

УДК 546.4+546.55+546.02+546.05+547.7+547.8+579.8

МОНОЯДЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ Cu(II), Zn(II), Co(II) С АНИОНАМИ 2-ФУРАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И 2,2'-Вру: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2020 г. И. А. Луценко^{1, *}, Д. С. Ямбулатов¹, М. А. Кискин¹, Ю. В. Нелюбина², П. В. Примаков², О. Б. Беккер³, А. А. Сидоров¹, И. Л. Еременко¹

¹Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия

²Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

³Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

*e-mail: irinalu05@rambler.ru

Поступила в редакцию 01.04.2020 г.

После доработки 08.04.2020 г.

Принята к публикации 22.04.2020 г.

Взаимодействием ацетатов меди(II) и цинка(II) с анионами 2-фуранкарбонической кислоты (HFur) и 2,2'-бипиридином (Вру) в ацетонитриле получены моноядерные комплексы состава $[M(\text{Fur})_2(\text{Вру})\cdot(\text{H}_2\text{O})]$ ($M = \text{Cu}$ (I), Zn (II)). В аналогичной реакции с использованием ZnCl_2 вместо $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ получен комплекс $[\text{Zn}(\text{Fur})_2(\text{Вру})]$ (III). Комплекс кобальта(II) $[\text{Co}(\text{Fur})_2(\text{Вру})]$ (IV) получен в реакции триметилацетата кобальта, HFur и Вру. Строение моноядерных комплексов определено методом РСА (CIF files CCDC № 1993168 (I), 1993169 (II), 1993170 (III), 1993171 (IV)). Изучена биологическая активность *in vitro* для I, III и IV в отношении непатогенного микобактериального штамма *Mycobacterium smegmatis*. Установлено, что I и III проявляют высокую биологическую активность и перспективны для дальнейших исследований на противотуберкулезную активность.

Ключевые слова: комплексы меди(II), цинка(II), кобальта(II), 2-фуранкарбоническая кислота, 2,2'-бипиридин, структура, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0132344X2012004X

Известно, что в медицинской практике зачастую применяются лекарственные препараты, в состав которых входят координационные соединения различных ионов металлов [1–4]. Так, при лечении онкологических заболеваний применяют лекарства на основе производных ионов платины(II) (например, *цис*-платин и его аналоги), а в случае лечения анемии применяются производные железа. Существует большое количество лекарственных препаратов с ионами цинка, ртути, серебра и других металлов, обладающих различными антисептическими свойствами [4, 5]. Поэтому использование комплексов металлов в качестве компонентов лекарств нельзя назвать необычным.

Одно из направлений развития противотуберкулезных исследований связано с поиском новых биологически активных молекул для решения проблемы резистентности *Mycobacterium tuberculosis* при лечении одного из опасных заболеваний человечества — туберкулеза [6]. Развитие перекрестной лекарственной устойчивости наряду с ростом природной устойчивости микобактерий (МБТ) к антибиотикам, распространение попу-

ляции бактерий в dormantном (спящем) состоянии, а также вич-ассоциированной разновидности туберкулеза создает глобальную проблему для терапии этого заболевания. На сегодняшний день общепризнано, что использование в медицинской химии комплексных соединений металлов создает предпосылки для решения многих проблем, связанных с созданием лекарственных препаратов. Например, такой подход (*цис*-платин, ауранофин, карбоплатин, нитропруссид, сульфадиазин серебра) уже показал свою эффективность в лечении рака, малярии, токсоплазмоза и других опасных заболеваний [7–15]. На роль высокоэффективных противотуберкулезных препаратов могут претендовать комплексы с эссенциальными металлами и фармацевтические композиции на их основе. Как известно, одним из факторов, от которых зависит выживаемость и реактивация dormantных микобактерий, является состояние их редокс-гомеостаза, зависящее от внутриклеточной концентрации ионов переходных металлов — Co^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} и др. Металлы в живых организмах входят в состав разнообразных ферментативных систем

(пероксидазы, амилазы, дегидрогеназы) и выполняют важнейшие регуляторные функции (транспорт кислорода, окислительно-восстановительные) [16]. Это означает, что конструируемые координационные соединения представляют интерес как объекты изучения активности против мультирезистентных, чувствительных штаммов МБТ, а также dormantных и латентных микобактерий. К числу перспективных органических молекул относится 2-фуранкарбоновая кислота (пирролиновая, **HFur**) и ее производные, являющиеся основой ряда антибактериальных препаратов – фуразолидона, фурадонина, хинифурила и др. В частности, производные 5-нитро-2-фуранкарбоновой кислоты являются ингибиторами фермента изоцитрат-лиазы, чем, возможно, и объясняется механизм их противотуберкулезной активности [17]. Недавно S. Melnic и коллегами было показано, что гетерометаллические треугольные $\{Fe_2Co\}$ -комплексы с анионами 2-фуранкарбоновой кислоты проявляют активность *in vitro* против *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv [18]. Ранее мы получили комплексы цинка с пиридином и 4-фенилпиридином, которые проявляют эффективность *in vitro* против непатогенного модельного для *M. tuberculosis* штамма *M. smegmatis* [19]. Настоящая работа продолжает поиск эффективных комплексов *d*-металлов на основе HFur и N-донорных лигандов. В этом сообщении приведены результаты по синтезу моноядерных фураатных комплексов Cu^{2+} , Zn^{2+} и Co^{2+} с 2,2'-бипиридином (**Bpy**), определению их строения и установлению биологической активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез комплексов проводили с использованием коммерческих реагентов и растворителей без дополнительной очистки: цинк(II) ацетат дигидрат (98%, Acros), хлорид цинка (98% Alfa Aesar), медь(II) ацетат моногидрат (95%, Acros), 2-фуранкарбоновая кислота (Acros), ацетонитрил (“ос. ч.”, Химмед), 2,2'-бипиридин (Alfa Aesar). Безводный триметилацетат кобальта(II) получали из пивалиновой кислоты (HPiv, Acros) и ацетата кобальта(II) тетрагидрата (98%, Acros).

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 выполняли на автоматическом C,H,N-анализаторе Carlo Erba EA 1108.

Биологическую активность определяли в тест-системе *M. smegmatis* mc² 155 методом бумажных дисков. Фиксировали величину зоны подавления роста штамма, засеянного газоном на агаризованной среде, вокруг бумажных дисков, содержа-

щих 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 g L⁻¹ (Oxoid), Peptone special 5 g L⁻¹ (Oxoid), NaCl 5 g L⁻¹, Tween-80) при 37°C до среднелогарифмической фазы роста при оптической плотности OD₆₀₀ = 1.5 и 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°C. Минимальной ингибирующей концентрацией (**МИК**) считали концентрацию вещества, при которой зона подавления роста минимальна.

Синтез [Cu(Fur)₂(Bpy)(H₂O)] (I). Навески $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (0.182 г, 1 ммоль) и HFur (0.224 г, 2 ммоль) растворяли в 40 мл MeCN. К полученной суспензии добавляли Bpy (0.156 мг, 1 ммоль) и выдерживали реакционную смесь при 70°C в течение 3 ч. Полученный синий раствор отфильтровывали и концентрировали до объема 20 мл. Через сутки образовывались призматические кристаллы синего цвета, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход I 0.37 г (80%).

Найдено, %: C 52.17; H 3.49; N 6.06.

Для $C_{20}H_{16}N_2O_7Cu$ (I)

вычислено, %: C 52.23; H 3.51; N 6.09.

ИК (ν , cm^{-1}): 3360 у.сл, 3134 сл, 3120 сл, 3079 сл, 3060 сл, 3023 о.сл, 1695 у.сл, 1601 ср, 1568 о.с, 1495 ср, 1481 с, 1474 о.с, 1447 сл, 1385 о.с, 1370 о.с, 1356 о.с, 1322 о.сл, 1286 сл, 1258 сл, 1257 сл, 1225 ср, 1172 ср, 1187 о.с, 1137 ср, 1126 сл, 1075 ср, 106 ср, 1032 о.сл, 1019 о.с, 1007 о.с, 928 с, 896 о.сл, 883 с, 853 сл, 812 ср, 782 с, 766 о.с, 731 ср, 663 сл, 650 сл, 598 у.ср, 547 у.ср, 468 с.

Синтез [Zn(Fur)₂(Bpy)(H₂O)] (II). Навески $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ (0.219 г, 1 ммоль) и HFur (0.224 г, 2 ммоль) растворяли в 40 мл MeCN. К полученной суспензии добавляли Bpy (0.156 мг, 1 ммоль) и выдерживали реакционную смесь при 70°C в течение 3 ч. Полученный бесцветный раствор отфильтровывали и концентрировали до объема 20 мл. Через сутки образовывались прозрачные игольчатые кристаллы, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и высушивали на воздухе. Выход II 0.32 г (70%).

Найдено, %: C 52.01; H 3.46; N 6.03.

Для $C_{20}H_{16}N_2O_7Zn$ (II)

вычислено, %: C 52.02; H 3.49; N 6.07.

ИК (ν , cm^{-1}): 3156 сл, 3114 сл, 3077 сл, 3058 сл, 3023 о.сл, 1634 сл, 1596 о.с, 1547 о.с, 1474 о.с, 1444 ср, 1418 о.с, 1399 о.с, 1318 ср, 1256 сл, 1229 ср, 1178 с,

1159 сл, 1072 ср, 1056 сл, 1026 ср, 1010 с, 930 ср, 904 сл, 884 ср, 861 сл, 789 с, 771 о.с, 734 у.с, 651 ср, 634 ср, 615 с, 599 с, 546 сл.

Синтез [Zn(Fur)₂(Вру)] (III). Навески безводного ZnCl₂ (0.136 г, 1 ммоль), натриевую соль HFur (0.268 г, 2 ммоль) и Вру (0.156 г, 1 ммоль) растворяли в 40 мл MeCN. Образовавшуюся суспензию перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Далее реакционную смесь отфильтровывали и концентрировали до объема 10 мл при нагревании (70°C). Полученный раствор выдерживали при комнатной температуре. Образовавшиеся бесцветные игольчатые кристаллы отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и высушивали на воздухе. Выход III 0.33 г (74%).

Найдено, %: С 54.09; Н 3.13; N 6.24.

Для C₂₀H₁₄N₂O₆Zn (III)

вычислено, %: С 54.14; Н 3.18; N 6.31.

ИК (ν, см⁻¹): 3105 сл, 3073 сл, 1596 с, 1575 ср, 1550 ср, 1473 с, 1443 с, 1420 с, 1400 ср, 1361 ср, 1318 ср, 1252 сл, 1229 сл, 1192 ср, 1177 ср, 1157 ср, 1138 ср, 1100 сл, 1071 сл, 1057 ср, 1026 ср, 1010 с, 976 сл, 930 ср, 904 сл, 884 сл, 884 сл, 818 с, 792 с, 769 оч.с, 732 с, 657 ср, 650 ср, 635 ср, 615 ср, 599 ср, 479 ср, 439 сл, 432 сл, 414 с.

Синтез [Co(Fur)₂(Вру)] (IV). В стеклянную ампулу помещали навески триметилацетата (пивалата) кобальта (0.261 г, 1.0 ммоль), HFur (0.224 г, 2.0 ммоль), Вру (0.156 г, 1.0 ммоль) и конденсировали ацетонитрил (40 мл). Ампулу вакуумировали, запаивали и грели на масляной бане при температуре 120°C в течение 2 ч. Образующийся продукт кристаллизуется из раствора на стенках ампулы в виде фиолетовых кристаллов в форме параллелепипедов. Выход IV 0.43 г (98%).

Найдено, %: С 54.89; Н 3.17; N 6.38.

Для C₂₀H₁₄N₂O₆Co (IV)

вычислено, %: С 54.94; Н 3.23; N 6.41.

ИК (ν, см⁻¹): 3112 сл, 1588 ср, 1539 ср, 1473 с, 1445 ср, 1422 о.с, 1367 с, 1316 ср, 1230 сл, 1194 ср, 1177 сл, 1158 сл, 1070 сл, 1056 сл, 1025 сл, 1009 с, 930 ср, 903 ср, 884 сл, 857 сл, 816 с, 791 с, 777 о.с, 769 о.с, 735 с, 651 сл, 635 сл, 615 ср, 599 ср, 531 сл, 480 с, 450 сл, 415 ср.

РСА комплексов I–IV проведен на дифрактометре Bruker APEX2 CCD (графитовый монохроматор, ω-сканирование) с использованием CuK_α-излучения (для I, II, IV) и MoK_α-излучения (для III). Структуры расшифрованы с использованием программы ShelXT [20] и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении по F²_{hkl} по программе Olex2 [21]. Атомы водорода моле-

кул воды в комплексах I и II локализованы из разностных Фурье-синтезов электронной плотности, тогда как положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически. Все атомы водорода затем уточнены в изотропном приближении по модели наездника. Кристаллографические данные и параметры уточнения комплексов представлены в табл. 1, основные длины связей – в табл. 2.

Структурные данные комплексов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 1993168 (I), 1993169 (II), 1993170 (III), 1993171 (IV); <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Стратегия данного исследования определялась тем, что рациональный дизайн биоактивных координационных соединений невозможен без понимания факторов, формирующих характер их взаимодействия с клеткой патогена. Для получения корреляционной зависимости строение–свойства–биологическая активность в качестве вариативного признака была взята природа комплексообразователя. В работе исследован ряд из биологически важных ионов меди(II), цинка(II) и кобальта(II). Комплексы [M(Fur)₂(Вру)(H₂O)] (M = Cu (I), Zn (II)) были получены в реакциях ацетатов Cu(OAc)₂ · H₂O или Zn(OAc)₂ · 2H₂O и HFur (в соотношении M : Fur = 1 : 2) с последующим добавлением Вру. На стадии смешения соли металла и HFur в MeCN образовывалась суспензия, которая при добавлении Вру и выдерживании реакционной смеси при 70°C давала истинный раствор. Дополнительно показано, что одновременное использование ZnCl₂ с NaFur (вместо Zn(OAc)₂ · 2H₂O) приводит к формированию безводного комплекса [Zn(Fur)₂(Вру)] (III). Комплекс [Co(Fur)₂(Вру)] (IV) был выделен в аналогичной реакции при использовании триметилацетатной соли. Все полученные соединения выделены в виде монокристаллов, что позволило определить их строение.

Комплексы I и II по данным РСА изоструктурны и кристаллизуются в пространственной группе P2₁/c (табл. 1, рис. 1). (Ранее [22–24] были получены изоструктурные аналоги обсуждаемых комплексов, различающиеся длинами связей M–N, M–O, а также углами ОМО, NМО и NMN.) В обоих случаях катион металла координирует два монодентатно-связанных аниона 2-фуранкарбонной кислоты, хелатную молекулу Вру и молекулу воды (табл. 2), которые образуют вокруг него координационное окружение (MO₃N₂), имеющее форму искаженной квадратной пирамиды (τ_{Cu} = 0.07, τ_{Zn} = 0.19) [25]. Атомы водорода молекулы воды участвуют в образовании внутримолекулярной водородной связи (O...O 2.715(4) и 2.653(3) Å,

Таблица 1. Кристаллографические данные и параметры уточнения комплексов I–IV

Параметр	Значение			
	I	II	III	IV
<i>M</i>	459.90	461.72	443.739	437.26
<i>T</i> , К	120	120	120	120
Сингония	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пр. гр.	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>Z</i>	4	4	4	4
<i>a</i> , Å	6.935(3)	6.7989(5)	7.1783(2)	7.2429(6)
<i>b</i> , Å	16.746(7)	16.9370(14)	15.9764(3)	16.1854(12)
<i>c</i> , Å	16.422(7)	16.2927(12)	15.9478(3)	16.0247(12)
β, град	97.448(10)	96.063(2)	97.015(1)	96.535(3)
<i>V</i> , Å ³	1891.1(14)	1865.7(2)	1815.26(7)	1866.4(3)
ρ(выч.), г см ⁻³	1.6152	1.644	1.624	1.556
μ, см ⁻¹	12.03	13.65	22.63	9.10
<i>F</i> (000)	942	944	901	892
2θ _{max} , град	60	50.5	135	60
Число измеренных отражений	10605	14289	24797	18002
Число независимых отражений (<i>R</i> _{int})	5527 (0.696)	4489 (0.0692)	3199 (0.0905)	4121 (0.1218)
Число отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	4231	3286	2798	2119
Число уточняемых параметров	272	271	262	262
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0526, 0.1030	0.0423, 0.0833	0.0362, 0.0799	0.0740, 0.1285
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (все данные)	0.0817, 0.1126	0.0670, 0.0946	0.0433, 0.0842	0.1599, 0.1567
GOOF	1.0497	1.011	1.0573	1.064
Δρ _{min} /Δρ _{max} , e Å ⁻³	−0.869/0.792	−0.575/0.387	−0.471/0.320	−0.439/0.340

угол ОНО 153(1)° и 146(1)° в I и II соответственно) с атомом кислорода одного из анионов. Аналогичная межмолекулярная водородная связь (О...О 2.749(4) и 2.701(3) Å, угол ОНО 152(1)° и 176(1)° в I и II соответственно) приводит к формированию в кристаллах комплексов бесконечных водородно-связанных цепочек (рис. 2), дополнительно стабилизированных стекинг-взаимодействиями бипиридиновых лигандов с расстоянием между центрами ароматических колец, лежащим в интервале 3.666(4)–3.931(4) Å, и углом между плоскостями 1.78(12)°–3.70(9)°.

В комплексе III (рис. 3а) координационное окружение иона цинка (ZnO₃N₂) образовано одной хелатной молекулой Вру и двумя монодентатно- и хелатно-связанными анионами кислоты (табл. 2) и соответствует искаженной квадратной пирамиде (τ_{Zn} = 0.25) [25]. Отсутствие в данном комплексе молекулы воды приводит к тому, что образование бесконечных цепочек в кристалле

(рис. 3в) происходит исключительно за счет стекинг-взаимодействия между бипиридиновыми лигандами соседних молекул комплексов с расстоянием между центрами ароматических колец 3.5937(14) Å и углом между их плоскостями 3.86(8)°.

В отличие от трех предыдущих комплексов ион металла в IV (рис. 3б) имеет псевдооктаэдрическое координационное окружение (CoO₄N₂), в котором в качестве бидентатных лигандов выступает как молекула Вру, так и оба аниона 2-фуранкарбоновой кислоты (табл. 2). При этом основным структурным мотивом в кристалле остаются бесконечные цепочки (рис. 3г), образованные молекулами комплекса посредством стекинг-взаимодействия между бипиридиновыми лигандами с расстоянием между центрами ароматических колец 3.907(3) Å и углом между плоскостями 3.43(18)°.

Антибактериальная активность соединений I, III и IV определена в отношении непатогенного

Таблица 2. Основные длины связей (Å) и углы (град) для I–IV

Связь	I	II	III	IV
	<i>d</i> , Å			
M–O(Fur)	1.973(3), 1.984(3)	2.0275(19), 2.0467(19)	1.9875(18), 2.1035(18), 2.2063(17)	2.020(4), 2.098(4), 2.198(4), 2.316(3)
M–O(H ₂ O)	2.222(3)	2.0245(19)		
M–N	2.016(3), 2.025(2)	2.096(2), 2.156(2)	2.0790(19), 2.092(2)	2.075(4), 2.080(4)
ОМО	91.01(10)–97.18(10)	92.62(8)–101.77(8)	61.35(7), 92.65(7), 111.08(7), 142.64(7)	60.42(15), 61.50(14), 96.28(14), 99.76(15), 146.75(15)
Угол	ω , град			
NMO	91.52(11)–98.83(10), 162.94(11), 167.40(11)	89.35(8)–105.06(8), 151.92(8), 163.06(8)	96.51(7)–109.18(7), 157.93(7)	94.77(15)–108.20(15), 159.26(16), 163.10(15)
NMN	80.22(12)	76.61(9)	79.04(7)	78.74(16)

штамма *M. smegmatis*. Известно, что устойчивость микобактерий к химиотерапевтическим агентам связана с низкой проницаемостью микобактериальной клеточной стенки, с ее необычной структурой. *M. smegmatis* являются быстрорастущими непатогенными бактериями и поэтому используются в качестве модельного организма для медленнорастущих бактерий *M. tuberculosis*, а также для первичного скрининга противотуберкулез-

ных препаратов [26]. Тест-система *M. smegmatis* проявляет более высокую степень устойчивости к антибиотикам и противотуберкулезным агентам, чем *M. tuberculosis*, поэтому критерием отбора является концентрация вещества <100 нмоль/диск в отличие от *M. tuberculosis* [27]. Метод испытания включает количественную оценку диаметра зоны подавления роста культуры *M. smegmatis*, выращенной газонем на агаризованной среде, вокруг

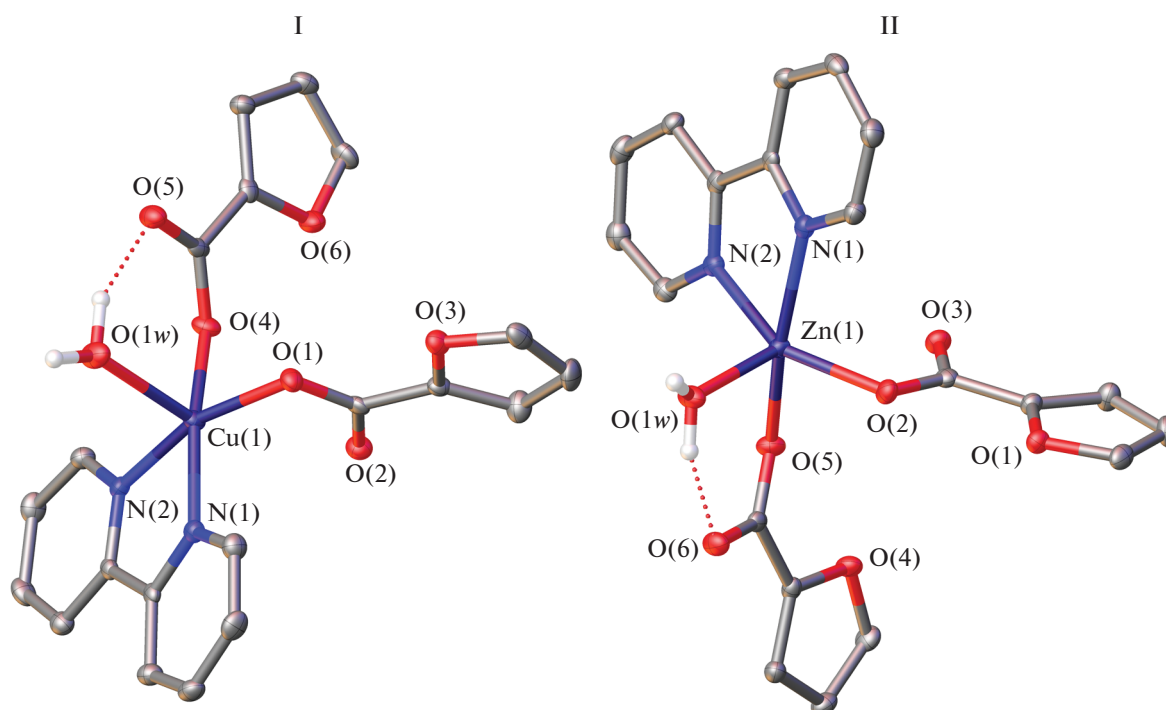


Рис. 1. Молекулярное строение комплексов I и II. Здесь и далее атомы приведены в виде эллипсоидов тепловых колебаний ($p = 50\%$). Атомы водорода (за исключением принадлежащих молекулам воды) не показаны для ясности.

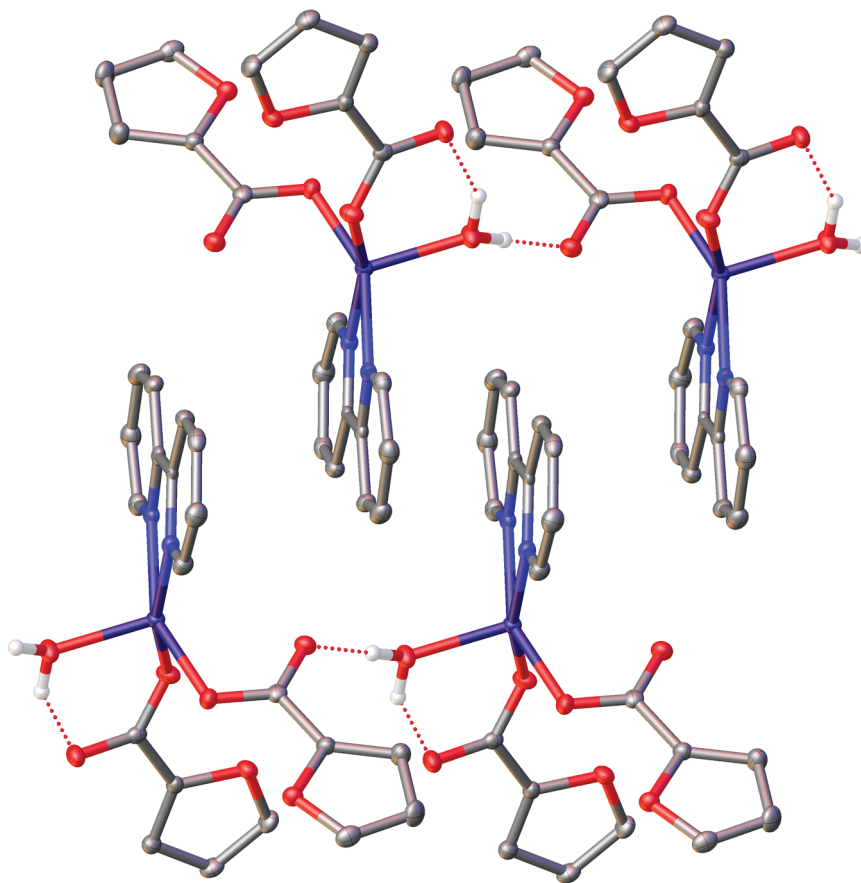


Рис. 2. Фрагмент упаковки комплексов в кристаллах I и II, иллюстрирующий образование водородно-связанных цепей (водородные связи показаны пунктиром).

бумажных дисков, пропитанных испытуемыми соединениями. Вещества наносили на диски в разных концентрациях. Наблюдали увеличение диаметра halo (зона ингибирования роста) с увеличением количества вещества, нанесенного на диск. Концентрация вещества, при которой наблюдается минимальная видимая зона подавления роста, считается МИК (мкг/диск). Результаты антибактериальной активности в тестовой системе *M. smegmatis* mc² 155 и ее изменение с течением времени для соединений I, III и IV приведены в табл. 3. Как видно из данных табл. 3, соединения I и III проявляют биологическую активность ~2 раза выше, чем у изониазида и чуть ниже, чем у рифампицина. Несмотря на то что индивидуальный Вру проявляет небольшую биологическую активность, в составе комплексов I и III она заметно возрастает (аналогичный эффект наблюдался в [19]). Кроме того, зона ингибирования у индивидуального Вру, образовавшаяся в течение первых 24 ч роста культуры, через 5 сут зарастает полностью (что свидетельствует о слабом бактериоста-

тическом действии Вру), тогда как активность I в отношении бактерий не меняется и через 5 сут. Для комплекса III, так же как и для свободного Вру, жизнедеятельность бактерий восстанавливается полностью через 5 сут.

Таким образом, ионы меди(II), цинка(II) и кобальта(II) с анионами 2-фуранкарбоновой кислоты и Вру формируют моноядерные изоструктурные комплексы. В стабилизации структур участвуют водородные связи (I и II), а также стеклинг-взаимодействия между бипиридиновыми лигандами всех комплексов. Очевидно, что природа комплексообразователя определяет биологическую активность комплексов. Соединения I и III проявляют одинаковую биологическую активность *in vitro* в отношении *M. smegmatis*. Однако комплекс I проявляет высокую активность, не меняющуюся с течением времени и поэтому может оказаться перспективным для исследования на вирулентном штамме *M. tuberculosis*.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

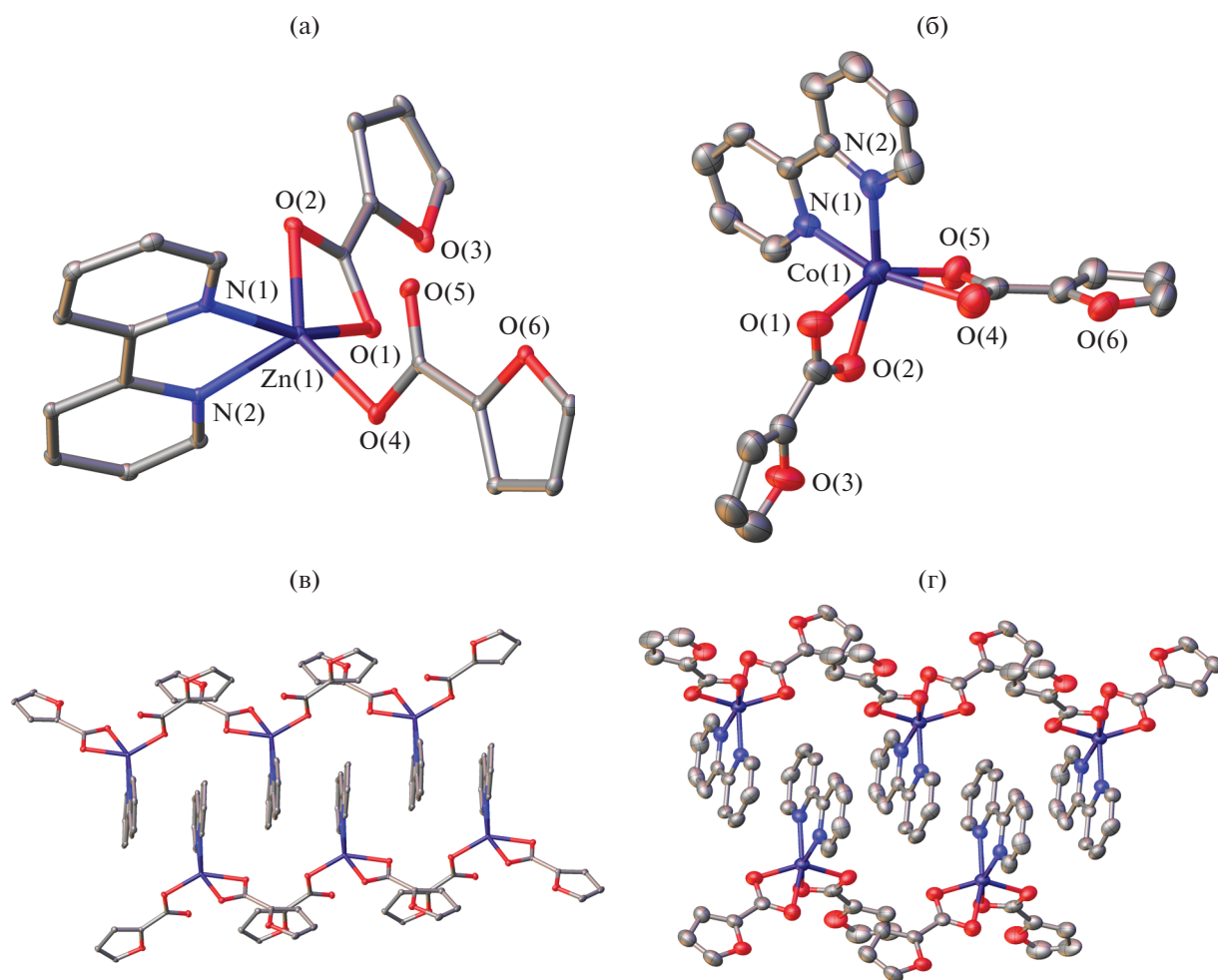


Рис. 3. Молекулярное строение комплексов III (а) и IV (б) и фрагменты их упаковок в кристалле, иллюстрирующие образование бесконечных цепочек за счет стекинг-взаимодействий (в, г соответственно).

БЛАГОДАРНОСТИ

Рентгенодифракционные исследования проведены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием на-

учного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН. Элементный анализ и ИК-спектроскопия выполнены с использованием оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН, функционирующего

Таблица 3. Результаты антибактериальной активности в отношении *Mycolicibacterium smegmatis*

Соединение	МИК, мкг/диск	Зона ингибирования роста <i>M. smegmatis</i> mc ² 155, мм	
	24 ч	24 ч	120 ч*
I	46	7.0	7.0
III	44	6.5	0
IV	175	6.5	6.5
HFur	112	6.5	
INH	100	9.0	6.5
RMP	10	7.0	7.0
Вру	78	7.5	

* Величина диаметра зоны ингибирования роста культуры не меняется в течение указанного времени; пропуск – зона ингибирования роста отсутствует.

при поддержке государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-13-00061).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Louie A.Y., Meade T. // J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. V. 95. P. 6663.
2. Rojas S., Quartapelle-Procopio E., Carmona F.J. et al. // J. Mater. Chem. B. 2014. V. 2. P. 2473.
3. Thompson K.H., Orvig C.J. // Inorg. Biochem. 2006. V. 100. P. 1925.
4. Bello-Vieda N., Pastrana H., Garavito M. et al. // Molecules. 2018. V. 23. P. 361.
5. Goodwin L. // Am. J. Trop. Med. Hyg. 1995. V. 89. P. 339.
6. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
7. Mjos K.D., Orvig C. // Chem. Rev. 2014. V. 114. P. 4540.
8. Rosenberg B., VanCamp L., Krigas T. // Nature. 1965. V. 205. P. 698.
9. Rosenberg B., VanCamp L., Trosko J.E., Mansour V.H. // Nature. 1969. V. 222. P. 385.
10. Alderden R.A., Hall M.D., Hambley T.W.J. // J. Chem. Educ. 2006. V. 83. P. 728.
11. Berners-Pric S.J., Ronconi L., Sadler P.J. // Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 2006. V. 49. P. 65.
12. Cleare M.J., Hoeschele J.D. // Bioinorg. Chem. 1973. V. 2. P. 187.
13. Cleare M.J., Hoeschele J.D. // Platinum Met. Rev. 1973. V. 17. P. 2.
14. Gibaud S., Jaouen G., Jaouen G. // Med. Organometall. Chem. 2010. P. 1.
15. Patra M., Gasser G., Metzler-Nolte N. // Dalton Trans. 2012. V. 41. P. 6350.
16. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. 1987. 516 с.
17. Krátk M., Vinová J. // Curr. Med. Chem. 2012. V. 19. P. 6126.
18. Melnic S., Prodius D., Stoeckli-Evans H. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2010. V. 45. P. 1465.
19. Луценко И.А., Баравиков Д.Е., Кискин М.А. и др. // Коорд. химия. 2020. Т. 46. № 6. С. 366 (Lutsenko I.A., Baravikov D.E., Kiskin M.A. et al. // Russ. J. Coord. Chem. 2020. V. 46. № 6. P. 411). <https://doi.org/10.1134/S1070328420060056>
20. Sheldrick G.M. // Acta Crystallpgr. A. 2015. V. 71. P. 3.
21. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. et al. // J. Appl. Cryst. 2009. V. 42. P. 339.
22. Zheng X., Zhou Y., Zhang H. et al. // Synth. React. Inorg. Metal-Orgn. Nano-Metal Chem. 2007. V. 37. P. 235.
23. Zheng X., Shen X., Wan X. et al. // J. Coord. Chem. 2007. V. 60. P. 1317.
24. Ai Ch., Xiang J., Li M. et al. // Acta Crystallogr. E. 2007. V. 63. P. m565.
25. Addison A.W., Rao T.N. // Dalton Trans. 1984. P. 1349.
26. Ramon-García S., Ng C., Anderson H. et al. // Antimicrob. Agents. Chemother. 2011. V. 8. P. 3861.
27. Bekker O.B., Sokolov D.N., Luzina O.A. et al. // Med. Chem. Res. 2015. V. 24. P. 2926.