

**СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ(II)
НА ОСНОВЕ 3-(5-ФЕНИЛ-2H-ТЕТРАЗОЛ-2-ИЛ)ПИРИДИНА
И 2,2'-БИПИРИДИНА/1,10-ФЕНАНТРОЛИНА****Е.А. Ермакова¹, К.С. Смирнова¹, Л.С. Ключова², И.С. Чернов³,
В.А. Островский³, Е.В. Лидер¹**¹Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск, Россия

E-mail: lidalider@gmail.com

²Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия³Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет), Санкт-Петербург, РоссияСтатья поступила
25.11.2024С доработки
24.12.2024Принята к публикации
24.12.2024

Получены и структурно охарактеризованы комплексные соединения $[\text{CuL}(\text{phen}) \times (\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (**1**), $[\text{CuL}(\text{bipy})(\text{NO}_3)_2] \cdot 2\text{EtOH}$ (**2**), $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2]$ (**2a**), $[\text{CuL}(\text{dmbipy})(\text{NO}_3)_2] \cdot 3\text{EtOH}$ (**3**) и $[\text{CuL}_2(\text{NO}_3)_2]$ (**3a**), где L – 3-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)пиридин, phen – 1,10-фенантролин, bipy – 2,2'-бипиридин, dmbipy – 4,4'-диметил-2,2'-бипиридин. Показано, что L ведет себя как монодентатный лиганд, координируясь атомом азота пиридинового цикла. Координационные полиэдры атомов меди в комплексах **1** и **3** – квадратная пирамида, а в комплексах **2a** и **3a** – искаженный октаэдр и искаженный квадрат соответственно. Комплекс **1** охарактеризован элементным и рентгенофазовым анализом, ИК спектроскопией. Кроме того, изучены его цитотоксические свойства на клеточных линиях карциномы гортани человека (Hep2), аденокарциномы молочной железы (MCF7) и на неопухолевых клетках фибробластов человека (MRC5). Показано, что комплекс **1** обладает выраженным цитотоксическим действием ($LC_{50}(\text{Hep2}) = 4.1 \pm 0.4$ мкМ и $LC_{50}(\text{MCF7}) = 4.9 \pm 0.1$ мкМ), но не проявляет селективности по отношению к опухолевым клеточным линиям ($LC_{50}(\text{MRC5}) = 3.06 \pm 0.02$ мкМ).

DOI: 10.26902/JSC_id143688

EDN: VNGUBB

Ключевые слова: комплексы меди(II), тетразол, пиридин, кристаллическая структура, цитотоксичность, индекс селективности.**ВВЕДЕНИЕ**

Тетразолы привлекают все большее число исследователей благодаря своими многочисленными свойствами, которые позволяют использовать их при получении наночастиц [1–3], катализаторов [4–6] и т.д. Некоторые тетразолы традиционно рассматривают и применяют как компоненты высокоэнергетических систем и материалов, так как при их разложении выделяется значительное количество запасной в кольце энергии, а также большой объем молекулярного азота [7, 8]. Однако наиболее перспективно применение их в медицинской химии, поскольку они обладают противомикробной [9–13], противовирусной [13–17], противовоспалительной

[13, 18–21], противогрибковой [13, 22–25] и другими видами активности. Кроме того, тетразолильный фрагмент – ключевой во многих потенциальных препаратах для лечения сахарного диабета [26]. Все чаще фрагмент тетразола включают в состав потенциальных противоопухолевых препаратов при их разработке [13, 27–29]. Например, научная группа под руководством А. Камала разработала гибриды бензотиазола, содержащие тетразольный цикл, которые ингибируют тубулин, тем самым проявляя антипролиферативную активность [30]. Таким образом, синтез соединений с фрагментом тетразола в составе перспективен: от них можно ожидать выраженную биологическую активность.

Ранее нашей научной группой получены и охарактеризованы разнолигандные комплексы меди(II) на основе 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина и различных производных тетразола: 5-метилтетразол [31], 5-бензилтетразол [32], 5-фенилтетразол [33], 5-(4-хлорофенил)-1*H*-тетразол [34], 1*H*-тетразолил-5-уксусная кислота [35], а после чего исследована цитотоксическая активность *in vitro* на различных опухолевых клеточных линиях. В продолжение наших интересов по получению наиболее цитотоксичных и селективных комплексов меди(II) на основе тетразолов в настоящей работе описан синтез пяти новых координационных соединений: $[\text{Cu}(\text{Ch})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]\text{NO}_3$ (**1**), $[\text{CuL}(\text{bipy})(\text{NO}_3)_2] \cdot 2\text{EtOH}$ (**2**), $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2]$ (**2a**), $[\text{CuL}(\text{dmbipy})(\text{NO}_3)_2] \cdot 3\text{EtOH}$ (**3**) и $[\text{CuL}_2(\text{NO}_3)_2]$ (**3a**), где L – 3-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)пиридин, phen – 1,10-фенантролин, bipy – 2,2'-бипиридин, dmbipy – 4,4'-диметил-2,2'-бипиридин. Структура всех комплексов установлена с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА), комплекс **1** охарактеризован стандартными физико-химическими методами (элементный и рентгенофазовый анализы, ИК спектроскопия), изучена его цитотоксическая активность на клеточных линиях Hep2, MCF7 и MRC5.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза комплекса использовали коммерчески доступный тригидрат нитрата меди(II) квалификации ЧДА и органические лиганды: 3-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)пиридин (L) и 1,10-фенантролин (phen, чистота 98 %), 2,2'-бипиридин (bipy, чистота 99 %) и 4,4'-диметил-2,2'-бипиридин (dmbipy, чистота 98 %). 3-(5-Фенил-2*H*-тетразол-2-ил)пиридин (рис. 1) синтезирован по методике, опубликованной в [36], и структурно охарактеризован посредством РСА.

Синтез $[\text{CuL}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]\text{NO}_3$ (1**).** К раствору 1,10-фенантролина (0.10 ммоль, 0.018 г в 2.0 мл этанола) присыпали нитрат меди(II) (0.10 ммоль, 0.024 г), а через несколько минут к нему при постоянном перемешивании на магнитной мешалке приливали раствор L (0.10 ммоль, 0.023 г в 3.0 мл этанола). Полученную реакционную смесь оставляли на медленную кристаллизацию при комнатной температуре. В течение недели получены монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, состава $[\text{Cu}(\text{Ch})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]\text{NO}_3$ (**1**), которые затем отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе.

Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{CuN}_9\text{O}_7$ (%): С 47.3, Н 3.1, N 20.7. Найдено (%): С 47.4, Н 2.9, N 20.7. Выход: 0.030 г (48 %). Полосы поглощения в ИК спектре (ν , cm^{-1}): 3285 $\nu(\text{OH})$; 3091, 3055, 3034, 2922, 2852 $\nu(\text{CH})$; 1635, 1612, 1583, 1558, 1521, 1489 $R_{\text{кольцо}}$; 1397, 1384, 846 $\nu(\text{NO}_3)$.

Синтез $[\text{CuL}(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]\text{NO}_3$ (2**).** К раствору 2,2'-бипиридина (0.10 ммоль, 0.016 г в 2.0 мл этанола) присыпали нитрат меди(II) (0.10 ммоль, 0.024 г), через несколько минут при постоянном перемешивании на магнитной мешалке к нему приливали раствор L (0.10 ммоль, 0.023 г в 3.0 мл этанола). Полученную реакционную смесь оставляли на медленную кристаллизацию при комнатной температуре. В течение недели в растворе получены два типа монокри-

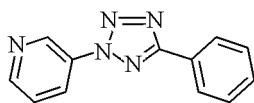


Рис. 1. Структура 3-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)пиридина (L)

сталлов, пригодных для рентгеноструктурного анализа, состава $[\text{CuL}(\text{bipy})(\text{NO}_3)_2] \cdot 2\text{EtOH}$ (**2**) и $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2]$ (**2a**).

Синтез $[\text{CuL}(\text{dmbipy})(\text{NO}_3)_2] \cdot 3\text{EtOH}$ (3**).** К раствору 4,4'-диметил-2,2'-бипиридина (0.10 ммоль, 0.018 г в 2.0 мл этанола) присыпали нитрат меди(II) (0.10 ммоль, 0.024 г), через несколько минут при постоянном перемешивании на магнитной мешалке к нему приливали раствор L (0.125 ммоль, 0.029 г в 3.0 мл этанола). Реакционную смесь упаривали при нагревании до 80 °С на магнитной мешалке при перемешивании до потери 1/3 объема. Полученный раствор оставляли на медленную кристаллизацию при комнатной температуре. В течение недели получены два типа монокристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа, состава $[\text{CuL}_2(\text{NO}_3)_2]$ (**3a**) и $[\text{CuL}(\text{dmbipy})(\text{NO}_3)_2] \cdot 3\text{EtOH}$ (**3**).

Элементный анализ проводили на CHN-анализаторе «Vario MICRO cube» в аналитической лаборатории Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН согласно стандартной методике. ИК спектры записаны с помощью Фурье-спектрометра «Scimitar FTS 2000» в области 4000–400 cm^{-1} (суспензии во фторированном масле или в виде таблеток в KBr). Рентгенофазовый анализ (РФА) комплексов выполняли на дифрактометре «Bruker D8 Advance» (CuK_α излучение, Ni-фильтр, диапазон измерений 2θ от 5 до 40°, шаг 0,03° 2θ , накопление 1 с в точке).

Спектры поглощения комплекса **1** в водном растворе и в фосфатно-солевом буфере (0.01 М фосфатный буфер с pH 7.3–7.5, 0.137 М NaCl, 0.0027 М KCl) регистрировали на спектрофотометре СФ-102 (длина кюветы 1 см) при комнатной температуре с течением времени ($t = 0, 24, 48$ ч). Комплекс предварительно растворяли в диметилсульфоксиде, а затем разбавляли водой или буферным раствором до концентрации 20 мкМ.

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов лиганда и координационных соединений меди(II) выполнен по стандартной методике на дифрактометре «Bruker D8 Venture» (мономатическое графитовое MoK_α излучение, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Измерения проводились с использованием методов φ - и ω -сканирования. Поправки на поглощение вводили с помощью программы SADABS [37]. Структуры расшифрованы и уточнены с применением программ SHELXTL [38, 39] и графического интерфейса Olex2 [40]. Параметры атомного смещения для неводородных атомов уточняли анизотропно. Положения атомов водорода рассчитывали в соответствии с их геометрическими позициями и уточняли с помощью модели «наездника». Во внешней сфере комплексов **2** и **3** присутствуют разупорядоченные молекулы этанола. Для удаления электронной плотности, соответствующей двум (**2**) или трем (**3**) молекулам этанола в системе, в программе Olex2 использовали функцию «Solvent Mask». В координационном соединении **3** наблюдается разупорядочение одной нитратогруппы, координированной к Cu_2 , с соотношением $\approx 0.8:0.2$. Кристаллографические данные лиганда и комплексных соединений меди(II) и информация об уточненных структурах приведены в табл. 1; длины связей Cu—O и Cu—N в комплексах, расстояния в водородных связях и в π - π взаимодействиях – в табл. 2. Рентгеноструктурные

Т а б л и ц а 1

Кристаллографические данные и результаты уточнения структур лиганда и комплексов меди(II)

Параметр	L	1	2	2a	3	3a
1	2	3	4	5	6	7
Брутто-формула	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5$	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{CuN}_9\text{O}_7$	$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{CuN}_9\text{O}_8$	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{CuN}_{12}\text{O}_8$	$\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{CuN}_9\text{O}_9$	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{CuN}_{12}\text{O}_6$
<i>M</i> , г/моль	223.24	609.02	659.11	670.07	733.23	634.04
Сингония	Моноклинная	Моноклинная	Триклинная	Триклинная	Триклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>C2/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P$\bar{1}$</i>	<i>P$\bar{1}$</i>	<i>P$\bar{1}$</i>	<i>P2₁/n</i>
Температура, К	150.0	150.0	293.0	150.0	150.0	150.0
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å	25.8884(9), 4.60500(10), 20.9945(7)	14.7529(4), 22.9345(7), 7.2368(2)	7.0415(14), 10.476(2), 19.639(4)	6.81880(10), 7.27870(10), 14.9240(3)	7.4657(2), 20.7566(5), 22.2562(6)	6.9416(2), 13.4716(4), 13.6923(4)

О к о н ч а н и е т а б л . 1

1	2	3	4	5	6	7
α, β, γ , град.	90, 123.1320(10), 90	90, 94.6160(10), 90	87.31(3), 83.64(3), 85.21(3)	89.0180(10), 87.9600(10), 67.0010(10)	63.0370(10), 80.7010(10), 83.1730(10)	90, 96.3240(10), 90
Объем, Å ³	2095.95(11)	2440.63(12)	1433.8(5)	681.39(2)	3029.51(14)	1272.64(6)
Z	8	4	2	1	4	2
$\rho_{\text{выч}}$, г/см ³	1.415	1.657	1.313	1.633	1.305	1.655
μ , мм ⁻¹	0.092	0.962	0.811	0.875	0.771	0.927
Размер кристалла, мм	0.3×0.04×0.025	0.07×0.06×0.03	0.12×0.09×0.03	0.15×0.1×0.04	0.11×0.04×0.03	0.15×0.11×0.05
Диапазон сканирования по 2θ , град.	3.76–54.22	3.29–52.90	4.18–54.39	5.46–66.43	3.73–56.67	5.99–63.03
Диапазон индексов h, k, l	$-32 \leq h \leq 32$, $-5 \leq k \leq 5$, $-26 \leq l \leq 26$	$-17 \leq h \leq 18$, $-28 \leq k \leq 28$, $-9 \leq l \leq 9$	$-8 \leq h \leq 9$, $-13 \leq k \leq 13$, $-25 \leq l \leq 25$	$-10 \leq h \leq 10$, $-11 \leq k \leq 11$, $-22 \leq l \leq 22$	$-9 \leq h \leq 8$, $-27 \leq k \leq 26$, $-29 \leq l \leq 21$	$-10 \leq h \leq 10$, $-18 \leq k \leq 19$, $-20 \leq l \leq 12$
Число отражений измеренных / независимых	14710 / 2309	26849 / 5002	11867 / 6271	15002 / 5197	26814 / 14846	8533 / 4176
$R_{\text{int}}, R_{\sigma}$	0.0617, 0.0432	0.0555, 0.0416	0.0753, 0.2706	0.0449, 0.0523	0.0443, 0.0917	0.0263, 0.0441
Число ограниченных / параметров	0 / 154	0 / 371	0 / 343	1 / 208	4 / 754	0 / 196
Добротность по F^2	1.026	1.029	0.945	1.044	0.999	1.053
R-факторы (для $I > 2\sigma(I)$)	$R_1 = 0.0434$, $wR_2 = 0.1038$	$R_1 = 0.0356$, $wR_2 = 0.0799$	$R_1 = 0.0566$, $wR_2 = 0.1172$	$R_1 = 0.0428$, $wR_2 = 0.0894$	$R_1 = 0.0614$, $wR_2 = 0.1451$	$R_1 = 0.0528$, $wR_2 = 0.1471$
R-факторы (для всех отражений)	$R_1 = 0.0670$, $wR_2 = 0.1165$	$R_1 = 0.0494$, $wR_2 = 0.0865$	$R_1 = 0.1059$, $wR_2 = 0.1294$	$R_1 = 0.0528$, $wR_2 = 0.0958$	$R_1 = 0.1045$, $wR_2 = 0.1713$	$R_1 = 0.0698$, $wR_2 = 0.1611$
Остаточная электронная плотность (макс. / мин.), е/Å ³	0.17 / -0.18	0.31 / -0.40	0.76 / -0.50	0.49 / -0.43	0.41 / -0.47	1.00 / -0.91
КБСД	2404299	2404302	2404304	2404300	2404301	2404303

Т а б л и ц а 2

Длины связей Cu—O и Cu—N в комплексах, расстояния в водородных связях и в π - π взаимодействиях (Å)

Связь	1	2	2a	3	3a
Cu—N(L)	1.9915(19)	2.045(3)	1.9991(12), 1.9992(12)	2.011(3), 2.023(4)	2.010(2)
Cu—N(L ^{N-N})	1.9980(19) 2.034(2)	1.997(3), 1.974(3)	—	2.025(3), 1.981(3) 2.001(3), 2.002(3)	—
Cu—O(H ₂ O)	2.2519(16)	—	1.9768(11)	—	—
Cu—O(NO ₃ ⁻)	2.0016(17)	1.968(3) 2.265(3)	2.4436(11)	2.379(3), 2.040(3) 2.196(5), 1.985(3)	1.9907(18)
H—O...O	2.740 2.955	—	2.670, 2.736	—	—
Cg...Cg	3.657 3.791	3.650	3.677	3.555	—

Пр и м е ч а н и е: L^{N-N} – 1,10-фенантролин, 2,2'-бипиридин или 4,4'-диметил-2,2'-бипиридин.

данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2404299–2404304); их можно получить бесплатно по адресу http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Цитотоксическая активность. В настоящем исследовании использовались линии клеток человека: Нер2 (карцинома гортани), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы) и MRC-5 (неопухолевые фибробласты легких), приобретенные в Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор», которые культивировались в среде DMEM в CO₂-инкубаторе (37 °С, 5 % CO₂, увлажненная атмосфера). Для экспериментов клетки культивировались при плотности $5 \cdot 10^4$ клеток на лунку в 96-луночных планшетах в течение 24 ч в стандартных условиях. Затем к клеткам добавляли соединения в различных концентрациях, полученные путем серийного разбавления средой культивирования клеток (1–50 мкМ), а после инкубировали в течение 48 ч в стандартных условиях. Затем добавляли флуоресцентные красители (Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich) и пропидий иодид (Invitrogen)) на 30 мин при 37 °С для оценки жизнеспособности клеток. Для визуализации в автоматическом режиме (четыре поля на лунку) применяли прибор «IN Cell Analyzer 2200» (GE Healthcare, Великобритания). В итоге получены изображения, на которых посчитано количество живых, мертвых и апоптотических клеток с использованием программного обеспечения In Cell Investigator. Результаты представлены как среднее значение процента живых, мертвых и апоптотических клеток (\pm стандартное отклонение).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разнолигандный комплекс **1** получен в виде монокристаллов из реакционной смеси по следующей методике: твердый нитрат меди(II) присыпали к этанольному раствору 1,10-фенантролина с последующим добавлением 3-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)пиридина, растворенного в этаноле, с мольным соотношением Cu²⁺:L:phen = 1:1:1.

Использование такой же методики в случае комплекса **2** привело к образованию двух типов монокристаллов – [CuL(bipy)(NO₃)₂]·2EtOH (**2**) и [CuL₂(H₂O)₂(NO₃)₂] (**2a**), разделить которые не удалось. При изменении мольного соотношения Cu²⁺:L:phen с 1:1:1 на 1:0.8:1 получены аналогичные два типа монокристаллов. Варьирование растворителей приводило к образованию осадков, состав которых определить не удалось.

Воспроизведение методики синтеза комплекса **1** в случае комплекса с 4,4'-диметил-2,2'-бипиридином (**3**) приводило к формированию монокристаллов нитрата меди(II), а изменение мольного соотношения Cu²⁺:L:phen с 1:1:1 на 1:1.25:1 – к получению двух типов монокристаллов: [CuL(dmbipy)(NO₃)₂]·3EtOH (**3**) и небольшого количества [CuL₂(NO₃)₂] (**3a**).

Таким образом, выделить в чистом виде и охарактеризовать удалось только разнолигандный комплекс **1**, а остальные соединения выделены в виде монокристаллов и описаны только PCA. Соединение [CuL(phen)(H₂O)NO₃]NO₃ хорошо растворимо в диметилсульфоксиде, этаноле

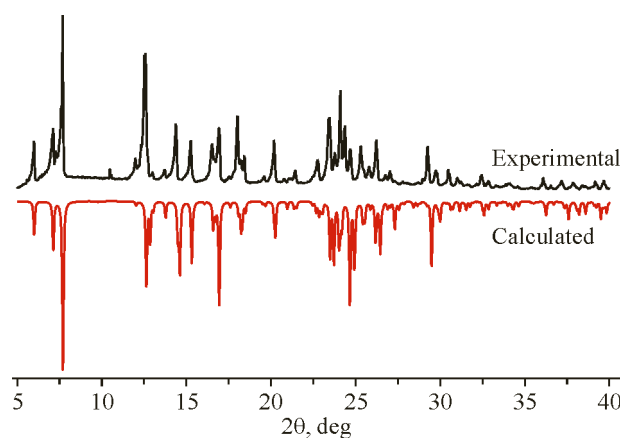


Рис. 2. Дифрактограмма комплекса **1**

и плохо – в ацетонитриле, воде и фосфатно-солевом буфере. Полученная экспериментально дифрактограмма для комплекса **1** совпадает с рассчитанной теоретически по данным РСА (рис. 2), что подтверждает фазовую чистоту соединения. Данные элементного анализа согласуются с предложенной формулой для **1**. Кроме того, указанный комплекс охарактеризован с помощью ИК

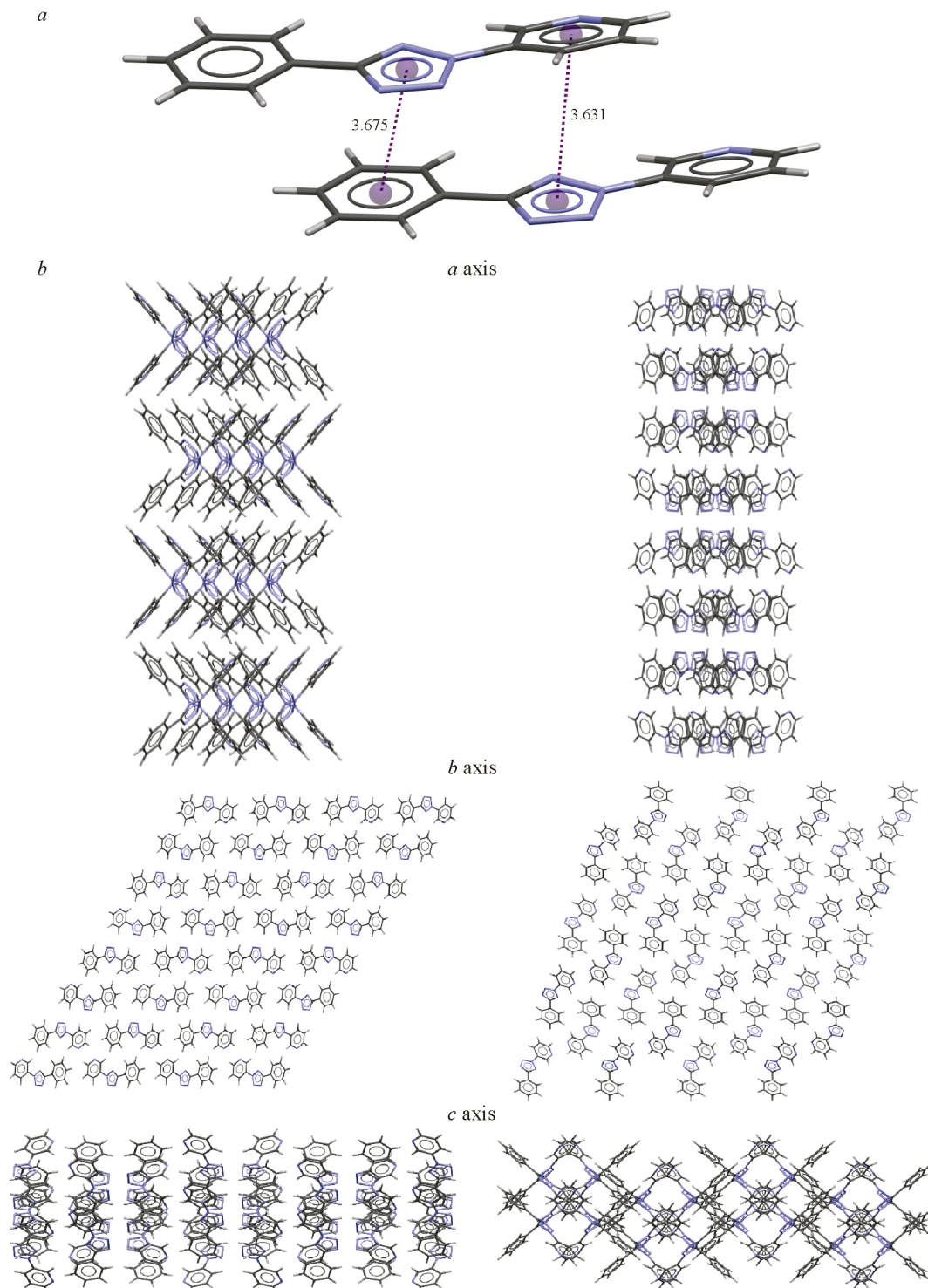


Рис. 3. Межмолекулярное π - π взаимодействие между соседними молекулами лиганда (*a*) и упаковка молекул двух его модификаций (*b*): *слева* – настоящая работа, *справа* – [36]

спектроскопии, в спектре присутствуют валентные колебания СН-групп и ароматического кольца в области $3091\text{--}2852\text{ см}^{-1}$ и $1635\text{--}1489\text{ см}^{-1}$ соответственно. Валентные колебания нитратной группы наблюдаются примерно при $1397\text{--}1384\text{ см}^{-1}$ и 846 см^{-1} . В спектре также присутствуют валентные колебания в области $\sim 3285\text{ см}^{-1}$ от координированной молекулы воды.

Кристаллические структуры. Структура лиганда ранее уже описана и опубликована [36], однако в настоящей работе выделены монокристаллы с отличной пространственной группой ($C2/c$) и параметрами элементарной ячейки. Между двумя соседними молекулами лиганда наблюдается $\pi\text{--}\pi$ взаимодействие (рис. 3): расстояние между тетразольным циклом и фенильным фрагментом составляет 3.675 \AA (против 3.662 \AA в [36]), а между пиридином и тетразолом – 3.631 \AA (3.622 \AA в [36]). Упаковка молекул двух модификаций представлена на рис. 3*b*.

Полученный комплекс на основе 1,10-фенантролина моноядерный и катионный $[\text{Cu}(\text{phen})\text{L}(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (**1**), в качестве противоиона выступает нитратогруппа (рис. 4). В окружении центрального атома металла находятся два атома азота хелатно координированной молекулы phen, атом азота пиридинового цикла L, два атома кислорода нитратогруппы и атом кислорода молекулы воды. Определить тип координационного полиэдра можно с помощью программы SHAPE: для соединения **1** минимальное значение параметра S наблюдается для полиэдра типа вакантный октаэдр – 0.85. Второй способ установления типа координационного полиэдра – расчет τ_5 -параметра, где используются наибольшие углы координационного узла [41]. Для комплекса **1** τ_5 -параметр составляет 0.063, что указывает на квадратную пирамиду. Расстояние ме-

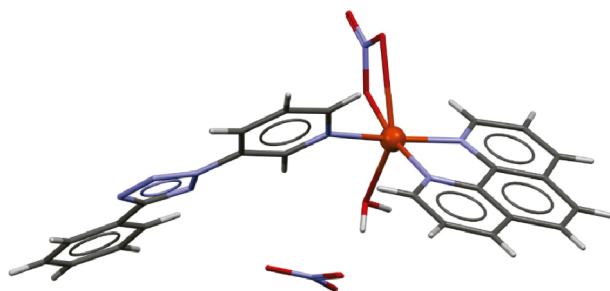


Рис. 4. Структура комплекса $[\text{Cu}(\text{phen})\text{L}(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (**1**)

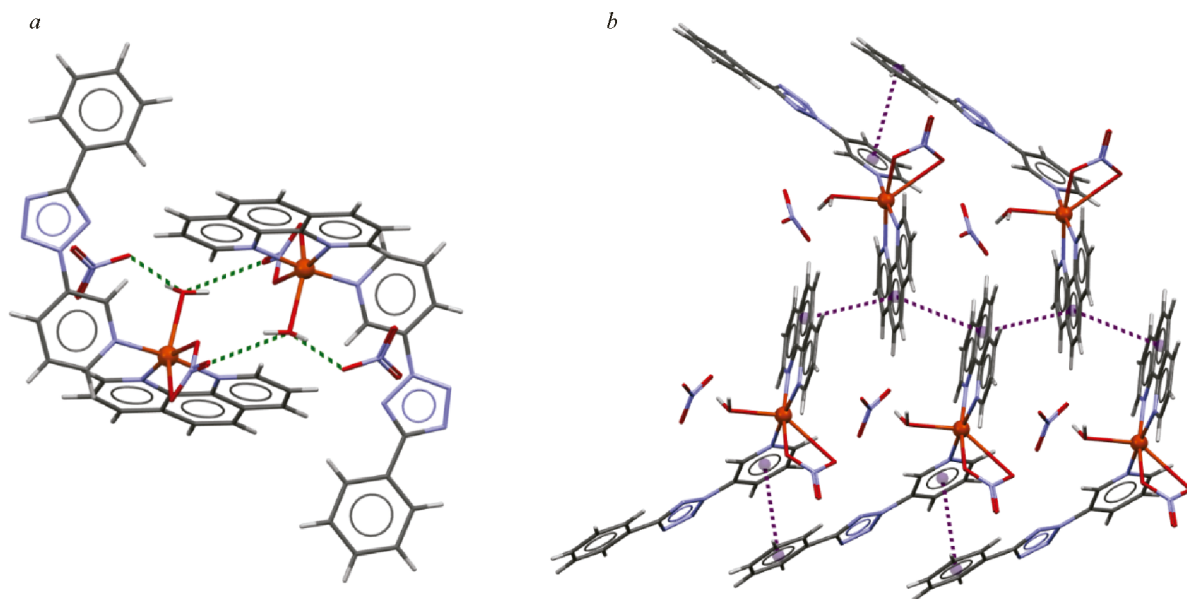


Рис. 5. Водородные связи (a) и $\pi\text{--}\pi$ взаимодействия (b) в структуре комплекса **1**

жду ионом меди(II) и вторым атомом кислорода нитратогруппы 2.754 \AA , что приводит к окружению $5 + 1$.

Атомы кислорода координированной и некоординированной нитратогрупп участвуют в образовании водородных связей с молекулой воды (рис. 5a). Помимо этого, между молекулами phen соседних комплексов наблюдается π - π взаимодействие с расстоянием 3.791 \AA , а также присутствует π -стэкинг между пиридином одной молекулы и фенильной группой соседнего лиганда с расстоянием 3.657 \AA (рис. 5b).

Координационное соединение на основе 2,2'-бипиридина $[\text{Cu}(\text{bipy})\text{L}(\text{NO}_3)_2] \cdot 2\text{EtOH}$ (**2**) мономерное, однако в отличие от комплекса **1** обе нитратогруппы координированы к иону меди(II). Помимо атомов кислорода, в координационном окружении находятся два атома азота bipy и атом азота пиридинового цикла лиганда L (рис. 6). Однозначно определить тип координационного полиэдра не удалось, поскольку минимальное значение параметра S наблюдается для трех типов: квадратная пирамида (2.51), тригональная бипирамида (3.30) и вакантный октаэдр (3.28). При этом параметр τ_5 составляет 0.41, что также свидетельствует о неоднозначности координационного полиэдра.

Как и в случае комплекса **1**, между ионом меди(II) и вторым атомом кислорода нитратогруппы расстояние составляет 2.720 \AA , следовательно, координационное окружение можно представить как $5 + 1$. π -Стэкинг наблюдается между тетразольным и фенильным фрагментами соседних молекул лиганда с расстоянием 3.650 \AA (рис. 7).

Общая формула комплекса **3** на основе 4,4'-диметил-2,2'-бипиридина аналогична таковой для комплекса **2** – $[\text{Cu}(\text{dmbipy})\text{L}(\text{NO}_3)_2] \cdot 3\text{EtOH}$, однако в системе присутствуют два кристаллографически неэквивалентных иона меди(II) (рис. 8). В случае Cu1 минимальное значение параметра S наблюдается для трех типов полиэдров: квадратная пирамида (3.02), тригональная бипирамида (3.73) и вакантный октаэдр (3.74), а τ_5 -параметр = 0.40. При этом в окружении Cu1 присутствуют две удлиненные связи Cu—O (2.617 и 2.665 \AA), что свидетельствует о координационном окружении $5 + 2$. Для иона Cu2 координационный полиэдр относится к квадратной пирамиде по рассчитанному τ_5 -параметру – 0.18, а анализ SHAPE указывает на квадратную пи-

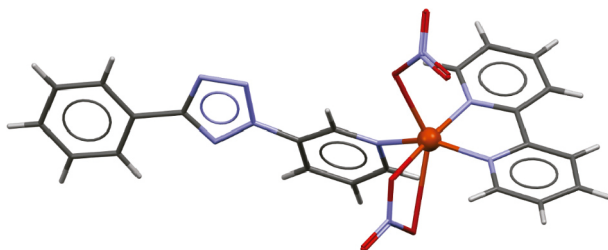


Рис. 6. Структура комплекса $[\text{Cu}(\text{bipy})\text{L}(\text{NO}_3)_2] \cdot 2\text{EtOH}$ (**2**). Молекулы растворителя не показаны

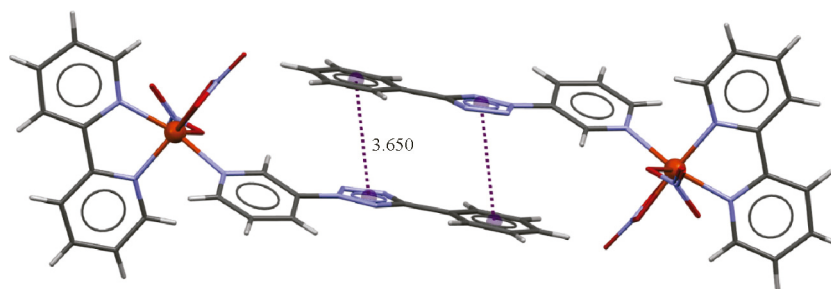


Рис. 7. Межмолекулярные π - π взаимодействия в структуре комплекса **2**

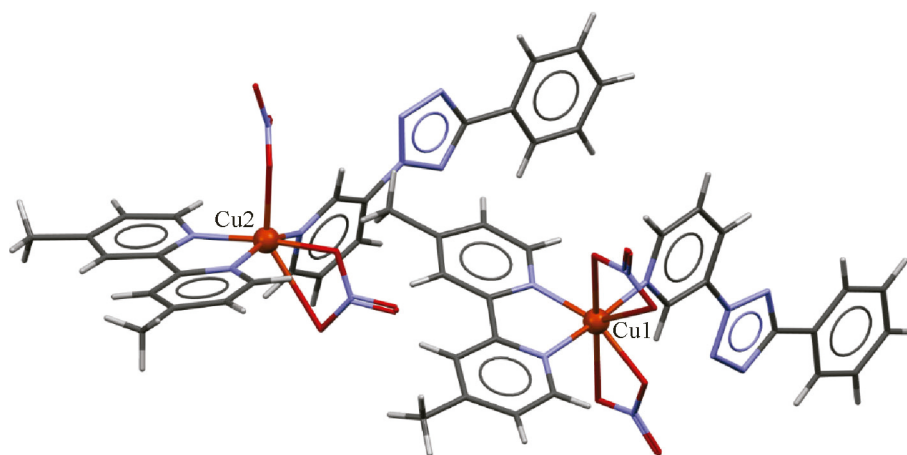


Рис. 8. Два кристаллографически неэквивалентных иона меди(II) в структуре комплекса $[\text{Cu}(\text{dmbipy})\text{L}(\text{NO}_3)_2] \cdot 3\text{EtOH}$ (**3**). Молекулы растворителя не показаны

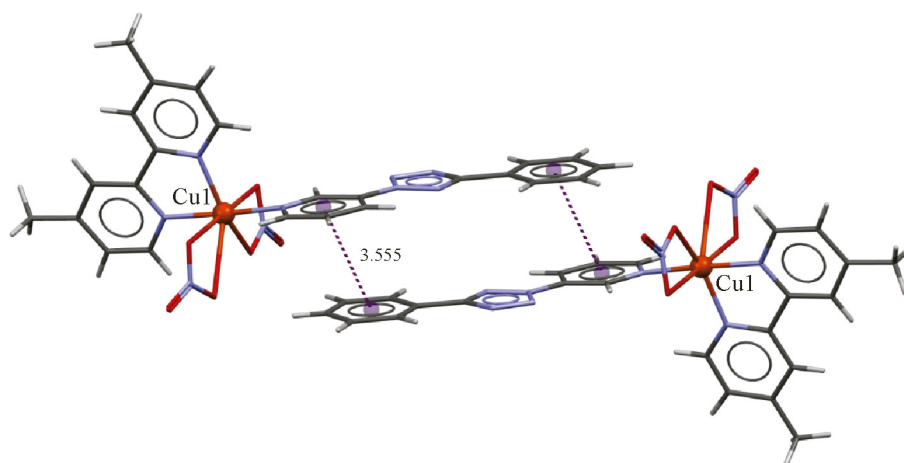


Рис. 9. Межмолекулярные π - π взаимодействия в структуре комплекса **3**

раמידу (1.54) или вакантный октаэдр (1.56). Однако для Cu2 также наблюдается одна удлиненная связь Cu—O (2.719 Å), что говорит об окружении 5 + 1.

Межмолекулярное π - π взаимодействие отмечается между фенильным и пиридиновым фрагментами соседних лигандов только в случае комплексов с Cu1 с расстоянием 3.555 Å (рис. 9).

При кристаллизации комплексов **2** и **3** обнаружены отличные от основной фазы монокристаллы: для соединения **2** – комплекс $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}_2(\text{NO}_3)_2]$ (**2a**), а для комплекса **3** – $[\text{CuL}_2(\text{NO}_3)_2]$ (**3a**). Органический лиганд координируется монодентатно атомом азота пиридинового цикла, как и в случае представленных ранее соединений. Координационный полиэдр комплекса **2a**, состоящий из двух атомов азота лиганда, двух атомов кислорода нитратогрупп и двух атомов кислорода двух молекул воды, относится к октаэдру с параметром $S(\text{Oh}) = 1.60$ (рис. 10a). Как и в комплексе **1**, присутствие в системе молекул воды приводит к образованию межмолекулярных водородных связей между атомами кислорода нитратогруппы и молекулой воды (рис. 11a). При этом π - π взаимодействие схоже с π -стэкингом в комплексе **2** с расстоянием 3.677 Å между тетразольным и фенильным фрагментами (рис. 11b). В составе соединения **3a** (рис. 10b) вода отсутствует, координационный полиэдр, состоящий из атомов кислорода нитратогруппы и атомов азота пиридинового цикла лиганда, является квадратом с τ_4 -параметром, равным 0 [42], что также подтверждается анализом SHAPE с параметром $S(D4h) = 0.005$. При этом между вторым атомом кислорода нитратогруппы и ионом меди(II) наблюдается расстояние 2.553 Å, что указывает на координационное окружение 4 + 2.

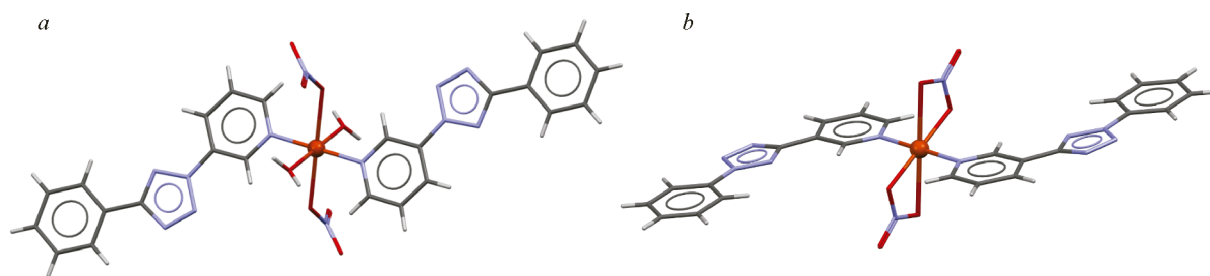


Рис. 10. Структуры комплексов $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}_2(\text{NO}_3)_2]$ (a) и $[\text{CuL}_2(\text{NO}_3)_2]$ (b)

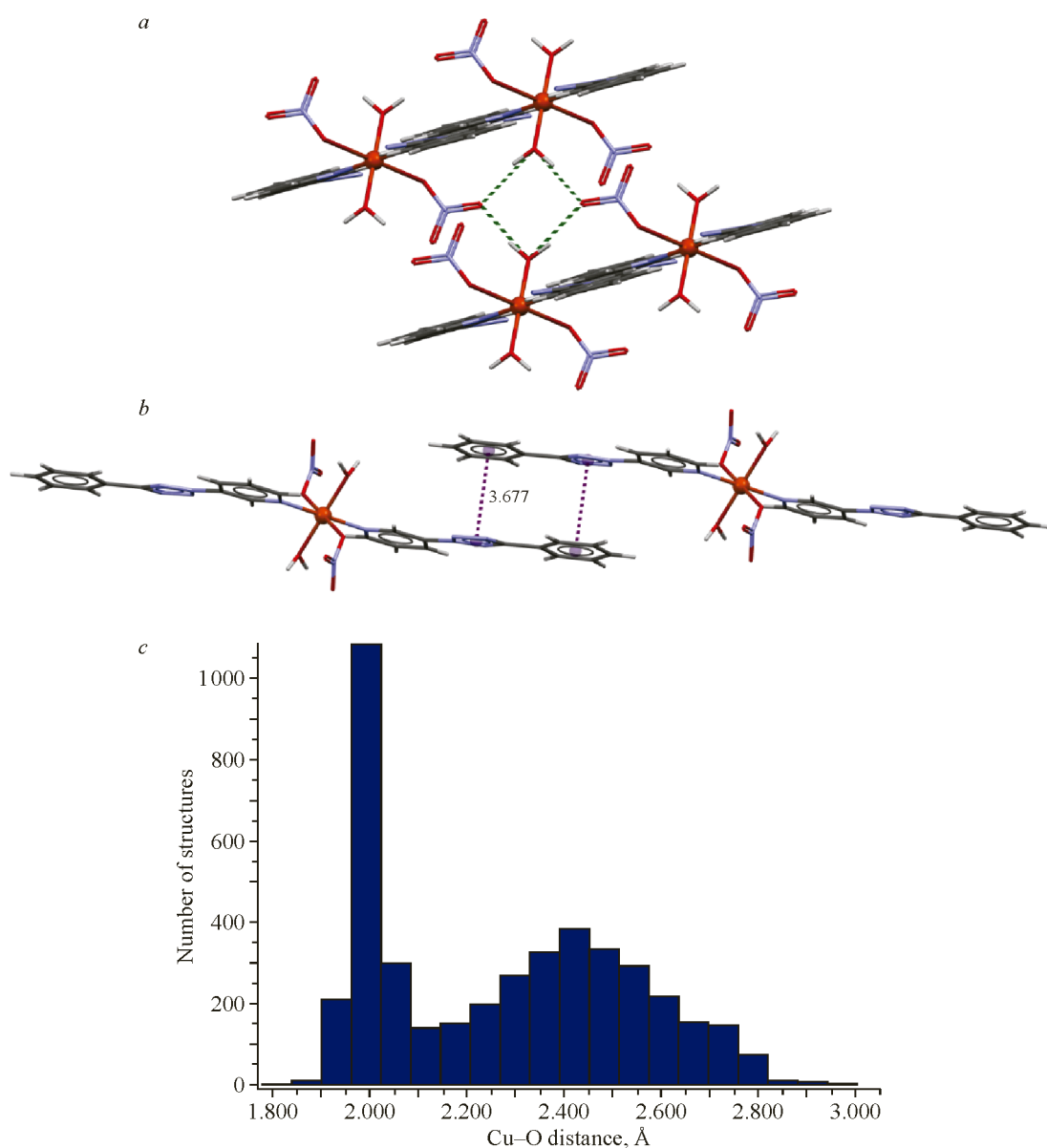


Рис. 11. Водородные связи (a) и межмолекулярные π - π взаимодействия (b) в структуре комплекса **2a**. Гистограмма расстояний Cu—O(NO₂) в структурах нитратных соединений меди, найденных в Кембриджском банке структурных данных (c)

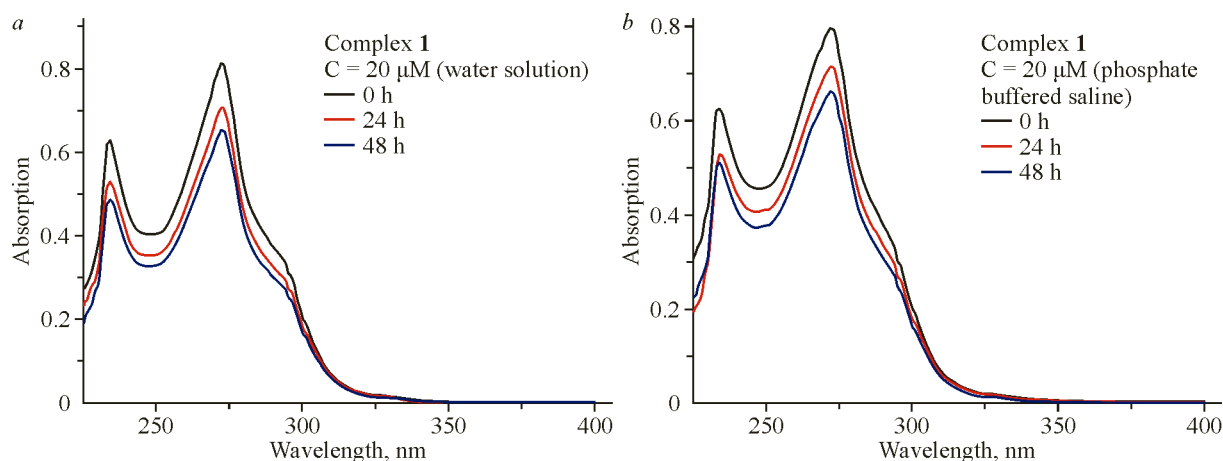


Рис. 12. Электронный спектр поглощения комплекса **1** водный раствор (а) и фосфатный буфер (b) при $t = 0, 24, 48$ ч

Т а б л и ц а 3

Молярный коэффициент экстинкции для комплекса **1** в водном растворе (H_2O) и фосфатно-солевом буфере (PbS)

Раствор	$\epsilon_1, M^{-1} \cdot cm^{-1}$	λ_1, nm	$\epsilon_2, M^{-1} \cdot cm^{-1}$	λ_2, nm
H_2O	$3.1 \cdot 10^4$	234	$4.1 \cdot 10^4$	272
PbS	$3.1 \cdot 10^4$	234	$4.0 \cdot 10^4$	272

Согласно Кембриджскому банку структурных данных, длина связи $Cu-O(NO_2)$ для большинства нитратных комплексных соединений меди(II) находится в диапазоне 1.97–2.03 Å, при этом имеется ряд примеров, где ее значения достигают 2.8 Å (рис. 11с).

Поскольку для дальнейшего изучения цитотоксической активности необходимо использовать растворы комплексов, то важно учитывать стабильность получаемых форм в растворе. С этой целью с помощью оптической спектроскопии изучены водный и фосфатно-солевой растворы комплекса **1** при различном времени хранения. Концентрированный раствор комплекса в диметилсульфоксиде ($C = 1$ мкМ) разбавляли водой или фосфатно-солевым буфером до 20 мкМ, а затем регистрировали спектры поглощения с течением времени ($t = 0, 24, 48$ ч, рис. 12).

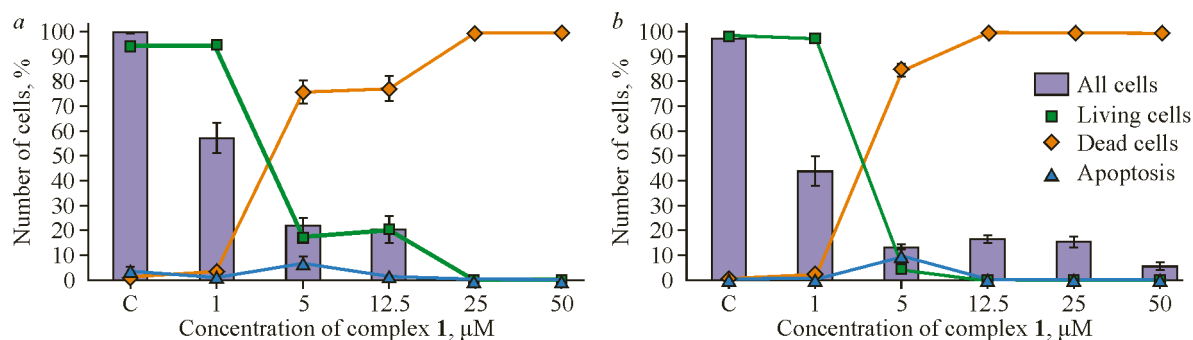
В УФ области спектров комплекса **1** в водном и фосфатно-солевом растворах наблюдаются полосы поглощения при 234 и 272 нм, которые соответствуют $\pi-\pi^*$ переходу электронов (табл. 3). Наблюдались существенные изменения спектров комплекса **1** в обоих растворах: с течением времени интенсивность поглощения уменьшается в среднем на 20 % через 48 ч. Максимальные изменения интенсивности поглощения отмечены в УФ области спектра в водном растворе – на 22.5 %. Таким образом, можно предположить, что образовавшаяся форма в растворе нестабильна.

Цитотоксическая активность. Влияние лигандов, нитрата меди(II) и комплекса **1** на жизнеспособность клеток исследовали на клеточных линиях карциномы гортани человека (Hep2), аденокарциномы молочной железы (MCF7) и неопухолевых клетках фибробластов человека (MRC5) с помощью окрашивания флуоресцентными красителями Hoechst 33342/пропидий иодид. Цитотоксический эффект оценивался по трем параметрам: процент клеток – живых, мертвых и в состоянии апоптоза. Цисплатин тестировали в тех же условиях и использовали как препарат сравнения. Значения LC_{50} (т.е. концентрация соединения, при которой количество живых клеток уменьшается на 50 % по сравнению с контрольным) после инкубации указанных клеток с тестируемыми соединениями в течение 48 ч приведены в табл. 4.

Лиганды и используемая соль меди(II) в изученном диапазоне концентраций (1–50 мкМ) в течение 48 ч не оказывают цитотоксического действия в отношении клеточных линий Hep2

Значения LC_{50} для лигандов, комплекса **1** и цисплатина

Соединение	LC_{50} , мкМ			Ссылка	
	Hep2	MCF7	MRC5		
Комплекс 1	4.1±0.4	4.9±0.1	3.06±0.02	Настоящая статья	
L	–	>50	>50		
Phen	>50	42.5±3.7	>50		[35]
Cu(NO ₃) ₂	–	58.7±7.6	>50		[43]
Цисплатин	9.2±0.5	33.7±1.8	>50		[35, 44]

Рис. 13. Цитотоксический эффект комплекса **1** по отношению к клеточной линии Hep2 (a) и MRC5 (b)

и MCF7, за исключением 1,10-фенантролина, который цитотоксичен в отношении клеток карциномы гортани ($LC_{50} = 42.5 \pm 3.7$ мкМ). В выбранном диапазоне концентраций комплекс **1** обладает выраженным дозозависимым цитотоксическим эффектом на обеих опухолевых клеточных линиях (рис. 13). Его активность превосходит таковую цисплатина (препарата сравнения) на порядок (табл. 4). При сравнении LC_{50} для исходных реагентов и комплекса **1** можно заметить, что при комплексообразовании наблюдается усиление цитотоксических свойств.

Дополнительно исследована цитотоксическая активность на неопухолевых клетках фибробластов легкого человека MRC5. Как и в случае Hep2 и MCF7, цитотоксичность для исходных реагентов в изученном диапазоне (1–50 мкМ) не установлена, а соединение **1** проявляло более активные цитотоксические свойства ($LC_{50} = 3.06 \pm 0.02$ мкМ, рис. 13). Индекс селективности, который представляет собой отношение LC_{50} (MRC5) к LC_{50} (Hep2 или MCF7), для соединения **1** меньше единицы, что свидетельствует об отсутствии избирательности действия полученного комплекса по отношению к опухолевым клеточным линиям.

ВЫВОДЫ

Синтезированы и структурно охарактеризованы пять координационных соединений меди(II) на основе 3-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)пиридина с дополнительными лигандами: 1,10-фенантролин (**1**) или 2,2'-бипиридин и его производные (**2**, **3**). Все комплексы – моноядерные соединения, в которых 3-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)пиридин координируется атомом азота пиридинового цикла. Координационный полиэдр **1** можно описать либо вакантным октаэдром, либо квадратной пирамидой, но удлиненная связь Cu—O приводит к окружению 5 + 1. Для соединения **2** однозначно определить координационный полиэдр не удалось, о чем свидетельствует значение параметра τ_5 . Комплекс **3** имеет два неэквивалентных атома меди: Cu1 (координационное окружение 5 + 2) и Cu2 (координационный полиэдр – вакантный октаэдр или квадратная пирамида с окружением 5 + 1). Координационные полиэдры комплексов **2a** и **3a** – октаэдр и квадрат с координационным окружением 4 + 2 соответственно. Кроме того, во всех структурах комплексов присутствуют межмолекулярные π – π взаимодействия.

Для соединения **1** изучено поведение в водном и фосфатно-солевом растворах в течение 48 ч. Показано, что образующаяся после растворения комплекса форма нестабильна в течение изученного диапазона времени. Кроме того, для данного соединения исследована цитотоксическая активность на неопухоловой (MRC5) и опухолевых (Her2, MCF7) клеточных линиях. Комплекс **1** обладает выраженным цитотоксическим эффектом, но неизбирателен по отношению к изученным опухолевым клеточным линиям, так как индекс селективности меньше единицы для обеих опухолевых линий клеток.

Авторы выражают благодарность А.П. Зубаревой за выполнение элементного анализа, А.А. Шаповаловой за регистрацию ИК спектров, А.С. Сухих, Д.В. Кочелакову и Д.А. Улыбину за предоставление данных, полученных в рентгенодифракционном ЦКП ИНХ СО РАН, и М.О. Матвеевой за выполнение рентгенофазового анализа.

Исследование поддержано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 121031700321-3). Эксперименты по анализу цитотоксичности выполнены с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ» на базе ФИЦ ФТМ при содействии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 122032200236-1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Massin, L. Ducasse, T. Toupance, C. Olivier. Tetrazole as a new anchoring group for the functionalization of TiO₂ nanoparticles: A joint experimental and theoretical study. *J. Phys. Chem. C*, **2014**, 118(20), 10677–10685. <https://doi.org/10.1021/jp502488g>
2. L. Stolzer, A. Vigovskaya, C. Barner-Kowollik, L. Fruk. A self-reporting tetrazole-based linker for the bio-functionalization of gold nanorods. *Chem. – Eur. J.*, **2015**, 21(41), 14309–14313. <https://doi.org/10.1002/chem.201502070>
3. M.N. Nichick, S.V. Voitekhovich, V. Lesnyak, V.E. Matulis, R.A. Zheldakova, A.I. Lesnikovich, O.A. Ivashkevich. 1-Substituted tetrazole-5-thiol-capped noble metal nanoparticles. *J. Phys. Chem. C*, **2011**, 115(34), 16928–16933. <https://doi.org/10.1021/jp205649y>
4. E. Ocansey, J. Darkwa, B.C.E. Makhubela. Chiral-at-metal: Iridium(III) tetrazole complexes with proton-responsive P—OH groups for CO₂ hydrogenation. *Front. Chem.*, **2020**, 8, 591353. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.591353>
5. E. Ocansey, J. Darkwa, B.C.E. Makhubela. CO₂ conversion to formates catalyzed by iridium(III) catalysts precursors with proton responsive OH and NH electron-rich tetrazole ligands. *Mol. Catal.*, **2022**, 517, 111979. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2021.111979>
6. M. Nasrollahzadeh, Z. Nezafat, N.S.S. Bidgoli, N. Shafiei. Use of tetrazoles in catalysis and energetic applications: Recent developments. *Mol. Catal.*, **2021**, 513, 111788. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2021.111788>
7. V.A. Ostrovskii, E.N. Chernova, Z.A. Zhakovskaya, Y.N. Pavlyukova, M.A. Ilyushin, R.E. Trifonov. Decomposition products of tetrazoles as starting reagents of secondary chemical and biochemical reactions. *Russ. Chem. Rev.*, **2024**, 93(8), RCR5118. <https://doi.org/10.59761/rcr5118>
8. A.I. Lesnikovich, S.V. Levchik, A.I. Balabanovich, O.A. Ivashkevich, P.N. Gaponik. The thermal decomposition of tetrazoles. *Thermochim. Acta*, **1992**, 200, 427–441. [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(92\)85135-i](https://doi.org/10.1016/0040-6031(92)85135-i)
9. F. Gao, J. Xiao, G. Huang. Current scenario of tetrazole hybrids for antibacterial activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 184, 111744. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111744>
10. J. Dudley, L. Feinn, H. DeFrancesco, E. Lindsay, A. Coca, E.L. Roberts. Antibacterial assessment of heteroaryl, vinyl, benzyl, and alkyl tetrazole compounds. *Med. Chem.*, **2018**, 14(6), 550–555. <https://doi.org/10.2174/1573406413666171120162420>
11. Z.H. Chohan, M. Arif, Z. Shafiq, M. Yaqub, C.T. Supuran. In vitro antibacterial, antifungal & cytotoxic activity of some isonicotinoylhydrazide Schiff's bases and their cobalt(II), copper(II), nickel(II) and zinc(II) complexes. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2006**, 21(1), 95–103. <https://doi.org/10.1080/14756360500456806>
12. M. Devi, S. Jaiswal, N. Yaduvanshi, N. Kaur, D. Kishore, J. Dwivedi, S. Sharma. Design, synthesis, antibacterial evaluation and docking studies of triazole and tetrazole linked 1,4-benzodiazepine nucleus via click approach. *ChemistrySelect*, **2023**, 8(6), e202204710. <https://doi.org/10.1002/slct.202204710>
13. E.A. Popova, R.E. Trifonov, V.A. Ostrovskii. Tetrazoles for biomedicine. *Russ. Chem. Rev.*, **2019**, 88(6), 644–676. <https://doi.org/10.1070/rcr4864>

14. A. Poliakov, A. Johansson, E. Åkerblom, K. Oscarsson, B. Samuelsson, A. Hallberg, U.H. Danielson. Structure–activity relationships for the selectivity of hepatitis C virus NS3 protease inhibitors. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.*, **2004**, 1672(1), 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2004.02.008>
15. A. Johansson, A. Poliakov, E. Åkerblom, K. Wiklund, G. Lindeberg, S. Winiwarter, U.H. Danielson, B. Samuelsson, A. Hallberg. Acyl sulfonamides as potent protease inhibitors of the hepatitis C virus full-length NS3 (protease-helicase/NTPase): A comparative study of different C-terminals. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11(12), 2551–2568. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(03\)00179-2](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(03)00179-2)
16. A.V. Khranchikhin, M.A. Skryl'nikova, M.A. Gureev, V.V. Zarubaev, I.L. Esaulkova, P.A. Ilyina, O.A. Mameri, D.V. Spiridonova, Y.B. Porozov, V.A. Ostrovskii. Novel 1,2,4-triazole- and tetrazole-containing 4h-thiopyrano[2,3-b]quinolines: Synthesis based on the thio-michael/aza-morita-baylis-hillman tandem reaction and investigation of antiviral activity. *Molecules*, **2023**, 28(21), 7427. <https://doi.org/10.3390/molecules28217427>
17. O.V. Mikolaichuk, V.V. Zarubaev, A.A. Muryleva, Y.L. Esaulkova, D.V. Spasibenko, A.A. Batoryenko, I.V. Korniyakov, R.E. Trifonov. Synthesis, structure, and antiviral properties of novel 2-adamantyl-5-aryl-2H-tetrazoles. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2021**, 57, 442–447. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02931-5>
18. M.A. Kale, R.B. Nawale, M.R. Peharkar, S.V. Kuberkar. Synthesis and pharmacological evaluation of tetrazolobenzimidazoles as novel anti-inflammatory agents. *Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents Med. Chem.*, **2016**, 15(2), 118–126. <https://doi.org/10.2174/1871523015666160915153904>
19. A. Hussain, M.F. AlAjmi, M.T. Rehman, S. Amir, F.M. Husain, A. Alsalmeh, M.A. Siddiqui, A.A. AlKhedhairi, R.A. Khan. Copper(II) complexes as potential anticancer and nonsteroidal anti-inflammatory agents: In vitro and in vivo studies. *Sci. Rep.*, **2019**, 9(1), 5237. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41063-x>
20. A.A. Bekhit, O.A. El-Sayed, E. Aboulmagd, J.Y. Park. Tetrazolo[1,5-a]quinoline as a potential promising new scaffold for the synthesis of novel anti-inflammatory and antibacterial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, 39(3), 249–255. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2003.12.005>
21. M.B. Labib, A.M. Fayez, E.-S. EL-Nahass, M. Awadallah, P.A. Halim. Novel tetrazole-based selective COX-2 inhibitors: Design, synthesis, anti-inflammatory activity, evaluation of PGE2, TNF- α , IL-6 and histopathological study. *Bioorg. Chem.*, **2020**, 104, 104308. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104308>
22. S.-Q. Wang, Y.-F. Wang, Z. Xu. Tetrazole hybrids and their antifungal activities. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 170, 225–234. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.023>
23. M.A. Malik, S.A. Al-Thabaiti, M.A. Malik. Synthesis, structure optimization and antifungal screening of novel tetrazole ring bearing acyl-hydrazones. *Int. J. Mol. Sci.*, **2012**, 13(9), 10880–10898. <https://doi.org/10.3390/ijms130910880>
24. A.G.S. Warrilow, C.M. Hull, J.E. Parker, E.P. Garvey, W.J. Hoekstra, W.R. Moore, R.J. Schotzinger, D.E. Kelly, S.L. Kelly. The clinical candidate VT-1161 is a highly potent inhibitor of candida albicans CYP51 but fails to bind the human enzyme. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2014**, 58(12), 7121–7127. <https://doi.org/10.1128/aac.03707-14>
25. R.S. Upadhyaya, S. Jain, N. Sinha, N. Kishore, R. Chandra, S.K. Arora. Synthesis of novel substituted tetrazoles having antifungal activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, 39(7), 579–592. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.03.004>
26. R.E. Trifonov, V.A. Ostrovskii. Tetrazoles and related heterocycles as promising synthetic antidiabetic agents. *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, 24(24), 17190. <https://doi.org/10.3390/ijms242417190>
27. N. Dhiman, K. Kaur, V. Jaitak. Tetrazoles as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. *Bioorg. Med. Chem.*, **2020**, 28(15), 115599. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115599>
28. E.A. Popova, A.V. Protas, R.E. Trifonov. Tetrazole derivatives as promising anticancer agents. *Anticancer. Agents Med. Chem.*, **2018**, 17(14), 1856–1868. <https://doi.org/10.2174/1871520617666170327143148>
29. J. Zhang, S. Wang, Y. Ba, Z. Xu. Tetrazole hybrids with potential anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 178, 341–351. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.071>
30. A.V. Subba Rao, K. Swapna, S.P. Shaik, V. Lakshma Nayak, T. Srinivasa Reddy, S. Sunkari, T.B. Shaik, C. Bagul, A. Kamal. Synthesis and biological evaluation of cis-restricted triazole/tetrazole mimics of combretastatin-benzothiazole hybrids as tubulin polymerization inhibitors and apoptosis inducers. *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, 25(3), 977–999. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.12.010>
31. J.A. Eremina, E.V. Lider, N.V. Kuratieva, D.G. Samsonenko, L.S. Klyushova, D.G. Sheven', R.E. Trifonov, V.A. Ostrovskii. Synthesis and crystal structures of cytotoxic mixed-ligand copper(II) complexes with alkyl tetrazole and polypyridine derivatives. *Inorg. Chim. Acta*, **2021**, 516, 120169. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.120169>

32. J.A. Eremina, K.S. Smirnova, L.S. Klyushova, A.S. Berezin, E.V. Lider. Synthesis and cytotoxicity evaluation of copper(II) complexes with polypyridines and 5-benzyltetrazole. *J. Mol. Struct.*, **2021**, *1245*, 131024. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131024>
33. J.A. Eremina, E.A. Ermakova, K.S. Smirnova, L.S. Klyushova, A.S. Berezin, T.S. Sukhikh, A.A. Zubenko, L.N. Fetisov, K.N. Kononenko, E.V. Lider. Cu(II), Co(II), Mn(II) complexes with 5-phenyltetrazole and polypyridyl ligands: Synthesis, characterization and evaluation of the cytotoxicity and antimicrobial activity. *Polyhedron*, **2021**, *206*, 115352. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2021.115352>
34. Y.A. Golubeva, K.S. Smirnova, L.S. Klyushova, A.S. Berezin, E.V. Lider. Cytotoxic copper(II) complexes based on 2,2'-bipyridine/1,10-phenanthroline and 5-(4-chlorophenyl)-1H-tetrazole: Synthesis and structures. *Russ. J. Coord. Chem.*, **2023**, *49(9)*, 528–541. <https://doi.org/10.1134/s1070328423600110>
35. E.A. Ermakova, Y.A. Golubeva, K.S. Smirnova, L.S. Klyushova, A.S. Berezin, L.N. Fetisov, A.E. Svyatogorova, N.O. Andros, A.A. Zubenko, E.V. Lider. Cytotoxic mixed-ligand copper(II) complexes with 1H-tetrazole-5-acetic acid and oligopyridine derivatives. *New J. Chem.*, **2023**, *47(19)*, 9472–9482. <https://doi.org/10.1039/d3nj00568b>
36. I.S. Ershov, K.A. Esikov, O.M. Nesterova, M.A. Skryl'nikova, A.V. Khranchikhin, N.T. Shmaneva, I.S. Chernov, E.N. Chernova, A.M. Puzyk, E.V. Sivtsov, Y.N. Pavlyukova, R.E. Trifonov, V.A. Ostrovskii. 3-(5-Phenyl-2H-tetrazol-2-yl)pyridine. *Molbank*, **2023**, *2023(1)*, M1598. <https://doi.org/10.3390/m1598>
37. APEX2 (Version 2.0), SAINT (Version 8.18c) and SADABS (Version 2.11). Madison, WI, USA: Bruker AXS, **2000–2012**.
38. G.M. Sheldrick. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.*, **2015**, *71(1)*, 3–8. <https://doi.org/10.1107/s2053273314026370>
39. G.M. Sheldrick. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, **2015**, *71(1)*, 3–8. <https://doi.org/10.1107/s2053229614024218>
40. O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr.*, **2009**, *42(2)*, 339–341. <https://doi.org/10.1107/s0021889808042726>
41. A.W. Addison, T.N. Rao, J. Reedijk, J. van Rijn, G.C. Verschoor. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen–sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1984**, (7), 1349–1356. <https://doi.org/10.1039/dt9840001349>
42. L. Yang, D.R. Powell, R.P. Houser. Structural variation in copper(I) complexes with pyridylmethanamide ligands: structural analysis with a new four-coordinate geometry index, τ_4 . *Dalton Trans.*, **2007**, (9), 955–964. <https://doi.org/10.1039/b617136b>
43. Y.P. Tupolova, L.D. Popov, V.G. Vlasenko, K.B. Gishko, A.A. Kapustina, A.G. Berejnaya, Y.A. Golubeva, L.S. Klyushova, E.V. Lider, V.A. Lazarenko, S.S. Bachurin, I.N. Shcherbakov. Crystal structure and cytotoxic activity of Cu(II) complexes with bis-benzoxazolylhydrazones of 2,6-diacetylpyridine. *New J. Chem.*, **2023**, *47(31)*, 14972–14985. <https://doi.org/10.1039/d3nj02445h>
44. E.A. Ermakova, Y.A. Golubeva, K.S. Smirnova, L.S. Klyushova, E.V. Lider. Structure and cytotoxic activity of the manganese(II) complex with 5-methyltetrazole and 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline. *J. Struct. Chem.*, **2023**, *64(4)*, 540–549. <https://doi.org/10.1134/s0022476623040029>