,6; S, 9,8. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3433 ν(OH); 3082,

3051 $\nu(\text{CH})$; 1648 $\nu(\text{CO}_2^-)_{\text{as}}$; 1606, 1581, 1516 $R_{\text{колец}}$; 1086 $\nu(\text{C-Cl})$. Масс-спектр, m/z (этанол): $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ 423,2, $[\text{Cu}(\text{phen})\text{L}^5]^+$ 438,7, $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{L}^5]^+$ 618,8, $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^5)_3]^+$ 1074,0.

Синтез $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{L}^5)_2]$ (25). К суспензии $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$ (0,085 г, 0,18 ммоль) в 3 мл этанола добавляли 4,7-диметил-1,10-фенантролин (0,050 г, 0,24 ммоль), растворенный в 3 мл этанола, при этом происходило растворение взвеси. Полученный раствор оставляли на три дня на воздухе при комнатной температуре до образования сине-зеленых кристаллов комплекса **25**, которые отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,02 г (41%). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{CuN}_4\text{O}_4\text{S}_2$, %: С 39,7; Н 1,8; N 8,4; S, 9,6. Найдено, %: С 40,5; Н 2,0; N 8,4; S, 9,5. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3086, 3060, 2924, 2855 $\nu(\text{CH})$; 1652 $\nu(\text{CO}_2^-)_{\text{as}}$; 1623, 1578, 1522 $R_{\text{колец}}$; 1090 $\nu(\text{C-Cl})$. Масс-спектр, m/z (этанол): $[\text{Cu}(\text{dmphen})_2]^+$ 479,0, $[\text{Cu}(\text{dmphen})\text{L}^5]^+$ 467,1, $[\text{Cu}(\text{dmphen})_2\text{L}^5]^+$ 675,2, $[\text{Cu}_2(\text{dmphen})_2(\text{L}^5)_3]^+$ 1030,0.

Синтез $[\text{Cu}(\text{phendione})(\text{L}^5)_2] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (26). К суспензии $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$ (0,048 г, 0,10 ммоль) в 5 мл смеси этанол/дихлорметан (1:1,5) добавляли навеску 1,10-фенантролин-5,6-диона (0,025 г, 0,12 ммоль), при этом происходило растворение взвеси. Полученный раствор оставляли на три дня на воздухе при комнатной температуре до образования сине-зеленых кристаллов комплекса **26**, которые отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,06 г (90%). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{CuN}_4\text{O}_7\text{S}_2$, %: С 37,0; Н 1,7; N 7,8. Найдено, %: С 37,3; Н 1,8; N 7,7. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3464, 3308 $\nu(\text{OH})$; 3086, 2960, 2924, 2856 $\nu(\text{CH})$; 1726, 1710 $\nu(\text{CO})$; 1651, 1614 $\nu(\text{CO}_2^-)_{\text{as}}$; 1576, 1408, 1300 $R_{\text{колец}}$; 1049, 1024 $\nu(\text{C-Cl})$.

Синтез $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}^5)_2]$ (27). 2 мл водного раствора ацетата кобальта(II) (0,20 ммоль, 0,050 г) приливали к 2 мл этанольного раствора 4,5-дихлоризоиазол-3-карбоновой кислоты (0,40 ммоль, 0,079 г) и перемешивали в течение 5 минут. Образовавшийся светло-оранжевый осадок **27** отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. При перекристаллизации из раствора дихлорметана и этанола (1:2,5) получены монокристаллы $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}^5)_2]$, пригодные для рентгеноструктурного анализа. Выход: 0,079 г (81%). Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_4\text{CoN}_2\text{O}_6\text{S}_2$, %: С, 19,7; Н, 0,8; N, 5,7. Найдено, %: С, 19,8; Н, 0,8; N, 5,7. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3200 $\nu(\text{H}_2\text{O})$; 1659 $\nu(\text{CO}_2^-)_{\text{as}}$; 1028 $\nu(\text{C-Cl})$.

Синтез $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}^5)_2]$ (28). 2 мл водного раствора ацетата никеля(II) (0,20 ммоль, 0,050 г) приливали к 2 мл этанольного раствора 4,5-дихлоризоиазол-3-карбоновой кислоты (0,40 ммоль, 0,079 г) и перемешивали в течение 5 минут. Образовавшийся светло-голубой осадок **28** отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. Выход: 0,076 г (78%). Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_4\text{NiN}_2\text{O}_6\text{S}_2$, %: С, 19,7; Н, 0,8; N, 5,7. Найдено, %: С, 19,7; Н, 1,2; N, 5,9. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3190 $\nu(\text{H}_2\text{O})$; 1661 $\nu(\text{CO}_2^-)_{\text{as}}$; 1095 $\nu(\text{C-Cl})$.

Синтез [Co(phen)(L⁵)₂] (29). К суспензии [Co(H₂O)₂(L⁵)₂] (0,080 г, 0,15 ммоль) в 4 мл ацетонитрила добавляли 1,10-фенантролин (0,036 г, 0,18 ммоль), растворенный в 2 мл ацетонитрила, при нагревании до 80°C происходило растворение взвеси. Полученный раствор оставляли на неделю на воздухе при комнатной температуре до образования оранжевых кристаллов комплекса **29**, которые отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и высушивали на воздухе. Выход: 0,059 г (62%). Вычислено для C₂₀H₈Cl₄CoN₄O₄S₂, %: С, 37,9; Н, 1,3; N, 8,8. Найдено, %: С, 37,5; Н, 1,6; N, 8,5. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3063, 2932 ν(CH); 1657 ν(CO₂⁻)_{as}; 1616 ν(C=C); 1582 ν(C=N); 1082 ν(C-Cl). Масс-спектр, m/z (этанол): [Co(phen)₂(L⁵)⁺ 614,9, [Co₂(phen)₂(L⁵)₃]⁺ 1067,7.

Синтез [Ni(phen)(L⁵)₂]·2H₂O·EtOH (30). К суспензии [Ni(H₂O)₂(L⁵)₂] (0,073 г, 0,16 ммоль) в 10 мл дихлорметана добавляли 1,10-фенантролин (0,038 г, 0,19 ммоль), растворенный в 5 мл этанола, растворение взвеси происходило при нагревании до 80°C и добавлении 6 мл ацетонитрила. Полученный раствор оставляли на три недели на воздухе при комнатной температуре до образования сине-фиолетовых кристаллов комплекса **30**, которые отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход: 0,050 г (46%). Вычислено для C₂₂H₁₈Cl₄N₄NiO₇S₂, %: С, 36,9; Н, 2,5; N, 7,8. Найдено, %: С, 36,8; Н, 1,9; N, 7,9. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3481 ν(OH); 3063, 2938 ν(CH); 1651 ν(CO₂⁻)_{as}; 1612 ν(C=C); 1589 ν(C=N); 1094 ν(C-Cl). Масс-спектр, m/z (этанол): [Ni(phen)₂(L⁵)⁺ 615,9, [Ni₂(phen)₂(L⁵)₃]⁺ 1067,8; (фосфатный солевой буфер): [Ni(phen)₂Cl]⁺ 452,9, [Ni(phen)₂(L⁵)⁺ 615,9.

Синтез [Ni(phen)₂(H₂O)(L⁵)]L⁵·2H₂O (31). К суспензии [Ni(H₂O)₂(L⁵)₂] (0,015 г, 0,03 ммоль) в 5 мл дихлорметана добавляли 1,10-фенантролин (0,0090 г, 0,045 ммоль), растворенный в 3 мл ацетона, при нагревании до 60°C происходило растворение взвеси. Полученный раствор оставляли на два дня на воздухе при комнатной температуре до образования сине-фиолетовых кристаллов комплекса **31**, которые отфильтровывали, промывали ацетоном и высушивали на воздухе. Выход: 0,010 г (51%). Вычислено для C₃₂H₂₂Cl₄N₆NiO₇S₂, %: С, 44,3; Н, 2,6; N, 9,7. Найдено, %: С, 43,6; Н, 2,8; N, 9,5. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3368 ν(H₂O); 3061, 2926 ν(CH); 1651 ν(CO₂⁻)_{as}; 1614 ν(C=C); 1587 ν(C=N); 1082 ν(C-Cl). Масс-спектры, m/z (этанол): [Ni(phen)₂(L⁵)⁺ 615,9, [Ni₂(phen)₂(L⁵)₃]⁺ 1067,8.

2.4. Исследование цитотоксической и цитостатической активности

Клеточные линии Нер2 (клетки карциномы гортани человека), MCF-7 (клетки аденокарциномы молочной железы человека), НерG2 (клетки гепатокарциномы человека), НЕК293-А (клетки из почек эмбрионов человека) культивировали в 96 луночных планшетах в среде IMDM, содержащей 10% добавку фетальной бычьей сыворотки, в CO₂ инкубаторе (5% CO₂ и 95% воздух) при 37°C. Для проведения исследований комплексы, лиганды и соли металлов

растворяли в этаноле или ДМСО, затем методом серийных разведений питательной средой IMDM готовили рабочие растворы. Через 24 часа культивирования к клеткам добавляли препараты в диапазоне концентраций 0,1-100 μM и инкубировали 24, 48 или 72 часа. Для идентификации живых, апоптотических и мертвых клеток обработанные клетки и контрольные клетки окрашивали смесью флуоресцентных красителей Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich) и пропидия йодида (Invitrogen) в течение 30 мин при 37 °С. Съемку проводили на приборе IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, UK) в автоматическом режиме не менее 4 полей на лунку при 200-кратном увеличении в канале светлого поля и флуоресцентном канале. Полученные изображения анализировались с помощью программы «In Cell Investigator». В соответствии с морфологическими изменениями клетки классифицируются как живые (нормальные ядра – неконденсированный хроматин, равномерно распределенный по всему ядру), апоптотические (круглые клетки, яркий хроматин, который сильно конденсирован или фрагментирован) и мертвые (в основном окрашены пропидий йодидом из-за нарушения проницаемости мембраны, увеличенные ядра клеток с гладкой нормальной структурой или слегка конденсированные). Результат исследований представлен в виде процентного содержания живых, мертвых и апоптотических клеток из трех независимых экспериментов \pm стандартное отклонение.

2.5. Исследование возможности связывания комплексов с ДНК

ДНК тимуса теленка (Sigma-Aldrich) растворяли в 5 мМ трис-НСl буфере (рН = 7,6, С(ДНК) = 1,6 мМ пар нуклеотидов (п.н.)). Регистрацию спектров поглощения ДНК проводили с помощью спектрофотометра Implen P360, позволяющего осуществлять измерения в микрообъемах. Отношение поглощений при 260 и 280 нм для приготовленного раствора ДНК находится в диапазоне 1,8-1,9, что указывает на отсутствие загрязнения белками [158]. Концентрацию ДНК определяли по поглощению при 260 нм ($\epsilon_{260} = 13200 \text{ M (п.н.)}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Раствор ДНК хранили при 4°С и использовали в течение 4 дней.

Способность комплексов связываться с ДНК оценивалась с помощью спектрофотометрии на приборе СФ-102 путем титрования раствора комплекса постоянной концентрации 15 мкМ буферным раствором ДНК. Концентрация ДНК варьировалась от 0 до 30 мкМ (п.н.). Комплексы растворяли в дистиллированной воде или этаноле и разбавляли буфером трис-НСl (5 мМ трис-НСl, рН 7,6) до конечной концентрации 15 мкМ. Для исследований использовали две кюветы с длиной оптического пути 1 см: в первой находилось 2 мл буферного раствора трис-НСl, во второй – 2 мл раствора комплекса. Равный объем 1,6 мМ (п.н.) раствора ДНК добавляли, как к раствору исследуемого соединения, так и к буферному раствору для устранения поглощения ДНК. Перед записью спектров поглощения растворы выдерживали при постоянной температуре в течение 5 мин.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

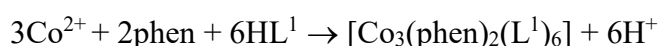
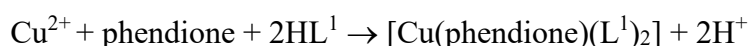
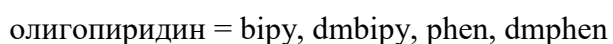
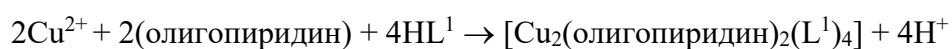
3.1. Синтез и характеристика полученных соединений

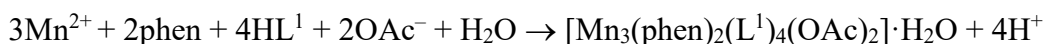
На момент начала работы по изучению разнолигандных комплексов эссенциальных металлов с лигандами HL¹-HL⁵ в литературе была описана методика синтеза и кристаллическая структура биядерного комплекса с 5-фенилтетразолом и 2,2'-бипиридином [Cu₂(bipy)₂(L¹)₄] [32]. Позднее была опубликована структура комплекса [Cu₂(phen)₂(L¹)₄], полученного реакцией циклоприсоединения [2+3] между бензонитрилом и азид-ионом, координированным к атому меди в комплексе [Cu₂(phen)₂(N₃)₄]_n [34]. Используя вышеприведенную методику, J. Kumari и коллеги получили комплексы с 5-(4-хлорофенил)-тетразолом [Cu₂(bipy)₂(L²)₄] и [Cu₂(phen)₂(L²)₄], которые исследовали в качестве катализаторов селективного окисления бензола [33]. Комплексы 3d металлов на основе изотиазола и олигопиридинов не представлены в литературе вовсе. Системный анализ биологических свойств вышеупомянутых разнолигандных комплексов не проводился, в связи с чем представлялось целесообразным получение серии комплексов меди(II) и ряда других переходных эссенциальных металлов с производными тетразола/изотиазола и олигопиридинами с последующим изучением их цитотоксических свойств.

В рамках данной работы синтезировано и охарактеризовано 32 новых координационных соединения, и установлено 20 кристаллических структур. Полученные соединения изучены с помощью элементного анализа (CHN), ЭПР- и ИК-спектроскопии, рентгенофазового анализа и термогравиметрического анализа.

3.1.1. Комплексы меди(II), кобальта(II) и марганца(II) с 5-фенилтетразолом и олигопиридинами

Комплексы **1-4**, **6** получены по описанной в работе [32] методике взаимодействием водного раствора ацетата меди(II) или ацетата кобальта(II) и соответствующего олигопиридинового лиганда, растворенного в этаноле, с последующим добавлением этанольного раствора 5-фенилтетразола. Синтез комплекса **5** по аналогичной методике приводит к образованию продукта с низким выходом (~40%), при этом замена этанола на ацетонитрил обеспечивает двукратное увеличение выхода комплекса (80%). При попытке синтеза разнолигандного комплекса марганца(II) из водно-этанольного раствора координация 5-фенилтетразола к иону металла не происходила, поэтому методика синтеза была модифицирована: для получения комплекса **7** к смеси лигандов HL¹ и phen, растворенных в этаноле, присыпали перетертый порошок Mn(OAc)₂·4H₂O. Уравнения реакций приведены ниже:





Использование мольного соотношения М:олигопиридин:HL¹ = 1:1:2 позволяло получить чистые фазы комплексов (табл. 5). При увеличении количества ацетата металла или 5-фенилтетразола образовывалась примесь комплекса с HL¹. При этом варьирование количества олигопиридина в диапазоне 1,0-1,5 не оказывало значительного влияния на состав продуктов и выход. На примере комплекса **4** показано, что дальнейшее увеличение количества олигопиридина также приводит к образованию целевого соединения, но при медленной кристаллизации из маточного раствора в условиях избытка олигопиридина образуются монокристаллы состава [Cu(dmphen)₂(L¹)]L¹·6H₂O (**4a**).

Таблица 5. Список полученных комплексов меди(II), кобальта(II) и марганца(II) с 5-фенилтетразолом и олигопиридинами и способы их характеристики

| Соединение, брутто-формула | Цвет | М, г/моль | Выход, % | Методы характеристики |
|---|---------------|-----------|----------|--|
| [Cu ₂ (bipy) ₂ (L ¹) ₄] (1) C ₄₈ H ₃₆ Cu ₂ N ₂₀ | синий | 1020,0 | 80 | СНН, РФА, ИК, СДО, ЭПР |
| [Cu ₂ (dmbipy) ₂ (L ¹) ₄] (2) C ₅₂ H ₄₄ Cu ₂ N ₂₀ | голубой | 1076,1 | 83 | СНН, РСА, РФА, ИК, ЭПР |
| [Cu ₂ (phen) ₂ (L ¹) ₄] (3) C ₅₂ H ₃₆ Cu ₂ N ₂₀ | голубой | 1068,1 | 85 | СНН, РФА, ИК, СДО, ЭПР |
| [Cu ₂ (dmphen) ₂ (L ¹) ₄] (4) C ₅₆ H ₄₄ Cu ₂ N ₂₀ | сине-зеленый | 1124,2 | 83 | СНН, РСА (4a), РФА, ИК, СДО, ЭПР |
| [Cu(phendione)(L ¹) ₂] (5) C ₂₆ H ₁₆ CuN ₁₀ O ₂ | зеленый | 564,0 | 80 | СНН, РФА, ИК, ЭПР |
| [Co ₃ (phen) ₂ (L ¹) ₆] (6) C ₆₆ H ₄₆ Co ₃ N ₂₈ | оранжевый | 1408,1 | 64 | СНН, РСА (6a), РФА, ИК |
| [Mn ₃ (phen) ₂ (L ¹) ₄ (OAc) ₂] (7) C ₅₆ H ₄₂ Mn ₃ N ₂₀ O ₄ | бледно-желтый | 1223,9 | 65 | СНН, РСА (7·H₂O), РФА, ТГА, ИК |

Комплексы **1-7** растворимы в ДМСО, мало растворимы в ацетонитриле и этаноле и не растворимы в дихлорметане, воде и фосфатно-солевом буфере.

Монокристаллы комплексов [Cu₂(dmbipy)₂(L¹)₄] (**2**), [Cu(dmphen)₂(L¹)]L¹·6H₂O (**4a**) и [Mn₃(phen)₂(L¹)₄(OAc)₂]·H₂O (**7·H₂O**) получены при медленной кристаллизации из маточных растворов в течение длительного времени (от недели до месяца), при этом оранжевые монокристаллы [Co₃(phen)₂(HL¹)₂(L¹)₄(OH)₂]·1,9EtOH·1,1DMSO (**6a**) получены при перекристаллизации комплекса **6** из смеси ДМСО/толуол.

Рентгенофазовое исследование показало, что комплексы меди(II) и марганца(II) **1-5, 7** являются кристаллическими, при этом дифрактограммы комплексов **1-3, 7** согласуются с

рассчитанными на основании данных РСА (рис. П1-П4). Экспериментальные дифрактограммы комплексов **4** и **6** не совпадают с рассчитанными из данных РСА для **4а** и **6а**. При этом состав поликристаллических фаз согласно данным элементного анализа однозначно согласуется с формулами $[\text{Cu}_2(\text{dmpphen})_2(\text{L}^1)_4]$ и $[\text{Co}_3(\text{phen})_2(\text{L}^1)_6]$.

В ИК-спектре 5-фенилтетразола наблюдается широкая структурированная полоса в области $3300\text{-}1800\text{ см}^{-1}$. Подобная спектроскопическая картина в высокочастотной области характерна для соединений с сильными межмолекулярными [159] и внутримолекулярными водородными связями [160,161]. В результате депротонирования лиганда при комплексообразовании широкая полоса $\nu(\text{NH})$ исчезает. Полосы $\nu(\text{CH})$ ароматических колец и алкильных групп проявляются при $3130\text{-}2900\text{ см}^{-1}$. Эффект координации в спектрах комплексов **1-7** отражается и в области колебаний колец при $1630\text{-}1485\text{ см}^{-1}$, где меняется положение и число полос. Новые полосы в сравнении со спектром лигандов в диапазоне $300\text{-}100\text{ см}^{-1}$ отнесены к $\nu(\text{Cu-N})$. Появление в спектре комплекса **7** полос валентных колебаний $\nu(\text{CO}_2^-)$ при $1562, 1430\text{ см}^{-1}$ подтверждает координацию ацетат-ионов к иону марганца(II).

Комплексы **1-5** были охарактеризованы методом ЭПР-спектроскопии. Спектр ЭПР комплекса кобальта(II) не удалось зафиксировать ни при комнатной температуре, ни при 77K .

Спектры ЭПР поликристаллических образцов комплексов **1, 3** описываются спин-гамильтонианом $\hat{H} = \beta g_{\perp} (\text{H}_x \hat{S}_x + \text{H}_y \hat{S}_y) + \beta g_{\parallel} \text{H}_z \hat{S}_z$ с параметрами $S = 1/2$, аксиальным g-тензором (рис. П5, значения представлены в таблице 6). Аксиальная симметрия g-тензоров и неразрешенная сверхтонкая структура могут указывать на наличие слабого обменного взаимодействия между парамагнитными центрами. Молекулы комплексов по данным РСА являются димерами, однако диполь-дипольное взаимодействие между парамагнитными центрами отсутствует, несмотря на малое расстояние между атомами меди ($r(\text{Cu-Cu}) = 3,99\text{ \AA}$ (**1**), $3,97\text{ \AA}$ (**3**)).

Таблица 6. Величины g-тензоров при 300K для комплексов **1, 3**

| Комплекс | g_{\perp} | g_{\parallel} |
|----------|-------------|-----------------|
| 1 | 2,077(3) | 2,27(1) |
| 3 | 2,067(2) | 2,25(1) |

Спектры ЭПР комплексов **2** и **5** описываются спин-гамильтонианом $\hat{H} = \beta * \mathbf{B} * \mathbf{g} * \hat{\mathbf{S}}$ с параметрами $S = 1/2$, $g_x = 2,038$, $g_y = 2,108$, $g_z = 2,285$ и $g_{\parallel} = 2,104$, $g_{\perp} = 2,167$, соответственно (рис. 25). Полученные разрешенные по g-тензору спектры, в которых отсутствует расщепление в нулевом поле, типичны для моноядерных комплексов меди(II). Тем не менее, согласно данным РСА комплекс **2** является биядерным с расстоянием $\text{Cu-Cu} = 4,04\text{ \AA}$. Поскольку структура

комплекса **5** неизвестна, основываясь на данных ЭПР-спектроскопии, мы предполагаем, что **5** – моноядерное соединение.

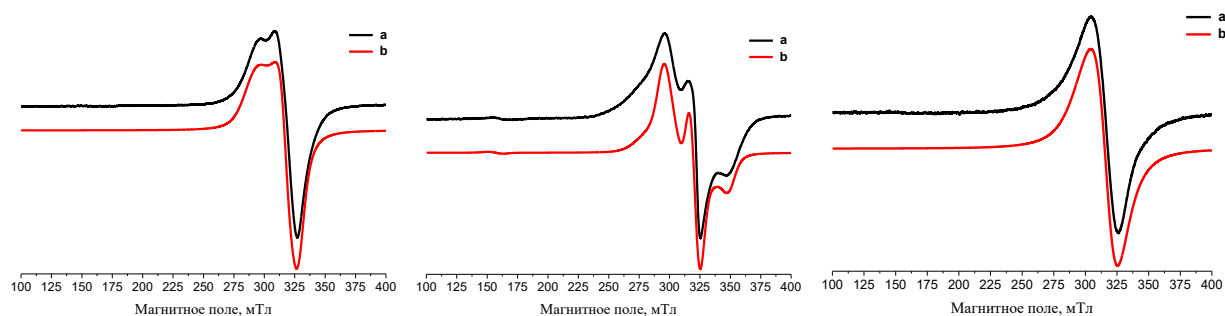


Рис. 25. Спектры ЭПР в X-диапазоне частот поликристаллических образцов $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^1)_4]$ (**2**) (слева), $[\text{Cu}_2(\text{dmpphen})_2(\text{L}^1)_4]$ (**4**) (посередине) и $[\text{Cu}(\text{phendione})(\text{L}^1)_2]$ (**5**) (справа) при 300К: экспериментальный (a); моделированный (b)

Спектр ЭПР комплекса **4** (рис. 25) описывается спин-гамильтонианом, учитывающим расщепление в нулевом поле, $\hat{H} = \beta * \mathbf{B} * \mathbf{g} * \hat{\mathbf{S}} + D \left[\hat{S}_z^2 - \frac{S*(S+1)}{3} \right] + E \left[\hat{S}_x^2 - \hat{S}_y^2 \right]$ ($S = 1$, $g_{\perp} = 2,15$, $g_{\parallel} = 2,07$, $|D| = 1680$ МГц, $|E| = 450$ МГц). Спектр ЭПР с $S = 1$ и $|D| \neq 0$ свидетельствует о наличии диполь-дипольного взаимодействия между ионами меди(II). В рамках модели точечных диполей, используя формулу $D = \frac{2g_{\parallel}^2 + g_{\perp}^2}{2r_{\text{Cu-Cu}}^3} \beta^2$, расстояние между ионами меди(II) можно оценить в $\approx 3,7$ Å, что характерно для биядерных комплексов меди(II) [162,163]. Наблюдаемое соотношение $g_{\perp} > g_{\parallel}$ может свидетельствовать о том, что ионы меди(II) имеют квадратно-пирамидальное или тригонально-бипирамидальное окружение [164]. Следует отметить, что в спектре ЭПР данного комплекса присутствует дополнительная одиночная линия, которая может быть описана спин-гамильтонианом $\hat{H} = \beta * \mathbf{B} * \mathbf{g} * \hat{\mathbf{S}}$ с параметрами $S = 1/2$, $g = 2,08$, ее вклад в общий спектр составляет менее 10%. Появление этой линии, вероятно, связано с наличием примеси изомерного комплекса меди(II) с 5-фенилтетразолом и 4,7-диметил-1,10-фенантролином.

Структура и DFT-расчеты для комплекса $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^1)_4]$ (2**).** Соединение **2** кристаллизуется в пространственной группе $P2_1/c$ и имеет моноклинную сингонию. Атомы меди окружены пятью атомами азота, которые образуют вокруг центрального атома искаженную квадратную пирамиду. 5-Фенилтетразолат-ион проявляет два способа координации: монодентатный (атомом азота N2 тетразольного цикла) и бидентатно-мостиковый (атомами N1 и N2 тетразольного цикла). Молекула 4,4'-диметил-2,2'-бипиридина хелатирует центральный атом двумя атомами азота (рис. 26). Таким образом, мостиковая координация у 5-фенилтетразолата приводит к образованию биядерного соединения.

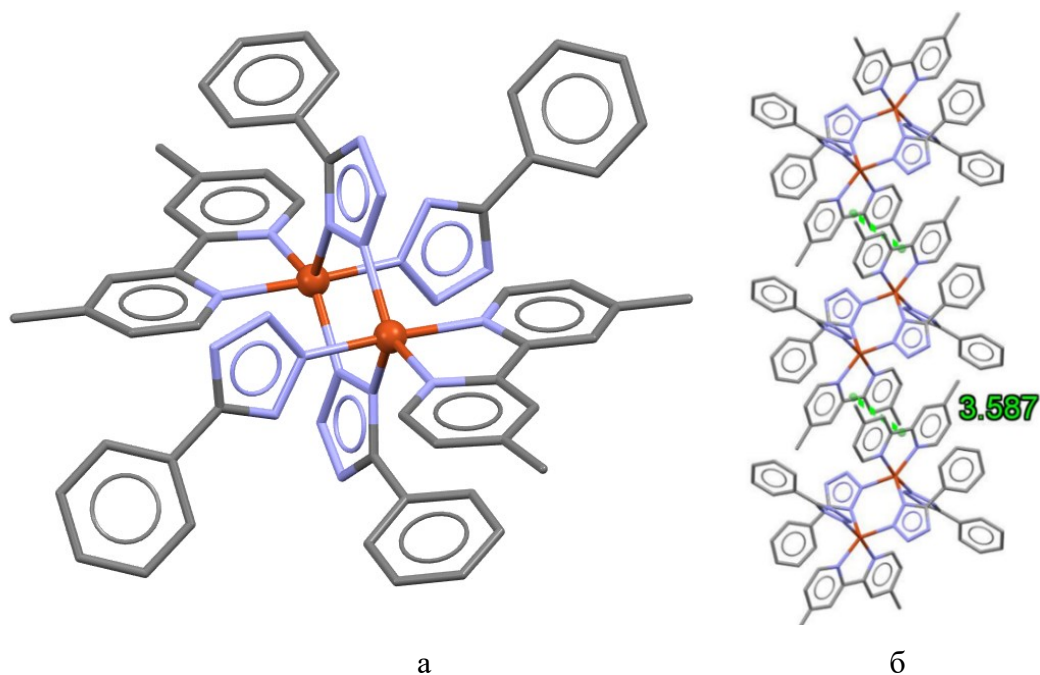


Рис. 26. Структура комплекса $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^1)_4]$ (**2**) (а) и межмолекулярный $\pi \cdots \pi$ -стэкинг (б). Атомы водорода не показаны

Благодаря наличию межмолекулярных взаимодействий, таких как $\pi \cdots \pi$ и $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$, биядерные фрагменты соединяются в супрамолекулярную слоистую структуру. Похожие структуры биядерных соединений меди(II) с различной координацией мостикового тетразолат иона описаны для $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^1)_4]$ [32], $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^1)_4]$ [34], $[\text{Cu}_2(\text{bipy}/\text{phen})_2(\text{L}^2)_4]$ [33] и $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{тетразолат})_4]$ [165].

Помимо межмолекулярного π - π взаимодействия в комплексе также наблюдается и внутримолекулярное взаимодействие между 4,4'-диметил-2,2'-бипиридином и бензольным циклом 5-фенилтетразолат иона (рис. 27). Данный π -стэкинг (3,691 Å) возникает при повороте бензольного цикла вокруг оси, проходящей вдоль 5-фенилтетразола. В результате двугранный угол между плоскостями, проходящими через фрагменты мостикового лиганда (тетразольный и бензольный цикл), равен $60,21^\circ$ (табл. 7). В отличие от комплекса **2** лиганд L^1 в соединении $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^1)_4]$ (**1**) координируется атомами N2 и N3. Таким образом, бензольный цикл находится достаточно далеко для π - π взаимодействия с 2,2'-бипиридином, а двугранный угол равен $15,57^\circ$, что намного меньше, чем двугранный угол в случае комплекса **2**. Для монодентатно координированного 5-фенилтетразолат также наблюдается поворот бензольного цикла: двугранный угол равен $33,13^\circ$ для комплекса **2** и $4,17^\circ$ для **1**. Таким образом, наблюдаются заметные различия в строении похожих систем.

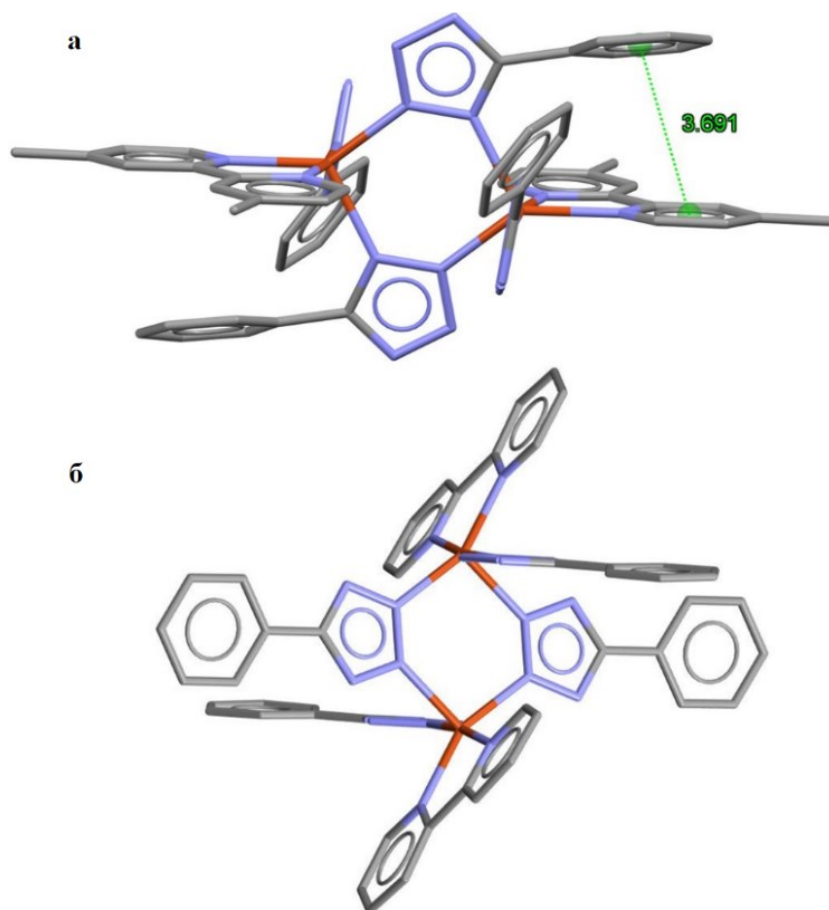


Рис. 27. Внутримолекулярный π -стэкинг в комплексе $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^1)_4]$ (а) и строение $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^1)_4]$ (б). Атомы водорода не показаны

Расчеты методом DFT проводили для оценки относительной устойчивости комплексов $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^1)_4]$ и $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^1)_4]$, в частности были вычислены энергии связи. Мы спроектировали две модели для каждого соединения: экспериментально полученная по результатам PCA, и модель с другим типом координации мостикового лиганда (табл. 7). Таким образом, для **1** и **2** мы рассматривали четыре системы с различной координацией к атомам меди – атомами N1 и N2 или N2 и N3. Из данных таблицы 7 видно, что соединение **1** с координацией N1 и N2 примерно на 0,43 эВ (41,5 кДж/моль) менее стабильно по сравнению с соединением с координацией лигандов по N2 и N3 положениям. Из-за разницы в энергии образование комплекса **1** с координацией лиганда по N1 и N2 менее выгодно и маловероятно. В случае комплекса **2** наблюдается аналогичный результат: энергетически более выгодно образование соединений с мостиковой координацией лигандов атомами N2 и N3, разница в энергии связи при разных типах координации составляет 0,36 эВ (34,7 кДж/моль). Образование изомера с координацией лигандов атомами N1 и N2, по-видимому, обусловлено стерическими факторами, возникающими при упаковке молекул в кристаллах.

Таблица 7. Различия в строении комплексов **1** и **2**

| Параметр | [Cu ₂ (dmbipy) ₂ (L ¹) ₄] | [Cu ₂ (bipy) ₂ (L ¹) ₄] |
|---|---|---|
| Тип мостиковой координации (L ¹) ⁻ в кристаллической структуре | Атомы N1 и N2 | Атомы N2 и N3 |
| Двугранный угол (монодентатный лиганд), ° | 33,13 | 4,17 |
| Двугранный угол (мостиковый лиганд), ° | 60,21 | 15,57 |
| Энергия связи при координации N1 и N2, эВ | -793,51 | -726,70 |
| Энергия связи при координации N2 и N3, эВ | -793,87 | -727,13 |

Структура комплекса [Cu(dmphen)₂(L¹)]L¹·6H₂O (4a). Комплекс **4a** кристаллизуется в пространственной группе *P*-1. Центральный атом имеет искаженное квадратно-пирамидальное окружение, образованное четырьмя атомами азота двух молекул dmphen и атомом N2 5-фенилтетразолатного лиганда. Dmphen координируется к атому меди(II) по бидентатно-циклическому типу. При этом одна молекула L¹ выступает в роли монодентатного лиганда, а другая в роли внешнесферного противоиона (рис. 28). Комплекс содержит 6 молекул воды во внешней сфере.

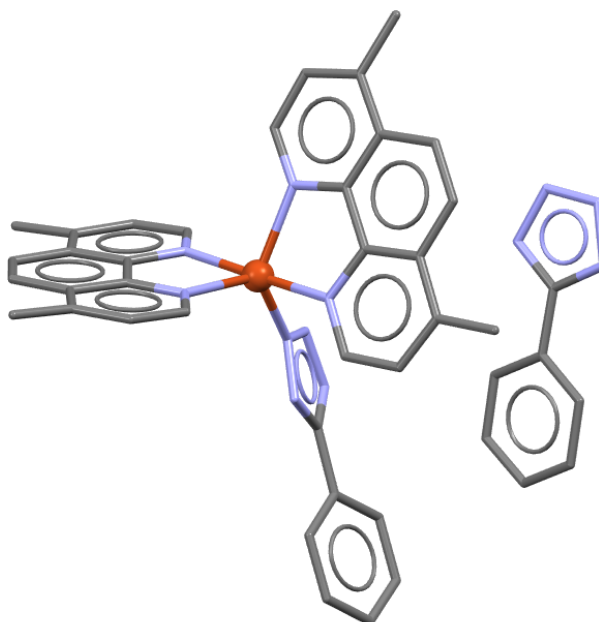


Рис. 28. Структура комплекса [Cu(dmphen)₂(L¹)]L¹·6H₂O (**4a**). Молекулы растворителя и атомы водорода не показаны

Структура комплекса [Co₃(phen)₂(HL¹)₂(L¹)₄(OH)₂·1,9EtOH·1,1DMSO (6a). Комплекс **6a** представляет собой трехъядерное соединение, в котором есть два кристаллографически неэквивалентных атома кобальта в октаэдрическом окружении (рис. 29). Терминальный атом кобальта окружен тремя атомами азота трех молекул 5-фенилтетразола, двумя атомами азота

фенантролина и кислородом гидроксильной группы. Центральный атом кобальта расположен в центре инверсии и имеет в своем окружении четыре атома азота четырех молекул 5-фенилтетразола и два атома кислорода двух гидроксильных групп. Молекулы phen хелатируют терминальные атомы кобальта, OH-группа служит мостиком между атомами кобальта. 5-Фенилтетразол в комплексе **6a** проявляет два типа координации: четыре молекулы 5-фенилтетразолат иона, как и OH-группа, координированы бидентатно-мостиково, а две молекулы HL¹ – монодентатно к терминальным атомам кобальта. Расстояния Co-Co составляют 3,2323(8) Å. В кристаллической структуре также содержатся разупорядоченные молекулы этанола и ДМСО. Подобные комплексы кобальта с координированной OH-группой описаны в литературе [166,167]. Так, в работе [166] опубликована кристаллическая структура трехъядерного комплекса [Co₃(μ₃-OH)(μ-OOCBu^t)₄(OOCBu^t)(ТГФ)₄].

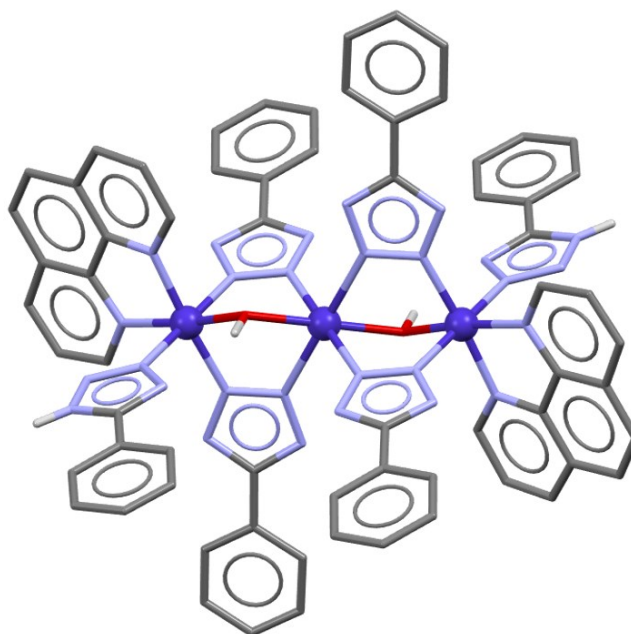


Рис. 29. Структура комплекса [Co₃(phen)₂(HL¹)₂(L¹)₄(OH)₂]·1,9EtOH·1,1DMSO (**6a**). Молекулы растворителя и часть атомов водорода не показаны

Структура комплекса [Mn₃(phen)₂(L¹)₄(OAc)₂]·H₂O (7·H₂O). По данным РСА комплекс **7·H₂O** представляет собой линейную цепочку из трех атомов марганца, попарно соединенных посредством бидентатно-мостиковых 5-фенилтетразолат ионов, координированных атомами азота N2, N3, и тридентатно-мостиковых ацетатных групп (рис. 30). Кроме того, к терминальным атомам марганца координированы по одной молекуле phen. Комплекс содержит молекулу воды во внешней сфере. Как и в случае структуры **6a**, в комплексе **7·H₂O** присутствуют два кристаллографически неэквивалентных атома марганца в искаженном октаэдрическом окружении. Расстояние между ионами марганца составляет 3,5636(3) Å. В данном комплексе все молекулы 5-фенилтетразола депротонированы в отличие от комплекса **6a**. Ацетатная группа

связывает центральный и терминальный ионы марганца(II) атомом кислорода O1, при этом атом O2 тоже координируется к терминальному иону марганца(II). Аналогичная координация ацетатной группы наблюдается в комплексах марганца $[\text{Mn}_3(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})_2(\text{OAc})_6] \cdot \text{H}_2\text{O}$ [168], $[\text{Mn}_3(\text{bipy})_2(\text{OAc})_6]$ [169] и $[\text{Mn}_3(2\text{-пиридиналь-1-фенилэтилимин})_2(\text{OAc})_6]$ [170].

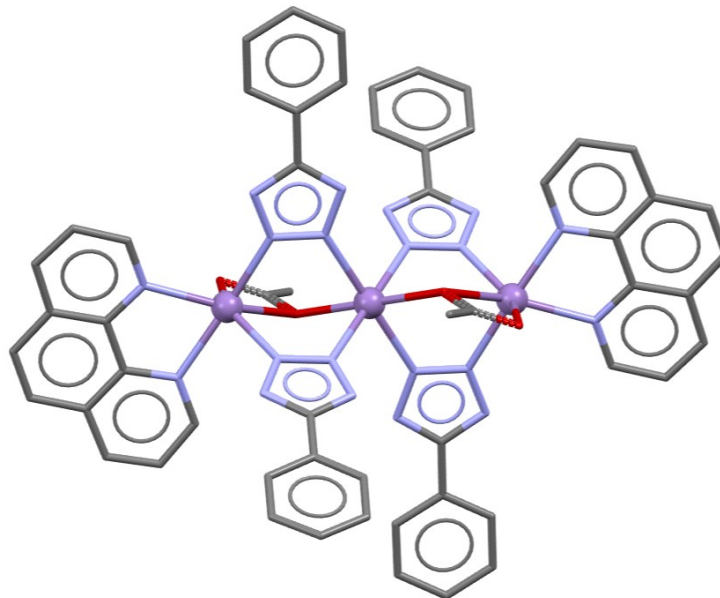
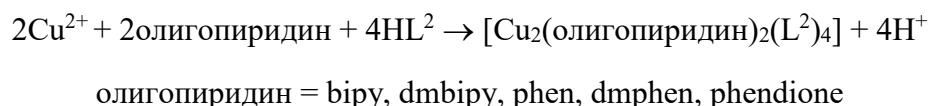


Рис. 30. Структура комплекса $[\text{Mn}_3(\text{phen})_2(\text{L}^1)_4(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($7 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Молекулы растворителя и атомы водорода не показаны

3.1.2. Комплексы меди(II) с 5-(4-хлорофенил)-тетразолом и олигопиридинами

Для синтеза комплексов **8-12** навески ацетата меди(II) и соответствующего олигопиридина смешивали и растворяли в водно-этанольных растворах с последующим добавлением 5-(4-хлорофенил)-тетразола, растворенного в этаноле. Целевые продукты выпадали в осадок из реакционной смеси. Для синтеза комплексов в основном использовали мольное соотношение $\text{M}:\text{олигопиридин}:\text{HL}^2 = 1:1:2$. Уравнение реакции приведено ниже:



В случае комплекса **12** в процессе синтеза из раствора осаждался рентгеноаморфный осадок комплекса, состав которого не удалось установить однозначно. Тем не менее при медленной кристаллизации из водно-этанольного маточного раствора удалось выделить с выходом 10% сростки кристаллов состава $[\text{Cu}_2(\text{phendione})_2(\text{L}^2)_4] \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**12**).

Состав и методы характеристики полученных соединений приведены в таблице 8. Комплексы **8-12** растворимы в ДМСО, мало растворимы в этаноле и не растворимы в воде и фосфатно-солевом буфере. Монокристаллы $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (**8**) и $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^2)_4]$ (**9**) получены при медленной кристаллизации из водно-этанольных маточных растворов. Качество кристаллов **12** оказалось недостаточным для определения структуры соединения, получена только структурная модель.

Таблица 8. Список полученных комплексов меди(II) с 5-(4-хлорофенил)-тетразолом и олигопиридинами и способы их характеристики

| Соединение, брутто-формула | Цвет | М, г/моль | Выход, % | Методы характеристики |
|---|--------------|-----------|-------------|------------------------|
| $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (8) $\text{C}_{50}\text{H}_{38}\text{Cl}_4\text{Cu}_2\text{N}_{20}\text{O}$ | сине-зеленый | 1203,9 | 83 | СНН, РСА, РФА, ИК, ЭПР |
| $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^2)_4]$ (9) $\text{C}_{52}\text{H}_{40}\text{Cl}_4\text{Cu}_2\text{N}_{20}$ | голубой | 1213,9 | 74 | СНН, РСА, РФА, ИК, ЭПР |
| $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10) $\text{C}_{52}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{Cu}_2\text{N}_{20}\text{O}$ | зеленый | 1223,9 | 82 | СНН, РФА, ИК, ТГА, ЭПР |
| $[\text{Cu}_2(\text{dmphen})_2(\text{L}^2)_4]$ (11) $\text{C}_{56}\text{H}_{40}\text{Cl}_4\text{Cu}_2\text{N}_{20}$ | сине-зеленый | 1261,9 | 79 | СНН, РФА, ИК, ЭПР |
| $[\text{Cu}_2(\text{phendione})_2(\text{L}^2)_4] \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (12) $\text{C}_{56}\text{H}_{44}\text{Cl}_4\text{Cu}_2\text{N}_{20}\text{O}_8$ | сине-зеленый | 1394,0 | 10 | СНН, РСА, РФА, ИК |

Согласно данным РФА комплексы **8-12** являются кристаллическими. Дифрактограммы комплексов **9, 10, 12** согласуются с рассчитанными по данным РСА (рис. П6-П8). Некоторые рефлексы в дифрактограмме комплекса $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**10**) смещены относительно рефлексов в дифрактограмме, рассчитанной для $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{DMF}$, что вероятно является следствием влияния сольватных молекул на упаковку молекул комплекса в кристалле. Экспериментально полученная дифрактограмма комплекса **8** не совпадает с рассчитанными по данным РСА дифрактограммами для $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ и для комплекса $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4]$, найденного в КБСД (рис. 31). Это позволяет предположить, что комплекс **8** представляет собой изомер установленного состава $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ с отличной координацией тетразолатного лиганда.

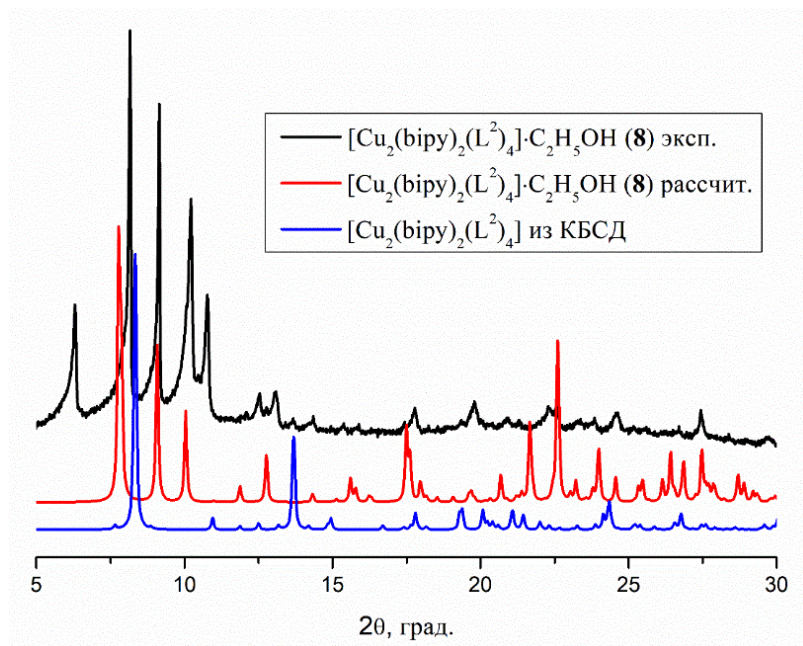


Рис. 31. Дифрактограммы, рассчитанные по данным РСА монокристаллов $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (красная линия), $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4] \cdot$ (синяя линия), и экспериментальная (черная линия) порошковая дифрактограмма комплекса $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

В ИК-спектре 5-(4-хлорофенил)-тетразола, как и в спектре 5-фенилтетразола, наблюдается широкая структурированная полоса в области $3200\text{--}2300\text{ см}^{-1}$, обусловленная колебаниями $\nu(\text{NH})$. В результате депротонирования лиганда при комплексообразовании данная широкая полоса исчезает в спектрах комплексов, в результате чего полосы $\nu(\text{CH})$ ароматических колец и алкильных групп проявляются при $3126\text{--}2854\text{ см}^{-1}$. В спектрах комплексов **8-12** по сравнению со спектрами лигандов изменяется положение и число полос в области колебаний гетероциклов при $1627\text{--}1489\text{ см}^{-1}$, что свидетельствует об их участии в координации. Присутствие молекул растворителя в комплексах **8** и **10** подтверждено наличием в ИК-спектрах полос $\nu(\text{OH})$ при 3441 и 3319 см^{-1} , соответственно.

Спектры ЭПР для поликристаллических комплексов **8-11** регистрировали при комнатной температуре в Q-диапазоне частот. Спектры ЭПР комплексов **8** и **11** описываются спин-гамилтонианом с параметрами $S = 1$, $g_x = 2,049$, $g_y = 2,067$, $g_z = 2,25$, $|D| = 448\text{ МГц}$, $|E| = 134\text{ МГц}$ и $S = 1$, $g_x = 2,031$, $g_y = 2,084$, $g_z = 2,25$, $|D| = 784\text{ МГц}$, $|E| = 235\text{ МГц}$, соответственно (рис. 32). Спектр ЭПР с $S = 1$ и $|D| \neq 0$ свидетельствует о наличии диполь-дипольного взаимодействия между ионами меди(II). В рамках модели точечных диполей, расстояние между ионами меди(II) можно оценить в $\approx 5,9\text{ \AA}$ и $4,9\text{ \AA}$ для **8** и **11**. Таким образом, данные ЭПР-спектроскопии подтверждают биядерное строение комплексов **8** и **11**.

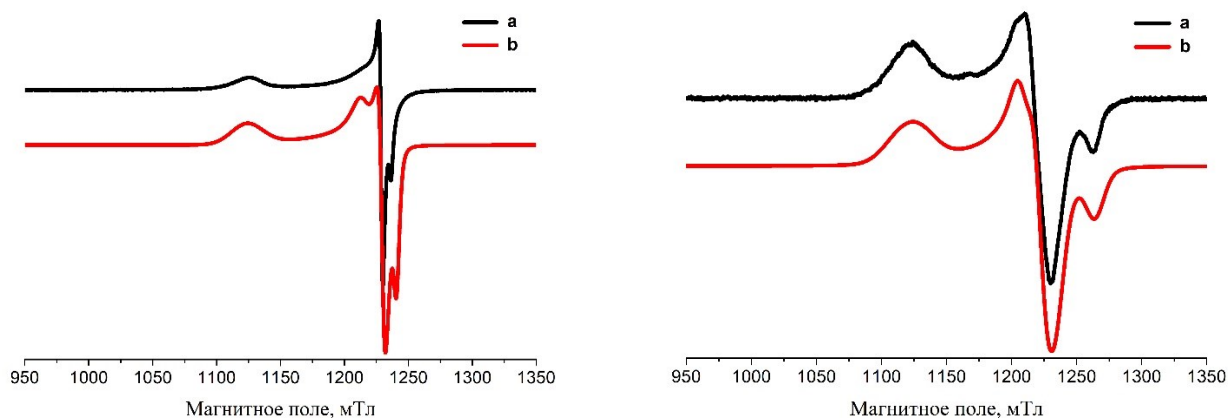


Рис. 32. Спектры ЭПР в Q-диапазоне частот для поликристаллических образцов $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (**8**) (слева) и $[\text{Cu}_2(\text{dmphen})_2(\text{L}^2)_4]$ (**11**) (справа) при 300К: экспериментальный (a); моделированный (b)

Спектры ЭПР комплексов **9** и **10** описываются спин-гамильтонианом $\hat{H} = \beta * \mathbf{B} * \mathbf{g} * \hat{\mathbf{S}}$ с параметрами $S = 1$, $g_x = 2,022$, $g_y = 2,105$, $g_z = 2,245$, $|D| = 560$ МГц, $|E| = 19$ МГц и $S = 1$, $g_x = 2,0325$, $g_y = 2,0885$, $g_z = 2,27$, $|D| = 728$ МГц, $|E| = 170$ МГц, соответственно. В рамках модели точечных диполей расстояние между ионами меди(II) можно оценить в $\approx 5,6$ Å и $5,0$ Å для **9** и **10**, что несколько отличается от данных РСА, согласно которым расстояния Cu-Cu в соответствующих биядерных комплексах составляют $4,03$ и $4,02$ Å.

Структура $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (8**).** Комплекс кристаллизуется в моноклинной сингонии с пространственной группой $P2_1/n$. Независимая часть структуры содержит один атом меди, молекулу bipy и два 5-(4-хлорофенил)-тетразолат-аниона (рис. 33). Атом меди находится в квадратно-пирамидальном окружении из пяти атомов азота. Длины связей Cu-N в базальной плоскости варьируются в диапазоне $1,9840(14)$ - $2,0464(15)$ Å. Координационный полиэдр проявляет характерное для комплексов меди(II) тетрагональное искажение, так длина апикальной Cu-N связи составляет $2,1868(15)$ Å. Два атома меди соединены между собой мостиковыми молекулами 5-(4-хлорофенил)-тетразола, координированы атомами N2, N3. В структуре также присутствует кристаллизационная молекула этанола, связанная водородной связью с атомом азота тетразолат-аниона, координированного монодентатно ($2,962$ Å). В КБСД можно найти комплекс с аналогичной структурой $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4]$, который кристаллизуется в триклинной сингонии с пространственной группой $P-1$ и не содержит сольватных молекул.

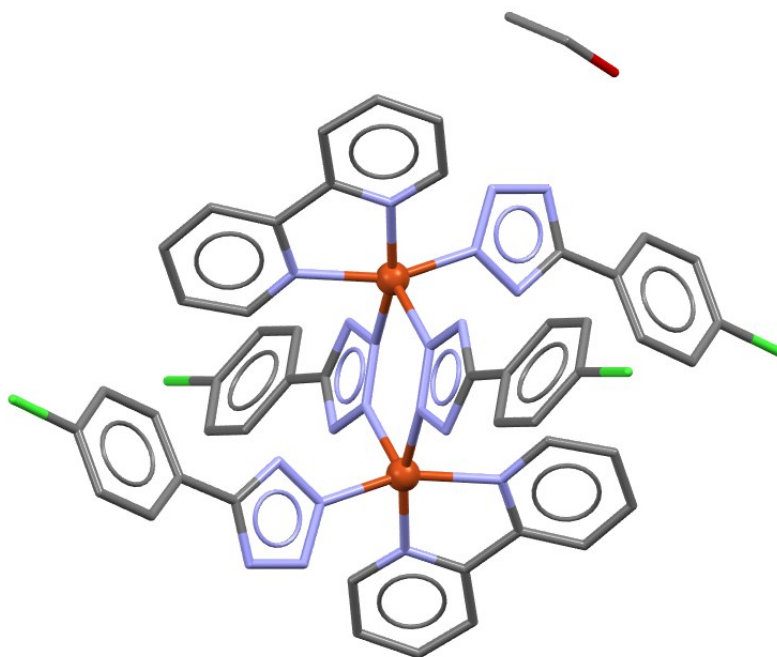


Рис. 33. Структура $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (**8**). Атомы водорода не показаны

Структура $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^2)_4]$ (9**).** Комплекс кристаллизуется в моноклинной сингонии с пространственной группой $P2_1/c$. Независимая часть структуры аналогична таковой для комплекса **8**, атом меди находится в квадратно-пирамидальном окружении из пяти атомов азота (рис. 34). В отличие от структуры **8**, в структуре **9** мостиковые молекулы 5-(4-хлорофенил)-тетразола соединяют соседние атомы меди атомами азота N1, N2. Длины связей Cu–N в базальной плоскости варьируются в диапазоне 1,995(3)-2,061(3) Å, длина апикальной Cu–N связи составляет 2,169(3) Å. Расстояние Cu–Cu в данном комплексе составляет 4,029 Å. Молекулы комплекса укладываются вдоль оси b в стопки, которые чередуются вдоль оси a , образуя слои, параллельные плоскости a . Слои укладываются вдоль оси b по схеме АВ, образуя двухслойную кристаллическую упаковку.

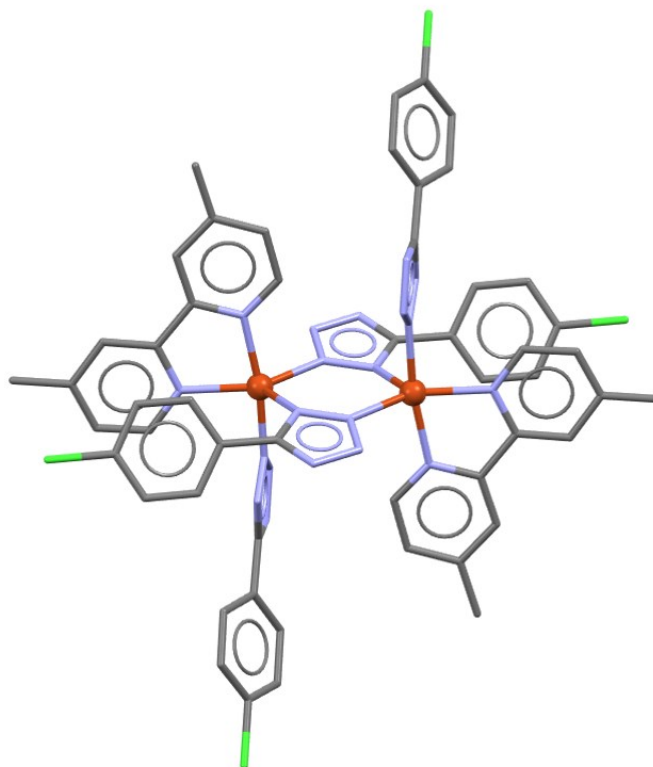
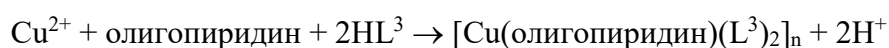


Рис. 34. Структура $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^2)_4]$ (**9**). Атомы водорода не показаны

3.1.3. Комплексы меди(II) с 5-бензилтетразолом и олигопиридинами

Комплексы **13-16** получены путем смешивания навесок ацетата меди(II) и соответствующего олигопиридина и растворения их в водно-этанольных растворах с последующим добавлением этанольного раствора 5-бензилтетразола по следующему уравнению:



олигопиридин = bipy, dmbipy, $n = 2$,

олигопиридин = phen, dmphen, $n = 1$.

Для синтеза комплексов во всех случаях использовали мольное соотношение $\text{M}:\text{олигопиридин}:\text{HL}^3 = 1:1:2$. Состав и методы характеристики полученных соединений приведены в таблице 9. Комплексы **13-16** растворимы в ДМСО, мало растворимы в этаноле и не растворимы в воде и фосфатно-солевом буфере.

Монокристаллы комплекса $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^3)_4]$ (**13**) выделены при медленной кристаллизации из маточного раствора. Монокристаллы $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^3)_4]$ (**14**) получены путем перекристаллизации комплекса **14·H₂O** из ДМСО.

Таблица 9. Список полученных комплексов меди(II) с 5-бензилтетразолом и олигопиридинами и способы их характеристики

| Соединение, брутто-формула | Цвет | М, г/моль | Выход, % | Методы характеристики |
|---|---------|-----------|----------|---|
| $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^3)_4]$ (13) $\text{C}_{52}\text{H}_{44}\text{Cu}_2\text{N}_{20}$ | голубой | 1076,1 | 47 | СНН, РСА, РФА, ИК, ЭПР |
| $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^3)_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (14 · H₂O) $\text{C}_{56}\text{H}_{54}\text{Cu}_2\text{N}_{20}\text{O}$ | голубой | 1150,2 | 78 | СНН, РСА (14), РФА, ИК, ТГА, ЭПР |
| $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L}^3)_2]$ (15) $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{CuN}_{10}$ | голубой | 562,1 | 57 | СНН, РФА, ИК, ЭПР |
| $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{L}^3)_2]$ (16) $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{CuN}_{10}$ | синий | 590,1 | 85 | СНН, РФА, ИК, ЭПР |

По данным РФА комплексы **13-16** являются кристаллическими, при этом дифрактограмма комплекса **13** согласуется с рассчитанной на основании данных РСА (рис. П9). Сравнение дифрактограмм комплексов **15** и **16** позволяет сделать предположение об изоструктурности комплексов (рис. 35). Дифрактограмма комплекса **14**·**H₂O** отличается от рассчитанной для структуры **14** (рис. П10). Это может быть обусловлено как различной упаковкой димерных молекул в монокристалле по сравнению с поликристаллическим образцом, так и тем, что поликристаллическая фаза имеет иное строение. При этом состав поликристаллической фазы согласно данным элементного анализа однозначно указывает на формулу $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^3)_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

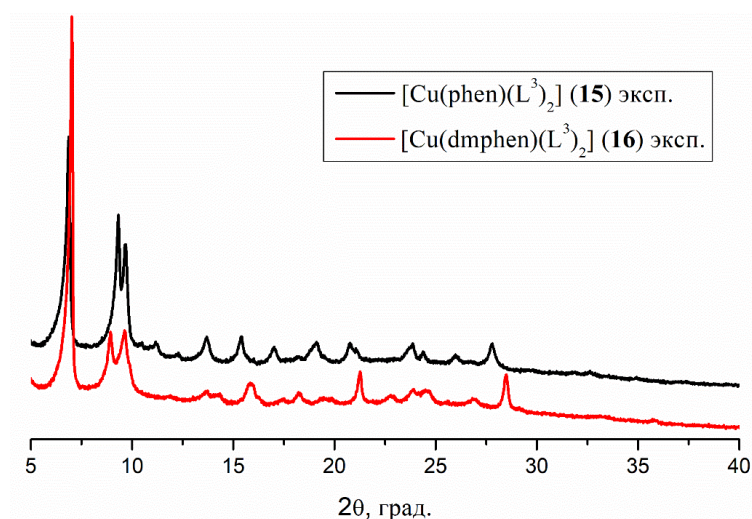


Рис. 35. Экспериментальные порошковые дифрактограммы комплексов $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L}^3)_2]$ (черная линия) и $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{L}^3)_2]$ (красная линия)

В ИК-спектре 5-бензилтетразола наблюдается широкая структурированная полоса $\nu(\text{NH})$ в области $3100\text{--}2000\text{ см}^{-1}$, которая в результате депротонирования лиганда при комплексообразовании исчезает в спектрах комплексов. Кроме того, в спектрах комплексов **13-16** по сравнению со спектрами олигопиридинов и 5-бензилтетразола изменяется положение и число полос в области колебаний гетероциклов при $1643\text{--}1494\text{ см}^{-1}$, что свидетельствует об их участии в координации. Наличие молекул растворителя в **14·H₂O** также подтверждается с помощью ИК-спектроскопии ($3431\text{ см}^{-1} - \nu(\text{OH})$).

Спектры ЭПР для поликристаллических комплексов **13-16** регистрировали при комнатной температуре в Q-диапазоне частот (рис. 36). Спектры ЭПР комплексов **13** и **14·H₂O** описываются спин-гамильтонианом $\hat{H} = \beta * \mathbf{B} * \mathbf{g} * \hat{\mathbf{S}} + D \left[\hat{S}_z^2 - \frac{S(S+1)}{3} \right] + E \left[\hat{S}_x^2 - \hat{S}_y^2 \right]$, учитывающим расщепление в нулевом поле с параметрами $S = 1$, $g_x = 2,067$, $g_y = 2,040$, $g_z = 2,240$, $|D| = 450\text{ МГц}$, $|E| = \frac{1}{3}|D|$ для **13** и $S = 1$, $g_x = 2,055$, $g_y = 2,049$, $g_z = 2,255$, $|D| = 520\text{ МГц}$, $|E| = \frac{1}{3}|D|$ для **14·H₂O**. Спектр ЭПР с $S = 1$ и $|D| \neq 0$ свидетельствует о наличии диполь-дипольного взаимодействия между ионами меди(II). В рамках модели точечных диполей, используя формулу $D = \frac{2g_z^2 + (g_x^2 + g_y^2)/2}{2r_{\text{Cu-Cu}}^3} \beta^2$, расстояние между ионами меди(II) можно оценить в $\approx 5,9\text{ \AA}$ и $5,6\text{ \AA}$ для **13** и **14·H₂O**, что несколько отличается от данных РСА, согласно которым расстояния Cu-Cu составляют $4,01$ и $4,02\text{ \AA}$, соответственно. Таким образом, данные ЭПР-спектроскопии однозначно свидетельствуют о том, что **14·H₂O** не является мооядерным соединением. К сожалению, невозможно точно установить имеет ли данный комплекс биядерное или полимерное строение.

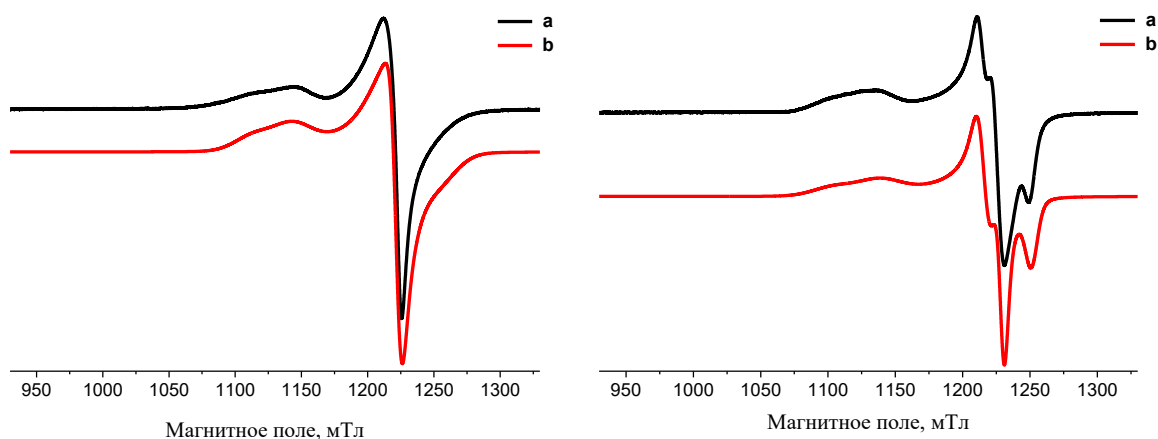


Рис. 36. Спектры ЭПР в Q-диапазоне частот для поликристаллических образцов $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^3)_4]$ (**13**) (слева) и $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^3)_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**14·H₂O**) (справа) при 300К: экспериментальный (a); моделированный (b)

Спектры ЭПР комплексов **15** и **16** (рис. 37) описываются спин-гамильтонианом $\hat{H} = \beta * \mathbf{B} * \mathbf{g} * \hat{\mathbf{S}}$ с параметрами $S = 1/2$, $g_x = 2,052$, $g_y = 2,058$, $g_z = 2,255$ и $S = 1/2$, $g_x = 2,054$, $g_y = 2,054$, $g_z = 2,249$ для **15** и **16**, соответственно. Полученные разрешенные по g-тензору спектры, в которых отсутствует расщепление в нулевом поле, типичны для моноядерных комплексов меди(II). Поскольку структуры комплексов **15** и **16** неизвестны, основываясь на данных ЭПР-спектроскопии, мы предполагаем, что они являются моноядерными соединениями. Наличие узких линий в спектрах ЭПР при комнатной температуре может свидетельствовать о наличии тетрагонального (или ромбического) искажения октаэдрического кристаллического поля.

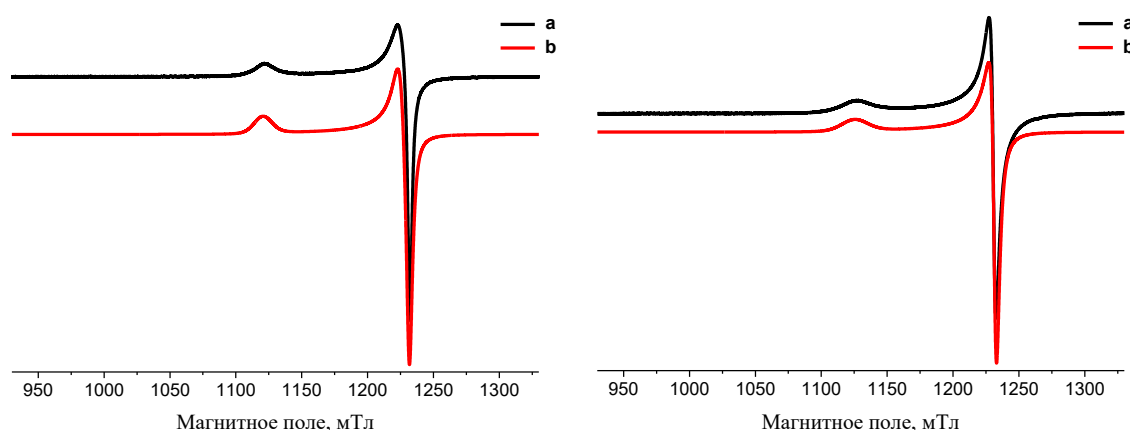


Рис. 37. Спектры ЭПР в Q-диапазоне частот для поликристаллических образцов $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L}^3)_2]$ (**15**) (слева) и $[\text{Cu}(\text{dmpen})(\text{L}^3)_2]$ (**16**) (справа) при 300К: экспериментальный (a); моделированный (b)

Структуры $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^3)_4]$ (13**) и $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^3)_4]$ (**14**).** Комплексы $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^3)_4]$ и $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^3)_4]$ имеют похожую структуру, но кристаллизуются в разных пространственных группах: $P21/n$ для **13** и $P-1$ для **14** (рис. 38, рис. П11). В этих биядерных соединениях координационное окружение ионов меди(II) состоит из трех 5-бензилтетразолатных лигандов и одной молекулы bipy или dmbipy, что приводит к тетрагонально-пирамидальной геометрии комплексов. Молекулы 5-бензилтетразола проявляют два способа координации: бидентатно-мостиковый атомами азота N1 и N2 и монодентатный атомом азота N2. В основании тетрагональной пирамиды находятся атомы азота bipy или dmbipy, атом азота монодентатно-координированного 5-бензилтетразола и атом азота мостикового 5-бензилтетразола. Апикальное положение занимает атом азота второго мостикового лиганда. Длины четырех связей Cu–N в базальной плоскости близки по величине, в тоже время они намного короче длины апикальной Cu–N связи (табл. 10). Расстояния Cu–Cu в соединениях **13** и **14** составляют 4,011 и 4,025 Å, соответственно.

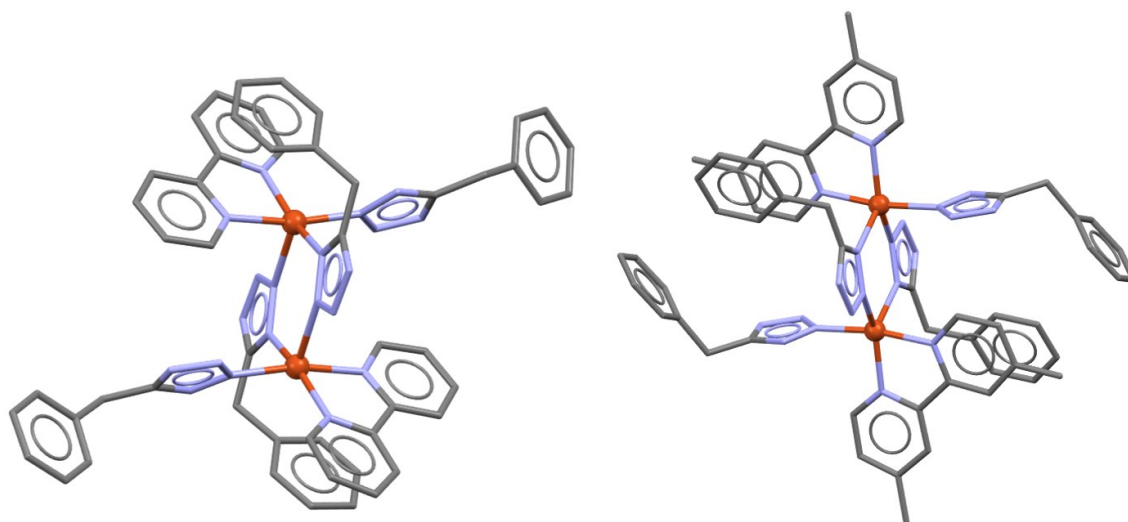


Рис. 38. Структуры $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^3)_4]$ (слева) и $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^3)_4]$ (справа). Атомы водорода не показаны

В представленных комплексах наблюдаются как межмолекулярные, так и внутримолекулярные взаимодействия, такие как $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$, $\pi\cdots\pi$, а также $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$ контакты. Комплекс **14** образует цепочку вдоль оси a за счет $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$ контактов и $\pi\cdots\pi$ -взаимодействий. Внутримолекулярное расстояние между центроидами пиридинового и бензольного циклов составляет 3,88 Å, а расстояние между центроидами соседних молекул равно 3,61 Å (рис. 39). Образовавшиеся цепочки формируют 2D-слои за счет $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$ взаимодействий. В свою очередь, молекулы комплекса **13** образуют слоистую структуру за счет $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$ контактов и $\pi\cdots\pi$ -взаимодействий (рис. П12). Расстояние между центроидами соседних молекул варьируется от 3,87 до 3,94 Å.

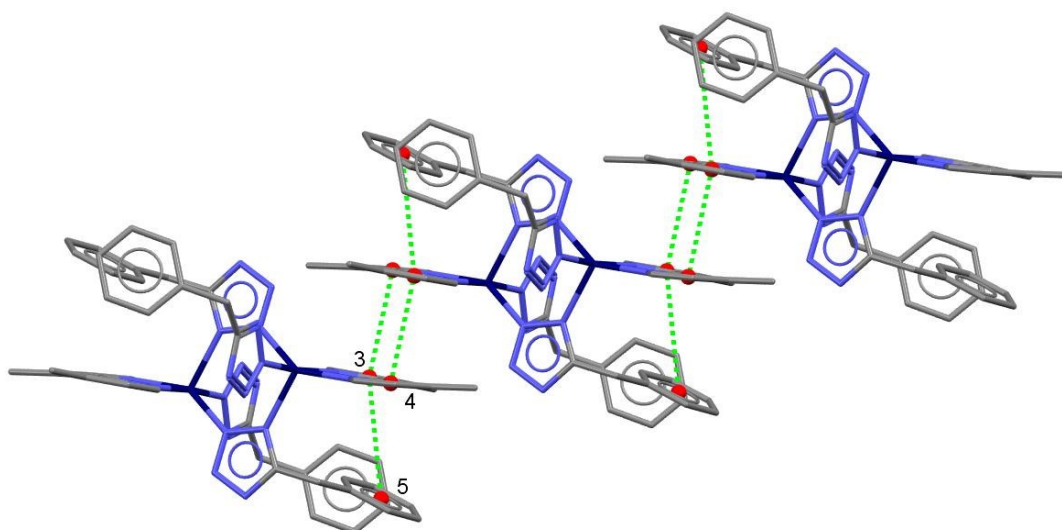


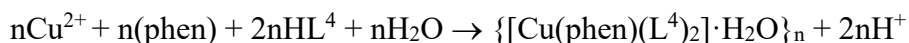
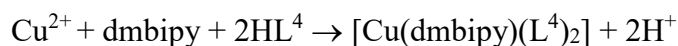
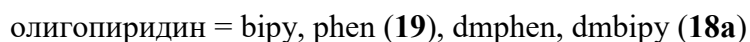
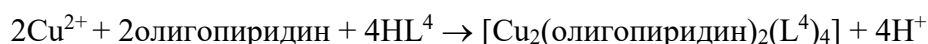
Рис. 39. $\pi\cdots\pi$ взаимодействия в комплексе **14**. Атомы водорода не показаны

Таблица 10. Основные длины связей и углов в комплексах **13** и **14**

| [Cu ₂ (bipy) ₂ (L ³) ₄] | | | | [Cu ₂ (dmbipy) ₂ (L ³) ₄] | | | |
|---|-------------|---------------------------|---------------|---|-------|---------------------------|--------|
| Связь Cu–N | d, Å | Угол | ω, ° | Связь Cu–N | d, Å | Угол | ω, ° |
| Cu–N1 | 2,005/2,003 | N1–Cu–N6 | 90,75/90,76 | Cu–N2 | 2,031 | N2–Cu–N6 | 91,52 |
| Cu–N6 | 2,004/1,996 | N1–Cu–N9 | 91,48/91,26 | Cu–N6 | 1,978 | N2–Cu–N9 | 91,84 |
| Cu–N9 | 2,035/2,036 | N9–Cu–N10 | 79,70/79,79 | Cu–N9 | 2,002 | N9–Cu–N10 | 79,90 |
| Cu–N10 | 2,037/2,028 | N10–Cu–N6 | 94,90/94,67 | Cu–N10 | 2,056 | N10–Cu–N6 | 92,25 |
| Cu–N2 _{ан.} | 2,222/2,231 | N2 _{ан.} –Cu–N1 | 101,29/102,24 | Cu–N1 _{ан.} | 2,173 | N1 _{ан.} –Cu–N2 | 100,05 |
| | | N2 _{ан.} –Cu–N6 | 96,27/96,05 | | | N1 _{ан.} –Cu–N6 | 95,31 |
| | | N2 _{ан.} –Cu–N9 | 93,80/94,14 | | | N1 _{ан.} –Cu–N9 | 93,01 |
| | | N2 _{ан.} –Cu–N10 | 96,27/97,13 | | | N1 _{ан.} –Cu–N10 | 113,76 |

3.1.4. Комплексы меди(II) с 5-метилтетразолом и олигопиридинами

Попытка синтезировать разнолигандные комплексы с 5-метилтетразолом из водно-этанольных растворов по методике, описанной в [32], приводит к образованию целевых соединений с низким выходом (10-20%, комплексы **18a**, **19a**). Это объясняется высокой растворимостью комплексов в данной смеси растворителей и в воде, в частности. Кроме того, в процессе синтеза из раствора выпадал в осадок комплекс меди(II) с 5-метилтетразолом, а полученные после фильтрования маточные растворы были склонны к стеклованию. Применение этанола в качестве единственного растворителя и использование небольшого избытка олигопиридина (M:олигопиридин:HL⁴ = 1:1,3:2), для того чтобы избежать выпадения из раствора побочных продуктов реакции, приводит к увеличению выходов до 50-70% (табл. 11). Уравнения реакций приведены ниже:



Комплексы **17-20** растворимы в ДМСО, этаноле, воде, фосфатно-солевом буфере и мало растворимы в ацетонитриле. Монокристаллы комплексов [Cu₂(bipy)₂(L⁴)₄] (**17**), [Cu₂(dmbipy)₂(L⁴)₄] (**18a**) [Cu₂(phen)₂(L⁴)₄] (**19**) и {[Cu(phen)(L⁴)₂]·H₂O}_n (**19a**) выделены при медленной кристаллизации из растворов в течение продолжительного времени. Монокристаллы [Cu₂(bipy)₂(L⁴)₄]·ДМСО (**17a**) получены путем перекристаллизации комплекса **17** из ДМСО.

Таблица 11. Список полученных комплексов меди(II) с 5-метилтетразолом и олигопиридинами и способы их характеристики

| Соединение, брутто-формула | Цвет | М, г/моль | Выход, % | Методы характеристики |
|---|---------|--------------|----------|---|
| [Cu ₂ (bipy) ₂ (L ⁴) ₄] (17) C ₂₈ H ₂₈ Cu ₂ N ₂₀ | голубой | 771,8 | 71 | СНН, РСА (17 , 17а), РФА, ИК, СДО, ЭПР |
| [Cu(dmbipy)(L ⁴) ₂] (18) C ₁₆ H ₁₈ CuN ₁₀ | голубой | 413,9 | 50 | СНН, РФА, ИК, СДО, ЭПР |
| [Cu ₂ (dmbipy) ₂ (L ⁴) ₄] (18а) C ₃₂ H ₃₆ Cu ₂ N ₂₀ | голубой | 827,8 | 14 | СНН, РСА, РФА, ИК, ЭПР |
| [Cu ₂ (phen) ₂ (L ⁴) ₄] (19) C ₃₂ H ₂₈ Cu ₂ N ₂₀ | голубой | 819,79 | 62 | СНН, РСА, РФА, ИК, СДО, ЭПР |
| {[Cu(phen)(L ⁴) ₂ ·H ₂ O] _n } (19а) C ₁₆ H ₁₆ CuN ₁₀ O | голубой | 411,9 | 24 | СНН, РСА, РФА, ИК |
| [Cu ₂ (dmphen) ₂ (L ⁴) ₄] (20) C ₃₆ H ₃₆ Cu ₂ N ₂₀ | синий | 875,90 | 67 | СНН, РФА, ИК, СДО, ЭПР |

С помощью РФА показана идентичность монокристаллов и поликристаллических фаз комплексов **17**, **18а**, **19**, **19а** (рис. П13-16). Дифрактограмма комплекса **18** не согласуется с дифрактограммой комплекса **18а**, что свидетельствует о различном строении комплексов.

В ИК-спектре 5-метилтетразола, как и в спектрах остальных производных тетразола, наблюдается широкая структурированная полоса валентных колебаний NH-группы в области 3200-2100 см⁻¹, которая исчезает в спектрах комплексов в результате депротонирования NH⁴. О координации гетероциклов свидетельствует изменение положения и числа полос в области колебаний гетероциклов при 1655-1480 см⁻¹ в спектрах комплексов **17-20** в сравнении со спектрами лигандов. Полоса ν(OH) при 3448 см⁻¹ в спектре комплекса **19а** подтверждает наличие молекул растворителя.

Спектры ЭПР комплексов **17**, **18а**, **20** имеют ромбическую симметрию и описываются спин-гамильтонианом с параметрами, представленными в таблице 12. Спектры ЭПР с $S = 1$ и $|D| \neq 0$ свидетельствуют о наличии диполь-дипольного взаимодействия между ионами меди(II), что подтверждает их биядерное строение. Расстояние между ионами меди(II) в перечисленных выше комплексах можно оценить в $\approx 4,6$ Å. Спектры ЭПР комплексов **18** и **19** имеют аксиальную симметрию и описываются спин-гамильтонианом с параметрами $S = 1/2$, $g_{\perp} = 2,065$, $g_{\parallel} = 2,263$ и $g_{\perp} = 2,061$, $g_{\parallel} = 2,258$, соответственно. Полученные разрешенные по g-тензору спектры, в которых отсутствует расщепление в нулевом поле, типичны для моноядерных комплексов меди(II). Однако комплекс **19** по данным РСА является биядерным, тем не менее диполь-дипольное

взаимодействие между парамагнитными центрами отсутствует, несмотря на малое расстояние между атомами меди ($r(\text{Cu}-\text{Cu}) = 4,02 \text{ \AA}$). Подобное несоответствие данных РСА и спектроскопии ЭПР наблюдалось также для комплексов **1-3**. Поскольку структура комплекса **18** неизвестна, то на основе данных ЭПР для данного соединения предполагается мооядерное строение. На рисунке 40 представлены спектры ЭПР для мооядерного комплекса **18** и биядерного комплекса **20**.

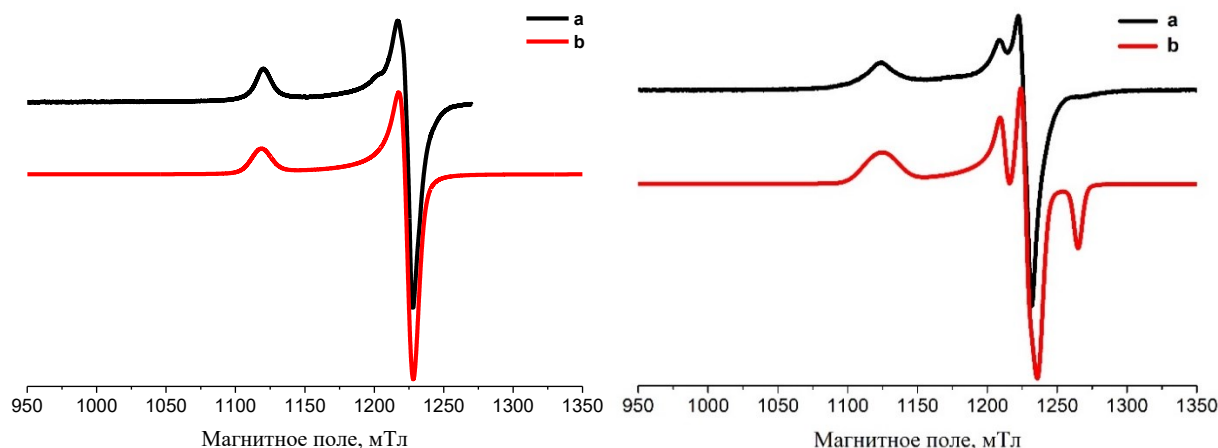


Рис. 40. Спектры ЭПР в Q-диапазоне частот для поликристаллических образцов $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{L}^4)_2]$ (**18**) (слева) и $[\text{Cu}_2(\text{dmphen})_2(\text{L}^4)_4]$ (**20**) (справа) при 300К: экспериментальный (a); моделированный (b)

Таблица 12. Параметры спектров ЭПР для комплексов **17, 18, 18a, 19, 20**

| № | g_x | g_y | g_z | $ D $, МГц | $ E $, МГц |
|-----|-------|-------|-------|-------------|-------------|
| 17 | 2,040 | 2,105 | 2,245 | 1008 | 168 |
| 18 | 2,065 | 2,065 | 2,263 | – | – |
| 18a | 2,070 | 2,080 | 2,235 | 1008 | 168 |
| 19 | 2,061 | 2,061 | 2,258 | – | – |
| 20 | 2,035 | 2,074 | 2,24 | 980 | 294 |

Структуры $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\mu\text{-L}^4\text{-}\kappa^2\text{N}^2:\text{N}^3)_2(\text{L}^4\text{-}\kappa\text{N}^2)_2] \cdot \text{DMCO}$ (**17a**) и $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\mu\text{-L}^4\text{-}\kappa^2\text{N}^2:\text{N}^3)_2(\text{L}^4\text{-}\kappa\text{N}^1)_2]$ (**17**). Независимая часть структуры **17a** содержит ион меди(II), 2,2'-бипиридин, два тетразолатных лиганда и молекулу ДМСО (рис. 41, слева). Ион меди(II) находится в искаженном квадратно-пирамидальном окружении из пяти атомов азота, принадлежащих молекуле bipy и трем тетразолатным лигандам. Расстояния Cu–N в базальной плоскости находятся в диапазоне 1,9816(13)-2,0343(13) Å, а длина апикальной связи Cu–N составляет 2,2022(13) Å. Ионы меди(II) связаны между собой через два мостиковых тетразолатных лиганда, координированных атомами N2 и N3, в результате чего образуется

биядерный нейтральный комплекс $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\mu\text{-L}^4)_2(\text{L}^4)_2]$ (рис. 41), который расположен в центре инверсии. Молекулы комплекса укладываются вдоль оси c в стопки, которые чередуются вдоль оси a , образуя слои, параллельные плоскости a . Слои укладываются вдоль оси b по схеме АВ, образуя двухслойную кристаллическую упаковку. Молекулы диметилсульфоксида располагаются между слоями.

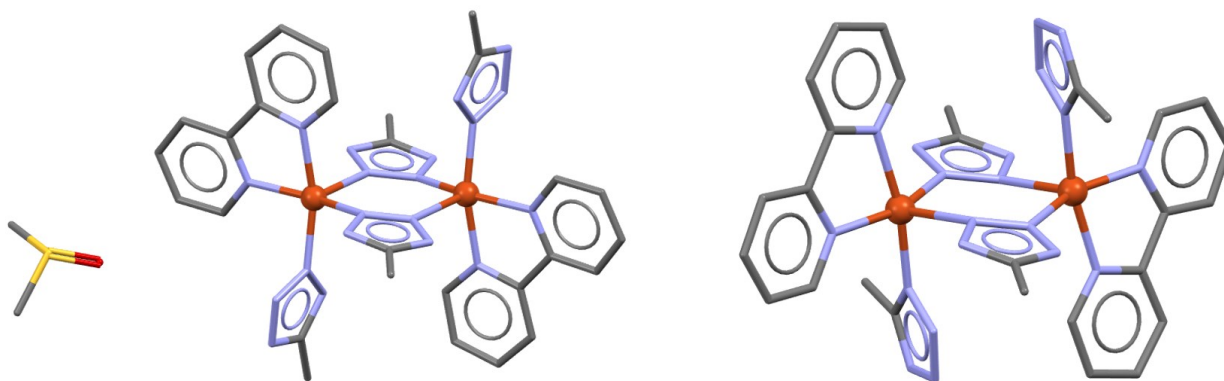


Рис. 41. Структуры $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^4)_4] \cdot \text{ДМСО}$ (**17а**) (слева) и $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^4)_4]$ (**17**) (справа). Атомы водорода не показаны

Независимая часть структуры, а также координационный полиэдр атома меди в комплексе **17** аналогичны таковым в структуре **17а**. Отличие в строении соединений заключается в способе координации монодентатного лиганда HL^4 , который в комплексе **17** связан с атомом меди атомом N1 гетероцикла, а в комплексе **17а** – атомом N2 (рис. 41, справа). Кроме того, в структуре **17** не содержатся сольватные молекулы. Расстояния между двумя атомами меди составляют 4,009(2) Å для **17** и 4,0559(4) Å для **17а**. Эти значения сравнимы с таковыми для биядерных комплексов меди(II) на основе 2,2'-бипиридина и различных тетразолов, например, 4,0300(5) Å для $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4]$ [33], 3,986(2) Å для $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^1)_4]$ [32], 4,034(1) Å для независимого атома CuA в $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(5\text{-цианотетразолат})_4]$ [37].

Структура $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^4)_4]$ (18а**).** Два катиона меди(II) связаны между собой мостиковыми тетразолатными лигандами с образованием биядерного комплекса $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\mu\text{-L}^4)_2(\text{L}^4)_2]$, расположенного в центре инверсии (рис. 42). Расстояние между двумя атомами меди составляет 4,0080(8) Å. Биядерные комплексы укладываются вдоль оси c в стопки, которые чередуются вдоль оси a и образуют слои, параллельные плоскости a , которые, в свою очередь, уложены вдоль оси b и образуют однослойную кристаллическую упаковку. Расстояния Cu–N в базальной плоскости находятся в диапазоне 1,978(3)–2,036(3) Å, а длина апикальной связи

Cu–N составляет 2,230(3) Å. Структура биядерного комплекса **18a** похожа на структуру **17**, представленную выше, однако наблюдается N1, N2 координация мостикового тетразолатного лиганда.

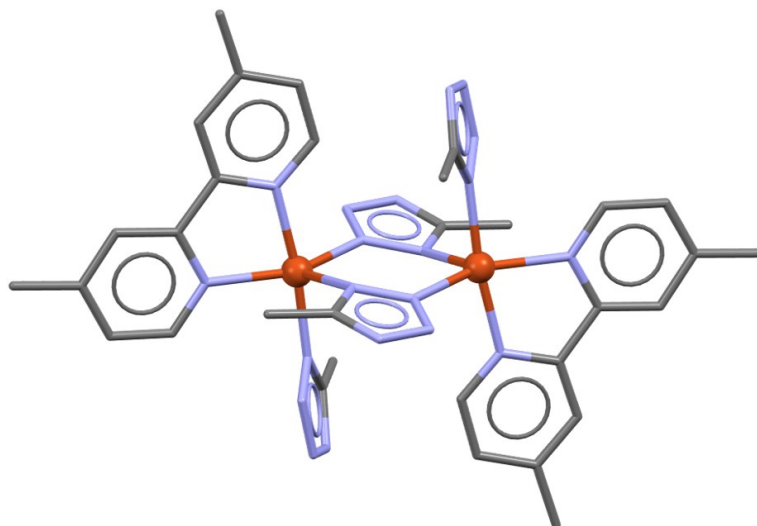


Рис. 42. Структура $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^4)_4]$ (**18a**). Атомы водорода не показаны

Структура $\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L}^4)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ (19a**).** Согласно данным рентгеноструктурного анализа комплекс **19a** имеет зигзагообразную полимерную структуру, в которой к каждому иону меди(II) координированы пять атомов азота, принадлежащие трем различным тетразолатным лигандам и одному 1,10-фенантролиновому лиганду, в результате чего образуется координационный узел, являющийся искаженной квадратной пирамидой (рис. 43). Базальная плоскость образована атомом N1 мостикового тетразолатного лиганда, атомом N1 монодентатно координированного тетразолатного лиганда и двумя атомами азота хелатного 1,10-фенантролина. Апикальный сайт занят атомом N2 другого мостикового тетразолатного лиганда. Расстояние между атомами меди составляет 6,025(2) Å. Полимерные цепи параллельны оси *a*. В структуре присутствуют стэкинг-взаимодействия между фенантролиновыми лигандами соседних цепей. Кроме того, структура стабилизируется водородными связями O–H \cdots N (2,89 и 2,91 Å).

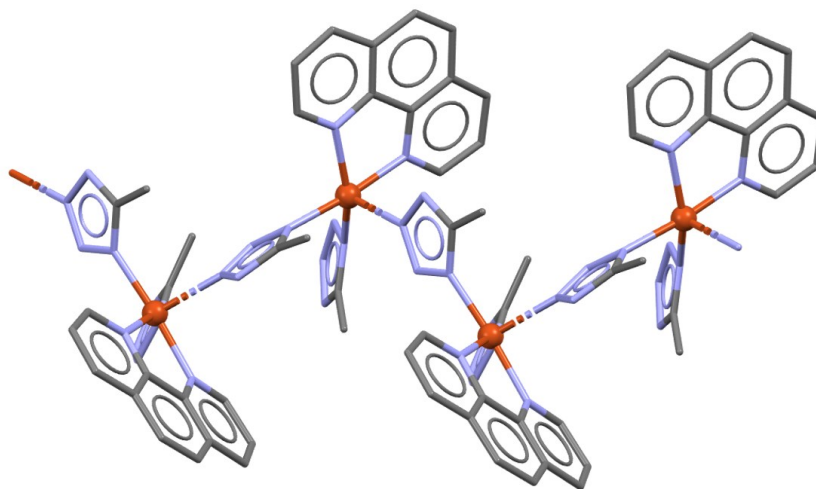


Рис. 43. Структура $\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L}^4)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$. Атомы водорода и молекулы воды не показаны

Структура $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^4)_4]$ (19). Данный биядерный комплекс кристаллизуется в триклинной сингонии с пространственной группой $P-1$. Атом меди находится в квадратно-пирамидальном окружении, образованном тремя атомами азота разных 5-метилтетразолтаных лигандов и двумя атомами азота phen (рис. 44). Апикальную позицию занимает атом азота одного из мостиковых лигандов ($r(\text{Cu}-\text{N}_{\text{ап.}}) = 2,2028(14) \text{ \AA}$), остальные атомы азота лежат в основании пирамиды, а расстояния $\text{Cu}-\text{N}$ находятся в диапазоне $1,9974(13)-2,0445(13) \text{ \AA}$. Окружение меди подобно описанному выше для других биядерных комплексов. Особенности координации HL^4 аналогичны таковым в структуре **17**: мостиковый лиганд координируется атомами N2, N3 гетероцикла, при этом монодентатно координированный тетразолатный лиганд связан с атомом меди атомом азота N1.

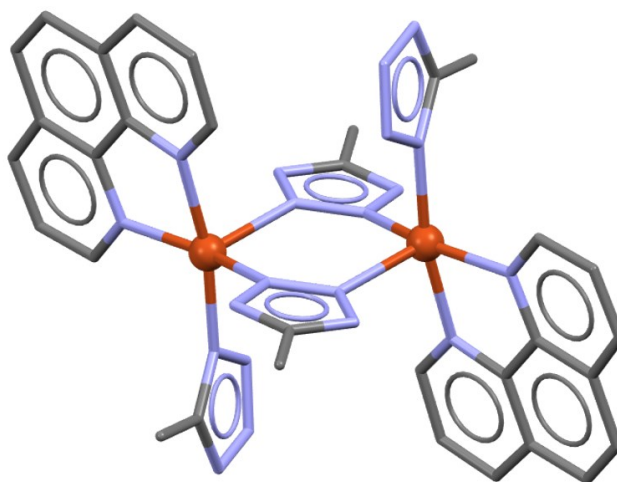


Рис. 44. Структура $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^4)_4]$ (19). Атомы водорода не показаны

Благодаря практически отсутствующим стерическим затруднениям, накладываемым метильной группой, и наличию четырех атомов азота с неподеленными электронными парами координация депротонированного 5-метилтетразолатного звена в разнолигандных комплексах с олигопиридинами более разнообразна по сравнению с комплексами на основе тетразолов с более объемными заместителями, что проиллюстрировано на примере вышеописанных комплексов. Так, в соединении **18a** атомы меди соединены мостиковыми лигандами через атомы N1 и N2 тетразолатного цикла, как и в биядерных комплексах $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{N}_3)(\text{phen})]_2$ [39], $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^1)_4]$ и $[\text{Cu}_2(\text{bipy}/\text{dmbipy})_2(\text{L}^3)_4]$, а в комплексах **17a**, мостиковые тетразолатные лиганды координируются атомами N2, N3, как в $[\text{Cu}_2(\text{bipy}/\text{phen})_2(\text{L}^1)_4]$ [32,34], $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ и $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{DMF}$ [33]. Существует также различие в способе координации монодентатно-связанного тетразолатного лиганда (атомом N1 в **17**, **18a**, **19**, **19a**, атомом N2 в **17a**). Среди разнолигандных комплексов с олигопиридинами подобный N1 тип координации монодентатного тетразолатного звена наблюдается в случае использования незамещенного тетразола или лигандов с необъемными заместителями (5-метилтетразол, 5-цианотетразол). При использовании данных лигандов возможно образование как биядерных, так и полимерных структур.

3.1.5. Комплексы меди(II), кобальта(II) и никеля(II) с 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислотой и олигопиридинами

Комплексы меди(II) с производным изотиазола могут быть получены аналогично комплексам с производными тетразола путем последовательного добавления этанольных растворов олигопиридина и HL^5 к водному раствору ацетата меди(II) (рис. 45, способ I). Во избежание выпадения из раствора кристаллов HL^5 необходимо использовать небольшой избыток олигопиридина и соли меди. При обратном порядке добавления лигандов синтез проходит в несколько стадий: добавление этанольного раствора HL^5 к водному раствору ацетата меди(II) вызывает осаждение промежуточного соединения $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$, которое затем отфильтровывается и используется для приготовления суспензии в органических растворителях (этанол, дихлорметан), добавление олигопиридина к суспензии приводит к растворению осадка и кристаллизации целевого продукта в течение некоторого времени (рис. 45, способ II). В синтезе по способу II использовали либо стехиометрическое соотношение реагентов, либо небольшой избыток олигопиридина по отношению к $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$ (1:1,2-1,3). На схеме представлены те способы синтеза, при которых выход комплексов максимален.

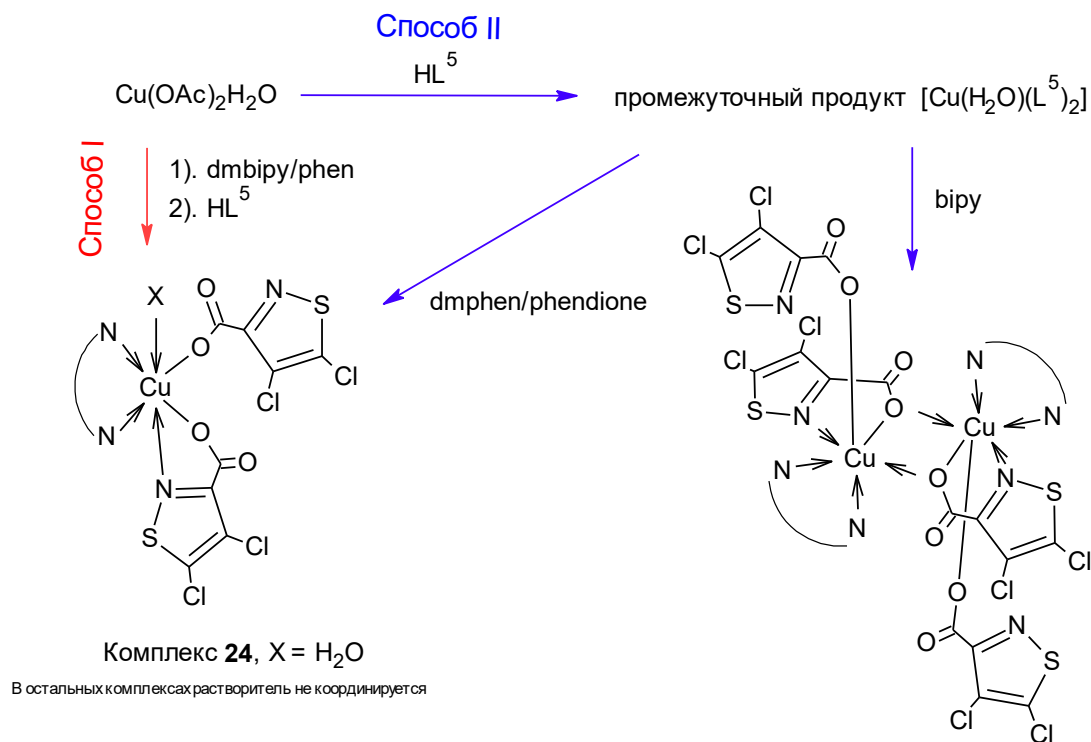


Рис. 45. Схема синтеза комплексов меди(II) с олигопиридинами и HL^5

Комплексы кобальта(II) и никеля(II) с phen получены по способу II через образование промежуточного соединения $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}^5)_2]$ ($\text{M} = \text{Co}, \text{Ni}$). При синтезе комплексов **29**, **30** использовано мольное соотношение реагентов $\text{M}:\text{phen}:\text{L}^5 = 1:1,2:2$. При увеличении количества phen до 1,5 происходит координация второй молекулы phen и вытеснение одного аниона L^5 во внешнюю сферу, при этом образуется комплекс $[\text{Ni}(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)]\text{L}^5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**31**). Состав и методы характеристики полученных соединений приведен в таблице 13. Комплексы **22-26**, **29-31** растворимы в ДМСО, этаноле, ацетонитриле, дихлорметане, мало растворимы в фосфатно-солевом буфере и воде.

Монокристаллы комплексов **22-24**, **26**, **27**, **30**, **31** выделены при медленной кристаллизации из маточных растворов в течение длительного времени (от недели до месяца). С помощью РФА показана идентичность монокристаллов и поликристаллических фаз комплексов **23**, **24**, **26**, **30** и **31** (рис. П18-20, П22,23). Дифрактограмма комплекса **22** отличается от рассчитанной для структуры (рис. П17). Это может быть обусловлено различной упаковкой димерных молекул в монокристалле по сравнению с поликристаллическим образцом. Различие экспериментальной и рассчитанной дифрактограмм комплекса **27** может быть объяснено образованием различных полиморфных форм при осаждении комплекса и в процессе кристаллизации.

Таблица 13. Список полученных комплексов меди(II), кобальта(II) и никеля(II) с 4,5-дихлоризоотиазол-3-карбоновой кислотой и олигопиридинами и способы их характеристики

| Соединение, брутто-формула | Цвет | М, г/моль | Выход, % | Методы характеристики |
|--|----------------------|-----------|----------|--------------------------------|
| [Cu(H ₂ O)(L ⁵) ₂] (21) C ₈ H ₂ Cl ₄ CuN ₂ O ₅ S ₂ | голубой | 475,6 | 93 | СНН, РФА, ИК, ТГА |
| [Cu ₂ (bipy) ₂ (L ⁵) ₄] (22) C ₃₆ H ₁₆ Cl ₈ Cu ₂ N ₈ O ₈ S ₄ | голубой | 1227,5 | 72 | СНН, РСА, РФА, ИК, ЭПР |
| [Cu(dmbipy)(L ⁵) ₂] (23) C ₂₀ H ₁₂ Cl ₄ CuN ₄ O ₄ S ₂ | синий | 641,8 | 55 | СНН, РСА, РФА, ИК, СДО, ЭПР |
| [Cu(phen)(H ₂ O)(L ⁵) ₂] (24) C ₂₀ H ₁₀ Cl ₄ CuN ₄ O ₅ S ₂ | голубой | 655,8 | 73 | СНН, РСА, РФА, ИК, СДО, ЭПР |
| [Cu(dmphen)(L ⁵) ₂] (25) C ₂₂ H ₁₂ Cl ₄ CuN ₄ O ₄ S ₂ | синий | 665,8 | 41 | СНН, РФА, ИК, ТГА, ЭПР |
| [Cu(phendione)(L ⁵) ₂]·C ₂ H ₅ OH (26) C ₂₂ H ₁₂ Cl ₄ CuN ₄ O ₇ S ₂ | зеленый | 713,8 | 90 | СНН, РСА, РФА, ИК, ТГА, ЭПР |
| [Co(H ₂ O) ₂ (L ⁵) ₂] (27) C ₈ H ₄ Cl ₄ CoN ₂ O ₆ S ₂ | бледно- оранжевый | 489,0 | 81 | СНН, РСА, РФА, ИК |
| [Ni(H ₂ O) ₂ (L ⁵) ₂] (28) C ₈ H ₄ Cl ₄ NiN ₂ O ₆ S ₂ | бледно- голубой | 488,8 | 78 | СНН, РФА, ИК, ТГА |
| [Co(phen)(L ⁵) ₂] (29) C ₂₀ H ₈ Cl ₄ CoN ₄ O ₄ S ₂ | оранжевый | 633,2 | 62 | СНН, РФА, ИК |
| [Ni(phen)(L ⁵) ₂]·2H ₂ O·EtOH (30) C ₂₂ H ₁₈ Cl ₄ N ₄ NiO ₇ S ₂ | сиреневый | 715,0 | 46 | СНН, РСА, РФА, ИК |
| [Ni(phen) ₂ (H ₂ O)(L ⁵)]L ⁵ ·2H ₂ O (31) C ₃₂ H ₂₂ Cl ₄ N ₆ NiO ₇ S ₂ | сиреневый | 867,2 | 51 | СНН, РСА, РФА, ИК |

В ИК-спектре лиганда HL⁵ при 2915 см⁻¹ расположена широкая полоса ν(OH), которая исчезает в спектрах комплексов в результате депротонирования лиганда в процессе синтеза. В интервале 1648-1679 см⁻¹ в спектрах всех комплексов наблюдается полоса, относящаяся к асимметричным валентным колебаниям карбоксильной группы, которая по сравнению со спектром HL⁵ (ν(CO₂⁻)_{as} = 1724 см⁻¹) смещена в низкочастотную область. Кроме того, в спектрах комплексов по сравнению со спектрами олигопиридинов проявляется полоса ν(C-Cl) в диапазоне 1024-1095 см⁻¹. Все это свидетельствует о координации производного изоотиазола к иону металла. Координация олигопиридинов к ионам меди подтверждается изменением числа и положения полос, относящихся к ν(C=C) и ν(C=N) [171–173]. При координации phendione в спектре **26** также наблюдается полоса валентных колебаний сопряженных карбонильных групп O=C–C=O при

1726 и 1710 cm^{-1} . Наличие молекул растворителя в **24**, **26**, **30**, **31** подтверждается данными ИК-спектроскопии ($\nu(\text{OH})$): 3433 cm^{-1} (**24**), 3464, 3308 cm^{-1} (**26**), 3481 cm^{-1} (**30**), 3368 cm^{-1} (**31**)).

Спектры ЭПР комплексов **23** и **24** описываются спин-гамильтонианом $\hat{H} = \beta g_x H_x \hat{S}_x + \beta g_y H_y \hat{S}_y + \beta g_z H_z \hat{S}_z$ с неразрешенной сверхтонкой структурой и параметрами $S = 1/2$, $g_x = 2,048(3)$, $g_y = 2,096(5)$, $g_z = 2,31(1)$ для **24** и $S = 1/2$, $g_x = g_y = 2,062(2)$, $g_z = 2,26(1)$ для **23** (рис. П24). Спектр комплекса **25** (рис. 46) описывается спин-гамильтонианом $\hat{H} = \beta g_x H_x \hat{S}_x + \beta g_y H_y \hat{S}_y + \beta g_z H_z \hat{S}_z + A_{zz} \hat{S}_z \hat{I}_z$ с параметрами $S = 1/2$, $g_x = 2,030(5)$, $g_y = 2,095(5)$, $g_z = 2,25(1)$ и $A_{zz} = 480(20)$ МГц ($160 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$). Количество пиков и форма линий, а также отсутствие расщепления в нулевом поле и линия, обусловленная запрещенным переходом, соответствуют системе с $S = 1/2$, что характерно для моноядерных комплексов меди(II).

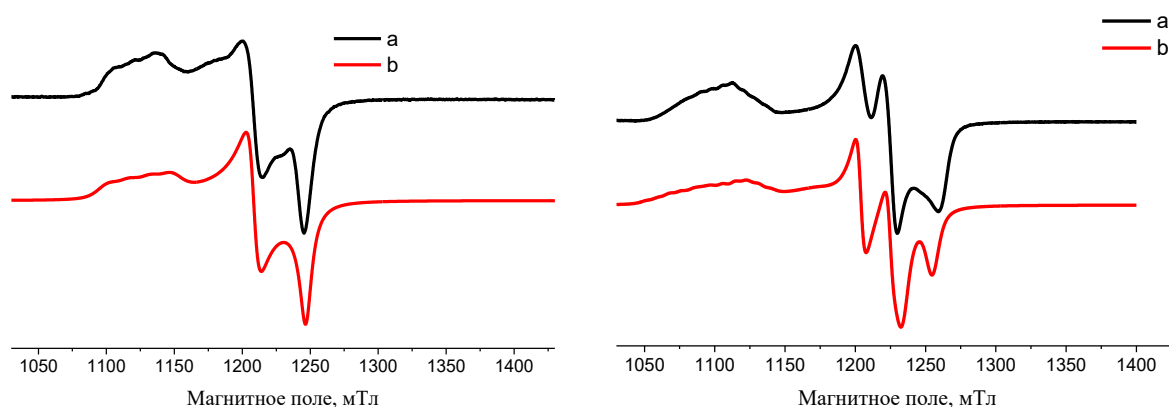


Рис. 46. Спектры ЭПР в Q-диапазоне частот для поликристаллических образцов $[\text{Cu}(\text{dmphe})(\text{L}^5)_2]$ (**25**) (слева) и $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^5)_4]$ (**22**) (справа) при 300К: экспериментальный (а); моделированный (б)

Спектр ЭПР комплекса **22** существенно отличается от спектров других комплексов на основе производного изотиазола (рис. 46). Появление в спектре комплекса меди дополнительной линии половинного поля, относящейся к «запрещенному» переходу с $\Delta M = \pm 2$, указывает на наличие парамагнитного центра со спином $S \geq 1$ (рис. П25). Спектр комплекса **22** описывается спин-гамильтонианом $\hat{H} = \beta g_x H_x \hat{S}_x + \beta g_y H_y \hat{S}_y + \beta g_z H_z \hat{S}_z + A_{\parallel} \hat{S}_z \hat{I}_z + D \left[\hat{S}_z^2 - \frac{S(S+1)}{3} \right] + E \left[\hat{S}_x^2 - \hat{S}_y^2 \right]$. Спектр можно аппроксимировать параметрами $S = 1$, $g_z = 2,31(1)$, $g_y = 2,082(5)$, $g_x = 2,032(5)$, $|D| = 1750(250)$ МГц ($580 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$), $|E| = D/3$, а $A_{zz}(\text{Cu}) = 270(30)$ МГц ($90 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$). Таким образом, комплекс **22** является биядерным с диполь-дипольным и слабым обменным взаимодействием между парамагнитными центрами.

Структура $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^5)_4]$ (22). Комплекс **22** является центросимметричным биядерным соединением (рис. 47). Центральный атом окружен тремя атомами кислорода карбоксильных групп, двумя атомами азота *bipy* и одним атомом азота изотиазола. Длина связи $\text{Cu}-\text{N}_{\text{изотиазол}}$ имеет довольно большое значение (2,45 Å) по сравнению с длинами остальных связей в комплексе. Связь $\text{Cu}-\text{O}$ с кислородом, выполняющим мостиковую функцию, также длиннее (2,31 Å), чем характерные значения длин связей $\text{Cu}-\text{O}(\text{CO})$ в структурах карбоксилатных комплексов меди (1,90-2,05 Å; рис. П26), найденных в КБСД [174]. Подобное искажение вызвано эффектом Яна-Теллера, что распространено для комплексов меди(II). Таким образом, координационный полиэдр меди можно описать как квадратную бипирамиду. Два кристаллографически эквивалентных карбоксилат-иона связывают атомы меди в молекуле.

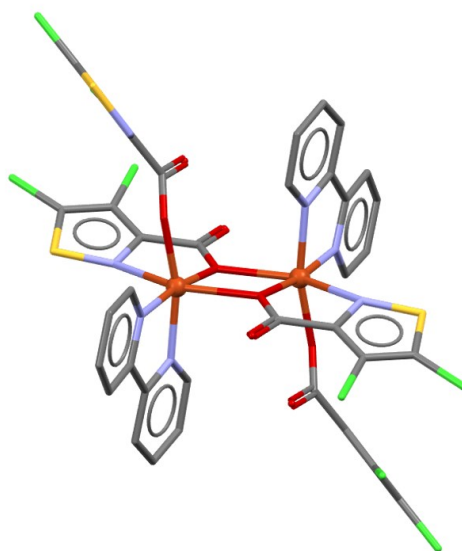


Рис. 47. Структура $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^5)_4]$ (22). Атомы водорода не показаны

Структуры $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{L}^5)_2]$ (23) и $[\text{Cu}(\text{phendione})(\text{L}^5)_2] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (26). В моноядерном комплексе **23** медь имеет плоскочватратное координационное окружение, состоящее из двух атомов кислорода карбоксильных групп и двух атомов азота *dmbipy* (рис. 48). Дополнительный короткий контакт (2,40 Å) наблюдается между атомами меди и азота изотиазольного фрагмента, в результате этого образуется искаженное квадратно-пирамидальное окружение по типу 4+1. Метильные группы соседней молекулы *dmbipy* блокируют шестое координационное место центрального атома (рис. П27). Структура комплекса **26** напоминает структуру **23**, тем не менее связь $\text{Cu}-\text{N}_{\text{изотиазол}}$ короче (2,29 Å) и наблюдается дополнительный контакт (2,77 Å) между атомом меди и вторым атомом кислорода карбоксильной группы, в результате чего образуется искаженное октаэдрическое окружение 5+1. Также в структуре **26** присутствует внешнесферная молекула этанола.

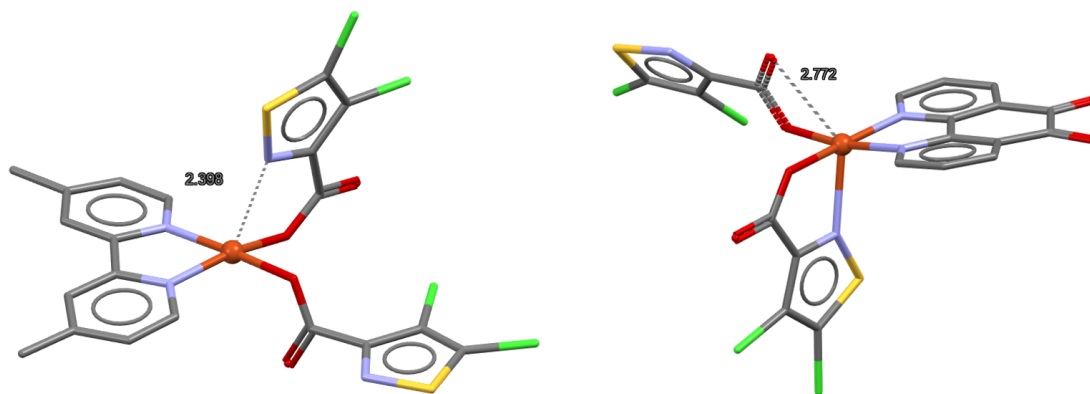


Рис. 48. Структуры $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{L}^5)_2]$ (**23**) и $[\text{Cu}(\text{phendione})(\text{L}^5)_2] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (**26**). Молекула растворителя и атомы водорода не показаны

Структура $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$ (24**).** Комплекс **24** отличается от вышеописанных наличием координированной молекулы воды (рис. 49). Атом меди также координирует два атома кислорода карбоксильных групп и два атома азота phen, которые образуют квадратно-пирамидальное окружение центрального атома. Атом азота изотиазольного фрагмента расположен на расстоянии 2,70 Å от атома меди, что приводит к окружению по типу 5+1. Кроме того, в структурах **22-24** плоскость изотиазола значительно наклонена по отношению к линии, проходящей через связь Cu-N_{изотиазол}. Можно предположить, что атом азота изотиазола обладает низкой координирующей способностью из-за наличия акцепторных заместителей – атомов хлора. Следует отметить, что в структуре комплекса $[\text{Co}(\text{1,2-диаминоэтан})_2\text{L}](\text{ClO}_4)$ [175] с изотиазолом L, не содержащим Cl-заместителей, атом кобальта и изотиазольный цикл расположены в одной плоскости.

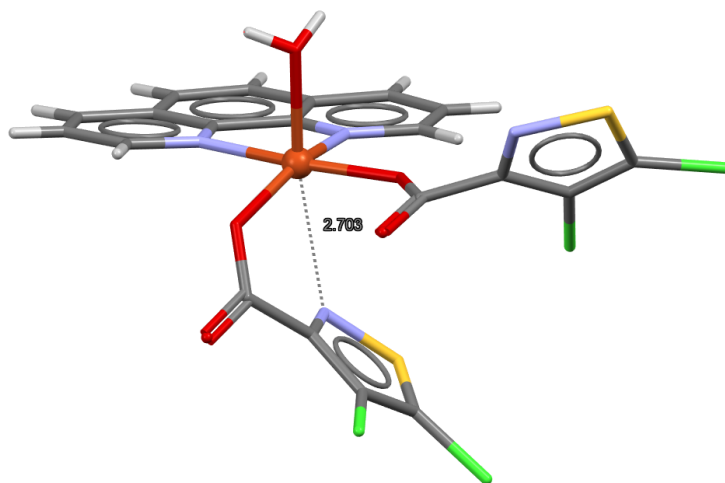


Рис. 49. Структура $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$ (**24**)

Структура $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}^5)_2]$ (27). Комплекс **27** является промежуточным соединением при синтезе разнолигандных комплексов, поэтому не содержит в составе молекулу олигопиридина. Это центросимметричное соединение (рис. 50), в котором атом кобальта окружен двумя атомами кислорода карбоксильных групп, двумя атомами азота изотиазола и атомами кислорода двух молекул воды. Таким образом, координационный полиэдр металла можно описать как октаэдр, при этом производное изотиазола обладает бидентатно-циклической координацией. Благодаря наличию в структуре комплекса кобальта координированных молекул воды возникают водородные связи между атомами водорода воды и атомами кислорода карбоксильных групп соседних молекул. Расстояния $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ составляют $2,643 \text{ \AA}$ ($\text{O}3-\text{H}3\text{A}\cdots\text{O}2$) и $2,669 \text{ \AA}$ ($\text{O}3-\text{H}3\text{B}\cdots\text{O}1$). Наличие водородных связей приводит к упаковке молекул в стопки.

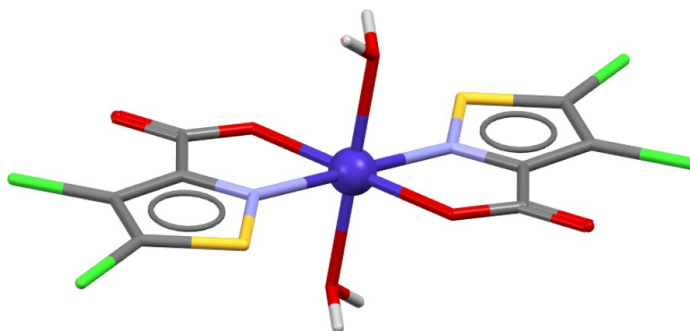


Рис. 50. Структура $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}^5)_2]$ (27)

Структура $[\text{Ni}(\text{phen})(\text{L}^5)_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot \text{EtOH}$ (30). Атом никеля в данном комплексе имеет искаженное октаэдрическое окружение, состоящее из двух атомов азота и двух атомов кислорода двух лигандов HL^5 , а также двух атомов азота phen (рис. 51). Структура комплекса **30** напоминает структуры **23** и **26**, однако в данном случае оба лиганда HL^5 координируются бидентатно-циклически. В соединении **30** также присутствуют некоординированные молекулы этанола и воды. При более детальном изучении структуры комплекса было обнаружено, что молекулы комплекса образуют бесконечные зигзагообразные цепи (рис. П28) за счет нековалентных $\text{Cl}-\text{Cl}$ взаимодействий с расстоянием между атомами в $3,426 \text{ \AA}$.

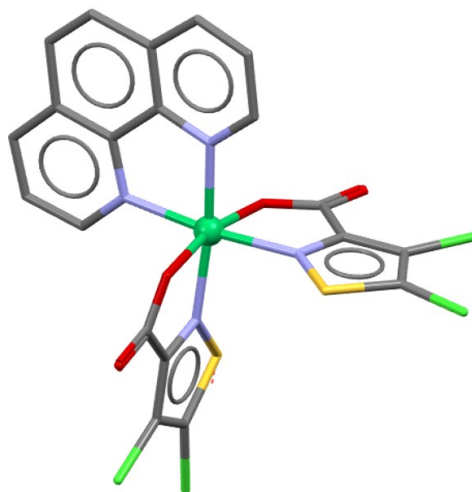


Рис. 51. Структура $[\text{Ni}(\text{phen})(\text{L}^5)] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOH}$ (**30**). Молекулы растворителя и атомы водорода не показаны

Структура $[\text{Ni}(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)]\text{L}^5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (31**).** Как и в предыдущем соединении, координационный полиэдр никеля в комплексе **31** можно описать как искаженный октаэдр (рис. 52). Центральный атом окружен четырьмя атомами азота двух молекул phen, одним атомом кислорода молекулы воды и одним атомом кислорода производного изотиазола. Кроме того, в структуре есть две некоординированные молекулы воды. Молекула phen хелатирует атом никеля, при этом производное изотиазола координируется только монодентатно. Вторая молекула изотиазола присутствует в структуре в качестве противоиона.

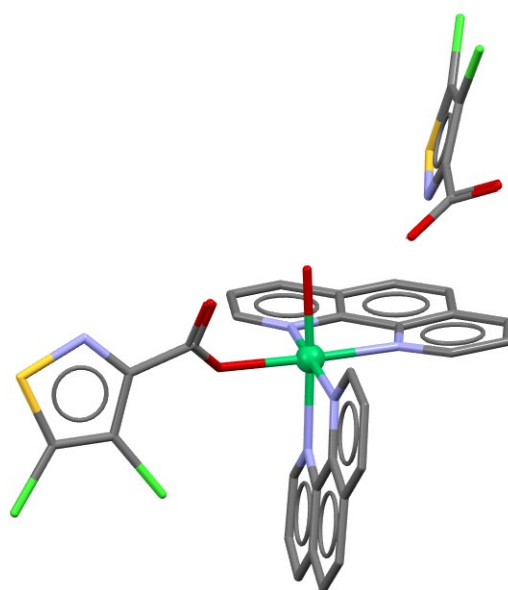


Рис. 52. Структура $[\text{Ni}(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)]\text{L}^5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**31**). Молекулы растворителя и атомы водорода не показаны

3.2. Исследование поведения комплексов в растворе

Поскольку исследования биологической активности проводятся в растворах, а некоторые комплексы металлов могут подвергаться гидролизу, в результате чего изменяется их состав и строение, для более полного понимания механизма действия соединений необходимо изучение их поведения в биосовместимых жидкостях. Для достижения этой цели в настоящей работе использованы масс-спектрометрия и оптическая спектроскопия, а также ЭПР-спектроскопия замороженных растворов комплексов. Кроме того, для растворов некоторых комплексов измерена удельная электропроводность.

3.2.1. Комплексы на основе производных тетразола.

Среди серии комплексов с олигопиридинами и тетразолами наибольшей растворимостью в водно-этанольных растворах обладают соединения на основе 5-метилтетразола. Тем не менее растворимость данных комплексов в этаноле и воде оказалась недостаточной для регистрации спектров ЭПР замороженных растворов. В связи с этим для определения поведения в растворе были записаны спектры поглощения комплексов **17-20** в воде и в этаноле, а также в ДМСО. Кроме того, зарегистрированы спектры поглощения комплексов **1-5** в ДМСО. Полосы d-d переходов для комплексов **1-5** находятся в диапазоне 650-680 нм, а для комплексов **17-20** в диапазоне 628-660 нм (табл. 14). В СДО комплексов **1, 3, 4** присутствуют полосы d-d переходов в диапазоне 607-614 нм, для комплексов **17-20** наблюдаются близкие значения – 590-615 нм. При этом в растворах происходит смещение полосы d-d переходов в низкочастотную область, что может являться следствием координации к ионам меди(II) молекул растворителя (вода, этанол, ДМСО), которые являются лигандами более слабого поля по сравнению с олигопиридинами и тетразолами [176].

Таблица 14. Характеристики СДО и спектров поглощения комплексов в различных растворителях

| Соединение | λ_{\max} , нм | | | |
|---|-----------------------|--------|------|-----|
| | Вода | Этанол | ДМСО | СДО |
| [Cu ₂ (bipy) ₂ (L ¹) ₄] (1) | – | 660 | 675 | 610 |
| [Cu ₂ (phen) ₂ (L ¹) ₄] (3) | – | 650 | 678 | 607 |
| [Cu ₂ (dmphen) ₂ (L ¹) ₄] (4) | – | – | 650 | 614 |
| [Cu ₂ (bipy) ₂ (L ⁴) ₄] (17) | 655 | 652 | 655 | 595 |
| [Cu(dmbipy)(L ⁴) ₂] (18) | 650 | 640 | 628 | 615 |
| [Cu ₂ (phen) ₂ (L ⁴) ₄] (19) | 660 | 655 | 660 | 590 |
| [Cu ₂ (dmphen) ₂ (L ⁴) ₄] (20) | 648 | 650 | 640 | 600 |

Для определения устойчивости соединений в растворе записаны спектры поглощения комплексов в начальный момент времени, а также через 24 и 48 часов в видимом и УФ-диапазоне спектра в различных растворителях (рис. П29,30). Отсутствие изменений в течение указанного промежутка времени в спектрах проиллюстрировано на рисунке 53 на примере комплекса **20** в УФ-диапазоне (водный раствор) и **1** в видимом диапазоне (раствор ДМСО). Минимальные изменения интенсивности поглощения наблюдались в УФ-диапазоне и в других растворителях (вода, фосфатно-солевой буфер, этанол). С учетом различий, наблюдаемых между СДО и спектрами поглощения в области d-d переходов, можно предположить, что при растворении комплексов происходит координация растворителя, при этом получившиеся соединения стабильны в течение 48 часов.

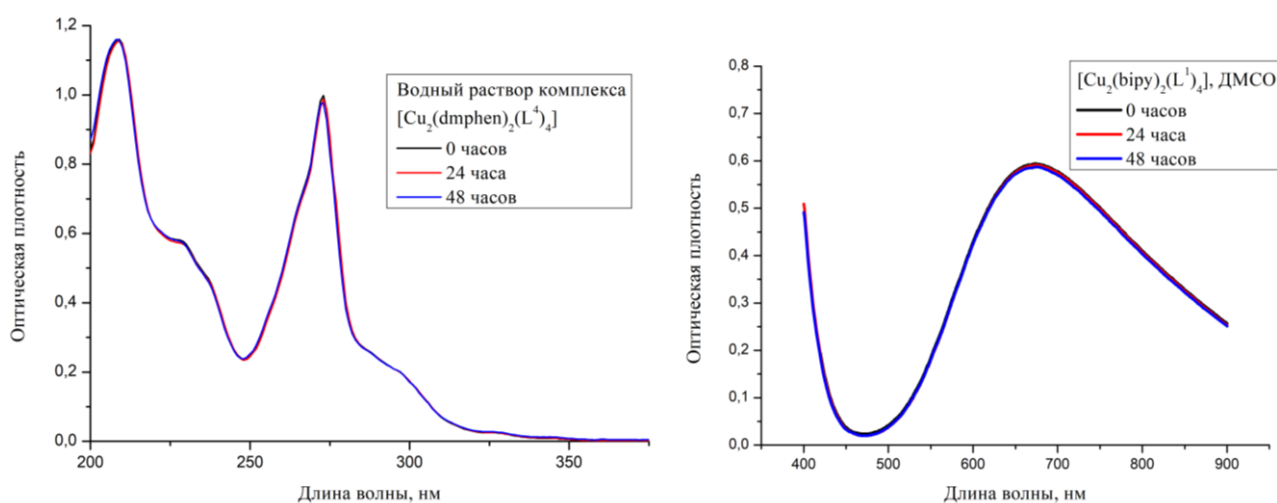


Рис. 53. Спектры поглощения комплекса $[\text{Cu}_2(\text{dmphe})_2(\text{L}^4)_4]$ в УФ-диапазоне (слева) и комплекса $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^1)_4]$ в видимом диапазоне (справа) в начальный момент времени, а также через 24 и 48 часов

Для комплекса **20**, растворенного в этаноле ($C = 1,0 \text{ mM}$), записан масс-спектр (рис. 54), в котором обнаружены следующие частицы: $[\text{Cu}(\text{dmphe})(\text{L}^4)_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})\text{H}]^+$ ($m/z = 486,0$), $[\text{Cu}(\text{dmphe})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+$ ($m/z = 515,1$), $[\text{Cu}(\text{dmphe})_2\text{L}^4(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})]^+$ ($m/z = 609,2$). Таким образом, в масс-спектре присутствуют фрагменты разнолигандного комплекса, составляющие исходное соединение, которые образуются либо в результате диссоциации комплекса в этаноле, либо при ионизации комплекса в процессе регистрации масс-спектра. Следует также отметить, что представленный спектр записан спустя сутки после растворения комплекса в этаноле. Спектр свежеприготовленного раствора комплекса отличался от представленного на рис. 54. К сожалению, не удалось достоверно определить формы, находящиеся в растворе в начальный момент времени.

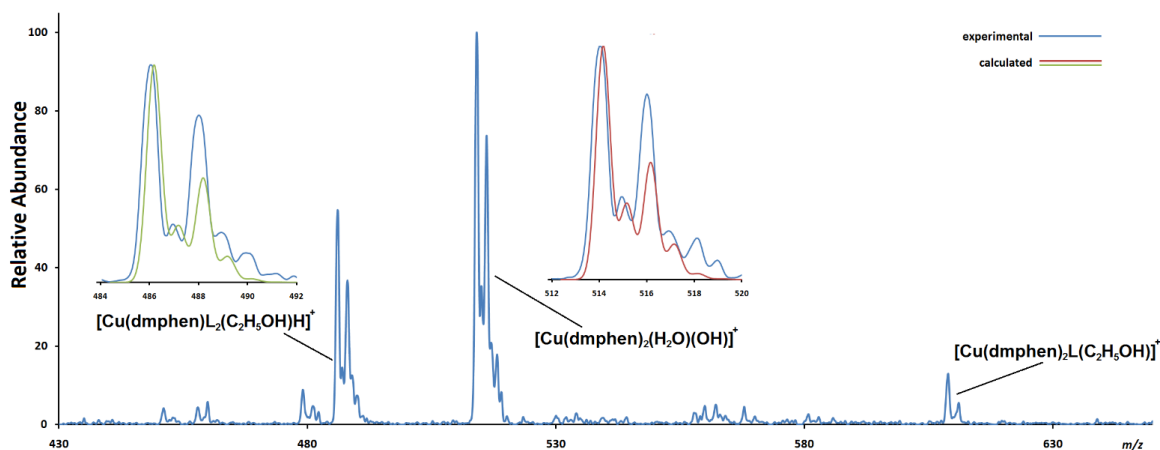


Рис. 54. Фрагмент масс-спектра положительных ионов комплекса $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{L}^4)]_2$ в растворе этанола

Для комплекса $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^4)]$ (**17**) измерена удельная электропроводность в водном растворе. Сравнение рассчитанного значения молярной электропроводности – $122 \text{ См} \cdot \text{см}^2/\text{моль}$ – с литературными данными подтверждает образование ионов в растворе [177]. Электропроводность раствора комплекса **17** сравнима с таковой для комплексов серии *Casioreínas*, для которых предполагается A^+B^- тип диссоциации на ионы в растворе [71].

Основываясь на представленных данных, можно предположить, что в процессе растворения комплексов происходит их диссоциация на ионы с последующей координацией молекул растворителя в незанятые координационные положения меди с образованием октаэдрических комплексов. Вероятна также диссоциация биядерных комплексов в растворе на моноядерные заряженные фрагменты, содержащие координированные молекулы растворителя. При этом образовавшиеся комплексные ионы стабильны в течение 48 часов как в водных, так и неводных растворах (ДМСО).

3.2.2. Комплексы на основе 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты.

Комплексы на основе 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты и олигопиридинов обладают более высокой растворимостью по сравнению с комплексами на основе тетразола, что расширяет возможности исследования их поведения в растворе.

Для комплексов **22-25** записаны спектры поглощения в видимой области спектра в различных растворителях, используемых для проведения биологических исследований (табл. 15). Сравнение максимумов полос, соответствующих d-d переходам в спектрах поглощения и СДО, позволяет предположить, что в растворе происходит координация растворителя, например, в $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{L}^5)]_2$ максимум полосы в СДО наблюдается при 608 нм,

а в растворе он смещен в низкочастотную область спектра 690-703 нм. При этом в спектрах комплекса $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$, уже содержащего координированную молекулу воды, изменений практически не происходит ($\lambda_{\text{max}} = 704$ нм).

Таблица 15. Характеристики СДО и спектров поглощения комплексов в различных растворителях

| Соединение | λ_{max} , нм | | | |
|--|-----------------------------|-----------|------|-----|
| | Вода | Этанол | ДМСО | СДО |
| $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^5)_4]$ (22) | 700 | 692 | 693 | – |
| $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{L}^5)_2]$ (23) | 703 | 690 | 690 | 608 |
| $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$ (24) | 704 | 700 | 704 | 704 |
| $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{L}^5)_2]$ (25) | 745 | 705 + 940 | 696 | – |

На примере комплекса $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{L}^5)_2]$ показано, что соединение, образующееся в растворе ДМСО, стабильно в течение нескольких суток (рис. 55, справа). Кроме того, был записан спектр поглощения в водном растворе в УФ-диапазоне, где хорошо виден гипохромный эффект при 295 и 308 нм (рис. 55, слева), что может быть следствием постепенного гидролиза комплекса в воде. К сожалению, комплекс обладает недостаточной растворимостью в воде, чтобы зарегистрировать его спектр в видимом диапазоне с требуемым значением интенсивности. В УФ области спектров комплексов **23-25** в водных растворах также наблюдаются незначительные изменения в интенсивности поглощения (рис. ПЗ1).

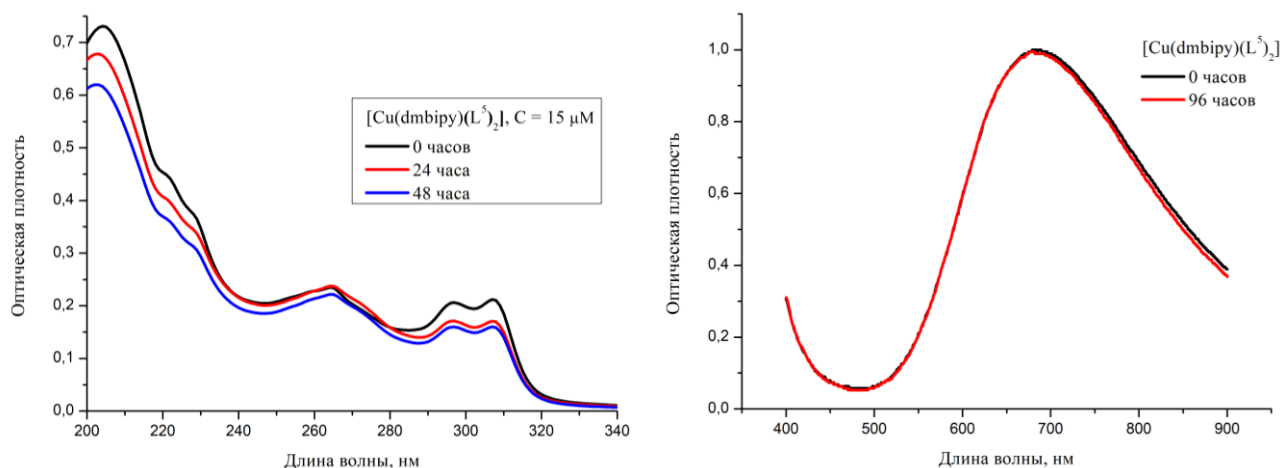


Рис. 55. Спектры поглощения комплекса $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{L}^5)_2]$ в УФ-диапазоне в водном растворе (слева) и в видимом диапазоне спектра в ДМСО (справа) в начальный момент времени, а также через 24, 48 или 96 часов

Для комплексов **22-25**, **29-31** записаны масс-спектры в растворе этанола ($C = 10$ мМ). Согласно данным масс-спектрометрии комплексы меди(II) **22-25** ведут себя аналогичным образом: во всех спектрах обнаружены четыре катионные формы – $[\text{Cu}(\text{олигопиридин})_2]^+$, $[\text{Cu}(\text{олигопиридин})\text{L}^5]^+$, $[\text{Cu}(\text{олигопиридин})_2\text{L}^5]^+$, $[\text{Cu}_2(\text{олигопиридин})_2(\text{L}^5)_3]^+$ (табл. 16, рис. ПЗ2-34). В качестве примера на рис. 56 приведен масс-спектр комплекса $[\text{Cu}(\text{dmbipy})_2(\text{L}^5)_2]$, где пик при $m/z = 431,3$ соответствует $[\text{Cu}(\text{dmbipy})_2]^+$ (рассчит. 431,1), пик при $m/z = 443,0$ соответствует $[\text{Cu}(\text{dmbipy})\text{L}^5]^+$ (рассчит. 442,9), пик при $m/z = 627,2$ соответствует $[\text{Cu}(\text{dmbipy})_2\text{L}^5]^+$ (рассчит. 627,0), пик при $m/z = 1081,9$ соответствует $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^5)_3]^+$ (рассчит. 1081,7). Форма $[\text{Cu}(\text{олигопиридин})_2]^+$, содержащая катион меди(I), вероятнее всего образуется в процессе ионизации образца, поскольку в данных условиях в присутствии кислорода воздуха процесс восстановления меди(II) происходить не может. В масс-спектрах комплексов кобальта(II) и никеля(II) **29-31** обнаружены только две формы $[\text{M}(\text{phen})_2(\text{L}^5)]^+$ and $[\text{M}_2(\text{phen})_2(\text{L}^5)_3]^+$ (рис. ПЗ5-36). Не смотря на то что строение комплексов **30** и **31** различается, в растворе этанола обнаруживаются одинаковые катионные формы $[\text{Ni}_2(\text{phen})_2(\text{L}^5)_3]^+$ и $[\text{Ni}(\text{phen})_2\text{L}^5]^+$. Таким образом, согласно данным масс-спектрометрии для комплексов кобальта(II) и никеля(II) в растворе этанола наиболее характерно образование димерных комплексов и комплексов, содержащих две молекулы phen и анион L^5 .

Таблица 16. Формы, обнаруженные с помощью масс-спектрометрии в этанольных растворах комплексов с HL^5

| Формы, найденные в растворе | Соединение | | | | | | |
|---|------------|----|----|----|----|----|----|
| | 22 | 23 | 24 | 25 | 29 | 30 | 31 |
| $[\text{M}(\text{олигопиридин})_2]^+$ | + | + | + | + | | | |
| $[\text{M}(\text{олигопиридин})\text{L}^5]^+$ | + | + | + | + | | | |
| $[\text{M}(\text{олигопиридин})_2\text{L}^5]^+$ | + | + | + | + | + | + | + |
| $[\text{M}_2(\text{олигопиридин})_2(\text{L}^5)_3]^+$ | + | + | + | + | + | + | + |

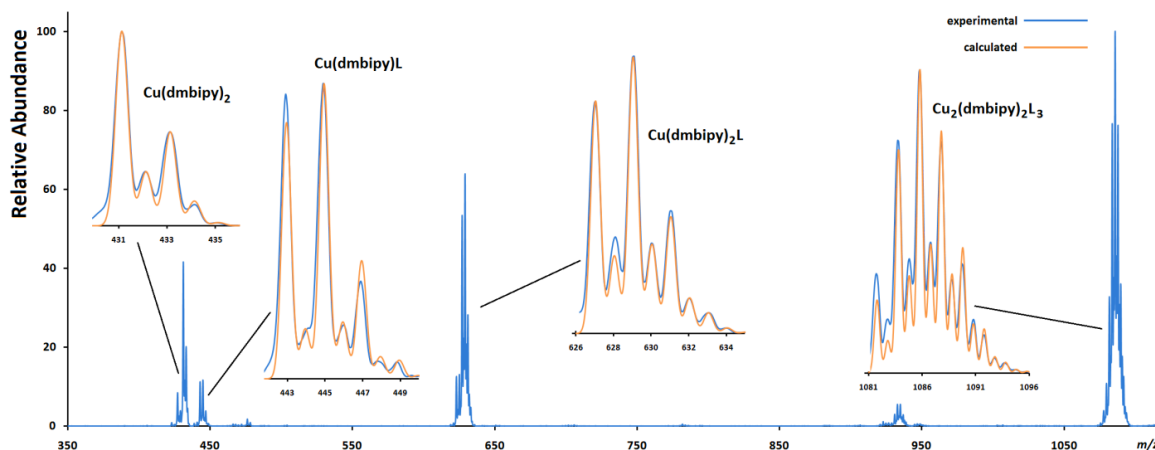


Рис. 56. Фрагмент масс-спектра положительных ионов комплекса $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{L}^5)_2]$ в растворе этанола

Особое значение имеют данные о стабильности полученных комплексов в водных буферных растворах, поскольку именно в такой среде находятся соединения при исследовании биологических свойств. В связи с этим с помощью масс-спектрометрии исследовано поведение комплексов в 0,01 М фосфатно-солевом буфере (pH 7,3-7,5, $\text{C}(\text{NaCl}) = 0,137 \text{ M}$, $\text{C}(\text{KCl}) = 0,0027 \text{ M}$). Для всех четырех комплексов наблюдалась диссоциация одного лиганда (L^5)⁻ и образование фрагмента $[\text{Cu}(\text{олигопиридин})(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)]^+$. Кроме того, в соответствии с данными масс-спектрометрии в растворе присутствуют фосфатные и хлоридные комплексы меди(II) с *bipy*/*dmbipy*/*phen*/*dmphen*, содержащие различное количество молекул воды. Также были получены масс-спектры комплексов в растворе после трехдневного хранения. На примере комплекса **23** показано, что фрагмент $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)]^+$ по-прежнему присутствует в растворе спустя 3 дня, хотя интенсивность пика уменьшается примерно в два раза (рис. 57).

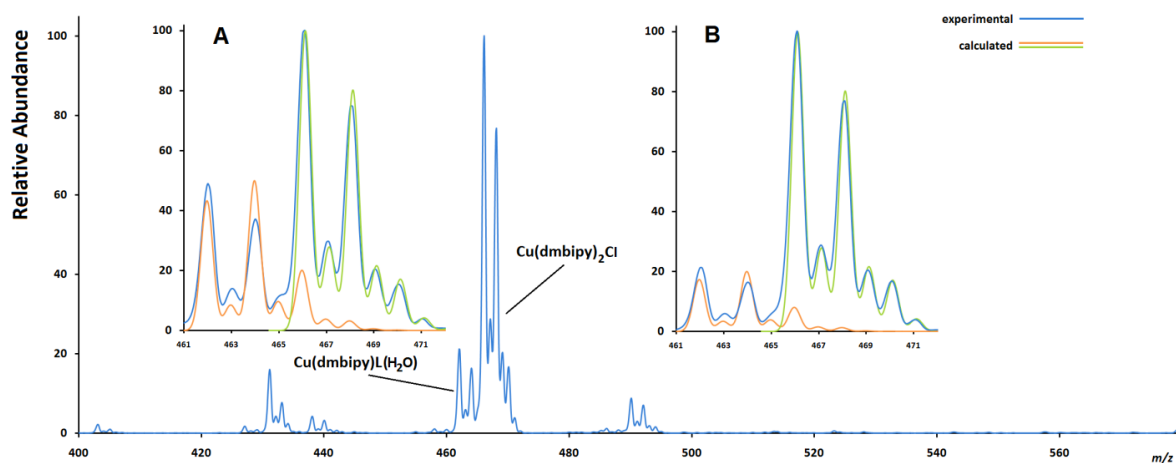


Рис. 57. Масс-спектры комплекса $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{L}^5)_2]$ в водном буферном растворе. А - свежеприготовленный раствор, В – раствор после трехдневного хранения

В масс-спектре комплекса **30**, растворенного в фосфатно-солевом буфере, наблюдаются пики, соответствующие комплексным катионам $[\text{Ni}(\text{phen})_2\text{L}^5]^+$ ($m/z = 615,9$) и $[\text{Ni}(\text{phen})_2\text{Cl}]^+$ ($m/z = 452,9$) (рис. 58). Что свидетельствует о том, что в водном растворе димеры, обнаруженные в растворе этанола, распадаются на мооядерные фрагменты $[\text{Ni}(\text{phen})_2\text{L}^5]^+$, а один $(\text{L}^5)^-$ замещается хлорид-ионом с образованием $[\text{Ni}(\text{phen})_2\text{Cl}]^+$, при этом форма $[\text{Ni}(\text{phen})_2\text{L}^5]^+$ сохраняется в растворе.

Таким образом, согласно данным масс-спектрометрии, комплексы диссоциируют в этаноле и фосфатно-солевом буфере, при этом в растворе присутствуют разнолигандные фрагменты комплексов, составляющие исходные соединения. К сожалению, невозможно утверждать, что обнаруженные формы действительно присутствуют в растворах комплексов, поскольку существует вероятность образования данных форм при ионизации в процессе регистрации масс-спектров.

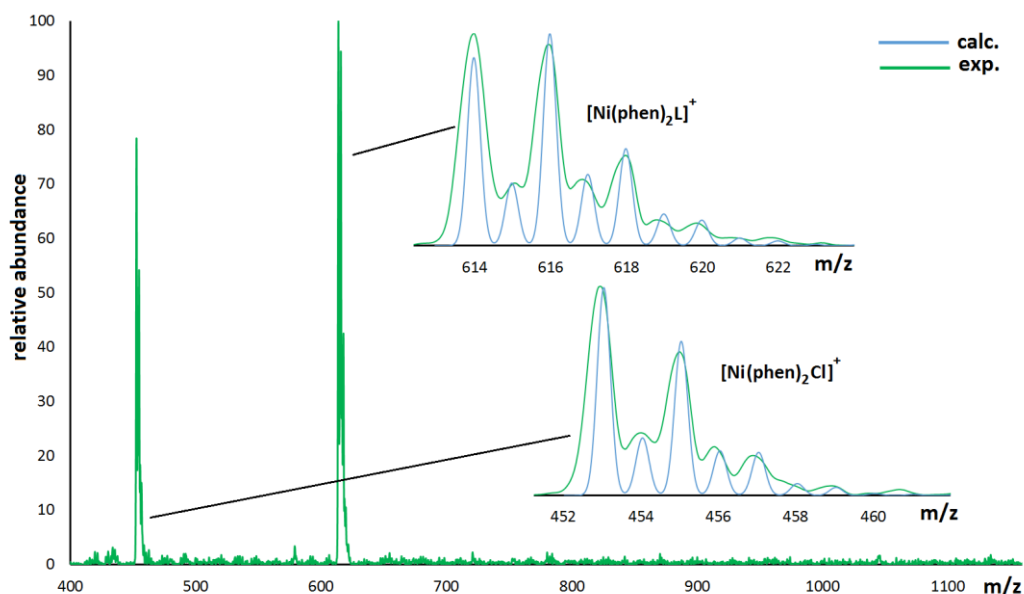
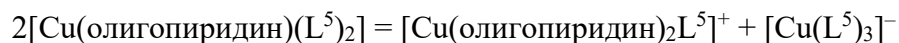


Рис. 58. Фрагмент масс-спектра положительных ионов комплекса $[\text{Ni}(\text{phen})(\text{L}^5)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOH}$ в фосфатно-солевом буфере

Для комплексов $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{L}^5)_2]$ (**23**) и $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$ (**24**) измерена удельная электропроводность в водном растворе. При расчете молярной электропроводности получены значения 127 и 148 $\text{См} \cdot \text{см}^2/\text{моль}$, что для водных растворов соответствует A^+B^- типу диссоциации на ионы либо находится на границе между A^+B^- и $\text{A}_2\text{B}/\text{AB}_2$ типами диссоциации [177]. Можно предположить, что диссоциация происходит согласно следующему уравнению:



Для дальнейшего изучения поведения комплексов в растворе были записаны спектры ЭПР замороженных при 77К этанольных растворов комплексов **22-25**. Спектры ЭПР комплексов, показанные на рис. ПЗ7-П40, имеют аксиальную симметрию и описываются спин-гамильтонианом $\hat{H} = \beta g_{\perp} (H_x \hat{S}_x + H_y \hat{S}_y) + \beta g_{\parallel} H_z \hat{S}_z + A_{\parallel} S_z I_z + \sum A_{\perp} (\hat{I}_x \hat{S}_x + \hat{I}_y \hat{S}_y)$ с параметрами, приведенными в табл. 17. В спектрах наблюдается сверхтонкая структура от одного иона меди и четырех эквивалентных атомов азота. Наблюдаемое сверхтонкое расщепление свидетельствует о том, что в окружении ионов меди присутствуют четыре атома азота с одинаковой спиновой плотностью. Учитывая все вышепредставленные данные, в растворе этанола может находиться катионный комплекс $[\text{Cu}(\text{олигопиридин})_2\text{L}^5]^+$. Таким образом, данные ЭПР-спектроскопии согласуются с данными масс спектрометрии и кондуктометрическими исследованиями.

Таблица 17. Параметры спектров ЭПР в X-диапазоне частот для замороженных при 77К этанольных растворов комплексов **22-25**

| | 22 | 23 | 24 | 25 |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| S | ½ | ½ | ½ | ½ |
| g_{\perp} | 2.290 | 2.288 | 2.300 | 2.289 |
| g_{\parallel} | 2.064 | 2.064 | 2.065 | 2.065 |
| $A_{\parallel}(\text{Cu})$, МГц | 490 | 504 | 476 | 498 |
| $A_{\perp}(\text{N})$, МГц | 36.4 | 40.6 | 36.4 | 35.6 |
| $n(A_{\perp}(\text{N}))$ | 4 | 4 | 4 | 4 |

3.3. Исследование цитотоксических и цитостатических свойств *in vitro*

Оценка влияния солей металлов, лигандов и комплексов на жизнеспособность раковых клеток проводилась на приборе IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, UK) методом двойного окрашивания флуоресцентными красителями Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich) и пропидий йодидом (Invitrogen). В исследовании использованы следующие клеточные линии: Hep-2 (карцинома гортани), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), HepG2 (гепатокарцинома) и HEK293-A (клетки из почек эмбрионов человека). Цитотоксические свойства изучались через 48 часов инкубации клеток с препаратами. Экспериментальную зависимость процента живых клеток от концентрации препарата аппроксимировали нелинейной функцией, полумаксимальное ингибирование (IC_{50}) рассчитывали, как концентрацию вещества, при которой гибель клеток составляет 50%. Значения параметра IC_{50} представлены в таблицах 18-20, ПЗ. Чтобы упростить сравнение цитотоксических свойств комплексов меди, при расчете концентрации биядерных соединений использована молярная масса моноядерного звена, т.е. полученные значения IC_{50}

относятся к токсичности фрагмента $[\text{Cu}(\text{олигопиридин})\text{L}_2]$. В качестве веществ сравнения использованы цисплатин, карбоплатин и комплекс из серии Casiopeinas – $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{лейцинат})]\text{NO}_3$.

В результате исследования показано, что ацетаты меди(II), кобальта(II), марганца(II) и никеля(II), а также производные тетразола и изотиазола в диапазоне концентраций 1-50 мкМ не обладают цитотоксическими свойствами. Однако для bipy выявлена выраженная цитостатическая активность (уменьшение скорости деления клеток и как следствие уменьшение общего количества клеток по сравнению с контролем) в отношении клеток Hep2, при этом dmbipy проявил как цитостатическую активность в отношении клеток Hep2 и HepG2, так и цитотоксическую активность в отношении MCF-7 ($\text{IC}_{50} = 40,9 \pm 5,7$ мкМ). 1,10-фенантролин и его производные проявляют в целом более высокую цитостатическую и цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток, чем лиганды на основе 2,2'-бипиридина. Так, для phendione значения IC_{50} находятся в диапазоне 0,7-3,3 мкМ. Таким образом, возрастание токсических свойств происходит в следующем порядке: bipy < dmbipy < phen < dmphen ~ phendione (табл. ПЗ).

Для всех разнолигандных комплексов меди(II) с олигопиридинами и лигандами $\text{HL}^1\text{-HL}^5$ кроме комплекса **22** в диапазоне концентраций 0,1-50 мкМ выявлена дозозависимая цитотоксическая активность по отношению к использованным в исследовании раковым клеточным линиям. Возрастание цитотоксических свойств комплексов происходит в том же порядке, что и в ряду лигандов-олигопиридинов: bipy < dmbipy < phen < dmphen ~ phendione. При этом цитотоксичность комплексов выше, чем цитотоксичность соответствующих свободных олигопиридинов за исключением соединений на основе phendione (табл. ПЗ). Поскольку соли меди и лиганды $\text{HL}^1\text{-HL}^5$ не проявляют активность в диапазоне концентраций 1-50 мкМ, а олигопиридины менее токсичны, чем соответствующие комплексы, полученные результаты можно объяснить совместным действием ионов меди и олигопиридинов. К соединениям с максимальной токсичностью относятся $[\text{Cu}_2(\text{dmphen})_2(\text{L}^1)_4]$ (**4**), $[\text{Cu}(\text{phendione})(\text{L}^1)_2]$ (**5**), $[\text{Cu}_2(\text{dmphen})_2(\text{L}^2)_4]$ (**11**), $[\text{Cu}_2(\text{phendione})_2(\text{L}^2)_4] \cdot 4\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**12**), $[\text{Cu}(\text{dmphen})\text{L}^3_2]$ (**16**), $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^4)_4]$ (**19**), $[\text{Cu}_2(\text{dmphen})_2(\text{L}^4)_4]$ (**20**), $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{L}^5)_2]$ (**25**), $[\text{Cu}(\text{phendione})(\text{L}^5)_2] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (**26**). Значения параметра IC_{50} для данных комплексов находятся в диапазоне 0,70-4,4 мкМ, что говорит о гораздо большей токсичности полученных соединений в сравнении с цисплатином ($\text{IC}_{50} = 9,2 \pm 0,5$ мкМ (Hep2), $33,7 \pm 1,8$ мкМ (MCF-7), $33,0 \pm 5,4$ (HepG2)) и карбоплатином ($\text{IC}_{50} = 16,8 \pm 0,2$ мкМ (Hep2), $38,9 \pm 2,0$ мкМ (MCF-7), $32,2 \pm 2,1$ (HepG2)).

Таблица 18. Значения IC_{50} для разнолигандных комплексов с тетразолами и олигопиридинами (клеточные линии Hep-2, MCF-7 и HepG2, время инкубации 48 часов)

| Соединение | IC_{50} , мкМ | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Клетки Hep2 | Клетки MCF-7 | Клетки HepG2 |
| $[Cu_2(bipy)_2(L^1)_4]$ (1) | > 50 | $13,6 \pm 0,7$ | $43,4 \pm 0,8$ |
| $[Cu_2(dmbipy)_2(L^1)_4]$ (2) | $23,0 \pm 2,8$ | $18,1 \pm 0,3$ | $13,1 \pm 0,1$ |
| $[Cu_2(phen)_2(L^1)_4]$ (3) | $5,3 \pm 0,3$ | $11,7 \pm 3,1$ | $5,0 \pm 0,2$ |
| $[Cu_2(dmphen)_2(L^1)_4]$ (4) | $0,98 \pm 0,01$ | $1,11 \pm 0,01$ | $0,76 \pm 0,02$ |
| $[Cu(phen)(L^1)_2]$ (5) | $1,7 \pm 0,6$ | $0,89 \pm 0,04$ | $0,70 \pm 0,04$ |
| $[Co_3(phen)_2(L^1)_6]$ (6) | > 50 | > 50 | > 50 |
| $[Mn_3(phen)_2(L^1)_4(OAc)_2]$ (7) | > 50 | > 50 | $34,8 \pm 1,8$ |
| $[Cu_2(bipy)_2(L^2)_4] \cdot C_2H_5OH$ (8) | > 50 | – | $35,0 \pm 0,7$ |
| $[Cu_2(dmbipy)_2(L^2)_4]$ (9) | $12,4 \pm 0,4$ | – | $6,6 \pm 0,2$ |
| $[Cu_2(phen)_2(L^2)_4] \cdot H_2O$ (10) | $4,8 \pm 0,4$ | $9,1 \pm 1,4$ | $3,6 \pm 0,3$ |
| $[Cu_2(dmphen)_2(L^2)_4]$ (11) | $1,5 \pm 0,1$ | – | $1,8 \pm 0,3$ |
| $[Cu_2(phen)(L^2)_4] \cdot 4C_2H_5OH \cdot 2H_2O$ (12) | $1,0 \pm 0,1$ | – | $0,92 \pm 0,04$ |
| $[Cu_2(bipy)_2(L^3)_4]$ (13) | > 50 | $33,1 \pm 4,1$ | > 50 |
| $[Cu_2(dmbipy)_2(L^3)_4] \cdot H_2O$ (14 · H_2O) | $30,1 \pm 1,6$ | $16,4 \pm 1,0$ | $11,6 \pm 0,2$ |
| $[Cu(phen)(L^3)_2]$ (15) | $5,0 \pm 0,5$ | $5,8 \pm 0,7$ | $3,0 \pm 0,2$ |
| $[Cu(dmphen)(L^3)_2]$ (16) | $2,8 \pm 0,5$ | < 2 | $3,5 \pm 0,6$ |

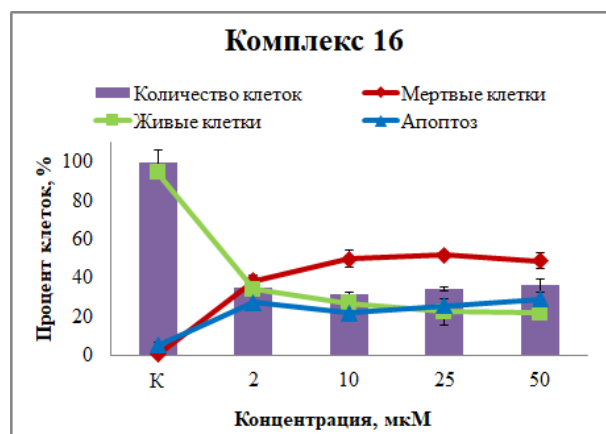
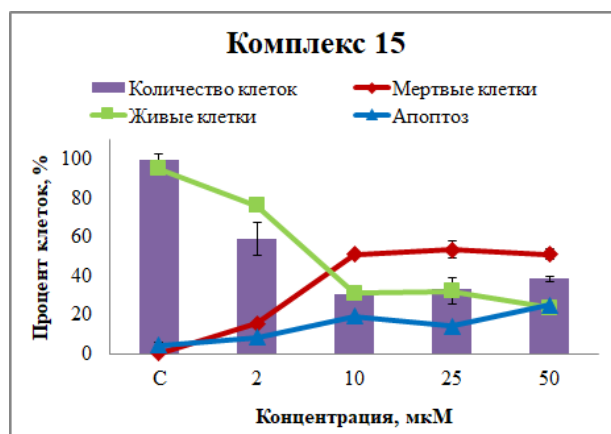


Рис. 59. Цитотоксический эффект комплексов **15** и **16** на клеточной линии MCF-7

Таблица 19. Значения IC_{50} для референсных соединений и комплексов меди(II) с 5-метилтетразолом и олигопиридинами (клеточные линии Hep-2, HepG2 и HEK293A, время инкубации 48 часов)

| Соединение | IC_{50} , мкМ | | | Индекс селект. |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
| | Клетки Hep2 | Клетки HepG2 | Клетки HEK293A | |
| $[Cu_2(bipy)_2(L^4)_4]$ (17) | $48,7 \pm 0,5$ | $15,4 \pm 0,3$ | $34,3 \pm 1,5$ | 2,2 (HepG2) 0,7 (Hep2) |
| $[Cu(dmbipy)(L^4)_2]$ (18) | $18,2 \pm 0,1$ | $7,6 \pm 0,1$ | $9,7 \pm 0,2$ | 1,3 (HepG2) 0,5 (Hep2) |
| $\{[Cu(phen)(L^4)_2 \cdot H_2O]\}_n$ (19a) | $3,6 \pm 0,2$ | – | – | – |
| $[Cu_2(phen)_2(L^4)_4]$ (19) | $4,4 \pm 0,3$ | $2,7 \pm 0,3$ | $1,66 \pm 0,04$ | 0,6 (HepG2) 0,4 (Hep2) |
| $[Cu_2(dmphen)_2(L^4)_4]$ (20) | $2,4 \pm 0,3$ | $0,85 \pm 0,06$ | $0,74 \pm 0,01$ | 0,9 (HepG2) 0,3 (Hep2) |
| $[Cu(dmphen)(лейцинат)]NO_3$ | $0,67 \pm 0,04$ | $1,2 \pm 0,1$ | $0,86 \pm 0,04$ | 0,7 (HepG2) 1,3 (Hep2) |
| Цисплатин | $9,2 \pm 0,5$ | $33,0 \pm 5,4$ | $5,9 \pm 0,6$ | 0,2 (HepG2) 0,6 (Hep2) |

Таблица 20. Значения IC_{50} для комплексов с 4,5-дихлоризоотиазол-3-карбоновой кислотой и олигопиридинами (клеточные линии Hep-2, MCF-7 и HepG2, время инкубации 48 часов)

| Соединение | IC_{50} , мкМ | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Клетки Hep2 | Клетки MCF-7 | Клетки HEK293A |
| $[Cu(L^5)_2(H_2O)]$ (21) | >50 | >50 | – |
| $[Cu_2(bipy)_2(L^5)_4]$ (22) | >50 | >50 | – |
| $[Cu(dmbipy)(L^5)_2]$ (23) | $19,8 \pm 0,7$ | $15,1 \pm 1,9$ | $6,9 \pm 1,1$ |
| $[Cu(phen)(H_2O)(L^5)_2]$ (24) | $3,1 \pm 0,1$ | $4,2 \pm 0,2$ | $3,4 \pm 0,3$ |
| $[Cu(dmphen)(L^5)_2]$ (25) | $0,97 \pm 0,03$ | $1,8 \pm 0,3$ | $0,83 \pm 0,01$ |
| $[Cu(phendione)(L^5)_2] \cdot C_2H_5OH$ (26) | – | $0,96 \pm 0,13$ | – |
| $[Co(H_2O)_2(L^5)_2]$ (27) $[Ni(H_2O)_2(L^5)_2]$ (28) $[Co(phen)(L^5)_2]$ (29) $[Ni(phen)(L^5)_2] \cdot 2H_2O \cdot EtOH$ (30) $[Ni(phen)_2(H_2O)(L^5)]L^5 \cdot 2H_2O$ (31) | >50 | – | – |

Наибольшей чувствительностью к действию большинства разнолигандных комплексов с HL^1 - HL^4 обладает клеточная линия гепатокарциномы HepG2. Для остальных комплексов специфичность по отношению к определенной линии клеток не выявлена. Однако наблюдалось нетипичное поведение клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7 при действии комплексов с 5-бензилтетразолом **13-16**: в отличие от комплексов с другими производными тетразола/изотиазола полной гибели клеток не происходит даже при максимальной концентрации комплексов, около 20-30% клеток остаются живыми в широком диапазоне концентраций (рис. 59).

Свойства ряда комплексов с HL^4 и HL^5 были изучены на нераковой линии клеток HEK293-A. Для комплексов **17-20** рассчитан индекс селективности – отношение параметра IC_{50} для нераковой линии к значению IC_{50} для раковых клеточных линий. Несмотря на высокие токсические свойства комплексов **19-20**, индекс селективности для них оказывается меньше 1, что свидетельствует о большей токсичности соединений по отношению к «здоровым» клеткам. В тоже время соединения на основе $bpur$ и $dm\text{bpur}$, будучи в целом менее токсичными по сравнению с **19**, **20**, имеют индекс селективности равный 2,2 и 1,3, соответственно (клетки HepG2). Для комплексов **23-25** индекс селективности меньше 1.

Полученные данные в целом согласуются с известными из литературы закономерностями об изменении токсических свойств в ряду комплексов серии Casiopeinas (табл. ПЗ) [71,72]. Так, комплексы на основе 1,10-фенантролина более активны, чем аналогичные комплексы на основе 2,2'-бипиридина, благодаря наличию центрального конденсированного ароматического кольца, которое вероятно усиливает π -стэкинг комплексов с ДНК [178]. Кроме того, наличие в олигопиридинах метильных заместителей и карбонильных групп также увеличивает токсические свойства комплексов.

Поскольку время инкубации и методика проведения исследования цитотоксических свойств Casiopeinas отличаются от используемых в данной работе, целесообразным было синтезировать один из комплексов серии Casiopeinas и изучить его токсические свойства в тех же условиях, что и полученные комплексы (инкубирование в течение 48 часов, двойное окрашивание Hoechst 33342 и пропидий йодидом). В связи с этим по методике, опубликованной в патенте на комплексы Casiopeinas [19], синтезирован комплекс $[Cu(dmphen)(лейцинат)]NO_3$. На рисунке 60 представлена диаграмма со значениями параметров IC_{50} для $[Cu(dmphen)(лейцинат)]NO_3$ (Casiopeinas) и полученных нами комплексов меди(II) с $dmphen$ и производными тетразола/изотиазола. Активность соединений на всех клеточных линиях близка, параметры IC_{50} находятся в диапазоне концентраций 0,67-2,8 мкМ. При этом наименее токсичным оказался комплекс **16** на основе 5-бензилтетразола.

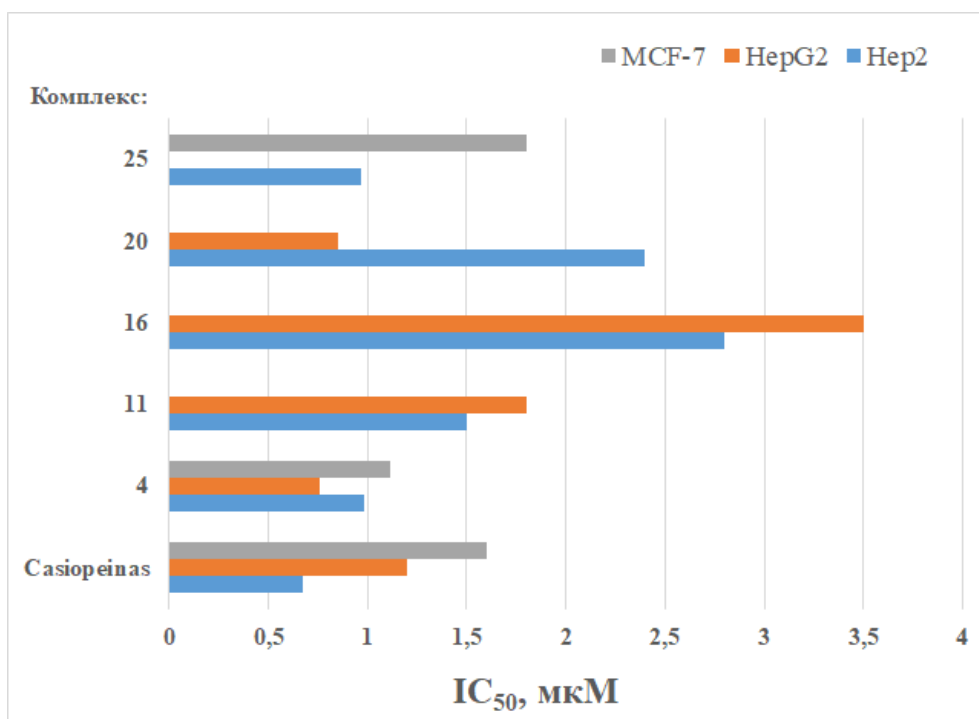


Рис. 60. Диаграмма со значениями параметров IC_{50} для $[Cu(dmphen)(лейцинат)]NO_3$ (Casiopeinas) и комплексов меди(II) с dmphen и производными тетразола/изотиазола

Проведен сравнительный анализ цитотоксических свойств комплексов меди(II) с dm ν py и производными тетразола/изотиазола (рис. 61). Показано, что на клеточной линии HepG2 активность комплексов уменьшается в ряду $9 > 18 > 14 > 2 > 23 >$ цисплатин или, в зависимости от лиганда, 5-(4-хлорофенил)-1H-тетразол $>$ 5-метил-1H-тетразол $>$ 5-бензил-1H-тетразол $>$ 5-фенил-1H-тетразол $>$ 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновая кислота. При этом на линии карциномы гортани Hep2 прослеживается иная закономерность: цисплатин $>$ $9 > 18 > 23 > 2 > 14$. Таким образом, комплексы с 5-(4-хлорофенил)-1H-тетразолом и 5-метил-1H-тетразолом оказались наиболее токсичными среди данной серии комплексов. При переходе к комплексам с другими олигопиридинами строгой закономерности изменения свойств в зависимости от производного тетразола/изотиазола на разных клеточных линиях не наблюдается.

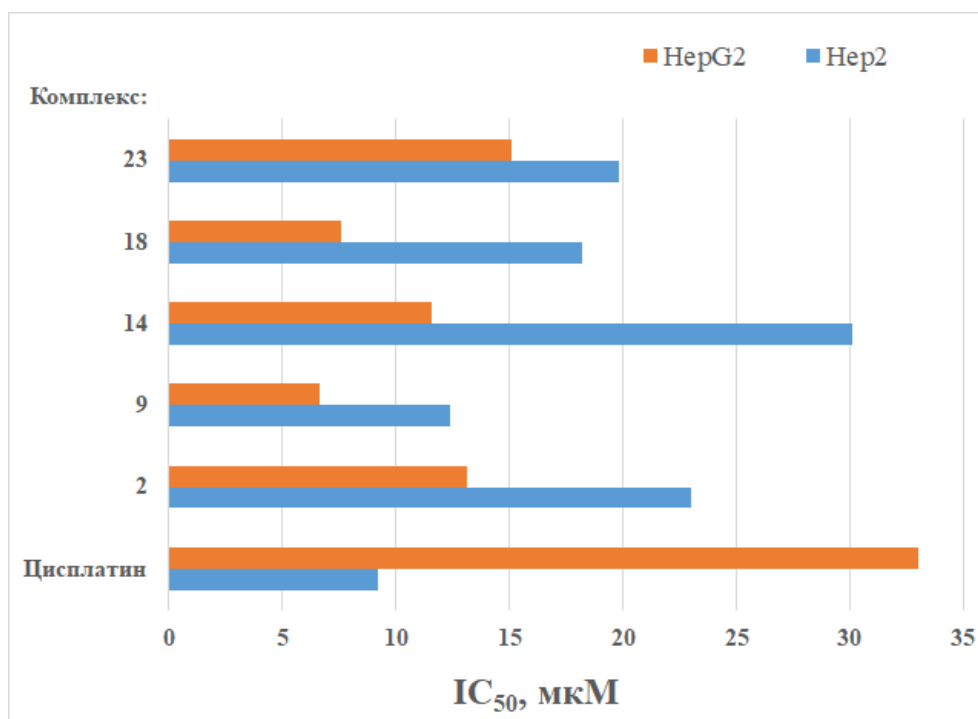


Рис. 61. Диаграмма со значениями параметра IC_{50} для цисплатина и комплексов меди(II) с *dmbr* и производными тетразола/изотиазола

Таким образом, цитотоксичность комплексов меди(II) в условиях *in vitro* в основном зависит от строения олигопиридиновых лигандов, второй лиганд (аминокислоты, производные тетразола, изотиазола) влияет на значения IC_{50} незначительно. Тем не менее роль этих лигандов нельзя преуменьшать ввиду того, что они могут влиять на стабильность комплексов, их гидрофобность и ряд других свойств, которые чрезвычайно важны в условиях *in vivo*, поскольку эти факторы ответственны за доставку соединения к мишени [72].

Среди синтезированных разнолигандных комплексов эссенциальных металлов (Cu, Co, Mn, Ni) с *phen* и *HL*¹, *HL*⁵ значительной цитотоксичностью обладают только комплексы меди(II) (табл. 18, 20). Для комплексов **6**, **7** и **29** выявлен цитостатический эффект, который продемонстрирован на примере комплекса **7** в нетоксичном диапазоне концентраций 0-25 мкМ на клеточной линии гепатокарциномы HepG2 ($IC_{50} = 34,8 \pm 1,8$ мкМ). На рис. 62 можно увидеть, как под воздействием комплекса **7** уменьшается количество клеток по сравнению с контролем через 24, 48 и 72 часа. Комплексы меди(II) также вызывают цитостатический эффект (рис. 62, слева). Полученные данные свидетельствуют о том, что координация олигопиридинов и производных тетразола/изотиазола к таким эссенциальным металлам как кобальт, никель, марганец приводит к образованию соединений с меньшими токсическими свойствами по сравнению с комплексами меди(II). Можно предположить, что именно фрагмент

медь(II)-олигопиридин является основополагающим фактором для возникновения токсичности по отношению к опухолевым клеточным линиям.

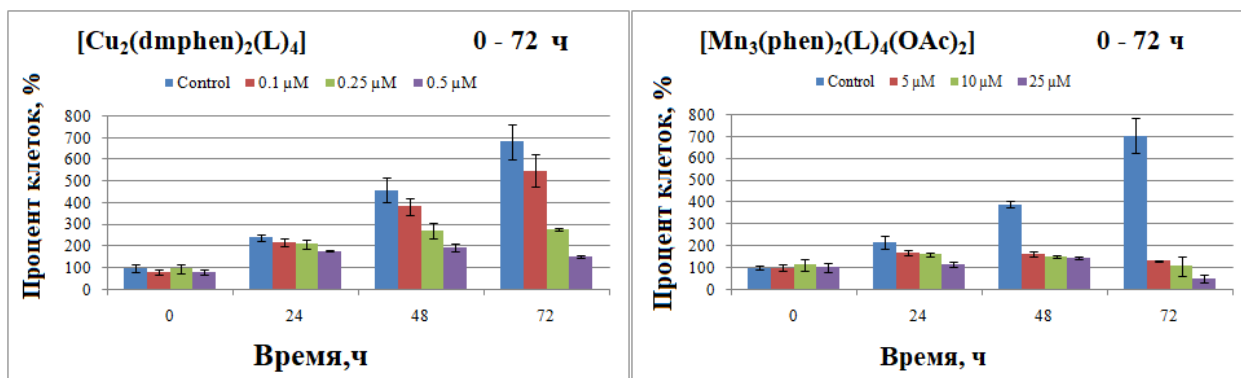


Рис. 62. Цитостатический эффект комплексов 4 и 7 по отношению к клеткам NерG2

3.4. Исследование возможности связывания комплексов с ДНК

Определение потенциальных мишеней для новых классов противоопухолевых препаратов имеет большое значение, поскольку знание механизма действия дает представление о механизмах развития резистентности и общей токсичности. Общеизвестно, что основной мишенью цисплатина и его аналогов является ДНК. Однако гибели клеток может способствовать не только платинирование ДНК, но и воздействие на другие клеточные компоненты – митохондрии, тубулин, РНК и другие. Механизмы, лежащие в основе противораковых свойств большинства комплексов с олигопиридинами, в целом остаются неизвестными или, по крайней мере, не до конца изученными. В настоящее время большое количество исследований сосредоточено на изучении способности этих комплексов взаимодействовать с ДНК, при этом признается возможность существования нескольких мишеней. В частности, показано, что комплекс Cas Pgly вызывает повреждение митохондриальной ДНК, что приводит к дисбалансу экспрессии апопротеинов митохондриальной дыхательной цепи, что также может способствовать увеличению генерации АФК. Поскольку синтезированные нами соединения также, как и Casioreinas, содержат фрагмент медь-олигопиридин, было принято решение исследовать их способность взаимодействовать с ДНК.

Способность комплексов связываться с ДНК оценивалась с помощью спектрофотометрии путем титрования растворов комплексов постоянной концентрации 15 мкМ буферным раствором ДНК. Исследования проведены для следующих комплексов меди(II), кобальта(II) и никеля(II) 19а, 24, 25, 29 и 30. В спектрах всех комплексов наблюдались существенные изменения поглощения, что подтверждает наличие взаимодействия между полученными соединениями и ДНК. На рис. 63 проиллюстрированы изменения, происходящие в спектре поглощения

комплекса **24** при добавлении ДНК: при 272 нм наблюдается гипохромный эффект (17%) и гипсохромный сдвиг на 5 нм, а при 226 нм – гиперхромизм.

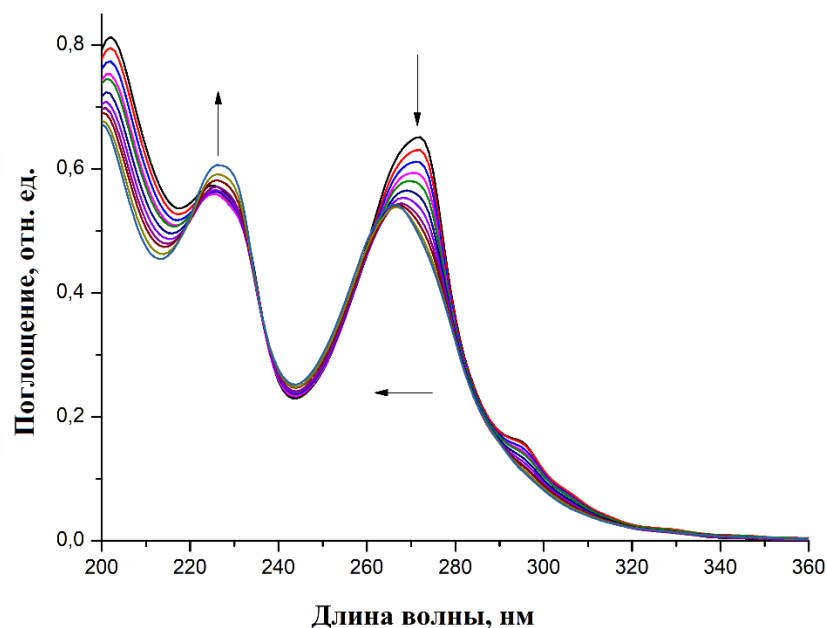


Рис. 63. Спектр поглощения комплекса **24** ($C = 15 \text{ мкМ}$) в УФ-области в отсутствие ДНК (черная линия) и в присутствии увеличивающегося количества ДНК ($C = 0\text{-}30 \text{ мкМ}$)

Таким образом, токсичность синтезированных комплексов эссенциальных металлов существенно отличается, однако все исследованные соединения способны взаимодействовать с ДНК, что позволяет предположить, что ДНК может являться потенциальной, но не единственной мишенью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках первой части данной работы синтезированы и охарактеризованы новые разнолигандные комплексы ряда эссенциальных металлов на основе 2,2'-бипиридина, 1,10-фенантролина и производных тетразола: 5-фенил-, 5-(4-хлорофенил)-, 5-бензил- и 5-метил-1Н-тетразола, а также 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты. Показано, что для комплексов меди(II) с олигопиридинами и производными тетразола, содержащими в пятом положении гетероцикла ароматические заместители, характерно образование биядерных комплексов с общей формулой $[\text{Cu}_2(\text{олигопиридин})_2(\text{тетразолат-ион})_4]$. При использовании лигандов с менее объемными заместителями (5-метилтетразол, 5-цианотетразол), а также незамещенного тетразола, возможно образование как биядерных, так и полимерных структур с тем же составом. Показано, что при синтезе комплексов марганца(II) и кобальта(II) с 1,10-фенантролином и 5-фенилтетразолом образуются трехъядерные соединения. При переходе от тетразолов к изотиазолам при синтезе разнолигандных комплексов меди(II), кобальта(II) и никеля(II) показано преимущественное образование моноядерных соединений.

В ходе выполнения второй части работы проведен скрупулезный анализ поведения комплексов в растворах в различных средах: в воде, этаноле и ДМСО. Показано, что в процессе растворения комплексов происходит ионизация и координация молекул растворителя к центральному атому металла. Для комплексов с HL^5 с помощью масс-спектрометрии и ЭПР-спектроскопии замороженных этанольных растворов установлено, что при диссоциации могут образовываться катионы $[\text{Cu}(\text{олигопиридин})_2\text{L}^5]^+$ и $[\text{Cu}(\text{L}^5)_3]^-$.

В заключительной части работы исследовано воздействие синтезированных соединений, а также исходных лигандов и солей металлов на опухолевые клеточные линии человека. Показано наличие выраженных цитотоксических свойств у разнолигандных комплексов меди(II), при этом увеличение активности происходит в том же порядке, что и в ряду лигандов-олигопиридинов: $\text{bipy} < \text{dmbipy} < \text{phen} < \text{dmphen} \sim \text{phendione}$. Несмотря на высокие показатели цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам HepG2 у комплексов меди(II) с HL^4 и phen/dmphen, индекс селективности по отношению к нераковым клеткам HEK293-A для них оказывается меньше 1. В тоже время соединения на основе HL^4 и bipy/dmbipy, будучи в целом менее токсичными против клеток HepG2 по сравнению с вышеупомянутыми комплексами, имеют индексы селективности равные 2,2 и 1,3, соответственно, что может свидетельствовать о меньшей общей токсичности комплексов и некоторой селективности по отношению к гепатокарциноме. Кроме того, установлено, что именно фрагмент медь(II)-олигопиридин является основополагающим фактором для возникновения токсичности по отношению к опухолевым клеточным линиям. Наличие второго лиганда – производного тетразола или изотиазола – влияет в большей степени

на стабильность и растворимость получаемых соединений, следовательно, на биодоступность потенциального препарата.

Результаты данной работы вносят важный вклад в фундаментальные знания в области координационной химии. Установленные закономерности изменения цитотоксических свойств комплексов в зависимости от природы металла, строения лиганда и структуры самого комплекса могут быть впоследствии использованы для направленного получения новых соединений с заданными функциональными свойствами и цитотоксичных / цитостатичных препаратов на их основе для биомедицинского применения.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Синтезированы и детально охарактеризованы 29 новых координационных соединения меди(II), марганца(II), кобальта(II) и никеля(II) с олигопиридинами и производными тетразола, изотиазола. Впервые получены разнолигандные комплексы 3d-металлов, содержащие олигопиридины и производные изотиазола. Все полученные соединения стабильны на воздухе, а комплексы с 5-метилтетразолом и 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновой кислотой растворимы в воде.

2. Показано, что для комплексов меди(II) с олигопиридинами и производными тетразола, содержащими в пятом положении гетероцикла ароматические заместители (фенил, 4-хлорфенил, бензил), характерно образование биядерных комплексов. При этом комплексы марганца(II) и кобальта(II) с 5-фенилтетразолом имеют трехъядерное строение. При использовании лиганда с менее объемным заместителем – 5-метилтетразола – возможно образование как биядерных, так и полимерных структур. Установлено, что производные тетразола в биядерных комплексах могут координироваться по бидентатно-мостиковому типу атомами N1, N2 или N2, N3, а также монодентатно атомами N1 или N2 гетероцикла. Это может приводить к существованию нескольких изомеров комплексов, что проиллюстрировано на примере соединений с 5-метилтетразолом.

3. Установлено, что олигопиридины и 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновая кислота (HL^5) присоединяются к меди(II), кобальту(II) и никелю(II) с образованием преимущественно моноядерных соединений. При этом координация HL^5 всегда осуществляется за счет атомов кислорода карбоксильной группы, а в ряде случаев также за счет атома азота изотиазола, который, по-видимому, обладает более низкой координирующей способностью из-за наличия акцепторных заместителей – атомов хлора.

4. На примере разнолигандных комплексов меди(II) с олигопиридинами и 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновой кислотой методами масс-спектрометрии, оптической спектроскопии, кондуктометрии и ЭПР-спектроскопии замороженных растворов показано, что при растворении комплексов происходит перераспределение лигандов с образованием катионных и анионных комплексов. При этом образовавшиеся комплексные ионы стабильны в течение 48 часов как в водных, так и неводных растворах.

5. Методом двойного окрашивания клеток флуоресцентными красителями изучена цитотоксичность ацетатов металлов, лигандов и полученных комплексов на клеточных линиях карциномы гортани Hep2, аденокарциномы молочной железы MCF-7, гепатокарциномы HepG2 и клетках из почек эмбрионов человека HEK293-A. Для большинства разнолигандных комплексов меди(II) с олигопиридинами и лигандами HL^1 - HL^5 в диапазоне концентраций

0,1-50 мкМ выявлена выраженная дозозависимая цитотоксическая активность. Значения параметра IC_{50} для наиболее токсичных комплексов находятся в диапазоне 0,70-4,4 мкМ, что говорит о гораздо большей активности полученных соединений в сравнении с цисплатином и карбоплатином. Возрастание цитотоксических свойств комплексов происходит в том же порядке, что и в ряду лигандов-олигопиридинов: $bipy < dmbipy < phen < dmphen \sim phendione$. При этом цитотоксичность комплексов выше, чем цитотоксичность соответствующих свободных олигопиридинов.

6. Установлено, что именно фрагмент медь(II)-олигопиридин является основополагающим фактором для возникновения токсичности по отношению к опухолевым клеточным линиям. Наличие второго лиганда – производного тетразола или изотиазола – не оказывает значительного эффекта на цитотоксические свойства комплексов, однако влияет на стабильность и растворимость получаемых соединений, что принципиально в условиях *in vivo*, поскольку эти факторы ответственны за доставку соединения к мишени. Показано, что координация олигопиридинов и производных тетразола/изотиазола к таким эссенциальным металлам как кобальт, никель и марганец приводит к образованию соединений с гораздо меньшими токсическими свойствами по сравнению с комплексами меди.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю к.х.н. Лидер Елизавете Викторовне за помощь в постановке задач исследования, обсуждении полученных результатов и, прежде всего, за чуткое научное руководство и поощрение свободы творчества.

Автор благодарен сотрудникам ИНХ СО РАН за помощь в проведении экспериментов по характеристике и исследованию свойств полученных соединений: к.х.н. А.П. Зубаревой и Н.Н. Комардиной за проведение элементного CHN анализа, к.х.н. Т.С. Сухих и к.х.н. Д.Г. Самсоненко за проведение рентгеноструктурного анализа, к.ф.-м.н. Д.Г. Шевеню за проведение масс-спектрометрических исследований, к.х.н. А.С. Березину за проведение исследований методом ЭПР. Автор признателен Центру коллективного пользования «Протеомный анализ» НИИМББ ФИЦ ФТМ, а также Л.С. Ключовой за неоценимую помощь в проведении исследований цитотоксической активности полученных соединений и интерпретации результатов.

Автор благодарит коллектив лаборатории металл-органических координационных полимеров и всех соавторов, прежде всего, Ксению Сергеевну Смирнову, Екатерину Андреевну Ермакову и Елизавету Андреевну Иванову за помощь в повседневной работе и обсуждении результатов, за поддержку на всех этапах выполнения работы и оптимизм.

Автор искренне благодарен своему мужу Голубеву Ивану Сергеевичу за вдохновение, заботу и проявленное терпение. Особую благодарность Автор выражает маме Ереминой Елене Васильевне и папе Еремину Андрею Витальевичу за достойное воспитание и всестороннюю поддержку, сестре Ереминой Кристине Андреевне за увлекательные дискуссии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Franz K.J., Metzler-Nolte N. Introduction: Metals in Medicine // *Chem. Rev.* 2019. Vol. 119, № 2. P. 727–729.
2. Sodhi R.K., Paul S. Metal Complexes in Medicine: An Overview and Update from Drug Design Perspective // *Cancer Ther. Oncol. Int. J.* 2019. Vol. 14, № 1. P. 1–8.
3. Ndagi U., Mhlongo N., Soliman M.E. Metal complexes in cancer therapy –an update from drug design perspective // *Drug Des. Devel. Ther.* 2017. Vol. 11. P. 599–616.
4. Gasser G. Metal complexes and medicine: A successful combination // *Chimia (Aarau)*. 2015. Vol. 69, № 7–8. P. 442–446.
5. Boros E., Dyson P.J., Gasser G. Classification of Metal-Based Drugs according to Their Mechanisms of Action // *Chem.* 2020. Vol. 6, № 1. P. 41–60.
6. Siegel R.L. et al. Cancer statistics, 2022 // *CA. Cancer J. Clin.* 2022. Vol. 72, № 1. P. 7–33.
7. Miller K.D. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 // *CA. Cancer J. Clin.* 2019. Vol. 69, № 5. P. 363–385.
8. Dilruba S., Kalayda G. V. Platinum-based drugs: past, present and future // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2016. Vol. 77, № 6. P. 1103–1124.
9. Oun R., Moussa Y.E., Wheate N.J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists // *Dalt. Trans.* 2018. Vol. 47, № 19. P. 6645–6653.
10. Santini C. et al. Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents // *Chem. Rev.* 2013. Vol. 114, № 1. P. 815–862.
11. Masuri S. et al. Copper(II) Phenanthroline-Based Complexes as Potential AntiCancer Drugs: A Walkthrough on the Mechanisms of Action // *Molecules*. 2021. Vol. 27, № 1. P. 49.
12. Hussain A. et al. Copper(II) complexes as potential anticancer and Nonsteroidal anti-inflammatory agents: In vitro and in vivo studies // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, № 1. P. 1–17.
13. Tabrizi L., Dao D.Q., Vu T.A. Experimental and theoretical evaluation on the antioxidant activity of a copper(II) complex based on lidocaine and ibuprofen amide-phenanthroline agents // *RSC Adv.* 2019. Vol. 9, № 6. P. 3320–3335.
14. Ashrafuzzaman M. et al. Bioactive Mixed Ligand Metal Complexes Of Cu(II), Ni(II), And Zn(II) Ions: Synthesis, Characterization, Antimicrobial And Antioxidant Properties // *J. Chil. Chem. Soc.* 2021. Vol. 66, № 3. P. 5295–5299.
15. McCarron P. et al. Unprecedented in vitro antitubercular activity of manganese(II) complexes containing 1,10-phenanthroline and dicarboxylate ligands: Increased activity, superior selectivity, and lower toxicity in comparison to their copper(II) analogs // *Front. Microbiol.* 2018. Vol. 9. P. 1432.
16. Mohan B., Choudhary M. Synthesis, crystal structure, computational study and anti-virus effect of mixed ligand copper (II) complex with ONS donor Schiff base and 1, 10-phenanthroline // *J. Mol. Struct.* 2021. Vol. 1246. P. 131246.
17. Kumar R.S., Arunachalam S. Synthesis, micellar properties, DNA binding and antimicrobial studies of some surfactant–cobalt(III) complexes // *Biophys. Chem.* 2008. Vol. 136, № 2–3. P. 136–144.
18. Sigman D.S. et al. Oxygen-dependent cleavage of DNA by the 1,10-phenanthroline.cuprous complex. Inhibition of Escherichia coli DNA polymerase I // *J. Biol. Chem.* 1979. Vol. 254, № 24. P. 12269–12272.

19. Ruiz Azuara L. Preparation of new mixed copper aminoacidate complexes from phenanthrolines and their alkyl derivatives to be used as anticancerigenic agents: pat. Re 35, 458 USA. USA, 1991. P. 10.
20. Ruiz-Azuara L. Copper aminoacidate diimine nitrate compounds and their methyl derivatives and a process for preparing them. 07/628, 628. 1996. P. 07/628,628.
21. Galindo-Murillo R. et al. Ancillary Ligand in Ternary CuII Complexes Guides Binding Selectivity toward Minor-Groove DNA // *J. Phys. Chem. B*. 2020. Vol. 124. P. 11648–11658.
22. Leal-García M. et al. Assessment of acute respiratory and cardiovascular toxicity of casiopeinas in anaesthetized dogs // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2007. Vol. 101, № 3. P. 151–158.
23. Crosby D.C. et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Hybrid Dicafeoyltartaric/Diketo Acid and Tetrazole-Substituted I-Chicoric Acid Analogue Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53, № 22. P. 8161–8175.
24. Ichikawa T. et al. Optically Active Antifungal Azoles. XII. Synthesis and Antifungal Activity of the Water-Soluble Prodrugs of 1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-Difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl)propyl]-3-[4-(1H-1-tetrazolyl)phenyl]-2-imidazolidinone // *Chem. Pharm. Bull.* 2001. Vol. 49, № 9. P. 1102–1109.
25. Anacona J.R., Alvarez P. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of cefazolin // *Transit. Met. Chem.* 2002. Vol. 27, № 8. P. 856–860.
26. Popova E.A., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A. Tetrazoles for biomedicine // *Russ. Chem. Rev.* 2019. Vol. 88, № 6. P. 644–676.
27. Popova E.A., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A. Advances in synthesis of tetrazoles coordinated to metal ions // *ARKIVOC*. 2011. Vol. 2012, № 1. P. 45–65.
28. Raap H., Micetich R.G. Penicillins and cephalosporins from isothiazolylacetic acids // *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 11, № 1. P. 70–73.
29. Kletskov A. V. et al. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes // *Synthesis (Germany)*. 2020. Vol. 52, № 2. P. 159–188.
30. Ji Ram V. et al. Five-Membered Heterocycles // *Chem. Heterocycles*. 2019. P. 149–478.
31. Dolai M. et al. Solvent-Dependent Oxime-Azide and Oxime-Nitrile Coupling: Crystallographic and Catalytic Studies // *Chempluschem*. 2014. Vol. 79, № 11. P. 1649–1656.
32. Shao Z.-H. et al. Bis(μ -5-phenyltetrazolate- $\kappa^2N^2:N^3$)bis[(2,2'-bipyridine- κ^2N,N')bis(5-phenyltetrazolate- κN^2)copper(II)] // *Acta Crystallogr. Sect. E*. 2004. Vol. 60, № 2. P. m225–m227.
33. Kumari J. et al. Efficient oxidation of benzene catalyzed by Cu(II) tetrazolato complexes under mild conditions // *Inorg. Chem. Commun.* 2019. Vol. 105. P. 217–220.
34. Saha M. et al. Copper(II) tetrazolato complexes: Role in oxidation catalysis and protein binding // *Polyhedron*. 2017. Vol. 132. P. 53–63.
35. Wang C. et al. 5-Ferrocenyl-1H-tetrazole-Derived Transition-Metal Complexes: Synthesis, Crystal Structures and Catalytic Effects on the Thermal Decomposition of the Main Components of Solid Propellants // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2015. Vol. 2015, № 6. P. 1012–1021.
36. Saha M. et al. Targeted water soluble copper-tetrazolate complexes: Interactions with biomolecules and catecholase like activities // *Dalt. Trans.* 2015. Vol. 44, № 46. P. 20154–20167.
37. Szafranowska B., Beck J. 5-Cyanotetrazolate as a Ligand and Linker in Copper(II) Complexes and Coordination Polymers // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2013. Vol. 2013, № 18. P. 3167–3177.

38. Zhang Y.J. et al. Bis[μ -5-(pyrazin-2-yl)tetrazol-1-ido]bis-[azido-(2,2'-bipyridine)copper(II)] // *Acta Crystallogr. Sect. E*. 2007. Vol. 63, № 10. P. m2630.
39. Song W.-C. et al. Two Dinuclear CuII-Tetrazolate Complexes: Syntheses, Structures, and Magnetic Properties // *Aust. J. Chem.* 2009. Vol. 62, № 8. P. 941.
40. Rodríguez-Diéguez A. et al. Synthesis, structure, magnetic properties and DFT calculations of novel bis-(5-tetrazolyl)amine copper(II) complexes // *Inorganica Chim. Acta*. 2012. Vol. 385. P. 73–80.
41. Wu A.-Q. et al. New Copper(II) and Nickel(II) Complexes with Bifunctional Tetrazolate-5-carboxylate Ligands: Syntheses, Crystal Structures, and Magnetic Properties // *Aust. J. Chem.* 2009. Vol. 62, № 12. P. 1622–1630.
42. Demidov V.N. et al. Reaction with DNA and pharmacologic activity of 1,10-phenanthroline and electron-rich 1,10-phenanthrocyanine complexes of d-elements // *Russ. J. Gen. Chem.* 2012. Vol. 82, № 3. P. 602–620.
43. Constable E.C., Housecroft C.E. The early years of 2,2'-bipyridine — A ligand in its own lifetime // *Molecules*. 2019. Vol. 24, № 21.
44. Bencini A., Lippolis V. 1,10-Phenanthroline: A versatile building block for the construction of ligands for various purposes // *Coordination Chemistry Reviews*. 2010. Vol. 254, № 17–18. P. 2096–2180.
45. Henry M.S., Hoffman M.Z. Photophysics and photochemistry of aromatic nitrogen heterocycles. Fluorescence from 2,2'-bipyridine and 1,10-phenanthroline // *J. Phys. Chem.* 1979. Vol. 83, № 5. P. 618–625.
46. Armaroli N. et al. Absorption and luminescence properties of 1,10-phenanthroline, 2,9-diphenyl-1,10-phenanthroline, 2,9-dianisyl-1,10-phenanthroline and their protonated forms in dichloromethane solution // *J. Chem. Soc.* 1992. Vol. 88, № 4. P. 553–556.
47. Constable E.C., Housecroft C.E. More hydra than Janus – Non-classical coordination modes in complexes of oligopyridine ligands // *Coordination Chemistry Reviews*. 2017. Vol. 350. P. 84–104.
48. Sammes P.G., Yahioğlu G. 1,10-Phenanthroline: A versatile ligand // *Chemical Society Reviews*. 1994. Vol. 23, № 5. P. 327–334.
49. Constable E.C., Housecroft C.E. 'Simple' Oligopyridine Complexes – Sources of Unexpected Structural Diversity // *Aust. J. Chem.* 2020. Vol. 73, № 6. P. 390.
50. Thederahn T.B. et al. Nuclease Activity of 1, 10-Phenanthroline-Copper: Kinetic Mechanism // *J. Am. Chem. Soc.* 1989. Vol. 111, № 13. P. 4941–4946.
51. Reich K.A. et al. Cleavage of DNA by the 1,10-Phenanthroline-Copper Ion Complex. Superoxide Mediates the Reaction Dependent on NADH and Hydrogen Peroxide // *Journal of the American Chemical Society*. 1981. Vol. 103, № 12. P. 3582–3584.
52. Popa M.O., Lerche H. $\text{Cu}^{2+}(1,10 \text{ phenanthroline})_3$ is an open-channel blocker of the human skeletal muscle sodium channel // *Br. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 147, № 7. P. 808–814.
53. Pitié M., Sudres B., Meunier B. Dramatic increase of the DNA cleavage activity of Cu(Clip-phen) by fixing the bridging linker on the C3 position of the phenanthroline units // *Chem. Commun.* 1998. №23. P. 2597–2598.
54. Pitié M., Donnadiou B., Meunier B. Preparation of the New Bis(phenanthroline) Ligand "Clip-Phen" and Evaluation of the Nuclease Activity of the Corresponding Copper Complex // *Inorg. Chem.* 1998. Vol. 37, № 14. P. 3486–3489.
55. Dey D. et al. Synthesis and bio-catalytic activity of isostructural cobalt(III)-phenanthroline complexes

// J. Chem. Sci. 2015. Vol. 127, № 4. P. 649–661.

56. Garai M. et al. Synthesis and phosphatase activity of a Cobalt(II) phenanthroline complex // J. Chem. Sci. 2017. Vol. 129, № 10. P. 1513–1520.
57. Al-Omair M.A. Biochemical activities and electronic spectra of different cobalt phenanthroline complexes // Arab. J. Chem. 2019. Vol. 12, № 7. P. 1061–1069.
58. Wang Q. et al. Synthesis, X-ray crystal structure, DNA/BSA binding, DNA cleavage and cytotoxicity studies of phenanthroline based copper(II)/zinc(II) complexes // BioMetals. 2017. Vol. 30, № 4. P. 575–587.
59. Huang C. et al. In vitro and in vivo evaluation of macromolecular Prodrug GC-FUA based nanoparticle for hepatocellular carcinoma chemotherapy // Drug Deliv. 2017. Vol. 24, № 1. P. 459–466.
60. Hara T. et al. Cytotoxicity of zinc, copper and rhodium complexes with 1,10-phenanthroline or 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline in cultured vascular endothelial cells // Fundam. Toxicol. Sci. 2016. Vol. 3, № 3. P. 109–113.
61. Hirohama T. et al. Copper(II) complexes of 1,10-phenanthroline-derived ligands: Studies on DNA binding properties and nuclease activity // J. Inorg. Biochem. 2005. Vol. 99, № 5. P. 1205–1219.
62. Kou Y.Y. et al. Oxidative DNA cleavage by Cu(II) complexes of 1,10-phenanthroline-5,6-dione // J. Coord. Chem. 2009. Vol. 62, № 13. P. 2182–2192.
63. Pivetta T. et al. Novel copper(II) complexes as new promising antitumour agents. A crystal structure of $[\text{Cu}(1,10\text{-phenanthroline-5,6-dione})_2(\text{OH}_2)(\text{OClO}_3)](\text{ClO}_4)$ // J. Inorg. Biochem. 2014. Vol. 141. P. 103–113.
64. Naletova I. et al. Cytotoxic phenanthroline derivatives alter metallostasis and redox homeostasis in neuroblastoma cells // Oncotarget. 2018. Vol. 9, № 91. P. 36289–36316.
65. Huang X. et al. Trace metal contamination initiates the apparent auto-aggregation, amyloidosis, and oligomerization of Alzheimer's A β peptides // J. Biol. Inorg. Chem. 2004. Vol. 9, № 8. P. 954–960.
66. Levina A., Crans D.C., Lay P.A. Speciation of metal drugs, supplements and toxins in media and bodily fluids controls in vitro activities // Coord. Chem. Rev. Vol. 352. P. 473–498.
67. Nunes P. et al. Copper Complexes with 1,10-Phenanthroline Derivatives: Underlying Factors Affecting Their Cytotoxicity // Inorg. Chem. 2020. Vol. 59, № 13. P. 9116–9134.
68. Shi X. et al. Hypotoxic copper complexes with potent anti-metastatic and anti-angiogenic activities against cancer cells // Dalt. Trans. 2018. Vol. 47, № 14. P. 5049–5054.
69. Moghadam M.E. et al. Anticancer, antibacterial and antifungal activity of new Ni(II) and Cu(II) complexes of imidazole-phenanthroline derivatives // Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. 2017. Vol. 36, № 11. P. 667–675.
70. Shi Y. et al. Cytotoxicity of Cu(II) and Zn(II) 2,2'-bipyridyl complexes: Dependence of IC₅₀ on recovery time // Chem. Res. Toxicol. 2010. Vol. 23, № 8. P. 1417–1426.
71. Bravo-Gómez M.E. et al. Antiproliferative activity and QSAR study of copper(II) mixed chelate $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{acetylacetonato})]\text{NO}_3$ and $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{glycinato})]\text{NO}_3$ complexes, (Casiopéínas[®]) // J. Inorg. Biochem. 2009. Vol. 103, № 2. P. 299–309.
72. Bravo-Gómez M.E. et al. Secondary ligand effects on the cytotoxicity of several Casiopéína's group II compounds // J. Mex. Chem. Soc. 2012. Vol. 56, № 1. P. 85–92.
73. Low M.L. et al. Ternary and binary copper(II) complexes: synthesis, characterization, ROS-inductive, proteasome inhibitory, and anticancer properties // J. Coord. Chem. 2017. Vol. 70, № 2. P. 223–241.

74. Saravanan P.C., Krishnan M.M., Arumugham M.N. DNA Binding and Biological Activities of Ternary Copper(II) Complexes Containing L-valine and Urea // *Indian J. Adv. Chem. Sci.* 2017. Vol. 5, № 4. P. 324–329.
75. Iglesias S. et al. Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity of ternary copper(II)-dipeptide-phenanthroline complexes. A step towards the development of new copper compounds for the treatment of cancer // *J. Inorg. Biochem.* 2014. Vol. 139. P. 117–123.
76. Alvarez N. et al. Copper-diimine coordination compounds as potential new tools in the treatment of cancer // *Cancer Reports Rev.* 2018. Vol. 2, № 4. P. 1–5.
77. Patel R.N. et al. Synthesis, characterization and biological activity of ternary copper(II) complexes containing polypyridyl ligands // *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2006. Vol. 63, № 1. P. 21–26.
78. Roy S. et al. DNA photocleavage and anticancer activity of terpyridine copper(II) complexes having phenanthroline bases // *Polyhedron.* 2010. Vol. 29, № 14. P. 2787–2794.
79. Maity B. et al. Ferrocene-promoted photoactivated DNA cleavage and anticancer activity of terpyridyl copper(II) phenanthroline complexes // *Organometallics.* 2010. Vol. 29, № 16. P. 3632–3641.
80. Manikandamathavan V.M. et al. Cytotoxic copper (II) mixed ligand complexes: Crystal structure and DNA cleavage activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46, № 9. P. 4537–4547.
81. Rajalakshmi S. et al. Anomalous behavior of pentacoordinate copper complexes of dimethylphenanthroline and derivatives of terpyridine ligands: Studies on DNA binding, cleavage and apoptotic activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46, № 2. P. 608–617.
82. Rajalakshmi S. et al. Copper(II) complexes of terpyridine derivatives: A footstep towards development of antiproliferative agent for breast cancer // *J. Inorg. Biochem.* 2012. Vol. 117. P. 48–59.
83. Abdi K. et al. Mononuclear copper(II) complex with terpyridine and an extended phenanthroline base, $[\text{Cu}(\text{tpy})(\text{dppz})]^{2+}$: Synthesis, crystal structure, DNA binding and cytotoxicity activity // *Polyhedron.* 2012. Vol. 31, № 1. P. 638–648.
84. Inamdar P.R., Sheela A. Spectroscopic investigations on partial intercalative binding behaviour of terpyridine based copper(II) complexes with DNA // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2016. Vol. 159. P. 133–141.
85. Tummalapalli K. et al. Evaluation of DNA/Protein interactions and cytotoxic studies of copper(II) complexes incorporated with N, N donor ligands and terpyridine ligand // *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. Vol. 95. P. 1254–1266.
86. Himasekhar C., Surendrababu M.S., Gopi Krishna P. Mixed ligand Copper(II) complexes of polyazole ligands with pendant arms amide and hydrazide-DNA binding activity // *Indian J. Adv. Chem. Sci.* 2018. Vol. 6, № 3. P. 156–162.
87. Himasekar C., Mustafa S., Babu M.S. Synthesis, Characterization of Mixed Cu(II) Pyridyl Tetrazoles and 1,10-Phenanthroline Complexes - DFT and Biological Activity // *Open Chem. J.* 2019. Vol. 6, № 1. P. 1–7.
88. Haleel A. et al. DNA binding, molecular docking and apoptotic inducing activity of nickel(ii), copper(II) and zinc(II) complexes of pyridine-based tetrazolo[1,5-a]pyrimidine ligands // *RSC Adv.* 2014. Vol. 4, № 105. P. 60816–60830.
89. Krause-Heuer A.M. et al. Copper(II) and Palladium(II) Complexes with Cytotoxic and Antibacterial Activity // *Aust. J. Chem.* 2012. Vol. 65, № 7. P. 860.
90. Abebe A. et al. Copper(II) mixed-ligand complexes containing 1, 10-phenanthroline, adenine and

- thymine: Synthesis, characterization and antibacterial activities // *Chemistry International*. 2017. Vol. 3. P. 230-239.
91. Sorenson J.R.J. Copper Complexes Offer a Physiological Approach to Treatment of Chronic Diseases // *Prog. Med. Chem.* 1989. Vol. 26, № C. P. 437–568.
 92. Devereux M. et al. Synthesis, Superoxide Dismutase Mimetic and Anticancer Activities of Metal Complexes of 2,2-Dimethylpentanedioic Acid(2dmepdaH₂) and 3,3-Dimethylpentanedioic acid(3dmepdaH₂): X-Ray Crystal Structures of [Cu(3dmepda)(bipy)]₂·6H₂O and [Cu(2dmepda)(bipy)(EtOH)]₂·4EtOH(bipy = 2,2'-Bipyridine) // *Bioinorg. Chem. Appl.* 2006. Vol. 2006.
 93. Slator C. et al. Di-copper metallodrugs promote NCI-60 chemotherapy via singlet oxygen and superoxide production with tandem TA/TA and AT/AT oligonucleotide discrimination // *Nucleic Acids Res.* 2018. Vol. 46, № 6. P. 2733–2750.
 94. Zhang Z. et al. Anticancer activity and computational modeling of ternary copper (II) complexes with 3-indolecarboxylic acid and 1,10-phenanthroline // *Int. J. Oncol.* 2016. Vol. 49, № 2. P. 691–699.
 95. Efthimiadou E.K. et al. Structure and biological properties of the copper(II) complex with the quinolone antibacterial drug N-propyl-norfloxacin and 2,2'-bipyridine // *J. Inorg. Biochem.* 2007. Vol. 101, № 1. P. 64–73.
 96. Boodram J.N. et al. Breast Cancer Stem Cell Potent Copper(II)-Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Complexes // *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2016. Vol. 55, № 8. P. 2845–2850.
 97. García Rodríguez L.A., Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Epidemiology*. 2001. Vol. 12, № 1. P. 88–93.
 98. O'Connor M. et al. Copper(II) complexes of salicylic acid combining superoxide dismutase mimetic properties with DNA binding and cleaving capabilities display promising chemotherapeutic potential with fast acting in vitro cytotoxicity against cisplatin sensitive and resistant cancer cell lines // *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55, № 5. P. 1957–1968.
 99. Kucková L. et al. Synthesis, crystal structure, spectroscopic properties and potential biological activities of salicylate neocuproine ternary copper(II) complexes // *Molecules*. 2015. Vol. 20, № 2. P. 2115–2137.
 100. Chandraleka S. et al. Antimicrobial mechanism of copper (II) 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridyl complex on bacterial and fungal pathogens // *J. Saudi Chem. Soc.* 2014. Vol. 18, № 6. P. 953–962.
 101. Wang M.Z. et al. Novel tumor chemotherapeutic agents and tumor radio-imaging agents: Potential tumor pharmaceuticals of ternary copper(II) complexes // *Inorg. Chem. Commun.* 2005. Vol. 8, № 4. P. 368–371.
 102. Fan L. et al. Salicylate Phenanthroline copper(II) complex induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, № 18. P. 29823–29832.
 103. SB K. et al. Antimicrobial and Toxicological Studies of Some Metal Complexes of 4-methylpiperazine-1-carbodithioate and Phenanthroline Mixed Ligands // *Braz. J. Microbiol.* 2009. Vol. 40, № 4.
 104. Rani P.J., Thirumaran S. Synthesis, characterization, cytotoxicity and antimicrobial studies on bis(N-furfuryl-N-(2-phenylethyl)dithiocarbamate-S,S')zinc(II) and its nitrogen donor adducts // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 62. P. 139–147.
 105. Onwudiwe D.C. et al. Synthesis, characterization and antimicrobial properties of some mixed ligand complexes of Zn(II) dithiocarbamate with different N-donor ligands // *Inorganica Chim. Acta*. 2016. Vol. 447. P. 134–141.
 106. Pivetta T. et al. Synthesis, structural characterization, formation constants and in vitro cytotoxicity of

- phenanthroline and imidazolidine-2-thione copper(II) complexes // *J. Inorg. Biochem.* 2011. Vol. 105, № 3. P. 329–338.
107. Corwin D.T., Fikar R., Koch S.A. Four- and Five-Coordinate Cobalt(II) Thiolate Complexes: Models for the Catalytic Site of Alcohol Dehydrogenase // *Inorganic Chemistry.* 1987. Vol. 26, № 19. P. 3079–3080.
 108. Naik A.D. et al. Ternary copper(II) complexes of thiosemicarbazones and heterocyclic bases showing N3OS coordination as models for the type-2 centers of copper monooxygenases // *Inorganica Chim. Acta.* 2003. Vol. 349. P. 149–158.
 109. Seebacher J., Ji M., Vahrenkamp H. (Neocuproin)zinc Thioliates: Attempts at Modeling Cobalamin-Independent Methionine Synthase // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2004. Vol. 2004, № 2. P. 409–417.
 110. Corwin D.T., Koch S.A. Crystal Structures of Zn(SR)₂ Complexes: Structural Models for the Proposed [Zn(cys-S)₂(his)₂] Center in Transcription Factor IIIA and Related Nucleic Acid Binding Proteins // *Inorg. Chem.* 1988. Vol. 27, № 3. P. 493–496.
 111. Xin X.L. et al. Aggregation-induced emissive copper(I) complexes for living cell imaging // *Inorg. Chem.* 2014. Vol. 53, № 6. P. 2922–2931.
 112. Balakrishna M.S. et al. Dinuclear copper(I) complexes containing cyclodiphosphazane derivatives and pyridyl ligands: Synthesis, structural studies, and antiproliferative activity toward human cervical and breast cancer cells // *Inorg. Chem.* 2010. Vol. 49, № 19. P. 8790–8801.
 113. Rashid A. et al. Dinuclear CuI complexes of pyridyl-diazadiphosphetidines and aminobis(phosphonite) ligands: Synthesis, structural studies and antiproliferative activity towards human cervical, colon carcinoma and breast cancer cells // *Dalt. Trans.* 2014. Vol. 43, № 29. P. 11339–11351.
 114. Villarreal W. et al. Copper(I)-Phosphine Polypyridyl Complexes: Synthesis, Characterization, DNA/HSA Binding Study, and Antiproliferative Activity // *Inorg. Chem.* 2017. Vol. 56, № 7. P. 3781–3793.
 115. Bravo C. et al. First heterobimetallic Cu(I)-dppf complexes designed for anticancer applications: Synthesis, structural characterization and cytotoxicity // *New J. Chem.* 2019. Vol. 43, № 31. P. 12308–12317.
 116. Mashat K.H. et al. Synthesis, structures, DNA-binding and anticancer activities of some copper(I)-phosphine complexes // *Polyhedron.* 2019. Vol. 158. P. 164–172.
 117. Komarnicka U.K. et al. Copper(I) complexes with phosphines P(p-OCH₃-Ph)₂CH₂OH and P(p-OCH₃-Ph)₂CH₂SarGly. Synthesis, multimodal DNA interactions, and prooxidative and in vitro antiproliferative activity // *J. Inorg. Biochem.* 2020. Vol. 203. P. 110926.
 118. Starosta R. et al. Copper(I) iodide complexes containing new aliphatic aminophosphine ligands and diimines - Luminescent properties and antibacterial activity // *New J. Chem.* 2010. Vol. 34, № 7. P. 1441–1449.
 119. Arca M. et al. Complexes of CuII with mixed-donor phenanthroline-containing macrocycles: Analysis of their structural, redox and spectral properties in the context of Type-1 blue copper proteins biomimetic models // *Inorganica Chim.* 2005. Vol. 358, № 7. P. 2403–2412.
 120. Dhar S., Nethaji M., Chakravarty A.R. DNA cleavage on photoexposure at the d-d band in ternary copper(II) complexes using red-light laser // *Inorg. Chem.* 2006. Vol. 45, № 26. P. 11043–11050.
 121. Reddy P.R., Rajeshwar S., Satyanarayana B. Synthesis, characterization of new copper (II) Schiff base and 1,10 phenanthroline complexes and study of their bioproperties // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2016. Vol. 160. P. 217–224.

122. Rajarajeswari C. et al. Mixed ligand copper(II) complexes of 1,10-phenanthroline with tridentate phenolate/pyridyl/(benz)imidazolyl Schiff base ligands: Covalent vs non-covalent DNA binding, DNA cleavage and cytotoxicity // *J. Inorg. Biochem.* 2014. Vol. 140. P. 255–268.
123. Chityala V.K. et al. DNA cleavage, cytotoxic activities, and antimicrobial studies of ternary copper(ii) complexes of isoxazole schiff base and heterocyclic compounds // *Bioinorg. Chem. Appl.* 2014. Vol. 2014, ID 691260.
124. Sheikhshoaie I. et al. Synthesis, characterization, X-ray crystal structure, electrochemical evaluation and anti-cancer studies of a mixed ligand Cu(II) complex of (E)-N'-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)methylene)acetohydrazide // *J. Chem. Sci.* 2015. Vol. 127, № 12. P. 2193–2200.
125. Li X.W. et al. Synthesis, structure, cytotoxic activities and DNA-binding properties of tetracopper(II) complexes with dissymmetrical N,N'-bis(substituted) oxamides as ligands // *Inorganica Chim. Acta.* 2011. Vol. 367, № 1. P. 64–72.
126. Silva T.F.S. et al. Cobalt and Zinc Compounds Bearing 1,10-Phenanthroline-5,6-dione or 1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantane Derivatives - Synthesis, Characterization, Cytotoxicity, and Cell Selectivity Studies // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2013. Vol. 2013, № 21. P. 3651–3658.
127. Zeglis B.M., Pierre V.C., Barton J.K. Metallo-intercalators and metallo-insertors // *Chem. Commun.* 2007. № 44. P. 4565–4579.
128. Meijler M.M., Zelenko O., Sigman D.S. Chemical Mechanism of DNA Scission by (1,10-Phenanthroline)copper. Carbonyl Oxygen of 5-Methylenefuranone Is Derived from Water // *J. Am. Chem. Soc.* 1997. Vol. 119, № 5. P. 1135–1136.
129. Zelenko O. et al. Chemical Nuclease Activity of 1,10-Phenanthroline–Copper. Isotopic Probes of Mechanism // *Inorg. Chem.* 1998. Vol. 37, № 9. P. 2198–2204.
130. Alastair Johnson G.R., Nazhat N.B. Kinetics and mechanism of the reaction of the bis(1,10-phenanthroline)copper(I) ion with hydrogen peroxide in aqueous solution // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. Vol. 109, № 7. P. 1990–1994.
131. Yamamoto K., Kawanishi S. Hydroxyl free radical is not the main active species in site-specific DNA damage induced by copper (II) ion and hydrogen peroxide // *J. Biol. Chem.* 1989. Vol. 264, № 26. P. 15435–15440.
132. Bijloo G.J. et al. Copper complexes of 1,10-phenanthroline and related compounds as superoxide dismutase mimetics // *J. Inorg. Biochem.* 1990. Vol. 40, № 3. P. 237–244.
133. Devereux M. et al. Synthesis, catalase, superoxide dismutase and antitumour activities of copper(II) carboxylate complexes incorporating benzimidazole, 1,10-phenanthroline and bipyridine ligands: X-ray crystal structures of [Cu(BZA)₂(bipy)(H₂O)], [Cu(SalH)₂(BZDH)₂] and [Cu(CH₃COO)₂(5,6-DMBZDH)₂] (SalH₂ = salicylic acid; BZAH = benzoic acid; BZDH = benzimidazole and 5,6-DMBZDH = 5,6-dimethylbenzimidazole) // *Polyhedron.* 2007. Vol. 26, № 15. P. 4073–4084.
134. Ng C.H. et al. Selective anticancer copper(II)-mixed ligand complexes: targeting of ROS and proteasomes // *Metallomics.* 2014. Vol. 6, № 4. P. 892–906.
135. Zhang Z. et al. 1,10-Phenanthroline promotes copper complexes into tumor cells and induces apoptosis by inhibiting the proteasome activity // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2012. Vol. 17, № 8. P. 1257–1267.
136. Seng H.L. et al. Biological and cytoselective anticancer properties of copper(II)-polypyridyl complexes modulated by auxiliary methylated glycine ligand // *BioMetals.* 2012. Vol. 25, № 5. P. 1061–1081.
137. Haleel A. et al. Antioxidant, DNA interaction, VEGFR2 kinase, topoisomerase I and in vitro cytotoxic activities of heteroleptic copper(II) complexes of tetrazolo[1,5-a]pyrimidines and diimines // *Mater. Sci.*

- Eng. C. 2016. Vol. 68. P. 366–382.
138. Dias N., Bailly C. Drugs targeting mitochondrial functions to control tumor cell growth // *Biochem. Pharmacol.* 2005. Vol. 70, № 1. P. 1–12.
 139. Trejo-Solís C. et al. Cas IIgly induces apoptosis in glioma C6 cells in vitro and in vivo through caspase-dependent and caspase-independent mechanisms // *Neoplasia.* 2005. Vol. 7, № 6. P. 563–574.
 140. Alemón-Medina R. et al. Induction of oxidative damage by copper-based antineoplastic drugs (Casiopéínas[®]) // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007. Vol. 60, № 2. P. 219–228.
 141. Huang R., Wallqvist A., Covell D.G. Anticancer metal compounds in NCI's tumor-screening database: putative mode of action // *Biochem. Pharmacol.* 2005. Vol. 69, № 7. P. 1009–1039.
 142. Kachadourian R. et al. Casiopéína IIgly-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human lung cancer A549 and H157 cells // *Toxicology.* 2010. Vol. 268, № 3. P. 176–183.
 143. Carvallo-Chaigneau F. et al. Casiopéina III-ia induces apoptosis in HCT-15 cells in vitro through caspase-dependent mechanisms and has antitumor effect in vivo // *BioMetals.* 2008. Vol. 21, № 1. P. 17–28.
 144. Hernández-Esquivel L. et al. Cardiotoxicity of copper-based antineoplastic drugs casiopéinas is related to inhibition of energy metabolism // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2006. Vol. 212, № 1. P. 79–88.
 145. Hill R. Copper Toxicity. I // *Br. Vet. J.* 1977. Vol. 133, № 3. P. 219–224.
 146. Asano R., Kaseda M., Hokari S. The Effect of Copper and Copper·o-Phenanthroline Complex on Cattle Erythrocytes // *Japanese J. Vet. Sci.* 1983. Vol. 45, № 1. P. 77–83.
 147. Kellett A. et al. Water-soluble bis(1,10-phenanthroline) octanedioate Cu²⁺ and Mn²⁺ complexes with unprecedented nano and picomolar in vitro cytotoxicity: promising leads for chemotherapeutic drug development // *Medchemcomm.* 2011. Vol. 2, № 7. P. 579–584.
 148. Kaberdin R. V., Potkin V.I. Isothiazoles (1,2-thiazoles): synthesis, properties and applications // *Russ. Chem. Rev.* 2002. Vol. 71, № 8. P. 673–694.
 149. De Oliveira Silva A., McQuade J., Szostak M. Recent Advances in the Synthesis and Reactivity of Isothiazoles // *Advanced Synthesis and Catalysis.* 2019. Vol. 361, № 13. P. 3050–3067.
 150. Stoll S., Schweiger A. EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR // *J. Magn. Reson.* 2006. Vol. 178, № 1. P. 42–55.
 151. ADF2013, Software for Chemistry & Materials, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam (The Netherlands), 2013.
 152. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple // *Phys. Rev. Lett.* 1996. Vol. 77, № 18. P. 3865–3868.
 153. Van Lenthe E., Baerends E.J. Optimized Slater-type basis sets for the elements 1-118 // *J. Comput. Chem.* 2003. Vol. 24, № 9. P. 1142–1156.
 154. APEX2, APEX3, SAINT, SADABS, and TWINABS. Bruker Advanced X-ray Solutions; Bruker AXS Inc., Madison, WI, 2017. Bruker AXS Inc. (2000-2012). APEX2 (Version 2.0), SAINT (Version 8.18c), and SADABS (Version 2.11), Bruker Advanced X-ray Solutions. Madison, Wisconsin, USA.
 155. CrysAlisPro 1.171.38.41. Rigaku Oxford Diffraction. 2015. CrysAlisPro 1.171.39.46. Rigaku Oxford Diffraction: The Woodlands, TX, USA, 2018. CrysAlisPro 1.171.38.46. Rigaku Oxford Diffraction: The Woodlands, TX, USA, 2015.
 156. Sheldrick G.M. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta*

- Crystallogr. Sect. A Found. 2015. Vol. 71, № 1. P. 3–8.
157. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 2015. Vol. 71, № 1. P. 3–8.
 158. Glasel J.A. Validity of Nucleic Acid Purities Monitored by 260nm/280nm Absorbance Ratios // *Biotechniques.* 1995. Vol. 18, № 1. P. 62.
 159. Brela M. et al. Car–Parrinello Simulation of the Vibrational Spectrum of a Medium Strong Hydrogen Bond by Two-Dimensional Quantization of the Nuclear Motion: Application to 2-Hydroxy-5-nitrobenzamide // *J. Phys. Chem. B.* 2012. Vol. 116, № 15. P. 4510–4518.
 160. Yudanova L.I. et al. Maleates of Mn(II), Fe(II), Co(II), and Ni(II) as precursors for synthesis of metal-polymer composites // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2014. Vol. 59, № 10. P. 1180–1186.
 161. Bushuev M.B. et al. Zinc(II) complexes with an imidazolylpyridine ligand: luminescence and hydrogen bonding // *J. Coord. Chem.* 2014. Vol. 67, № 4. P. 611–622.
 162. Komarovskikh A. et al. Structure and EPR investigation of Cu(II) bifluoride complexes with zwitterionic N-hydroxyimidazole ligands // *Inorganica Chim. Acta.* 2020. Vol. 517. P. 120187.
 163. Fedin M. V. et al. Temperature-dependent zero-field splitting in a copper(II) dimer studied by EPR // *Dalt. Trans.* 2013. Vol. 42, № 13. P. 4513–4521.
 164. Garribba E., Micera G. The determination of the geometry of Cu(II) complexes. An EPR spectroscopy experiment // *J. Chem. Educ.* 2006. Vol. 83, № 8. P. 1229–1232.
 165. Eremina J.A. et al. Mixed-ligand copper(II) complexes with tetrazole derivatives and 2,2'-bipyridine, 1,10-phenanthroline: Synthesis, structure and cytotoxic activity // *Inorganica Chim. Acta.* 2019. Vol. 487. P. 138–144.
 166. Nefedov S.E., Denisova T.O. Transformations of cobalt trimethylacetate complexes with pyrazole upon oxidation by air in THF // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2006. Vol. 51, № 9. P. 1404–1444.
 167. Zhang S.-H., Jiang Y.-M., Liu Z.M. Tetranuclear cobalt(II) complex and trinuclear copper(II) complex with the ligand 2-hydroxy-3-[(2-sulfoethylimino)-methyl]-benzoic acid: synthesis, structure and properties // *J. Coord. Chem.* 2008. Vol. 61, № 12. P. 1927–1934.
 168. Wang M. et al. Synthesis and characterization of two linear trinuclear complexes $[M_3(CH_3COO)_6(H_2O)(phen)_2] \cdot H_2O$ (M = Co, Mn) // *J. Mol. Struct.* 2008. Vol. 873, № 1–3. P. 94–100.
 169. Ménage S. et al. Structure of the Linear Trinuclear Complex $Mn^{II}_3(CH_3CO_2)_6(bpy)_2$. Determination of the Electron-Exchange Parameter through Magnetic Susceptibility and High-Field Magnetization Measurements // *Inorg. Chem.* 1991. Vol. 30, № 12. P. 2666–2671.
 170. Byungman Kang et al. Trimanganese Complexes Bearing Bidentate Nitrogen Ligands as a Highly Efficient Catalyst Precursor in the Epoxidation of Alkenes // *J. Org. Chem.* 2006. Vol. 71. P. 6721–6727.
 171. Campos-Vallette M.M. et al. Infrared spectrum of the bis-(1,10-phenanthroline) Cu(I) and Cu(II) perchlorate complexes // *Vib. Spectrosc.* 1996. Vol. 12, № 1. P. 37–44.
 172. Thornton D.A., Watkins G.M. The Infrared Spectra ($4000\text{--}50\text{ cm}^{-1}$) of Complexes of 2,2'-Bipyridine, 1,10-Phenanthroline and their Perdeuterated Analogues with Metal(II) Perchlorates of the First Transition Series // *J. Coord. Chem.* 2009. Vol. 25, № 4. P. 299–315.
 173. Mutlu Gençkal H. et al. Mixed ligand complexes of Co(II), Ni(II) and Cu(II) with quercetin and diimine ligands: synthesis, characterization, anti-cancer and anti-oxidant activity // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2020. Vol. 25, № 1. P. 161–177.
 174. Groom C.R. et al. The Cambridge Structural Database // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst.*

Eng. Mater. 2016. Vol. 72, № 2. P. 171–179.

175. Hartshorn R.M., Willis A.C., Sargeson A.M. Conversion of co-ordinated threonine into 3-carboxyisothiazoline // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1988. № 18. P. 1269–1271.
176. Shakirova O.G. et al. Study of the complexes of iron(II) dicyanamide and isothiocyanate with 2-(2-tert-butyltetrazol-5-yl)pyridine // J. Struct. Chem. 2017. Vol. 58, № 5. P. 919–925.
177. Ali I., Wani W.A., Saleem K. Empirical Formulae to Molecular Structures of Metal Complexes by Molar Conductance // Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem. 2013. Vol. 43, № 9. P. 1162–1170.
178. Meenongwa A. et al. Effects of N,N-heterocyclic ligands on the in vitro cytotoxicity and DNA interactions of copper(II) chloride complexes from amidino-O-methylurea ligands // New J. Chem. 2016. Vol. 40, № 7. P. 5861–5876.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица П1. Кристаллографические характеристики и детали рентгеноструктурного эксперимента.

| Соединение | 2 | 4a | 6a | 7·H₂O |
|---|---|--|---|--|
| Брутто-формула | C ₅₂ H ₄₄ Cu ₂ N ₂₀ | C ₄₂ H ₄₆ CuN ₁₂ O ₆ | C ₇₂ H ₆₈ Co ₃ N ₂₈ O ₅ S _{1.1} | C ₅₆ H ₄₄ Mn ₃ N ₂₀ O ₅ |
| M, г/моль | 1076,15 | 878,45 | 1618,33 | 1241,93 |
| Температура, К | 100,0 | 150 | 150 | 150 |
| Сингония | <i>Моноклинная</i> | <i>Триклинная</i> | <i>Триклинная</i> | <i>Моноклинная</i> |
| Пр. группа | <i>P2₁/c</i> | <i>P-1</i> | <i>P-1</i> | <i>P2₁/n</i> |
| a, Å | 13,8324(6) | 15,5257(3) | 12,4649(9) | 10,5441(3) |
| b, Å | 10,2228(4) | 16,4861(3) | 12,6678(9) | 11,4449(4) |
| c, Å | 16,9577(8) | 17,5670(3) | 13,0712(9) | 22,4976(7) |
| α, ° | 90 | 108,6260(10) | 67,682(2) | 90 |
| β, ° | 95,503(2) | 99,2000(10) | 82,821(2) | 90,308(1) |
| γ, ° | 90 | 90,4490(10) | 82,091(3) | 90 |
| V, Å ³ | 2386,87(18) | 4197,75(14) | 1885,2(2) | 2714,89(15) |
| Z | 2 | 4 | 1 | 2 |
| ρ _{calc} , г/см ³ | 1,497 | 1,390 | 1,425 | 1,519 |
| μ, мм ⁻¹ | 0,953 | 0,583 | 0,75 | 0,76 |
| Размер кристалла, мм ³ | 0,162×0,04×0,018 | 0,15×0,1×0,07 | 0,05×0,05×0,08 | 0,17×0,14×0,04 |
| Диапазон сканирования по 2θ, ° | 4,66-61,11 | 2,96-61,06 | 3,86-48,81 | 3,62-63,12 |
| Диапазон индексов hkl | -19 ≤ h ≤ 19, -14 ≤ k ≤ 14, -24 ≤ l ≤ 24 | -21 ≤ h ≤ 22, -23 ≤ k ≤ 23, -25 ≤ l ≤ 25 | -14 ≤ h ≤ 14, -14 ≤ k ≤ 14, -15 ≤ l ≤ 15 | -15 ≤ h ≤ 15, -15 ≤ k ≤ 16, -31 ≤ l ≤ 31 |
| Число отражений измеренных / независимых | 95250 / 7297 | 84528 / 25602 | 20292 / 6190 | 47800 / 8299 |
| R _{int} | 0,0526 | 0,0230 | 0,0397 | 0,0509 |
| Добротность по F ² | 1,042 | 1,042 | 1,046 | 1,047 |
| R-факторы [I > 2σ (I)] | R ₁ = 0,0309 wR ₂ = 0,0749 | R ₁ = 0,0366 wR ₂ = 0,1023 | R ₁ = 0,0735 wR ₂ = 0,2123 | R ₁ = 0,0403 wR ₂ = 0,0908 |
| R-факторы (для всех отражений) | R ₁ = 0,0397 wR ₂ = 0,0794 | R ₁ = 0,0455 wR ₂ = 0,1078 | R ₁ = 0,0964 wR ₂ = 0,2372 | R ₁ = 0,0633 wR ₂ = 0,1060 |
| Остаточная электронная плотность (max/min), e Å ⁻³ | 0,42/-0,45 | 0,61/-0,68 | 1,08/-0,60 | 0,38/-0,51 |
| CCDC номер | 2110408 | 2078800 | 2078799 | 2078797 |

Таблица П1 (продолжение)

| Соединение | 8 | 9 | 13 | 14 |
|---|---|---|---|---|
| Брутто-формула | C ₅₀ H ₃₈ Cl ₄ Cu ₂ N ₂₀ O | C ₅₂ H ₄₀ Cl ₄ Cu ₂ N ₂₀ | C ₅₂ H ₄₄ Cu ₂ N ₂₀ | C ₅₆ H ₅₂ Cu ₂ N ₂₀ |
| M, г/моль | 1203,87 | 1213,91 | 1076,13 | 1132,25 |
| Температура, К | 140 | 150 | 150 | 150 |
| Сингония | <i>Моноклинная</i> | <i>Моноклинная</i> | <i>Моноклинная</i> | <i>Триклинная</i> |
| Пр, группа | <i>P2₁/n</i> | <i>P2₁/c</i> | <i>P2₁/n</i> | <i>P-1</i> |
| a, Å | 13,8545(4) | 16,639 (2) | 10,0105(2) | 9,9594(9) |
| b, Å | 9,8679(3) | 10,2119 (15) | 18,1094(3) | 11,0838(11) |
| c, Å | 19,4659(4) | 16,989 (2) | 26,7526(5) | 13,6920(12) |
| α, ° | 90 | 90 | 90 | 66,529(3) |
| β, ° | 90,681(2) | 113,173 (4) | 96,392(1) | 88,999(4) |
| γ, ° | 90 | 90 | 90 | 69,587(4) |
| V, Å ³ | 2661,09(12) | 2653,9 (6) | 4819,67(15) | 1286,3(2) |
| Z | 4 | 2 | 4 | 1 |
| ρ _{calc} , г/см ³ | 1,560 | 1,519 | 1,483 | 1,462 |
| μ, мм ⁻¹ | 1,064 | 1,06 | 0,94 | 0,89 |
| Размер кристалла, мм ³ | 0,33×0,14×0,12 | 0,13×0,03×0,01 | 0,20×0,12×0,12 | 0,12×0,05×0,05 |
| Диапазон сканирования по 2θ, ° | 4,19–56,88 | 4,77–54,38 | 4,53–50,48 | 4,89–50,48 |
| Диапазон индексов hkl | -18 ≤ h ≤ 18, -12 ≤ k ≤ 11, -24 ≤ l ≤ 26 | -21 ≤ h ≤ 21, -12 ≤ k ≤ 13, -21 ≤ l ≤ 21 | -12 ≤ h ≤ 13, -23 ≤ k ≤ 23, -35 ≤ l ≤ 35 | -13 ≤ h ≤ 13, -14 ≤ k ≤ 14, -18 ≤ l ≤ 17 |
| Число отражений измеренных / независимых | 11809 / 5800 | 26136 / 5868 | 106284 / 11451 | 19826 / 6093 |
| R _{int} | 0,0197 | 0,104 | 0,0646 | 0,0716 |
| Добротность по F ² | 1,037 | 1,031 | 1,016 | 1,023 |
| R-факторы [I > 2σ (I)] | R ₁ = 0,0295 wR ₂ = 0,0691 | R ₁ = 0,0544 wR ₂ = 0,1157 | R ₁ = 0,0352 wR ₂ = 0,0823 | R ₁ = 0,0475 wR ₂ = 0,1132 |
| R-факторы (для всех отражений) | R ₁ = 0,0380 wR ₂ = 0,0720 | R ₁ = 0,1019 wR ₂ = 0,1384 | R ₁ = 0,0485 wR ₂ = 0,0902 | R ₁ = 0,0762 wR ₂ = 0,1287 |
| Остаточная электронная плотность (max/min), e Å ⁻³ | 0,327/-0,419 | 0,44 / -0,63 | 0,39/-0,38 | 0,76/-0,66 |
| CCDC номер | — | — | 2082965 | 2082964 |

Таблица П1 (продолжение)

| Соединение | 17 | 17a | 18a | 19 |
|---|--|---|---|--|
| Брутто-формула | $C_{28}H_{28}Cu_2N_{20}$ | $C_{32}H_{40}Cu_2N_{20}O_2S_2$ | $C_{32}H_{36}Cu_2N_{20}$ | $C_{32}H_{28}Cu_2N_{20}$ |
| M, г/моль | 771,78 | 928,04 | 827,89 | 819,79 |
| Температура, К | 150 | 140 | 150 | 150 |
| Сингония | <i>Триклинная</i> | <i>Моноклинная</i> | <i>Триклинная</i> | <i>Триклинная</i> |
| Пр, группа | <i>P-1</i> | <i>P2₁/c</i> | <i>P-1</i> | <i>P-1</i> |
| a, Å | 8,6567 (7) | 9,2997(3) | 9,4662(9) | 8,7700 (5) |
| b, Å | 9,9109 (8) | 22,2398(7) | 10,0899(8) | 10,7512 (7) |
| c, Å | 10,7222 (8) | 9,6621(4) | 10,6141(9) | 10,7578 (6) |
| α , ° | 109,317 (3) | 90 | 100,129(4) | 107,668 (2) |
| β , ° | 110,058 (3) | 99,507(4) | 99,077(4) | 104,604 (2) |
| γ , ° | 96,050 (3) | 90 | 115,335(3) | 110,418 (2) |
| V, Å ³ | 790,23 (11) | 1970,90(12) | 870,52(13) | 829,78 (9) |
| Z | 1 | 2 | 1 | 1 |
| ρ_{calc} , г/см ³ | 1,622 | 1,564 | 1,579 | 1,641 |
| μ , мм ⁻¹ | 1,40 | 1,246 | 1,280 | 1,34 |
| Размер кристалла, мм ³ | 0,07×0,05×0,03 | 0,50×0,27×0,17 | 0,15×0,10×0,08 | 0,09×0,06×0,04 |
| Диапазон сканирования по 2 θ , ° | 4,40–63,07 | 4,44–57,94 | 4,64–59,29 | 4,34–63,09 |
| Диапазон индексов hkl | $-12 \leq h \leq 12,$ $-14 \leq k \leq 14,$ $-15 \leq l \leq 15$ | $-9 \leq h \leq 12,$ $-30 \leq k \leq 28,$ $-12 \leq l \leq 12$ | $-13 \leq h \leq 12,$ $-14 \leq k \leq 13,$ $-0 \leq l \leq 14$ | $-12 \leq h \leq 12,$ $-15 \leq k \leq 15,$ $-15 \leq l \leq 15$ |
| Число отражений измеренных / независимых | 22224 / 5273 | 18204 / 4606 | 29764 / 4746 | 16623 / 5534 |
| R _{int} | 0,070 | 0,0248 | 0,1143 | 0,033 |
| Добротность по F ² | 1,026 | 1,070 | 1,072 | 1,040 |
| R-факторы [I > 2 σ (I)] | R ₁ = 0,0425 wR ₂ = 0,0782 | R ₁ = 0,0265 wR ₂ = 0,0648 | R ₁ = 0,0658 wR ₂ = 0,1270 | R ₁ = 0,0330 wR ₂ = 0,0732 |
| R-факторы (для всех отражений) | R ₁ = 0,0720 wR ₂ = 0,0887 | R ₁ = 0,0329 wR ₂ = 0,0674 | R ₁ = 0,0869 wR ₂ = 0,1369 | R ₁ = 0,0421 wR ₂ = 0,0773 |
| Остаточная электронная плотность (max/min), e Å ⁻³ | 0,54 / -0,56 | 0,356 / -0,312 | 0,683 / -0,730 | 0.49 / -0.43 |
| CCDC номер | – | 2024504 | 2024505 | – |

Таблица П1 (продолжение)

| Соединение | 19а | 22 | 23 | 24 |
|---|---|---|---|---|
| Брутто-формула | $C_{16}H_{16}CuN_{10}O$ | $C_{36}H_{16}Cl_8Cu_2N_8O_8S_4$ | $C_{20}H_{12}Cl_4CuN_4O_4S_2$ | $C_{20}H_{10}Cl_4CuN_4O_5S_2$ |
| М, г/моль | 427,93 | 1227,49 | 641,80 | 655,78 |
| Температура, К | 150 | 150 | 150 | 150 |
| Сингония | <i>Моноклинная</i> | <i>Триклинная</i> | <i>Триклинная</i> | <i>Триклинная</i> |
| Пр, группа | <i>P2₁/c</i> | <i>P-1</i> | <i>P-1</i> | <i>P-1</i> |
| a, Å | 8,9431(2) | 10,1275(3) | 8,6656(3) | 8,0973(4) |
| b, Å | 20,6421(5) | 10,1811(3) | 11,7200(4) | 9,3869(5) |
| c, Å | 9,4152(2) | 12,2567(3) | 12,9228(3) | 16,2056(7) |
| α , ° | 90 | 75,9490(10) | 103,2830(10) | 74,098(2) |
| β , ° | 96,135(1) | 86,2710(10) | 102,8400(10) | 87,919(2) |
| γ , ° | 90 | 67,9050(10) | 104,336(2) | 76,745(2) |
| V, Å ³ | 1728,13(7) | 1135,45(6) | 1182,10(6) | 1152,61(10) |
| Z | 4 | 1 | 2 | 2 |
| ρ_{calc} , г/см ³ | 1,645 | 1,795 | 1,803 | 1,890 |
| μ , мм ⁻¹ | 1,297 | 1,652 | 1,591 | 1,637 |
| Размер кристалла, мм ³ | 0,24×0,18×0,12 | 0,33×0,3×0,25 | 0,33×0,3×0,07 | 0,35×0,22×0,2 |
| Диапазон сканирования по 2 θ , ° | 3,94–56,64 | 5,45–56,12 | 4,24–54,20 | 4,63–51,60 |
| Диапазон индексов hkl | -11 ≤ h ≤ 8, -27 ≤ k ≤ 25, -12 ≤ l ≤ 12 | -13 ≤ h ≤ 13, -13 ≤ k ≤ 13, -16 ≤ l ≤ 10 | -11 ≤ h ≤ 11, -15 ≤ k ≤ 15, -16 ≤ l ≤ 11 | -9 ≤ h ≤ 9, -11 ≤ k ≤ 11, -19 ≤ l ≤ 15 |
| Число отражений измеренных / независимых | 13388 / 4298 | 11618 / 5345 | 14014 / 5160 | 9603 / 4396 |
| R _{int} | 0,0279 | 0,0275 | 0,0385 | 0,0215 |
| Добротность по F ² | 1,077 | 1,034 | 1,023 | 1,031 |
| R-факторы [I > 2σ (I)] | R ₁ = 0,0266 wR ₂ = 0,0719 | R ₁ = 0,0285 wR ₂ = 0,0680 | R ₁ = 0,0357 wR ₂ = 0,0693 | R ₁ = 0,0239 wR ₂ = 0,0594 |
| R-факторы (для всех отражений) | R ₁ = 0,0305 wR ₂ = 0,0733 | R ₁ = 0,0334 wR ₂ = 0,0705 | R ₁ = 0,0467 wR ₂ = 0,0738 | R ₁ = 0,0269 wR ₂ = 0,0613 |
| Остаточная электронная плотность (max/min), e Å ⁻³ | 0,436 / -0,411 | 0,36/-0,41 | 0,42/-0,36 | 0,34/-0,39 |
| CCDC номер | 1951323 | 1974135 | 1974136 | 1974134 |

Таблица П1 (продолжение)

| Соединение | 26 | 27 | 30 | 31 |
|---|---|---|---|---|
| Брутто-формула | $C_{22}H_{12}Cl_4CuN_4O_7S_2$ | $C_8H_4Cl_4CoN_2O_6S_2$ | $C_{22}H_{14}Cl_4N_4NiO_5S_2$ | $C_{32}H_{22}Cl_4N_6NiO_7S_2$ |
| М, г/моль | 713,82 | 488,98 | 678,99 | 867,18 |
| Температура, К | 150 | 150 | 150 | 150 |
| Сингония | <i>Моноклинная</i> | <i>Триклинная</i> | <i>Моноклинная</i> | <i>Триклинная</i> |
| Пр, группа | <i>P2₁/c</i> | <i>P-1</i> | <i>C2/c</i> | <i>P-1</i> |
| a, Å | 11,2744(15) | 4,7714(3) | 19,4968(13) | 10,1974(3) |
| b, Å | 8,5017(11) | 6,2205(3) | 15,2922(10) | 10,8139(3) |
| c, Å | 28,481(3) | 13,8492(8) | 10,4590(7) | 16,3657(5) |
| α , ° | 90 | 81,293(2) | 90 | 74,9070(10) |
| β , ° | 94,024(5) | 87,455(2) | 117,464(2) | 87,8080(10) |
| γ , ° | 90 | 74,884(2) | 90 | 87,9190(10) |
| V, Å ³ | 2723,2(6) | 392,25(4) | 2766,9(3) | 1740,53(9) |
| Z | 4 | 1 | 4 | 2 |
| ρ_{calc} , г/см ³ | 1,741 | 2,070 | 1,625 | 1,655 |
| μ , мм ⁻¹ | 1,399 | 2,069 | 1,279 | 1,043 |
| Размер кристалла, мм ³ | 0,30×0,20×0,12 | 0,1×0,05×0,04 | 0,12×0,1×0,1 | 0,4×0,2×0,2 |
| Диапазон сканирования по 2θ , ° | 4,77–51,49 | 5,952–66,552 | 3,554–51,39 | 3,998–51,436 |
| Диапазон индексов hkl | -13 ≤ h ≤ 7, -10 ≤ k ≤ 10, -33 ≤ l ≤ 34 | -7 ≤ h ≤ 7, -9 ≤ k ≤ 9, -21 ≤ l ≤ 21 | -23 ≤ h ≤ 23, -18 ≤ k ≤ 18, -12 ≤ l ≤ 12 | -11 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -19 ≤ l ≤ 19 |
| Число отражений измеренных / независимых | 34013 / 5030 | 8615/3026 | 15866 / 2631 | 17350 / 6582 |
| R _{int} | 0,0520 | 0,0408 | 0,0698 | 0,0335 |
| Добротность по F ² | 1,088 | 1,052 | 1,152 | 1,050 |
| R-факторы [I > 2σ (I)] | R ₁ = 0,0423 wR ₂ = 0,0921 | R ₁ = 0,0319 wR ₂ = 0,0797 | R ₁ = 0,1079 wR ₂ = 0,2552 | R ₁ = 0,0376 wR ₂ = 0,0943 |
| R-факторы (для всех отражений) | R ₁ = 0,0554 wR ₂ = 0,0971 | R ₁ = 0,0389 wR ₂ = 0,0832 | R ₁ = 0,1182 wR ₂ = 0,2625 | R ₁ = 0,0463 wR ₂ = 0,0993 |
| Остаточная электронная плотность (max/min), e Å ⁻³ | 0,75/-0,41 | 0,56/-0,86 | 1,67/-0,97 | 0,52/-0,46 |
| CCDC номер | 2121029 | 2106349 | 2106350 | 2106351 |

Таблица П2. Соотнесение пиков в масс-спектрах комплексов **22-25, 29-31**, растворенных в этаноле, и **30**, растворенного в фосфатно-солевом буфере.

| Соединение | Формы, найденные в растворе | <i>m/z</i> , эксп. (расчит.) |
|--|---|--|
| [Cu ₂ (bipy) ₂ (L ⁵) ₄] | [Cu(bipy) ₂] ⁺ [Cu(bipy)(L ⁵)] ⁺ [Cu(bipy) ₂ (L ⁵)] ⁺ [Cu ₂ (bipy) ₂ (L ⁵) ₃] ⁺ | 375,0 (375,1) 415,2 (414,9) 571,1 (570,9) 1026,0 (1025,7) |
| [Cu(dmbipy)(L ⁵) ₂] | [Cu(dmbipy) ₂] ⁺ [Cu(dmbipy)(L ⁵)] ⁺ [Cu(dmbipy) ₂ (L ⁵)] ⁺ [Cu ₂ (dmbipy) ₂ (L ⁵) ₃] ⁺ | 431,3 (431,1) 443,0 (442,9) 627,2 (627,0) 1081,9 (1081,7) |
| [Cu(phen)(H ₂ O)(L ⁵) ₂] | [Cu(phen) ₂] ⁺ [Cu(phen)(L ⁵)] ⁺ [Cu(phen) ₂ (L ⁵)] ⁺ [Cu ₂ (phen) ₂ (L ⁵) ₃] ⁺ | 423,2 (423,0) 438,7 (438,9) 618,8 (618,9) 1074,0 (1073,7) |
| [Cu(dmphen)(L ⁵) ₂] | [Cu(dmphen) ₂] ⁺ [Cu(dmphen)(L ⁵)] ⁺ [Cu(dmphen) ₂ (L ⁵)] ⁺ [Cu ₂ (dmphen) ₂ (L ⁵) ₃] ⁺ | 479,0 (479,1) 467,1 (466,9) 675,2 (675,0) 1030,0 (1029,8) |
| [Ni(phen)(L ⁵) ₂] ₂ ·2H ₂ O·EtOH | [Ni(phen) ₂ (L ⁵)] ⁺ [Ni ₂ (phen) ₂ (L ⁵) ₃] ⁺ | 615,9 (615,9) 1067,8 (1067,7) |
| | Фосфатно-солевой буфер | |
| | [Ni(phen) ₂ (L ⁵)] ⁺ [Ni(phen) ₂ Cl] ⁺ | 615,9 (615,9) 452,9 (453,0) |
| [Ni(phen) ₂ (H ₂ O)(L ⁵)]L ⁵ ·2H ₂ O | [Ni(phen) ₂ (L ⁵)] ⁺ [Ni ₂ (phen) ₂ (L ⁵) ₃] ⁺ | 615,9 (615,9) 1067,8 (1067,7) |
| [Co(phen)(L ⁵) ₂] | [Co(phen) ₂ (L ⁵)] ⁺ [Co ₂ (phen) ₂ (L ⁵) ₃] ⁺ | 614,9 (614,9) 1067,7 (1067,7) |

Таблица ПЗ. Значения IC_{50} для референсных соединений, солей металлов и лигандов (клеточные линии Нер-2, MCF-7 и НерG2).

| Соединение | IC_{50} , мкМ | | |
|--|-----------------|-----------------|----------------|
| | Клетки Нер2 | Клетки MCF-7 | Клетки НерG2 |
| Цисплатин | $9,2 \pm 0,5$ | $33,7 \pm 1,8$ | $33,0 \pm 5,4$ |
| Карбоплатин | $16,8 \pm 0,2$ | $38,9 \pm 2,0$ | $32,2 \pm 2,1$ |
| [Cu(dmphen)(лейцинат)]NO ₃ | $0,67 \pm 0,04$ | $1,6 \pm 0,1$ | $1,2 \pm 0,1$ |
| 2,2'-бипиридин | >50 | >50 | >50 |
| 4,4'-диметил-2,2'-бипиридин | >50 | $40,9 \pm 5,7$ | >50 |
| 1,10-фенантролин | > 50 | $42,5 \pm 3,7$ | > 50 |
| 4,7-диметил-1,10-фенантролин | $18,2 \pm 0,9$ | $5,4 \pm 0,6$ | $21,2 \pm 1,2$ |
| 1,10-фенантролин-5,6-дион | $1,40 \pm 0,06$ | $0,73 \pm 0,06$ | $3,3 \pm 0,6$ |
| Cu(OAc) ₂ , Co(OAc) ₂ , Mn(OAc) ₂ , HL ¹ -HL ⁵ | >50 | >50 | >50 |
| [Cu(bipy)(ацетилацетонат)]NO ₃ * | – | $103,7 \pm 9,6$ | – |
| [Cu(dmbipy)(ацетилацетонат)]NO ₃ * | – | $15,9 \pm 1,8$ | – |
| [Cu(phen)(ацетилацетонат)]NO ₃ * | – | $8,1 \pm 0,5$ | – |
| [Cu(dmphen)(ацетилацетонат)]NO ₃ * | – | $4,9 \pm 0,6$ | – |
| [Cu(phen)(глицинат)]NO ₃ * | – | $9,6 \pm 1,1$ | – |
| [Cu(dmphen)(глицинат)]NO ₃ * | – | $4,6 \pm 0,4$ | – |

*данные, полученные в работе [71], время инкубации – 24 часа.

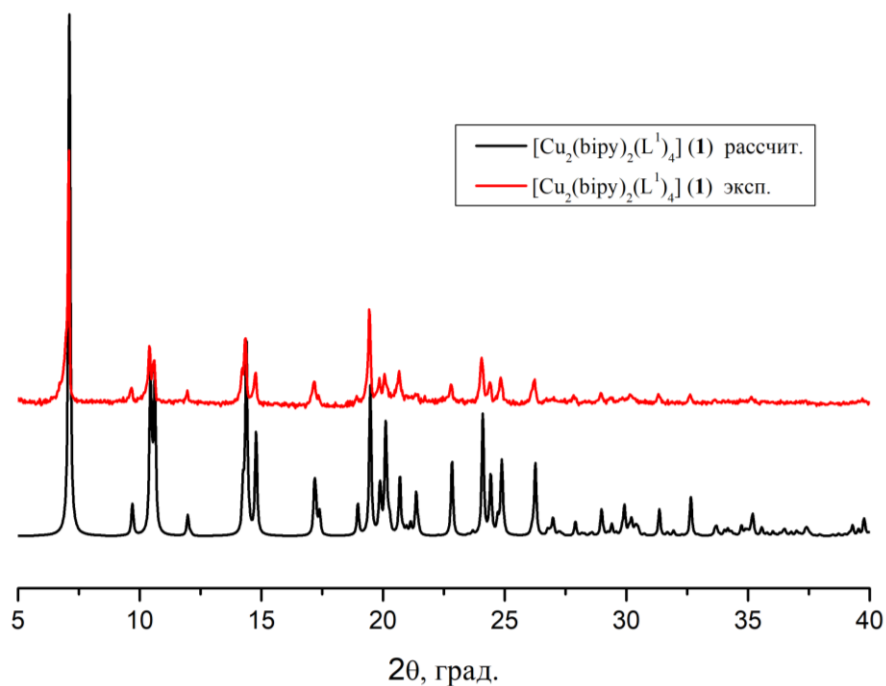


Рис. П1. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^1)_4]$.

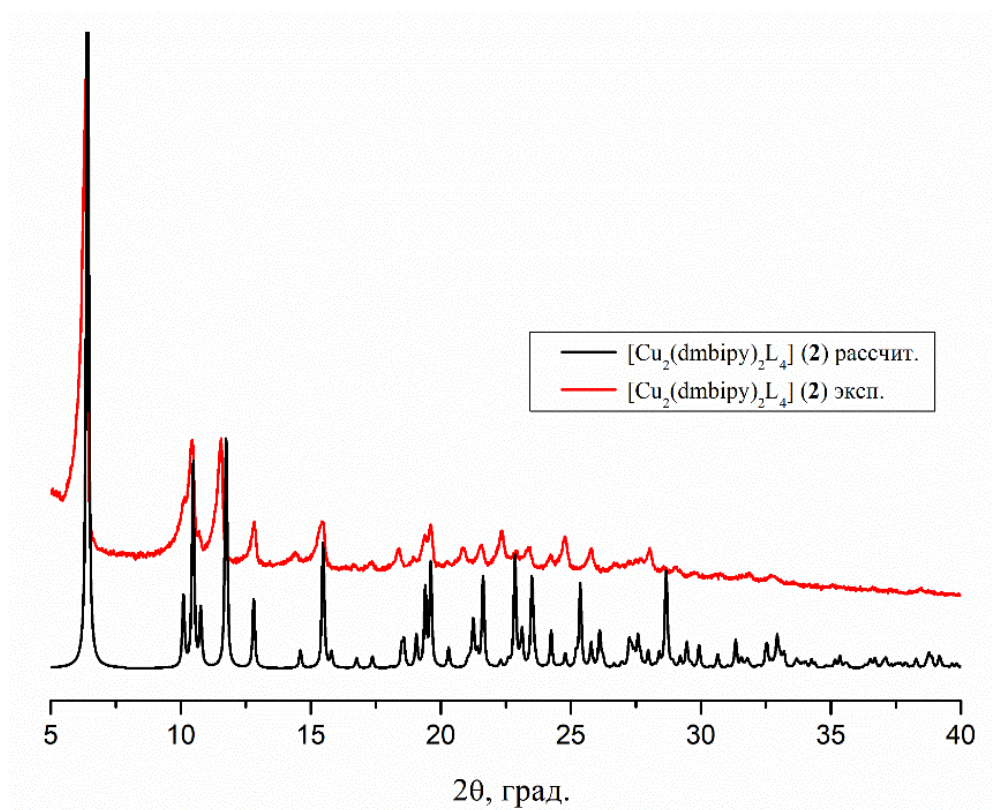


Рис. П2. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^1)_4]$

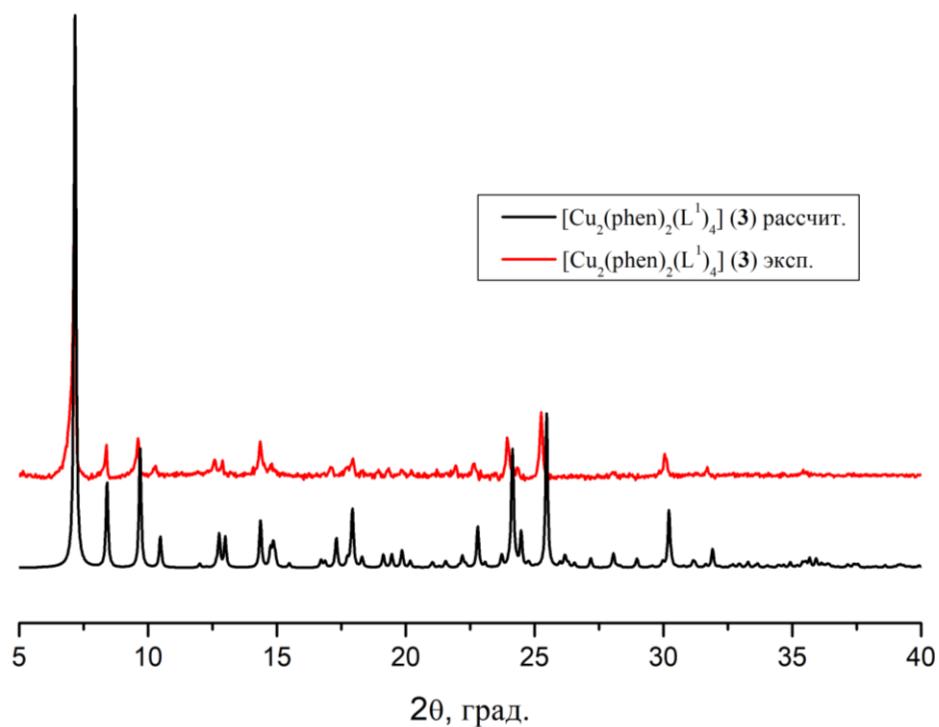


Рис. ПЗ. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^1)_4]$.

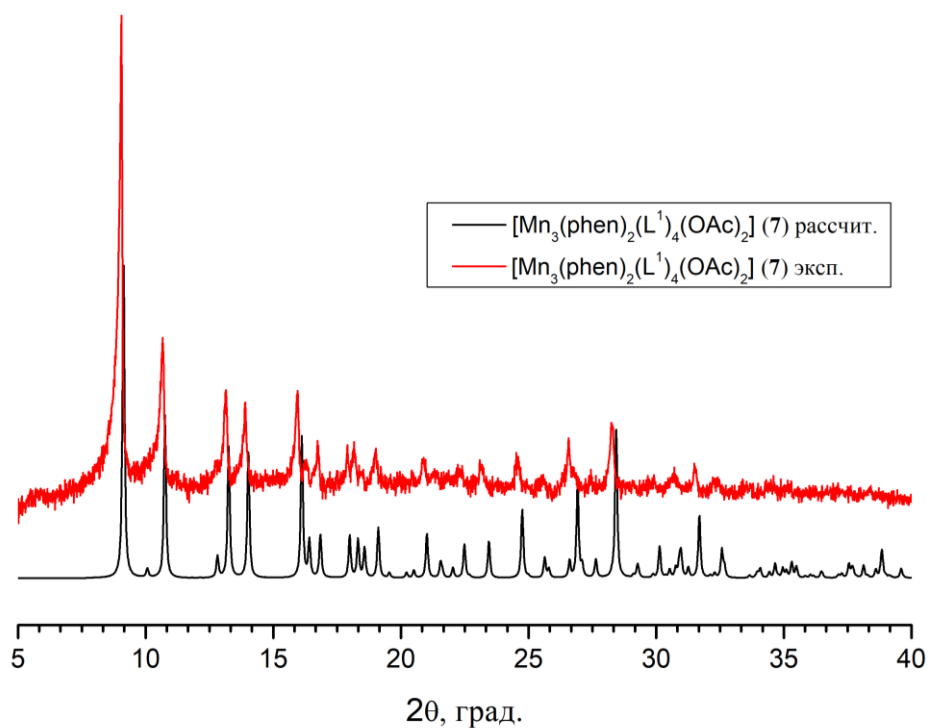


Рис. П4. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Mn}_3(\text{phen})_2(\text{L}^1)_4(\text{OAc})_2]$.

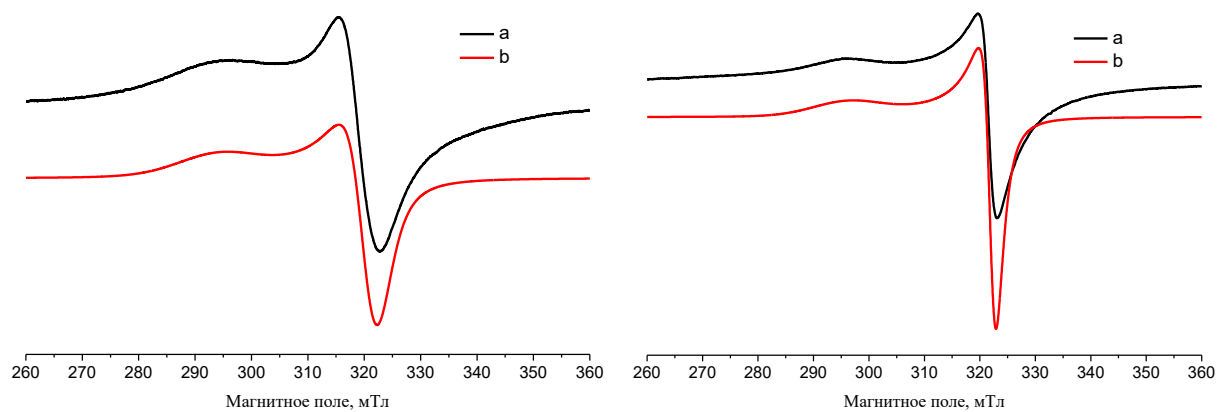


Рис. П5. Спектры ЭПР в X-диапазоне поликристаллических образцов $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^1)_4]$ (**1**) (слева) и $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^1)_4]$ (**3**) (справа) при 300К: экспериментальный (а); моделированный (б).

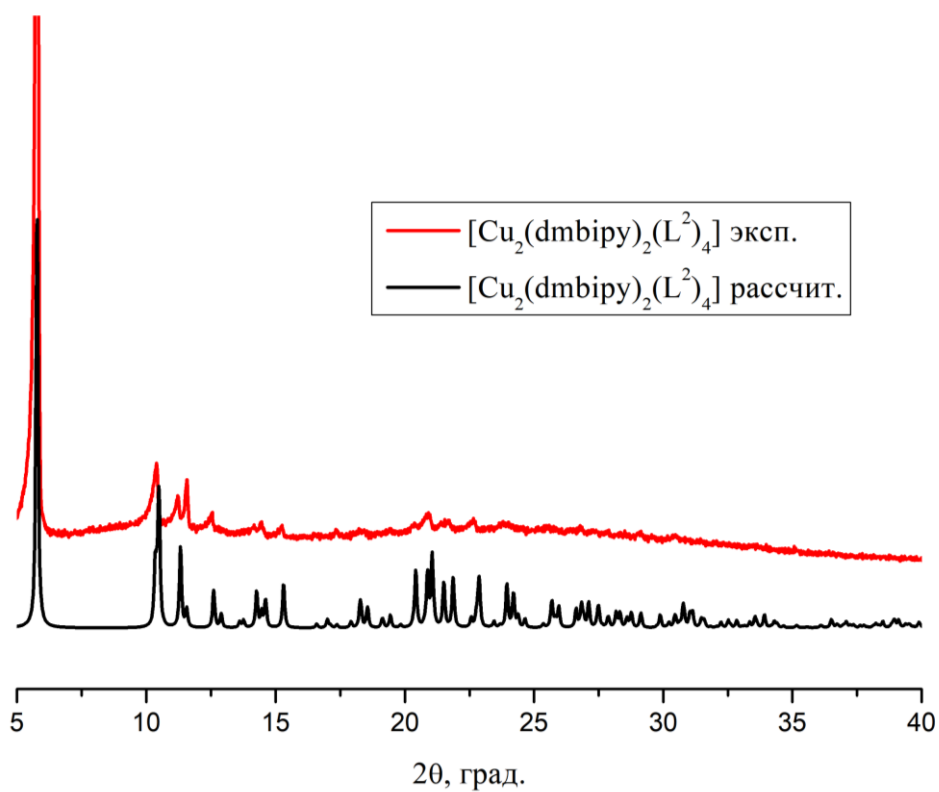


Рис. П6. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^2)_4]$.

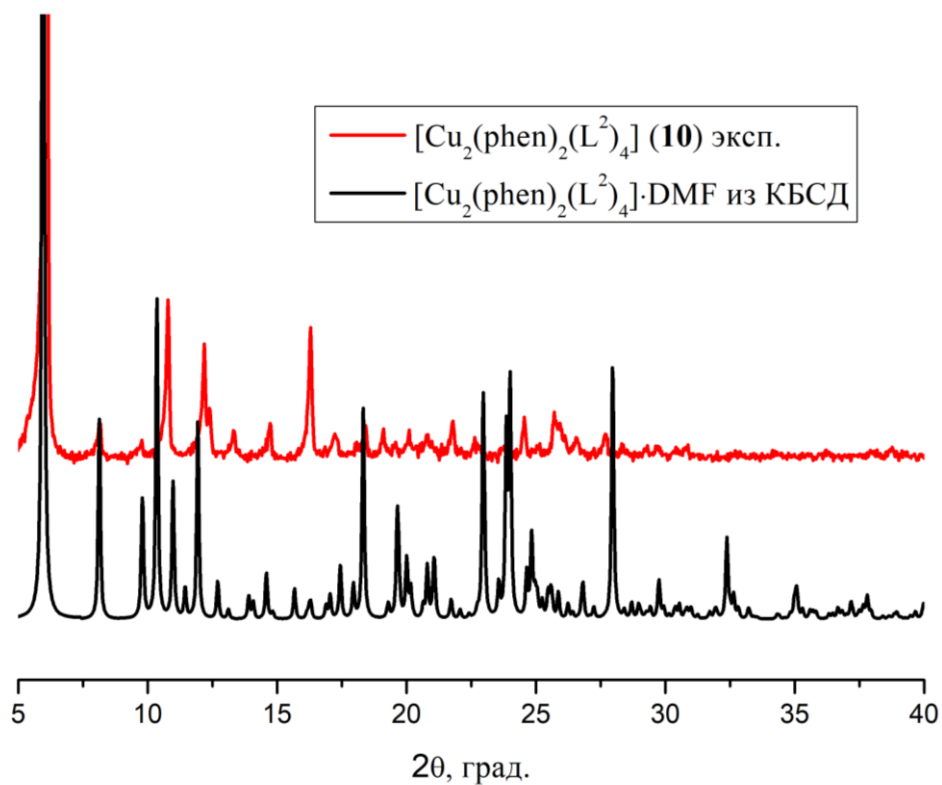


Рис. П7. Рассчитанная по структуре монокристалла $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^2)_4] \cdot \text{DMF}$ (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковая дифрактограмма комплекса $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^2)_4]$.

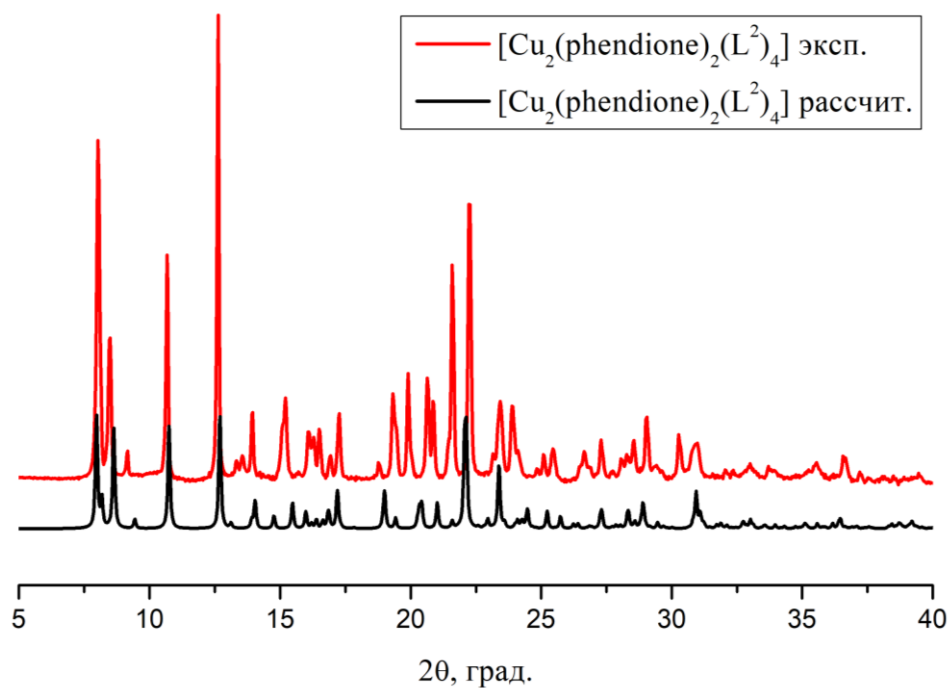


Рис. П8. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Cu}_2(\text{phendione})_2(\text{L}^2)_4] \cdot 4\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

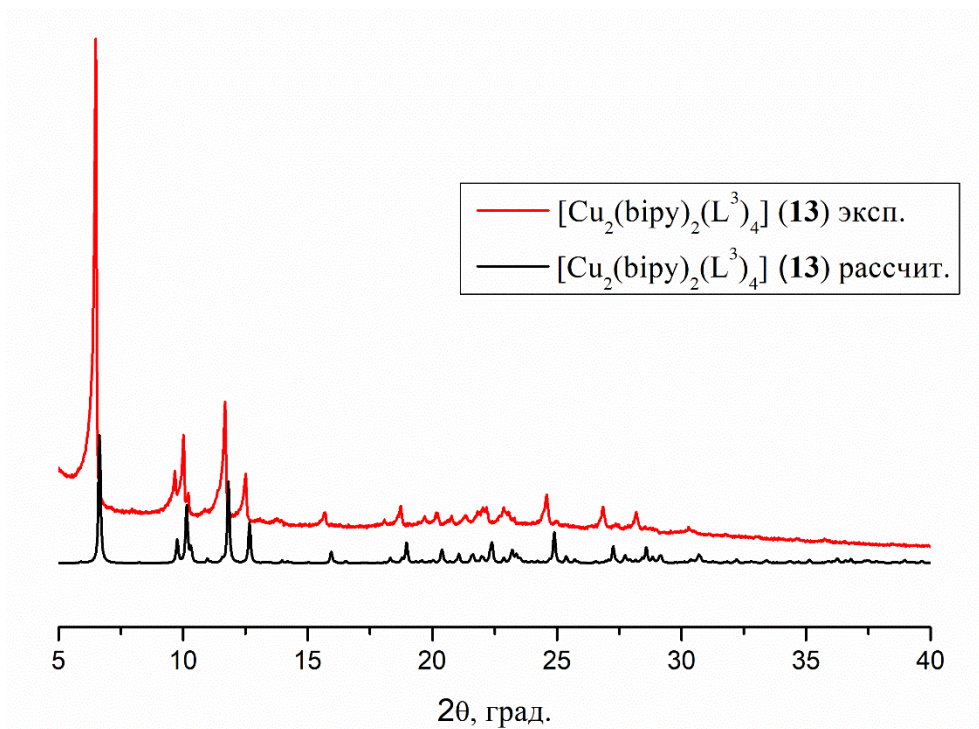


Рис. П9. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^3)_4]$.

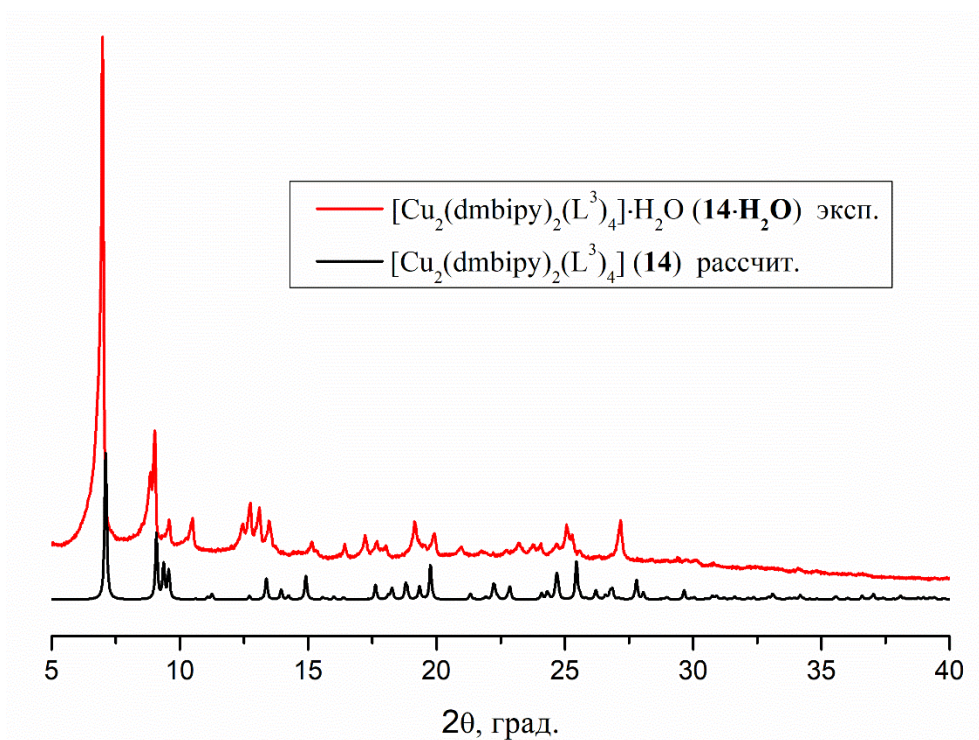


Рис. П10. Рассчитанная по структуре монокристалла $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^3)_4]$ (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковая дифрактограмма комплекса $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^3)_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

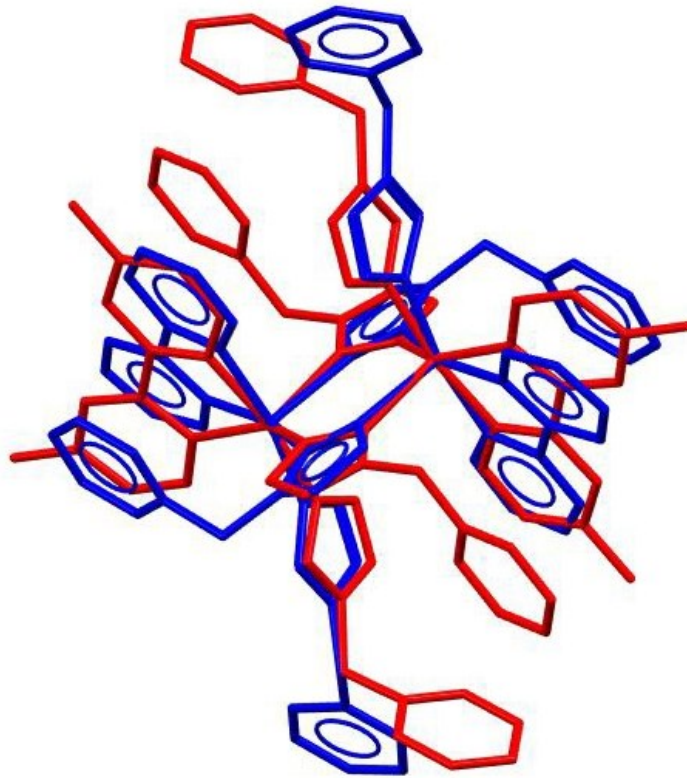


Рис. П11. Наложение кристаллических структур **13** (синий цвет) и **14** (красный цвет).

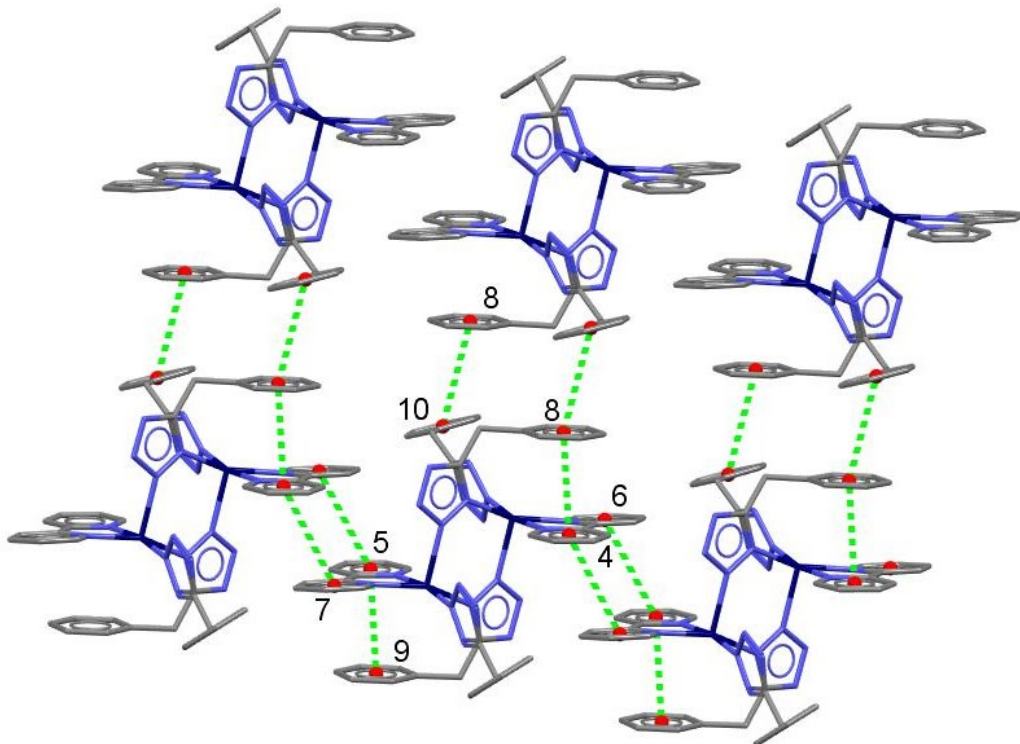


Рис. П12. $\pi \cdots \pi$ -Стэкинг в комплексе **13**. Атомы водорода не показаны.

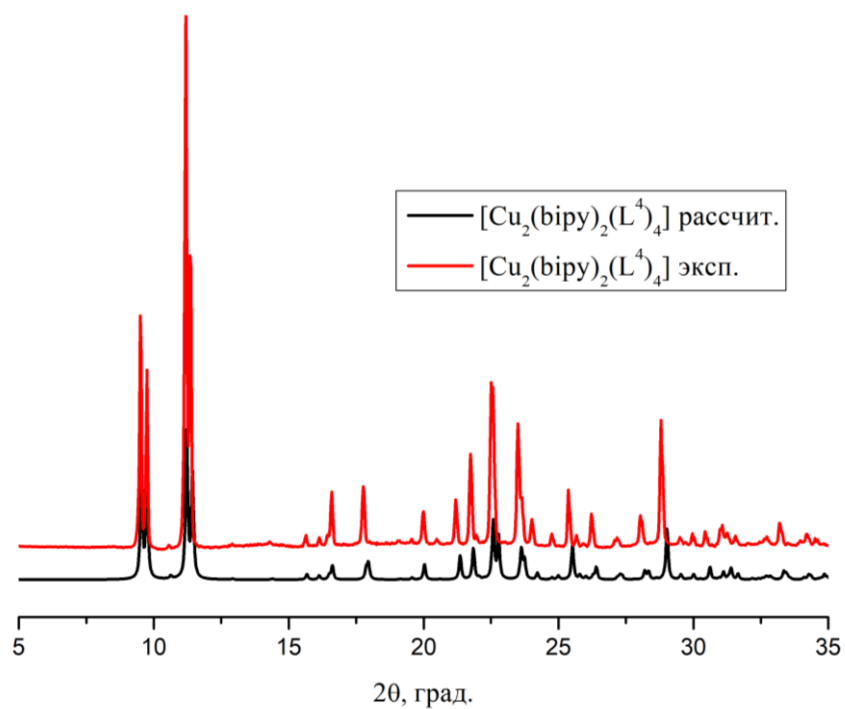


Рис. П13. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^4)_4]$ (17).

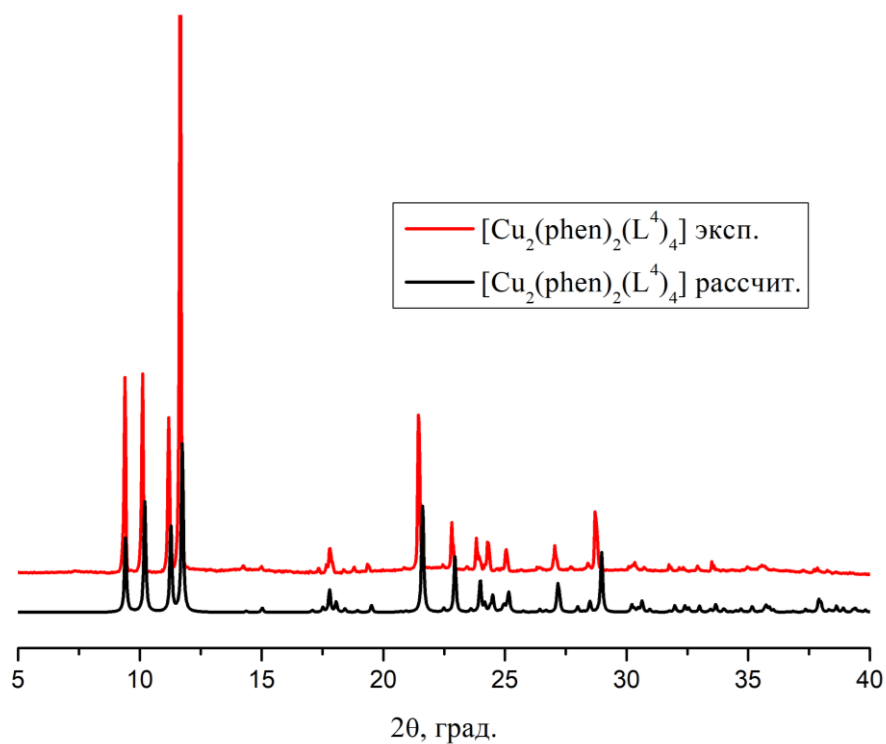


Рис. П14. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}^4)_4]$ (19).

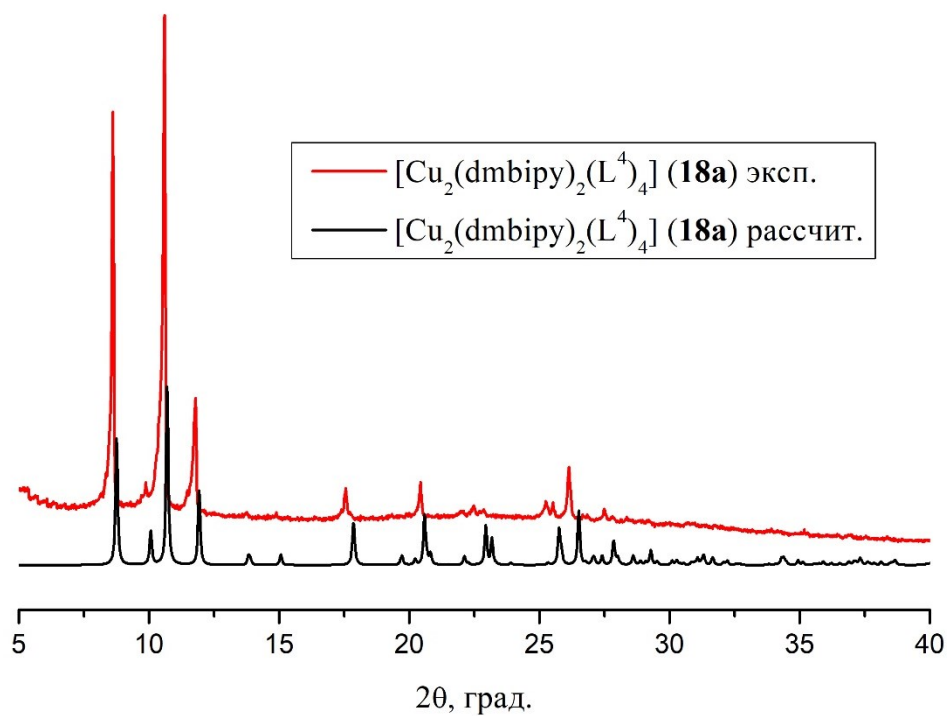


Рис. П15. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Cu}_2(\text{dmbipy})_2(\text{L}^4)_4]$ (**18a**).

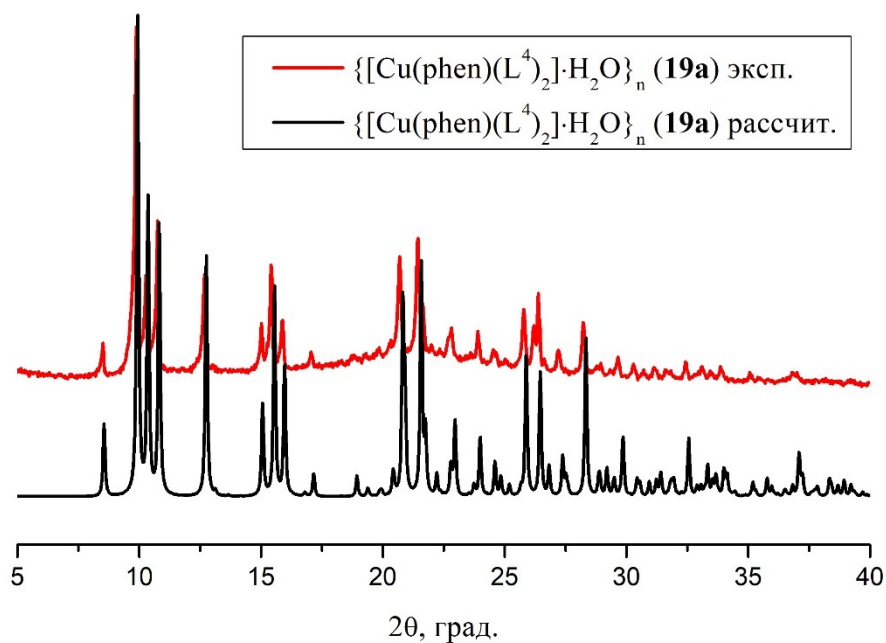


Рис. П16. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L}^4)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ (**19a**).

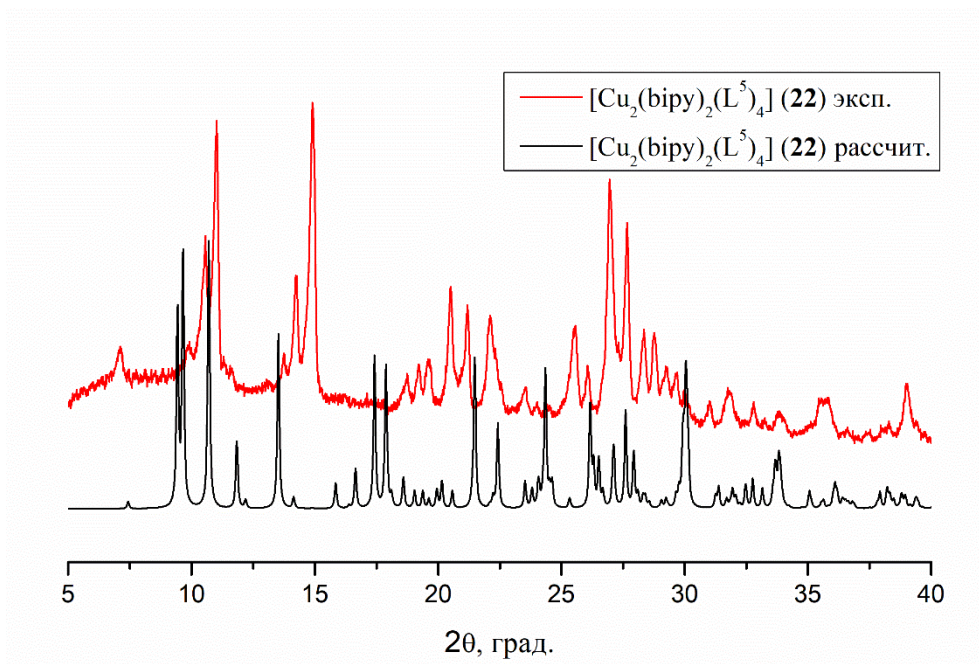


Рис. П17. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^5)_4]$

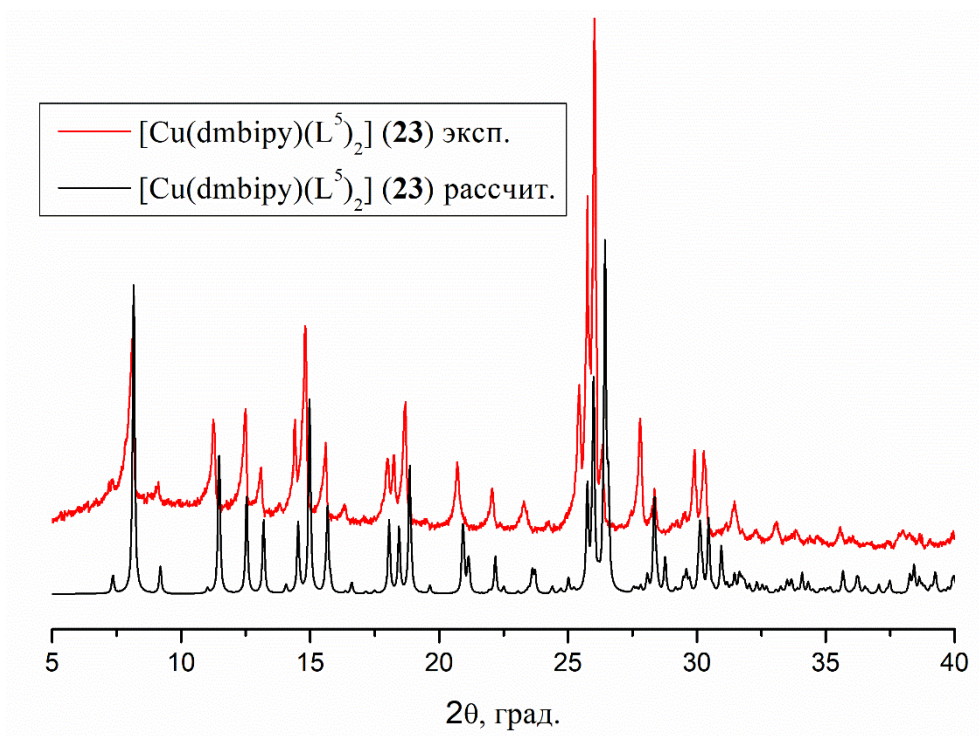


Рис. П18. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{L}^5)_2]$.

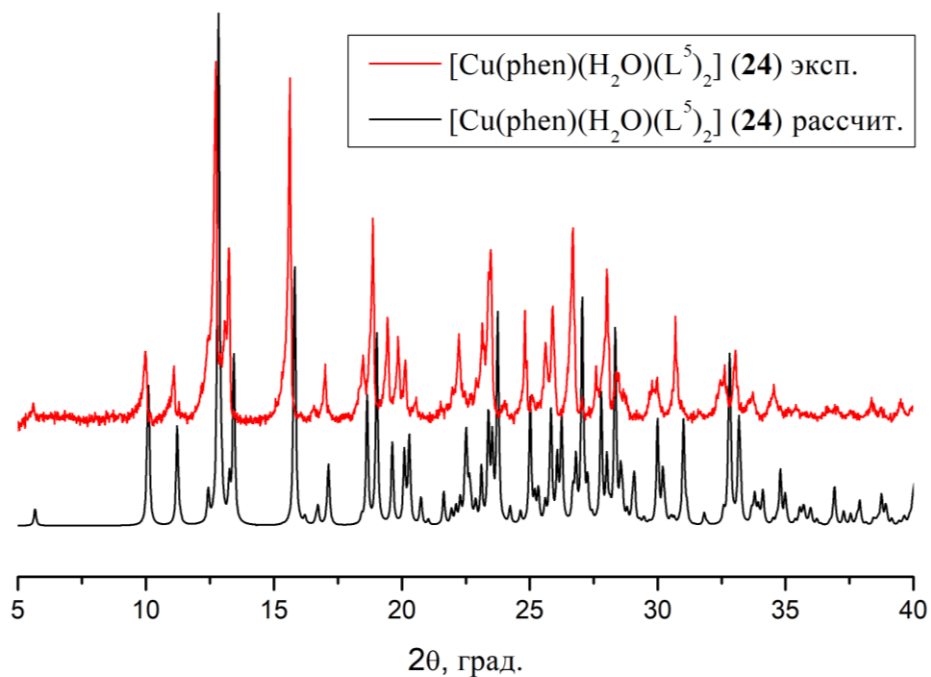


Рис. П19. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$.

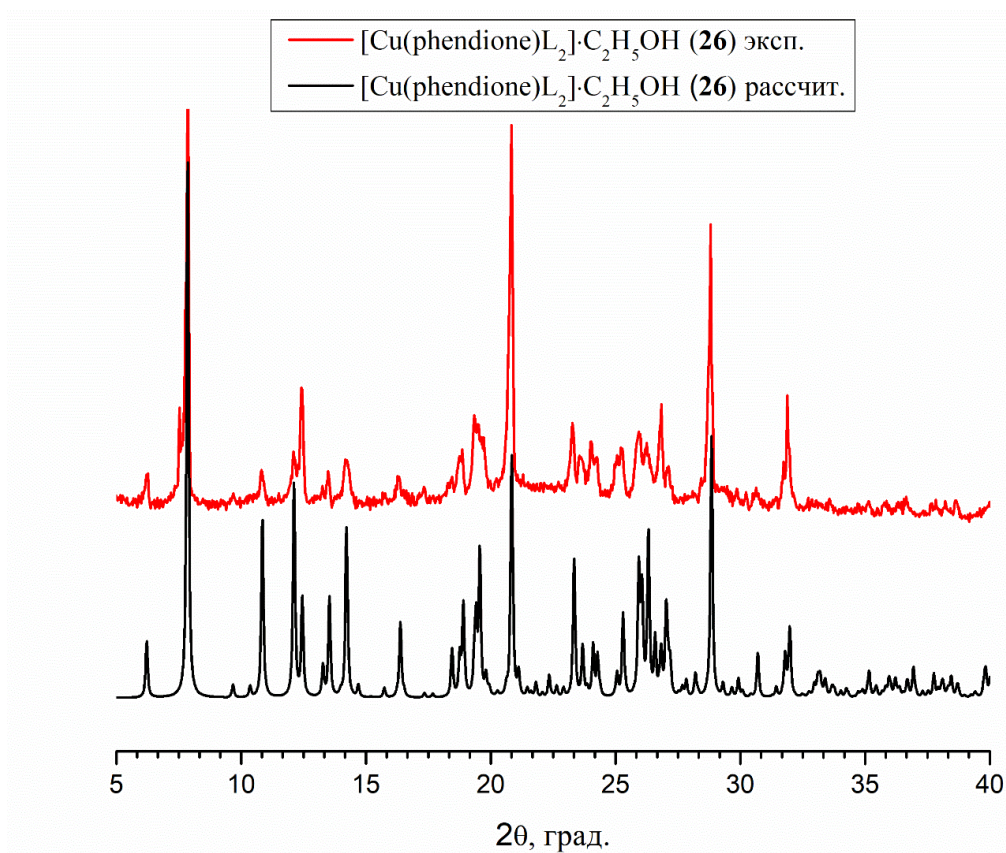


Рис. П20. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Cu}(\text{phendione})(\text{L}^5)_2] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

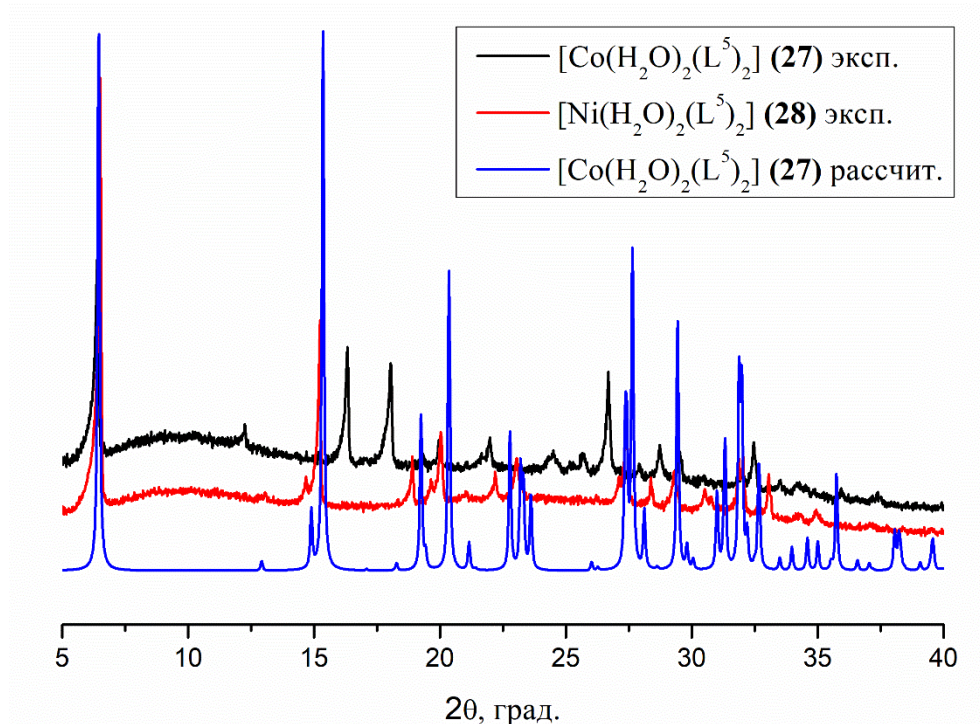


Рис. П21. Рассчитанная по структуре монокристалла $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}^5)_2]$ (синяя линия) и экспериментальные (красная и черная линии) порошковые дифрактограммы комплексов $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}^5)_2]$ и $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}^5)_2]$.

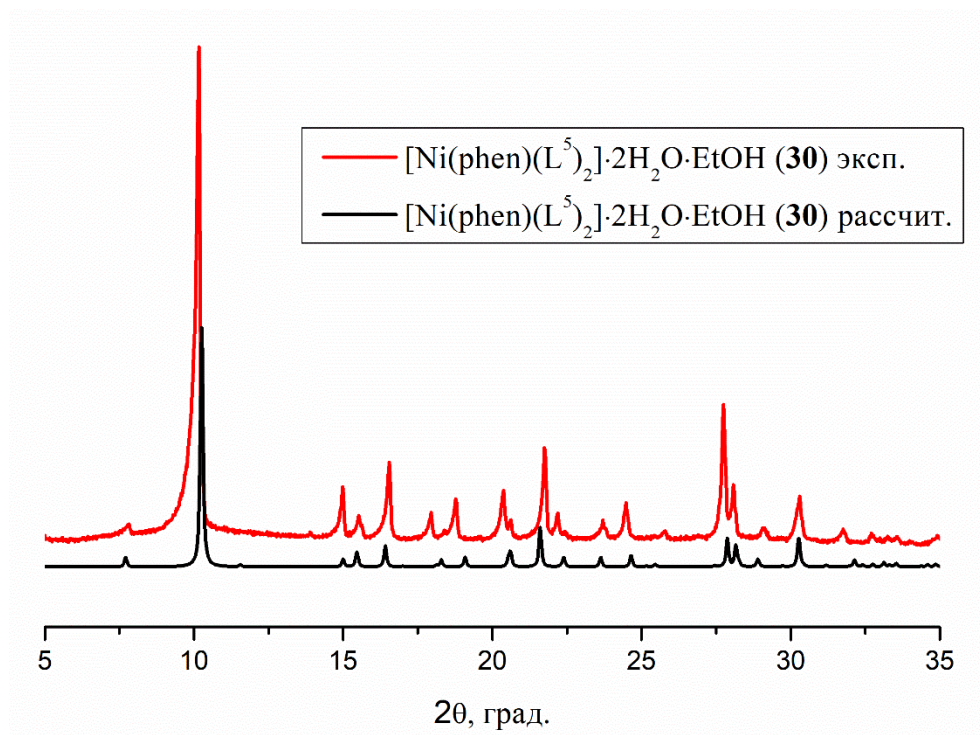


Рис. П22. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Ni}(\text{phen})(\text{L}^5)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOH}$.

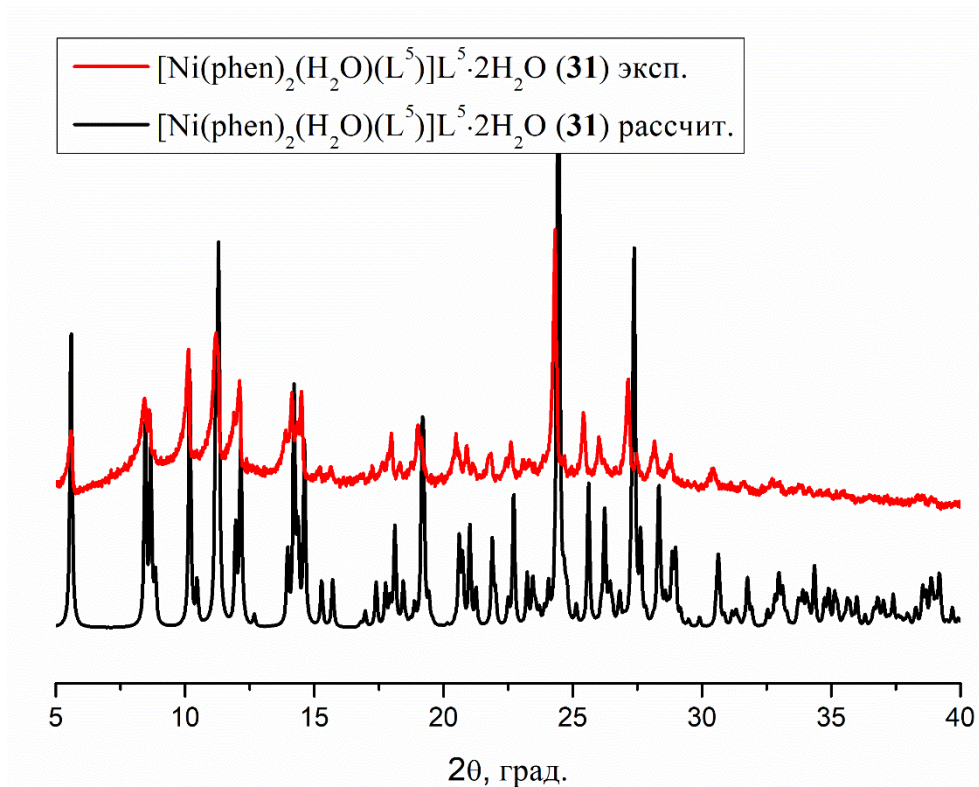


Рис. П23. Рассчитанная по структуре монокристалла (черная линия) и экспериментальная (красная линия) порошковые дифрактограммы комплекса $[\text{Ni}(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)]\text{L}^5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

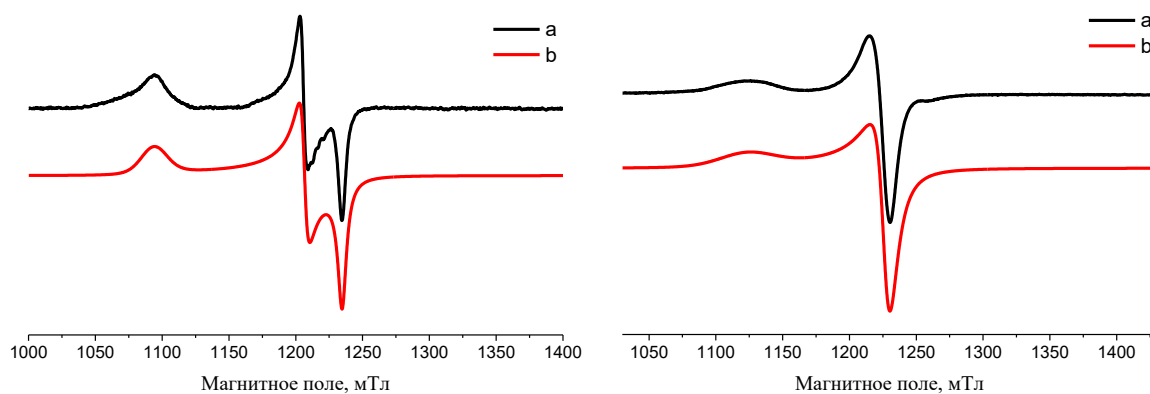


Рис. П24. Спектры ЭПР в Q-диапазоне частот для поликристаллических образцов $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$ (**24**) (слева) и $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{L}^5)_2]$ (**23**) (справа) при 300К: экспериментальный (а); моделированный (b).

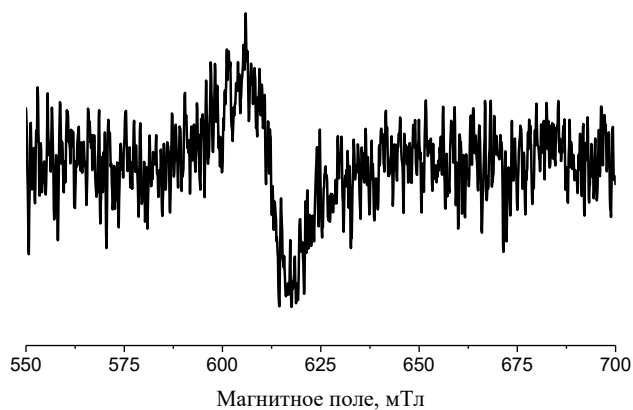


Рис. П25. Запрещенный переход ($\Delta M = \pm 2$) в ЭПР спектре комплекса **22** при 300К в Q-диапазоне частот.

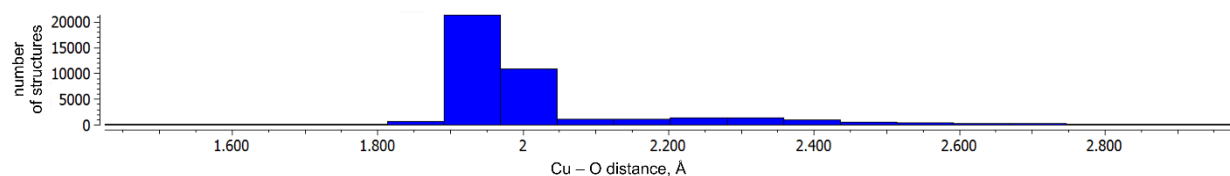


Рис. П26. Гистограмма длин связей Cu–O(CO) в структурах карбоксилатных комплексов меди, найденных в КБСД.

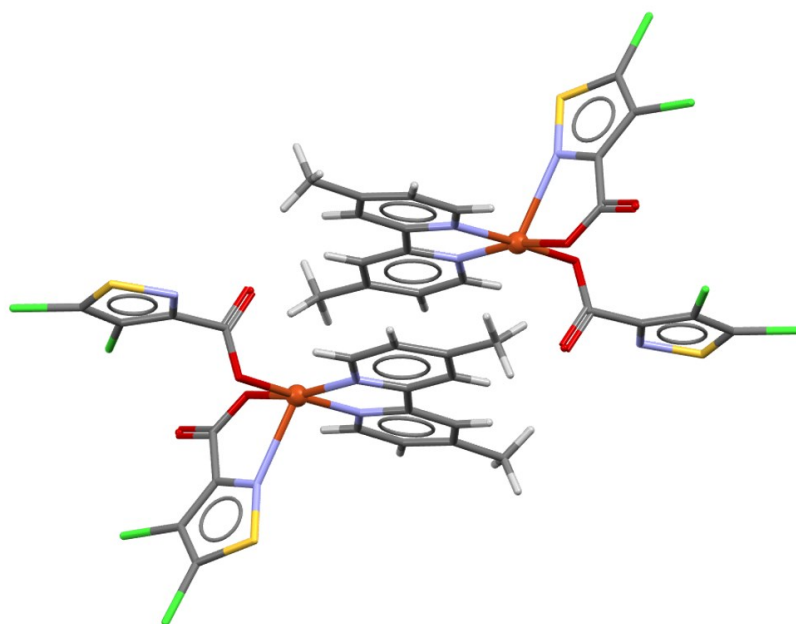


Рис. П27. Расположение молекул комплекса **23** в кристаллической структуре, приводящее к блокированию шестого координационного места центрального атома.

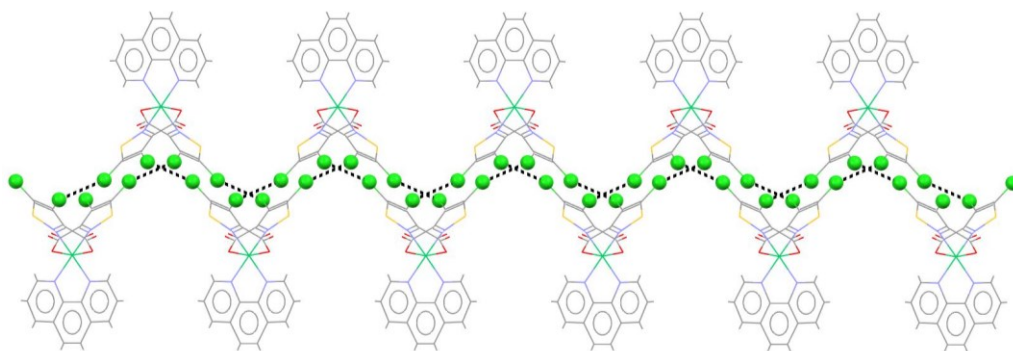


Рис. П28. Зигзагообразная цепь, образованная за счет нековалентных Cl-Cl взаимодействий в комплексе $[\text{Ni}(\text{phen})(\text{L}^5)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOH}$ (**30**).

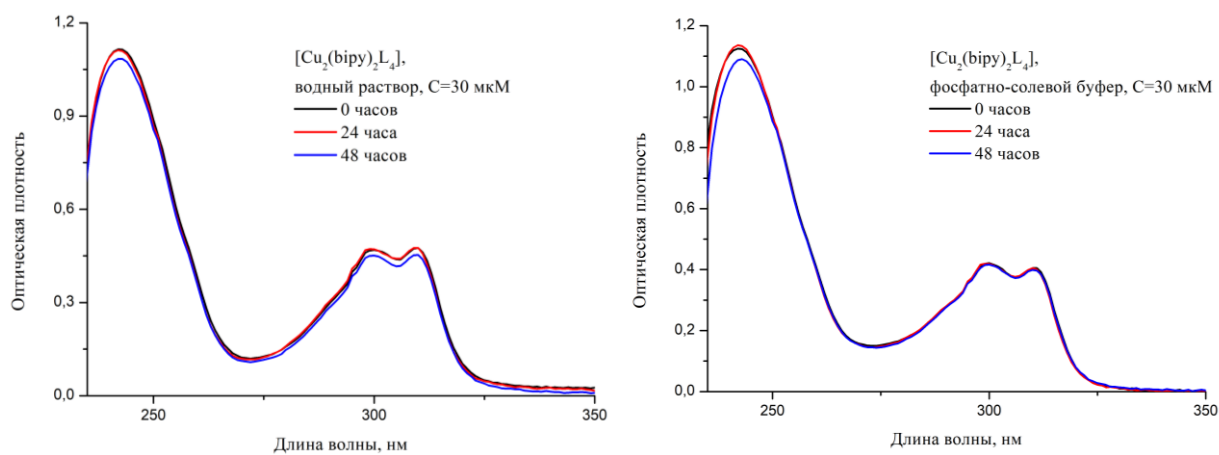


Рис. П29. Спектры поглощения комплекса $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^4)]$ в УФ-диапазоне в водном растворе (слева) и в фосфатно-солевом буфере (справа) в начальный момент времени, через 24 и 48 часов. Комплекс растворен в ДМСО, затем растворы разбавлены водой/буфером.

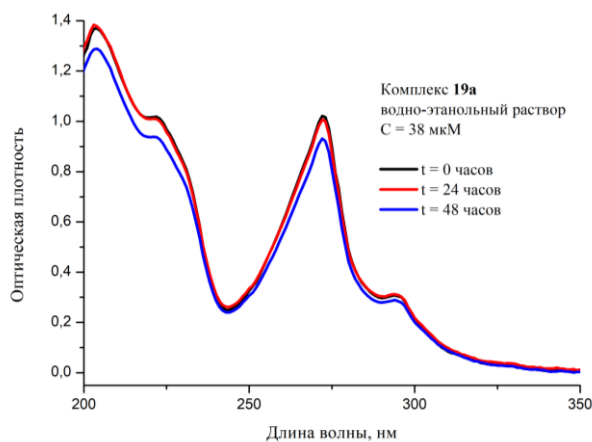


Рис. П30. Спектры поглощения комплекса $\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L}^4)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ (**19a**) в УФ-диапазоне в водно-этанольном растворе в начальный момент времени, через 24, 48 часов (слева).

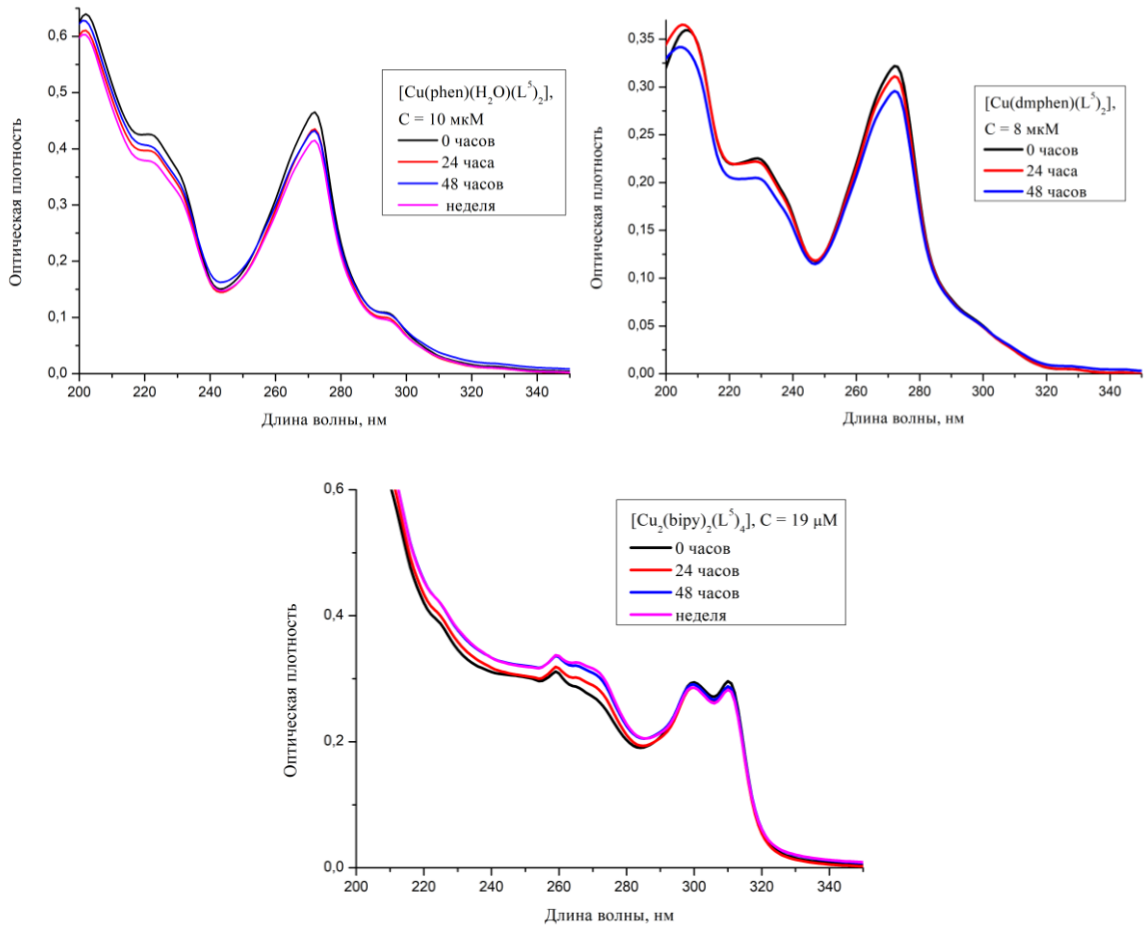


Рис. П31. Спектры поглощения комплексов $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$, $[\text{Cu}(\text{dmpphen})(\text{L}^5)_2]$ и $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^5)_4]$ в УФ-диапазоне в водном растворе в начальный момент времени, через 24, 48 часов или через неделю.

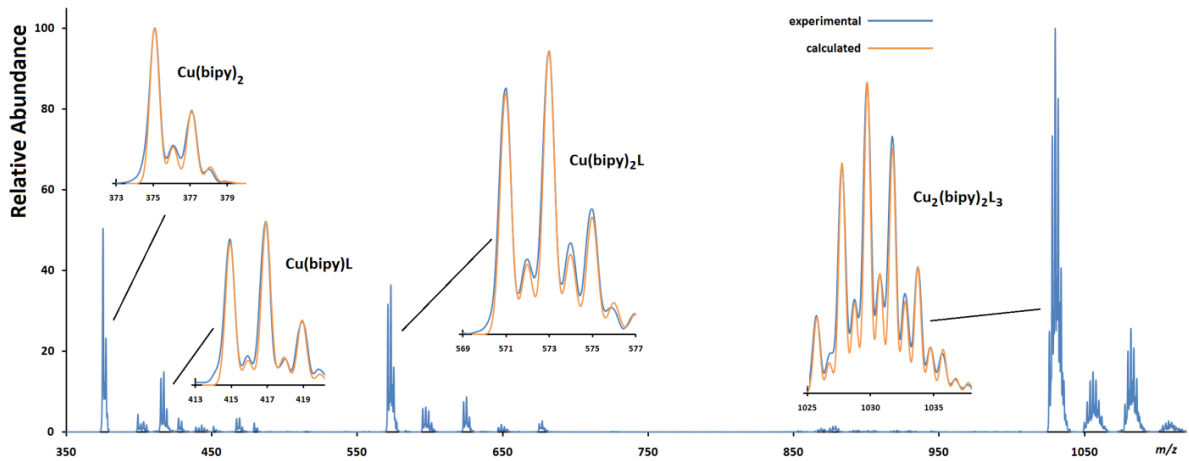


Рис. П32. Фрагмент масс-спектра положительных ионов комплекса $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^5)_4]$ в растворе этанола.

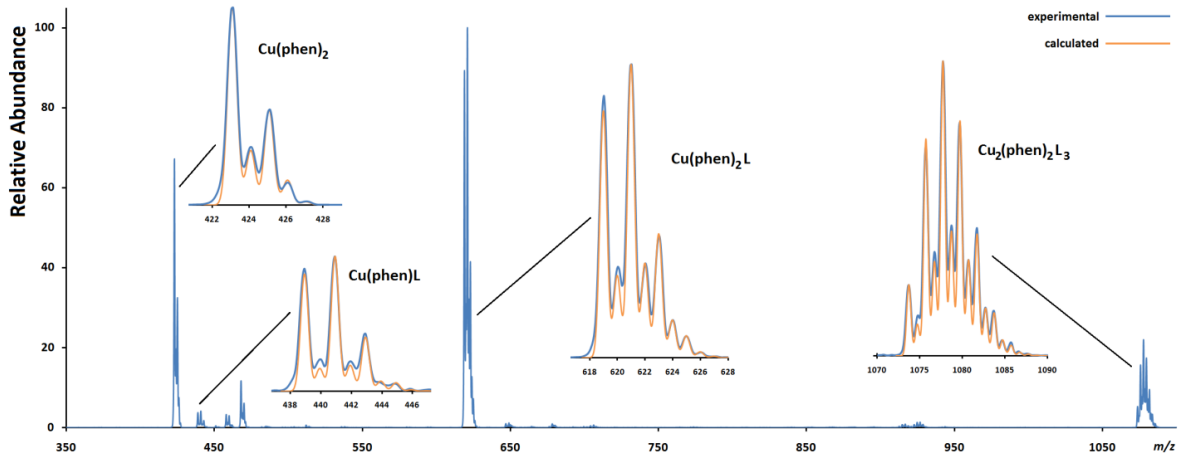


Рис. ПЗ3. Фрагмент масс-спектра положительных ионов комплекса $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$ в растворе этанола.

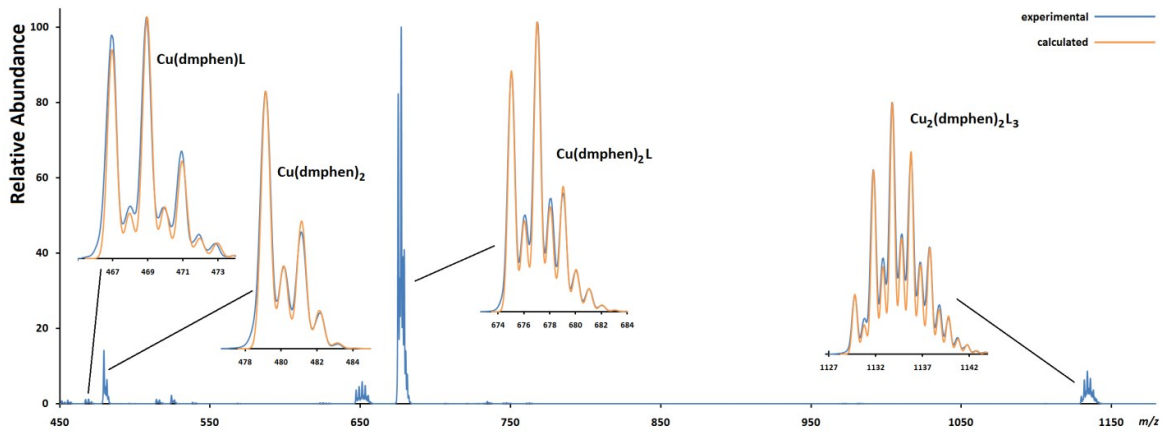


Рис. ПЗ4. Фрагмент масс-спектра положительных ионов комплекса $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{L}^5)_2]$ в растворе этанола.

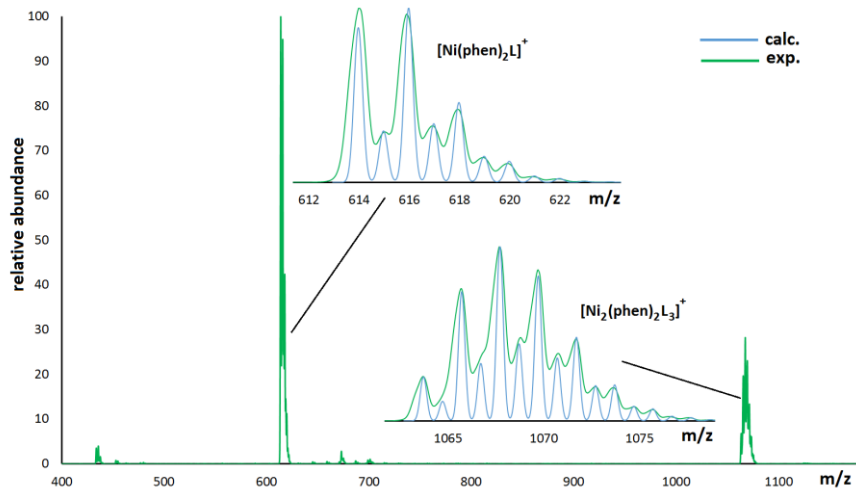


Рис. ПЗ5. Фрагмент масс-спектра положительных ионов комплекса $[\text{Ni}(\text{phen})(\text{L}^5)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOH}$ в растворе этанола.

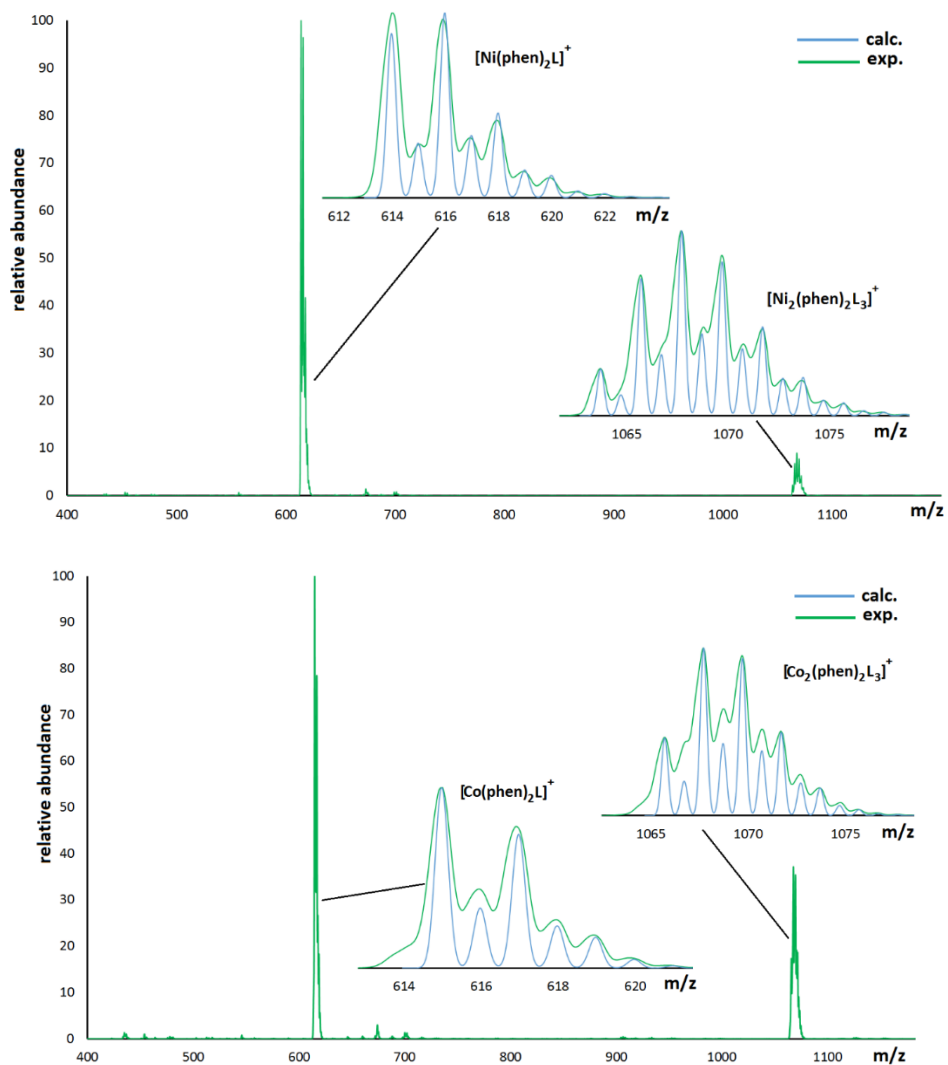


Рис. ПЗ6. Фрагменты масс-спектров положительных ионов комплексов $[\text{Ni}(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)]\text{L}^5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (сверху) и $[\text{Co}(\text{phen})(\text{L}^5)_2]$ (снизу) в растворе этанола.

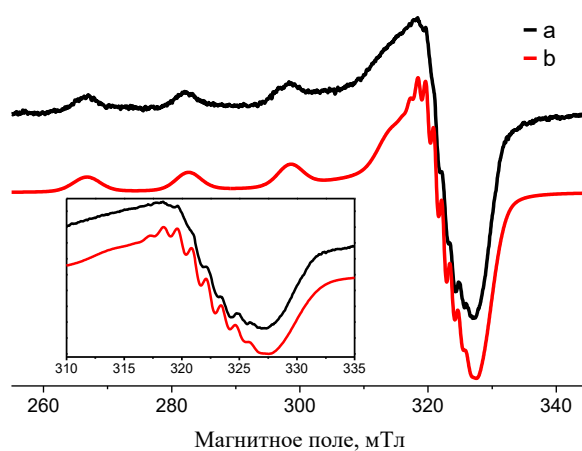


Рис. ПЗ7. Спектр ЭПР замороженного раствора $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{L}^5)_2]$ в этаноле при 77К в X-диапазоне частот.

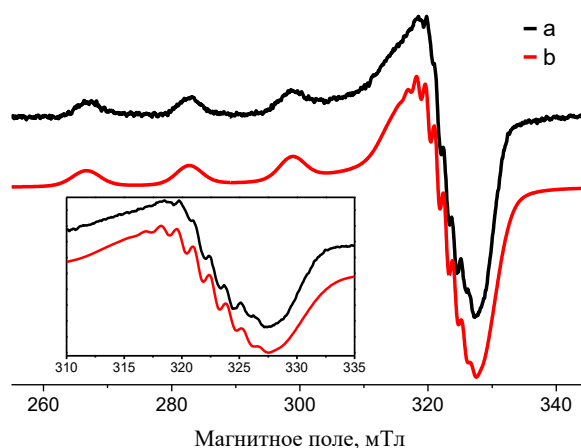


Рис. П38. Спектр ЭПР замороженного раствора $[\text{Cu}(\text{dmbipy})(\text{L}^5)_2]$ в этаноле при 77К в X-диапазоне частот.

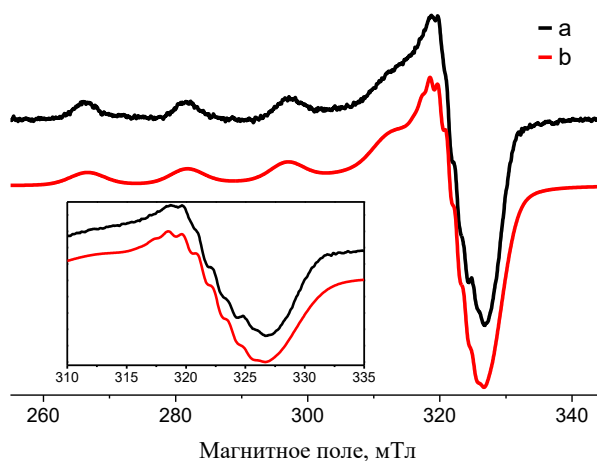


Рис. П39. Спектр ЭПР замороженного раствора $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^5)_2]$ в этаноле при 77К в X-диапазоне частот.

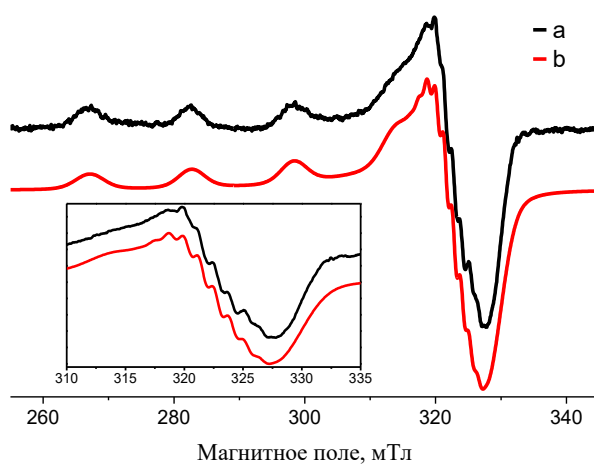


Рис. П40. Спектр ЭПР замороженного раствора $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{L}^5)_4]$ в этаноле при 77К в X-диапазоне частот.