

УДК 546.98+547.332+577.152.143

НИТРОЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДИНИМИНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ Pd(II): СИНТЕЗ И ИНГИБИРОВАНИЕ MAO-B *EX VIVO*

© 2023 г. М. С. Денисов¹, *, **, Ю. А. Белоглазова¹

¹Институт технической химии УрО РАН – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, Пермь, Россия

*e-mail: denisov.m@itcras.ru

**e-mail: m189@mail.ru

Поступила в редакцию 25.01.2023 г.

После доработки 30.03.2023 г.

Принята к публикации 06.04.2023 г.

Впервые осуществлен синтез комплексов [PdLCl₂] (I) и [PdLBr₂] (II), где L = 2,6-диметил-4-нитро-N-((пиридин-2-ил)метил)анилин, с предположительной способностью ингибировать моноаминоксидазу Б (MAO-B). Молекулярное строение комплексов I, II, лиганда L и прекурсор-лиганда 2,6-диметил-4-нитроанилина (L⁴) установлено с помощью PCA (CCDC № 2255106 (I), 2255105 (II), 2255103 (L), 2255104 (L⁴) соответственно). На примере комплекса I исследована стабильность, растворимость и липофильность. На клеточной линии НЕК-293 (эмбриональные клетки почки человека) показано отсутствие цитотоксической активности соединений L, I и II. Проведены *ex vivo* исследования новых соединений L, I, II и известных соединений III–IX, селегилина и разагилина на способность ингибировать MAO-B, установлена взаимосвязь структура–активность.

Ключевые слова: палладий, MAO, пиридиниминные комплексы, нитроанилин, основание Шиффа
DOI: 10.31857/S0132344X23600066, **EDN:** WBEBFO

Растущий интерес к координационным соединениям переходных металлов связан с клиническим использованием комплексов Pt(II) (цисплатин, карбоплатин и др.) в противоопухолевой терапии [1–3]. Однако развитие химиорезистентности раковых клеток к цисплатину и появление ряда специфических побочных эффектов у пациентов побудили исследователей к синтезу соединений на основе Pd из-за сходных химических и физических свойств Pt и Pd [4]. Соединения Pd(II) отличаются значительной противоопухолевой и антимикробной активностью, более высокой липофильностью или растворимостью по сравнению с цисплатином [5–11]. Цитотоксическая активность комплексов Pd(II) зависит от лигандного окружения и может быть целенаправленно снижена. В связи с этим, индивидуальный подбор и варьирование структуры лиганда в комплексах Pd(II) позволяет расширить возможность их применения в терапии ряда инфекционных и неинфекционных заболеваний [12–14].

Известно, что металлоорганические соединения могут ингибировать активность ферментов из-за способности связывать большие биологические молекулы сильнее, чем органические соединения, не содержащие металлов [15]. Установлено, что комплексы Pd(II) и Pd(IV) ингибируют следующие ферменты: AChE [16–19], BuChE [19, 20], PON1 [21], CA [16], α-гликозидаза [18, 21], β-глюкуронидаза [22], целулаза [23], фумаратредуктаза [24], катепсин Б [25], TcOYE [26], протеаза ВИЧ-1 [27], металло-β-лаптамаза [28], РНК-полимеразы [29], липоксигеназа [30], супероксиддисмутазы [31], топоизомераза II [32], Na⁺/K⁺-АТФаза [33], Ca²⁺/Mg²⁺-АТФаза [34], тиоредоксинредуктаза [35], глутатионредуктаза [36].

Болезни Альцгеймера и Паркинсона являются возрастзависимыми нейродегенеративными заболеваниями и ассоциированы с повышенной активностью ферментов AChE [16–19] и MAO-B [37–39] соответственно. В настоящее время известно множество ингибиторов MAO-A и MAO-B с различными механизмами действия [38]. Для комплексов Pd(II) группой Мошковского показана способность ингибировать ферменты MAO-A и MAO-B [40]. Остаток цистеина 397 в полипептидной цепи MAO реализует ковалентную связь с остатком FAD, который является каталитическим центром фермента [37, 38]. Pd вступает в комплексообразование по NH-группе альдиминов, образующихся в результате реакции превращения моноаминов ферментом MAO [41]. Меха-

низ каталитического действия фермента MAO и механизм ингибирования представлен на схеме 1. В [42] терапевтический эффект ингибиторов

MAO-B при болезни Паркинсона связали с блокированием синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) астроцитами.

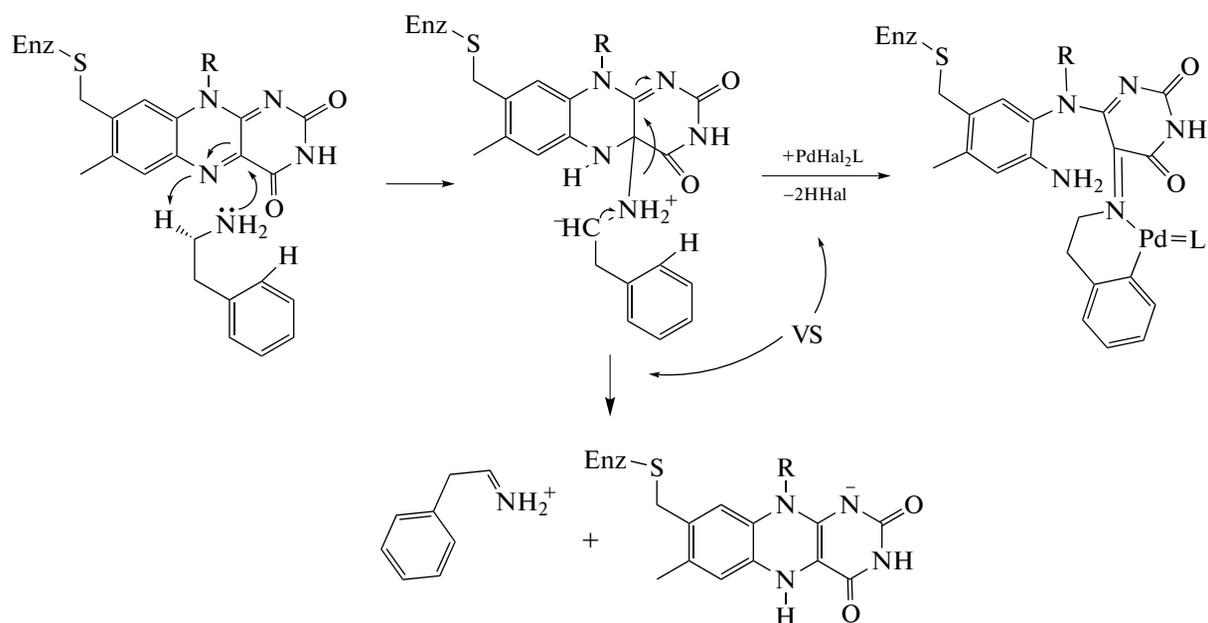


Схема 1.

Структура комплекса влияет на MAO-ингибирование следующим образом. Во-первых, повышение липофильности комплекса Pd(II) благоприятно как для преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), так и для связывания с липофильным каталитическим сайтом [37] фермента MAO. Во-вторых, увеличение размеров комплекса Pd(II) неблагоприятно для селективного MAO-B-ингибирующего эффекта комплексов Pd(II), так как каталитическая полость фермента MAO-B меньше, чем у MAO-A [37]. В-третьих, комплекс Pd(II) должен быть устойчивым в физиологических условиях, так как соединения Pd(II) склонны к разложению с образованием Pd-черни и/или Pd₃(PO₄)₂. В-четвертых, лиганды должны стабилизировать *cis*-галогеновую геометрию координационного узла, облегчающую реализацию механизма на схеме 1.

Ранее нами исследованы пиридиниминовые комплексы Pd(II) на предмет ингибирования ферментов MAO *ex vivo* [43]. В результате установлено, что нитрогруппа и заместители в *орто*-положениях благоприятны для эффективного ингибирования ферментов MAO.

Цель настоящей работы – синтез арилпиридиниминовых комплексов Pd(II) с нитрогруппой в *пара*-положении и заместителями в *орто*-положении бензольного кольца. Кроме того, в [43, 44] показано незначительное возрастание MAO-ингибирующей активности при переходе от хлорид-

ных комплексов к бромидным комплексам Pd(II). Недостатком работ [43, 44] является то, что исследовалось лишь неселективное MAO-ингибирование соединениями Pd(II). Таким образом, в настоящей работе исследована ингибирующая активность MAO-B комплексов Pd(II) в условиях *ex vivo*. Этот метод ранее успешно использован в изучении ингибирующей активности MAO-B комплексов Cu(II), Zn и Ni(II) [45].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры регистрировали на Фурье-спектрометре Bruker VERTEX 80v в вазелиновом масле, в диапазоне 4000–400 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц соответственно) записывали в CDCl₃ при 30°C (N,N-дитозил-2,6-диметиланилина, метил-4-нитро-N-((пиридин-2-ил)метил)анилина (L) и 2,6-диметил-4-нитроанилина (L⁴) или в DMSO-d₆ при 50°C ([PdCl₂]₂ (I), [PdLBr₂]₂ (II) на спектрометре Bruker Avance Neo 400; в качестве внутреннего стандарта в спектрах ЯМР ¹H использовали гексаметилдисульфид (ГМДС) (δ = 0.055 м.д.), а в спектрах ЯМР ¹³C – сигналы протонов CHCl₃ (δ = 77.0 м.д.) или DMSO (δ = 39.6 м.д.), присутствующие как примесь в CDCl₃ и DMSO-d₆ соответственно. Масс-спектр записывали на приборе Agilent Technologies 6890N/5975B, колонка капиллярная HP-5ms, 30000 × 0.25 мм, 0.25 мкм, температура испарителя 260°C, програм-

мирование температуры в пределах 20–40 град/мин, газ-носитель – гелий, 1 мл/мин, масс-спектры получали методом электронного удара (70 эВ). Температуры плавления определяли на приборе ПТП-2. Элементный анализ (С, Н, N) проводили на приборе CHNS VARIO EL CUBE. УФ-спектры записывали в диапазоне 200–1000 нм на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия); $l = 1$ см. ТСХ осуществляли на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ в системе петролейный эфир (40–70°C) – EtOAc (7 : 3).

В работе использовали реактивы чистотой не ниже “х. ч.”: PdCl₂, [n-Bu₄N]Br, 2-пиридинкарбальдегид, 2,6-диметиланилин, фармсустанцию кинурамин и необратимые ковалентные ингибиторы: хлоргиллин (преимущественно ингибитор MAO-A), разагиллин и селегиллин (преимущественно ингибиторы MAO-B) (Alfa Aesar, Великобритания); силикагель 0.063–0.2 мм производства Macherey-Nagel (Германия). Использовали CH₃CN марки “0” российского производства.

Синтез N-тозил-2,6-диметиланилина (L¹) [46], N,N-дитозил-2,6-диметиланилина (L²). Смесь 8 мл (0.0650 моль) 2,6-диметиланилина, 18.5 г (0.0970 моль) тозилхлорида кипятили в 32 мл пиридина в течение часа. Затем растворитель отгоняли на роторном испарителе, кубовый остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над MgSO₄. Продукты разделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесями петролейный эфир (40–70°C)–EtOAc с повышением полярности в соотношении от 10 : 1 до 1 : 1. Соединение L² выходит раньше L¹ с колонки, но на ТСХ обратная последовательность. Выход L¹ 17.142 г (96%), Rf = 0.43, бесцветный порошок, T_{пл} = 135–136°C (петролейный эфир (40–70°C)–EtOAc) (см. [46] 134–135°C (CH₃OH)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 276 (6), 275 (33) [M⁺], 121 (10), 120 (100), 119 (6), 91 (17), 77 (8), 65 (7). Выход L² 0.523 г (3%), Rf = 0.31 бесцветный порошок T_{пл} = 172–173°C (петролейный эфир (40–70°C)–EtOAc). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 431 (7), 430 (14), 429 (54) [M⁺], 275 (6), 274 (26), 273 (20), 211 (13), 210 (76), 209 (7), 208 (23), 196 (11), 195 (67), 194 (67), 180 (7), 154 (13), 152 (5), 151 (6), 139 (18), 120 (6), 119 (11), 118 (31), 105 (29), 104 (6), 93 (9), 92 (14), 91 (100), 89 (7), 77 (9), 65 (28), 39 (6). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.; J, Гц): 7.88 д. (4H, 3,5-Тоз, J = 8.2), 7.30 д. (4H, 2,6-Тоз, J = 8.2), 7.15 т. (1H, 4-Аг, J = 7.6), 7.01 д. (2H, 3,5-Аг, J = 7.6), 2.43 с. (6H, Me-Тоз), 1.86 с. (6H, Me-Аг). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 145.1, 141.0, 137.1, 133.1, 129.5, 129.4, 129.4, 129.1, 21.6, 19.3. ИК-

спектр (ν, см⁻¹): 3268, 1513, 1335, 1306, 1294, 1158, 1091, 814, 745, 550, 537.

Найдено, %: С 61.51; Н 5.39; N 3.46.
Для C₂₂H₂₃NO₄S₂
вычислено, %: С 61.51; Н 5.40; N 3.26.

Синтез N-тозил-2,6-диметил-4-нитроанилина (L³) [46]. Смесь 4 г (14.5 ммоль) L¹, 20 мл H₂O, 30 мл CH₃COOH, 0.1 г NaNO₂ и 2.5 мл 60%-ной HNO₃ кипятили 30 мин. Реакционную массу охлаждали до 0°C и фильтровали на фильтре Шотта ПОР 40, осадок промывали холодной водой и сушили под вакуумом. Продукт очищали от остатков L¹ колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесями петролейный эфир (40–70°C)–EtOAc с повышением полярности в соотношении от 10 : 1 до 0 : 1 (L¹ выходит раньше L³). Выход 3.561 г (77%), Rf = 0.31 бесцветный порошок T_{пл} = 150–151°C (петролейный эфир (40 T_{пл} = 70°C) EtOAc) (см. [46] 163–165°C (H₂O)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 321 (9), 320 (46) [M⁺], 165 (28), 156 (8), 155 (88), 135 (9), 119 (18), 118 (15), 106 (5), 104 (9), 92 (10), 91 (100), 89 (5), 65 (18), 39 (6).

Синтез 2,6-диметил-4-нитроанилина (L⁴) [46]. К 3 г (9.36 ммоль) L³ добавляли 15 мл H₂SO₄конц и перемешивали 2 ч при 50°C. Затем в реакционную массу при перемешивании добавляли 150 г снега и малыми порциями 100 г NaHCO₃. Раствор перемешивали до прекращения выделения газа и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и отгоняли на роторном испарителе. Кубовый остаток кристаллизовали из CH₂Cl₂. Выход 1.370 г (88%), зеленые иглы T_{пл} = 163–164°C (CH₂Cl₂) (см. [46] 164–165°C (EtOAc)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 167 (10), 166 (100) [M⁺], 136 (46), 120 (22), 119 (9), 118 (12), 108 (7), 104 (8), 103 (6), 93 (21), 92 (7), 91 (30), 78 (6), 77 (27), 65 (9), 52 (6), 51 (6), 39 (6). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 2.21 с. (6H, CH₃), 4.14 уш.с. (2H, NH₂), с. 7.88 (2H, 3,5-Аг).

Синтез 2,6-диметил-4-нитро-N-((пиридин-2-ил)метил)анилина (L). Смесь 1.274 г (7.67 ммоль) L⁴, 0.81 мл (8.43 ммоль) пиридин-2-карбальдегида, 0.15 г толуилсульфокислоты кипятили в 50 мл толуола с насадкой Дина и Старка в течение 12 ч. Затем растворитель отгоняли на роторном испарителе, а кубовый остаток кристаллизовали из CH₃OH. Выход 1.606 г (82%), бледно-желтые призмы T_{пл} = 155–156°C (CH₃OH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 255 (32) [M⁺], 254 (36), 241 (15), 240 (100), 237 (7), 210 (7), 209 (39), 208 (26), 207 (23), 195 (8), 164 (43), 193 (13), 192 (8), 182 (6), 181 (17), 180 (8), 160 (20), 131 (26), 130 (34), 104 (11), 103 (16), 92 (5), 80 (12), 79 (76), 78 (19),

77 (16), 65 (10), 64 (5), 63 (10), 52 (12), 51 (12), 39 (8). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 8.73 д.д.д. (1H, 6-Пу, $J = 4.9$, $J = 1.3$, $J = 0.9$), 8.30 с. (1H, 7-Пу), 8.25 д. (1H, 3-Пу, $J = 7.6$), 7.96 с. (2H, 3,5-Ar), 7.87 д.д.д. (1H, 4-Пу, $J = 7.6$, $J = 7.5$, $J = 1.3$); 7.45 д.д.д. (1H, 5-Пу, $J = 7.5$, $J = 4.9$, $J = 1.1$); 2.20 с. (6H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 163.9, 156.0, 153.5, 149.8, 144.0, 136.9, 127.9, 125.9, 123.4, 121.6, 18.3. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3396, 1649, 1509, 1472, 1334, 1304, 1289, 1100, 764, 749.

Найдено, %: C 66.03; H 5.91; N 16.40.

Для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$

вычислено, %: C 65.87; H 5.13; N 16.46.

Синтез [2,6-диметил-4-нитро-N-((пиридин-2-ил)метил)анилин]-цис-дихлоропалладия(II) (I). В 100 мл CH_3CN в течение 10 мин кипятили 709 мг (4 ммоль) PdCl_2 , а затем добавляли 1.021 г (4 ммоль). Раствор кипятят в течение 1 ч, а затем фильтровали. Осадок, желтый порошок, сушили в вакуумном шкафу. Красный кристалл для РСА выращивали из ДМСО. Выход 1.229 г (71%), $T_{\text{пл}} = >320^\circ\text{C}$ (CH_3CN). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 9.12 д.д. (1H, 6-Пу, $J = 5.2$), с. 8.80 (1H, 7-Пу), 8.47 д.д.д. (1H, 4-Пу, $J = 8.2$, $J = 7.2$, $J = 1.0$), д. 7.87 (1H, 3-Пу, $J = 7.2$), с. 8.23 (2H, 3,5-Ar), д.д.д. 8.05 (1H, 5-Пу, $J = 8.2$, $J = 5.2$, $J = 1.2$), 2.45 с. (6H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 175.0, 154.9, 154.9, 150.2, 145.9, 141.1, 132.8, 130.1, 129.8, 122.3, 18.0. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3025, 1618, 1518, 1476, 1341, 1324, 1308, 1299, 1157, 1096, 825, 765.

Найдено, %: C 38.37; H 3.02; N 9.50.

Для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2\text{Pd}$

вычислено, %: C 38.87; H 3.03; N 9.71.

Синтез цис-дихлоро[2,6-диметил-4-нитро-N-((пиридин-2-ил)метил)анилин]палладия(II) (II). В 200 мл CH_3CN в течение 2 ч кипятили 709 мг (4 ммоль) PdCl_2 , 5.025 г (20 ммоль) $\text{BrN}(\text{Bu})_4$ и 1.021 г (4 ммоль) лиганда L. Затем реакционную массу упаривали на ротаторном испарителе до 50 мл и охлаждали. Выпавший осадок отделяли фильтрованием, промывали 50 мл H_2O и 10 мл CH_3CN . Выход 1.540 г (74%), мелкие оранжевые кристаллы, $T_{\text{пл}} = >320^\circ\text{C}$ (CH_3CN). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 9.10 уш.с. (1H, 6-Пу), 8.78 с. (1H, 7-Пу), 8.47 д.д. (1H, 4-Пу, $J = 7.2$, $J = 7.2$), 8.21 д. (1H, 3-Пу, $J = 7.2$), 8.04 с. (2H, 3,5-Ar), 8.01 уш.с. (1H, 5-Пу), 2.42 с. (6H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 174.6, 145.8, 140.8, 140.9, 132.6, 129.9, 129.6, 123.6, 122.0, 119.8, 17.9. ИК-спектр (ν , cm^{-1}):

3411, 1629, 1519, 1467, 1343, 1304, 1159, 1092, 815, 763, 747, 547, 539.

Найдено, %: C 35.44; H 3.32; N 8.62.

Для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}_2\text{Pd}$

вычислено, %: C 32.24; H 2.51; N 8.06.

РСА. Набор экспериментальных отражений образцов соединений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies, Польша) с CCD-детектором по стандартной методике (MoK_α -излучение, ω -сканирование с шагом 1°) при $T = 295$ К. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [47]. Структуры расшифрованы с помощью программы SHELXS [48] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [49] с графическим интерфейсом OLEX2 [50]. Атомы водорода включены в уточнение в модели “наездника” (за исключением атомов водорода группы NH_2 , уточненных независимо в изотропном приближении). Кристалл соединения II уточнен с использованием файла данных с интенсивностями отражений формата HKLF 5 как двойник с двумя компонентами, соотношение компонент, полученное в результате уточнения, 0.639(3) : 0.361(3). Кристаллографические данные и детали уточнения структур L^4 , L, I и II приведены в табл. 1.

Полный набор рентгеноструктурных параметров депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 2255103 (L), 2255104 (L^4), 2255106 (I), 2255105 (II), deposit@ccdc.cam.ac.uk, www: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

Тест на липофильность. Дистиллированную воду (1 л) перемешивали с 60 мл октанола-1 в течение 2 сут с целью взаимного насыщения. Комплекс I (16 мг) перемешивали в 20 мл октанола-1, насыщенного водой, в течение 2 сут, суспензию фильтровали. Фильтрат доводили до 30 мл октанола-1, насыщенным водой. УФ-спектр алиquotы раствора записывали (180–900 нм) с шагом 1 нм относительно октанола-1, насыщенного водой. Исходный раствор (20 мл) перемешивали с 980 мл воды, насыщенной октанолом-1 в течение 2 сут. Затем отбирали алиquotу органической фазы для записи УФ-спектра аналогичным образом. Рассчитывали $\lg P$ по формуле, представленной ниже, где D_0 – оптическая плотность раствора до экстракции, а D_1 – оптическая плотность раствора после экстракции. Расчет осуществляли в окрестностях максимума поглощения (263–273 нм) комплекса I. Значения $\lg P$ для разных длин волн усредняли, погрешность рассчитывали методом Стьюдента с доверительным интервалом 95%.

Таблица 1. Кристаллографические данные и детали уточнения структур L⁴, L, I и II

Соединение	Значение			
	L ⁴	L	I	II
Брутто-формула	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₂	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ Cl ₂ Pd	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ Cl _{0.89} Br _{1.11} Pd
<i>M</i>	166.18	255.27	432.57	481.70
<i>T</i> , К	295(2)	295(2)	295(2)	295(2)
Сингония	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пр. группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> , Å	3.9903(17)	8.776(2)	8.1188(13)	8.1644(14)
<i>b</i> , Å	11.872(4)	17.579(4)	11.2468(16)	11.495(2)
<i>c</i> , Å	17.149(5)	8.277(2)	17.235(2)	17.453(4)
α, град	90	90	90	90
β, град	92.97(4)	94.37(2)	102.542(14)	102.57(2)
γ, град	90	90	90	90
<i>V</i> , Å ³	811.3(5)	1273.1(5)	1536.2(4)	1598.7(5)
<i>Z</i>	4	4	4	4
ρ(выч.), г/см ³	1.360	1.332	1.870	2.001
μ, мм ⁻¹	0.100	0.092	1.565	4.081
<i>F</i> (000)	352.0	536.0	856.0	936.0
Диапазон сбора данных по 2θ, град	6.86–58.93	6.57–58.91	4.36–58.77	4.27–58.83
Независимых отражений (<i>R</i> _{int})	2687	2993 (0.0296)	3632 (0.0298)	3790 (0.0539)
Отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	1271	2223	3104	2957
Уточняемых параметров	120	175	201	221
GOOF	0.916	1.039	1.055	1.021
<i>R</i> -факторы по <i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)	<i>R</i> ₁ = 0.0748, <i>wR</i> ₂ = 0.1929	<i>R</i> ₁ = 0.0505, <i>wR</i> ₂ = 0.1253	<i>R</i> ₁ = 0.0325, <i>wR</i> ₂ = 0.0727	<i>R</i> ₁ = 0.0456, <i>wR</i> ₂ = 0.0931
<i>R</i> -факторы по всем отражениям	<i>R</i> ₁ = 0.1409, <i>wR</i> ₂ = 0.2138	<i>R</i> ₁ = 0.0697, <i>wR</i> ₂ = 0.1442	<i>R</i> ₁ = 0.0406, <i>wR</i> ₂ = 0.0794	<i>R</i> ₁ = 0.0631, <i>wR</i> ₂ = 0.1066
Δρ _{max} /Δρ _{min} , е/Å ³	0.24/–0.20	0.21/–0.22	0.67/–0.65	0.68/–1.02

$$\lg P = \lg \left(\frac{D_1 - 980}{D_0 - D_1} \cdot \frac{980}{20} \right).$$

Тест на устойчивость. 0.3 мл 10 М раствора комплекса I в ДМСО смешивали с 30 мл 0.1 М фосфатно-солевого буфера (PBS) pH 7.4 и забирали аликвоту для записи УФ-спектра. Оставшийся раствор выдерживали 30 мин при 37°C и брали аликвоту для записи УФ-спектра.

МТТ-тест. Исследование цитотоксической активности соединений проводили в отношении клеток линии НЕК-293 с помощью МТТ-теста. Клетки инкубировали в среде DMEM (ПанЭко, Россия) с добавлением 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки (Biosera, Франция) 2 мМ L-глутамин и 1%-ного раствора пенициллина–

стрептомицина (50 Ед./мл, 50 мкг/мл; ПанЭко, Россия) при 37°C и 5% CO₂ во влажной атмосфере. Через 24 ч инкубации к клеткам добавляли исследуемые соединения, растворенные в ДМСО, в диапазоне концентраций от 3.125 до 100 мкМ. Выживаемость клеток оценивали через 72 ч инкубации с исследуемыми соединениями путем добавления 20 мкл раствора МТТ (бромид 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия, 5 мг/мл) в каждую лунку. После инкубирования клеток с раствором МТТ в течение 4 ч среду из планшетов удаляли и в каждую лунку добавляли 100 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. С помощью планшетного спектрофотометра FLUOstar Optima (BMG Labtech, Германия) определяли оптическую плотность при 544 нм.

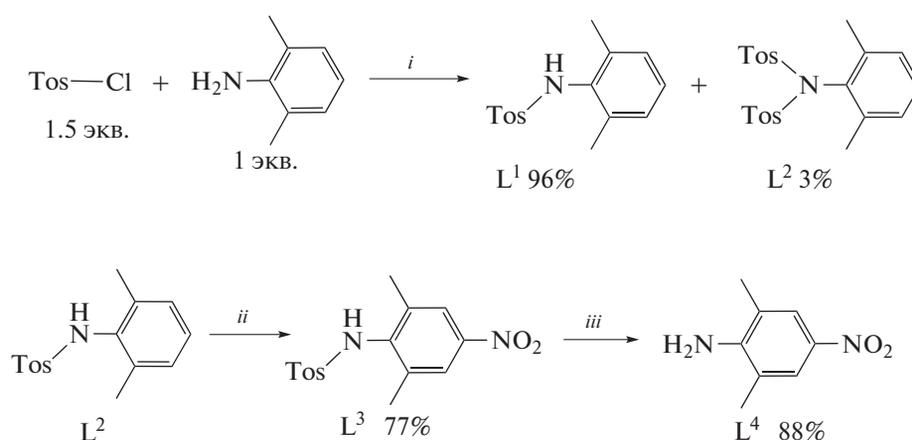
Значение 50%-ной ингибирующей концентрации (IC_{50}) определяли на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 6.0 [51].

Определение MAO-ингибирующей активности. Ферментативную активность MAO в гомогенате головного мозга мышей определяли по методам [52, 53] с модификациями, основанными на флуориметрическом измерении 4-гидроксихинолина, образующегося при ферментативном окислении кинурамина. Гомогенат готовили из ткани головного мозга мышей в соотношении 1 г ткани мозга на 8 мл буфера PBS. Гомогенат центрифугировали при 1000 g в течение 30 мин, затем надосадочную жидкость отбирали и центрифугировали при 10000 g в течение 30 мин. Далее осадок ресуспендировали в 0.01 M PBS до содержания белка 125 мкг/мл. Концентрацию белка определял методом Лоури [54]. Для определения активности MAO в 96-луночный черный планшет (SPL, Корея) вносили суспензию митохондрий по 100 мкл/лунка и инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Перед внесением соединений активность MAO-A подавляли путем добавления селективного ингибитора хлоргиллина в концентрации 250 нМ на лунку. Исследуемые соединения в количестве 1 мкмоль растворяли в 100 мкл 100%-ного ДМСО, разводили в PBS и добавляли к суспензии митохондрий таким образом, чтобы получить заданные конечные концентрации веществ от 100 до 3.125 мкМ (концентрация ДМСО от 1 до 0.031% соответственно). После 30 мин инкубации ферментативную реакцию инициировали добавлением неспецифического субстрата кинурамина ("Sigma-Aldrich", США) с концентрацией 0.2 мг/мл в PBS по 50 мкл/лунка. Затем планшеты инкубировали

при 37°C в течение 30 мин, после чего реакцию останавливали добавлением 50 мкл 10%-ной трихлоруксусной кислоты и 50 мкл 1 M NaOH. Интенсивность флуоресценции 4-гидроксихинолина, который был образован из кинурамина, измеряли при $\lambda_{\text{возб}} = 320$ нм и $\lambda_{\text{исп}} = 380$ нм с помощью планшетного спектрофотометра FLUOstar Optima ("BMG Labtech", Германия). В качестве положительного контроля использовали суспензию митохондрий с добавлением ДМСО до конечной концентрации 1% и хлоргиллина в концентрации 250 нМ. Активность фермента в контрольном эксперименте принимали за 100%. В качестве препаратов сравнения использовали ингибиторы MAO-B разагилин и селегелин ("Sigma-Aldrich", США), которые вносили по аналогии с тестируемыми соединениями. Все эксперименты проводили в трехкратной повторности. Значение IC_{50} рассчитывали как концентрацию вещества, уменьшающую окисление кинурамина естественной смесью MAO на 50%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно получение 2,6-диметил-4-нитроанилина (L^4) из тозилхлорида и 2,6-диметил-анилина [46, 55]. Мы повторили этот синтез (схема 2), используя колоночную хроматографию на стадиях (*i*, *ii*), что позволило получить чистые соединения L^1 и L^3 с выходами большими, чем описано в литературе, на всех стадиях процесса. Кроме того, нам удалось выделить ранее не описанный побочный продукт L^2 , охарактеризованный методами ЯМР ^1H ^{13}C , газовой хроматографии–масс-спектрометрии (ГХ-МС) и элементного анализа. Наконец, структура соединения L^4 была дополнительно подтверждена методом РСА (рис. 1).



i: пиридин, кипячение, 1 ч;

ii: H_2O , CH_3COOH , HNO_3 , кипячение, 15 мин, затем Na_2CO_3 ;

iii: H_2SO_4 , 50°C, 1 ч, затем Na_2CO_3 .

Схема 2.

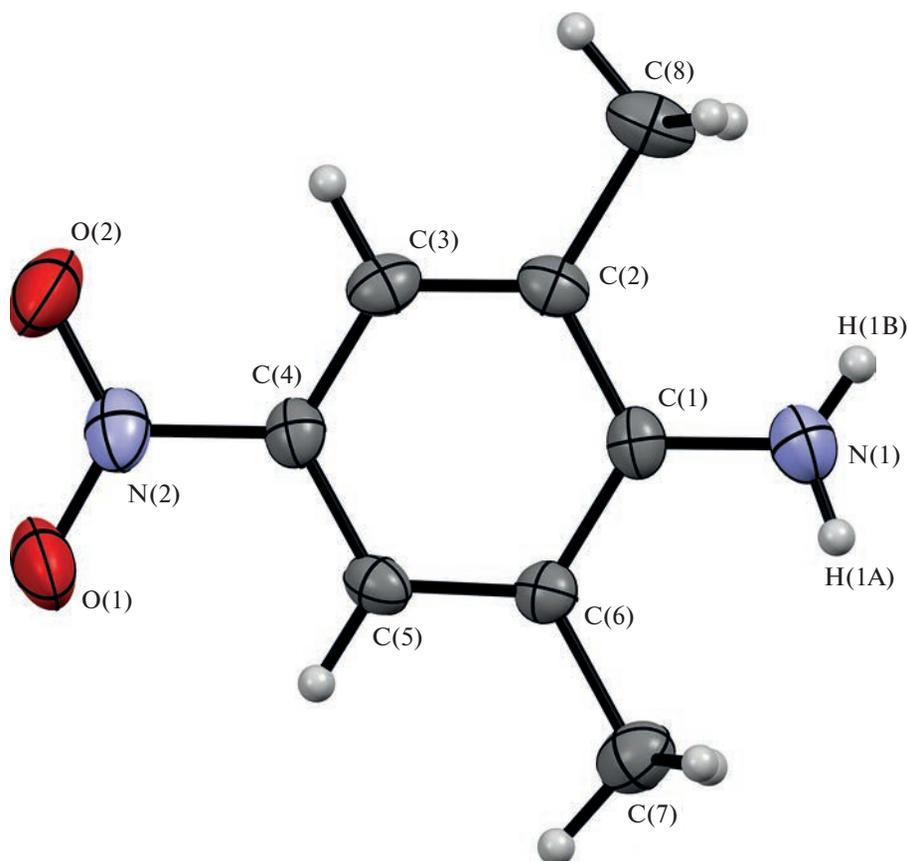
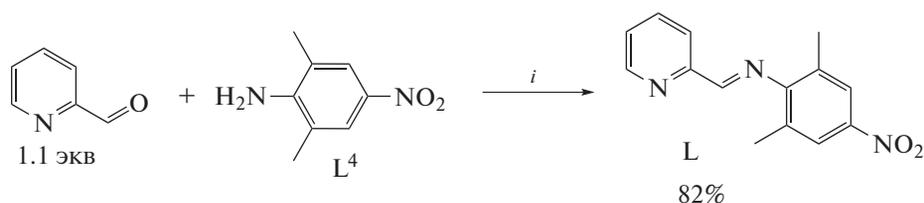


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения L^4 , по данным РСА, в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности.

Прекурсор-лиганд L^4 кристаллизуется в centrosимметричной пространственной группе моноклинной сингонии (рис. 1). Нитрогруппа развернута под небольшим углом к плоскости ароматического цикла, торсионные углы $O(2)N(2)C(4)C(3)$ $3.8(5)^\circ$, $O(1)N(2)C(4)C(5)$ $2.8(5)^\circ$. В кристалле молекулы связаны в бесконечные двумерные сети за счет межмолекулярных водородных связей $N(1)–$

$H(1A)…O(2)$ $(-1/2 + x, 1/2 - y, -1/2 + z)$ и $N(1)–H(1B)…O(1)$ $(1/2 + x, 1/2 - y, -1/2 + z)$.

Методом азеотропной отгонкой воды впервые получено основание Шиффа: 2,6-диметил-4-нитро-N-((пиридин-2-ил)метил)анилин (L) из пиридин-2-карбальдегида (схема 3). Контроль над протеканием реакции осуществлялся методом ТСХ. Структура основания L доказана методом РСА (рис. 2).



i: толуол, кипячение с насадкой Дина–Старка, 10 мол. % *n*-толуолсульфокислота моногидрат, 12 ч.

Схема 3.

По данным РСА, двойная связь $C(9)=N(2)$ в соединении L имеет конфигурацию *E* (рис. 2). Нитрогруппа, как и в исходном амине, развер-

нута под небольшим углом к плоскости ароматического цикла, торсионные углы $O(1)N(3)C(4)C(5)$ $5.7(2)^\circ$, $O(2)N(3)C(4)C(3)$

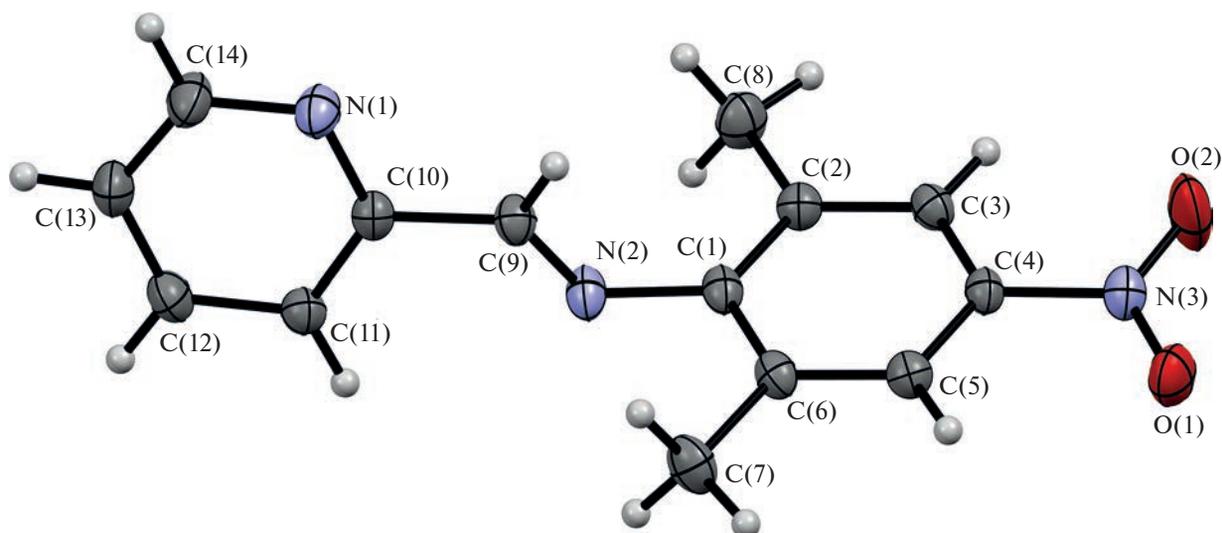
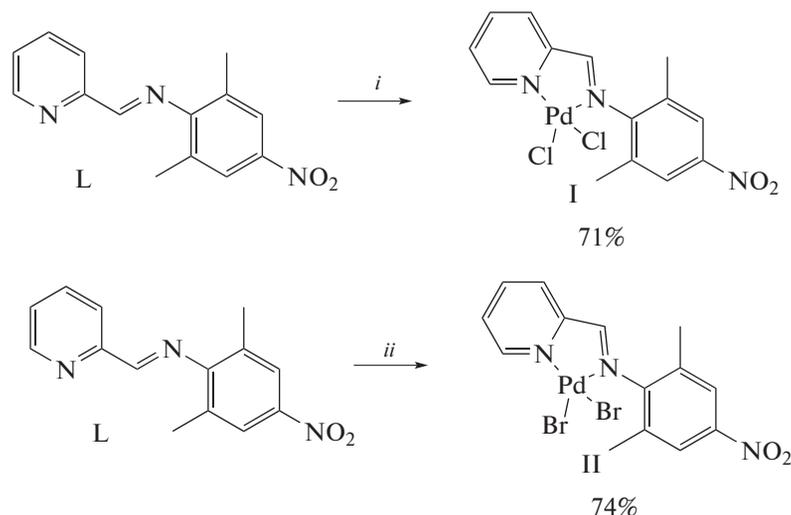


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения L, по данным РСА, в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности.

6.8(2)°. Угол между плоскостью C(9)N(2)C(1) иминофрагмента и плоскостями арильного и пиридинового циклов 88.1° и 15.8° соответственно.

Из основания Шиффа L впервые получен хлоридный пиридиниминовый комплекс палладия(II): [PdLCl₂] (I) и бромидный пиридиниминовый комплекс палладия(II): [PdLBr₂] (II) (схема 4).



i: 1 экв. PdCl₂, CH₃CN, кипячение, 2 ч;

ii: 1 экв. PdCl₂, 4 экв. [n-Bu₄N]Br, CH₃CN, кипячение, 2 ч.

Схема 4.

Структуры комплексов I и II подтверждены методом РСА (рис. 3 и 4).

Комплекс I кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии (рис. 3). Атом палладия имеет несколько искаженное плоско-квадратное окружение. Длины связей Pd–N (2.02–2.03 Å) и Pd–Cl (2.27–2.28 Å) принимают характерные для подобных комплексов значения [56–58]. Атом палладия от-

клонен от плоскости остальных четырех атомов палладацикла на 0.25 Å. Объемный арильный заместитель развернут под большим углом к плоскости N(1)C(5)C(6)N(2): диэдральный угол 72°.

Комплекс II является изомером комплекса I. Различия в длинах ребер лежат в пределах 0.04–0.25 Å (табл. 1). Объем элементарной ячейки бромсодержащего комплекса II (1598.7(5) Å³) больше, чем хлорсодержащего I (1536.2(4) Å³). Комплекс

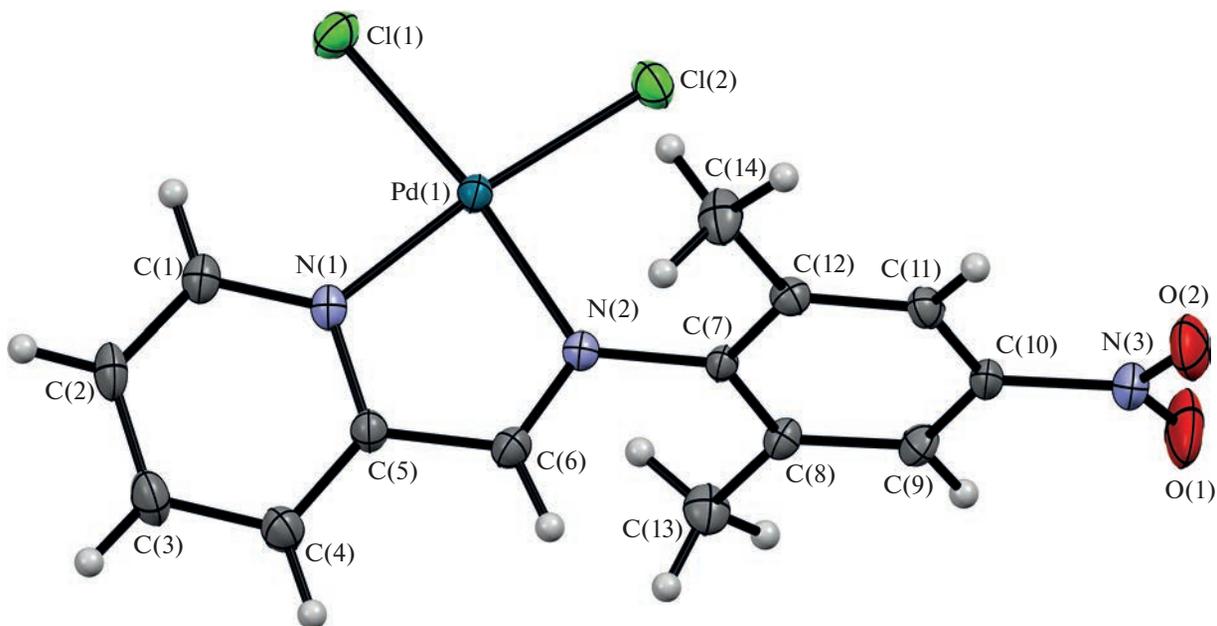


Рис. 3. Общий вид молекулы соединения I, по данным PCA, в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности.

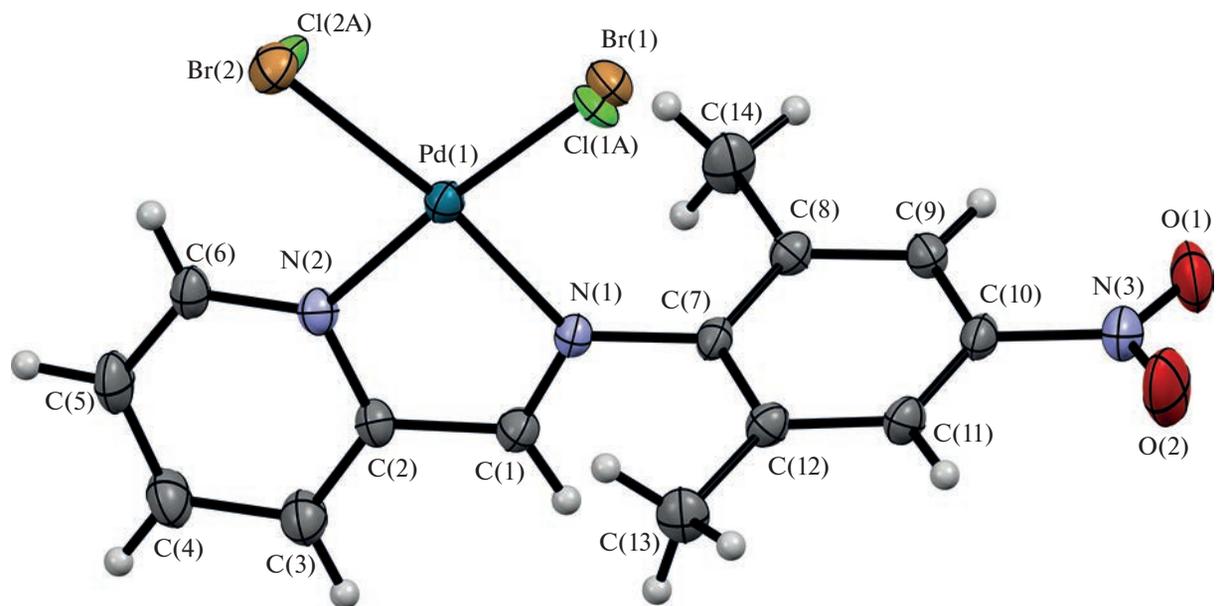


Рис. 4. Общий вид молекулы соединения II, по данным PCA, в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности.

II содержит смесь атомов брома и хлора в соотношении 1.11 : 0.89, полученном в результате уточнения структуры с учетом разупорядочения. Комплексы II и I в целом имеют близкую геометрию.

На примере комплекса I исследована растворимость и стабильность. Растворимость при 20°C в воде и октанол-1 меньше 1 ммоль л⁻¹, а в ДМСО около 9 ммоль л⁻¹. Кипячение в воде приводит к разложению с образованием палладиевого зеркала. Нагревание в октанол-1 при 65°C приводит к разложению с образованием паллади-

евой черни. Хранение раствора в октанол-1 в течение месяца при комнатной температуре также приводит к разложению с образованием палладиевой черни. Кипячение в ДМСО не приводит к видимому разложению. Дополнительно устойчивость к ДМСО подтверждена методом ЯМР: выдерживание раствора в ДМСО-d₆ в течение 3 сут при 37°C не приводит к изменениям в спектре ЯМР ¹H, записанном при температуре 50°C и концентрации 100 ммоль л⁻¹. Дополнительно проверена устойчивость комплекса Pd в растворе PBS, в ре-

зультате исследования не наблюдалось образования палладиевой черни и $\text{Pd}_3(\text{PO}_4)_2$. Выдерживание 0.1 М раствора в PBS при 37°C в течение 30 мин не привело к изменению УФ-спектра ($\lambda_{\text{max}} = 230$ нм, $\lg \epsilon = 4.1$), что подтверждает устойчивость комплекса в условиях исследования ингибирующей активности MAO.

На примере комплекса I исследована липофильность в системе октанол-1–вода. $\text{Lg}P = 2.08 \pm 0.13$, что близко к значению липофильности разагелина 2.01 [59], вероятно, комплекс способен преодолевать ГЭБ и взаимодействовать с каталитическим сайтом MAO. Также проведено моделирование липофильности программой SwissADME ($\text{Lg}P = 2.11$). Соединения L, I и II показали отсутствие цитотоксической активности ($\text{IC}_{50} \geq 100$ мкМ) в отношении клеток линии НЕК-293.

Лиганд L и комплексы I и II исследованы в гомогенате головного мозга (ГМ) мышей. Фермент

MAO представлен в мозге в виде двух изоформ: MAO-A и MAO-B в соотношении 20/80% [39]. Активность фермента MAO-A была подавлена хлоргелином в концентрации 250 нМ на лунку. Остаточную активность MAO в ГМ считали активностью MAO-B. В качестве положительного контроля использованы ингибиторы разагелин и селегелин [60]. Ранее опубликованные комплексы III–VI [43], показавшие наибольшую неселективную активность в отношении MAO, а также комплексы VII–IX [61], полученные из катехоламинов (субстратов MAO), впервые протестированы на селективную ингибирующую активность MAO-B (схема 5). В табл. 2 приведены значения 50%-ной ингибирующей концентрации (IC_{50}) остаточной активности MAO-B в присутствии соединений L, I–IX или препаратов сравнения – селегелина и разагелина.

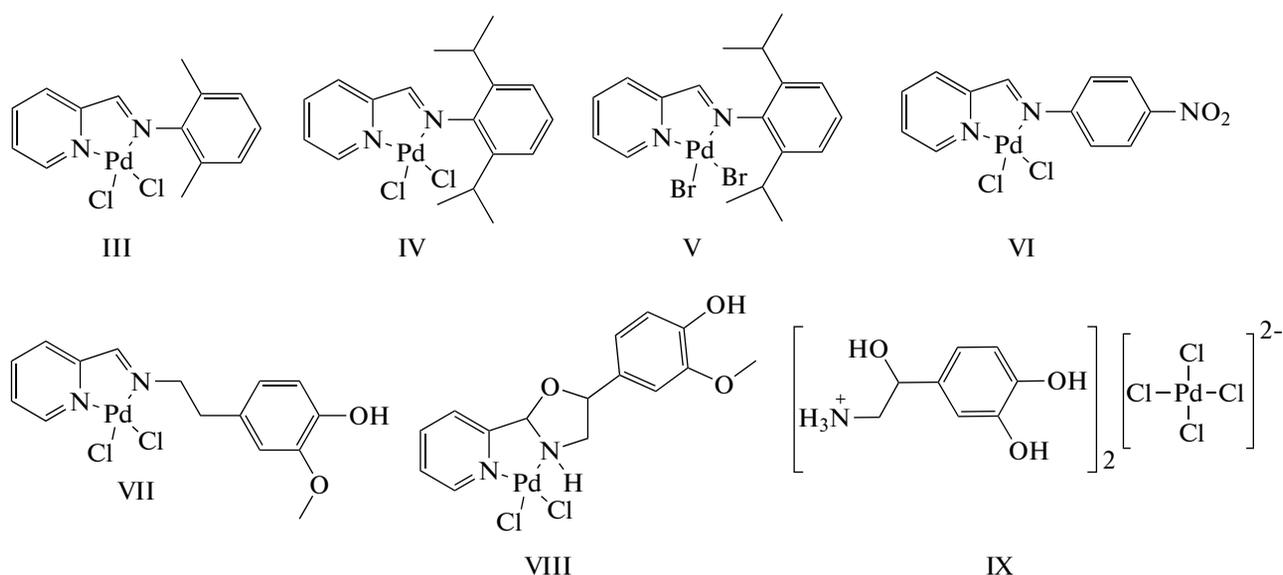


Схема 5.

При анализе структура/активность в ряду синтезированных комплексов Pd(II) показаны следующие закономерности:

1) Введение нитрогруппы в *para*-положение бензольного кольца способствует подавлению MAO-B ингибирующей активности комплекса I при сравнении с комплексом III.

2) Повышение размеров заместителя в *ortho*-положении бензольного кольца при сравнении комплексов I с VI и III с IV ухудшает ингибирующую активность MAO-B.

3) Замена хлоридов на бромиды повышает MAO-B-ингибирующую активность комплекса V при сравнении с комплексом IV.

Выявленные закономерности будут в дальнейшем использованы при синтезе комплексов

Pd(II) и определении механизма действия в отношении ингибирующей активности MAO-B. Также необходимо исследовать степень ингибирования MAO-A и MAO-B на чистых ферментах в условиях *in vitro*, установить влияние на биосинтез ГАМК в астроцитах и оценить цитотоксическую активность комплексов Pd(II) на предшественниках нейронов и астроцитах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования “Исследования материалов и веществ” ПФИЦ УрО РАН. Авторы выражают благодарность сотрудникам ПФИЦ УрО РАН:

Таблица 2. Ингибирующая активность MAO-B лиганда L, комплексов I–IX, селегилина и разагилина, испытанная на головном мозге мыши

Соединение	Концентрация IC ₅₀ , мкМ
L	>100
I	>100
II	>100
III	19.47 ± 2.35
IV	56.34 ± 2.13
V	12.69 ± 2.35
VI	30.60 ± 4.24
VII	98.84 ± 5.63
VIII	>100
IX	>100
Селегилин	8.31 ± 1.79
Разагилин	3.86 ± 0.51

О.А. Майоровой – за регистрацию спектров ЯМР, И.А. Борисовой – за регистрацию ИК-спектров, А.А. Горбунову – за ГХ-МС, А.О. Ворониной и О.Н. Гагарских – за МТТ-тест, а также М.В. Дмитриевой (ПГНИУ) – за РСА.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Министерства науки и образования Пермского края (научный проект № 19-43-590003).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ndagi U., Mhlongo N., Soliman M.E.* // Drug Des. Dev. Ther. 2017. V. 11. P. 599.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S119488>
- Kotieva I.M., Dodokhova M.A., Safronenko A.V. et al.* // J. Clin. Oncol. 2022. V. 40. № 16. Art. e15080.
https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e15080
- Yambulatov D.S., Lutsenko I.A., Nikolaevskii S.A. et al.* // Molecules. 2022. V. 27. № 23. P. 8565.
<https://doi.org/10.3390/molecules27238565>
- Czarnomysy R., Radomska D., Szewczyk O.K. et al.* // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 15. P. 8271.
<https://doi.org/10.3390/ijms22158271>
- Abu-Surrah A.S., Kettunen M.* // Curr. Med. Chem. 2006. V. 13. № 11. P. 1337.
- Sharma N.K., Ameta R.K., Singh M.* // Biochem. Res. Int. 2016. V. 2016. Art. 4359375.
<https://doi.org/10.1155/2016/4359375>
- Scattolin Th., Voshkin V.A., Visentin F., Nolan S.P.* // Cell Rep. Phys. Sci. 2021. V. 2. Art. 100446.
<https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2021.100446>
- Боярский В.П., Мухердов А.С., Байков С.В. и др.* // Хим.-фарм. журн. 2021. Т. 55. № 2. С. 20 (*Boyariskii V.P., Mikherdov A.S., Baikov S.V. et al.* // Pharm. Chem. J. 2021. V. 55. № 2. P. 130).
<https://doi.org/10.1007/s11094-021-02393-1>
- Батыренко А.А., Миколайчук О.В., Овсепян Г.К. и др.* // Журн. общ. химии. 2021. Т. 91. № 4. С. 590 (*Batyrenko A.A., Mikolaichuk O.V., Ovsepyan G.K. et al.* // Russ. J. Gen. Chem. 2021. V. 91. № 4. P. 666).
<https://doi.org/10.1134/S1070363221040149>
- Zalevskaya O.A., Gur'eva Y.A., Kutchin A.V.* // Inorg. Chim. Acta. 2021. V. 527. P. 120593.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120593>
- Ибатуллина М.Р., Жильцова Е.П., Кулик Н.В. и др.* // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 2. С. 314 (*Ibatullina M.R., Zhil'tsova E.P., Kulik N.V. et al.* // Russ. Chem. Bull. 2022. V. 71. № 2. P. 314).
<https://doi.org/10.1007/s11172-022-3413-6>
- Денисов М.С., Глушков В.А.* // Вест. Перм. ун-та. Сер. Химия. 2018. Т. 8. № 4. С. 388 (*Denisov M.S., Glushkov V.A.* // Bulletin of Perm University. Chemistry. 2018. V. 8. № 4. P. 388).
<https://doi.org/10.17072/2223-1838-2018-4-388-411>
- Egorova K.S., Galushko A.S., Ananikov V.P.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2020. V. 59. P. 22296.
<https://doi.org/10.1002/anie.20200308>
- Денисов М.С.* // Вест. ПФИЦ. 2021. №. 4. С. 6 (*Denisov M.S.* // Perm. Federal Res. Center J. 2021. № 4. P. 6).
<https://doi.org/10.7242/2658-705X/2021.4.1>
- Patra M., Gasse G.* // ChemBioChem. 2012. V. 13. № 9. P. 1232.
<https://doi.org/10.1002/cbic.201200159>
- Özbek N., Alyar S., Memmi B.K. et al.* // J. Mol. Struct. 2017. V. 1127. P. 437.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.07.122>
- Ahmed M., Khan Sh.Z., Sher N. et al.* // J. Venomous Anim. Toxins Incl. Trop. Dis. 2021. V. 27. Art. e20200047.
<https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0047>
- Bal S., Demirci Ö., Şen B. et al.* // Polyhedron. 2021. V. 198. P. 115060.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2021.115060>
- Şahin Ö., Özdemir Ü.Ö., Seferoğlu N. et al.* // J. Biomol. Struct. Dyn. 2021. P. 4460.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1858163>

20. *García-García A., Rojas S., Rivas-García L. et al.* // Chem. Commun. 2022. V. 58. P. 1514.
<https://doi.org/10.1039/D1CC04404D>
21. *Karataş M.O., Çalgın G., Alici B. et al.* // Appl. Organomet. Chem. 2019. V. 33. № 10. Art. e5130.
<https://doi.org/10.1002/aoc.5130>
22. *Asma M., Badshah A., Ali S. et al.* // Transition Met. Chem. 2006. V. 31. P. 556.
<https://doi.org/10.1007/s11243-006-0027-z>
23. *Lassig J.P., Shultz M.D., Gooch M.G. et al.* // Arch. Biochem. Biophys. 1995. V. 322. № 1. P. 119.
<https://doi.org/10.1006/abbi.1995.1443>
24. *Vieites M., Smircich P., Parajón-Costa B. et al.* // J. Biol. Inorg. Chem. 2008. V. 13. № 5. P. 723. № 10. P. 1839.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.05.010>
25. *Fricke S.P., Mosi R.M., Cameron B.R. et al.* // J. Inorg. Biochem. 2008. V. 102. Iss. 10. P. 1839.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.05.010>
26. *Carneiro Z.A., Lima J.C., Lopes C.D. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 2019. V. 180. № 15. P. 213.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.07.014>
27. *Gama N.H., Elkhadir A.Y.F., Gordhan B.G. et al.* // Bio-metals. 2016. V. 29. P. 637.
<https://doi.org/10.1007/s10534-016-9940-6>
28. *Chen Ch., Sun L.-Yu., Gao H. et al.* // ACS Infect. Dis. 2020. V. 6. № 5. P. 975.
<https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00385>
29. *Mital R., Shah G.M., Srivastava T.S., Bhattacharya R.K.* // Life Sci. 1992. V. 50. № 11. P. 781.
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90183-P](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90183-P)
30. *Petrović Z.D., Hadjipavlou-Litina D., Pontiki E. et al.* // Bioorg. Chem. 2009. V. 37. № 5. P. 162.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2009.07.003>
31. *Hegazy W.H., Al-Faiyz Ya.S.* // Med. Chem. Res. 2014. V. 23. № 1. P. 518.
<https://doi.org/10.1007/s00044-013-0661-x>
32. *Lima M.A., Costa V.A., Franco M.A. et al.* // Inorg. Chem. Commun. 2020. V. 112. P. 107708.
<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2019.107708>
33. *Krinulović K., Bugarčić Ž., Vrvic M. et al.* // Toxicol. In Vitro. 2006. V. 20. № 8. P. 1292.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2006.03.002>
34. *Tatyanenko L.V., Kotelnikova R.A., Zakharova I.A., Moshkovskii Yu.Sh.* // Inorg. Chim. Acta. 1981. V. 56. P. 89.
35. *Parrilha G.L., Ferraz K.S.O., Lessa J.A. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 2014. V. 84. № 12. P. 537.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.055>
36. *Türkan F., Huyut Z., Atalar M.N.* // J. Biochem. Mol. Toxicol. 2018. V. 32. № 10. Art. e22205.
<https://doi.org/10.1002/jbt.22205>
37. *Edmondson D.E., Binda C., Mattevi A.* // Arch. Biochem. Biophys. 2007. V. 464. P. 269.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.05.006>
38. Pharmaceutical Chemistry / Ed. Watson D.R. Glasgow (UK): Elsevier Ltd., 2011. 641 p.
39. *Hong R., Li X.* // MedChemComm. 2019. V. 10. P. 10.
<https://doi.org/10.1039/c8md00446c>
40. *Татьяненко Л.В., Соколова Н.В., Мошковский Ю.Ш.* // Вопросы медицинской химии. 1982. Т. 28. С. 126 (*Tat'yanenko L.V., Sokolova N.V., Moshkovsky Y.S.* // Vopr. Med. Khim. 1982. V. 28. P. 126).
41. *Albert J., Cadena J.M., González A. et al.* // Chem. Commun. 2003. V. 41. № 4. P. 528.
<https://doi.org/10.1039/B211808D>
42. *Cho H.-U., Kim S., Sim J. et al.* // Exp. Mol. Med. 2021. V. 53. P. 1148.
<https://doi.org/10.1038/s12276-021-00646-3>
43. *Денисов М.С., Гагарских О.Н., Утушкина Т.А.* // Вест. Перм. ун-та. Сер. Химия. 2021. Т. 11. № 1. С. 30 (*Denisov M.S., Gagarskikh O.N., Utushkina T.A.* // Bulletin of Perm University. Chemistry. 2021. V. 11. № 1. P. 30).
<https://doi.org/10.17072/2223-1838-2021-1-30-58>
44. *Денисов М.С., Дмитриев М.В., Ерошенко Д.В. и др.* // Журн. неорган. химии. 2019. Т. 64. № 1. С. 38 (*Denisov M.S., Dmitriev M.V., Eroshenko D.V. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 1. P. 56).
<https://doi.org/10.1134/S0036023619010054>
45. *Yang D.-d., Wang R., Zhu J.-l. et al.* // J. Mol. Struct. 2017. V. 1128. № 15. P. 493.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.08.037>
46. *Hao Ch., Huang W., Li X. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 2017. V. 131. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.063>
47. CrysAlisPro. Agilent Technologies. Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
48. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. A. 2008. V. 64. P. 112.
<https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>
49. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. C. 2015. V. 71. P. 3.
<https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
50. *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>
51. *Gonçalves B.M.F., Salvador J.A.R., Marín S., Cascante M.* // Eur. J. Med. Chem. 2016. V. 114. P. 101.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.057>
52. *Thull U., Testa B.* // Biochem. Pharmacol. 1994. V. 47. № 22. P. 2307.
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(94\)90271-2](https://doi.org/10.1016/0006-2952(94)90271-2)
53. *Andrade J.M.M., Passos C.d.S., Dresch R.R. et al.* // Pharmacogn. Mag. 2014. V. 10. № 37. P. 100.
<https://doi.org/10.4103/0973-1296.127354>
54. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* // J. Biol. Chem. 1951. V. 193. № 1. P. 265.
55. *O'Donnell A.D., Gavriel A.G., Christie W. et al.* // Arkivoc. 2021. Pt. VI. P. 222.
<https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.581>
56. *Park S., Lee J., Jeong J.H. et al.* // Polyhedron. 2018. V. 151. № 1. P. 82.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.05.031>
57. *Motswainyana W.M., Onani M.O., Jacobs J., Meervelt L.V.* // Acta Crystallogr. C. 2012. V. 68. P. 356.
<https://doi.org/10.1107/S0108270112045970>
58. *Laine T.V., Klinga M., Leskelä M.* // Eur. J. Inorg. Chem. 1999. V. 1999. № 6. P. 959.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0682\(199906\)1999:6<959::AID-EJIC959>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0682(199906)1999:6<959::AID-EJIC959>3.0.CO;2-Z)
59. *Delogu G.L., Pintus F., Mayán L. et al.* // MedChemComm. 2017. V. 8. P. 1788.
<https://doi.org/10.1039/C7MD00311K>
60. *Finberg J.P.M., Rabey J.M.* // Front. Pharmacol. 2016. V. 18. № 7. P. 340.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00340>
61. *Денисов М.С., Гагарских О.Н.* // Журн. общ. химии. 2021. Т. 91. № 7. С. 1092 (*Denisov M.S., Gagarskikh O.N.* // Russ. J. Gen. Chem. 2021. V. 91. № 7. P. 1354).
<https://doi.org/10.1134/S1070363221070136>