

УДК 541.49+547.771+547.785.51

## СИНТЕЗ, МАГНИТНЫЕ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ ГАЛОГЕНИДОВ МЕДИ(II) С 2-(3,5-ДИМЕТИЛПИРАЗОЛ-1-ИЛ)БЕНЗИМИДАЗОЛОМ

© 2021 г. А. Д. Иванова<sup>1</sup>, Т. А. Кузьменко<sup>2</sup>, А. И. Смоленцев<sup>3</sup>, Л. А. Шелудякова<sup>1</sup>, Л. С. Клошова<sup>4</sup>, А. С. Богомяков<sup>3,5</sup>, А. Н. Лавров<sup>1</sup>, Л. Г. Лавренова<sup>1</sup>, \*

<sup>1</sup>Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Институт физической и органической химии ЮФУ, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

<sup>4</sup>Институт молекулярной биологии и биофизики, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

<sup>5</sup>Международный томографический центр СО РАН, Новосибирск, Россия

\*e-mail: ludm@niic.nsc.ru

Поступила в редакцию 17.03.2021 г.

После доработки 12.05.2021 г.

Принята к публикации 13.05.2021 г.

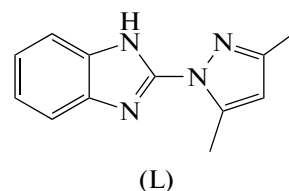
Синтезированы новые координационные соединения галогенидов меди(II) с 2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)бензимидазолом (L) состава  $\text{CuLCl}_2$  (I),  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (II),  $\text{CuLBr}_2$  (III). Соединения охарактеризованы с помощью ИК-спектроскопии, РФА и статической магнитной восприимчивости. Методом РСА определена кристаллическая структура II (CIF file CCDC № 2043452), изучены цитотоксические свойства лиганда L и комплексов I и II.

**Ключевые слова:** синтез, комплексы меди(II), 2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)бензимидазол, РСА, РФА, ИК-спектроскопия, цитотоксическая и магнитная активность

DOI: 10.31857/S0132344X21110025

2-(3,5-Диметилпиразол-1-ил)бензимидазол представляет интерес для синтеза и исследования комплексов, обладающих как нетривиальными магнитными свойствами, так и биологической активностью. Производные бензимидазола обладают широким спектром фармакологических свойств. Известно, что комплексообразование биологически важных органических соединений приводит к значительному увеличению их эффективности [1–4]. Комплексы с производными бензимидазола проявляют противоопухолевую активность, а также действуют как противовирусные и противомикробные препараты [3, 5–9]. Комплексы хлорида меди(II) с производными бензимидазола имитируют активность супероксиддисмутазы (SOD), которая является одним из основных ферментов антиоксидантной системы [10, 11]. Металлоферменты, среди которых наибольшей активностью обладает  $\text{Cu, Zn-SOD}$ , катализируют реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов и уменьшают вероятность образования еще более активного синглетного кислорода. Кроме того, SOD играет важную роль в антивозрастных механизмах [12, 13].

Ранее мы синтезировали и изучили координационные соединения галогенидов 3d-металлов с 4Н-1,2,4-триазоло[1,5-а]бензимидазолом, 2-метил-, 3-метил-, 4-метил- и 2,4-диметил-1,2,4-триазоло[1,5-а]бензимидазолами [14–16]. Было показано, что комплексы галогенидов меди(II) с данными лигандами обладают цитотоксическими свойствами. В продолжение этой работы представлялось целесообразным синтезировать комплексы галогенидов меди(II) с 2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)бензимидазолом (L) и исследовать их магнитные и биологические свойства.



### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза использовали  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuBr}_2$  квалификации “ч. д. а.”, этанол – ректификат. Все реагенты использовали без дополнительной

очистки. 2-(3,5-Диметилпиразол-1-ил)бензимидазол синтезирован по методике, близкой к описанным в [17, 18].

**Синтез  $\text{CuLCl}_2$  (I).** Навески 1 ммоль (0.18 г)  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и 1 ммоль (0.21 г) L растворяли отдельно при нагревании в 5 мл этанола и быстро смешивали полученные растворы. Образовывался раствор зеленого цвета, который постепенно темнел. При упаривании из раствора выпадал коричневатый осадок. Раствор с осадком упаривали до 1/2 первоначального объема, охлаждали в кристаллизаторе со льдом, осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали 2 раза небольшими порциями (1–2 мл) этанола и высушивали на воздухе. Выход 0.26 г (71%).

Найдено, %: C 41.6; H 3.5; N 16.0.  
Для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Cu}$   
вычислено, %: C 41.6; H 3.5; N 16.2.

**Синтез  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (II).** 0.5 ммоль (0.09 г)  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и 1.5 ммоль (0.32 г) L растворяли отдельно при нагревании в 5 мл этанола. При смешивании растворов выпадал осадок светло-зеленого цвета. Осадок отфильтровывали, промывали и высушивали так же, как в синтезе I. Выход 0.26 г (80%).

При длительном стоянии маточного раствора образовывались кристаллы соединения II, пригодные для РСА.

Найдено, %: C 50.1; H 5.3; N 17.9.  
Для  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_2\text{Cl}_2\text{Cu}$   
вычислено, %: C 50.1; H 5.2; N 18.0.

**Синтез  $\text{CuLBr}_2$  (III).** Навески 1 ммоль (0.22 г)  $\text{CuBr}_2$  и 1 ммоль (0.21 г) L растворяли отдельно при нагревании в 5 мл этанола. При смешивании растворов выпадал коричневатый осадок. Раствор с осадком упаривали на водяной бане на 1/3 от первоначального объема, а затем охлаждали в кристаллизаторе со льдом. Осадок отфильтровывали, промывали и высушивали так же, как в синтезе I. Выход 0.39 г (88%).

Найдено, %: C 33.0; H 3.0; N 12.8.  
Для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{Br}_2\text{Cu}$   
вычислено, %: C 33.1; H 2.8; N 12.9.

Элементный анализ комплексов выполняли в аналитической лаборатории ИНХ СО РАН на приборе EUROEA 3000 фирмы EuroVector (Италия).

Дифрактометрическое исследование поликристаллических образцов выполняли на дифрактометре Shimadzu XRD 7000 ( $\text{CuK}_\alpha$ -излучение, Ni-фильтр, сцинтилляционный детектор) при ком-

натной температуре. Образцы растирали в гептане и наносили на полированную сторону стеклянной кюветы. Съемку проводили в диапазоне углов  $5^\circ$ – $60^\circ$  с шагом  $0.03^\circ$  и экспозицией 1 с/точку.

РСА выполнен по стандартной методике на автоматических четырехкружных дифрактометрах Bruker-Noniusx8 APEX для комплекса II ( $\text{MoK}_\alpha$ -излучение,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ , графитовый монохроматор, двухкоординатные 4К CCD-детекторы). Поглощение учтено эмпирически по интенсивностям эквивалентных отражений (SADABS) [19]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью SHELXS [20], SHELXL [21] и графической оболочки OLEX2 [22]. Высокие параметры атомных смещений у сольватного EtOH, по-видимому, связаны с разупорядочением по нескольким близким позициям. Атомы водорода лиганда L локализованы геометрически и уточнены по модели “наездника”; атомы H молекул воды локализованы из разностного синтеза Фурье и также уточнены в модели “наездника” с фиксированными значениями  $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экв}}(\text{O})$ ; атомы водорода сольватного EtOH не были локализованы из разностного синтеза и расставлены из геометрических соображений. Основные кристаллографические данные и детали уточнения структуры II приведены в табл. 1.

Координаты атомов и величины параметров атомных смещений комплекса  $[\text{CuLCl}_2]$  депонированы в Кембриджском банке структурных данных (КБСД № 2043452 [http://www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

ИК-спектры поглощения снимали на спектрометрах Scimitar FTS 2000 и Vertex 80 в области  $4000$ – $100 \text{ см}^{-1}$ . Образцы готовили в виде суспензий в вазелиновом и фторированном маслах и полиэтилене.

Магнитные свойства поликристаллических образцов изучали на SQUID-магнетометре MPMS-XL фирмы Quantum Design в интервале температур  $2$ – $330 \text{ К}$  и магнитных полей  $H = 0$ – $10 \text{ кЭ}$ . Для определения парамагнитной составляющей молярной магнитной восприимчивости ( $\chi_p(T)$ ) из измеренных значений полной молярной восприимчивости  $\chi = M/H$  ( $M$  – намагниченность) вычитали вклады ларморовского диамагнетизма ( $\chi_d$ ) и ферромагнетизма микропримесей ( $\chi_F$ ):  $\chi_p(T, H) = \chi(T, H) - \chi_d - \chi_F(T, H)$ . Температурно-независимый вклад  $\chi_d$  вычисляли согласно аддитивной схеме Паскаля, а для определения ферромагнитного вклада  $\chi_F$  проводили измерения полевых зависимостей  $M(H)$  и зависимостей  $M(T)$  при различных значениях магнитного поля. В исследованных образцах  $\chi_F < \chi_d$  в полях  $H > 2 \text{ кЭ}$ . Эффективный

**Таблица 1.** Кристаллографические характеристики, детали дифракционного эксперимента и результаты уточнения структуры II

Параметр	Значение
Брутто-формула	$C_{26}H_{32}N_8O_2Cl_2Cu$
$M$	623.03
Сингония	Триклинная
Пр. гр.	$P\bar{1}$
$a, \text{Å}$	10.6268(2)
$b, \text{Å}$	13.0137(3)
$c, \text{Å}$	13.0520(3)
$\alpha, \text{град}$	103.0220(10)
$\beta, \text{град}$	113.3540(10)
$\gamma, \text{град}$	108.9560(10)
$V, \text{Å}^3$	1431.01(6)
$Z$	2
$\rho(\text{выч.}), \text{г см}^{-3}$	1.446
$\mu(\text{MoK}\alpha), \text{мм}^{-1}$	0.989
Размер кристалла, мм	$0.4 \times 0.3 \times 0.2$
Область сбора данных $\theta$ , град	1.81 – 27.53
Диапазоны $h, k, l$	$-13 \leq h \leq 13, -15 \leq k \leq 16, -16 \leq l \leq 16$
Число измеренных отражений	14929
Число независимых отражений ( $R_{\text{int}}$ )	6520 (0.0213)
Число уточняемых параметров	451
$F(000)$	646
$R (F^2 > 2\sigma(F^2))$	$R_1 = 0.0383, wR_2 = 0.1107$
$R (F^2)$	$R_1 = 0.0445, wR_2 = 0.1164$
GOOF	1.033
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, e \text{ Å}^{-3}$	0.84/–0.61

магнитный момент вычисляли по формуле  $\mu_{\text{эфф}} = [3k\chi_p T / (N_A \mu_B^2)]^{1/2} \approx (8\chi_p T)^{1/2}$ , где  $N_A, \mu_B$  и  $k$  – число Авогадро, магнетон Бора и постоянная Больцмана соответственно.

Исследование цитотоксического действия лигандов и комплексов проводили на клеточной линии Нер-2 (карцинома гортани человека), предоставленной коллегами из Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии “Вектор”. Клетки высевали на 96-луночные планшеты по  $5 \times 10^3$  клеток на лунку и культивировали в среде Dulbecco’s Minimum Essential Medium (DMEM) с 10%-ным содержанием в ней эмбриональной бычьей сыворотки (FBS, HyClone) в увлажненной атмосфере с 5%-ным содержанием  $CO_2$  при 37°C. Через 24 ч добавляли исследуемые соединения, растворенные в этаноле или 50%-ном водно-этанольном растворе, в диапазоне концентраций 0.2–125 мкМ и инкубировали в течение 48 ч. Конечная концентрация растворителя в среде не превышала 1%. Затем клетки окрашивали флуо-

ресцентными красителями Hoechst 33342 (в течение 30 мин при 37°C) и Propidium Iodide (в течение 10 мин при 37°C) [23]. По истечении указанного времени меняли среду в лунках для удаления избытка красителей. Съемку проводили на приборе IN Cell Analyzer 2200 (GE) в автоматическом режиме по 4 поля на лунку. Полученные изображения анализировали с помощью программного обеспечения IN Cell Investigator (GE Healthcare, UK) для определения процентного содержания каждой группы клеток (нормальные, апоптозные и мертвые) во всей популяции в результате действия препаратов. Результат представляли в виде процентного соотношения клеток из трех независимых экспериментов  $\pm$  стандартное отклонение. Полумаксимальное ингибирование ( $IC_{50}$ ) определяли как концентрация соединения, при которой гибель клеток составляет 50%, и рассчитывали после аппроксимации нелинейной функцией кривых экспериментальной зависимости выживаемости клеток (%) от концентрации соединения (мкМ).

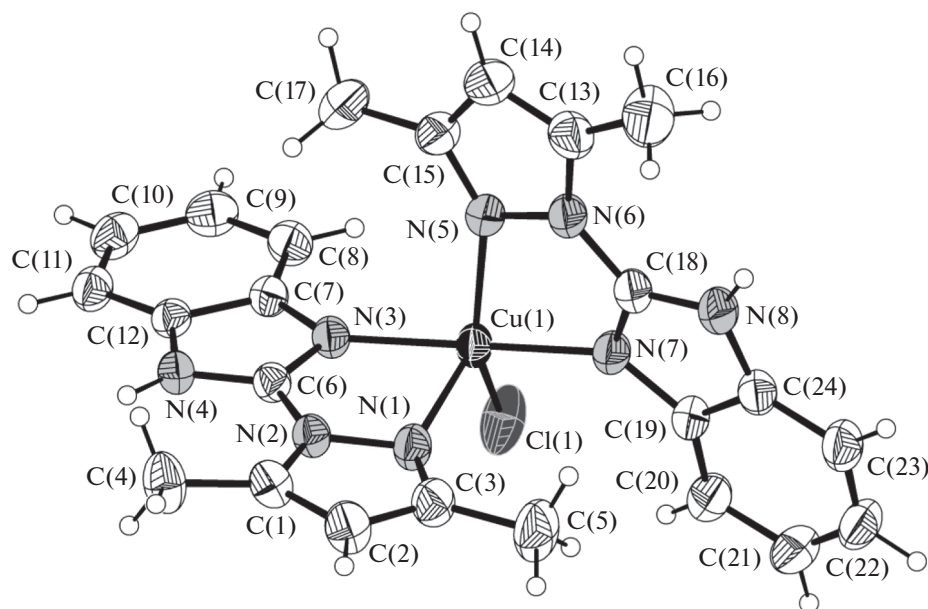


Рис. 1. Строение комплексного катиона  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]^+$  в структуре II. Приведены эллипсоиды атомных смещений 50%-ной вероятности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексы I–III выделяли из водно-этанольных растворов при различных соотношениях металла и лиганда. Соотношения были подобраны экспериментально для получения фазы определенного состава. По данным РФА, все соединения кристаллические, но среди них нет изоструктурных.

По данным РСА, комплекс  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (II) кристаллизуется в триклинной сингонии, пр. гр.  $P\bar{1}$ ,  $Z = 2$  (табл. 1). Независимая часть элементарной ячейки включает комплексный катион  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]^+$ , внешнесферный хлорид-анион и по одной молекуле кристаллизационной воды и этилового спирта. Катион нецентросимметричен; координационное окружение центрального иона  $\text{Cu}^{2+}$  – искаженное тетрагонально-пирамидальное – образовано четырьмя атомами азота двух бидентатно-координированных лигандов L и хлорид-анионом (рис. 1). Длины связей  $\text{Cu}-\text{N}$  лежат в диапазоне 1.9761(18)–2.2650(18) Å, причем наибольшее значение наблюдается для атома N(1), находящегося в вершине координационной пирамиды.

Для количественного описания пятичленной координации, которая реализуется в комплексе II, можно использовать  $\tau$ -дескриптор:  $\tau = (\alpha - \beta)/60$ , как ранее было предложено в [24] ( $\alpha$  и  $\beta$  – два наибольших угла LML,  $\alpha > \beta$ ). Очевидно, что параметр  $\tau$  в диапазоне от 0 до 1 определяет любую комбинацию состояний ТП (тетрагональная пирамида) и ТБП (тригональная бипирамида) в геомет-

рии координационного полиэдра. В комплексе II два наибольших угла  $\text{NCuN}$  и  $\text{NCuCl}$  составляют  $169.32(8)^\circ$  и  $145.96(6)^\circ$  соответственно. Таким образом,  $\tau$ -дескриптор, имеющий значение 0.389, позволяет количественно охарактеризовать координационный полиэдр  $[\text{CuN}_4\text{Cl}]$  как близкий к ТП с достаточно большим (38.9%) вкладом состояния ТБП.

Значения основных валентных углов приведены в табл. 2. В структуре присутствуют сильные водородные связи четырех типов:  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  – между лигандами L и молекулами воды (расстояние  $\text{N}\cdots\text{O}$  2.732(2) Å),  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{Cl}$  – между лигандами L и хлорид-анионами (расстояние  $\text{N}\cdots\text{Cl}$  3.112(2) Å),  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Cl}$  – между молекулами воды и хлорид-анионами (как внешне-, так и внутрисферными; расстояния  $\text{O}\cdots\text{Cl}$  3.103(2) и 3.155(2) Å) и  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Cl}$  – между молекулами этилового спирта и внешнесферными хлорид-анионами (расстояние  $\text{O}\cdots\text{Cl}$  3.302(6) Å). Указанные водородные связи приводят к образованию цепочек, параллельных направлению  $[-1\ 1\ 0]$ , в которых оказываются задействованными все структурные единицы (рис. 2). При этом в пределах цепочки лиганды L ориентированы попарно параллельно с минимальным межплоскостным расстоянием  $\sim 3.3$  Å, что указывает на наличие  $\pi$ – $\pi$ -взаимодействий.

В ИК-спектре L в высокочастотной области 3300–2500  $\text{cm}^{-1}$  расположена широкая средней интенсивности полоса поглощения NH-групп, участвующих в образовании водородных связей. Слабовыраженные максимумы  $\nu(\text{CH})$  кольца и  $\nu(\text{CH}_3)$  наблюдаются в диапазоне 3100–2800  $\text{cm}^{-1}$ .

**Таблица 2.** Основные геометрические характеристики катиона  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]^+$  в структуре II

Связь	$d, \text{Å}$	Связь	$d, \text{Å}$
Cu(1)–N(1)	2.2650(18)	Cu(1)–N(7)	1.9761(18)
Cu(1)–N(3)	1.9800(17)	Cu(1)–Cl(1)	2.2598(7)
Cu(1)–N(5)	2.0872(18)		
Угол	$\omega, \text{град}$	Угол	$\omega, \text{град}$
N(1)Cu(1)N(3)	76.39(7)	N(5)Cu(1)N(7)	78.74(7)
N(1)Cu(1)N(5)	100.27(7)	N(1)Cu(1)Cl(1)	113.72(5)
N(1)Cu(1)N(7)	95.60(7)	N(3)Cu(1)Cl(1)	94.14(5)
N(3)Cu(1)N(5)	95.56(7)	N(5)Cu(1)Cl(1)	145.96(6)
N(3)Cu(1)N(7)	169.32(8)	N(7)Cu(1)Cl(1)	95.58(6)

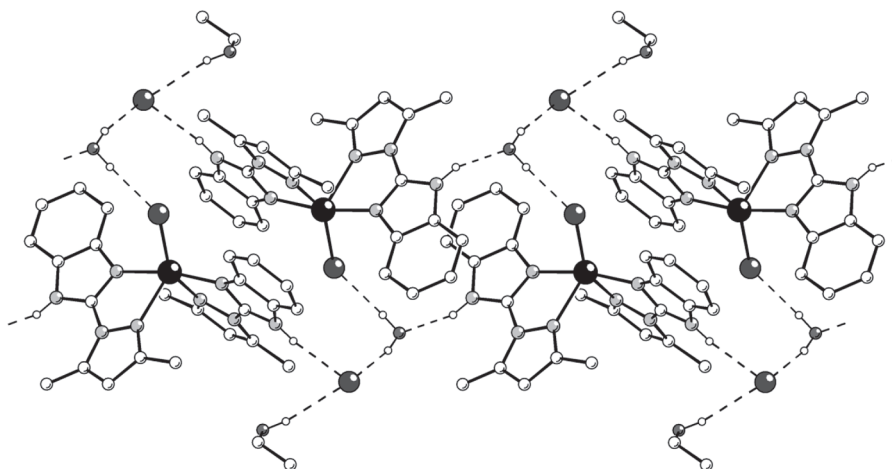
Спектры комплексов I–III подобны. Полосы  $\nu(\text{NH})$  и  $\nu(\text{CH})$  в них становятся более четкими по сравнению со спектром L, что, вероятно, связано с изменением характера Н-связей при комплексообразовании.

Число и положение полос в области  $1620\text{--}1480\text{ см}^{-1}$  (колебания кольца, R) существенно изменяются по сравнению со спектром L (табл. 3). Это позволяет сделать вывод, опираясь на данные РСА для II, о координации атомов азота циклов к иону  $\text{Cu}^{2+}$  во всех полученных комплексах. В интервале низких частот ( $400\text{--}200\text{ см}^{-1}$ ) проявляются полосы, отсутствующие в спектре L, которые отнесены к  $\nu(\text{Cu}\text{--}\text{N})$  и  $\nu(\text{Cu}\text{--}\text{Hal})$ .

Таким образом, данные элементного анализа и ИК-спектроскопии свидетельствуют о том, что координационный узел в комплексах I и III формируется за счет атомов азота L, координированных по бидентатно-циклическому типу, и двух галогенид-ионов, которые входят во внутреннюю сферу. Во внутренней сфере комплекса II нахо-

дятся две молекулы L и один хлорид-ион, во внешней сфере – второй хлорид-ион и молекулы воды и этанола. Характер ИК-спектров согласуется с данными РСА для комплекса II.

Температурные зависимости  $\mu_{\text{эфф}}$  и обратной магнитной восприимчивости ( $1/\chi_p$ ) для комплексов I и II представлены на рис. 3. Для комплекса I значение  $\mu_{\text{эфф}}$  при 300 К составляет  $1.85\ \mu_B$  и практически не меняется при понижении температуры до 50 К, после чего уменьшается, достигая  $1.38\ \mu_B$  при 5 К. Для комплекса II значение  $\mu_{\text{эфф}}$  при 300 К составляет  $1.80\ \mu_B$  и не меняется при охлаждении до гелиевых температур. Зависимости  $1/\chi_p(T)$  для комплексов I и II линейны и хорошо описываются законом Кюри–Вейсса с оптимальными значениями параметров  $C$  и  $\theta$ , равными  $0.433\text{ К см}^3/\text{моль}$  и  $-2.8\text{ К}$  для комплекса I и  $0.408\text{ К см}^3/\text{моль}$  и  $-0.7\text{ К}$  для комплекса II. Значения  $\mu_{\text{эфф}}$  при 300 К и постоянных Кюри  $C$  для комплексов I и II хорошо согласуются с теоретиче-



**Рис. 2.** Фрагмент цепи, образованной за счет водородных связей (пунктирные линии) между комплексными катионами  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]^+$ ,  $\text{Cl}^-$ -ионами, молекулами воды и этилового спирта. Показаны только атомы Н, участвующие в образовании водородных связей.

**Таблица 3.** Частоты колебаний ( $\text{см}^{-1}$ ) ИК-спектров лиганда и комплексов в области колебаний кольца ( $R$ ) и низкочастотном диапазоне

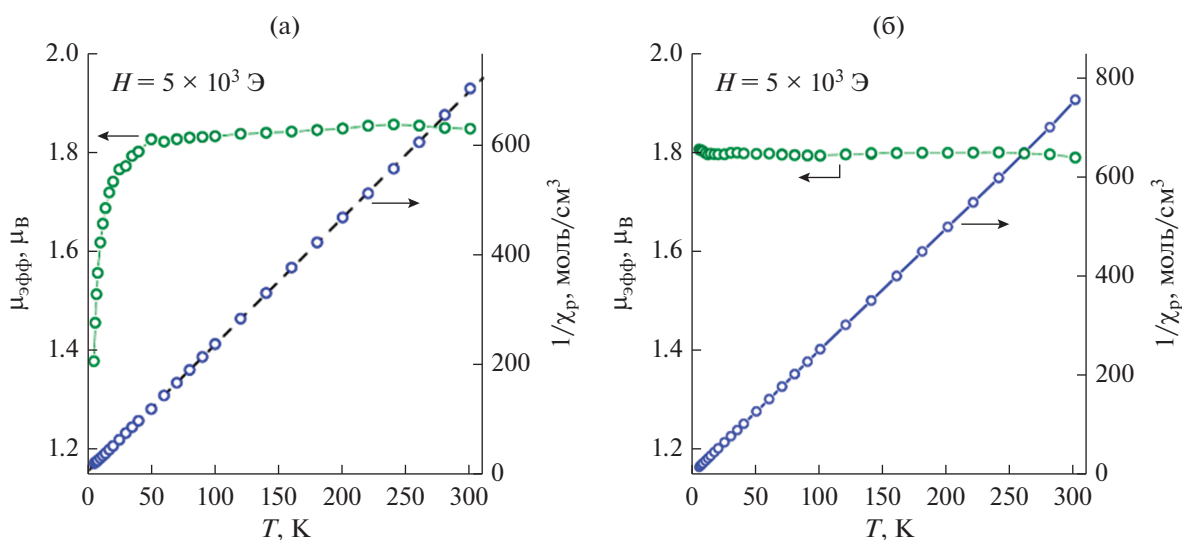
Соединение				Отнесение
L	I	II	III	
1626	1579	1614	1579	$R_{\text{кольца}}$
1593	1512	1576	1511	
1572	1480	1567	1481	
1558		1504		
1482				
	292 276	253	274	$\nu(\text{Cu-N})$
	315	318		$\nu(\text{Cu-Cl})$
			246	$\nu(\text{Cu-Br})$

скими чисто спиновыми значениями  $1.86 \mu_B$  и  $0.433 \text{ К см}^3/\text{моль}$  для одного иона меди(II) со спином  $S = 1/2$  при  $g = 2.15$ . Уменьшение  $\mu_{\text{эфф}}$  ниже  $50 \text{ К}$  и значение постоянной Вейсса  $\theta$  для комплекса I указывают на наличие слабых антиферромагнитных обменных взаимодействий. Для комплекса II значимые обменные взаимодействия отсутствуют, на что указывает постоянное значение  $\mu_{\text{эфф}}$  в широком температурном интервале и малая величина постоянной Вейсса  $\theta$ .

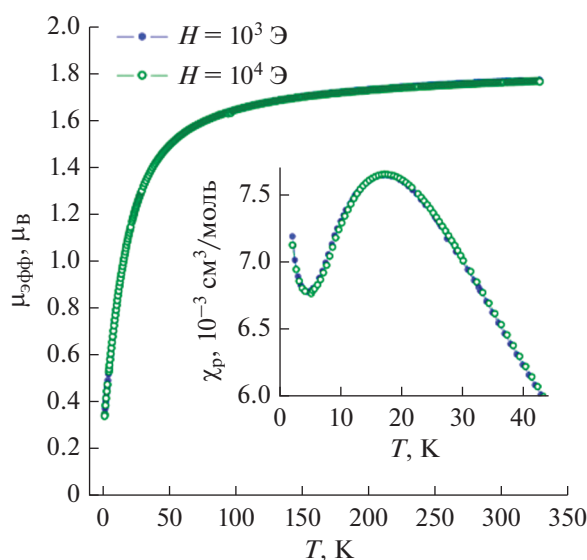
Магнитные свойства комплекса  $\text{CuLBr}_2$  (III) существенно отличаются от таковых в комплексах, содержащих хлорид-ионы. Хотя в интервале температур  $50\text{--}330 \text{ К}$  восприимчивость  $\chi_p(T)$ , как и в комплексах I и II, хорошо описывается законом Кюри–Вейсса с близким значением  $\mu_{\text{эфф}}$ , при понижении температуры зависимость  $\chi_p(T)$  существенно отклоняется от парамагнитно-

го поведения и проходит через максимум при температуре  $T_M \approx 20 \text{ К}$  (рис. 4). Уменьшение восприимчивости при низкой температуре, так же как и большая отрицательная величина константы Вейсса  $\theta \approx -25 \text{ К}$  свидетельствуют о существенно более сильных антиферромагнитных обменных взаимодействиях в этом комплексе. Широкий и плавный максимум в зависимости  $\chi_p(T)$  является характерным признаком низкоразмерных магнетиков и свидетельствует о формировании магнитных цепочек из ионов  $\text{Cu}^{2+}$  с сильными внутрицепочечным и слабым межцепочечным обменным взаимодействием. Величину внутрицепочечного антиферромагнитного обменного взаимодействия  $J$  можно качественно оценить из значений  $T_M$  и  $\theta$  на уровне  $J/k_B \approx 20 \text{ К}$ . Отметим, что спиновые корреляции в цепочках начинают развиваться уже с температур  $\sim 50 \text{ К}$ , что проявляется в значительном уменьшении  $\mu_{\text{эфф}}$  (рис. 4).

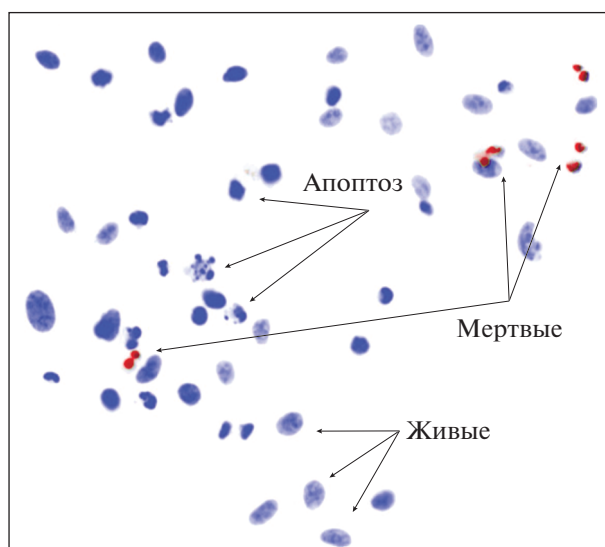
Исследовано влияние лиганда L и комплексов хлоридов и бромидов меди(II) с ним на клеточную линию Нер-2. На рис. 5 представлены морфологические изменения клеток Нер-2. Значения  $\text{IC}_{50}$  приведены в табл. 4. Лиганд L не оказал цитотоксического действия по отношению к данной клеточной линии в исследованном диапазоне концентраций ( $0.2\text{--}125 \text{ мкМ}$ ). Полученные данные показали, что комплекс I наиболее токсичен, его воздействие привело к гибели клеток на уровне  $50\%$  ( $1 \text{ мкМ}$ ), среди которых процент клеток, проявивших морфологические изменения в ядрах, характерные для апоптоза, составил  $30\%$  (рис. 6). Цитотоксичность комплексов II и III оказалась сопоставима. Значения  $\text{IC}_{50}$  составляют  $3.6 \pm 0.3$  (II) и  $3.1 \pm 0.3$  (III)  $\text{мкМ}$ .



**Рис. 3.** Температурные зависимости  $\mu_{\text{эфф}}$  и  $1/\chi_p$  для комплекса  $\text{CuLCl}_2$  (а) и  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOH}$  (б). Пунктирная линия на панели (а) показывает результат обработки данных согласно зависимости Кюри–Вейсса.



**Рис. 4.** Температурная зависимость  $\mu_{\text{эфф}}$  для комплекса  $\text{CuLBr}_2$ , измеренная в магнитном поле  $H = 1 \text{ кЭ}$  (●) и  $10 \text{ кЭ}$  (○). На вставке показаны температурные зависимости  $\chi_p$  в области низких температур.



**Рис. 5.** Репрезентативное изображение, показывающее морфологические изменения клеток Нер-2 после инкубации с  $1 \text{ мкМ}$   $\text{CuLCl}_2$  (I), обнаруженные методом двойного окрашивания Hoechst 33342/PI.

В [19–21] мы изучили цитотоксичность ряда комплексов с триазоло[1,5-а]бензимидазолами, отличающимися от L наличием еще одного конденсированного гетероцикла. Отметим, что исследованные в данной работе соединения меди(II) с 2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)бензимидазолом имеют существенно более высокую цитотоксичность, чем полученные ранее (табл. 4).

Таким образом, получены новые соединения галогенидов меди(II) с 2-(3,5-диметилпиразол-1-

ил)бензимидазолом (L) состава  $[\text{CuLCl}_2]$ ,  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  и  $[\text{CuLBr}_2]$ . На клеточной линии Нер-2 изучены цитотоксические свойства лиганда L и синтезированных комплексов. Полученные данные показали, что комплекс  $\text{CuLCl}_2$  наиболее токсичен, его воздействие приводит к гибели клеток на уровне 50% ( $1 \text{ мкМ}$ ). Процент клеток, проявивших морфологические изменения в ядрах, характерные для апоптоза, составил 30%. Сравнение полученных данных с литератур-

**Таблица 4.** Значения  $\text{IC}_{50}$  для комплексов I–III, ранее изученных комплексов [14–16] и цисплатина

Соединение	$\text{IC}_{50}$ , мкМ	Литература
$\text{CuLCl}_2$ (I)	$1.1 \pm 0.1$	Настоящая работа
$[\text{CuL}_2\text{Cl}]\text{Cl}$ (II)	$3.6 \pm 0.3$	Настоящая работа
$\text{CuLBr}_2$ (III)	$3.1 \pm 0.3$	Настоящая работа
$\text{Cu}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2^*$	65.4	[14]
$\text{Cu}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2^*$	65.9	[14]
$[\text{Cu}_2(\text{L}^3)_4(\mu\text{-Br})_2\text{Br}_2]^{**}$	17.0	[15]
$\text{Cu}(\text{L}^4)_2\text{Cl}_2^{***}$	98.0	[16]
Цисплатин	$9.2 \pm 0.5$	[25]

\*  $\text{L}^1 = 4\text{H-}1,2,4\text{-триазоло}[1,5\text{-a}]\text{бензимидазол}$ ;  $\text{L}^2 = 4\text{-метил-}1,2,4\text{-триазоло}[1,5\text{-a}]\text{бензимидазол}$ .  
 \*\*  $\text{L}^3 = 2\text{-метил-}1,2,4\text{-триазоло}[1,5\text{-a}]\text{бензимидазол}$ .  
 \*\*\*  $\text{L}^4 = 2,4\text{-диметил-}1,2,4\text{-триазоло}[1,5\text{-a}]\text{бензимидазол}$ .

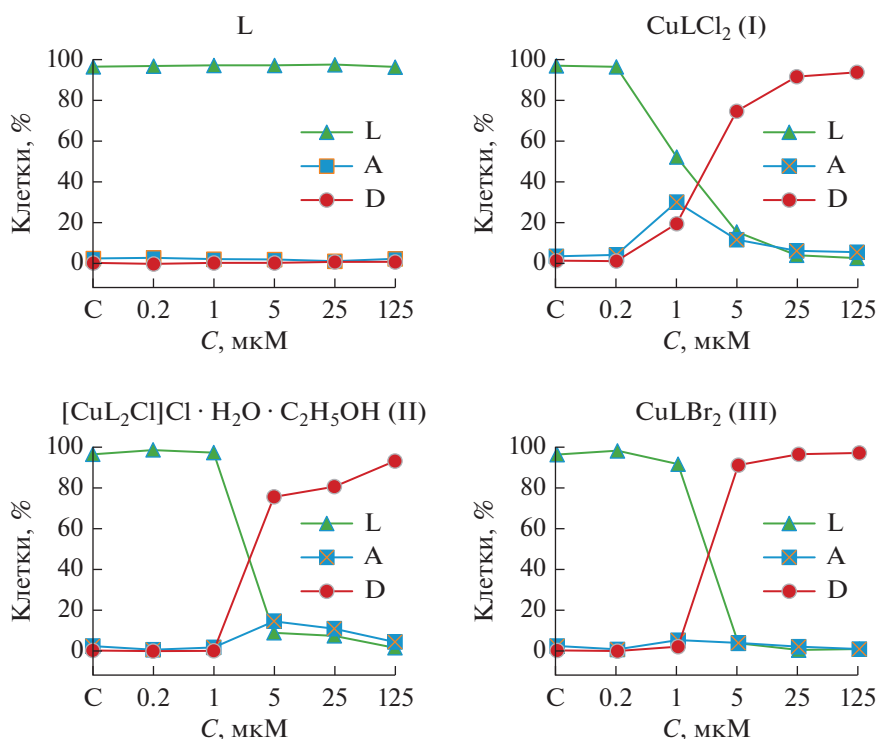


Рис. 6. Результаты обработки клеток Нер-2 растворами соединений в течение 48 ч: ▲ – живые клетки, ■ – апоптозные клетки, ● – мертвые клетки.

ными показало, что цитотоксичность  $\text{CuLCl}_2$  сопоставима с таковой для цисплатина. Значение  $\text{IC}_{50}$  составляет  $(1.1 \pm 0.1)$  мкМ [25].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Н.П. Короткевич за съемку дифрактограмм и И.В. Юшину – за съемку спектров диффузного отражения.

Эксперименты по анализу цитотоксичности выполнены на базе ЦКП “Протеомный анализ” НИИ молекулярной биологии и биофизики Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (НИИМББ ФИЦ ФТМ).

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-63-46026) и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проекты № 121031700313-8, 121031700314-5 и FENW-2020-0031 (0852-2020-0031) – госзадание Южному федеральному университету).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yurdakul S., Kurt M. // J. Mol. Struct. 2003. V. 650. P. 181.
2. Singh V.P., Katiyar A., Singh S. // J. Coord. Chem. 2009. V. 62. P. 1336.
3. Gumus F., Algul O., Eren G. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2003. V. 38. P. 473.
4. Sau D.K., Butcher R.J., Chaudhuri S., Saha N. // Mol. Cell. Biochem. 2003. V. 253. P. 21.
5. Spasov A.A., Yozhitsa I.N., Bugaeva L.I., Anisimova V.A. // Pharm. Chem. J. 1999. V. 33. P. 232.
6. Gocke M., Utiku S., Gur S. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2005. V. 40. P. 135.
7. Bharti N., Shailendra M.T., Garza M.T.G. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002. V. 12. P. 869.
8. Mothilal K.K., Karunakaran C., Rajendran A., Murugesan R. // J. Inorg. Biochem. 2004. V. 98. P. 322.
9. Podunavac-Kuzmanovic S.O., Cvetcovic D.M. // J. Serb. Chem. Soc. 2007. V. 72. P. 459.
10. Sączewski F., Dziemidowicz-Borys E.J., Bednarski P.J. et al. // J. Inorg. Biochem. 2006. V. 100. P. 1389.
11. Вольхина В.Е., Шафрановская Е.В. // Вестник Витебск. гос. мед. ун-та. 2009. Т. 8. № 4. С. 1.
12. Farmer K.J., Sohal R.S. // Free Radic. Biol. Med. 1989. V. 7. P. 23.
13. Rusting R.L. // Sci. Am. 1992. V. 267. P. 88.
14. Lavrenova L.G., Kuz'menko T.A., Ivanova A.D. et al. // New J. Chem. 2017. V. 41. P. 4341.



15. Дюкова И.И., Кузьменко Т.А., Комаров В.Ю. и др. // Коорд. химия. 2018. Т. 44. № 6. С. 393 (Дюкова И.И., Кузьменко Т.А., Комаров В.Ю. et al. // Russ. J. Coord. Chem. 2018. V. 44. P. 755).  
<https://doi.org/10.1134/S107032841812014X>
16. Дюкова И.И., Лавренова Л.Г., Кузьменко Т.А. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2019. V. 486. P. 406.
17. Клюев Н.А., Повсяной Н.В., Александров Г.Г., Гуменный В.П. // Химия гетероцикл. соед. 1983. № 1. С. 92 (Клюев Н.А., Повсяной Н.В., Александров Г.Г., Гуменный В.П. // Khim. Geterotsikl. Soed. 1983. № 1. P. 88).
18. Hawes C., Kruger P. // Supramol. Chem. 2015. V. 27. № 11–12. P. 757.
19. APEX2 (version 1.08), SAINT (version 7.03), SADABS (version 2.11), SHELXTL (version 6.12). Madison (WI, USA): Bruker AXS Inc., 2004.
20. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. A. 2008. V. 64. P. 112.
21. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. C. 2015. V. 71. P. 3.
22. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. et al. // J. Appl. Crystallogr. 2009. V. 42. P. 339.
23. Lee Y.-J., Shacter E. // Blood. 1997. V. 89. P. 4480.
24. Addison A.W., Rao T.N., Reedijk J. et al. // Dalton Trans. 1984. V. 7. P. 1349.
25. Makhinya A.N., Eremina J.A., Sukhikh T.S. et al. // ChemistrySelect. 2019. V. 4. P. 5866.