

На правах рукописи



ЕРМАКОВА Екатерина Андреевна

**КОМПЛЕКСЫ 3d-МЕТАЛЛОВ (Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II))  
С ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ ТЕТРАЗОЛА И ПИРИДИНА:  
СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

1.4.1. Неорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН)

**Научный руководитель:**

кандидат химических наук Лидер Елизавета Викторовна

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук, доцент **Луценко Ирина Александровна**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, г. Москва, ведущий научный сотрудник

кандидат химических наук **Назаров Алексей Анатольевич**  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доцент

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт «Международный томографический центр»  
Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Защита состоится «21» мая 2025 г. в 12.00  
на заседании диссертационного совета 24.1.086.01 на базе ИНХ СО РАН  
по адресу: просп. Академика Лаврентьева, 3, г. Новосибирск, 630090

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНХ СО РАН  
и на сайте организации по адресу:

<http://www.niic.nsc.ru/institute/dissertatsionnyj-sovet/>

Автореферат разослан «01» апреля 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук,  
доцент



А.С. Потапов

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Применение комплексных соединений как терапевтических агентов является актуальным направлением современной медицинской химии. Имеется ряд примеров комплексов, используемых в клинической практике: цисплатин – для лечения раковых заболеваний, соединения серебра, являющиеся противомикробными агентами, и ауранофин – соединение золота, используемое для лечения ревматоидного артрита. Появление резистентности к терапии с течением времени и возникновение побочных эффектов к лекарствам мотивирует исследователей к поискам новых биологически активных соединений. Комплексы на основе металлов, которые относятся к жизненно необходимым микроэлементам (железо, калий, кальций, кобальт, литий, магний, марганец, медь, натрий, никель, хром, цинк), являются перспективными в качестве противоопухолевых агентов, поскольку предполагается, что данные соединения будут иметь меньшие негативные последствия ввиду их присутствия в организме и участия в метаболизме.

Немаловажным фактором для дальнейших исследований является биологическая активность лигандов, поскольку биологические свойства зависят не только от природы металлов, но и от природы лигандов и функциональных групп, участвующих в координации. Тетразолы и их производные обладают широкими координационными возможностями благодаря наличию четырех атомов азота в цикле, способных к координации. Вследствие влияния различных факторов, таких как природа металла и аниона, наличие заместителей в производных тетразола, возможно получить комплексы разнообразного строения, и, как следствие, свойств. Кроме того, производные тетразола являются биологически активными веществами, проявляющими около двадцати видов биологической активности, таких как антибактериальная, противовоспалительная, противогрибковая, противовирусная и др. На мировом фармацевтическом рынке за последние 10-20 лет появились десятки высокоэффективных лекарственных средств, активные фармацевтические компоненты которых содержат тетразольный цикл. Ежегодно публикуются сотни работ, посвященных синтезу новых биологически активных тетразолов.

Таким образом, разработка методик синтеза и получение комплексов жизненно необходимых металлов с использованием производных тетразола в качестве лигандов, характеристика полученных соединений физико-химическими методами анализа и исследование цитотоксической и цитостатической активности является перспективной и актуальной задачей.

**Степень разработанности темы исследования.** Несмотря на то, что химия тетразолов активно развивается, комплексы на их основе редко

изучаются в качестве противоопухолевых агентов. К моменту начала данной работы известно достаточно много разнолигандных комплексов 3d-металлов с производными 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина и различными тетразолами: 5-метил-, 5-фенил-, 5-бензил-, 5-циано-, 5-(пиридин-2-ил)-, 5-(пиридин-2-ил)-, 5-ферроцен-замещенными тетразолами, 9-(1*H*-тетразол-5-ил)-10-карбоксилантраценом, 1,3-дис(2*H*-тетразол-5-ил)бензолом, 3-(5*H*-тетразолил)бензойной кислотой, 5-(4-(тетразол-5-ил)фенил)изофталевой кислотой и др. Для большинства этих соединений были изучены фотолюминесцентные и магнитные свойства, или они были исследованы в качестве гомогенных катализаторов.

Согласно Кембриджскому банку структурных данных на основе 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислоты среди 3d-металлов получены комплексы марганца(II), меди(II) и цинка(II), а среди разнолигандных комплексов известны только комплексные соединения меди(II) и цинка(II) с 2,2'-бипиридином. Однако, для них не изучены цитотоксические свойства на опухолевых клеточных линиях. В случае комплексов 3d-металлов на основе 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразола известны только комплексы кобальта(II) и меди(II). Для комплексов меди(II) системный анализ цитотоксической активности был произведён ранее [1].

**Целью данной диссертационной работы** является синтез разнолигандных координационных соединений 3d-металлов – марганца(II), никеля(II), меди(II) и цинка(II) – с 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислотой ( $H_2L^1$ ), 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразолом ( $HL^2$ ) и производными 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина с последующим изучением их стабильности в растворе и цитотоксической/цитостатической активности.

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

– разработка методик синтеза новых разнолигандных комплексных соединений 3d-металлов с производными тетразола и 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина;

– подбор условий для роста монокристаллов и установление строения комплексных соединений с помощью рентгеноструктурного анализа;

– характеристика полученных соединений с использованием различных физико-химических методов (элементный, рентгенофазовый, термогравиметрический анализы, ИК-спектроскопия);

– изучение поведения полученных комплексов в биосовместимых растворах с помощью кондуктометрии, масс-спектрометрии, ЭПР-, ЯМР- и оптической спектроскопии (спектры поглощения в видимом и ультрафиолетовом диапазоне света и сравнение со спектрами диффузного отражения для твердых образцов);

– исследование биологических свойств (цитотоксической и цитостатической активности) *in vitro* на различных опухолевых

клеточных линиях человека (Hep2, HepG2, MCF7) и неопухолевой клеточной линии (MRC5);

– поиск закономерностей «структура-свойство» для полученных серий комплексов.

**Научная новизна работы.** В данном исследовании разработаны методики синтеза новых разнолигандных координационных соединений 3d-металлов (марганец(II), никель(II), медь(II) и цинк(II)) с производными тетразола – 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислотой ( $H_2L^1$ ) и 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразолом ( $HL^2$ ) – и 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина. Получено и охарактеризовано различными физико-химическими методами 31 новое соединение, для большинства из которых методом рентгеноструктурного анализа установлены молекулярные и кристаллические структуры.

Большой объем работы составляет структурная характеристика комплексов, детально рассмотрены координационные способности лигандов. Согласно экспериментальным данным для комплексов меди(II) и цинка(II) на основе 1*H*-тетразол-5-ил-уксусной кислоты характерно образование полимерных цепочек за счет мостиковой функции тетразолатного цикла. Для комплексов никеля(II) с этим же лигандом свойственно образование моноядерных соединений. Для комплексов цинка(II) на основе 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразола характерно образование биядерных соединений, где тетразолатный цикл проявляет мостиковую функцию, при этом комплексы марганца(II) – моноядерные. Кроме того, наличие  $\pi$ -стэкинга в большинстве соединений приводит к образованию супрамолекулярных структур.

Детально изучено поведение и стабильность полученных форм комплексов в биосовместимых растворах с течением времени, для комплексов марганца(II) и цинка(II) на основе 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразола предложены схемы диссоциации соединений. Показано, что образующиеся формы стабильны в водных растворах в течении 48 ч.

Изучена цитотоксическая и цитостатическая активность полученных соединений на опухолевых (Hep2, HepG2, MCF7) и неопухолевой (MRC5) клеточных линиях. Показано, что наиболее цитотоксичными являются комплексы меди(II) с  $H_2L^1$  и комплексы марганца(II) с  $HL^2$ , содержащие в составе производные 1,10-фенантролина. Все остальные комплексы проявляют цитостатические свойства, при этом наиболее выражена активность у комплексов цинка(II) на основе производных 1,10-фенантролина. Кроме того, часть комплексов продемонстрировала высокую селективность действия к опухолевым клеткам.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В рамках данного исследования получена фундаментальная информация в области координационной химии о методах синтеза новых координационных соединений 3d-металлов с производными тетразола и 1,10-фенантролина/

2,2'-бипиридина, их кристаллической и молекулярной структуре, цитотоксической и цитостатической активности. В Кембриджский банк структурных данных депонированы структурные данные 20 соединений, которые доступны для мировой научной общественности. Закономерности изменения цитотоксической активности, полученные в рамках выполнения диссертационной работы, в зависимости от выбранного иона металла и производного 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина могут быть использованы в дальнейшем при дизайне противоопухолевых препаратов в медицинской химии. В практическом плане полученные комплексы с ярко выраженной цитотоксической активностью и высокой селективностью действия к опухолевым клеткам могут быть перспективными кандидатами в качестве противоопухолевых препаратов.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Работа выполнена в области синтетической химии координационных соединений. Методология исследования включает в себя разработку методик синтеза новых координационных соединений марганца(II), никеля(II), меди(II) и цинка(II) с производными тетразола и 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина, получение монокристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа, подтверждение фазовой чистоты и состава комплексов, а также изучение цитотоксических и цитостатических свойств. Установление состава и строения всех синтезированных соединений проводилось с использованием элементного, термогравиметрического, рентгеноструктурного и рентгенофазового анализа; спектры диффузного отражения (СДО), ИК- и ЭПР-спектроскопии. Для исследования поведения комплексных соединений в биосовместимых растворах использованы следующие методы: кондуктометрия, оптическая и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, а также ЭПР-спектроскопия замороженных растворов для комплексов меди(II). Изучение биологических свойств (цитотоксической и цитостатической активности) *in vitro* проведено с помощью флуоресцентной микроскопии с применением высокопроизводительного скрининга.

**Положения, выносимые на защиту:**

- методики синтеза новых координационных соединений 3d-металлов с производными тетразола и 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина;
- данные о кристаллических и молекулярных структурах координационных соединений;
- информация о поведении комплексов в биосовместимых растворах, полученная с помощью методов оптической, ЯМР- и ЭПР-спектроскопии, масс-спектрометрии и кондуктометрии;
- результаты детального *in vitro* исследования биологических свойств (цитотоксической и цитостатической активности) синтезированных

комплексных соединений на опухолевых и неопухолевой клеточных линиях человека.

**Личный вклад автора.** Личный вклад автора заключается в разработке методик и синтезе разнолигандных комплексов 3d-металлов с производными тетразола и 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина; подборе условий для роста монокристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа; исследовании поведения комплексов в биосовместимых растворах с помощью методов оптической спектроскопии и кондуктометрии. Помимо этого, диссертант производил пробоподготовку для регистрации спектров ЯМР, ЭПР, СДО, а также масс-спектров, и участвовал в обсуждении и интерпретации полученных результатов. Исследование по изучению цитотоксической и цитостатической активности на приборе IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, UK), обработка и интерпретация полученных результатов выполнены совместно с к.б.н. Л.С. Ключовой (НИИМББ ФИЦ ФТМ). Автор диссертационной работы активно участвовал в процессе постановки задач, планировании экспериментов, обработке данных, полученных с помощью физико-химических методов, и формулировании выводов. Обсуждение полученных результатов, подготовка статей и докладов на конференциях осуществлялись автором диссертационной работы совместно с научным руководителем и другими соавторами.

**Апробация работы.** Результаты исследования по теме диссертационной работы были представлены на международных и российских конференциях: XIX Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (2022, г. Туапсе), XXVI Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (2023, г. Нижний Новгород), Восьмой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (2023, г. Санкт-Петербург), XXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (2023, г. Томск), «New Emerging Trends in Chemistry» Conference (2023, г. Ереван, Армения).

**Публикации.** Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, опубликованы в виде 4 статей в международных рецензируемых журналах, индексируемых в международных системах научного цитирования Web of Science и Scopus, и рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, а также 6 тезисов докладов на российских и зарубежных конференциях.

**Степень достоверности результатов исследования.** Результаты исследования, выполненные в рамках диссертационной работы, являются достоверными, что подтверждается их воспроизводимостью и согласованностью, а также использованием различных физико-химических методов исследования. Результаты исследования прошли

оценку научного сообщества, поскольку опубликованы в рецензируемых зарубежных журналах, что также подтверждает их достоверность и значимость.

**Соответствие специальности 1.4.1. Неорганическая химия.** Диссертационная работа соответствует следующим направлениям исследования специальности 1.4.1. Неорганическая химия (химические науки): п.1. «Фундаментальные основы получения объектов исследования неорганической химии и материалов на их основе», п.2. «Дизайн и синтез новых неорганических соединений и особо чистых веществ с заданными свойствами», п.5 «Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы» и п.7 «Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, реакции координированных лигандов».

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа представлена на 190 страницах, содержит 76 рисунков, 5 схем, 12 таблиц; и состоит из введения, обзора литературы (гл. 1), экспериментальной части (гл. 2), результатов и обсуждения (гл. 3), заключения, основных результатов и выводов, списка литературы (171 наименование). Приложение на 59 страницах содержит дополнительную информацию и иллюстративный материал по теме диссертации.

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН). Диссертация проводилась в рамках НИР ИНХ СО РАН (№ 121031700321-3) и проектов Российского научного фонда № 20-73-10207 и № 20-73-10207 (Продление) (руководитель проектов Е.В. Лидер).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулирована цель и определены задачи диссертационной работы, изложена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, приведена информация о личном вкладе автора и сведения об апробации результатов работы.

В **первой главе** диссертации приведен обзор литературы в области синтеза, строения и свойств координационных соединений 3d-металлов с 5-замещенными тетразолами. Данная глава разделена на несколько основных частей, первая из которых посвящена свойствам тетразолов, далее представлена информация о структурных особенностях известных на данный момент комплексов 3d-металлов с тетразолами, содержащими в качестве заместителя карбоксильную группу (1*H*-тетразол-5-



илмуравьиная кислота, 1*H*-тетразол-5-илуксусная кислота) и бензольное кольцо (5-фенил-1*H*-тетразол, 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразол). Представлена информация о потенциальных областях применения данных соединений. В заключительной части первой главы обсуждаются свойства и возможный механизм связывания комплексов, содержащих 1,10-фенантролин/2,2'-бипиридин, с молекулами ДНК.

Во **второй главе** приведен перечень используемых в работе реактивов и оборудования, а также методики синтеза координационных соединений и их характеристика методами элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии.

**Третья глава** посвящена обсуждению полученных результатов и разделена на три раздела. Первая часть содержит подробное описание методик синтеза, результаты физико-химических методов исследования и данные о молекулярных и кристаллических структурах координационных соединений марганца(II), никеля(II), меди(II) и цинка(II) с производными 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина и тетразола – 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислотой ( $H_2L^1$ ) и 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразолом ( $HL^2$ ). Список всех полученных комплексов представлен в таблицах 1 и 2. В следующем разделе представлены результаты исследования поведения комплексов в растворах методами кондуктометрии, масс-спектрометрии, ЭПР-, ЯМР- и оптической спектроскопии (спектры поглощения в видимом и ультрафиолетовом диапазоне света и сравнение со спектрами диффузного отражения для твердых образцов). В заключительной части представлены результаты исследования цитотоксической и цитостатической активности исходных солей металлов, лигандов и полученных комплексов *in vitro* на клеточных линиях человека, а также представлены индексы селективности комплексов к опухолевым клеточным линиям.

В **приложении** представлены первичные экспериментальные данные физико-химических методов исследования и детали рентгеноструктурного эксперимента.

### **Комплексы никеля(II), меди(II) и цинка(II) с 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислотой и производными 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина**

Комплексы меди(II) и цинка(II) получены путем поэтапного добавления к водному раствору ацетата металла(II) этанольных растворов соответствующего производного 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина ( $L^{N-N}$  – 4,7-диметил-1,10-фенантролин (**dmphen**), 1,10-фенантролин-5,6-дион (**phendione**), 5-хлор-1,10-фенантролин (**Cl-phen**), 1,10-фенантролин (**phen**), 4,4'-диметил-2,2'-бипиридин (**dmbipy**), 2,2'-бипиридин (**bipy**)) и 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислоты. Для синтеза комплексов использовали мольное соотношение  $M^{2+} : L^{N-N} : H_2L^1 = 1 : 1 : 1$ . В случае

ацетата никеля(II) применение аналогичной методики не привело к получению комплексов. Добавление твердой соли ацетата никеля(II) к раствору  $L^{N-N}$  в этаноле с последующим добавлением  $H_2L^1$  обеспечило получение координационных соединений, а изменение мольного соотношения на  $Ni^{2+} : L^{N-N} : H_2L^1 = 1 : 2 : 1$  позволило повысить выход соединений.

Таблица 1. Список полученных соединений и способы их характеристики

Соединение	Методы характеристики
$[Ni(dmphen)_2(L^1)] \cdot 2EtOH \cdot 2H_2O$ (1)	CHN, РФА, ИК, ТГА, СДО, РСА
$[Ni(phen)_2(L^1)] \cdot 0,5H_2O$ (2)	CHN, РФА, ИК, СДО, РСА
$[Ni(dmbipy)_2(L^1)] \cdot 2H_2O$ (3)	CHN, РФА, ИК, ТГА, СДО, РСА
$[Ni(bipy)_2(L^1)] \cdot 3H_2O$ (4)	CHN, РФА, ИК, ТГА, СДО
$[Cu(dmphen)(L^1)] \cdot 0,5H_2O$ (5)	CHN, РФА, ИК, ЭПР, ТГА, СДО
$[Cu(phendione)(H_2O)(L^1)] \cdot 0,8H_2O$ (6)	CHN, РФА, ИК, ЭПР, ТГА, СДО
$[Cu(Cl-phen)(L^1)] \cdot 0,5H_2O$ (7)	CHN, РФА, ИК, ЭПР, СДО, ТГА
$[Cu(phen)(L^1)]_n$ (8)	CHN, РФА, ИК, ЭПР, СДО, ТГА
$[Cu(dmbipy)(L^1)]_n$ (9)	CHN, РФА, ИК, ЭПР, СДО, РСА
$[Cu(bipy)(L^1)]_n$ (10)	CHN, РФА, ИК, ЭПР, СДО, РСА
$[Zn(dmphen)(L^1)] \cdot H_2O$ (11)	CHN, РФА, ИК, ТГА, РСА
$[Zn(phendione)(H_2O)(L^1)] \cdot 2H_2O$ (12)	CHN, РФА, ИК, ТГА
$[Zn(phen)(L^1)] \cdot 0,5H_2O$ (13)	CHN, РФА, ИК, ТГА, ЯМР
$\{[Zn(dmbipy)(L^1)] \cdot H_2O\}_n$ (14)	CHN, РФА, ИК, ТГА, РСА, ЯМР
$[Zn(bipy)(L^1)] \cdot H_2O$ (15)	CHN, РФА, ИК, ТГА

Координационные соединения никеля(II) являются моноядерными, анионы дважды депротонированной 1*H*-тетразол-5ил-уксусной кислоты координированы бидентатно-циклически атомом азота N1 тетразольного цикла и атомом кислорода карбоксильной группы (Рис. 1). Хелатная координация наблюдается для производных 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина во всех представленных в данной работе координационных соединениях.

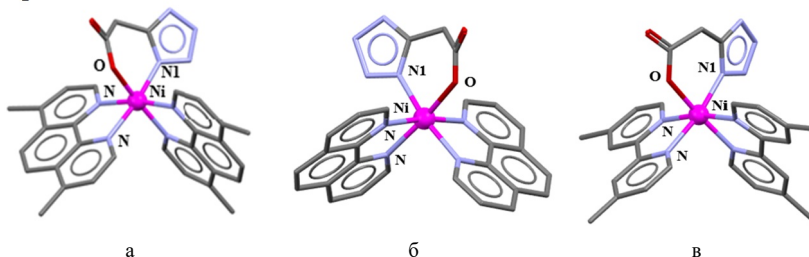


Рис. 1. Структура комплексов  $[Ni(dmphen)_2(L^1)] \cdot 2EtOH \cdot 2H_2O$  (а),  $[Ni(phen)_2(L^1)] \cdot 0,5H_2O$  (б) и  $[Ni(dmbipy)_2(L^1)] \cdot 2H_2O$  (в). Атомы водорода и молекулы растворителей не показаны.

Комплексам меди(II) и цинка(II) на основе 1*H*-тетразол-5ил-уксусной кислоты характерно образование полимерных структур за счет мостиковой функции тетразолатного цикла, который координируется атомами азота N1, N4 (Рис. 2а) или N1, N3 (Рис. 2б). При этом атом кислорода карбоксильной группы, как правило, участвует в координации, в результате чего  $(L^1)^{2-}$  демонстрирует тридентатный способ координации. Благодаря  $\pi$ -стэкингу, который наблюдается между соседними молекулами  $L^{N-N}$ , получившимся полимерным цепям характерно формирование слоистых структур.

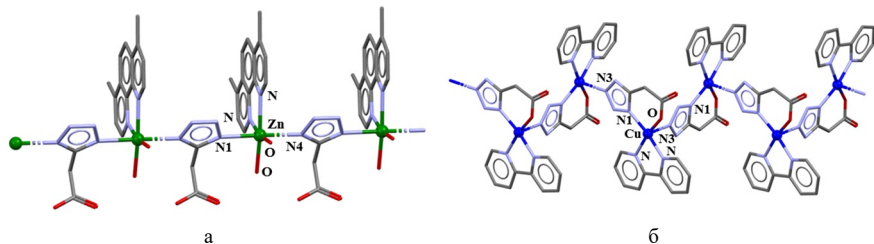


Рис. 2. Строение комплексов  $\{[Zn(dmphen)(H_2O)_2(L^1)] \cdot 2H_2O\}_n$  (**11a**) (а) и  $[Cu(bipy)(L^1)]_n$  (**10**) (б). Атомы водорода не показаны.

Кроме того, получено несколько моноядерных комплексов меди(II), в которых депротонированная 1*H*-тетразол-5ил-уксусная кислота координируется монодентатно и/или бидентатно-циклически, как в случае комплексов никеля(II) (Рис. 3).

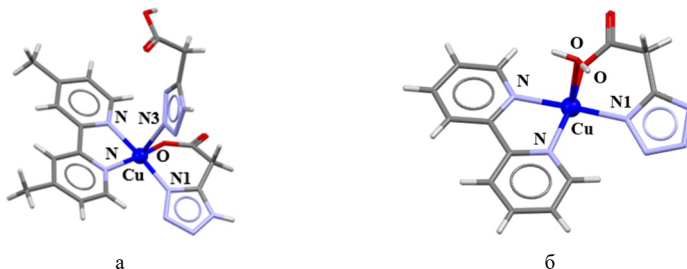


Рис. 3. Строение комплексов  $[Cu(dmbipy)(HL^1)_2]$  (**9a**) (а)  $[Cu(bipy)(H_2O)(L^1)]$  (**10a**) (б).

### Комплексы марганца(II) и цинка(II) с 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразолом и производными 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина

Для синтеза комплексов марганца(II) **16**, **17**, **19**, **21** и цинка(II) **26-29** к водному раствору ацетата металла(II) добавляли этанольный раствор соответствующего производного  $L^{N-N}$  с последующим добавлением этанольного раствора  $HL^2$ . Моноядерные комплексы марганца(II) были получены преимущественно в виде монокристаллов, а биядерные

комплексы цинка(II) в виде поликристаллических фаз. Для синтеза использовали мольное соотношение  $M^{2+} : L^{N-N} : HL^2 = 1 : 1 : 2$ .

При взаимодействии ацетата марганца(II) с Cl-phen и  $HL^2$  в аналогичных условиях образуется комплекс в виде монокристаллов  $[Mn(Cl-phen)(H_2O)_3(L^2)][Mn(Cl-phen)(H_2O)_2(L^2)_2]L^2 \cdot 3H_2O$  (**18**).

При изменении мольного соотношения реагентов на  $M^{2+} : L^{N-N} : HL^2 = 1 : 2 : 2$  получена серия моноядерных комплексных соединений марганца(II) **24**, **25** и цинка(II) **30**, **31** с общей формулой  $[M(L^{N-N})_2(L^2)_2]$ . В случае комплексов цинка(II) методика аналогична описанной ранее. При синтезе комплексов марганца(II) вместо водного раствора использовали твердый ацетат марганца(II).

Таблица 2. Список полученных соединений и способы их характеристики

Соединение	Методы характеристики
$[Mn(phenadione)(H_2O)_3(L^2)]L^2 \cdot H_2O$ ( <b>16</b> )	СНН, РФА, ИК, РСА
$[Mn(dmphen)(H_2O)_3(L^2)]L^2 \cdot H_2O$ ( <b>17</b> )	СНН, РФА, ИК, РСА
$[Mn(Cl-phen)(H_2O)_3(L^2)]$ $[Mn(Cl-phen)(H_2O)_2(L^2)_2]L^2 \cdot 3H_2O$ ( <b>18</b> )	СНН, РФА, ИК, РСА
$[Mn(phen)(H_2O)_3(L^2)]L^2$ ( <b>19</b> )	СНН, РФА, ИК, РСА
$[Mn(dmbipy)(H_2O)_2(DMSO)(L^2)]L^2 \cdot 2H_2O$ ( <b>20</b> )	СНН, РФА, ИК, РСА
$[Mn(bipy)(H_2O)_3(L^2)]L^2$ ( <b>21</b> )	СНН, РФА, ИК, РСА, ТГА
$[Mn(Cl-phen)_2(H_2O)_2](L^2)_2 \cdot 3H_2O$ ( <b>22</b> )	СНН, РФА, ИК, РСА
$[Mn(phenadione)_2(H_2O)_2](L^2)_2 \cdot 2H_2O$ ( <b>23</b> )	СНН, РФА, ИК, РСА
$[Mn(dmphen)_2(L^2)_2] \cdot H_2O$ ( <b>24</b> )	СНН, РФА, ИК, РСА
$[Mn(phen)_2(L^2)_2]$ ( <b>25</b> )	СНН, РФА, ИК, РСА
$[Zn_2(dmphen)_2(L^2)_4]$ ( <b>26</b> )	СНН, РФА, ИК, ЯМР, РСА
$[Zn_2(phen)_2(L^2)_4] \cdot 2H_2O$ ( <b>27</b> )	СНН, РФА, ИК, ЯМР, ТГА, РСА
$[Zn_2(dmbipy)_2(L^2)_4]$ ( <b>28</b> )	СНН, РФА, ИК, ЯМР, РСА
$[Zn_2(bipy)_2(L^2)_4]$ ( <b>29</b> )	СНН, РФА, ИК, ЯМР, РСА
$[Zn(phen)_2(L^2)_2] \cdot 4H_2O$ ( <b>30</b> )	СНН, РФА, ИК, ЯМР, РСА
$[Zn(bipy)_2(L^2)_2] \cdot 3H_2O$ ( <b>31</b> )	СНН, РФА, ИК, ЯМР, РСА

Использование методики синтеза аналогичной получению комплексов марганца(II) **24** и **25**, в случае комплекса **23** с phenadione привело к образованию комплекса  $[Mn(phenadione)_2(H_2O)_2](L^2)_2 \cdot 2H_2O$ , в котором  $(L^2)^-$  не координирован к иону марганца(II) и выступает в качестве противоиона. Из водно-этанольного раствора при мольном соотношении  $M^{2+} : L^{N-N} : HL^2 = 1 : 1 : 1$  с Cl-phen получен комплекс **22** аналогичного состава  $[Mn(Cl-phen)_2(H_2O)_2](L^2)_2 \cdot 3H_2O$ .

Для соединений марганца(II) характерно образование моноядерных комплексов, в которых депротонированный 5-(4-хлорфенил)-1H-тетразол координирован монодентатно атомом азота N2 тетразолатного цикла и/или

выступает в качестве противоиона (Рис. 4). Одним из примеров является комплекс  $[\text{Mn}(\text{Cl-phen})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{L}^2)][\text{Mn}(\text{Cl-phen})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}^2)_2]\text{L}^2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (**18**), имеющий в составе комплексный катион  $[\text{Mn}(\text{Cl-phen})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{L}^2)]^+$ , нейтральную комплексную молекулу  $[\text{Mn}(\text{Cl-phen})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}^2)_2]$  и противоион  $(\text{L}^2)^-$ , который участвует в образовании водородных связей с кристаллизационными молекулами воды, что в сочетании с  $\pi$ -стэкингом между молекулами Cl-phen и  $(\text{L}^2)^-$  способствует формированию слоистой структуры.

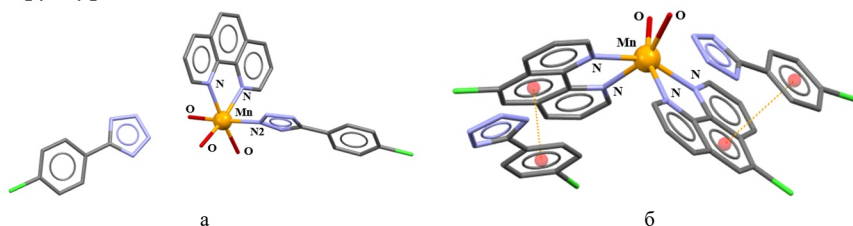


Рис. 4. Строение комплексов  $[\text{Mn}(\text{L}^{\text{N-N}})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{L}^2)]\text{L}^2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  на примере комплекса **17** (а) и  $[\text{Mn}(\text{L}^{\text{N-N}})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{L}^2)_2$  на примере комплекса **22** (б). Атомы водорода не показаны.

Комплексам цинка(II) характерно образование биядерных соединений с общей формулой  $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{N-N}})_2(\text{L}^2)_4]$  за счет мостиковой функции тетразолатного цикла, который координируется атомами азота N1, N2 (Рис. 5а) или N2, N3 (Рис. 5б). В координационной сфере каждого иона цинка(II) также присутствует атом азота N2 монодентатно координированного иона  $(\text{L}^2)^-$ . В комплексах наблюдается  $\pi$ -стэкинг между соседними молекулами  $\text{L}^{\text{N-N}}$ , присутствуют водородные связи, а также в некоторых случаях наблюдается нековалентное  $\text{Cl} \cdots \text{Cl}$  взаимодействие.

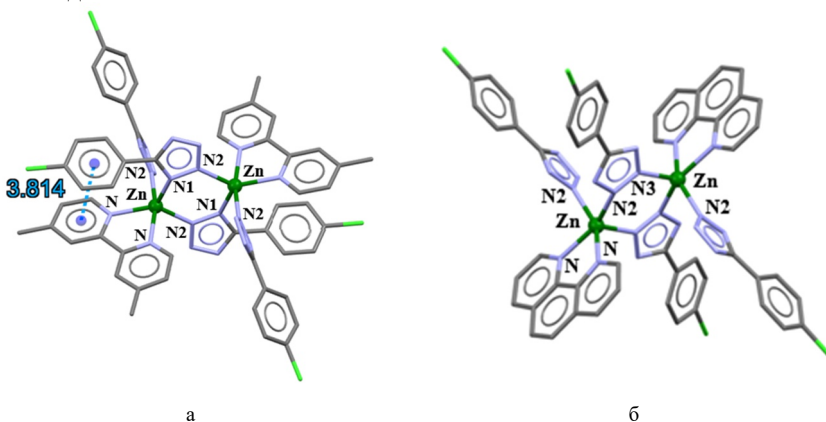


Рис. 5. Строение биядерных комплексов  $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{N-N}})_2(\text{L}^2)_4]$  на примере **28** (а) и **27а** (б). Атомы водорода и молекулы растворителей не показаны.

Кроме того, получена серия моноядерных комплексов марганца(II) и цинка(II) с общей формулой  $[M(L^{N-N})_2(L^2)_2]$ , в которых к атому металла координируются по одному атому азота  $N_2$  тетразолатного цикла ( $L^2$ )<sup>-</sup> и четыре атома азота двух производных 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина (Рис. 6). Молекулы комплексов упакованы в полимерные цепочки за счет различных межмолекулярных  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействий (между соседними молекулами  $L^{N-N}$ , между ( $L^2$ )<sup>-</sup> и  $L^{N-N}$  или между двумя ( $L^2$ )<sup>-</sup>).

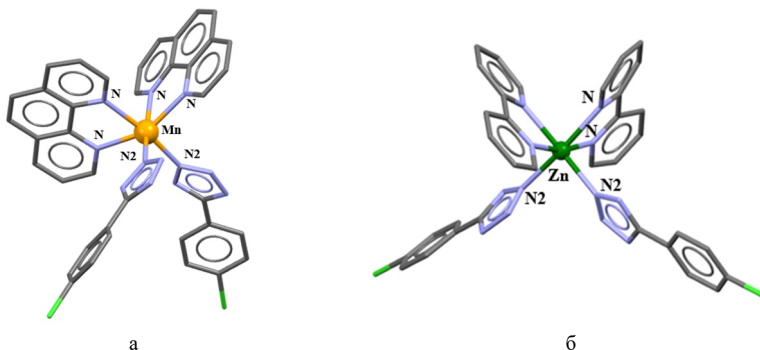


Рис. 6. Строение комплексов  $[M(L^{N-N})_2(L^2)_2]$  на примере **25** (а) и **31** (б). Атомы водорода и молекулы растворителей не показаны.

### Исследование поведения комплексов в растворе

Поскольку проведение большинства биологических исследований (в данном случае цитотоксических и цитостатических свойств) предполагает перевод образцов из твердого состояния в водные или физиологические растворы, то важным фактором является изучение поведения и устойчивости комплексов в этих средах. По этой причине все полученные соединения охарактеризованы в растворах с помощью различных физико-химических методов.

#### *Комплексы на основе 1H-тетразол-5-илуксусной кислоты*

Все полученные комплексы исследованы на стабильность в воде и фосфатно-солевом буфере (PBS) в течение нескольких суток с помощью оптической спектроскопии. Для большинства комплексов показано, что формы, образующиеся при растворении комплексов, стабильны в этих средах в течение 48 часов.

Для дальнейшего исследования поведения комплексов в растворах были зарегистрированы спектры поглощения в видимой области спектра в ДМСО или этаноле для комплексов **1-10**, для сравнения были зарегистрированы спектры диффузного отражения для твердых образцов. Полоса d-d перехода (860-850 нм) в растворах комплексов никеля(II) смещается в низкочастотную область (875 нм), что может быть

обусловлено координацией лигандов более слабого поля – молекул растворителя к иону никеля(II). Для комплексов **6-10** в спектрах СДО и УФ-области наблюдаются близкие максимумы полос поглощения. В случае комплекса  $[\text{Cu}(\text{dmpphen})(\text{L}^1)] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  (**5**) наблюдаемая в СДО полоса d-d перехода (665 нм) в растворе смещается в высокочастотную область (626 нм), что может быть обусловлено координацией лиганда сильного поля к иону меди(II).

Для комплексов никеля(II) записаны масс-спектры в растворе этанола ( $C = 5$  мМ, электроспрей ионизация). В спектрах комплексов обнаружены комплексные катионы с общей формулой  $[\text{Ni}(\text{L}^{\text{N-N}})_2(\text{L}^1)]^+$ . Кроме того, для комплексов **1-4**, **7**, **8** измерена молярная электропроводность в этаноле: значения лежат в пределах  $0,5-1,0$  См·см<sup>2</sup>·моль<sup>-1</sup>, что позволяет предположить отсутствие ионов в растворах [2]. В результате можно сделать вывод, что эти комплексы после растворения остаются в молекулярной форме.

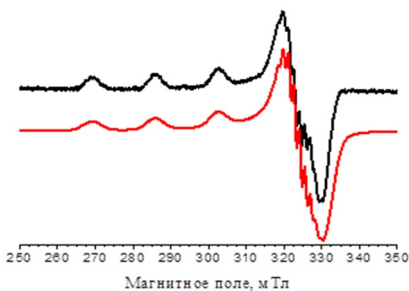


Рис. 7. Спектр ЭПР замороженного раствора  $[\text{Cu}(\text{Cl-phen})(\text{L}^1)] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  (**7**).

В спектрах ЭПР замороженных при 77 К этанольных растворов комплексов **7** и **8** наблюдается сверхтонкая структура от одного иона меди и четырех эквивалентных атомов азота (Рис. 7).

Учитывая все полученные данные, можно предположить, что комплексам никеля(II) и меди(II) характерно перераспределение лигандов в исследуемых растворах.

Для соединений цинка(II) **13** и **14** были проведены дополнительные исследования с помощью ЯМР-спектроскопии на ядрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C по изучению устойчивости данных комплексов в растворах d<sub>6</sub>-DMSO. Сравнение полученных данных показывает существенные различия химических сдвигов для комплексов и для смеси свободных лигандов как для <sup>1</sup>H-, так и для <sup>13</sup>C-спектров ЯМР. Для комплекса **13** никаких видимых изменений в спектрах <sup>1</sup>H-ЯМР не обнаружено, а для соединения **14** со временем наблюдается слабое снижение интенсивности сигналов лиганда dmbipy, что согласуется с данными оптической спектроскопии. Таким образом, можно предположить, что комплекс **13** стабилен в растворе DMSO в течение ~ 12-14 часов, а комплекс **14** частично диссоциирует в растворе, теряя dmbipy.

#### *Комплексы на основе 5-(4-хлорфенил)-1H-тетразола*

Изучена стабильность комплексов в воде и фосфатно-солевом буфере в течение 48 часов, и показано, что большинство комплексов стабильны

в растворах в течение указанного интервала времени. Исключениями являются комплексы **27** и **30**, для которых наблюдается гипсохромный эффект в PBS, что может быть связано с их частичным разложением за счет взаимодействия с фосфат-ионами.

Этанольные растворы комплексов изучались также методами кондуктометрии и масс-спектрометрии. Значения молярной электропроводности всех растворенных в этаноле комплексов лежат в диапазоне 25-45 См·см<sup>2</sup>·моль<sup>-1</sup>. Согласно литературным данным, комплексы **16**, **17**, **19**, **21**, **24**, **25**, **30** и **31** можно отнести к электролитам A<sup>+</sup>B<sup>-</sup>, а **26-29** являются неэлектролитами. По данным масс-спектрометрии в растворах присутствуют комплексные катионы [Mn(L<sup>N-N</sup>)<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)]<sup>+</sup>, [Zn(L<sup>N-N</sup>)<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)]<sup>+</sup> и анионы [Mn(L<sup>2</sup>)<sub>3</sub>]<sup>-</sup>, [Zn(L<sup>2</sup>)<sub>3</sub>]<sup>-</sup> вне зависимости от состава комплекса (Рис. 8).

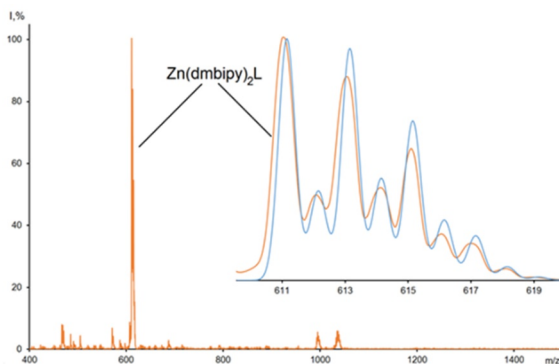
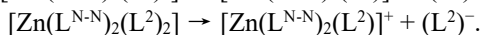
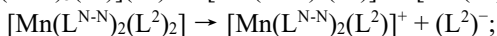
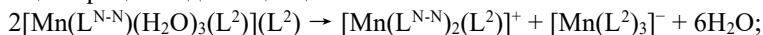
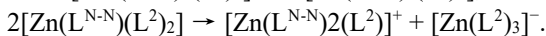
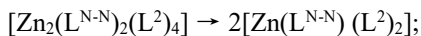


Рис. 8. Фрагмент масс-спектра положительных ионов комплекса цинка(II) **32** в этаноле (голубой – экспериментальный, оранжевый – моделируемый).

Для комплексов **16**, **17**, **19**, **21**, **24**, **25**, **30** и **31** можно предположить следующие процессы диссоциации:



Биядерные комплексы **26-29** при растворении в этаноле, вероятно, диссоциируют на соответствующие нейтральные мономеры, что подтверждается значениями молярной электропроводности этих комплексов. Последующие изменения в масс-спектре происходят за счет ионизации по предполагаемой схеме:



Эксперименты ЯМР проводили аналогично как для комплексов **13** и **14**: во всех <sup>1</sup>H-спектрах наблюдается пара хорошо разрешенных



дублетов, соответствующих двум сигналам бензольного кольца лиганда ( $L^2$ ). Положение данных сигналов существенно отличается от положения сигналов свободного лиганда и находится в одном диапазоне шкалы м.д. для всех соединений **26-31**. Полученные данные свидетельствуют об эквивалентности всех координированных лигандов ( $L^2$ ). Иная ситуация наблюдается для сигналов лигандов  $L^{N-N}$ . Их положение в спектрах комплексов также отличается от положения сигналов свободных лигандов, однако для комплексов **27-31** они в значительной степени уширены, что свидетельствует о протекании химических обменных процессов в области координационного узла. В спектре соединения **26** при комнатной температуре наблюдаются относительно узкие линии с остаточным расщеплением сигналов (отсутствуют хорошо разрешенные линии внутри мультиплета). Однако повышение температуры приводит к значительному уширению сигналов. Таким образом, можно сделать вывод о сохранении координации лигандов с протекающими химическими обменными процессами с участием координационного узла.

### Исследование цитотоксических свойств

Влияние ацетатов металлов, лигандов и комплексов на жизнеспособность клеток исследовали *in vitro* на клеточных линиях MCF7 (клетки аденокарциномы молочной железы), HepG2 (клетки гепатоцеллюлярной карциномы), Hep2 (клетки карциномы гортани) и MRC5 (неопухольевые клетки фибробластов легких человека) с помощью окрашивания флуоресцентными красителями Hoechst 33342/пропидий йодид. Цитотоксический эффект определялся по трем параметрам: процент живых, мертвых клеток и клеток, находящихся в состоянии апоптоза. Препараты (соли металлов, лиганды и комплексы) предварительно растворяли в этаноле/DMSO, затем разбавляли клеточной средой до необходимых концентраций и добавляли к клеткам, находящимся в питательной среде, в концентрациях 0,2-100 мкМ и инкубировали в течение 48 часов. Процент растворителя не превышал 1%. Фармацевтические препараты Цисплатин и Карбоплатин тестировали в тех же условиях и использовали для сравнения. Значения  $LC_{50}$  (концентрация соединения, при которой количество живых клеток снижается на 50% по сравнению с контролем) и  $IC_{50}$  (концентрации соединения, при которой общее количество клеток снижается на 50% по сравнению с контролем) приведены в Табл. 3. Для упрощения сравнения цитотоксических свойств при расчете концентраций полимерных соединений были использованы молярные массы мономерных звеньев, то есть полученные значения  $LC_{50}$  относятся к фрагментам  $[Cu(L^{N-N})(L^1)]$  и  $[Zn(dmbipy)(L^1)] \cdot H_2O$ .

Ацетаты металлов,  $H_2L^1$ ,  $HL^2$  и 2,2'-бипиридин не проявляли цитотоксичности в изученном диапазоне концентраций (1-50 мкМ, 48 часов), а  $LC_{50}$  не было достигнуто на всех клеточных линиях. Однако

1,10-фенантролин и его производные проявляют цитотоксическую активность. Наиболее токсичным из производных 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина является phendione по отношению ко всем клеточным линиям.

Все комплексы меди(II) обладают выраженным дозозависимым цитотоксическим эффектом на трех опухолевых клеточных линиях. Можно заметить, что в комплексах токсичность по сравнению с лигандами усиливается, при этом наиболее токсичны комплексы с производными 1,10-фенантролина. Соединения марганца(II), в состав которых входят производные 1,10-фенантролина, проявляют цитотоксическую активность, которая усиливается при переходе от 1,10-фенантролина к 4,7-диметил-1,10-фенантролину и далее к 1,10-фенантролин-5,6-диону. Кроме того, цитотоксическая активность определяется входящим в состав соединения производным 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина и не зависит от наличия 5-(4-хлорфенил)-1Н-тетразола в координационной сфере.

Таблица 3. Цитотоксическая активность для комплексов (время инкубации 48 часов)

Соединение	LC <sub>50</sub> , мкМ			
	Hep2	HepG2	MCF7	MRC5
[Cu(dmphen)(L <sup>1</sup> )]·0,5H <sub>2</sub> O (5)	1,2 ± 0,4	0,90 ± 0,15	5,1 ± 0,2	0,22 ± 0,03
[Cu(phendione)(H <sub>2</sub> O)(L <sup>1</sup> )]·0,8H <sub>2</sub> O (6)	2,1 ± 0,3	1,2 ± 0,2	3,9 ± 0,50	5,5 ± 0,2
[Cu(Cl-phen)(L <sup>1</sup> )]·0,5H <sub>2</sub> O (7)	3,8 ± 0,2	8,9 ± 0,2	4,1 ± 0,2	4,74 ± 0,03
[Cu(phen)(L <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> (8)	4,2 ± 0,6	0,85 ± 0,06	3,8 ± 0,1	4,73 ± 0,02
[Cu(dmbipy)(L <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> (9)	13,6 ± 2,3	1,01 ± 0,01	14,3 ± 0,9	19,6 ± 0,9
[Cu(bipy)(L <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> (10)	41,9 ± 0,5	5,6 ± 0,5	> 50	43,8 ± 0,6
[Zn(phendione)(H <sub>2</sub> O)(L <sup>1</sup> )]·2H <sub>2</sub> O (12)	–	6,4 ± 0,9	2,6 ± 1,1	11,7 ± 1,2
[Mn(phendione)(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> )]L <sup>2</sup> ·H <sub>2</sub> O (16)	> 25	1,10 ± 0,04	1,39 ± 0,08	24,8 ± 1,2
[Mn(dmphen)(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> )]L <sup>2</sup> ·H <sub>2</sub> O (17)	25,40 ± 0,35	14,2 ± 0,8	28,0 ± 1,0	2,6 ± 0,2
[Mn(phen)(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> )]L <sup>2</sup> (18)	> 50	> 50	> 50	10,7 ± 1,9
[Mn(dmbipy)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (DMSO)(L <sup>2</sup> )]L <sup>2</sup> ·2H <sub>2</sub> O (20)	> 50	> 50	> 50	29,1 ± 1,4
[Mn(bipy)(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> )]L <sup>2</sup> (21)	> 50	> 50	> 50	47,7 ± 1,4
[Mn(Cl-phen) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O (22)	> 50	–	> 50	13 ± 2
[Mn(phendione) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O (23)	1,1 ± 0,3	–	4,7 ± 0,7	2,6 ± 0,5
[Mn(dmphen) <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O (24)	9,4 ± 0,9	7,3 ± 0,6	11,5 ± 0,7	4,9 ± 0,7
[Mn(phen) <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ] (25)	> 50	39,6 ± 7,6	> 100	1,1 ± 0,1
[Zn(phen) <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O (30)	19,8 ± 2,4	> 50	> 50	> 50
Цисплатин	9,2 ± 0,5	33,0 ± 5,4	33,7 ± 1,8	> 50
Карбоплатин	16,8 ± 0,2	32,2 ± 2,1	38,9 ± 2,0	35,7 ± 0,3

Большинство комплексов никеля(II) и цинка(II) не проявило значительной цитотоксической активности в изученном диапазоне концентраций, исключением являются комплексы **12** и **30**. Тем не менее комплексы никеля(II) и цинка(II) обладали выраженным цитостатическим эффектом на всех опухолевых клеточных линиях, который наиболее выражен у комплексов цинка(II) на основе производных 1,10-фенантролина (Табл. 4). При этом цитостатическая активность усиливается при переходе от комплексов на основе 2,2'-бипиридина и его производных к 1,10-фенантролину и его производным.

Таблица 4. Цитостатическая активность для комплексов (время инкубации 48 часов)

Соединение	IC <sub>50</sub> , мкМ		
	Нep2	НepG2	MCF7
[Ni(dmphen) <sub>2</sub> (L <sup>1</sup> )]·2EtOH·2H <sub>2</sub> O ( <b>1</b> )	< 1	> 50	–
[Zn(dmphen)(L <sup>1</sup> )]·H <sub>2</sub> O ( <b>11</b> )	–	< 1	2,8 ± 0,5
[Zn(phendione)(H <sub>2</sub> O)(L <sup>1</sup> )]·2H <sub>2</sub> O ( <b>12</b> )	–	< 1	< 1
[Zn(phen)(L <sup>1</sup> )]·0,5H <sub>2</sub> O ( <b>13</b> )	–	< 1	4,0 ± 0,2
{[Zn(dmbipy)(L <sup>1</sup> )]·H <sub>2</sub> O} <sub>n</sub> ( <b>14</b> )	–	15,0 ± 2,4	25,1 ± 2,8
[Zn(bipy)(L <sup>1</sup> )]·H <sub>2</sub> O ( <b>15</b> )	–	> 50	> 50
[Zn <sub>2</sub> (dmphen) <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>4</sub> ] ( <b>26</b> )	0,23 ± 0,08	0,49 ± 0,02	0,6 ± 0,2
[Zn <sub>2</sub> (phen) <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>4</sub> ]·2H <sub>2</sub> O ( <b>27</b> )	3,2 ± 0,8	2,3 ± 0,4	5,01 ± 0,04
[Zn <sub>2</sub> (dmbipy) <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>4</sub> ] ( <b>28</b> )	7,2 ± 0,4	15,3 ± 1,7	19,8 ± 3,4
[Zn <sub>2</sub> (bipy) <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>4</sub> ] ( <b>29</b> )	42,6 ± 5,2	> 50	83,3 ± 3,5
[Zn(phen) <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O ( <b>30</b> )	0,73 ± 0,15	2,2 ± 0,8	0,9 ± 0,1
[Zn(bipy) <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ]·3H <sub>2</sub> O ( <b>31</b> )	19,4 ± 1,0	24,1 ± 12,6	34,1 ± 4,9
Цисплатин	3,8 ± 0,2	3,6 ± 0,2	3,2 ± 0,1

Для полученных комплексов была исследована цитотоксическая активность на неопухоловой клеточной линии MRC5 для оценки селективности действия. Индекс селективности, который вычисляется как отношение LC<sub>50</sub> для неопухоловой клеточной линии (MRC5) к LC<sub>50</sub> для опухолевой клеточной линии (Нep2, НepG2, MCF7), был рассчитан для всех изученных соединений и представлен в Табл. 5. Значение индекса селективности более 3 (или более 10 в некоторых источниках) указывает на перспективное противоопухолевое соединение [3, 4].

Комплексы никеля(II) не проявляют селективности в отношении изученных опухолевых клеточных линий, как и комплексы цинка(II). Исключением является комплекс **12**, который обладает селективностью по отношению к клеткам аденокарциномы молочной железы (ИС = 4,5).

Среди комплексов меди(II) один из наиболее токсичных комплексов **6** имеет индекс селективности менее единицы, что указывает на возможную общую токсичность соединения. Комплексы **8-10** проявили селективность к клеткам гепатоцеллюлярной карциномы, ИС для них превышает 4, а для комплекса **9** равен 19,4. Наиболее селективным соединением среди всех комплексов марганца(II) является **16**, для которого индекс селективности равен 18 по отношению к клеткам аденокарциномы молочной железы и 22,5 по отношению к клеткам гепатоцеллюлярной карциномы.

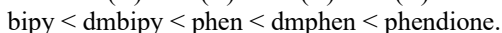
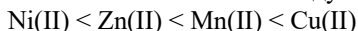
Таблица 5. Индексы селективности комплексов

Соединение	IC <sub>50</sub> , мкМ		
	Hep2	HepG2	MCF7
[Cu(phendione)(H <sub>2</sub> O)(L <sup>1</sup> )]·0,8H <sub>2</sub> O ( <b>6</b> )	2,6	<b>4,6</b>	1,4
[Cu(Cl-phen)(L <sup>1</sup> )]·0,5H <sub>2</sub> O ( <b>7</b> )	1,2	0,5	<b>1,2</b>
[Cu(phen)(L <sup>1</sup> )] <sub>n</sub> ( <b>8</b> )	1,1	<b>5,6</b>	1,3
[Cu(dmbipy)(L <sup>1</sup> )] <sub>n</sub> ( <b>9</b> )	1,5	<b>19,4</b>	1,4
[Cu(bipy)(L <sup>1</sup> )] <sub>n</sub> ( <b>10</b> )	1,0	<b>7,8</b>	< 1
[Zn(phendione)(H <sub>2</sub> O)(L <sup>1</sup> )]·2H <sub>2</sub> O ( <b>12</b> )	–	1,8	<b>4,5</b>
[Mn(phendione)(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> )]L <sup>2</sup> ·H <sub>2</sub> O ( <b>16</b> )	< 1	<b>22,5</b>	<b>17,8</b>
[Mn(phendione) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O ( <b>23</b> )	2,4	–	< 1
Цисплатин	> 5,4	> 1,5	> 1,5

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработаны методики синтеза 31 нового координационного соединения марганца(II), никеля(II), меди(II) и цинка(II) с 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислотой, 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразолом и производными 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина. Состав и строение полеченных соединений доказаны физико-химическими методами (элементный, рентгенофазовый и термогравометрический анализы, ИК-спектроскопия). Все полученные соединения растворимы в DMSO, а комплексы на основе 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразола – в этаноле.
2. Методом рентгеноструктурного анализа показано, что депротонированная 1*H*-тетразол-5-ил-уксусная кислота может координироваться различными способами благодаря наличию шести донорных атомов в структуре лиганда: монодентатно, бидентатно-циклически, бидентатно-мостиковым способом или тридентатно. Депротонированный 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразол проявляет монодентатный способ координации атомом азота N2 и бидентатно-мостиковый – атомами N1, N2 или N2, N3

3. Стабильность комплексов в растворах изучена методами кондуктометрии, масс-спектрометрии (ESI MS), ЭПР-, ЯМР- и оптической спектроскопии. Показано, что для комплексов никеля(II) и меди(II) на основе 1*H*-тетразол-5-ил-уксусной кислоты характерно перераспределение лигандов, а комплексы цинка(II) стабильны в растворе DMSO за исключением  $\{[\text{Zn}(\text{dmbipy})(\text{L}^1)] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ , который частично диссоциирует в растворе, теряя молекулу dmbipy. Для моноядерных комплексов марганца(II) и цинка(II) на основе 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразола характерно перераспределение лигандов, а биядерные комплексы цинка(II) переходят в соответствующие нейтральные мономеры. Все формы, образующиеся при растворении комплексов, стабильны в водных растворах в течение 48 часов.
4. Для всех соединений изучены цитотоксические и цитостатические свойства с помощью метода двойного окрашивания флуоресцентными красителями на опухолевых клеточных линиях Hep2 (клетки карциномы гортани), HepG2 (клетки гепатоцеллюлярной карциномы) и MCF7 (клетки аденокарциномы молочной железы). Показано, что для комплексов цинка(II) характерно проявление цитостатических свойств, а марганца(II) и меди(II) – цитотоксических. В обоих случаях установлено влияние используемого производного 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина на активность соединений: при переходе от 2,2'-бипиридина к замещенным производным 1,10-фенантролина наблюдается увеличение значений LC<sub>50</sub> и IC<sub>50</sub>. Таким образом, цитотоксическая активность изменяется в следующих рядах:



5. Изучена цитотоксическая активность на неопухолевого клеточной линии MRC5 (фибробласты легкого человека). Для ряда комплексов меди(II) и комплекса цинка(II) с 1,10-фенантролин-5,6-дионом на основе 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислоты показана селективность к клеткам HepG2 и MCF7, соответственно. Кроме того, для комплексов марганца(II) на основе 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразола и 1,10-фенантролин-5,6-диола выявлена селективность к HepG2 и MCF7. Для соединений-лидеров установлены высокие значения индексов селективности в диапазоне 18-22.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

1. Ermakova E.A., Golubeva J.A., Smirnova K.S., Klyushova L.S., Eltsov I.V., Zubenko A.A., Fetisov L.N., Svyatogorova A.E., Lider E.V. Bioactive mixed-ligand zinc(II) complexes with 1*H*-tetrazole-5-acetic acid and oligopyridine derivatives // Polyhedron – 2023. – V. 230. – 116213.
2. Ermakova E.A., Golubeva Y.A., Smirnova K.S., Klyushova L.S., Berezin A.S., Fetisov L.N., Svyatogorova A.E., Andros N.O., Zubenko A.A.,

Lider E.V. Cytotoxic mixed-ligand copper(II) complexes with 1H-tetrazole-5-acetic acid and oligopyridine derivatives // *New J. Chem.* – 2023. – V. 47(19). – P. 9472-9482.

3. Ermakova E.A., Golubeva Y.A., Smirnova K.S., Klyushova L.S., Sheven' D.G., Lider E.V. Synthesis, structural characterization and cytotoxicity of nickel(II) complexes with 1H-tetrazole-5-acetic acid and oligopyridines // *Transition Met. Chem.* – 2024 – V. 49. – P. 183-193.

4. Ermakova E.A., Golubeva Y.A., Smirnova K.S., Klyushova L.S., Eltsov I.V., Sheven' D.G., Fetisov L.N., Svyatogorova A.E., Zubenko A.A., Lider E.V. Synthesis, structure and biological properties of the zinc(II) complexes with 5-(4-chlorophenyl)-1H-tetrazole and oligopyridine derivatives // *Inorg. Chim. Acta* – 2024. – V. 571. – 122217.

5. Ермакова Е.А., Голубева Ю.А., Лидер Е.В. Цитотоксические комплексы ряда эссенциальных металлов с 1H-тетразол-5-уксусной кислотой и олигопиридинами // XIX Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений», 2022 – Туапсе, с. 235.

6. Ермакова Е.А., Голубева Ю.А. Поиск цитотоксических агентов в ряду разнолигандных комплексов Cu(II), Mn(II) и Zn(II) с тетразолсодержащими лигандами и производными 1,10-фенантролина, 2,2'-бипиридина // XXVI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков, 2023 – Нижний Новгород, с. 273.

7. Ермакова Е.А., Голубева Ю.А. Оценка цитотоксической активности разнолигандных комплексов эссенциальных металлов с производными тетразола и пиридина // Восьмая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические Аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», 2023 – Санкт-Петербург, с. 42.

8. Ermakova E.A., Golubeva Yu.A. Cytotoxic complexes of essential metals with 4-chlorophenyltetrazole and oligopyridines // XXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, 2023 – Томск, с. 275-276.

9. Ermakova E.A., Golubeva Yu.A. Cytotoxic complexes of essential metals with 1H-tetrazole-5-acetic acid and derivatives of 1,10-phenanthroline, 2,2'-bipyridine // *New Emerging Trends in Chemistry» Conference (NewTrendsChem-2023)*, 2023, г. Ереван, Армения, с. 148.

#### **Список цитируемой литературы**

1. Golubeva Y.A., Smirnova K.S., Klyushova L.S., Berezin A.S., Lider E.V. Cytotoxic Copper(II) Complexes Based on 2,2'-Bipyridine/1,10-Phenanthroline and 5-(4-Chlorophenyl)-1H-tetrazole: Synthesis and Structures // *Russ. J. Coord. Chem.* 2023. Vol. 49. № 9. P. 528–541.

2. Ali I., Wani W.A., Saleem K. Empirical Formulae to Molecular Structures of Metal Complexes by Molar Conductance // *Synth. React. Inorg., Met.-Org., Nano-Met. Chem.* 2013. Vol. 43. № 9. P. 1162–1170.

3. Indrayanto G., Putra G.S., Suhud F. Validation of in-vitro bioassay methods: Application in herbal drug research // Profiles Drug Subst., Excipients, Relat. Methodol. 2021. Vol. 46. P.273-307.

4. Weerapreeyakul N., Nonpunya A., Barusrux S., Thitimetharoch T., Sripanidkulchai B. Evaluation of the anticancer potential of six herbs against a hepatoma cell line // Chin. Med. 2012. Vol. 7. № 1. P. 1–7.

**Благодарности.** Автор выражает глубокую признательность научному руководителю к.х.н. Елизавете Викторовне Лидер за неоценимую помощь на всех этапах выполнения диссертационной работы, за чуткое научное руководство, за предоставление свободы и творчества в реализации поставленных целей и задач.

Автор выражает благодарность всем соавторам за сотрудничество и помощь в проведении экспериментов и интерпретации результатов: к.б.н. Л.С. Ключову (НИИМББ ФИЦ ФТМ) за помощь в проведении исследований цитотоксической активности, к.х.н. И.В. Ельцову (НГУ) за регистрацию ЯМР-спектров, к.ф.-м.н. А.С. Березину (ИНХ СО РАН) за регистрацию спектров ЭПР, к.ф.-м.н. Д.И. Шевеню (ИНХ СО РАН) за регистрацию масс-спектров; а также сотрудникам Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН к.х.н. А.П. Зубаревой и Н.Н. Комардиной за проведение элементного анализа, А.О. Матвеевой и М.О. Матвеевой за проведение рентгенофазового анализа, к.х.н. А.А. Шаповаловой за съемку ИК-спектров, к.х.н. Т.С. Сухих, к.ф.-м.н. А.С. Сухих, к.х.н. В.Ю. Комарову, к.х.н. В.Н. Юдину, Д.В. Кочелакову, Д.А. Улыбину и Е.А. Санжениковой – за проведение рентгеноструктурного анализа, И.В. Юшиной за съемку спектров диффузного отражения, к.х.н. П.Е. Плюснину за проведение термогравиметрического анализа.

Автор выражает признательность всему коллективу лаборатории металл-органических координационных полимеров, в особенности научной группе – к.х.н. Юлии Андреевне Голубевой, к.х.н. Ксении Сергеевне Смирновой, к.б.н. Любове Сергеевне Ключовой, Елизавете Андреевне Санжениковой и Полине Евгеньевне Савиных – за дружественную атмосферу и неиссякаемый позитив в рабочих буднях, постоянную поддержку и помощь в обсуждении результатов исследования.

Особую благодарность Автор выражает супругу Никите Константиновичу Зайцеву и родителям – маме Оксане Николаевне и папе Андрею Александровичу Ермаковым – за безграничную веру и поддержку.

ЕРМАКОВА Екатерина Андреевна

**КОМПЛЕКСЫ 3d-МЕТАЛЛОВ (Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) С  
ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ ТЕТРАЗОЛА И ПИРИДИНА: СИНТЕЗ,  
СТРОЕНИЕ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Изд. лиц. ИД № 04060 от 20.02.2001.

Подписано к печати и в свет 19.03.2025.

Формат 60×84/16. Бумага № 1. Гарнитура “Times New Roman”

Печать оперативная. Печ. л. 1,2. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 120. Заказ № 33

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН

Просп. Акад. Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090