

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ
КООРДИНАЦИОННОЙ ХИМИИ

УДК 546.562+546.47

КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПЕРХЛОРАТОВ ЦИНКА(II)
И МЕДИ(II) С НИКОТИНАМИДОМ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ,
ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

© 2022 г. Н. С. Рукк^{а, *}, Н. С. Каберник^а, Г. А. Бузанов^б, Л. Г. Кузьмина^б, Г. А. Давыдова^с,
С. К. Белусь^д, Е. И. Кожухова^д

^аМИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), пр-т Вернадского, 86, Москва, 119571 Россия

^бИнститут общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Ленинский пр-т, 31, Москва, 119991 Россия

^сИнститут теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Институтская ул, 3, Пущино, 142290 Россия

^дИнститут химических реактивов и особо чистых веществ Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, ул. Богородский вал, 3, Москва, 107076 Россия

*e-mail: roukkn@inbox.ru

Поступила в редакцию 20.01.2022 г.

После доработки 07.02.2022 г.

Принята к публикации 09.02.2022 г.

Изучено взаимодействие гексагидратов перхлоратов цинка(II) и меди(II) с никотинамидом (Nia – никотинамид, ниацин, 3-пиридинкарбоксамид, C₅H₄NC(O)NH₂). Показано, что при мольных отношениях M(ClO₄)₂ · 6H₂O : Nia = 1 : 2 в водных растворах образуются комплексные соединения состава [Zn(Nia)₂(H₂O)₄](ClO₄)₂ (1) и [Cu(Nia)₂(H₂O)₂](ClO₄)₂ · 2H₂O (2). Оба соединения являются ионными. Комплексный катион **1** представляет собой искаженный октаэдр, в котором молекулы никотинамида находятся в *транс*-положении друг к другу. Атом меди(II) в соединении **2** находится в центре квадрата, а координированные молекулы никотинамида также находятся в *транс*-положении. Цитотоксичность соединений определена методом МТТ-теста по отношению к постнатальным стволовым клеткам пульпы зуба человека DPSC и к клеточной линии аденокарциномы молочной железы. Проведено также исследование антипролиферативной активности выделенных соединений по отношению к 10 линиям раковых клеток. Продемонстрирована эффективность воздействия соединения **1** на клеточные линии С6, Panc-1, U251 (жизнеспособность <15%).

Ключевые слова: комплексы переходных металлов, цитотоксичность, антипролиферативная активность

DOI: 10.31857/S0044457X22080220

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время онкологические заболевания, за исключением COVID-19 и болезней сердечно-сосудистой системы, являются основной причиной смертности во всем мире [1]. Лекарственные препараты на основе платины (цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин и др.) широко применяются для химиотерапии опухолей различной природы. Их действие обусловлено образованием с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) меж- и внутривитковых ковалентных связей через атомы азота N7 пуриновых оснований, что приводит к нарушению репликации, транскрипции, апоптозу, приостановке клеточной пролиферации и роста опухолей. Этот механизм является неспецифическим, и соединения платины проявляют серьезные побочные эффекты (нейро-, гепато- и нефротоксичность). В этой

связи особый интерес представляют комплексные соединения переходных металлов, редкоземельных элементов с небольшими органическими лигандами в качестве потенциальных противораковых фармакологических препаратов нового поколения [2–9]. Действие противораковых препаратов на основе металлокомплексов базируется на образовании различных аддуктов с ДНК [10]. В связи с этим интеркаляцию рассматривают как один из наиболее важных способов нековалентного взаимодействия биологически активных частиц с молекулой ДНК, помимо электростатических взаимодействий и связывания в малом желобке ДНК [10, 11]. Другой мишенью в клетке могут быть циклинзависимые киназы, белки и аминокислоты, а также более сложные образования, например, отдельно взятые органеллы – митохондрии.

Многие органические соединения, используемые в фармацевтике, активируются или биотрансформируются ионами металлов, например катионами меди и цинка, принимающими участие в различных клеточных процессах и оказывающими комплексное воздействие на клетку [12].

Медь и цинк – незаменимые для живых организмов элементы, обеспечивающие протекание разнообразных биохимических реакций, а также способные проявлять противораковую активность.

Медьсодержащие частицы являются кофактором многих ферментов, например супероксиддисмутазы, нейтрализующей свободные кислородные радикалы. Они также проявляют селективную цитотоксичность по отношению к раковым клеткам вследствие пониженного содержания кислорода в областях, окружающих злокачественные новообразования, что приводит к восстановлению меди(II) в обедненных кислородом опухолевых клетках до меди(I), катализирующей образование активных форм кислорода, окислительному стрессу, разрывам двойной спирали ДНК и апоптозу. В ряде работ показана роль ионов меди как ингибиторов протеасом [13], возможно, они могут стимулировать аутофагию в клетках [14]. Известно, что атомы меди могут не только входить в состав противоопухолевого препарата, но и усиливать его действие [15].

Цинк является жизненно важным элементом, выступая в клетках как регуляторный ион [16]. Кроме того, цинк входит в состав ряда ферментов, выступающих в роли антиканцерогенов.

Никотинамид (Nia, амид никотиновой кислоты) – витамин В3, а также предшественник важнейшего кофермента никотинамидадениндинуклеотида. Известно, что никотинамид обладает определенными противоопухолевыми свойствами и может быть эффективен при терапии [17] и профилактике предракового состояния кожи (актинического кератоза) и плоскоклеточной карциномы (cutaneous squamous cell carcinoma) – второго по распространенности рака кожи [18]. Показано, что использование аминокислот и витаминов способствует повышению селективности препаратов [13].

В литературе имеются сведения о соединениях платины(II) *cis*-[Pt(Nia)(NH₃)₂Cl]NO₃ [19] и серебра(I) [Ag(Nia)₂]NO₃ · H₂O [20] с никотинамидом. Показано, что [Ag(Nia)₂]NO₃ · H₂O проявляет более высокую цитотоксичность по отношению к клеточной линии L1210 лейкемии мышей (IC₅₀ = 1.23 ± 0.22 μM) по сравнению с цисплатином (IC₅₀ = 3.40 ± 0.20 μM) [20].

В работе [21] описано строение комплекса нитрата цинка(II) с никотинамидом состава

[Zn(Nia)₂(H₂O)₄](NO₃)₂ · 2H₂O, полученного в этанольном растворе из нитрата цинка и никотинамида, однако его биологическая активность не изучена. Описан синтез комплекса перхлората меди(II) с никотинамидом [Cu(Nia)₆](ClO₄)₂ в среде ацетонитрила. В этом соединении комплексный катион представляет собой октаэдр, в вершинах которого находятся атомы азота пиридинового цикла координированных молекул никотинамида [22]. Перхлоратные комплексы цинка(II) и меди(II) с никотинамидом, синтезированные из водных растворов, не были изучены. Таким образом, целью настоящей работы является синтез и изучение строения и свойств никотинамидных производных перхлората цинка(II) и меди(II), а также сравнение их биологической активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы. Гексагидраты перхлоратов цинка и меди предварительно получали из соответствующих основных карбонатов 3Zn(OH)₂ · 2ZnCO₃ (99%, Реахим), Cu(OH)₂ · CuCO₃ (99%, ABCR) и хлорной кислоты (ч., Реахим). Для синтеза комплексов использовали никотинамид (99.5%, Sigma-Aldrich).

Методы физико-химического анализа

Элементный анализ на углерод, водород и азот проводили на элементном анализаторе CHNS Euro Vector EuroFA 3000 (EuroVector s.p.a., Italy). Содержание металла определяли трилометрически, а также методом ICP MS на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно связанной плазмой iCAP 6300 Duo (Thermo Scientific, USA), в ЦКП “Исследовательский научно-аналитический центр НИЦ “Курчатовский институт” – ИРЕА”.

ИК-спектры соединений записывали на программно-аппаратном комплексе на основе ИК-спектрометра VERTEX-70 с модулем комбинационного рассеяния RAM II Bruker в области 350–4000 см⁻¹ в таблетках KBr.

Масс-спектры с ионизацией электрораспылением (ESI-MS) записывали на ESI масс-спектрометре AmaZon Bruker Daltonic GmbH, диапазон регистрируемых фрагментов *m/z* = 70–2200 в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов в растворе H₂O–CH₃CN (1 : 1).

Рентгенофазовый анализ (РФА) проводили на дифрактометре Bruker D8 Advance (CuK_α-излучение, Ni-фильтр, LYNXEYE детектор; геометрия на отражения; диапазон 2θ 5°–80°, шаг изменения 0.01125°.

Рентгеноструктурный анализ (РСА). Набор дифракционных отражений для комплексных соединений **1** и **2** получен в Центре Коллективного пользования ИОНХ РАН на дифрактометре CCD area Bruker D8 Venture (графитовый монохроматор, MoK_{α} -излучение, ω -сканирование, 150 К). Первичную обработку экспериментальных данных осуществляли с помощью программы SAINT [23]. Поправку на поглощение учитывали с помощью программы SADABS. Кристаллическая структура была определена прямым методом и уточнена по F^2 полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Позиции атомов водорода были рассчитаны геометрически. Уточнение осуществляли методом наименьших квадратов по модели “наездника”. Все расчеты проводили с помощью пакета программ Olex-2 [24] и SHELXTL-Plus [25]. Визуализацию строения осуществляли с помощью программы Mercury [26]. Результаты РСА депонированы в Кембриджской базе структурных данных CCDC под номерами 2121923 (**1**) и 2121926(**2**). Данные могут быть запрошены по адресу: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>.

Изучение цитотоксичности. Цитотоксическую активность полученных соединений изучали в течение 24 ч колориметрическим МТТ-тестом [27, 28] на постнатальных стволовых клетках пульпы зуба человека (DPSC) и клеточной линии MCF-7 (аденокарциномы молочной железы), полученных из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Origin, за ошибку принимали среднеквадратичное отклонение от среднего значения, за достоверные принимали различия по U-критерию Манна–Уитни ($p < 0.01$). Антипролиферативная активность была изучена по отношению к десяти различным линиям раковых клеток: глиомы крысы (С6), карциномы поджелудочной железы человека (Panc-1), глиобластомы человека (U251), нейробластомы человека (IMR32), нейробласт-подобным клеткам человека (SH-SY5Y), карциномы молочной железы человека (HS 578T) и (BT474), эмбриональных почек человека (HEK293), рака гортани человека (Hep-2) и остеосаркомы человека (MNNG-HOS) при концентрации комплексов $c = 1 \times 10^{-4}$ моль/л.

Эксперимент. Гексагидраты перхлоратов меди(II) и цинка(II) получали взаимодействием основных карбонатов меди(II) $Cu(OH)_2 \cdot CuCO_3$ и цинка(II) $3Zn(OH)_2 \cdot 2ZnCO_3$ с хлорной кислотой в мольном соотношении карбонат : $HClO_4 = 1 : 2$. Полученные растворы нагревали до упаривания 60–70% воды и охлаждали до комнатной температуры. Гексагидрат перхлората цинка(II) кри-

сталлизовался в виде бесцветных призм, а гексагидрат перхлората меди(II) – в виде голубых призм. Состав соединений соответствовал формуле $M(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$, где $M = Cu, Zn$. Гомогенность полученных препаратов была подтверждена методом РФА.

Комплексы перхлоратов меди(II) и цинка(II) с никотинамидом $[Zn(Nia)_2(H_2O)_4](ClO_4)_2$ (**1**) и $[Cu(Nia)_2(H_2O)_2](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ (**2**) получали путем взаимодействия предварительно полученных перхлоратов цинка(II) (1.8619 г, 5 ммоль) и меди(II) (1.8527 г, 5 ммоль), растворенных в 10 мл дистиллированной воды, с 10 мл водного раствора никотинамида (1.2213 г, 10 ммоль) при мольном соотношении $M(ClO_4)_2 : Nia = 1 : 2$, где $M = Zn, Cu$ (схема S1, S2). Такие мольные соотношения были выбраны на основании результатов, представленных в работе [21]. В ходе синтеза происходило изменение окраски растворов: для **1** – с бесцветной на бледно-оранжевую, для **2** – с голубой на темно-синюю. Полученные соединения отделяли от маточного раствора на фильтре с пористым дном, промывали минимальным количеством дистиллированной воды и высушивали в эксикаторе над гидроксидом натрия. Выход составил 80–85%.

Перхлорат тетрааква-бис(никотинамид)цинка(II) $[Zn(Nia)_2(H_2O)_4](ClO_4)_2$ (**1**). Выход 2.32 г, 80%.

ИК-спектр (cm^{-1}): 827 $\rho(H_2O)$; 1070 $\nu_3(ClO_4^-)$; 1430 $\nu(Zn-N) + \delta(CNC)$; 1608 $\delta(H_2O)$; 1640 $\nu(C=O)$; 3350–3450 $\nu(N-H)$ (табл. S1).

	C	N	H	Zn
Найдено, мас. %:	24.58;	9.47;	3.67;	11.07.
Для $C_{12}H_{20}Cl_2N_4O_{14}Zn$ (1) (580.58)				
вычислено, мас. %:	24.83;	9.65;	3.47;	11.26.

Масс-спектр (ESI, 4.5 кВ, m/z ($I_{отн}$, %)), найд./выч.: 225.97/218.89 $[Zn(H_2O)_3(ClO_4)]^+$ (7.7), 256.99/254.92 $[Zn(H_2O)_5(ClO_4)]^+$ (10.8), 329.01/322.99 $[Zn(Nia)(H_2O)_2(ClO_4)]^+$ (13.1), 358.93/359.02 $[Zn(Nia)(H_2O)_4(ClO_4)]^+$ (35.6), 406.97/409.09 $[Zn(Nia)_2(ClO_4)]^+$ (100), 479.01/479.31 $[Zn(Nia)_2(H_2O)_4(ClO_4)]^+$ (13.5), 531.00/531.221 $[Zn(Nia)_3(ClO_4)]^+$ (21.4); 99.04/99.45 $(ClO_4)^-$ (3.4), 362.55/363.74 $[Zn(ClO_4)_3]^-$ (100), 486.61/485.87 $[Zn(Nia)(ClO_4)_3]^-$ (5.0); и катион никотинамидия 123.28/123.13 $[NiaH]^+$ (14.6) (рис. S1).

Дигидрат перхлората диаква-бис(никотинамид)меди(II) $[Cu(Nia)_2(H_2O)_2](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ (**2**). Выход 2.45 г, 84.7%.

ИК-спектр (cm^{-1}): 837 $\nu(\text{H}_2\text{O})$; 1060 $\nu_3(\text{ClO}_4^-)$; 1440 $\nu(\text{Cu}-\text{N}) + \delta(\text{CNC})$; 1603 $\delta(\text{H}_2\text{O})$; 1670 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 3100–3400 $\nu(\text{N}-\text{H})$; 3600 $\nu(\text{O}-\text{H})$ (табл. S1).

	C	N	H	Cu
Найдено, мас. %:	24.27;	9.97;	3.65;	11.00.
Для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{14}\text{Cu}$ (2) (578.76)				
вычислено, мас. %:	24.90;	9.68;	3.48;	10.98.

Масс-спектр (ESI, 4.5 кВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %) найд./выч.: 225.94/217.04 $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{ClO}_4)]^+$ (19.8), 326.85/321.15 $[\text{Cu}(\text{Nia})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{ClO}_4)]^+$ (10.2), 355.91/357.18 $[\text{Cu}(\text{Nia})(\text{H}_2\text{O})_4(\text{ClO}_4)]^+$ (13.3), 405.91/407.16 $[\text{Cu}(\text{Nia})_2(\text{ClO}_4)]^+$ (100); 98.98/99.45 $(\text{ClO}_4)^-$ (3.6), 361.49/361.9 $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_3]^-$ (100), 483.58/484.03 $[\text{Cu}(\text{Nia})(\text{ClO}_4)_3]^-$ (13.2), 605.71/606.15 $[\text{Cu}(\text{Nia})_2(\text{ClO}_4)_3]^-$ (8.7); и катион никотинамидия 123.20/123.13 $[\text{NiaH}]^+$ (3.8) (рис. S1).

Монокристаллы **1** были выделены в виде светло-желтых призм после 3–4 сут изотермического (комнатная температура) испарения растворителя. Монокристаллы **2** в виде темно-синих блоков были получены на следующий день после проведения синтеза. Индивидуальность полученных образцов подтверждена сопоставлением рентгеновских дифрактограмм исходных веществ, выделенных целевых продуктов, а также дифрактограмм, рассчитанных из данных PCA (рис. S2). Таким образом, полученные соединения выделены в индивидуальном виде без примеси реагентов или других веществ, причем дифрактограммы, рассчитанные на основании данных по рентгеновской дифракции монокристалла для соединений **1** и **2**, совпадают с экспериментальными, поэтому структуры монокристаллов являются репрезентативными для соответствующих образцов в объеме.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным PCA, соединения **1** и **2** представляют собой ионные соединения. В комплексном катионе **1** атом цинка находится в центре несколько искаженного октаэдра, образованного двумя атомами азота молекул никотинамида, находящихся в *транс*-положении, и атомами кислорода четырех молекул воды (рис. 1а), тогда как комплексный катион **2** имеет плоскочетырёхугольное строение, причем два атома азота лиганда и два атома кислорода молекул воды находятся в *транс*-положении (рис. 1б). Рентгенографические характеристики соединений представлены в табл. S2, а значения основных длин связей и валентных углов — в табл. S3, S4.

Сравнение длин связей $\text{M}-\text{O}$ и $\text{M}-\text{N}$ показывает, что для комплекса $[\text{Cu}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot$

$2\text{H}_2\text{O}$ (**2**) длины связей $\text{Cu}-\text{O}$ и $\text{Cu}-\text{N}$ составляют 1.9658(10)–1.9800(9) и 1.989(1)–2.005(1) Å соответственно. Для соединения **1** длины связей $\text{Zn}-\text{O}$ и $\text{Zn}-\text{N}$ равны 2.101(1)–2.104(1) и 2.155(1) Å соответственно (табл. S3, S4) и сопоставимы с данными для $[\text{Zn}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [21]. Подобные явления могут быть обусловлены изменением размеров комплексных катионов при изменении координационного числа. Для обоих соединений характерно образование системы водородных связей с участием перхлорат-ионов, амидной группы никотинамида, а также координированных и некоординированных молекул воды. Комплексное соединение **1**, в отличие от соединения меди(II) с никотинамидом **2**, дополнительно стабилизировано за счет $\pi-\pi$ -взаимодействия между пиридиновыми фрагментами молекул никотинамида (угол между плоскостями равен 0° , расстояние между центроидами циклов — 2.325 Å).

Как видно из данных, представленных в табл. S5 и S6, а также на рис. S3, все образцы оказывают дозозависимое воздействие на клетки, причем соединение **1** подавляет выживаемость клеток DPSC при $c = 1 \times 10^{-4}$ – 5×10^{-5} моль/л в большей степени, чем соответствующие стехиометрические смеси. При меньших концентрациях нет достоверного различия между образцами и их смесями, что, по-видимому, обусловлено высокой токсичностью перхлорат-ионов. Однако для комплекса цинка **1** ($c = 1 \times 10^{-5}$ моль/л) выживаемость DPSC выше (в сравнении с MCF-7) и составляет 95.40 ± 9.25 и $89.21 \pm 18.08\%$ соответственно. В то же время соединение **1** подавляет выживаемость клеточной линии MCF-7 (в сравнении с перхлоратом цинка и его стехиометрической смесью с никотинамидом) и приближается к токсическому действию доксорубина при той же концентрации (89.21 ± 18.08 и $81.73 \pm 9.23\%$ соответственно, табл. S5, S6). Как показано в [29], влияние цинка на апоптоз зависит от ряда факторов, прежде всего от типа клеток, причем в некоторых клетках воздействие низких доз цинка вызывает апоптоз; тогда как воздействие высоких концентраций цинка его ингибирует. Кроме того, цинк способен регулировать пролиферацию клеток и их рост [29]. В ряде случаев происходит регулируемый посредством p53/ROS апоптоз, включающий транслокацию p53 в митохондрии, диссипацию потенциала митохондриальной мембраны и прямую транслокацию ускоряющего апоптоз гена Bax. Для клеточной линии MCF-7 вызываемый цинком апоптоз проявляется в присутствии экспрессии гена p53 [29].

Как видно из рис. 2, комплекс перхлората цинка с никотинамидом демонстрирует сильное антипролиферативное воздействие на клетки (жизнеспособность, % по отношению к контролю, концентрация 1×10^{-4} моль/л): С6 ($6.02 \pm 0.96\%$),

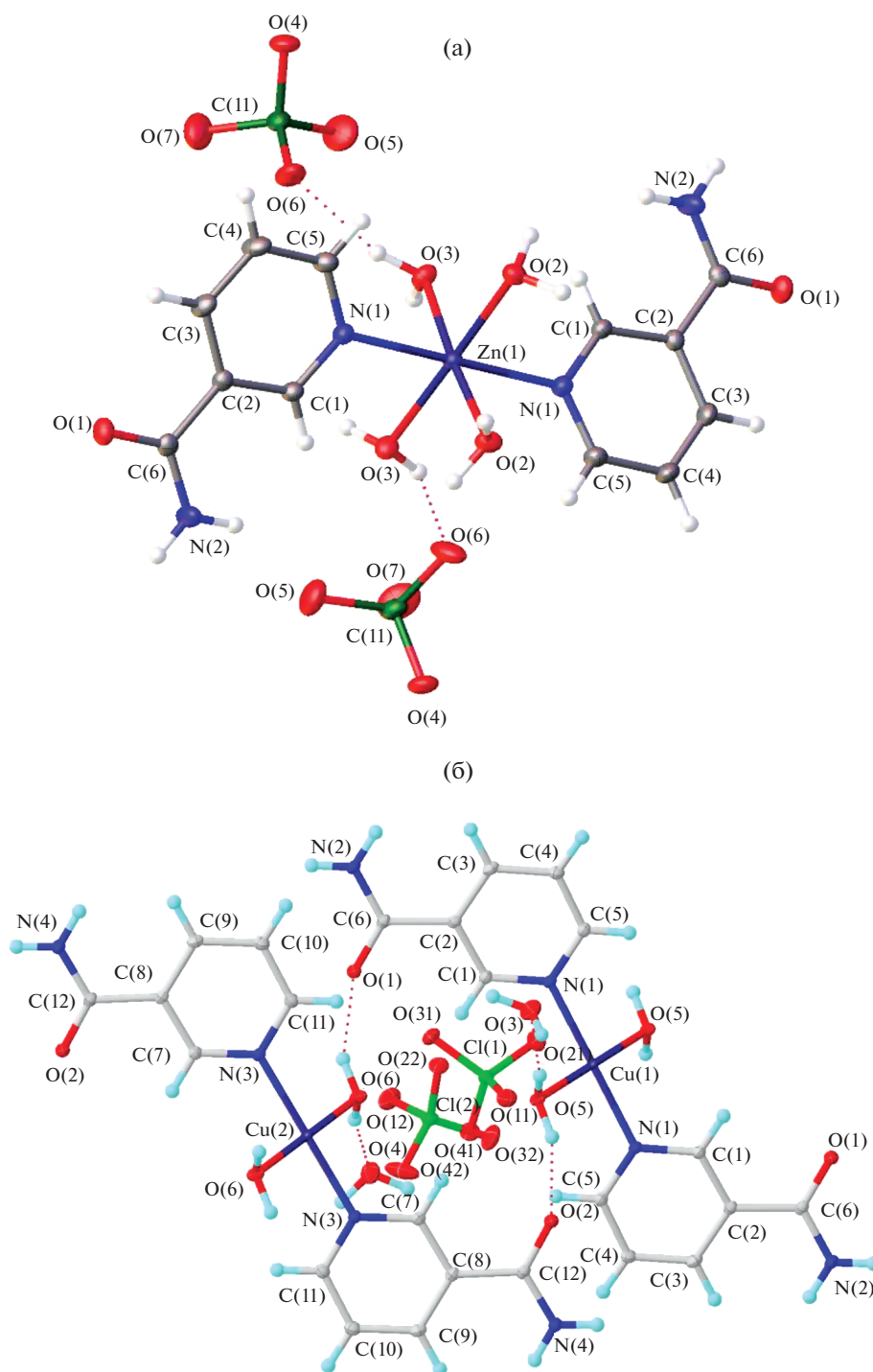


Рис. 1. Строение соединений $[\text{Zn}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2$ (1) (а) и $[\text{Cu}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2) (б).

Ранс-1 ($12.41 \pm 1.97\%$), U251 ($7.05 \pm 1.98\%$), SH-Sy-5Y ($30.00 \pm 5.72\%$), HS578T ($19.66 \pm 5.58\%$), НЕК293 ($15.16 \pm 2.07\%$), IMR32 ($33.80 \pm 2.89\%$), а также умеренное влияние на клетки Нер-2 ($60.63 \pm 11.62\%$), ВТ474 ($47.86 \pm 5.15\%$). Оказалось, что клеточная линия MNNG-HOS явля-

ется наиболее устойчивой к действию $[\text{Zn}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2$ (1) (жизнеспособность $96.49 \pm 6.03\%$) в сравнении с DPSC ($67.91 \pm 5.67\%$). При этой же концентрации комплекс перхлората меди(II) с никотинамидом практически не оказывает противоракового действия, это, возможно, связано с

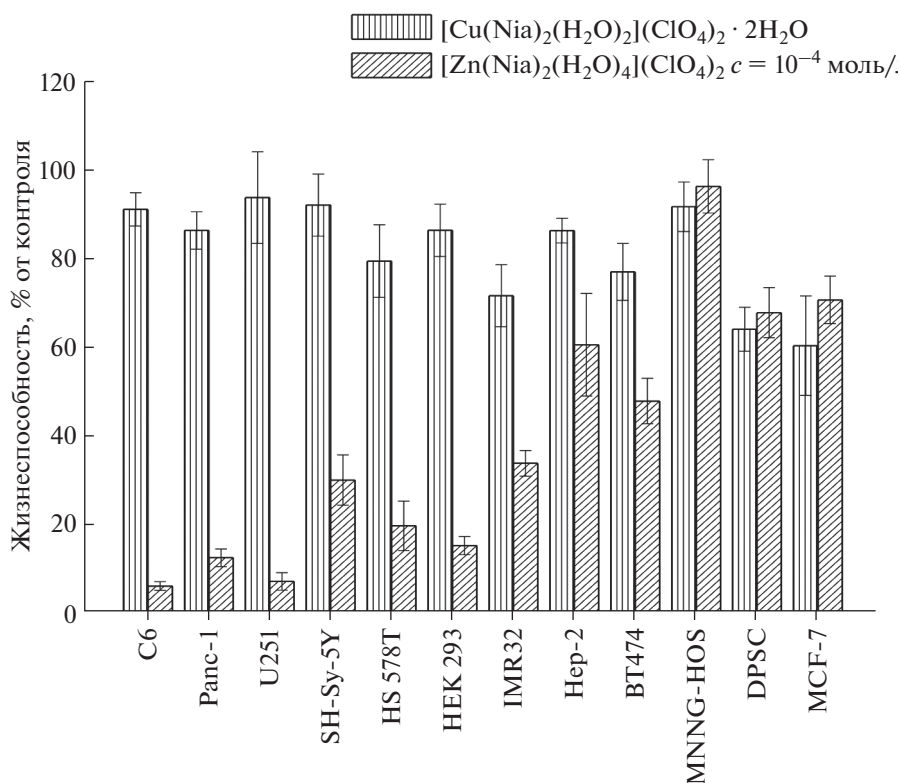


Рис. 2. Антипролиферативная активность соединений $[\text{Zn}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2$ (1) и $[\text{Cu}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2).

меньшей устойчивостью комплексного иона $[\text{Cu}(\text{Nia})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{ClO}_4)]^+$ по сравнению с $[\text{Zn}(\text{Nia})(\text{H}_2\text{O})_4(\text{ClO}_4)]^+$ в водном растворе, что характеризуется следующей интенсивностью сигналов ($I_{\text{отн}}$, %) в ESI-MS спектре: 10.2 для медного комплекса и 35.6 – для цинкового. Однако эффективность воздействия соединения **1** на клеточные линии C6, Panc-1 и U251 проявляется в значительной степени (жизнеспособность <15%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые получены и идентифицированы комплексные соединения состава $[\text{Zn}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2$ (**1**), $[\text{Cu}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**2**), изучено их строение и свойства. Проведены сравнительные цитотоксические исследования комплексов перхлоратов цинка(II) и меди(II) на линиях стволовых и раковых клеток. Для всех типов клеток наблюдается дозозависимое изменение цитотоксичности. На основании сравнительного исследования антипролиферативной активности соединений **1** и **2** на 10 линиях раковых клеток показана эффективность воздействия цинксоодержащего соединения **1** на клеточные линии C6, Panc-1, U251 (жизнеспособность <15%).

Результаты настоящей работы согласуются с литературными данными по биологической активности комплексных соединений цинка и меди с производными пиразола, фосфорсодержащими аналогами салициловой кислоты и другими лигандами, в состав которых входят донорные атомы кислорода и азота [30–32]. Однако необходимы дополнительные исследования для изучения биологической активности соединений *in vivo* и *in vitro*.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Аналитические исследования, ИК-, ESI-MS-спектроскопия выполнены с использованием научного оборудования ЦКП НИЦ “Курчатовский институт” – ИРЕА при финансовой поддержке проекта Российской Федерации в лице Минобрнауки России (Соглашение № 075-11-2021-070 от 19.08.2021).

Рентгеноструктурные и рентгенофазовые исследования выполнены в Центре пользовательского оборудования ИОНХ РАН в рамках государственного задания на фундаментальные научные исследования Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН.

Исследования *in vitro* выполнены в рамках государственного задания ИТЭБ РАН №075-00381-21-00.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации, проект № МК-5992.2021.1.3.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Статья подготовлена по материалам-XXVIII Международной Чугаевской конференции по координационной химии, с. Ольгинка, Туапсинский район, 03–08 октября 2021.

Схема S1. Получение соединения (1). Схема S2. Получение соединения (2).

Рис. S1. ESI спектры $[\text{Zn}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2$ (1) (а, б); $[\text{Cu}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2) (в, г).

Рис. S2. Рентгеновские дифрактограммы $[\text{Zn}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2$ (1); $\text{Cu}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2).

Рис. S3. Сравнение цитотоксичности комплексов и смесей исходных веществ по отношению к линиям клеток DPSC а) и MCF-7 б): 1) $[\text{Cu}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 2) $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 + 2\text{Nia}$; 3) $[\text{Zn}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2$; 4) $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 + 2\text{Nia}$.

Таблица S1. Волновые числа (cm^{-1}) максимумов полос поглощения в ИК-спектрах $[\text{Zn}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2$ (1) и $[\text{Cu}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2).

Таблица S2. Рентгенографические характеристики соединений (1) и (2).

Таблица S3. Основные длины связей и валентные углы для $[\text{Zn}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2$ (1).

Таблица S4. Основные длины связей и валентные углы для $[\text{Cu}(\text{Nia})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2).

Таблица S5. Выживаемость (% от контроля) для DPSC.

Таблица S6. Выживаемость (% от контроля) для MCF-7.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cancer research in UK. Worldwide statistics. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence/heading-One>
2. Kostova I. // Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery. 2006. V. 1. P. 1. <https://doi.org/10.2174/157489206775246458>
3. Rukk N.S., Kuzmina L.G., Albov D.V. et al. // Polyhedron. 2015. V. 102. P. 152. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.09.011>
4. Findoráková L., Györyová K., Hudcová D. et al. // J. Therm. Anal. Calorim. 2006. V. 111. P. 1771. <https://doi.org/10.1007/s10973-012-2275-9>
5. Barry N.P.E., Sadler P.J. // Chem. Commun. 2013. V. 49. P. 5106. <https://doi.org/10.1039/c3cc41143e>
6. Rukk N.S., Albov D.V., Shamsiev R.S. et al. // Polyhedron. 2012. V. 44. P. 124. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.06.075>
7. Рукк Н.С., Кузьмина Л.Г., Давыдова Г.А. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 7. С. 1394.
8. Rukk N.S., Kuzmina L.G., Shamsiev R.S. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2019. V. 487. P. 184. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.11.036>
9. Голубева И.С., Яворская Н.П., Барышников М.А. и др. // Рос. биотерапевтический журн. 2016. Т. 15. С. 89. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2016-15-4-89-95>
10. Boer R.D., Canals A., Coll M. // Dalton Trans. 2009. V. 3. P. 399. <https://doi.org/10.1039/b809873p>
11. Hurley L.H. // Nat. Rev. Canc. 2002. V. 2. P. 188. <https://doi.org/10.1038/nrc749>
12. Marloye M., Berger G., Gelbcke M. et al. // Future Med. Chem. 2016. V. 8. P. 2263. <https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0153>
13. Zhen Zhang, Huiyun Wang, Maocai Yan et al. // Mol. Med. Rep. 2017. V. 15. P. 3. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.6022>
14. Molinaro C., Martoriat A., Pelinski L. et al. // Cancers. 2020. V. 12. P. 2863. <https://doi.org/10.3390/cancers12102863>
15. Mizutani H., Nishimoto A., Hotta S. et al. // Anticancer Res. 2018. V. 38. P. 2643. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12506>
16. Chasapis C.T., Ntoupa P.-S.A., Spiliopoulou C.A. et al. // Arch. Toxicol. 2020. V. 94. P. 1443. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02702-9>
17. Nikas I.P., Paschou S.A., Han Suk Ryu // Biomolecules. 2020. V. 20. P. 477. <https://doi.org/10.3390/biom10030477>
18. Fania L., Mazzanti C., Campione E. et al. // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. P. 5946. <https://doi.org/10.3390/ijms20235946>
19. Wang B., Qian H., Yiu S.-M. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2014. V. 71. P. 366. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.10.062>
20. Rendošová M., Vargová Z., Kuchár J. et al. // J. Inorg. Biochem. 2017. V. 168. P. 1. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.12.003>
21. Dziejulska-Kułaczkowska A., Mazur L., Ferenc W. // J. Therm. Anal. Calorim. 2009. V. 96. P. 255. <https://doi.org/10.1007/s10973-008-9851-z>

22. *Chen K.-L. H., Iwamoto R.T.* // *Inorg. Chim. Acta.* 1969. V. 3. P. 223.
[https://doi.org/10.1016/s0020-1693\(00\)92483-6](https://doi.org/10.1016/s0020-1693(00)92483-6)
23. Bruker 2001. SAINT (Version 6.02a). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
24. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. et al.* // *J. Appl. Crystallogr.* 2009. V. 42. P. 339.
<https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>
25. SHELXTL-Plus, Version 5.10, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin (USA), 1997.
26. *Macrae C.F., Bruno I.J., Chisholm J.A. et al.* // *J. Appl. Crystallogr.* 2008. V. 41. P. 466.
<https://doi.org/10.1107/S0021889807067908>
27. *Mossman T.* // *J. Immunol. Methods.* 1983. V. 65. P. 55.
28. *Poltavtseva R.A., Nikonova Yu.A., Selezneva I.I. et al.* // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014. V. 158. P. 164.
<https://doi.org/10.1007/s10517-014-2714-7>
29. *Franklin R.B., Costello L.C.* // *J. Cellular Biochem.* 2009. V. 106. P. 750.
<https://doi.org/10.1002/jcb.22049>
30. *Ivanova A.D., Kuz'menko T.A., Smolentsev A.I. et al.* // *Russ. J. Coord. Chem.* 2021. V. 47. P. 751.
<https://doi.org/10.1134/S1070328421110026>
31. *Ivanova I.S., Tsebrikova G.S., Rogacheva Yu.I. et al.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2021. V. 66. P. 1846.
<https://doi.org/10.1134/S0036023621120068>
32. *Marinova P., Marinov M., Kazakova M. et al.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2021. V. 66. P. 1925.
<https://doi.org/10.1134/S0036023621130052>