

ТЕРПИРИДИНСОДЕРЖАЩИЕ 5-(2-ПИРИДИЛМЕТИЛЕН)-2-ТИОИМИДАЗОЛОНЫ И ИХ КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С ХЛОРИДОМ МЕДИ(II): СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

© 2023 г. И. О. Салимова^{1,*}, А. В. Березина², А. А. Моисеева², Д. А. Скворцов²,
М. А. Суконников², Н. В. Зык², Е. К. Белоглазкина²

¹Научно-исследовательский институт имени В. В. Закусова, ул. Балтийская 8, Москва, 125315 Россия

²Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

*e-mail: ira.salimova.92@mail.ru

Поступило в редакцию 15 мая 2023 г.

После доработки 21 июля 2023 г.

Принято к печати 22 июля 2023 г.

Разработаны методы синтеза новых дитопных органических лигандов, имеющих в составе координирующие фрагменты двух типов – терпиридиновый и тиогидантоиновый. Синтезированные лиганды исследованы в реакциях комплексообразования с хлоридом меди(II). В результате выделены и охарактеризованы методами электронной спектроскопии, элементного анализа и циклической вольтамперометрии два типа координационных соединений: бислигандные тетраядерные смешанно-валентные комплексы меди(I,II) и монолигандный биядерный комплекс, содержащий два иона меди(II). Исследована цитотоксическая активность полученных координационных соединений по отношению к клеточным линиям MCF7, A549 и HEK293.

Ключевые слова: дитопные лиганды, 2,2':6',2''-терпиридин, 2-тиогидантоин, комплексы Cu(II), цитотоксичность

DOI: 10.31857/S0044460X23080115, **EDN:** IYPODG

Медь является биогенным переходным металлом, играющим важную роль в различных биологических редокс-процессах благодаря легкости и обратимости окислительно-восстановительного перехода Cu(II)/Cu(I) [1, 2]. Окислительно-восстановительные потенциалы ионов Cu(I) и Cu(II) позволяют координационным соединениям на основе меди в обеих степенях окисления существовать в растворе при физиологических значениях pH [3]. Важной особенностью ионов меди также является тот факт, что производные Cu⁺¹ являются мягкими кислотами Льюиса, в то время как производные Cu⁺² являются кислотами промежуточной жесткости, что позволяет ионам меди координировать широкий круг органических и неорганических ли-

гандов различной природы. В совокупности, эти факты открывают возможность разработки биологически активных комплексных соединений на основе органических лигандов и меди в различных степенях окисления с варьируемой геометрией координационного окружения, способных претерпевать редокс-переход Cu(II)→Cu(I) непосредственно в клетке.

Известно, что координационные соединения меди могут проявлять цитотоксическую активность по различным механизмам. Одним из механизмов цитотоксического действия координационных соединений Cu(II) является генерация активных форм кислорода (ROS), которая приводит к повреждению ДНК, дисфункции митохон-

дрий и вызывает апоптоз по ДНК-зависимому или митохондриальному путям [4–7]. Эффективность повреждения ДНК активными формами кислорода полностью определяется лигандным окружением комплекса меди, а сила взаимодействия с ДНК напрямую влияет на токсичность [8–10].

Ионы меди(II) координируются со множеством разнообразных лигандных группировок различной дентатности, таких как основания Шиффа [11], аминокислоты [12, 13], пептиды [14, 15], азолы [16], терпиридины [17–19], полипиридины [20] и др. Цитотоксической активностью обладает ряд комплексов меди с производными фенантролина, одними из наиболее известных из которых являются *Casiopreinas* [21] – смешанно-лигандные хелатные комплексы меди(II) общей формулы $[Cu(N-N)(O-O)]NO_3$, где N–N – ароматический замещенный диимин (1,10-фенантролин или 2,2'-бипиридин и их производные), а O–O представляет собой ацетилацетонат или салицилат. За последние годы было получено более ста аналогов данных координационных соединений, и многие из них показали высокую противоопухолевую активность на животных моделях [22]. Следует отметить, что исследованные комплексы обладали на порядок меньшей цитотоксичностью по отношению к здоровым клеткам.

Наиболее ярко выраженным цитотоксическим эффектом обладают координационные соединения, содержащие плоские ароматические бидентатные лиганды, которые связываются с ДНК за счет интеркаляции лиганда между парами азотистых оснований. Ранее в нашей лаборатории был получен новый класс таких низкомолекулярных координационных соединений переходных металлов с производными 2-тиоимидазол-4-онов, обладающий сравнительно высокой цитотоксичностью *in vitro* и *in vivo*, и способных эффективно тормозить рост опухолей молочной железы [23].

Ранее нашей исследовательской группой был также осуществлен синтез несимметричных лигандов, содержащих два различных координационных сайта связывания (терпиридиновый и пиридилбензотиазольный) и координационных соединений на их основе [24]. Известно, что логарифмы констант устойчивости терпиридиновых лигандов с переходными металлами 1 и 2 ряда составляют 9.1–12.1 [25], а константы устойчивости

комплексов 2-(2-пиридил)бензотиазолов с Cu(II) равны 7.3–7.8 [26]. Целью данной работы являлась разработка методов синтеза лигандов, имеющих в составе, помимо терпиридиновых групп, фрагменты 5-(2-пиридилметилден)-2-тиоимидазолонов, образующих с Cu(II) более устойчивые координационные соединения с lgK 15.8–19.9 [27], и изучение их в реакции комплексообразования с $CuCl_2$.

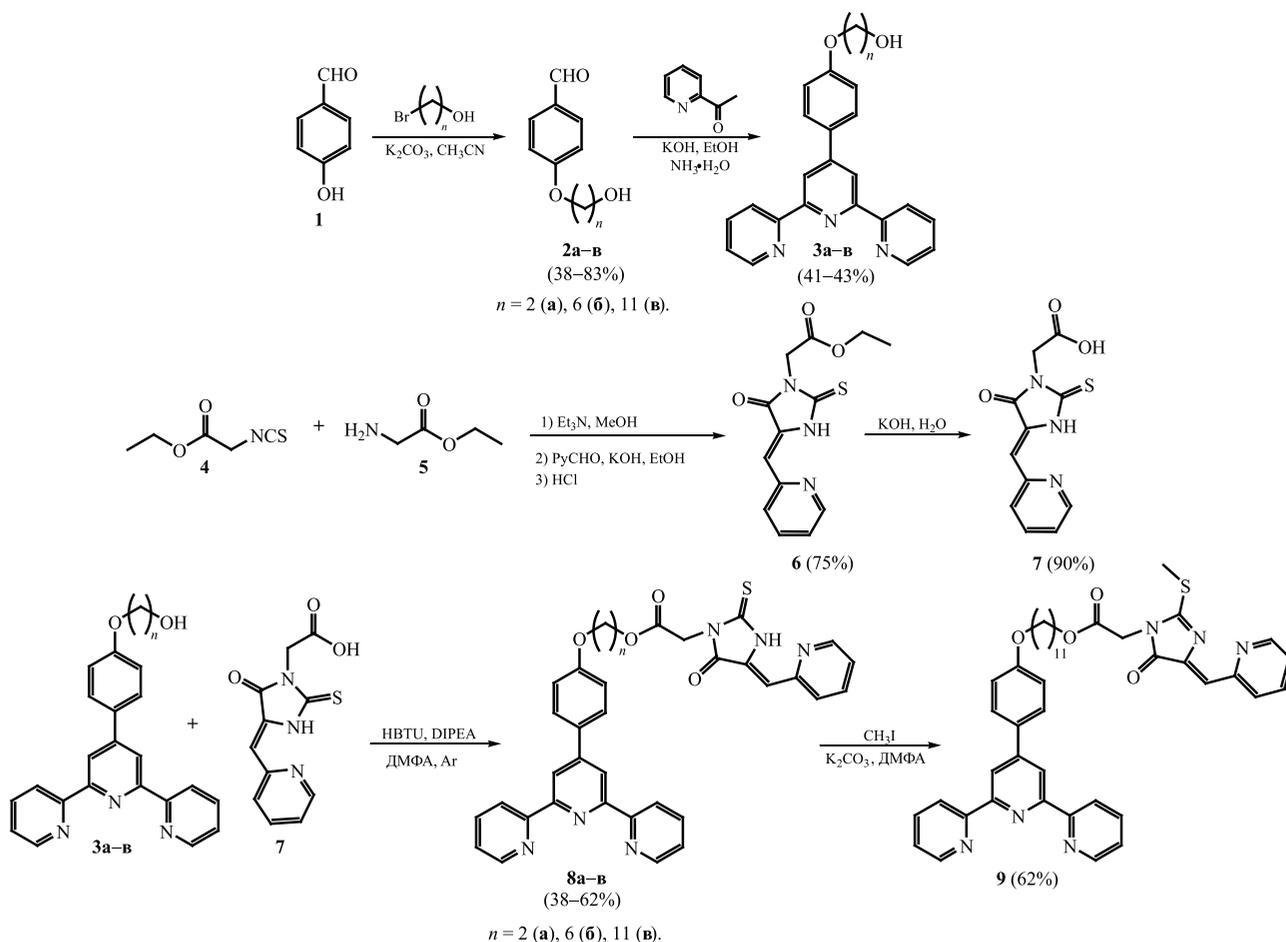
Синтез лигандов. Целевые дитопные лиганды **8a–в**, **9** имеют в составе 4'-фенокситерпиридиновый и 5-(2-пиридилметилден)-2-тиоимидазолоновый фрагменты, связанные полиметиленовыми линкерами различной длины, что позволило изменять расстояние между координационными фрагментами терпиридина и 2-тиоимидазолоном. Синтетическая последовательность получения целевых лигандов показана на схеме 1.

На первом этапе были получены соответствующие бензальдегиды **2** [28–30], а на их основе замещенные по положению 4' терпиридины **3** с различной длиной полиметиленового линкера между терпиридиновым фрагментом и концевой гидроксильной группой согласно модифицированному методу Кренке [30, 31]. На втором этапе был получен 5-пиридилметилден-2-тиогидантоин **7** с терминальной карбоксильной группировкой в соответствии с литературным методом [32].

Для соединения функциональных фрагментов терпиридинтиоимидазолонов на конечной стадии получения лигандов **8**, **9** был использован метод карбодиимидного синтеза с образованием сложноэфирной связи в реакциях кислоты **7** и спиртов **3** в присутствии HBTU. В результате были получены целевые дитопные лиганды **8a–в**. Поскольку алкилирование 5-пиридилметилден-2-тиоимидазолоновых лигандов по атому серы существенно изменяет их координационные свойства [33], нами также был синтезирован дитопный лиганд **9**, представляющий собой S-метилованное производное лиганда **8в**, реакцией соединения **8в** с метилиодидом в присутствии карбоната калия. Структуры всех полученных соединений подтверждены методами ЯМР 1H и ^{13}C , LC-MS и HRMS.

Синтез координационных соединений. Комплексы меди(II) **10**, **11** были получены на основе лигандов **8**, **9** в реакциях с эквимольными количествами $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ методом наслаивания спир-

Схема 1.



тового раствора соли меди на раствор соответствующего лиганда в CH_2Cl_2 для получения целевых координационных соединений (схема 2).

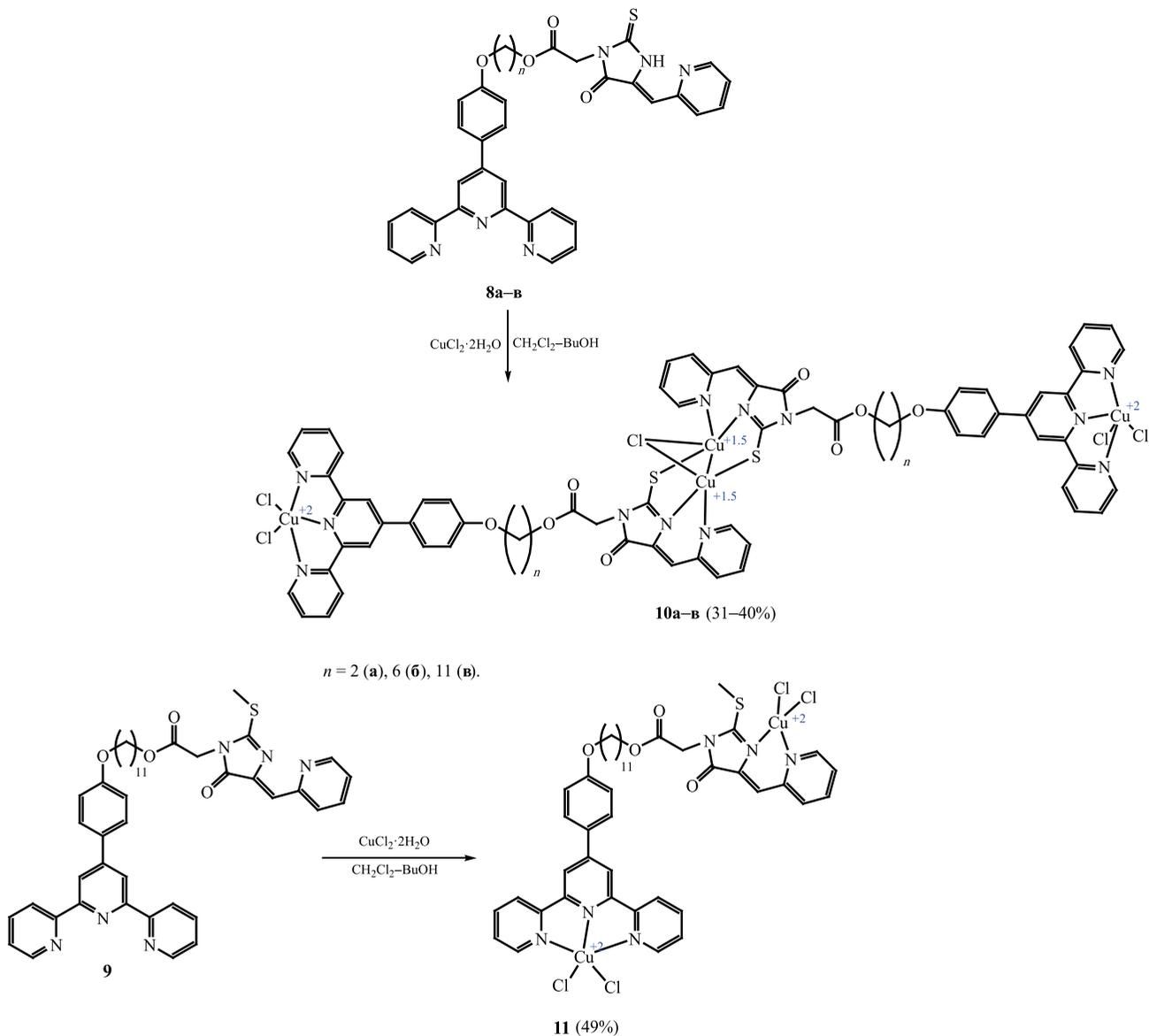
Обнаружено, что образующиеся комплексы **10** и **11** существенно различаются по составу и структуре. Соединения **10** являются бислигандными комплексами, содержащими четыре атома меди двух структурных типов: два иона меди Cu^{2+} координированы терпиридиновыми фрагментами лиганда, а два входят в состав делокализованной смешанно-валентной системы $\text{Cu}^{+1.5}\text{Cu}^{+1.5}$ и координированы тиогидантоиновыми фрагментами.

Соединение **11** представляет собой биядерный монолигандный комплекс; оба атома меди находятся в степени окисления Cu^{2+} , тиогидантоиновый фрагмент координирует металл только двумя

атомами азота, а сера в координации не участвует. Структуры комплексов **10**, **11** были установлены на основе сравнения данных их электронных спектров и вольтамперометрии (ЦВА и ВДЭ) с данными, полученными ранее в нашей лаборатории (рис. 1) при исследовании комплексообразования с лигандами ряда терпиридина, 5-пиридил-2-тиоимидазолон и 5-пиридил-2-алкилтиоимидазолон [34–37], состав подтвержден данными элементного анализа.

Электронная спектроскопия лигандов и координационных соединений. Определение характера координационного окружения ионов меди в полученных металлических комплексах проводили с использованием метода электронной спектроскопии. Координационные соедине-

Схема 2.



ния **10**, **11** и лиганды **8**, **9** были охарактеризованы данными электронной спектроскопии в УФ и видимой области. Для лигандов обоих типов в электронных спектрах наблюдаются две характерные полосы поглощения: в диапазоне 255–330 нм (ϵ 1480–3952), относящиеся к $\pi\text{--}\pi^*$ -переходам терпиридинового фрагмента лиганда, а также в области 340–420 нм (ϵ 1160–2836), соответствующие $\pi\text{--}\pi^*$ - и $n\text{--}\pi^*$ -переходам тиогидантоиново-

го фрагмента, что согласуется с данными работ [38, 39]. В электронных спектрах координационных соединений **10** происходит смещение полос поглощения как терпиридинового (до 280–410 нм), так и тиогидантоинового (до 420–460 нм) фрагментов в длинноволновую область, что согласуется с литературными данными для тригонально-бипирамидальных терпиридиновых комплексов $\text{Cu}(\text{II})$ и смешанно-валентных комплексов 5-пиридилме-

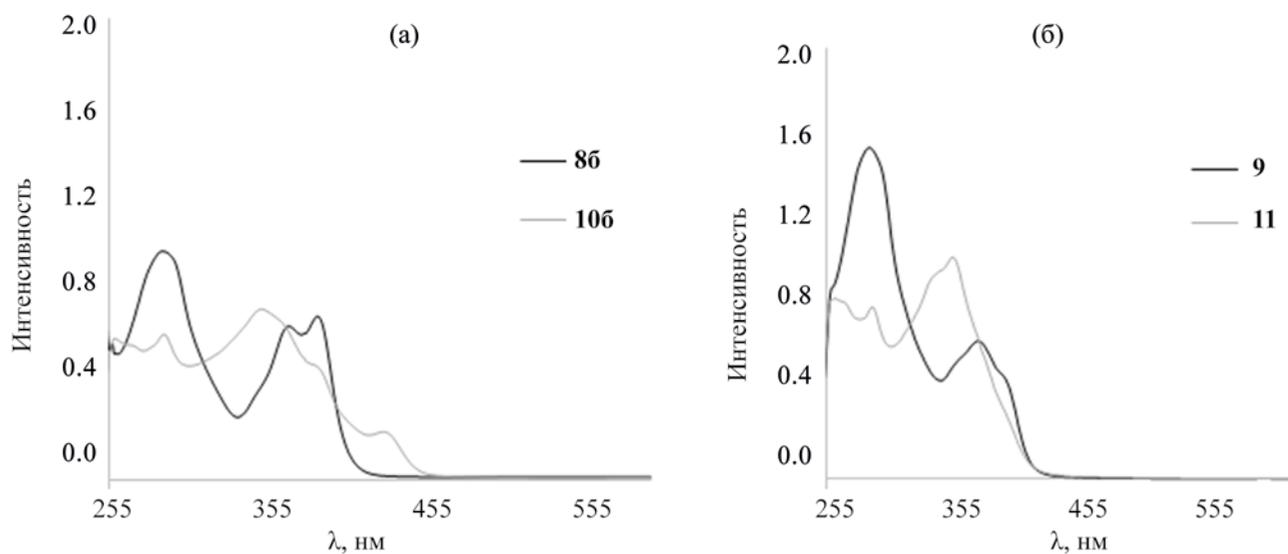


Рис. 1. Электронные спектры лиганда **86** и бислигандного комплекса **106** (а), лиганда **9** и монолигандного комплекса **11** (б) в ДМСО ($c \times 10^{-4}$ М.).

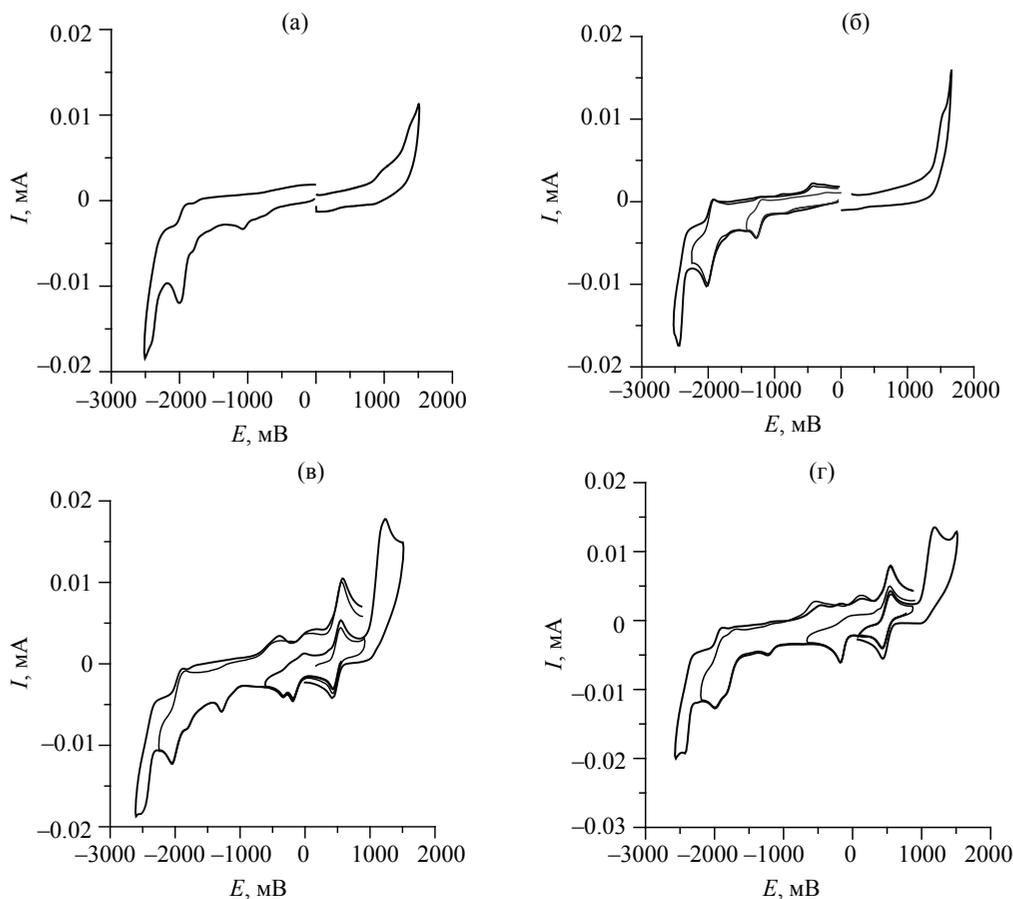


Рис. 2. Циклические вольтамперограммы лигандов **86** (а) и **9** (б), комплексов **106** (в) и **11** (г). $c \times 10^{-4}$ М., ДМФА, 0.1 М. Bu_4NClO_4 .

Таблица 1. Потенциалы электрохимического восстановления и окисления соединений **8–11**, измеренные методом ЦВА в ДМФА на стеклоглеродном электроде в присутствии 0.1 М. $\text{Bu}_4\text{NClO}_4^a$

Соединение	$E_p^{\text{Red}}, \text{В}$	$E_p^{\text{Ox}}, \text{В}$
8a	-1.12	1.01
	-1.78	
	-1.93	
	-2.02	
	-2.48	
8б	-1.09	1.02
	-1.79	
	-1.91	
	-2.00	
	-2.49	
8в	-1.11	0.98
	-1.76	
	-1.91	
	-2.01	
	-2.47	
9	-1.25	1.53
	-1.90	
	-2.02	
	-2.46	
	-0.16	
10a	-1.18	0.61
	-1.77	1.26
	-1.91	1.52
	-2.51	–
	-0.31	–
10б	-0.46	0.43
	-1.26	1.22
	-1.78	1.45
	-2.12	–
	-2.61	–
10в	-0.26	0.49
	-1.31	1.24
	-1.81	1.56
	-2.05	–
	-2.42	–
11	-0.12	0.48
	-1.24	1.25
	-1.81	1.51
	-1.98	–
	-2.52	–

^a Скорость развертки потенциала 200 мВ/с.

тилен-2-тиогидантоинов с мостиковым хлорид-анионом типа $\text{Cu}^{+1.5}\text{Cu}^{+1.5}$ [36, 40], и подтверждают, что медь координируется обоими донорными фрагментами лиганда.

Результаты электронной спектроскопии для комплекса **11**, в противоположность соединениям **10**, свидетельствуют об образовании продукта, содержащего координированные по терпириновому и пиридилметиленимидазолонному фрагментам ионы меди(II). Полоса поглощения тиогидантоинового фрагмента в спектре этого комплекса имеет максимум поглощения при 350 нм (рис. 1б), что существенно отличается от полос поглощения для комплексов **10** и характерно для тетраэдрических координационных соединений меди(II) с 5-пиридилметиленимидазолами [41].

Электрохимическое исследование лигандов и координационных соединений. Электрохимическое исследование лигандов **8**, **9** и их комплексов **10**, **11** было проведено методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) и вольтамперометрии с вращающимся дисковым электродом (ВДЭ) на стеклоглеродных (СУ) электродах в ДМФА в присутствии Bu_4NClO_4 как фонового электролита. Результаты представлены в табл. 1; типичные кривые ЦВА на примерах лигандов **8б** и **9**, а также их координационных соединений **10б** и **11** показаны на рис. 2.

В зависимости от лиганда соединение **8** восстанавливается в 4 стадии, соединение **9** – в 5 стадий при потенциалах $-1.09 \div -2.49$ В; окисление всех лигандов происходит в одну необратимую стадию, при ~ 1.0 В для соединений **8** и при $\sim +1.5$ В для соединения **9**. На кривой ЦВА комплексов **10** появляются 3 дополнительных пика восстановления координированных ионов меди в анодной (при $0.43\text{--}0.51$ В) и катодной области (при $-0.16 \div -0.46$ В). Обратимый двухэлектронный пик с потенциалом $E_{\text{pc}} \sim 0.45$ соответствует процессу одновременного восстановления двух ионов $\text{Cu(II)} \rightarrow \text{Cu(I)}$ [35]. Пики в области $0.16\text{--}0.46$ В соответствуют квазиобратимому восстановлению $\text{Cu}^{+1.5}\text{Cu}^{+1.5} \rightarrow \text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{I}}$ [36]. Также на ЦВА наблюдаются пики окисления и восстановления лигандных фрагментов, смещенные по сравнению с исходными некоординированными лигандами и соответствующие литературным данным для ко-

Таблица 2. Цитотоксичность координационных соединений **10**, **11** в сравнении с описанными ранее соединениями **12а–в**

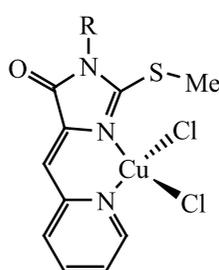
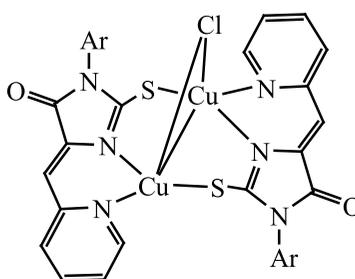
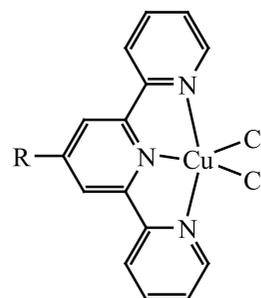
Соединение	IC ₅₀ , μМ. (MCF7)	IC ₅₀ , μМ. (A549)	IC ₅₀ , μМ. (HEK293)
12а [49]	3.7–64.3	1.7–75.0	16.0–20.6
12б [49]	1.4–65.0	1.8–54.0	1.6–6.3
12в [50]	–	37.5–41.2	–
10а	>100	~100	11–12
10б	1.23–1.57	1.0–1.2	0.73–0.89
10в	75–129	>100	>100
11	0.57–0.93	2.6–3.6	2.8–3.4

ординационных соединений, образующихся при взаимодействии CuCl₂ с терпиридинами и 5-пиридилметиленимидазолонами: при E_{pc} 1.9–2.63 В, соответствующие восстановлению терпиридиновых фрагментов комплексов [24, 38, 42, 43], и при E_{pc} 1.26–1.78 В, соответствующие восстановлению координированного аниона пиридилметилени-2-тиогидантоина [44, 45].

Пики восстановления координированных ионов меди наблюдаются и на ЦВА координационного соединения **11**, однако в отличие от комплексов **10** с тремя дополнительными пиками медь-центрированных редокс-переходов, соответствующих восстановлению Cu(II) и Cu^{+1.5}, для комплекса **11** на ЦВА наблюдаются два одноэлектронных пика, соответствующие восстановлению Cu^{II}→Cu^I в координационной сфере терпиридина и тиогидантоина [24, 46].

На ЦВА комплексов **10** и **11** в области окисления появляются также дополнительные по сравнению с исходными лигандами пики при ~1.21–1.41 В, соответствующие окислению координированных хлорид-анионов [24, 36, 46].

Исследование цитотоксичности координационных соединений 10, 11. Полученные полиядерные медьсодержащие координационные соединения терпиридин-тиоимидазолоновых лигандов были протестированы на цитотоксичность методом МТТ [47] на клеточных линиях МСF7 (аденокарцинома молочной железы), А549 (не-мелкоклеточный рак легкого) и НЕК293 (эмбриональные клетки почек). Цитотоксичность тестируемых веществ оценивали с помощью стандартного МТТ-теста с использованием 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромида [47]. Рассевали 4000 клеток на лунку в 130 мкл среды DMEM в 96-луночном планшете и выдерживали в

Схема 3.**12а** [49]**12б** [49]**12в** [50]

инкубаторе при 37°C с 5% CO₂ в течение первых 24 ч без обработки. Затем в плашки к клеткам добавляли по 15 мкл растворов исследуемых соединений в ДМСО и инкубировали клетки 72 ч. После этого добавляли раствор МТТ с концентрацией 0.5 мг/мл в среде, инкубировали клетки 2 ч с последующим удалением среды и добавлением 100 мкл ДМСО. После чего измеряли пропускание при 565 нм с использованием планшетного ридера. IC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6l (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Приведено среднее значение трех измерений.

Поскольку комплексы **10** содержат несколько ионов меди в различных степенях окисления и, кроме того, соединения **10**, **11** имеют различное координационное окружение можно предположить, что их противоопухолевая активность осуществляется за счет различных механизмов цитотоксического действия. Полученные данные МТТ теста соединений **10**, **11** сравнивались с данными по цитотоксической активности координационных соединений меди со сходными лигандами более простой структуры (схема 3), которые содержали ионы металла только в одной степени окисления и с одним типом координационного окружения.

Проведенные исследования показали, что наиболее высокую цитотоксическую активность по отношению ко всем протестированным видам клеточных линий проявляет координационное соединение **10б**, имеющее в своем составе полиметиленовый линкер средней длины, состоящий из шести CH₂-групп (табл. 2). Координационное соединение **10а** с линкером (CH₂)₂ проявило цитотоксичность лишь в отношении условно нормальной клеточной линии НЕК293, комплекс **10в** с самой длиной полиметиленовой цепью (CH₂)₁₀ оказался малотоксичен в отношении всех трех клеточных линий. Координационное соединение **11**, содержащее два иона меди(II), продемонстрировало цитотоксическую активность в отношении всех исследованных клеточных линий, но в большей степени по отношению к MCF7 (индекс селективности IC50_{НЕК293}/IC50_{MCF7} ~ 4). Более высокая цитотоксическая активность комплекса **10б** по сравнению с другими соединениями этой серии предположительно может быть связана с длиной линкера, соединяющего координирующие фрагменты лиганда.

Средняя длина линкера (шесть метиленовых звеньев между функциональными группами), возможно, является оптимальной для взаимодействия медьсодержащих фрагментов с двумя сайтами связывания биологической мишени; при этом меньшая длина линкера может не давать возможность двум ионам меди взаимодействовать с этими мишенями одновременно, а более длинные линкеры придают молекулам большую конформационную подвижность, что также приводит к менее эффективному взаимодействию.

Отметим, что тетраядерный комплекс **10б** проявляет более высокую цитотоксическую активность по сравнению с его моно- и биядерными аналогами **12б**, **12в**. Вероятно, повышенная цитотоксичность комплекса **10б** может быть связана как с повышенным относительным содержанием меди в составе данного координационного соединения, так и сочетанием нескольких возможных механизмов цитотоксического действия из-за наличия ионов меди в различных степенях окисления.

Таким образом, в данной работе впервые разработаны препаративные методы синтеза дитопных органических лигандов, сочетающих в структуре терпиридиновый и тиогидантоиновый координирующий фрагменты, соединенные сложноэфирным линкером с полиметиленовым фрагментом различной длины. На основе полученных лигандов синтезированы координационные соединения двух структурных типов в реакциях с хлоридом меди(II). Установлено, что в реакциях лигандов **8** и **9** с CuCl₂ образуются комплексные соединения с участием обоих координационных сайтов терпиридин-тиогидантоиновых конъюгатов. При этом S-алкилированный лиганд **9** образует монолигандный биядерный комплекс **11**, имеющий в составе два иона Cu²⁺, а тиогидантоиновые лиганды **8** – бислигандные тетраядерные смешанно-валентные комплексы **10**, содержащие ионы меди в степени окисления Cu²⁺ и Cu^{1.5+}.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль хода реакций и чистоты веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Silufol-UV254 с закрепленным слоем силикагеля. ЯМР спектры ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Bruker Avance с рабочими частотами 400 и 100 МГц. Электронные

спектры поглощения регистрировали на приборе HITACHI U-2900. Хроматографическое выделение продуктов реакции проводили на препаративном хроматографе puriFlash 4250 (Interchim, Франция) с применением картриджа PF-15C18HP-F0040 от того же производителя. Коммерческие реактивы (Merck, Fluka@Analytical, abcr, Carbosynth) использовались без дополнительной очистки. Чистота полученных соединений подтверждалась методом LC-MS с использованием системы Shimadzu Prominence LC-20 с колонкой Luna 3 мкм C18 90A (150 × 4.6 мм) и коллектором фракций, соединенным с одноквадрупольным масс-спектрометром Shimadzu LCMS-2020 с двойным источником ионизации DUIS-ESI-APCI Phenomenex, при 40°C. Электрохимические исследования проводили при 25°C на потенциостате IPC-2000 с программным комплексом уточнения (разработан в Институте физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, http://www.expo.ras.ru/base/prod_data.asp?prod_id=4687). В качестве рабочих электродов использовали стеклоглеродные и золотые диски (оба диаметром 2 мм), отполированные Al₂O₃ (<10 мм), фоновый электролит 0.1 М. раствор В₄NCIO₄ в ДМСО. Ag|AgCl|KCl (насыщенный) использовали в качестве электрода сравнения. Потенциалы приведены с учетом iR компенсации. Все измерения проводили в атмосфере аргона. Образцы растворяли в предварительно дегазированном растворителе. Для хемосорбции серосодержащих лигандов и комплексов на поверхности золотого электрода электрод погружали в раствор соответствующего соединения в ДМСО на 2 сут, затем промывали 5-10 раз ДМСО.

Синтез 6-{4-([2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил)-фенокси}гексан-1-ола (3б). Выход 0.87 г (42%), белый порошок. К раствору 0.55 г (9.8 ммоль) КОН в 10 мл этанола добавляли 1.1 г (4.9 ммоль) 4-[(6-гидроксигексил)окси]бензальдегида **2б**, затем 1.1 мл (9.8 ммоль) 2-ацетилпиридина. После 10 мин перемешивания в реакционную смесь добавляли 3.8 мл (98.0 ммоль) 25%-ного водного аммиака. Реакционную смесь перемешивали при нагревании 50°C в течение 15 ч, после чего выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси метанол-диэтиловый эфир (1:1). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили на воздухе. Спектр ЯМР ¹H

(CDCl₃), δ, м. д.: 8.72–8.75 м (4H, 6,6''-тпуН, 3',5'-тпуН), 8.68 д (2H, 3,3''-тпуН, J 7.9 Гц), 7.88–7.92 м (4H, 4,4''-тпуН, C²C⁶Ar), 7.36–7.39 м (2H, 5,5''-тпуН), 7.02 д (2H, C³C⁵-Ar, J 8.7 Гц), 4.04 т (2H, OCH₂, J 6.4 Гц), 3.69 т (2H, CH₂OH, J 6.5 Гц), 1.47–1.88 м [8H, (CH₂)₄]. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 159.22 (C^{2''}C^{6''}-тпу), 155.91 (C⁶C^{6'}-тпу), 155.22 (C^{4''}-тпу), 149.24 (C²,C^{2'}-тпу), 148.12 (C¹Ar), 133.91 (C⁴Ar), 131.57 (C⁴C^{4'}-тпу), 128.42 (C²C⁶Ar), 122.75 (C³C⁵Ar), 121.38 (C³C^{3'}-тпу), 118.27 (C⁵C^{5'}-тпу), 114.95 (C^{3''}C^{5''}-тпу), 68.76 (OCH₂), 62.91 (CH₂OH), 32.24 (OCH₂CH₂CH₂), 29.45 (CH₂CH₂CH₂OH), 25.95 (OCH₂CH₂CH₂), 25.26 (CH₂CH₂CH₂OH). Масс-спектр, m/z: 426.2114 [M + H]⁺ (вычислено для C₂₇H₂₈N₃O₂: 426.2182).

Общая методика синтеза (Z)-2-(4-{[2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил}фенокси)алкил-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]ацетатов (8). К раствору (Z)-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]уксусной кислоты **7** (1.3 экв.) в абсолютном ДМФА добавляли НВТУ (1.95 экв.) и ДИРЕА (2.6 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин в инертной атмосфере, после чего в реакционную смесь добавляли ω-(4-{[2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил}фенокси)алкан-1-олов **3**. Полученную реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере в течение 72 ч, потом растворитель отгоняли, полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии [хроматографическая колонка 15μ 40 г, элюент – петролейный эфир (100%)→петролейный эфир (50%)–этилацетат (50%)→этилацетат (100%)→метанол (100%) в течение 25 мин].

(Z)-2-(4-{[2,2':6',2''-Терпиридин]-4'-ил}фенокси)этил-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]ацетат (8а) получали из 0.1 г (0.27 ммоль) 2-(4-{[2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил}фенокси)этан-1-ола **3а**, 0.092 г (0.35 ммоль) (Z)-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]уксусной кислоты **7**, 0.2 г (0.52 ммоль) НВТУ и 0.12 мл (0.7 ммоль) ДИРЕА. Выход 0.091 г (55%), светло-желтый порошок. Электронный спектр (ДМСО), λ_{max}, нм (ε, л·моль⁻¹·см⁻¹): 291 (1480), 371 (1112), 388 (1160). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 11.56 уш. с (1H, NH), 8.75 д (2H, 6,6''-тпуН, J 3.9 Гц), 8.64–8.70 м (5H, 3,3'',3',5'-тпуН, C⁶Pу), 7.84–7.92 м (4H, 4,4''-

тпу, C^2C^6Ar), 7.71 д (1H, C^3Py , J 1.7 Гц), 7.34–7.41 м (3H, 5,5''-тпуH, C^4Py), 7.21–7.25 м (1H, C^5Py), 7.04 д (2H, C^3C^5-Ar , J 8.8 Гц), 6.58 с (1H, CH=), 4.77 с (2H, NCH_2), 4.56–4.61 м (2H, OCH_2), 4.26–4.30 м (2H, CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 176.65 (C=S), 166.24 (COO), 162.99 (C=O), 158.91 (C^4Ar), 155.89 ($C^{2''}C^{6''}$ -тпу), 155.39 ($C^6C^{6'}$ -тпу), 152.99 (C^2Py), 149.31 ($C^{4''}$ -тпу), 148.69 ($C^2C^{2'}$ -тпу), 136.51 (C^6Py), 130.80 (NHC=), 129.70 ($C^4C^{4'}$ -тпу), 128.15 (C^4Py), 126.13 (C^3Py), 123.41 (C^1Ar), 122.93 (C^2C^6Ar), 122.52 ($C^3C^{3'}$ -тпу), 120.98 (C^5Py), 118.90 ($C^5C^{5'}$ -тпу), 114.58 ($C^{3''}C^{5''}$ -тпу), 112.23 (C^3C^5Ar), 108.37 (CH=), 65.30 (OCH_2), 63.61 ($CH_2OC=O$), 41.38 (CH_2COO). Масс-спектр, m/z : 615.1911 [$M + H$]⁺ (вычислено для $C_{34}H_{27}N_6O_4S$: 615.1814).

(Z)-6-(4-{[2,2':6',2''-Терпиридин]-4'-ил}феноксигексил-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]ацетат (8б) получали из 0.1 г (0.27 ммоль) 2-(4-{[2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил}феноксигексан-1-ола **3б**, 0.092 г (0.35 ммоль) (Z)-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]уксусной кислоты **7**, 0.2 г (0.52 ммоль) HBTU и 0.12 мл (0.7 ммоль) DIPEA. Выход 0.058 г (38%), светло-желтый порошок. Электронный спектр (ДМСО), λ_{max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 291 (3952), 368 (2620), 388 (2836). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 11.52 уш. с (1H, NH), 8.75 д (2H, 6,6''-тпуH, J 3.8 Гц), 8.63–8.70 м (5H, 3,3'',3',5'-тпуH, C^6Py), 7.85–7.94 м (4H, 4,4''-тпу, C^2C^6Ar), 7.71–7.77 м (1H, C^3Py), 7.34–7.43 м (3H, 5,5''-тпуH, C^4Py), 7.02 д (2H, C^3C^5Ar , J 8.8 Гц), 6.60 с (1H, CH=), 4.69 с (2H, NCH_2), 4.23 т (2H, OCH_2 , J 6.6 Гц), 4.03 т (2H, CH_2O , J 6.5 Гц), 1.67–1.88 м (4H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2O$), 1.50 д. т [4H, $(CH_2)_2$, J 14.8, J 7.4 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 176.77 (C=S), 166.29 (COO), 163.03 (C=O), 159.62 (C^4Ar), 155.97 ($C^{2''}C^{6''}$ -тпу), 155.41 ($C^6C^{6'}$ -тпу), 153.05 (C^2Py), 149.38 ($C^{4''}$ -тпу), 149.32 ($C^2C^{2'}$ -тпу), 136.70 (C^6Py), 130.06 (NHC=), 129.78 ($C^4C^{4'}$ -тпу), 128.08 (C^4Py), 126.11 (C^3Py), 123.36 (C^1Ar), 122.69 (C^2C^6Ar), 121.10 ($C^3C^{3'}$ -тпу), 120.96 (C^5Py), 117.82 ($C^5C^{5'}$ -тпу), 114.42 ($C^{3''}C^{5''}$ -тпу), 111.26 (C^3C^5Ar), 108.25 (CH=), 67.44 (OCH_2), 65.42 ($CH_2OC=O$), 41.43 (CH_2COO), 29.29 (OCH_2CH_2), 28.72 ($CH_2CH_2OC=O$), 25.25 [$(CH_2)_2$]. Масс-спектр, m/z : 671.2310 [$M + H$]⁺ (вычислено для $C_{38}H_{35}N_6O_4S$: 671.2440).

(Z)-11-(4-{[2,2':6',2''-Терпиридин]-4'-ил}-

феноксигексил-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]ацетат (8в) получали из 0.13 г (0.27 ммоль) 2-(4-{[2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил}феноксигексан-1-ола **3в**, 0.092 г (0.35 ммоль) (Z)-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]уксусной кислоты **7**, 0.2 г (0.52 ммоль) HBTU и 0.12 мл (0.7 ммоль) DIPEA. Выход 0.106 г (62%), оранжевый порошок. Электронный спектр (ДМСО), λ_{max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 291 (1824), 366 (1148), 390 (1208). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 11.58 уш. с (1H, NH), 8.74 д (2H, 6,6''-тпуH, J 4.0 Гц), 8.64–8.71 м (5H, 3,3'',3',5'-тпуH, C^6Py), 7.85–7.92 м (4H, 4,4''-тпу, C^2C^6Ar), 7.74 т. д (1H, C^3Py , J 7.7, J 1.7 Гц), 7.34–7.42 м (3H, 5,5''-тпуH, C^4Py), 7.23–7.26 м (1H, C^5Py), 7.03 д (2H, C^3C^5Ar , J 8.7 Гц), 6.59 с (1H, CH=), 4.68 с (2H, NCH_2), 4.18 т (2H, OCH_2 , J 6.7 Гц), 4.03 т (2H, CH_2O , J 6.6 Гц), 1.78–1.87 м (4H, $OCH_2CH_2CH_2$), 1.62–1.70 м (2H, CH_2CH_2O), 1.24–1.53 м [12H, $(CH_2)_6$]. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 176.78 (C=S), 166.26 (COO), 163.02 (C=O), 159.77 (C^4Ar), 155.71 ($C^{2''}C^{6''}$ -тпу), 155.18 ($C^6C^{6'}$ -тпу), 153.07 (C^2Py), 149.56 ($C^{4''}$ -тпу), 149.31 ($C^2C^{2'}$ -тпу), 136.69 (C^6Py), 130.57 (NHC=), 129.87 ($C^4C^{4'}$ -тпу), 128.09 (C^4Py), 126.09 (C^3Py), 123.44 (C^1Ar), 122.67 (C^2C^6Ar), 121.01 ($C^3C^{3'}$ -тпу), 120.58 (C^5Py), 117.84 ($C^5C^{5'}$ -тпу), 114.45 ($C^{3''}C^{5''}$ -тпу), 110.24 (C^3C^5Ar), 108.18 (CH=), 71.23 (OCH_2), 66.64 ($CH_2OC=O$), 41.41 (CH_2COO), 29.29 (OCH_2CH_2), 29.11 ($CH_2CH_2OC=O$), 29.03 ($OCH_2CH_2CH_2$), 28.97 ($CH_2CH_2CH_2OC=O$), 28.85 (CH_2), 28.73 (CH_2), 28.04 (CH_2), 25.63 (CH_2), 25.34 (CH_2). Масс-спектр, m/z : 741.3102 [$M + H$]⁺ (вычислено для $C_{43}H_{45}N_6O_4S$: 741.3223).

(Z)-11-(4-{[2,2':6',2''-Терпиридин]-4'-ил}-феноксигексил-2-[2-(метилтио)-(5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]ацетат (9). К раствору 0.11 г (0.81 ммоль) K_2CO_3 в 3 мл ДМФА добавляли 0.2 г (0.027 ммоль) (Z)-11-(4-{[2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил}феноксигексил-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]ацетата **8в**, после чего при интенсивном перемешивании прибавляли 0.02 мл (0.027 ммоль) метилиодида. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем выливали в ледяную баню. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и диэтиловым эфиром, затем сушили

в вакууме. Выход 0.18 г (88%), темно-желтый порошок. Электронный спектр (ДМСО), λ_{\max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 287 (6160), 367 (2568), 386 (1892). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 8.80 д (1H, C⁶Py, *J* 8.1 Гц), 8.74 д. д (2H, 6,6''-тпуН, *J* 4.1, *J* 0.9 Гц), 8.66–8.76 м (4H, 3,3'',3',5'-тпуН), 7.85–7.91 м (4H, 4,4''-тпу, C²C⁶Ar), 7.72–7.78 м (1H, C³Py), 7.36 д. д. д (1H, C⁴Py, *J* 7.4, *J* 4.8, *J* 1.1 Гц), 7.22 д. д. д (1H, C⁵Py, *J* 6.8, *J* 5.5, *J* 1.1 Гц), 7.03 д (2H, C³C⁵Ar, *J* 8.7 Гц), 6.89 с (1H, CH=), 4.37 с (2H, NCH₂), 4.18 т (2H, OCH₂, *J* 6.7 Гц), 4.03 т (2H, CH₂O, *J* 6.6 Гц), 2.77 с (3H, SCH₃), 1.78–1.86 м (4H, OCH₂CH₂CH₂), 1.62–1.69 м (2H, CH₂CH₂O), 1.24–1.48 м [12H, (CH₂)₆]. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 168.71 (C=S), 166.40 (COO), 161.77 (C=O), 159.69 (C⁴Ar), 155.97 (C^{2''}C^{6''}-тпу), 155.39 (C⁶C^{6'}-тпу), 152.25 (C²Py), 149.49 (C^{4''}-тпу), 148.37 (C²C^{2'}-тпу), 136.44 (C⁶Py), 130.03 (NHC=), 129.23 (C⁴C^{4'}-тпу), 128.07 (C⁴Py), 126.73 (C³Py), 123.98 (C¹Ar), 122.81 (C²C⁶Ar), 120.95 (C³C^{3'}-тпу), 120.11 (C⁵Py), 117.80 (C⁵C^{5'}-тпу), 114.42 (C^{3''}C^{5''}-тпу), 111.23 (C³C⁵Ar), 109.15 (CH=), 67.69 (OCH₂), 65.81 (CH₂OC=O), 41.15 (CH₂COO), 29.67 (OCH₂CH₂), 29.06 (CH₂CH₂OC=O), 28.01 (OCH₂CH₂CH₂), 25.63 (CH₂), 25.33 (CH₂), 12.70 (SCH₃). Масс-спектр, *m/z*: 755.3326 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₄₄H₄₇N₆O₄S⁺: 755.3379).

Общая методика синтеза координационных соединений (10, 11). Лиганды **8**, **9** растворяли в 2 мл дихлорметана. Дигидрат хлорида меди(II) растворяли в 2 мл *n*-бутанола. К раствору лигандов **8**, **9** медленно прибавляли раствор соли меди(II) до образования двухфазной системы, избегая образования осадка. Реакционную смесь плотно закрывали и оставляли для образования порошкообразного осадка при комнатной температуре. Полученный порошок отфильтровывали, промывали хлороформом и водой, затем тщательно сушили. В результате реакции был получен аморфный порошок темно-зеленого цвета.

Комплекс 10а получали из 0.02 г (0.032 ммоль) лиганда **8а** и 0.011 г (0.064 ммоль) CuCl₂·2H₂O. Выход 0.017 г (32%). Электронный спектр (ДМСО), λ_{\max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 290 (4132), 359 (4968), 389 (3680), 433 (2448). Найдено, %: С 44.56; Н 2.95; N 8.66. C₆₈H₅₀Cl₅Cu₄N₁₂O₈S₂·3CH₂Cl₂. Вычислено, %: С 44.62; Н 2.79; N 8.38.

Комплекс 10б получали из 0.02 г (0.03 ммоль) лиганда **8б** и 0.01 г (0.06 ммоль) CuCl₂·2H₂O. Вы-

ход 0.019 г (40%). Электронный спектр (ДМСО), λ_{\max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 289 (2520), 351 (2960), 387 (1976), 429 (836). Найдено, %: С 48.34; Н 3.80; N 8.61. C₇₆H₆₆Cl₅Cu₄N₁₂O₈S₂·3CH₂Cl₂. Вычислено, %: С 48.27; Н 3.64; N 8.78.

Комплекс 10в получали из 0.02 г (0.027 ммоль) лиганда **8в** и 0.009 г (0.054 ммоль) CuCl₂·2H₂O. Выход 0.015 г (31%). Электронный спектр (ДМСО), λ_{\max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 290 (2320), 351 (3020), 387 (2116), 436 (260). Найдено, %: С 51.66; Н 4.67; N 8.35. C₈₆H₈₆Cl₅Cu₄N₁₂O₈S₂·CH₂Cl₂·H₂O. Вычислено, %: С 51.88; Н 4.50; N 8.34.

Комплекс 11 получали из 0.02 г (0.026 ммоль) лиганда **9** и 0.009 г (0.052 ммоль) CuCl₂·2H₂O. Выход 0.013 г (49%). Электронный спектр (ДМСО), λ_{\max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 261 (3356), 287 (3140), 337 (3840), 347 (4116). Найдено, %: С 49.60; Н 4.56; N 7.83. C₄₄H₄₆Cl₄Cu₂N₆O₄S·CH₂Cl₂. Вычислено, %: С 49.91; Н 4.33; N 7.94.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Muhammad N., Guo Z.* // Curr. Opin. Chem. Biol. 2014. Vol. 19. P. 144. doi 10.1016/j.cbpa.2014.02.003
2. *Jan A.T., Azam M., Siddiqui K., Ali A., Choi I., Haq Q.M.R.* // Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 16. P. 29592. doi 10.3390/ijms161226183
3. *West D.X., Liberta A.E., Padhye S.B., Chikate R.C., Sonawane P.B., Kumbhar A.S., Yerande R.G.* // Coord. Chem. Rev. 1993. Vol. 123. P. 49. doi 10.1016/0010-8545(93)85052-6
4. *Acilan C., Cevatemre B., Adiguzel Z., Karakas D., Ulukaya E., Ribeiro N., Correia I., Pessoa J.C.* // Biochim. Biophys. Acta. 2017. Vol. 1861. P. 218. doi 10.1016/j.bbagen.2016.10.014
5. *Deng J., Yu P., Zhang Z., Wang J., Cai J., Wu N., Sun H., Liang H., Yang F.* Eur. J. Med. Chem. 2018, Vol. 158. P. 442. doi 10.1016/j.ejmech.2018.09.020
6. *Rafi U.M., Mahendiran D., Devi V.G., Doble M., Rahiman A. K.* // Inorg. Chim. Acta. 2018 Vol. 482. P. 160. doi 10.1016/j.ica.2018.06.007
7. *Cui Y., Wu L., Yue W., Lian F., Qu J.* // J. Mol. Struct. 2019. Vol. 1191. P. 145. doi 10.1016/j.molstruc.2019.04.081
8. *Jaividhya P., Dhivya R., Akbarsha M., Palaniandavar M.* // J. Inorg. Biochem. 2012. N 114. P. 94. doi 10.1016/j.jinorgbio.2012.04.018

9. Liang J.W., Wang Y., Du K.J., Li G.Y., Guan R.L., Ji L.N., Chao H. // *J. Inorg. Biochem.* 2014. Vol. 141. P. 17. doi 10.1016/j.jinorgbio.2014.08.006
10. Lu J., Sun Q., Li J.L., Jiang L., Gu W., Liu X., Tian J.L., Yan S.P. // *J. Inorg. Biochem.* 2014. Vol. 137. P. 46. doi 10.1016/j.jinorgbio.2014.03.015
11. Gou Y., Li J., Fan B., Xu B., Zhou M., Yang F. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 134. P. 207. doi 10.1016/j.ejmech.2017.04.026
12. Parveen S., Cowan J.A., Yu Z., Arjmand F. // *Metallomics.* 2020. Vol. 12. P. 988. doi 10.1039/D0MT00084A
13. Zehra S., Roisnel T., Arjmand F. // *ACS Omega* 2019. Vol. 4. P. 7691. doi 10.1021/acsomega.9b00131
14. Arjmand F., Sharma S., Parveen S., Toupet L., Yu Z., Cowan J.A. // *Dalton Trans.* 2020. Vol. 49. P. 9888. doi 10.1039/D0DT01527J
15. Fu X.-B., Zhang J.-J., Liu D.-D., Gan Q., Gao H.-W., Mao Z.-W., Le X.-Y. // *J. Inorg. Biochem.* 2015. Vol. 143. P. 77. doi 10.1016/j.jinorgbio.2014.12.006
16. Hu J., Liao C., Mao R., Zhang J., Zhao J., Gu Z. // *MedChemComm.* 2018. Vol. 9. P. 337. doi 10.1039/C7MD00462A
17. Godlewska S., Jezierska J., Baranowska K., Augustin E., Dolega A. // *Polyhedron.* 2013. Vol. 65. P. 288. doi 10.1016/j.poly.2013.08.039
18. Rajalakshmi S., Weyhermüller T., Dinesh M., Nair B.U. // *J. Inorg. Biochem.* 2012. Vol. 117. P. 48. doi 10.1016/j.jinorgbio.2012.08.010
19. Abdi K., Hadadzadeh H., Weil M., Salimi M. // *Polyhedron.* 2012. Vol. 31. P. 638. doi 10.1016/j.poly.2011.10.028
20. Ng C.H., Chan C.W., Lai J.W., Ooi I.H., Chong K.V., Maah M.J., Seng H.L. // *J. Inorg. Biochem.* 2016. Vol. 160. P. 1. doi 10.1016/j.jinorgbio.2016.04.003
21. Lopez-Rodriguez A., Carabez-Trejo A., Rosas-Sanchez F. // *BioMetals.* 2011. Vol. 24. P. 1189. doi 10.1007/s10534-011-9477-7
22. Alvarez-Barrera L., Rodríguez-Mercado J.J., Lopez-Chaparro M., Altamirano-Lozano M.A. // *Drug Chem. Toxicol.* 2017. Vol. 40. P. 333. doi 10.1080/01480545.2016.1229787
23. Majouga A.G., Zvereva M.I., Rubtsova M.P., Skvortsov D.A., Mironov A.V., Azhibek D.M., Krasnovskaya O.O., Gerasimov V.M., Udina A.V., Vorozhtsov N.I., Beloglazkina E.K., Agron L., Mikhina L.V., Tretyakova A.V., Zyk N.V., Zefirov N.S., Kabanov A.V., Dontsova O.A. // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57. P. 6252. doi 10.1021/jm500154f
24. Salimova I.O., Berezina A.V., Barskaya E.S., Abramovich M.S., Lyssenko K.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. // *Polyhedron.* 2020. Vol. 179. P. 114403. doi 10.1016/j.poly.2020.114403
25. Farkas E., Enyedy E.A., Micera G., Garribba E. // *Polyhedron.* 2000. Vol. 19. P. 1727. doi 10.1016/S0277-5387(00)00453-8
26. Pritam V., Usha F., Laxmeshwar N.B. // *J. Indian Chem. Soc.* 1985. Vol. 62. P. 502. doi 10.5281/zenodo.6321646
27. Chrzanowska M., Katafias A., Kozakiewicz A., Eldik R. // *Inorg. Chim. Acta.* 2020. Vol. 504. P. 119449. doi 10.1016/j.ica.2020.119449
28. Yi W., Cao R., Peng W., Wen H., Yan Q., Zhou B., Ma L., Song H. // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 639. doi 10.1016/j.ejmech.2009.11.007
29. Salimova I., Berezina A., Shikholina I., Zyk N., Beloglazkina E. // *Polyhedron.* 2021. Vol. 200. P. 115149. doi 10.1016/j.poly.2021.115149
30. Kajiwara Y., Nagai A., Chujo Y. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* 2011. Vol. 84. P. 471. doi 10.1246/bcsj.20100340
31. Song C., Ye Z., Wang G., Yuan J., Guan Y. // *Chem. Eur. J.* 2010. Vol. 16. P. 6464. doi 10.1002/chem.201000528
32. Guk D., Krasnovskaya O., Zyk N., Beloglazkina E. // *SynOpen.* 2020. Vol. 4. P. 38. doi 10.1055/s-0040-1707519
33. Tishchenko K., Beloglazkina E., Proskurnin M., Malinnikov V., Guk D., Muratova M., Krasnovskaya O., Udina A., Skvortsov D., Shafikov R., Ivanenkov Y., Aladinskiy V., Sorokin I., Gromov O., Majouga A., Zyk N. // *J. Inorg. Biochem.* 2017. Vol. 175. P. 190. doi 10.1016/j.jinorgbio.2017.07.015
34. Majouga A.G., Beloglazkina E.K., Yudina A.V., Mironov A.V., Zyk N.V. // *Inorg. Chem. Comm.* 2015. Vol. 51. P. 114. doi 10.1016/j.inoche.2014.11.021
35. Beloglazkina E., Majouga A., Mironov A., Yudina A., Moiseeva A., Lebedeva M., Khlobystov A., Zyk N. // *Polyhedron.* 2013. Vol. 63. P. 15. doi 10.1016/j.poly.2013.07.014
36. Beloglazkina E., Yudina A., Pasanaev E., Salimova I., Tafeenko V., Mironov V., Moiseeva A., Pergushov V., Zyk N., Majouga A. // *Inorg. Chem. Comm.* 2018. Vol. 99. P. 31. doi 10.1016/j.inoche.2018.10.025
37. Guk D., Naumov A., Krasnovskaya O., Tafeenko V., Moiseeva A., Pergushov V., Melnikov M., Zyk N., Majouga A., Beloglazkina E. // *Dalton Trans.* 2020. Vol. 41. P. 14528. doi 10.1039/D0DT02817G
38. Roy S., Saha S., Majumdar R., Dighe R.R., Chakravarty A.R. // *Polyhedron.* 2010. Vol. 29. P. 3251. doi 10.1016/j.poly.2010.09.002
39. Halper S., Malachowski M., Delaney H., Cohen S. // *Inorg. Chem.* 2004. Vol. 43. P. 1242. doi 10.1021/ic0352295
40. B. Cordero, V. Gómez, Platero-Prats A., Revés M., Echeverría J., Cremades E., Barragana F., Alvarez S. // *Dalton Trans.* 2008. Vol. 21. P. 2832. doi 10.1039/B801115J

41. Белоглазкина Е.К., Мажуга А.Г., Моисеева А.А., Цепков М., Зык Н.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2007. Т. 56. № 2. С. 339; Beloglazkina E.K., Majouga A.G., Moiseeva A.A., Tsepkov M., Zyk N.V. // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56. P. 351. doi 10.1007/s11172-007-0057-5
42. Paul J., Spey S., Adams H., Thomas J. // Inorg. Chim. Acta. 2004. Vol. 357. P. 2827. doi 10.1016/j.ica.2003.12.023
43. Beloglazkina E., Manzheliy E., Moiseeva A., Maloshitskaya O., Zyk N., Skvortsov D., Osterman I., Sergiev P., Dontsova O., Ivanenkov Y., Veselov M., Majouga A. // Polyhedron. 2016. Vol. 107. P. 27. doi 10.1016/j.poly.2015.12.059
44. Majouga A.G., Beloglazkina E.K., Moiseeva A.A., Shilova O., Manzheliy E., Lebedeva M., Davies E., Khlobystov A., Zyk N.V. // Dalton Trans. 2013. Vol. 42. P. 6290. doi 10.1039/C3DT50422K
45. Cuartero M., Acres R., Bradley J., Jarolimova Z., Wang L., Bakker E., Crespo G., De Marco R. // Electrochim. Acta. 2017. Vol. 238. P. 357. doi 10.1016/j.electacta.2017.04.047
46. Li X., Wang X., Wu Y., Zhao X., Li H., Li Y. // J. Solid State. 2019. Vol. 269. P. 118 doi 10.1016/j.jssc.2018.09.019
47. Mosmann T. // J. Immunol. Methods. 1983. Vol. 65. P. 55. doi 10.1016/0022-1759(83)90303-4
48. Ferrari M., Fornasiero M., Isetta A. // J. Immunol. Methods. 1990. Vol. 131. P. 165. doi 10.1016/0022-1759(90)90187-Z
49. Krasnovskaya O., Guk D., Naumov A., Nikitina V., Semkina A., Vlasova K., Pokrovsky V., Ryabaya O., Karshieva S., Skvortsov D., Zhirkina I., Shafikov R., Gorelkin P., Vaneev A., Erofeev A., Mazur D., Tafenko V., Pergushov V., Melnikov M., Soldatov M., Shapovalov V., Soldatov A., Akasov R., Gerasimov V., Sakharov D., Moiseeva A., Zyk N., Beloglazkina E., Majouga A. // J. Med. Chem. 2020. Vol. 63. P. 13031. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01196
50. Manikandamathavan V., Rajapandiana V., Freddy V., Weyhermüller T., Subramaniana V., Nai B. // Eur. J. Med. Chem. 2012. Vol. 57. P. 449. doi 10.1016/j.ejmech.2012.06.039

Terpyridine-Containing 5-(2-Pyridylmethylene)-2-thioimidazolones and Their Coordination Compounds with Copper(II) Chloride: Synthesis and Cytotoxicity

I. O. Salimova^{a,*}, A. V. Berezina^b, A. A. Moiseeva^b, D. A. Skvortsov^b, M. A. Sukonnikov^b,
N. V. Zyk^b, and E. K. Beloglazkina^b

^a V.V. Zakusov Research Institute, Moscow, 125315 Russia

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: ira.salimova.92@mail.ru

Received May 15, 2023; revised July 21, 2023; accepted July 22, 2023

Methods for the synthesis of new ditopic organic ligands containing coordinating fragments of two types, terpyridine and thiohydantoin, have been developed. The synthesized ligands were studied in complex formation reactions with copper(II) chloride. As a result, two types of coordination compounds were isolated and characterized by electron spectroscopy, elemental analysis, and cyclic voltammetry: bis-ligand tetranuclear mixed-valent complexes of copper(I, II) and a monoligand binuclear complex containing two copper(II) ions. The cytotoxic activity of the obtained coordination compounds with respect to the MCF7, A549, and HEK293 cell lines was studied.

Keywords: ditopic ligands, 2,2':6',2''-terpyridine, 2-thiohydantoin, Cu(II) complexes, cytotoxicity