

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова
Российской академии наук
(ИОНХ РАН)



На правах рукописи

Кошенкова Ксения Андреевна

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПУТИ НАПРАВЛЕННОГО ПОВЫШЕНИЯ
АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЕЙ
КАРБОКСИЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ(II) И КОБАЛЬТА(II)

Специальность 1.4.1 – Неорганическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
Ведущий научный сотрудник, доцент
доктор химических наук
Луценко Ирина Александровна

Москва – 2026

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	8
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	16
1.1. Координационные соединения в медицине	16
1.2. Характеристики металлосодержащих молекул, играющие важную роль при рациональном конструировании лекарств	18
1.3. Химические пути конструирования препаратов на основе металлов ...	21
1.4. Медь и кобальт в живых системах	28
1.5. Химиотерапевтические свойства комплексов кобальта	32
1.6. Зависимость биологической активности комплексов меди(II) от состава и строения	37
1.6.1. Оптимизация известной молекулы	37
1.6.2. Координация биоактивной органической молекулы к металлу	42
1.6.3. Комбинация в одной молекуле двух и более активных фрагментов	45
Заключение к литературному обзору.....	48
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	51
2.1. Используемые реагенты и растворители.....	51
2.2. Методы исследования.....	52
2.3. Методики синтеза новых координационных соединений.....	56
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	80
3.1. Оптимизация известной молекулы «Casiopéinas»: координационные соединения меди(II) и кобальта(II) с анионами карбоновых кислот гетероциклического ряда и N-донорными лигандами	83
3.2. Координация органической молекулы к металлу: комплексы меди(II) с производными имидазо[1,2-b][1,2,4,5]тетразинов	111
3.3. Химическое конструирование гетерометаллических {Cu^{II}-M}, M = Ln^{III}, Ag^I, Li и {Co^{II}-Li} комплексов с олигопиридинами	115

3.3.1. Синтетические модификации $\{Cu^{II}-Ln^{III}\}$ ($Ln = Eu, Gd, Tb, Sm$) с лимонной кислотой и 1,10-фенантролином	115
3.3.2. Полимерные цитратные $\{Cu^{II}-Ag^I\}$ комплексы с 4,4'-бипиридином и дипиридилэтиленом.....	123
3.3.3. Способы формирования гетерометаллических карбоксилатных комплексов с ядром $\{Cu^{II}/Co^{II}-Li\}$	129
Заключение	139
РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	141
ЛИТЕРАТУРА	143
ПУБЛИКАЦИИ, В КОТОРЫХ ИЗЛОЖЕНЫ ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ	165
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СПИСОК ПОЛУЧЕННЫХ КОМПЛЕКСОВ	171
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДИФРАКТОГРАММЫ СОЕДИНЕНИЙ	173
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	188
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ	201

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КБСД – Кембриджская база структурных данных

РСА – рентгеноструктурный анализ

РФА – рентгенофазовый анализ

ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия

¹H₄citr – лимонная кислота

1,10-phen – 1,10-фенантролин

УФ-спектроскопия – ультрафиолетовая спектроскопия

ВМОВ – бис(мальтолато)оксованадий(IV)

МТТ – бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолия

МПК – минимальная подавляющая концентрация

FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств)

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

GSH – глутатион

GSSG – глутатиондисульфид (окисленный глутатион)

CQ – хлорохин

FQ – феррохин

АФК – активные формы кислорода

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

ЦОГ – циклооксигеназа

en – этилендиамин

ТЕТ – 1,8-бис(салицилиденамино)-3,6-дитиаоктан

ЕЕЕ – 1,10-бис(салицилиденамино)-4,7-дитиадекан

gly⁻ – глицинат

ЛД₅₀ – полумлетальная доза

в/б – внутрибрюшное

His – гистидин

¹Трехосновная лимонная кислота в работе обозначена как H₄citr, в которой один из четырех водородов относится к ОН-группе, способной в ряде случаев депротонироваться.

IC₅₀ – полумаксимальная ингибирующая концентрация
DMF – диметилформаид
Hmef – мефенамовая кислота
HIm – имидазол
nic – никотинаид
py – пиридин
apy – 2-аминопиридин
EtOH – этанол
MeCN – ацетонитрил
isoth⁻ – 4,5-дихлор-изотиазол-3-карбоксилат
2,2'-bpy – 2,2'-бипиридин
acac – ацетилацетонат
dmbpy – 4,7-диметил-2,2'-бипиридин
4Me-phen – 4-метил-1,10-фенантролин
5Me-phen – 5-метил-1,10-фенантролин
5ph-phen – 5-фенил-1,10-фенантролин
5Cl-phen – 5-хлор-1,10-фенантролин
pphen – 5-нитро-1,10-фенантролин
neos – 2,9-диметил-1,10-фенантролин (неокупроин)
5,6-dmphen – 5,6-диметил-1,10-фенантролин
dph-phen – 4,7-дифенил-1,10-фенантролин
tmphen – 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин
ЛД₉₉ – летальная доза, при которой погибает 99% испытуемых
МИК – минимальная ингибирующая концентрация
Hoda – октандиовая кислота
H-3,6,9-tdda – 3,6,9-триоксаундекандиовая кислота
INH – изониазид
OAc⁻ – ацетат-анион
тра – три(пиридин-2-ил)амин
ppra – N-фенил-N-(пиридин-2-илметил)пиридин-2-амин

bra – N,N-бис(пиридин-2-илметил)анилин
tmra – трис(пиридин-2-илметил)амин
rmea – 2-(пиридин-2-ил)-N,N-бис(пиридин-2-илметил)этан-1-амин
rmar – 2-(пиридин-2-ил)-N-(2-(пиридин-2-ил)этил)-N-(пиридин-2-илметил)этан-1-амин
brea – бис(2-(пиридин-2-ил)этил)амин
1,3-tpbd – N1,N1,N3,N3-тетракис(пиридин-2-илметил)бензол-1,3-диамин
TSC – тиосемикарбазон
SI – индекс селективности
Г(+)-грамположительные бактерии
Г(-)-грамотрицательные бактерии
МИК₅₀ – минимальная ингибирующая концентрация, при которой погибает 50% бактерий
МИК₁₀₀ – минимальная ингибирующая концентрация, при которой погибает 100% бактерий
Nclio – клиохинол
terpy – терпиридин
НТ – не тестировали
L – (E)-3-((2-((3-аминопропил)амино)этил)имино)индолин-2-он
L' – (E)-3-((3-амино-2-гидроксипропил)имино)индолин-2-он
MeOH – метанол
CHCl₃ – хлороформ
Et₂O – диэтиловый эфир
ДМСО – диметилсульфоксид
2Hfur – 2-фуранкарбоновая кислота
3Hfur – 3-фуранкарбоновая кислота
Hnfur – 5-нитро-2-фуранкарбоновая кислота
Hphfur – 5-фенил-2-фуранкарбоновая кислота
Htph – 2-тиофенкарбоновая кислота
Hriv – пивалиновая кислота

Hind – 2-индолкарбоновая кислота
Hpirr – 2-пирролкарбоновая кислота
1,7-phen – 1,7-фенантролин
phpy – 4-фенилпиридин
4,4'-bpy – 4,4'-бипиридин
dpe – 1,2-ди(4-пиридил)этилен
L₁ – 3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-(изопропилтио)имидазо[1,2-b]
[1,2,4,5]тетразин
L₂ – 6-(бензилтио)-3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)имидазо[1,2-b]
[1,2,4,5]тетразин
АТСС – American Type Culture Collection (Американская коллекция типовых штаммов)
КИ – клинический изолят
3-ind⁻ – 3-индолкарбоксилат
Hpz – пиразол
Otf⁻ – трифлат-анион
3NH₂-py – 3-аминопиридин
ТИ – терапевтический индекс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Координационные соединения играют важную роль в современной неорганической, бионеорганической и медицинской химии. Благодаря своему химическому и структурному разнообразию они находят применение в различных областях промышленности, сельском хозяйстве и фармации [1–4]. Направленное варьирование многообразных по своей природе, строению и свойствам лигандов позволяет контролировать характеристики получаемых соединений и реализовывать основную задачу химии – создание молекул с заранее заданными свойствами [5, 6]. Широкий диапазон возможной геометрии, введение фармакофорных фрагментов и групп, объединение в одной молекуле нескольких функциональных блоков – все это способно обеспечить повышение активности и селективности, улучшение фармакологических характеристик получаемых координационных соединений, таких как растворимость в воде, стабильность, липофильность, возможные токсические эффекты [7, 8]. Здесь следует выделить карбоксилатные лиганды, которые могут обеспечить хорошую растворимость в воде, кроме этого, они являются удобными функциональными и строительными блоками для дальнейших модификаций и получения полиядерных структур с целью придания целевым соединениям дополнительных свойств [9, 10].

Успехи применения металлосодержащих молекул в качестве терапевтических агентов – противоартритных (миокризин, ауранофин – комплексообразователь золота), противомаларийных (феррохин – железо), противоопухолевых (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин и др. – платина), противомикробных (сульфадиазин серебра, протаргол) препаратов, сенсоров для биовизуализации и диагностики (лексидронам, гадовист, проханс – комплексообразователи самарий, гадолиний и другие лантаноиды) способствуют развитию исследований, в которых координационным соединениям отводится особая роль [11–16].

Медь и кобальт являются важными микроэлементами, и, несмотря на их небольшое содержание в организме, они относятся к незаменимым [17–21]. Поэтому ожидается, что комплексы на их основе будут обладать более высоким избирательным действием. Анализ литературы показывает, что варьирование лигандного окружения позволяет направленно способствовать повышению активности и растворимости, а также снижению токсического профиля получаемых соединений. Так, использование в качестве лигандов карбоновых кислот на основе пятичленных гетероциклов (фуран, тиофен, пиррол, индол), фрагменты которых входят в состав противомикробных и противораковых препаратов (например, фуразолидон, цефалоридин, индометацин; сунитиниб, лапатиниб, ралтитрексед), или метаболитов (лимонная кислота), способно усилить биоактивность и биодоступность, а также расширить спектр действия получаемых координационных соединений.

Фуранкарбоксилатные комплексы меди(II) и кобальта(II) показывают перспективные противотуберкулезные и антибактериальные свойства [22–26], тогда как исследования их антипролиферативной активности практически не отмечены; в литературе в целом ограничено представлены результаты исследований комплексов кобальта(II) в качестве противораковых агентов. Соединения меди(II), содержащие анионы индолкарбоновых кислот, проявляют высокую цитостатическую активность [27, 28], однако в представленных исследованиях отсутствуют сведения о кристаллическом строении полученных соединений. В Кембриджской базе структурных данных КБСД (версия 5.45; ноябрь 2023 г.) депонированы единичные структуры 2-пиррол- и 2-индолкарбоксилатных комплексов.

Целью работы является направленный синтез координационных соединений меди(II) и кобальта(II) с анионами карбоновых кислот гетероциклического ряда (2-фуран-, 3-фуран-, 5-нитро-2-фуран-, 2-тиофен-, 2-пиррол-, 2-индол-), а также с цитрат- и пивалат-анионами в присутствии N-донорных лигандов на основе пиридиновых, имидазольных и тетразиновых

производных, определение структуры, физико-химических свойств и оценка их противомикробного и противоопухолевого потенциала.

Для достижения заданной цели были поставлены **следующие задачи:**

1. Разработка методик синтеза гомометаллических комплексов меди(II) / кобальта(II) с анионами карбоновых кислот гетероциклического ряда и пиридиновыми, имидазольными, тетразиновыми производными; цитратных и пивалатных гетерометаллических соединений $\{Cu^{II}/Co^{II}-Li\}$, $\{Cu^{II}-Ag^I\}$, $\{Cu^{II}-Ln^{III}\}$ ($Ln = Eu, Tb, Gd, Sm$) с N-донорными лигандами – олигопиридинами (1,10-фенантролин, неocupроин, 4,4'-бипиридин, дипиридилэтилен);
2. Установление состава и строения новых соединений методами РСА, РФА, ИК-спектроскопии, CHNS-анализа;
3. Изучение поведения комплексов в растворах методом оптической спектроскопии;
4. Оценка *in vitro* антибактериальной и антипролиферативной активностей полученных комплексов;
5. Поиск закономерностей «состав–структура–активность» для полученных серий соединений.

Научная новизна

Получены новые гомо- и гетерометаллические комплексы меди(II) и кобальта(II) с анионами лимонной, пивалиновой и ряда гетероциклических (фуран-, 2-тиофен-, 2-пиррол-, 2-индолкарбоновой) кислот с пиридиновыми, тетразиновыми и имидазольными лигандами. 47 новых координационных соединений охарактеризованы различными физико-химическими методами; для 44 структуры определены методом РСА.

Разработана методика синтеза гетерометаллических гептаядерных $\{Cu_4^{II}-Ln_3^{III}\}$ ($Ln = Eu, Tb, Gd, Sm$) изоструктурных комплексов с использованием «блочного фрагмента» $[Cu_2(H_2citr)_2(1,10-phen)_2]$ в качестве исходного.

Установлены и систематизированы условия формирования гетерометаллических комплексов с ядром $\{Cu_xLi_2\}$, где $x = 2, 4, 6$.

Выведены закономерности «состав–структура–биоактивность» и определено влияние анионного и N-донорного фрагментов, ядерности комплекса, природы комплексообразователя, а также присутствия гетерометалла на проявление антибактериальной и антипролиферативной активностей полученных серий соединений.

Синтезированы новые высокоселективные карбоксилатные комплексы Co(II) и Co(II)-Li(I) с олигопиридинами, демонстрирующие *in vitro* высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток с эффективными концентрациями в субмикро- и субнаномолярных диапазонах.

Теоретическая и практическая значимость

Получены серии новых гетерометаллических карбоксилатных $\{Cu^{II}-Ln^{III}\}$, $\{Cu^{II}-Ag^I\}$, $\{Cu^{II}-Li\}$ комплексов, показывающие структурное разнообразие важных в практическом применении комбинаций металлоостовов *d-f*, *d-d'*, *d-s*. Структурные данные 12 комплексов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (КБСД).

Результаты биологических испытаний и полученные на их основе закономерности могут быть использованы для разработки и оптимизации структуры новых антибактериальных и противоопухолевых лекарственных препаратов.

Выявлены соединения-лидеры, характеризующиеся высокой антипролиферативной активностью с одновременно низкой токсичностью, и, как следствие, обладающие высоким индексом селективности, которые могут быть перспективными при разработке новых кандидатов в препараты на основе металлов для химиотерапевтических целей.

Методы исследования и степень достоверности результатов

Методология исследования включает комплекс физико-химических методов анализа для установления состава, строения, чистоты и стабильности полученных соединений (рентгеноструктурный анализ, рентгенофазовый

анализ, ИК-спектроскопия, CHNS-анализ, УФ-спектроскопия, синхронный термический анализ). Результаты хорошо согласуются друг с другом, что свидетельствует о достоверности полученных данных.

Положения, выносимые на защиту:

1) Синтез 47 новых гомо- и гетерометаллических комплексов меди(II) и кобальта(II) с анионами лимонной, пивалиновой и гетероциклических кислот с пиридиновыми, тетразиновыми и имидазольными лигандами.

2) Результаты исследования физико-химических свойств и *in vitro* биологической активности для полученных серий соединений.

3) Корреляционный анализ «состав–структура–биоактивность» при варьировании комплексообразователя, аниона, N-донорного лиганда, ядерности комплекса, гетерометалла.

Апробация результатов исследования. Результаты диссертационной работы были представлены на VI, VIII, X Междисциплинарных конференциях «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (МОБИ-ХимФарма) (г. Нижний Новгород, 2020; г. Санкт-Петербург, 2023, 2025), XI–XV Конференциях молодых ученых по общей и неорганической химии (г. Москва, 2021–2025), XII International Conference on Chemistry for Young Scientists (MENDELEEV 2021) (г. Санкт-Петербург, 2021), XXVIII Международной Чугаевской конференции по координационной химии (с. Ольгинка, Краснодарский край, 2021), II и III ШКОЛАХ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (г. Москва, 2022, 2023), XIX Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (п. Небуг Туапсинского района, Краснодарский край, 2022), 5-ой и 6-ой Российских конференциях по медицинской химии с международным участием (МедХим-Россия) (г. Волгоград, 2022; г. Нижний Новгород, 2024), XXX Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных (Ломоносов-2023 секция «Химия») (г. Москва, 2023), I Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным

участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (г. Казань, 2023), VIII Всероссийской конференции «Российский день редких земель» (г. Нижний Новгород, 2024), Третьем Международном Симпозиуме «Химия для биологии, медицины, экологии и сельского хозяйства» (ISCHEM) (г. Санкт-Петербург, 2024), XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Федеральная территория «Сириус», г. Сочи, 2024), Третьей всероссийской школе-конференции по медицинской химии для молодых ученых с международным участием (MedChemSchool) (г. Уфа, 2025), Всероссийской конференции с международным участием «VIII Разуваевские чтения» (г. Нижний Новгород, 2025).

Публикации. Основные результаты работы опубликованы в 8 статьях в научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, а также в виде 22 тезисов докладов на научных конференциях, в том числе международных, получен патент на противоопухолевое вещество.

Личный вклад автора заключался в выполнении всего объема синтетической части работы, разработке методик, подборе условий для получения кристаллов, пригодных для РСА, выделении, очистке и наработке образцов для проведения физико-химических и биологических испытаний, исследовании полученных комплексов методом ИК- и УФ-видимой спектроскопии. Автор диссертационной работы самостоятельно проводил обзор литературы, принимал участие в постановке цели и задач исследования, анализе и интерпретировании полученных результатов физико-химических экспериментов и биологической активности, формулировке выводов. Совместно с научным руководителем и соавторами проводились обсуждения полученных результатов, подготовка статей и докладов для участия в конференциях.

Рентгеноструктурный, рентгенофазовый, элементный, синхронный термический анализы были выполнены в ЦКП ИОНХ РАН (РСА – д.х.н. Долгушиным Ф.М., Разворотневой Л.С., Баравиковым Д.Е.; РФА – к.х.н.

Гоголевой Н.В., к.х.н. Шмелевым М.А.; элементный – к.т.н. Ляминой О.И., к.т.н. Фатюшиной Е.В.; СТА – к.х.н. Хорошиловым А.В.); УФ-видимая спектроскопия – в ЦКП ИНЭОС РАН (к.х.н. Алиевым Т.М. и Титовым К.О.) и ЦКП ИОНХ РАН (Филипповой А.Д.). Исследования противомикробной активности соединений проводились в ИОГен РАН (к.б.н. Беккер О.Б.), НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе (д.м.н. Мирчинк Е.П., к.б.н. Исаковой Е.Б.), ФБУН «ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора (к.б.н. Детушевой Е.В.), Приволжском исследовательском медицинском университете (к.б.н. Александровой Н.А., к.б.н. Игнатовой Н.И., к.б.н. Заславской М.И.). Исследования антипролиферативной активности соединений проводились в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (д.м.н. Покровским В.С., к.б.н. Соколовой Д.В.) и ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина (к.б.н. Шендер В.О., Мальянц И.К., Лашкиным А.И.).

Соответствие специальности 1.4.1. Неорганическая химия. По паспорту специальности 1.4.1. Неорганическая химия (химические науки) диссертационная работа соответствует по следующим пунктам:

- 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.3. Химическая связь и строение неорганических соединений.
- П.5. Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы.
- П.6. Определение надмолекулярного строения синтетических и природных неорганических соединений, включая координационные.
- П.7. Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, реакции координированных лигандов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 202 страницах, содержит 58 рисунков, 5 схем, 27 таблиц, список литературы

содержит 181 наименований. Основная часть включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы (гл. 1), экспериментальная часть (гл. 2), результаты и обсуждения (гл. 3), заключение, основные результаты и выводы. В приложениях представлены список полученных соединений дополнительные материалы по физико-химическим и биологическим испытаниям.

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова Российской академии наук. Диссертационные исследования выполнялись в рамках реализации проектов Российского научного фонда № 20-13-00061, № 22-13-00175, № 25-23-00469 и № 22-13-00175-П, а также в соответствии с государственным заданием ИОНХ РАН.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Координационные соединения в медицине

Медицинская неорганическая химия является междисциплинарной областью знания, которая начала активно развиваться после открытия в конце 1960-х годов антипролиферативных свойств цисплатина, плоско-квадратного комплекса платины(II) – основного металлосодержащего противоракового препарата. Сегодня цисплатин и его аналоги используются практически в каждой второй схеме лечения рака [5, 7, 12]. Однако использование соединений металлов для медицинских целей известно еще с глубокой древности. Например, египтяне в 3 тысячелетии до н.э. применяли медные и серебряные сосуды для обеззараживания воды и хранения жидкостей, Гиппократ использовал соединения на основе серебра для лечения ран и язв, в средние века в Европе хлорид ртути (Hg_2Cl_2) применялся как дезинфицирующее и мочегонное средство. Конец XIX–начало XX века ознаменовалось разработкой новых металлосодержащих соединений для терапии ряда заболеваний – Пауль Эрлих, основоположник химиотерапии, разработал Сальварсан («препарат 606») на основе мышьяка для лечения сифилиса, Роберт Кох применял для лечения туберкулеза соли золота, к примеру, $\text{Na}[\text{Au}(\text{CN})_2]$ [7, 11–13]. И в настоящее время существует широкий спектр препаратов на основе металлов, которые находятся на клинических испытаниях или уже применяются в медицинской практике: карбонат и аскорбат лития используются при лечении психических заболеваний, комплексы на основе золота (например, ауранофин) – для лечения артрита, препараты платины – для лечения онкологических заболеваний, сульфадиазин серебра как антибиотик местного действия, трибромфенолат висмута или ксероформ в качестве наружного антисептика. Комплексы лантаноидов (например, на основе гадолиния – гадоверсетамид, магневист) используются как диагностические металлопрепараты. Соединения железа (например, феррохин) исследуются для лечения малярии, на основе ванадия (VMOV) – для терапии диабета, на основе кобальта (СТС-96) в качестве

противовирусного средства; сейчас эти препараты проходят различные стадии клинических испытаний [7, 8, 11–16] (рис. 1).

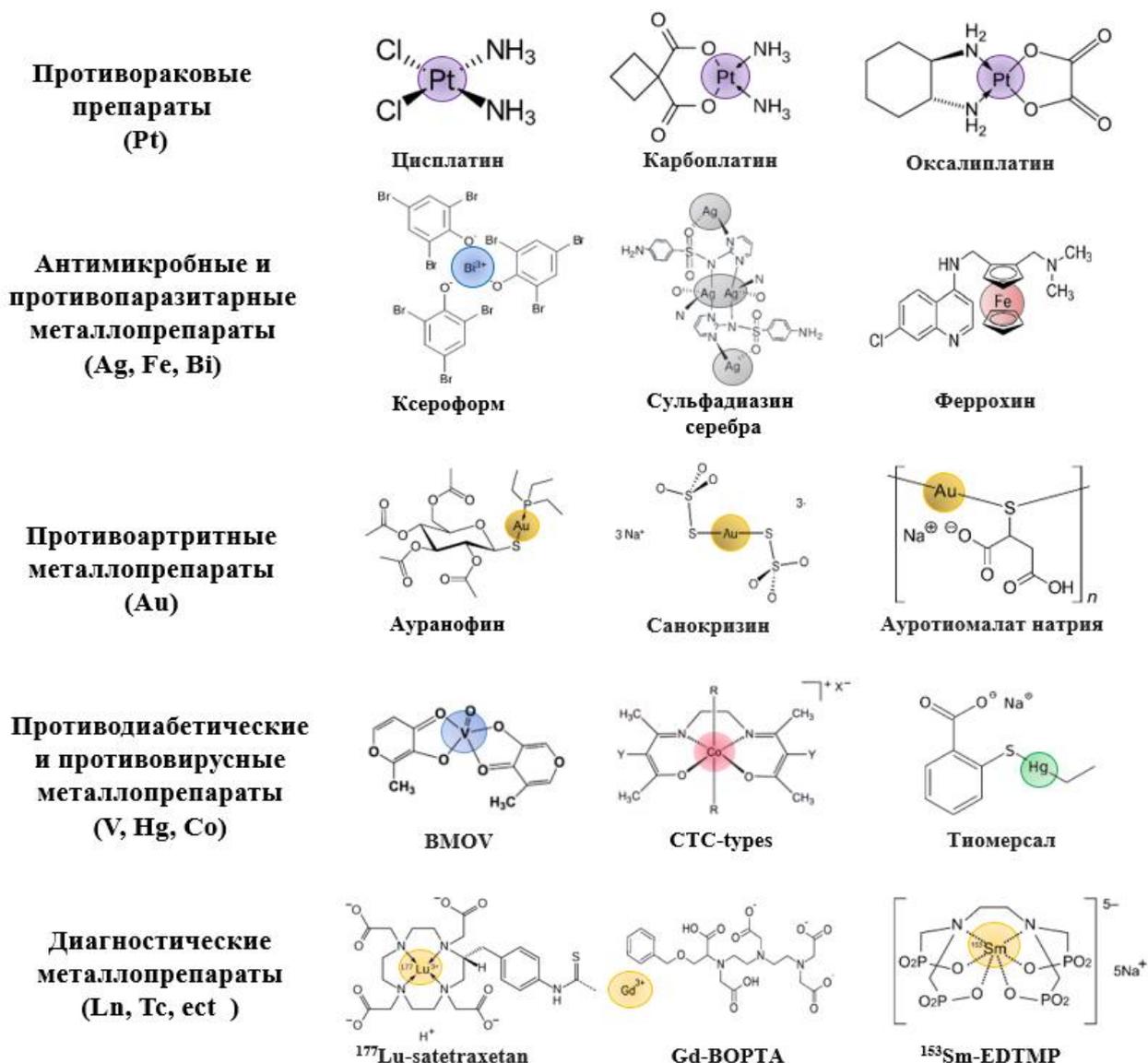


Рисунок 1 – Препараты на основе металлов [29].

Перспективность изучения координационных соединений в качестве биологически активных агентов была оценена в недавнем исследовании Сообщества по открытию антимикробных препаратов. Большая группа ученых провела скрининг 906 металлосодержащих соединений и показала, что лишь около 2% свободных органических лигандов проявляют антибактериальную активность, в то время как для металлокомплексов этот показатель превышает 27% (рис. 2).

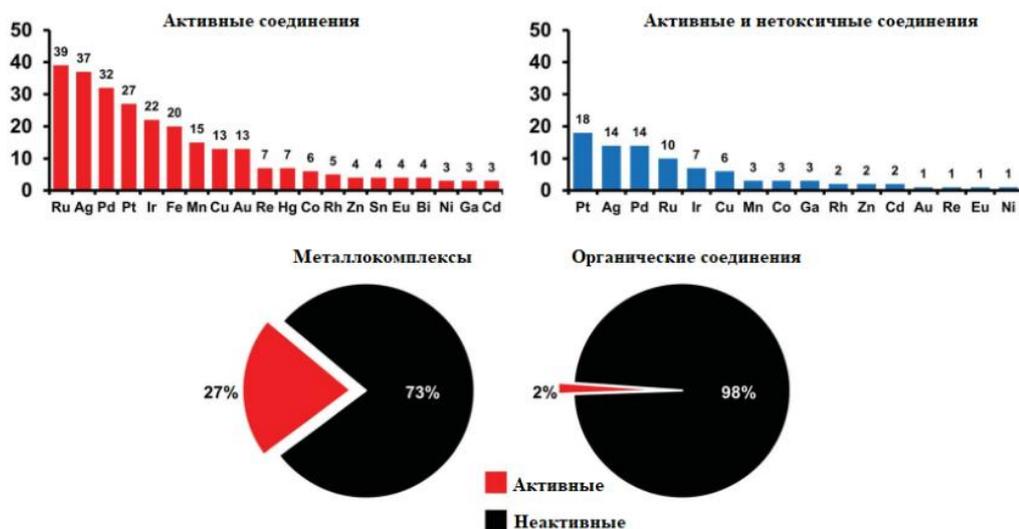


Рисунок 2 – Статистика активности и перспективности комплексных соединений в сравнении с органическими [30].

Причем из 906 соединений 88 (около 10%) оказались высокоэффективны по крайней мере в отношении одного из протестированных штаммов бактерий или грибов, не оказывая при этом никакой цитотоксической активности в отношении клеточных линий млекопитающих. Комплексы рутения, серебра, палладия и платины преобладали в ряду изученных активных «нетоксичных» соединений. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) для 30 координационных соединений-лидеров находилась в диапазоне 0.125–20 мкг/мл, для сравнения МПК противомикробного колистина и противогрибкового флуконазола составляла 0.125–0.25 и 0.125–8 мкг/мл соответственно [30].

1.2. Характеристики металлосодержащих молекул, играющие важную роль при рациональном конструировании лекарств

Металлокомплексы обладают уникальной способностью образовывать структуры различной геометрии, размера, ядерности, и возможность использования практически любого металла периодической системы (включая изотопы) в сочетании с широким спектром органических лигандов позволяет не только предсказывать свойства получаемых соединений, но и осуществлять более рационально дизайн и синтез новых молекул с потенциальной биологической активностью (рис. 3 и таблица 1) [7, 8].

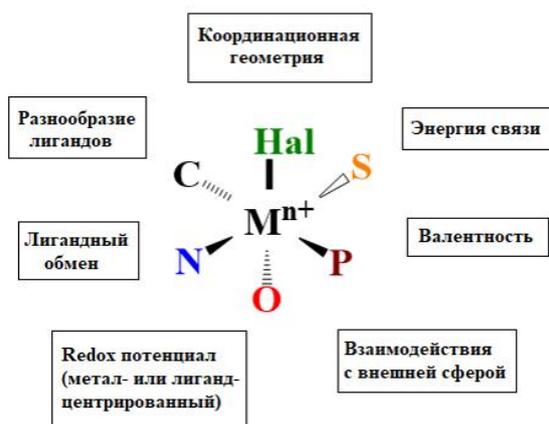


Рисунок 3 – Химические и физико-химические свойства составляющих координационных соединений, играющие важную роль при рациональном конструировании лекарств.

Таблица 1 – Потенциальные характеристики комплексообразователей и металлокомплексов при создании терапевтических и диагностических средств.

Характеристика	Описание (примеры)
Координационное число	Варьируется от 2 до 12; для переходных металлов обычно 4–6, для f-элементов 8–12
Геометрия	Линейная (Au^{I} в ауранофине); плоско-квадратная (Pt^{II} в цисплатине); тетраэдрическая (Ti^{IV} в титаноцендихлориде); тригонально-бипирамидальная, октаэдрическая (Ti^{IV} , Ru^{III} , Pt^{IV} , Co^{II} в кобазоле); возможна металл-центрированная хиральность (для Co^{III} , Rh^{III})
Степень окисления	Широкий диапазон (обычно 0–7 в биологических средах); возможность переходить из одной степени окисления в другую ($\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$ в геме; восстановление при облучении пролекарств $\text{Pt}^{\text{IV}}/\text{Pt}^{\text{II}}$, например ипроплатин); разным степеням окисления соответствуют разные координационные числа и скорости обмена (Pt^{II} в цисплатине – плоский квадрат, Pt^{IV} в тетраплатине – октаэдр)

Продолжение таблицы 1.

Тип лиганда	Донорные лиганды: С, N, O, галогениды, P, S, Se; дентатность хелатирующего лиганда, например, k2 – 1,2-диаминоэтан, k6 – ЭДТА; положение связывания, например, Z6 и Z4 в бензольном кольце
Термодинамическая стабильность	Широкий диапазон прочности связи M–L (обычно 50–150 кДж/моль)
Кинетическая стабильность	Время жизни связей M–L (нс–года); сильно зависит от степени окисления металла и других лигандов, может быть стереоспецифическим, например, транс-эффект в Pt ^{II}
Свойства лигандов	Взаимодействия внешней сферы, например, водородные связи, гидрофобные взаимодействия (<50 кДж/моль) для распознавания рецепторов (включая хиральность); могут подвергаться трансформации <i>in vivo</i> , например, путем окислительно-восстановительного процесса, гидролиза, ферментативных реакций (например, под действием P450 в печени)
Ядерная стабильность	Радиоактивные нуклиды можно использовать для отслеживания метаболизма лекарств, например, ^{195m} Pt ($t_{1/2} = 4$ дня) и ^{99m} Tc ($t_{1/2} = 6$ часов)

Кроме того, в литературе широко представлены примеры координационных соединений, в которых биологически активные органические молекулы (в том числе и применяемые лекарственные препараты) выступали в качестве лигандов [31–38]. В ряде исследований было показано, что введение металла может значительно (иногда на несколько порядков) повышать активность свободного лиганда. Действие таких комплексов часто основано на механизме «пролекарства», когда вещество

подвергается *in vivo* трансформации, прежде чем достичь своей мишени. Такие превращения могут включать восстановление или окисление иона металла, замещение лиганда или реакции самих лигандов без участия металла [7, 39].

В настоящее время в литературе выделяется несколько основных подходов к разработке новых биологически активных соединений на основе металлов.

1.3. Химические пути конструирования препаратов на основе металлов

1) Разработка препаратов следующего поколения на основе уже зарегистрированного лекарственного средства с известной мишенью или механизмом действия. Наиболее яркий пример – группа противораковых платиновых препаратов, родоначальником которой является цисплатин. В конце 1960-х годов было продемонстрировано, что цис-диамминдихлороплатина(II) ингибирует клеточное деление *Escherichia coli* [40]. Это привело к последующему открытию эффективности координационного соединения достаточно простой структуры как противоопухолевого средства на моделях мышей [41]. Последующие исследования антипролиферативных свойств подтвердили, что цисплатин эффективен для людей [42–44], и в 1978 году он был одобрен FDA для лечения метастазов яичников и рака яичек [45]. Механизм действия основан на перекрестном связывании ДНК и ингибировании транскрипции; при попадании в клетку цисплатин подвергается гидролизу с образованием аквакомплекса $[Pt(NH_3)_2Cl(H_2O)]^+$, который является сильным электрофилом и легко реагирует с рядом биологических лигандов с потерей связанной молекулы воды. Пуриновые основания нуклеиновых кислот сильно нуклеофильны в N7 положении, и цисплатин легко связывается с ДНК (рис. 4), образуя в основном бифункциональные аддукты, которые искажают и изгибают структуру ДНК, препятствуют транскрипции, что приводит к гибели раковых клеток [46–48].

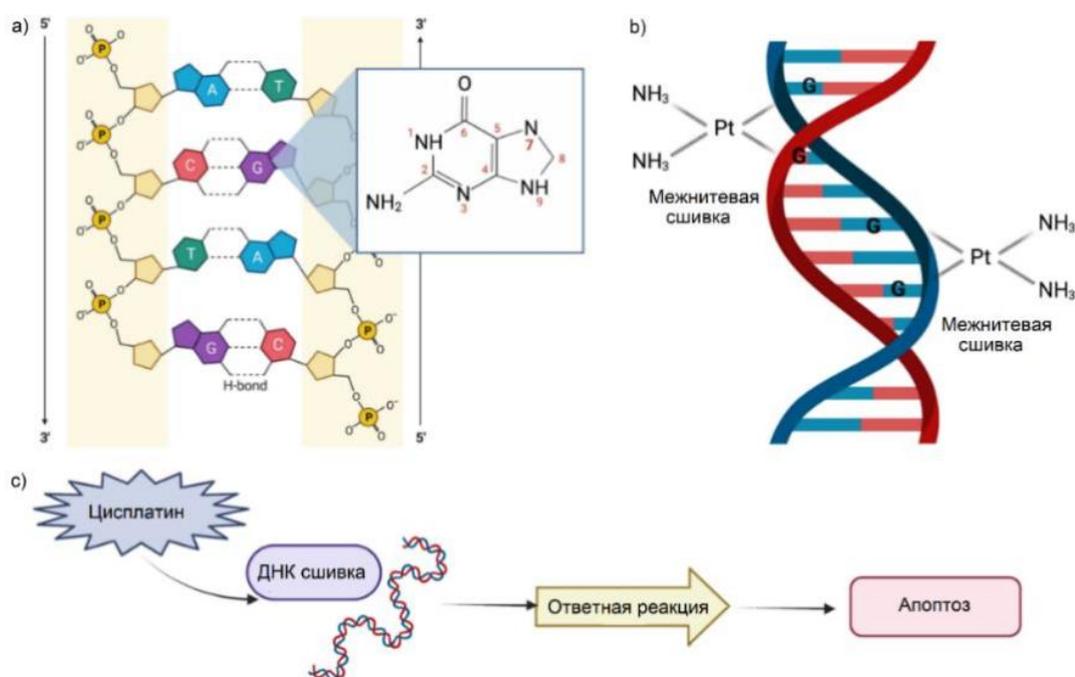


Рисунок 4 – Механизм действия цисплатина [48].

Несмотря на большой успех в лечении рака яичников, цисплатин не всегда эффективен при других типах рака, кроме того, он имеет ряд побочных действий – тошнота и рвота, угнетение иммунитета, к более специфическим побочным эффектам относятся поражение почек (нефротоксичность), повреждение нейронов (нейротоксичность) и потеря слуха [49–51]. Также некоторые виды рака резистентны к терапии цисплатином [52–54]. Для решения данных проблем были получены и исследованы на противораковую активность множество других соединений платины(II). Однако только два препарата II поколения – карбоплатин (1989) и оксалиплатин (2002) (рис. 5) одобрены FDA и введены в медицинскую практику во всем мире [55, 56].

Замена хлорида на уходящую группу бидентатного циклобутандикарбоксилата и оксалата в карбоплатине и оксалиплатине, соответственно, и замена аминогруппы на 1,2-диаминоциклогексановый лиганд в оксалиплатине повлияли как на фармакокинетику, так и на токсичность новых препаратов. Например, цисплатин имеет более высокое сродство с белком (>90%) по сравнению с оксалиплатином (85%) и карбоплатином (24–50%), что обуславливает его большую токсичность. А меньшая нефротоксичность оксалиплатина и карбоплатина может быть

связана с более низкой скоростью их превращения в активные формы. Как результат, интенсивная гидратация не требуется при инфузии карбоплатина или оксалиплатина, в отличие от цисплатина. Еще три препарата недаплатин (Япония, 1995), лобаплатин (Китай, 2010) гептаплатин (Южная Корея, 1999) (рис. 5) одобрены для регионального использования в Азии [55–57].

Новым направлением в модификации платиносодержащих препаратов является синтез пролекарств на основе более кинетически инертной Pt(IV), что делает их пригодными для перорального приема, уменьшая как вероятность побочных реакций в кровотоке (где, по оценкам, около 90% вводимого цисплатина дезактивируется), так и нежелательных побочных эффектов.

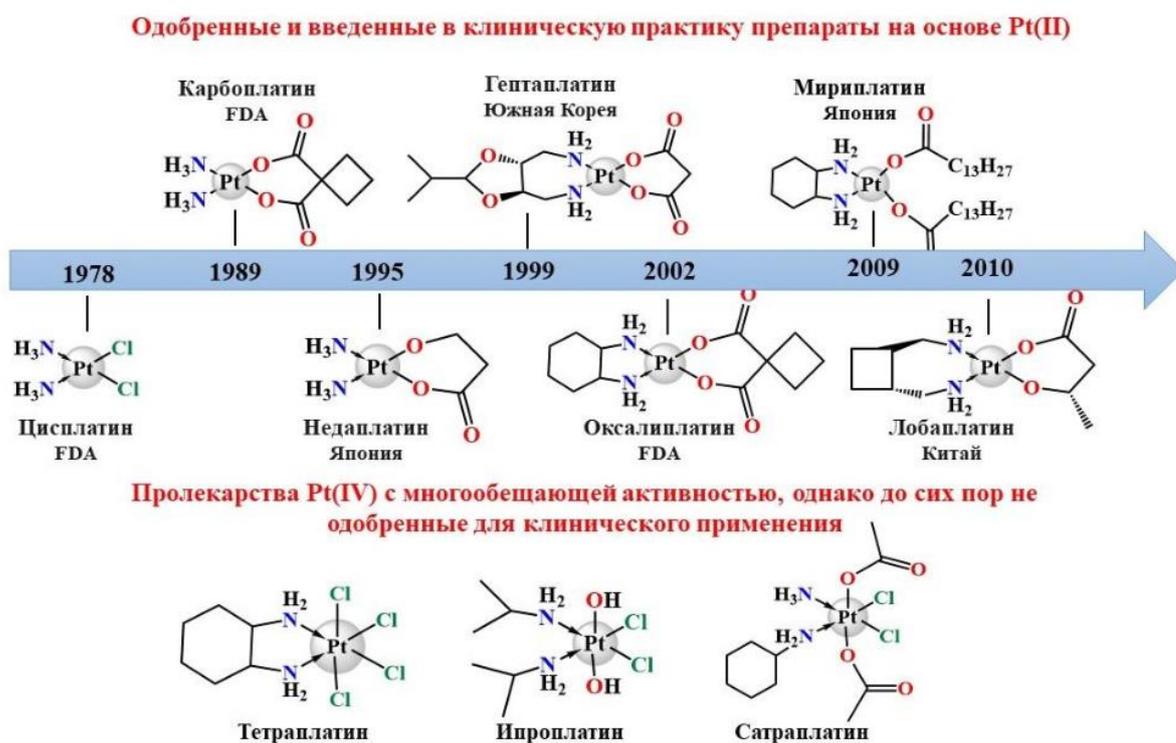


Рисунок 5 – Разновидности лигандного окружения платиносодержащих противоопухолевых препаратов [58].

Механизм основан на активации восстановления платины(IV) в соответствующий плоско-квадратный активный комплекс Pt(II) (глутатион (GSH) и аскорбат действуют как восстановители). Пролекарства Pt(IV), такие как тетраплатин, ипроплатин, сатраплатин (рис. 5) показали многообещающую противоопухолевую активность, однако в настоящее время ни один из них не был одобрен для клинического применения [47].

Таким образом, при разработке нового платинового препарата возможны следующие структурные модификации. На рисунке 6 представлено несколько типов лигандов, которые можно варьировать: L-лиганды – доноры азота, так называемая «неуходящая группа», они образуют термодинамически стабильные связи с платиной и сохраняются в конечном аддукте Pt–ДНК; X-лиганды, или «уходящая группа», которая удаляется при связывании с ДНК, может влиять на общую стехиометрию реакции и кинетику противоракового комплекса платины; и аксиальные R-лиганды (присутствуют только в комплексах платины более высокой валентности, например, Pt(IV)), которые могут обеспечивать мишень-направленное действие препарата и способны окончательно диссоциировать после биологического восстановления комплекса платины.

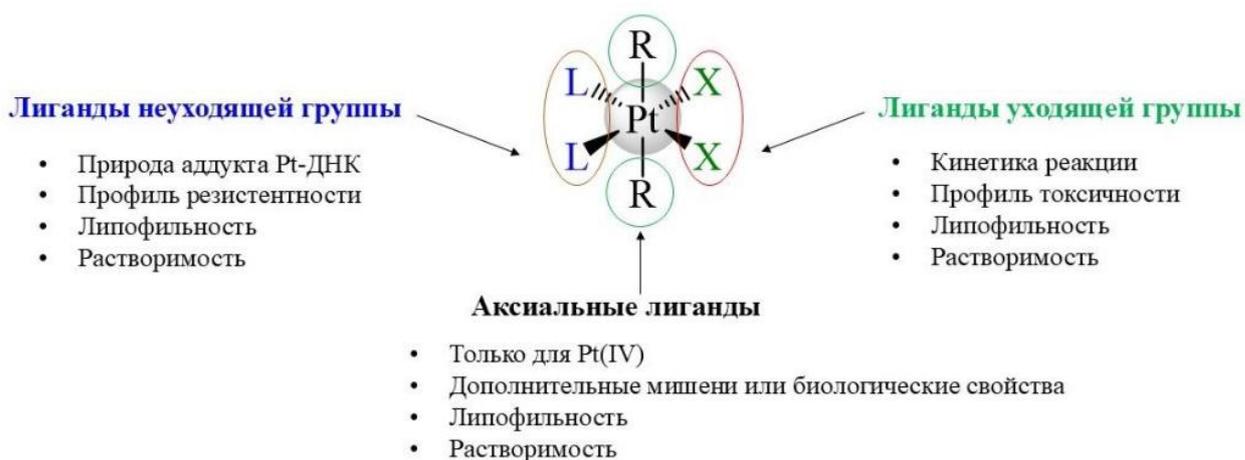


Рисунок 6 – Типы лигандов и их характеристика для платиносодержащих противоопухолевых препаратов [58].

Путем модификации любого из трёх типов лигандов можно управлять ключевыми свойствами комплекса: его цитотоксической активностью, селективностью по отношению к раковым клеткам, растворимостью, стабильностью *in vivo* и профилем побочных эффектов [57–59].

2) Модификация биоактивной органической молекулы путем введения металла; необходимым условием является наличие в ней координационных центров. Примером является модификация противомикробного препарата хлорохина (CQ) путем введения в его

структуру ферроценового фрагмента. Таким способом был получен феррохин (FQ) (рис. 7) – первый металлоорганический противомаларийный препарат, содержащий ферроценильную группу, ковалентно связанную 4-аминохинолином и основным алкиламином [60].

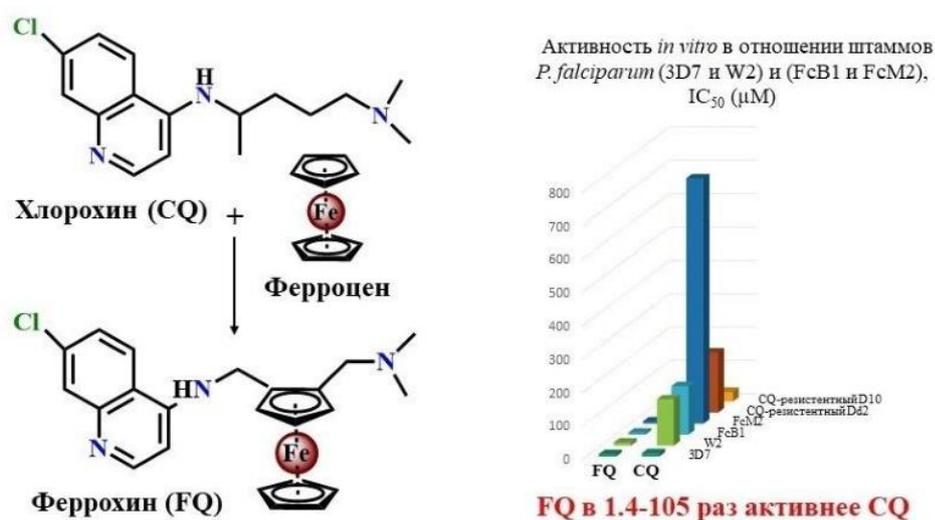


Рисунок 7 – Структура феррохина и его противомаларийная активность в сравнении с хлорохином.

По механизму действия ожидалось, что феррохин будет действовать аналогично хлорохину, локализуясь в пищевой вакуоле микроорганизма для ингибирования образования гемозоина [61]. Испытания как *in vitro*, так и *in vivo* показали высокую активность феррохина в сравнении с его предшественником, также отмечается, что он действует на резистентных и чувствительных к хлорохину бактериях. Также было доказано, что изостерическая часть FQ не взаимодействует с рецептором, но помогает в общей ориентации и функциональности молекулы. Феррохин, локализуясь в пищеварительной вакуоли в месте кристаллизации гемозоина, способен реализовывать два независимых механизма: подавлять самосборку гемозоина и, претерпевая обратимую одноэлектронную окислительно-восстановительную реакцию, самостоятельно генерировать активные формы кислорода (АФК), что приводит к повреждению клеточных мембран, перекисному окислению липидов, и как следствие к гибели паразита. В настоящее время феррохин успешно прошел первую стадию клинических

испытаний на добровольцах и рекомендован к следующему этапу. Однако исследования в этой области продолжаются, модифицируются как органическая [62], так и металлоорганическая части [63], к примеру, были получены аналоги FQ на основе рутения – рутенохины, которые оказались более активны, чем феррохин в отношении устойчивых к хлорохину штаммов *Plasmodium falciparum* [64–66].

3) Комбинация в одной молекуле нескольких биологически активных фрагментов. Данный путь направлен на создание препарата, который будет обладать мультитаргетным действием, т.е. одновременно воздействовать на разные мишени. Например, асплатин в своей структуре объединяет два фармакофорных фрагмента: противораковый препарат цисплатин и нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) аспирин (рис. 8). Известно, что одним из отличительных признаков рака является воспаление, которое в хроническом состоянии может способствовать развитию метастазов. Циклооксигеназы (ЦОГ) — это семейство ферментов, включающее две основные изоформы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Они играют ключевую роль в воспалительном ответе, катализируя синтез простагландинов. НПВП, такие как аспирин, ибупрофен, индометацин и другие, оказывают свой терапевтический эффект за счёт ингибирования этих ферментов. Согласно ряду исследований [67–69] длительный прием аспирина и других НПВП может снижать риск развития колоректального рака, что связывают именно с подавлением активности ЦОГ, преимущественно ЦОГ-2. Более того, некоторые НПВП способны уменьшать побочные эффекты цисплатина и повышать его химиотерапевтические свойства [70].

В связи с этим, за прошедшие годы было синтезировано множество комплексов Pt(IV), в структуру которых в качестве аксиальных лигандов были введены НПВП. К одним из наиболее изученных относится асплатин (или платин-А) – пролекарство цисплатина, получаемое ацилированием гидроксогрупп оксоплатина $[(Pt(NH_3)_2Cl_2(OH)_2)]$ ангидридом ацетилсалициловой кислоты [71, 72]. Его цитотоксическая активность *in vitro*

превосходит цисплатин в отношении ряда опухолевых клеточных линий, включая HeLa (рак шейки матки), HepG2 (карцинома печени человека), а также цисплатин-резистентную линию рака легкого A549R (рис. 8). Такая активность может быть объяснена результатом синергического действия обоих компонентов: аспирин, по-видимому, способен сенсibilизировать опухолевые клетки к действию платины, ингибируя пути репарации ДНК. Кроме того, введение гидрофобных ацетильных групп повышает липофильность комплекса, что улучшает его проникновение через клеточные мембраны и накопление внутри клетки [73].

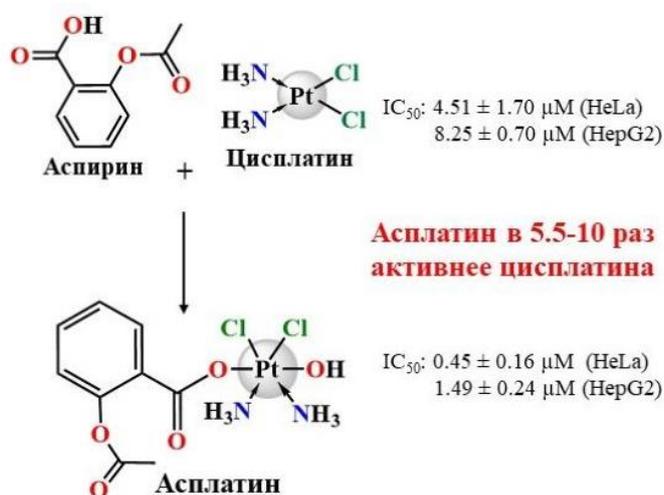


Рисунок 8 – Структура асплатина и его цитотоксическая активность в сравнении с цисплатином.

Мультитаргетным действием могут обладать и **гетерометаллические координационные соединения**, поскольку включение двух или более различных металлов в одну молекулу потенциально позволяет воздействовать на несколько биологических механизмов. Предполагается, что такая комбинация будет модулировать ключевые свойства комплекса: окислительно-восстановительный потенциал, стабильность и характер взаимодействия с биомолекулами. Важнейшим преимуществом гетерометаллических соединений по сравнению с комбинированной терапией отдельными металлосодержащими препаратами является возможность проявления синергического действия, а не эффекта двух изолированных металлов. Например, один металл может усиливать цитотоксичность второго

за счёт изменения его внутриклеточного транспорта, активации или механизма действия [74]. Даже при отсутствии явного синергизма включение второго металла может способствовать улучшению физико-химических свойств (растворимость, липофильность, стабильность), а также наделению новыми (например, магнитными или оптическими), что расширит спектр потенциального применения таких соединений. Иллюстрацией реализации данной стратегии служит комплекс [PtEuL], который функционирует как пролекарство, обеспечивая контролируемое высвобождение цисплатина, и, одновременно обладает интенсивной люминесценцией за счет ионов Eu^{3+} , что открывает возможности для тераностики – комбинированной терапии и визуализации (рис. 9) [75, 76].

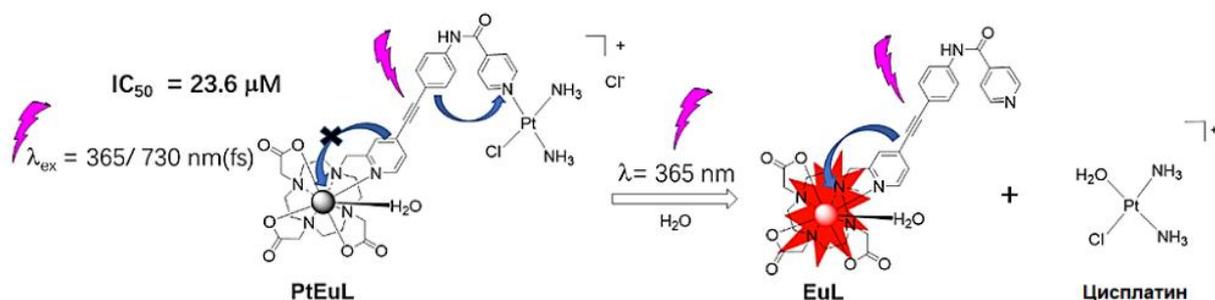


Рисунок 9 – Фотоиндуцированное расщепление фоточувствительного противоракового биозонда [PtEuL] [76].

1.4. Медь и кобальт в живых системах

Наравне с металлами платиновой группы значительное внимание ученых привлекают биогенные металлы (Fe, Mn, Cu, Co, Zn и др.), поскольку они выполняют важные биохимические функции в живых системах (окисление-восстановление, декарбоксилирование, углеродный обмен, превращение энергии и др.), а также являются родственными организму, следовательно, можно ожидать, что биоактивные металлокомплексы на их основе будут обладать гораздо меньшей токсичностью [7, 17].

Медь является одним из важнейших микроэлементов, она широко распространена в мышцах, печени и головном мозге, всасывается с пищей в тонком кишечнике и впоследствии доставляется в печень, которая регулирует ее метаболизм церулоплазмином и альбумином в качестве основных

сывороточных носителей [17]. Медь входит в состав множества металлоферментов, которые участвуют в различных клеточных биохимических процессах, таких как перенос электронов в дыхательной цепи (цитохром-с-оксидаза), антиоксидантные функции (Cu,Zn-супероксиддисмутаза и глутатион), транспорт железа (церулоплазмин), передача нервного сигнала (дофамин-β-гидроксилаза), лейкоцитарный транспорт (аминоксидаза меди). Медь также является важным структурным компонентом миелина – защитной оболочки нейронов. Кроме того, связывание меди с тиоловыми группами ферментов модифицирует каталитическую активность цитохрома P450 монооксигеназы [77–79].

В биологических системах медь существует в двух основных степенях окисления: Cu^+ и Cu^{2+} , причем Cu^+ преобладает в восстановительной среде цитоплазмы, а обратимое преобразование $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$ определяет ее окислительно-восстановительные свойства и делает мощным генератором активных форм кислорода. Cu^+ может напрямую восстанавливать кислород до супероксида ($\text{O}_2^{\bullet-}$), который затем дисмутирует или восстанавливается далее с образованием пероксида водорода (H_2O_2). Cu^+ катализирует разложение перекиси водорода с образованием гидроксид-аниона OH^- и высокорекреационного гидроксильного радикала HO^\bullet (по реакции Фентона) (рис. 10), который считается одним из сильнейших окислителей в биологических системах [80–82].

Нормальное функционирование клеток требует поддержания соответствующего гомеостаза меди; его нарушение может быть губительно для клеток и сопровождаться патологическими процессами, например, генетические заболевания – болезнь Менкеса (недостаток меди) и болезнь Вильсона (нарушение метаболизма меди). Дефицит меди также наблюдается при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, неалкогольной жировой болезни печени, сахарном диабете, ожирении и других различных заболеваниях [79, 83, 84].

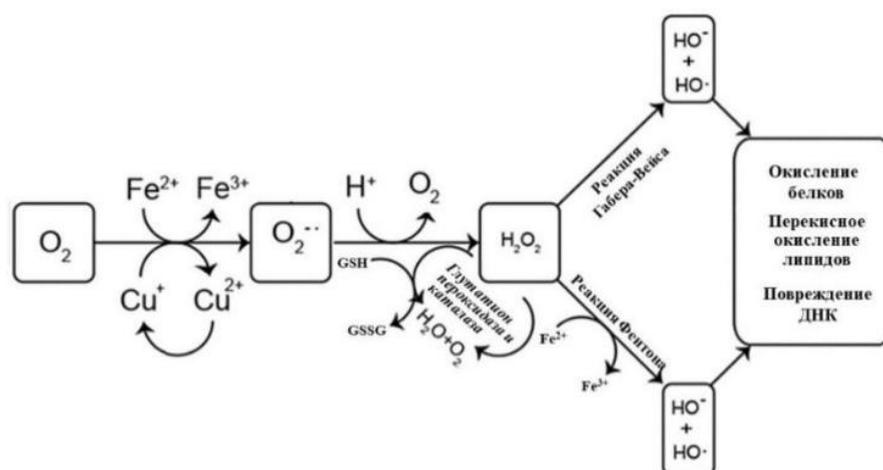


Рисунок 10 – Схема образования $\text{HO}\cdot$ и OH^- по реакции Фентона [82].

Злокачественные и воспаленные ткани также отличаются повышенной концентрацией меди по сравнению со здоровыми тканями, что дает медьсодержащим координационным соединениям дополнительное преимущество перед другими металлосодержащими препаратами. В связи с этим существуют две основные стратегии создания новых биологически активных молекул, воздействующих на гомеостаз меди: повышение концентрации Cu с помощью Cu -содержащих соединений или ионофоров и снижение концентрации Cu с помощью хелаторов [77]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что соединения, полученные на основе этих двух подходов, обладают терапевтическим потенциалом, некоторые из них сейчас находятся на разных стадиях клинических испытаний (таблица 2).

Таблица 2 – Противораковые медь-таргетные агенты, находящиеся на клинических испытаниях [77].

Агент	Роль	Сочетание	Заболевание	Стадия испытаний
Тетратиомолибдат	Хелатор меди	Химиолучевая терапия	Рак пищевода	II Фаза
		Карбоплатин	Рак легких	I Фаза
Дисульфирам	Ионофор	Темозоломид	Меланома	II Фаза
Элескломол	Ионофор	Карбоплатин	Рак легких	I/II Фаза

Однако основным недостатком хелаторов меди и ионофоров является неизбирательность цитотоксических свойств по отношению к нормальным клеткам, потому необходимы дальнейшие исследования по разработке более селективных и мишень-направленных соединений.

Кобальт – биогенный металл, который относится к незаменимым микроэлементам, его содержание в организме человека 2–3 мг, суточная потребность около 20–50 мкг. Большая его часть сосредоточена в сердце, почках и печени, в меньших количествах содержится в мозге и поджелудочной железе. Кобальт необходим для кроветворения, синтеза аминокислот и ряда других белков, также играет важную роль в производстве нейромедиаторов, которые важны для правильного функционирования нервной системы и организма в целом [17].

Кобальт входит в состав витамина В₁₂ (рис. 11), который имеет самую сложную молекулярную структуру из витаминов группы В, участвующих в преобразовании углеводов пищи в источники энергии.

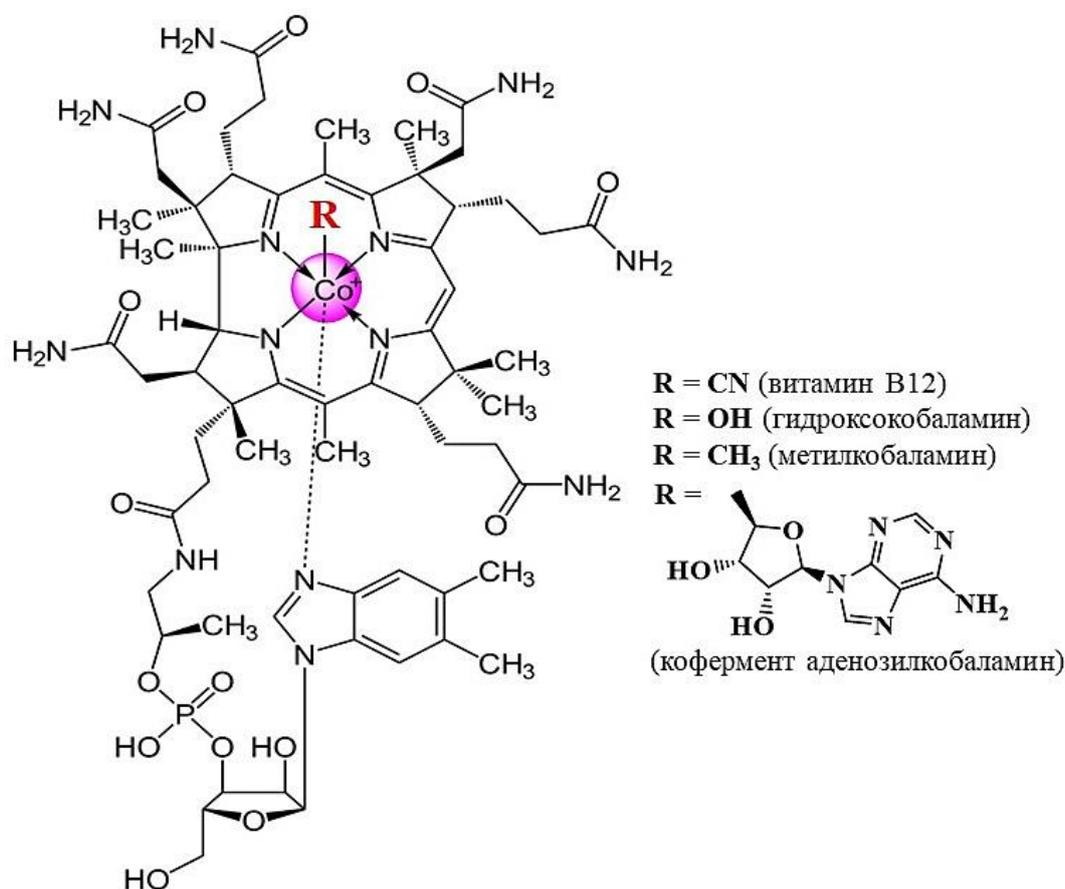


Рисунок 11 – Структуры кобаламинов.

Центральный ион кобальта в V_{12} находится в октаэдрическом окружении, состоящем из четырех экваториальных атома азота пиррольных групп корринового кольца, одного аксиального азота от 5,6-диметилимидазола и лабильного фрагмента (цианидный, гидроксидный, метильный или 5'-дезоксаденозильный). V_{12} играет важную роль в метиониновом цикле, катализируя превращение гомоцистеина в метионин при участии витамина B_9 (фолиевой кислоты), а также обратном процессе. Основная ферментативная роль кобаламина связана с обменным переносом радикалов H/CH_3 между биологическими лигандами. Другие ферменты, кобаламины, катализируют радикальные реакции, например, изомеризацию (мутаза) и дегидратацию (лиаза). Дефицит витамина V_{12} приводит к развитию злокачественной анемии [17, 20, 21, 85].

1.5. Химиотерапевтические свойства комплексов кобальта

Учитывая важную роль кобальта в биологических процессах, в организме выработались сложные механизмы, направленные на преодоление его токсической перегрузки [86].

В исследованиях Dwyer F.P. с соавторами (1952 г.) было показано, что комплексы кобальта(III) $[Co(en)_3](NO_3)_3$ (**1.1**), $[Co(TET)]I$ (**2.1**), $[Co(EEE)]Cl$ (**3.1**) (рис. 12), $[Co(gly)_3]$ (**4.1**) обладают низкой токсичностью – ЛД₅₀ для мышей при в/б введении составляет 75–220 мг/кг [87].

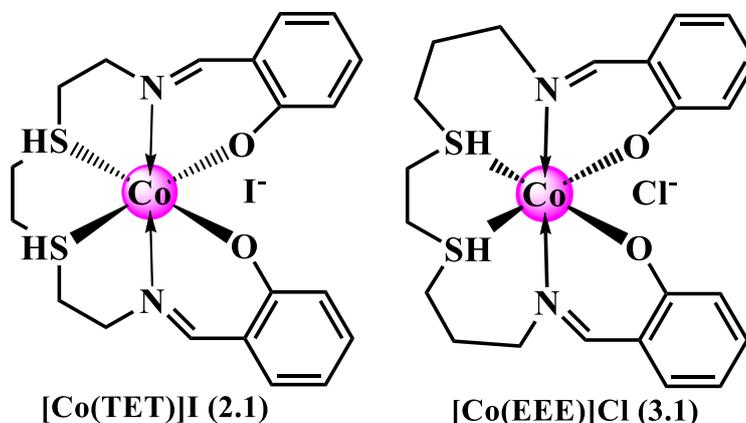


Рисунок 12 – Структуры комплексов **2.1** и **3.1**.

Одновременно с этим, комплекс **3.1** показывает перспективную бактерицидную активность в отношении *Escherichia coli* и *Staphylococcus haemolyticus* со значениями минимальной ингибирующей концентрацией в микромолярном диапазоне.

Разработка доковира (СТС-96) (рис. 13) для лечения вируса простого герпеса *Herpes labialis* является одним из значимых достижений в области медицинской химии комплексов кобальта. Доксовир представляет собой комплекс кобальта(III) бис(ацетилацетон)этилендиимина с двумя аксиально координированными 2-метилимидазольными лигандами. Данное соединение проявляет высокое противовирусное действие на лекарственно-устойчивые штаммы герпеса. Точный механизм действия пока полностью не установлен, однако предполагается, что происходит нарушение репликации ДНК за счет ковалентного связывания с остатками гистидина (His) в активном центре вирусного фермента (рис. 13). Недавно СТС-96 завершил клинические испытания II фазы [86, 88, 89].

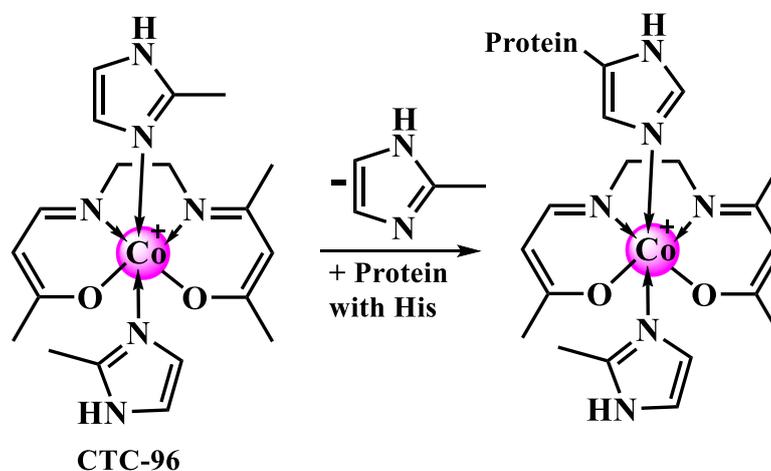


Рисунок 13 – Структура доковира и предполагаемый механизм связывания с белком (protein) [86, 88].

Схожего с СТС-96 строения комплекс кобальта(III) с N,N'-бис(2'-гидроксифенилацетон)-о-этандиамином (**5.1**) (рис. 14) оказался эффективен в отношении нескольких линий раковых клеток: HeLa (рак шейки матки), LoVo (рак толстой кишки), A549 (рак легкого) и цисплатин-резистентной A549/cis. Значения IC₅₀ находятся в микромолярном диапазоне 6.27–22.68 μM, что ниже, чем для препарата сравнения цисплатина (IC₅₀ = 9.74–44.79 μM).

Исследование дальнейшего механизма продемонстрировало, что **5.1** ингибирует пролиферацию клеток, блокируя синтез ДНК. Изучение клеточного цикла показало, что **5.1** останавливает клетки в фазе G1 или G2 и снижает S-фазу дозозависимым образом, индуцируя апоптоз [90].

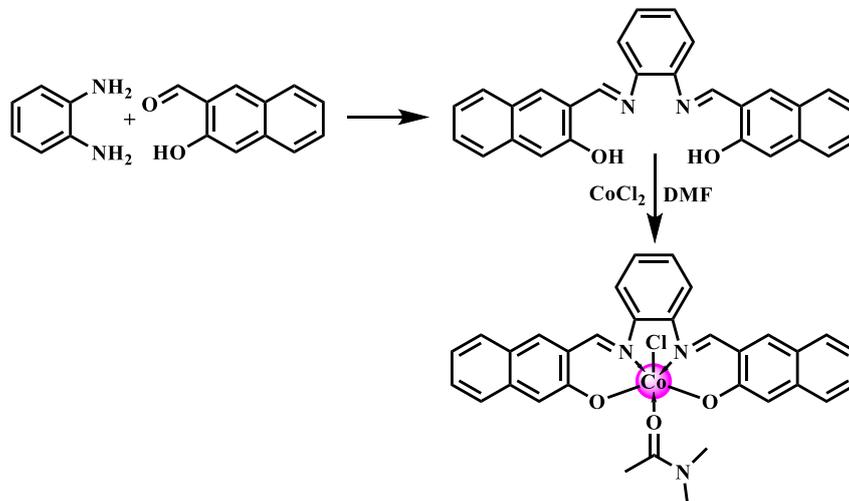


Рисунок 14 – Синтез и структура лиганда и комплекса **5.1**.

Карбоксилатные комплексы кобальта(II) с различными N-донорными лигандами также демонстрируют перспективную цитостатическую активность. Так, в работе [91] авторами была описана серия комплексов, синтезированных из хлорида кобальта(II) и НПВП мефенамовой кислотой (Hmef) в присутствии основания NaOH с монодентатными N-донорными лигандами (имидазолом (HIm), никотинамидом (nic), пиридином (py), 2-аминопиридином (apy)) – $[\text{Co}(\text{mef})_2(\text{HIm})_2]$ (**6.1**), $[\text{Co}(\text{mef})_2(\text{nic})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**7.1**); $[\text{Co}_2(\mu\text{-H}_2\text{O})(\text{mef})_4(\text{py})_4] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ (**8.1**), $[\text{Co}_2(\text{mef})_4(\text{apy})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ (**9.1**) (рис. 15).

Цитотоксическая активность полученных соединений, а также свободной мефенамовой кислоты была оценена *in vitro* в отношении двух линий раковых клеток человека: NSH-460 (немелкоклеточная карцинома легкого) и MDAMB (клеточная линия рака молочной железы). При максимальной тестируемой концентрации (100 μM) на линии NSH-460 соединения можно расположить в порядке убывания активности следующим образом: **7.1** > Hmef > **6.1** > **9.1** > **8.1**.

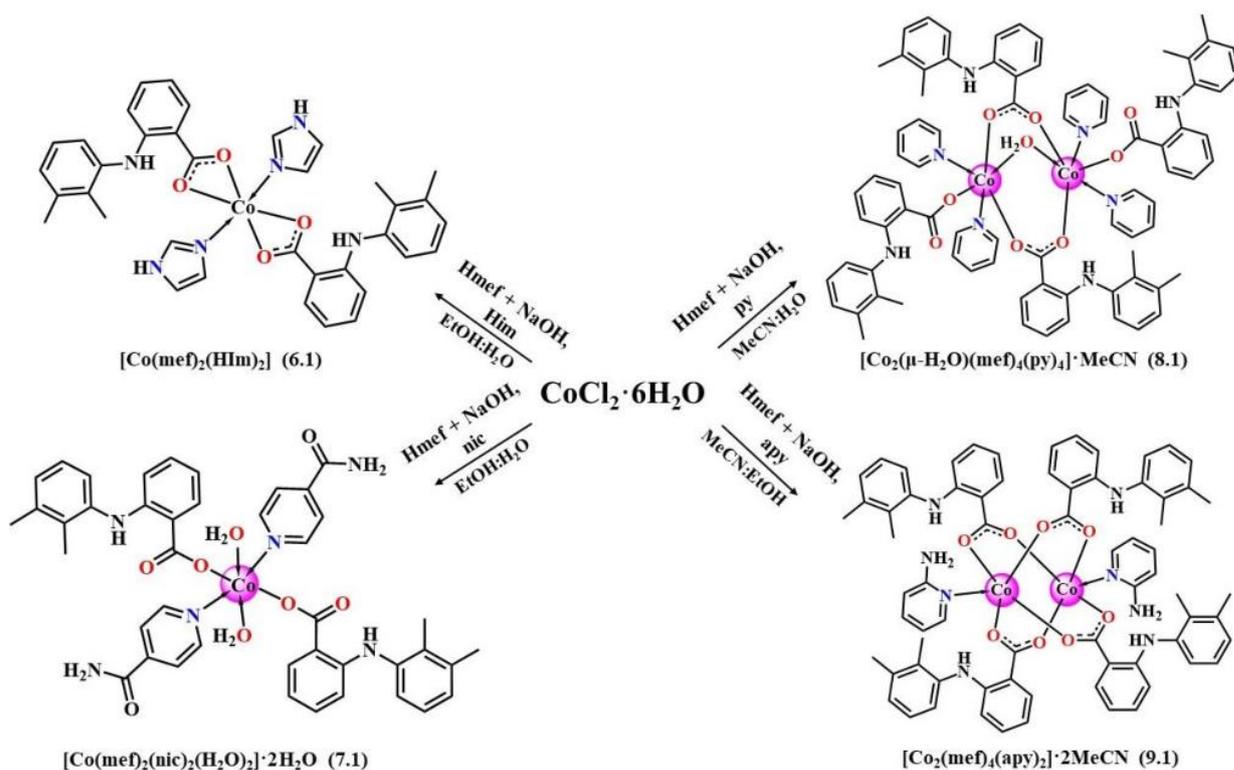


Рисунок 15 – Схема синтеза для получения комплексов **6.1–9.1**.

Для клеточной линии MDAMB все комплексы демонстрировали более низкие значения IC_{50} , чем свободная кислота, при тестировании в концентрации 100 μM их эффективность убывала в следующем порядке: **7.1** > **6.1** > **9.1** > **8.1** > Hmef. Наиболее активным оказался моноядерный комплекс **7.1** с никотинамидом ($\text{IC}_{50} \sim 20\text{--}35 \mu\text{M}$). Полученные результаты показывают влияние природы N-донорного лиганда на биоактивность в полученной серии соединений, причем эффективность лигандов снижается в ряду: nic > HIm > apy > py.

Для сравнения, в другой работе [92] была изучена *in vitro* противоопухолевая активность аквакомплекса с мифенамовой кислотой $[\text{Co}(\text{mef})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**10.1**) в отношении трех клеточных линий рака человека: MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), T24 (аденокарцинома мочевого пузыря), A-549 (немелкоклеточная карцинома легкого). Полученные результаты показали высокую эффективность **10.1** ($\text{IC}_{50} = 2.7\text{--}11.6 \mu\text{M}$), а наиболее чувствительной к действию комплекса оказалась линия T24 – активность примерно в 15 раз превосходит препарат сравнения цисплатин ($\text{IC}_{50} = 41.7 \mu\text{M}$).

Полученные Еременой Ю.А. с соавторами (группа Е.В. Лидер, ИНХ СО РАН) из ацетата кобальта(II) в этаноле два 4,5-дихлор-изотиазол-3-карбоксилатных (isoth) комплекса $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isoth})_2]$ (**11.1**), $[\text{Co}(1,10\text{-phen})(\text{isoth})_2]$ (**12.1**) (рис. 16) не оказывают антипролиферативного эффекта на клеточной линии Hep2 (карцинома гортани) – $\text{IC}_{50} > 50 \mu\text{M}$, несмотря на наличие потенциально интеркалирующего лиганда 1,10-фенантролина в структуре комплекса **12.1**.

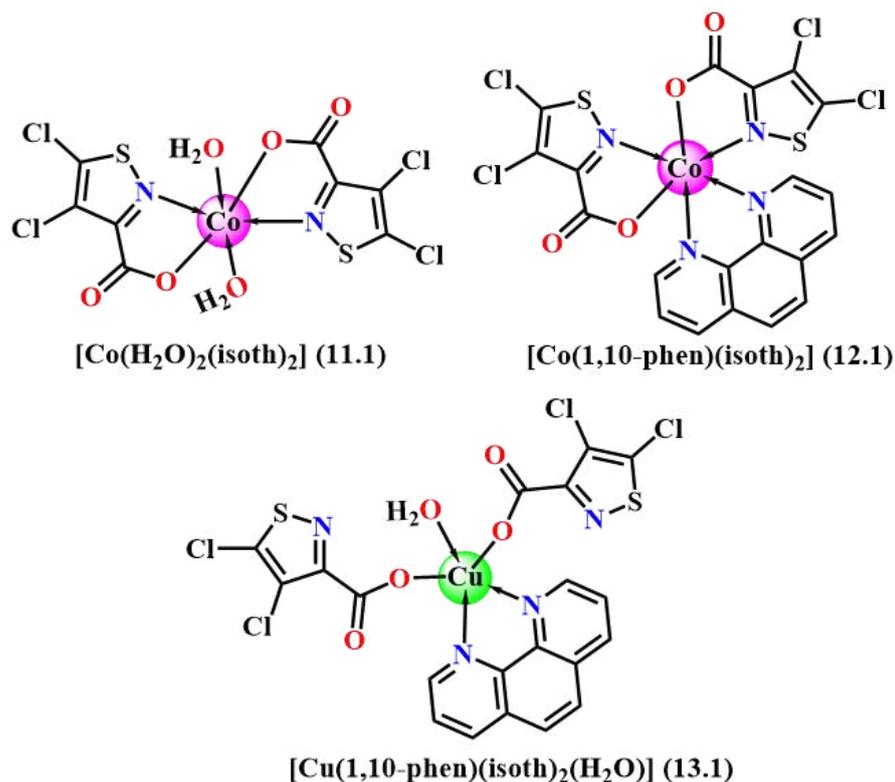


Рисунок 16 – Структуры 4,5-дихлор-изотиазол-3-карбоксилатных комплексов кобальта(II) и меди(II) **11.1–13.1**.

Авторы приводят сравнение с родственным комплексом $\text{Cu}(\text{II})$ $[\text{Cu}(1,10\text{-phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{isoth})_2]$ (**13.1**) (рис. 16), который показывает дозозависимую цитотоксичность на той же линии раковых клеток, сравнимую с цисплатином ($\text{IC}_{50} = 3.06 \mu\text{M}$ (**13.1**), $\text{IC}_{50} = 9.2 \mu\text{M}$ (цисплатин)). При этом рассчитанные константы связывания ДНК для обоих фенантролиновых комплексов были близки по величине $K_b \sim 10^4$. Полученные результаты наглядно демонстрируют влияние природы комплексообразователя на биологическую активность координационных соединений [93, 94].

1.6. Зависимость биологической активности комплексов меди(II) от состава и строения

За более чем сорокалетнее исследование соединений меди в качестве химиотерапевтических агентов с антипролиферативными, антимикробными свойствами накоплен значительный фактический материал, позволяющий сделать определенные концептуальные заключения о способах создания молекул, обладающих различными видами биоактивности.

1.6.1. Оптимизация известной молекулы

Смешанно-хелатные комплексы меди(II), зарегистрированные под названием *Casioreínas*, были первыми предложены в качестве противоопухолевых препаратов в 1988–1992 годах (рис. 17).

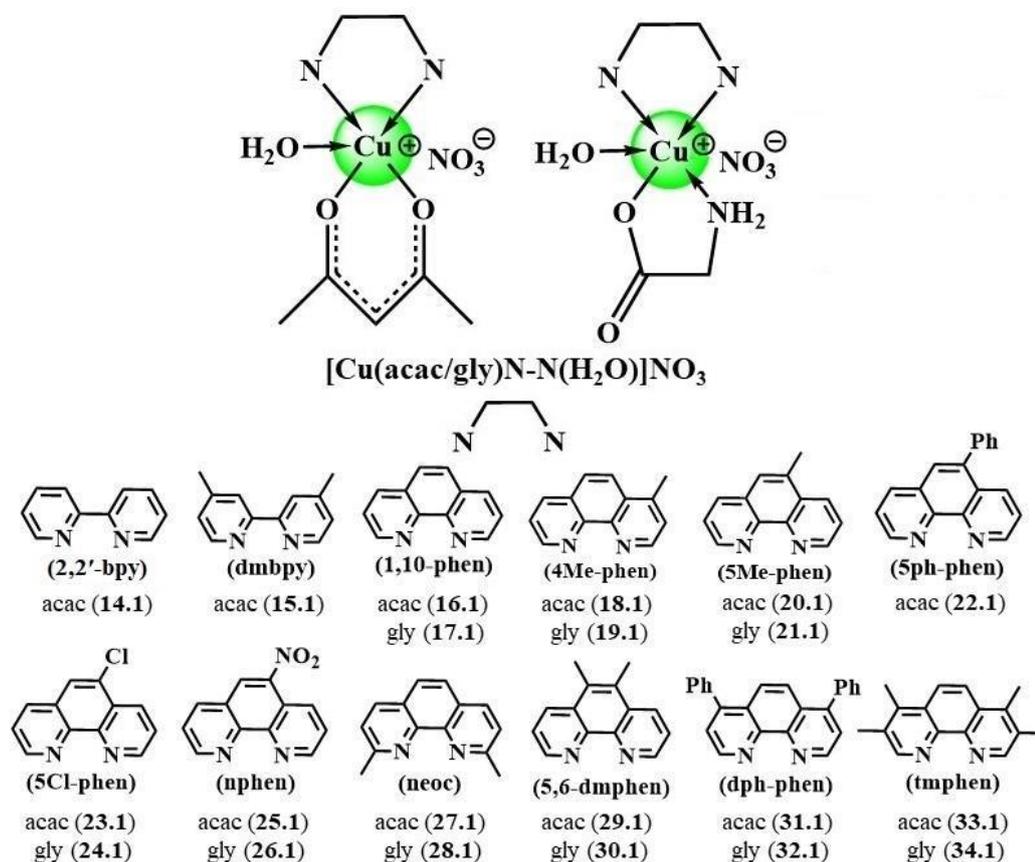


Рисунок 17 – Структурные формулы семейства *Casioreínas*.

На сегодняшний день получено значительное семейство из примерно 100 различных соединений схожего строения с общей формулой $[\text{Cu}(\text{N}-\text{O}/\text{O}-\text{O})(\text{N}-\text{N})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$, где N–O – анион α -L-аминокислот, O–O – ацетилацетонат (acac) анион, N–N – хелатно координированный к комплексообразователю

олигопиридин (производные 1,10-фенантролина или 2,2'-бипиридина (2,2'-bpy)) (рис. 17) [95–102]. Некоторые данные цитотоксической активности серии комплексов Casiopeínas состава $[Cu(acac/gly)(N-N)(H_2O)]NO_3$ (**14.1–34.1**) в отношении трех опухолевых линий: HeLa (аденокарцинома шейки матки), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), HCT-15 (аденокарцинома толстой кишки) показаны на рисунке 18.

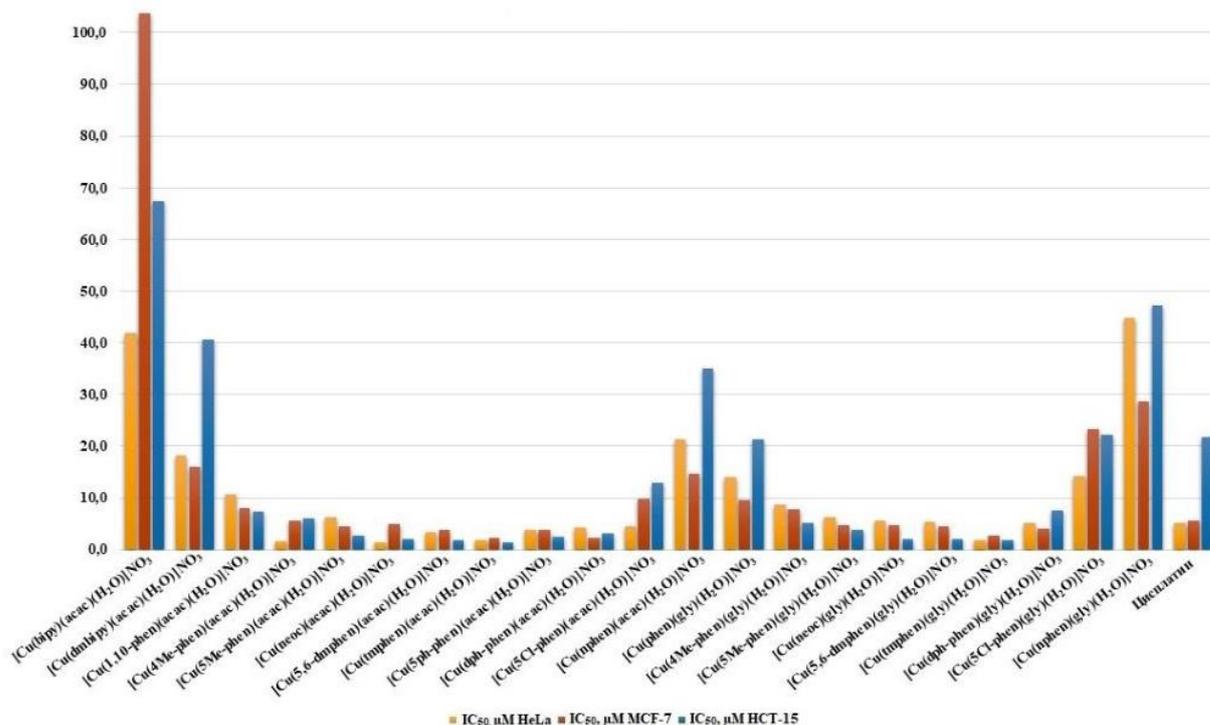


Рисунок 18 – Диаграмма противораковой активности (IC_{50} , μM) комплексов Casiopeínas $[Cu(acac/gly)(N-N)(H_2O)]NO_3$.

Анализ данных позволяет выявить некоторую зависимость «структура–активность». Наибольшей эффективностью обладают комплексы, содержащие метил- или фенилзамещенные производные 1,10-фенантролина, напротив, наименее активными оказываются соединения с 5-хлор/5-нитро-1,10-фенантролинами и бипиридинами. Стоит отметить, что с увеличением числа метильных заместителей наблюдается усиление цитотоксических свойств координационного соединения меди(II), и корреляционный ряд имеет следующий вид:



Таким образом, наиболее активными среди *Casiopéinas* оказались комплексы $[\text{Cu}(\text{acac}/\text{gly})(\text{tmphen})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ (**33.1**, **34.1**), полуингибирующая концентрация которых ($\text{IC}_{50} = 1.4\text{--}4.9 \mu\text{M}$) в 3–12 раз ниже, чем у препарата сравнения цисплатина ($\text{IC}_{50} = 5.1\text{--}21.8 \mu\text{M}$).

Из широкой серии *Casiopéinas* в большей степени изученными являются $[\text{Cu}(\text{acac})(\text{dmbipy})\text{H}_2\text{O}]\text{NO}_3$ (**15.1**, Cas III ia) и $[\text{Cu}(\text{gly})(5,6\text{-dmphen})\text{H}_2\text{O}]\text{NO}_3$ (**30.1**, Cas II gly), для которых установлены ингибирующие дозы не только *in vitro*, но и *in vivo* (таблица 3). Также для данных соединений установлен механизм, который показал мультитаргетность действия комплексов **15.1** и **30.1** (активацию нескольких мишеней и сигнальных путей) – окислительный стресс, митохондриальные дисфункции [101], фрагментацию ДНК и окисление оснований. Кроме того, для лидеров была установлена летальная доза (LD_{99}) для собак: **15.1** и **30.1** вводили внутривенно в течение 30 мин, рассчитанная LD_{99} составила 10 мг/кг ($200 \text{ мг}/\text{м}^2$) и 8 мг/кг ($160 \text{ мг}/\text{м}^2$) соответственно. На данный момент эти соединения находятся на первой стадии клинических испытаний в качестве потенциальных противораковых агентов в Мексике [102].

Таблица 3 – Данные *in vitro* и *in vivo* для **15.1** и **30.1** [95].

Соединение	<i>In vitro</i> IC_{50} (μM) НСТ-15	<i>In vivo</i> задержка роста опухоли (при дозе)	<i>In vitro</i> IC_{50} (μM) лимфоциты
15.1 (Cas III ia)	40.5	1.4 (6 мг/кг)	4700
30.1 (Cas II gly)	2	2 (1 мг/кг)	1720
Цисплатин	21.8	0.1 (4 мг/кг)	19

Однако исследования группы кандидатов *Casiopéinas* не ограничиваются только изучением антипролиферативной активности. Так комплексы **15.1** и **30.1** также были исследованы в отношении ряда штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. Полученные данные показали перспективные значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК до 4 мкг/мл) на нерезистентных штаммах. В отношении изолята *M. tuberculosis* 40, устойчивого к действию изониазида и рифампицина, значения МИК

спускались до 0.78 мкг/мл, тогда как препарат сравнения показывал 2 мкг/мл [102, 103].

Таким образом, успех Casiopeínas открыл перспективу для дальнейшей разработки биологически активных комплексов на основе меди(II), и сегодня существует уже пять поколений Casiopeínas. Ряд исследовательских групп занят поиском новых эффективных молекул, модифицируя и заменяя N–N, N–O и O–O лиганды [102, 104, 105].

McCarron P. с соавторами в 2018 году синтезировали и охарактеризовали два новых фенантролиновых комплекса меди(II) с октандиовой (Hoda) и 3,6,9-триоксаундекандиовой (H-3,6,9-tdda) кислотами: молекулярный биядерный $[\text{Cu}_2(\text{oda})(1,10\text{-phen})_4](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2.76\text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOH}$ (**35.1**) и полимерный $\{[\text{Cu}(3,6,9\text{-tdda})(1,10\text{-phen})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOH}\}_n$ (**36.1**) (рис. 19) [104]. В обоих соединениях катион меди(II) находится в квадратно-пирамидальном окружении $\{\text{CuN}_4\text{O}\}$, состоящем из четырех атомов азота от двух хелатно-связанных молекул 1,10-phen и атома кислорода карбоксилат-аниона.

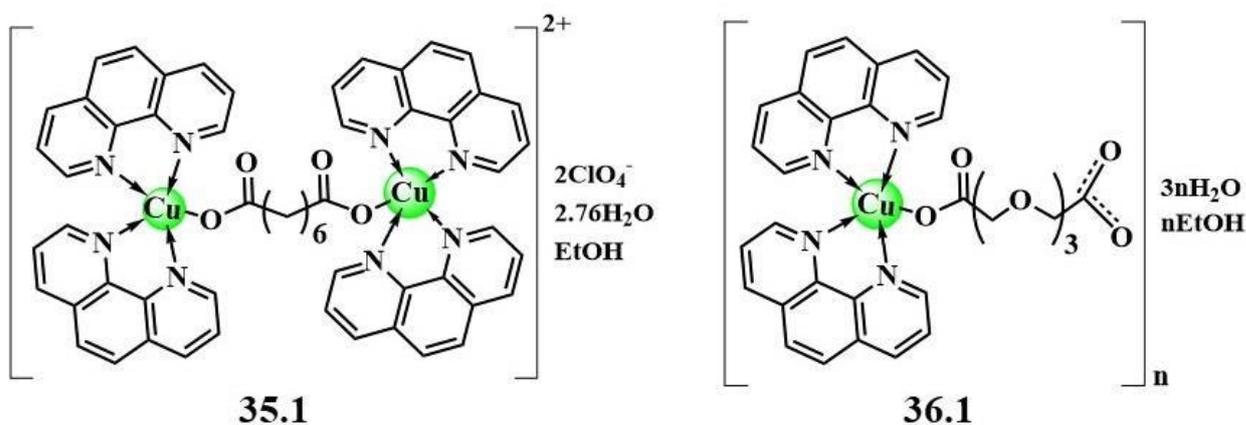


Рисунок 19 – Структура комплексов **35.1** и **36.1**.

Соединения были протестированы в отношении двух штаммов *M. tuberculosis* (H37Rv и CDC1551), на которых продемонстрировали многообещающие значения МИК. Также был оценен цитотоксический эффект на эпителиальных клетках VERO и A549 млекопитающих и рассчитан коэффициент селективности (SI) (таблица 4). Все полученные результаты биоактивности были соотнесены с изониазидом (INH) и 1,10-фенантролином в качестве соединений-сравнений.

Таблица 4 – Значения МИК *in vitro* в отношении *M. tuberculosis* (H37Rv и CDC1551), IC₅₀ для эпителиальных клеток VERO и A549 и рассчитанные значения SI для **35.1**, **36.1**, 1-10-phen и INH в качестве контроля [104].

Соединение	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv			<i>M. tuberculosis</i> CDC1551			Цитотоксичность	
	МИК ₉₀ (μM)	SI VERO	SI A549	МИК ₁₀₀ (μM)	SI VERO	SI A549	IC ₅₀ (μM) VERO	IC ₅₀ (μM) A549
INH	0.44	5513	5284	0.44	5513	5284	2426	2325
1,10-phen	61.93	1	0.39	16.65	3	1.43	>55.49	23.9
35.1	12.68	0.71	0.06	1.15	8	0.65	8.94	74.9
36.1	13.48	0.58	0.11	1.01	8	1.41	7.86	1.42

Как видно из данных, представленных в таблице 4, комплексы меди(II) проявляют активность, в несколько раз превосходящую биоактивность свободного лиганда фенантролина: для штамма *M. tuberculosis CDC1551* показывают сравнимое по активности с изониазидом значение МИК. Однако высокая токсичность в отношении здоровых клеток ограничивает дальнейшие исследования данных соединений в качестве будущих лекарственных препаратов.

Dam J. с соавторами в 2016 году синтезировали небольшую библиотеку моно- и биядерных имидазо[1,2-а]пиридиновых комплексов меди(II) и протестировали на пяти линиях раковых клеток: рак молочной железы (MCF-7 и MDA-MB-231), лейкемии (K562 и HL-60) и рака толстого кишечника (ХТ-29) (рис. 20) [105]. Практически все полученные комплексы показали высокую антипролиферативную активность. Варьирование заместителей позволило добиться значений IC₅₀, сравнимых с препаратом сравнения камптотецином (и даже ниже) с одновременно низкой токсичностью в отношении лимфоцитов. Например, комплексы **39.1** и **40.1** с бромпроизводным заместителем показали значение IC₅₀ ниже 1 μM по отношению к клеткам ХТ-29. Соединение **42.1** оказалось единственным из серии, которое высоко активно в отношении наименее чувствительной к действию исследованных комплексов линии MDA-MB-231.

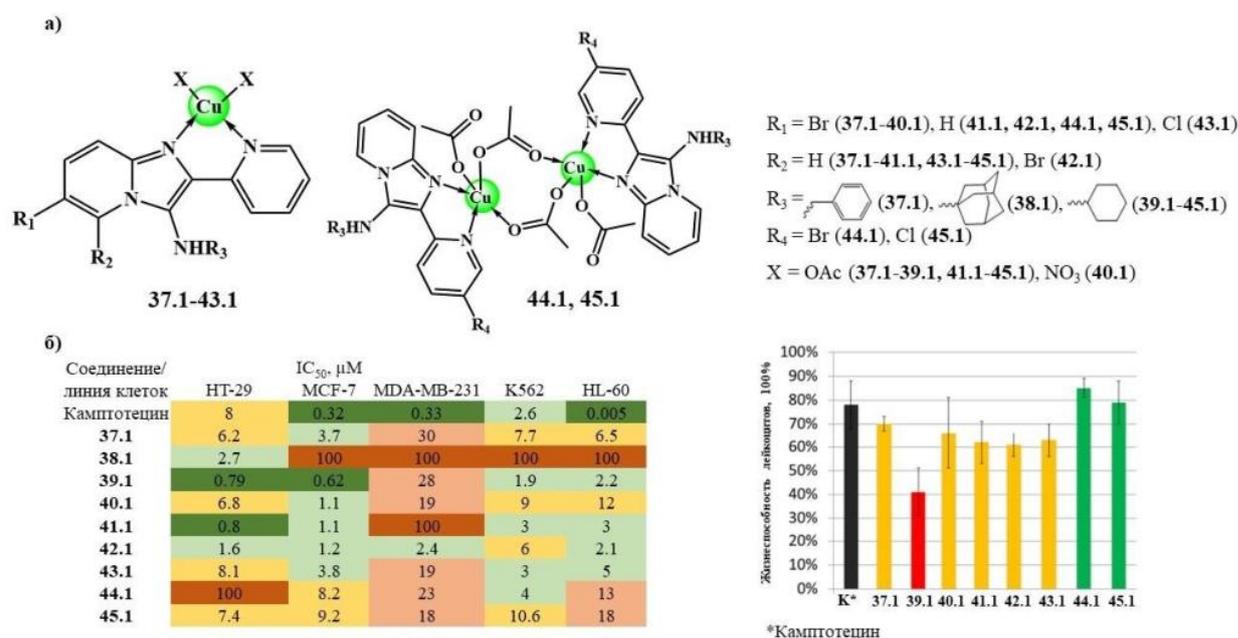


Рисунок 20 – (а) Структура имидазо[1,2-а]пиридиновых комплексов меди(II) **37.1–45.1**; (б) данные их противораковой активности и выживаемость неопухолевой линии при воздействии концентрации 20 μM .

Флуоресцентная микроскопия, использованная для оценки морфологических изменений, показала, что **39.1** вызывал как апоптоз, некроз, так и параптоз в клетках MCF-7 и HL-60. Тогда как комплексы **40.1–42.1** и **45.1** индуцировали апоптоз, параптоз и деформацию ядер в клетках MCF-7, что говорит о различных путях запуска клеточной гибели.

1.6.2. Координация биоактивной органической молекулы к металлу

В качестве органических молекул в данном подходе используются как лекарственные препараты с уже доказанной мишенью воздействия, так и потенциально обладающие биологической активностью соединения, возможно с уже предполагаемым механизмом действия.

Олигопиридины (бипиридины, терпиридины, фенантролины и т.д.) представляют собой класс лигандов, которые широко используются в синтезе комплексов металлов для терапевтических целей, поскольку они могут взаимодействовать с ДНК посредством интеркаляции и эффективны в отношении различных опухолевых линиях [106–110]. Jopp M. с соавторами в 2017 году синтезировали серию комплексов Cu(II) [Cu(trpa)Cl₂] (**46.1**), [Cu(trpa)₂Cl]Cl·7H₂O (**47.1**), [CuCl₂(pppa)(H₂O)] (**48.1**), [Cu(bpa)Cl₂] (**49.1**),

[Cu(tmpa)Cl]Cl (**50.1**), [Cu(pmea)Cl]Cl (**51.1**), [Cu(pmap)Cl]Cl·H₂O (**52.1**), [Cu(bpea)Cl₂]·H₂O (**53.1**), [Cu₂(1,3-tpbd)Cl₄]·2H₂O (**54.1**) и [Cu₄(1,3-tpbd)₂(SO₄)₄] (**55.1**) с различными полипиридиламиновыми лигандами, которые координируются к меди двумя, тремя или четырьмя атомами азота (рис. 21) [111].

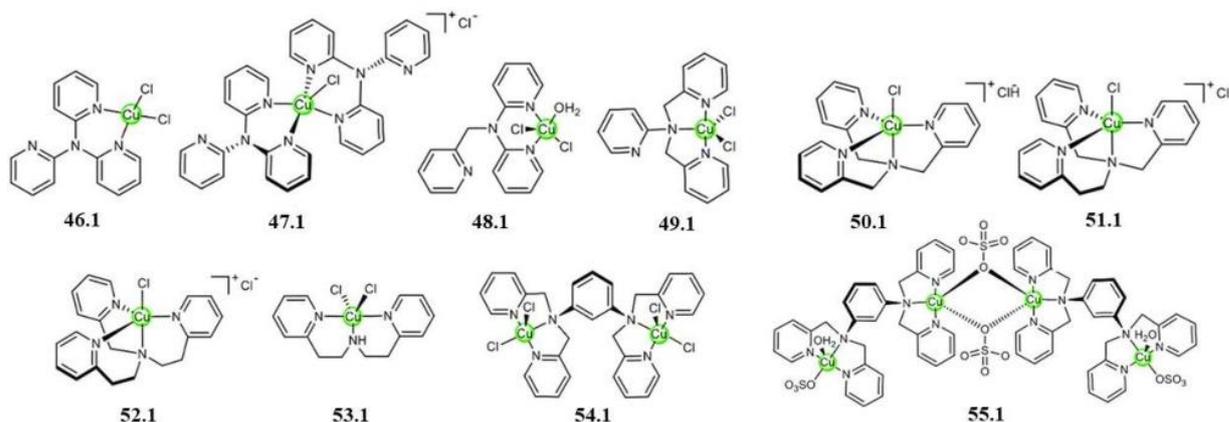


Рисунок 21 – Структура комплексов **46.1–55.1** [111].

Цитотоксичность полученных комплексов (**46.1–55.1**) *in vitro* была исследована в отношении клеточных линий A431 (эпидермоидная карцинома), HCT-15 (рак толстой кишки), 2008 (рак яичников) и A375 (меланома) с использованием МТТ-теста. Было показано, что при комплексообразовании активность соединений возрастает в 2–50 раз по сравнению с исходными лигандами. Наибольшей активностью обладает соединение [Cu₄(1,3-tpbd)₂(SO₄)₄] (**55.1**) (IC₅₀ = 0.7–1.4 μM), которая превосходит препарат сравнения цисплатин в 1.6–15.7 раз (IC₅₀ = 2–11 μM), хотя сам лиганд не проявляет цитотоксических свойств (IC₅₀ > 50 μM). Активность остальных соединений находится в диапазоне микромолярных концентраций (IC₅₀ = 1.6–25 μM), однако их цитотоксическое действие на здоровые клетки в данной статье не было описано, поэтому сложно судить о селективности комплексов и их дальнейшей перспективности.

Тиосемикарбазоны являются интересными и перспективными лигандами в синтезе потенциальных противораковых и противомикробных агентов, в том числе в сочетании с катионами меди [112]. Jagadeesh M. с

соавторами в 2018 году получили новые водорастворимые комплексы Cu(II) **56.1–61.1** с производными морфолин-тиосемикарбазона (рис. 22).

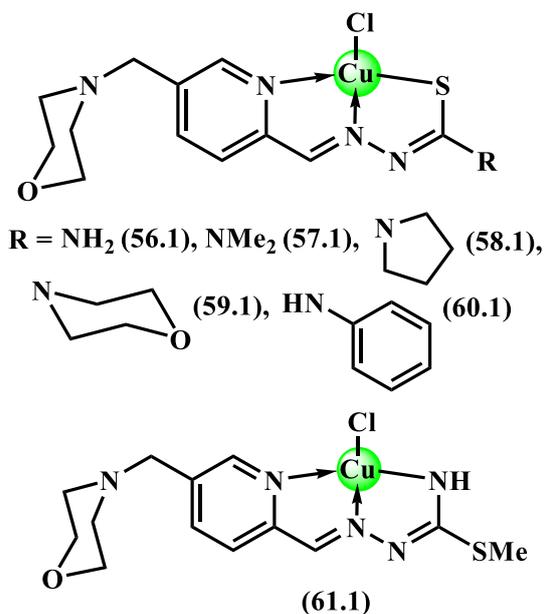


Рисунок 22 – Структура комплексов **56.1–61.1**.

Противоопухолевую активность комплексов оценивали *in vitro* в отношении аденокарциномы яичников A2780 и A2780cisR, в качестве контроля выступала линия HEK293 (эмбриональные клетки почки). Комплексы **56.1–60.1** продемонстрировали высокую антипролиферативную активность в микро- и наномолярном диапазоне концентраций ($IC_{50} = 0.009–13 \mu M$). Варьирование заместителя в лиганде позволило добиться умеренного индекса селективности ($SI = 7.3$) для комплекса **56.1**, тогда как остальные соединения оказывались достаточно токсичны для здоровых клеток ($IC_{50} = 0.02–0.78 \mu M$), их индекс селективности не превышал трех. Проведенные электрохимические исследования свидетельствуют о способности комплексов к обратимым одноэлектронным редокс-переходам Cu(II)/Cu(I), которые сопровождаются высвобождением координированных лигандов. На основании этого можно предположить, что данные соединения способны выступать в роли хелаторов внутриклеточного железа.

Кроме того, полученные соединения продемонстрировали высокие противомикробные свойства в отношении грамположительного штамма *Staphylococcus aureus* – наибольшая активность наблюдалась у соединений

57.1–60.1 с значениями МИК_{50} в диапазоне от 2 до 5 мкг/мл, концентрация 10 мкг/мл приводила к полному подавлению бактериального роста (МИК_{100}) [113].

1.6.3. Комбинация в одной молекуле двух и более активных фрагментов

В данном подходе в качестве лигандов могут выступать лекарственные соединения с известными механизмами действия, чьи свойства способны значительно усиливаться при координации к металлу, а введение дополнительных N-доноров, например, олигопиридинов может привести к улучшению как биологических, так и фармакологических характеристик. Таким образом, данный синтетический подход дает возможность комбинировать в одной молекуле несколько потенциально активных фрагментов, нацеленных на разные мишени.

Kharadi G. J. с соавторами в 2014 году синтезировали и охарактеризовали комплексы меди с клиохинолом (Hclio) и замещенными терпиридинами $[\text{Cu}(\text{clio})(4\text{-R-terpy})] \cdot \text{H}_2\text{O}$, где R = Br (**62.1**), F (**63.1**), OMe (**64.1**) (рис. 23) [114].

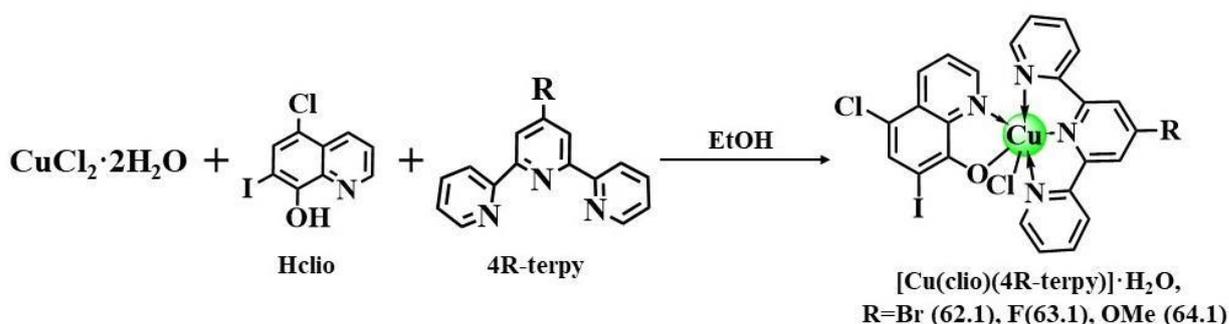


Рисунок 23 – Схема синтеза для комплексов **62.1–64.1**.

Для всех соединений была исследована антибактериальная активность в отношении *M. tuberculosis* и ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий (таблица 5). Исходя из данных, представленных в таблице 5, можно отметить, что комплекс **62.1** проявил высокую активность в отношении палочки Коха, которая в 2–50 раз превышает препараты сравнения, и на порядок **63.1** и **64.1** ($\text{МИК} = 9.5$ мг/мл).

Таблица 5 – Данные биологической активности для **62.1–64.1** [114].

Соединение	Г (+)		Г (-)			<i>M. tuberculosis</i> (MTCC 200), (мг/мл)
	<i>S. aureus</i> , (μM)	<i>B. subtilis</i> (μM)	<i>S. marcescens</i> (μM)	<i>P. aeruginosa</i> , (μM)	<i>E. coli</i> , (μM)	
62.1	2.5	2.6	1.7	2.6	1.9	9.5
63.1	0.5	0.6	1.0	0.9	0.7	110
64.1	0.65	0.7	1.25	1.1	0.9	200
Нclio	2.3	2.4	3.7	2.6	3.5	НТ
Изониазид	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	20
Рифампицин	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	500
Стрептомицин	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	60
Этамбутол	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	40

*НТ – не тестировали

Все соединения продемонстрировали выраженную антибактериальную активность в отношении как грамотрицательных (МИК от 0.7 до 3.7 мг/мл), так и грамположительных (МИК от 0.5 до 2.6 мг/мл) бактерий, превосходя по эффективности в несколько раз исходный препарат клиохинол. Причем, комплекс с бромтерпиридином **62.1** проявил высокую противотуберкулезную активность в отношении *M. tuberculosis* MTCC 200, а с фторпроизводным **63.1** – на ряде грамположительных и грамотрицательных бактерий. Таким образом, варьируя входящие в состав координационного соединения лиганды, вводя и модифицируя заместители, можно добиться получения молекулы с направленно селективным антибактериальным действием.

Еще одним из новых многообещающих подходов создания эффективных мультимодальных молекул является синтез гетерометаллических комплексов, в которых разные металлоцентры будут активировать «свои» мишени. В работе [115] Aranda E.E. с соавторами получили и изучили серию медных и медь-платиновых комплексов с производными оксиндолимина (L и L') (рис. 24). Медь вводили с целью снижения токсичности и обеспечения альтернативного механизма действия,

поскольку было показано, что соединения меди(II) способны индуцировать генерацию АФК, ингибировать топоизомеразы и циклин-зависимые киназы; платиновая часть преимущественно должна будет связываться с ДНК.

Гетерометаллические комплексы **66.1** и **68.1** были синтезированы из соответствующих комплексов меди(II) **65.1** и **67.1** в реакции со свежеполученным $K[PtCl_3(NH_3)]$. Моноядерные комплексы меди(II) были выделены из этанол-водных растворов в кето-форме, в то время как биядерные медь-платиновые из раствора диметилформамида (DMF) в енольной форме (рис. 24).

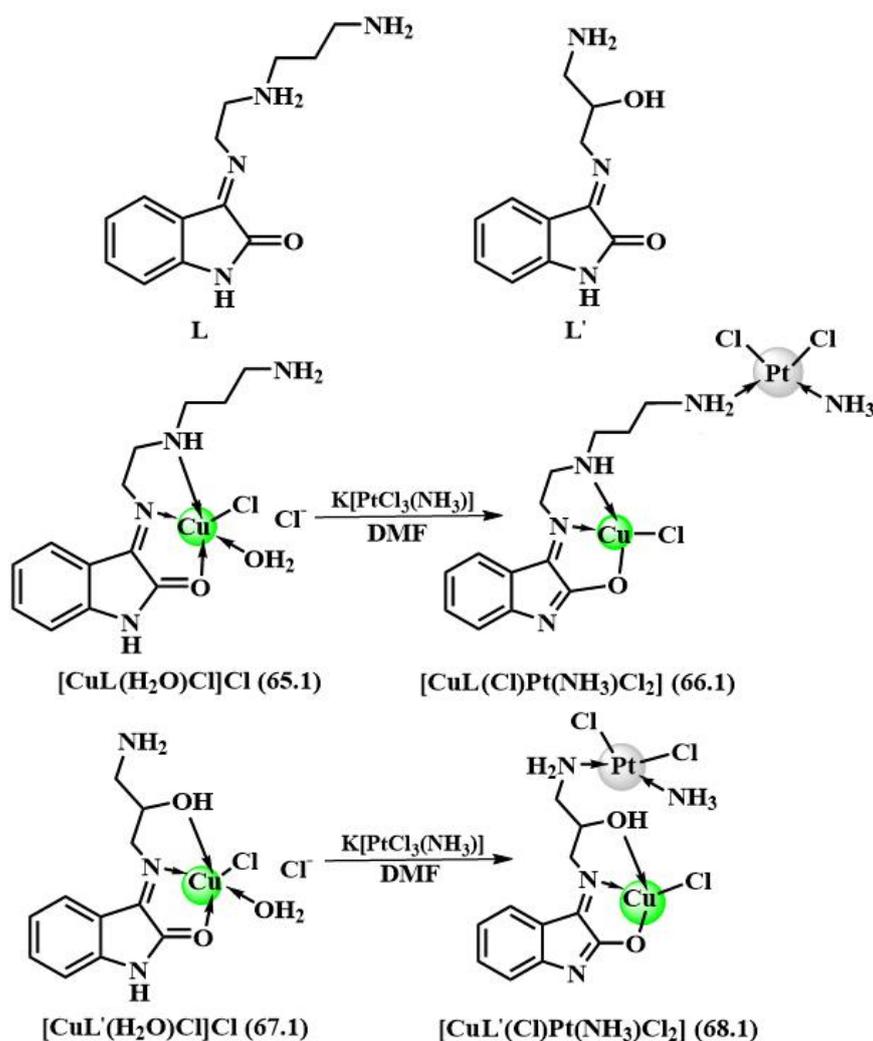


Рисунок 24 – Структуры лигандов L, L' и схема получения медь-платиновых комплексов **66.1** и **68.1** из исходных медных **65.1** и **67.1**.

Цитотоксическую активность комплексов **65.1–68.1** *in vitro* оценивали в отношении раковых линий B16F10 (меланома мышей), MES-SA и MES-SA/Dox5 (саркомы матки). Значения IC_{50} показывают значительное усиление

(в 1.5–13 раз) антипролиферативных свойств медь-платиновых комплексов ($IC_{50} = 0.63\text{--}10.8 \mu\text{M}$) в сравнении с медными ($IC_{50} = 1.98\text{--}19.2 \mu\text{M}$), также наблюдается снижение токсичности и повышение индекса селективности для гетерометаллических соединений. Комплекс **66.1** с более длинным линкером между металлическими центрами оказался наиболее эффективным в отношении обеих раковых линий. Его значения полуингибирующей концентрации сравнимы или превосходят препарат сравнения цисплатин, например, на линии меланомы V16F10 – IC_{50} составили $0.63 \mu\text{M}$ и $2.88 \mu\text{M}$ для **66.1** и цисплатина соответственно.

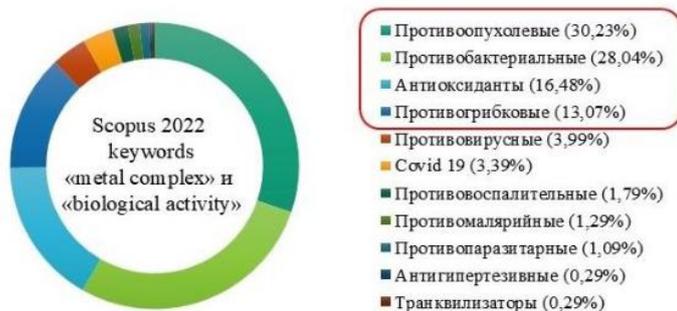
Таким образом, включение двух различных металлов в одну молекулу приводит к синергическому эффекту и усилению противораковой активности по сравнению с гомометаллическими соединениями. Результаты исследований связывания с ДНК показали низкое сродство для полученных Cu-Pt комплексов, что позволяет предположить отличный от классических препаратов Pt(II) альтернативный механизм действия, в котором ДНК не является основной мишенью.

Заключение к литературному обзору

За последние два десятилетия опубликовано значительное количество работ, посвященных изучению биологических свойств соединений металлов (биогенных и абиогенных), большая часть из которых посвящена координационным соединениям меди. Обзор мировой литературы показал не только разнообразие подходов по созданию биологически активных координационных соединений, но и многообразие вариационных комбинаций (модификации лигандов, заместителей, положений, металлов, введение нескольких разнонаправленных фрагментов как органических, так и металлоцентров) для повышения активности, снижения токсичности, улучшения физико-химических, фармакологических свойств, расширения спектра действия, а также для дизайна мишень-ориентированных молекул. Также стоит отметить, что внимание исследователей привлекают не только

разные синтетические пути создания потенциальных лекарственных препаратов и изучение их биологических свойств, но и выходы на мишени, попытки предположить, доказать, объяснить механизм действия. Основными направлениями поиска новых биоактивных молекул на основе металлов согласно литературным данным [116] являются противоопухолевые, антибактериальные и антиоксидантные соединения (рис. 25а), что неслучайно, поскольку инфекционные, онкологические и нейродегенеративные заболевания по данным Всемирной Организации Здравоохранения являются лидирующими причинами смерти во всем мире.

а)



б)

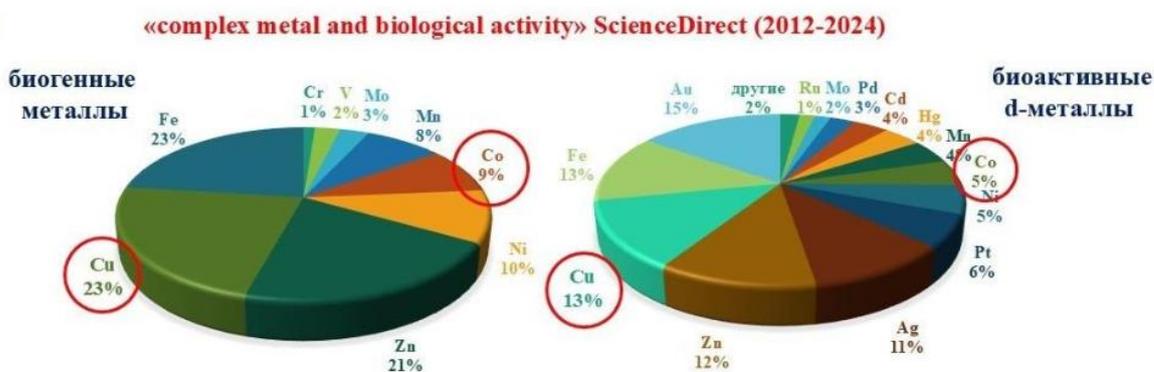


Рисунок 25 – (а) Основные направления исследования биоактивных комплексов (Scopus 2022) [40]; (б) Статистические данные по запросу ScienceDirect «complex metal and biological activity» (2012–2024) биогенных и биоактивных *d*-металлов.

По статистике статей с 2012 по 2024 год ScienceDirect, посвященных изучению биологических свойств координационных соединений, медь занимает лидирующее место наравне с железом среди биогенных металлов и второе после золота среди биоактивных *d*-металлов, кобальт – четвертое и шестое соответственно (рис. 25б).

Таким образом, в рамках данной работы предполагается, используя три рассмотренных подхода по созданию биоактивных координационных соединений, получить библиотеку гомо- и гетерометаллических карбоксилатных комплексов меди(II) и кобальта(II), варьируя анионный, N-донорный фрагменты, а также комбинируя несколько металлов в одной молекуле. И на основании полученных после проведения исследований антибактериальной и противораковой активностей данных, выявить корреляции и тенденции в зависимости от состава и строения полученных координационных соединений.

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Используемые реагенты и растворители

Синтез новых соединений проводили на воздухе при комнатной температуре с использованием дистиллированной воды и растворителей: ацетонитрила (ос. ч., «Химмед»), этанола (х. ч., «Химмед»), метанола (х. ч., «Химмед»), хлороформа (х. ч., «Химмед»), 20% раствора аммиака (ос. ч., «Химмед»), диэтилового эфира (ч. д. а., «Химмед»). Для синтеза использовали синтезированные по известным методикам комплексы $[\text{Cu}_2(\text{piv})_4(\text{Hpiv})_2]$ [117], $[\text{Co}(\text{piv})_2]_n$ [118], Lipiv [119] и коммерчески доступные реактивы: ацетат меди(II) моногидрат (95%, «Acros»), хлорид меди(II) дигидрат (98%, «Реахим»), ацетат кобальта(II) тетрагидрат (99%, «Chempur»), нитрат кобальта(II) гексагидрат («х. ч.», «Химмед»), ацетат серебра(I) (99.9%, «Sigma Aldrich»), гидроксид лития (ос. ч., «Химмед»), европий(III) ацетат гидрат (99.99%, «Lanhit»), гадолиний(III) ацетат гидрат (99.99%, «Lanhit»), тербий(III) ацетат гидрат (99.99%, «Lanhit»), самарий(III) ацетат гидрат (99.99%, «Lanhit»), 2-фуранкарбоновую кислоту (2Hfur , 98%, «Acros»), 3-фуранкарбоновую кислоту (3Hfur , 99%, «Acros»), 5-нитро-2-фуранкарбоновую кислоту (Hnfur , 98%, «Sigma Aldrich»), 5-фенил-2-фуранкарбоновую кислоту (Hphfur , 97%, «Sigma Aldrich»), 2-тиофенкарбоновую кислоту (Htph , 98%, Acros), пивалиновую кислоту (Hpiv , 99%, «Sigma Aldrich»), 2-индолкарбоновую кислоту (Hind , 98%, «TCI»), 2-пирролкарбоновую кислоту (Hpirr , 98%, «TCI»), лимонную кислоту (х. ч., «Химмед»), 2,2'-бипиридин (2,2'-bpy, х. ч., «Химмед»), 1,10-фенантролин (1,10-phen, 99%, «Fluorochem»), 2,9-диметил-1,10-фенантролин (неокупроин) (неос, 99%, «Acros»), 5-нитро-1,10-фенантролин (nphen, 99%, «Fluorochem»), 1,7-фенантролин (1,7-phen, 99%, «Acros»), имидазол (HIm , 99%, «Sigma Aldrich»), 4-фенилпиридин (phpy, 99% «Alfa Aesar»), 4,4'-бипиридин (4,4'-bpy, 98%, «Alfa Aesar»), 1,2-ди(4-пиридил)этилен (dpe, 97%, «Sigma Aldrich») и 3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-(изопропил-тио)имидазо[1,2-b][1,2,4,5]тетразин (L_1), 6-(бензил-тио)-3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-

ил)имидазо[1,2-b][1,2,4,5]тетразин (L_2), полученные группой Русинова Г.Л. (Институт органического синтеза УрО РАН им. И.Я. Постовского) [120].

2.2. Методы исследования

ИК-спектры соединений регистрировали на ИК спектрофотометре с Фурье преобразованием «Perkin-Elmer Spectrum 65» методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в интервале частот 400–4000 cm^{-1} .

Элементный анализ был выполнен к.т.н. Ляминой О.И. и к.т.н. Фатюшиной Е.В. на автоматическом CHNS-анализаторе «Carlo Erba EA 1108».

Рентгеноструктурное исследование комплексов было выполнено д.х.н. Долгушиным Ф.М., Разворотневой Л.С. и Баравиковым Д.Е. на дифрактометрах Bruker Apex II DUO и Bruker Apex II (CCD-детектор, $\text{MoK}\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор). Структуры расшифрованы с использованием программы ShelXT [121] и уточнены полноматричным МНК с использованием программы Olex2 [122] в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении в модели «наездника». Геометрия координационных полиэдров катионов металлов была определена с использованием программы SHAPE 2.1 [123, 124].

Рентгенофазовый анализ порошков комплексов был выполнен к.х.н. Гоголевой Н.В. и к.х.н. Шмелевым М.А. на дифрактометре Bruker D8 Advance с детектором LynxEye и монохроматором Ge (111), $\lambda(\text{CuK}\alpha 1) = 1.5406 \text{ \AA}$, $\theta/2\theta$ сканирование от 5° до 50° , шаг 0.02° . Измерения проводили в режиме пропускания, соединения наносили между двумя пленками Mylar. Уточнение дифрактограммы проводили в программе TOPAS 5 с использованием низкотемпературных монокристаллических структур. Дифрактограммы приведены в Приложении 2 (рис. 1П–30П).

Электронные спектры поглощения в УФ-видимой области были записаны совместно с Филипповой А.Д. с помощью спектрофотометров Shimadzu UV-2600 и СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия) в 0.9% растворах NaCl («СолоФарм»), 5% глюкозы («СолоФарм»), ДМСО (х. ч., «Химмед») и

фосфатном буфере («Sigma Aldrich») в диапазоне 200–600 нм с шагом 1 нм. УФ-видимые спектры приведены в Приложении 3 (рис. 31П–50П).

Термическое поведение координационных соединений изучали методом СТА в атмосфере аргона с одновременной регистрацией кривых термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии. Исследование проводил к.х.н. Хорошилов А.В. на приборе СТА «449 F1 Jupiter» (фирмы «NETZSCH») в алюминиевых тиглях под крышкой с отверстием, обеспечивающим давление паров при термическом разложении образцов равным 1 атм. Скорость нагрева составляла 5 град·мин⁻¹ (до 450 °С). Точность измерения температуры ±0.7 °С, изменения массы ±1·10⁻² мг. При получении кривых ТГ и ДСК использовали файл коррекции, а также калибровки по температуре и чувствительности для заданной температурной программы и скорости нагрева. Кривые ТГ и ДСК представлены в Приложении 3 (рис. 51П–58П).

Биологическую активность комплексов определяли в тест-системе *Mycolicibacterium smegmatis* mc² 155 методом бумажных дисков. Исследования проводились в ИОГен РАН к.б.н. Беккер О.Б. Фиксировали величину зоны подавления роста штамма, засеянного газоном на агаризованной среде, вокруг бумажных дисков, содержащих вещество в различных концентрациях. Бактерии, смытые с чашек Петри со средой Триптон-соевый агар М-290 («HiMedia»), выращивали в течение ночи в жидкой среде Lemco-TW (Lab Lemco' Powder 5 г·л⁻¹ («Oxoid»), Peptone special 5 г·л⁻¹ («Oxoid»), NaCl 5 г·л⁻¹, Tween-80) при 37 °С до среднелогарифмической фазы роста при оптической плотности OD600 = 1.5 смешивали с расплавленной агаризованной средой М-290 в соотношении 1: 9: 10 (культура: Lemco-TW: М-290). Культуру инкубировали в течение 24 ч при +37 °С. МИК считали концентрацию вещества, при которой зона подавления роста минимальна. Исследуемые соединения наносили на диски в разных концентрациях и регистрировали диаметр halo (зона ингибирования роста).

Антипролиферативная активность соединений изучалась совместно с коллегами из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России д.м.н. Трещалиной Е.М., д.м.н. Покровским В.С. и к.б.н. Соколовой Д.В. и ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина к.б.н. Шендер В. О. и Мальянц И. К. В исследовании *in vitro* использовалась панель клеточных линий солидных опухолей человека: аденокарцинома молочной железы (SKBR3, НТВ-30), колоректальная аденокарцинома (HCT116, CCL-247), карцинома лёгкого (A549, CCL185), аденокарцинома яичников (SKOV3) были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Роквилл, Мэриленд) с аутентификацией на основе коротких tandemных повторов и отсутствием микоплазмы. Цитотоксическую селективность оценивали с использованием неопухоловой культуры фибробластов дермы человека (HDF, Lonza, CC-2511). Клетки выращивали в среде RPMI-1640 (Gibco, Великобритания) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (HyClone/Cytiva, США), 1% пенициллина/стрептомицина и инкубировали при температуре 37 °С с 5% CO₂. Клетки высевали в стерильные 96-луночные планшеты (3–6 × 10³ клеток на лунку) и оставляли на ночь при температуре 37 °С при 95% влажности и 5% CO₂. Серии различных концентраций соединений готовили с использованием ДМСО и бессывороточной среды и добавляли к клеткам. Максимальная концентрация ДМСО в исследованиях составляла <1.5% и не вызывала клеточной гибели. Клетки инкубировали с соединениями в течение 72 часов. Затем в каждую лунку добавляли 20 мкл окрашивающего реагента МТТ (5 мг/мл в фосфатной подставке), и планшеты инкубировали при температуре 37 °С еще в течение 10 минут. Через 4 часа инкубации супернатант удаляли и в каждую лунку добавляли по 200 мкл ДМСО для растворения кристаллов формазана. Поглощение регистрировали с помощью микропланшетного ридера (Multiscan FC, Thermo Fisher Scientific) при длине волны 540 нм. Необработанные клетки использовали в каждом анализе в качестве группы отрицательного контроля. В качестве препарата сравнения был выбран цисплатин. Все эксперименты проводились в трёх повторах.

Значения IC_{50} рассчитывали с помощью нелинейной регрессионной кривой в программе GraphPad Prism версии 9.0 для Windows.

Противомикробную активность *in vitro* исследовали коллеги из НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе (д.м.н. Мирчинк Е.П., к.б.н. Исаковой Е.Б.), ФБУН «ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора (к.б.н. Детушевой Е.В.) и Приволжского исследовательского медицинского университета (к.б.н. Александрова Н.А., к.б.н. Игнатова Н.И., к.б.н. Заславская М.И.) в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных штаммов бактерий (*Staphylococcus aureus* ATCC 43300, ATCC 25923, В-8648, КИ 10, КИ 1268, КИ 5663; *Staphylococcus epidermidis* КИ 533; *Staphylococcus haemolyticus* КИ 602, *Streptococcus agalactis* КИ 52; *Enterococcus faecium* КИ 568, КИ 2350, КИ 2342; *Escherichia coli* ATCC 25922, В-3421/19, КИ 676, КИ 683, КИ 24; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, ATCC 700603, В-2523/18, КИ 347, КИ 1456; *Salmonella choleraesuis* ATCC 14028; *Acinetobacter baumannii* ATCC 15308, В-2926/18; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, В-2099/18, КИ 63). Сравнительную оценку спектра антибактериального действия на эталонных штаммах микроорганизмов проводили методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтона с использованием 96-луночных стерильных планшетов. Оценку роста культур проводили визуально, сравнивая рост микроорганизмов в присутствии комплексного соединения с ростом культуры без них. Первую наименьшую концентрацию вещества, где визуально не определялся рост бактерий, считали за минимальную подавляющую концентрацию (МПК). В качестве препаратов сравнения выступали антибиотик широкого спектра действия левофлоксацин и антисептик миромистин.

2.3. Методики синтеза новых координационных соединений

[Cu(3fur)₂(2,2'-bpy)] (1.2)

Навески Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль) и 3Hfur (0.224 г, 2 ммоль) растворяли в 40 мл MeOH. К полученной суспензии добавляли 2,2'-bpy (0.156 г, 1 ммоль), растворенный в 5 мл MeCN, и выдерживали реакционную смесь при 55 °С в течение 3 ч. Полученный синий раствор отфильтровывали и концентрировали до объема 20 мл, затем оставляли для медленного испарения. Через 3 дня образовывались призматические синие кристаллы, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.4 г (90 %). Найдено (%): С 54.40, Н 3.19, N 6.36. Для C₂₀H₁₄N₂O₆Cu вычислено (%): 54.36, Н 3.19, N 6.34. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3104 уш. сл, 3062 сл, 1600 с, 1557 о. с, 1497 ср, 1466 ср, 1442 с, 1417 с, 1391 с, 1359 о. с., 1307 ср, 1231 ср, 1202 ср, 1147 ср, 1102 сл, 1070 ср, 1010 ср, 965 ср, 869 с, 810 с, 771 о. с, 732 с, 656 ср, 603 с, 546 ср, 463 с.

[Cu(ind)₂(2,2'-bpy)]·MeCN·MeOH (2.2)

Навески Cu(OAc)₂·H₂O (0.100 г, 0.5 ммоль) и 2,2'-bpy (0.078 г, 0.5 ммоль) растворяли в 10 мл MeCN. Реакционную смесь выдерживали при 65 °С в течение 30 мин, затем полученный голубой раствор переливали в пробирку и аккуратно наслаивали растворенную в 7 мл MeOH 2-индолкарбоновую кислоту (0.161 г, 1 ммоль). Через 3 дня образовывались призматические кристаллы темно-зеленого цвета, пригодные для рентгеноструктурного анализа, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.233 г (76 %). Найдено (%): С 60.58, Н 4.43, N 11.28. Для C₃₁H₂₇N₅O₅Cu вычислено (%): С 60.73, Н 4.44, N 11.42. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3428 уш. сл, 3216 уш. ср, 3112 ср, 2984 сл, 2937 сл, 2906 сл, 2823 сл, 2643 сл, 1551 с, 1526 с, 1469 ср, 1405 о. с, 1320 о. с, 1292 с, 1238 ср, 1156 ср, 1106 ср, 1059 ср, 1027 с, 972 ср, 931 сл, 901 сл, 838 с, 802 с, 768 о. с, 749 с, 657 ср, 644 ср, 592 с, 559 ср, 435 с, 411 с.

[Cu(3fur)₂(1,10-phen)] (3.2)

К суспензии Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль) в 20 мл MeOH добавили 3Hfur (0.224 г, 2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 55 °С в течение 15 минут. К полученной суспензии добавили 1,10-фенантролин (0.180 г, 1 ммоль), растворенный в 5 мл MeOH. Реакционную смесь затем выдерживали при 55 °С в течение 30 минут до выпадения зеленого осадка, который отфильтровали, перекристаллизовали из смеси MeOH:CHCl₃ (3:1) и оставили кристаллизоваться при комнатной температуре. Через 2 дня образовались игольчатые зеленые кристаллы, которые отделили от маточного раствора декантацией, промыли водой и высушили на воздухе. Выход составил 0.41 г (88%). Найдено (%): С 56.79, Н 2.94, N 5.98. Для C₂₂H₁₄N₂O₆Cu вычислено (%): С 56.72, Н 3.03, N 6.01. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3137 о. сл, 3098 сл, 3067 о. сл, 1622 сл, 1565 о. с, 1516 ср, 1483 ср, 1473 о. с, 1427 ср, 1409 сл, 1386 о. с, 1355 о. с, 1254 сл, 1225 ср, 1187 о. с, 1137 ср, 1106 сл, 1078 ср, 1050 о. с, 1012 ср, 930 ср, 889 ср, 857 с, 812 о. с, 781 о. с, 750 с, 738 ср, 723 о. с, 649 ср, 602 ср, 564 ср, 544 ср, 506 сл, 469 о.с.

[Cu(2fur)₂(neoc)] (4.2)

Навески Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль), 2Hfur (0.224 г, 2 ммоль) и неос (0.208 г, 1 ммоль) растворяли в 30 мл MeOH, полученную реакционную смесь выдерживали при 55 °С в течение 1.5 ч. Полученный зеленый раствор отфильтровывали и оставляли для медленной кристаллизации. Через сутки образовывались призматические кристаллы салатного цвета, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали водой и сушили на воздухе. Выход составил 0.45 г (91 %). Найдено (%): С 58.42, Н 3.67, N 5.55. Для C₂₄H₁₈N₂O₆Cu вычислено (%): С 58.36, Н 3.67, N 5.67. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3120 сл, 3076 сл, 3021 сл, 1595 с, 1547 с, 1474 с, 1396 о. с, 1355 о. с, 1302 ср, 1224 ср, 1190 с, 1167 ср, 1134 ср, 1074 ср, 1012 с, 931 ср, 863 ср, 808 с, 774 о. с, 728 с, 681 ср, 661 ср, 621 ср, 597 ср, 594 с, 472 с, 435 ср, 414 ср.

[Cu(3fur)₂(neoc)] (5.2)

Навески Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль) и 3Hfur (0.224 г, 2 ммоль) растворяли в 20 мл MeOH. К полученной суспензии добавляли неос (0.208 г, 1 ммоль), растворенный в 10 мл MeOH, и выдерживали реакционную смесь при 55 °С в течение 3 ч. Полученный желто-зеленый раствор отфильтровывали и оставляли для медленной кристаллизации. Через сутки образовывались призматические кристаллы зеленого цвета, которые отделяли от маточного раствора декантацией и сушили на воздухе. Выход составил 0.42 г (85 %). Найдено (%): С 58.38, Н 3.69, N 5.53. Для C₂₄H₁₈N₂O₆Cu вычислено (%): С 58.36, Н 3.67, N 5.67. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3670 уш. сл, 3117 сл, 3064 сл, 2981 уш. ср, 2904 уш. ср, 1989 о.сл, 1694 о.сл, 1682 сл, 1575 о.с, 1553 о.с, 1501 о.с, 1395 о.с, 1346 о.с, 1200 с, 1149 с, 1070 с, 1005 ср, 967 ср, 867 с, 805 с, 780 о.с, 658 ср, 605 ср, 559 ср, 463 с, 417 ср.

[Cu(nfur)₂(neoc)] (6.2)

Навески Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль), Hnfur (0.314 г, 2 ммоль) растворяли в 20 мл MeOH. К полученной суспензии добавляли неос (0.208 г, 1 ммоль), растворенный в 10 мл MeOH, и полученную реакционную смесь кипятили в течение 3 ч, затем зеленый раствор отфильтровывали в шленк, упаривали на водоструйном насосе до 15 мл и оставляли для кристаллизации. На следующий день образовывались призматические кристаллы салатого цвета, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.52 г (89 %). Найдено (%): С 49.23, Н 2.69, N 9.53. Для C₂₄H₁₆N₄O₁₀Cu вычислено (%): С 49.36, Н 2.76, N 9.59. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3666 уш.сл, 3397 уш.сл, 3163 сл, 3116 сл, 2980 уш. ср, 2903 уш. сл, 1988 о. сл, 1833 о. сл, 1758 о. сл, 1684 сл, 1599 с, 1528 о. с, 1502 с, 1430 ср, 1393 с, 1312 о. с, 1238 с, 1151 ср, 1042 ср, 1013 ср, 967 ср, 941 ср, 860 ср, 840 ср, 808 с, 778 с, 729 с, 681 ср, 661 ср, 626 ср, 523 с, 490 ср, 453 ср, 411 ср.

[Cu(tph)₂(neoc)] (7.2)

Навески Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль), 2Htph (0.256 г, 2 ммоль) растворяли в 20 мл MeCN, полученную реакционную смесь выдерживали при 65 °С в течение 30 мин, затем к полученному зеленому раствору приливали пеос (0.208 г, 1 ммоль), растворенный в 10 мл MeOH, и оставляли реагировать еще в течение часа. Полученный зеленый раствор отфильтровывали и оставляли для медленной кристаллизации. Через 2 дня образовывались призматические кристаллы светло-зеленого цвета, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.463 г (88 %). Найдено (%): С 54.57, Н 3.43, N 5.09, S 12.46. Для C₂₀H₂₀N₂O₆S₂Cu вычислено (%): С 54.79, Н 3.45, N 5.33, S 12.19. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3061 сл, 2926 сл, 1724 сл, 1693 сл, 1569 о. с, 1506 с, 1419 о. с, 1362 о. с, 1322 о. с, 1219 ср, 1155 ср, 1108 ср, 1028 ср, 995 ср, 944 ср, 855 с, 809 с, 768 о. с, 716 о. с, 658 с, 607 ср, 544 ср, 503 ср, 439 с.

[Cu(2fur)₂(1,10-phen)(H₂O)] (8.2)

К суспензии Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль) в 20 мл MeOH добавили 2Hfur (0.224 г, 2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 55 °С в течение 15 минут. К полученной суспензии добавили 1,10-фенантролин (0.180 г, 1 ммоль), растворенный в 10 мл MeOH. Затем реакционную смесь выдерживали при 55 °С в течение 1 часа. Полученный синий раствор отфильтровали, концентрировали до объема 15 мл и оставили кристаллизоваться при комнатной температуре. Через двое суток образовались синие кристаллы, которые отделили от маточного раствора декантацией, промыли H₂O и высушили на воздухе. Выход составил 0.45 г (93%). Найдено (%): С 54.51, Н 3.28, N 5.74. Для C₂₂H₁₆N₂O₇Cu вычислено (%): С 54.60, Н 3.33, N 5.79. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3129 уш. сл., 3060 уш. сл., 2250 уш. сл., 2197 уш. с, 1752 ср, 1592 с, 1558 с, 1521 ср, 1473 с, 1394 с, 1359 с, 1304 ср, 1254 ср, 1221 ср, 1189 ср, 1141 ср, 1107 ср, 1050 ср, 1003 с, 956 ср, 927 ср, 878 ср, 850 с, 783 о.с, 719 с, 649 ср, 601 ср, 572 ср, 542 ср, 465 с, 432 ср, 412 ср.

[Cu(2fur)₂(neoc)H₂O]·2Hfur (9.2)

Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль), 2Hfur (0.336 г, 2 ммоль) и neoc (0.208 г, 1 ммоль) растворили в смеси MeCN:CHCl₃:MeOH (4:2:1) при 60 °С и перемешивали в течение одного часа. Полученный желто-зеленый раствор отфильтровали и концентрировали. Через 24 часа выпадали изумрудные призматические кристаллы. Выход составил 0.42 г (82%). Найдено (%): С 56.38, Н 3.89, N 5.48. Для C₂₄H₂₀N₂O₇Cu вычислено (%): С 56.30, Н 3.94, N 5.47. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3119 сл, 1596 с, 1548 ср, 1474 с, 1395 с, 1353 о. с., 1223 ср, 1189 с, 1134 ср, 1074 ср, 1012 ср, 931 ср, 862 ср, 808 с, 772 о.с., 726 с, 597 ср, 542 с, 470 с, 418 ср.

[Cu(phfur)₂(nphen)H₂O] (10.2)

Навески Cu(OAc)₂·H₂O (0.100 г, 0.5 ммоль) и Hphfur (0.188 г, 1 ммоль) растворяли в 20 мл MeOH. К полученной суспензии добавляли nphen (0.113 г, 0.5 ммоль), растворенный в MeCN, и выдерживали реакционную смесь при 70 °С в течение 90 мин. Полученный зеленый раствор отфильтровывали. Призматические кристаллы зеленого цвета, пригодные для рентгеноструктурного анализа получали перекристаллизацией из системы ацетон:спирт:вода (1:1:1), отделяли от маточного раствора декантацией, промывали водой и сушили на воздухе. Выход составил 0.21 г (62 %). Найдено (%): С 59.73, Н 3.42, N 6.25. Для C₃₄H₂₃N₃O₉Cu вычислено (%): С 59.96, Н 3.40, N 6.17. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3116 уш. сл, 3083 сл, 3052 сл, 3116 сл, 2742 уш. сл, 2541 уш. сл, 2264 уш. сл, 1654 сл, 1582 уш. с, 1518 о. с, 1474 с, 1451 ср, 1422 ср, 1364 о. с, 1332 о.с, 1278 с, 1210 ср, 1178 с, 1055 ср, 1092 ср, 1064 ср, 1015 с, 955 с, 912 ср, 835 ср, 823 ср, 785 о. с, 759 о. с, 719 с, 691 с, 667 с, 616 ср, 579 ср, 519 ср, 484 с, 428 с. По данным СТА комплекс **10.2** стабилен до 120 °С (рис. 51П).

[Cu(ind)(1,10-phen)₂]₂[ind]₂·Hind·3H₂O (11.2)

Навески Cu(OAc)₂·H₂O (0.100 г, 0.5 ммоль) и 1,10-phen (0.180 г, 1 ммоль) растворяли в 10 мл MeOH. Реакционную смесь выдерживали при 55 °С в течение 30 мин, затем полученный голубой раствор переливали в пробирку и аккуратно наслаивали растворенную в 7 мл смеси растворителей MeOH:EtOH (1:1) 2-индолкарбоновую кислоту (0.161 г, 1 ммоль). На следующий день образовывались призматические кристаллы темно-зеленого цвета, пригодные для рентгеноструктурного анализа, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.211 г (62 %). Найдено (%): С 65.35, Н 4.06, N 10.53. Для C₉₃H₆₉N₁₃O₁₃Cu₂ вычислено (%): С 65.56, Н 4.08, N 10.69. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3565 сл, 3134 уш. ср, 3074 ср, 2984 сл, 2908 сл, 2831 сл, 2643 уш. сл, 1562 с, 1533 о. с, 1385 о. с, 1321 о. с, 1223 ср, 1148 ср, 1108 ср, 1029 сл, 1002 сл, 976 сл, 932 ср, 848 с, 802 ср, 747 с, 722 с, 649 ср, 614 ср, 589 с, 563 ср, 500 сл, 433 с.

[Cu₂(2fur)₄(nphen)₂]·H₂O (12.2)

Навески Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль), 2Hfur (0.224 г, 2 ммоль) растворяли в 20 мл MeCN. К полученной суспензии добавляли nphen (0.225 г, 1 ммоль), растворенный в 10 мл MeOH, и выдерживали реакционную смесь при 70 °С в течение 3 ч. Полученный синий раствор отфильтровывали и концентрировали до объема 20 мл. Через 7 дней образовывались кристаллы синего цвета, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.42 г (81 %). Найдено (%): С 50.84, Н 2.72, N 8.12. Для C₄₄H₂₈N₆O₁₇Cu₂ вычислено (%): С 50.82, Н 2.71, N 8.08. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3096 уш.сл, 2972 о.сл, 2293 о.сл, 2255 сл, 1803 о. сл, 1598 о.с, 1554 с, 1515 о.с, 1478 о.с, 1401 с, 1347 о.с, 1220 ср, 1186 с, 1142 ср, 1075 ср, 1009 с, 930 ср, 902 ср, 880 ср, 832 с, 806 о.с, 776 о.с, 720 с, 654 ср, 614 с, 559 ср, 516 ср, 469 с, 429 ср.

[Cu₂(n₄fur)₄(2,2'-bpy)₂]·H₂O (13.2)

Навески Cu(OAc)₂·H₂O (0.100 г, 0.5 ммоль), Hn₄fur (0.157 г, 1 ммоль) растворяли в смеси MeCN:MeOH:CHCl₃ (4:1:2). К полученной суспензии добавляли 2,2'-bpy (0.078 г, 0.5 ммоль) и выдерживали реакционную смесь при 70 °С в течение 180 мин. Полученный синий раствор отфильтровывали в шленк и концентрировали до 20 мл. Через сутки образовывались кристаллы синего цвета, которые отделяли от маточного раствора декантацией и сушили на воздухе. Выход составил 0.2 г (75%). Найдено (%): С 44.42, Н 2.29, N 10.21. Для C₄₀H₂₆N₈O₂₁Cu₂ вычислено (%): С 44.41; Н 2.42; N 10.36. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3156 сл, 3115 сл, 3066 сл, 3040 сл, 2962 сл, 2867 уш. сл, 2148 о. сл, 1955 о. сл, 1602 о.с, 1569 с, 1524 с, 1512 с, 1478 с, 1453 ср, 1407 ср, 1394 сл, 1359 с, 1320 о. с, 1303 о. с, 1245 с, 1236 с, 1200 ср, 1184 ср, 1165 ср, 1152 ср, 1141 ср, 1111 сл, 1066 сл, 1034 ср, 1020 с, 1014 с, 979 сл, 966 ср, 944 ср, 916 сл, 900 сл, 856 сл, 835 сл, 823 ср, 810 с, 791 с, 778 о. с, 737 с, 730 с, 663 ср, 651 ср, 641 ср, 629 ср, 609 ср, 571 ср, 530 сл, 519 сл, 496 с, 476 ср, 458 сл, 443 сл, 432 сл, 417 с, 402 сл. По данным СТА комплекс **13.2** начинает разлагаться при 62 °С (рис. 52П)

[Cu₂(n₄fur)₄(1,10-phen)₂]·0.25H₂O (14.2)

К суспензии Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль) в 20 мл MeOH добавили Hn₄fur (0.314 г, 2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 55 °С в течение 15 минут. К полученной суспензии добавили 1,10-фенантролин (0.180 г, 1 ммоль), растворенный в 10 мл MeCN. Затем реакционную смесь выдерживали при 70 °С в течение 1 часа. Полученный синий раствор отфильтровали, сконцентрировали до объема 15 мл и оставили кристаллизоваться при комнатной температуре. Через 4 дня образовались синие кристаллы, которые отделили от маточного раствора декантацией, промыли H₂O и высушили на воздухе. Выход составил 0.48 г (85%). Найдено (%): С 47.62, Н 2.15, N 10.12. Для C₄₄H_{24.5}N₈O_{20.25}Cu₂ вычислено (%): С 47.34, Н 2.12, N 10.04. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3676 уш. сл., 3160 уш. сл., 3081 уш. сл., 2988 ср., 2901 сл., 2279 уш. сл.,

2160 уш. сл., 1943 уш. сл., 1740 уш. с, 1694 с, 1650 с, 1592 с, 1572 ср, 1525 с, 1516 с, 1476 с, 1424 ср, 1394 ср, 1381 ср, 1362 ср, 1353 ср, 1308 о. с, 1253 с, 1234 с, 1185 ср, 1141 ср, 1106 ср, 1077 ср, 1066 ср, 1051 с, 1028 ср, 1016 ср, 1008 с, 965 ср, 940 ср, 893 с, 874 ср, 855 с, 821 ср, 812 с, 791 с, 774 о. с, 736 с, 723 с, 650 ср, 603 с, 519 ср, 493 сл, 478 ср, 447 сл, 433 ср, 411 ср.

[Cu₂(n_{fur})₄(n_{phen})₂]·0.5MeOH (15.2)

Навески Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль), Hn_{fur} (0.314 г, 2 ммоль) растворяли в 20 мл MeOH. К полученной суспензии добавляли n_{phen} (0.225 г, 1 ммоль), растворенный в 10 мл MeOH, и выдерживали реакционную смесь при 70 °С в течение 3 ч. Полученный синий раствор отфильтровывали в шленк и концентрировали до объема 20 мл. Через 3 дня образовывались кристаллы синего цвета, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.48 г (79 %). Найдено (%): С 44.01, Н 1.99, N 11.59. Для C_{44.5}H₂₂N₁₀O_{24.5}Cu₂ вычислено (%): С 43.97, Н 1.82, N 11.52. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3664 уш. сл, 3119 сл, 3086 уш. сл, 2980 уш. сл, 2903 уш. сл, 1638 с, 1575 ср, 1522 с, 1422 ср, 1393 ср, 1318 о. с, 1239 ср, 1152 ср, 1118 ср, 1064 ср, 1013 ср, 960 ср, 947 ср, 905 ср, 829 с, 809 с, 782 о. с, 723 с, 646 ср, 605 ср, 546 ср, 516 ср, 480 ср, 429 ср.

[Cu₂(2_{fur})₄(1,7-_{phen})₂] (16.2)

К суспензии Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль) в 20 мл MeOH добавили 2H_{fur} (0.224 г, 2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 55 °С в течение 15 минут. К полученной суспензии добавили 1,7-фенантролин (0,180 г, 1 ммоль), растворенный в 5 мл MeOH. Реакционную смесь затем выдерживали при 55 °С в течение 30 минут до выпадения зеленого осадка, который отфильтровали, перекристаллизовали из смеси MeOH:CHCl₃ (3:1) и оставили кристаллизоваться при комнатной температуре. Через 2 дня образовались зеленые кристаллы, которые отделили от маточного раствора декантацией, промыли водой и высушили на воздухе. Выход составил 0.34 г (74%). Найдено (%): С 56.80, Н 3.07, N 6.12. Для C₄₄H₂₈N₄O₁₂Cu₂ вычислено (%): С 56.72, Н

3.03, N 6.01. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3138 о. сл, 1790 о. сл, 1616 с, 1575 с, 1474 с, 1413 о. с, 1371 с, 1304 ср, 1226 ср, 1199 с, 1141 сл, 1099 сл, 1068 ср, 1004 ср, 935 ср, 882 сл, 835 ср, 805 ср, 768 о. с, 620 ср, 595 ср, 518 с, 458 ср.

[Cu(2fur)₂(HIm)₂(H₂O)] (17.2)

К суспензии Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль) в 15 мл MeOH добавили 2Nfur (0.224 г, 2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 55 °С в течение 15 минут. К полученной суспензии добавили имидазол (0.136 г, 2 ммоль), растворенный в 10 мл MeOH. Затем реакционную смесь выдерживали при 55 °С в течение 2 часов. Полученный синий раствор отфильтровали и концентрировали до объема 15 мл. Через трое суток образовались синие кристаллы, которые отделили от маточного раствора декантацией, промыли Et₂O и высушили на воздухе. Выход составил 0.39 г (88%). Найдено (%): С 43.56, Н 3.66, N 12.47. Для C₁₆H₁₆N₄O₇Cu вычислено (%): С 43.69, Н 3.67, N 12.55. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3284 уш. ср, 3122 с, 6067 ср, 2967 ср, 2864 ср, 2623 сл, 2282 сл, 1918 о. сл, 1837 сл, 1607 о. с, 1558 с, 1506 ср, 1472 о. с, 1391 с, 1334 о. с, 1273 ср, 1230 ср, 1185 с, 1137 с, 1074 о. с, 1049 с, 1016 с, 953 ср, 925 ср, 881 ср, 768 о. с, 745 о. с, 650 о. с, 617 о. с, 591 о. с, 562 о. с, 467 о. с.

[Cu(3fur)₂(HIm)₂(H₂O)] (18.2)

К суспензии Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль) в 20 мл MeOH добавили 3Nfur (0.224 г, 2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 55 °С в течение 15 минут, затем добавили имидазол (0.136 г, 2 ммоль), растворенный в 10 мл MeOH. Полученную реакционную смесь выдерживали при 55 °С в течение 2 часов, отфильтровали и сконцентрировали до объема 20 мл. Через двое суток образовались синие призматические кристаллы, которые отделили от маточного раствора декантацией, промыли Et₂O и высушили на воздухе. Выход составил 0.41 г (91%). Найдено (%): С 43.71, Н 3.76, N 12.96. Для C₁₆H₁₆N₄O₇Cu вычислено (%): С 43.69, Н 3.67, N 12.74. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3327 уш. ср, 3141 ср, 2122 ср, 3075 ср, 2962 ср, 2860 ср, 2620 сл, 2286 сл, 1837 о. сл, 1707 сл, 1644 ср, 1596 о. с, 1597 о. с, 1504 с, 1440 ср, 1404 с, 1334 о. с, 1266 ср,

1199 с, 1145 с, 1105 ср, 1069 с, 1009 с, 961 ср, 914 ср, 872 с, 785 о. с, 754 о. с, 723 о. с, 689 ср, 653 с, 598 о. с, 565 о. с, 463 о. с. По данным СТА комплекс **18.2** стабилен до 72 °С (рис. 53П).

[Cu(nfur)₂(HIm)₂] (19.2)

К суспензии Cu(OAc)₂·H₂O (0.100 г, 0.5 ммоль) в 15 мл MeOH добавили Nnfur (0.157 г, 1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 55 °С в течение 45 минут. К полученной суспензии добавили имидазол (0.068 г, 1 ммоль), растворенный в 10 мл MeOH. Затем реакционную смесь выдерживали при 55 °С еще в течение 1 часа. Полученный синий раствор отфильтровали и концентрировали до объема 15 мл. Темно-синие кристаллы, пригодные для РСА, получали после перекристаллизации из смеси растворителей MeOH:CHCl₃ (3:1), затем отделяли от маточного раствора декантацией, промыли Et₂O и сушили на воздухе. Выход составил 0.23 г (90%). Найдено (%): С 37.23, Н 2.38, N 16.18. Для C₁₆H₁₂N₆O₁₀Cu вычислено (%): С 37.55, Н 2.36, N 16.42. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3355 уш. ср, 3221 уш. с, 3161 с, 3119 ср, 2977 ср, 2873 уш. сл, 2731 сл, 2630 уш. сл, 1634 с, 1576 с, 1520 с, 1489 с, 1443 ср, 1400 ср, 1315 о. с, 1268 с, 1189 с, 1143 с, 1101 с, 1072 с, 1018 с, 966 ср, 948 ср, 835 ср, 781 с, 740 о. с, 646 с, 604 о. с, 539 с, 510 с, 482 о. с, 411 с.

[Cu(nfur)₂(phpy)₂(H₂O)] (20.2)

Nnfur (0.314 г, 2 ммоль) добавили к суспензии Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль) в 20 мл смеси растворителей CHCl₃:MeCN (3:1). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 30 минут, затем добавили 4-фенилпиридин (0.310 г, 2 ммоль), растворенный в 10 мл MeOH. Реакционную смесь выдерживали при 70 °С в течение 2 часов. Полученный синий раствор отфильтровывали и концентрировали до объема 15 мл. Через 3 дня образовались синие призматические кристаллы, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.55 г (80%). Найдено (%): С 54.82, Н 3.46, N 7.47. Для C₃₂H₂₄N₄O₁₁Cu вычислено (%): С 54.59, Н 3.44, N 7.96. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3388

уш. ср, 2976 сл, 1794 о. сл, 1623 с, 1582 ср, 1526 с, 1486 ср, 1404 ср, 1332 о. с, 1216 ср, 1047 ср, 1015 ср, 969 сл, 879 сл, 833 ср, 787 ср, 737 с, 696 с, 612 с, 555 с, 507 с, 424 с. По данным СТА комплекс **20.2** стабилен до 119 °С (рис. 54П).

[Cu(3fur)₂(phpy)₂(H₂O)]·phpy (21.2)

К суспензии Cu(OAc)₂·H₂O (0.200 г, 1 ммоль) в 40 мл MeCN добавили 3Hfur (0.224 г, 2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 30 минут. К полученной суспензии добавляли 4-фенилпиридин (0.310 г, 2 ммоль), растворенный в 10 мл MeOH. Затем реакционную смесь выдерживали при 70 °С в течение 2 часов. Наблюдалось образование синего осадка, который растворяли добавлением по каплям 20% раствора аммиака (1 мл). Полученный синий раствор отфильтровали и оставляли для медленного испарения растворителя. Через трое суток образовались синие кристаллы, которые отделили от маточного раствора декантацией, промыли MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.52 г (67%). Найдено (%): С 66.92, Н 4.62, N 5.43. Для C₄₃H₃₅N₃O₇Cu вычислено (%): С 67.13, Н 4.59, N 5.46. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3219 уш. сл, 3124 уш. сл, 1750 сл, 1595 о. с, 1550 о. с, 1504 с, 1413 о. с, 1354 с, 1208 с, 1147 с, 1072 ср, 1007 с, 968 ср, 871 ср, 837 ср, 787 с, 762 о. с, 726 о. с, 686 с, 602 о. с, 466 с. По данным СТА комплекс **21.2** стабилен до 89 °С (рис. 55П).

[Cu₄(piv)₆(Im)₂(HIm)₂] (22.2)

Навески [Cu₂(piv)₄(Hpiv)₂] (0.184 г, 0.25 ммоль) и HIm (0.034 г, 0.5 ммоль) растворяли в 25 мл MeCN. Полученную реакционную смесь выдерживали при 70 °С в течение 2 ч. Полученный зеленый раствор отфильтровывали в шленк и концентрировали до объема 15 мл. Через 7 дней образовывались призматические кристаллы зеленого цвета, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.122 г (86 %). Найдено (%): С 44.37, Н 6.08, N 9.69. Для C₄₂H₆₈N₈O₁₂Cu₄ вычислено (%): С 44.59, Н 6.06, N 9.91. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3142 сл, 3075 о. сл, 2964 ср, 2873 сл, 2667 сл, 1589 о. с, 1532 ср, 1482 с, 1457 ср, 1417

с, 1364 с, 1332 ср, 1225 с, 1184 сл, 1144 сл, 1077 ср, 1035 сл, 949 ср, 893 ср, 832 ср, 795 ср, 759 с, 653 ср, 621 с, 560 сл, 526 сл, 443 с, 419 ср.

[Co(piv)₂(neoc)] (23.2)

Навески [Co(piv)₂]_n (0.131 г, 0.5 ммоль) и неос (0.104 г, 0.5 ммоль) растворили в 20 мл MeCN. Полученную реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 ч. Образовавшийся розовый раствор отфильтровали и оставляли для медленного испарения. На следующий день образовались фиолетовые кристаллы, которые отделили от маточного раствора декантацией, промыли MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.22 г (94%). Найдено (%): С 61.19, Н 6.43, N 5.74. Для C₃₀H₃₀N₄O₄Co вычислено (%): С 61.41, Н 6.44, N 5.97. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 2963 ср, 2923 ср, 2869 сл, 1682 сл, 1588 ср, 1536 с, 1483 о.с, 1418 о.с, 1360 с, 1223 с, 1153 ср, 1032 ср, 998 сл, 939 сл, 899 ср, 863 ср, 894 ср, 733 ср, 681 сл, 653 сл, 607 с, 549 ср.

[Co(2fur)₂(neoc)] (24.2)

Навески Co(OAc)₂·4H₂O (0.125 г, 0.5 ммоль) и 2Hfur (0.112 г, 1 ммоль) растворяли в 15 мл MeOH. Реакционную смесь выдерживали при 55 °С в течение 45 мин, затем полученный розовый раствор переливали в пробирку и аккуратно наслаивали растворенный в 10 мл MeOH неокупроин (0.104 г, 0.5 ммоль). Через 2 дня образовались розовые кристаллы, которые отделили от маточного раствора декантацией, промыли MeOH и высушили на воздухе. Выход составил 0.203 г (83%). Найдено (%): С 58.79, Н 3.72, N 5.51. Для C₂₄H₁₈N₂O₆Co вычислено (%): С 58.91, Н 3.71, N 5.73. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3120 сл, 3064 сл, 2926 сл, 1983 о. сл, 1708 ср, 1551 с, 1476 о. с, 1395 с, 1356 о. с, 1294 ср, 1260 ср, 1224 ср, 1188 с, 1135 ср, 1076 ср, 1010 с, 928 ср, 859 ср, 812 с, 774 о. с, 683 ср, 658 ср, 600 ср, 550 ср, 471 с.

[Co(pirr)₂neoc] (25.2)

Навески Co(OAc)₂·4H₂O (0.125 г, 0.5 ммоль) и Hpirr (0.111 г, 1 ммоль) растворяли в 15 мл MeOH. Реакционную смесь выдерживали при 55 °С в

течение 45 мин, затем полученный розовый раствор переливали в пробирку и аккуратно наслаивали растворенный в 10 мл MeOH неocupроин (0.104 г, 0.5 ммоль). Через 2 дня образовывались призматические кристаллы фиолетового цвета, пригодные для рентгеноструктурного анализа, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.205 г (84%). Найдено (%): С 59.33, Н 4.15, N 11.66. Для $C_{20}H_{20}N_2O_4Co$ вычислено (%): С 59.15, Н 4.14, N 11.50. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3388 о. сл, 3249 ср, 3135 сл, 3054 сл, 3000 сл, 2973 сл, 2919 сл, 2869 сл, 1618 о. сл, 1581 сл, 1555 ср, 1523 ср, 1500 ср, 1443 о. с, 1414 о. с, 1375 с, 1295 сл, 1268 сл, 1213 ср, 1152 сл, 1124 ср, 1086 сл, 1024 ср, 994 сл, 941 сл, 873 сл, 854 ср, 820 ср, 791 с, 739 о. с, 681 сл, 656 сл, 531 ср, 433 ср.

[Co(tph)₂neoc] (26.2)

Навески Htp (0.128 г, 1 ммоль) и Co(OAc)₂·4H₂O (0.125 г, 0.5 ммоль) растворили в 15 мл смеси растворителей MeCN:MeOH (1:1). Реакционную смесь выдерживали при 65 °С в течение 30 мин, затем полученный розовый раствор переливали в пробирку и аккуратно наслаивали растворенный в 10 мл MeOH неocupроин (0.104 г, 0.5 ммоль). На следующий день образовывались призматические кристаллы сиреневого цвета, пригодные для рентгеноструктурного анализа, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.24 (92%) Найдено (%): С 55.36, Н 3.47, N 5.49, S 12.19. Для $C_{24}H_{18}N_2O_4S_2Co$ вычислено (%): С 55.29, Н 3.48, N 5.37, S 12.30. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3672 сл, 3197 уш. сл, 2980 ср, 2903 ср, 1604 ср, 1542 ср, 1519 ср, 1422 о. с, 1378 о. с, 1336 ср, 1223 ср, 1112 ср, 1071 с, 923 сл, 838 ср, 820 ср, 767 с, 734 ср, 693 о. с, 651 ср, 617 ср, 561 ср, 518 сл, 490 ср, 431 ср.

[Co(ind)₂neoc]·EtOH (27.2)

Навески Hind (0.161 г, 1 ммоль) и Co(OAc)₂·4H₂O (0.125 г, 0.5 ммоль) растворили в 15 мл смеси растворителей MeOH:EtOH (1:1). Реакционную смесь выдерживали при 55 °С в течение 45 мин, затем полученный розовый

раствор переливали в пробирку и аккуратно наслаивали растворенный в 10 мл MeOH неocupроин (0.104 г, 0.5 ммоль). Через 2 дня образовывались игольчатые розовые кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали EtOH и сушили на воздухе. Выход составил 0.27 г (85%). Найдено (%): С 64.27, Н 3.76, N 8.69. Для $C_{34}H_{30}N_4O_5Co$ вычислено (%): С 64.46, Н 4.77, N 8.84. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3560 уш. сл, 3207 уш. ср, 3059 сл, 2974 сл, 2920 сл, 2731 сл, 2637 сл, 1708 сл, 1539 о. с, 1406 о. с, 1325 о. с, 1289 с, 1233 ср, 1152 ср, 1103 ср, 1010 уш. ср, 943 ср, 897 ср, 838 с, 784 с, 747 о. с, 672 с, 586 с, 553 ср, 430 с.

$[Co_3(2fur)_6(neoc)_2]$ (28.2)

2Hfur (0.112 г, 1 ммоль) и неос (0.069 г, 0.33 ммоль) добавили к перемешиваемому раствору $[Co(piv)_2]_n$ (0.131 г, 0.5 ммоль) в MeCN (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Образовавшийся розовый раствор отфильтровали и сконцентрировали в колбе Шленка. Через 6 дней образовались фиолетовые кристаллы, которые отделили от маточного раствора декантацией, промыли MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.151 г (72%). Найдено (%): С 55.92, Н 3.38, N 4.33. Для $C_{58}H_{42}N_4O_{18}Co_3$ вычислено (%): С 55.30, Н 3.36, N 4.48. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3113 сл, 2935 уш. сл, 2250 сл, 1970 о. сл, 1608 с, 1575 с, 1509 ср, 1488 с, 1406 о. сл, 1365 о. с, 1291 ср, 1223 ср, 1193 ср, 1153 ср, 1143 ср, 1101 сл, 1075 сл, 1031 сл, 1002 ср, 951 сл, 931 ср, 884 ср, 860 ср, 838 сл, 816 сл, 795 ср, 780 с, 769 с, 746 с, 734 ср, 680 с, 651 ср, 615 ср, 599 ср, 571 сл, 552 ср, 735 с, 434 ср, 425 сл, 403 сл.

$[Co_3(3fur)_6(1,10-phen)_2]$ (29.2)

Навески $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (0.125 г, 0.5 ммоль) и 3Hfur (0.112 г, 1 ммоль) растворяли в 15 мл MeOH. Реакционную смесь выдерживали при 55 °С в течение 45 мин, затем полученный розовый раствор переливали в пробирку и аккуратно наслаивали растворенный в 10 мл MeOH 1,10-фенантролин (0.06 г, 0.33 ммоль). На следующий день образовывались призматические кристаллы темно-розового цвета, пригодные для рентгеноструктурного анализа, которые

отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.153 г (76%). Найдено (%): С 54.08, Н 2.88, N 4.78. Для $C_{54}H_{34}N_4O_{18}Co_3$ вычислено (%): С 53.89, Н 2.85, N 4.66. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3148 уш. сл, 3123 уш. сл, 3072 уш. сл, 1685 сл, 1582 о. с, 1562 о. с, 1503 с, 1419 о. с, 1360 ср, 1231 сл, 1205 с, 1149 с, 1107 сл, 1072 сл, 1006 ср, 989 сл, 870 ср, 851 ср, 955 ср, 822 ср, 779 о. с, 726 с, 644 сл, 602 с, 632 сл, 482 с, 422 ср. По данным СТА комплекс **29.2** стабилен до 89 °С (рис. 56П).

[CuCl₂(L₁)] (30.2)

Навески $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (0.085 г, 0.5 ммоль) и L_1 (0.145 г, 0.5 ммоль) растворяли по отдельности в 10 мл MeCN, затем желтый раствор лиганда приливали к раствору соли, наблюдалось изменение цвета раствора на коричневый. Полученную реакционную смесь выдерживали при 70 °С в течение 45 мин, затем раствор отфильтровывали и оставляли для кристаллизации. На следующий день образовывались призматические красно-коричневые кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.184 г (87%). Найдено (%): С 34.28, Н 3.57, N 22.92, S 7.21. Для $C_{12}H_{15}N_7Cl_2SCu$ вычислено (%): С 34.01, Н 3.57, N 23.13, S 7.57. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3466 уш. сл, 3152 о. сл, 3098 сл, 2970 сл, 2928 сл, 2866 сл, 2832 сл, 2741 сл, 1583 с, 1520 о. с, 1492 с, 1412 с, 1361 о. с, 1316 с, 1269 с, 1251 с, 1185 ср, 1155 с, 1100 с, 1072 о. с, 1023 с, 990 с, 933 с, 849 с, 806 с, 710 ср, 671 с, 633 ср, 494 ср, 450 ср, 420 ср, 404 ср.

[CuCl(L₃)₂]₂[CuCl₄] (31.2)

Навески $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (0.085 г, 0.5 ммоль) и L_3 (0.169 г, 0.5 ммоль) растворяли по отдельности в 10 мл MeCN при нагревании (50 °С) и постоянном перемешивании, затем оранжевый раствор лиганда аккуратно наслаивали на раствор соли. Через три дня образовывались коричневые кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе.

Выход составил 0.168 г (76%). Найдено (%): С 44.49, Н 3.42, N 21.97, S 7.03. Для $C_{64}H_{60}N_{28}Cl_6S_4Cu_3$ вычислено (%): С 44.23, Н 3.43, N 22.22, S 7.27. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3459 уш. сл, 3072 сл, 3021 уш. ср, 2970 ср, 2940 ср, 2859 сл, 1740 о. с, 1644 ср, 1580 ср, 1516 с, 1484 ср, 1448 с, 1416 с, 1363 о. с, 1216 с, 1160 ср, 1102 с, 1065 с, 1032 ср, 990 ср, 929 ср, 850 с, 807 с, 773 ср, 704 с, 673 с, 642 ср, 614 ср, 567 ср, 516 ср, 463 ср, 415 ср.

[Cu₂(H₂citr)₂(1,10-phen)₂] (32.2)

Навески Cu(OAc)₂·H₂O (0.100 г, 0.5 ммоль) и 1,10-фенантролина (0.090 г, 0.5 ммоль) растворили в 25 мл MeCN. К полученному раствору добавили H₄citr (0.096 г, 0.5 ммоль), растворенную в 10 мл H₂O, и выдерживали реакционную смесь при 70 °С в течение 1 ч, наблюдалось образование большого количества голубого осадка, который растворяли добавлением 5 мл 20% раствора аммиака. Затем полученный раствор отфильтровали и оставляли для кристаллизации. Через неделю образовывались призматические голубые кристаллы, которые отделили от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.43 г (85%). Найдено (%): С 49.10, Н 3.29, N 6.34. Для $C_{39}H_{28}N_4O_{14}Cu_2$ вычислено (%): С 49.63, Н 3.25, N 6.46. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3406 сл, 3169 ср, 3056 сл, 2914 с, 2590 сл, 2446 сл, 1701 с, 1601 о. с, 1567 о. с, 1367 о. с, 1300 с, 1256 с, 1223 о. с, 1142 с, 1108 ср, 1081 с, 1054 с, 1022 с, 931 ср, 892 с, 873 с, 847 о. с, 776 с, 719 о. с, 650 с, 604 с, 575 с, 507 с, 432 с.

[Cu₂(citr)(1,10-phen)₄]·xH₂O (33.2)

Комплекс [Cu₂(H₂citr)₂(1,10-phen)₂] (32.2) (0.217 г, 0.25 ммоль) растворили в 15 мл H₂O при нагревании (80 °С) и постоянном перемешивании. К полученному голубому раствору добавили 1,10-фенантролин (0.090 г, 0.5 ммоль), растворенный в 5 мл H₂O. Полученную реакционную смесь выдерживали при 80 °С в течение 60 мин. Затем полученный раствор отфильтровали и оставляли для кристаллизации. Через неделю образовывались призматические голубые кристаллы, которые отделили от

маточного раствора декантацией, промывали водой и сушили на воздухе. Выход составил (на бессольтватный продукт): 0.115 г (89%). Найдено (%): С 62.47, Н 3.49, N 10.42. Для $C_{54}H_{36}N_8O_7Cu_2$ вычислено (%): С 62.61, Н 3.50, N 10.82. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3365 уш. ср, 3253 уш. ср, 3063 ср, 2933 ср, 2859 ср, 1572 с, 1516 с, 1425 с, 1345 о. с, 1222 ср, 1143 ср, 1102 ср, 1045 ср, 998 ср, 951 ср, 902 ср, 847 о. с, 810 ср, 776 с, 719 о. с, 675 о. с, 640 о. с, 558 о. с, 499 о. с, 426 о. с.

[Cu₄Ln₃(citr)₄(OH)(1,10-phen)₈(H₂O)₂] \cdot xH₂O (34.2), Ln = Eu, Tb, Gd, Sm

При нагревании растворяли навеску Ln(OAc)₃ \cdot 3H₂O (Ln = Eu: 0.075 г, Tb: 0.078 г, Gd: 0.077 г, Sm: 0.075 г, 0.23 ммоль) в 10 мл H₂O. К полученному раствору добавляли H₄citr (0.044 г, 0.23 ммоль), растворенную в 5 мл H₂O. Реакционную смесь выдерживали при 80 °С в течение 60 мин. Комплекс [Cu₂(H₂citr)₂(1,10-phen)₂] (32.2) (0.100 г, 0.115 ммоль) растворили в 15 мл H₂O при нагревании (80 °С) и постоянном перемешивании, затем добавили к реакционной смеси и оставляли реагировать в течение 90 мин при 80 °С. После чего добавляли 1,10-фенантролин (0.042 г, 0.23 ммоль), растворенный в 5 мл H₂O. Образовавшуюся суспензию растворяли последующим добавлением 10 мл 20% раствора аммиака и после кипятили образовавшийся голубой раствор еще в течение 10 мин для удаления избытка аммиака, затем отфильтровывали и оставляли для медленного испарения растворителя. Через 3–5 дней образовались призматические голубые кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа.

34.2_{Eu} (на бессольтватный продукт): Выход составил 0.127 г (75%). Найдено (%): С 48.63, Н 2.83, N 7.42. Для $C_{120}H_{81}N_{16}O_{31}Cu_4Eu_3$ вычислено (%): С 48.81, Н 2.77, N 7.59. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3371 уш. ср, 3071 ср, 3020 уш. ср, 2974 ср, 2947 ср, 1741 о. с, 1589 с, 1515 ср, 1413 с, 1372 о. с, 1268 ср, 1219 с, 1146 ср, 1102 ср, 1049 ср, 902 ср, 845 с, 773 ср, 721 с, 640 уш. с, 531 уш. с, 429 с, 411 с. По данным СТА процесс десольватации комплекса **34.2_{Eu}** начинается сразу после выделения кристаллов из маточного раствора (рис. 57П).

34.2_{Tb} (на бессолеватный продукт): Выход составил 0.133 г (78%).
Найдено (%): С 48.59, Н 2.8, N 7.38. Для $C_{120}H_{81}N_{16}O_{31}Cu_4Tb_3$ вычислено (%):
С 48.46, Н 2.75, N 7.54. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3220 уш. сл, 3071 сл, 3019 уш. ср,
2971 ср, 2947 ср, 1740 о. с, 1553 уш. с, 1371 о. с, 1219 с, 1144 ср, 1105 ср, 958
ср, 907 ср, 848 с, 779 ср, 720 с, 620 уш. с, 530 о. с, 462 с, 429 с.

34.2_{Gd} (на бессолеватный продукт): Выход составил 0.125 г (74%).
Найдено (%): С 48.41, Н 2.79, N 7.35. Для $C_{120}H_{81}N_{16}O_{31}Cu_4Gd_3$ вычислено (%):
С 48.55, Н 2.75, N 7.55. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3257 уш. ср, 3068 ср, 2985 сл, 1747
ср, 1549 о. с, 1514 с, 1384 о. с, 1312 с, 1288 с, 1241 с, 1145 ср, 1106 с, 1079 с,
998 ср, 958 ср, 908 с, 846 с, 772 с, 718 о. с, 648 о. с, 570 о. с, 510 о. с, 538 о. с,
483 о. с, 432 о. с, 415 с.

34.2_{Sm} (на бессолеватный продукт): Выход составил 0.124 г (74%).
Найдено (%): С 48.55, Н 2.81, N 7.41. Для $C_{120}H_{81}N_{16}O_{31}Cu_4Sm_3$ вычислено (%):
С 48.89, Н 2.77, N 7.60. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3246 уш. ср, 3071 ср, 3021 уш. ср,
2971 ср, 2943 ср, 1740 о. с, 1552 уш. с, 1521 с, 1423 с, 1372 о. с, 1288 ср, 1221
с, 1145 ср, 1104 ср, 1083 ср, 1049 ср, 958 ср, 907 ср, 848 с, 779 ср, 720 с, 645 с,
534 с, 432 с, 414 с.

[Ag₄Cu₂(citr)₂(4,4'-bpy)₄(H₂O)]_n·19.5nH₂O (35.2)

Навески Cu(OAc)₂·H₂O (0.100 г, 0.5 ммоль), AgOAc (0.167 г, 1 ммоль) и H₄citr (0.192 г, 1 ммоль) отдельно растворяли в 10 мл MeCN, 10 мл смеси растворителей MeCN:H₂O (1:1) и 5 мл H₂O соответственно. Затем к зеленому раствору соли ацетата меди приливали растворы ацетата серебра и лимонной кислоты. Полученную реакционную смесь выдерживали в течение 1.5 ч при температуре 70 °С и постоянном перемешивании. Затем добавляли 4,4'-bpy (0.156 г, 1 ммоль), растворенный в 5 мл MeCN. Образующийся зеленый осадок растворяли добавлением 1 мл 20% раствора аммиака. Полученный голубой раствор отфильтровывали и оставляли для медленного испарения растворителя в темном месте (без доступа прямых солнечных лучей). Через 5 дней образовались темно-зеленые кристаллы, пригодные для РСА, которые

отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.35 г (73%). Найдено (%): С 32.97, Н 4.11, N 5.35. Для $C_{52}H_{81}N_8O_{34.5}Ag_4Cu_2$ вычислено (%): С 32.38, Н 4.23, N 5.81. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3325 уш. с, 3104 ср, 2977 ср, 2906 уш. ср, 1762 сл, 1686 ср, 1560 о. с, 1490 ср, 1453 ср, 1374 с, 1282 ср, 1249 ср. 1157 ср, 1137 ср, 1073 с, 1047 с, 951 ср, 910 ср, 878 ср, 850 ср, 809 с, 722 с, 683 о. с, 634 о. с, 555 о. с, 461 о. с. По данным СТА процесс десольватации комплекса **35.2** начинается сразу после выделения кристаллов из маточного раствора (рис. 58П).

$\{[Ag(dpe)_2][Ag_6Cu_4(citr)_4(dpe)_6]\}_n \cdot 26nH_2O$ (36.2)

Навески $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (0.100 г, 0.5 ммоль), $AgOAc$ (0.167 г, 1 ммоль) и H_4citr (0.192 г, 1 ммоль) отдельно растворяли в 10 мл MeCN, 10 мл смеси растворителей MeCN: H_2O (3:1) и 5 мл H_2O соответственно. Затем к раствору соли ацетата меди приливали растворы ацетата серебра и лимонной кислоты. Полученную реакцию смесь выдерживали в течение 1.5 ч при температуре 70 °С и постоянном перемешивании. Затем добавляли dpe (0.182 г, 1 ммоль), растворенный в 7 мл MeCN. Образующийся темно-зеленый осадок растворяли добавлением 3 мл 20% раствора аммиака. Полученный синий раствор отфильтровывали и оставляли для медленного испарения растворителя в темном месте (без доступа прямых солнечных лучей). Через три дня образовались темно-зеленые кристаллы, пригодные для РСА, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.37 г (78%). Найдено (%): С 37.69, Н 3.92, N 5.51. Для $C_{120}H_{148}N_{16}O_{54}Ag_8Cu_4$ вычислено (%): С 37.97, Н 3.93, N 5.90. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3210 уш. ср, 3098 уш. ср, 3017 уш. ср, 2974 ср, 2947 ср, 2862 сл, 1740 с, 1585 с, 1556 с, 1511 ср, 1372 о. с, 1298 ср, 1218 с, 1133 ср, 1071 ср, 1023 ср, 979 ср, 916 ср, 832 с, 644 с, 604 с, 545 о. с, 459 с, 425 с.

$[Cu_6Li_2(OAc)_4(piv)_{10}(1,10-phen)_2]_n \cdot 4nMeCN$ (37.2)

Навески $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (0.100 г, 0.5 ммоль) и $Hpiv$ (0.153 г, 1.5 ммоль) выдерживали при 160 °С в течение 1.5 ч, затем к полученному зеленому осадку

добавляли Li piv (0.018 г, 0.17 ммоль) и растворяли в 25 мл MeCN , реакционную смесь выдерживали при 70 °С в течение 2 ч, затем добавляли 1,10-фенантролин (0.031, 0.17 ммоль), растворенный в 5 мл MeCN , добавляли несколько капель 20% раствора аммиака до образования прозрачного раствора, и перемешивали еще в течение 30 мин при 70 °С. Полученный зеленый раствор отфильтровывали и оставляли для медленного испарения растворителя. Через неделю выпадали призматические зеленые кристаллы, пригодные для РСА, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.132 г (73%). Найдено (%): С 49.46, Н 6.06, N 4.91. Для $\text{C}_{90}\text{H}_{130}\text{N}_8\text{O}_{28}\text{Li}_2\text{Cu}_6$ вычислено (%): С 49.88, Н 6.05, N 5.17. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3075 о. сл, 2960 ср, 2930 сл, 2873 сл, 2630 уш. сл, 2369 сл, 2330 сл, 2289 сл, 2168 сл, 2046 сл, 1982 сл, 1625 ср, 1568 о. с, 1521 ср, 1482 с, 1412 о. с, 1368 уш. с, 1225 с, 1151 сл, 1109 сл, 1028 сл, 940 сл, 894 ср, 850 ср, 791 ср, 722 ср, 685 ср, 617 с, 441 с.

$[\text{Cu}_4\text{Li}_2(\text{piv})_{10}(1,10\text{-phen})_2]$ (38.2)

Навески $[\text{Cu}_2(\text{piv})_4(\text{Hpiv})_2]$ (0.184 г, 0.25 ммоль), Li piv (0.054 г, 0.5 ммоль) и 1,10-phen (0.09, 0.5 ммоль) растворяли в 25 мл MeCN , к полученной голубой суспензии добавляли несколько капель 20% раствора аммиака до образования прозрачного раствора, и выдерживали реакционную смесь в течение 3 ч при 70 °С. Полученный голубой раствор отфильтровывали и оставляли для медленного испарения растворителя. Через 5 дней выпадали голубые призматические кристаллы, пригодные для РСА, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали водой и сушили на воздухе. Выход составил 0.018 г (9%). Найдено (%): С 54.16, Н 6.52, N 3.33. Для $\text{C}_{90}\text{H}_{130}\text{N}_8\text{O}_{28}\text{Li}_2\text{Cu}_6$ вычислено (%): С 54.21, Н 6.52, N 3.42. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3071 о. сл, 2959 ср, 2930 сл, 2869 сл, 2637 уш. сл, 2384 сл, 2343 сл, 2286 уш. сл, 2171 сл, 2111 сл, 2080 сл, 2045 сл, 1982 сл, 1596 о. с, 1561 о. с, 1520 ср, 1481 с, 1404 о. с, 1349 о. с, 1220 о. с, 1147 ср, 1108 ср, 1029 сл, 978 сл, 937 сл, 894 ср, 848 ср, 791 ср, 723 ср, 614 с, 580 ср, 547 ср, 428 о. с.

[Cu₂Li₂(piv)₆(1,10-phen)₂]·MeCN (39.2)

Навески Lipiv (0.054 г, 0.5 ммоль) и 1,10-phen (0.09, 0.5 ммоль) растворяли в 10 мл MeCN, полученную реакционную смесь выдерживали при 70 °С в течение 45 мин. Навеску [Cu₂(piv)₄(Hpiv)₂] (0.184 г, 0.25 ммоль) растворяли в 10 мл MeCN и переливали в пробирку, затем медленно наслаивали полученный ранее раствор пивалата лития с фенантролином. Через 6 часов выпадали голубые призматические кристаллы, пригодные для РСА, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.065 г (22%). Найдено (%): С 58.22, Н 6.43, N 6.82. Для C₅₈H₇₆N₆O₁₂Li₂Cu₂ вычислено (%): С 58.53, Н 6.44, N 7.06. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3056 о. сл, 2959 ср, 2930 сл, 2910 сл, 2869 сл, 1718 ср, 1693 ср, 1673 ср, 1646 ср, 1597 о. с, 1562 с, 1517 ср, 1481 с, 1408 с, 1357 ср, 1224 ср, 1184 сл, 1150 сл, 1099 сл, 1029 сл, 992 сл, 938 сл, 894 ср, 850 ср, 793 ср, 728 с, 675 сл, 611 с, 567 ср, 453 с, 418 о. с.

[Cu₂Li₂(3fur)₆(1,10-phen)₂]·0.25H₂O (40.2)

Навески [Cu₂(piv)₄(Hpiv)₂] (0.184 г, 0.25 ммоль), Lipiv (0.054 г, 0.5 ммоль), 3Hfur (0.168 г, 1.5 ммоль) и 1,10-phen (0.09, 0.5 ммоль) растворяли в 25 мл MeCN, к полученной голубой суспензии добавляли 3 мл 20% раствора аммиака до образования прозрачного голубого раствора, и выдерживали реакционную смесь в течение 5 ч при 70 °С. Полученный раствор отфильтровывали и оставляли для медленного испарения растворителя. Через 4 дня выпадали голубые призматические кристаллы, пригодные для РСА, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.237 г (81%). Найдено (%): С 55.14, Н 2.96, N 7.43. Для C₅₄H_{34.5}N₄O_{18.25}Li₂Cu₂ вычислено (%): С 55.32, Н 2.97, N 7.78. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3112 уш. сл, 3061 сл, 3024 сл, 2974 сл, 2879 уш. сл, 2634 уш. сл, 2384 сл, 2350 сл, 2286 уш. сл, 2171 сл, 2111 сл, 2080 сл, 2046 сл, 1986 сл, 1614 с, 1563 уш. с, 1502 ср, 1420 о. с, 1345 с, 1201 с, 1149 с, 1108 ср, 1061 ср,

1009 ср, 967 ср, 911 ср, 874 ср, 852 с, 781 о. с, 723 с, 648 ср, 602 с, 526 с, 463 с, 429 с.

[Co₂Li₂(piv)₆(1,10-phen)₂]·2MeCN (41.2)

Навески Liрiv (0.054 г, 0.5 ммоль) и 1,10-phen (0.09, 0.5 ммоль) растворяли в 10 мл MeCN, полученную реакционную смесь выдерживали при 70 °С в течение 30 мин. Навеску [Co(рiv)₂]₂ (0.127 г, 0.5 ммоль) растворяли в 15 мл смеси MeCN:MeOH (2:1) и переливали в пробирку, затем медленно наслаивали полученный ранее раствор пивалата лития с фенантролином. Через 2 недели выпадали бордовые призматические кристаллы, пригодные для РСА, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.24 г (81%). Найдено (%): С 58.92, Н 6.56, N 5.25. Для C₅₈H₇₆N₆O₁₂Li₂Co₂ вычислено (%): С 59.02, Н 6.42, N 5.09 ИК-спектр, ν/см⁻¹: 2956 сл, 2867 сл, 2253 сл, 1584 ср, 1549 ср, 1482 ср, 1411 ср, 1360 ср, 1223 ср, 1140 сл, 1102 сл, 1038 сл, 896 сл, 845 сл, 793 сл, 727 ср, 602 ср, 561 сл, 538 ср, 447 ср, 418 ср.

[Co₂Li₂(piv)₆(neoc)₂]·MeCN (42.2)

Навески Liрiv (0.054 г, 0.5 ммоль) и неос (0.104, 0.5 ммоль) растворяли в 10 мл MeCN, полученную реакционную смесь выдерживали при 70 °С в течение 30 мин. Навеску [Co(рiv)₂]₂ (0.127 г, 0.5 ммоль) растворяли в 15 мл смеси MeCN:MeOH (4:1) и переливали в пробирку, затем медленно наслаивали полученный ранее раствор пивалата лития с фенантролином. Через 2 недели раствор полностью обесцветился и выпали призматические красные кристаллы, пригодные для РСА, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.263 г (89%). Найдено (%): С 59.69, Н 6.89, N 5.56. Для C₅₉H₈₁N₅O₁₂Li₂Co₂ вычислено (%): С 59.85, Н 6.90, N 5.92. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3061 о. сл, 2956 ср, 2923 ср, 2867 сл, 1595 с, 1559 с, 1483 с, 1411 о. с, 1359 с, 1292 ср, 1224 с, 1253 ср, 1103 сл, 1031 ср, 1002 ср, 938 сл, 900 ср, 867 ср, 793 ср, 734 ср, 681 сл, 650 ср, 604 с, 553 ср, 420 о. с, 405 о. с.

[Co₂Li₂(piv)₂(2fur)₄(neoc)₂] (43.2)

Навески [Co(piv)₂]₂ (0.127 г, 0.5 ммоль), Lipiv (0.054 г, 0.5 ммоль), 2Hfur (0.168, 1.5 ммоль) и neoc (0.104, 0.5 ммоль) растворяли в 35 мл MeCN, полученную реакционную смесь выдерживали при 70 °С в течение 3 ч. Затем полученный красно-оранжевый раствор отфильтровывали и оставляли для медленной кристаллизации. Через неделю выпали призматические красно-оранжевые кристаллы, пригодные для РСА, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.224 г (76%). Найдено (%): С 58.78, Н 4.51, N 4.83. Для C₅₈H_{50.1}N_{4.2}O₁₆Li₂Co₂ вычислено (%): С 58.30, Н 4.56, N 4.98. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3466 о. сл, 3122 сл, 3065 сл, 3014 уш. ср, 2970 ср, 2929 сл, 1741 с, 1679 ср, 1615 ср, 1568 с, 1551 с, 1479 с, 1416 с, 1362 о. с, 1295 ср, 1222 с, 1201 с, 1150 ср, 1076 ср, 1013 ср, 929 ср, 885 ср, 857 ср, 816 ср, 781 с, 762 с, 735 ср, 685 ср, 655 ср, 610 ср, 547 ср, 478 с, 420 с.

[Co₂Li₂(2fur)₆(neoc)₂]·2MeCN (44.2)

Способ I. Навески [Co(piv)₂]₂ (0.127 г, 0.5 ммоль), Lipiv (0.054 г, 0.5 ммоль), 2Hfur (0.280, 2.5 ммоль) и neoc (0.104, 0.5 ммоль) растворяли в 45 мл MeCN, полученную реакционную смесь выдерживали при 70 °С в течение 3 ч. Затем полученный красно-оранжевый раствор концентрировали до 20 мл, отфильтровывали и оставляли для медленной кристаллизации. Через неделю выпали призматические фиолетовые кристаллы, пригодные для РСА, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход составил 0.237 г (73%).

Способ II. Навески Co(NO₃)₂·6H₂O (0.146 г, 0.5 ммоль) и neoc (0.104, 0.5 ммоль) растворяли в 15 мл MeCN, полученную реакционную смесь выдерживали при 60 °С в течение 30 мин. LiOH (0.036 г, 1.5 ммоль) и 2Hfur (0.168 г, 1.5 ммоль) растворяли в 10 мл смеси MeCN:EtOH (1:1), приливали к реакционной смеси и оставляли реагировать в течение 3 часов при 60 °С. Полученный фиолетовый осадок отфильтровывали и оставляли для

медленной кристаллизации. Фиолетовые кристаллы, пригодные для РСА, получали после перекристаллизации из смеси MeCN:EtOH (2:1) с добавлением нескольких капель 20% водного раствора аммиака. Выход составил 0.259 г (80%). Найдено (%): С 57.11, Н 3.72, N 6.22. Для $C_{62}H_{48}N_6O_{18}Li_2Co_2$ вычислено (%): С 57.42, Н 3.73, N 6.48. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3462 о. сл, 3307 о. сл, 3017 сл, 2971 сл, 2947 сл, 1742 с, 1683 о. с, 1613 с, 1566 ср, 1510 ср, 1480 с, 1416 с, 1362 о. с, 1262 сл, 1221 уш. 1147 ср, 1076 сл, 1015 ср, 929 ср, 885 сл, 853 ср, 818 ср, 783 с, 756 с, 692 сл, 652 сл, 610 ср, 553 ср, 486 с, 444 с, 434 с.

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной главе представлены результаты химического конструирования карбоксилатных комплексов меди(II) и кобальта(II) с использованием ранее рассмотренных трех основных подходов по созданию новых биологически активных соединений на основе металлов, исследования их строения, антибактериальных и антипролиферативных свойств. *Первый путь «Оптимизация известной молекулы»* был направлен на модификацию структуры Casiopeinas, где варьировались анионный фрагмент, N-донорный лиганд и комплексообразователь (рис. 26) (была проведена замена меди(II) на кобальт(II)) с целью повысить активность, снизить токсичность и улучшить растворимость соединения.



Рисунок 26 – Синтетические модификации Casiopeinas.

В качестве лигандов были использованы карбоновые кислоты на основе пятичленных гетероциклов (фуран, тиофен, пиррол, индол), которые сами по себе являются биологически активными [125–130], а также входят в состав различных антибактериальных, противовоспалительных и противораковых препаратов (рис. 27). N-донорными лигандами выступали олигопиридины (2,2'-бипиридин, 1,10-фенантролин, 1,7-фенантролин, 5-нитро-1,10-фенантролин, неocupроин), 4-фенилпиридин и имидазол, известные своими биологическими свойствами. Кроме того, в литературе представлено большое

количество исследований, в которых комплексы на основе представленных лигандов проявляют различные виды биологической активности [25–27, 104–106, 131–134].

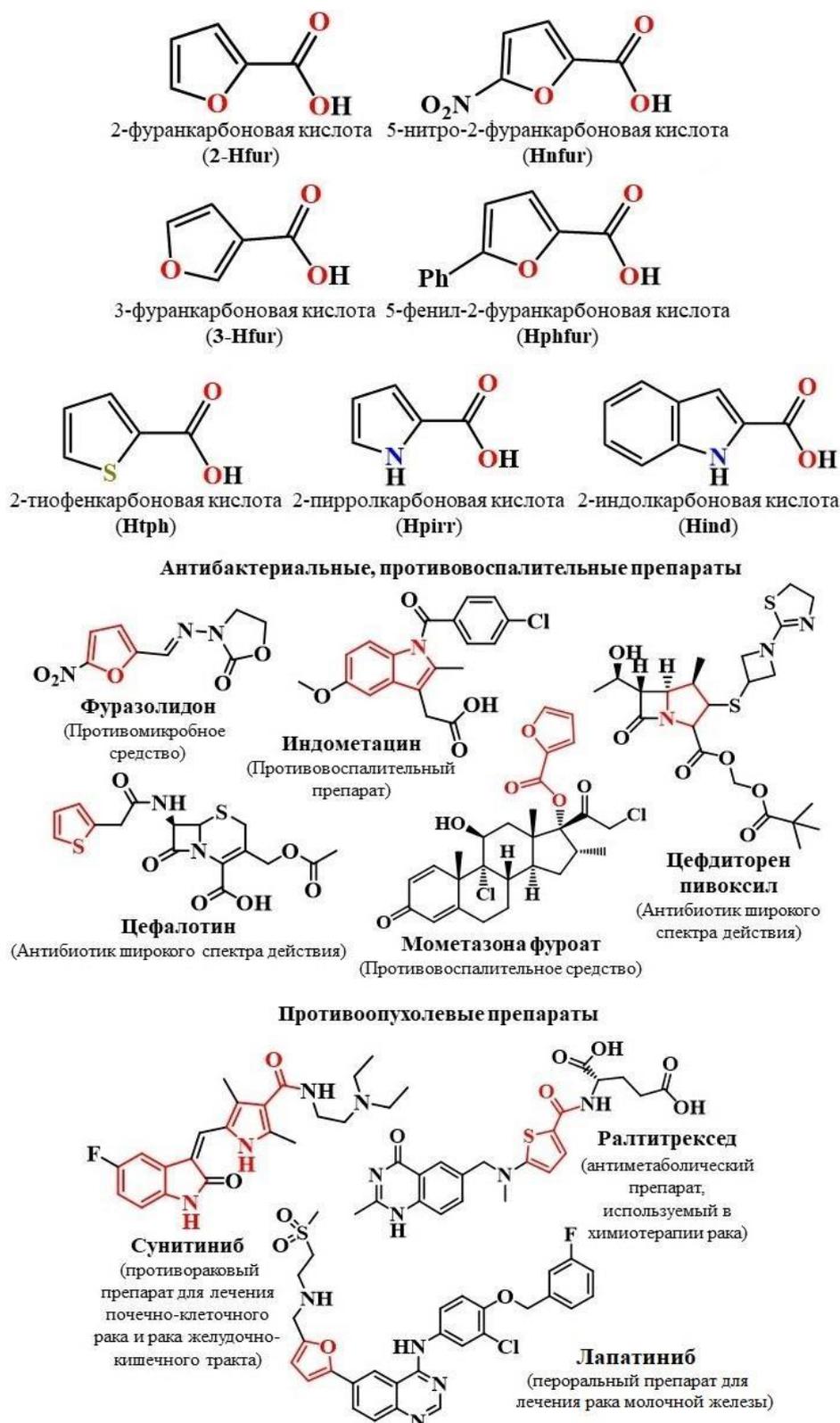


Рисунок 27 – Карбоновые кислоты, используемые в качестве лигандов и препараты, в состав которых входят их гетероциклические ядра.

В рамках второго подхода «Координация биоактивной органической молекулы к металлу» в качестве лигандов использовались модифицированные имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразины (рис. 28), которые проявляют высокую противотуберкулезную и противораковую активности [120, 135–137]. А комплексообразование с медью способно повысить их эффективность, расширить спектр оказываемого действия, а также, возможно, улучшить физико-химические характеристики.

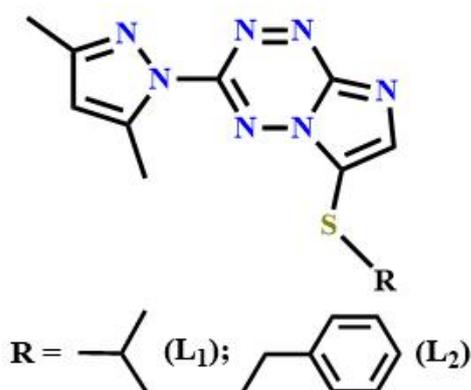


Рисунок 28 – Структурные формулы производных имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразинов.

Третий путь заключался в *комбинации нескольких фрагментов в одной молекуле* с целью улучшения фармакологических свойств и расширения области применения полученных соединений. Конкретной задачей стоял синтез гетерометаллических карбоксилатных комплексов меди(II) или кобальта(II) с биологически значимыми металлами:

- *с лантаноидами* (европий, тербий, гадолиний, самарий), обладающими уникальными оптическими и магнитными свойствами, что находит применение в медицине в качестве диагностических металлопрепаратов [7, 8, 138, 139];
- *с серебром*, известным своими противомикробными свойствами, например, препарат сульфадiazин серебра (FDA, 1973 г) до сих пор применяется для профилактики и лечения ожоговых инфекций [140, 141];

- с литием, который является терапевтически значимым и используется в лечении психических заболеваний, а также в качестве дополнительной терапии при раке щитовидной железы [141, 142].

Такое варьирование состава и строения комплексов позволит оценить влияние комплексообразователя, аниона, N-донорного фрагмента, введенного дополнительного гетерометалла на биологические свойства координационных соединений, а также выявить закономерности «состав–структура–активность» для полученных серий соединений.

3.1. Оптимизация известной молекулы «Casiopéinas»: координационные соединения меди(II) и кобальта(II) с анионами карбоновых кислот гетероциклического ряда и N-донорными лигандами

Комплексы меди(II)

На первом этапе в качестве дополнительных лигандов были использованы олигопиридины (2,2'-бипиридин, 1,10-фенантролин, неocupроин, 5-нитро-1,10-фенантролин). В результате ионообменной реакции ацетата меди(II) с карбоновыми кислотами и хелатными N-донорными лигандами в соотношении 1:2:1 была получена серия структурно разнообразных моно- и биядерных комплексов **1.2–15.2** (Схема 1).

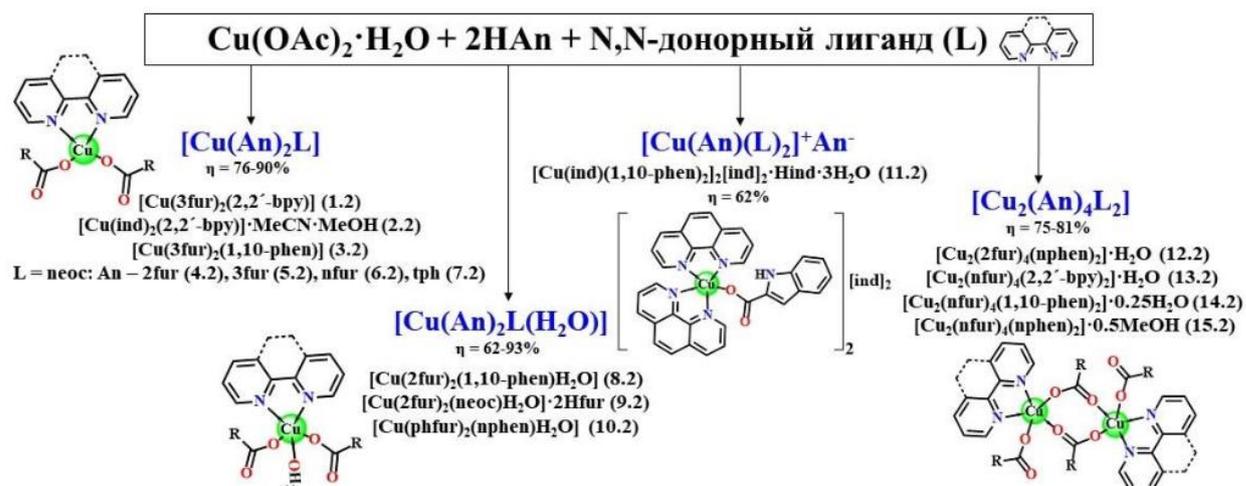


Схема 1 – Получение комплексов **1.2–15.2**.

В большинстве случаев образуются моноядерные координационные соединения с общими формулами $[\text{Cu}(\text{An})_2\text{L}]$ и $[\text{Cu}(\text{An})_2\text{L}(\text{H}_2\text{O})]$, что

согласуется с данными КБСД (версия 5.45; ноябрь 2023 г.), где около 60% (35% и 25% соответственно) олигопиридиновых комплексов меди(II) с анионами одноосновных карбоновых кислот занимают структуры данных типов. При проведении реакции с нитрозамещенными лигандами (Hnful, nphen) преимущественно формируются биядерные комплексы состава $[\text{Cu}_2(\text{An})_4\text{L}_2]$. В случае использования в качестве гетероциклической карбоновой кислоты H₁nd в реакции с 1,10-фенантролином независимо от соотношения металл:лиганд (1:1 или 1:2) формируется катионный комплекс **11.2**, в котором катион меди(II) связан с одним карбоксилат-анионом, а второй ind⁻ находится во внешней сфере. Схожий тип координации также наблюдается для комплексов никеля(II) с бипиридином $[\text{Ni}(\text{ind})(2,2'\text{-bpy})_2(\text{H}_2\text{O})][\text{ind}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ [144] и магния с 1,10-фенантролином $[\text{Mg}(1,10\text{-phen})(3\text{-ind})(\text{H}_2\text{O})_3][3\text{-ind}]\cdot 2(1,10\text{-phen})\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ [145].

По данным РСА соединения **1.2–7.2** являются мооядерными, в которых комплексообразователь координирует по два карбоксилат-аниона и хелатно связанный олигопиридин. В комплексах **1.2–3.2**, **5.2** и **6.2** катион меди(II) находится в искаженном плоско-квадратном окружении $\{\text{CuO}_2\text{N}_2\}$, состоящем из двух атомов кислорода от двух монодентатно-связанных остатков карбоновой кислоты (3fur⁻ (**1.2**, **3.2**, **5.2**), ind⁻ (**2.2**), nful⁻ (**6.2**)) и двух атомов азота от N-донорного лиганда (2,2'-bpy (**1.2**, **2.2**), 1,10-phen (**3.2**), neoc (**5.2**, **6.2**)) (рис. 29а–в, 30а,б; основные длины связи представлены в таблице 6).

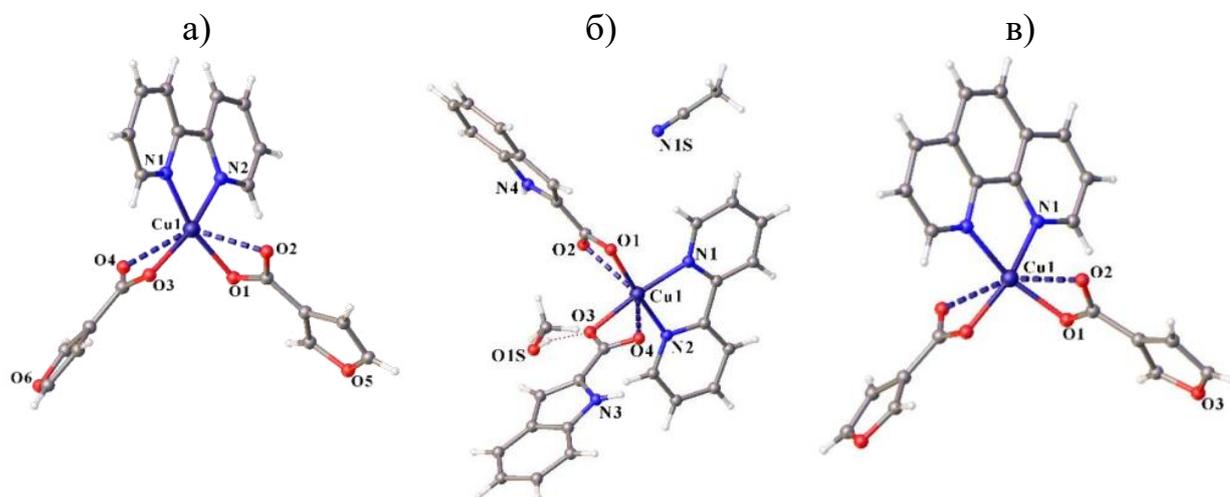


Рисунок 29 – Молекулярные структуры комплексов **1.2–3.2** (а–в).

Координационное окружение катиона меди(II) в комплексах **1.2–3.2** (рис. 29) дополняется до сильно искаженного октаэдрического за счет слабых вторичных взаимодействий со свободным атомом кислорода карбоксильных групп анионов 3fur⁻ и ind⁻. При этом данные расстояния Cu–O сильно увеличены до 2.3852(13)–2.5596(8) Å (таблица 6).

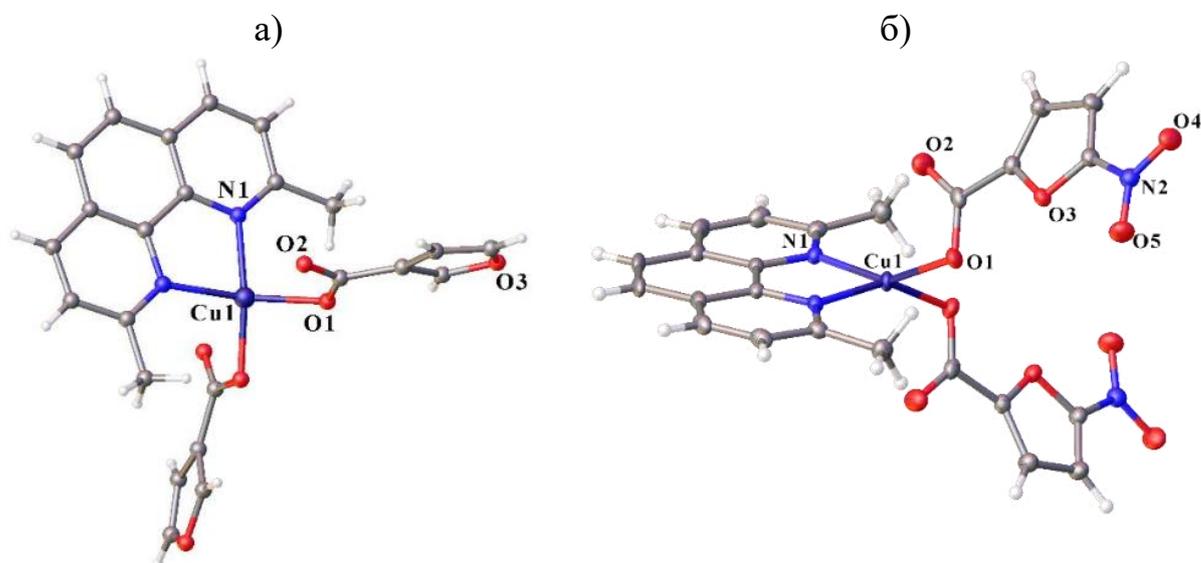


Рисунок 30 – Молекулярные структуры комплексов **5.2** (а) и **6.2** (б).

Таблица 6 – Основные длины связей в комплексах **1.2–7.2**, Å.

	1.2	2.2	3.2	4.2	5.2	6.2	7.2
Cu–O1	1.9647(10)	1.9635(13)	1.9494(8)	1.955(3)	1.9348(12)	1.9721(12)	1.959(3)
Cu–O2	2.4936(10)	2.5515(14)	2.5596(8)	2.425(3)			2.465(3)
Cu–O3	1.9663(10)	1.9925(13)		1.982(3)			1.931(3)
Cu–O4	2.5346(11)	2.3852(13)					
Cu–N1	1.9937(12)	1.9916(15)	2.0083(8)	2.040(3)	2.0321(14)	1.9994(14)	2.068(3)
Cu–N2	2.0025(11)	1.9995(16)		1.988(3)			1.996(3)

Структура комплекса [Cu(ind)₂(2,2'-bpy)]·MeCN·MeOH (**2.2**) дополнительно стабилизируется за счет N–H···O и O–H···O водородных связей, образованных пиррольным атомом азота индольного кольца и некоординированным кислородом аниона ind⁻, а также OH-группой сольватной молекулы метанола с координированным атомом кислорода карбоксильной группы, в результате чего формируются водородно-связанные цепочки (рис. 31, таблица 1П).

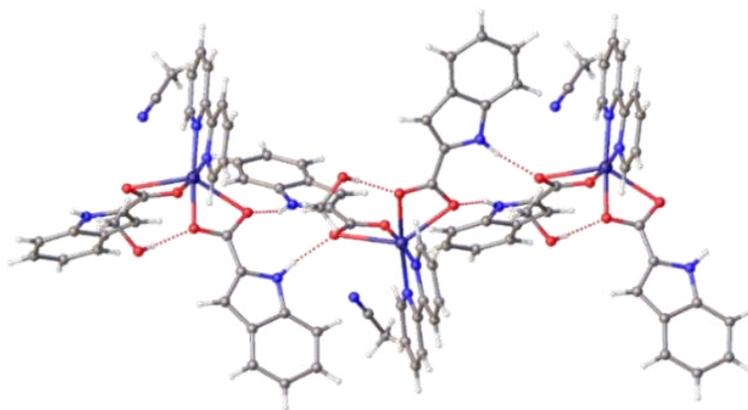


Рисунок 31 – Цепочка водородных связей в комплексе **2.2**. Пунктирными линиями показаны водородные связи N–H···O и O–H···O.

В комплексах **4.2** и **7.2** комплексообразователь находится в сильно искаженном тригонально-бипирамидальном окружении ($\{\text{CuO}_3\text{N}_2\}$, $S(D_{3h}) = 3.523$ (**4.2**), 3.205 (**7.2**)), состоящем из двух атомов азота бидентатно связанного неocupроина и трех атомов кислорода от двух остатков 2-фуран (**4.2**) / 2-тиофенкарбоновой (**7.2**) кислоты (рис. 32а,б). Как и в случае соединений **1.2–3.2**, здесь наблюдается сильное удлинение связи Cu–O со вторым атомом кислорода карбоксильной группы, которое составляет $2.425(3)$ и $2.465(3)$ Å для комплексов **4.2** и **7.2**, соответственно.

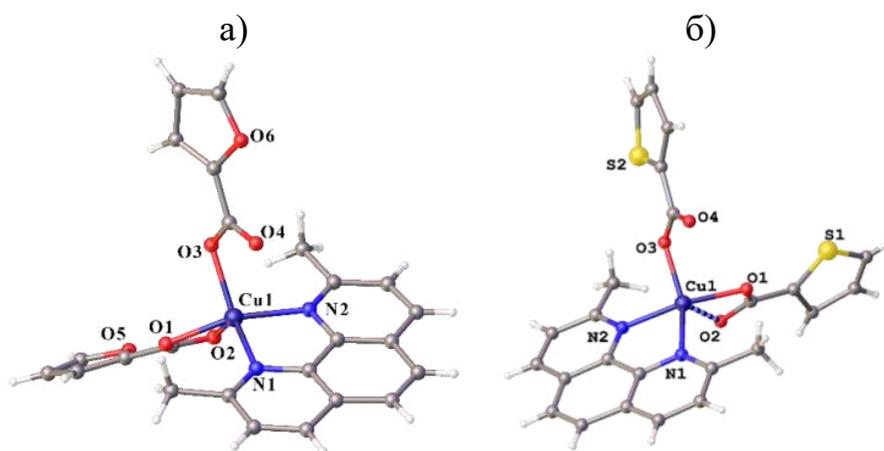


Рисунок 32 – Молекулярные структуры комплексов **4.2** (а) и **7.2** (б).

Ион металла в комплексах **8.2–10.2** с общей формулой $[\text{Cu}(\text{An})_2\text{L}(\text{H}_2\text{O})]$ (схема 1) находится в квадратно-пирамидальном окружении ($\tau_5\text{Cu} = 0.029$ (**8.2**), 0.06 (**9.2**), 0.024 (**10.2**)), образованном двумя монодентатно-связанными 2fur^- (**8.2**, **9.2**) / phfur^- (**10.2**) - анионами, хелатной молекулой олигопиридина

(1,10-phen (**8.2**), неос (**9.2**), рphen (**10.2**)) и координированной молекулой воды (рис. 33а–в, основные длины связи представлены в таблице 7).

Таблица 7 – Основные длины связей в комплексах **8.2–10.2**, Å.

	8.2	9.2	10.2
Cu–O1	2.1989(16)	1.981(3)	2.205(4)
Cu–O4	1.9470(16)	1.954(3)	1.942(4)
Cu–O _(aq)	1.9899(18)	1.948(2)	1.966(4)
Cu–N1	2.005(2)	2.254(3)	1.993(5)
Cu–N2	2.015(2)	2.019(3)	2.002(5)

В основании пирамиды в комплексах **8.2** и **10.2** находятся два атома азота олигопиридина и два атома кислорода от аниона карбоновой кислоты и координированной молекулы воды, еще один атом кислорода второго фрагмента 2fur⁻ / рhfur⁻ находится в вершине пирамиды; в случае же **9.2** в апикальной позиции находится атом азота неокупроина (рис. 33а,в).

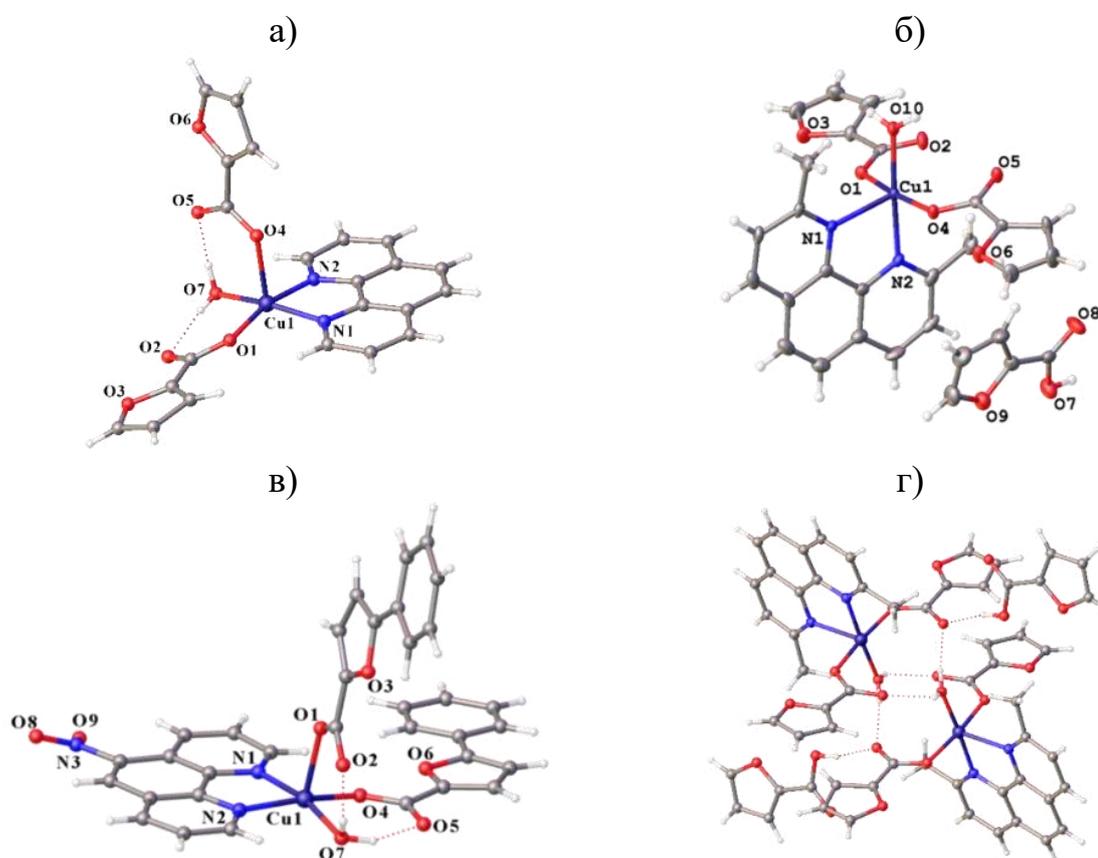


Рисунок 33 – Молекулярные структуры комплексов **8.2–10.2** (а–в); Цепочка водородных связей в комплексе **9.2** (г). Пунктирными линиями показаны водородные связи O–H···O.

В комплексах **8.2** и **10.2** присутствуют внутримолекулярные водородные связи (рис. 33а,в, таблица 1П) между координированной молекулой воды и свободным кислородом карбоксилат-аниона. В отличие от них, молекулы комплекса **9.2** объединяются в centrosymmetric димеры посредством межмолекулярных водородных связей между координированной молекулой воды, атомами кислорода анионов, не участвующих в координации к иону меди(II) и сольватной молекулой 2-фуранкарбоновой кислоты (рис. 33г, таблица 1П).

Кристаллы **11.2**, пригодные для РСА, получали методом медленной диффузии при наложении на метанольный раствор ацетата меди(II) с 1,10-фенантролином растворенную в смеси MeOH:EtOH (1:1) 2-индолкарбоновую кислоту. По составу комплекс имеет следующую формулу $[\text{Cu}(\text{ind})(1,10\text{-phen})_2]_2[\text{ind}]_2 \cdot \text{Hind} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, содержит два катионных фрагмента $\{\text{Cu}(\text{ind})(1,10\text{-phen})_2\}^+$, в которых ион Cu^{2+} окружен двумя бидентатно связанными молекулами 1,10-фенантролина и монодентатным 2-индолкарбоксилат-анионом, образующими полиэдры $\{\text{CuN}_4\text{O}\}$, соответствующие сильно искаженной тетрагональной пирамиде ($\tau_5\text{Cu1} = 0.3$, $\tau_5\text{Cu2} = 0.33$; $\text{Cu1-O} 1.975(6) \text{ \AA}$, $\text{Cu1-N} 1.984(7)\text{--}2.216(7) \text{ \AA}$; $\text{Cu2-O} 1.992(6) \text{ \AA}$, $\text{Cu2-N} 1.980(7)\text{--}2.167(7) \text{ \AA}$). Положительный заряд компенсируется двумя внешнесферными анионами 2-индолкарбоновой кислоты (рис. 34).

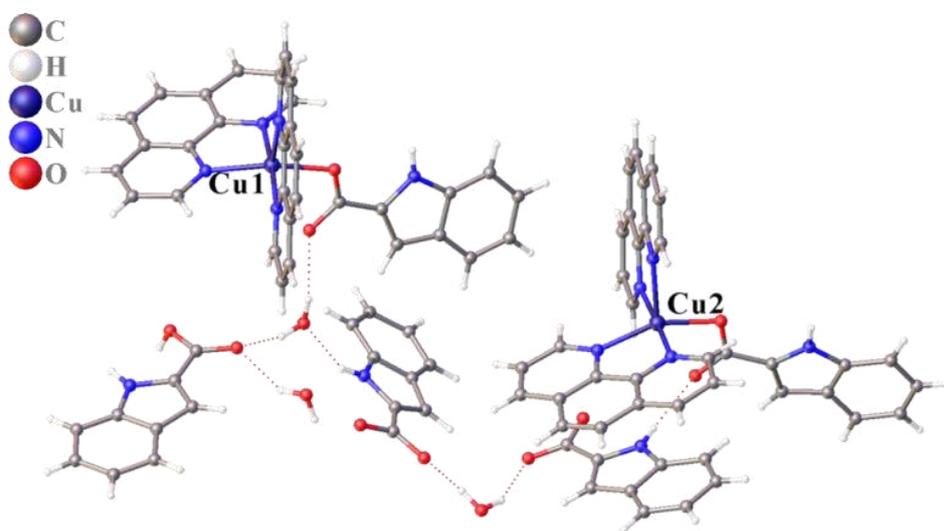


Рисунок 34 – Структура комплекса **11.2**.

Структура **11.2** стабилизирована за счет разнообразных межмолекулярных невалентных взаимодействий с участием трех сольватных молекул воды и одной свободной H_2O , включая разветвленную цепочку водородных связей (рис. 35а, таблица 1П), а также π - π -стэкинг взаимодействий между ароматическими фрагментами молекул (рис. 35б).

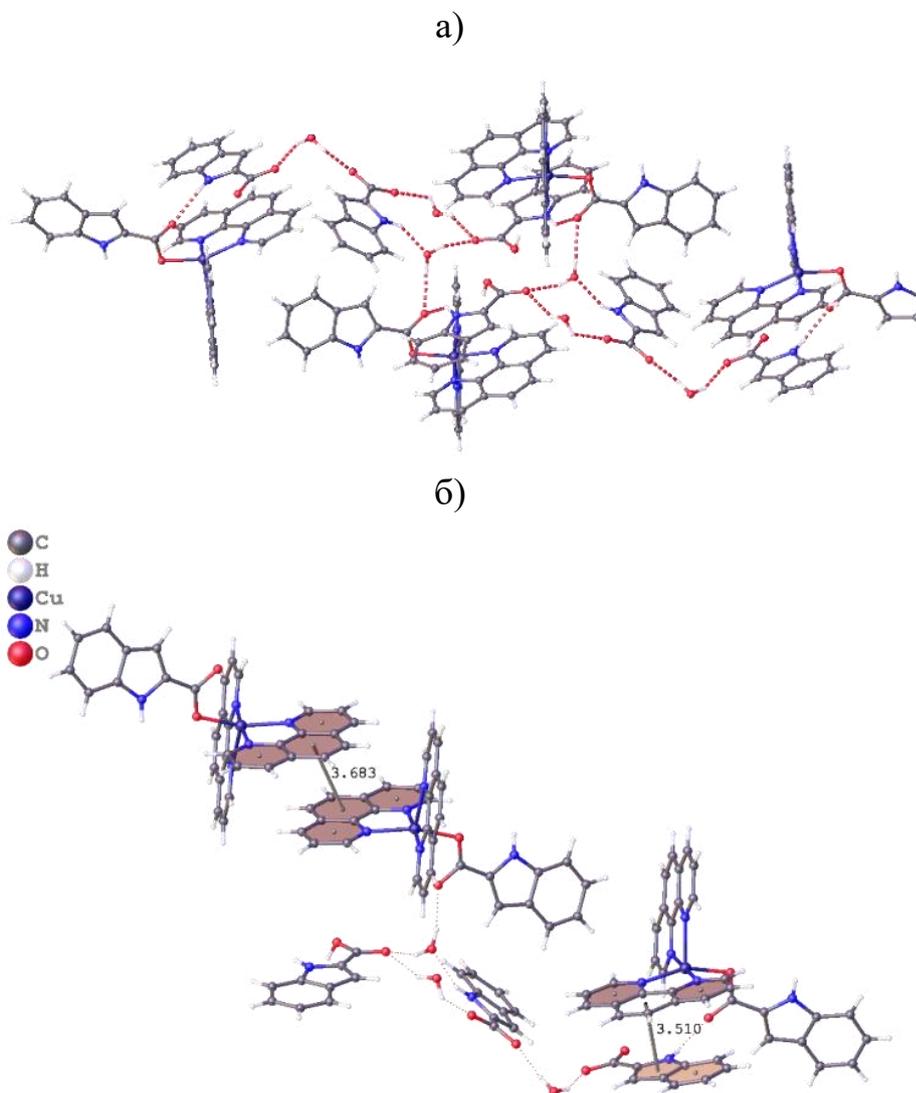


Рисунок 35 – (а) Цепочка водородных связей в комплексе **11.2**. Красными пунктирными линиями показаны избранные водородные связи $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ и $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$; (б) фрагмент кристаллической упаковки **11.2**, иллюстрирующий образование стэкинг взаимодействий между 1,10-phen и ind⁻ (выделено цветом).

Биядерные комплексы **12.2–15.2** с общей формулой $[\text{Cu}_2(\text{An})_4\text{L}_2]$ (схема 1) содержат два симметрично-эквивалентных катиона Cu^{2+} в искаженном квадратно-пирамидальном координационном окружении ($\tau_5\text{Cu} = 0.28$ (**12.2**),

0.18 (**13.2**), 0.13 (**14.2**), 0.11 (**15.2**)), которое состоит из трех атомов кислорода от одного аниона монодентатно связанной карбоксильной группы (2fur^- (**12.2**) / $n\text{fur}^-$ (**13.2–15.2**)) и двух мостиковых с образованием восьмичленного цикла (Cu–O–C–O–Cu–O–C–O), а также двух атомов азота от хелатно координированного олигопиридина ($n\text{phen}$ (**12.2, 15.2**) / $2,2'$ -bpy (**13.2**) / $1,10$ -phen (**14.2**)) (рис. 36а–г). Длины связей в основании пирамиды близки к значениям для этих связей в комплексах **8.2–10.2**, однако расстояние до атома кислорода в апикальном положении значительно увеличено (таблицы 7 и 8).

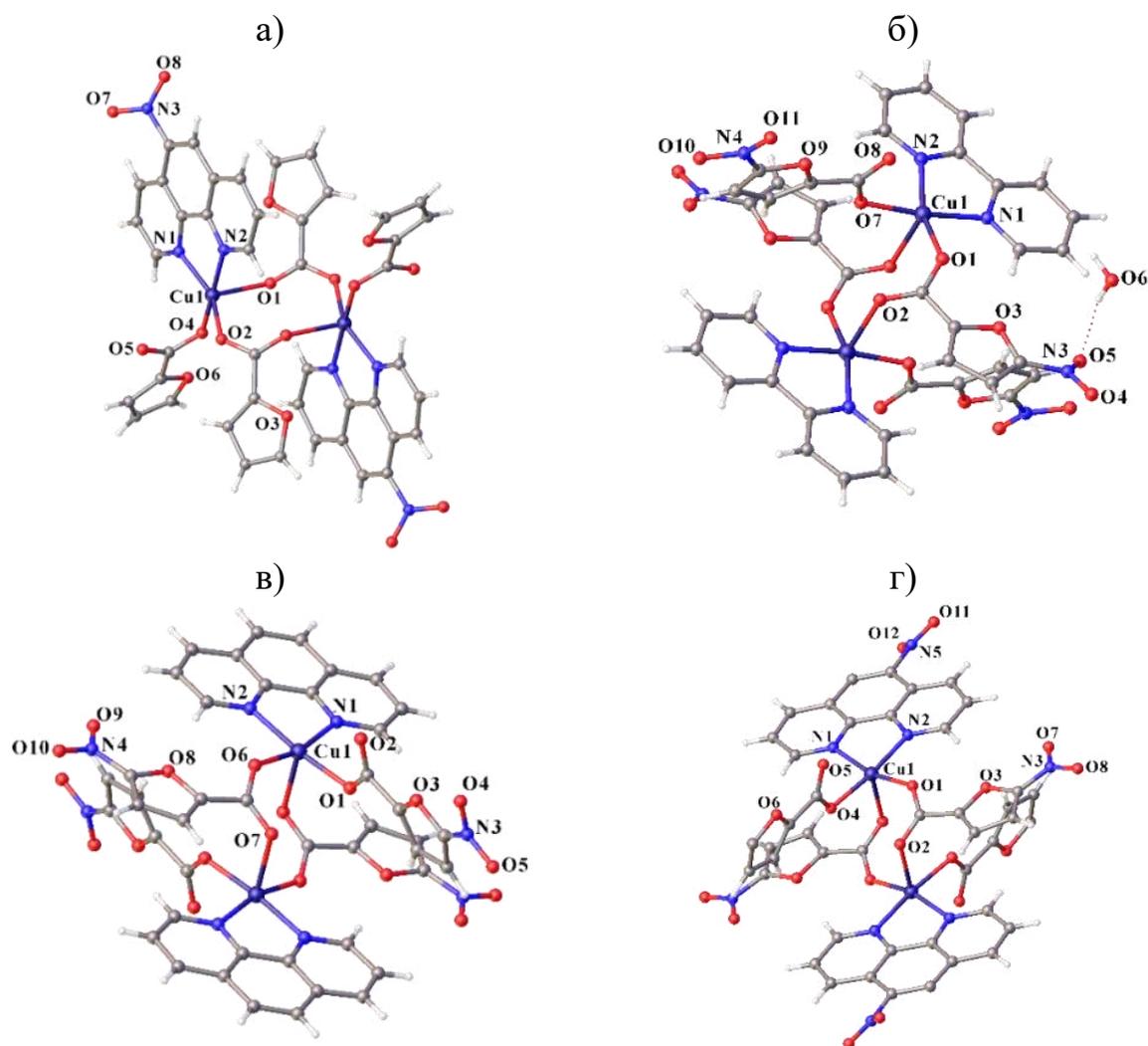


Рисунок 36 – Молекулярные структуры комплексов **12.2–15.2** (а–г).

В структуре **13.2** присутствуют межмолекулярные $\text{O–H}\cdots\text{O}$ водородные связи между кислородом нитрогруппы $n\text{fur}^-$ (O5) и сольватной молекулой воды (O6) (рис. 36б, таблица 1П). Дополнительная стабилизация кристаллической упаковки для координационных соединений **1.2–15.2** наблюдается за счет π - π

стэкинга между кольцами олигопиридиновых, фурановых фрагментов, а также за счет многочисленных С–Н...О и С–Н...л контактов.

Таблица 8 – Основные длины связей и межатомные расстояния в комплексах **12.2–15.2**, Å.

	12.2	13.2	14.2	15.2
Cu–O	1.9317(13)– 2.1982(12)	1.9396(14)– 2.3228(18)	1.9390(13)– 2.3824(13)	1.9287(14)– 2.3569(13)
Cu–N	2.0191(15), 2.0329(15)	2.009(2), 2.010(2)	2.0144(15), 2.0352(15)	2.0101(17), 2.0188(15)
Cu...Cu	4.566	4.568	4.443	4.300

В случае использования в качестве дополнительного N-донорного лиганда 1,7-фенантролин формируется схожий по составу биядерный комплекс $[\text{Cu}_2(\text{2fur})_4(1,7\text{-phen})_2]$ (**16.2**) (Схема 2), в котором катионы меди(II) тетракарбоксилатно связаны остатками 2-фуранкарбоновых кислот. Четыре атома кислорода формируют основание квадратной пирамиды ($\tau_5\text{Cu} = 0.003$; Cu–O 1.9642(18)–1.9883(1) Å), в ее вершине находится атом азота от монодентатно связанного 1,7-phen (Cu–N 2.166(2) Å) (рис. 37a) (так называемая геометрия «китайского фонарика»).

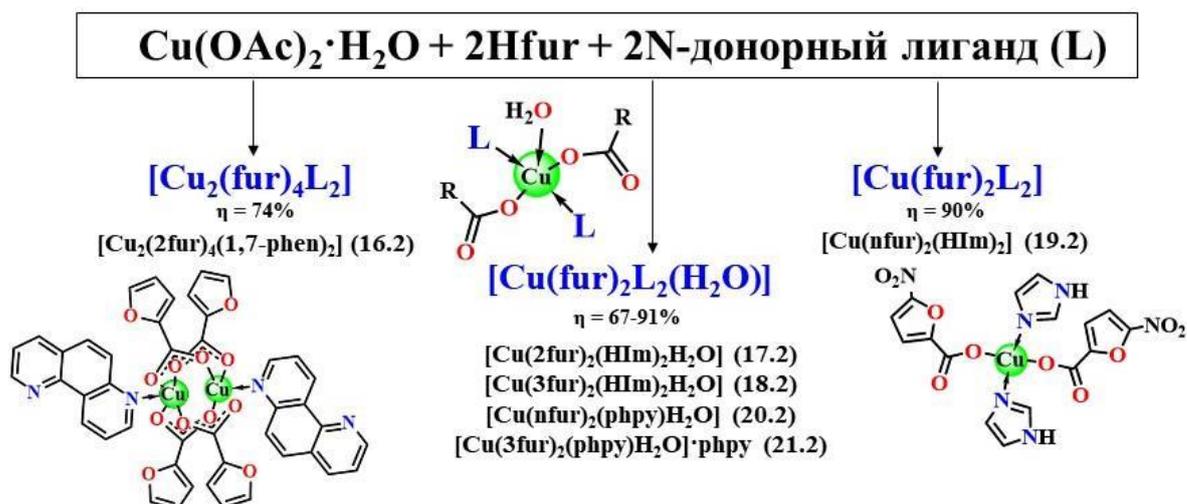


Схема 2 – Получение комплексов **16.2–21.2**.

Расстояние Cu...Cu, составляющее 2.667 Å, значительно короче, чем в биядерных комплексах **12.2–15.2** с хелатно координированным

олигопиридином. В структуре также присутствуют π - π стэкинг взаимодействия между кольцами 1,7-phen (рис. 37б).

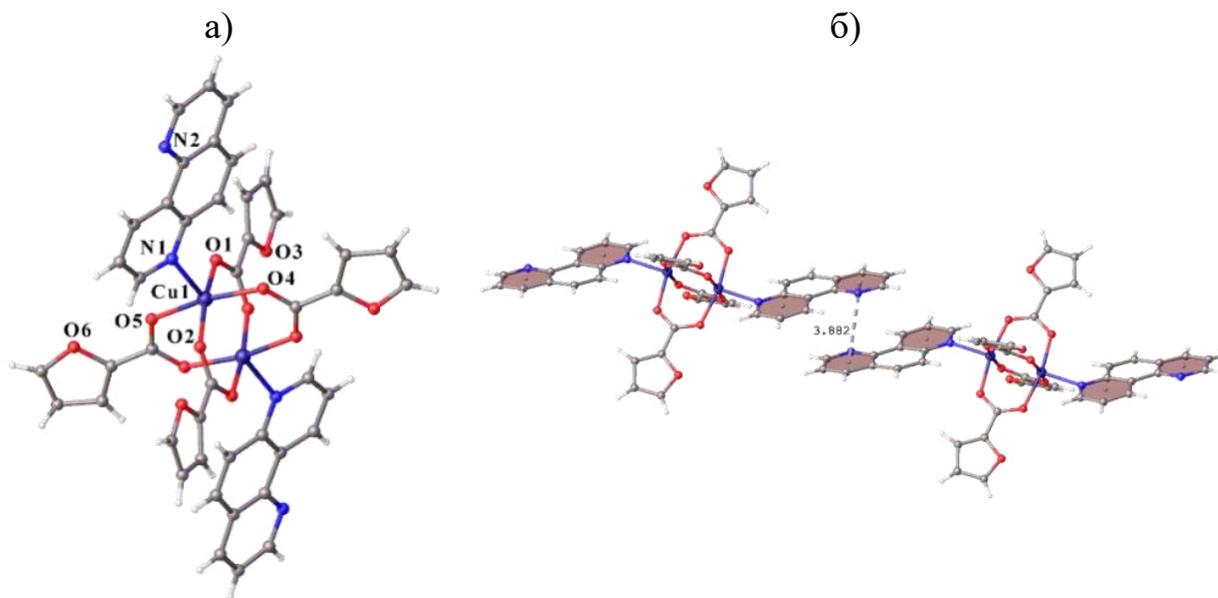


Рисунок 37 – Молекулярная структура комплекса **16.2** (а) и фрагмент его кристаллической упаковки (б).

С монодентатными лигандами имидазолом и 4-фенилпиридином в реакции ацетата меди(II) с фуранкарбоновыми кислотами (Схема 2), в отличие от соединения **16.2**, формируются моноядерные комплексы с координированной молекулой воды $[\text{Cu}(\text{2fur})_2(\text{HIm})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**17.2**), $[\text{Cu}(\text{3fur})_2(\text{HIm})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**18.2**), $[\text{Cu}(\text{nfur})_2(\text{phpy})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**20.2**), $[\text{Cu}(\text{3fur})_2(\text{phpy})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{phpy}$ (**21.2**), общую формулу для которых можно записать следующим образом $[\text{Cu}(\text{fur})_2\text{L}_2(\text{H}_2\text{O})]$. Комплексообразователь в полученных соединениях находится в пятикоординационном квадратно-пирамидальном окружении $\{\text{CuN}_2\text{O}_3\}$ ($\tau_5\text{Cu} = 0.20$ (**17.2**), 0.18 (**18.2**), 0.21 (**20.2**), 0.12 (**21.2**)), состоящем из двух атомов кислорода от двух анионов 2-фуранкарбоновой (**17.2**) / 3-фуранкарбоновой (**18.2**, **21.2**) / 5-нитро-2-фуранкарбоновой (**20.2**) кислоты, двух атомов азота от двух противоположных имидазольных (**17.2**, **18.2**) или 4-фенилпиридиновых (**20.2**, **21.2**) N-донорных лигандов и атома кислорода координированной молекулы воды в апикальном положении (рис. 38а,б,г,д, таблица 9). Исключение составляет лишь комплекс $[\text{Cu}(\text{nfur})_2(\text{Him})_2]$ (**19.2**), в котором катион металла находится в плоско-квадратном окружении двух атомов кислорода от двух 5-нитрофуоат-

анионов и двух атомов азота от двух молекул имидазола, реализуя координационное число равное четырем (рис. 38в, таблица 9).

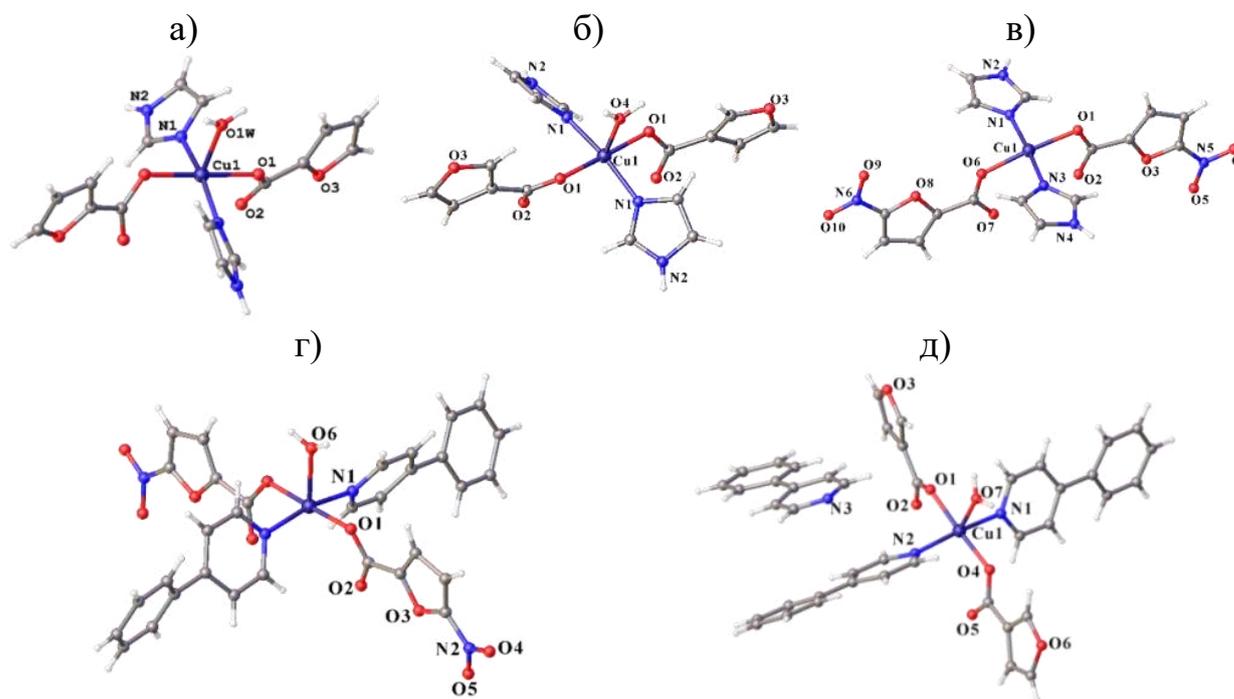


Рисунок 38 – Молекулярные структуры комплексов 17.2–21.2 (а–д).

Таблица 9 – Основные длины связей в комплексах 17.2–21.2, Å.

	17.2	18.2	19.2	20.2	21.2
Cu–O (fur)	1.966(4)	1.963(2)	1.990(12), 2.027(11)	1.9500(10)	1.930(3), 1.933(3)
Cu–O (H ₂ O)	2.195(6)	2.229(4)	–	2.2603(14)	2.225(3)
Cu–N	1.982(4)	1.978(3)	1.962(14), 1.967(16)	2.0120(11)	2.008(3), 2.022(3)

Супрамолекулярная организация координационных соединений 17.2, 18.2, 20.2, 21.2 схожа, во всех случаях структуру дополнительно стабилизируют водородные связи между координированной молекулой воды и свободными атомами кислорода двух фурилат-анионов, за счет чего происходит формирование бесконечных водородно-связанных цепочек (рис. 39а, таблица 1П). В структурах 17.2–19.2 с имидазольными лигандами, помимо упомянутой цепочки водородных связей, наблюдается еще один тип водородно-связанного мотива, образованный межмолекулярными водородными связями между NH-

группой имидазола и координированным атомом кислорода карбоксилат-аниона (рис. 39б, таблица 1П).

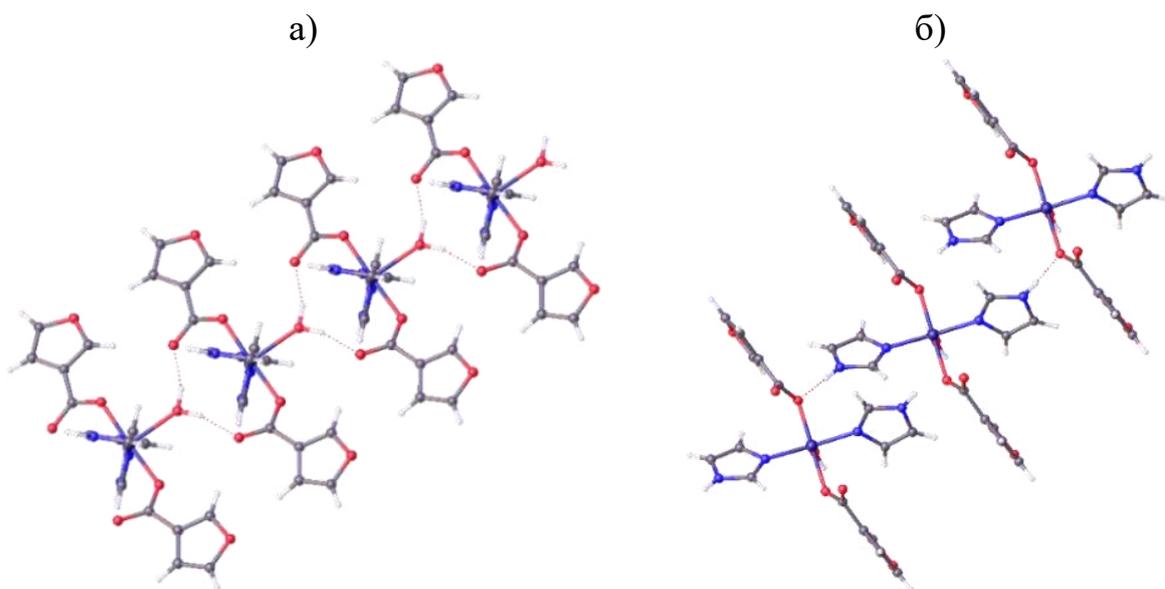


Рисунок 39 – Фрагмент цепочки водородных связей по типам « $\text{H}_2\text{O}\cdots\text{анион}$ » (а) и « $\text{NH}\cdots\text{анион}$ » (б) для **18.2**. Пунктирными линиями показаны водородные связи $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ и $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$.

Дополнительных стэкинг взаимодействий между ароматическими фрагментами лигандов в рассматриваемых комплексах не наблюдается. Однако в кристалле **21.2** присутствуют стэкинг-взаимодействия между сольватными молекулами 4-фенилпиридина; межцентроидное расстояние составляет $3.655(6)$ Å, а угол между соответствующими ароматическими плоскостями – $4.90(18)^\circ$ (рис. 40).

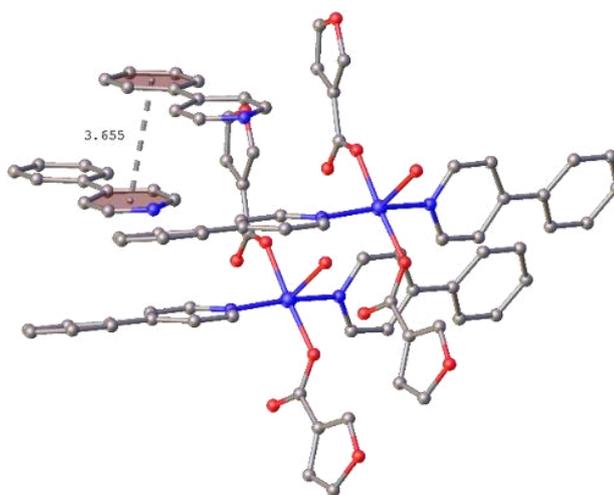


Рисунок 40 – Фрагмент кристаллической упаковки **21.2**, иллюстрирующий образование стэкинг взаимодействий между сольватными молекулами pH_9u (атомы водородов не показаны для ясности).

В случае же проведения реакции с пивалатом меди $[\text{Cu}_2(\text{piv})_4(\text{H}\text{piv})_2]$ и имидазолом в соотношении 1:2 в ацетонитриле формируется четырехъядерный комплекс $[\text{Cu}_4(\text{piv})_6\text{Im}_2(\text{HIm})_2]$ (**22.2**, $\eta=86\%$), особенностью которого являются два мостиковых депротонированных имидазола, которые попарно связывают по два катиона меди (рис. 41а). Такая координация является достаточно редкой, в КБСД (версия 5.45, ноябрь 2023) присутствует всего две структуры карбоксилатных комплексов меди(II) с депротонированным имидазолом – трехъядерная с оксалат анионом $[\text{Cu}_3(\text{ox})_2(\text{Im})_2(\text{HIm})_4(\text{H}_2\text{O})_4]$ [146] и полимерная с анионом фенилуксусной кислоты $[\text{Cu}_3(\text{HIm})_2(\text{Im})_2(\text{PhCH}_2\text{COO})_4]_n$ [147].

В комплексе **22.2** катион Cu1 находится в искаженном тригонально-бипирамидальном окружении ($\tau_5\text{Cu} = 0.59$), состоящем из двух атомов азота от двух молекул имидазола и трех атомов кислорода от трех мостиковых пивалат-анионов (Cu1–O 1.9361(14)–2.5120(14) Å, Cu1–N 1.9476(17), 2.0048(17) Å), причем связь Cu1–O5 2.5120(14) Å сильно увеличена в сравнении с остальными. Второй катион меди(II) также координирует три атома кислорода от трех мостиковых анионов пивалиновой кислоты и один атом азота молекулы имидазола (Cu2–O 1.9310(14)–1.9510(14) Å, Cu2–N 1.9455(17) Å), формируя практически плоско-квадратное окружение с координационным числом равным 4.

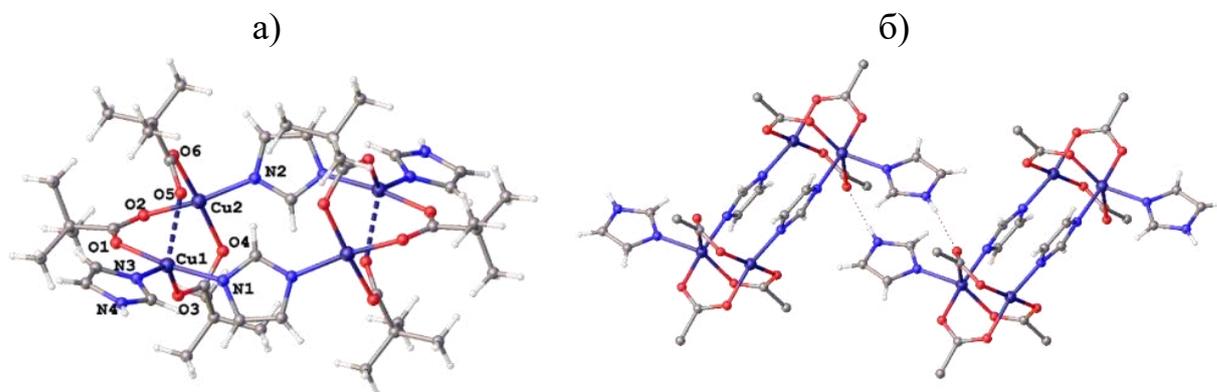


Рисунок 41 – (а) Молекулярная структура комплекса **22.2**. (б) Фрагмент цепочки водородных связей по типу «NH \cdots анион» для **22.2**. Пунктирными линиями показаны водородные связи N–H \cdots O. Пивалатные группы опущены для ясности.

Кратчайшее расстояние металл-металл составляет 2.98 Å, что значительно короче, чем у карбоксилатных структур, содержащих Im^- (4.57 Å [146], 6.02 Å [147]). Структура дополнительно стабилизирована за счет цепочки межмолекулярных водородных связей, образованных NH-группой имидазола и атомом кислорода пивалат-аниона (рис. 41б, таблица 1П).

Стабильность комплексов в водном и физиологическом (0.9% NaCl) растворах была изучена спектрофотометрически в УФ-видимом диапазоне. Концентрация соединений составляла $\sim 10^{-5}$ М. На рисунке 42а на примере комплекса $[\text{Cu}(\text{3fur})_2\text{неос}]$ (5.2) можно увидеть, что характеристические полосы в соединении 5.2 смещены в сравнении с исходными компонентами – 3-фуранкарбоновой кислотой и неокупроином, что свидетельствует о сохранении координации лигандов к металлу.

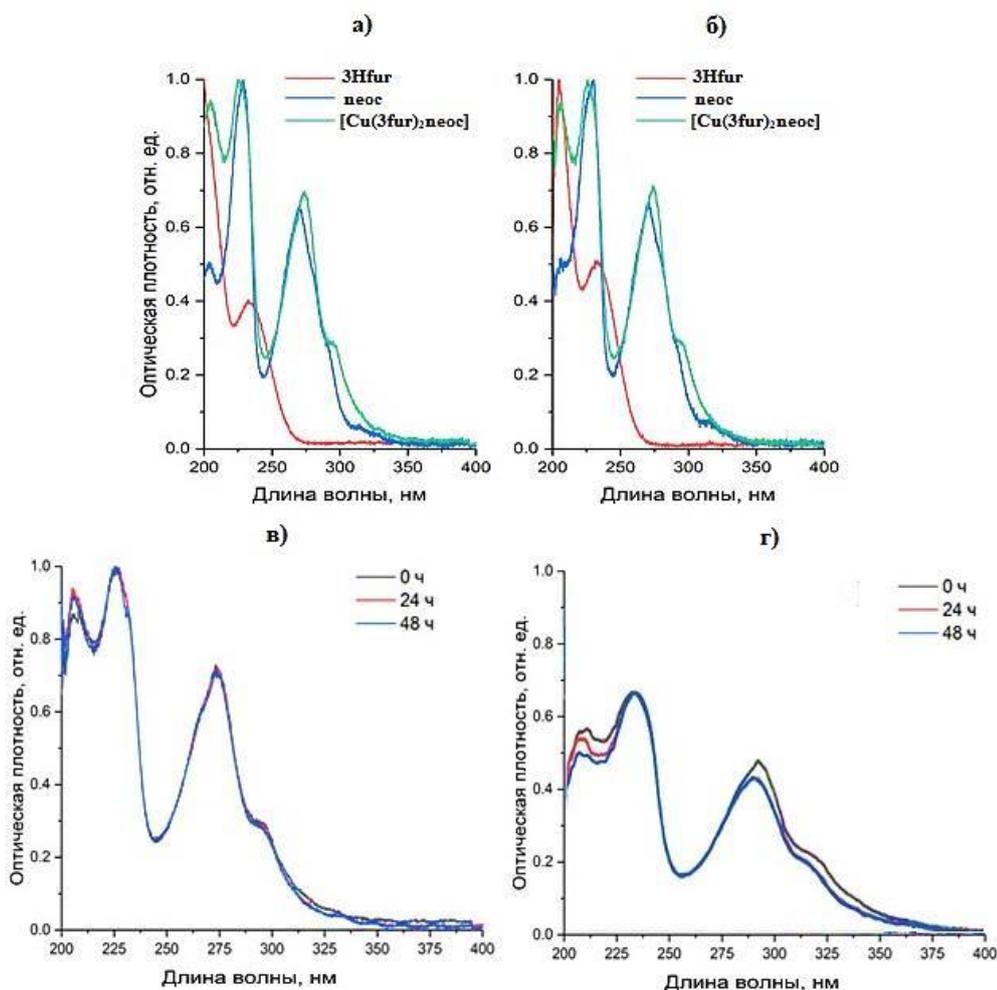


Рисунок 42 – УФ-видимые спектры $[\text{Cu}(\text{3fur})_2\text{неос}]$ (5.2) в водном растворе (а), в физиологическом (б); измеренные во времени (48 ч) в растворе 0.9% NaCl (в) и фосфатном буфере (г).

Полосы поглощения при длине волны около 210–220 нм соответствуют π - π^* переходу гетероароматического фуранового кольца, около 245 и 275 нм – внутрилигандным π - π^* и n - π^* переходам внутри координированного неocupроина, а полосы поглощения более низкой интенсивности, лежащие около 300 нм, связаны с переносом заряда металл-лиганд [148, 149]. Исследование стабильности растворов комплекса в течение 48 часов показало отсутствие спектральных изменений, что свидетельствует о его устойчивости (рис. 42в).²

Антимикобактериальная активность **1.2–22.2** была определена *in vitro* в отношении непатогенного штамма *M. smegmatis* mc² 155, который является модельным для возбудителя туберкулеза *M. tuberculosis* (палочка Коха). Все полученные результаты биоактивности исследованных соединений соотносились с активностью лигандов и основного препарата первого ряда лечения туберкулеза – рифампицином в данных условиях эксперимента. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты *in vitro* антимикобактериальной активности комплексов меди(II) **1.2–22.2** в отношении *M. smegmatis*.

Комплекс	МИК, нмоль/ диск	Зона ингибирования роста <i>M. smegmatis</i> , мм	
		через 24 ч	через 120 ч
[Cu₂(nfur)₄(1,10-phen)₂]·0.25H₂O (14.2)	1	6.8±0.3	6.7±0.1*
[Cu(ind)(1,10-phen)₂]₂[ind]₂·Hind·3H₂O (11.2)	2	6.7±0.3	6.7±0.2
[Cu(2fur)₂neoc] (4.2)	5	6.3±0.2	6.2±0.1*
[Cu(3fur)₂neoc] (5.2)	5	6.4±0.1	6.3±0.1*
[Cu₂(nfur)₄nphen₂]·0.5MeOH (15.2)	5	6.5±0.1	6.9±0.1*

²Отсутствие изменений в УФ-видимых спектрах растворов изученных комплексов свидетельствуют об их стабильности во времени (Приложении 3, рис. 31П–50П; для соединений **2.2**, **11.2**, **30.2–35.2** также приведено сравнение со спектрами свободных лигандов).

Продолжение таблицы 10.

[Cu(nfur)₂neoc] (6.2)	5	6.4±0.1	6.2±0.2
[Cu(tph) ₂ neoc] (7.2)	10	6.7±0.3	6.7±0.2*
[Cu ₂ (2fur) ₄ nphen ₂]·H ₂ O (12.2)	10	7.0±0.5	6.4±0.2
[Cu(phfur) ₂ nphen(H ₂ O)] (10.2)	12.5	6.6±0.1	6.2±0.2*
[Cu(3fur) ₂ 1,10-phen] (3.2)	12.5	6.6±0.1	6.5±0.1
[Cu ₂ (nfur) ₄ (2,2'-bpy) ₂]·H ₂ O (13.2)	20	7.0±0.1	6.9±0.1*
[Cu(2fur) ₂ (1,10-phen)H ₂ O] (8.2)	20	6.5±0.3	6.4±0.1*
[Cu(2fur) ₂ neoc(H ₂ O)]·Hfur (9.2)	25	6.7±0.3	6.6±0.1*
[Cu(ind) ₂ (2,2'-bpy)]·MeCN·MeOH (2.2)	25	6.5±0.3	6.3±0.2
[Cu(3fur) ₂ (2,2'-bpy)] (1.2)	50	6.7±0.3	6.5±0.1
[Cu ₂ (2fur) ₄ (1,7-phen) ₂] (16.2)	200	6.8±0.2	6.1±0.1
[Cu(3fur) ₂ (phpy) ₂ (H ₂ O)]·phpy (21.2)	200	6.6±0.1	6.5±0.1*
[Cu(nfur) ₂ (HIm) ₂] (19.2)	350	6.4±0.1	6.1±0.3
[Cu(nfur) ₂ (phpy) ₂ (H ₂ O)] (20.2)	500	7.0±0.8	6.2±0.1
[Cu(2fur) ₂ (HIm) ₂ (H ₂ O)] (17.2)	1000	6.4±0.1	0
[Cu(3fur) ₂ (HIm) ₂ (H ₂ O)] (18.2)	1000	6.4±0.1	0
[Cu ₄ pi ₆ Im ₂ (HIm) ₂] (22.2)	1000	6.2±0.1	0
2Hfur	1000	6.5±0.1	0
3Hfur	50	6.7±0.3	6.1±0.1
Hnfur	>1000	0	0
Hind	1000	0	0
Hphfur	2000	6.4±0.1	6.2±0.2
Htph	1000	6.4±0.1	6.1±0.1
1,10-phen	45	7.5±0.5	0
1,7-phen	200	6.5±0.4	6.1±0.1
neoc	100	6.5±0.1	0
nphen	25	6.2±0.2	0
2,2'-bpy	500	0	0
phpy	500	0	0
HIm	>2000	0	0

Продолжение **таблицы 10.**

$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	>1000	0	0
$[\text{Cu}_2(\text{piv})_4(\text{Hpiv})_2]$	>1000	0	0
$[\text{Cu}_2(2\text{fur})_4(\text{MeCN})_2]$ [150]	1000	6.5 ± 0.3	6.3 ± 0.3
$[\text{Cu}_2(1,10\text{-phen})_2\text{Cl}_4]$	20	6.4 ± 0.2	6.5 ± 0.1
$[\text{Cu}(2\text{fur})_1,10\text{-phen}]$ [25]	5	7.0 ± 0.5	$7.0 \pm 0.5^*$
$[\text{Cu}(2\text{fur})_2(2,2'\text{-bpy})\text{H}_2\text{O}]$ [151]	100	7.0 ± 0.5	7.0 ± 0.5
$[\text{Cu}(2\text{fur})_2(\text{phpy})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{phpy}$ [134]	250	7.0 ± 0.5	$7.0 \pm 0.5^*$
Рифампицин	5	7.2 ± 0.3	$7.0 \pm 0.1^*$

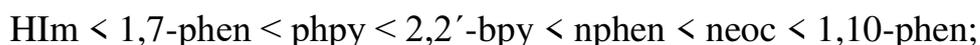
0 – зона ингибирования роста отсутствует.

*Зона ингибирования роста культуры не зарастает в течение указанного времени.

Исходя из данных, представленных в таблице 10, наибольшую активность в отношении непатогенного штамма проявляет биядерный комплекс **14.2** (МИК = 1 нмоль/диск), который превосходит в 5 раз препарат сравнения рифампицин, в 45 и >1000 – исходные лиганды 1,10-phen и Nnfur. При этом, **14.2** характеризуется бактерицидным действием – зона ингибирования не зарастает через 120 часов. Также высокую эффективность показывают соединения с хелатными олигопиридиновыми лигандами (1,10-phen, neos и pphen), **4.2**, **5.2**, **6.2**, **11.2**, **15.2** (МИК = 2–5 нмоль/диск). Наименьшую активность проявляют имидазольные координационные соединения меди(II) **17.2**, **18.2** и **22.2** (МИК = 1000 нмоль/диск), однако полученный комплекс $[\text{Cu}(\text{nfur})_2(\text{HIm})_2]$ (**19.2**), содержащий анион 5-нитро-2-фуранкарбоновой кислоты, оказывается почти в 3 раза эффективнее его аналогов **17.2** и **18.2**, что подтверждает влияние на биоактивность не только N-донорного лиганда, но и анионного фрагмента. Также наблюдается снижение антибактериального потенциала у аквакомплексов в сравнении с аналогичного состава безводными, например, МИК для $[\text{Cu}(2\text{fur})_2\text{neos}]$ (**4.2**) составляет 5 нмоль/диск, тогда как для $[\text{Cu}(2\text{fur})_2\text{neos}(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{Nfur}$ (**9.2**) – 25 нмоль/диск. Можно предположить, что координированная к комплексообразователю вода влияет на растворимость, биодоступность и токсичность полученного соединения. Таким образом, на основании полученных данных (таблица 10)

можно выделить следующие закономерности, влияющие на биоактивность координационных соединений меди(II) в отношении непатогенного штамма *M. smegmatis*:

- **влияние N-донора** – введение бидентатных лигандов приводит к увеличению биоактивности (хелатный эффект), монодентатных, наоборот, к снижению. Ряд возрастания активности координационных соединений меди(II) при добавлении N-донорных лигандов можно представить:



- **влияние аниона** – анионный фрагмент в меньшей степени влияет на проявление противомикробных свойств. Ряд усиления активности кислот выглядит следующим образом:



Например, при рассмотрении комплексов меди(II) с 1,10-фенантролином и анионами фуранкарбоновых кислот (2Hfur, 3Hfur, Hnfur), ряд по увеличению биоактивности выстраивается следующим образом: $[\text{Cu}_2(\text{nfur})_4(1,10\text{-phen})_2] \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ (**14.2**) (МИК = 2 нмоль/диск на мономерный фрагмент) > $[\text{Cu}(2\text{fur})_2(1,10\text{-phen})]$ [25] (МИК = 5 нмоль/диск) > $[\text{Cu}(3\text{fur})_2(1,10\text{-phen})]_2$ (**3.2**) (МИК = 12.5 нмоль/диск), когда биоактивность кислот диаметрально противоположна 3Hfur (МИК = 50 нмоль/диск) > 2Hfur (МИК = 1000 нмоль/диск) > Hnfur (МИК > 1000 нмоль/диск);

- **влияние ядерности** – биядерные комплексы оказываются активнее моноядерных, что может объясняться увеличением концентрации активной частицы $\{\text{CuL}\}^{2+}$.

Противотуберкулезная активность для ряда наиболее активных в отношении *M. smegmatis* m^c^2 155 комплексов **5.2**, **6.2**, **14.2** была изучена на патогенном штамме *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (таблица 11). Полученные данные показывают, что наиболее активным в отношении

Mycobacterium tuberculosis является биядерный комплекс $[\text{Cu}_2(\text{nfur})(1,10\text{-phen})_2] \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ (**14.2**) с МИК < 2.5 мкг/мл, несмотря на то, что он уступает по эффективности препарату сравнения рифампицину. Комплексы **14.2** и **5.2** считаются перспективными для дальнейших, более расширенных исследований, поскольку значения МИК < 4 мкг/мл.

Таблица 11 – Результаты *in vitro* исследований комплексов **5.2**, **6.2** и **14.2** в отношении патогенного штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

Соединение	(МИК, мкг/мл)
$[\text{Cu}_2(\text{nfur})_4(1,10\text{-phen})_2] \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ (14.2)	<2.5
$[\text{Cu}(\text{3fur})_2\text{neoc}]$ (5.2)	3.13
$[\text{Cu}(\text{nfur})_2\text{neoc}]$ (6.2)	6.25
Рифампицин	0.02–0.04

Противомикробная активность координационных соединений **3.2**, **14.2** и **17.2** исследовалась в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий группы ESKAPE (таблица 12).

Таблица 12 – Результаты *in vitro* исследований комплексов **3.2**, **14.2** и **17.2** в отношении Г(+) и Г(-) бактерий группы ESKAPE.

Бактериальные штаммы	МПК, мкг/мл			
	3.2	14.2	17.2	Левифлоксацин
<i>Staphylococcus aureus</i> 25923 ATCC	32	64	>64	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i> 10 КИ	>64	64	>64	0.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 533 КИ	32	32	>64	0.25
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> 602 КИ	32	32	>64	0.25
<i>Streptococcus agalactis</i> 52 КИ	>64	>64	>64	0.25
<i>Enterococcus faecium</i> 568 КИ	>64	>64	>64	1.0
<i>Escherichia coli</i> 25922 ATCC	32	64	>64	0.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 13883 ATCC	64	64	>64	0.5
<i>Salmonella choleraesuis</i> 14028 ATCC	>64	>64	>64	0.25

Полученные данные свидетельствуют о том, что фуранкарбоксилатные комплексы с 1,10-фенантролином $[\text{Cu}(\text{3fur})_2(1,10\text{-phen})]$ (**3.2**) и $[\text{Cu}_2(\text{nfur})_4(1,10\text{-phen})_2] \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ (**14.2**) демонстрируют умеренную активность в отношении штаммов *Staphylococcus* и *Escherichia coli* с МПК – 32–64 мкг/мл, что находится в промежуточном диапазоне концентраций (МПК 1–375 мкг/мл) среди фенантролиновых карбоксилатных комплексов меди(II) (Приложение 4, рис. 60П) [152–156]. Однако полученные соединения значительно уступают по активности препарату сравнения антибиотик левофлоксацину (МИК = 0.13–1 мкг/мл). Комплекс $[\text{Cu}(\text{2fur})_2(\text{HIm})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**17.2**) с монодентатным лигандом имидазолом не показывает антибактериальных свойств (МПК > 64 мкг/мл), также как и в отношении *M. smegmatis*, что еще раз подтверждает важность введения хелатного лиганда для проявления биоактивности координационного соединения.

Антипролиферативная активность комплексов **5.2–7.2, 11.2, 12.2, 14.2, 15.2** была изучена в отношении клеточного штамма рака яичников SKOV3, в качестве контроля полученные соединения также были исследованы в отношении фибробластов здорового донора HDF (таблица 13).

Таблица 13 – Результаты *in vitro* испытаний для комплексов **5.2–7.2, 11.2, 12.2, 14.2, 15.2** в отношении линии рака яичников SKOV3 и здоровых фибробластов донора HDF.

Соединение	IC ₅₀ , μM		SI
	SKOV3	HDF	
$[\text{Cu}(\text{nfur})_2\text{neoc}]$ (6.2)	0.34	0.46	1.35
$[\text{Cu}(\text{tph})_2\text{neoc}]$ (7.2)	0.55	0.5	0.9
$[\text{Cu}(\text{ind})(1,10\text{-phen})_2]_2[\text{ind}]_2 \cdot \text{Hnd} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (11.2)	0.65	1.25	1.9
$[\text{Cu}(1,10\text{-phen})(\text{Hpz})_2(\text{OOCFF}_3)_2]$ [157]	1.5	4	2.6
$[\text{Cu}(1,10\text{-phen})(\text{Hpz})_2\text{Cl}]\text{Cl}$ [157]	2.5	7	2.8
$[\text{Cu}(\text{3fur})_2\text{neoc}]$ (5.2)	2.6	10.4	4
$[\text{Cu}_2(\text{2fur})_4\text{nphen}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12.2)	2.9	6.5	2.3
$[\text{Cu}_2(\text{nfur})_4\text{nphen}_2] \cdot 0.5\text{MeOH}$ (15.2)	3	6	2
$[\text{Cu}_2(\text{nfur})_4(1,10\text{-phen})_2] \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ (14.2)	9	41	4.5
$[\text{Cu}_2(\text{2fur})_4(\text{py}_2)]$ [25, 158]	>100	>100	1

Продолжение таблицы 13

[Cu(2fur) ₄ (py ₂)H ₂ O] [25, 158]	>100	>100	1
[Cu(2fur) ₂ (3NH ₂ -py) ₂] [131, 158]	>100	>100	1
[Cu ₂ (2fur) ₄ (MeCN) ₂] [150]	>100	0.55	<0.55
НАн	>100	–	–
1,10-phen	>50	–	–
Цисплатин	6.5	22	3.4

Согласно представленным в таблице 13 данным практически все полученные соединения, кроме **14.2**, оказываются цитотоксичными и высоко активными в отношении клеточного штамма рака яичников SKOV3 с IC₅₀ = 0.34–0.55 μM, превосходя препарат сравнения цисплатин в 2–19 раз. Наиболее активными являются мооядерные комплексы с неокупроином **6.2** и **7.2** с полуингибирующей концентрацией, находящейся в субмикромольном диапазоне – 0.34–0.55 μM, однако невысокий индекс селективности (SI = 0.9–2.3) ограничивает их дальнейшие исследования. К наиболее перспективным с индексом селективности равным четырем можно отнести комплекс [Cu(3fur)₂неос] (**5.2**) с IC₅₀ = 2.6 μM, что в 2 раза превышает препарат сравнения цисплатин. При соотнесении результатов противоопухолевой активности полученных фуранкарбоксилатных комплексов меди(II) с пиридиновыми лигандами можно отметить заметное увеличение эффективности при переходе от монодентатных (IC₅₀ > 100 μM) к бидентатным (IC₅₀ = 0.34–9 μM) лигандам, что объясняется важностью хелатного эффекта, как и в случае с антибактериальной активностью.

Полученные данные позволили сформулировать следующие закономерности:

- 1) комплексы с олигопиридиновыми хелатными лигандами оказываются активнее, чем с монодентатными (пиридин, аминопиридин). Ряд усиления активности комплексов при введении N-донора имеет вид:
1,10-phen < nphen < неос.

- 2) моноядерные комплексы оказываются более активными, чем биядерные, но и более токсичными в отношении здоровых клеток.
- 3) анион в большей степени определяет токсичность соединения; получен следующий ряд усиления активности среди кислот:



Расширенные исследования на других клеточных линиях: колоректальная карцинома человека HCT116, аденокарцинома легкого A549 и аденокарцинома молочной железы человека SKBR3 были проведены для двух комплексов **6.2** (наиболее активный, $IC_{50} = 0.34 \mu\text{M}$) и **5.2** (наиболее перспективный, $SI = 4$) (таблица 14). Оба соединения оказались высоко активными в отношении исследованных раковых линий с наномолярными концентрациями 30–190 nM, которые в 26–257 раз превышают препарат сравнения цисплатин. Наиболее чувствительной к действию комплексов оказалась линия HCT116, индекс селективности для перспективного комплекса **5.2** составил 16, что почти в 3 раза лучше, чем у препарата сравнения.

Таблица 14 – Результаты *in vitro* испытаний для комплексов **5.2** и **6.2** в отношении раковых линий HCT116, A549, SKBR3 и здоровых фибробластов человека HDF.

Соединение	$IC_{50}, \mu\text{M}$				SI		
	HCT116	A549	SKBR3	HDF	HCT116	A549	SKBR3
[Cu(3fur) ₂ неос] (5.2)	0.053	0.14	0.14	0.85	16	6.1	6.1
[Cu(nfur) ₂ неос] (6.2)	0.03	0.19	0.19	0.09	3	0.5	0.5
Цисплатин	7.7	5	7.9	22	3	5	3

Таким образом, данное исследование еще раз подтверждает влияние анионного фрагмента на токсичность, и как следствие на селективность координационного соединения.

Дальнейшие исследования in vitro и in vivo соединения лидера [Cu(3fur)₂неос] (**5.2**) показали апоптотический путь гибели опухолевых клеток. Терапевтический индекс (ТИ), рассчитанный как отношение $LD_{50} = 9.4 \text{ мг/кг}$ к

$ED_{50} = 2.5$ мг/кг составляет 3.8, что близко к желаемому для противоопухолевых цитостатиков ($TI = 5.0$). При концентрации 4 мг/кг все мыши в группе были живы и через 30 суток после введения **5.2** побочных эффектов не наблюдалось (Приложение 4, рис. 61П, таблица 2П).

Комплексы кобальта(II)

Несмотря на различные модификации анионного и N-донорного фрагментов, полученные активные комплексы меди(II) характеризуются достаточно высокой токсичностью в отношении здоровых фибробластов (кроме соединения лидера $[Cu(3fur)_2neoc]$ (**5.2**) с $SI = 16$ на линии НСТ116). Поэтому следующим этапом синтетической модификации структуры с целью снижения токсичности была проведена замена комплексообразователя на кобальт(II). N-донорными лигандами были выбраны неокупроин и 1,10-фенантролин, как наиболее активные, исходя из полученных ранее закономерностей. Методом медленной диффузии из ацетата кобальта(II) в смеси растворителей ацетонитрил–метанол была получена серия мооядерных комплексов с неокупроином **24.2–27.2** с выходами 83–94% и общей формулой $[Co(An)_2neoc]$ (рис. 43б–д). В случае соединения **23.2** (рис. 43а) реакцию проводили из пивалата кобальта(II).

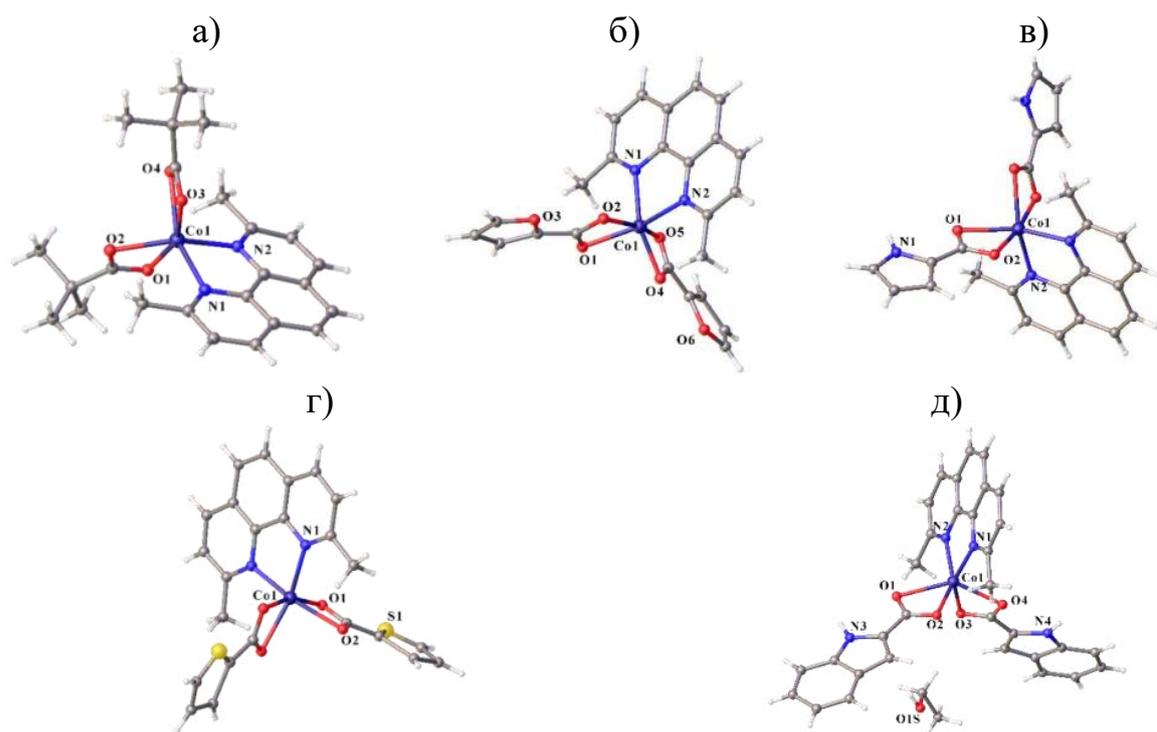


Рисунок 43 – Молекулярные структуры комплексов **23.2–27.2** (а–д).

В соединениях **23.2–27.2** комплексообразователь находится в искаженном октаэдрическом или тригонально-призматическом (для **27.2**) окружении, состоящем из четырех атомов кислорода от двух хелатно связанных карбоксилат-анионов (piv^- (**23.2**), 2fur^- (**24.2**), pirr^- (**25.2**), tph^- (**26.2**), ind^- (**27.2**)) и двух атомов азота от бидентатно координированного неocupроина (рис. 43, основные длины связи представлены в таблице 15).

Таблица 15 – Основные длины связей в комплексах **23.2–27.2**, Å.

	23.2	24.2	25.2	26.2	27.2
Co–O	2.1130(13)– 2.1804(15)	2.041(4)– 2.4546(19)	2.0938(15), 2.2414(16)	2.0810(12), 2.2271(13)	2.0495(17)– 2.3606(17)
Co–N	2.1143(14), 2.1493(14)	2.0988(13), 2.1178(14)	2.1049(18)	2.1133(14)	2.1090(18), 2.1343(18)

В **24.2** и **27.2** наблюдается заметное удлинение связи со вторым кислородом карбоксилатной группы (Co–O₅ 2.4546(19) Å для **24.2** и Co–O₂ 2.3606(17) Å для **27.2**), что приводит к более сильному отклонению от идеального октаэдра (для **24.2** $S(\text{O}_h) = 7.302$) и даже изменению геометрии на тригональную призму (для **27.2** $S(\text{D}_{3h}) = 5.625$; $S(\text{O}_h) = 8.710$). Дополнительно молекулы стабилизированы за счет стэкинг-взаимодействий между неocupроиновыми кольцами (рис. 44а (для **27.2**)) и в случае комплекса **27.2** цепочек межмолекулярных водородных связей, образованных между NH-группой индольного кольца и кислородом карбоксилат-аниона (рис. 44б, таблица 1П).

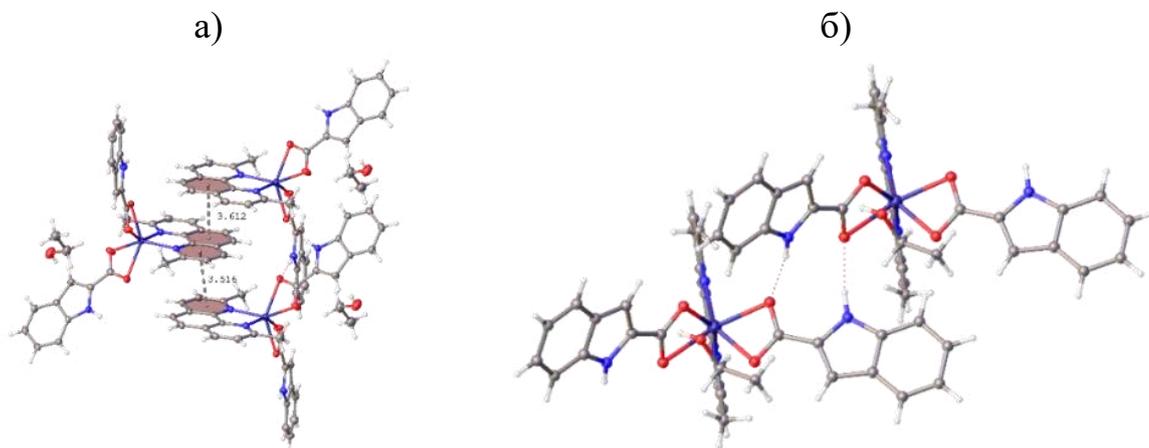


Рисунок 43 – Фрагмент кристаллической упаковки **27.2**, иллюстрирующий стэкинг-взаимодействия (а) и водородные связи по типу $\text{NH}\cdots\text{OOC}$ (б).

Изменение соотношения реагентов с 1:2:1 на 3:6:2 и проведение реакции «one pot» позволило получить два трехъяденых фуранкарбоксилатных комплекса $[\text{Co}_3(2\text{fur})_6(\text{neoc})_2]$ (**28.2**, $\eta=72\%$) и $[\text{Co}_3(3\text{fur})_6(1,10\text{-phen})_2]$ (**29.2**, $\eta=76\%$), которые схожи по строению и содержат металлоостов с линейно расположенными ионами кобальта (рис. 45а,б).

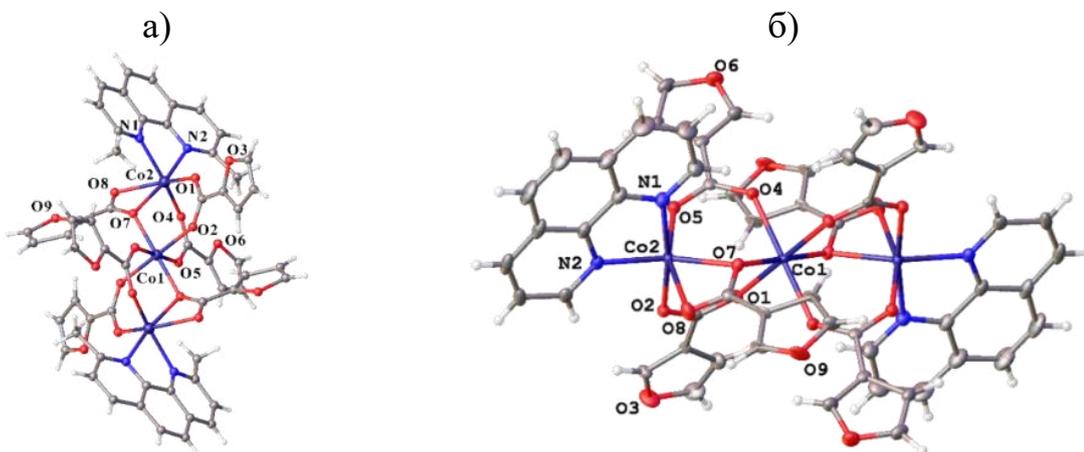


Рисунок 45 – Молекулярные структуры комплексов **28.2** (а) и **29.2** (б).

Окружение центрального катиона Co1 образуется за счет четырех мостиковых и двух хелатно-мостиковых фуруат-анионов ($2\text{fur}^- \text{Co1-O}$ 2.059(9)–2.159(8) Å (**28.2**), $3\text{fur}^- \text{Co1-O}$ 2.0636(15)–2.1087(16) Å (**29.2**)), формируя октаэдр с незначительным искажением ($S(\text{O}_h) = 0.158$ (**28.2**), 0.121 (**29.2**)). В то время как геометрия полиэдра терминальных ионов кобальта Co2 , образованная двумя мостиковыми анионами fur^- и одним мостиково-хелатным, а также молекулой олигопиридина (неос, Co-N 2.182(10), 2.188(11) Å (**28.2**); 1,10-phen, Co-N 2.0987(19), 2.140(2) Å (**29.2**)), довольно сильно искажена от идеального октаэдра ($S(\text{O}_h) = 3.911$ (**28.2**), 3.723 (**29.2**)). Это можно объяснить влиянием хелатного атома кислорода карбоксильной группы, который выходит из плоскости основания октаэдра, в результате чего атомы, расположенные в аксиальном направлении, также меняют свое положение с понижением симметрии, причем расстояние Co2-O8 (2.341(8) Å для **28.2** и 2.3919(18) Å для **29.2**) значительно удлиненно по сравнению с остальными связями Co-O (2.042(9)–2.162(7) Å (**28.2**), 2.0252(16)–2.0987(17) Å (**29.2**)). Сравнивая расстояние $\text{Co}\dots\text{Co}$ между линейно расположенными атомами, можно отметить его уменьшение более чем на 0.2 Å при переходе от неocupроинового

лиганда в **28.2** (3.595 Å) к фенантролиновому в **29.2** (3.366 Å). Кристаллическая упаковка комплексов дополнительно стабилизируется π - π взаимодействиями между олигопиридиновыми и фурановыми кольцами соседних молекул (рис. 46а,б).

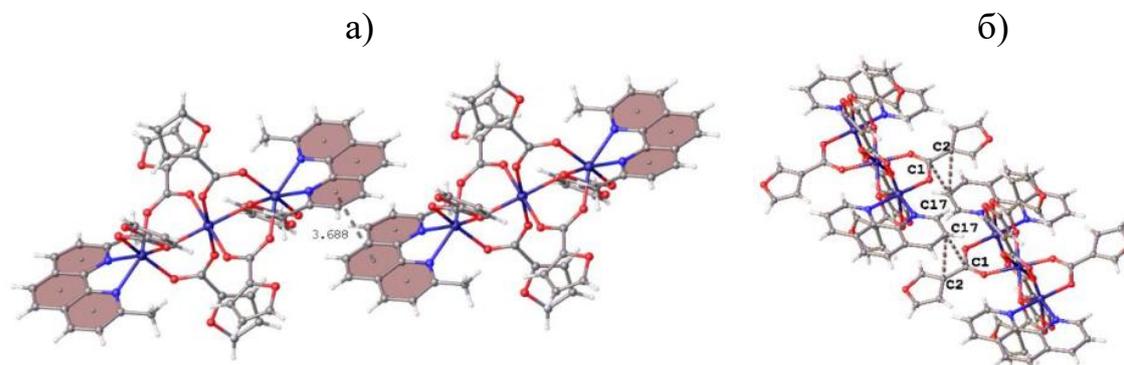


Рисунок 46 – Фрагмент кристаллической упаковки в **28.2** (а) и **29.2** (б), иллюстрирующий π - π взаимодействия между молекулами (кратчайшие расстояния показаны пунктирными линиями).

Антипролиферативная активность карбоксилатных комплексов кобальта(II) **24.2**, **26.2**, **28.2**, **29.2** была исследована в отношении клеточного штамма рака яичников SKOV3. Результаты представлены в таблице 16 в сравнении с ранее рассмотренными соединениями меди(II).

Таблица 16 – Результаты *in vitro* испытаний для комплексов **24.2**, **26.2**, **28.2**, **29.2** в отношении линии рака яичников SKOV3 и здоровых фибробластов человека HDF в сравнении с комплексами меди(II) **5.2–7.2**.

Соединение	IC ₅₀ , μ M		SI
	SKOV3	HDF	
[Cu(nfur) ₂ neoc] (6.2)	0.34	0.46	1.35
[Cu(tph) ₂ neoc] (7.2)	0.55	0.5	0.9
[Co ₃ (2fur) ₆ neoc ₂] (28.2)	50	>100	>2
[Co ₃ (3fur) ₆ (1,10-phen) ₂] (29.2)	38	>100	>2.6
[Cu(3fur) ₂ neoc] (5.2)	2.6	10.4	4
[Cu ₂ (nfur) ₄ (1,10-phen) ₂]·0.25H ₂ O (14.2)	9	41	4.5
[Co(2fur) ₂ neoc] (24.2)	0.25	>100	>400
[Co(tph) ₂ neoc] (26.2)	0.33	>150	>450
Цисплатин	6.5	22	3.4

Исходя из представленных данных, можно отметить, что полученные комплексы кобальта(II) с олигопиридинами оказываются нетоксичными в отношении здоровых фибробластов человека HDF ($IC_{50} > 100 \mu M$). Моноядерные комплексы по аналогии с ранее рассмотренными медными оказываются высокоактивными ($IC_{50} = 0.25, 0.33 \mu M$), в 20 раз выше, чем у препарата сравнения цисплатина и гораздо выше, чем трехъядерные аналогичного лигандного состава. Например, для **[Co(2fur)₂neoc] (24.2)** IC_{50} составила $0.25 \mu M$, что в 200 раз выше трехъядерного комплекса **[Co₃(2fur)₆neoc₂] (28.2)** с $IC_{50} = 50 \mu M$. Таким образом, моноядерные комплексы **[Co(2fur)₂neoc] (24.2)** и **[Co(tph)₂neoc] (26.2)** являются лидерами с высокими значениями IC_{50} , которые находятся в субмикромольном диапазоне концентраций, и кроме того, они малотоксичны для здоровых клеток – их индекс селективности на два порядка выше препарата сравнения цисплатина и составляет >400 . Поэтому дальнейшие расширенные исследования на других линиях рака (колоректальная карцинома человека HCT116, аденокарцинома легкого A549 и аденокарцинома молочной железы человека SKBR3) были проведены для всей полученной серии моноядерных комплексов кобальта(II) **23.2–27.2** с целью выявления закономерностей влияния анионного фрагмента на биоактивность и токсичность координационных соединений. Результаты испытаний представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Результаты *in vitro* испытаний для комплексов **23.2–27.2** в отношении раковых линий HCT116, A549, SKBR3 и здоровых фибробластов человека HDF.

Соединение	$IC_{50}, \mu M$				SI		
	HCT116	A549	SKBR3	HDF	HCT116	A549	SKBR3
[Co(2fur)₂neoc] (24.2)	0.02	1.4	1.01	37.66	1883	27	37.1
[Co(tph)₂neoc] (26.2)	0.12	0.62	6.07	176.8	1473.3	285.2	29.1
[Co(ind)₂neoc] (27.2)	0.15	2.09	6.26	3.33	22.2	1.6	0.5
[Co(pirr)₂neoc] (25.2)	0.15	1.72	52.98	3.42	22.8	1.9	0.06
[Co(piv)₂neoc] (23.2)	0.09	0.26	4.75	1.04	11.6	4	0.2
Цисплатин	7.68	4.99	7.87	22.91	3	5	3

Соединениями-лидерами являются **24.2** и **26.2** с субмикромольным диапазоном концентраций ($IC_{50} = 0.02-6.07 \mu M$) и индексами селективности 27–1883. Также исходя из полученных результатов, было показано, что анионный фрагмент в большей степени отвечает за токсичность координационного соединения, однако влияет и на биоактивность. Выявленные закономерности имеет следующий вид:



Заключение к первому подходу «Оптимизация известной молекулы». Получена серия различных по лигандному составу и строению карбоксилатных комплексов меди(II) и кобальта(II). В отношении противомикробной активности лидером был выявлен комплекс $[Cu_2(nfur)_4(1,10-phen)_2] \cdot 0.25H_2O$ (**14.2**), продемонстрировавший высокие значения МИК в отношении непатогенного микобактериального штамма *M. smegmatis* и патогенного *M. tuberculosis*.

Среди комплексов меди(II) по антипролиферативной активности лидером является $[Cu(3fur)_2neoc]$ (**5.2**), а среди комплексов кобальта(II) – $[Co(2fur)_2neoc]$ (**24.2**) и $[Co(tph)_2neoc]$ (**26.2**), которые характеризуются значениями IC_{50} в нано- и микромолярном диапазоне концентраций, а также хорошей селективностью, которая особенно выражена для соединений кобальта(II).

В таблице 18 представлено сравнение по активности полученных соединений лидеров с Casioreinas на схожих линиях рака толстой кишки и молочной железы, и можно отметить, что значения IC_{50} полученных комплексов меди(II) и кобальта(II) с неocupроином на порядок выше.

Таблица 18 – Сравнение антипролиферативной активности полученных соединений-лидеров с Casiopeinas.

Соединение	IC ₅₀ , μM			
	MCF7	SKBR3	HCT116	HCT15
[Cu(3fur) ₂ neoc] (5.2)		0.14		
[Cu(nfur) ₂ neoc] (6.2)		0.19	0.03	
[Co(2fur) ₂ neoc] (24.2)		1.01	0.02	
[Co(tph) ₂ neoc] (27.2)		6.07	0.12	
[Cu(neoc)(acac)H ₂ O]NO ₃ [102]	4.9			2.1
[Cu(neoc)(gly)H ₂ O]NO ₃ [102]	4.6			2
Цисплатин	25	7.8	7.7	22

3.2. Координация органической молекулы к металлу: комплексы меди(II) с производными имидазо[1,2-b][1,2,4,5]тетразинов

Второй подход направлен на использование в качестве лигандов существующие лекарственные препараты или органические молекулы с уже доказанными биологическими свойствами. Имидазо[1,2-b][1,2,4,5]тетразины (рис. 28) – перспективный класс противомикробных соединений, которые обладают высокой активностью как в отношении непатогенного штамма *M. smegmatis*, так и патогенного *M. tuberculosis* с МИК для соединения-лидера 1 мкг/мл. Механизм действия связан с воздействием на пути поглощения железа микобактериями [120, 135, 136]. Комплексы меди(II) также способны воздействовать на микобактерии, вызывая дефицит железа. В недавней работе [159] для фуранкарбоксилатного комплекса [Cu(2fur)₂(1,10-phen)], полученного в нашей лаборатории, был проведен анализ транскриптомных профилей штамма *M. smegmatis* mc² 155, который выявил 185 генов с изменениями по уровню экспрессии транскрипции, 118 из которых были проанализированы, и 42 из них связаны с компенсацией дефицита железа в клетке. Таким образом, получение новых координационных соединений меди(II) с имидазо[1,2-b][1,2,4,5]тетразидами является целесообразным, поскольку они потенциально могут обладать высокими противотуберкулезными свойствами и мультитаргетным эффектом, что

особенно важно в связи с проблемой быстрой выработки микобактериями различных видов резистентности [160, 161].

В реакции хлорида меди(II) с имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразинами образуются молекулярный комплекс $[\text{CuCl}_2(\text{L}_1)]$ (**30.2**, $\eta=87\%$) и ионный $[\text{CuCl}(\text{L}_2)_2]_2[\text{CuCl}_4]$ (**31.2**, $\eta=76\%$) (рис. 47а,б), причем в случае изопропильного производного (L_1) к комплексообразователю координируется один лиганд, тогда как при более стерически затрудненном бензильном (L_2) заместителе, медь связывает два тетразина, независимо от соотношения 1:1 или 1:2.

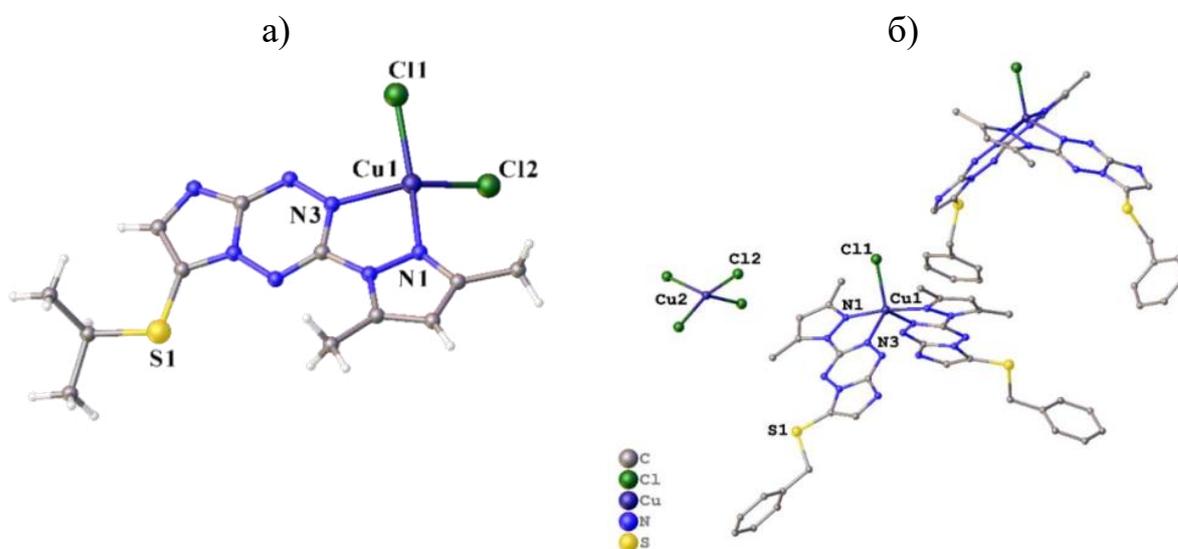


Рисунок 47 – Структуры комплексов **30.2** (а) и **31.2** (б).

В комплексе $[\text{CuCl}_2(\text{L}_1)]$ (**30.2**) катион меди(II) находится в сильно искаженном плоско-квадратном окружении ($S(D_{4h}) = 6.969$), состоящем из двух атомов азота от L_1 ($\text{Cu}-\text{N}$ 2.006(7), 2.017(8) Å) и двух атомов хлора ($\text{Cu}-\text{Cl}$ 2.213(6), 2.225(6) Å) (рис. 47а). Комплексообразователь в катионном фрагменте комплекса $[\text{CuCl}(\text{L}_2)_2]_2[\text{CuCl}_4]$ (**31.2**) окружен четырьмя атомами азота от двух L_2 и одним атомом хлора, реализуя координационное число пять с геометрией искаженной тригональной бипирамиды ($\tau_5\text{Cu} = 0.86$, $\text{Cu}-\text{Cl}$ 2.3020(17) Å, $\text{Cu}-\text{N}$ (1.966(3), 2.073(3)) Å) (рис. 47б).

Антимикобактериальная активность соединений **30.2** и **31.2** в отношении *M. smegmatis* (таблица 19) показала увеличение активности при комплексообразовании для **30.2** по сравнению с исходным лигандом, причем

его эффективность превосходит (МИК = 2 нмоль/диск) препарат сравнения рифампицин (МИК = 5 нмоль/диск). Активность комплекса **31.2** оказалась сопоставима с активностью лиганда (МИК = 5 нмоль/диск). Образовавшаяся вокруг диска, пропитанного исследуемыми соединениями, зона ингибирования роста микобактерий не зарастает в течение 120 часов, что свидетельствует об их бактерицидном действии. На следующем этапе соединения были тестированы на патогенном штамме *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Определенные значения МИК составили 2.65 и 0.78 мкг/мл для **30.2** и **31.2** соответственно. В случае комплекса **31.2** активность превосходит исходный имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразин (МИК L₂ = 1 мкг/мл), что указывает на перспективность данного соединения для дальнейших исследований.

Таблица 19 – Результаты *in vitro* антимикобактериальной активности комплексов меди(II) **30.2** и **31.2** в отношении *M. smegmatis*.

Соединение	МИК, нмоль/диск	Зона ингибирования роста <i>M. smegmatis</i> , мм	
		через 24 ч	через 120 ч
[CuCl ₂ (L ₁)] (30.2)	2	6.5±0	6.4±0.1*
[CuCl(L ₂) ₂] ₂ [CuCl ₄] (31.2)	5	6.5±0.1	6.4±0.2*
L ₁	10	6.4±0.2	6.2±0.1
L ₂	5	6.6±0.3	6.3±0.1
CuCl ₂ ·2H ₂ O	>1000	0	0
Рифампицин	5	7.2±0.3	7.1±0.2*

*Зона ингибирования роста культуры не зарастает в течение указанного времени.

Поскольку из литературы показано, что имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразины способны проявлять не только противомикробные свойства, но и противоопухолевые [137], полученные соединения **30.2** и **31.2** были исследованы *in vitro* в отношении ряда опухолевых клеточных линий. Значение IC₅₀ для [CuCl₂(L₁)] (**30.2**) в отношении линии рака яичников SKOV3 составило 18 μM, что уступает по активности как препарату сравнения цисплатину (IC₅₀ = 6.5 μM), так и комплексу-лидеру [Cu(3fur)₂неос] (**5.2**) с IC₅₀ = 2.6 μM.

По данным исследований *in vivo* был рассчитан терапевтический индекс для **30.2**, который составил 2.15 (отношение ЛД₅₀ = 18.5 мг/кг к ЕД₅₀ = 8.75 мг/кг), что ниже, чем у лидера **5.2** (ТИ = 3.8) и перспективных цитостатиков (ТИ = 5.0).

Значения IC₅₀ для на линиях рака толстой кишки HCT116, легкого A549 и молочной железы SKBR3 для **31.2** представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Результаты *in vitro* испытаний для комплексов **31.2** и **5.2** в качестве сравнения в отношении раковых линий HCT116, A549, SKBR3 и здоровых фибробластов человека HDF.

Соединение	IC ₅₀ , μM				SI		
	HCT116	A549	SKBR3	HDF	HCT116	A549	SKBR3
[CuCl(L ₂) ₂] ₂ [CuCl ₄] (31.2)	0.03	0.65	2.56	1.66	55	3	<1
[Cu(3fur) ₂ neoc] (5.2)	0.053	0.14	0.14	0.85	16	6.1	6.1
Цисплатин	7.7	5	7.9	22	3	5	3

Как видно из представленных в таблице 20 данных, для **31.2** наблюдается значительное повышение селективности – SI для линии HCT116 достигает 55, что является максимальным среди изученных в данной работе комплексов меди(II). Значения IC₅₀ для **31.2** находятся в нано- и микромолярном диапазоне концентраций, превосходя цисплатин в 3–257 раз.

Таким образом, при использовании подхода «Координации биоактивной органической молекулы к металлу» было показано увеличение активности при комплексообразовании в сравнении с исходными лигандами, а также выявлен лидер [CuCl(L₂)₂]₂[CuCl₄] (**31.2**) с высокими значениями МИК, IC₅₀ и индексом селективности среди изученных координационных соединений меди(II).

3.3. Химическое конструирование гетерометаллических {Cu^{II}-M}, M = Ln, Ag, Li и {Co^{II}-Li} комплексов с олигопиридинами

Третий подход направлен на получение комплексов, в которых в одной структуре объединены несколько функциональных блоков, наделяющих

конечную молекулу дополнительными свойствами (биологическими, оптическими, магнитными, каталитическими). Синтез гетерометаллических комплексов – это один из путей такой комбинации для получения мультитаргетных соединений. Включение двух или более различных металлов в один и тот же комплекс потенциально может быть нацелено на несколько биологических механизмов, что определяет различные пути взаимодействия с биомолекулами в клетке. Кроме проявления некоторого синергического эффекта между компонентами, наличие второго металла может улучшить физико-химические свойства, например, растворимость или биодоступность, снизить токсичность, а также расширить спектр свойств полученного соединения [74].

3.3.1. Синтетические модификации $\{Cu^{II}-Ln^{III}\}$ ($Ln = Eu, Gd, Tb, Sm$) с лимонной кислотой и 1,10-фенантролином

Создание гетерометаллических $d-f$ комплексов с биологически активным d -блоком, с которым связан люминесцентный фрагмент лантаноида, потенциально обладающий способностью детектировать местоположение соединения в клетке, один из подходов для получения мультимодальных молекул. Координационные соединения лантаноидов благодаря своим магнитным и люминесцентным свойствам используются для диагностики и терапии различных заболеваний в качестве светоизлучающих материалов для биосенсоров и молекулярной визуализации. Гадолиний(III) остается доминирующим металлом для разработки контрастных веществ для МРТ (гадовист, проханс), соединения самария применяют для снижения болевого синдрома у больных раком кости (^{153}Sm оксабифор), комплексы европия и тербия широко исследуются в качестве биовизуализационных агентов [137, 138]. Кроме того, комплексы лантаноидов способны проявлять антибактериальные и антипролиферативные свойства [162–165], поэтому их комбинация с биологически активной медью в одной молекуле может позволить повысить эффективность, а также расширить характеристики

получаемых комплексных соединений. Так называемая тераностика – сочетание в одной молекуле терапевтических и диагностических свойств.

Существует несколько подходов к сборке гетерометаллических комплексов, один из которых – синтез на основе блочного фрагмента. Так, в реакции ацетата меди(II) с лимонной кислотой и 1,10-фенантролином в соотношении 1:1:1 в воде был получен centrosymmetric биядерный комплекс $[\text{Cu}_2(\text{Hcitrate})_2(1,10\text{-phen})_2]$ (**32.2**) (Схема 3, рис. 48а).

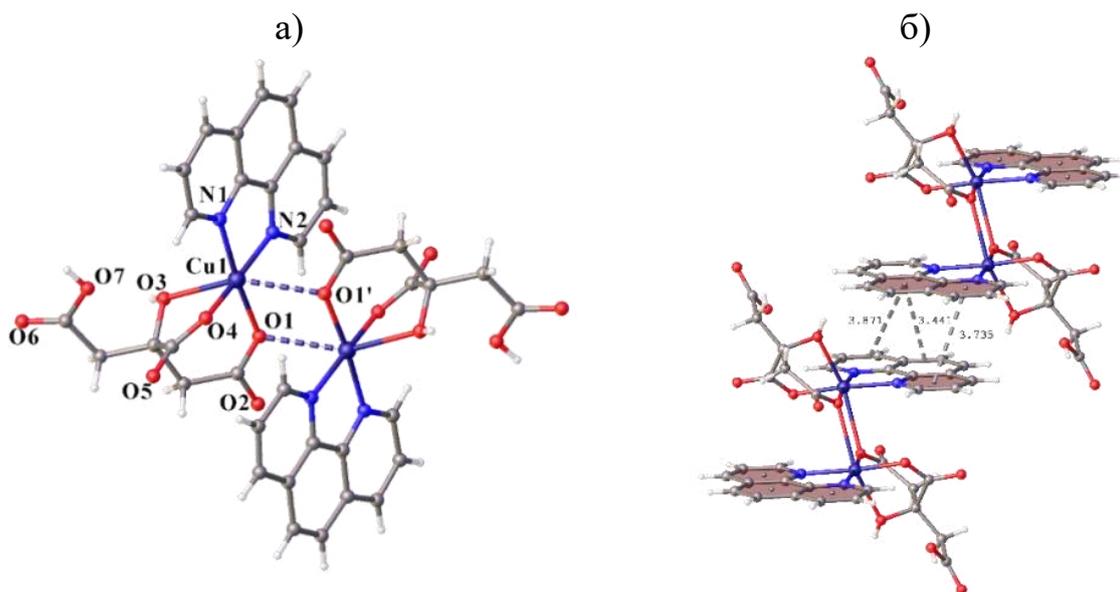


Рисунок 48 – (а) Молекулярная структура комплекса **32.2**; (б) фрагмент кристаллической упаковки **32.2**, иллюстрирующий образование стэкинг-взаимодействий между 1,10-phen (выделено цветом).

Комплексообразователь находится в искаженном квадратно-бипирамидальном окружении $\{\text{CuN}_2\text{O}_4\}$, состоящем из двух атомов азота от молекулы хелатно-связанного 1,10-фенантролина (Cu-N 1.998(3), 2.011(3) Å) и четырех атомов кислорода от двух цитрат-анионов, один из которых тридентатно связан с катионом меди через два карбоксилатных (Cu-O1 1.989(3) Å, Cu-O4 1.945(3) Å) и один гидроксильный атомы кислорода (Cu-O3 2.281(3) Å), второй цитрат-анион участвует в более слабом взаимодействии через мостиковый карбоксильный атом кислорода (Cu-O1' 2.589(3) Å) (рис. 47а). Дополнительно молекула **32.2** стабилизируется π - π стэкинг-взаимодействиями между фенантролиновыми фрагментами (рис. 47б), а также межмолекулярными $\text{O-H}\cdots\text{O}$ водородными связями между терминальной

карбоксовой группой, атомом кислорода карбоксилат-аниона и ОН-группой, образующими водородно-связанный каркас (рис. 49, таблица 1П).

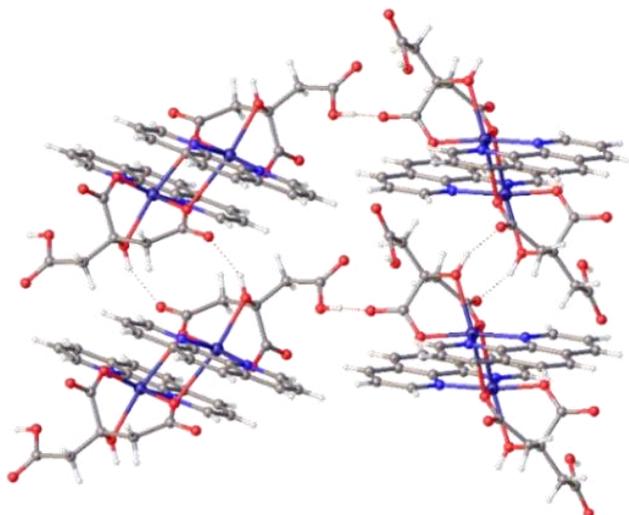


Рисунок 49 – Цепочка водородных связей в комплексе **32.2**. Пунктирными линиями показаны водородные связи O–H···O.

Интересной особенностью соединения **32.2** является наличие двух свободных терминальных карбоксовых групп, что делает его удобным *d*-блоком для получения гетерометаллических соединений (Схема 3).

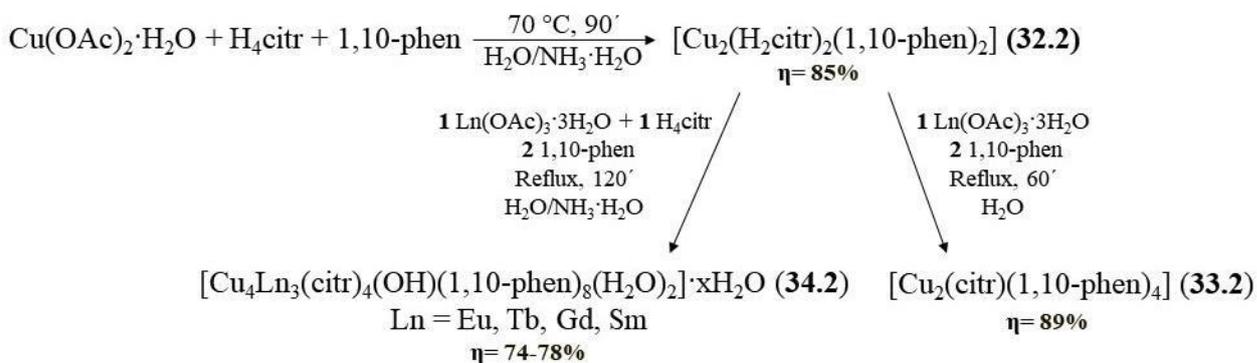


Схема 3 – Синтетические пути получения комплексов **32.2–34.2**.

Однако добавление к водному раствору **32.2** ацетата европия(III) и 1,10-фенантролина привело к образованию биядерного цитратного комплекса меди(II) другого строения [Cu₂(citr)(1,10-phen)₄]·xH₂O (**33.2**) (Схема 3), в котором два неэквивалентных катиона меди находятся в квадратно-пирамидальном окружении ($\tau_5\text{Cu}1 = 0.19$, $\tau_5\text{Cu}2 = 0.33$), состоящем из четырех атомов азота от двух бидентатно связанных молекул 1,10-фенантролина (Cu–N 1.998(2)–2.196(2) Å) и карбоксового атома кислорода цитрат-аниона (Cu–

O 1.9857(16), 2.0270(17) Å) (рис. 50а). Компенсация положительного заряда происходит за счет депротонированных карбоксильной и гидроксильной групп цитрат-аниона. Дополнительно молекула стабилизируется невалентными взаимодействиями – водородными связями и π - π стэкингом (рис. 50б, таблица 1П).

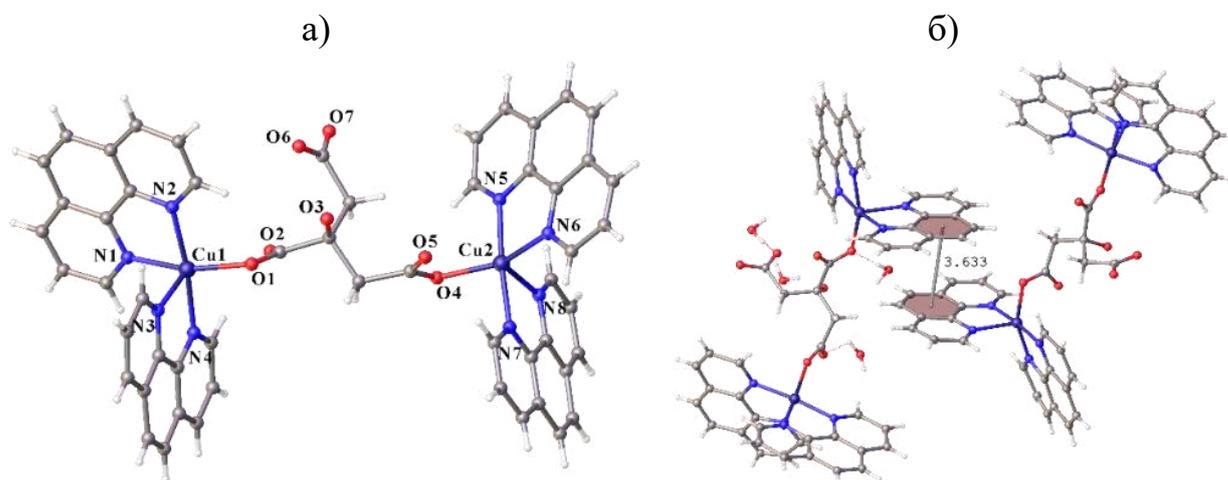


Рисунок 50 – (а) Молекулярная структура комплекса **33.2**; (б) фрагмент кристаллической упаковки **33.2**, иллюстрирующий образование водородных связей и стэкинг взаимодействий. Пунктирными линиями показаны водородные связи O–H...O. Часть сольватных молекул воды опущены для ясности.

Изменение методики синтеза – добавление к приготовленному «*in situ*» (из ацетата европия(III) и лимонной кислоты в соотношении 1:1) в воде цитрату европия(III) водного раствора комплекса **32.2** и 1,10-фенантролина (Схема 3) приводит к образованию голубой суспензии, растворение которой несколькими мл 20% водного раствора аммиака дает голубой раствор, из которого через несколько дней выпадают голубые кристаллы призматической формы гептаядерного комплекса $[\text{Cu}_4\text{Eu}_3(\text{citr})_4(\text{OH})(1,10\text{-phen})_8(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (**34.2Eu**) (рис. 51а). По аналогии были получены изоструктурные комплексы с тербием (**34.2Tb**), гадолинием (**34.2Gd**) и самарием (**34.2Sm**), что подтверждают данные ИК-спектроскопии и рентгенофазового анализа (рис. 23П, 59П).

По данным РСА комплекс **34.2Eu** является гептаядерным $\{\text{Cu}_4\text{Eu}_3\}$ и состоит из трех катионов лантаноидов, расположенных в вершинах равнобедренного треугольника (Eu...Eu 3.6904(13), 3.6912(12), 3.8575(17) Å) и связанных четырьмя цитрат-анионами, и четырех катионов Cu^{2+} в квадратно-

пирамидальном окружении ($\tau_5\text{Cu1} = 0.29$, $\tau_5\text{Cu2} = 0.40$, $\tau_5\text{Cu3} = 0.31$, $\tau_5\text{Cu4} = 0.37$), состоящем из четырех атомов азота от двух хелатно координированных молекул 1,10-фенантролина и атома кислорода карбоксилатной группы cit^{4-} $\{\text{CuN}_4\text{O}\}$ (рис. 49а, таблица 21).

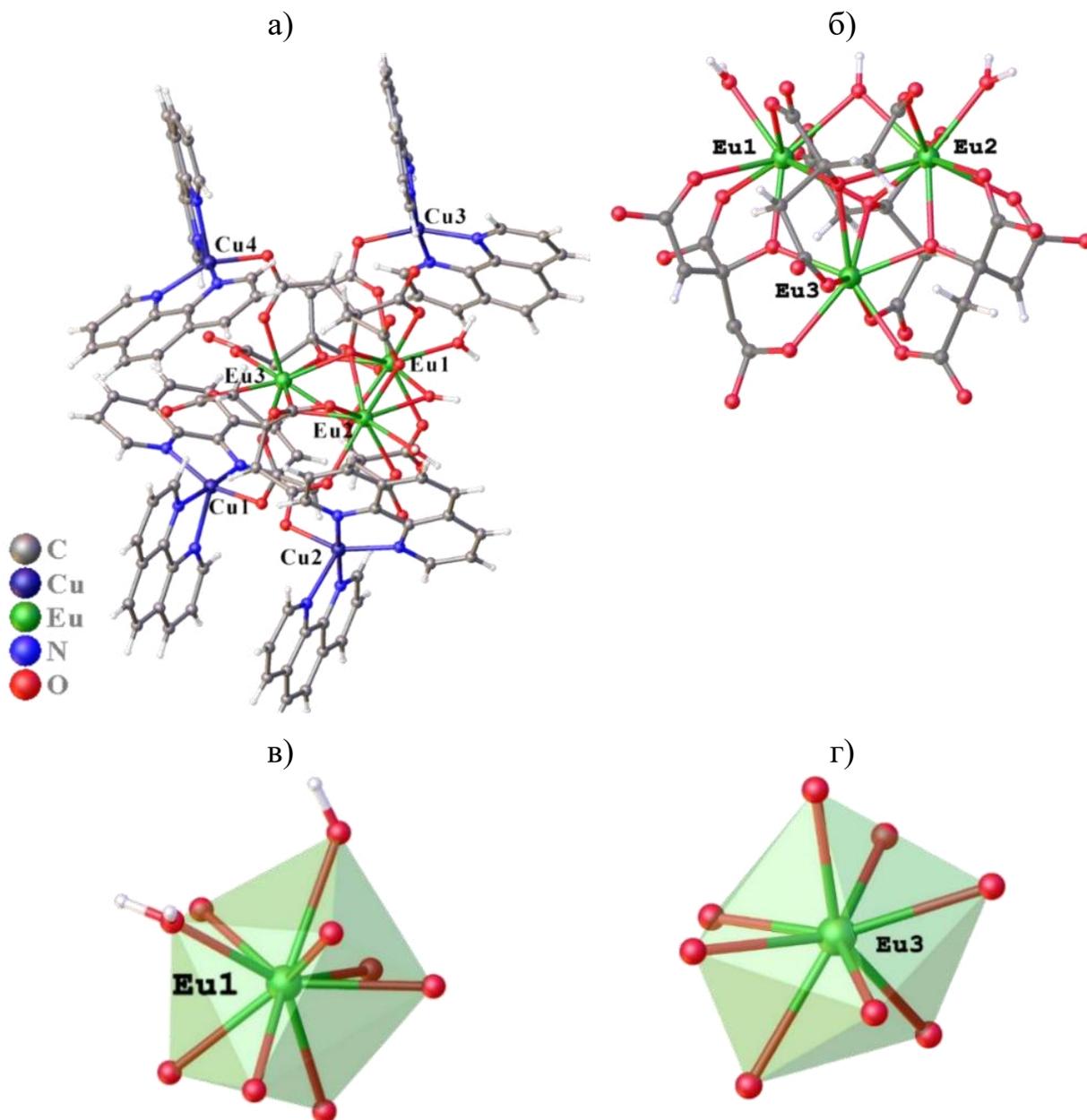


Рисунок 51 – (а) Молекулярная структура комплекса 34.2Eu , сольватные молекулы воды опущены для ясности; (б) лантаноидный каркас $\{\text{Eu}_3\text{O}_2\}$ 34.2Eu ; координационное окружение Eu1 (в) и Eu3 (г).

Три катиона европия(III) объединены двумя μ_3 -мостиковыми атомами кислорода депротонированных гидроксильных групп двух цитрат-анионов с образованием тригонально-бипирамидального $\{\text{Eu}_3\text{O}_2\}$ фрагмента (рис. 51б, таблица 21). Eu1 и Eu2 находятся в искаженном окружении трехшальной

тригональной призмы $\{EuO_9\}$ ($KЧ_{Eu} = 9$), состоящем из четырех карбоксилатных атомов кислорода, трех атомов кислорода от депротонированных гидроксо-групп цитрат-анионов и по одному атому кислорода от координированной молекулы воды и μ_2 -мостикового гидроксид-аниона (рис. 51в, таблица 21). Eu_3 имеет координационное число равное восьми, геометрию полиэдра – искаженный треугольный додекаэдр $\{EuO_8\}$, состоящий из четырех карбоксилатных атомов кислорода и четырех атомов кислорода от депротонированных OH-групп $citr^{4-}$ (рис. 51г, таблица 21).

Таблица 21 – Основные длины связей и межатомные расстояния в **34.2_{Eu}**, Å.

Eu1–O _(carb)	2.394(11)–2.578(10)	Cu1–O	1.986(10)
Eu1–O _(OH депротон.)	2.316(10)–2.564(8)	Cu1–N	2.001(11)–2.211(11)
Eu1–O _(OH⁻)	2.615(11)	Cu2–O	2.000(10)
Eu1–O _(aq)	2.443(9)	Cu2–N	1.999(11)–2.207(9)
Eu2–O _(carb)	2.373(11)–2.583(9)	Cu3–O	1.981(11)
Eu2–O _(OH депротон.)	2.363(10)–2.558(8)	Cu3–N	1.972(11)–2.202(12)
Eu2–O _(OH⁻)	2.597(10)	Cu4–O	1.963(12)
Eu2–O _(aq)	2.455(11)	Cu4–N	1.872(15)–2.160(14)
Eu3–O _(carb)	2.386(11)–2.458(10)		
Eu3–O _(OH депротон.)	2.295(9)–2.567(10)		
Eu...Eu	3.6904(13)–3.8562(11)		

Противомикробная активность серии соединений **32.2**, **34.2** была определена *in vitro* в отношении непатогенного штамма *M. smegmatis* (таблица 22) и ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий группы ESKAPE (таблица 23).

Полученные результаты показывают высокую активность цитратных комплексов с минимальной ингибирующей концентрацией 0.5–3 нмоль/диск, что в несколько раз превосходит препарат сравнения рифампицин, причем все соединения оказывают бактерицидный эффект (зона ингибирования роста не зарастает через 120 часов).

Таблица 22 – Результаты *in vitro* антимикобактериальной активности комплексов меди(II) **32.2**, **34.2** в отношении *M. smegmatis*.

Комплекс	МИК, нмоль/ диск	Зона ингибирования роста <i>M. smegmatis</i> , мм	
		через 24 ч	через 120 ч
[Cu ₂ (Hcitr) ₂ (1,10-phen) ₂] (32.2)	0.5	6.5±0	6.4±0.1*
[Cu ₄ Eu ₃ (citr) ₄ (1,10-phen) ₈ (H ₂ O) ₂ (OH)]·xH ₂ O (34.2Eu)	1.25	6.5±0.1	6.4±0.1*
[Cu ₄ Tb ₃ (citr) ₄ (1,10-phen) ₈ (H ₂ O) ₂ (OH)]·xH ₂ O (34.2Tb)	3	6.8±0.3	6.7±0.2*
[Cu ₄ Gd ₃ (citr) ₄ (1,10-phen) ₈ (H ₂ O) ₂ (OH)]·xH ₂ O (34.2Gd)	3	6.5±0.1	6.4±0.1*
[Cu ₄ Sm ₃ (citr) ₄ (1,10-phen) ₈ (H ₂ O) ₂ (OH)]·xH ₂ O (34.2Sm)	3	6.3±0.1	6.2±0.1*
1,10-phen	45	7.5±0	0
H ₄ citr	>2000	6.4±0.2	6.1±0.1
Рифампицин	5	6.9±0.5	6.7±0.3*
[Cu ₂ (nfur) ₄ (1,10-phen) ₂]·0.25H ₂ O (14.2)	1	6.8±0.3	6.7±0.1*
[Cu(ind)(1,10-phen) ₂] ₂ [ind] ₂ ·Hnd·3H ₂ O (11.1)	2	6.7±0.3	6.7±0.2
[Cu(3fur) ₂ 1,10-phen] (3.2)	12.5	6.6±0	6.5±0.1
[Eu ₂ (nfur) ₆ (1,10-phen) ₂]·4EtOH [162]	5	7±0.5	6.9±0.5
[Gd ₂ (nfur) ₆ (1,10-phen) ₂]·4EtOH [162]	10	6.6±0.2	6.2±0
[Sm ₂ (nfur) ₆ (1,10-phen) ₂] [162]	13	6.4±0.3	6.1±0.1

0 – зона ингибирования роста отсутствует.

*Зона ингибирования роста культуры не нарастает в течение указанного времени.

Сравнение МИК полученных комплексов с исходными лигандами выявило значительное (в 15–2000 раз) увеличение активности в результате комплексообразования. Наиболее эффективным среди гетерометаллических соединений оказался медь-европиевый комплекс **34.2Eu**. Такие результаты хорошо согласуются с литературными данными по изучению антимикобактериальных свойств соединений лантаноидов – фуранкарбоксилатные комплексы европия(III) [Eu₂(3fur)₄(OAc)₂(1,10-phen)₂]·4EtOH, [Eu₂(nfur)₆(1,10-phen)₂]·4EtOH оказываются в 2–3 раза активнее (МИК = 5–6 нмоль/диск), чем изоструктурные комплексы гадолиния(III) (МИК = 10 нмоль/диск) и самария(III) (МИК = 12–15

нмоль/диск) [162]. Среди фенантролиновых карбоксилатных комплексов **[Cu₂(H₂citr)₂(1,10-phen)₂] (32.2)** оказывается самым активным, таким образом ряд усиления активности среди кислот выглядит теперь следующим образом: Htph < 3Hfur < 2Hfur < Hphfur < Hind < Hnfur < H₄citr. Также стоит отметить высокую растворимость в воде полученных соединений **32.2, 34.2** – > 10 мг/мл, для сравнения у фуранкарбоксилатных комплексов – около 3–5 мг/мл.

Результаты противомикробной активности комплексов **32.2, 34.2** (Eu, Tb, Gd) в отношении ряда бактерий группы ESKAPE (таблица 23) показали, что наиболее чувствительным к действию изучаемых комплексов оказывается грамположительный *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк) с МПК – 25 мкг/мл (8.4–29 μМ).

Таблица 23 – Результаты *in vitro* антибактериальной активности комплексов меди(II) **32.2, 34.2** в отношении ряда Г(+) и Г(-) бактерий группы ESKAPE.

Штамм / Комплекс	МПК, мкг/мл (mM)			
	33.2	35.2Eu	35.2Tb	35.2Gd
<i>P. aeruginosa</i> 63	1000 (1.15)	1000 (0.34)	2500 (0.84)	>2500 (>0.84)
<i>K. pneumonia</i> 347	1000 (1.15)	100 (0.034)	125 (0.042)	125 (0.042)
<i>K. pneumonia</i> 1456	500 (0.58)	125 (0.042)	125 (0.042)	250 (0.084)
<i>E. coli</i> 683	500 (0.58)	125 (0.042)	125 (0.042)	125 (0.042)
<i>E. coli</i> 676	500 (0.58)	125 (0.042)	125 (0.042)	125 (0.042)
<i>E. coli</i> 24	100 (0.12)	25 (0.0085)	25 (0.0084)	25 (0.0084)
<i>S. aureus</i> 1268	25 (0.029)	25 (0.0085)	25 (0.0084)	25 (0.0084)
<i>S. aureus</i> 5663	25 (0.029)	25 (0.0085)	25 (0.0084)	50 (0.017)
<i>E. faecalis</i> 2350	50 (0.058)	50 (0.017)	50 (0.017)	50 (0.017)
<i>E. faecalis</i> 2342	50 (0.058)	100 (0.034)	100 (0.034)	100 (0.034)

Гетерометаллические соединения также активны и в отношении грамотрицательных бактериальных штаммов *Escherichia coli* (кишечная палочка) и *Klebsiella pneumoniae* (клебсиелла пневмонии), введение дополнительного гетерометалла повышает эффективность в 3–34 раза в сравнении с гомометаллическим комплексом **33.2**. Обзор литературных

данных показывает, что фенантролиновые комплексы лантаноидов способны лучше подавлять жизнедеятельность грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *P. aeruginosa*) с МИК = 64–125 мкг/мл, чем грамположительных (*S. aureus*, *E. faecium*) с МИК = 125–256 мкг/мл [163–165], тогда как фенантролиновые комплексы меди(II) показывают хорошие антибактериальные свойства в отношении грамположительных (*S. aureus*, *E. faecium*) бактерий с МИК = 1–64 мкг/диск [151–155].

Таким образом, проведенные эксперименты показали, что комбинация в одной молекуле двух металлов – меди и лантаноида способна значительно усилить (в 30 раз для *K. pneumonia*) противомикробную активность, а также расширяет спектр проявляемых соединением свойств (противомикробное действие как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии). Кроме того, замена аниона гетероциклической кислоты на цитрат приводит к значительному повышению растворимости полученных комплексов. Такие соединения могут найти применения для биовизуализации и детектирования вещества в клетке при одновременном антибактериальном действии.

3.3.2. Полимерные цитратные {Cu^{II}-Ag^I} комплексы с 4,4'-бипиридином и дипиридилэтиленом

Еще одной перспективной комбинацией металлов является объединение бактерицидных меди и серебра. Ag еще со времен Гиппократов применялось для лечения язв и ускорения заживления ран, а в XX веке серебряную фольгу использовали для раневых повязок до самого окончания Второй мировой войны, когда антибиотики в значительной степени заменили серебро в лечении бактериальных инфекций [166]. Сегодня в продаже имеется большое разнообразие медицинских материалов, растворов с ионами серебра, а открытый в 1960-годах сульфадиазин серебра до сих пор используется для лечения ожоговых ран [167]. И согласно обзору литературы последних лет, актуальным остается исследование комплексов серебра в качестве антибактериальных агентов, поскольку они активны в отношении широкого спектра бактерий и малотоксичны, однако чаще всего нерастворимы в воде,

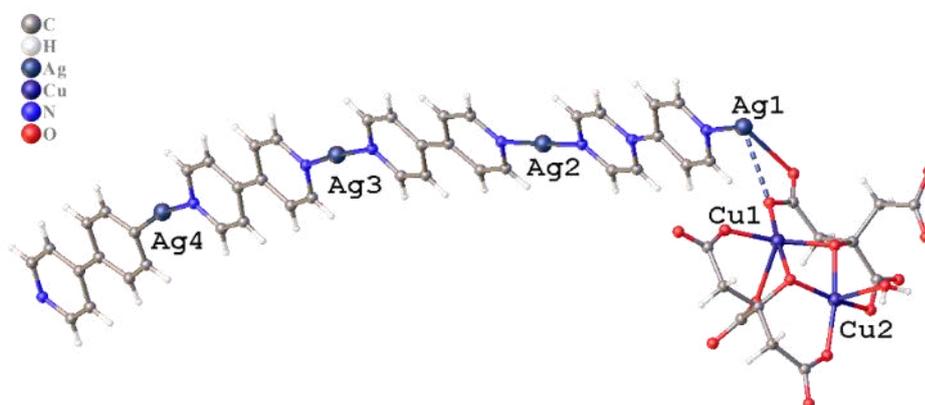
неустойчивы на воздухе и под действием света, что является существенными недостатками [30, 168–170]. Поэтому сочетание в одной молекуле бактерицидного серебра, биогенной и антибактериальной меди, биодоступной и водорастворимой лимонной кислоты (метаболит цикла Кребса) с дополнительными N-донорными лигандами – 4,4'-бипиридином и дипиридилэтиленом (комплексы с которыми обладают противомикробными свойствами [171–174]) может позволить получить эффективные, бактерицидные, водорастворимые и стабильные на воздухе координационные соединения.

Проведение реакции с ацетатами меди(II), серебра(I) и лимонной кислотой в смеси растворителей ацетонитрил–вода с последующим добавлением мостиковых лигандов 4,4'-bpy или dpe в стехиометрических соотношениях приводит к сборке {Cu-Ag} полимеров $[\text{Cu}_2\text{Ag}_4(\text{citr})_2(4,4'\text{-bpy})_4(\text{H}_2\text{O})]_n \cdot 19.5n\text{H}_2\text{O}$ (**35.2**, $\eta=74\%$) и $\{[\text{Ag}(\text{dpe})]_2[\text{Cu}_4\text{Ag}_6(\text{citr})_4(\text{dpe})_6]\}_n \cdot 26n\text{H}_2\text{O}$ (**36.2**, $\eta=78\%$). Пригодные для РСА кристаллы получали медленным испарением растворителя после добавления к реакционной смеси 20% водного раствора аммиака. Полученные соединения представляют собой полимерные комплексы, строение которых можно разбить на два фрагмента: 1) полимерные серебряные цепи ($-\text{Ag}-\text{L}-\text{Ag}-\text{L}-$), в которых катион серебра находится в линейном окружении атомов азотов от N-донорных лигандов, и 2) биядерный комплекс меди(II), окруженный двумя цитрат-анионами (рис. 52, 53). Фрагменты связаны между собой при помощи карбоксилатных групп citr^{4-} , образуя многокомпонентные полимерные структуры (рис. 52б, 53г).

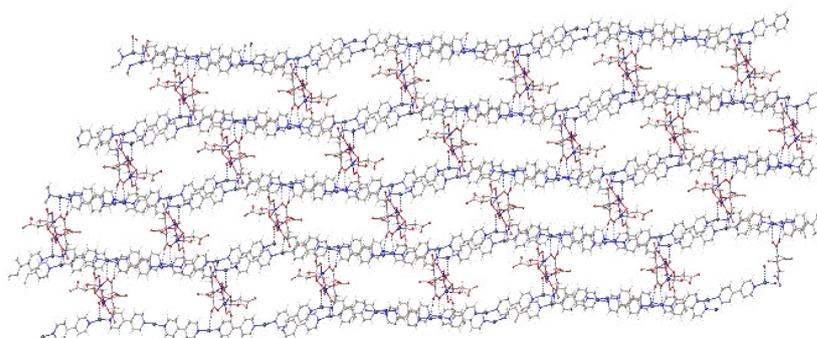
В комплексе **35.2** (рис. 52а) в биядерном фрагменте (расстояние Cu...Cu 2.751 Å) катионы меди(II) находятся в квадратно-пирамидальном окружении ($\tau_5\text{Cu1} = 0.21$, $\tau_5\text{Cu2} = 0.135$), образованном пятью атомами кислорода – в основании пирамиды находятся по два атома кислорода от цитратные (Cu1–O 1.918(3), 1.955(3) Å; Cu2–O 1.930(4), 1.937(3) Å) и депротонированных OH-групп (Cu1–O 1.923(3), 1.957(3) Å; Cu2–O 1.918(3), 1.958(3) Å), в то время как в апикальном положении в случае Cu1 – атом

кислорода карбоксильной группы (Cu1–O 2.328(3) Å), в случае Cu2 – от координированной молекулы воды (Cu2–O 2.283(3) Å) (рис. 52а).

а)



б)



в)

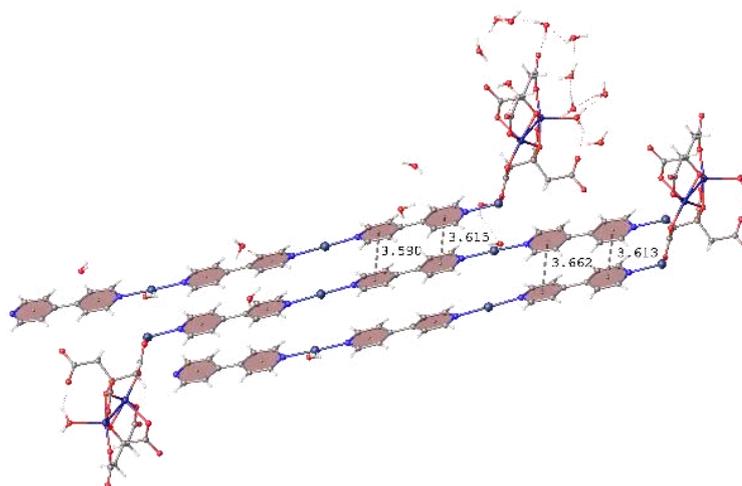


Рисунок 52 – (а) Мономерный фрагмент комплекса **35.2**. Сольватные молекулы воды опущены для ясности; фрагмент кристаллической упаковки **35.2**, иллюстрирующий строение координационного полимера (б), образование стэкинг взаимодействий между бипиридиновыми фрагментами и цепочки водородных связей (в).

Катион серебра находится в Т-образном окружении ($KЧ_{Ag} = 3$), состоящем из двух атомов азота от мостикового 4,4'-бипиридина (Ag–N 2.150(3)–2.168(3) Å)

и достраивается до Т-образной геометрии кислородом мостиковой карбоксильной группы цитрат-аниона (Ag–O 2.538–3.048 Å) (сумма Ван-дер-Ваальсовых радиусов серебра и кислорода составляет 3.24 Å [175]. Дополнительно молекула **35.2** стабилизируется внутри- и межмолекулярными водородными связями между координированной, сольватными молекулами воды и цитрат-анионами, а также π-π стэкинг взаимодействиями между бипиридиновыми лигандами (рис. 52в, таблица 1П).

Мономерный фрагмент комплекса **36.2** (рис. 53а) можно разбить на несколько составляющих: два биядерных цитратных анионных комплекса меди(II) $[\text{Cu}_2(\text{citr})_2]^{4-}$, каждый из которых соединяется с четырьмя (в случае Cu1, рис. 53б) или двумя (в случае Cu2, рис. 53в) катионными фрагментами $[\text{Ag}(\text{dpe})]^+$. Компенсация отрицательного заряда происходит за счет катионных частиц $[\text{Ag}(\text{dpe})]^+$, не участвующих в связывании с цитрат-ионом (рис. 53в,д).

Катионы меди(II) в **36.2** находятся в искаженном плоско-квадратном (для Cu1, рис. 52б) и квадратно-пирамидальном (для Cu2, $\tau_5\text{Cu} = 0.31$, рис. 52в) окружениях, состоящих из атомов кислорода от двух цитрат-анионов – двух или трех карбоксильных (Cu1–O 1.930(5), 1.951(3) Å; Cu2–O 1.935(7)–2.419(7) Å) и двух от депротонированных ОН-групп (Cu1–O 1.912(5), 1.930(5) Å; Cu2–O 1.929(6), 1.937(6) Å). Расстояние Cu...Cu в биядерных фрагментах почти одинаково и составляет 2.795 и 2.808 Å для Cu1 и Cu2 соответственно. Катион серебра(I) в фрагментах $\{\text{Cu}_2(\text{citr})_2\text{Ag}_4(\text{dpe})_4\}$ и $\{\text{Cu}_2(\text{citr})_2\text{Ag}_2(\text{dpe})_2\}^{2-}$ находится в Т-образном окружении, состоящем из двух атомов азота от мостикового dpe (Ag–N 2.139(6)–2.160(6) Å) и карбоксильного атома кислорода цитрат-аниона (Ag1–O 2.746(6) Å, Ag2–O 2.627(6) Å, Ag4–O 2.517(6) Å). В несвязанной катионной частице $[\text{Ag}(\text{dpe})]^+$ катион серебра(I) имеет координационное число равное двум (линейная геометрия) и связан с двумя мостиковыми молекулами дипиридилэтилена (Ag3–N 2.130(6), 2.133(6) Å).

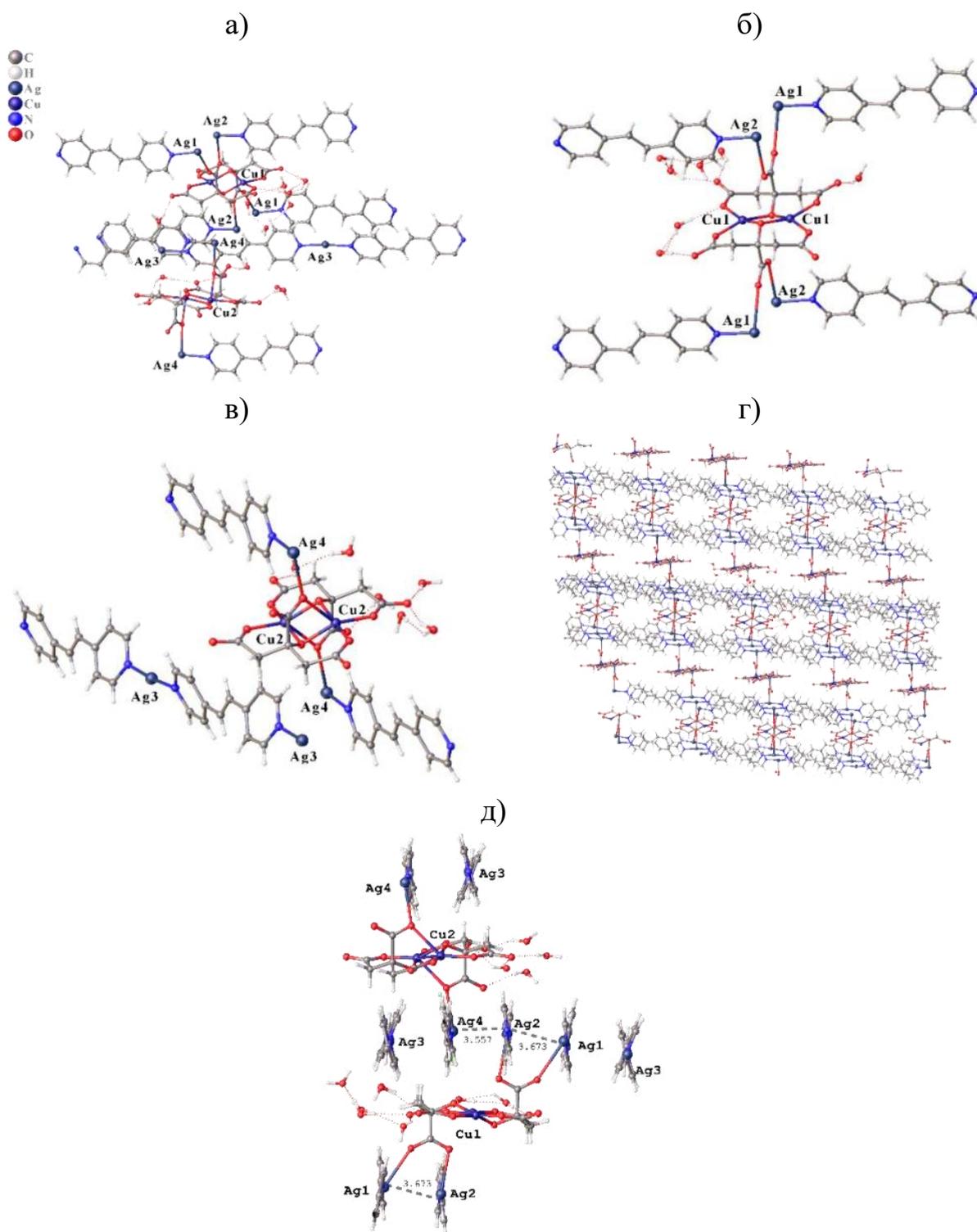


Рисунок 53 – (а) Мономерный фрагмент комплекса **36.2**. Сольватные молекулы воды опущены для ясности; фрагменты $\{Cu_2Ag_4(citr)_2(dpe)_4\}$ (б) и $[Ag(dpe)_2][Cu_2Ag_2(citr)_2(dpe)_2]$ (в) комплекса **36.2**; кристаллическая упаковка **36.2** (г), иллюстрация образования стэкинг взаимодействий в **36.2** (д).

Также в кристалле присутствуют внутри- и межмолекулярные водородные связи между сольватными молекулами воды и цитрат-анионами,

а также стэкинг взаимодействия между фрагментами *dre*, которые дополнительно стабилизируют структуру (рис. 53д, таблица 1П).

Противомикробная активность комплексов **35.2** и **36.2** была исследована в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий группы ESKAPE (таблица 24). Наибольшую активность полученные соединения проявляют в отношении Г(-) бактерий (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) со значениями МПК 4–16 мкг/мл, которые сопоставимы и даже превосходят препарат сравнения мирамистин (МПК 8–125 мкг/мл). Особенно чувствительной к действию **36.2** оказалась *P. aeruginosa* В-2099/18 (синегнойная палочка – возбудитель внутрибольничных инфекций, обладающая высокой резистентностью к антибиотикам [176]) с МПК 4 мкг/мл, что в 30 раз выше, чем у мирамистина и в 6–24 нитрата серебра [177]. Если сравнивать с гомометаллическими цитратными комплексами меди(II) $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{citr})_2(1,10\text{-phen})_2]$ (**32.2**) и серебра $[\text{Ag}_3(\text{Hcitr})(4,4'\text{-bpy})_3]_n$ [178], то по активности полученные полимерные соединения оказываются эффективнее в 2–250 раз (таблицы 23, 24).

Таблица 24 – Результаты *in vitro* антибактериальной активности полимерных комплексов **35.2**, **36.2** в отношении ряда Г(+) и Г(-) бактерий группы ESKAPE.

Штамм / Комплекс	МПК, мкг/мл			
	35.2	36.2	$[\text{Ag}_3(\text{Hcitr})(4,4'\text{-bpy})_3]_n$	Мирамистин
<i>E. coli</i> ATCC 25922	8	16	125	8
<i>E. coli</i> В-3421/19	32	63	250	8
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	32	32	500	32
<i>K. pneumoniae</i> В-2523/18	32	32	250	16
<i>S. aureus</i> ATCC 43300	32	32	63	2
<i>S. aureus</i> В-8648	32	32	63	4
<i>A. baumannii</i> ATCC 15308	16	16	500	63
<i>A. baumannii</i> В-2926/18	16	16	500	63
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	16	32	500	63
<i>P. aeruginosa</i> В-2099/18	16	4	500	125

Таким образом, сочетание в одной молекуле двух металлов (меди и серебра), потенциально обладающих антибактериальными свойствами, позволило усилить бактерицидные свойства на несколько порядков в сравнении с гомометаллическими комплексами и получить перспективный полимер $[\{Ag(dpe)\}_2\{Cu_4Ag_6(citr)_4(dpe)_6\}]_n \cdot 26nH_2O$ (**36.2**), высоко активный в отношении трудно поддающейся лечению синегнойной палочки с МПК 4–16 мкг/мл. Введение лимонной кислоты и дополнительного металла существенно улучшило растворимость в воде (~0.5–1 мг/мл), поскольку комплекс серебра $[Ag_3(citr)(4,4'-bpy)_3]_n$ практически в ней не растворяется. Кроме того, важным достоинством **36.2** является его устойчивость на воздухе при хранении, что подтверждается данными РФА (рис. 24П).

3.3.3. Способы формирования гетерометаллических карбоксилатных комплексов с ядром $\{Cu^{II}/Co^{II}-Li\}$

В двух предыдущих параграфах были рассмотрены пути повышения антибактериальной активности путем введения гетерометалла, однако дополнительный металл потенциально может способствовать также снижению токсичности соединений с высокими антипролиферативными свойствами, как например, в случае карбоксилатных комплексов меди(II) и кобальта(II) с олигопиридинами (параграф **3.1**). И таким металлом может выступать литий, который является терапевтически значимым; соли лития широко используются для лечения биполярных расстройств, болезни Альцгеймера, в качестве дополнительной терапии при раке щитовидной железы, и как показывают последние исследования, литий синергичен с различными методами лечения рака, усиливая их противоопухолевое действие [141, 142]. Таким образом, объединение в одной молекуле лития и цитотоксичного фрагмента меди(II) или кобальта(II) с олигопиридином, возможно, способно значительно повысить активность и снизить токсичность полученных координационных соединений.

В реакции между пивалатом меди(II), пивалатом лития и 1,10-фенантролином могут формироваться восьми-, шести- и четырехъядерные

координационные соединения в зависимости от исходных компонентов и методики синтеза. Так при проведении реакции «one pot» с получением пивалата меди(II) «*in situ*» из $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ с Lipiv и 1,10-phen образуется с хорошим выходом (73%) полимерный гетеролигандный комплекс, повторяющийся фрагмент в котором содержит восемь катионов металлов, $[\text{Cu}_6\text{Li}_2(\text{OAc})_4(\text{piv})_{10}(1,10\text{-phen})_2]_n \cdot 4n\text{MeCN}$ (**37.2**). Использование в качестве исходного пивалат меди(II) $[\text{Cu}_2(\text{piv})_4(\text{Hpiv})_2]$ при проведении реакции «one pot» дает шестиядерный $[\text{Cu}_4\text{Li}_2(\text{piv})_{10}(1,10\text{-phen})_2]$ (**38.2**), а при наслаивании удается выделить четырехядерный $[\text{Cu}_2\text{Li}_2(\text{piv})_6(1,10\text{-phen})_2] \cdot \text{MeCN}$ (**39.2**). Однако последние комплексы выступают минорными продуктами с небольшими выходами, а основным является моноядерный $[\text{Cu}(\text{piv})_2(1,10\text{-phen})]$. В случае же введения 3-фуранкарбоновой кислоты для замены пивалат-аниона в реакции «one pot» формируется четырехядерный комплекс $[\text{Cu}_2\text{Li}_2(3\text{fur})_6(1,10\text{-phen})_2] \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ (**40.2**) с хорошим выходом (Схема 4).

Согласно КБСД (версия 5.45, ноябрь 2023) структуры **37.2–40.2** являются достаточно редкими, насчитывается всего 20 медь-литиевых карбоксилатно-мостиковых комплексов, из которых схожего строения всего один $[\text{Cu}_2\text{Li}_2(\text{piv})_6(2,2'\text{-bpy})_2]$ [179].

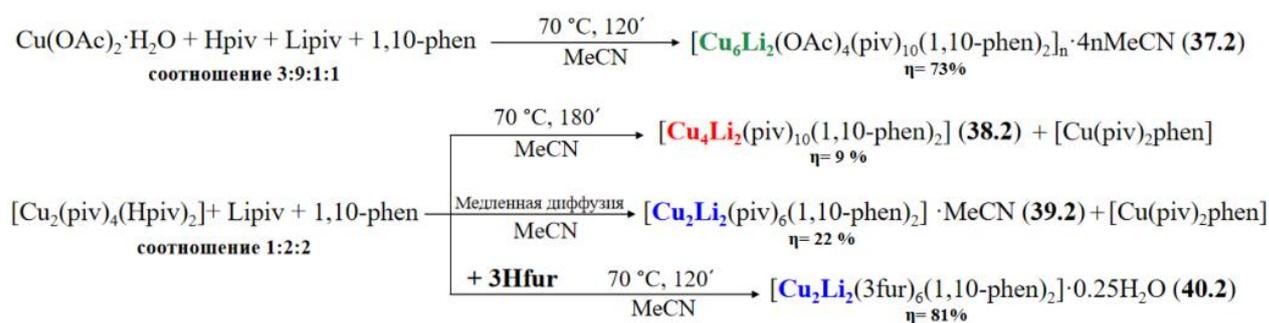


Схема 4 – Получение комплексов **37.2–40.2**.

По данным РСА металлоостовом в **37.2** является зигзагообразная цепочка $\{\text{CuCuLiLiCuCu}\}$, которая соединяется через тридентатный ацетатный мостик с пивалатным биядерным медным фрагментом-«фонариком», образуя 1D-полимер (рис. 54а,в). Каждый катион меди(II) в **37.2** находится в искаженном квадратно-пирамидальном окружении ($\tau_5\text{Cu1} = 0.18$, $\tau_5\text{Cu2} = 0.04$, $\tau_5\text{Cu3} =$

0.00017): для Cu1 {CuN₂O₃}, состоящем из двух атомов азота от бидентатно-связанного 1,10-фенантролина и трех атомов кислорода от одного пивалат- и двух ацетат-анионов; для Cu2 {CuO₅}, формируемом пятью атомами кислорода от трех piv⁻ и двух OAc⁻; для Cu3 {CuO₅} – основание пирамиды составляют четыре атома кислорода от четырех пивалат-анионов, в вершине находится атом кислорода от ацетатного мостика. Катион лития окружен четырьмя атомами кислорода от попарно связанных пивалат- и ацетат-анионов, реализуя координационное число четыре (геометрия искаженный тетраэдр), причем пивалаты бидентатно-мостиково связывают металлы, тогда как ацетаты являются три- или тетрадентатно-мостиковыми (рис. 54а, таблица 25). Дополнительно структура стабилизируется π-π-стэкинг взаимодействиями между фенантролиновыми фрагментами, расстояние центроид–центроид 3.515 Å (рис. 54б).

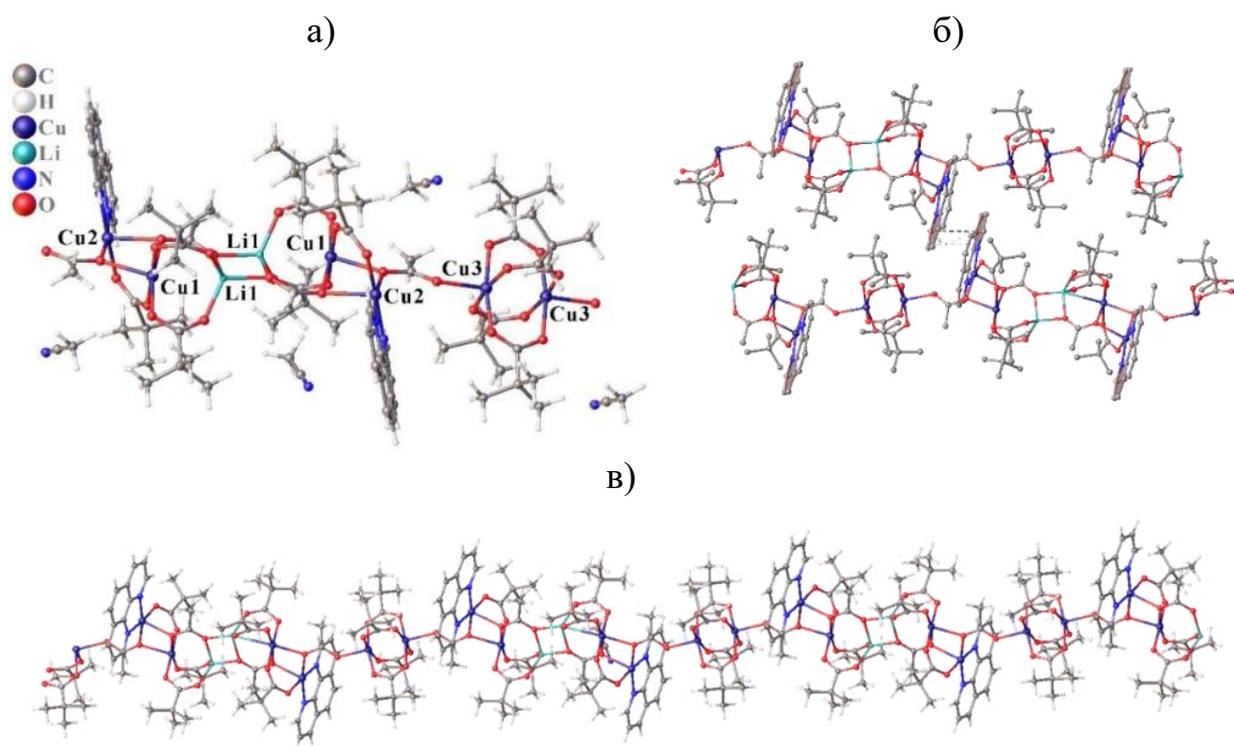


Рисунок 54 – (а) Мономерный фрагмент комплекса **37.2**. Кристаллическая упаковка **37.2**, иллюстрирующая образование стэкинг взаимодействий между фенантролиновыми кольцами в **37.2** (б) и формирование 1D-полимера (в). Сольватные молекулы ацетонитрила и водорода опущены для ясности.

Строение **38.2** схоже с шестиядерным фрагментом в **37.2** и имеет такой же зигзагообразный металлоостов {CuCuLiLiCuCu}, все катионы которого

находятся в одной плоскости (рис. 53а). Молекула centrosимметрична и состоит из двух одинаковых фрагментов $\{\text{Cu}_2\text{Li}(\text{piv})_5(1,10\text{-phen})\}$, в которых катионы Cu^{2+} находятся в квадратно-пирамидальном окружении $\{\text{CuO}_5\}$ ($\tau_5\text{Cu1} = 0.0065$) или $\{\text{CuN}_2\text{O}_3\}$ ($\tau_5\text{Cu2} = 0.205$), а катион лития – в тетраэдрическом $\{\text{LiO}_4\}$, аналогичном **38.2**, только состоящем из атомов кислорода от пивалат-анионов, реализующих различные типы координации – моно-, би- и тридентатно-мостиковые. При полной замене ацетат-анионов на пивалатные в структуре **39.2** наблюдаются небольшое удлинение связей Cu–O на 0.1–0.14 Å и увеличение расстояния Cu1...Li на 0.2 Å (рис. 55а, таблица 25). Также наблюдаются π - π -стэкинг взаимодействия между фенантролиновыми кольцами, расстояние центроид–центроид 3.652 Å (рис. 55б).

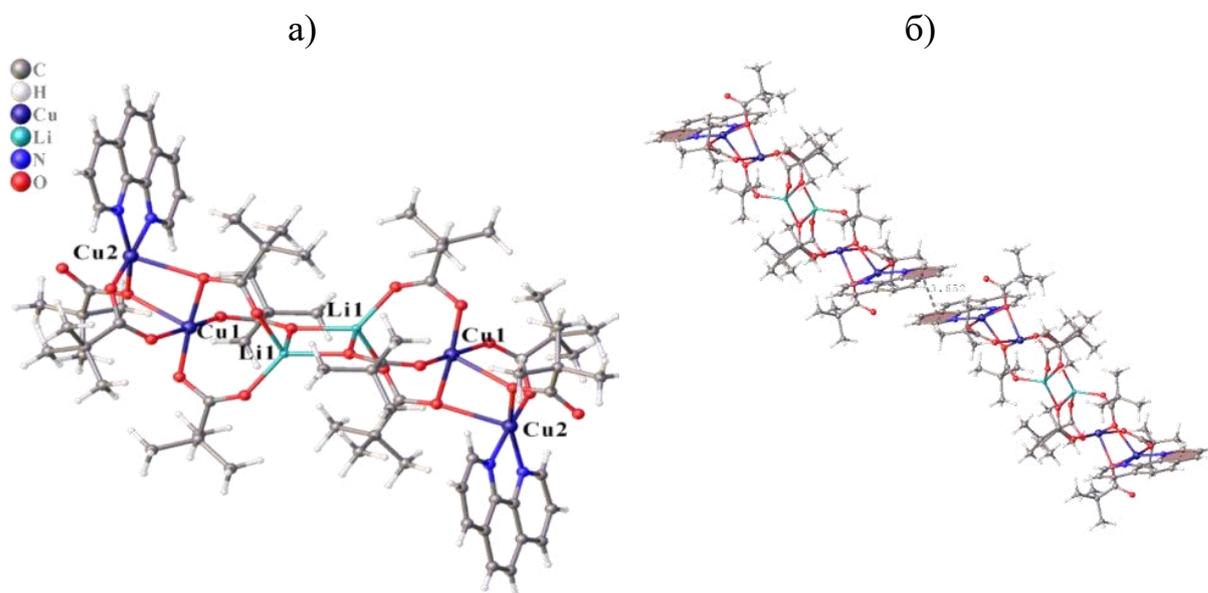


Рисунок 55 – (а) Молекулярная структура комплекса **39.2**; (б) Фрагмент кристаллической упаковки, иллюстрирующий образование стэкинг-взаимодействий между фенантролиновыми кольцами в **39.2**.

Комплексы **39.2** и **40.2** являются четырехъядерными с металлоостовом $\{\text{CuLiLiCu}\}$, характерным для $\{\text{M-Li}\}$ соединений, где $\text{M} = \text{Co(II)}, \text{Ni(II)}$ [179, 180]. Молекулы имеют центр симметрии, находящийся, как и в **38.2**, между катионами лития, и состоят из двух одинаковых фрагментов $\{\text{CuLi}(\text{An})_3(1,10\text{-phen})\}$, $\text{An}^- = \text{piv}^-$ (**39.2**), 3fur^- (**40.2**), в которых катион Cu^{2+} окружен двумя атомами азота от хелатно-связанного 1,10-фенантролина и тремя атомами кислорода от трех карбоксилат-анионов (геометрия

квадратная пирамида ($KЧ_{Cu} = 5$, $\tau_5Cu = 0.14$ (**39.2**), 0.24 (**40.2**)), катион лития находится в тетраэдрическом окружении $\{LiO_4\}$, реализуя координационное число равное четырем. Ионы меди и лития связываются тремя различного типа карбоксилатными мостиками – моно-, би- и тридентатными (рис. 56а,б, таблица 25).

Структура **40.2** дополнительно стабилизируется невалентными взаимодействиями – водородными связями между кислородами $3fur^-$ и сольватной молекулой воды и π - π -стэкингом фенантролиновых колец, расстояние центроид–центроид 3.422 \AA (рис. 56в, таблица 1П).

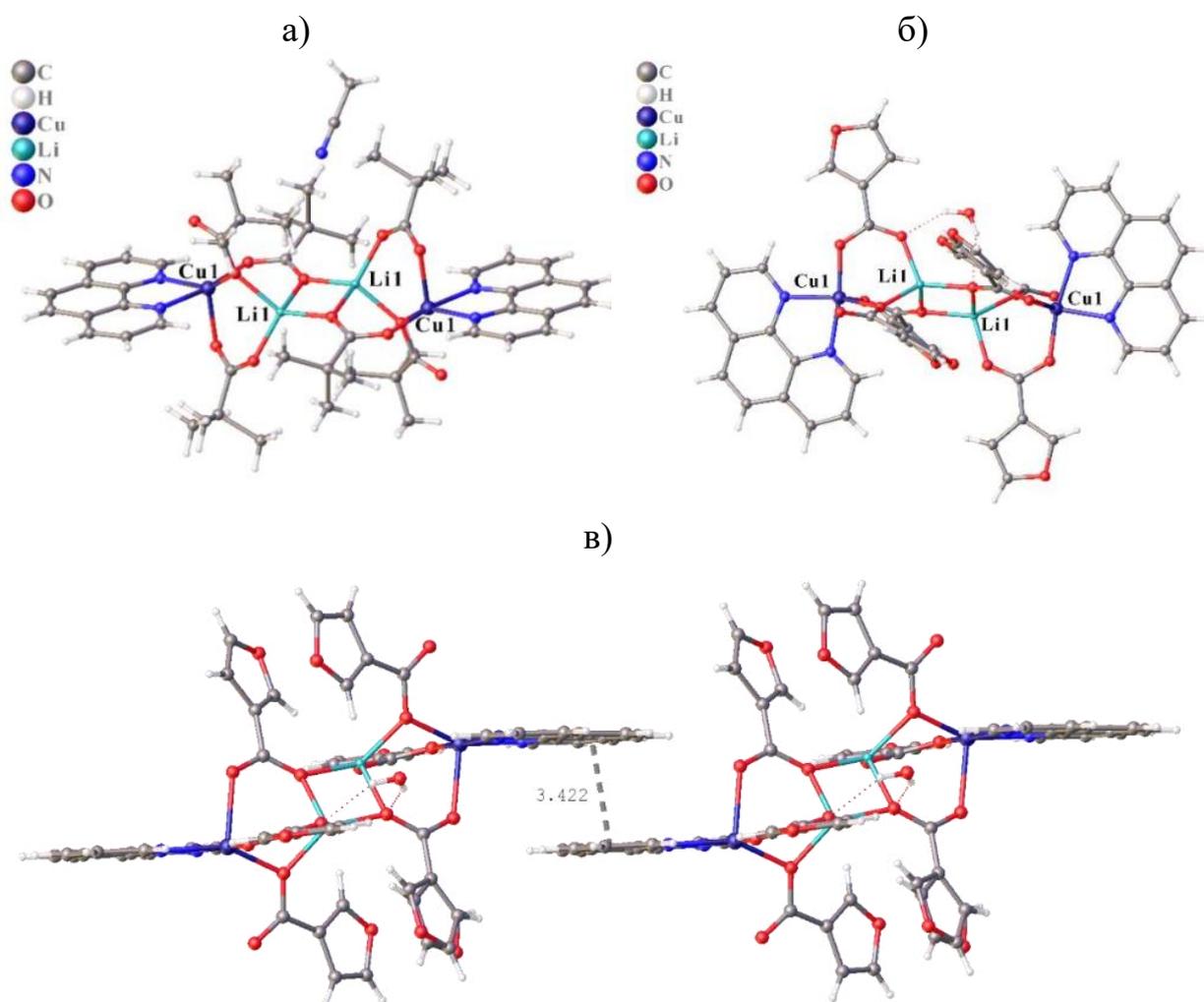


Рисунок 56 – Молекулярная структура комплексов **39.2** (а) и **40.2** (б); (в) Фрагмент кристаллической упаковки, иллюстрирующий стэкинг взаимодействия и водородные связи в **40.2**.

Таблица 25 – Основные длины связей и межатомные расстояния в комплексах **37.2–40.2**, Å.

	37.2	38.2	39.2	40.2
Cu1–O	1.926(2)– 2.2252(16)	1.905(3)– 2.365(3)	1.9392(12)– 2.0610(13)	1.926(3)– 2.253(3)
Cu2–O	1.9415(16)– 2.2764(16)	1.926(3)– 2.382(3)	–	–
Cu3–O	1.9593(18)– 2.1434(16)	–	–	–
Li–O	1.881(5)– 1.967(5)	1.956(7)– 1.986(7)	1.926(4)– 2.033(4)	1.876(7)– 1.925(7)
Cu–N	2.008(2), 2.013(2)	1.999(3), 2.025(3)	2.0201(14), 2.1504(14)	2.010(3), 2.042(3)
Cu1...Cu2	3.138(2)	3.197(3)	–	–
Cu3...Cu3	2.6089(5)	–	–	–
Cu1...Li	2.894(3)	3.095(6)	2.951(3)	3.029(6)
Li...Li	2.751(9)	2.825(12)	2.703(6)	2.654(9)

В случае проведения аналогичной реакции с пивалатом кобальта(II), пивалатом лития и олигопиридинами (1,10-phen, неос, Схема 5) методом медленной диффузии формируются четырехъядерные комплексы $[\text{Co}_2\text{Li}_2(\text{piv})_6(1,10\text{-phen})_2] \cdot \text{MeCN}$ (**41.2**) и $[\text{Co}_2\text{Li}_2(\text{piv})_6(\text{neoc})_2] \cdot \text{MeCN}$ (**42.2**). Замена пивалат-аниона на 2-фуранкарбоксилат при проведении реакции «one pot» в стехиометрическом соотношении приводит к образованию комплекса $[\text{Co}_2\text{Li}_2(2\text{fur})_4(\text{piv})_2(\text{neoc})_2]$ (**43.2**), в котором остаются два незамещенных пивалата, однако при изменении соотношения, когда 2-фуранкарбоновая кислота взята в избытке, удастся выделить полностью замещившийся продукт $[\text{Co}_2\text{Li}_2(2\text{fur})_6(\text{neoc})_2] \cdot 2\text{MeCN}$ (**44.2**). Комплекс **44.2** также можно получить из нитрата кобальта(II) и гидроксида лития с 2-фуранкарбоновой кислотой и неocupроином (соотношение 1:3:3:1) в смеси растворителей ацетонитрил–этанол (Схема 5).

Таблица 26 – Избранные длины связи и расстояния в комплексах **41.2–44.2**, Å.

	41.2	42.2	43.2	44.2
Co–O	2.0253(17)– 2.2070(17)	2.015(2)– 2.2302(2)	2.0046(15)– 2.2298(15)	2.016(2)– 2.234(2)
Li–O	1.906(5)– 2.019(5)	1.901(6)– 1.968(7)	1.901(4)– 1.981(4)	1.911(6)– 1.947(6)
Co–N	2.114(2), 2.134(2)	2.160(3), 2.190(3)	2.1612(17), 2.1658(19)	2.141(3), 2.182(3)
Co...Li	3.015(4)	3.093(5)	3.179(4)	3.176(6)
Li...Li	2.676(8)	2.716(12)	2.754(8)	2.774(6)

Дополнительно структуры **41.2**, **42.2** и **44.2** стабилизируются стэкинг взаимодействиями между фенантролиновыми (для **41.2** и **43.2**) и фурановыми кольцами (для **43.2**), расстояния центроид–центроид составляют 3.675, 3.579 и 3.436 Å соответственно (рис. 58а,б).

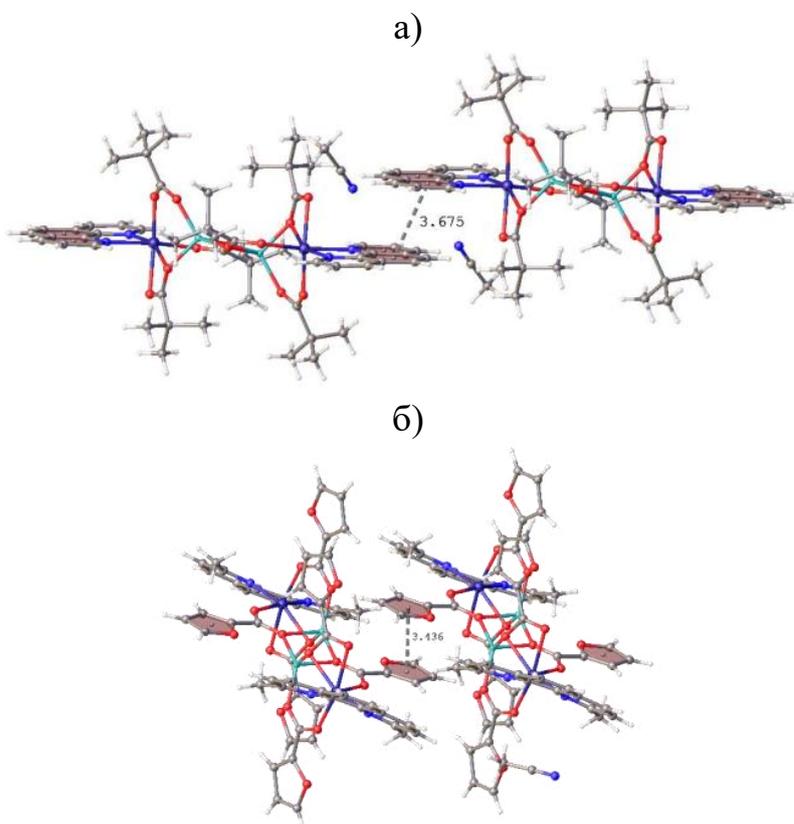


Рисунок 58 – Фрагмент кристаллической упаковки, иллюстрирующий стэкинг взаимодействия, **41.2** (а) и **44.2** (б).

Антипролиферативная активность комплексов **37.2–42.2** была исследована в отношении линии НСТ116 (аденокарцинома толстого кишечника), в качестве контроля выступала линия HDF (фибробласты донора здорового человека). Результаты испытаний представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Результаты *in vitro* испытаний для комплексов **37.2–42.2** в качестве сравнения в отношении раковых линий НСТ116 и здоровых фибробластов человека HDF.

Соединение	IC ₅₀ , μM		SI
	НСТ116	HDF	
[Cu ₆ Li ₂ (OAc) ₄ (piv) ₁₀ (1,10-phen) ₂] _n ·4nMeCN (37.2)	2.43	2.42	0.99
[Cu ₄ Li ₂ (piv) ₁₀ (1,10-phen) ₂] (38.2)	2.40	2.66	1.1
[Cu ₂ Li ₂ (3fur) ₆ (1,10-phen) ₂]·H ₂ O (40.2)	5.07	5.93	1.2
[Cu ₂ Li ₂ (piv) ₆ (1,10-phen) ₂]·MeCN (39.2)	3.13	7.40	2.4
[Cu(piv) ₂ (1,10-phen)]	2.46	7.70	3.1
[Co ₂ Li ₂ (piv) ₆ (1,10-phen) ₂]·MeCN (41.2)	0.25	39.37	157.5
[Co ₂ Li ₂ (piv) ₆ (neoc) ₂]·MeCN (42.2)	0.031 nM	36.77	>>10000
[Co ₂ (piv) ₄ (1,10-phen) ₂ (H ₂ O)] [181]	0.51	48.17	94.4
[Co(piv) ₂ neoc] (23.2)	0.15	3.42	22.8
Lipiv	>100	–	–
Цисплатин	6.5	22	3.4

Как видно из данных в таблице 27, в ряду фенантролиновых производных меди(II) не наблюдается заметного увеличения активности для гетерометаллических комплексов в сравнении с гомометаллическими. Значения IC₅₀ находятся в микромолярном диапазоне концентраций 2.4–5.07 μM, однако индексы селективности остаются достаточно низкими (SI = 0.99–3.1). Замена пивалат-аниона на 3-фуранкарбоксилат привела к снижению активности и повышению токсичности, таким образом, наиболее перспективным среди представленных в таблице 27 комплексов меди(II) оказался моноядерный [Cu(piv)₂(1,10-phen)]. При переходе к комплексам кобальта(II) в 12.5 раз возрастает антипролиферативная активность, если

сравнивать схожего состава и строения соединения меди(II) и кобальта(II) **38.2** и **41.2**. А введение гетероатома в комбинации с неocupроином приводит к значительному усилению цитотоксических свойств – для комплекса $[\text{Co}_2\text{Li}_2(\text{piv})_6(\text{neoc})_2]\cdot\text{MeCN}$ (**42.2**) полуингибирующая концентрация находится в субнаномолярном диапазоне и составляет 0.031 ± 0.02 нМ, что в почти в 5000 раз превосходит мооядерный $[\text{Co}(\text{piv})_2\text{neoc}]$ (**23.2**) и почти в 210 тысяч раз препарат сравнения цисплатин. Также наблюдается снижение на порядок токсического действия в отношении здоровых фибробластов ($\text{SI} \gg 10000$), такие результаты являются перспективными для дальнейших расширенных испытаний как на других раковых линиях, так и исследований действия комплекса *in vivo*.

Таким образом, комбинация в одной молекуле нескольких дополняющих друг друга фрагментов способна усилить действие конечного продукта и снизить его токсичность, иногда на несколько порядков. Такой пример синергического эффекта двух металлов (кобальта и лития) в совокупности с N-донором неocupроином позволил получить комплекс-лидер $[\text{Co}_2\text{Li}_2(\text{piv})_6(\text{neoc})_2]\cdot\text{MeCN}$ (**42.2**) с перспективными показателями IC_{50} и индекса селективности.

Заключение

В результате выполненной работы с использованием различных синтетических подходов, направленных на повышение эффективной биологической активности координационных соединений на основе меди(II) и кобальта(II), были получены соединения-лидеры с перспективными значениями МИК, IC₅₀ и SI: 1) подход «Оптимизация известной молекулы» – **[Cu₂(nfur)₄(1,10-phen)₂]·0.25H₂O (14.2)** (МИК в отношении *M. smegmatis* = 1 нмоль/диск; в отношении *M. tuberculosis* <2.5 мкг/мл); **[Cu(3fur)₂neoc] (5.2)** (МИК в отношении *M. smegmatis* = 5 нмоль/диск; в отношении *M. tuberculosis* = 3.13 мкг/мл; IC₅₀ на НСТ116 = 53 нМ с SI = 16); **[Co(2fur)₂neoc] (24.2)** (IC₅₀ = 20 нМ – 1.4 мМ с SI = 27–1883); **[Co(tph)₂neoc] (26.2)** (IC₅₀ = 0.12 – 6.07 мМ с SI = 29–1473); 2) подход «Координация биоактивной органической молекулы к металлу» – **[CuCl₂(L₁)] (30.2)** (МИК в отношении *M. smegmatis* = 2 нмоль/диск; в отношении *M. tuberculosis* = 2.65 мкг/мл); **[CuCl(L₂)₂]₂[CuCl₄] (31.2)** (МИК в отношении *M. smegmatis* = 5 нмоль/диск; в отношении *M. tuberculosis* = 0.78 мкг/мл; IC₅₀ на НСТ116 = 30 нМ с SI = 55); подход «Комбинация нескольких фрагментов» – **[{Ag(dpe)}₂{Cu₄Ag₆(citr)₄(dpe)₆}]_n·26nH₂O (36.2)** (МПК в отношении *P. aeruginosa* В-2099/18 = 4 мкг/мл); **[Co₂Li₂(piv)₆(1,10-phen)₂]·MeCN (41.2)** (IC₅₀ на НСТ116 = 0.25 мМ с SI = 158); **[Co₂Li₂(piv)₆(neoc)₂]·MeCN (42.2)** (IC₅₀ на НСТ116 = 0.031 нМ с SI >>10000).

Экспериментальные исследования показали, что варьирование комплексообразователя и лигандного окружения, введение дополнительных N-доноров и гетерометаллов позволяют направленно управлять структурой и составом, и, как следствие, биологической активностью координационных соединений. Природа комплексообразователя определяет строение и реакционную способность будущего комплекса, дополнительный донорный лиганд чаще всего отвечает за повышение биоактивности, анионный фрагмент – за растворимость и токсичность, а введение второго металла позволяет расширить спектр проявляемых свойств и усилить биологический эффект.

Так, направленное комбинирование различных лигандов и металлов позволяет «программировать» функциональные свойства конечных молекул.

Таким образом, полученные результаты вносят вклад в развитие неорганической, координационной и медицинской химии в части синтеза и строения новых координационных (гомо- и гетерометаллических) соединений, обладающих противобактериальными и антипролиферативными свойствами. Результаты биологических исследований *in vitro/in vivo* показывают перспективы по дальнейшему изучению комплексов-лидеров в качестве биологически активных субстанций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Установлено, что анионы гетероциклических кислот с катионами меди(II) в присутствии N-донорных лигандов образуют преимущественно мооядерные комплексы $[\text{Cu}(\text{An})_2\text{L}_x(\text{H}_2\text{O})_y]$ ($x = 1, 2$; $y = 0, 1$), однако введение в реакцию нитрозамещенных производных (Hnfm, nphen) приводит к формированию биядерных соединений $[\text{Cu}_2(\text{An})_4(\text{L})_2]$. Установлено, что при использовании в качестве исходного реагента пивалата меди(II) формируется четырехъядерный комплекс меди(II) $[\text{Cu}_4(\text{piv})_6(\text{Im})_2(\text{HIm})_2]$ с редким типом координации (катионы Cu^{2+} попарно связывают два мостиковых депротонированных имидазола).
2. Определены условия формирования гетерометаллических карбоксилатных комплексов с олигопиридинами, содержащие металлоостовы $\{\text{Cu}_4\text{Ln}_3\}$, $\{\text{Cu}_2\text{Ag}_4\}$, $\{\text{Cu}_6\text{Li}_2\}$, $\{\text{Cu}_4\text{Li}_2\}$, $\{\text{Cu}_2\text{Li}_2\}$, $\{\text{Co}_2\text{Li}_2\}$.
3. Выявлены соединения-лидеры, активность которых превосходит препараты сравнения. Наиболее чувствительными к действию комплексов **5, 14, 30, 31, 36** оказались бактериальные штаммы – *M. smegmatis*, *M. tuberculosis*, *S. aureus*, *E. coli*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*; а опухолевая линия НСТ116 (рак толстого кишечника) к соединениям **5, 24, 26, 41, 42**.
4. Установлены следующие закономерности, определяющие биоактивность координационных соединений:
 - *влияние лигандов* – введение бидентатных лигандов приводит к увеличению биоактивности, монодентатных – к снижению; наибольшую активность показывают комплексы с 1,10-фенантролином и неocupроином;
 - *влияние ядерности* (для гомометаллических комплексов) – в отношении бактериальных штаммов биядерные комплексы активнее мооядерных, в отношении раковых клеток – мооядерные активнее биядерных и трехъядерных;
 - *влияние аниона* – анион в большей степени определяет токсичность и растворимость полученных соединений. Наиболее

перспективными являются комплексы, содержащие фуран- и тиофенкарбоксилатные лиганды;

- *влияние комплексообразователя* – комплексы кобальта(II) активнее и менее токсичные, чем аналогичные координационные соединений меди(II);
 - *влияние гетерометалла* – введение гетероатома позволяет повысить биоактивность в сравнении с гомометаллическим аналогом.
5. Разработаны новые методики синтеза 47 координационных соединений меди(II) и кобальта(II) с анионами лимонной, пивалиновой и гетероциклических (2-фуран-, 3-фуран-, 5-нитро-2-фуран-, 2-тиофен-, 2-пиррол-, 2-индолкарбоновыми) кислот с пиридиновыми, имидазольными и тетразиновыми лигандами. Строение всех полученных соединений установлено методом РСА, чистота и состав подтверждены РФА, СНNS-анализом и данными ИК-спектроскопии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Malinowski J., Zych D., Jacewicz D., Gawdzik B., Drzeżdżon J. Application of coordination compounds with transition metal ions in the chemical industry — A review // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, №15. P. 5443.
2. Jalal M., Hammouti B., Touzani R., Aouniti A., Ozdemir I. Metal-NHC heterocycle complexes in catalysis and biological applications: Systematic review // *Mater. Today: Proceedings.* 2020. Vol. 31. P. 122–129.
3. Hamza A., Al-Sibaai A. A., Alwael H., Saigl Z. M., Alosaimi E. H., Refat M. S., El-Shahawi M. S. Synthesis, ligation characteristics and analytical utility of the Schiff base (E)-1-[4-(2,4-dihydroxybenzylidene)-amino)ethanone and its precious group metal (Ru^{3+} , Pt^{4+} & Ir^{3+}) complexes // *Results Chem.* 2022. Vol. 4. P. 100422.
4. Li J., Ren G., Zhang Y., Yang M.-Y., Ma H.-X. Two Cu(II) complexes of 1,2,4-triazole fungicides with enhanced antifungal activities // *Polyhedron.* 2019. Vol. 157. P. 163–169.
5. Allardyce C., Dyson P. Metal-based drugs that break the rules // *Dalton Trans.* 2016. Vol. 45, №8. P. 3201–3209.
6. Rodríguez-Arce E., Saldías M. Antioxidant properties of flavonoid metal complexes and their potential inclusion in the development of novel strategies for the treatment against neurodegenerative diseases // *Biomed. Pharmacother.* 2021. Vol. 143. P. 112236.
7. Alessio E. *Bioinorganic Medicinal Chemistry.* 2011. Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA. 434 p.
8. Милаева Е. Р. Неорганическая медицинская химия. М.: Издательство Московского университета. 2022. 224 с.
9. Vasile Scaeteanu G., Badea M., Olar R. Coordinative compounds based on unsaturated carboxylate with versatile biological applications // *Molecules.* 2024. Vol. 29, № 10. P. 2321.
10. Loubalová I., Kopel P. Coordination compounds of Cu, Zn, and Ni with dicarboxylic acids and N-donor ligands, and their biological activity: A review // *Molecules.* 2023. Vol. 28, № 3. P. 1445.

11. Chellan P., Sadler P. J. The elements of life and medicines // *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.* 2015. Vol. 373, № 2037. P. 20140182.
12. Medici S., Peana M., Nurchi V. M., Lachowicz J. I., Crisponi G., Zoroddu M. A. Noble metals in medicine: Latest advances // *Coord. Chem. Rev.* 2015. Vol. 284. P. 329–350.
13. Chan W. T. K., Wong W.-T. Recent development in lanthanide coordination compounds for biomedical imaging applications // *Polyhedron.* 2014. Vol. 83. P. 150–158.
14. Li J., Chen T. Transition metal complexes as photosensitizers for integrated cancer theranostic applications // *Coord. Chem. Rev.* 2020. Vol. 418. P. 213355.
15. Casini A., Pöthig A. Metals in Cancer Research: Beyond Platinum Metallodrugs // *ACS Cent. Sci.* 2024. Vol. 10, № 2. P. 242–250.
16. Caminade A.-M., Hameau A., Turrin C.-O., Laurent R., Majoral J.-P. Dendritic metal complexes for bioimaging. Recent advances // *Coord. Chem. Rev.* 2021. Vol. 430. P. 213739.
17. Jomova K., Makova M., Alomar S. Y., Alwasel S. H., Nepovimova E., Kuca K., Rhodes C. J., Valko M. Essential metals in health and disease // *Chem. Biol. Interact.* 2022. Vol. 367. P. 110173.
18. Turski M. L. New Roles for Copper Metabolism in Cell Proliferation, Signaling, and Disease // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 284, № 2. P. 717–721.
19. Kostova I. The Role of Complexes of Biogenic Metals in Living Organisms // *Inorganics.* 2023. Vol. 11, № 2. P. 56.
20. Genchi G., Lauria G., Catalano A., Carocci A., Sinicropi M. S. Prevalence of cobalt in the environment and its role in biological processes // *Biology.* 2023. Vol. 12, № 10. P. 1335.
21. Islam M. R., Akash S., Jony M. H., Alam M. N., Nowrin F. T., Rahman M. M., Rauf A., Thiruvengadam M. Exploring the potential function of trace elements in human health: a therapeutic perspective // *Mol. Cell. Biochem.* 2023. Vol. 478, № 10. P. 2141–2171.

22. Melnic S., Prodius D., Stoeckli-Evans H., Shova S., Turta C. Synthesis and anti-tuberculosis activity of new hetero (Mn, Co, Ni) trinuclear iron(III) furoates // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45, № 4. P. 1465–1469.
23. Rendošová M., Gyepes R., Kello M., Vilková M., Mudroňová D., Olejníková P., Cardiano P., Gama S., Milea D., Vargová Z. Silver(I) pyrrole- and furan-2-carboxylate complexes – From their design and characterization to antimicrobial, anticancer activity, lipophilicity and SAR // *J. Inorg. Biochem.* 2023. Vol. 246. P. 112266.
24. Uvarova M. A., Lutsenko I. A., Shmelev M. A., Bekker O. B., Kiskin M. A., Eremenko I. L. Furancarboxylate Coordination Polymers of Gd^{3+} and Eu^{3+} : Synthesis, Structural Variations, and Biological Properties // *Russ. J. Coord. Chem.* 2023. Vol. 49, № 9. P. 555–564.
25. Lutsenko I. A., Baravikov D. E., Kiskin M. A., Nelyubina Yu. V., Primakov P. V., Bekker O. B., Khoroshilov A. V., Sidorov A. A., Eremenko I. L. Bioisostere Modifications of Cu^{2+} and Zn^{2+} with Pyromucic Acid Anions and N-Donors: Synthesis, Structures, Thermal Properties, and Biological Activity // *Russ. J. Coord. Chem.* 2020. Vol. 46, № 6. P. 411–419.
26. Lutsenko I. A., Yambulatov D. S., Kiskin M. A., Nelyubina Yu. V., Primakov P. V., Bekker O. B., Levitskiy O. A., Magdesieva T. V., Imshennik V. K., Maksimov Y. V., Sidorov A. A., Danilenko V. N., Eremenko, I. L. Improved *In Vitro* Antimycobacterial Activity of Trinuclear Complexes Cobalt(II,III) and Iron(III) with 2-Furoic Acid against *Mycobacterium smegmatis* // *ChemistrySelect.* 2020. Vol. 5, № 38. P. 11837–11842.
27. Zhang Z., Wang H., Wang Q., Yan M., Wang H., Bi C., Sun S., Yuhua F. 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.
28. Wang X., Yan M., Wang Q., WANG H., Wang Z., Zhao J., Li J., Zhang Z. In vitro DNA-binding, anti-oxidant and anticancer activity of indole-2-carboxylic acid dinuclear copper(II) complexes // *Molecules.* 2017. Vol. 22, № 1. P. 171.

29. 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.
30. Frei A., Zuegg J., Elliott A. G., Baker M. V., Braese S., Brown C., Chen F., Dowson C. G., Dujardin G., Jung N., King A. P., Mansour A. M., Massi M., Moat J., Mohamed H. A., Renfrew A., Rutledge P., Sadler P. J., Todd M. H., Willans C. E., Wilson J. J., Cooper M. A., Blaskovich M. Metal Complexes as a Promising Source for New Antibiotics // Chem. Sci. 2020. Vol. 11, № 10. P. 2627–2639.
31. Jozefíková F., Perontsis S., Koňáriková K., Švorc L., Mazúr M., Psomas G., Moncol J. In vitro biological activity of copper(II) complexes with NSAIDs and nicotinamide: Characterization, DNA- and BSA-interaction study and anticancer activity // J. Inorg. Biochem. 2022. Vol. 228. P. 111696.
32. Amalraj A., Pius A., Gopi S., Gopi S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives – A review // J. Tradit. Complement. Med. 2017. Vol. 7, № 2. P. 205–233.
33. Claudel M., Schwarte J. V., Fromm K. M. New Antimicrobial Strategies Based on Metal Complexes // Chemistry. 2020. Vol. 2, №4. P. 849–899.
34. Akinyele O. F., Fakola E. G., Durosinmi L. M., Ajayeoba T. A., Ayeni A. O. Synthesis and characterization of heteroleptic metal complexes of Isoniazid and Metformin // Ife J. Sci. 2019. Vol. 21, № 3. P. 184.
35. Ghorbanpour M., Shayanfar A., Soltani B. Copper pyrazole complexes as potential anticancer agents: Evaluation of cytotoxic response against cancer cells and their mechanistic action at the molecular level // Coord. Chem. Rev. 2024. Vol. 498. P. 215459.
36. Silva P., Souza P., Calixto G., Lopes E., Frem R., Netto A., Mauro A. E., Pavan F. R., Chorilli M. *In vitro* activity of copper(II) complexes, loaded or unloaded into a nanostructured lipid system, against *Mycobacterium tuberculosis* // Int. J. Mol. Sci. 2016. Vol. 17, № 5. P. 745.
37. Deka B., Sarkar T., Banerjee S., Kumar A., Mukherjee S., Deka S., Saikia K. K., Hussain A. Novel mitochondria targeted copper(II) complexes of ferrocenyl terpyridine and anticancer active 8-hydroxyquinolines showing remarkable

cytotoxicity, DNA and protein binding affinity // Dalton Trans. 2017. Vol. 46, № 2. P. 396–409.

38. Tarushi A., Perontsis S., Hatzidimitriou A. G., Papadopoulos A. N., Kessissoglou D. P., Psomas G. Copper(II) complexes with the non-steroidal anti-inflammatory drug tolfenamic acid: Structure and biological features // J. Inorg. Biochem. 2015. Vol. 149. P. 68–79.

39. Noffke A. L., Habtemariam A., Pizarro A. M., Sadler P. J. Designing organometallic compounds for catalysis and therapy // Chem. Commun. 2012. Vol. 48, № 43. P. 5219–5246.

40. Rosenberg B., Vancamp L., Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode // Nature. 1965. Vol. 205, № 4972. P. 698–699.

41. Rosenberg B., VanCamp L., Trosko J. E., Mansour V. H. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents // Nature. 1969. Vol. 222, № 5191. P. 385–386.

42. DeConti R. C., Toftness B. R., Lange R. C., Creasey W. A. Clinical and pharmacological studies with cis-diamminedichloroplatinum(II) // Cancer Res. 1973. Vol. 33. P. 1310–1315.

43. Higby D. J., Wallace H. J. Jr., Holland J. F. Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875): a phase I study // Cancer Chemother. Rep. 1973. Vol. 57, № 4. P. 459–463.

44. Higby D. J., Wallace H. J. Jr., Albert D. J., Holland J. F. Diaminodichloroplatinum: A phase I study showing responses in testicular. and other tumors // Cancer. 1974. Vol. 33, № 5. P. 1219–1225.

45. Sekiya S., Iwasawa H., Yamauchi K., Kubota K., Takamizawa H. Effect of cis-dichlorodiammineplatinum(II) on cloned ovarian adenocarcinoma cells of the rat in vitro // Gynecol. Oncol. 1981. Vol. 12, № 1. P. 14–22.

46. Fichtinger-Schepman A. M. J., Van der Veer J. L., Den Hartog J. H. J., Lohman P. H. M., Reedijk J. Adducts of the antitumor drug cis-

- diamminedichloroplatinum(II) with DNA: formation, identification, and quantitation // *Biochem.* 1985. Vol. 24, № 3. P. 707–713.
47. Lazarević T., Rilak A., Bugarčić Ž. D. Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 142. P. 8–31.
48. Loren P., Lugones Y., Saavedra N., Saavedra K., Páez I., Rodriguez N., Moriel P., Salazar L. A. MicroRNAs Involved in Intrinsic Apoptotic Pathway during Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: Potential Use of Natural Products against DDP-Induced Apoptosis // *Biomolecules.* 2022. Vol. 12, № 9. P. 1206.
49. Florea A. M., Büsselberg D. Occurrence, use and potential toxic effects of metals and metal compounds // *Biometals.* 2006. Vol. 19, № 4. P. 419–427.
50. Tsang R. Y., Al-Fayea T., Au H.-J. Cisplatin Overdose // *Drug Safety.* 2009. Vol. 32, № 12. P. 1109–1122.
51. Aldossary S. A. Review on pharmacology of cisplatin: Clinical use, toxicity and mechanism of resistance of cisplatin // *Biomed. Pharmacol. J.* 2019. Vol. 12, № 1. P. 7–15
52. Florea A.-M., Büsselberg D. Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects // *Cancers.* 2011. Vol. 3, № 1. P. 1351–1371.
53. Kartalou M., Essigmann J. M. Mechanisms of resistance to cisplatin // *Mutat. Res.* Vol. 478, № 1-2. P. 23–43.
54. Zhu H., Luo H., Zhang W., Shen Z., Hu X., Zhu X. Molecular mechanisms of cisplatin resistance in cervical cancer // *Drug Des. Devel. Ther.* 2016. Vol. 10. P. 1885–1895.
55. Dilruba S., Kalayda, G. V. Platinum-based drugs: past, present and future // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2016. Vol. 77, № 6. P. 1103–1124.
56. Wheate N. J., Walker S., Craig G. E., Oun R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials // *Dalton Trans.* 2010. Vol. 39, № 35. P. 8113–8127.

57. Aronson J. K. (ed.). *Meyler's side effects of drugs 15E: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*. Newnes, 2014.
58. Wilson J. J., Lippard, S. J. Synthetic methods for the preparation of platinum anticancer complexes // *Chem. Rev.* 2013. Vol. 114, № 8. P. 4470–4495.
59. Bai L., Gao C., Liu Q., Yu C., Zhang Z., Cai L., Yang B., Qian Y., Yang J., Liao X. Research progress in modern structure of platinum complexes // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 140. P. 349–382.
60. Kwofie S. K., Broni E., Dankwa B., Enninful K. S., Teye J., Davidson C. R., Nimely J. B., Orizu J. C., Kempaiah P., Rathi B., Miller W. A. Review of atypical organometallic compounds as antimalarial drugs // *J. Chem.* 2020. Vol. 2020, № 1. P. 1–9.
61. Kumar S., Bhardwaj T. R., Prasad D. N., Singh R. K. Drug targets for resistant malaria: Historic to future perspectives // *Biomed. Pharmacother.* 2018. Vol. 104. P. 8–27.
62. Wani W. A., Jameel E., Baig U., Mumtazuddin S., Hun L. T. Ferroquine and its derivatives: New generation of antimalarial agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 101. P. 534–551.
63. Ornelas C., Astruc D. Ferrocene-based drugs, delivery nanomaterials and fenton mechanism: state of the art, recent developments and prospects // *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15, № 8. P. 2044.
64. Patra M., Gasser G. The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives. *Nat. Rev. Chem.* 2017. Vol. 1, № 9. P. 0066.
65. Milheiro S. A., Gonçalves J., Lopes R. M. R. M., Madureira M., Lobo L., Lopes A., Nogueira F., Fontinha D., Prudêncio M., Piedade M. F. M., Pinto S. N., Florindo P. R., Moreira R. Half-sandwich cyclopentadienylruthenium(II) complexes: a new antimalarial chemotype // *Inorg. Chem.* 2020. Vol. 59, № 17. P. 12722–12732.
66. Abid M., Singh S., Egan T. J., Joshi M. C. Structural-activity relationship of metallo-aminoquinones as next generation antimalarials // *Curr. Top. Med. Chem.* 2022. Vol. 22, № 6. P. 436–472.

67. Marotta C., Giorgi E., Binacchi F., Cirri D., Gabbiani C., Pratesi A. An overview of recent advancements in anticancer Pt(IV) prodrugs: New smart drug combinations, activation and delivery strategies // *Inorg. Chim. Acta*. 2023. Vol. 548. P. 121388.
68. Li S., Jiang M., Wang L., Yu S. Combined chemotherapy with cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in treating human cancers: Recent advancement // *Biomed. Pharmacother*. 2020. Vol. 129. P. 110389.
69. Bhat M. A., Al-Omar M. A., Alsaif N. A., Almehezia A. A., Naglah A. M., Razak S., Khan A. A., Ashraf N. M. Novel sulindac derivatives: synthesis, characterisation, evaluation of antioxidant, analgesic, anti-inflammatory, ulcerogenic and COX-2 inhibition activity // *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem*. 2020. Vol. 35, № 1. P. 921–934.
70. Robledo-Cadena D. X., Gallardo-Pérez J. C., Dávila-Borja V., Pacheco-Velázquez S. C., Belmont-Díaz J. A., Ralph S. J., Blanco-Carpintero B. A., Moreno-Sánchez R., Rodríguez-Enríquez S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase cisplatin, paclitaxel, and doxorubicin efficacy against human cervix cancer cells // *Pharmaceuticals*. 2020. Vol. 13, № 12. P. 463.
71. Liu X., Wenisch D., Dahlke P., Jordan P. M., Jakupec M. A., Kowol C. R., Liebing P., Werz O., Keppler B. K., Weigand W. Multi-action platinum(IV) prodrugs conjugated with COX-inhibiting NSAIDs // *Eur. J. Med. Chem*. 2023. Vol. 257. P. 115515.
72. Khoury A., Sakoff J. A., Gilbert J., Scott K. F., Karan S., Gordon C. P., Aldrich-Wright J. R. Cyclooxygenase-inhibiting platinum(IV) prodrugs with potent anticancer activity // *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, № 4. P. 787.
73. Kolawole O. R., Kashfi K. NSAIDs and cancer resolution: New paradigms beyond cyclooxygenase // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. Vol. 23, № 3. P. 1432.
74. Majumder I., Chakraborty P., Álvarez R., Gonzalez Diaz M., Pelaez R., Ellahioui Y., Bauzá A., Frontera A., Ennio Z., Gómez-Ruiz S., Das D. Bioactive heterometallic Cu^{II}–Zn^{II} complexes with potential biomedical applications // *ACS Omega*. 2018. Vol. 3, № 10. P. 13343–13353.

75. Li H., Lan R., Chan C., Jiang L., Dai L., Kwong D. W., Lam M. T., Wong K. Real-time in situ monitoring via europium emission of the photo-release of antitumor cisplatin from a Eu–Pt complex // *Chem. Commun.* 2015. Vol. 51, № 74. P. 14022–14025.
76. Li H., Xie C., Lan R., Zha S., Chan C., Wong W., Ho K., Chan B. W., Luo Y., Zhang J. X., Law G., Tai W. C., Bünzli J. G., Wong K. A smart europium–ruthenium complex as anticancer prodrug: controllable drug release and real-time monitoring under different light excitations // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60, № 21. P. 8923–8932.
77. Wang X., Zhou M., Liu Y., Si Z. Cope with copper: From copper linked mechanisms to copper-based clinical cancer therapies // *Cancer Lett.* 2023. Vol. 561. P. 216157.
78. Jiang Y., Huo Z., Qi X., Zuo T., Wu Z. Copper-induced tumor cell death mechanisms and antitumor theragnostic applications of copper complexes // *Nanomedicine (Lond)*. 2022. Vol. 17, № 5. P. 303–324.
79. Scheiber I., Dringen R., Mercer J. F. Copper: effects of deficiency and overload // *Met. Ions Life Sci.* 2013. Vol. 13. P. 359–387.
80. Li X., Hao S., Han A., Yang Y., Fang G., Liu J., Wang S. Intracellular fenton reaction based on mitochondria-targeted copper(II)-peptide complex for induced apoptosis // *J. Mater. Chem. B.* 2019. Vol. 7, № 25. P. 4008–4016.
81. Obeagu E. I. A Review on free radicals and antioxidants // *Int. J. Curr. Res. Med. Sci.* 2018. Vol. 4, № 2. P. 123–133.
82. Kanti D., Wati M. R., Fatima-Shad K. Oxidative stress gated by Fenton and Haber Weiss reactions and its association with Alzheimer's disease // *Arch. Neurosci.* 2014. Vol. 2, № 2. P. e60038.
83. Mezzaroba L., Alfieri D. F., Colado Simao A. N., Vissoci Reiche E. M. The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases // *Neurotoxicology.* 2019. Vol. 74. P. 230–241.

84. Bjorklund G., Dadar M., Pivina L., Dosa M. D., Semenova Y., Aaseth J. The role of zinc and copper in insulin resistance and diabetes mellitus // *Curr. Med. Chem.* 2020. Vol. 27, № 39. P. 6643–6657.
85. Nawaz A., Khattak N. N., Khan M. S., Nangyal H., Sabri S., Shakir M. Deficiency of vitamin B12 and its relation with neurological disorders: a critical review // *JOBASZ.* 2020. Vol. 81, № 1. P. 10.
86. Munteanu C. R., Suntharalingam K. Advances in cobalt complexes as anticancer agents // *Dalton Trans.* 2015. Vol. 44. P. 13796–13808.
87. Dwyer F. P., Gyarfás E. C., Rogers W. P., Koch J. H. Biological activity of complex ions // *Nature.* 1952. Vol. 170, № 4318. P. 190–191.
88. Kinchington P. R. Prospects for adenovirus antivirals // *J. Antimicrob. Chemother.* 2005. Vol. 55, № 4. P. 424–429.
89. Heffern M. C., Yamamoto N., Holbrook R. J., Eckermann A. L., Meade T. H. Cobalt derivatives as promising therapeutic agents // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2013. Vol. 17, № 2. P. 189–196.
90. Liao W., Song X. Q., Kong Y. J., Bao R. D., Li F., Zhou J., Zhao Q., Xu J., Xie N., Xie M. A novel Schiff base cobalt(III) complex induces a synergistic effect on cervical cancer cells by arresting early apoptosis stage // *BioMetals.* 2021. Vol. 34, № 2. P. 277–289.
91. Nnabuike G. G., Salunke-Gawali S., Patil A., Butcher R. J., Obaleye J. A., Ashtekar H., Prakash B. Cobalt(II) complexes containing mefenamic acid with imidazole and pyridine based auxiliary ligands: Synthesis, structural investigation and cytotoxic evaluation // *J. Mol. Struct.* 2023. Vol. 1285. P. 135519.
92. Kovala-Demertzi D., Hadjipavlou-Litina D., Staninska M., Primikiri A., Kotoglou C., Demertzis M. A. Anti-oxidant, in vitro, in vivo anti-inflammatory activity and antiproliferative activity of mefenamic acid and its metal complexes with manganese(II), cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II) // *J. Enzym Inhib. Med. Chem.* 2008. Vol. 24, № 3. P. 742–752.
93. Eremina J. A., Smirnova K. S., Samsonenko D. G., Klyushova L. S., Sheven D. G., Potkin V. I. Nickel(II) and cobalt(II) complexes with 4,5-dichloro-isothiazole-3-

carboxylic acid and 1,10-phenanthroline: synthesis, crystal structures and cytotoxicity // *Trans. Metal Chem.* 2022. Vol. 47, № 1. P. 19–30.

94. Golubeva Yu. A., Samsonenko D. G., Sukhikh T. S., Klyushova L. S., Perepechaeva M., Sheven D. G., Berezin A. S., Grishanova A. Y., Potkin V. I. Water-soluble copper(II) complexes with 4,5-dichloro-isothiazole-3-carboxylic acid and heterocyclic N-donor ligands: Synthesis, crystal structures, cytotoxicity, and DNA binding study // *Inorg. Chim. Acta.* 2020. Vol. 510. P. 119778.

95. Romero-Canelón I., Sadler P. J. Next-generation metal anticancer complexes: multitargeting via redox modulation // *Inorg. Chem.* 2013. Vol. 52, № 21. P. 12276–12291.

96. Almeida J. do C., Silva R. T. C., Zanetti R. D., Moreira M. B., Portes M. C., Polloni L., Azevedo F. V. P. de V., Poelhsitz G. V., Pivatto M., Netto A. V. G., Ávila V. de M. R., Manieri K. F., Pavan F. R., Ferreira A. M. Da C., Guerra W. DNA interactions, antitubercular and cytotoxic activity of heteroleptic Cu^{II} complexes containing 1,10-phenanthroline // *J. Mol. Struct.* 2021. Vol. 1235. P. 130234.

97. Vančo J., Trávníček Z., Hošek J., Malina T., Dvořák Z. Copper(II) complexes containing natural flavonoid pomiferin show considerable *in vitro* cytotoxicity and anti-inflammatory effects // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 14. P. 7626.

98. Low M. L., Chan C. W., Ng P. Y., Ooi I. H., Maah M. J., Chye S. M., Tan K. W., Ng S. W., Ng C. H. Ternary and binary copper(II) complexes: synthesis, characterization, ROS-inductive, proteasome inhibitory, and anticancer properties // *J. Coord. Chem.* 2016. Vol. 70, № 2. P. 223–241.

99. 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.

100. Gonzalez-Ballesteros M. M., Mejía C., Ruiz-Azuara L. Metallodrugs: an approach against invasion and metastasis in cancer treatment // *Open Bio.* 2022. Vol. 12, № 5. P. 880–899.

101. Bravo-Gómez M. E., Campero-Peredo C., García-Conde D., Mosqueira-Santillán M. J., Serment-Guerrero J., Ruiz-Azuara L. DNA-binding mode of

antitumoral copper compounds (Casiopeinas®) and analysis of its biological meaning. // Polyhedron. 2015. Vol. 102. P. 530–538.

102. Aguilar-Jiménez Z., Espinoza Guillén A., Resendiz-Acevedo K., Fuentes-Noriega I., Mejía C., Ruiz-Azuara L. The importance of being casiopeina as polypharmacological profile (mixed chelate–copper(II) complexes and their *in vitro* and *in vivo* activities) // Inorganics. 2023. Vol. 11, № 10. P. 394.

103. Zoroddu M. A., Aaseth J., Crisponi G., Medici S., Peana M., Nurchi V.M. The Essential Metals for Humans: A Brief Overview // J. Inorg. Biochem. 2019. Vol. 195. P. 120–129.

104. McCarron P., McCann M., Devereux M., Kavanagh K., Skerry C., Karakousis P. C., Aor A. C., Mello T. P., Santos A. L. S., Campos D. L., Pavan F. R., 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. 1–10.

105. Dam J., Ismail Z., Kurebwa T., Gangat N., Harmse L., Marques H. M., Lemmerer A., Boded M. L., Koning C. B. Synthesis of copper and zinc 2-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine complexes and their potential anticancer activity // Eur. J. Med. Chem. 2016. Vol. 126. P. 353–368.

106. Viganor L., Howe O., McCarron P., McCann M., Devereux M. The antibacterial activity of metal complexes containing 1, 10-phenanthroline: potential as alternative therapeutics in the era of antibiotic resistance // Curr. Top. Med. Chem. 2017. Vol. 17, № 11. P. 1280–1302.

107. Al-Omair M. A. Biochemical activities and electronic spectra of different cobalt phenanthroline complexes // Arab. J. Chem. 2019. Vol. 12, № 7. P. 1061–1069.

108. Ye J., Ma J., Liu C. Huang J., Wang L., Zhong X. A novel iron(II) phenanthroline complex exhibits anticancer activity against TFR1-overexpressing esophageal squamous cell carcinoma cells through ROS accumulation and DNA damage // Biochem. Pharmacol. 2019. Vol. 166. P. 93–107.

109. Simunkova M., Lauro P., Jomova K., Hudecova L., Danko M., Alwasel S., Alhazza I. M., Rajcaniova S., Kozovska Z., Kucerova L., Moncol J., Svorc L., Valko M. Redox-cycling and intercalating properties of novel mixed copper(II) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drugs tolfenamic, mefenamic and flufenamic acids and phenanthroline functionality: Structure, SOD-mimetic activity, interaction with albumin, DNA damage study and anticancer activity // *J. Inorg. Biochem.* 2019. Vol. 194. P. 97–113.
110. Gordon A. T., Abosedo O. O., Ntsimango S., Vuuren S., Hosten E. C., Ogunlaja A. S. Synthesis, characterization, molecular docking and antimicrobial activity of copper(II) complexes of metronidazole and 1,10-phenanthroline // *Inorg. Chim. Acta.* 2020. Vol. 510. P. 119744.
111. Jopp M., Becker J., Becker S., Miska A., Gandin V., Marzano C., Schindler S. Anticancer activity of a series of copper(II) complexes with tripodal ligands // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 132. P. 274–281.
112. Jagadeesh M., Kalangi S. K., Sivarama K. L., Reddy A. V. Halo-substituted thiosemicarbazones and their copper(II), nickel(II) complexes: Detailed spectroscopic characterization and study of antitumour activity against HepG2 human hepatoblastoma cells // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2014. Vol. 118. P. 552–556.
113. Ohui K., Afanasenko E., Bacher F., Ting R. L. X., Zafar A., Blanco-Cabra N., Arion V. B. New water-soluble copper(II) complexes with morpholine – thiosemicarbazone hybrids: Insights into the anticancer and antibacterial mode of action // *J. Med. Chem.* 2018. Vol. 62, № 2. P. 512–530.
114. Kharadi G. J. Effect of substituent of terpyridines on the *in vitro* antioxidant, antitubercular, biocidal and fluorescence studies of copper(II) complexes with clioquinol // *Spectrochim. Acta Part Mol. Biomol. Spectrosc.* 2014. Vol. 117. P. 662–668.
115. Aranda E. E., Matias T. A., Araki K., Vieira A. P., De Mattos E. A., Colepicolo P., Luz C. P., Rodrigues M., Molton F. Design, syntheses, characterization, and

- cytotoxicity studies of novel heterobinuclear oxindolimine copper(II)-platinum(II) complexes // *J. Inorg. Biochem.* 2016. Vol. 165. P. 108–118.
116. Ghorbanpour M., Jouyban A., Soltani B. Copper pyrazole complexes as potential anticancer agents: Evaluation of cytotoxic response against cancer cells and their mechanistic action at the molecular level // *Coord. Chem. Rev.* 2024. Vol. 498. P. 215459.
117. Troyanov S. I., Il'ina E. G., Dunaeva K. M. Crystal Structure of Copper(II) Carboxylates: Anhydrous $\text{Cu}_2(\text{i-C}_4\text{H}_9\text{COO})_4$ and the Adduct $\text{Cu}_2(\text{Me}_3\text{CCOO})_4 \cdot 2\text{Me}_3\text{CCOOH}$ // *Russ. J. Coord. Chem.* 1991. Vol. 17, № 12. P. 907–912.
118. Fomina I. G., Aleksandrov G. G., Dobrokhotova Z. V., Proshenkin O. Yu., Kiskin M. A., Velikodnyi Yu. A., Ikorskii V. N., Novotortsev V. M., Eremenko I. L. High-spin carboxylate polymers $[\text{M}(\text{OOCMe}_3)_2]_n$ of group VIII 3d metals // *Russ. Chem. Bull.* 2006. Vol. 55, № 11. P. 1909–1919.
119. Zorina-Tikhonova E. N., Yambulatov D. S., Kiskin M. A., Bazhina E. S., Nikolaevskii S. A., Gogoleva N. V., Lutsenko I. A., Sidorov A. A., Eremenko I. L. Synthesis and Structure of New Polymeric Lithium Pivalates // *Russ. J. Coord. Chem.* 2020. Vol. 46, № 2. P. 75–80.
120. Maslov D. A., Korotina A. V., Shur K. V., Vatlin A. A., Bekker O. B., Tolshchina S. G., Ishmetova R. I., Ignatenko N. K., Rusinov G. L., Charushin V. N., Danilenko V. N. Synthesis and antimycobacterial activity of imidazo[1,2-b][1,2,4,5]tetrazines // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 178. P. 39–47.
121. Sheldrick, G. M. SHELXT–Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallogr. A: Found. Adv.* 2015. V. 71, № 1. P. 3–8.
122. Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea R. J., Howard J. A. K., Puschmann H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program // *J. Appl. Crystallogr.* 2009. Vol. 42, № 2. P. 339–341.
123. Álvarez S., Llunell M. Continuous symmetry measures of penta-coordinate molecules: Berry and non-Berry distortions of the trigonal bipyramid // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2000. Vol. 19. P. 3288–3303.

124. Casanova D., Llunell M., Alemany P., Álvarez S. The rich stereochemistry of eight-vertex polyhedra: a continuous shape measures study // *Chem. Eur. J.* 2005. Vol. 11, № 5. P. 1479–1494.
125. Chai W. M., Liu X., Hu Y., Feng H. L., Jia Y., Guo Y. J., Zhou H., Chen Q. Antityrosinase and antimicrobial activities of furfuryl alcohol, furfural and furoic acid // *Int. J. Biol. Macromol.* 2013. Vol. 57. P. 151–155.
126. Nivrutti G. P. Furan: A Promising Scaffold for Biological Activity // *Int. J. Adv. Biol. Biomed. Res.* 2024. Vol. 12. P. 167–181.
127. Mishra R., Kumar N., Mishra I., Sachan N. A review on anticancer activities of thiophene and its analogs // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2020. Vol. 20, № 19. P. 1944–1965.
128. Chawla S., Sharma S., Kashid S., Verma P. K., Sapra A. Therapeutic potential of thiophene compounds: a mini-review // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2023. Vol. 23, № 15. P. 1514–1534.
129. Yue Y., Zhong K., Wu Y., Gao H. Insight into the antibacterial activity and membrane-damage mechanism of pyrrole-2-carboxylic acid against *Listeria monocytogenes* // *LWT — Food Sci. Technol.* 2023. Vol. 184. P. 114999.
130. Manya B. S., Kumar M. R. P., Kalirajan R., Hassan M. A., Rab S. O., Alshehri M. A., Emran T. B., Emran T. B. Insights into the Biological Activities and Substituent Effects of Pyrrole Derivatives: The Chemistry-Biology Connection // *Chem. Biodivers.* 2024. Vol. 21, № 8. P. e202400534.
131. Schatzschneider U. Photoactivated Biological Activity of Transition-Metal Complexes // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010. Vol. 2010, № 10. P. 1451–1467.
132. Li S., Tan Y. M., Zhang L., Zhou C. Comprehensive Insights into Medicinal Research on Imidazole-Based Supramolecular Complexes // *Pharmaceutics.* 2023. Vol. 15, № 5. P. 1348.
133. Rogalewicz B., Czyłkowska A. recent advances in the discovery of copper(II) complexes as potential anticancer drugs // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2025. Vol. 292. P. 117702.

134. Lutsenko I. A., Kiskin M. A., Koshenskova K. A., Primakov P. V., Khoroshilov A. V., Bekker O. B., Eremenko I. L. Synthesis, structure, and *in vitro* evaluation of biological activity of Cu^{II} furancarboxylates against the non-pathogenic *M. smegmatis* strain // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70, №3. P. 463–468.
135. Vatlin A. A., Shitikov E. A., Shahbaaz M., Bespiatykh D. A., Klimina K. M., Christoffels A., Danilenko V. N., Maslov D. A. Transcriptomic profile of *Mycobacterium smegmatis* in response to an imidazo[1,2-b][1,2,4,5]tetrazine reveals its possible impact on iron metabolism // Front. microbiol. 2021. Vol. 12. P. 724042.
136. Obiedallah M. M., Mironov M. A., Belyaev D. V., Ene A., Vakhrusheva D. V., Krasnoborova S. Y., Bershitsky S. Y., Shchepkin D. V., Minin A. S., Ishmetova R. I., Ignatenko N. K., Tolshchina S. G., Fedorova O. V., Rusinov G. L. Optimization, characterization, and cytotoxicity studies of novel anti-tubercular agent-loaded liposomal vesicles // Sci. Rep. 2024. Vol. 14, №1. P. 524136.
137. Даниленко В. Н., Чарушин В. Н., Русинов Г. Л., Маркова А. А., Ишметова Р. И., Абилев С. К., Игнатенко Н. К., Толщина С. Г., Ратькин А. В., Штиль А. А. Фармацевтическая композиция на основе 3-(4-Метилимидазол-1-ил)имидазо[1,2-б][1,2,4,5]тетразина в качестве противоопухолевого средства. RU. Патент №2614234. С2. 2017.
138. Yang Y., Hu X., Yang Z., Huang W. Insights into Molecular Lanthanide Complexes: Construction, Properties and Bioimaging and Biosensing Applications // Adv. Funct. Mater. 2025. Vol. 35, № 2. P. 2412970.
139. Monteiro J. H. S. K. Recent Advances in Luminescence Imaging of Biological Systems Using Lanthanide(III) Luminescent Complexes // Molecules. 2020. Vol. 25, № 9. P. 2089.
140. Fox C. L., Modak S. M. Mechanism of Silver Sulfadiazine Action on Burn Wound Infections // Antimicrob. Agents Chemother. 1974. Vol. 5, № 6. P. 582–588.
141. Prasad D. N., Walia S. S. Silver Sulfadiazine: Action on Burn Wound Sepsis and Infections // JDDT. 2022. Vol. 12, № 4. P. 154–161.

142. Yang C., Zhu B., Zhan M., Hua Z. Lithium in Cancer Therapy: Friend or Foe? // *Cancers*. 2023. Vol. 15, № 4. P. 1095.
143. Villegas-Vázquez E. Y., Quintas-Granados L. I., Cortés H., González-Del Carmen M., Leyva-Gómez G., Rodríguez-Morales M., Bustamante-Montes L. P., Silva-adaya D., Pérez-plasencia C., Jacobo-herrera N. J., Reyes-Hernández O. D., Figueroa-González G. Lithium: A Promising Anticancer Agent // *Life*. 2023. Vol. 13, № 2. P. 537.
144. Zhang B., Liu Z., Liu L. H., Liu L., Pan T., Pan T., Ye S. Aquabis(2,2'-bipyridine- κ^2N,N')(1*H*-indole-2-carboxylato- κO)nickel(II)1*H*-indole-2-carboxylate dehydrate // *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online*. 2008. Vol. 65, №1. P. m48–m49.
145. Potylitsyna S. M., Koshenskova K. A., Nikiforova M. E., Razvorotneva L. S., Dolgushin F. M., Bekker O. B., Zaeva A. S., Kiskin M. A., Eremenko I. L., Lutsenko I. A. Cationic Complexes of Magnesium with Phenanthroline: Synthesis, Structural Features, and Antibacterial Activity // *Russ. J. Coord. Chem.* 2025. Vol. 51, № 5. P. 311–320.
146. Zhu R., Zhang W. Synthesis, Structural and Dielectric Characterization of two Imidazole- and Oxalate-containing Copper(II) Complexes // *Z. für Anorg. Allg. Chem.* 2013. Vol. 639, № 7. P. 1274–1278.
147. Zhu H. L., Xu W., Lin J., Zhang C., Zheng Y. Syntheses, crystal structures, and magnetism of two phenylacetate imidazolate copper(II) complexes // *J. Coord. Chem.* 2012. Vol. 65, № 22. P. 3983–3997.
148. Toigo J., Farias G., Salla C. A. M., Duarte L. G. T. A., Bortoluzzi A. J., Atvars T. D., De Souza B., Bechtold I. H. Speeding-up Thermally Activated Delayed Fluorescence in Cu(I) Complexes Using Aminophosphine Ligands // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 31, № 31. P. 3177.
149. Liu Y. T., Yin X., Lai X., Wang X. The photophysical properties of three $[M(\text{phen})_2\text{dppz}]^{2+}$ (M=Ru and Zn) derivatives for two-photon photodynamic therapy: Insights from theoretical investigations // *Dyes Pigm.* 2020. Vol. 176. P. 108244.

150. Lutsenko I. A., Nikiforova M. E., Koshenskova K. A., Kiskin M. A., Nelyubina Yu. V., Primakov P. V., Fedin M. V., Bekker O. B., Shender V. O., Malyants I. K., Eremenko I. L. Binuclear complexes of Cu(II) and Mg(II) with 2-furancarboxylic acid: synthesis, structure, EPR spectroscopy, and results of *in vitro* biological activity against *Mycolicibacterium smegmatis* and SCOV3 // Russ. J. Coord. Chem. 2021. Vol. 47. P. 881–890.
151. Lutsenko I. A., Yambulatov D. S., Kiskin M. A., Nelyubina Yu. V., Primakov P. V., Bekker O. B., Sidorov A. A., Eremenko I. L. Mononuclear Cu(II), Zn(II), and Co(II) Complexes with 2-Furoate Anions and 2,2'-Bpy: Synthesis, Structure, and Biological Activity // Russ. J. Coord. Chem. 2020. Vol. 46, № 12. P. 787–794.
152. Oshaughnessy M., Hurley J., Dillon S. C., Herra C., Mccarron P., McCann M., Devereux M., Howe O. Antibacterial activity of metal–phenanthroline complexes against multidrug-resistant Irish clinical isolates: a whole genome sequencing approach // J. Biol. Inorg. Chem. 2022. Vol. 28, № 2. P. 153–171.
153. Beeton M. L., Aldrich-Wright J. R., Bolhuis A. The antimicrobial and antibiofilm activities of copper(II) complexes // J. Inorg. Biochem. 2014. Vol. 140. P. 167–172.
154. Gordon A. T., Abosede O. O., Ntsimango S., Vuuren S. V., Betz R., Ogunlaja A. S. Synthesis, characterization, molecular docking and antimicrobial activity of copper(II) complexes of metronidazole and 1,10-phenanthroline // Inorg. Chim. Acta. 2020. Vol. 510. p. 119744.
155. Urquiza N. M., Soledad Islas M., Dittler M. L., Moyano M. A., Manca S. G., Lezama L., Lu J., Martínez Medina J. J., Diez M., López Tévez L., Williams P. A., Ferrer E. G. Inhibition behavior on alkaline phosphatase activity, antibacterial and antioxidant activities of ternary methimazole–phenanthroline–copper(II) complex // Inorg. Chim. Acta. 2013. Vol. 405. P. 243–251.
156. Rodrigues J. A., Torres A. U., de Sousa N. A., de Sousa T. J., De Oliveira Neto J. G., Reis A. S., Lage M. R., dos Santos A. M., Santos C. C., de Menezes A., Pereira De Sousa F. L. Synthesis, characterization, DFT study, and antibacterial activity of

a coordination complex of Cu(II) with 1,10-phenanthroline and L-methionine ligands // J. Mol. Struct. 2023. Vol. 1293. P. 136197.

157. Uvarova M. A., Lutsenko I. A., Shmelev M. A., Nefedov S. E., Bekker O. B., Lashkin A. I., Shender V. O., Eremenko I. L. Research of the influence of anions in complexes $[\text{CuPhen}(\text{Hpz})_2\text{X}_2]$ ($\text{X} = \text{CF}_3\text{COO}^-$, Otf^- , Cl^-) on the structure and bioactivity // New J. Chem. 2024. Vol. 48, № 2. P. 717–723.

158. Koshenskova K. A., Baravikov D. E., Kayukova L. A., Ergalieva E. M., Nelyubina Yu. V., Nikiforova M. E., Dolgushin F. M., Fedin M. V., Bekker O. B., Shender V. O., Malyants I. K., Aliev T. M., Titov K. O., Eremenko I. L., Lutsenko I. A. Evaluation of the anionic effect on the formation of biologically active $\{\text{Cu}^{\text{II}}\text{-phen}_x; x = 1, 2, 3\}$ fragments - Synthetic and structural variations, antimycobacterial and antituberculosis effects // Polyhedron. 2024. Vol. 251. P. 116852.

159. Lutsenko I. A., Baravikov D. E., Koshenskova K. A., Kiskin M. A., Nelyubina Yu. V., Primakov P. V., Voronina J. K., Garaeva V. V., Aleshin D. A., Aliev T. M., Danilenko V. N., Bekker O. B., Eremenko I. L. What are the prospects for using complexes of copper(II) and zinc(II) to suppress the vital activity of *Mycobacterium smegmatis*? // RSC Advances. 2022. Vol. 12, № 9. P. 5173–5183.

160. Endale H., Mathewos M., Abdeta D. Potential Causes of Spread of Antimicrobial Resistance and Preventive Measures in One Health Perspective-A Review // Infect. Drug Resist. 2023. Vol. 2023, № 16. P. 7515–7545.

161. Nanayakkara A. K., Boucher H. W., Fowler V. G., Jezek A., Outtersson K., Greenberg D. E. Antibiotic resistance in the patient with cancer: Escalating challenges and paths forward // CA Cancer J. Clin. 2021. Vol. 71, № 6. P. 488–504.

162. Uvarova M. A., Nikiforova M. E., Shmelev M. A., Aliev T. M., Metlin M. T., Taydakov I. V., Bekker O. B., Levitskiy O. A., Magdesieva T. V., Rusinov G. L., Belyaev D. V., Vakhrusheva D. V., Krasnoborova S. Y., Kiskin M. A., Lutsenko I. A., Eremenko I. L. Lanthanide furoate complexes as promising systems with double effects – From suppression of mycobacteria to potential bioimaging // Inorg. Chim. Acta. 2024. Vol. 567. P. 122066.

163. Zapała L., Kosińska M., Woźnicka E., Byczyński Ł., Ciszkowicz E., Lecka-Szlachta K., Zapała W., Chutkowski M. Comparison of spectral and thermal properties and antibacterial activity of new binary and ternary complexes of Sm(III), Eu(III) and Gd(III) ions with N-phenylanthranilic acid and 1,10-phenanthroline // *Thermochim. Acta*. 2019. Vol. 671. P. 134–148.
164. Alfi N., Motlagh M. K., Rezvani A., Noroozifar M., Molčanov K. Synthesis, characterization, crystal structure, DNA/BSA binding ability and antibacterial activity of asymmetric europium complex based on 1,10-phenanthroline // *J. Mol. Struct.* 2017. Vol. 1137. P. 771–783.
165. Liu J. Yu., Ren N., Zhang J. J., Zhang C. Y. Preparation, thermodynamic property and antimicrobial activity of some rare-earth(III) complexes with 3-bromo-5-iodobenzoic acid and 1,10-phenanthroline // *Thermochim. Acta*. 2013. Vol. 570. P. 51–58.
166. Azocar M., Gómez G., Levín P., Paez M., Muñoz H., Dinamarca N. Review: Antibacterial behavior of carboxylate silver(I) complexes // *J. Coord. Chem.* 2014. Vol. 67, № 23-24. P. 3840–3853.
167. Wysor M. S. Modes and Mechanisms of Microbial Growth Inhibitors. Silver sulfadiazine. 1983. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. C. 199–232.
168. Vishwanath N., Whitaker C., Allu S., Clippert D., Jouffroy E., Hong J., Stone B., Connolly W., Barrett C. C., Antoci V., Born C. T., Garcia D. R. Silver as an Antibiotic-Independent Antimicrobial: Review of Current Formulations and Clinical Relevance // *Surg. Infect.* 2022. Vol. 23, № 9. P. 769–780.
169. Medici S., Peana M., Crisponi G., Nurchi V. M., Lachowicz J., Remelli M., Zoroddu M. Silver coordination compounds: A new horizon in medicine // *Coord. Chem. Rev.* 2016. Vol. 327-328. P. 349–359.
170. Clement J. L., Jarrett P. S. Antibacterial Silver // *Metal-Based Drugs*. 1994. Vol. 1, № 5-6. P. 467–482.
171. Büyükkıdan N., Kaya S., İlkimen H., Gulbandilar A. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Mixed-Ligand Metal Complexes of

4,4'-Bipyridine and Aniline-2,5-Disulfonic Acid // BUFBD. 2024. Vol. 7, № 2. P. 67–78.

172. Koshenskova K. A., Baravikov D. E., Khoroshilov A. V., Nelyubina Yu. V., Primakov P. V., Bekker O. B., Dokuchaeva K. S., Dolgushin F. M., Kiskin M. A., Eremenko I. L., Lutsenko I. A. Polymer Cu^{2+} and Ag^+ furancarboxylate complexes with 4,4'-bipyridine: synthetic approaches, structure, thermal behavior, and biological activity // Russ. Chem. Bull. 2023. Vol. 72, № 8. P. 1894–1904.

173. Kulovi S., Dalbera S., Dey S. K., Maiti (choudhury) S., Puschmann H., Zangrando E., Dalai S. Hemocompatible 3D Silver(I) Coordination Polymers: Synthesis, X-ray Structure, Photo-Catalytic and Antibacterial Activity // ChemistrySelect. 2018. Vol. 3, № 18. P. 5233–5242.

174. Chooset S., Kantacha A., Chainok K., Wongnawa S. Synthesis, crystal structure, luminescent properties and antibacterial activities of zinc complexes with bipyridyl and salicylate ligands // Inorg. Chim. Acta. 2018. Vol. 471. P. 493–501.

175. Bondi. A. Van der Waals Volumes and Radii // J. Phys. Chem. 1964. Vol. 68, № 3. P. 441–451.

176. Abban M. K., Ayerakwa E. A., Mosi L., Isawumi A. The burden of hospital acquired infections and antimicrobial resistance // Heliyon. 2023. Vol. 9, № 10. P. e20561.

177. Abu-Youssef M. A. M., Soliman S. M., Langer V., Gohar Y. M., Hasanen A. A., Makhyoun M. A., Zaky A. H., Öhrström L. Synthesis, Crystal Structure, Quantum Chemical Calculations, DNA Interactions, and Antimicrobial Activity of $[\text{Ag}(2\text{-amino-3-methylpyridine})_2]\text{NO}_3$ and $[\text{Ag}(\text{pyridine-2-carboxaldoxime})\text{NO}_3]$ // Inorg. Chem. 2010. Vol. 49, № 21. P. 9788–9797.

178. Луценко И. А., Кошенскова К. А., Долгушин Ф. М., Самойленко Е. А. Разработка антибактериальных комплексов серебра // Сборник тезисов докладов Десятой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии». 2025. С. 67.

179. Sidorov A. A., Gogoleva N. V., Bazhina E. S., Nikolaevskii S. A., Shmelev M. A., Zorina-Tikhonova E. N., Starikov A. G., Kiskin M. A., Eremenko I. L. Some

aspects of the formation and structural features of low nuclearity heterometallic carboxylates // *Pure Appl. Chem.* 2020. Vol. 92, № 7. P. 1093–1110.

180. Rubtsova I. K., Nikolaevskii S. A., Eremenko I. L., Kiskin M. A. Heterometallic Carboxylate Complexes with $\{Co_2Ln\}$ and $\{Co_2Li_2\}$ Metal Cores: Synthesis, Structures, and Magnetic Properties // *Russ. J. Coord. Chem.* 2023. Vol. 49, 11. P. 695–709.

181. Uvarova M. A., Kushan E. V., Andreev M. V., Voroshilina A. O., Nefedov S. Interaction of 3,5-dimethylpyrazole with cobalt(II) carboxylates containing coordinated 1,10-phenanthroline or 2,2'-dipyridyl // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2012. Vol. 57, № 9. P. 1232–1243.

**ПУБЛИКАЦИИ, В КОТОРЫХ ИЗЛОЖЕНЫ ОСНОВНЫЕ
РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Lutsenko I.A., Baravikov D.E., **Koshenskova K.A.**, Kiskin M.A., Nelyubina Yu.V., Primakov P.V., Voronina J.K., Garaeva V.V., Aleshin D.A., Aliev T.M., Danilenko V.N., Bekker O.B., Eremenko I.L. What are the prospects for using complexes of copper(II) and zinc(II) to suppress the vital activity of *Mycolicibacterium smegmatis*? // RSC Advances. 2022. Vol. 12, № 9. P. 5173–5183.
2. **Кошенскова К.А.**, Луценко И.А., Нелюбина Ю.В., Примаков П.В., Алиев Т.М., Беккер О.Б., Хорошилов А.В., Мантров С.Н., Кискин М.А., Еременко И.Л. Комплексы меди(II) с 5-нитро-2-фуранкарбоновой кислотой: синтез, строение, термические свойства и биологическая активность // Журн. неорг. хим. 2022. Т. 67, № 10. С. 1398–1410.
3. **Koshenskova K.A.**, Lutsenko I.A., Nebykov D.N., Mokhov V.M., Nelyubina Yu.V., Primakov P.V., Popov Y.V., Khoroshilov A.V., Kottsov S.Y., Kiskin M.A., Eremenko I.L. Cu(II) complexes as catalyst precursors in the process of selective hydrogenation of diene hydrocarbons // Polyhedron. 2023. Vol. 230. P. 116208.
4. **Кошенскова К.А.**, Баравиков Д.Е., Нелюбина Ю.В., Примаков П.В., Шендер В.О., Мальянц И.К., Беккер О.Б., Алиев Т.М., Бородин Е.А., Котельников Д.Д., Леусова Н.Ю., Мантров С.Н., Кискин М.А., Еременко И.Л., Луценко И.А. Фуранкарбоксилатные комплексы меди(II) с 5-нитро-1,10-фенантролином – перспективные биологические агенты // Коорд. химия. 2023. Т. 49, № 10. С. 632–643.
5. **Koshenskova K.A.**, Nebykov D.N., Razvalyaeva A.V., Panov A.O., Mokhov V.M., Dolgushin F.M., Baravikov D.E., Simonenko N.P., Simonenko T.L., Shtyrilin V.G., Ermolaev A.V., Fedin M.V., Khoroshilov A.V., Eremenko I.L., Lutsenko I.A. [Cu^{II}-Hfur-imidazole] compounds as precursors of efficient hydrogenation and reductive alkylation catalysts in flow systems // Polyhedron. 2024. Vol. 248. P. 116744.

6. **Koshenskova K.A.**, Baravikov D.E., Kayukova L.A., Ergalieva E.M., Nelyubina Yu.V., Nikiforova M.E., Dolgushin F.M., Fedin M.V., Bekker O.B., Shender V.O., Malyants I.K., Aliev T.M., Titov K.O., Eremenko I.L., Lutsenko I.A. Evaluation of the anionic effect on the formation of biologically active {Cu^{II}-phen_x; x = 1, 2, 3} fragments - synthetic and structural variations, antimycobacterial and antituberculosis effects // Polyhedron. 2024. Vol. 251. P. 116852.

7. **Кошенскова К.А.**, Баравиков Д.Е., Разворотнева Л.С., Долгушин Ф.М., Беккер О.Б., Хорошилов А.В., Еременко И.Л., Луценко И.А. Пути повышения биологической эффективности комплексов меди(II) и цинка(II): синтетические и структурные аспекты, термические свойства и антимикобактериальная активность // Изв. АН. Сер. хим. 2024. Т. 73, № 6. С. 1818–1828.

8. Самойленко Е.А., **Кошенскова К.А.**, Селицкая О.В., Разворотнева Л.С., Долгушин Ф.М., Беккер О.Б., Шендер В.О., Еременко И.Л., Луценко И.А. Антифитопатогенная и антиканцерогенная активность фуранкарбоксилатных комплексов Cu^{II} и Co^{II} // Изв. АН. Сер. хим. 2025. Т. 74, № 6. С. 1847–1855.

Патент на изобретение

Луценко И.А., **Кошенскова К.А.**, Баравиков Д.Е., Еременко И.Л., Киселевский М.В., Жукова О.С., Трещалина Е.М., Смирнова Г.Б., Полозкова В.А., Переверзева Э.Р., Трещалин М.И., Русинов Г.Л., Беляев Д.В., Вахрушева Д.В., Краснобаева С.Ю. Ди[(фуран-3-карбоксилато-О)-(2,9-диметил-1,10-фенантролин-N,N)-медь(II)], обладающий антипролиферативной и антимикобактериальной активностью. Патент на изобретение RU 2815425 С1 от 14.03.2024.

Тезисы докладов:

1. **Кошенскова К.А.**, Луценко И.А., Кискин М.А., Беккер О.Б., Еременко И.Л. Моно- и биядерные комплексы меди(II) с 2-N₂ и N-донорными лигандами: синтез, строение и биоактивность *in vitro* в отношении *M. smegmatis*. Сборник

тезисов шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» МОБИ-ХимФарма2020, Нижний Новгород, 2020.

2. **Кошенскова К.А.**, Луценко И.А., Кискин М.А., Беккер О.Б., Еременко И.Л. Биологически активные комплексы меди(II) с пироглициевой кислотой. Сборник тезисов XI конференции молодых ученых по общей и неорганической химии, Москва, 2021.

3. **Koshenskova K.A.**, Lutsenko I.A., Kiskin M.A., Becker O.B., Eremenko I.L. Biologically active complexes of copper(II) with pyroglutamic acid. Book of abstracts XII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2021», Санкт-Петербург, 2021.

4. **Кошенскова К.А.**, Луценко И.А., Кискин М.А., Беккер О.Б., Еременко И.Л. «Моно- и биядерные комплексы меди(II) с 2-НФур и N-донорными лигандами: синтез, строение и биологическая активность *in vitro* в отношении *M. smegmatis*». Сборник XXVIII Международной Чугаевской конференции по координационной химии 2021, с. Ольгинка, Туапсинский район, 2021.

5. **Кошенскова К.А.**, Луценко И.А., Кискин М.А., Беккер О.Б., Еременко И.Л. Фуроатные комплексы меди(II): синтез, строение и биологическая активность. Сборник тезисов XII конференции молодых ученых по общей и неорганической химии, Москва, 2022.

6. **Кошенскова К.А.**, Луценко И.А., Кискин М.А., Беккер О.Б., Еременко И.Л. Фенантролиновые комплексы меди(II) с 2-фуранкарбоновой кислотой: синтез, строение и биологическая активность. Сборник тезисов II школы молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации», Москва, 2022.

7. **Кошенскова К.А.**, Луценко И.А., Примаков П.В., Беккер О.Б., Кискин М.А., Еременко И.Л. Противотуберкулезная и противораковая активность комплексных соединений Cu(II): Сборник научных трудов XIX

Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений», п. Небуг Туапсинского района, Краснодарский край, 2022.

8. **Кошенкова К.А.**, Луценко И.А., Кискин М.А., Беккер О.Б., Еременко И.Л. Биологически активные комплексы меди(II) с пироглициевой кислотой. Сборник тезисов 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021», Волгоград, 2022.

9. **Кошенкова К.А.**, Примаков П.В., Беккер О.Б., Мальянц И.К., Кискин М.А., Еременко И.Л., Луценко И.А. Карбоксилатные комплексы меди(II) как перспективные биологически активные агенты. Сборник тезисов XIII конференции молодых ученых по общей и неорганической химии, Москва, 2023.

10. **Кошенкова К.А.**, Кискин М.А., Еременко И.Л., Луценко И.А. Аддукты карбоксилатных комплексов меди(II): синтез, строение, биологическая активность. Сборник тезисов III международной школы молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации», Москва, 2023.

11. **Кошенкова К.А.**, Баравиков Д.Е., Долгушин Ф.М., Беккер О.Б., Кискин М.А., Еременко И.Л., Луценко И.А. Цитратные гомо- и гетерометаллические координационные соединения меди(II) с 1,10-фенантролином: синтетические подходы, структура и биологическая активность. Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», секция «Химия», Москва, 2023.

12. **Кошенкова К.А.**, Луценко И.А., Кискин М.А., Беккер О.Б., Еременко И.Л. Гомо- и гетерометаллические карбоксилатные комплексы меди(II) с фенантролиновыми производными как перспективные агенты, обладающие высокой биологической активностью. Сборник тезисов докладов Восьмой междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии», Санкт-Петербург, 2023.

13. **Кошенкова К.А.**, Баравиков Д.Е., Долгушин Ф.М., Беккер О.Б., Еременко И.Л., Луценко И.А. Новые перспективные фуруатные комплексы меди(II) с олигопиридинами: синтез, строение, биологическая активность от *in vitro* до *in vivo*. Сборник тезисов I Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школе-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты», Казань, 2023.

14. **Кошенкова К.А.**, Баравиков Д.Е., Долгушин Ф.М., Еременко И.Л., Луценко И.А. Фуранкарбоксилатные комплексы меди(II) и кобальта(II): от синтеза до потенциального применения в медицине и катализе. Тезисы докладов XIV Конференции молодых ученых по общей и неорганической химии, Москва, 2024.

15. **Кошенкова К.А.**, Баравиков Д.Е., Долгушин Ф.М., Еременко И.Л., Луценко И.А. Синтетические пути повышения фармакологической активности координационных соединений *d*-металлов. Сборник тезисов 6-ой Российской конференции по медицинской химии «МедХим 2024», Нижний Новгород, 2024.

16. **Кошенкова К.А.**, Баравиков Д.Е., Долгушин Ф.М., Беккер О.Б., Кискин М.А., Еременко И.Л., Луценко И.А. Гетерометаллические цитраткарбоксилатные комплексы $\{Cu^{II}-Ln\}$ с 1,10-фенантролином: синтетические и структурные особенности, биологическая активность. Сборник тезисов Всероссийской конференции «VIII Российский день редких земель», Нижний Новгород, 2024.

17. **Кошенкова К.А.**, Луценко И.А., Еременко И.Л. Координационные соединения меди(II) и кобальта(II) – синтетические подходы, структурные вариации, биологическая активность. Сборник тезисов докладов Третьего международного симпозиума «Химия для биологии, медицины, экологии и сельского хозяйства», Санкт-Петербург, 2024.

18. **Кошенкова К.А.**, Луценко И.А., Еременко И.Л. Создание фармакологически активных комплексов меди(II) и кобальта(II). Сборник тезисов докладов XXII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, Федеральная территория «Сириус», 2024.
19. **Кошенкова К.А.**, Луценко И.А. Химическое конструирование биологически активных гетерометаллических карбоксилатных комплексов на основе меди(II). Тезисы докладов XV Конференции молодых ученых по общей и неорганической химии, Москва, 2025.
20. **Кошенкова К.А.**, Луценко И.А. Пути повышения антипролиферативной активности комплексов меди(II) и кобальта(II). Сборник тезисов Десятой междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии», Санкт-Петербург, 2025.
21. **Кошенкова К.А.**, Луценко И.А., Еременко И.Л. Карбоксилатные комплексы меди(II) и кобальта(II): синтетические подходы, структурные вариации и цитотоксическая активность. Сборник тезисов Третьей всероссийской школы–конференции по медицинской химии для молодых ученых с международным участием «MedChemSchool», Уфа, 2025.
22. **Кошенкова К.А.**, Луценко И.А., Еременко И.Л. Синтетические пути направленного повышения антипролиферативной активности карбоксилатных комплексов меди(II) и кобальта(II). Сборник тезисов Конференции с международным участием VIII Разуваевские Чтения, Нижний Новгород, 2025.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СПИСОК ПОЛУЧЕННЫХ КОМПЛЕКСОВ

- [Cu(3fur)₂(2,2'-bpy)] (1.2)
- [Cu(ind)₂(2,2'-bpy)]·MeCN·MeOH (2.2)
- [Cu(3fur)₂(1,10-phen)] (3.2)
- [Cu(2fur)₂(neoc)] (4.2)
- [Cu(3fur)₂(neoc)] (5.2)
- [Cu(nfur)₂(neoc)] (6.2)
- [Cu(tph)₂(neoc)] (7.2)
- [Cu(2fur)₂(1,10-phen)(H₂O)] (8.2)
- [Cu(2fur)₂(neoc)H₂O]·2Hfur (9.2)
- [Cu(phfur)₂(nphen)H₂O] (10.2)
- [Cu(ind)(1,10-phen)₂]₂[ind]₂·Hind·3H₂O (11.2)
- [Cu₂(2fur)₄(nphen)₂]·H₂O (12.2)
- [Cu₂(nfur)₄(2,2'-bpy)₂]·H₂O (13.2)
- [Cu₂(nfur)₄(1,10-phen)₂]·0.25H₂O (14.2)
- [Cu₂(nfur)₄(nphen)₂]·0.5MeOH (15.2)
- [Cu₂(2fur)₄(1,7-phen)₂] (16.2)
- [Cu(2fur)₂(HIm)₂(H₂O)] (17.2)
- [Cu(3fur)₂(HIm)₂(H₂O)] (18.2)
- [Cu(nfur)₂(HIm)₂] (19.2)
- [Cu(nfur)₂(phpy)₂(H₂O)] (20.2)
- [Cu(3fur)₂(phpy)₂(H₂O)]·phpy (21.2)
- [Cu₄(piv)₆(Im)₂(HIm)₂] (22.2)

[Co(piv)₂(neoc)] (23.2)

[Co(2fur)₂(neoc)] (24.2)

[Co(pirr)₂neoc] (25.2)

[Co(tph)₂neoc] (26.2)

[Co(ind)₂neoc]·EtOH (27.2)

[Co₃(2fur)₆(neoc)₂] (28.2)

[Co₃(3fur)₆(1,10-phen)₂] (29.2)

[CuCl₂(L₁)] (30.2)

[CuCl(L₂)₂]₂[CuCl₄] (31.2)

[Cu₂(H₂citr)₂(1,10-phen)₂] (32.2)

[Cu₂(citr)(1,10-phen)₄]·xH₂O (33.2)

[Cu₄Ln₃(citr)₄(OH)(1,10-phen)₈(H₂O)₂]·xH₂O (34.2), Ln = Eu, Tb, Gd, Sm

[{Cu₂Ag₄(citr)₂(4,4'-bpy)₄(H₂O)}]_n·19.5nH₂O (35.2)

{[Ag(dpe)]₂[Cu₄Ag₆(citr)₄(dpe)₆]}_n·26nH₂O (36.2)

[Cu₆Li₂(OAc)₄(piv)₁₀(1,10-phen)₂]_n·4nMeCN (37.2)

[Cu₄Li₂(piv)₁₀(1,10-phen)₂] (38.2)

[Cu₂Li₂(piv)₆(1,10-phen)₂]·MeCN (39.2)

[Cu₂Li₂(3fur)₆(1,10-phen)₂]·0.25H₂O (40.2)

[Co₂Li₂(piv)₆(1,10-phen)₂]·2MeCN (41.2)

[Co₂Li₂(piv)₆(neoc)₂]·MeCN (42.2)

[Co₂Li₂(2fur)₄(piv)₂(neoc)₂] (43.2)

[Co₂Li₂(2fur)₆(neoc)₂]·2MeCN (44.2)

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДИФРАКТОГРАММЫ СОЕДИНЕНИЙ

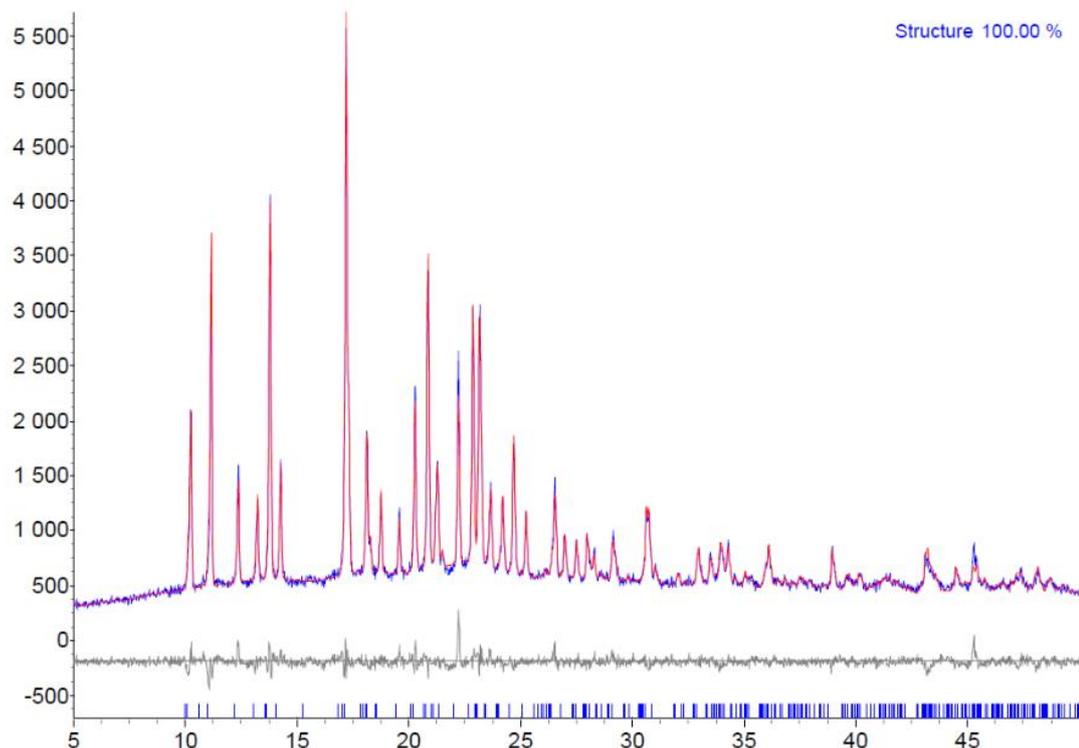


Рисунок 1П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **1.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

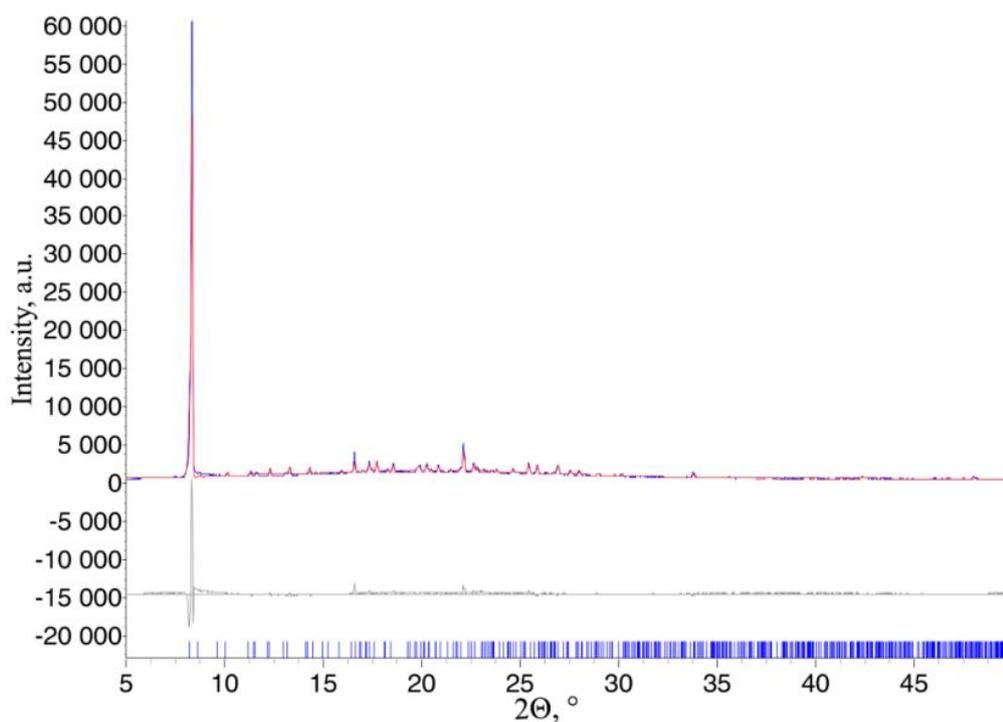


Рисунок 2П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **2.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

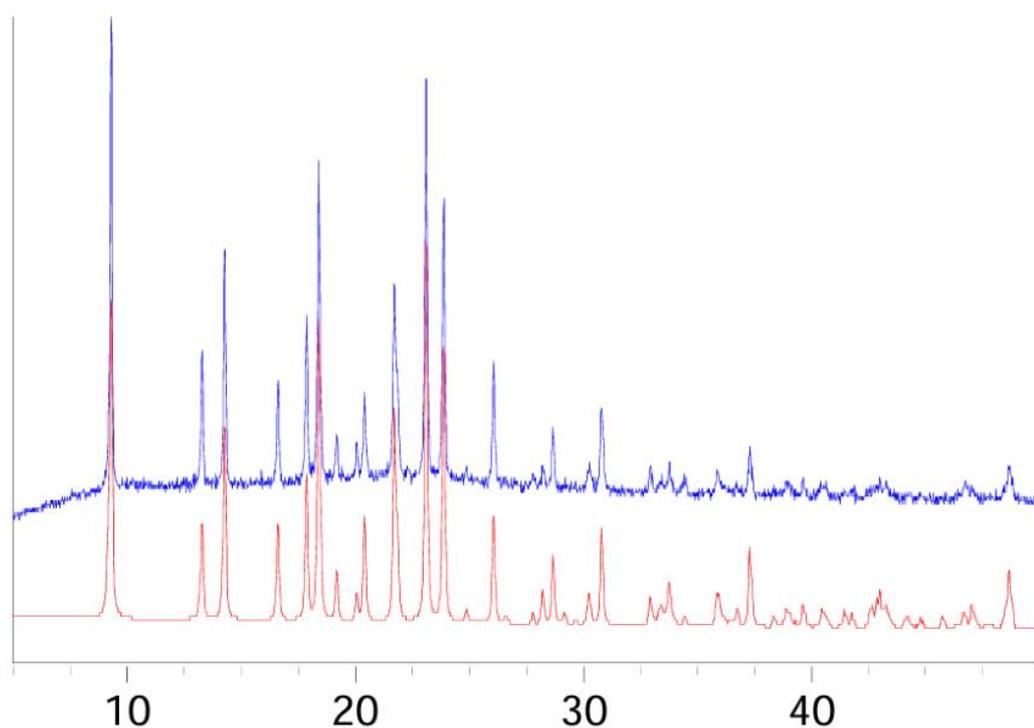


Рисунок 3П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **3.2** (синяя линия) и ее сравнение с расчетными данными (красная линия).

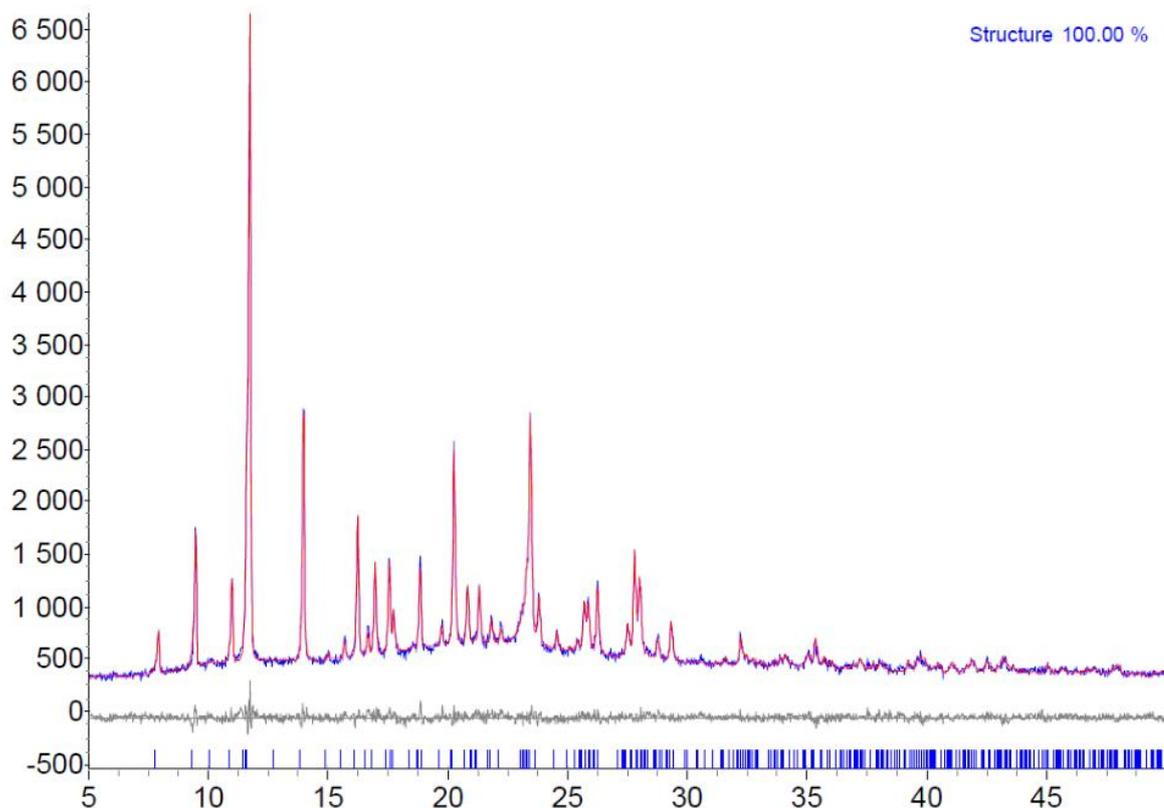


Рисунок 4П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **4.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

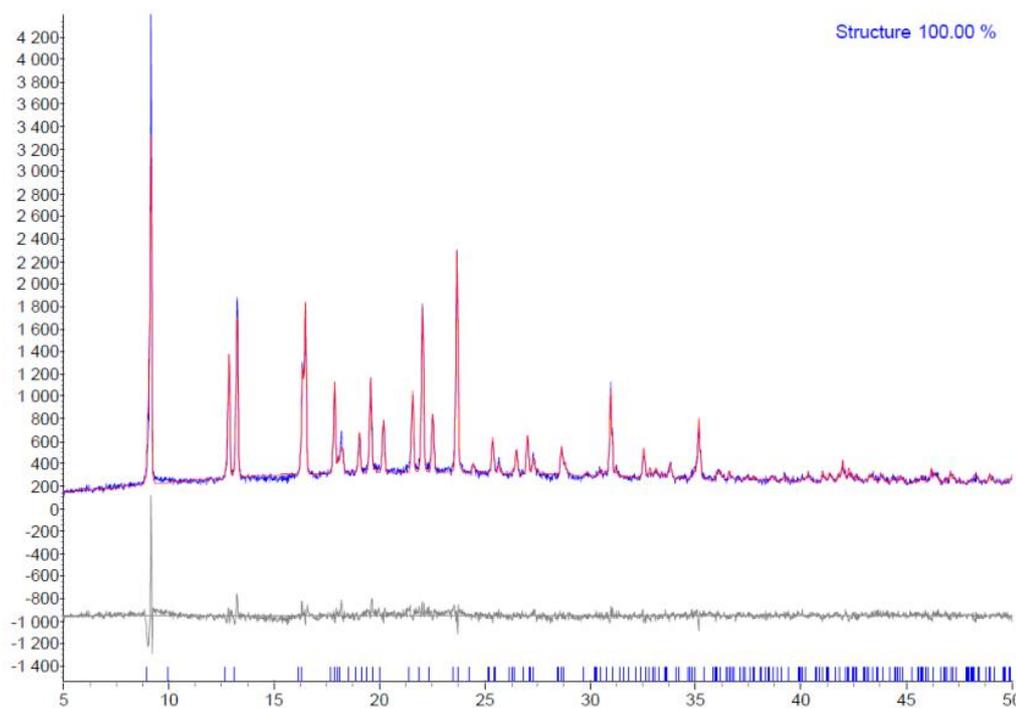


Рисунок 5П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **5.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

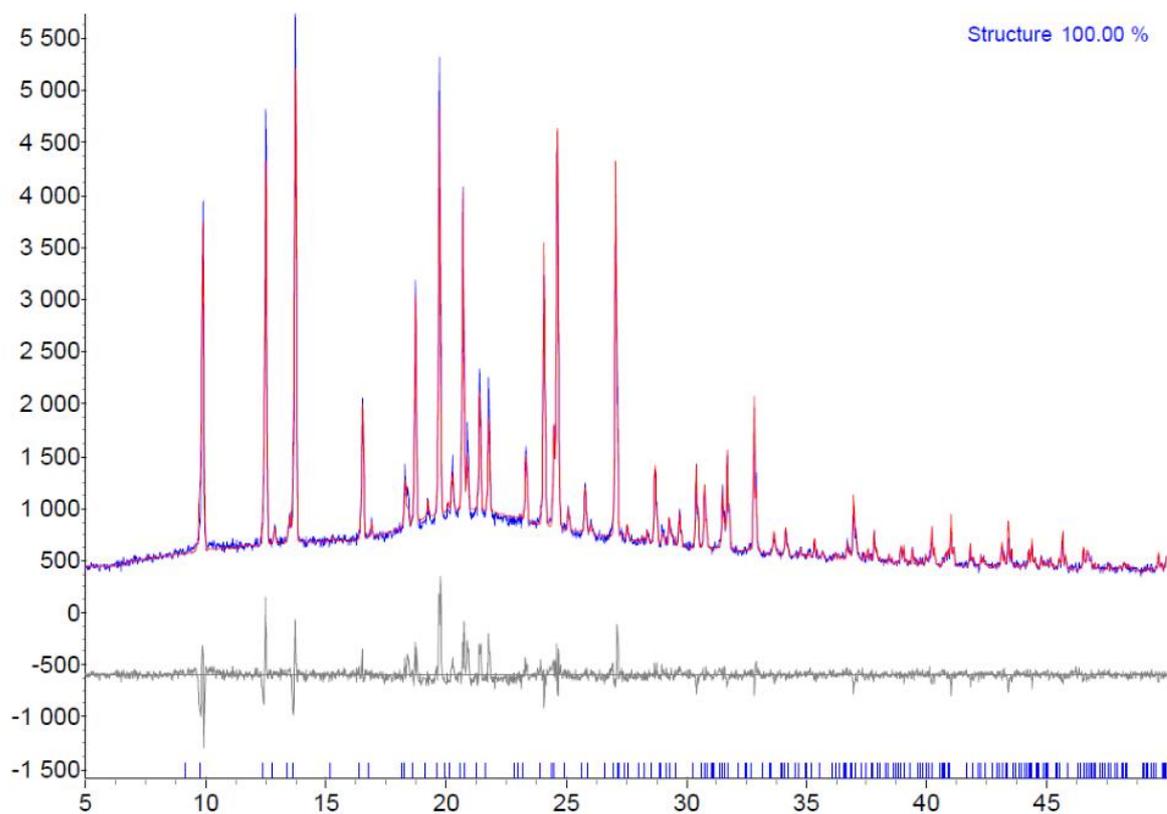


Рисунок 6П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **6.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

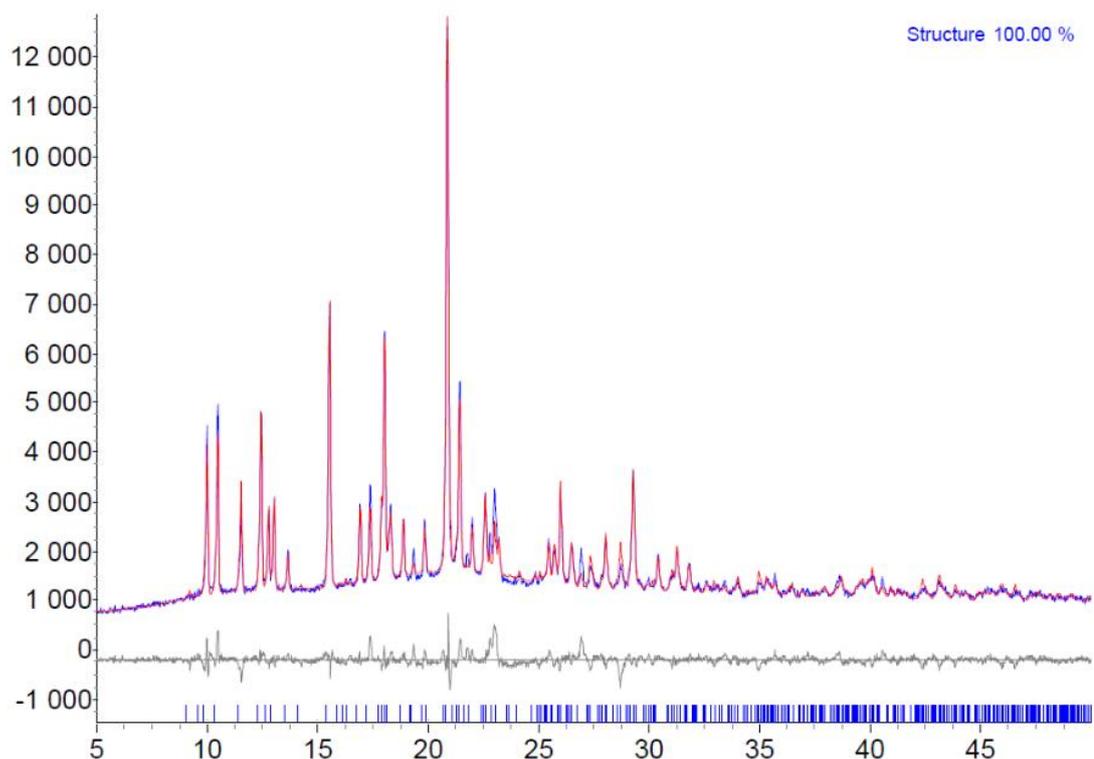


Рисунок 7П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **7.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

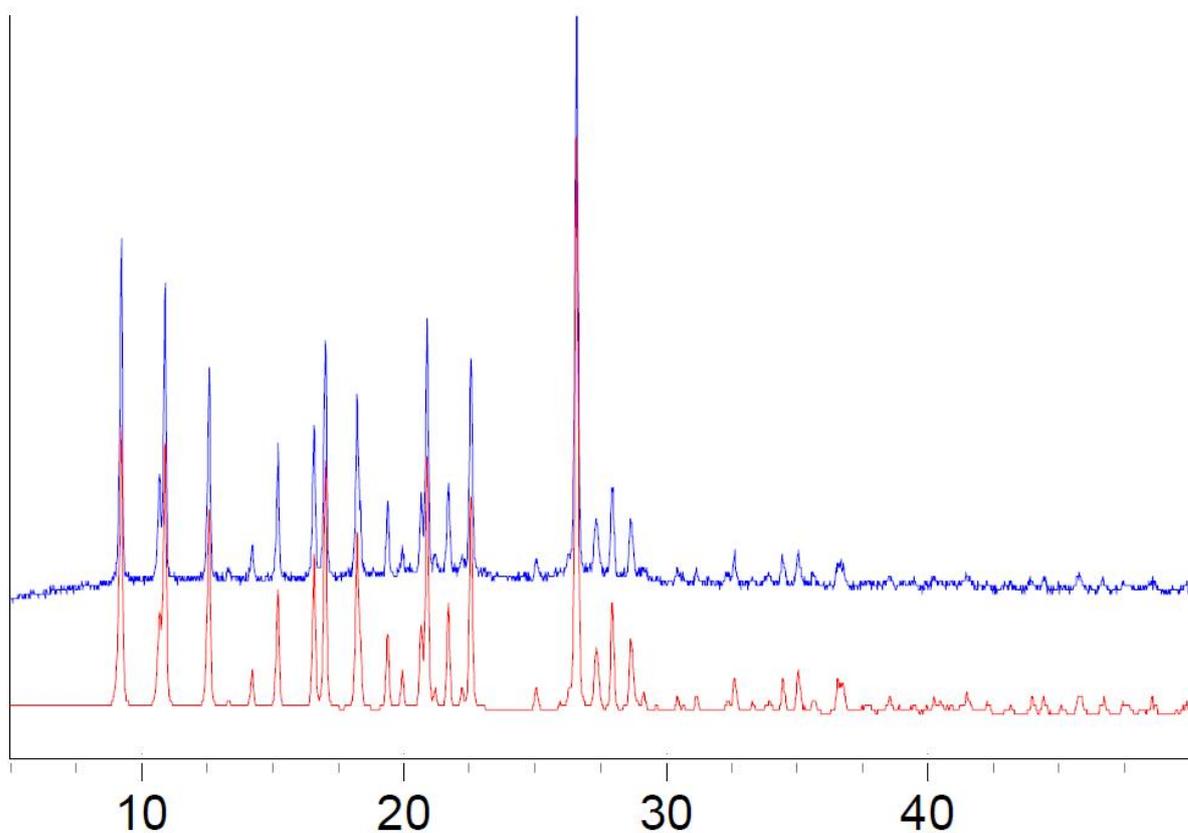


Рисунок 8П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **8.2** (синяя линия) и ее сравнение с расчетными данными (красная линия).

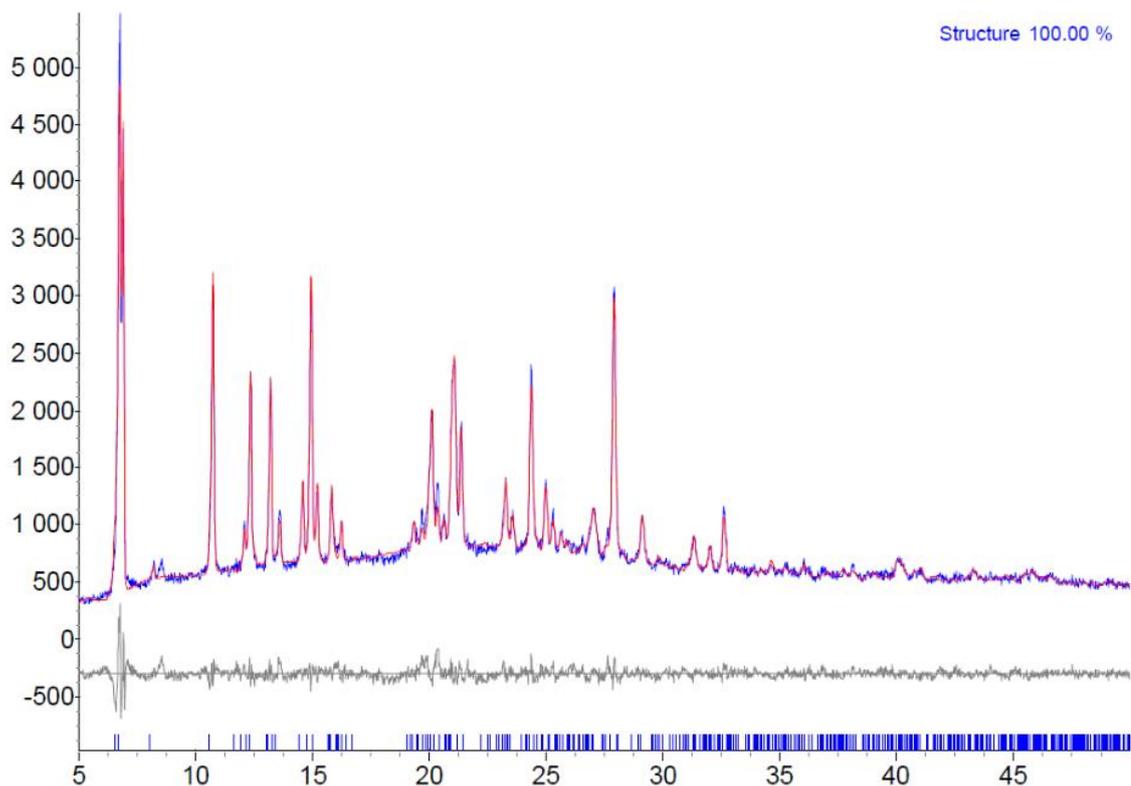


Рисунок 9П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **10.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

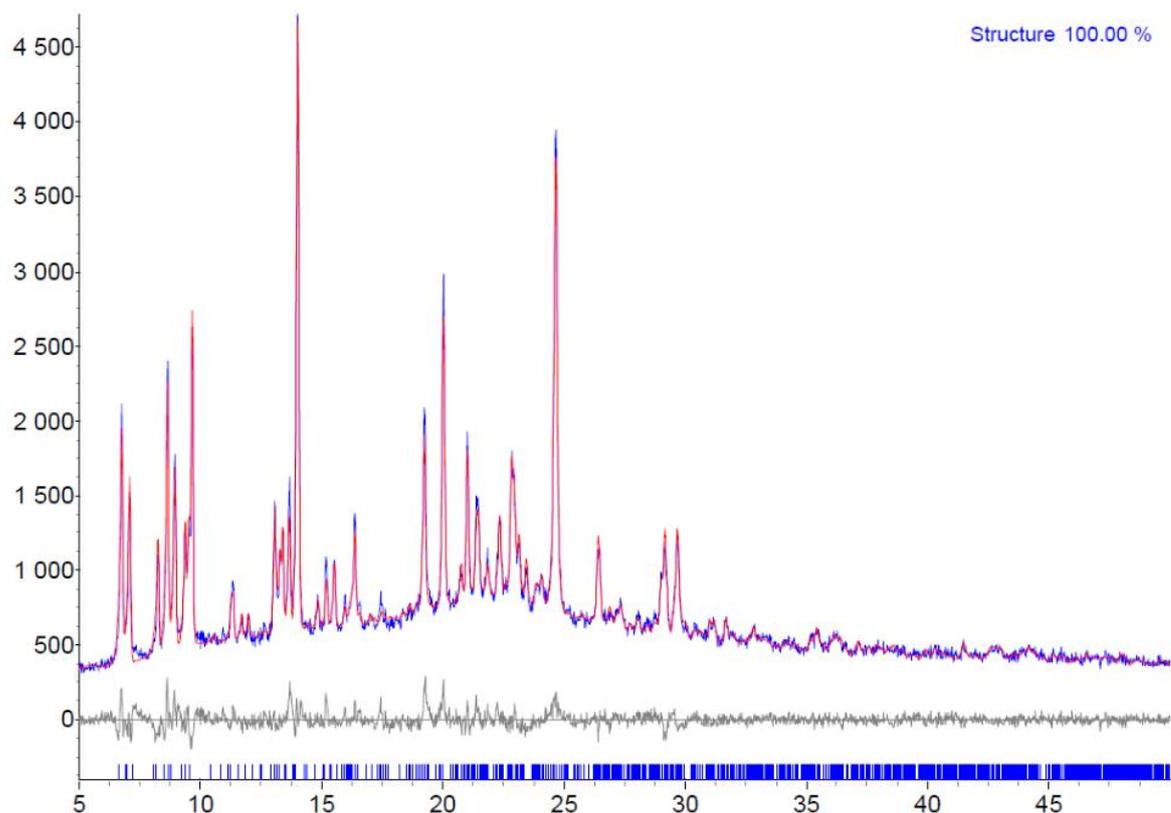


Рисунок 10П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **11.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

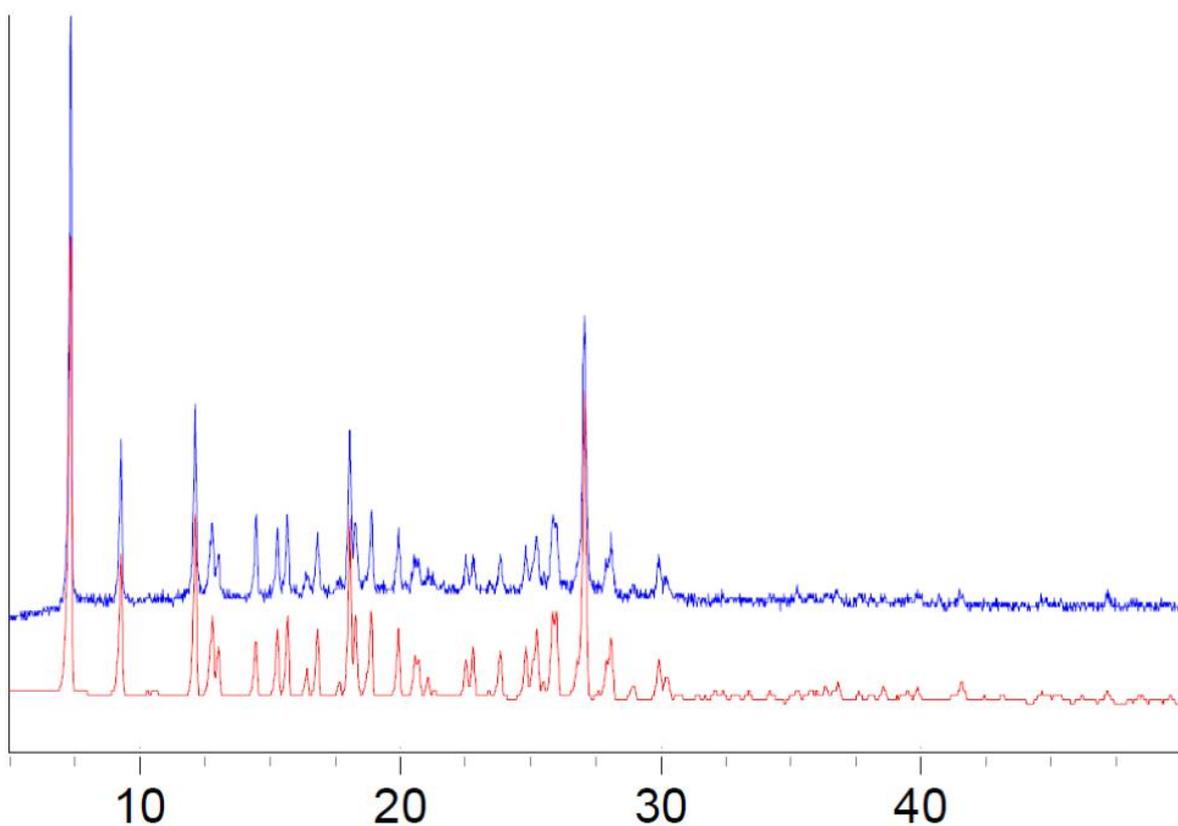


Рисунок 11П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **14.2** (синяя линия) и ее сравнение с расчетными данными (красная линия).

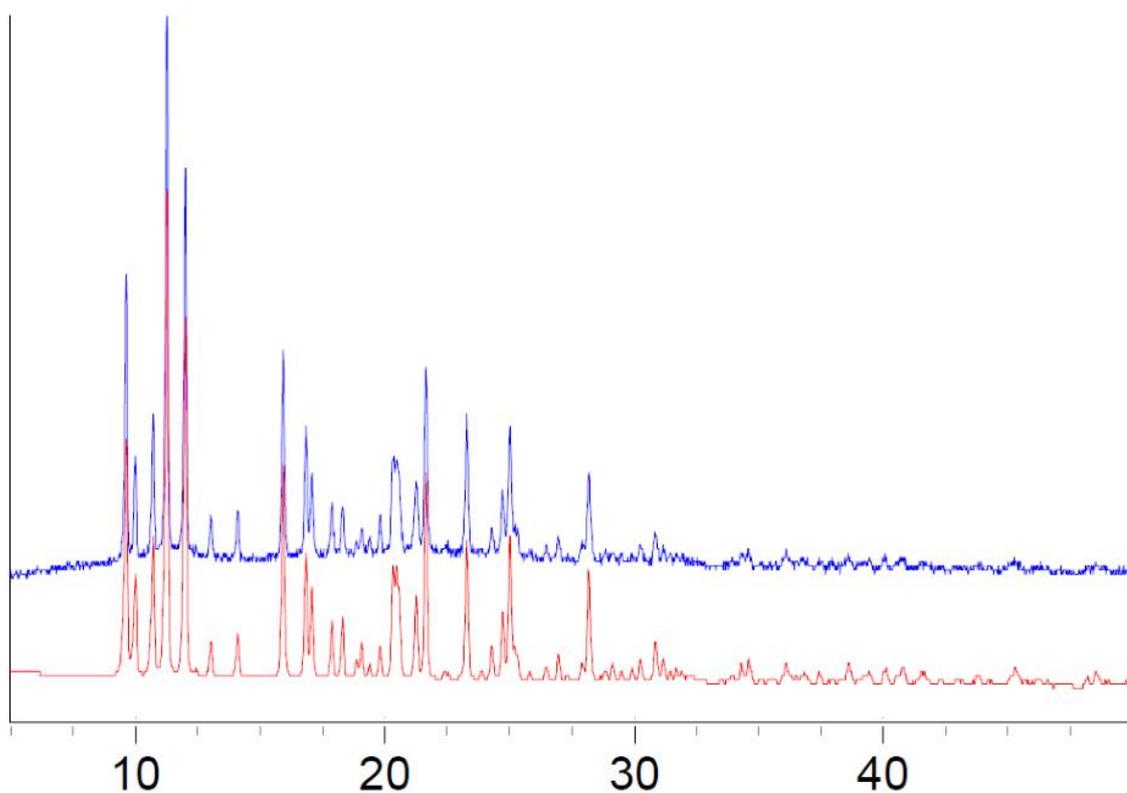


Рисунок 12П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **16.2** (синяя линия) и ее сравнение с расчетными данными (красная линия).

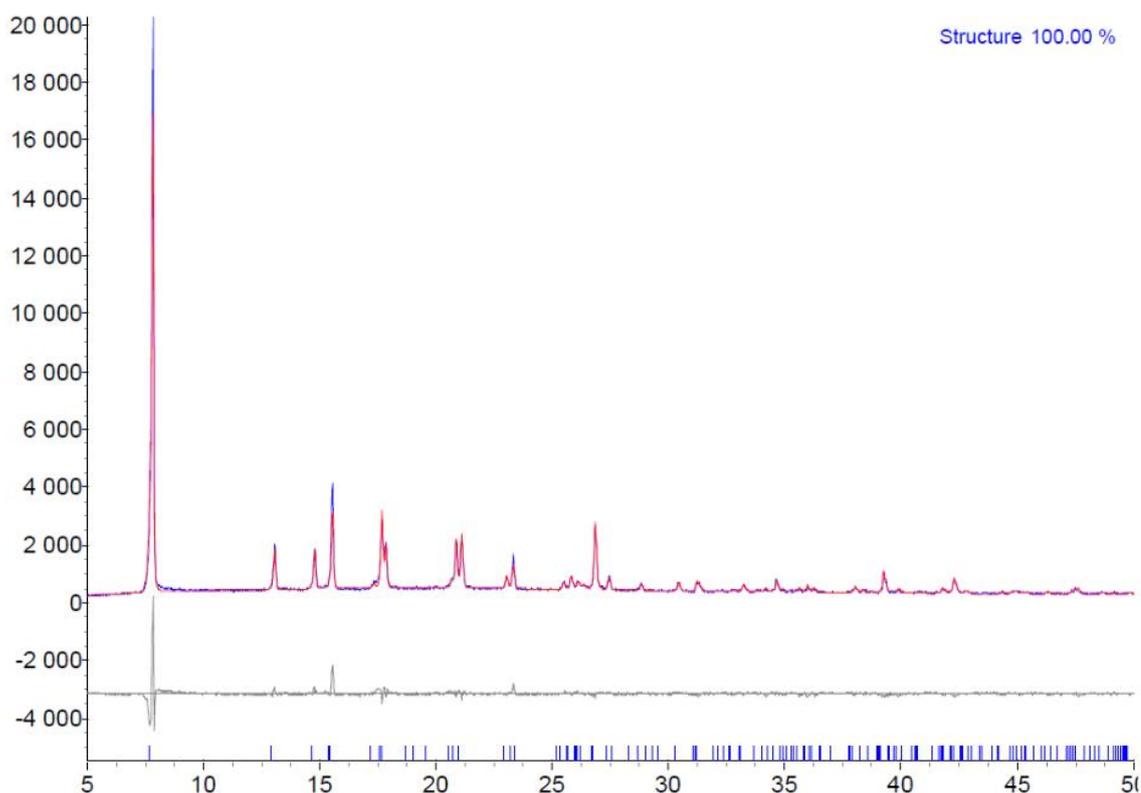


Рисунок 13П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **17.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

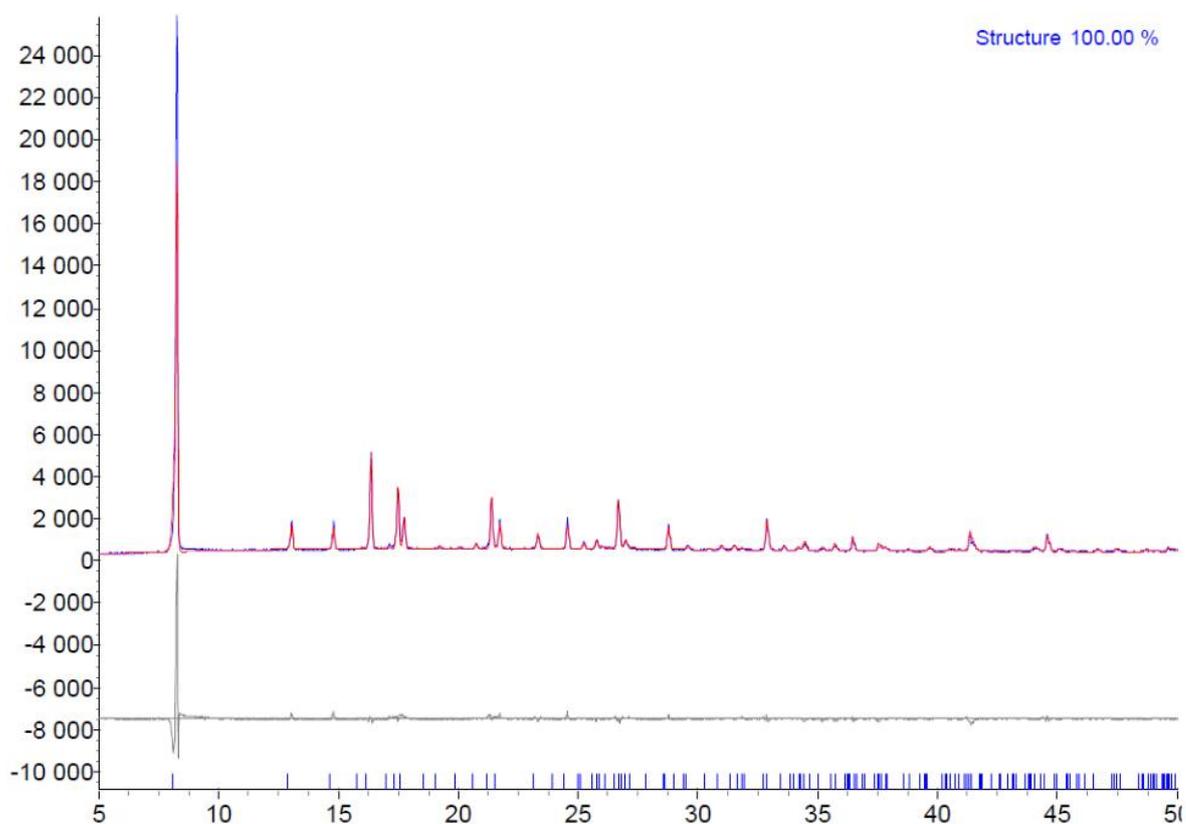


Рисунок 14П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **18.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

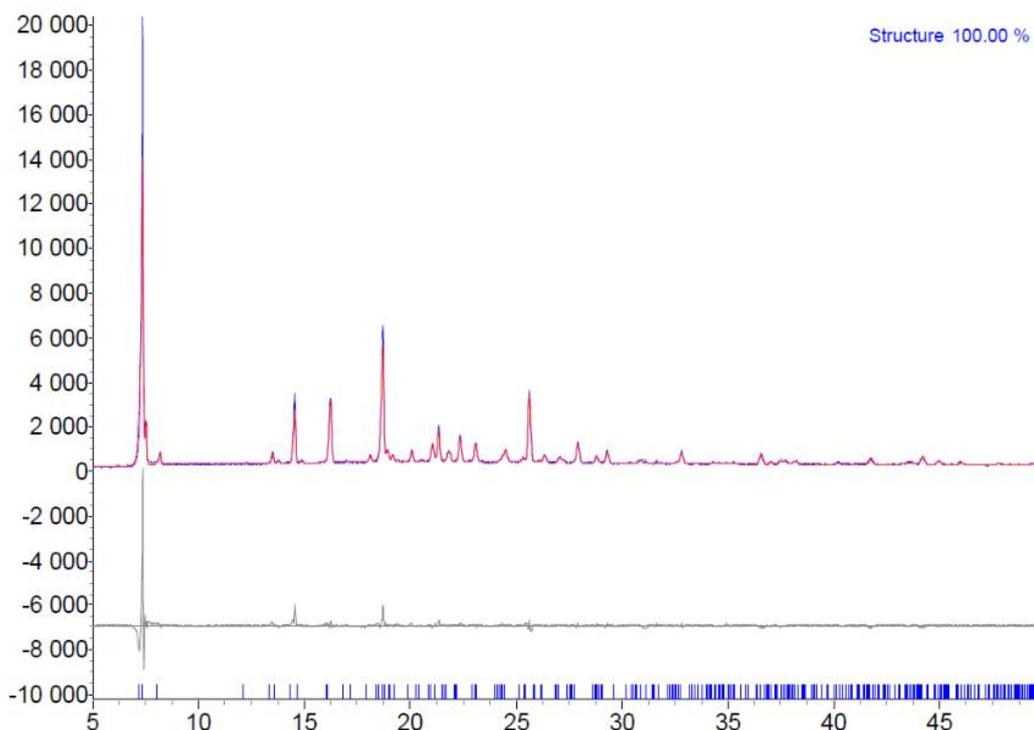


Рисунок 15П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **21.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

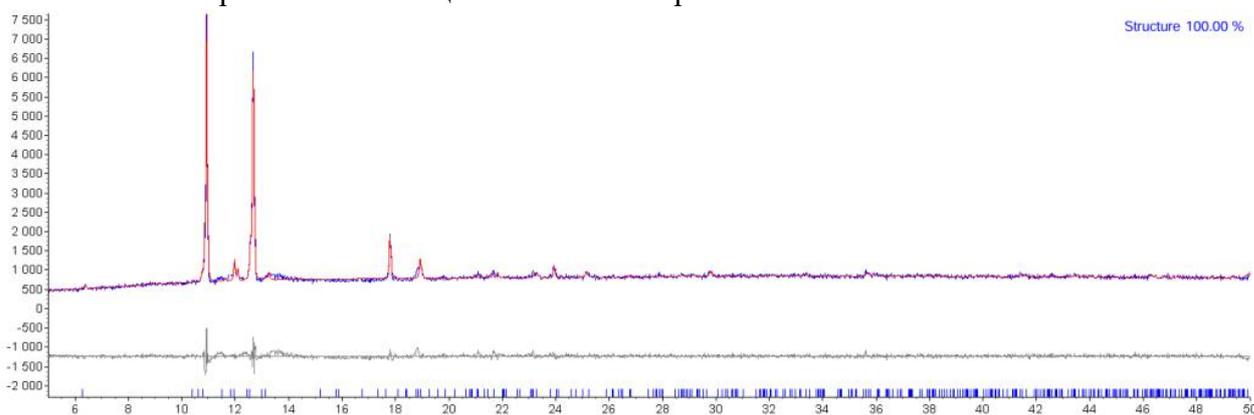


Рисунок 16П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **23.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

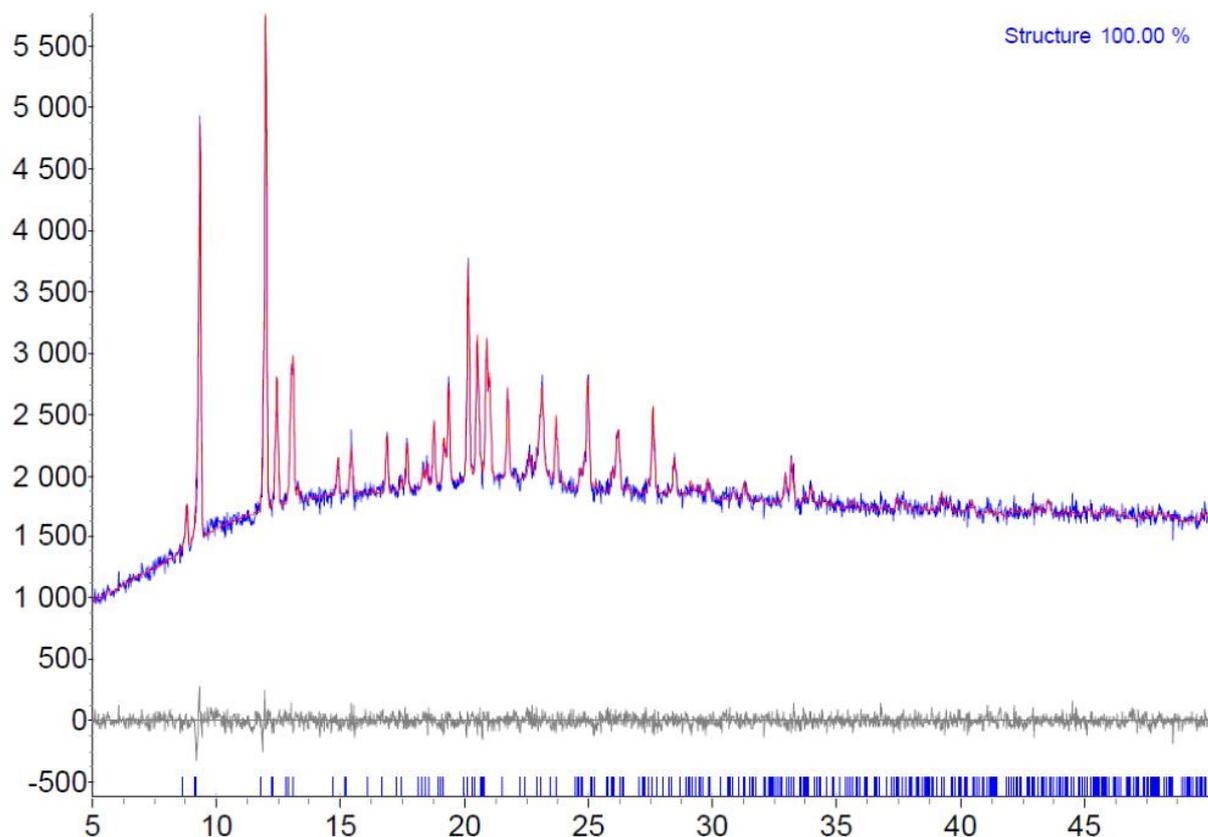


Рисунок 17П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **24.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

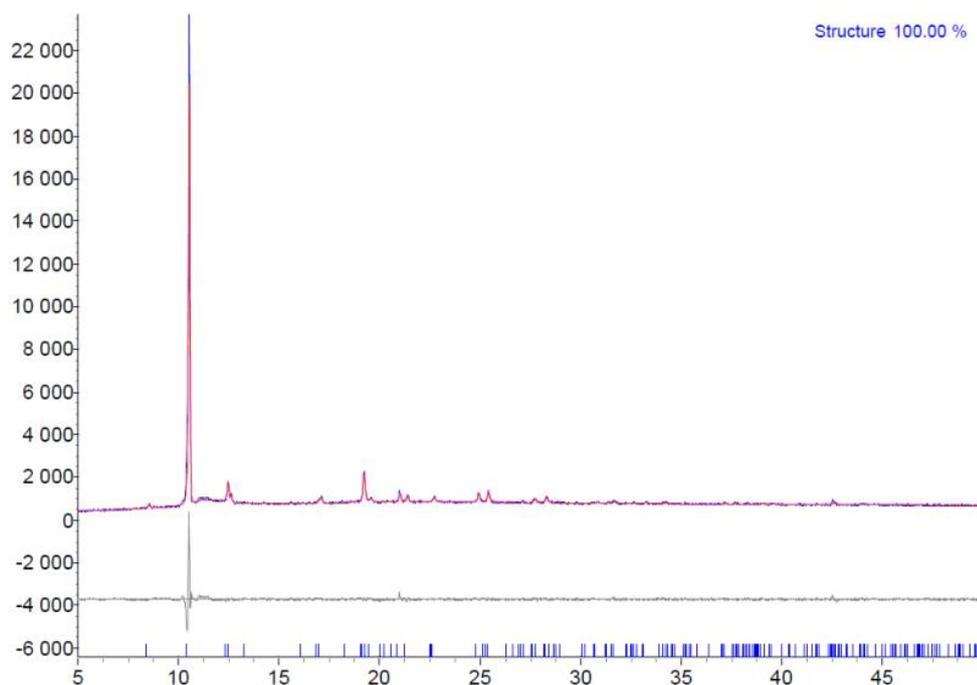


Рисунок 18П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **25.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

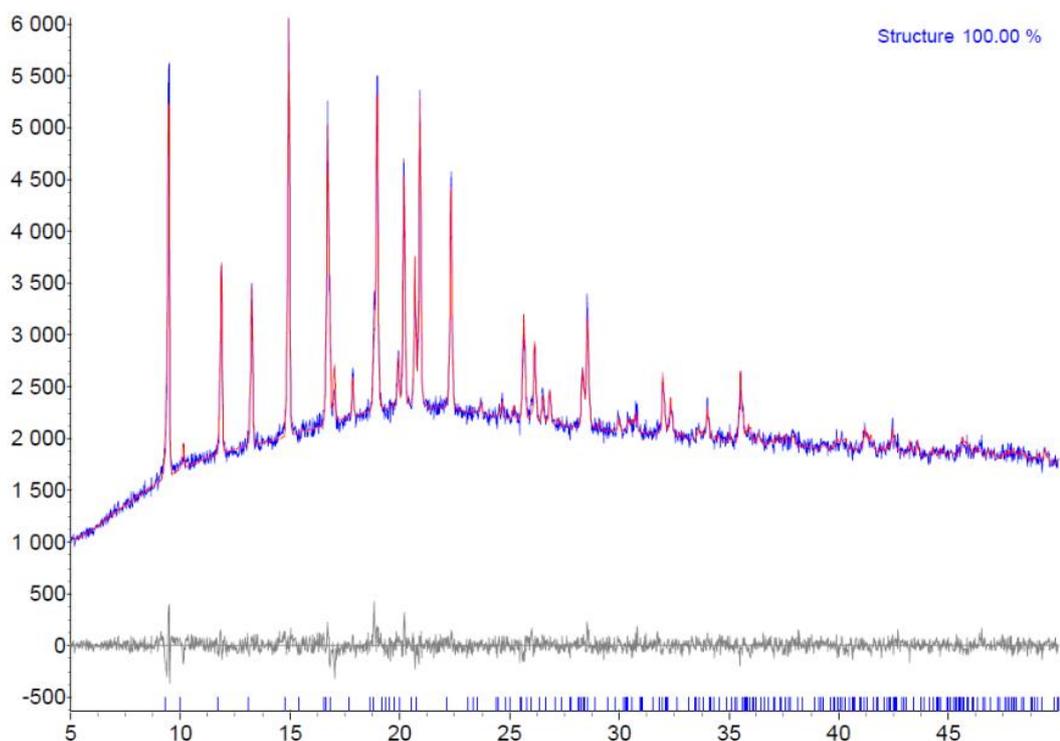


Рисунок 19П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **26.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

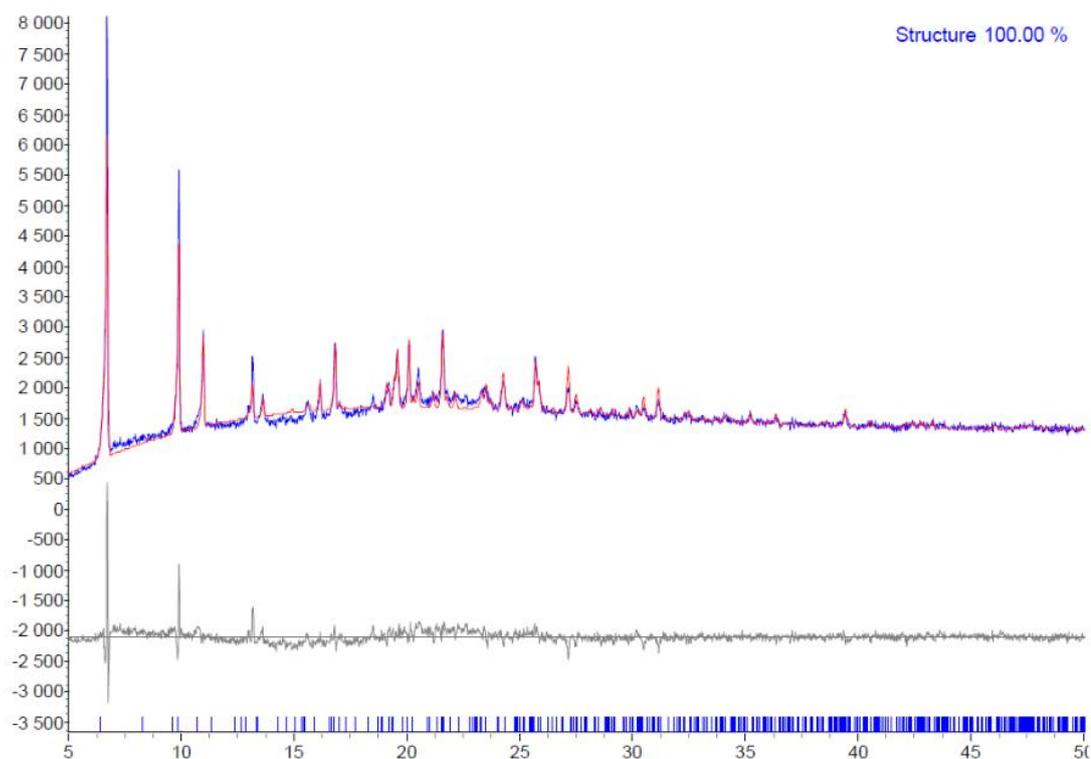


Рисунок 20П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **27.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

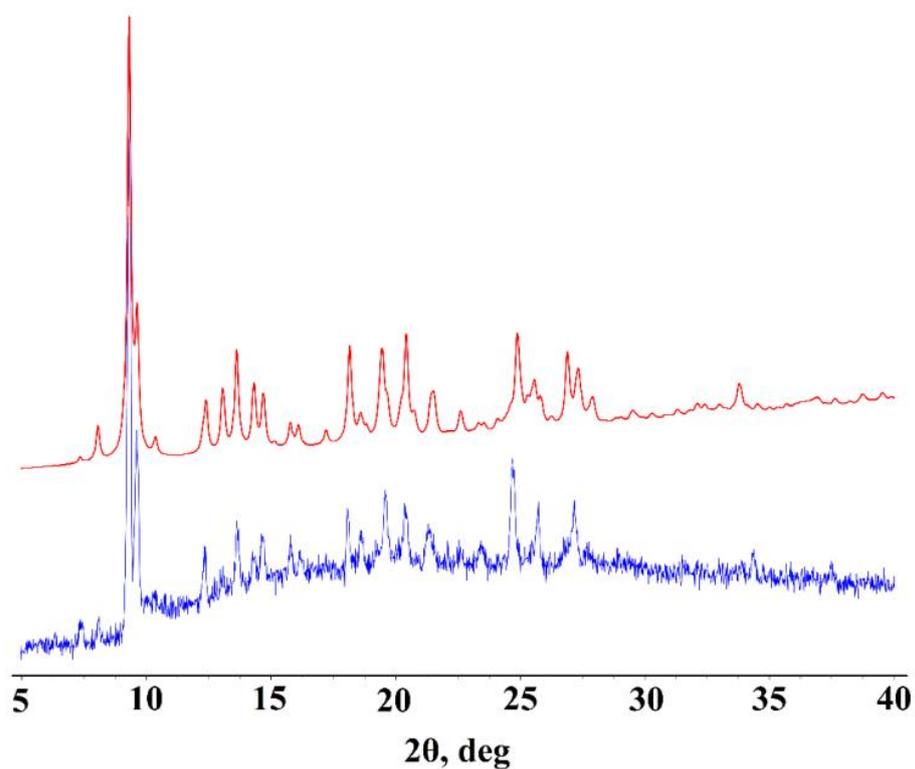


Рисунок 21П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **28.2** (синяя линия) и ее сравнение с расчетными данными (красная линия).

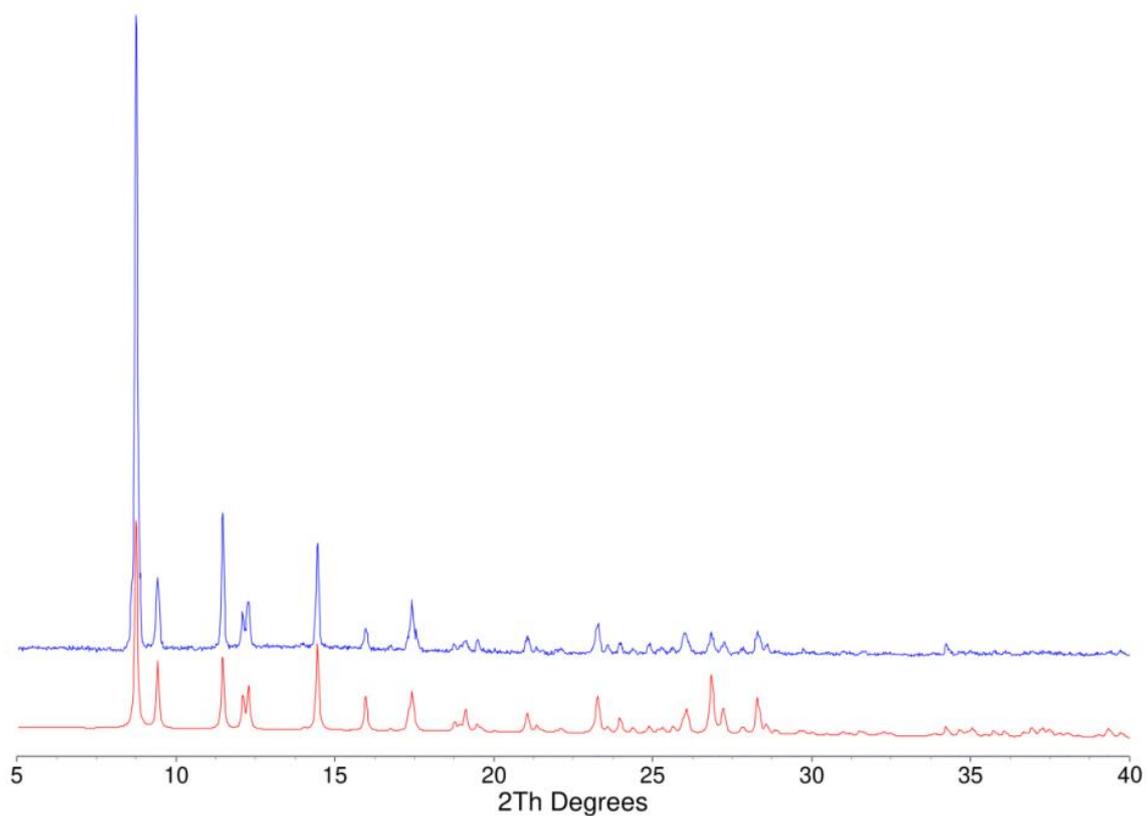


Рисунок 22П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **32.2** (синяя линия) и ее сравнение с расчетными данными (красная линия).

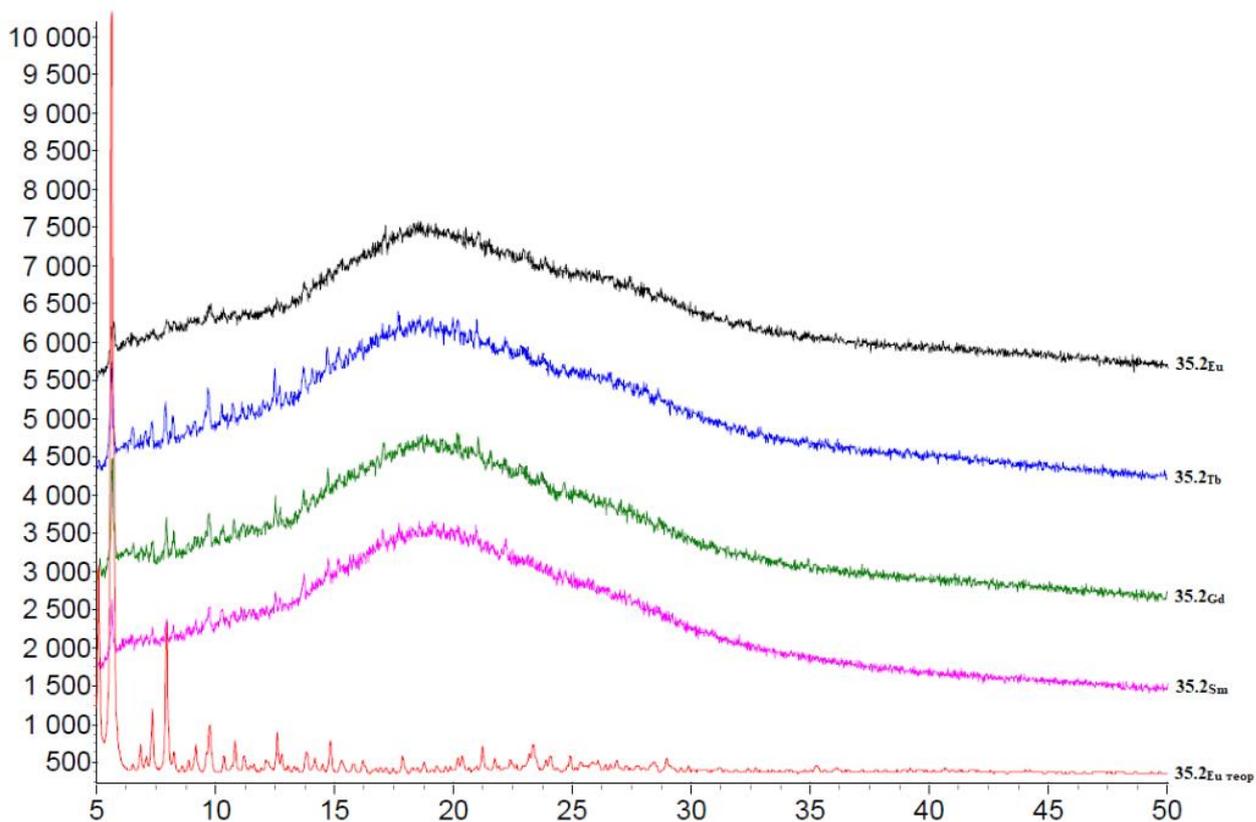


Рисунок 23П – Экспериментальные дифрактограммы соединений **34.2Ln** и их сравнение с расчетными данными для соединения **34.2Eu** (красная линия).

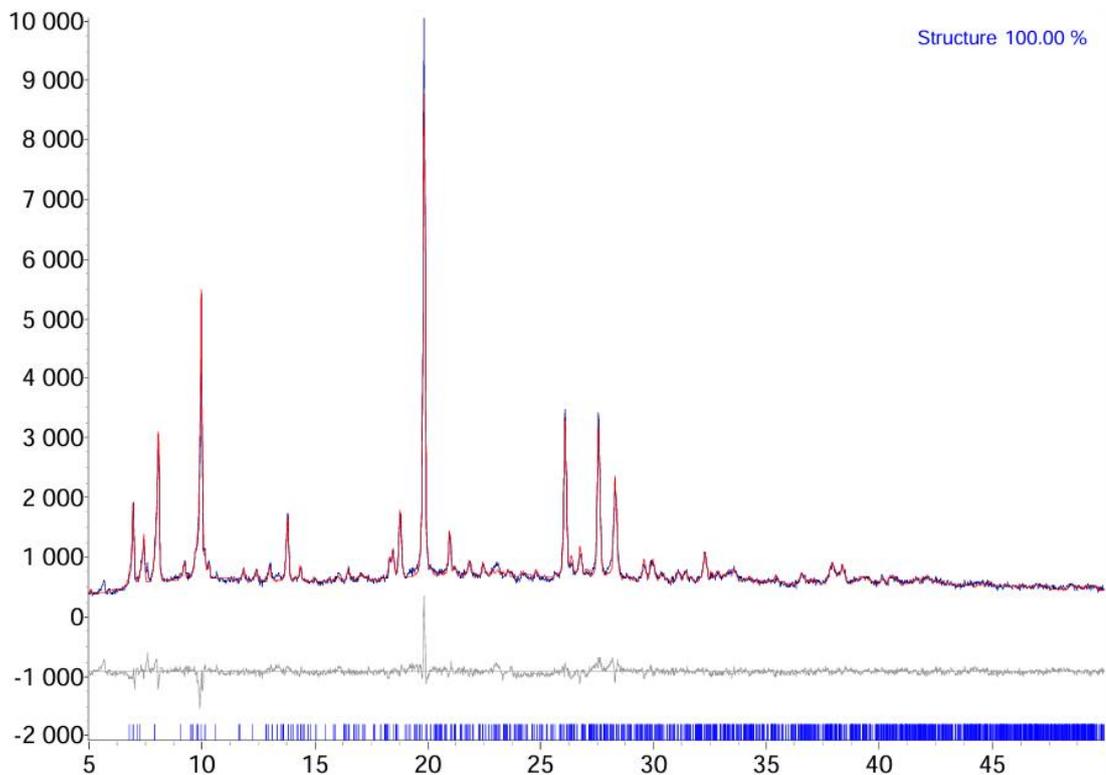


Рисунок 24П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **36.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

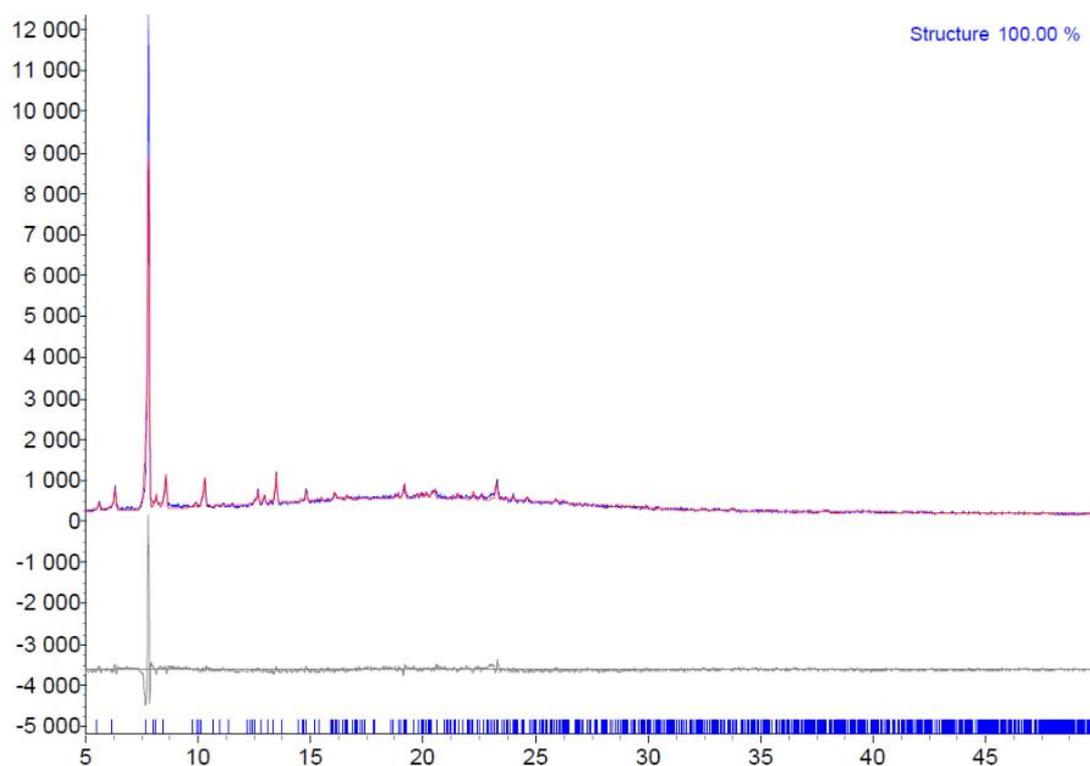


Рисунок 25П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **37.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

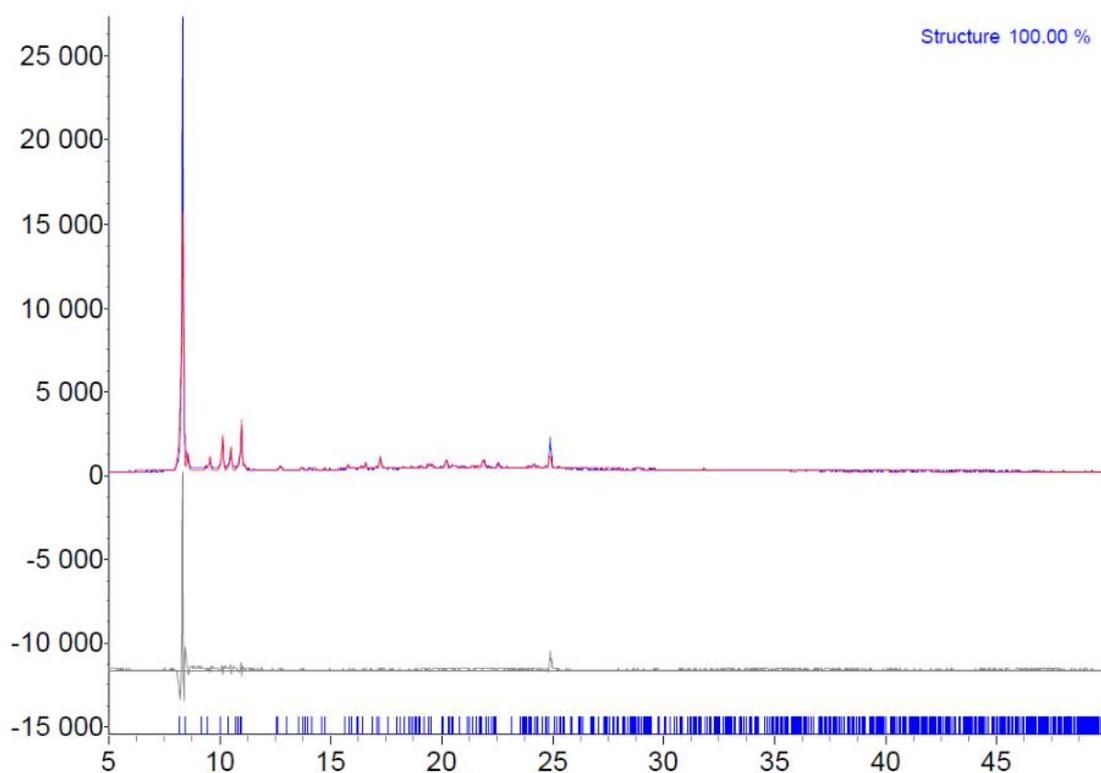


Рисунок 26П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **38.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

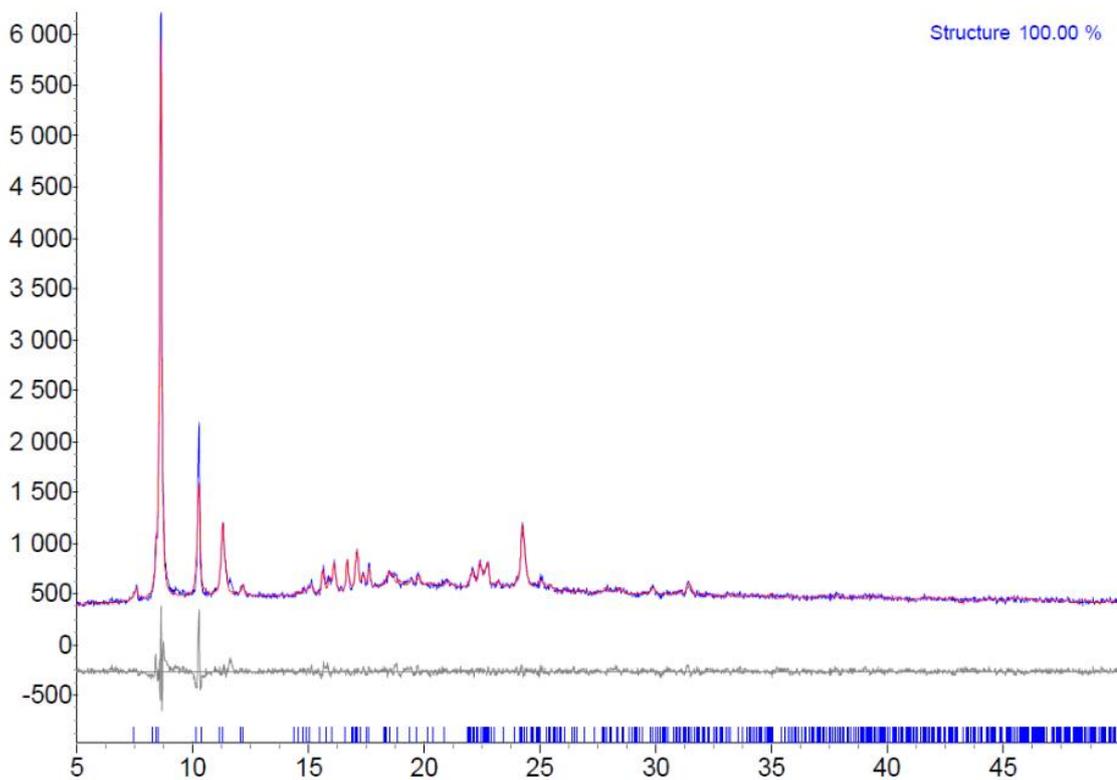


Рисунок 27П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **39.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

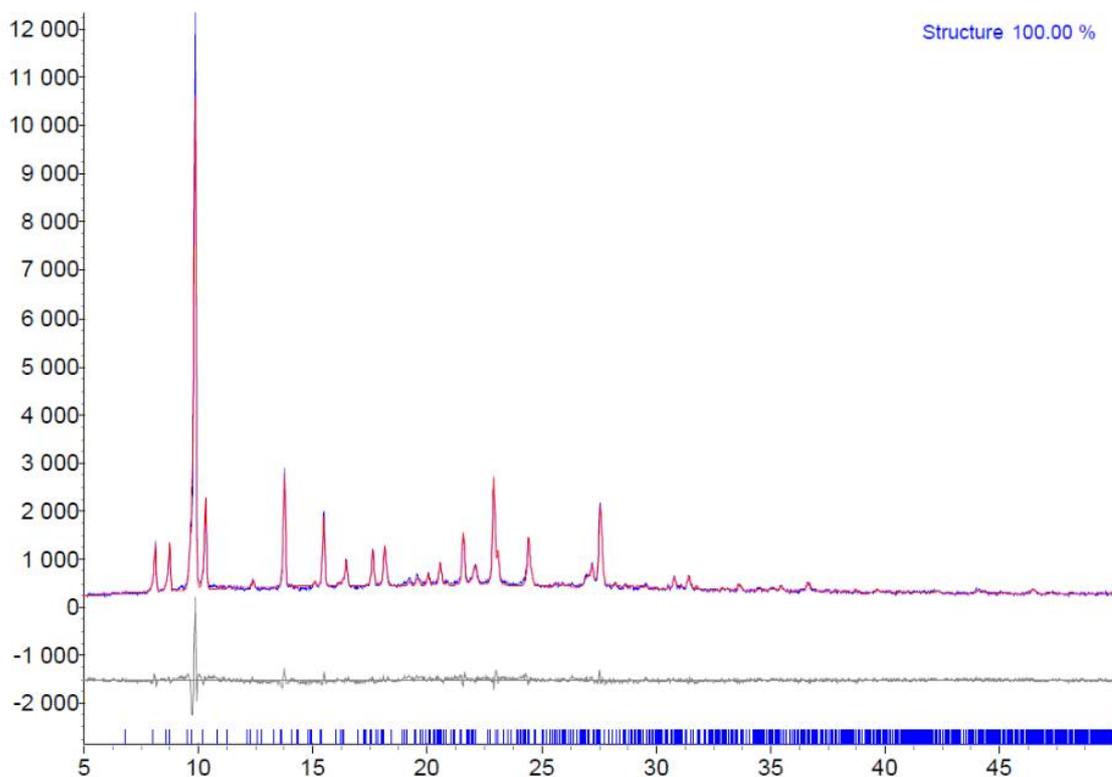


Рисунок 28П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **40.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

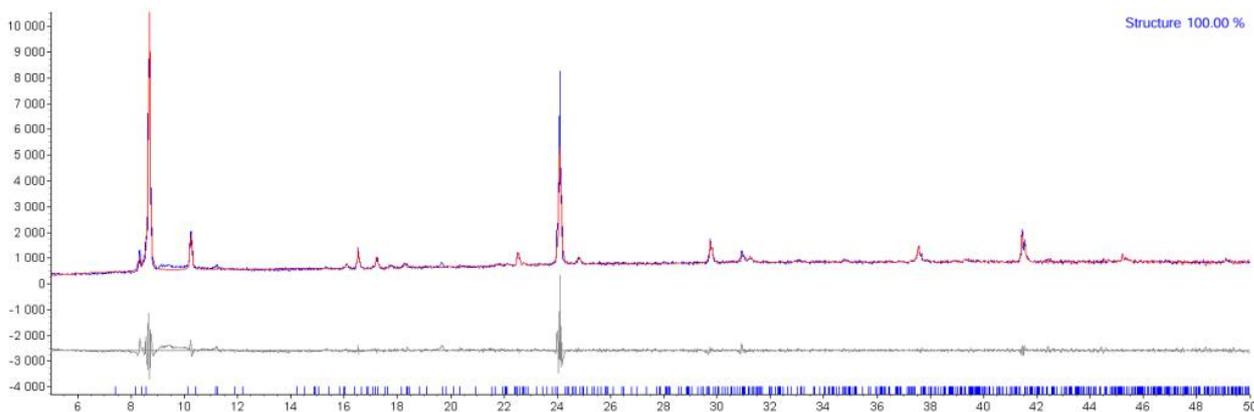


Рисунок 29П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **41.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

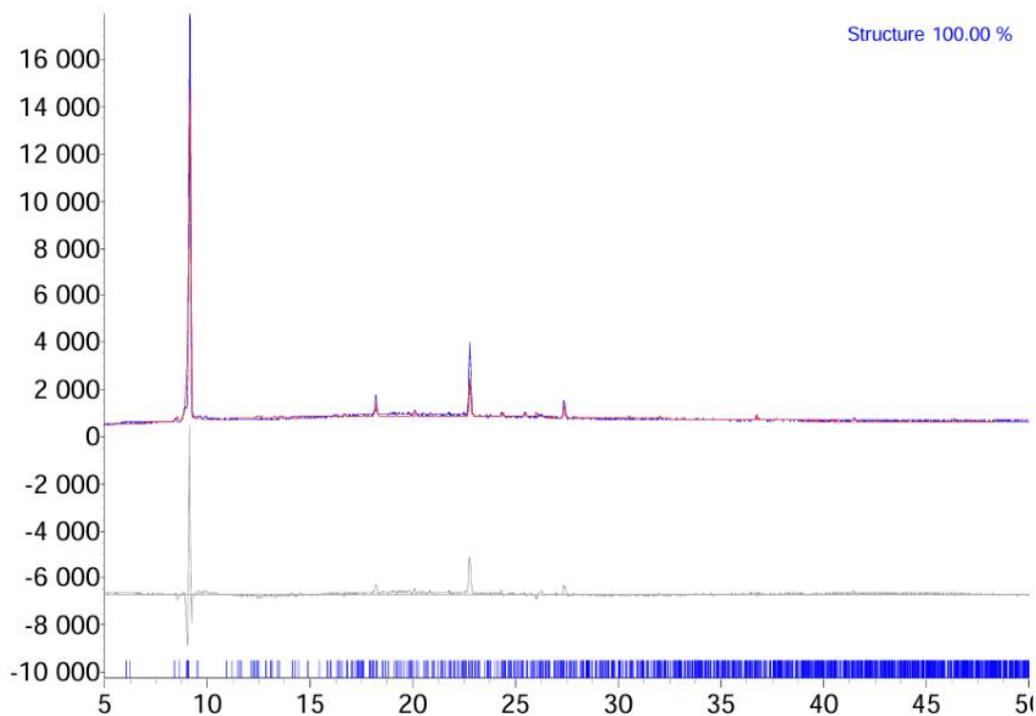


Рисунок 30П – Экспериментальная дифрактограмма соединения **42.2** (синяя линия), ее сравнение с расчетными данными (красная линия) и их разность (серая линия). Синие штрихи на оси абсцисс обозначают расчетные положения пиков.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Таблица 1П. Параметры водородных связей.

D	H	A	d(D-H), Å	d(H-A), Å	d(D-A), Å	D-H-A, град
2.2						
N1	H1	O3 ¹	0.85(2)	1.97(2)	2.8098(17)	166(2)
N2	H2	O2 ²	0.82(2)	1.99(2)	2.7987(18)	169(2)
O5	H5	O4	0.90(4)	1.94(4)	2.824(2)	167(4)
8.2						
O7	H7A	O2	0.71(5)	1.94(5)	2.622(3)	163(5)
O7	H7B	O5	0.86(5)	1.74(6)	2.590(4)	171(5)
9.2						
O1W	H1WA	O2	0.85	2.07	2.695(3)	167
O1W	H1WB	O5	0.87	1.84	2.638(4)	123
10.2						
O1W	H1WA	O2	0.96(8)	1.65(8)	2.272(6)	163(6)
O1W	H1WB	O5	0.92(9)	1.73(9)	2.572(6)	150(8)
11.2						
C10	H10	O6 ¹	0.95	2.15	2.896(12)	134.5
O3	H3A	O3 ²	0.74(6)	1.74(6)	2.478(6)	171(9)
N6	H6A	O2	0.80(4)	2.13(4)	2.871(5)	153(3)
O1W	H1WA	O4	0.79(5)	2.11(5)	2.886(5)	169(5)
O1W	H1WB	O5 ³	0.81(5)	2.09(5)	2.889(14)	171(5)
O1W	H1WB	O6 ⁴	0.81(5)	1.89(6)	2.696(15)	173(5)
N7	H7A	O2W	0.90	2.02	2.805(9)	145.7
O2W	H2WA	O4 ³	0.82	2.10	2.738(6)	134.1
13.2						
O6	H6A	O5'	0.85	1.19	1.938(11)	143.2
O6	H6A	O5	0.85	2.30	2.882(9)	126.2
O6	H6B	O8 ¹	0.85	2.37	2.837(8)	115.4
17.2						
O1W	H1W	O2 ¹	0.85	1.89	2.734(5)	178.1
N2	H2	O1 ²	0.88	1.96	2.830(6)	172.3
18.2						
O1W	H1W	O2 ¹	0.90	1.92	2.786(3)	160.3
N2	H2	O1 ²	0.88	1.97	2.845(4)	173.5
19.2						
N4	H4	O2 ¹	0.86	2.04	2.893(18)	174.4
20.2						
O6	H6A	O2 ¹	0.85	2.03	2.8312(13)	155.9
O6	H6B	O2 ²	0.85	2.00	2.8312(13)	165.9
21.2						
O7	H7A	O5 ¹	0.85	1.99	2.798(4)	159.4
O7	H7B	O2 ¹	0.85	1.98	2.814(4)	165.2
27.2						
N3	H3	O4 ¹	0.86(3)	1.98(3)	2.830(2)	166(3)

32.2						
O6	H6A	O5	0.85	2.34	2.877(10)	121.1
O6	H6B	O8 ¹	0.85	2.37	2.836(8)	114.6
33.2						
C29	H29	O5W	0.93	2.00	2.853(16)	152.5
O7W	H7WA	O7 ¹	0.85	1.93	2.734(5)	157.5
O7W	H7WB	O1W ²	0.85	2.05	2.766(8)	141.8
O2W	H2WA	O11W ³	0.85	1.93	2.775(8)	170.0
O2W	H2WB	O6 ⁴	0.85	1.96	2.803(5)	174.0
O14W	H14D	O10W ⁵	0.85	2.17	2.797(11)	130.1
O11W	H11A	O12W	0.85	1.84	2.667(13)	164.9
O11W	H11B	O8W	0.85	1.98	2.760(9)	152.8
O3W	H3WA	O5 ⁴	0.85	2.06	2.797(7)	145.4
O3W	H3WB	O4W ⁴	0.85	2.09	2.779(9)	137.8
O1W	H1WB	O4 ⁶	0.85	2.04	2.841(7)	157.6
O6W	H6WA	O4W ⁷	0.85	2.03	2.731(9)	139.4
O6W	H6WB	O2 ¹	0.85	1.92	2.764(7)	173.6
O4W	H4WA	O6W ⁷	0.85	2.09	2.731(9)	131.4
O4W	H4WB	O3W ⁴	0.85	2.32	2.779(9)	114.0
O8W	H8WB	O9W	0.85	1.77	2.591(16)	162.6
O10W	H10A	O3W ¹	0.85	2.05	2.727(10)	135.6
O10W	H10B	O8W	0.85	2.48	2.658(9)	92.4
O12W	H12A	O13W	0.85	2.05	2.52(2)	113.9
O5W	H5WA	O5W ¹	0.85	1.73	2.51(3)	150.8
35.2						
O15	H15A	O13	1.14	2.09	2.866(9)	122.2
O15	H15B	O2W	1.13	1.87	2.859(10)	143.5
O5W	H5WA	O6W	0.85	1.97	2.806(7)	167.0
O5W	H5WB	O11 ¹	0.85	1.91	2.757(8)	174.3
O11W	H11A	O14W	0.85	1.93	2.739(8)	158.6
O6W	H6WA	O4W ²	0.85	1.99	2.787(9)	156.8
O6W	H6WB	O5W ³	0.85	2.10	2.856(8)	148.2
O3W	H3WA	O3 ⁴	0.85	1.92	2.753(6)	165.1
O3W	H3WB	O14 ¹	0.85	1.94	2.750(6)	158.5
O7W	H7WA	O6W	0.85	1.93	2.772(7)	168.5
O7W	H7WB	O14 ⁵	0.85	2.06	2.861(9)	155.9
O8W	H8WA	O2W ⁶	0.85	2.01	2.812(11)	158.1
O8W	H8WB	O9W	0.85	1.96	2.785(8)	162.9
O15W	H15D	O16W	0.85	2.21	2.756(10)	121.7
O14W	H14A	O8W ⁷	0.85	1.98	2.738(11)	148.3
O14W	H14B	O15W	0.85	1.92	2.736(11)	159.5
O18W	H18A	O5	0.85	1.93	2.746(7)	160.3
O9W	H9WB	O14W ⁸	0.85	1.94	2.748(9)	157.2
O2W	H2WA	O8W ⁶	0.85	2.05	2.812(11)	149.2
O2W	H2WB	O17W ⁹	0.85	2.20	2.764(9)	123.7
O17W	H17A	O4 ¹⁰	0.85	1.88	2.711(10)	164.4
O4W	H4WA	O3W	0.85	1.88	2.726(9)	171.2

O4W	H4WB	O7W ³	0.85	2.01	2.763(9)	147.9
O12W	H12B	O15W	0.85	1.92	2.695(10)	151.5
O16W	H16B	O15W	0.85	2.23	2.756(10)	120.0
O1W	H1WA	O4 ¹¹	0.85	1.87	2.705(9)	167.6
O1W	H1WB	O13	0.85	1.98	2.732(9)	147.1
O19	H19B	O19 ¹²	0.85	2.34	2.79(4)	113.1
O20	H20A	O4 ¹³	0.85	1.57	2.409(18)	168.3
36.2						
O1W	H1WA	O3	0.85	1.90	2.731(8)	163.9
O1W	H1WB	O6W ¹	0.85	2.06	2.808(10)	145.7
O7W	H7WA	O4	0.85	1.98	2.745(8)	148.8
O2W	H2WA	O3W	0.85	2.00	2.815(8)	159.7
O2W	H2WB	O5	0.85	2.02	2.872(7)	177.5
O3W	H3WA	O3 ²	0.85	1.87	2.718(8)	173.7
O3W	H3WB	O2W	0.85	2.11	2.815(8)	139.3
O6W	H6WA	O5W	0.85	1.89	2.728(10)	166.7
O6W	H6WB	O7W	0.85	1.92	2.756(9)	168.1
O9W	H9WA	O8W	0.85	2.04	2.744(13)	139.2
O9W	H9WB	O10	0.85	1.99	2.791(11)	156.7
O8W	H8WB	O12W ¹	0.85	2.11	2.750(14)	131.6
O5W	H5WB	O13 ³	0.85	1.91	2.682(9)	151.1
O13W	H13A	O12W	0.85	1.89	2.704(15)	160.3
O11W	H11B	O11	0.85	2.02	2.777(11)	147.5
O12W	H12A	O12	0.85	1.94	2.712(12)	151.1
O10W	H10A	O9W ⁴	0.85	1.82	2.666(11)	178.0
O10W	H10B	O10	0.85	1.91	2.734(10)	162.5
O4W	H4WA	O5W	0.85	1.97	2.631(16)	133.6
O4W	H4WB	O4	0.85	2.08	2.812(11)	144.5
40.2						
O1W	H1Wa	O11	0.8502	1.969(12)	2.655(12)	137.1(4)
O1W	H1Wb	O8	0.8500	2.076(13)	2.887(13)	159.4(4)

Для **2.2:** ¹_{3/2-X,-1/2+Y,+Z}; ²_{3/2-X,1/2+Y,+Z}

Для **11.2:** ¹_{1-X,+Y,1/2-Z}; ²_{1/2-X,3/2-Y,1-Z}; ³_{1-X,1-Y,1-Z}; ⁴_{+X,1-Y,1/2+Z}

Для **13.2:** ¹_{1-X,2-Y,1-Z}

Для **17.2:** ¹_{+X,-1+Y,+Z}; ²_{3/2-X,1/2+Y,1/2-Z}

Для **18.2:** ¹_{+X,1+Y,+Z}; ²_{3/2-X,-1/2+Y,1/2-Z}

Для **19.2:** ¹_{1-X,2-Y,1-Z}

Для **20.2:** ¹_{+X,-1+Y,+Z}; ²_{1/2-X,-1+Y,1/2-Z}

Для **21.2:** ¹_{1+X,+Y,+Z}

Для **27.2:** ¹_{1+X,+Y,+Z}

Для **33.2:** ¹_{1-X,2-Y,1-Z}

Для **34.2:** ¹_{1-X,1-Y,3-Z}; ²_{+X,1/2-Y,-1/2+Z}; ³_{1+X,+Y,1+Z}; ⁴_{2-X,1-Y,4-Z}; ⁵_{1+X,1/2-Y,1/2+Z}; ⁶_{+X,1/2-Y,1/2+Z}; ⁷_{2-X,1-Y,3-Z}

Для **36.2:** ¹_{2+X,1+Y,+Z}; ²_{1+X,+Y,+Z}; ³_{3-X,3-Y,1-Z}; ⁴_{1+X,1+Y,+Z}; ⁵_{1-X,2-Y,1-Z}; ⁶_{1-X,1-Y,1-Z}; ⁷_{4-X,3-Y,-Z}; ⁸_{-1+X,-1+Y,+Z}; ⁹_{2-X,2-Y,1-Z}; ¹⁰_{3-X,2-Y,1-Z}; ¹¹_{-1+X,+Y,+Z}; ¹²_{6-X,4-Y,-Z}; ¹³_{2+X,1+Y,-1+Z}

Для **37.2:** ¹_{1+X,+Y,+Z}; ²_{3-X,1-Y,1-Z}; ³_{3-X,2-Y,1-Z}; ⁴_{3-X,-Y,-Z}

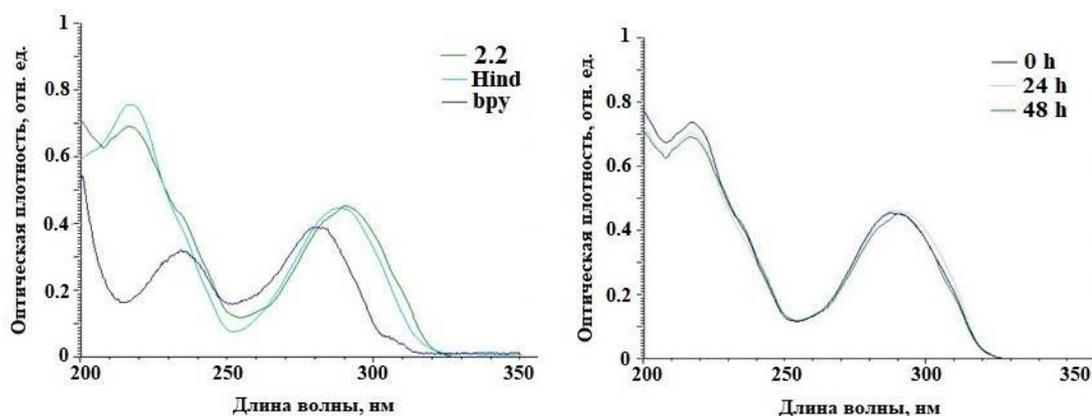


Рисунок 31П –УФ-видимые спектры $[\text{Cu}(\text{ind})_2(2,2'\text{-bpy})]\cdot\text{MeCN}\cdot\text{MeOH}$ (**2.2**) в сравнении с лигандами в физиологическом растворе (слева), и измеренные в 0.9% NaCl во времени (48ч) (справа).

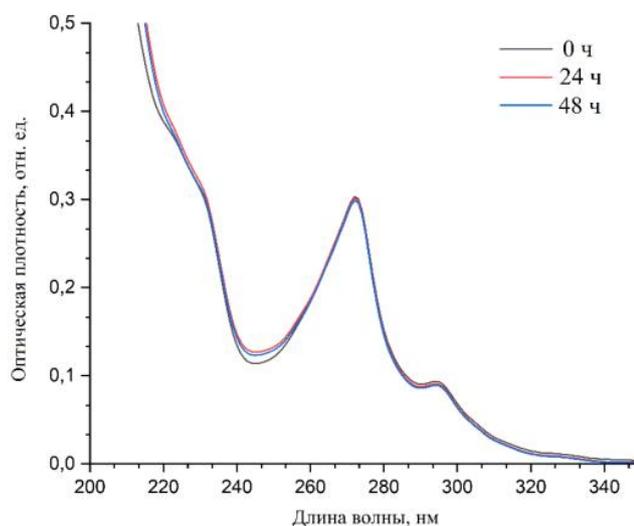


Рисунок 32П –УФ-видимые спектры $[\text{Cu}(3\text{fur})_2(1,10\text{-phen})]$ (**3.2**) в физиологическом растворе, измеренные во времени (48ч).

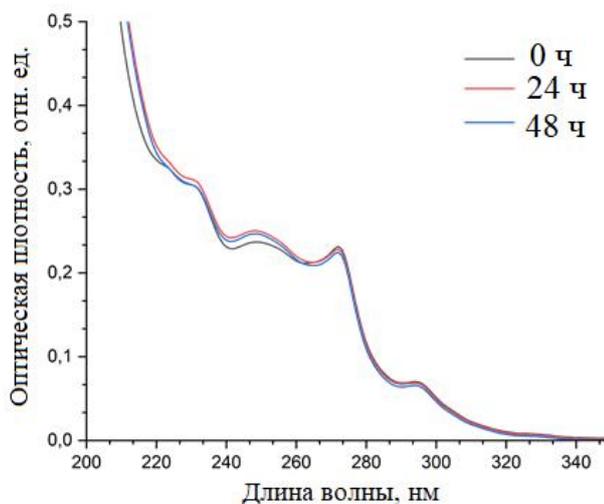


Рисунок 33П –УФ-видимые спектры $[\text{Cu}(2\text{fur})_2(1,10\text{-phen})\text{H}_2\text{O}]$ (**8.2**) в физиологическом растворе, измеренные во времени (48ч).

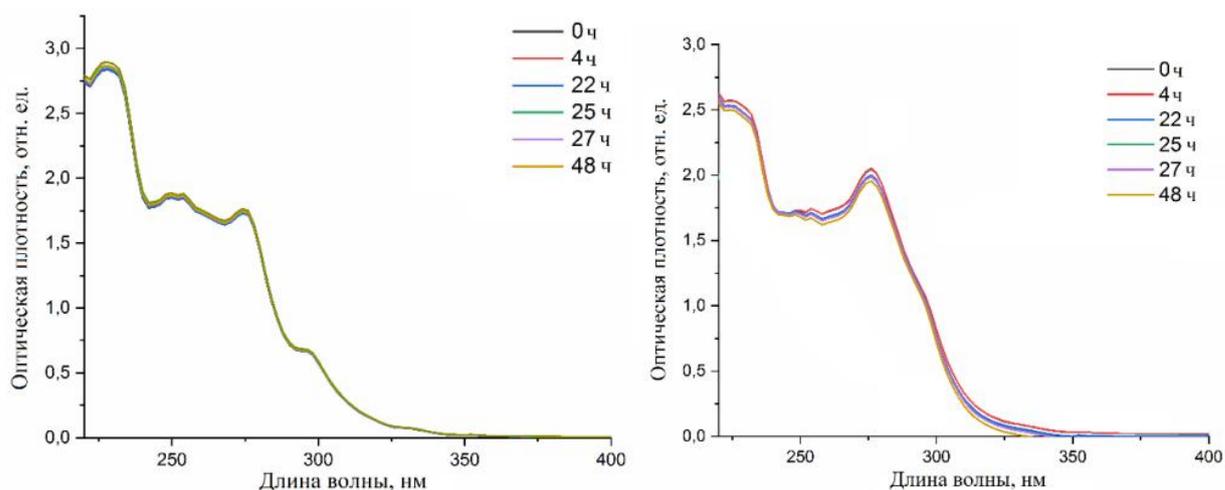


Рисунок 34П –УФ-видимые спектры $[\text{Cu}(\text{2fur})_2(\text{neos})\text{H}_2\text{O}] \cdot 2\text{Hfur}$ (9.2) в физиологическом растворе (слева) и растворе 5% глюкозы (справа), измеренные во времени (48ч).

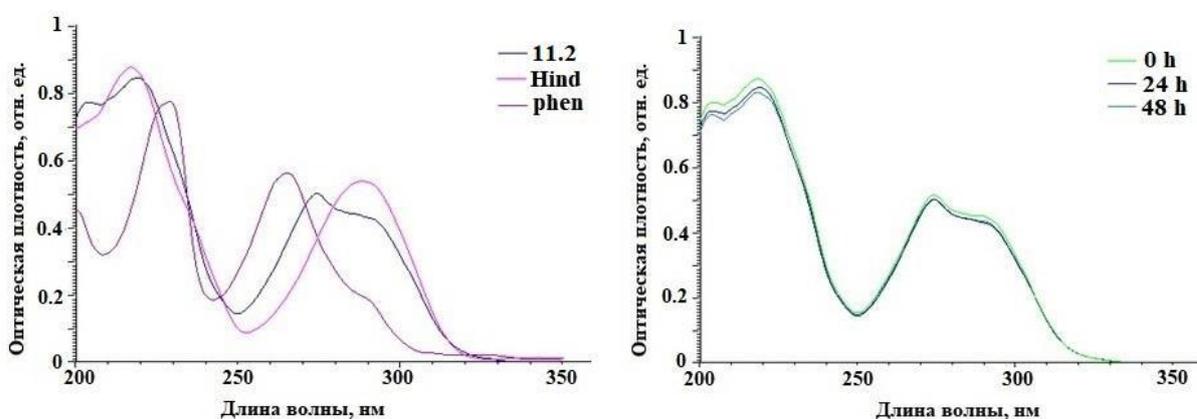


Рисунок 35П –УФ-видимые спектры $[\text{Cu}(\text{ind})(1,10\text{-phen})_2]_2[\text{ind}]_2 \cdot \text{Hind} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (11.2) в сравнении с лигандами в физиологическом растворе (слева), и измеренные в 0.9% NaCl во времени (48ч) (справа).

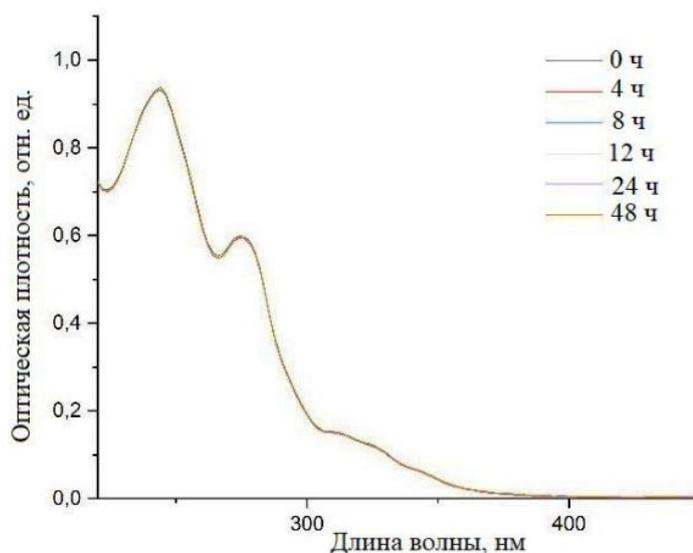


Рисунок 36П –УФ-видимые спектры $[\text{Cu}_2(\text{2fur})_4(\text{nphen})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12.2) в физиологическом растворе, измеренные во времени (48ч).

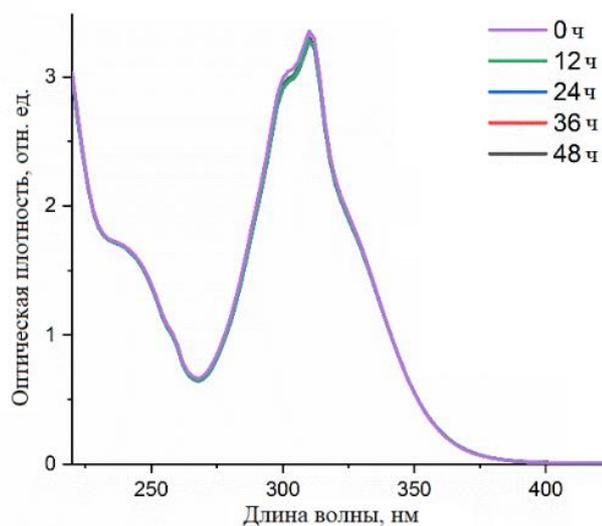


Рисунок 37П –УФ-видимые спектры $[\text{Cu}_2(\text{nfur})_4(2,2'\text{-bpy})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (13.2) в физиологическом растворе, измеренные во времени (48ч).

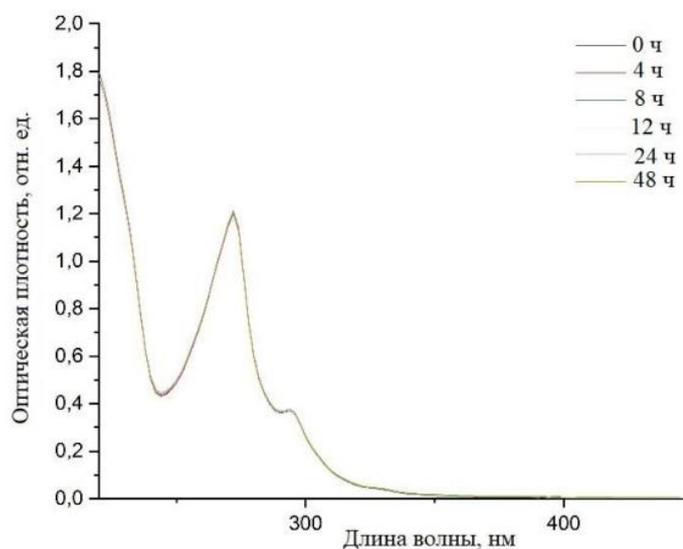


Рисунок 38П –УФ-видимые спектры $[\text{Cu}_2(\text{nfur})_4(1,10\text{-phen})_2] \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ (14.2) в физиологическом растворе, измеренные во времени (48ч).

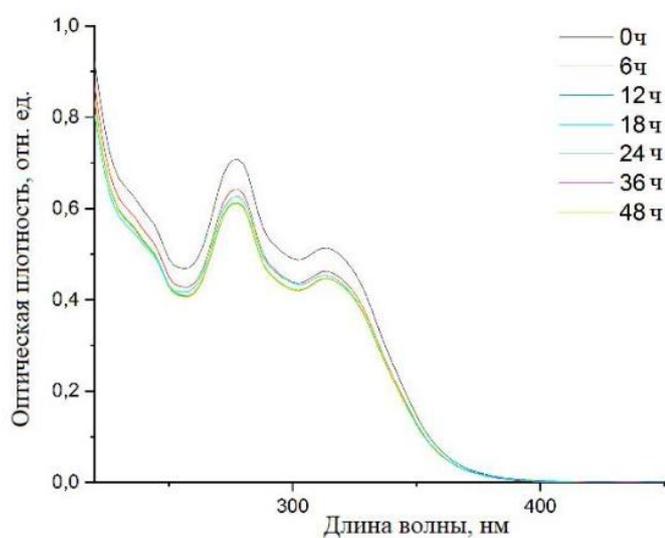


Рисунок 39П –УФ-видимые спектры $[\text{Cu}_2(\text{nfur})_4(\text{nphen})_2] \cdot 0.5\text{MeOH}$ (15.2) в физиологическом растворе, измеренные во времени (48ч).

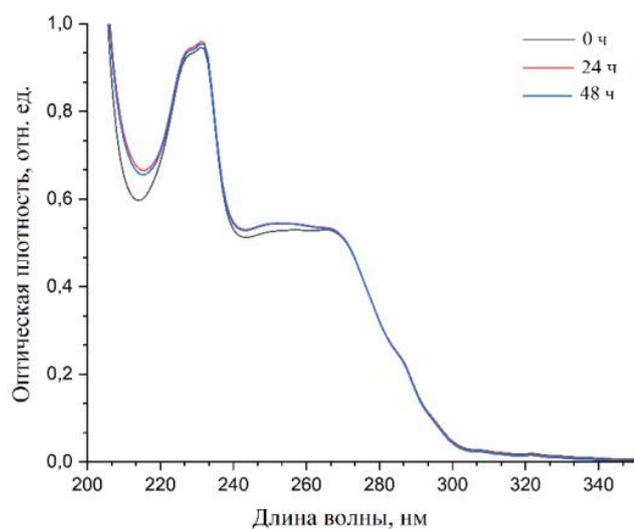


Рисунок 40П –УФ-видимые спектры $[\text{Cu}_2(2\text{fur})_4(1,7\text{-phen})_2]$ (16.2) в физиологическом растворе, измеренные во времени (48ч).

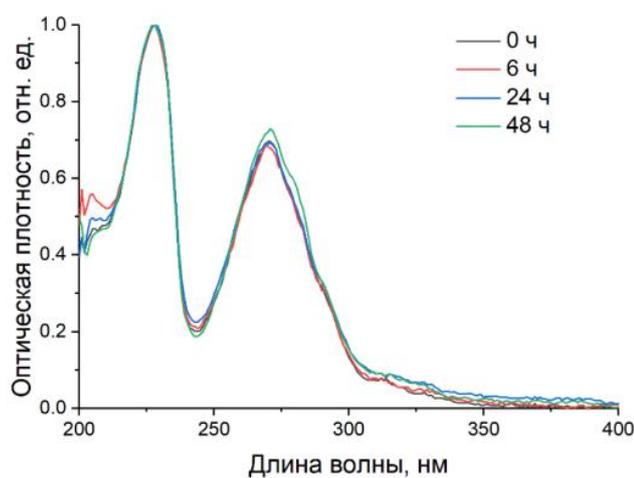


Рисунок 41П –УФ-видимые спектры $[\text{Co}(\text{riV})_2(\text{неос})]$ (23.2) в физиологическом растворе, измеренные во времени (48ч).

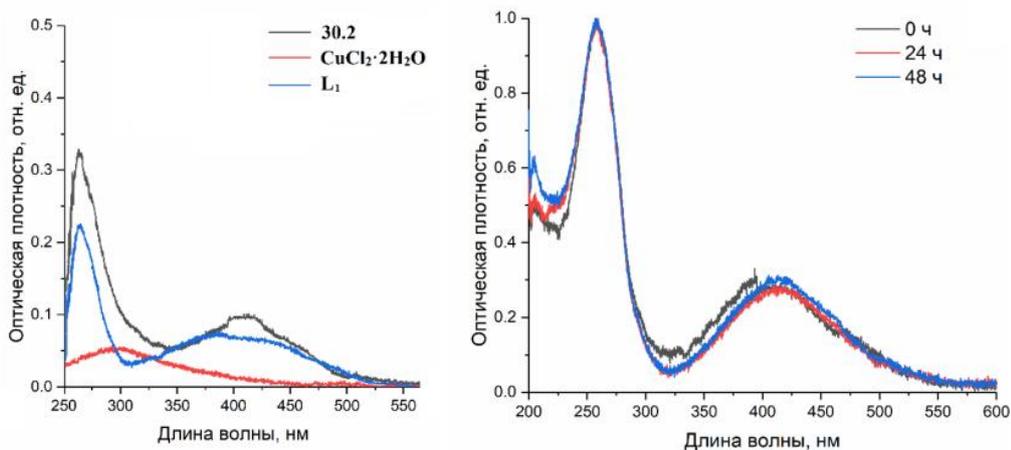


Рисунок 42П – УФ-видимые спектры $[\text{CuCl}_2(\text{L}_1)]$ (30.2) в сравнении с исходными лигандами в физиологическом растворе (слева), и измеренные в 0.9% NaCl во времени (48ч) (справа).

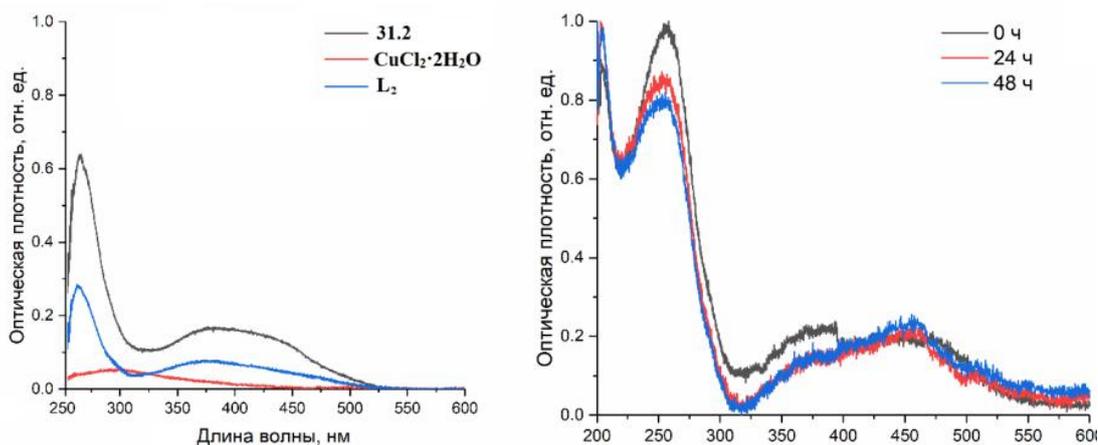


Рисунок 43П – УФ-видимые спектры $[\text{CuCl}(\text{L}_2)_2]_2[\text{CuCl}_4]$ (**31.2**) в сравнении с исходными лигандами в физиологическом растворе (слева), и измеренные в 0.9% NaCl во времени (48ч) (справа).

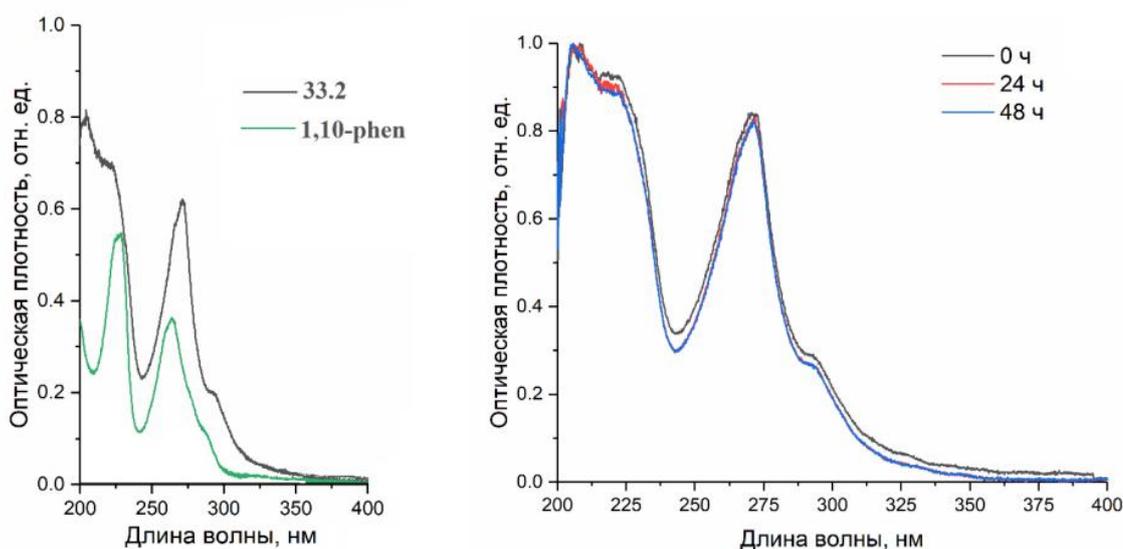


Рисунок 44П – УФ-видимые спектры $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{citr})_2(1,10\text{-phen})_2]$ (**32.2**) в сравнении с лигандом 1,10-фенантролином в физиологическом растворе (слева), и измеренные в 0.9% NaCl во времени (48ч) (справа).

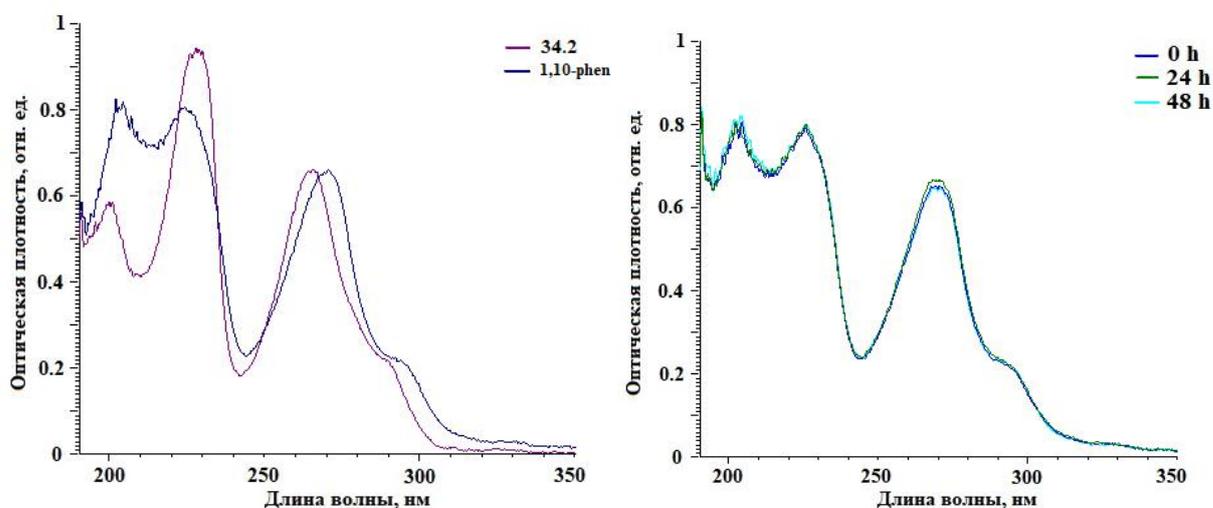


Рисунок 45П – УФ-видимые спектры $[\text{Cu}_2(\text{citr})(1,10\text{-phen})_2]$ (**33.2**) в сравнении с лигандом 1,10-фенантролином в физиологическом растворе (слева), и измеренные в 0.9% NaCl во времени (48ч) (справа).

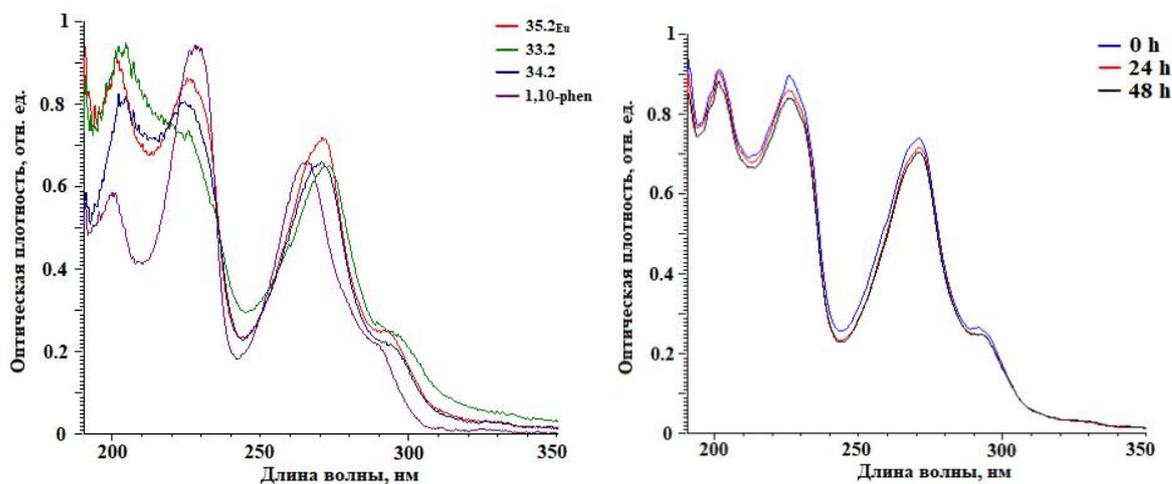


Рисунок 46П –УФ-видимые спектры $[Cu_4Eu_3(citr)_4(OH)(1,10-phen)_8(H_2O)_2] \cdot xH_2O$ (**34.2Eu**) в сравнении **33.2**, **34.2** и 1,10-фенантролином в физиологическом растворе (слева), и измеренные в 0.9% NaCl во времени (48ч) (справа).

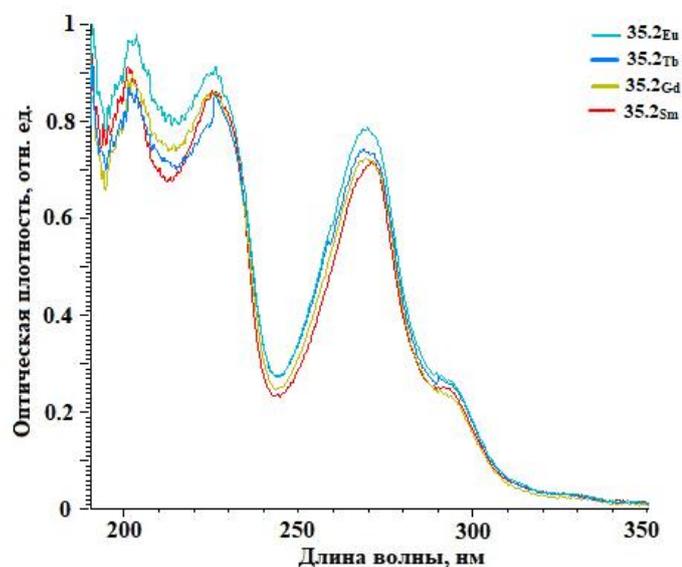


Рисунок 47П – Сравнение УФ-видимых спектров комплексов $[Cu_4Ln_3(citr)_4(OH)(1,10-phen)_8(H_2O)_2] \cdot xH_2O$, Ln = Eu, Gd, Tb, Sm (**34.2**).

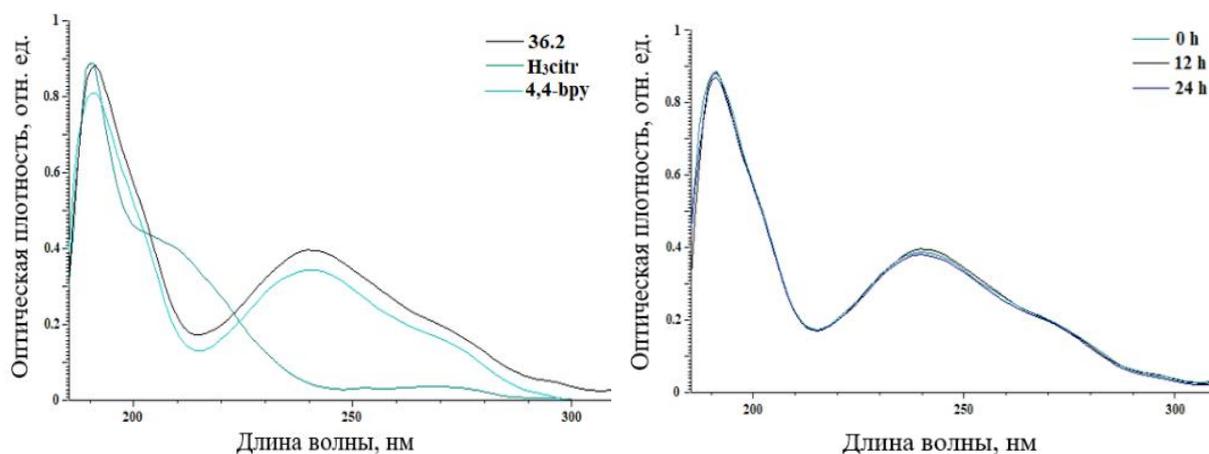


Рисунок 48П –УФ-видимые спектры $\{[Cu_2Ag_4(citr)_2(4,4'-bpy)_4(H_2O)]\}_n \cdot 19.5nH_2O$ (**35.2**) в сравнении с исходными лигандами в физиологическом растворе (слева), и измеренные в 0.9% NaCl во времени (48ч) (справа).

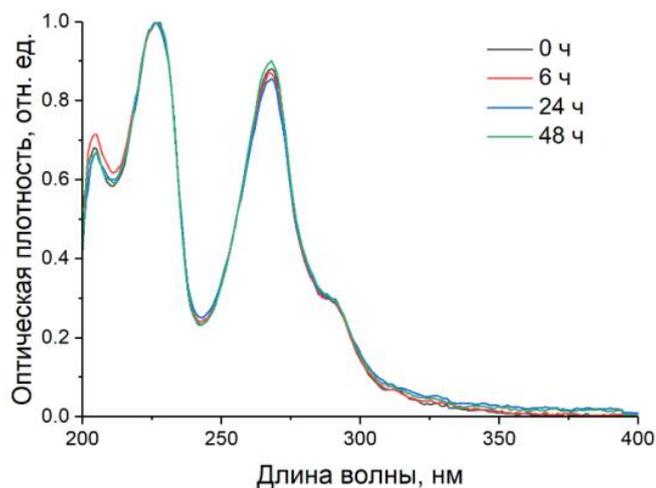


Рисунок 49П –УФ-видимые спектры $[\text{Co}_2\text{Li}_2(\text{piv})_6(1,10\text{-phen})_2]\cdot\text{MeCN}$ (41.2) в физиологическом растворе, измеренные во времени (48ч).

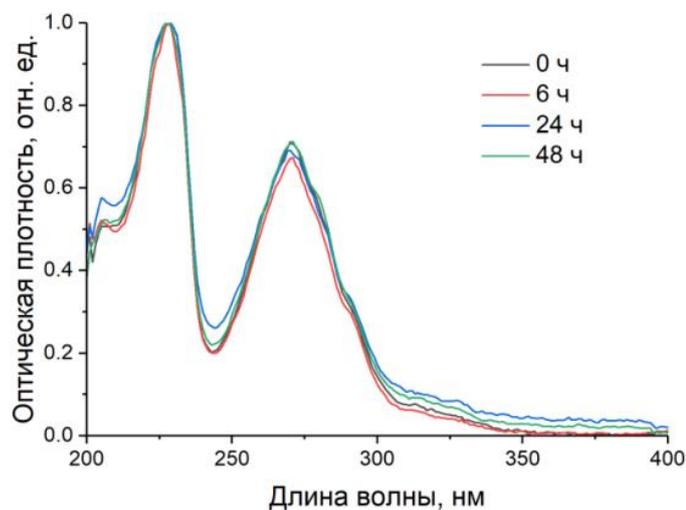


Рисунок 50П –УФ-видимые спектры $[\text{Co}_2\text{Li}_2(\text{piv})_6(\text{peoc})_2]\cdot\text{MeCN}$ (42.2) в физиологическом растворе, измеренные во времени (48ч).

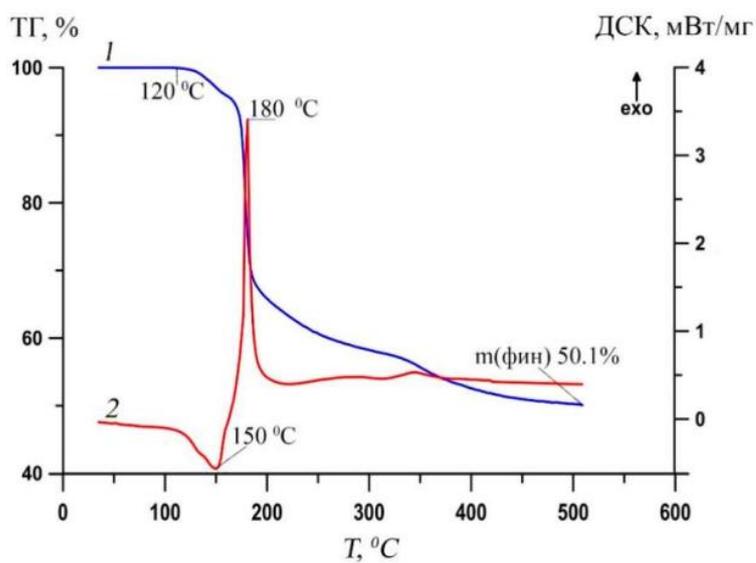


Рисунок 51П – Кривые ТГ (1) и ДСК (2) для комплекса $[\text{Cu}(\text{phfur})_2(\text{nphen})\text{H}_2\text{O}]$ (10.2).

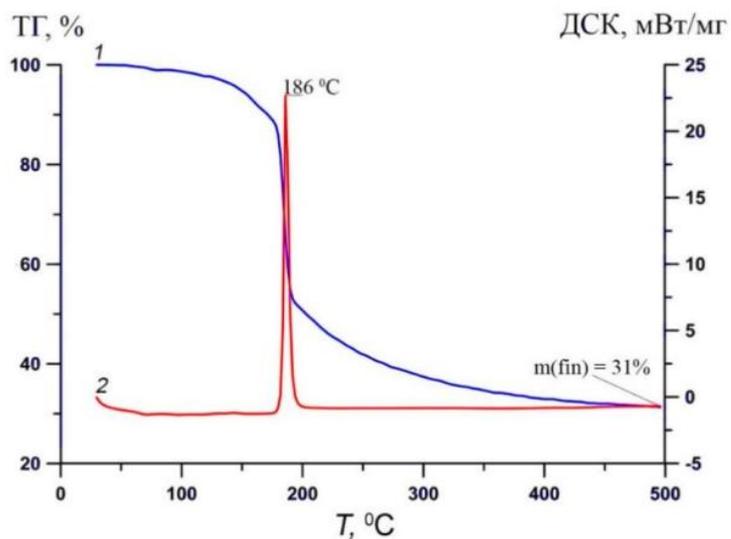


Рисунок 52П – Кривые ТГ (1) и ДСК (2) для комплекса $[\text{Cu}_2(\text{nfur})_4(2,2'\text{-bpy})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (13.2).

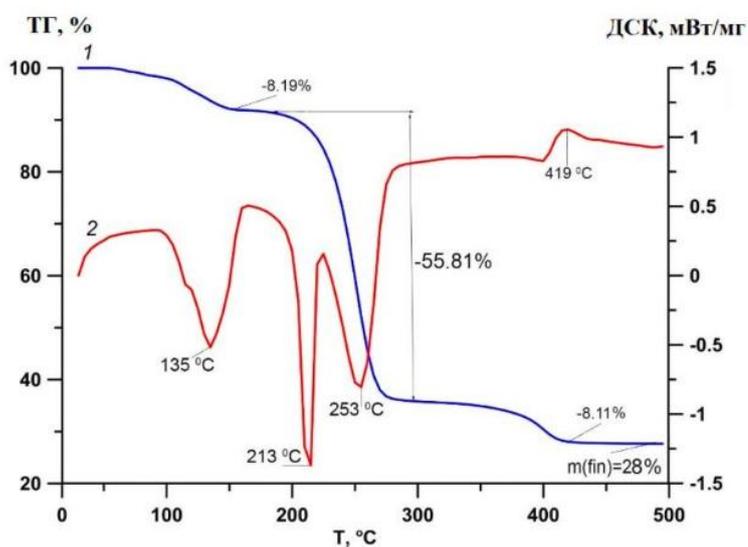


Рисунок 53П – Кривые ТГ (1) и ДСК (2) для комплекса $[\text{Cu}(3\text{fur})_2(\text{HIm})_2\text{H}_2\text{O}]$ (18.2).

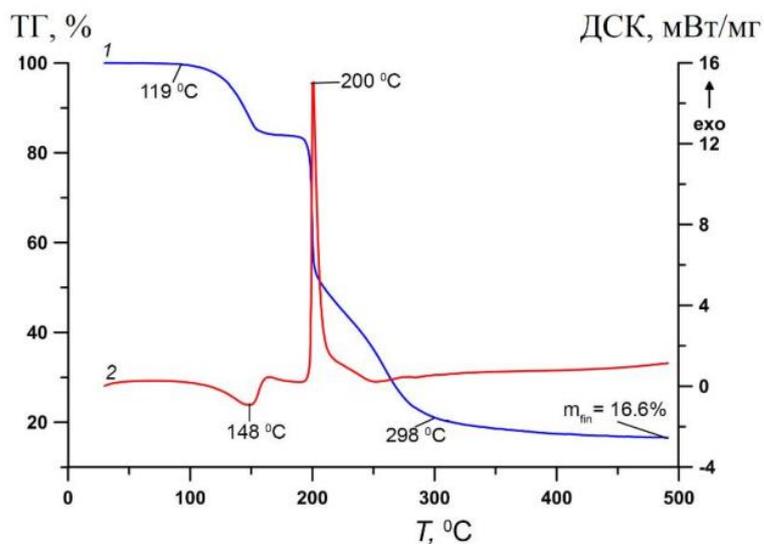


Рисунок 54П – Кривые ТГ (1) и ДСК (2) для комплекса $[\text{Cu}(\text{nfur})_2(\text{phpy})_2\text{H}_2\text{O}]$ (20.2).

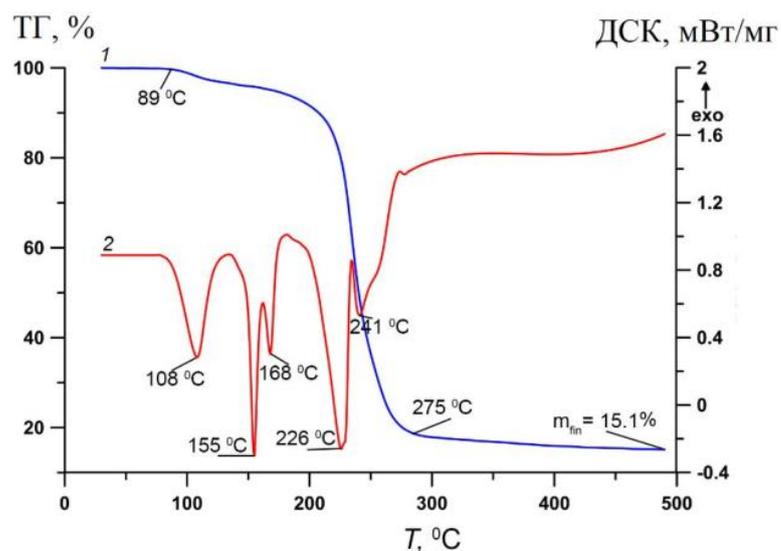


Рисунок 55П – Кривые ТГ (1) и ДСК (2) для комплекса $[\text{Cu}(\text{3fur})_2(\text{phru})_2\text{H}_2\text{O}] \cdot \text{phru}$ (21.2).

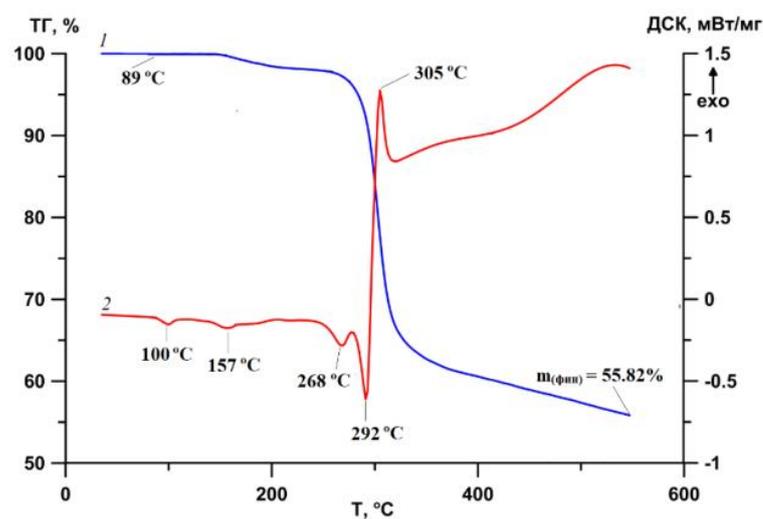


Рисунок 56П – Кривые ТГ (1) и ДСК (2) для комплекса $[\text{Co}_3(\text{3fur})_6(1,10\text{-phen})_2]$ (29.2).

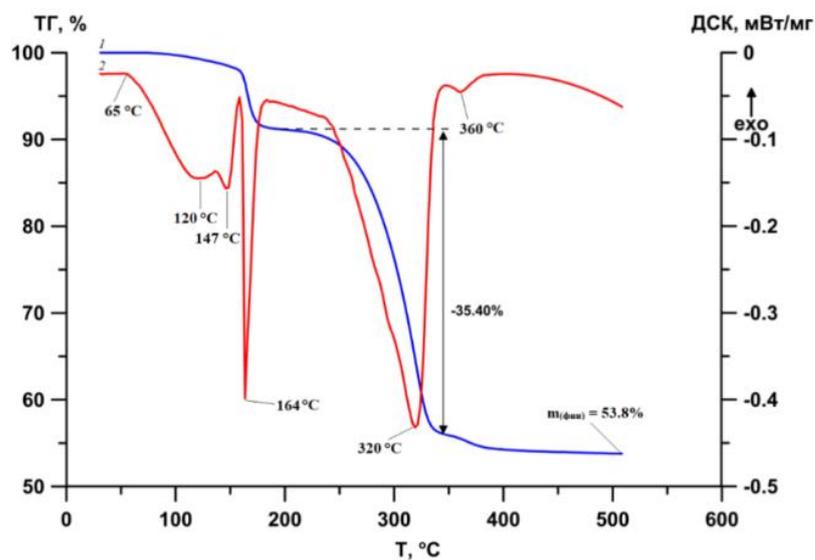


Рисунок 57П – Кривые ТГ (1) и ДСК (2) для комплекса $[\text{Cu}_4\text{Eu}_3(\text{citr})_4(\text{OH})(1,10\text{-phen})_8(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (34.2Eu).

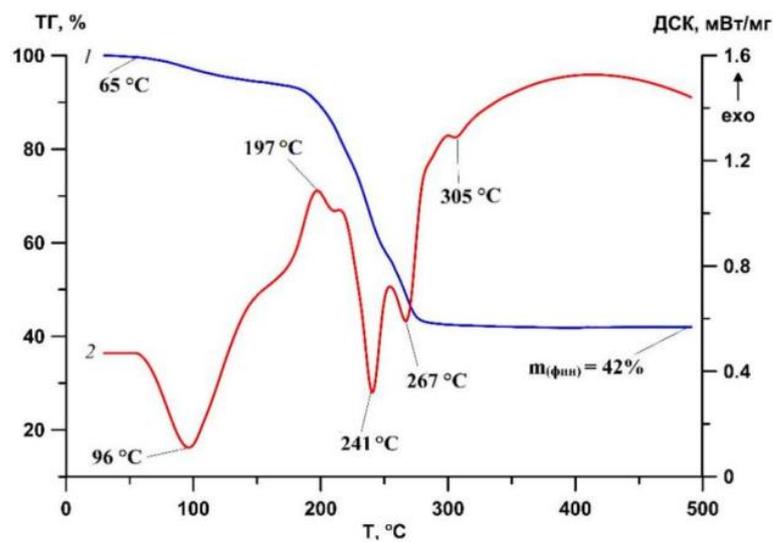


Рисунок 58П – Кривые ТГ (1) и ДСК (2) для комплекса $[\{Cu_2Ag_4(citr)_2(4,4'-bpy)_4H_2O\}]_n \cdot 19.5nH_2O$ (35.2).

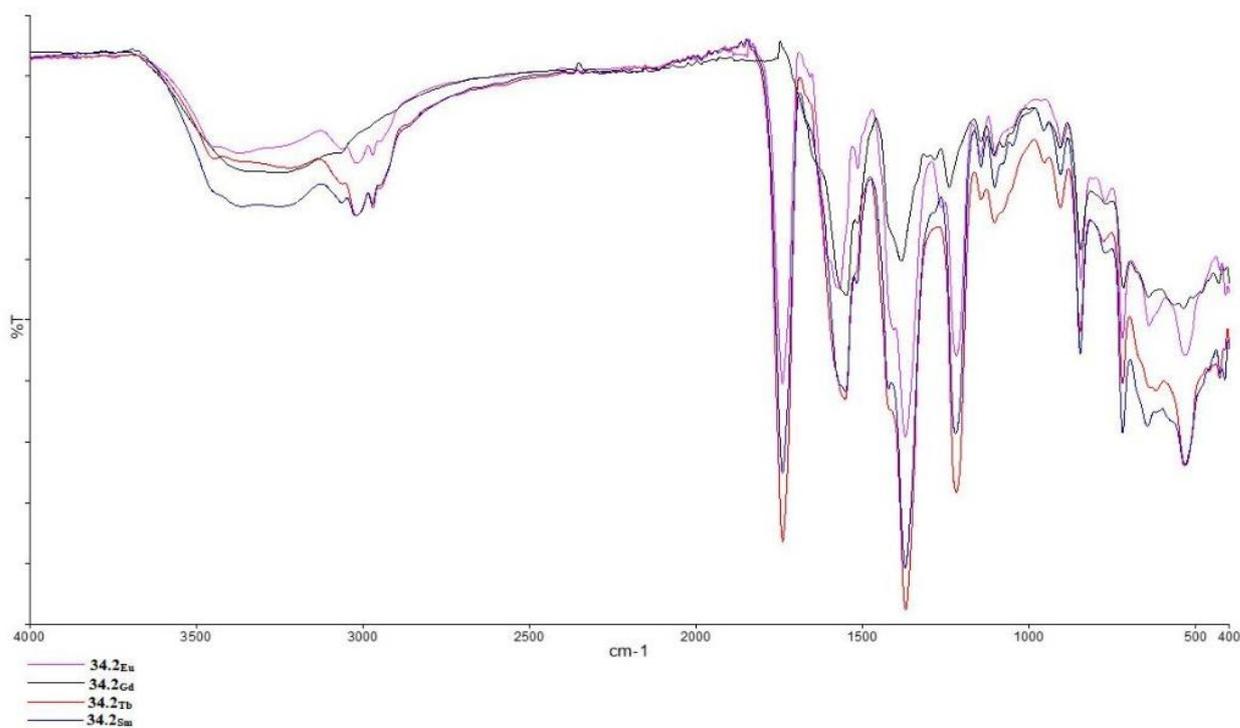


Рисунок 59П – Сравнение ИК-спектров комплексов $[Cu_4Ln_3(citr)_4(OH)(1,10-phen)_8(H_2O)_2] \cdot xH_2O$, Ln = Eu, Gd, Tb, Sm (34.2).

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

	Грамположительные бактерии					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Staphylococcus aureus</i> KI 10	<i>Staphylococcus epidermidis</i> KI 533	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> KI 602	<i>Streptococcus agalactis</i> KI 52	<i>Enterococcus faecium</i> KI 568
[Cu(3fur) ₂ (1,10-phen) ₂] (2)	32	>64	32	32	>64	>64
[Cu ₂ (nfar) ₄ (1,10-phen) ₂] (3)	64	64	32	32	>64	>64
[Cu(2fur) ₂ (HIm) ₂ (H ₂ O)] (17.2)	>64	>64	>64	>64	>64	>64
[Cu(2fur) ₂ (py) ₂ (H ₂ O)] [25]	>64	>64	>64	>64	>64	>64
Левифлоксацин	0.25	0.13	0.25	0.25	0.25	1
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Streptococcus agalactis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	
{[Cu(3,6,9-tda)(1,10-phen) ₂]-3H ₂ O-EtOH} _n [152]	1-8	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	16-64
[Cu ₂ (oda)(1,10-phen) ₄](ClO ₄) [152]	1-16	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	64-256
[Cu(oda)(1,10-phen) ₂]-12H ₂ O [152]	1-16	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	16-256
[Cu(1,10-phen)(SS-dach)]Cl ₂ [153]	32	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	32
[Cu(H ₂ O)(1,10-phen) ₂]NO ₃ [154]	125	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	62.5
[Cu(MeimzH) ₂ (1,10-phen)(H ₂ O) ₂]Cl ₂ [155]	94	94	Н/Д	Н/Д	Н/Д	47
[Cu(1,10-phen)(L-methionine)H ₂ O]Cl [156]	50	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	200
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	<i>Salmonella choleraesuis</i> ATCC 14028		
[Cu(3fur) ₂ phen] (2)	32	64	>64	>64		>64
[Cu ₂ (nfar) ₄ phen] (3)	64	64	>64	>64		>64
[Cu(2fur) ₂ (HIm) ₂ (H ₂ O)] (17.2)	>64	>64	>64	>64		>64
[Cu(2fur) ₂ (py) ₂ (H ₂ O)] [25]	>64	>64	>64	>64		>64
Левифлоксацин	0.13	0.5	0.25	0.25		0.25
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Salmonella choleraesuis</i>		
{[Cu(3,6,9-tda)(1,10-phen) ₂]-3H ₂ O-EtOH} _n [152]	16	16-64	Н/Д	Н/Д		Н/Д
[Cu ₂ (oda)(1,10-phen) ₄](ClO ₄) [152]	64	64-256	Н/Д	Н/Д		Н/Д
[Cu(oda)(1,10-phen) ₂]-12H ₂ O [152]	64	64-256	Н/Д	Н/Д		Н/Д
[Cu(1,10-phen)(SS-dach)]Cl ₂ [153]	64	Н/Д	Н/Д	Н/Д		Н/Д
[Cu(H ₂ O)(1,10-phen) ₂]NO ₃ [154]	125	62.5	Н/Д	Н/Д		Н/Д
[Cu(MeimzH) ₂ (1,10-phen)(H ₂ O) ₂]Cl ₂ [155]	375	Н/Д	Н/Д	Н/Д		Н/Д
[Cu(1,10-phen)(L-methionine)H ₂ O]Cl [156]	50-100	200	Н/Д	Н/Д		Н/Д

Рисунок 60П – Сравнительная таблица (с литературными данными) антибактериальной активности фенантролиновых комплексов меди(II).

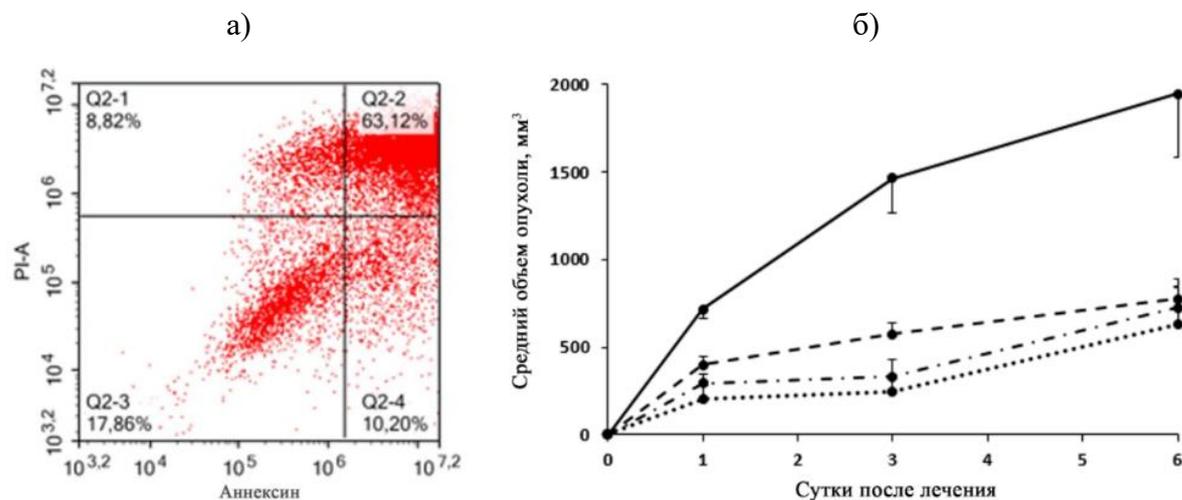


Рисунок 61П – (а) Анализ FITC АннексинV÷PI окрашивания клеток линии SKOV3 в присутствии [Cu(3fur)₂неос] (5.2); (б) Динамика роста под действием [Cu(3fur)₂неос] (5.2) в дозах 1.0 мг/кг (пунктир), 2.5 мг/кг (точка-тире) или 5.0 мг/кг (тире), введенного однократно в/б через 48 ч после п/к трансплантации метастазирующей в легкие меланомой B16.

Таблица 2П. Показатели «острой» токсичности и побочные эффекты при однократном внутрибрюшинном введении $[Cu(3fur)_2]neos$ (**5.2**) половозрелым беспородным мышам-самцам массой тела 20-22 г колонии *SHK*.

Доза (мг/кг)	Количество павших мышей	Всего в группе	Срок гибели	Побочные эффекты у выживших мышей (через 30 суток)
4	0	6	-	не наблюдалось
6	1	6	2 сутки	не наблюдалось
8	2	6	1-2 сутки	увеличение печени (гепатотоксическое действие), уменьшение массы тела
10	3	6	1-2 сутки	
12	5	6	1-2 сутки	
15	6	6	1 сутки	