

УДК 547.76+546.562

Авторы поздравляют академика И.Л. Еременко с 70-летним юбилеем

КОМПЛЕКСЫ МЕДИ(II) С N,O-ГИБРИДНЫМИ ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ ПИРИДИЛСОДЕРЖАЩИХ ФОСФОЛАНОКСИДОВ

© 2020 г. К. Р. Тригулова¹, *, А. В. Шамсиева¹, Р. Р. Файзуллин¹, П. Леннеке², Е. Хей-Хокинс²,
А. Д. Волошина¹, Э. И. Мусина¹, А. А. Карасик¹

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Казань, Россия

²Институт неорганической химии Лейпцигского университета, Лейпциг, Германия

*e-mail: kamtri95@mail.ru

Поступила в редакцию 10.01.2020 г.

После доработки 04.02.2020 г.

Принята к публикации 26.02.2020 г.

На основе N,O-лигандов синтезированы новые водорастворимые бис-N,O-хелатные комплексы меди(II): [Cu(L²)₂Cl₂] (I), [Cu₂(L¹)₂Cl₄] (II), [Cu(L¹)₂Cl]₂[CuCl₄] (III) (L¹, L² = пиридилсодержащие оксиды фосфоланов. Комплексы охарактеризованы физико-химическими методами анализа: масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, элементного анализа и PCA (CIF files CCDC № 1976723 (I), 1976724 (II) и 1974303 (III)). Изучены их физико-химические свойства и установлена молекулярная и кристаллическая структура. Для биядерного комплекса состава [Cu₂(L¹)₂Cl₄] определена цитотоксичность по отношению к раковым клеточным линиям M-Hela и нормальным клеточным линиям Chang liver.

Ключевые слова: третичные фосфиноксиды, пиридилсодержащие фосфиноксиды, N,O-хелатные лиганды, комплексы Cu(II), цитотоксичность, молекулярная структура, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0132344X20090054

Хелатирующие лиганды, содержащие донорные атомы N и O, проявляют широкую биологическую и каталитическую активность [1]. Так, комплексы Ru(II) типа [(η⁶-арено)Ru(XY)Cl]PF₆, где XY = N,O-хелатные аминокислоты, проявляют цитотоксическое действие в отношении клеток рака поджелудочной железы и легких [2]. Хелатные металлокомплексы состава LMX_n · H₂O и L₂MX_n (где M = Ag⁺, Mn²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Cd²⁺, Hg²⁺ или Fe³⁺; X = NO₃⁻, Br⁻ или Cl⁻; в качестве лигандов L выступают основания Шиффа, содержащие фосфатную группу) проявляют значительную антибактериальную и противогрибковую активность [3]. Исследования *in vitro* комплексов Cu(II) на основе бис(имидазол-1-ил)метановых скорпионатных гетероциклических лигандов продемонстрировали потенциал их использования в качестве противоопухолевых агентов по отношению к линиям раковых клеток аденокарциномы молочной железы человека (MCF-7), шейки матки (HeLa) и легких (A549) [4].

Наряду с биологической активностью комплексов меди(II) с N,O-хелатными лигандами (в качестве противовоспалительных [5], противотуберкулезных [6], антиоксидантных агентов [7]), изучаются альтернативные области применения этих комплексов, например, в селективном катализе [8].

N,O-лиганды, содержащие разные по типу донорные центры, позволяют стабилизировать различные ионы металлов и конструировать моно- и полиядерные гомо- или гетерометаллические комплексы [9, 10]. Обзор литературных данных показал, что в основном класс N,O-хелатных лигандов представлен основаниями Шиффа [11], аминокислотами [12], аминспиртами [13], енаминокетонами [14] и амидатами [15]. Отдельный интерес представляют N,O-содержащие макроциклические лиганды, имеющие так называемые подвески (pendant-armed), т.е. связанные с атомами цикла различные функциональные группы. Источником O-координационного центра в таких лигандах обычно является карбонильная, гид-

роксильная или карбоксильная группа [16–22], в то же время существует небольшой и поэтому менее изученный класс N,O-лигандов, в которых источником кислородного координационного центра выступают фосфорсодержащие функциональные группы, например фосфорильные [23–27] и фосфатные [28]. В связи с вышеописанным расширением библиотеки N,O-лигандов за счет введения альтернативного источника кислородного координационного центра, в частности фосфорильного фрагмента, представляется актуальной задачей. С этой точки зрения особый интерес представляют фосфиноксиды, включающие N-гетероциклический фрагмент (в нашем случае пиридилный заместитель), так как комплексы переходных металлов на основе пиридилсодержащих фосфиноксидов могут быть применены в качестве окисляющих агентов в реакциях эпокси-дирования олефинов [29], радиофармацевтических препаратов [23], а также эмиттеров для органических свето-эмиссионных диодов [30], молекулярных магнетиков [31], антибактериальных и противогрибковых агентов [3] и т.д.

С целью расширения библиотеки комплексов Cu(II) и структурной информации о них, мы в настоящей работе представляем синтез новых комплексов меди(II) на основе фосфорсодержащих N,O-лигандов – пиридилсодержащих фосфоланоксидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все растворители очищали и высушивали перед использованием. Исходные лиганды – пиридилсодержащие оксиды фосфоланов (L^1 , L^2) и (пиридин-2-ил)фосфолан (L^3) – синтезировали по ранее описанным методикам [32, 33].

ИК-спектры регистрировали на ИК спектрометре Tensor 27 (“Bruker”) в области 4000–400 см^{-1} с оптическим разрешением 4 см^{-1} и накоплением 32 сканов (образцы готовили в виде таблеток с KBr либо суспензий с вазелиновым маслом). Масс-спектры МАЛДИ получали на масс-спектрометре Bruker Ultraflex III TOF/TOF в режиме регистрации положительных ионов. В качестве матрицы использовали *n*-нитроанилин. Элементный анализ выполняли на приборе EuroVector-3000 (C, H, N) и вручную пиролизом навески в токе кислорода (P).

Синтез комплекса $[\text{Cu}(L^2)_2\text{Cl}_2]$ (I). Суспензию хлорида меди (0.32 г, 1.85 ммоль) в этаноле (4 мл) при перемешивании добавляли к фосфиноксиду L^2 (0.72 г, 3.70 ммоль), растворенному в 4 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Непрореагировавший хлорид меди(II)

отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток промывали сначала диэтиловым эфиром, затем ацетоном, и высушивали при пониженном давлении (2×10^{-2} мбар). Выход 0.71 г (73%). $T_{\text{пл}} = 162^\circ\text{C}$. Масс-спектр МАЛДИ (m/z): 453 $[\text{M}-2\text{Cl}]^+$, 582 $[\text{M} + 2\text{H}_2\text{O} + \text{Na}]^+$.

Найдено, %: C 45.87; H 5.34; N 5.14; P 11.97; Cu 12.34.

Для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2\text{Cl}_2\text{Cu}$

вычислено, %: C 45.77; H 5.38; N 5.34; P 11.80; Cu 12.11.

ИК-спектр (вазелиновое масло; ν , см^{-1}): 2959, 2921, 1605, 1452, 1404, 1263, 1164, 1027, 842, 713, 534, 453.

Синтез комплекса $[\text{Cu}_2(L^1)_2\text{Cl}_4]$ (II). К раствору лиганда L^1 (0.43 г, 1.19 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли раствор дигидрата хлорида меди(II) (0.16 г, 1.19 ммоль) в EtOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч, в результате образовывался осадок светло-зеленого цвета. Осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали при пониженном давлении (2×10^{-2} мбар). Выход 0.43 г (60%); $T_{\text{пл}} = 245^\circ\text{C}$. Масс-спектр МАЛДИ (m/z): 460 $[\text{M}-\text{Cu}-3\text{Cl}]^+$.

Найдено, %: C 34.31; H 3.81; N 4.34; P 9.86; Cu 20.17.

Для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2\text{Cl}_4\text{Cu}_2$

вычислено, %: C 34.25; H 3.83; N 4.44; P 9.81; Cu 20.13.

ИК-спектр (вазелиновое масло ν , см^{-1}): 2925, 2854, 1590, 1453, 1377, 1261, 1165, 1128, 1100, 886, 857, 767, 739, 717, 537, 488, 448.

Синтез комплекса $[\text{Cu}(L^1)_2\text{Cl}_2][\text{CuCl}_4]$ (III). К раствору лиганда L^1 (0.53 г, 3.2 ммоль) в ТГФ (7 мл) добавляли хлорид меди(I) (0.64 г, 6.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. При хранении раствора в аэробных условиях в течение недели образовывались кристаллы желтого цвета комплекса III. Их отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром, сушили при пониженном давлении (2×10^{-2} мбар). Выход 0.7 г (60%).

Найдено, %: C 38.33; H 4.29; N 4.97; P 10.28; O 5.67; Cu 16.90.

Для $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}_4\text{Cl}_6\text{Cu}_3$

вычислено, %: C 38.37; H 4.31; N 4.89; P 10.35; O 5.62; Cu 16.86.

ИК-спектр (KBr; ν , см^{-1}): 2930, 2860, 1588, 1450, 1380, 1270, 1163, 1130, 1105, 880, 860, 765, 740, 720, 535, 490, 450.

Медленным упариванием насыщенного раствора комплекса III в ТГФ при комнатной температуре получены монокристаллы $[\text{Cu}(L^1)_2\text{Cl}_2]_2 \cdot [\text{CuCl}_4] \cdot 2\text{TГФ}$ (III · 2ТГФ) в виде сольвата.

Рентгеноструктурное исследование поликристаллических образцов выполнено на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оснащенный приставкой Vario и линейным координатным детектором Vantec. Использовано $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -излучение ($\lambda = 1.54063 \text{ \AA}$), монохроматизированное изогнутым монохроматором Йохансона. Эксперименты выполнены при комнатной температуре в геометрии Брэгга–Брентано с плоским образцом. Поликристаллические порошки наносили на поверхность пластинки монокристаллического кремния. Порошковые дифрактограммы записаны в диапазоне 2θ от 5° до 50° с шагом 0.016° и временем набора $0.5\text{--}5$ с в точке при вращении образца с частотой 15 об./мин.

РСА монокристаллов I и II выполнен на автоматическом дифрактометре Bruker KAPPA APEX II, для III · 2ТГФ – на дифрактометре Rigaku Gemini. Во всех случаях использовано монохроматическое излучение MoK_{α} ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Сбор и индексирование данных, определение и уточнение параметров элементарных ячеек, коррекция абсорбции и учет систематических ошибок проведены с использованием пакета программ APEX3 (v2019.1-0) или CrysAlisPro (v1.171.37.35). Интересно отметить, что моноклинная элементарная ячейка кристалла I характеризуется углом β , близким к 90° . Структуры расшифрованы прямыми методами программой SHELXT-2018/2 [34] (I и II) или SHELXS-2013/1 (III · 2ТГФ) [35] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 программой SHELXL-2018/3 [36]. Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Атомы водорода метильных групп помещены в вычисленное положение и уточнены поворотом группы с идеализированными валентными углами. Остальные атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели “наездника”. Расчеты в основном проводили с использованием пакета программ WinGX-2018.3 [37]. Кристаллографические параметры и детали уточнения структур I–III приведены в табл. 1.

Полный набор рентгеноструктурных параметров структур I, II и III · 2ТГФ депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 1976723 (I), 1976724 (II) и 1974303 (III · 2ТГФ)); <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

Исследования биологической активности. Цитотоксическое действие тестируемых соединений на рак и нормальные клетки человека оценивали с помощью многофункциональной системы визуализации клеток Cytell (GE Healthcare Life Science, Sweden) с использованием приложения Cell

Viability Bio, которое подсчитывает количество клеток и оценивает их жизнеспособность по данным интенсивности флуоресценции. В экспериментах использовали два флуоресцентных красителя, которые избирательно проникают в клеточные мембраны и флуоресцируют на разных длинах волн. Низкомолекулярный 4',6-диамидин-2-фенилиндоловый краситель (DAPI) способен проникать через неповрежденные мембраны живых клеток и окрашивать ядра в синий цвет. Высокомолекулярный краситель, пропидий иодид, проникает только в мертвые клетки с поврежденными мембранами, окрашивая их в желтый цвет. В результате живые клетки окрашиваются в синий цвет, а мертвые клетки – в желтый. DAPI и пропидий иодид приобретали у Sigma-Aldrich. Для экспериментов использовали опухолевую культуру клеток M-Hela клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния Hela, клон M-Hela) из коллекции типовых культур Института цитологии РАН и культуру нормальных клеток печени (Chang liver) из Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. Клетки культивировали в стандартной питательной среде Игла, изготовленной в Институте полиомиелита и вирусного энцефалита им. М.П. Чумакова (компания PanEco), и в нее добавляли 10% фетальной бычьей сыворотки и 1% заменимых аминокислот. Клетки высевали в 96-луночный планшет (Eppendorf) в концентрации 100000 кл./мл, 150 мкл среды на лунку и культивировали в CO_2 -инкубаторе при 37°C . Через 24 ч после посева клеток в лунки исследуемое соединение добавляли при предварительно установленном разведении, по 150 мкл в каждую лунку. Разведения соединения готовили немедленно в питательных средах, для лучшей растворимости добавляли 5% диметилсульфоксида, не вызывающий ингибирования клеток при этой концентрации. Эксперименты повторяли 3 раза. В качестве контроля использовали неповрежденные клетки, культивируемые параллельно с экспериментальными [38].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фосфиноксиды L^1 и L^2 , содержащие пиримидильные заместители при атомах фосфора, были получены согласно методике, разработанной нами ранее [32]. Взаимодействием лигандов L^2 и L^1 с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в соотношении металл : лиганд = $1 : 2$ и $1 : 1$ в этаноле с хорошими выходами были получены комплексы I и II соответственно (схема 1).

Таблица 1. Кристаллографические данные и параметры уточнения структур I, II и III · 2ТГФ

Параметр	Значение		
	I	II	III · 2ТГФ
Брутто-формула	$C_{20}H_{28}N_2O_2P_2Cl_2Cu$	$C_{18}H_{24}N_2O_2P_2Cl_4Cu_2$	$C_{44}H_{64}N_4O_6P_4Cl_6Cu_3$
Цвет кристалла	Зеленовато-голубой	Зеленый	Желтый
<i>M</i>	524.82	631.21	1272.19
Температура	100(2) К	293(2) К	130(2) К
Сингония	Моноклинный	Моноклинный	Моноклинный
Пр. гр.	$P2_1/c$	$P2_1/n$	$C2/c$
<i>a</i> , Å	8.0406(4)	10.0287(4)	27.2122(7)
<i>b</i> , Å	13.6498(7)	8.8328(3)	18.4528(4)
<i>c</i> , Å	10.1145(6)	13.2044(5)	10.9918(2)
β, град	90.007(2)	96.0378(17)	102.230(2)
<i>V</i> , Å ³	1110.09(10)	1163.18(8)	5394.2(2)
<i>Z/Z'</i>	2/0.5	2/0.5	4/0.5
ρ(выч.), г см ⁻³	1.570	1.802	1.567
μ, мм ⁻¹	1.389	2.445	1.636
<i>F</i> (000)	542	636	2612
θ _{min} –θ _{max} , град	3.564–33.199	3.081–27.094	2.187–29.248
Диапазон индексов	–12 ≤ <i>h</i> ≤ 12, –21 ≤ <i>k</i> ≤ 21, –15 ≤ <i>l</i> ≤ 15	–12 ≤ <i>h</i> ≤ 12, –10 ≤ <i>k</i> ≤ 11, –16 ≤ <i>l</i> ≤ 15	–31 ≤ <i>h</i> ≤ 34, –24 ≤ <i>k</i> ≤ 22, –14 ≤ <i>l</i> ≤ 14
Общее число отражений	29116	20869	22763
Число независимых отражений	4232	2543	6391
<i>R</i> _{int}	0.0324	0.0356	0.0595
<i>R</i> _σ	0.0250	0.0251	0.0691
Полнота данных к углу θ _{max} , %	99.6	99.4	87.0
<i>T</i> _{max} / <i>T</i> _{min}	0.4667/0.3574	0.3854/0.2261	1.0000/0.9502
Число наблюдаемых отражений (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	3720	2150	4419
Число уточняемых параметров	134	136	348
GOOF	1.074	1.066	1.021
<i>R</i> (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	<i>R</i> ₁ = 0.0277, <i>wR</i> ₂ = 0.0644	<i>R</i> ₁ = 0.0271, <i>wR</i> ₂ = 0.0617	<i>R</i> ₁ = 0.0518, <i>wR</i> ₂ = 0.1179
<i>R</i> (по всем отражениям)	<i>R</i> ₁ = 0.0349, <i>wR</i> ₂ = 0.0674	<i>R</i> ₁ = 0.0356, <i>wR</i> ₂ = 0.0646	<i>R</i> ₁ = 0.0873, <i>wR</i> ₂ = 0.1345
Остаточная электронная плотность (max/min), e/Å ³	0.652/–0.451	0.418/–0.341	0.947/–0.811

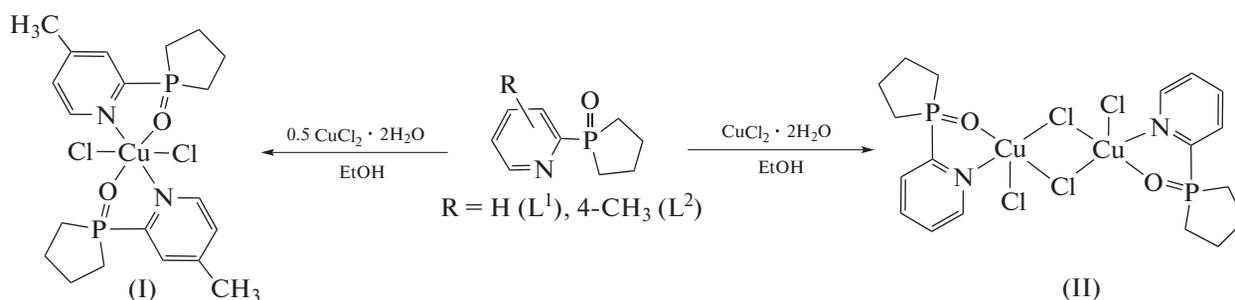


Схема 1.

Комплексы I и II хорошо растворимы в большинстве органических растворителей и в воде. Данные масс-спектрометрии и элементного анализа подтвердили состав комплексов. ИК-спектры комплексов сравнивали со спектрами свободных лигандов, чтобы определить участие в координации потенциальных донорных центров. Было обнаружено, что положения и интенсивности соответствующих спектральных полос изменяются при хелатировании. Более низкочастотное положение полос поглощения, соответствующих валентным колебаниям связи P=O в ИК-спектрах комплексов I и II (1158 и 1161 cm^{-1} соответственно) по сравнению со свободными лигандами (1181–1183 cm^{-1}), подтверждает координацию фосфорильной группы [32]. Отсутствие $\nu(\text{H}_2\text{O})$ указывает на замещение координированных молекул воды исходного $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ фосфиноксидным лигандом.

Структуры комплексов были окончательно установлены методом РСА. Монокристаллы соединений I и II были получены медленным упариванием насыщенных растворов комплексов в ацетонитриле при комнатной температуре. По-

рошковые дифрактограммы поликристаллических образцов I и II хорошо согласуются с рассчитанными, основанными на данных рентгеноструктурного исследования, что подтверждает их чистоту и полиморфную идентичность.

Согласно рентгенодифракционным данным, комплекс I кристаллизуется в моноклинной пр. гр. $P2_1/c$ и представляет собой centrosymmetric нейтральный моноядерный комплекс Cu(II), в котором координационный центр характеризуется искаженной октаэдрической конфигурацией (рис. 1).

Первая координационная сфера комплекса сформирована гетероатомами двух N,O-лигандов, лежащими в четырехугольном основании октаэдра, и двумя хлорид-ионами в апикальных позициях. Исходный лиганд L^2 координирует металлоцентр, формируя пятичленный N,O-хелатный металлоцикл. Обращает внимание существенно удлиненная координационная связь $\text{Cu} \cdots \text{O}=\text{P}$, что, по всей видимости, обусловлено эффектом Яна–Теллера, характерного для комплексов меди(II). Так, межатомные дистанции для координацион-

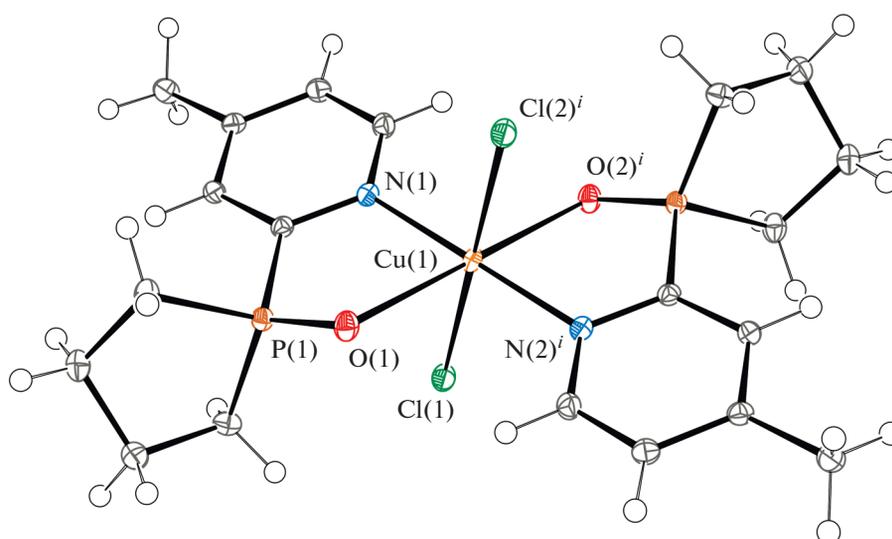


Рис. 1. Геометрия комплекса I в кристалле. Эллипсоиды тепловых колебаний приведены с 50%-ной вероятностью. Надстрочным индексом i отмечены эквивалентные атомы, связанные операцией симметрии ($1-x, 1-y, 1-z$). Избранные длины связей: Cu(1)–Cl(1) 2.3515(3), Cu(1)–O(1) 2.4390(9), Cu(1)–N(1) 1.9887(10), P(1)–O(1) 1.4969(9) Å.

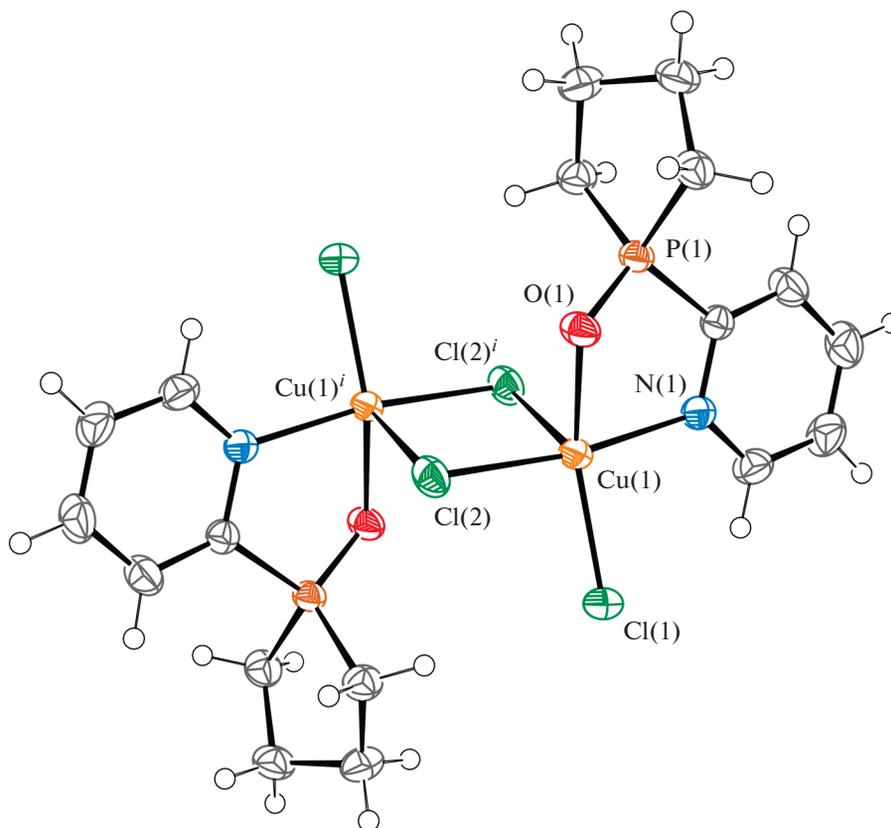


Рис. 2. Геометрия комплекса II в кристалле. Эллипсоиды тепловых колебаний приведены с 50%-ной вероятностью. Надстрочным индексом *i* отмечены эквивалентные атомы, связанные операцией симметрии $(1-x, 1-y, 1-z)$. Избранные длины связей: Cu(1)–Cl(1) 2.2318(6), Cu(1)–Cl(2) 2.2680(6), Cu(1)–Cl(2)^{*i*} 2.7456(7), Cu(1)–O(1) 1.9756(15), Cu(1)–N(1) 2.0805(19), P(1)–O(1) 1.5069(16) Å.

ных связей Cu(1)–O(1) и Cu(1)–N(1) составляют 2.4390(9) и 1.9887(10) Å соответственно. Дистанция для связи Cu(1)–Cl(1) равна 2.3515(3) Å.

Комплекс II кристаллизуется в моноклинной пр. гр. $P2_1/n$. Рентгенодифракционный эксперимент показал (рис. 2), что исследованное соединение является centrosymmetричным нейтральным биядерным комплексом Cu(II) с ядром Cu_2Cl_4 , в котором два из четырех координированных хлорид-ионов оказываются мостиковыми (Cu(1)–Cl(2) 2.2680(6) и Cu(1)–Cl(2)^{*i*} 2.7456(7) Å), что приводит к сближению двух формально заряженных металлоцентров (Cu(1)⋯Cu(1)^{*i*} 3.5215(6) Å).

Интересно, что координационная связь с немостиковым хлорид-ионом немного короче и составляет Cu(1)–Cl(1) 2.2318(6) Å. Ион Cu^{2+} с КЧ 5 принимает искаженную квадратно-пирамидальную геометрию со структурным параметром $\tau_5 = 0.23$, где основание пирамиды образовано атомами N(1) и O(1) лиганда и двумя хлоридными солигандами Cl(1) и Cl(2). Апикальное положение занимает хлорид-ион Cl(2)^{*i*}. Следует отметить, что крайние значения параметра τ_5 равны 0 и 1 и соответствуют идеальной тетрагональной пирамидальной и тригональной бипирамидаль-

ной геометрии соответственно [39]. В комплексах I и II исходный лиганд координирует металлоцентр, формируя пятичленный N,O-хелатный металлоцикл.

Межатомные дистанции для двойной связи P(1)=O(1) для комплексов I и II составляют 1.4969(9) и 1.5069(16) Å соответственно и близки к длинам связей P=O в комплексах Cu(II) с фосфиноксидами, содержащими ароматические (1.4979(17) [40], 1.488(1) [41]) и алифатические (1.5176(19) [42], 1.5155(13) Å [43]) заместители при атоме фосфора. Длины связей P=O в комплексах также сопоставимы с аналогичными связями в некоординированных фосфорильных соединениях с ароматическими (1.477(3) Å [44]) или алифатическими заместителями при атоме фосфора (1.518(2) Å [45]).

Оказалось, что взаимодействие неокисленного лиганда L^3 с хлоридом меди(I) в ТГФ в соотношении 1 : 2 в аэробных условиях приводит к окислению как самого лиганда до L^1 , так и иона металла, в результате чего через неделю в реакционной смеси обнаруживается лишь комплекс III – $[Cu(L^1)_2Cl]_2[CuCl_4]$ (схема 2).

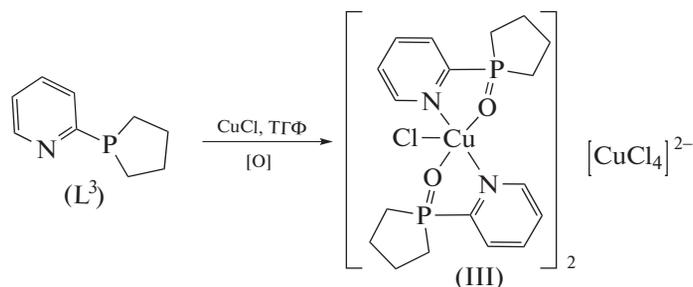


Схема 2.

В отличие от диамагнитных комплексов меди(I) с фосфиновыми лигандами, для которых в спектрах ЯМР ^{31}P наблюдаются характерные сигналы координированных лигандов, для парамагнитных комплексов меди(II) этот метод малоинформативен. Отсутствие сигнала и широкая базовая линия в спектре ЯМР ^{31}P комплекса III свидетельствует о парамагнетизме комплекса и, следовательно, об окислении Cu(I) в Cu(II). Кроме того, желтая окраска комплекса также свидетельствует об окислении иона меди. Окисление лиганда подтверждается появлением характерной полосы колебаний связи P=O в ИК-спектре при 1165 см^{-1} аналогично наблюдающейся в комплексах I и II.

Структура комплекса III была окончательно подтверждена данными РСА. Монокристаллы $\text{III} \cdot 2\text{TGF}$ были получены медленным упариванием насыщенного раствора комплекса в ТГФ при комнатной температуре. Комплекс III, имеющий общую формулу $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2\text{Cl}]_2[\text{CuCl}_4]$, кристаллизуется в виде сольвата с двумя молекулами ТГФ в моноклинной пр. гр. $C2/c$ с атомом меди комплексного аниона $[\text{CuCl}_4]^{2-}$ в частном положении. Этот анион характеризуется искаженной тетраэдрической конфигурацией. Как продемонстрировано на рис. 3, катион $[\text{CuL}^1_2\text{Cl}]^+$ представляет собой моноядерный заряженный комплекс Cu(II) с сильно искаженной тригональной бипирамидальной геометрией, что подтверждается значением геометрического индекса $\tau_5 = 0.47$. Основание бипирамиды составляет координированный хлорид-анион и атомы кислорода двух пиридилсодержащих фосфиноксидных лигандов. Апикальные позиции занимают атомы азота этих лигандов. Как и в двух вышеописанных структурах I и II, N,O-лиганд, полученный *in situ* в процессе реакции, координирует металлоцентр, формируя пятичленный N,O-хелатный металлоцикл. Межатомные дистанции для координационных связей представлены в подписи к рис. 3.

Среди ионов металлов медь широко распространена в биологических системах, и известно, что комплексы меди обладают широким спектром биологического действия, в частности, координационные соединения меди оказались пер-

спективными кандидатами для лечения рака [46]. Механизм опосредуемой комплексом меди(II) цитотоксичности может быть связан с их способностью связывать и расщеплять молекулы ДНК. Было обнаружено, что различные комплексы меди обладают высокой противоопухолевой активностью, что было проверено *in vitro* на нескольких линиях раковых клеток, и некоторые из них в экспериментах *in vivo* [47].

В связи с вышеизложенным водорастворимое соединение II было протестировано на цитотоксич-

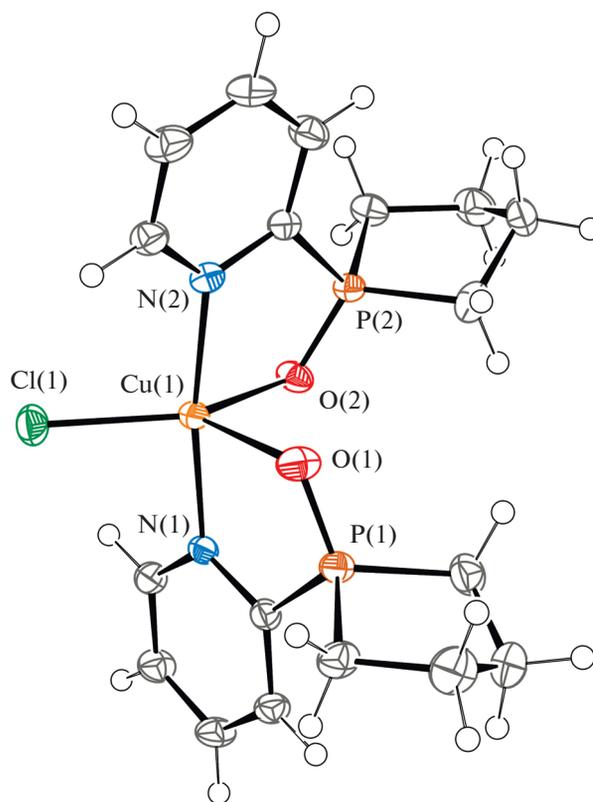


Рис. 3. Геометрия катиона комплекса III в кристалле. Эллипсоиды тепловых колебаний приведены с 50%-ной вероятностью. Противоион $[\text{CuCl}_4]^{2-}$ и разупорядоченные молекулы ТГФ не показаны для ясности. Избранные длины связей: Cu(1)–Cl(1) 2.2348(10), Cu(1)–O(1) 2.155(3), Cu(1)–O(2) 2.052(3), Cu(1)–N(1) 1.999(3), Cu(1)–N(2) 2.000(3), P(1)–O(1) 1.500(3), P(2)–O(2) 1.509(3) Å.

ность в отношении нормальных и раковых клеточных линий человека. Значение IC₅₀ комплекса II по отношению к раковой клеточной линии M-Hela составляет 38.0 ± 2.9 мкМ, что уступает препарату сравнения тамоксифену (28.0 ± 2.5 мкМ). Однако в отношении нормальных клеточных линий Chang liver он оказался менее токсичным, чем стандартный противораковый препарат (IC₅₀ составляет 53.0 ± 4.6 мкМ против 46.2 ± 3.5 мкМ для тамоксифена). Следует отметить, что свободный лиганд L¹ цитотоксической активности не проявил.

Таким образом, оксиды фосфолоанов, содержащие пиридильные группы при атомах фосфора, в комплексеобразовании с хлоридом меди(II) выступают в качестве классических хелатирующих N,O-лигандов, образуя в зависимости от стехиометрии реакции заряженный моноядерный бис-хелатный комплекс I или нейтральный биядерный комплекс Cu(II) II с мостиковыми атомами хлора и монохелатной координацией металла. Продемонстрирована синтетическая возможность получения комплексов меди(II) (на примере получения III) из фосфиновых лигандов и производных меди(I) за счет аэробного окисления как лиганда, так и иона металла. Комплекс II показал умеренную цитотоксичность по отношению к раковой клеточной линии M-Hela, что делает перспективным синтез аналогичных комплексов и изучение их биологической активности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pier G.C.* // Tutorial Rev. 2004. V. 119. P. 67.
2. *Habtemariam A., Melchart M., Fernandez R. et al.* // J. Med. Chem. 2006. V. 49. P. 6858.
3. *Abd El-Wahab Z.H., El-Sarrag M.R.* // Spectrochim. Acta. A. 2004. V. 60. P. 271.
4. *Jayakumar S., Mahendirana D., Kalilur Rahimana A.* // J. Coord. Chem. 2019. V. 72. № 12. P. 2015.
5. *Alisir S.H., Dege N., Tapramaz R.* // Acta Crystallogr. C. 2019. V. 75. P. 388.
6. *Hegde G.S., Netalkar S.P., Revankar V.K.* // Appl. Organomet. Chem. 2019. V. 33. P. 4840.
7. *Hazra M., Dolai T., Pandey A. et al.* // Bioinorg. Chem. Appl. 2014. P. 1
8. *Lu X.-Q., Bao F., Kang B.-S. et al.* // J. Organ. Chem. 2006. V. 691. P. 821.
9. *Rivada-Wheelaghan O., Aristizabal S. L., Lopez-Serrano J. et al.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2017. V. 56. P. 16267.
10. *Diaz O., Medina S., Valderrama M. et al.* // J. Chil. Chem. Soc. 2008. V. 53. P. 1480.
11. *Mohamed G.G., Omar M.M., Ibrahim A.A.* // Eur. J. Med. Chem. 2009. V. 2009. P. 4801.
12. *Jose V.L., Dolores B., Luisa C. et al.* // Curr. Org. Chem. 2005. V. 9. № 3. P. 219.
13. *Kapteijn G.M., Baesjou P.J., Alsters P.L. et al.* // Chem. Ber. 1997. V. 130. № 1. P. 35.
14. *Kovganko V.N., Kovganko N.N.* // Russ. J. Org. Chem. 2006. V. 42. № 6. P. 907.
15. *Pestov A.V., Slepukhin P.A., Charushin V.N.* // Russ. Chem. Rev. 2015. V. 84. P. 310.
16. *Kozjol A.E., Palenik R.C., Palenik G.J. et al.* // Inorg. Chim. Acta. 2006. V. 359. P. 2569.
17. *Chen X.-D., Mak T.C.W.* // J. Mol. Struct. 2005. V. 748. P. 183.
18. *Kwiatek D., Kubicki M., Belter J.* // Polyhedron. 2017. V. 133. P. 187.
19. *Raju K., Dayakar G.* // Asian J. Chem. 2008. V. 20. № 8. P. 6281.
20. *Biswas M.K., Patra S.C., Maity A.N. et al.* // Chem. Commun. 2013. V. 49. P. 4522.
21. *Mahmudov K.T., Kopylovich M.N., Sabbatini A. et al.* // Inorg. Chem. 2014. V. 53. P. 9946.
22. *Salehi M., Mereiter K., Amirasr M.* // Russ. J. Coord. Chem. 2012. V. 38. № 8. P. 573.
<https://doi.org/10.1134/S1070328412070093>
23. *Machura B., Jankowska A., Kruszynski R. et al.* // Polyhedron. 2006. V. 25. P. 2663.
24. *Sun W., Zhang Q., Qin L. et al.* // Eur. J. Inorg. Chem. 2010. V. 2010. P. 4009.
25. *Espinat P., Hernando R., Iturbe G. et al.* // Eur. J. Inorg. Chem. 2000. V. 2000. P. 1031.
26. *Rohovec J., Vojtisek P., Lukes I.* // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 1999. V. 148. P. 79.
27. *Balint E., Tripolszky A., Jablonkai E. et al.* // J. Organomet. Chem. 2016. V. 801. P. 111.
28. *Zurowska B., Slepokura K., Kalinowska-Lis U. et al.* // Inorg. Chim. Acta. 2012. V. 384. P. 143.
29. *Damiano J.-P., Munyejabo V., Postel M.* // Polyhedron. 1995. V. 14. № 9. P. 1229.
30. *Sun W., Zhang Q., Qin L. et al.* // Eur. J. Inorg. Chem. 2010. P. 4009.
31. *Zueva E.M., Petrova M.M., Shamsieva A.V. et al.* // Int. J. Quantum Chem. 2019. P. e26145.
32. *Shamsieva A.V., Trigulova K.R., Fayzullin R.R. et al.* // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2018. V. 67. P. 1206.
33. *Musina E.I., Shamsieva A.V., Strelnik I.D. et al.* // Dalton Trans. 2016. V. 45. P. 2250.
34. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. A. 2015. V. 71. P. 3.
35. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. A. 2008. V. 64. P. 112.
36. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. C. 2015. V. 71. P. 3.
37. *Farrugia L.J.* // J. Appl. Crystallogr. 2012. V. 45. P. 849.
38. *Voloshina A.D., Semenov V.E., Stroykina A.S. et al.* // Russ. J. Bioorg. 2017. V. 43. P. 170.
39. *Addison A.W., Rao N.T., Reedijk J. et al.* // Dalton Trans. 1984. P. 1349.
40. *Aleksanyan D.V., Nelyubina Yu.V., Dmitrienko A.O. et al.* // Polyhedron. 2015. V. 85. P. 295.
41. *Uvarova M.A., Sinelshchikova A.A., Golubnichaya M.A. et al.* // Cryst. Growth Des. 2014. V. 14. № 11. P. 5976.
42. *Szymanska I.B., Dobrzanska L.* // Acta Crystallogr. E. 2011. V. 67. P. 1225.
43. *Entzminger D.P.D., Cawker N.C., Graveson A.N. et al.* // Z. Anorg. Allg. Chem. 2015. V. 641. № 2. P. 414.
44. *Sharrock P., Melnik M., Beelanger-Gariepy F. et al.* // Can. J. Chem. 1985. V. 63. P. 2564.
45. *Lang H.-F., Fanwick P.E., Walton R.A.* // Inorg. Chim. Acta. 2002. V. 329. P. 9.
46. *Marzano C., Pellei M., Tisato F. et al.* // Anticancer Agents Med. Chem. 2009. V. 9. P. 185.
47. *Santini C., Pellei M., Gandin V. et al.* // Chem. Rev. 2014. V. 114. P. 815.