



Н. В. Логинова, Т. В. Ковальчук,
Н. П. Осипович, О. И. Шадыро

**МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ ПРОИЗВОДНЫХ
ПРОСТРАНСТВЕННО ЭКРАНИРОВАННЫХ
ДИФЕНОЛОВ И АМИНОФЕНОЛОВ:
НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ РАЗРАБОТКИ
СРЕДСТВ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ**

Одно из актуальных направлений современной медицинской химии — поиск и синтез новых субстанций и эффективных лекарственных препаратов для борьбы с микробными и вирусными инфекционными заболеваниями, которые являются причиной более 20 % от общего числа летальных исходов. Особое внимание обращено на развитие комбинированной химиотерапии инфекций (применение одновременно двух антимикробных препаратов или более) и разработку фиксированных лекарственных форм нескольких химиотерапевтических средств, что обусловлено следующими факторами:

- 1) трудностями терапии тяжелых форм инфекций;
- 2) свойствами возбудителя заболевания и особенностями патогенеза инфекционного процесса (в том числе с хроническим течением);
- 3) необходимостью оптимизации схем лечения и применения препаратов.

Кроме того, разработка новых лекарственных средств широкого спектра действия приобретает первостепенное значение в связи с ростом частоты инфекций, обусловленных штаммами бактерий, грибов и вирусов, резистентными к широко применяемым лекарственным средствам [1]. Например, внедрение в клиническую практику новых медицинских технологий (трансплантация органов и тканей, иммуносупрессивная терапия и др.), пандемия ВИЧ-инфекции и широкое применение антибактериальных препаратов привели к увеличению числа иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития инвазивных грибковых инфекций, не восприимчивых к стандартной противогрибковой терапии [2—4]. Аналогичная ситуация характерна и для других классов химиотерапевтических средств.

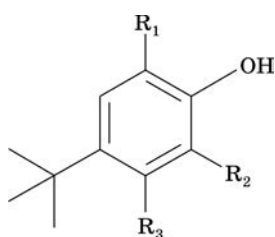
Принципиально новый подход к решению этих проблем современной медицины основан на том предположении, что многие биоактивные вещества (в том числе и лекарственные препараты) действуют в организме как комплексобразующие агенты и большая часть из них может проявлять фармакологическую активность только при взаимодействии с ионами биометаллов

[5—8]. Поэтому весьма перспективной представляется функциональная модификация биологически активных и лекарственных веществ путем их связывания в металлокомплексы в целях повышения фармакологического эффекта и расширения спектра активности, а также сведения к минимуму токсичности и побочного действия. Интерес к металлокомплексам еще более возрос после того, как обнаружено, что комплексообразование позволяет во многих случаях решать проблему устойчивости патогенных микроорганизмов по отношению к традиционным лекарственным средствам, в частности к антибиотикам [6, 7]. Состав и геометрия координационных узлов, природа и пространственное расположение функциональных групп, особенности распределения заряда и другие характеристики металлокомплексов позволяют им реализовывать одновременно несколько механизмов терапевтического действия с участием таких потенциальных биомишеней, как ферменты, мембраны, ДНК, РНК и протеины, что благоприятствует созданию на их основе препаратов широкого спектра действия. Тем не менее до сих пор исследования были сосредоточены в основном на металлокомплексах со специфической активностью, в частности антипролиферативных, противовоспалительных или антимикробных с селективной активностью по отношению к определенным патогенным микроорганизмам [5—8]. Известные в настоящее время фармакологически активные металлокомплексы содержат в качестве лигандов производные гидроксамовых кислот, тиосемикарбазонов, азолов, пуриновых оснований, 1,10-фенантролина и др. [6, 7]. Однако изучение металлокомплексов как потенциальных антимикробных агентов широкого спектра действия для комбинированной терапии инфекций пока еще не получило заметного развития.

Перспективной областью поиска таких соединений, на наш взгляд, являются металлокомплексы производных пространственно экранированных дифенолов и аминифенолов. На кафедре радиационной химии и химической технологии БГУ и в лаборатории химии свободнорадикальных процессов НИИ ФХП БГУ уже более 15 лет проводятся синтез и исследование физико-химических свойств этих органических соединений, а также изучение их биологической и фармакологической активности. Синтезировано более 100 производных дифенолов и аминифенолов (большая часть из них — оригинальные вещества) и показано, что многие из них могут замедлять процессы окисления и свободнорадикальные реакции фрагментации важнейших биомолекул [9, 10]. Оценка их биоактивности как на модельных системах, так и в экспериментах на животных подтверждает перспективность использования в медицине [11—13]. Токсикологические исследования показали низкую токсичность соединений данной группы. Следует отметить, что некоторые производные *o*-аминифенола, являясь эффективными антиоксидантами, проявляют ярко выраженную противовирусную активность [14, 15]. Так, на основе активной субстанции «Бутаминофен» [16] производится противогерпетический препарат «Бутаминофен, мазь 2 %» [17].

Присутствие в молекулах производных пространственно экранированных дифенолов и аминифенолов электронодонорных атомов кислорода, азота, серы и фосфора (см. формулы ниже) создает достаточно широкий спектр отличающихся степенью нуклеофильности центров координации ионов металлов. Вследствие этого лиганды способны образовывать в зависимости от природы

металла-комплексобразователя разнообразны по составу и структуре комплексы, причем они могут координироваться в различных протонированных и депротонированных формах, а также в виде редокс-изомеров [18—20]. Кроме того, эти органические соединения являются полидентатными лигандами, для которых характерно хелатообразование, играющее важную роль в стабилизации комплексов и реализации биологической активности соединений [5].



- I — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = OH$, $R_3 = H$
 II — $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = OH$
 III — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = R_3 = OH$
 IV — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = OH$, $R_3 = S_2O_3Na$
 V — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = OH$, $R_3 = SCH_2CH_2OH$
 VI — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = OH$, $R_3 = SCH_2COOH$
 VII — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = OH$, $R_3 = SOCH_2COOH$
 VIII — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = OH$, $R_3 = SOCH_2CH_2OH$
 IX — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = OH$, $R_3 = SCH_2CH(OH)CH_2(OH)$
 X — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = NH_2$, $R_3 = H$
 XI — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = NHCOCH_3$, $R_3 = H$
 XII — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = NHCONHAr$, $R_3 = H$
 XIII — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = NHAr$, $R_3 = H$
 XIV — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = OH$, $R_3 = PO(OCH_3)_2$
 XV — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = OH$, $R_3 = PO(OC_2H_5)_2$
 XVI — $R_1 = C(CH_3)_3$, $R_2 = OH$, $R_3 = PO(OCH(CH_3)_2)_2$

Методы синтеза вышеуказанных соединений, разработанные сотрудниками кафедры радиационной химии и химической технологии (О. И. Шадыро, Г. И. Полозов, В. Л. Сорокин) и лаборатории химии свободнорадикальных процессов НИИ ФХП БГУ (Г. А. Ксендзова, В. Н. Повалишев), позволяют целенаправленно варьировать их комплексообразующие свойства с целью получить новые металлокомплексы. Комплексообразование ионов металлов (Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II), Ag(I) и др.) с производными дифенолов и аминоксифенолов изучается на кафедре неорганической химии химического факультета (Н. В. Логинова, А. А. Чернявская) и в лаборатории нанохимии НИИ ФХП БГУ (Т. В. Ковальчук, Н. П. Осипович).

При выборе комплексов вышеуказанных переходных металлов в качестве объектов исследования учитывалась роль их ионов для жизнедеятельности человека как составной части многих ферментов и металлопротеинов и как фармакоактивных агентов с антимикробным действием [5], а также их способность участвовать в редокс-процессах и тем самым влиять на свойства лигандов фенольного типа [18—20]. В свою очередь, значение таких лигандов в проявлении биологических эффектов лекарственных средств на основе соединений металлов трудно переоценить, поскольку они могут изменять биодоступность ионов металлов, а также действовать в традиционных аспектах координационной химии, обеспечивая лабильность или инертность комплексов в метаболических процессах [2, 8]. При выборе лиганда для синтеза биоактивного металлокомплекса также учитывается его способность изменять поведение ионов металла в биологических системах таким образом, чтобы существенно снижать поглощение соединения металла *in vivo*.

Цель данной работы заключалась в том, чтобы получить биоактивные устойчивые комплексы производных пространственно экранированных дифено-

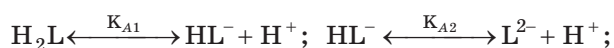
лов и аминифенолов с ионами Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II), Ag(I) и выявить среди них соединения, перспективные для разработки химиотерапевтических средств с широким спектром антимикробной активности. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи: 1) изучить возможность образования комплексов полидентатных лигандов фенольного ряда с ионами Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II), Ag(I) и провести оценку их устойчивости в водных и неводных растворах; 2) разработать методику синтеза, выделения и очистки устойчивых комплексов; 3) определить состав, структуру и физико-химические свойства комплексов; 4) провести фармакологический скрининг лигандов и их металлокомплексов.

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ИОНОВ МЕТАЛЛОВ С ПРОИЗВОДНЫМИ ДИФЕНОЛОВ И АМИНОФЕНОЛОВ

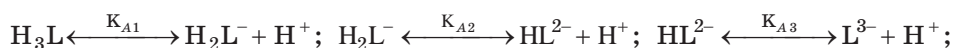
Нами были изучены кислотно-основные свойства вышеуказанных производных пространственно экранированных дифенолов и аминифенолов и равновесия их комплексообразования с ионами Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II), Ag(I) в растворе. Наряду с этим были выяснены особенности выделения комплексов в индивидуальном состоянии, определен их элементный состав, изучены физико-химические свойства (растворимость, молярная электропроводность, термическая устойчивость) и методами спектроскопии охарактеризованы геометрические особенности координационных узлов комплексов [21—51].

Установлено, что соединения I—XVI могут участвовать в протолитических равновесиях вследствие депротонирования гидроксо- и карбоксильных групп и протонирования аминогрупп:

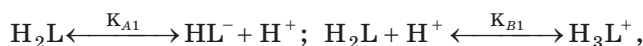
а) для дифенолов I—V, VIII, IX и XIV—XVI:



б) для дифенолов VI и VII, содержащих карбоксильную группу:



в) для аминифенолов X—XIII:



где H_2L и H_3L — нейтральные молекулы дифенолов и аминифенолов; H_2L^- — карбоксилат-ион; HL^- , HL^{2-} и L^{3-} — фенолят-ионы; H_3L^+ — аминифенол, протонированный по атому азота.

Константы кислотности и основности, рассчитанные на основании результатов потенциометрического титрования, приведены в табл. 1 [22, 25, 28, 30, 31, 45, 46, 48]. Кислотные свойства лигандов такого типа определяются наличием в молекуле карбоксильной группы, а также способностью к диссоциации протона фенольной гидроксогруппы, что в основном зависит от природы заместителей в боковой цепи, в частности от окружения донорного

Таблица 1

Константы диссоциации производных пространственно
экранированных дифенолов и аминифенолов

Лиганд	pK_{A1}	pK_{A2}	pK_{A3}	pK_B
I	9,12±0,06	11,76±0,08	—	—
II	9,06±0,07	11,53±0,06	—	—
III	9,16±0,10	11,87±0,09	12,32±0,09	—
IV	8,53±0,11	10,52±0,13	—	—
V	9,90±0,08	11,15±0,09	—	—
VI	4,07±0,12	8,32±0,11	11,18±0,11	—
VII	3,87±0,07	7,91±0,05	11,01±0,12	—
VIII	9,68±0,09	11,44±0,12	—	—
IX	9,93±0,08	11,61±0,07	—	—
X	9,47±0,13	—	—	9,56±0,12
XI	9,39±0,10	—	—	8,11±0,14
XII	9,57±0,15	—	—	8,07±0,13
XIII	10,98±0,11	—	—	5,15±0,11
XIV	6,55±0,09	10,22±0,09	—	—
XV	9,87±0,10	11,37±0,12	—	—
XVI	10,08±0,09	11,58±0,10	—	—

гетероатома (N, S, P). Так, присутствие сульфоксидной группы в боковой цепи вызывает перераспределение электронной плотности фенольной и карбоксильной гидроксогрупп таким образом, что их депротонирование облегчается и происходит усиление кислотных свойств лиганда VII. Многие из лигандов характеризуются достаточно близкими значениями pK_A , хотя в боковой цепи каждого из них присутствуют заместители с различными электронными эффектами (см. формулы). Такое соотношение величин pK_A может быть обусловлено образованием внутри- и межмолекулярных водородных связей, что затрудняет сольватацию молекулярных и ионных форм этих соединений и нивелирует различия в их кислотных свойствах [52]. Это предположение подтверждается особенностями ИК-спектров лигандов (см. ниже), в частности, наличием широких полос поглощения, характерных для межмолекулярных водородных связей с участием различных групп: $\text{HO}\dots\text{HO}$ ($3200\text{--}2500\text{ см}^{-1}$) и $\text{R}\text{--}\text{NH}\dots\text{O}=\text{C}\text{--}\text{R}$ ($3320\text{--}3270\text{ см}^{-1}$) [53]. Известно, что водородные связи могут стать причиной снижения основности атома азота аминогруппы [52, 54], и, вероятно, отсутствие их у лиганда XIII объясняет его более сильные основные свойства по сравнению с другими исследованными аминифенолами (см. табл. 1) и, как следствие, наиболее высокую комплексообразующую способность среди исследованных *o*-аминофенолов (табл. 2).

Таблица 2
Ступенчатые константы устойчивости металлокомплексов ($\log K_{i\text{уст}}$)

Лиганд	Константа устойчивости	Ион металла(II)			
		Cu(II)	Co(II)	Ni(II)	Zn(II)
I	K_I	3,42±0,06	3,43±0,08	—	—
	K_{II}	3,19±0,08	3,11±0,07	—	—
II	K_I	3,28±0,07	—	—	—
	K_{II}	—	—	—	—
III	K_I	3,47±0,05	—	—	—
	K_{II}	3,22±0,04	—	—	—
IV	K_I	3,43±0,11	3,32±0,06	3,21±0,12	3,06±0,11
	K_{II}	—	3,18±0,13	3,09±0,11	2,81±0,07
V	K_I	3,51±0,09	3,43±0,09	3,39±0,08	3,35±0,12
	K_{II}	3,19±0,05	3,22±0,07	3,25±0,08	3,06±0,08
VI	K_I	3,76±0,09	3,51±0,11	3,52±0,09	3,43±0,09
	K_{II}	3,33±0,12	—	3,18±0,07	3,16±0,09
VII	K_I	3,92±0,07	3,64±0,06	3,58±0,11	3,52±0,07
	K_{II}	3,41±0,11	3,11±0,10	3,17±0,10	3,33±0,06
VIII	K_I	3,38±0,07	3,32±0,07	3,41±0,08	3,53±0,07
	K_{II}	—	3,21±0,09	3,23±0,06	2,36±0,08
IX	K_I	3,64±0,06	3,21±0,05	3,36±0,09	3,23±0,10
	K_{II}	3,27±0,09	3,06±0,09	3,12±0,11	2,26±0,11
X	K_I	3,58±0,11	3,73±0,12	3,26±0,09	2,86±0,10
	K_{II}	3,16±0,08	3,42±0,06	3,06±0,08	2,63±0,11
XI	K_I	3,69±0,09	3,54±0,11	3,58±0,08	3,62±0,09
	K_{II}	3,62±0,09	2,25±0,12	2,46±0,06	3,18±0,13
XII	K_I	3,36±0,09	3,12±0,11	2,87±0,09	3,43±0,12
	K_{II}	3,71±0,12	3,39±0,10	3,68±0,13	3,65±0,11
XIII	K_I	4,06±0,07	3,36±0,12	3,29±0,09	3,47±0,14
	K_{II}	4,62±0,11	3,43±0,11	3,74±0,13	3,58±0,12
XIV	K_I	3,37±0,13	3,29±0,11	3,16±0,10	3,27±0,07
	K_{II}	3,18±0,06	2,67±0,08	2,62±0,13	2,42±0,09
XV	K_I	3,46±0,10	3,32±0,09	3,21±0,10	3,34±0,12
	K_{II}	3,24±0,13	2,73±0,05	2,69±0,08	2,78±0,10
XVI	K_I	3,52±0,06	3,35±0,12	3,24±0,05	3,38±0,09
	K_{II}	3,29±0,04	2,76±0,09	2,75±0,07	2,82±0,10

Исследование особенностей комплексообразования ионов Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II) и Ag(I) с производными пространственно экранированных дифенолов и аминифенолов проводили в растворе методом потенциометрии, что позволило в каждом случае при образовании металлокомплекса определить его константу устойчивости и соотношение металл — лиганд (см. табл. 2). Установлено образование в водно-этанольных растворах комплексов состава 1:1 и 1:2 [21, 25, 28, 30, 32, 36, 45, 46].

Основные равновесия комплексообразования можно описать следующими уравнениями:

а) для дифенолов I—V, VIII, IX и XIV—XVI и аминифенолов X—XIII:



б) для дифенолов VI и VII, содержащих карбоксильную группу:



где M^{2+} — ион металла; H_2L и H_3L — нейтральные молекулы лигандов; H_2L^- — лиганд-карбоксилат; HL^- — лиганд-фенолят.

Как видно из табл. 2, величины констант устойчивости комплексов в зависимости от природы центрального атома и лиганда варьируются в относительно небольшом интервале. Наиболее вероятная причина этого — формирование координационных узлов одностипными по составу и структуре хелатирующими фрагментами лигандов. Следует отметить, что природа аниона исходной соли металла (ацетат, сульфат или нитрат), выбранной для комплексообразования, не оказывает существенного влияния на величины констант устойчивости образующихся в водно-этанольном растворе металлокомплексов. Поскольку все соли являются кристаллогидратами, содержащими от 4 до 7 молекул воды, то в растворе они существуют преимущественно в виде аквакомплексов $[M(H_2O)_6]^{2+}$, т. е. анионы не входят в состав первой координационной сферы, а следовательно их поведение при комплексообразовании может и не быть заметно специфичным. Следует отметить, что потенциальными комплексообразующими лигандами в растворе являются только пространственно экранированные производные аминифенолов и дифенолов, которые имеют один или два *трет*-бутил-заместителя в бензольном кольце.

Информация о константах диссоциации лигандов и константах устойчивости их комплексов представляет интерес в нескольких аспектах. Прежде всего, на основании их может быть оценена возможность конкуренции за ионы биометаллов Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II) между исследуемыми нами органическими соединениями и эндогенными биомолекулами [55], что может способствовать пониманию некоторых особенностей метаболизма этих лигандов, в частности указывает на малую вероятность вмешательства выбранных нами фенольных лигандов в металлолигандный гомеостаз.

С учетом результатов, полученных при потенциометрическом исследовании комплексообразования в растворе, нами разработаны методики синтеза и выделения в твердом состоянии комплексов Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II) и Ag(I), образованных лигандами, которые являются *трет*-бутилзамещенными производными

аминофенолов и дифенолов, причем среди последних многие соединения имеют в боковой цепи серо- или фосфоросодержащие группы [21—23, 26, 28—31, 34, 37, 40, 43—48, 50, 51]. Такие производные, выбранные нами для синтеза комплексов, могут быть менее токсичными, чем незамещенные лиганды или их редокс-формы (*o*-семихиноны, *o*-бензохиноны) [56—58]. Специфика исследования вышеуказанных органических соединений и их металлокомплексов заключается в том, что они относятся к так называемым неинноцентным системам [59], в составе которых переходы лиганда в окисленную или восстановленную форму являются обратимыми в отличие от поведения лиганда в координационно несвязанном состоянии. Поэтому при разработке методики синтеза каждого комплекса, содержащего лиганд в фенолятной форме, учитывалась возможность реализации этих процессов, причем для контроля за изменением редокс-состояния лигандов использовались уже известные критерии, полученные с помощью спектроскопических методов [18—20]. Следует отметить, что проведенное нами исследование электрохимических свойств производных аминофенолов и дифенолов показало, что серо- и фосфоросодержащие производные характеризуются невысокой восстановительной способностью [31, 35] и, следовательно, менее подвержены редокс-превращениям, чем *трет*-бутилзамещенные производные пирокатехина, не содержащие вышеуказанных групп (табл. 3).

Нами обоснованы оптимальные условия синтеза комплексов Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II) и Ag(I) с производными пространственно экранированных дифенолов и аминофенолов. С учетом кислотно-основных и редокс-свойств дифенолов и аминофенолов осуществлен выбор среды (вода — этанол, 1:1), соли метал-

Таблица 3

Данные вольтамперометрии для производных дифенолов и аминофенолов

Соединение	E_p^a *, В	$E_{p/2}$ *, В
I	0,43	0,31
II	0,52	0,40
III	0,37 0,67	0,26 0,61
V	0,62	0,45
VI	0,47	0,41
VII	0,68	0,53
VIII	0,99	0,60
IX	0,48	0,38
X	0,46	0,19
XI	0,57	0,51
XII	0,49	0,40
XIII	0,36	0,28

Примечание. * E_p^a — потенциал пика анодного процесса; $E_{p/2}$ — потенциал полуволны, при котором ток равен половине максимального тока пика анодного процесса.

ла-комплексобразователя (ацетат или нитрат), порядка сливания растворов реагентов (раствор соли металла(II) — к раствору лиганда) и стехиометрического отношения металл — лиганд (1:1 или 1:2), рН среды (5—7), температуры (18—25 °С) и инертной атмосферы (аргон). При использовании разработанной нами методики синтеза в твердую фазу были выделены комплексы Cu(II) со всеми указанными выше лигандами (табл. 4). Как видно из табл. 4, в отличие от Cu(II) ионы Co(II), Ni(II), Zn(II) и Ag(I) образуют кристаллические комплексы с исследованными лигандами весьма избирательно и преимущественно с таки-

Таблица 4
Результаты химического элементного анализа металлокомплексов

Комплекс	Брутто-формула	Содержание элементов, % (найдено/вычислено)			
		С	Н	Гетероатом	Металл
Cu(L ^I) ₂	C ₂₈ H ₄₂ O ₄ Cu	66,47/66,50	8,28/8,30	—	12,49/12,55
Cu(H ₂ O) ₂ L ^{II}	C ₁₀ H ₁₇ O ₆ Cu	45,39/45,47	5,25/5,31	—	23,99/24,08
Cu(L ^{III}) ₂	C ₂₈ H ₄₂ O ₆ Cu	62,51/62,54	7,78/7,81	—	11,76/11,80
Cu(H ₂ O) ₂ L ^{IV}	C ₁₄ H ₂₃ S ₂ O ₇ Cu	38,99/39,02	5,30/5,34	9,72/9,75	14,71/14,76
Cu(L ^V) ₂	C ₃₂ H ₅ OS ₂ O ₆ Cu	58,40/58,42	7,51/7,59	9,72/9,75	9,61/9,64
Co(L ^V) ₂	C ₃₂ H ₅ OS ₂ O ₆ Co	58,73/58,81	7,65/7,71	9,73/9,82	8,94/9,02
Ni(L ^V) ₂	C ₃₂ H ₅ OS ₂ O ₆ Ni	58,74/58,83	7,61/7,71	9,73/9,82	8,90/8,99
Cu(L ^{VI}) ₂	C ₃₂ H ₄₆ S ₂ O ₈ Cu	55,98/56,03	6,68/6,71	9,34/9,36	9,22/9,25
Co(H ₂ O) ₂ L ^{VI}	C ₁₆ H ₂₆ SO ₆ Co	47,31/47,42	6,34/6,42	7,81/7,90	14,47/14,56
Ni(L ^{VI}) ₂	C ₃₂ H ₄₆ S ₂ O ₈ Ni	56,28/56,37	6,69/6,80	9,32/9,41	8,53/8,62
Zn(L ^{VI}) ₂	C ₃₂ H ₄₆ S ₂ O ₈ Zn	55,74/55,82	6,62/6,73	9,23/9,32	9,42/9,51
Ag(L ^{VI}) ₂	C ₃₂ H ₄₇ O ₈ S ₂ Ag	52,37/52,53	6,40/6,43	8,67/8,76	14,63/14,77
Cu(L ^{VII}) ₂	C ₃₂ H ₄₆ S ₂ O ₁₀ Cu	53,48/53,51	6,39/6,41	8,88/8,92	8,84/8,86
Co(L ^{VII}) ₂	C ₃₂ H ₄₆ S ₂ O ₁₀ Co	53,74/53,82	6,41/6,49	8,90/8,99	8,17/8,26
Ni(L ^{VII}) ₂	C ₃₂ H ₄₆ S ₂ O ₁₀ Ni	53,68/53,85	6,41/6,49	8,88/8,99	8,15/8,23
Zn(L ^{VII}) ₂	C ₃₂ H ₄₆ S ₂ O ₁₀ Zn	53,25/53,34	6,34/6,43	8,80/8,91	9,00/9,08
Cu(H ₂ O) ₂ L ^{VIII}	C ₁₆ H ₂₈ SO ₆ Cu	46,63/46,65	6,75/6,80	7,74/7,78	15,41/15,44
Cu(L ^{IX}) ₂	C ₃₄ H ₅₄ S ₂ O ₈ Cu	56,81/56,86	7,49/7,53	8,88/8,92	8,82/8,86
Co(L ^{IX}) ₂	C ₃₄ H ₅₄ S ₂ O ₈ Co	57,11/57,22	7,66/7,57	8,88/8,98	8,19/8,27
Cu(L ^X) ₂	C ₂₈ H ₄₄ N ₂ O ₂ Cu	66,65/66,68	8,77/8,79	5,53/5,56	12,57/12,61
Cu(L ^{XIII}) ₂	C ₄₀ H ₅₂ N ₂ O ₂ Cu	73,07/73,13	7,88/7,92	4,24/4,27	9,65/9,68
Co(L ^{XIII}) ₂	C ₄₀ H ₅₂ N ₂ O ₂ Co	73,62/73,69	7,98/8,04	4,24/4,30	8,97/9,05
Cu(L ^{XIV}) ₂	C ₃₂ H ₅₂ P ₂ O ₁₀ Cu	53,09/53,15	7,12/7,20	8,49/8,58	8,71/8,80
Cu(L ^{XV}) ₂	C ₃₆ H ₃₂ P ₂ O ₁₀ Cu	55,49/55,56	7,64/7,72	7,89/7,97	8,10/8,17
Cu(L ^{XVI}) ₂	C ₄₀ H ₆₆ P ₂ O ₁₀ Cu	57,60/57,69	7,89/7,99	7,36/7,45	7,54/7,64

ми серосодержащими лигандами, как соединения **V**, **VI** и **VII**. Эта характерная особенность кристаллизации комплексов в целом соответствует корреляционному принципу жестких и мягких кислот и оснований Пирсона [5]. Кроме того, следует подчеркнуть, что для выделения в индивидуальном состоянии стабильного комплекса $\text{Ag}(\text{L}^{\text{VI}})_2$ обязательным условием является невысокая восстановительная способность образующего его лиганда **VI** (см. табл. 3), а также малая растворимость комплекса $\text{Ag}(\text{I})$ [21, 23, 26].

Таким образом, не все комплексы, обнаруженные в растворе, могут быть выделены в твердом состоянии. Это может быть обусловлено смещением равновесия в растворе в сторону ассоциации молекул лиганда за счет образования водородных связей с участием его функциональных групп, что приводит к недостаточной для кристаллизации комплекса степени пересыщения раствора относительно этой фазы и более высокой степени пересыщения относительно лиганда. В свою очередь исследовавшиеся производные дифенолов и аминофенолов характеризуются различной способностью образовывать водородные связи в зависимости от их состава и структуры, что и обуславливает дифференцированное поведение этих органических соединений при кристаллизации металлокомплексов. Согласно данным ПМР- и ИК-спектроскопии, в тех системах, где между молекулами исходного лиганда в водно-органическом растворе обнаружены очень прочные водородные связи, вместо металлокомплекса в твердую фазу выделялся исходный лиганд, причем часто в окисленной форме и значительно реже — с примесью металлокомплекса [30, 34, 45]. В ИК-спектрах таких лигандов присутствуют интенсивные широкие линии в области $3200\text{—}2500\text{ см}^{-1}$, обусловленные внутримолекулярными водородными связями, в образовании которых могут участвовать фенольная гидроксогруппа и карбоксильная группа (табл. 5).

Таблица 5

Основные частоты (ν , см^{-1}) ИК-спектров лигандов и их металлокомплексов

Соединение	$\nu(\text{—OH})$	$\nu(\text{C—O})$	$\nu(\text{C—}\Theta)$ ($\Theta=\text{S, N, P}$)	$\nu(\text{COO}^-)$	$\nu(\text{S=O})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{Me—O})$
L^{I}	3461 3264	1158 1105	—	—	—	1595 1527	—
$\text{Cu}(\text{L}^{\text{I}})_2$	3484	1091	—	—	—	1577 1510	510
L^{II}	3455	1120 1087	—	—	—	1600 1508	—
$\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}^{\text{II}}$	3375		—	—	—	1562	—
L^{III}	3540 3440	1182 1053	—	—	—	1605	—
$\text{Cu}(\text{L}^{\text{III}})_2$	3387	1097 1023	—	—	—	1574 1510	489
L^{IV}	3518 3308	1203	655 611	—	1039	1600	—
$\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}^{\text{IV}}$	3408	1166	645	—	1057	1578	570
L^{V}	3536 3339	1202 1062 1004	857 848 680	—	—	1604 1561	—

Продолжение табл. 5

Соединение	$\nu(\text{—OH})$	$\nu(\text{C—O})$	$\nu(\text{C—}\Theta)$ ($\Theta=\text{S, N, P}$)	$\nu(\text{COO}^-)$	$\nu(\text{S=O})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{Me—O})$
$\text{Cu(L}^{\text{V}})_2$	3399	1010	826 770 632	—	—	1595 1542	477
$\text{Co(L}^{\text{V}})_2$	3617 3338 3169	1056	634	—	—	1600 1544	581 532
$\text{Ni(L}^{\text{V}})_2$	3425	1012	638	—	—	1591 1543	578 532
L^{VI}	3545 3447 3349	1163 1117 1027	775 677 665	—	—	1564	—
$\text{Cu(L}^{\text{VI}})_2$	3377	1159	767	1602 1574	—	1591	488
$\text{Co(H}_2\text{O)}_2\text{L}^{\text{VI}}$	3424	1169	639	1573	—	—	576 477
$\text{Ni(L}^{\text{VI}})_2$	3366	1168 1027	767 638	1581	—	—	579
$\text{Zn(L}^{\text{VI}})_2$	3625 3408 3237	1168 1134	698 685	1580	—	—	588 488 476
$\text{Ag(L}^{\text{VI}})_2$	3300	—	686	1556	—	1463	—
L^{VII}	3510 3463 3348	1186	687 612	—	1005	1602	—
$\text{Cu(L}^{\text{VII}})_2$	3631 3431	1129	686 615	1576	1024	—	591
$\text{Co(L}^{\text{VII}})_2$	3622 3403	1168 1136 1079	685 613	1577	1024	—	477
$\text{Ni(L}^{\text{VII}})_2$	3392	1169 1105	684 617	1588	1026	—	447 415
$\text{Zn(L}^{\text{VII}})_2$	3624 3404 3201	1168 1134	685 616	1578	1023	—	515
L^{VIII}	3535 3253	1225 1167	690 617	—	1062	1596	—
$\text{Cu(H}_2\text{O)}_2\text{L}^{\text{VI}}$ II	3501 3361	1202 1171	613	—	1056	1588 1544	580 464
L^{IX}	3564 3345	1069 1025	679 613	—	—	1604 1560	—
$\text{Cu(L}^{\text{IX}})_2$	3371	1088 1027 995	633	—	—	1576 1525	576

Окончание табл. 5

Соединение	$\nu(\text{—OH})$	$\nu(\text{C—O})$	$\nu(\text{C—}\Theta)$ ($\Theta=\text{S, N, P}$)	$\nu(\text{COO}^-)$	$\nu(\text{S=O})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{Me—O})$
$\text{Co(L}^{\text{IX}})_2$	3536 3253	1168 1062 1015	691	—	—	1596	566 524 490 447
	$\nu(\text{—OH})$	$\nu(\text{C—O})$	$\nu(\text{C—}\Theta)$	$\nu(\text{M—N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{—NH})$	$\nu(\text{M—O})$
L^{X}	3290	1235 1204 1142	1292	—	1593	3366	—
$\text{Cu(L}^{\text{X}})_2$	—	1069	1275	424	1547	3295	583 516
L^{XIII}	3285	1202 1150	1311	—	1599 1495	3352	—
$\text{Cu(L}^{\text{XIII}})_2$	—	1178 1105	1299	450	1548	3332	540
$\text{Co(L}^{\text{XIII}})_2$	—	1144 1106 1074	1308	469 424	1537	3334	571 545 513
	$\nu(\text{—OH})$	$\nu(\text{C—O})$	$\nu(\text{C—}\Theta)$	$\nu(\text{P—O—C})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{P=O})$	$\nu(\text{M—O})$
L^{XIV}	3386	1052	1006	1163	1608	1237	
$\text{Cu(L}^{\text{XIV}})_2$	3350	1028	1005	1165	1600	1237	560 513
L^{XV}	3499 3402	1141	1010	1163	1611 1484	1236	
$\text{Cu(L}^{\text{XV}})_2$	3392 3289	1048	1009	1164	1603	1236	560 527
L^{XVI}	3495 3403	1178 1162 1142 1102	1006	—	—	—	—
$\text{Cu(L}^{\text{XVI}})_2$	3520	1153 1065 1048	1015	1164	1610	1230	559

Следует обратить внимание на отсутствие кристаллизации металлокомплексов с лигандами, не содержащими *трет*-бутильных групп, наличие которых обычно снижает вероятность окисления лиганда и способствует стабилизации комплекса [52, 54]. Кроме того, у зафиксированных только в растворе металлокомплексов значения $\log K_{i \text{ уст}} < 2$ оказались значительно ниже уровня, который, как нами установлено, необходим для синтеза устойчивого комплекса в кристаллическом состоянии. В связи с этим для выделения в индивидуальном состоянии стабильных металлокомплексов с исследовавшимися лигандами, как правило, необходимо обеспечить малую растворимость комплексов в реакционной среде.

СОСТАВ И СВОЙСТВА МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ С ПРОИЗВОДНЫМИ ДИФЕНОЛОВ И АМИНОФЕНОЛОВ. КООРДИНАЦИОННЫЕ УЗЛЫ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ

Выделенные из растворов осадки металлокомплексов представляют собой окрашенные порошки, практически не растворимые в воде, но растворимые в органических сольватоктивных растворителях с высоким донорным числом, таких как диметилсульфоксид, диметилформамид, ацетонитрил и др. Характерные для исследованных металлокомплексов величины молярной электропроводности ($\Lambda_{\text{мол}} = 4 \div 12 \text{ } \Omega^{-1} \text{ см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$) свидетельствуют о том, что они не являются электролитами [60].

Согласно данным рентгенофазового анализа, синтезированные соединения характеризуются хорошо воспроизводимым индивидуальным набором межплоскостных расстояний. Однако их полный структурный анализ не проводился, поскольку нам не удалось получить монокристаллы металлокомплексов, пригодные для такого исследования. На сложность, а в некоторых случаях и на невозможность выделения в виде монокристаллов металлокомплексов пространственно экранированных фенольных производных указывается и в работах [19, 61]. Результаты элементного анализа комплексов приведены в табл. 4 и дают основание сделать вывод о том, что синтезированные вещества являются индивидуальными соединениями, состав которых соответствует общей формуле ML_2 , за исключением комплексов $\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}^{\text{II}}$, $\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}^{\text{IV}}$, $\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}^{\text{VIII}}$ и $\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}^{\text{VI}}$. Наличие молекул воды во внутренней координационной сфере этих комплексов подтверждается появлением в ИК-спектрах полос 3220 см^{-1} и 1670 см^{-1} , отсутствующих в спектрах лигандов и относящихся к $\nu(\text{OH})$ и $\delta(\text{HOH})$ координированных молекул воды [53].

Согласно данным термогравиметрического исследования, молекулы растворителей не участвуют в формировании внешней координационной сферы металлокомплексов (отсутствие эндотермических эффектов в области $60\text{--}150 \text{ }^\circ\text{C}$) [62]. Все комплексы являются термически устойчивыми, их разложение начинается при температуре выше $160 \text{ }^\circ\text{C}$ и обычно сопровождается несколькими экзотермическими эффектами; а полное их разложение происходит при температуре выше $400 \text{ }^\circ\text{C}$ с образованием оксида соответствующего металла (или металла в случае комплексов $\text{Ag}(\text{I})$) [37, 40, 43, 44, 46, 48, 50, 51].

Состав и геометрия координационных узлов металлокомплексов определены методами спектроскопии (колебательной, оптической и ЭПР) [26, 30, 34, 35, 37, 40, 43, 44, 46, 48, 50, 51]. В молекулах исследованных лигандов находятся от двух до шести потенциальных донорных атомов, за счет которых способна осуществляться координация к иону металла. Согласно результатам анализа ИК-спектров (см. табл. 5), при комплексообразовании, как правило, реализуются возможности координации через атомы кислорода карбоксильной, сульфоксидной и двух фенольных групп (в *орто*-положении друг к другу), а также через атомы азота или серы, которые находятся в боковой цепи и связаны с бензольным кольцом (см. формулы выше). Так, различия в положении и интенсивности полос $\nu(\text{—OH})$ и $\nu(\text{C—O})$ в спектрах подавляющего большинства лигандов и соответствующих им металлокомплексов указывают на координацию лиганда через атом кислорода фенольной группы (в протониро-

ванной или депротонированной форме); и лишь в металлокомплексах, образованных лигандом VII, эта гидроксогруппа не участвует в формировании координационного узла.

Одной из характерных особенностей координации исследованных лигандов в металлокомплексах является непременно вовлечение в нее карбоксильной, сульфоксидной или аминогруппы, если они присутствуют в молекуле лиганда (см. формулы и табл. 5), причем сульфоксидная группа, как правило, координирована через атом кислорода, а аминогруппа сохраняет при координации протонированную форму. Напротив, фосфатная группа в лигандах XIV—XVI не является комплексообразующей.

В металлокомплексах, образованных лигандами V, VI и IX, в координации практически всегда участвует связанный с бензольным кольцом атом серы заместителя, находящегося в *орто*-положении к одной из фенольных групп; при этом образуются пятичленные координационные узлы, в состав которых не входит вторая фенольная группа производных *о*-дифенола (см. формулы выше). Исключение составляет комплекс $\text{Ag}(\text{L}^{\text{VI}})_2$, координационный узел которого не соответствует вышеуказанным положениям. Так, связанный с бензольным кольцом атом серы не входит в координационный узел, а одновременное присутствие полос антисимметричных валентных колебаний протонированной и депротонированной карбоксильных групп с частотами соответственно 1697 см^{-1} и 1556 см^{-1} свидетельствует о замещении $\text{Ag}(\text{I})$ иона водорода карбоксильной группы лишь у одной из двух координируемых молекул лиганда VI. Следует отметить, что характерные изменения, свидетельствующие об образовании металлокомплексов, происходят в низкочастотной области ИК-спектров ($\nu < 580 \text{ см}^{-1}$), где расположены частоты валентных колебаний металл — лиганд (см. табл. 5).

Интерпретация ИК-спектров соединений полностью соответствует составу и геометрии их координационных узлов, установленными методами оптической и ЭПР-спектроскопии. Так, электронные спектры поглощения металлокомплексов, как правило, включают переходы кристаллического поля ($d-d$) и с переносом заряда с участием орбиталей лиганда и металла (ПЗЛМ), а также внутреннее поглощение лиганда (ВПЛ). Отметим, что при значительном поглощении с переносом заряда $d-d$ переходы проявлялись как плечо (sh) (табл. 6). Спектры большинства металлокомплексов свидетельствуют о плоскоквадратном (или очень близком к такому типу) окружении ионов металлов в координационных узлах, и лишь для нескольких комплексов, образованных лигандом VI, характерна октаэдрическая геометрия (см. табл. 6) [63]. В последнем случае характерное гипсохромное смещение $d-d$ полос в спектрах указывает на искаженное октаэдрическое поле.

Таблица 6

Координационные узлы металлокомплексов

Комплекс	Хромофор	Полосы поглощения, λ_{max} , нм	Геометрия координационного узла
$\text{Cu}(\text{L}^{\text{I}})_2$, $\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}^{\text{II}}$, $\text{Cu}(\text{L}^{\text{III}})_2$, $\text{Cu}(\text{L}^{\text{XIV}})_2$, $\text{Cu}(\text{L}^{\text{XV}})_2$, $\text{Cu}(\text{L}^{\text{XVI}})_2$	CuO_4	540—550sh ($d-d$); 410—430 ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 290—310, 225 (ВПЛ)	Плоскоквадратный

Окончание табл. 6

Комплекс	Хромофор	Полосы поглощения, λ_{\max} , нм	Геометрия координационного узла
$\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}^{\text{IV}}$, $\text{Cu}(\text{L}^{\text{VII}})_2$, $\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}^{\text{VIII}}$	CuO_4	540—550sh ($d-d$); 410—430 ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 340—345 ($\text{O}_{\text{S=O}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 305, 255, 225 (ВПЛ)	Плоскоквадратный
$\text{Co}(\text{L}^{\text{VII}})_2$	CoO_4	405sh ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 345 ($\text{O}_{\text{S=O}} \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 305, 255, 225 (ВПЛ)	Плоскоквадратный
$\text{Ni}(\text{L}^{\text{VII}})_2$	NiO_4	400sh ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 340 ($\text{O}_{\text{S=O}} \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 305, 255, 225 (ВПЛ)	Плоскоквадратный
$\text{Zn}(\text{L}^{\text{VII}})_2$	ZnO_4	305, 255, 225 (ВПЛ)	Тетраэдрический
$\text{Cu}(\text{L}^{\text{V}})_2$, $\text{Cu}(\text{L}^{\text{IX}})_2$	CuO_2S_2	520—530sh ($d-d$); 395—405 ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 320—325 ($\text{S} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 255, 225 (ВПЛ)	Плоскоквадратный
$\text{Co}(\text{L}^{\text{V}})_2$, $\text{Co}(\text{L}^{\text{IX}})_2$	CoO_2S_2	510—520sh ($d-d$); 400—405 ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 315—320 ($\text{S} \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 255, 225 (ВПЛ)	Плоскоквадратный
$\text{Ni}(\text{L}^{\text{V}})_2$	NiO_2S_2	440sh ($d-d$); 390sh ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 315—320 ($\text{S} \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 255, 225 (ВПЛ)	Плоскоквадратный
$\text{Cu}(\text{L}^{\text{VI}})_2$	CuO_4S_2	610sh ($d-d$); 450 ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 335 ($\text{S} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 300, 230 (ВПЛ)	Октаэдрический
$\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}^{\text{VI}}$	CoO_5S_2	545sh ($d-d$); 410 ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 355 ($\text{S} \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 305, 230 (ВПЛ)	Октаэдрический
$\text{Ni}(\text{L}^{\text{VI}})_2$	NiO_4S_2	540sh ($d-d$); 420 ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 360 ($\text{S} \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 305, 230 (ВПЛ)	Октаэдрический
$\text{Zn}(\text{L}^{\text{VI}})_2$	ZnO_4S_2	300, 230 (ВПЛ)	Октаэдрический
$\text{Cu}(\text{L}^{\text{X}})_2$, $\text{Cu}(\text{L}^{\text{XIII}})_2$	CuO_2N_2	535—540sh ($d-d$); 395—400 ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 300—305 ($\text{N}(\sigma) \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 285—290, 230—235 (ВПЛ)	Плоскоквадратный
$\text{Co}(\text{L}^{\text{XIII}})_2$	CoO_2N_2	640sh ($d-d$); 395 ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 300 ($\text{N}(\sigma) \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 285, 230 (ВПЛ)	Плоскоквадратный

Следует отметить, что металлокомплексы с координационным числом 4 могут изменять свою структуру от плоскоквадратной до тетраэдрической, что создает трудности при идентификации геометрии координационного узла на основании исключительно электронных спектров поглощения. Тем не менее в случае исследованных нами металлокомплексов наиболее вероятной является плоскоквадратная геометрия, поскольку известно [63—65], что полосы поглощения хромофоров ML_4 с тетраэдрической или близкой к ней структурой обычно расположены в более длинноволновой области спектра, чем полосы поглощения исследованных нами металлокомплексов с координационным числом 4 (см. табл. 6).

Существенным дополнением к электронным спектрам при отсутствии кристаллографических данных является метод ЭПР. Известно [66], что плоскоквадратное окружение иона металла приводит к характерной анизотропии g -тензора ($g_{\parallel} > g_{\perp} > 2$), а его величины, полученные из спектров ЭПР, имеющих парамагнитные центры комплексов $Cu(II)$ и $Co(II)$, удовлетворяют этому условию: $g_{\parallel} = 2,270 \div 2,320$, $g_{\perp} = 2,030 \div 2,070$ (комплексы $Cu(II)$) и $g_{\parallel} = 1,960 \div 1,980$, $g_{\perp} = 2,01 \div 2,07$ (низкоспиновые комплексы $Co(II)$). В связи с этим можно заключить, что $Cu(II)$ и $Co(II)$ в комплексах находятся в плоскоквадратном или очень близком к такому типу симметрии окружении, которое образуют O,O -, O,S - или O,N -донорные группы координируемых им лигандов (см. табл. 6) [67, 68, 69].

Отметим, что вид ЭПР-спектров комплексов $Cu(II)$, образованных лигандом **VI** с O,O,S -донорными группами, является типичным для соединений с ромбической симметрией (см. табл. 6): $g_1 = 2,230 \div 2,330$; $g_2 = 2,100 \div 2,111$; $g_3 = 2,022 \div 2,050$ [70]. Что касается комплексов $Co(II)$, в которых ион металла находится в октаэдрическом окружении (см. табл. 6), то известно [66], что ЭПР-спектры таких комплексов не регистрируются ни при комнатной температуре, ни при температуре кипения жидкого азота.

Оценку геометрии координационных узлов диамагнитных комплексов $Zn(II)$ с лигандами **VI** и **VII** проводили с учетом данных литературы о спектральных характеристиках тех комплексов $Zn(II)$, у которых известна структура [71].

Таким образом, в зависимости от природы лиганда и центрального атома зафиксированы следующие способы координации: монодентатный (в таких случаях внутренняя сфера комплекса, в котором соотношение металл — лиганд составляет 1:1, дополняется еще двумя молекулами воды), бидентатный с образованием хелатов (он наиболее характерен для большинства исследованных лигандов) и тридентатный (способ не является типичным и реализуется лишь в случае координации ионов некоторых металлов с лигандом **VI**). Исследованные производные пространственно экранированных дифенолов и аминофенолов можно считать лигандами, которым присуща координационная гибкость, вследствие чего для них возможны различные координационные числа и геометрии координационных узлов. Однако, согласно литературным данным и результатам проведенного нами исследования (см. табл. 6), склонность к образованию четырехкоординационных плоскоквадратных комплексов особенно характерна для лигандов, когда пространственные затруднения мешают реализации высоких координационных чисел [63].

АНТИМИКРОБНАЯ И АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ ПРОИЗВОДНЫХ ДИФЕНОЛОВ И АМИНОФЕНОЛОВ

Химиотерапевтическое действие лекарственных средств может быть установлено только при лечении инфекционных заболеваний, однако определение влияния их активных субстанций на культуры различных микроорганизмов *in vitro* имеет большое значение при оценке потенциальных химиотерапевтических агентов. Работа над новыми препаратами, как правило, начинается именно с оценки их антимикробной активности. Испытания проводили в соответствии с рекомендациями по определению чувствительности микроорганизмов к химическим соединениям методом серийных разведений в жидких средах [72] на тест-культурах, указанных в табл. 7 и 8 (коллекции кафедры микробиологии БГУ и Республиканской контрольно-аналитической лаборатории РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»).

В табл. 7 и 8 приведены минимальные ингибирующие концентрации (МИК, мкг/мл) тех лигандов и их металлокомплексов, которые продемонстрировали антимикробную активность, приемлемую с точки зрения их возможного практического использования. При проверке на шести различных штаммах бактерий, три из которых являются грамотрицательными (*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*), а три — грамположительными (*Bacillus subtilis*, *Sarcina lutea*, *Staphylococcus saprophyticus*), установлено, что в отношении грамотрицательных бактерий исследовавшиеся соединения в основном обладают низкой ингибирующей способностью (МИК > 100 мкг/мл). Известно, что наружная мембрана грамотрицательных бактерий является первым барьером, который может ограничивать антимикробную активность соединений и обуславливает природную (*intrinsic*) устойчивость грамотрицательных бактерий, представляющую серьезную проблему для современной медицины [73]. Выраженным антимикробным эффектом в отношении грамотрицательных бактерий обладают лишь несколько металлокомплексов — $\text{Ag}(\text{L}^{\text{VI}})_2$, $\text{Co}(\text{L}^{\text{VI}})_2$, $\text{Ni}(\text{L}^{\text{VI}})_2$ и $\text{Co}(\text{L}^{\text{VII}})_2$ (см. табл. 7). Среди них следует особенно выделить комплекс $\text{Ag}(\text{L}^{\text{VI}})_2$, продемонстрировавший очень высокую активность (МИК < 6,25 мкг/мл) на всех тест-культурах. Она сопоставима с активностью таких широко используемых антибиотиков, как тетрациклин, стрептомицин, ампициллин, и превышает активность серебросодержащих лекарственных средств (сульфадиазина серебра, нитрата $\text{Ag}(\text{I})$) [74]. Полученные экспериментальные данные представляют несомненный интерес для медицинской практики, поскольку известна высокая устойчивость грамотрицательных бактерий ко многим антимикробным соединениям, что является серьезной проблемой современной химиотерапии [75].

В отношении грамположительных бактерий достаточно высокий антимикробный эффект (МИК = 3,1–12,5 мкг/мл) проявляют многие лиганды и металлокомплексы, при этом нередки случаи, когда лиганд и его металлокомплекс имеют практически равные МИК (см. табл. 7). Ситуации, когда металлокомплексы проявляют сопоставимую или даже меньшую антимикробную активность по сравнению с исходными лигандами, тем не менее заслуживают внимания, поскольку известно [7], что присутствие ионов биометаллов может в значительной степени уменьшать токсичность многих лигандов.

Таблица 7

Антибактериальная активность лигандов и их металлокомплексов

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл					
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Sarcina lutea</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
L ^I	>100	>100	>100	25	<3,1	25
Cu(L ^I) ₂	>100	>100	>100	50	12,5	25
L ^{II}	>100	>100	>100	6,2	<3,1	<3,1
Cu(H ₂ O) ₂ L ^{II}	>100	>100	>100	6,2	<3,1	<3,1
L ^{III}	>100	>100	>100	25	<3,1	25
Cu(L ^{III}) ₂	>100	>100	>100	25	<3,1	25
L ^{IV}	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Cu(L ^{IV}) ₂	>100	>100	>100	>100	25	12,5
L ^V	>100	>100	>100	6,2	6,2	25
Cu(L ^V) ₂	>100	>100	>100	12,5	6,2	12,5
L ^{VI}	>100	>100	>100	25	<3,1	12,5
Cu(L ^{VI}) ₂	>100	>100	>100	25	12,5	6,2
Ag(L ^{VI}) ₂	<6,2	<6,2	<6,2	<6,2	<6,2	<6,2
Co(L ^{VI}) ₂	>62	>100	62	12,5	12,5	6,2
Ni(L ^{VI}) ₂	62	>100	>100	>100	62	31
Zn(L ^{VI}) ₂	>100	>100	>100	>100	62	16
L ^{VII}	>100	>100	>100	>100	12,5	50
Cu(L ^{VII}) ₂	>100	>100	>100	>100	12,5	12,5
Co(L ^{VII}) ₂	>25	>100	25	25	12,5	12,5
Ni(L ^{VII}) ₂	100	>100	100	100	12,5	50
Zn(L ^{VII}) ₂	>100	>100	>100	>100	12,5	25
L ^{VIII}	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Cu(L ^{VIII}) ₂	>100	>100	>100	>100	12,5	12,5
L ^{IX}	>100	>100	>100	>100	12,5	12,5
Cu(L ^{IX}) ₂	>100	>100	>100	>100	12,5	12,5
Co(L ^{IX}) ₂	>100	>100	>100	>100	12,5	12,5
L ^X	>100	>100	>100	25	12,5	12,5
Cu(L ^X) ₂	>100	>100	>100	6,2	3,1	3,1
L ^{XIII}	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Cu(L ^{XIII}) ₂	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Co(L ^{XIII}) ₂	>100	>100	>100	>100	50	50

Таблица 8

Антифунгальная активность лигандов и их металлокомплексов

Соединение	<i>Cryptococcus laurentive</i>	<i>Lyomyces lipofer</i>	<i>Pichia pastoris</i>	<i>Candida boidinii</i>	<i>Candida utilis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
L ^I	62	<8	31	<8	<8	62
Cu(L ^I) ₂	>100	62	62	31	16	31
L ^{II}	>100	16	62	62	31	31
Cu(H ₂ O) ₂ L ^{II}	>100	31	62	>100	31	31
L ^{III}	31	16	<8	31	<8	16
Cu(L ^{III}) ₂	62	31	<8	62	16	31
L ^{IV}	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Cu(L ^{IV}) ₂	50	6,2	50	50	50	6,2
L ^V	16	16	8	>100	>100	16
Cu(L ^V) ₂	62	16	8	62	62	16
L ^{VI}	>100	16	62	>100	>100	31
Cu(L ^{VI}) ₂	62	16	31	62	>100	62
Ag(L ^{VI}) ₂	<6,2	<6,2	<6,2	<6,2	<6,2	12,5
Co(L ^{VI}) ₂	>100	25	25	25	25	31
Ni(L ^{VI}) ₂	>100	31	62	16	62	62
Zn(L ^{VI}) ₂	>100	62	>100	>100	>100	16
L ^{VII}	>100	25	50	50	50	12,5
Cu(L ^{VII}) ₂	>100	50	50	>100	50	12,5
Co(L ^{VII}) ₂	>100	25	25	25	25	6,2
Ni(L ^{VII}) ₂	>100	50	50	50	50	6,2
Zn(L ^{VII}) ₂	>100	25	>100	>100	>100	6,2
L ^{VIII}	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Cu(L ^{VIII}) ₂	>100	25	50	50	50	25
L ^{IX}	>100	12,5	>100	>100	25	12,5
Cu(L ^{IX}) ₂	50	12,5	25	>100	50	12,5
Co(L ^{IX}) ₂	25	6,2	25	>100	>100	12,5
L ^X	6,2	6,2	6,2	>100	>100	6,2
Cu(L ^X) ₂	12,5	3,1	3,1	>100	>100	3,1
L ^{XIII}	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Cu(L ^{XIII}) ₂	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Co(L ^{XIII}) ₂	50	>100	50	50	>100	>100
L ^{XIV}	>100	>100	>100	>100	>100	25
Cu(L ^{XIV}) ₂	>100	25	>100	>100	>100	>100
L ^{XVI}	>100	>100	>100	>100	>100	12,5
Cu(L ^{XVI}) ₂	>100	12,5	>100	>100	>100	50

Действие лигандов и металлокомплексов на клетки дрожжей *Pichia pastoris*, *Lypomyces lipofer*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus laurentiive*, *Candida utilis*, *Candida boidinii* характеризуется широким диапазоном МИК (см. табл. 8), причем большинство веществ в малой концентрации (МИК ≤ 25 мкг/мл) обладают достаточно выраженным антимикробным эффектом по отношению к штаммам дрожжей.

Нами также проведен фармакологический скрининг с целью выявить антифунгальную активность данных соединений, которая определялась в отношении *Aspergillus niger*, *Fusarium* spp., *Penicillium lividum*, *Mucor* spp., *Botrytis cinerea*, *Alternaria alternata*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Monilia* spp. Интерес к фитопатогенным грибам в настоящее время обусловлен не только поиском эффективных средств борьбы с болезнями растений, но и тем, что эти микроорганизмы представляют опасность для здоровья людей, вызывая аллергические реакции, системные микозы [76, 77]. Большинство исследовавшихся металлокомплексов проявили высокую антифунгальную активность ($RI = 70\div 100\%$), которая рассчитывалась исходя из диаметра зоны ингибирования роста тест-культуры. Их ингибирующая способность в основном была сопоставима с действием таких эффективных и широко распространенных противогрибковых средств, как тербинафин и нистатин, а в отдельных случаях, например, в отношении *Botrytis cinerea*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Alternaria alternata* и *Fusarium* spp., даже превышала их активность.

Оценивая влияние комплексообразования на биоцидные свойства лигандов, можно полагать, что наиболее вероятная причина различной активности образованных ими металлокомплексов связана с составом и структурой их координационных узлов. К сожалению, полученные результаты пока не позволяют установить четко выраженную зависимость структура — функция в проявляемом лигандами и их металлокомплексами антимикробном действии. Эта проблема весьма актуальна на современном этапе разработок химиотерапевтических средств на основе металлокомплексов [5—7]. Согласно концепции Майера — Овертона, металлокомплекс может обладать большей липофильностью, чем входящие в его состав компоненты в индивидуальном состоянии, что впоследствии обеспечит необходимую проникаемость через липидные слои клеточной мембраны. Увеличение антимикробной активности металлокомплексов по сравнению с исходными лигандами можно объяснить влиянием ионов металла на клеточные структуры и процессы. Они способны подавлять синтез внешней оболочки бактериальной клетки, а также различные этапы синтеза белка бактериальными клетками, вызывать повреждение цитоплазматической мембраны, ингибировать клеточные ферменты и репликацию ДНК и др. [5—7]. И в настоящее время уже не вызывает сомнения, что химиотерапевтические агенты, используемые в клинике и проходящие испытания на тест-культурах, как правило, являются потенциальными металлсвязывающими агентами.

Заслуживает внимания тот факт, что антимикробные свойства большинства исследовавшихся нами производных дифенолов и аминафенолов и их комплексов с переходными металлами коррелируют с их восстановительной способностью: чем легче соединение окисляется, тем выше его антимикробная активность [50, 51]. В этой связи отметим, что полученные нами результаты согласуются с данными литературы [78], согласно которым антимикробная активность таких комплексов, в состав которых входят редокс-активные лиган-

ды и ионы металла, может быть связана с их воздействием на электронотранспортные системы микробной клетки.

Соединения переходных металлов также представляют собой класс веществ с потенциальными противовирусными свойствами, и интерес к ним возобновился в последнее время в связи с разработкой средств для лечения таких опасных вирусных инфекционных заболеваний, как вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, грипп, вызываемый вирусами подтипов H5 и H7, и др. [79—83]. Вирусные заболевания являются особым типом патологии, препараты для лечения которых, в отличие, например, от бактериальных инфекций, имеют узкий спектр действия, направленный на семейство возбудителей одной инфекции или даже на часть из них [84, 85]. В настоящее время есть все основания полагать, что биологическая активность металлокомплексов в отношении вирусов может реализоваться благодаря особенностям их строения, пространственного расположения функциональных групп, размерам и другим характеристикам. Металлокомплексы могут действовать на вирус разными путями: инактивировать, заняв на его поверхности активные центры; проникать через клеточную мембрану; препятствовать размножению вируса в клетке; разрушать вирус вне клетки, а некоторые металлокомплексы являются факторами активации макрофагов и индукторами интерферона, чем может быть опосредовано противовирусное действие [86].

Нами установлено, что комплексы Ag(I) и Cu(II) с лигандом VI являются достаточно активными в отношении вирусов гриппа и простого герпеса. Соответствующие им значения химиотерапевтического индекса (~30—50) позволяют рассматривать эти соединения как перспективные химиотерапевтические агенты для разработки противовирусных лекарственных средств, проявляющих одновременно и антимикробную активность.

Антиретровирусная активность выявлена у комплексов Cu(II), Co(II) и Ni(II) с лигандом V [50]. Ингибирующая активность этих соединений оценивалась по отношению максимально переносимой концентрации (МПК) к концентрации вещества, подавляющей на 50 % цитопатогенный эффект вируса (EC₅₀), и составляла 2—5 мкг/мл для комплексов Co(II) и Ni(II), а в случае комплекса Cu(II) превышала 8 мкг/мл. Этот критерий позволяет судить о широте диапазона антивирусной активности и степени токсичности испытуемого соединения и, согласно [87], указывает на достаточно высокую анти-ВИЧ активность комплекса Cu(II) (МПК/EC₅₀ = 8,4 мкг/мл), а комплексы Co(II) и Ni(II) характеризует как среднеактивные соединения. Основываясь на результатах проведенных пилотных испытаний, можно сделать вывод о перспективности создания на основе металлокомплексов производных пространственно экранированных дифенолов и аминифенолов химиотерапевтических средств, способных ингибировать репликацию вируса иммунодефицита человека. Поскольку антиретровирусная активность сочетается у синтезированных нами металлокомплексов с высокой антимикробной активностью широкого спектра действия, то их можно оценивать как потенциальные агенты для комбинированной химиотерапии инфекций.

Изучено комплексообразование соединений I—XX с ионами Cu(II), Co(II), Ni(II) и Zn(II) в водно-этанольном растворе методом потенциометрии и установлено образование комплексов соотношением ион металла/лиганд 1:1 и 1:2, причем возможность комплексообразования зависит как от природы иона ме-

талла, так и от лиганда. Показано, что потенциальными комплексообразующими лигандами в растворе являются только пространственно экранированные производные аминифенолов и дифенолов, которые имеют 1 или 2 *трет*-бутил-заместителя в бензольном кольце. Рассчитаны ступенчатые константы устойчивости образующихся в растворе металлокомплексов, величины которых изменяются в пределах $1,69 \cdot 10^2$ – $1,15 \cdot 10^4$. Показано, что последовательность изменения величин этих констант в зависимости от природы иона металла и лиганда для большинства комплексов соответствует ряду Ирвинга — Уильямса, что позволяет прогнозировать устойчивость новых синтезируемых металлокомплексов производных пространственно экранированных дифенолов и аминифенолов. Установлено, что ионы Cu(II) образуют комплексы в кристаллической форме с большинством исследованных лигандов, в то время как ионы Co(II), Ni(II), Zn(II) и Ag(I) образуют комплексы в кристаллической форме преимущественно с такими лигандами, как серосодержащие дифенолы V—VII. Состав синтезированных комплексов в основном соответствует общей формуле ML_2 , за исключением комплексов $Cu(H_2O)_2L^{II}$, $Cu(H_2O)_2L^{IV}$, $Cu(H_2O)_2L^{VIII}$ и $Co(H_2O)_2L^{VI}$. Установлено, что во всех комплексах лиганды присутствуют в фенолятной форме. Для большинства металлокомплексов характерны плоскоквадратные координационные узлы MO_4 , MO_2S_2 и MO_2N_2 . Показано, что пространственно экранированная структура лигандов препятствует реализации высоких координационных чисел; исключением является лиганд VI, который формирует координационные узлы MO_4S_2 и MO_5S с октаэдрической геометрией.

Результаты фармакологического скрининга позволяют оценивать комплексы $Cu(H_2O)_2L^{II}$, $Cu(L^{III})_2$, $Cu(L^V)_2$, $Cu(L^{VI})_2$, $Cu(L^X)_2$, $Co(L^V)_2$, $Co(H_2O)_2L^{VI}$, $Co(L^{VII})_2$, $Co(L^{IX})_2$ и $Ag(L^{VI})_2$ как потенциальные химиотерапевтические агенты, обладающие сопоставимой антибактериальной и антифунгальной активностью с используемыми в настоящее время антибиотиками (тетрациклином, стрептомицином, нистатином и тербинафином), но более широкого спектра действия по сравнению с ними. Поскольку антимикробная активность сочетается с антиретровирусной активностью у синтезированных нами комплексов Cu(II), Co(II) и Ni(II) с лигандом V, то их можно оценивать как перспективные объекты для дальнейшей разработки средств комбинированной химиотерапии инфекций. Таким образом, рассмотренные выше материалы подчеркивают актуальность проблемы и свидетельствуют о целесообразности продолжения поиска в этом направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leeb M. // Nature. 2004. Vol. 431. P. 892.
2. Groll A. H., Shah P. M., Mentzel C. et al. // J. Infect. 1996. Vol. 33. P. 23.
3. De Pauw B. E. // Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis. 1997. Vol. 16. P. 32.
4. Singh N. // Clin. Infect. Dis. 2001. Vol. 33. P. 1692.
5. Roat-Malone R. M. Bioinorganic Chemistry. New Jersey, 2002.
6. Uses of Inorganic Chemistry in Medicine / Ed. N. P. Farrell. Cambridge, 1999.
7. Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine / Eds. M. Gielen, E. R. T. Tiekink. Weinheim, 2005.
8. Platinum-Based Drugs in Cancer Therapy / Eds. I. R. Kendall, N.P. Farrell. New Jersey, 2000.

9. Shadyro O. I., Edimecheva I. P., Glushonok G. K. et al. // Free Radical Res. 2003. Vol. 37, № 10. P. 1087.
10. Ksendzova G. A., Sorokin V. L., Edimecheva I. P., Shadyro O. I. // Free Radical Res. 2004. Vol. 38, № 11. P. 1183.
11. Петрикевич Д. К., Тимощук В. А., Шадыро О. И. и др. // Хим.-фармац. журн. 1995. № 12. С. 32.
12. Михасько Т. А., Дубовик Б. В., Шадыро О. И., Полозов Г. И. // Медицинские новости. 2002. № 4. С. 81.
13. Шадыро О. И., Тимощук В. А., Полозов Г. И. и др. // Хим.-фармац. журн. 1999. № 7. С. 25.
14. Шадыро О. И., Сорокин В. Л., Ксендзова Г. А. и др. // Хим.-фармац. журн. 2002. № 8. С. 14.
15. Шадыро О. И., Сорокин В. Л., Ксендзова Г. А. и др. // Хим.-фармац. журн. 2003. № 8. С. 5.
16. ВФС РБ 0595-2002. «Бутаминофен, субстанция».
17. ВФС РБ 0597-2002 «Бутаминофен, мазь 2 %».
18. Verani C. N., Gallert S., Bill E. et al. // Chem. Commun. 1999. P. 1747.
19. Chaudhuri P., Verani C. N., Bill E. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 2001. Vol. 123. P. 2213.
20. Min K. S., Weyhermuller T., Bothe E., Wieghardt K. // Inorg. Chem. 2004. Vol. 43. P. 2922.
21. Чернявская А. А., Логинова Н. В., Ковальчук Т. В. и др. // Вестн. Белорус. ун-та. Сер. 2. 2004. № 1. С. 20.
22. Ковальчук Т. В., Логинова Н. В., Полозов Г. И. и др. // Материалы IX Междунар. конф. «Физико-химические процессы в неорганических материалах». Кемерово, 2004. Т. 2. С. 46.
23. Чернявская А. А., Логинова Н. В., Полозов Г. И., Парфенова М. С. // Материалы IX Междунар. конф. «Физико-химические процессы в неорганических материалах». Кемерово, 2004. Т. 2. С. 215.
24. Логинова Н. В., Чернявская А. А., Ковальчук Т. В. и др. // Рецепт. 2004. № 4. С. 24.
25. Ковальчук Т. В., Логинова Н. В., Полозов Г. И. и др. // Материалы IX Междунар. конф. «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах». Плес, 2004. С. 258.
26. Loginova N. V., Chernyavskaya A. A., Polozov G. I. et al. // Polyhedron. 2005. Vol. 24. P. 611.
27. Chernyavskaya A. A., Loginova N. V., Parfenova M. S. et al. // Physics, Chemistry and Application of Nanostructures: Intern. Conf. «Nanomeeting-2005». Minsk, 2005. P. 381.
28. Ковальчук Т. В., Логинова Н. В., Полозов Г. И. и др. // Материалы XXII Междунар. Чугаевской конф. по координационной химии. Кишинев, 2005. С. 383.
29. Чернявская А. А., Логинова Н. В., Полозов Г. И., Осипович Н. П. // Материалы XXII Междунар. Чугаевской конф. по координационной химии. Кишинев, 2005. С. 544.
30. Ковальчук Т. В., Логинова Н. В., Осипович Н. П. и др. // Свиридовские чтения-2005: Сб. ст. Вып. 2 / Редкол.: Т. Н. Воробьева (отв. ред.) и др. Минск, 2005. С. 122.
31. Чернявская А. А., Логинова Н. В., Полозов Г. И. и др. // Свиридовские чтения-2005: Сб. ст. Вып. 2 / Редкол.: Т. Н. Воробьева (отв. ред.) и др. Минск, 2005. С. 177.
32. Ковальчук Т. В., Логинова Н. В., Осипович Н. П. и др. // Материалы Всерос. симпоз. «Эффекты среды и процессы комплексообразования в растворах». Красноярск, 2006. С. 48.
33. Чернявская А. А., Логинова Н. В., Полозов Г. И., Осипович Н. П. // Материалы Всерос. симпоз. «Эффекты среды и процессы комплексообразования в растворах». Красноярск, 2006. С. 50.
34. Ковальчук Т. В., Ксендзова Г. А. // Изв. НАН Беларуси. Сер. хим. наук. 2005. № 5. С. 51.
35. Чернявская А. А., Повалишев В. Н. // Изв. НАН Беларуси. Сер. хим. наук. 2005. № 5. С. 132.
36. Koval'chuk T. V., Loginova N. V., Chernyavskaya A. A. et al. // Proc. 15th Russian Int. Conf. on Chemical Thermodynamics, RCCT 2005. Vol. 2. Moscow, 2005. P. 92.
37. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Zheldakova R. A. et al. // Centr. Eur. J. Chem. 2006. Vol. 4, № 3. P. 440.
38. Чернявская А. А., Логинова Н. В., Полозов Г. И. и др. // Хим.-фармац. журн. 2006. Т. 40, № 8. С. 7.

39. Чернявская А. А., Логинова Н. В., Осипович Н. П. и др. // Коллоид. журн. 2006. Т. 68, № 3. С. 1.
40. Loginova N. V., Chernyavskaya A. A., Parfenova M. S. et al. // Polyhedron. 2006. Vol. 25. P. 1723.
41. Чернявская А. А., Логинова Н. В., Полозов Г. И. и др. // Рецепт. 2003. № 5. С. 31.
42. Логинова Н. В., Полозов Г. И., Сорокин В. Л. и др. // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2006. № 3. С. 3–20.
43. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Zheldakova R. A. et al. // Polyhedron. 2006. Vol. 25. P. 3603.
44. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Zheldakova R. A. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. Vol. 16. P. 5403.
45. Ковальчук Т. В. Синтез и свойства биоактивных комплексов меди(II), кобальта(II), никеля(II) и цинка(II) с производными пространственно экранированных дифенолов и аминофенолов: Дис. ... канд. хим. наук. Минск, 2007.
46. Ковальчук Т. В., Логинова Н. В., Осипович Н. П. и др. // Свиридовские чтения-2006: Сб. ст. Вып. 3 / Редкол.: Т. Н. Воробьева (отв. ред.) и др. Минск, 2006. С. 141.
47. Ковальчук Т. В., Логинова Н. В., Полозов Г. И. и др. // Материалы XXIII Междунар. Чугаевской конф. по координационной химии. Одесса, 2007. С. 622.
48. Ковальчук Т. В., Логинова Н. В., Полозов Г. И. и др. // Материалы IX Междунар. конф. «Физико-химические процессы в неорганических материалах». Кемерово, 2007. Т. 2. С. 95.
49. Логинова Н. В. Металлокомплексы в медицине: от дизайнера к химиотерапии и диагностике. Минск, 2006.
50. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Polozov G. I. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2007. DOI: 10.1016/j.ejmech.2007.09.024.
51. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Osipovich N. P. et al. // Polyhedron. 2008. Vol. 27. P. 985.
52. Органическая химия: В 2 кн. / Под ред. Н. А. Тюкавкиной. М., 2003.
53. Белами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М., 1963.
54. Днепровский А. С., Темникова Т. И. Теоретические основы органической химии. Л., 1991.
55. Яцимирский К. Б., Крисс Е. Е., Гвяздовская В. Т. Константы устойчивости комплексов металлов с биолгандами: Справ. Киев, 1979.
56. Wermuth C. G. The Practice of Medicinal Chemistry. London, 1996.
57. Urs N. V. R. R., Dunleavy J. M. // Phytopathology. 1975. Vol. 65. P. 686.
58. Scalbert A. // Phytochemistry. 1991. Vol. 30. P. 3875.
59. Бутин К. П., Белоглазкина Е. К., Зык Н. Д. // Успехи химии. 2005. Т. 74, № 6. С. 4.
60. Geary W. J. // Coord. Chem. Rev. 1971. Vol. 7. P. 81.
61. Golcu A., Tumer M., Demirelli H., Wheatly R. A. // Inorg. Chim. Acta. 2005. Vol. 358. P. 1785.
62. Логвиненко В. А. Термический анализ координационных соединений и клатратов. Новосибирск, 1982.
63. Ливер Э. Электронная спектроскопия неорганических соединений: В 2 ч. М., 1987.
64. Sreekanth A., Prathapachandra Kurup M. R. // Polyhedron. 2003. Vol. 22. P. 3321.
65. Akitsu T., Einaga Y. // Polyhedron. 2006. Vol. 25. P. 1089.
66. Керрингтон А., Мак-Лечлан Э. Магнитный резонанс и его применение в химии. М., 1970.
67. Ruf M., Noll B., Groner M. et al. // Inorg. Chem. 1997. Vol. 36. P. 4860.
68. Speier G., Csihony J., Whalen A. M., Pierpont C. G. // Inorg. Chem. 1996. Vol. 35. P. 3519.
69. Ларин Г. М. // Коорд. хим. 1994. Т. 20, № 12. С. 883.
70. Katawa S., Kitagawa S., Kumagai H. et al. // Inorg. Chem. 1996. Vol. 35. P. 4449.
71. Wang S.-X., Zhang F.-J., Feng Q.-P. et al. // J. Inorg. Biochem. 1992. Vol. 46. P. 251.
72. Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М., 1971.
73. Елинов Н. П. Химическая микробиология. М., 1989.
74. Chopra I., Hawkey P. M., Hinton M. J. // Antimicrob. Agents Chemother. 1992. Vol. 29. P. 245.

75. Алешукина А. В. Медицинская микробиология. Ростов-н/Д, 2003.
76. Guarro J., Gene J. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. 1995. Vol. 14. P. 741.
77. Wadhvani K., Srivastava A. K. // Mycopathologia. 1984. Vol. 88. P. 155.
78. Coyle B., Kinsela P., McCann M. et al. // Biometals. 2003. Vol. 16. P. 321.
79. Witvrouw M., Weigold H., Pannecouque C. et al. // J. Med. Chem. 2000. Vol. 43. P. 778.
80. De Clercq E. // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. P. 1297.
81. Vzorov A. N., Bhattacharyya D., Marzilli L. G., Compans R. W. // Antiviral Res. 2005. Vol. 65. P. 57.
82. Lebon F., Boggetto N., Ledecq M. et al. // Biochem. Pharmacol. 2002. Vol. 63. P. 1863.
83. Sechi M., Vacchi A., Carcelli M. et al. // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. P. 4248.
84. Киселев О. И. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРВИ. СПб., 2000.
85. Агол В. И. Биосинтез вирусных нуклеиновых кислот // Молекулярная биология / Под ред. А. С. Спирина. М., 1990. С. 260.
86. Rhule J. T., Hill C. L., Judd D. A. // Chem. Rev. 1998. Vol. 98. P. 327.
87. Бореко Е. И. Сравнительная характеристика и закономерности проявления противовирусной активности синтетических и природных соединений: Дисс. ... д-ра хим. наук. Минск, 2003.