

УДК 546.4+546.05+546.55+546.43+547.7+547.8+579.8

БИЯДЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ Cu(II) И Mg(II) С 2-ФУРАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТОЙ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, ЭПР-СПЕКТРОСКОПИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ *IN VITRO* В ОТНОШЕНИИ *Mycobacterium smegmatis* И SKOV3

© 2022 г. И. А. Лупенко¹*, М. Е. Никифорова¹, К. А. Кошенкова^{1, 2}, М. А. Кискин¹, Ю. В. Нелюбина³, П. В. Примаков³, М. В. Федин⁴, О. Б. Беккер⁵, В. О. Шендер⁶, И. К. Мальянц^{2, 6}, И. Л. Еременко^{1, 3}

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

²Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

³Институт элементарных органических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

⁴Международный томографический центр СО РАН, Новосибирск, Россия

⁵Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

⁶Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

*e-mail: irinalu05@rambler.ru

Поступила в редакцию 08.06.2021 г.

После доработки 12.07.2021 г.

Принята к публикации 13.07.2021 г.

Взаимодействием ацетата меди(II) и оксида магния(II) с 2-фуранкарбоневой кислотой (HFur) в ацетонитриле получены соединения состава $[\text{Cu}_2(\text{Fur})_4(\text{MeCN})_2]$ (I) и $[\text{Mg}_2(\text{Fur})_4(\text{H}_2\text{O})_5] \cdot \text{MeCN} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (II). По данным PCA (CIF files CCDC № 2085817 (I), 2085818 (II)) оба комплекса биядерные; металлоостов I соответствует тетракарбоксилатно связанному $\{\text{Cu}_2(\mu\text{-Fur})_4\}$, координационное число атома меди (CuNO_4) равно пяти, в II атомы металлов связаны двумя карбоксилатными группами и молекулой воды, координационное окружение металлоцентров достраивается до полиэдра (MgO_6) атомами кислорода Fur-анионов и молекул воды. По данным ЭПР-спектроскопии, в I наблюдаются обменно-связанные димеры меди(II) со значительным расщеплением в нулевом поле. Для I и II определены антибактериальная активность в отношении непатогенного штамма *M. smegmatis* и цитотоксичность в отношении клеток аденокарциномы яичника человека SKOV3 и нормальных клеток фибробластов человека линии HDF.

Ключевые слова: медь(II), магний, 2-фуранкарбоневая кислота, кристаллическая структура, ЭПР-спектроскопия, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0132344X22020049

Развитие таргетной медицинской химии связано с поиском биологически активных молекул, способных одновременно воздействовать на несколько биомишеней (компоненты клеточной стенки, метаболизм ДНК, механизмы блокировки процессов транскрипции/трансляции и т.д.) [1–3]. К числу таких молекул могут относиться координационные соединения определенного состава и строения. В настоящее время использование комплексов с эссенциальными (жизненно-необходимыми) металлами считается одной из стратегий повышения антимикробной активности, например, против чувствительных мультирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза

(МБТ), а также МБТ в dormantном (спящем) состоянии [4–7].

К числу перспективных биокомплексобразователей относится медь, входящая в состав многочисленных ферментов в живых организмах и выполняющая самые разнообразные функции (например, окислительно-восстановительные, являясь частью ферментов дыхательной цепи) [8–12]. Недавние исследования A.N. Ngwane продемонстрировали на химиотерапевтическом препарате элсключомол (эффективен против МБТ H37Rv с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) 4 мг/л) повышение эффективности более чем в 65 раз при комплексобразовании с медью(II) [9, 13]. К числу важных биометаллов от-

носится также магний, участвующий в каскаде реакций энергетического обмена, проведении нервных импульсов, сокращении мышечных волокон, производстве нуклеиновых кислот и т.д. [14, 15]. Однако комплексообразование с ионами Mg^{2+} зачастую демонстрирует совершенно другие схемы связывания, чем соответствующие соединения металлов ПА-группы [16–26]. Данный эффект в первую очередь обусловлен различиями в соотношении заряда к ионному радиусу (Mg^{2+} 0.801, Ca^{2+} 0.987, Sr^{2+} 1.076, Ba^{2+} 1.118 [27]). Например, при взаимодействии с карбоксилат-анионами магний часто проявляет тенденцию к окружению молекулами воды, нежели карбоксилат-анионами (этот факт дополнительно был объяснен с помощью квантово-химических расчетов [28]). Ранее проведенные нами исследования [29–34] биологической активности фураатных комплексов Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) и Zn(II) с различными N,O-донорными лигандами *in vitro* показали их эффективность против непатогенного микобактериального штамма *Mycobacterium smegmatis*. В связи с этим целью данного исследования является разработка методики синтеза комплексов Cu(II) и Mg(II) с анионами 2-фуранкарбоновой кислоты (**HFur**) – $[Cu_2(Fur)_4(MeCN)_2]$ (I) и $[Mg_2(Fur)_4(H_2O)_5] \cdot MeCN \cdot H_2O$ (II), установление структуры полученных соединений и характера электронных взаимодействий по данным ЭПР-спектроскопии для I, а также определение биоактивности *in vitro* в отношении модельного непатогенного штамма *Mycobacterium smegmatis* и клеток аденокарциномы яичника человека (*SKOV3*) для комплексов I и II.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез комплексов проводили на воздухе с использованием дистиллированной воды и растворителей без дополнительной очистки: ацетонитрила (“ос. ч.”, Химмед) и этанола (96%). Для синтеза использовали коммерчески доступные реактивы: 2-фуранкарбоновая кислота (98%, Acros), медь(II) ацетат моногидрат (95%, Acros), MgO (97%, Acros).

Элементный анализ выполняли на автоматическом C,H,N-анализаторе Carlo Erba EA 1108. ИК-спектры соединения регистрировали на ИК-спектрофотометре с Фурье преобразованием Perkin-Elmer Spectrum 65 методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в интервале частот 400–4000 cm^{-1} . Спектры ЭПР получали на коммерческом спектрометре Bruker Elexsys E580 в Q-диапазоне (34 ГГц) в стационарном режиме. Использовалась температурная система Oxford Instruments ($T = 4–300$ К). Все расчеты проводили в среде EasySpin для Matlab [35].

Биологическую активность I и II определяли в тест-системе *M. smegmatis* mc^2 155 методом бумажных дисков. 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 M-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 $OD_{600} = 1.5$ смешивали с расплавленной агаризованной средой M-290 в соотношении 1 : 9 : 10 (культура : Lemco-TW : M-290). Культуру инкубировали в течение 24 ч при 37°C. МИК считали концентрацию вещества, при которой зона подавления роста минимальна. Тест-система *M. smegmatis* проявляет более высокую степень устойчивости к антибиотикам и противотуберкулезным агентам, чем *M. tuberculosis*, поэтому критерием отбора является концентрация вещества < 100 мкг/диск. Метод испытания включает количественную оценку диаметра зоны подавления роста культуры *M. smegmatis*, выращенной газоном на агаризованной среде, вокруг бумажных дисков, пропитанных испытуемыми соединениями. Исследуемые соединения наносили на диски в разных концентрациях и регистрировали диаметр halo (зона ингибирования роста).

Цитотоксический эффект различных концентраций комплексов I и II на клетки аденокарциномы яичника человека *SKOV3* и дермальные фибробласты человека (*HDF*) измеряли с помощью МТТ-теста. Данный тест основан на измерении активности митохондриального фермента сукцинатдегидрогеназы и широко используется для оценки противораковой активности потенциальных препаратов *in vitro*. По данным МТТ-теста была вычислена доза полумаксимального ингибирования (**IC50**) для обоих веществ. Клетки *SKOV3* получены из коллекции АТСС, первичная культура *HDF* получена от здорового донора. Клетки *SKOV3* и *HDF* культивировали в среде DMEM (10% FBS, 2 мМ глутамин, 1% генматин). Культивирование клеток осуществляли в пластиковых флаконах в стерильных условиях, клетки инкубировали при 37°C в условиях 5% CO_2 .

Стоковые растворы (50 мМ) соединений I и II готовили в ДМСО, при добавлении к клеткам их разбавляли до необходимых концентраций в культуральной среде *SKOV3* и *HDF* сажали в лунки 96-луночных планшетов в количестве 4×10^3 клеток и 3.5×10^3 клеток на лунку соответственно. Клеткам давали прикрепиться в течение 14 ч, после чего методом раститровки вводили различные концентрации тестируемых соединений или ДМСО (в качестве контроля) в трех повторах.

Конечный объем среды в лунках составлял 100 мкл. Через 48 ч с момента добавления препаратов жизнеспособность клеток измеряли с помощью реагента МТТ (Sigma). В лунки с клетками (100 мкл среды) добавляли по 10 мкл рабочего раствора МТТ (7 мг/мл), инкубировали в течение 3 ч, после чего среду заменяли на раствор ДМСО. С помощью планшетного спектрофотометра (TECAN Infinite M Plex) определяли оптическую плотность каждой лунки при 570 нм с последующим вычитанием фонового поглощения. Значение концентрации, дозу ингибирования IC₅₀, определяли на основе дозозависимых кривых.

Синтез [Cu₂(Fur)₄(MeCN)₂] (I). Навески Cu(OAc)₂ · H₂O (0.182 г, 1 ммоль) и HFur (0.224 г, 2 ммоль) растворяли в 40 мл MeCN. Полученную реакционную смесь выдерживали при 70°C в течение 3 ч. Полученный сине-зеленый раствор отфильтровывали и концентрировали до объема 20 мл. Через сутки образовывались кристаллы зеленого цвета, которые отделяли от маточного раствора декантацией, промывали MeCN и сушили на воздухе. Выход I 0.25 г (76%).

Найдено, %: C 44.23; H 3.06; N 4.41.

Для C₂₄H₁₈O₁₂N₂Cu₂ (I)

вычислено, %: C 44.11; H 2.88; N 4.29.

ИК (ν, см⁻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, 1056 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 [Mg₂(Fur)₄(H₂O)₅] · MeCN · H₂O (II). К навескам MgO (0.100 г, 2.48 ммоль) и HFur (0.556 г, 4.96 ммоль) приливали в 25 мл EtOH и перемешивали при 70°C до полного растворения компонентов. Полученный прозрачный раствор упаривали досуха, к остатку приливали 10 мл смеси растворителей MeCN : EtOH (1 : 1). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в условиях медленного испарения растворителя. Выпавшие через 2 нед. бесцветные прямоугольные кристаллы отделяли от раствора декантацией и сушили на воздухе. Выход II 0.65 г (81% в пересчете на исходное количество MgO).

Найдено, %: C 42.06; H 4.24; N 2.22.

Для C₂₂H₂₇O₁₈NMg₂

вычислено, %: C 41.16; H 4.33; N 2.18.

ИК (ν, см⁻¹): 3522 ср, 3358 у.ср, 3145 сл, 3131 о.сл, 1615 с, 1580 с, 1479 о.с, 1415 с, 1397 о.с, 1368 о.с, 1228 ср, 1195 с, 1144 ср, 1127 ср, 1079 ср, 1015 с, 932 ср,

884 ср, 844 сл, 784 о.с, 752 о.с, 613 сл, 596 ср, 549 о.с, 481 ср.

РСА комплексов I и II проведен при 120 K на дифрактометре Bruker Apex II DUO (CCD-детектор, MoK_α-излучение, λ = 0.71073 Å, графитовый монохроматор). Структуры расшифрованы с использованием программы ShelXT [36] и уточнены в полноматричном МНК с помощью программы Olex2 [37] в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода молекулы воды локализованы из разностных Фурье-синтезов, а положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически. Все они уточнены в изотропном приближении в модели “наездника”. Диффузный вклад разупорядоченных молекул растворителя описан с помощью опции Bypass (a.k.a. squeeze) пакета программ [37]. Основные кристаллографические данные и параметры уточнения приведены в табл. 1.

Полный набор рентгеноструктурных параметров депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 2085817 (I) и 2085818 (II); deposit@ccdc.cam.uk).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам рентгеноструктурного исследования, комплекс I, кристаллизуется в триклинной пространственной группе $P\bar{1}$ в виде сольвата с ацетонитрилом. Строение молекулы комплекса I, которая в кристалле занимает частное положение – центр инверсии, расположенный между двумя ионами меди(II), соответствует модели “китайского фонарика” (рис. 1, табл. 2). Координационное окружение ионов меди(II) образуют четыре атома азота 2-фуранкарбонной кислоты, и атомом азота координированной молекулы ацетонитрила в вершинах квадратной пирамиды. Данный тип тетракарбоксилатно связанного мотива достаточно типичен для комплексов меди и цинка [29, 38, 39]. В отсутствие подходящих доноров водородных связей между собой молекулы комплекса I связаны множеством слабых взаимодействий, в первую очередь контактами C–H...O и C–H...N, с образованием трехмерного каркаса (рис. 2).

В комплексе II (рис. 3, табл. 2) два симметрически независимых атома магния(II) связаны между собой двумя μ-мостиковыми Fur-анионами (Mg–O 2.013(4)–2.100(4) Å) и атомом кислорода молекулы воды (Mg–O 2.080(4) и 2.131(4) Å). Координационное окружение Mg(2) достраивается до тетрагонально-бипирамидального за счет связывания с атомами O трех терминальных молекул воды (Mg–O 2.059(4) – 2.108(4) Å), а иона Mg(1) – с атомом O молекулы воды (Mg–O 2.042(3) Å) и еще двух карбоксилат-анионов (Mg–O 2.078(4) и

Таблица 1. Кристаллографические параметры и детали уточнения структур I и II

| Параметр | Значение | |
|--|--|--|
| | I | II |
| Брутто-формула | $C_{24}H_{18}N_2O_{12}Cu_2$ | $C_{22}H_{27}NO_{18}Mg_2$ |
| <i>M</i> | 653.48 | 642.066 |
| <i>T</i> , К | 120 | |
| Сингония | Триклинная | |
| Пр. гр. | $P\bar{1}$ | |
| Размер кристалла, мм; цвет | $0.2 \times 0.1 \times 0.1$; бирюзовый | $0.3 \times 0.2 \times 0.1$; бесцветный |
| <i>a</i> , Å | 7.164(3) | 10.617(3) |
| <i>b</i> , Å | 9.317(4) | 10.990(3) |
| <i>c</i> , Å | 9.953(4) | 12.899(3) |
| α , град | 79.997(8) | 102.611(5) |
| β , град | 71.207(8) | 98.929(5) |
| γ , град | 79.219(9) | 91.876(5) |
| <i>V</i> , Å ³ | 613.2(4) | 1447.4(6) |
| <i>Z</i> | 1 | 2 |
| ρ (выч.), г/см ³ | 1.770 | 1.473 |
| μ , мм ⁻¹ | 1.806 | 0.166 |
| <i>F</i> (000) | 330 | 668 |
| Область сбора данных по θ , град | 2.178–25.999 | 1.64–26.00 |
| Интервалы индексов отражений | $-8 \leq h \leq 8$, $-11 \leq k \leq 11$, $-12 \leq l \leq 12$ | $-15 \leq h \leq 15$, $-15 \leq k \leq 15$, $-18 \leq l \leq 18$ |
| Число измеренных отражений | 5962 | 19661 |
| Число независимых отражений (<i>R</i> _{int}) | 2409 (0.0709) | 5512 (0.0644) |
| Число отражений с $I > 2\sigma(I)$ | 1890 | 4082 |
| Переменных уточнения | 182 | 430 |
| GOOF | 1.024 | 1.064 |
| <i>R</i> -факторы по $F^2 > 2\sigma(F^2)$ | $R_1 = 0.0604$, $wR_2 = 0.1517$ | $R_1 = 0.0906$, $wR_2 = 0.2365$ |
| <i>R</i> -факторы по всем отражениям | $R_1 = 0.0785$, $wR_2 = 0.1625$ | $R_1 = 0.1153$, $wR_2 = 0.2534$ |
| Остаточная электронная плотность (min/max), e/Å ³ | -1.611/1.709 | -0.6140/1.1190 |

2.108(4) Å) в роли монодентатных лигандов. Некоординированные атомы О монодентатно связанных Fur-анионов участвуют в образовании внутримолекулярных водородных связей с двумя атомами водорода мостиковой молекулы воды (O...O 2.535(5)–2.682(5) Å, угол ОНО 144°–157°) (рис. 3). Строение комплекса II аналогично строению известного комплекса $[Mg_2(Fur)_4(H_2O)_5] \cdot H_2O$ [40], отличие заключается лишь в дополнительной сольватной молекуле ацетонитрила. В кристалле II молекулы комплекса связываются в

центросимметричные димеры за счет водородных связей между атомами Н терминальной молекулы воды, координированной к иону Mg(1), и двумя атомами кислорода Fur-анионов, координированными к аналогичному иону магния (O...O 2.804(5) и 2.826(6) Å, угол ОНО 144° и 146°) (рис. 4, табл. 3). Еще три молекулы воды, выполняющие функцию терминальных лигандов у иона Mg(2), образуют межмолекулярные водородные связи с атомами кислорода карбоксилатных групп соответствующих анионов (O...O 2.749(5)–3.132(6) Å,

угол ОНО 135°–167°) и атомами О в их гетероциклах (О...О 2.864(5) Å, угол ОНО 117°). Водородные связи с сольватными молекулами воды (О...О 2.707(7) Å, угол ОНО 142°) и ацетонитрила (О...N 2.810(9) Å, угол ОНН 160°) завершают формирование трехмерного водородно-связанного каркаса.

Для I были получены спектры стационарного ЭПР в Q-диапазоне при 293 и 150 К (рис. 5). Спектры представляют собой классическую картину обменно-связанных димеров меди со значительным расщеплением в нулевом поле (РНП) и соответствуют термически заселенному триплетному состоянию. Интенсивность спектра заметно падает при понижении температуры от 293 К (рис. 5а) до 150 К (рис. 5б), свидетельствуя о сильном внутримолекулярном антиферромагнитном обменном взаимодействии порядка 100–200 см⁻¹. Небольшой дополнительный пик ~1150 мТл, который хорошо определяется при 293 К и слабо виден при 150 К, является проявлением более слабых междимерных обменных взаимодействий в кристалле, которые приводят к обмену ориентаций [41]. Спектры могут быть хорошо рассчитаны с использованием следующего набора параметров: $g = [2.06 \ 2.06 \ 2.38]$, $D = 384$ мТл, $E \sim 0$, $A = [0 \ 0 \ 210]$ МГц, где D , E – скалярные параметры РНП.

Антибактериальная активность соединений I и II была определена в отношении непатогенного штамма *M. smegmatis*. Все полученные результаты биоактивности *in vitro* исследованных соединений соотносились с активностью для изониазида (INH) и рифампицина (Rif) в данных условиях эксперимента. Вещества наносили на диски в разных концентрациях. Результаты антибактериальной активности в тестовой системе *M. smegmatis* mc² 155 и ее изменение с течением времени для соединений I и II приведены в табл. 4. Как видно из данных табл. 4, I проявляет биологическую активность, примерно сопоставимую с активностью индивидуальной HFur. Однако по сравнению с ранее исследованными комплексами меди(II), например [Cu(Fur)₂(Bipy)(H₂O)] и [Cu(Fur)₂(Phen)], где появление дополнительных лигандов Bipy/Phen (помимо анионов 2-фуранкарбонной кислоты) заметно усиливает биоактивность соединений [29, 31], активность I оказывается значительно ниже. Комплекс II, в отличие от I, практически не проявляет биологической активности (табл. 4). Значение МИК одно из самых низких в исследованном ряду фуранкарбоксилатных комплексов Fe(III), Co(II), Cu(II), Zn(II) (табл. 4) [29–34]. Таким образом, по чувствительности микобактериальной стенки к катионам можно построить следующую зависимость:

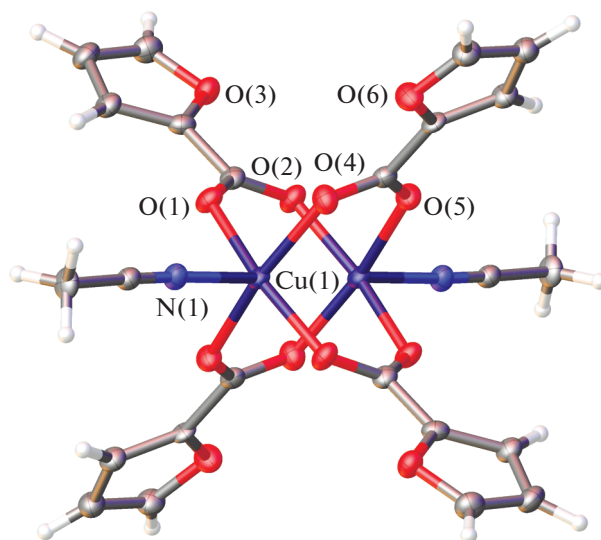
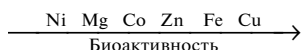


Рис. 1. Общий вид комплекса I. Атомы водорода не показаны для ясности, неводородные атомы представлены в виде эллипсоидов тепловых колебаний ($p = 50\%$), а нумерация приведена только для гетероатомов независимой части элементарной ячейки.

Для комплексов I и II была определена цитотоксичность в отношении клеток аденокарциномы яичника человека SKOV3 и нормальных клеток фибробластов человека линии HDF. На основе данных МТТ-теста была вычислена доза ингибиро-

Таблица 2. Основные длины связей для I и II

| Связь | d , Å |
|-------------|----------|
| I | |
| Cu(1)–O(1) | 1.971(3) |
| Cu(1)–O(5) | 1.977(4) |
| Cu(1)–O(2) | 1.988(4) |
| Cu(1)–O(4) | 1.979(4) |
| Cu(1)–N(1) | 2.174(4) |
| II | |
| Mg(1)–O(1) | 2.028(4) |
| Mg(1)–O(4) | 2.100(4) |
| Mg(1)–O(7) | 2.078(4) |
| Mg(1)–O(10) | 2.108(4) |
| Mg(1)–O(13) | 2.131(4) |
| Mg(1)–O(17) | 2.042(3) |
| Mg(2)–O(2) | 2.077(4) |
| Mg(2)–O(5) | 2.013(4) |
| Mg(2)–O(13) | 2.080(4) |
| Mg(2)–O(14) | 2.059(4) |
| Mg(2)–O(15) | 2.108(4) |
| Mg(2)–O(16) | 2.080(4) |

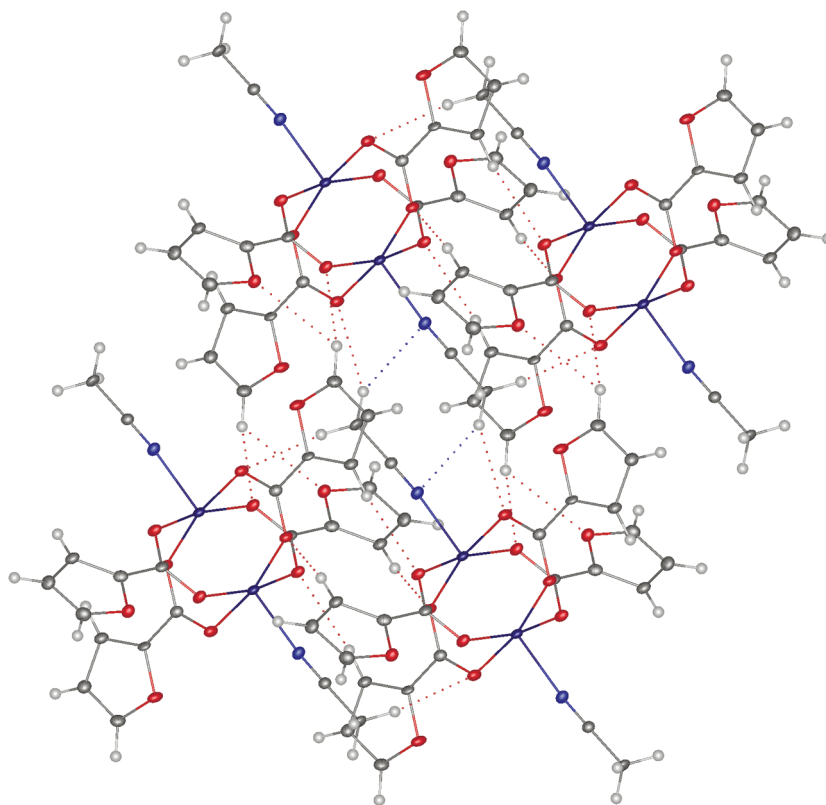


Рис. 2. Фрагмент кристаллической упаковки комплекса I. Пунктирными линиями изображены контакты С–Н...О и С–Н...N.

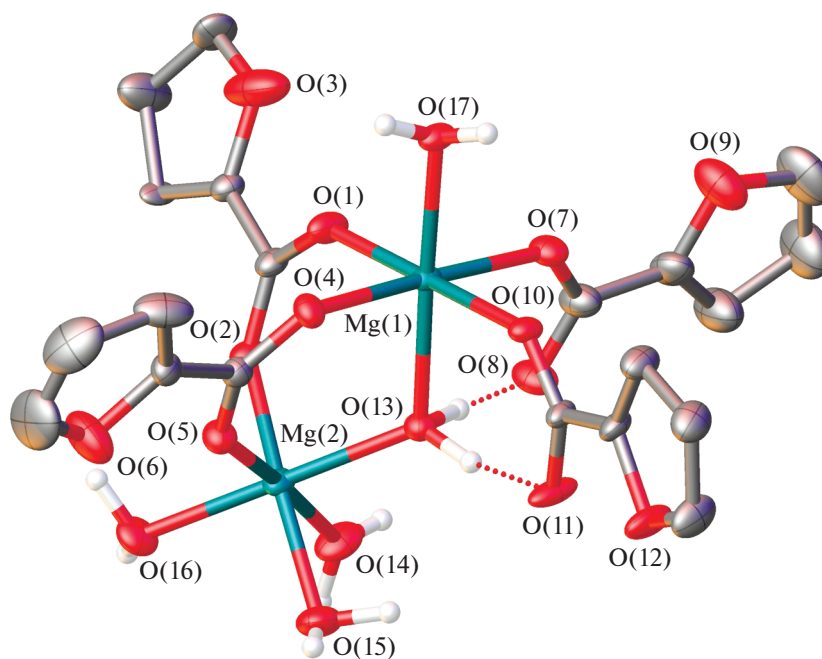


Рис. 3. Общий вид комплекса II. Здесь и далее атомы водорода (за исключением принадлежащих молекулам воды) и минорные компоненты разупорядоченных анионов 2-фуранкарбоновой кислоты не показаны, неводородные атомы представлены в виде эллипсоидов тепловых колебаний ($p = 30\%$), а пунктирными линиями изображены водородные связи.

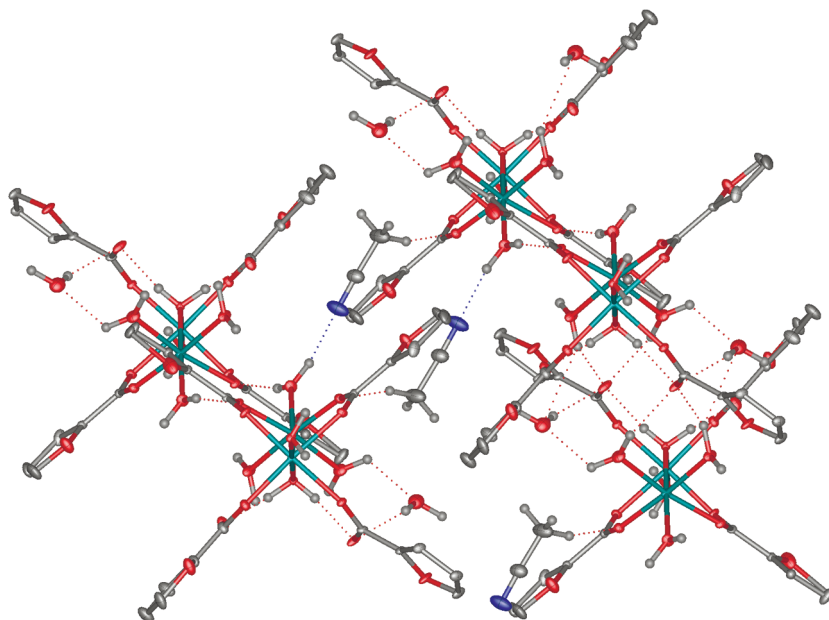


Рис. 4. Фрагмент кристаллической упаковки, иллюстрирующий образование водородных связей в кристалле II.

вания IC50 для каждого вещества. Перспективными считаются препараты, которые вызывают гибель опухолевых клеток при минимальных концентрациях, при этом не нарушая жизнеспособность нормальных клеток. Комплекс I приводит к гибели нормальных, но не опухолевых кле-

ток (рис. 6). IC50 для *SKOV3* и *HDF* составляет >100 и 55 мкМ соответственно. Соединение II имеет противоположный ожидаемому эффект. Оказалось, что данный комплекс стимулирует пролиферацию (размножение) опухолевых клеток (рис. 7). Таким образом, II также не может быть

Таблица 3. Геометрические параметры водородных связей в кристалле II*

| D–H...A | Расстояние, Å | | | Угол D–H...A, град |
|------------------------------------|---------------|-------|----------|--------------------|
| | D–H | H...A | D...A | |
| O(13)–H(13A)...O(8A) | 0.94 | 1.72 | 2.54(3) | 144 |
| O(13)–H(13A)...O(8) | 0.94 | 1.65 | 2.535(5) | 157 |
| O(13)–H(13B)...O(11) | 0.86 | 1.87 | 2.682(5) | 157 |
| O(17)–H(17A)...O(4) ^{#1} | 0.87 | 2.05 | 2.804(5) | 145 |
| O(17)–H(17B)...O(10) ^{#1} | 0.87 | 2.07 | 2.825(5) | 146 |
| O(16)–H(16A)...O(2) ^{#2} | 0.83 | 1.99 | 2.802(5) | 167 |
| O(16)–H(16B)...N(1S) ^{#3} | 0.96 | 1.89 | 2.811(8) | 160 |
| O(14)–H(14A)...O(16) ^{#2} | 0.94 | 2.47 | 2.983(5) | 115 |
| O(14)–H(14A)...O(12) ^{#4} | 0.94 | 2.31 | 2.864(5) | 117 |
| O(14)–H(14B)...O(11) ^{#4} | 0.94 | 1.92 | 2.749(5) | 145 |
| O(18)–H(18A)...O(8A) ^{#4} | 0.95 | 1.75 | 2.58(3) | 143 |
| O(18)–H(18A)...O(8) ^{#4} | 0.95 | 1.79 | 2.723(7) | 169 |
| O(18)–H(18B)...O(11) | 0.95 | 2.43 | 3.139(7) | 131 |
| O(15)–H(15A)...O(11) ^{#4} | 0.94 | 2.4 | 3.132(6) | 135 |
| O(15)–H(15B)...O(18) | 0.94 | 1.91 | 2.707(7) | 142 |

* Коды симметрии: ^{#1} 1 – x, 1 – y, 2 – z; ^{#2} –x, 1 – y, 1 – z; ^{#3} –x, –y, 1 – z; ^{#4} 1 – x, 1 – y, 1 – z.

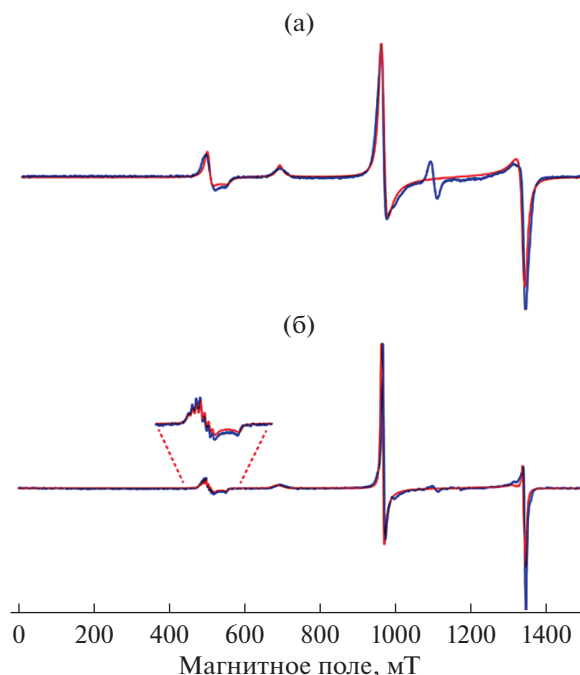


Рис. 5. Спектры ЭПР Q-диапазона (33.8 ГГц) I при 293 (а) и 150 К (б). Красным показаны расчеты (см. параметры в тексте).

Таблица 4. Результаты антибактериальной активности *in vitro* комплексов I и II в отношении *Mycobacterium smegmatis*

| Соединение | МИК, мкг/диск | | Зона ингибирования, мм | | Литература |
|--|---------------|------|------------------------|--------------|--------------------------------------|
| | 24 ч | 24 ч | 24 ч | 120 ч | |
| I | 122 | | 6.5 ± 0.5** | 0* | Настоящая работа Настоящая работа |
| II | 624 | | 0* | 0* | |
| [Cu(Fur) ₂ (Phen)] | 2 | | 7 ± 0.5** | 7 ± 0.5** | [29] |
| [Fe ₃ O(Fur) ₆ (THF) ₃] · 3THF | 13 | | 7** | 0* | [32] |
| [Zn ₂ (Fur) ₄ Phpy ₂] | 41 | | 6.5 ± 0.5** | 6.5 ± 0.5** | [29] |
| [Zn(Fur) ₂ (Bipy)] | 44 | | 6.5 ± 0.5** | 6.5 ± 0.5** | [31] |
| [Cu(Fur) ₂ (Bipy)(H ₂ O)] | 46 | | 7 ± 0.5 | 7 ± 0.5*** | [31] |
| [Co ₃ (Fur) ₆ (Phen) ₂] | 60 | | 7 ± 0.5 | 7 ± 0.5*** | [32] |
| ([Co ₃ O(Fur) ₆ (H ₂ O) ₃]) | 120 | | 6.5 ± 0.3** | 6.5 ± 0.3** | [32] |
| [Co ₆ (Piv) ₈ (HPiv) ₄ (Fur) ₂ (OH) ₂] | 143 | | 6.5 ± 0.3** | 0* | [32] |
| [Cu ₂ (Fur) ₄ (Py) ₂] | 146 | | 7 ± 0.5 | 7 ± 0.5*** | [29] |
| [Cu(Fur) ₂ (Py) ₂ (H ₂ O)] | 153 | | 7 ± 0.5 | 7 ± 0.5*** | [29] |
| [Cu(Fur) ₂ (Phpy) ₂ (H ₂ O)] · Phpy | 224 | | 7.0 ± 0.5 | 7.0 ± 0.5*** | [34] |
| [Ni(Fur) ₂ (Phen)(H ₂ O) ₂] · H ₂ O | 249 | | 6.7 ± 0.3 | 6.7 ± 0.3*** | [33] |
| [Zn ₂ (Fur) ₄ Py ₂] | 366 | | 6.5 ± 0.3** | 6.5 ± 0.3** | [29] |
| [Ni(Fur) ₂ (Pz) ₄] · 2MeCN | 635 | | 6.5 ± 0.5 | 0* | [33] |
| INH | 100 | | 7** | 6.5** | |
| Rif | 10 | | 6.5 | 6.5*** | |
| HFur | 112 | | 0* | 0* | |
| Phen | 9 | | 0* | 0* | |
| Bipy | 78 | | 0* | 0* | |

* 0 – зона ингибирования роста отсутствует.

** Зона ингибирования роста культуры бактерий, изначально возникшая после нескольких часов роста, начинает зарастать по всей поверхности зоны.

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

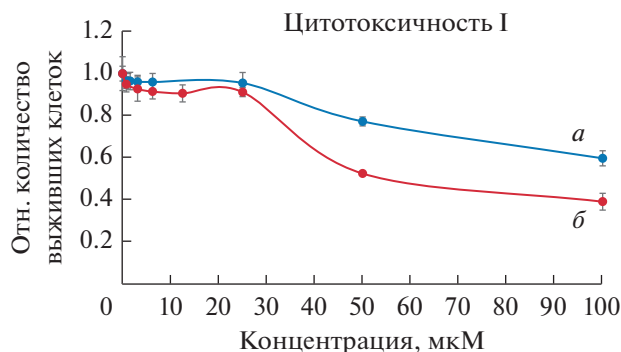


Рис. 6. Выживаемость клеток *SKOV3* (а) и *HDF* (б), инкубированных с комплексом I, растворенным в ДМСО в различных концентрациях. Представлено среднее значение МТТ-индекса \pm стандартное отклонение, рассчитанное по данным 3 независимых измерений.

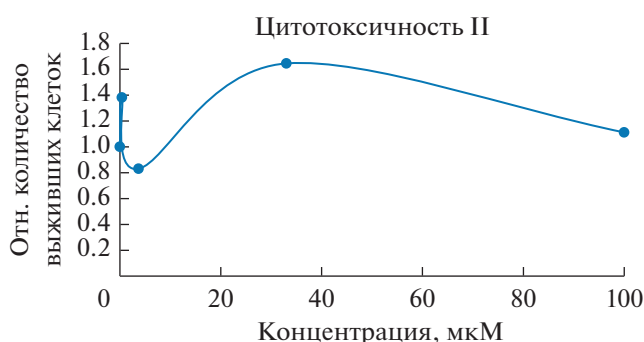


Рис. 7. Выживаемость клеток *SKOV3*, инкубированных с комплексом II в различных концентрациях или ДМСО в качестве контроля. Представлено среднее значение МТТ-индекса \pm стандартное отклонение, рассчитанное по данным 3 независимых измерений.

рассмотрен в качестве перспективного противоопухолевого средства.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Рентгенодифракционные исследования проведены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН. Элементный анализ и ИК-спектроскопия выполнены с использованием оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кошечкин В.А., Иванова З.А. Туберкулез. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с.
2. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю. Механизмы действия противотуберкулезных препаратов. М.: У Никитинских ворот, 2014. 60 с.
3. Bhat Z.S., Rather M.A., Maqbool M. et al. // Biomed Pharmacother. 2017. V. 95. P. 1520.
4. Brill A.S., Biochem J. // Mol. Biol. Biophys. 1977. V. 26. P. 1.
5. Punt P.M., Clever G.H. // Chemistry. 2019. V. 25. P. 13987.
6. Drennan C.L., Peters J.W. // Curr. Opin. Struct. Biol. 2003. V. 13. P. 220.
7. Coelho T.S., Halicki P.C.B., Silva de Menezes L. et al. // Lett. Appl. Microbiol. 2020. V. 71. P. 146.
8. Chim N., Johnson P.M., Goulding C.W. // J. Inorg. Biochem. 2014. V. 133. P. 118.
9. Krasnovskaya O., Naumov A., Guk D. et al. // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. P. 3695.
10. Rada J.P., Bastos B.S.M., Anselmino L. et al. // Inorg. Chem. 2019. V. 58. P. 8800.
11. Djoko K.Y., Ong C.L., Walker M.J., McEwan A.G. // J. Biol. Chem. 2015. V. 290. P. 18954.
12. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. 516 с.
13. Ngwane A.H., Petersen R.D., Baker B. et al. // IUBMB Life. 2019. V. 71. P. 532.
14. Ткачук В.А. Клиническая биохимия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 264 с.
15. Большаков А.М., Новиков И. М. Общая гигиена. М.: Медицина, 2002. 384 с.
16. Dimé K.D.A., Cattey H., Lucas D., Devillers Ch.H. // Eur. J. Inorg. Chem. 2018. P. 4834.
17. Bhattacharjee J., Harinath A., Sarkar A., Panda T.K. // ChemCatChem. 2019. V. 11. P. 1.
18. Nandi S., Luna Ph., Maity R., D. Chakraborty et al. // Mater. Horiz. 2019.V. 6. P. 1883.
19. Paluchowska B., Maurin J.K., Leciejewicz J. // J. Chem. Cryst. 1997. V. 27. P. 177.
20. Yang J., Yin X., Wu L. et al. // Inorg. Chem. 2019. V. 57. P. 150105.
21. Wan K., Yu J., Yang Q. et al. // Eur. J. Inorg. Chem. 2019. P. 3094.
22. Roueindeji H., Ratsifitahina A., Roisnel T. et al. // Chem. Eur. J. 2019. V. 26. P. 3535.
23. Anker M.D., Kefalidis C.E., Fang Y.Y.J. et al. // J. Am. Chem. Soc. 2017. V. 139. P. 10036.
24. Yuan N., Zhang M., Cai H. et al. // Inorg. Chem. Commun. 2019. V. 101. P. 130.
25. Li N., Zhao Z., Yu C. et al. // Dalton. Trans. 2019. V. 48. P. 9067.
26. Cole L.B., Holt E.M. // Inorg. Chem. Acta. 1989. V. 160. P. 195.
27. International Union of Crystallography. Tables for X-ray Crystallography. Dodrecht: Kluwer Acad. Publ., 1995. P. 681.
28. Lenstra A.T.H. // Bull. Soc. Chim. Belg. 1985. V. 94. P. 161.

29. 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>
30. Ямбулатов Д.С., Николаевский С. А., Луценко И.А. и др. // Коорд. химия. 2020. Т. 46. № 11. С. 698 (Yambulatonov D.S., Nikolaevskii S.A., Lutsenko I.A. et al. // Russ. J. Coord. Chem. 2020. V. 46. № 11. P. 772).
<https://doi.org/10.1134/S1070328420110093>
31. Луценко И.А., Ямбулатов Д.С., Кискин М.А. и др. // Коорд. химия. 2020. Т. 46. № 12. С. 715 (Lutsenko I.A., Yambulatonov D.S., Kiskin M.A. et al. // Russ. J. Coord. Chem. 2020. V. 46. № 12. P. 787).
<https://doi.org/10.1134/S1070328420120040>
32. Lutsenko I.A., Yambulatonov D.S., Kiskin M.A. et al. // Chem. Select. 2020. V. 5. P. 11837.
33. Uvarova M.A., Lutsenko I.A., Kiskin M.A. et al. // Polyhedron. 2021. V. 203. P. 115241.
34. Луценко И.А., Кискин М.А., Кошенкова К.А. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 2021. Т. 3. С. 463.
35. Stoll S., Schweiger A. // J. Magn. Reson. 2006. V. 178. № 1. P. 42.
36. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. A. 2015. V. 71. P. 3.
37. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. et al. // J. Appl. Cryst. 2009. V. 42. P. 339.
38. Fedin M.V., Bogomyakov A.S., Romanenko G.V. et al. // Dalton Trans. 2013. V. 42. P. 4513.
39. Bondarenko M.A., Novikov A.S., Korolkov I.V. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2021. V. 524. P. 120436.
40. Paluchowska B., Maurin J.K., Leciejewicz J. // J. Chem. Cryst. 1997. V. 27. P. 177.
41. Calvo R., Abud J.E., Sartoris R.P. et al. // Phys. Rev. 2011. V. 84. P. 104433.