

Синтез никотината и меркаптоникотината β -циклодекстрина и их комплексообразование с Cu(II)

М. В. Папезжук[@], В. А. Волынкин, С. Н. Болотин, В. Т. Панюшкин

Кубанский государственный университет, 350040 Краснодар, Россия

[@]E-mail: marina-marina322@mail.ru

Синтезированы комплексы Cu(II) с моно-6-О-никотиноил- β -циклодекстрином и моно-6-S-меркаптоникотиноил- β -циклодекстрином. По данным ИК и ЭПР спектров сделаны выводы о возможных типах координации Cu(II) в полученных комплексных соединениях. Для 2-меркаптоникотиновой кислоты проведен расчет *in silico* возможных мишеней, параметров ADMET (всасывание, распределение, метаболизм, выведение, токсичность) и соответствие критериям биодоступности. Методом протеин-лигандного докинга спрогнозированы возможные белковые мишени. Проведен анализ антибактериальной активности *in vitro* по отношению к грамположительным (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*) и грамотрицательным (*Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*) микроорганизмам. Комплекс Cu(II) с моно-6-S-меркаптоникотиноил- β -циклодекстрином оказался в 2 раза эффективнее по отношению *Escherichia coli* и *Acinetobacter calcoaceticus*, в 4 раза - по отношению к *Bacillus cereus*, и в 16 раз - по отношению к *Staphylococcus aureus* в сравнении с 2-меркаптоникотиновой кислотой. Функционализированное производное моно-6-S-меркаптоникотиноил- β -ЦД показало антибактериальную активность только по отношению к грамположительным штаммам.

Ключевые слова: Функционализированные циклодекстрины, модификация, 2-меркаптоникотиновая кислота, биологическая активность, антибактериальная активность.

Synthesis of β -Cyclodextrin Nicotinate and Mercaptonicotinate and Their Complex Formation with Cu(II)

Marina V. Papezhuk[@], Vitaly A. Volynkin, Sergey N. Bolotin,
and Victor T. Panyushkin

Kuban State University, 350040 Krasnodar, Russia

[@]Corresponding author E-mail: marina-marina322@mail.ru

*Cu(II) complexes with mono-6-O-nicotinoyl- β -cyclodextrin and mono-6-S-mercaptonicotinoyl- β -cyclodextrin were synthesized. Based on the IR and ESR spectra, the possible types of Cu(II) coordination in the resulting complex compounds were concluded. In silico calculations of possible targets, ADMET parameters (absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity) and compliance with bioavailability criteria were carried out for 2-mercaptonicotinic acid. Possible protein targets were predicted by the protein-ligand docking method. An analysis of antibacterial activity in vitro was carried out against gram-positive (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*) and gram-negative (*Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus* organisms). Mono-6-S-mercaptonicotinyl- β -cyclodextrin with Cu^{2+} turned out to be 2 times more effective against *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*, 4 times - against *Bacillus cereus*, and 16 times more effective against *Staphylococcus aureus* in comparison with 2-mercaptonicotinic acid. The functionalized mono-6-S-mercaptonicotinyl- β -CD derivative showed antibacterial activity only against gram-positive strains.*

Keywords: Functionalized cyclodextrins, modification, 2-mercaptonicotinic acid, biological activity, antibacterial activity.

Введение

Пиридинсодержащие производные карбоновых кислот обладают широким спектром фармакологических свойств. Их изучают в качестве противораковых,^[1] антиоксидантных препаратов,^[2] препаратов для лечения нейрогенеративных заболеваний.^[3] 2-Меркаптоникотиновая кислота проявляет свойства ингибитора гистондеацетилазы 8,^[4] что делает ее перспективным препаратом для лечения лимфомы^[5] и опухолей различной этиологии. Перспектива применения 2-меркапто-никотиновой кислоты при лечении мочекаменной болезни обусловлена тем, что данная кислота ингибирует уреазу (процент ингибирования равен 99,9%).^[6] Комплексные соединения гетероциклических тиолатов считаются перспективными для применения в качестве биомедицинских материалов ввиду своей антибактериальной и противогрибковой активности.^[7-10]

С химической точки зрения гетероциклические тиолаты являются универсальными лигандами. Например, 2-меркаптоникотиновая кислота имеет карбоксильную группу в *мета*-положении пиридинового цикла,^[11,12] что делает ее лигандом с разными возможностями координации: либо (N, S), либо (O, S). Обзор зарегистрированных молекулярных структур для металлокомплексов показал, что наиболее часто реализующимися моделями являются II и IV, представленные на Рисунке 1.^[9,13]

К сожалению, как сами лиганды, так и комплексы тиолатов имеют крайне низкую биологическую доступность. Эту проблему можно решить использованием в качестве систем доставки циклодекстринов. Кроме того, тиолированные функционализированные производные циклодекстринов привлекательны ввиду того, что обладают мукоадгезивными свойствами.^[14,15] Функционализированные производные, содержащие ароматическую систему, могут представлять большой интерес, поскольку множество биологически активных соединений, в том числе большинство нестероидных противовоспалительных препаратов, содержат фрагменты ароматических кислот.

Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, состоящие из различного (α -6, β -7 и γ -8) числа глюкопиранозных звеньев, связанных 1,4-гликозидными связями.^[16-19] Они могут удерживать различные молекулы в своей гидрофобной полости и образовывать комплексы включения типа «гость-хозяин».^[20-24]

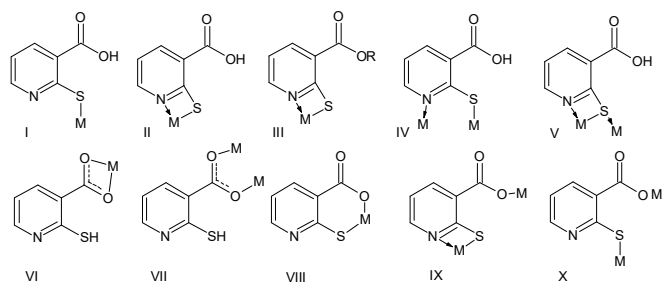


Рисунок 1. Наиболее распространенные координационные модели 2-меркаптоникотиновой кислоты и сложных эфиров.

Циклодекстрины широко используются, в частности, в фармацевтической промышленности, поскольку они способны выполнять функцию транспортировки и хранения активного вещества и позволяют изменять свойства активных компонентов в желаемом направлении. Образование комплексов включения повышает биодоступность, устойчивость к гидролизу, растворимость и способность к биологическому разложению многих активных веществ.

Стоит отметить, что β -циклодекстрин (β -ЦД) в его нативной форме не является идеальным носителем лекарственного средства. Например, его довольно низкая (1.85 г/100 г воды) растворимость в воде препятствуют его использованию в качестве транспорта для внутривенных инъекций фармацевтических препаратов.^[25]

Циклодекстрины легко подвергаются химической модификации гидроксильными группами в положениях C2, C3 и C6 (Рисунок 2). Функционализация циклодекстринов позволяет значительно повысить растворимость и стабильность образующихся комплексов включения. Производное β -ЦД само по себе может быть биологически активным веществом, функциональные группы также могут служить дополнительным координационным центром с ионами металлов, что открывает новые перспективы для использования производных β -ЦД такого типа в координационной химии. Интересной особенностью является то, что модификация ЦД соединениями, содержащими ароматическое кольцо, приводит к монозамещению первичных гидроксильных групп.^[26,27] Поэтому в нашей работе мы использовали этерификацию нативных ЦД монокарбонатами, методика которой рассмотрена в работе [28].

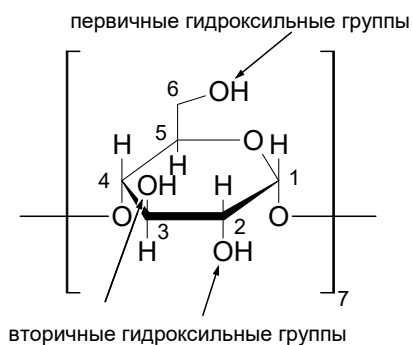


Рисунок 2. Схематичное представление строения циклодекстрина с обозначением атомов углерода в глюкопиранозном остатке

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР (^1H , ^{13}C) растворов полученных соединений регистрировали на ЯМР спектрометре JNM-ECA-400 (400 МГц, Япония, JEOL) в растворе $\text{DMSO-}d_6$. ИК-спектры полученных соединений регистрировали на ИК-спектрометре Bruker VERTEX 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Спектры ЭПР порошков комплексных соединений регистрировали на ЭПР спектрометре JEOL JES-FA 300 в X-диапазоне (9.1 ГГц) при комнатной температуре и частоте модулирующего поля 100 кГц. Точность определения g-фактора $\pm 0,0002$.

Синтез моно-6-О-тозил-6-диокси-β-циклодекстрина.

Метод А приведен в [29]. Он позволил получить 6-О-моно-тозил-6-диокси-β-циклодекстрин достаточно легко с 20–25% выходом. β-ЦД (7.61 ммоль) растворяли в NaOH (100 мл, 0.4 М). Раствор охлаждали во льду до 0 °С, добавляли *para*-толуолсульфохлорид (15.79 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч при температуре 0–4 °С. После довели pH до 6.5 раствором HCl (конц.) и оставили раствор на 24 ч при температуре 4 °С. Продукт фильтровали, промывали ацетоном и перекристаллизовывали из воды 2 раза. Далее сушили под вакуумом в течение 48 ч. Выход: 23%. **Метод Б** [30] позволяет получать продукт с более чем 50% выходом. В трехгорлую колбу объемом 200 мл загружали β-циклодекстрин (0.016 моль) и 40 мл воды, добавили 0.4 М раствор гидроксида калия, смесь охладили до 0 °С. Затем добавляли (0.074 моль) порошкообразного *n*-толуолсульфохлорида порциями в течение 7 мин. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С, быстро отфильтровывали от непрореагировавшего *n*-толуолсульфохлорида на воронке Бюхнера. Фильтрат нейтрализовали раствором HCl до pH 5–6 и перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Мутный раствор помещали в холодильник на 72 ч при температуре 4 °С. Белый осадок отфильтровывали на воронке Бюхнера, промыли на фильтре ацетоном, сушили под вакуумом в течение 48 ч. Выход: 58%. ИК спектр ν см⁻¹: 1643 (H₂O внутри полости ЦД), ν_{as} 1362 и ν_{s} 1155 (SO₂-O), 841 и 815 (*para*-дизамещенное Ar). ¹H ЯМР δ_{H} м.д.: 4.83 (C1-H), 3.27 (C2-H), 5.68 (2-OH), 3.59 (C3-H), 5.68 (3-OH), 3.28 (C4-H), 3.31 (C5-H), 3.61 (C6-H), 4.27 (6-OH), 7.70 (C8-H), 7.41 (C9-H), 2.46 (C11-H). ¹³C ЯМР δ_{C} м.д.: 102.46 (C1), 72.92 (C2), 73.57 (C3), 82.02 (C4), 72.56 (C5), 60.43 (C6), 133.18 (C7), 128.12 (C8), 130.43 (C9), 145.36 (C10), 21.74 (C11).

Синтез 2-меркаптоникотиновой кислоты. Методика [31] позволила получить вещество с выходом 65%. 2-хлорникотиновую кислоту (5 ммоль) и тиомочевину (6 ммоль) растворили в воде (15 мл), нагревали 8 ч при температуре 90 °С. Охлаждали до комнатной температуры. В получившуюся суспензию желтого цвета добавляли соляную кислоту в течение 8–10 мин. Выпадал желтый кристаллический осадок. Фильтровали, промывали на фильтре этиловым спиртом. Затем проводили трехкратную перекристаллизацию из изопропанола. Контроль чистоты полученного соединения осуществлялся методом ЯМР-спектроскопии. ИК ν см⁻¹: 3390 (N-H), 1558 (CN), 1497 (δ (CC)), 3097 (CH-ру), 1140 (C=S), 1060, 1070 (δ (CH)), 1674 (C=O), 1315 (CN), 692 (CS). ¹H ЯМР δ_{H} м.д.: 8.47 (C4-H), 7.06 (C5-H), 8.07 (C6-H). ¹³C ЯМР δ_{C} м.д.: 165.77 (C1), 131.97 (C2), 174.25 (C3), 144.40 (C4), 115.58 (C5), 143.75 (C6).

По данным ИК-спектроскопии в твердом виде 2-меркаптоникотиновая кислота находится в тионной форме, т.к. в спектре присутствуют полосы поглощения ν (C-N) на 3390 см⁻¹,

ν (C=S) на 1140 см⁻¹, полоса ν (SH) в области 2550–2600 см⁻¹ отсутствует. [32]

Для перевод 2-меркаптоникотиновой кислоты в калиевую соль в течение 1 часа кислоту нагревали при температуре 50 °С с двукратным мольным избытком 10 % раствора KOH. Затем раствор оставляли для дальнейшей кристаллизации на 48 ч.

Синтез моно-6-S-меркаптоникотиноил-β-циклодекстрина. Функционализация β-ЦД проводилась селективно по первичным гидроксильным группам (Рисунок 3а). 6-О-Моно-тозил-6-диокси-β-циклодекстрин и калиевую соль 2-меркаптоникотиновой кислоты растворяли в этиловом спирте, смешивали в эквимолярных количествах, нагревали при 50 °С в течение 4 ч. Выход: 45 %. ИК ν см⁻¹: 3689–2989 (OH), (N-H), 2919 (CH₂, CH), 1591 (CN), 1078 (δ (CH)), 1643 (C=O), 703 (CS). ¹H ЯМР δ_{H} м.д.: 4.79 (C1-H), 3.29 (C2-H), 3.60 (C3-H), 3.30 (C4-H), 3.53 (C5-H), 3.60 (C6-H (a,b)), 5.68 (2-OH), 5.64 (3-OH), 4.31 (6-OH), 9.03 (C3-H Py), 8.73 (C4-H Py), 7.50 (C5-H Py), 8.21 (C6-H Py). ¹³C ЯМР δ_{C} м.д.: 102.47 (C1), 72.94 (C2), 73.58 (C3), 82.07 (C4), 72.57 (C5), 60.45 (C6), 162.86 (C1 Py), 128.93 (C2 Py), 150.67 (C3 Py), 153.50 (C4 Py), 124.39 (C5 Py), 137.44 (C6 Py).

Синтез моно-6-О-бензоил- и моно-6-О-никотиноил-β-циклодекстринов. К раствору β-ЦД в смеси ДМФА:бензол в соотношении 2:3, содержащей (0.88 ммоль) β-ЦД, добавляли при перемешивании 6.17 ммоль бензойной кислоты. В раствор добавили H₂SO₄ в каталитических количествах. Синтез вели в круглодонной колбе с насадкой Дина-Старка при перемешивании в течение 3 ч при 120–130 °С. По истечении времени синтеза раствор охладили до комнатной температуры и через 24 ч реакционную массу нейтрализовали свежесоажденным гидроксидом кальция. Растворитель отгоняли под вакуумом. Вещество осадил в ацетоне, фильтровали, промывали ацетоном. Выход: 20%. ИК ν см⁻¹: 3300–2500 (OH), 3070 (CH-Ar), 1635 (C=O), 1600, 1582, 1497 (C=C). ¹H ЯМР δ_{H} м.д.: 3.3–3.78 (C2-H-C5-H, C6-H, 4H, 2H), 4.99 (7H) 5.9 (C2-OH), 8.11 (*ortho*-CH Py), 7.61 (*meta*-CH Py), 7.72 (*para*-CH Py). ¹³C ЯМР δ_{C} м.д.: 102.43 (C1), 72.96 (C2), 73.59 (C3), 82.21 (C4), 72.56 (C5), 60.18 (C6), 129.70 (*ortho*-C Py), 128.94 (*meta*-C Py), 132.61 (*para*-C Py), 162.90 (C=O), 132.47 (Ar-C(O)).

Моно-6-О-никотиноил-β-циклодекстрин (Рисунок 3б) получали аналогичным способом за исключением выделения. Раствор концентрировали до минимального объема, затем вещество осаждали в 96% этиловом спирте. Выпал бежевый хлопьевидный осадок. Осадок перекристаллизовывали из воды с последующим осаждением в этиловом спирте, промыли на фильтре спиртом. Сушили в эксикаторе в течение 72 ч. Выход: 44%. ИК ν см⁻¹: 3625–2995 (OH), 1658 (C=O), 1456 (CN). ¹H ЯМР δ_{H} м.д.: 4.69 (C1-H), 3.20 (C2-H), 3.63 (C3-H), 3.36 (C4-H), 3.49 (C5-H), 3.63 (C6-H (a,b)), 5.70 (2-OH), 8.35 (C4-H Py), 6.99 (C5-H Py), 8.12 (C6-H Py).

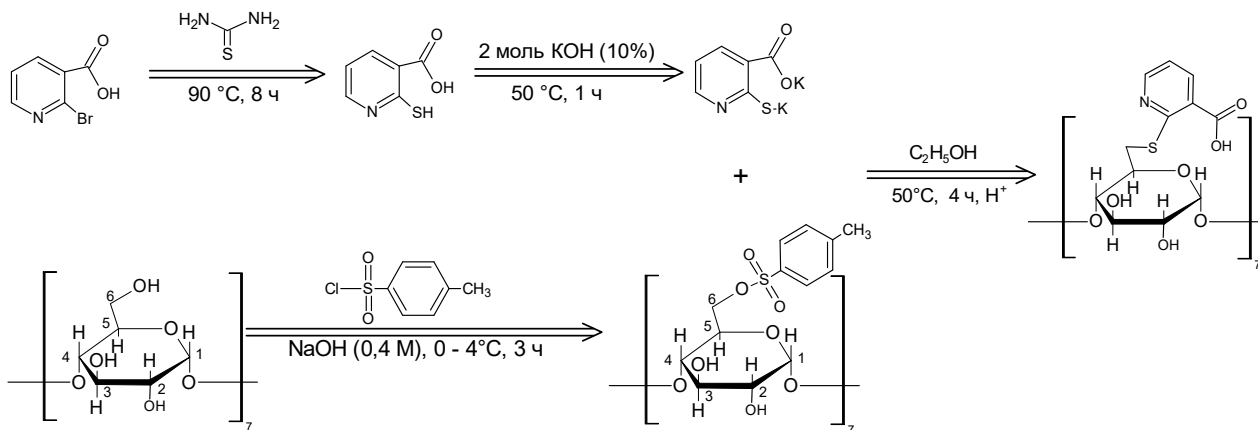


Рисунок 3а. Схема синтеза моно-6-S-меркаптоникотиноил-β-циклодекстрина.

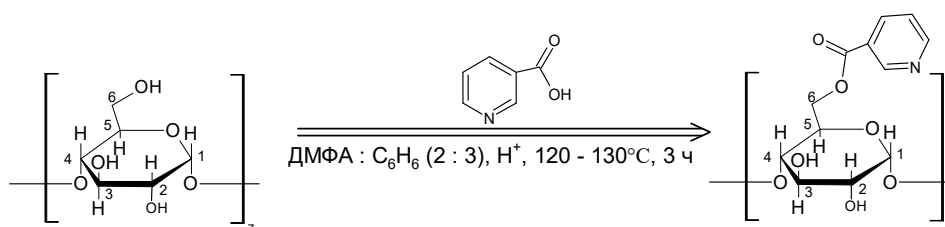


Рисунок 36. Схема синтеза моно-6-О-меркаптоникотиноил-β-циклодекстрина.

Синтез комплексных соединений с Cu^{2+} . Комплексное соединение моно-6-О-никотиноил-β-циклодекстрина с Cu^{2+} получали взаимодействием эквимолярных количеств водных растворов соли $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и моно-6-О-никотиноил-β-циклодекстрина. Раствор перемешивали на магнитной мешалке при 60 °С в течение 60 мин, затем оставляли при комнатной температуре на 72 ч. Выпавший осадок перекристаллизовывали из водного раствора. Сушили при комнатной температуре 48 ч. Полученный комплекс с Cu^{2+} представляет собой аморфный порошок голубого цвета. Выход: 36%. Найдено: Cu 5.8%. Вычислено: Cu 5.1%. Me:L – 1:1. ИК ν cm^{-1} : 3625-2995 (OH), 1630 (C=O), 2919 (CH_2 , CH).

Комплексное соединение моно-6-S-меркаптоникотиноил-β-циклодекстрина с Cu^{2+} получали аналогично моно-6-О-никотиноил-β-циклодекстрину с Cu^{2+} . Полученный комплекс с Cu^{2+} представляет собой аморфный порошок зеленого цвета. Выход: 78%. Найдено: Cu 6.4%. Вычислено: Cu 5.17%. Me:L – 1:1. ИК ν cm^{-1} : 3689-2989 (OH), 1682 (COO^-)_{as}, 1578 (COO^-)_s, 2929 (CH_2 , CH), 1074, 1095 ($\delta(\text{CH-ру})$), 707 (CS).

Результаты и обсуждение

Для проверки методики этерификации нами был синтезирован моно-6-О-бензоил-β-циклодекстрин путем прямой этерификации β-ЦД. Образование монопроизводного было доказано методами ИК- и ЯМР-спектроскопии. В спектре ^{13}C ЯМР отсутствуют множественные сигналы от ядер C-2 и C-3 моно-6-О-бензоил-β-циклодекстрина, что указывает на то, что вторичные гидроксильные группы не были затронуты во время этерификации. Полоса поглощения C=O в ИК-спектре моно-6-О-бензоил-β-циклодекстрина смещена на 44 cm^{-1} (с 1679 cm^{-1} до 1635 cm^{-1}), что наряду с отсутствием характерных полос поглощения димеров карбоновых кислот показывает, что карбоксильная группа приняла участие в функционализации.

Моно-6-О-никотиноил-β-циклодекстрин был получен реакцией этерификации. В его спектре присутствуют в основном колебания исходных соединений. Валентные колебания карбонильной группы изменяются от 1697 cm^{-1} до 1657 cm^{-1} (на 40 cm^{-1}), что указывает на ковалентную связь. В спектре ^1H ЯМР отсутствует сигнал протона первичной гидроксильной группы молекулы β-циклодекстрина, что подтверждает участие первичных гидроксильных групп в процессе функционализации. В спектре ^{13}C ЯМР (DMCO- d_6) 6-О-никотиноил-β-ЦД наблюдается значительный сдвиг сигнала C3 на 1.86 м.д. и C7 на 3.97 м.д. Исходя из этого, можно сделать вывод, что взаимодействие происходило через карбоксильную группу никотиновой кислоты.

Производное меркаптоникотиновой кислоты моно-6-S-меркаптоникотиноил-β-циклодекстрин было получено через моно-6-О-тозил-6-диоокси-β-циклодекстрин. Он широко используется в качестве промежуточного продукта для дальнейшей функционализации первичной гидроксильной группы (C6) β-циклодекстрина, поскольку тозилат может быть легко заменен любым нуклеофилом.^[33-37] На второй стадии синтеза тозильную группу моно-6-О-тозил-6-диоокси-β-циклодекстрина замещали остатком меркаптоникотиноила. Образование производного 2-меркаптоникотиновой кислоты из β-циклодекстрина было подтверждено изменением полос ИК-поглощения: ν (C-S) 11 cm^{-1} (от 692 cm^{-1} до 703 cm^{-1}), δ (C-H) пиридиновое кольцо 8 cm^{-1} (от 1079 cm^{-1} до 1078 cm^{-1}), ν (C-N) и δ (C-C) пиридиновое кольцо 33 cm^{-1} (1558 cm^{-1} на 1591 cm^{-1}). Это демонстрирует ковалентное связывание с S-H-группой 2-меркаптоникотиновой кислоты. Согласно спектру ^1H ЯМР (DMSO- d_6), β-ЦД был функционализирован при 6OH, поскольку исходный сигнал атома водорода при 4.41 м.д. отсутствовал в спектре 1H функционализированного производного. Сигнал 5H смещен на 0.98 м.д. (с 3.51 м.д. на 3.49 м.д.), что обусловлено близким пространственным расположением функциональной группы и атома 5H.

Комплексы Cu(II) с никотиновой и 2-меркаптоникотиновой кислотами, а также с двумя синтезированными функционализированными циклодекстринами были получены взаимодействием водных растворов лигандов с эквимолярным количеством хлорида меди(II) при pH 5.5. Выходы комплексов составили 70% и 78% для моно-6-О-никотиноил-β-ЦД и моно-6-S-меркаптоникотиноил-β-ЦД соответственно.

Содержание меди определяли комплексометрическим титрованием с помощью ЭДТА. Массовая доля Cu^{2+} в комплексе с моно-6-О-никотиноил-β-ЦД: 5.8% (расчетное значение для комплекса 1:1 – 5.1%), в комплексе с моно-6-S-меркаптоникотиноил-β-ЦД: 6.4% (расчетное значение для 1:1 комплекс – 5.17%). Целью этого расчета являлась приблизительная оценка отношения металла к лиганду, поэтому молекулами воды пренебрегали. Эти результаты указывают на то, что в обоих случаях образуются комплексы 1:1 с функционализированными циклодекстринами.

Изменения ИК спектров при образовании комплексов представлены на Рисунке 4 и Рисунках S1-S3 (см. Дополнительные материалы / Supporting Information).

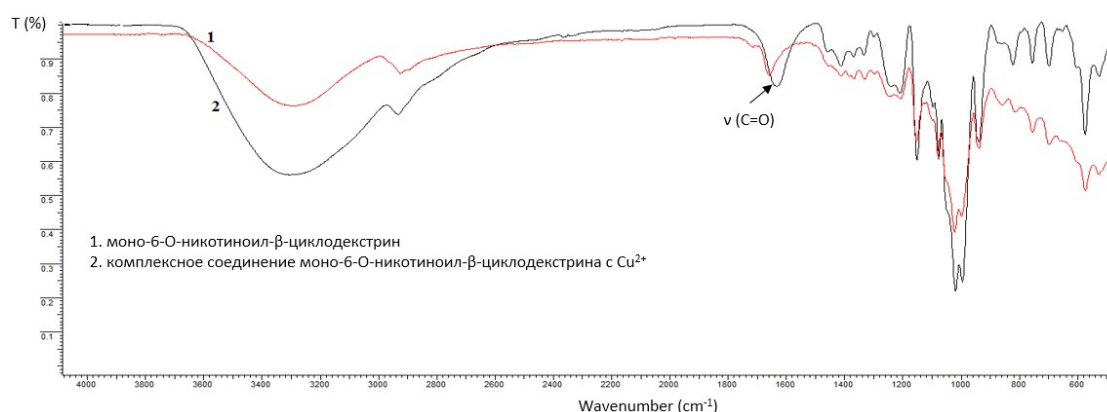


Рисунок 4. ИК-спектр молекул моно-6-О-никотиноил-β-циклодекстрина (1) и комплексного соединения моно-6-О-никотиноил-β-циклодекстрина с Cu^{2+} .

В ИК-спектре никотината меди(II) исчезает полоса поглощения, соответствующая растягивающим колебаниям карбоксильной группы (1697 см^{-1}), и появляются полосы при 1626 см^{-1} и 1568 см^{-1} , соответственно валентных асимметричных и валентных симметричных колебаний иона никотината. Разность частот между асимметричными и симметричными колебаниями ионизированной карбоксильной группы часто используется для определения способа координации с металлом;^[38] полученное значение 58 см^{-1} указывает на бидентатную координацию лиганда с карбоксильной группой. Интенсивные полосы поглощения в спектре никотиновой кислоты при 1479 см^{-1} и 1593 см^{-1} , которые можно отнести к колебаниям связей C-N и C-C пиридинового кольца, при комплексообразовании практически не смещаются (1473 см^{-1} и 1593 см^{-1}). Это связано с тем, что неподеленная электронная пара азота делокализована на пиридиновом кольце и непосредственной связи Cu-N нет. Поэтому в ИК-спектре смещения полосы поглощения $\nu(\text{C-N})$ не наблюдается. В комплексном соединении 2-меркаптотрициновой кислоты с Cu^{2+} координация осуществляется через азот пиридинового кольца и атом серы (Рисунок 1, структура II), поскольку происходит сдвиг в область высоких частот от полос $\nu(\text{C-N})$ при 1558 см^{-1} , 933 см^{-1} , $\nu(\text{C-C})$ 1497 см^{-1} пиридинового кольца на 8 , 10 и 65 см^{-1} , соответственно, и также полоса $\nu(\text{S-H})$ лиганда в области $2550\text{-}2600 \text{ см}^{-1}$ отсутствует в комплексном соединении. Это подтверждают данные работ [9,39,40].

Вопрос о способе координации меди в моно-6-О-никотиноиле-β-ЦД является более сложным, так как его возможности координации отличаются от остальных рассматриваемых лигандов. Анализ изменений в ИК спектре моно-6-О-никотиноил-β-ЦД с Cu^{2+} позволяет заключить, что в координации может участвовать кислород карбонильной группы, поскольку $\nu(\text{C=O})$ смещаются на 27 см^{-1} (с 1657 см^{-1} до 1630 см^{-1}). Согласно^[41] $\nu(\text{C-N})$ пиридинового кольца изменяется от 1590 см^{-1} до 1607 см^{-1} при комплексообразовании с Cu^{2+} . Участие азота пиридинового кольца в комплексах подобного типа возможно,^[43] однако полосы колебаний $\nu(\text{C-N})$, $\nu(\text{C-C})$ в пиридиновом кольце близки к области, где находятся деформационные колебания первичных и вторичных гидроксильных групп β-циклодекстрина, и эти сигналы накладываются в комплексе. Заметных изменений для $\nu(\text{O-H})$ не наблюдается, поэтому гидроксильные группы

β-ЦД, по-видимому, не участвуют в координации с медью.^[42]

Анализ ИК-спектра моно-6-S-меркаптотрициноил-β-ЦД с Cu^{2+} показывает сдвиг колебания $\delta(\text{C-H})$ пиридинового кольца на 4 см^{-1} , полоса $\nu(\text{C=O})$ исчезает и появляется два пика при $1682 (\text{COO}^-)_{\text{as}}$ и $1578 (\text{COO}^-)_{\text{s}}$. Разность частот между асимметричными и симметричными колебаниями ионизированной карбоксильной группы меньше, чем у натриевой соли 2-меркаптотрициноловой кислоты (165 см^{-1}) и составляет 104 см^{-1} . Этот факт указывает на бидентатную координацию с ионом меди.^[38] $\nu(\text{C-N})$, $\delta(\text{C-C})$ пиридинового кольца попадают в область деформационных колебаний связей C-H в первичной и вторичной гидроксильных группах β-циклодекстрина, поэтому идентифицировать их отдельно не представляется возможным. Сигнал $\nu(\text{C-S})$ на 703 см^{-1} практически не меняет своего положения. Таким образом, можно считать, что координация моно-6-S-меркаптотрициноил-β-ЦД с Cu^{2+} происходит через карбоксильную группу.

Для всех четырех полученных комплексов меди были записаны спектры ЭПР (Рисунок 5). Все спектры обрабатывали с использованием EasySpin^[44] (Esfит и Рерпер) для получения спектральных параметров, приведенных в Таблице 1.

Зависимость спектральных параметров и вида спектра от геометрии координационного узла на различных примерах и с теоретическим обоснованием рассмотрено во многих работах.^[45-48] Доминирующими в координационной химии меди являются комплексы с координационным числом шесть и четыре, менее распространены пятикоординированные комплексы.^[48] Для шестикоординированного иона меди искажение октаэдрического окружения вследствие эффекта Яна-Тейлера приводит в случае тетрагонального искажения к удлинению либо укорочению аксиальной связи металл-лиганд. Удлинение этой связи приводит к стабилизации d_{z^2} орбитали с расположением неспаренного электрона на орбитали с симметрией b_{1g} , главным образом на орбитали dx^2-y^2 и соотношением g факторов $g_{\parallel} > g_{\perp} > g_e$. В свою очередь, укорочение данной связи приводит к дестабилизации d_{z^2} орбитали с расположением на ней неспаренного электрона и соотношением g факторов $g_{\perp} > g_{\parallel} \approx g_e$.

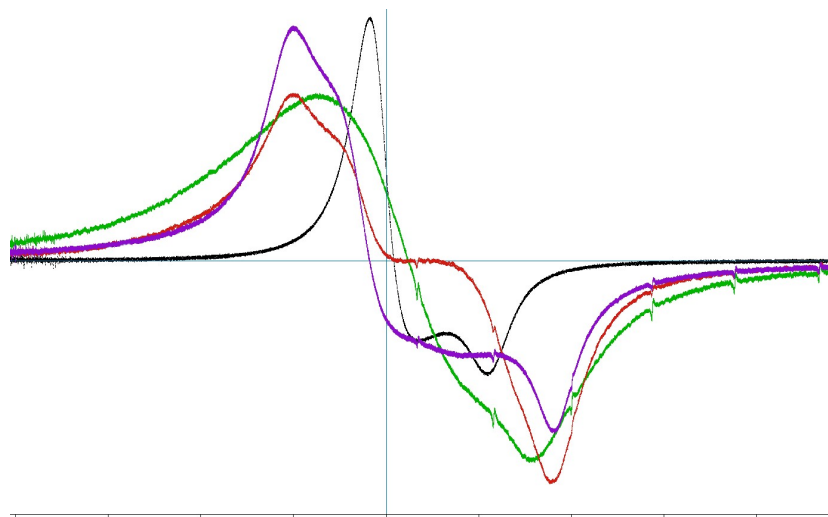


Рисунок 5. Cu-Nic (черный), Cu-Nic-β-CD (зеленый), Cu-mercapto-Nic (красный), Cu-mercapto-Nic-β-CD (фиолетовый) (всплески на спектрах являются маркерами Mn).

Таблица 1. Параметры ЭПР комплексов меди.

Параметр	Соединение			
	Никотиновая кислота с Cu^{2+}	Моно-6-О-никотиноил-β-ЦД с Cu^{2+}	2-Меркаптоникиновая кислота с Cu^{2+}	Моно-6-S-меркапто-никотиноил-β-ЦД с Cu^{2+}
$g_{\parallel} (g_z)$	2.0850	2.0517	2.0392	2.0373
g_{\perp}	2.1563	2.1350		
g_x			2.2143	2.2139
g_y			2.1757	2.1806

Анализ данных, приведенных в Таблице 1, позволяет сделать предположения о геометрии координационного полиэдра в этих комплексах. Для всех полученных комплексов выполняется соотношение $g_{\perp} (g_x, g_y) > g_{\parallel} (g_z)$. Для комплекса Cu^{2+} с никотиновой кислотой, а также с моно-6-О-никотиноил-β-циклодекстрина наименьший g фактор в спектре более 2.04. В соответствии с [45] такой спектр для иона меди(II) может наблюдаться в случаях:

1. аксиальной симметрии с главными осями, располагающимися параллельно, соответствует вытянутой тетрагонально-октаэдрической ($\text{Cu}(\text{NH}_3)_4(\text{SCN})_2$), квадратно-копланарной ($\text{Na}_4\text{Cu}(\text{NH}_3)_4 - \{\text{Cu}(\text{S}_2\text{O}_3)_2\}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) либо квадратно-пирамидальной ($\text{Cu}(\text{l},3\text{-pn})_2\text{SO}_4\text{H}_2\text{O}$) стереохимии;

2. ромбической симметрии с небольшим отклонением тетрагональных осей. Так, $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NO}_3)_2$ имеет ЭПР спектр с двумя g -факторами, $g_{\perp} = 2,068$ и $g_{\parallel} = 2.231$;

3. ромбической симметрии без отклонения тетрагональных осей, но в которой ромбическое искажение в плоскости недостаточно велико, чтобы в спектре порошка можно было разрешить две планарных компонента. $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4(\text{CuI}_2)_2$ имеет спектр порошка с двумя g -факторами^[11] ($g_{\perp} = 2.054$, $g_{\parallel} = 2.219$ и $G = 4.21$), но в спектре монокристалла имеет спектр с тремя g -факторами ($g_1 = 2.054$, $g_2 = 2.058$, и $g_3 = 2.223$);

4. сжатой тетрагональной или тригонально-бипирамидальной геометрии с молекулами, занимающими две неэквивалентных позиции, и главными осями, наклоненными под углом 90° .

Для комплекса Cu^{2+} с 2-меркаптоникиновой кислотой, а также моно-6-О-меркаптоникиноил-β-ЦД спектры соответствуют случаю,^[45] когда наименьший g фактор в спектре менее (близок к) 2.03. Такой спектр наблюдается для иона меди(II) в случаях сжатой ромбической симметрии со всеми осями, выровненными параллельно. Соответствует сжатой ромбически-октаэдрической, *cis*-искаженной октаэдрической или искаженной тригонально-бипирамидальной геометрии, как в $(\text{NH}_4)_2\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{CrO}_4)_2$, $[\text{Cu}(\text{bipy})_2(\text{ONO})]\text{NO}_3$ и $[\text{Cu}(\text{bipy})_2]\text{I}$, соответственно, либо сжатой аксиальной или ромбической симметрии с небольшим отклонением осей, как в $\text{Cu}(\text{methoxyacetate})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Таким образом, на основе анализа вышеизложенного и с учетом данных^[47] можно говорить о тригонально-бипирамидальном строении координационного узла для комплексов Cu^{2+} с никотиновой кислотой и моно-6-О-никотиноил-β-циклодекстрином. В случае комплекса Cu^{2+} с 2-меркаптоникиновой кислотой можно предположить наличие искаженной тригонально-бипирамидальной геометрии, а для моно-6-О-меркаптоникиноил-β-ЦД наиболее вероятной можно считать искаженную тригонально-бипирамидальную либо сжатую ромбически-октаэдрическую геометрию координационного полиэдра.

В контексте известной биологической активности 2-меркаптоникиновой кислоты и ее производных представлялось целесообразным провести предиктивный анализ^[49] и расчет *in silico* возможных мишеней, параметров ADMET (всасывание, распределение, мета-

близим, выведение, токсичность) и соответствия критериям биодоступности для соединения на основании структура-свойство для вещества 2-меркаптаникотининовая кислота. Анализ структуры соединения на соответствие правилу пяти Липински [молекулярная масса (MW) ≤ 500 , $\text{LogP} \leq 5.0$, $\text{TPSA} \leq 140 \text{ \AA}^2$, число H-акцепторов ≤ 10 , H-доноров ≤ 5]^[50,51] произведен с использованием программных пакетов ADMETlab2.0^[52,53] и SwissADME.^[54]

На радиолокационных диаграммах (Рисунок 6) представлено распределение физико-химических свойств соединения: липофильность (LIPO), размер (SIZE), полярность (POLAR), растворимость (INSOLU), насыщенность (INSATU) и эластичность (FLEX), наличие доноров (nHD) и акцепторов протонов (nHA). Розовая область представляет собой оптимальный диапазон для каждого свойства (липофильность: XLOGP3 от -0.7 до +5.0, размер: молекулярная масса от 150 до 500 г/моль, полярность: TPSA от 20 до 130 \AA^2 , растворимость: logS не выше 6, насыщенность: доля углеродов в sp^3 гибридизации не менее 0.25 и гибкость не более 9 вращающихся связей).^[55] Исходя из радиолокационной

диаграммы (Рисунок 6а) следует, что соединение не удовлетворяет параметру насыщенности. А параметры соединения, отраженные на Рисунке 6б, полностью соответствуют критериям биодоступности, т.к. попадают в область оптимальных значений (оранжевая область).

Из анализа Таблицы 2 следует, что логарифм коэффициента распределения вещества при физиологическом значении pH равен 0.463 и не укладывается в оптимальные значения.

Была оценена биодоступность 2-меркаптаникотининовой кислоты. Данные приведены в Таблице 3. Соединение соответствует оптимальным фармакокинетическим параметрам и подчиняется правилам Липинского, QED, SAscore, Fsp³, MCE-18, NPscore, Pfizer Rule, GSK Rule, для молекул, подобных лекарственным средствам, используемых в качестве активных фармацевтических ингредиентов. 2-меркаптаникотининовая кислота не удовлетворяет условиям Golden Triangle. В целом по распределению параметров соединения 2-меркаптаникотининовая кислота соответствует требованиям, выдвигаемым к лекарственному веществу.

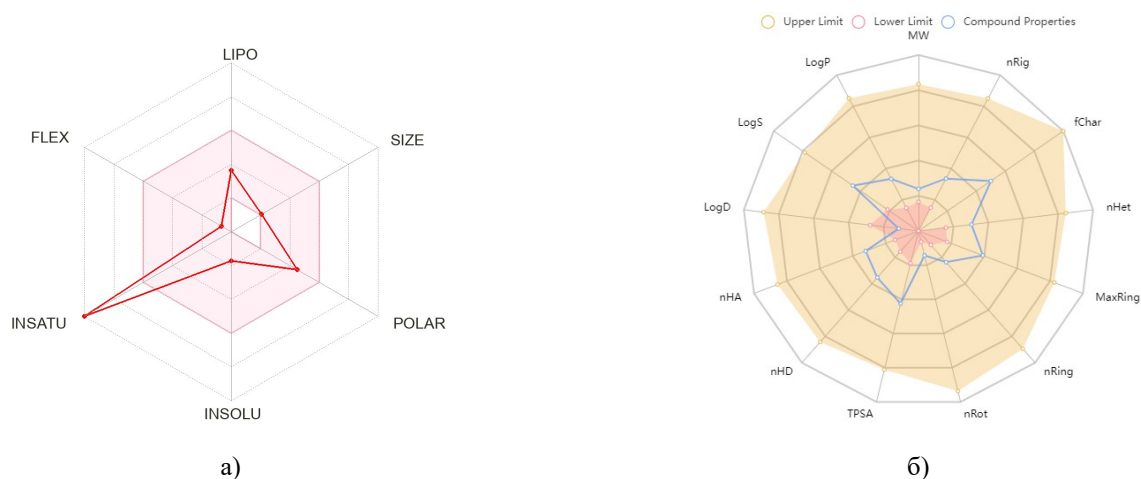


Рисунок 6. Радиолокационная диаграмма распределения физико-химических свойств а) SwissADME, б) ADMETlab2.0.

Таблица 2. Физико-химические свойства 2-меркаптаникотининовой кислоты, спрогнозированные программным пакетом ADMETlab2.0.

Свойства	Значение	Комментарии
Молекулярный вес	155.0	Содержит атомы водорода. Оптимально: 100~600
Объем	140.316	Ван дер Вальсов объем
Плотность	1.105	Плотность=молекулярный вес/объем
nHA	3	Количество акцепторов водородной связи. Оптимально: 0~12
nHD	2	Количество доноров водородной связи. Оптимально: 0~7
nRot	1	Количество вращающихся связей. Оптимальный: 0 ~ 11
nRing	1	Количество колец. Оптимальный: 0 ~ 6
MaxRing	6	Количество атомов в самом большом кольце. Оптимальный: 0~18
nHet	4	Количество гетероатомов. Оптимально: 1~15
fChar	0	Формальный заряд. Оптимально: -4 ~4
nRig	8	Количество жестких связей. Оптимально: 0~30
Гибкость	0.125	Гибкость = nRot / nRig
Сtereo центры	0	Оптимально: ≤ 2
TPSA	53.09	Площадь топологической полярной поверхности. Оптимальный: 0~140
logS	-2.115	Логарифм растворимости в воде. Оптимальный: -4~0.5 логарифм моль/л
logP	0.793	Логарифм коэффициента распределения октанол/вода. Оптимально: 0~3
logD	0.463	logP при физиологическом pH 7.4. Оптимально: 1~3

Таблица 3. Оценка доступности 2-меркаптаникотининовой кислоты, спрогнозированная программным пакетом ADMETlab2.0.

Свойство*	Значение	Комментарии
QED	0.603	Желаемая оценка: Очень хорошо: 1.00–0.80; Хорошо: 0.80–0.63; Удовлетворительно: 0.63–0.37; Плохо: 0.37–0.20; Очень плохо: 0.20–0.00.
SAscore	2.473	SAscore > 6, сложно синтезировать; SAscore < 6, легко синтезировать
Fsp ³	0	Fsp ³ ≤ 0.42 считается подходящим значением.
MCE-18	6	MCE-18 ≤ 45 считается подходящим значением.
NPscore	-0.876	Этот показатель обычно находится в диапазоне от -5 до 5. Чем выше балл, тем выше вероятность, что молекула является природной.
Lipinski Rule	удовлетворяет	MW ≤ 500, LogP ≤ 5.0, TPSA ≤ 140 Å ² , число H-акцепторов ≤ 10, H-доноров ≤ 5. Если два показателя находятся вне допустимого диапазона, но адсорбция или проникновение возможно, то вещество удовлетворяет правилу.
Pfizer Rule	удовлетворяет	logP > 3; TPSA < 75. Соединения с высоким log P(>3) и низким TPSA(<75) могут быть токсичными.
GSK Rule	удовлетворяет	MW ≤ 400, LogP ≤ 4.0
Golden Triangle	Не удовлетворяет	200 ≤ MW ≤ 50; -2 ≤ logD ≤ 5

*QED – мера сходства с лекарствами, основанная на понятии желательности.^[56] SAscore – синтетическая оценка доступности, предназначена оценить легкость синтеза лекарствовподобных молекул. Fsp³ – количество sp³-гибридизированных атомов углерода / всего количество углерода, коррелирующее с температурой плавления и растворимостью). MCE-18 – позволяет оценить молекулы по новизне. NPscore – оценка сходства с молекулами, синтезируемыми живыми организмами.^[57] Lipinski Rule – правило Липински. Pfizer Rule – правило Пфайзер. GSK Rule – правило GSK. Соединения, удовлетворяющие правилу, могут иметь более благоприятный профиль ADMET.^[58] Golden Triangle – правило золотого треугольника. Соединение, удовлетворяющее правилу, может иметь более благоприятный профиль ADMET.

Прогноз побочных эффектов (аритмия, сердечная недостаточность, гепатотоксичность, нефротоксичность и инфаркт миокарда), спрогнозированный с помощью ADVERPred указывает на гепатотоксичность соединения (Таблица 4). Гепатотоксичность и нефротоксичность соединения можно уменьшить, используя в качестве лекарственного препарата не индивидуальное вещество, а его комплекс включения с циклодекстрином или получив функционализированное производное циклодекстрина. Циклодекстрины заметно снижают токсичность биологически активных молекул.

In silico прогноз значений LD50 для крыс при четырех видах введения (пероральный, внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, ингаляционный) был проведен с помощью программы GUSAR и приведен в Таблице 5.^[59] Программа проводит сравнение структуры вещества со структурами из базы данных токсичности SYMYX MDL.

2-Меркаптаникотининовая кислота демонстрирует низкий прогнозируемый риск токсичности для внутрибрюшинного, внутривенного, подкожного путей введения. Согласно данным Таблицы 6, 2-меркаптаникотининовая кислота имеет низкие значения острой химической токсичности и относится к классам токсичности 4 и 5.^[60]

Возможные протеиновые мишени для 2-меркаптаникотининовой кислоты были спрогнозированы с использованием протеин-лигандного докинга Galaxy Sagittarius^[61] на базе веб-сервера Galaxy Web. Докинг проводили с использованием протокола Galaxy Sagittarius в режимах Binding compatibility prediction и Re-ranking using docking. В Таблице 7 представлены результаты докинга 2-меркаптаникотининовой кислоты для 10 комплексов мишень-лиганд с минимальным значением свободной энергии связывания ΔG_{bind} и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Спрогнозированные протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt (Рисунок 8).

Таблица 4. Прогноз побочных эффектов 2-меркаптаникотининовой кислоты.

Pa*	Pi*	Побочный эффект
0.673	0.111	гепатотоксичность
0.329	0.146	инфаркт миокарда
0.327	0.131	нефротоксичность

*Pa – вероятность активности, Pi – вероятность неактивности

Таблица 5. Прогнозируемые значения LD50 2-меркаптаникотининовой кислоты для крыс.

Rat LD50 для разного способа введения*	Значение/допустимость использования**
Rat IP LD50 Log10(mmol/kg)	-0.094 in AD
Rat IV LD50 log10(mmol/kg)	0.314 in AD
Rat Oral LD50 log10(mmol/kg)	0.795 in AD
Rat SC LD50 log10(mmol/kg)	0.664 in AD
Rat IP LD50 (mg/kg)	124.900 in AD
Rat IV LD50 (mg/kg)	319.700 in AD
Rat Oral LD50 (mg/kg)	967.800 in AD
Rat SC LD50 (mg/kg)	716.300 in AD

*IP – Внутрибрюшинный путь введения, IV – внутривенный путь введения, Oral – пероральный путь введения, SC – подкожный путь введения.

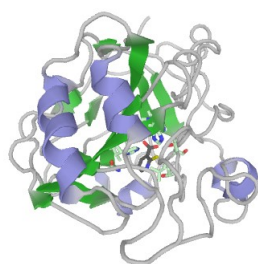
**in AD – соединение попадает в область применимости моделей, out of AD – соединение вне области применимости моделей.

Таблица 6. Значения острой токсичности 2-меркаптаникотининовой кислоты для грызунов в рамках проекта OECD.

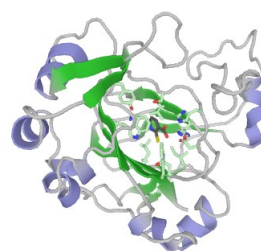
Rat LD50 для разного способа введения	Классификация
Rat IP LD50	Class 4 in AD
Rat IV LD50	Class 5 in AD
Rat Oral LD50	Class 4 in AD
Rat SC LD50	Class 4 in AD

Таблица 7. Результаты прогнозирования протеинлигандного взаимодействия для 2-меркаптоникотиновой кислоты.

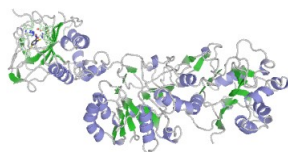
Идентификатор протеина PDBID	Идентификатор протеина UniProtID	Предокинговая оценка протеинлигандного взаимодействия (Predock score)	Свободная энергия связывания, ккал/моль (Docking score)	Общая оценка протеинлигандного взаимодействия
6pdv_A	P00918	0.200	-10.367	0.278
6f4q_A	Q8N371	0.101	-13.165	0.199
6fxm_A	O60568	0.070	-15.831	0.188
5nu3_A	Q92793	0.097	-11.674	0.184
3czv	Q8N1Q1	0.109	-9.965	0.184
1czm_A	P00915	0.079	-13.803	0.183
1nk1_B	P14210	0.116	-8.816	0.182
3mdz_A	P43166	0.080	-13.412	0.181
4c6l_A	P27708	0.052	-17.121	0.180
5fl5_A	Q16790	0.076	-13.688	0.178



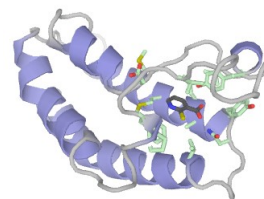
PDB ID (6pdv_A)



PDB ID (6f4q_A)



PDB ID (6fxm_A)



PDB ID (5nu3_A)

Рисунок 8. Прогнозируемые структуры протеин-лигандных комплексов 2-меркаптоникотиновой кислоты, полученные с использованием протокола GalaxySagittarius.

Для анализа антибактериальной активности образцов были выбраны 4 штамма. Два штамма грамотрицательных (Грам(-)): *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus* и два штамма грамположительных (Грам(+)): *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*. Например, данные штаммы живут на поверхности кожи и являются аэробами.

Анализ антибактериальной активности *in vitro* вели согласно ГОСТ Р ИСО 20776-1-2022. Штаммы микроорганизмов выращивали на плотных питательных средах при 37 °С в течение 1 сут. Определение чувствительности бактерий к антимикробному воздействию образцов проводили в планшетах для иммуоферментного анализа (ИФА) на 96 лунок. В лунки вносился питательный мясептонный бульон (МПБ) + 0,2 % глюкозы. Последовательным разбавлением формировался градиент концентраций исследуемых образцов (2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5 и 31.25 мкг/мл). Опыт проводился в трёх повторностях. Для посева из суточных бактериальных культур готовили бактериальные взвеси в 0.15 М NaCl с мутностью 1 по Мак-Фарланду ($\approx 3.0 \cdot 10^8$ КОЕ). Полученными взвесями контаминировались лунки с

образцами и контрольными лунками. Инкубацию проводили при температуре 37 °С в течение 24 ч.

Минимальная концентрация образца, которой достаточно для подавления жизнедеятельности бактерии (Минимальная ингибирующая концентрация, далее МИК) определялась по отсутствию прорастания бактерий в соответствующих лунках. Данные приведены в Таблице 8.

Таблица 8. Значения МИК (мкг/мл) для штаммов микроорганизмов.

	Грам(+)		Грам (-)	
	<i>B. cereus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Ac. calcoa ceticus</i>	<i>E. coli</i>
2-Меркапто- никотиновая кислота	1000	1000	250	250
Моно-6-S-меркапто- никотиноил-β-ЦД	500	250	-	-
Моно-6-S-меркапто- никотиноил-β-ЦД с Cu ²⁺	125	62.5	125	125

2-Меркаптоникотиновая кислота и комплексное соединение моно-6-S-меркаптоникотиноил-β-ЦД с Cu²⁺ показали активность по отношению и к грамотрицательным, и грамположительным штаммам. Значения полученные для 2-меркаптоникотиновой кислоты за исключением *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus* расходятся с данными работы [8]. Комплексное соединение с Cu²⁺ оказалось эффективнее по отношению *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus* в 2 раза, *Bacillus cereus* в 4 раза, а по отношению *Staphylococcus aureus* в 16 раз в сравнении с 2-меркаптоникотиновой кислотой. Функционализированное производное моно-6-S-меркаптоникотиноил-β-ЦД показало антибактериальную активность только по отношению к грамположительным штаммам.

Заключение

Таким образом, нами были получены комплексные соединения Cu(II) с моно-6-О-никотиноил-β-циклодекстрином и моно-6-S-меркаптоникотиноил-β-циклодекстрином. В результате исследования установлено, что 2-меркаптоникотиновая кислота, ее производные и комплексные соединения на их основе могут быть потенциальными кандидатами активных фармацевтических субстанций. Прогноз токсичности дает низкие значения острой химической токсичности для 2-меркаптоникотиновой кислоты и относит ее к классам 4 и 5, причем гепатотоксичность и нефротоксичность потенциально можно уменьшить использованием ее производного моно-6-S-меркаптоникотиноил-β-циклодекстрина и комплексного соединения на его основе. Кроме того, комплексное соединение моно-6-S-меркаптоникотиноил-β-циклодекстрина с Cu²⁺ оказалось эффективнее по отношению *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus* в 2 раза, *Bacillus cereus* в 4 раза, а по отношению *Staphylococcus aureus* в 16 раз в сравнении с 2-меркаптоникотиновой кислотой. Анализ антибактериальной активности *in vitro* позволяют рассматривать полученные соединения как перспективные объекты для разработки новых фармацевтических препаратов с антибактериальным действием.

Благодарности. Работа выполнена на оборудовании НОЦ ЦКП «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» при поддержке Министерства науки и образования РФ (проект государственного задания FZEN-2023-0006).

Список использованных источников

References

- Pankiewicz K.W. *Pharmacol. Therapeut.* **1997**, 76, 89–100.
- Kamat J.P., Devasagayam T.P. *Redox Rep.* **1999**, 4, 179–184.
- Fricker R.A., Green E.L., Jenkins S.I., Griffin S.M. *Int. J. Tryptophan Res.* **2018**, 1178646918776658.
- Du J., Li W., Liuc B., Zhangde Y., Yubc J., Houad X., Fanga H. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 115607.
- Balasubramanian S., Ramos J., Luo W., Sirisawad M., Verner E., Buggy J.J. *Leukemia* **2008**, 22, 1026–1034.
- Khan A., Wahab J., Javaid A.-S., Al-Ghamdi, Huwait E., Shaikh M., Choudhary M.I. *Med. Chem. Res.* **2017**, 26, 2452–2467.
- Nomiya K., Takahashi S., Noguchi R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 13, 2091–2097.
- Nomiya K., Noguchi R., Shigeta T., Kondoh Y., Tsuda K., Ohsawa K., Kasuga N.C., Oda M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 1143–1152.
- Kumar K., Murugesan S., Muneeswaran T., Ramakritinan C. *M. J. Heterocycl. Chem.* **2023**, 60, 1447–1457.
- Karpagakalyaani G.B., Magdaline J.D., Chithambarathanu T. *J. Mol. Struct.* **2022**, 1252, 132032
- Badea M., Olar R., Cristurean E., Marinescu D., Brezenau M., Calina-Soradi C., Segal E. *J. Therm. Anal. Cal.* **2000**, 59, 977–984.
- Lab'di I., P'l E., Tusode R., Costisor O. *J. Therm. Anal. Cal.* **2006**, 83, 281.
- Toma M., S'anchez A., Garc'ia-Tasende M.S., Casas J.S., Sordo J., Castellano E.E., Ellena J. *Cent. Eur. J. Chem.* **2004**, 2, 534–552.
- Asim M.H., Ijaz M., Rösch A.C., Bernkop-Schnürch A. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, 420, 213433.
- Fürst A., Kali G., Efiara N.A., Akkuş-Dağdeviren Z.B., Haddadzadegan S., Bernkop-Schnürch A. *Int. J. Pharm.* **2023**, 635, 122719.
- Coleman A.W., Nicolis I., Keller N., Dalbiez J.P. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1992**, 13, 139–143.
- Niu H., Chen W., Chen W. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, 67, 12875–12884.
- Jozwiakowski M.J., Connors K.A. *Carbohydr. Res.* **1985**, 143, 51–59.
- Papezhuk M.V., Volynkin V.A., Stroganova T.A., Krapivin G.D., Usacheva T.R., Thi L.P. *Macrocycl. Chem.* **2020**, 13, 64–73.
- Liu Y., Hongmei Y., Yong C., Yan-Li Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3858–3868.
- Crini G.A. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 10940–10975.
- Sharipov R.A., Sharapov K.S., Kemelbekov U.S., Volynkin V.A., Yu V.K., Panyushkin V.T., Praliev K.D. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2017**, 87, 141–148.
- Sharapov K.S., Zolaeva K.V., Volynkin V.A., Panyushkin V.T. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, 3, 507–513.
- Isaeva E.L., Aslambekova E.R., Khasaeva S.S., Panyushkin V.T. In: *Atlantis Highlights in Material Sciences and Technology. International Symposium "Engineering and Earth Sciences: Applied and Fundamental Research.* **2019**, 1, 183–190.
- Mateen R.A. Thesis Submitted to the School of Graduate Studies in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree Master of Applied Science, McMaster University. Canada. **2011**. 104 p.
- Coates J.H., Easton C.J., Fryer N.L., Lincoln S.F. *Chem. Lett.* **1994**, 23, 1153–1156.
- Papezhuk M.V., Volynkin V.A., Panyushkin V.T., *Russ. Chem. Bull.* **2022**, 3, 430–442.
- Shipilov D.A., Kurochkina G.I., Rasadkina E.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, 85, 2605–2608
- Grachev M.K., Kurochina G.I., Senyuskina I.A., Lussenko K.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 1506–1510.
- Novokshonov V.V., Thi Thu Xuan N., Shaglaeva N.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1616–1617.
- Yang L.T.D., Ling Y.S., Fu C.Y., Zhan L.L. Q. A class of pleuromytilin derivatives, drug composition, synthesis methods and uses thereof. CN103626693A, **2016**.
- Quintal S.M.O., Nogueira H.I.S., Felix V., Drew M.G.B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 4479–4487.

33. Law H., Benito J.M., Fernandez J.M.G. *J. Phys. Chem.* **2011**, *115*, 7524 – 7532.
34. Stoikov I.I., Padnya P.L., Mostovaya O.A., Vavilova A.A., Gorbachuk V.V., Shurpik D.N., Evtuyugin G.A. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 1962 – 1982.
35. Brady B., Lynam N., O'Sullivan T., Ahern C., Darcy R. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 220.
36. Byun H.S., Zhong N., Bittman R. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 225.
37. Law H., Benito J.M., Fernandez J.M.G. *J. Phys. Chem.* **2011**, *115*, 7524 – 7532.
38. Lewandowski W., Kalinowska M., Lewandowska H. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1407 – 1423.
39. Akhtar M., Georgieva I., Zahariev T., Trendaflova N., Ahmad T., Noor A., Tahir M.N., Mazhar M., Isab A.A., Ahmad S. *Monatsh. Chem.* **2019**, *150*, 219 – 231.
40. Hosseini M.S., Khorashahi S., Hosseini N. *J. Fluoresc.* **2016**, *3*, 867 – 874.
41. Jasiewicz B., Hoffmann M., Gasowska A., Jastrzab R., Malczewska-Jaskóla K. *Acta Chim. Slov.* **2014**, *61*, 137–144.
42. Norkus E. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, *65*, 237–248.
43. Stoll S., Schweiger A. *Magn. J. Reson.* **2006**, *178*, 42 – 55.
44. Batten S. R., Harris A. R. *Acta Cryst.* **2001**, *E57*, m9 – m11.
45. Hathaway B.J., Billing D.E. *Coord. Chem. Rev.* **1970**, *5*, 143–207.
46. Velasco M.I., Krapacher C.R., de Rossia R.H., Rossi L.I. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 10696 – 10707.
47. Garribba E., Micera G. *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 1229–1232.
48. Valco M., Pelikan P., Biskupic S., Mazur M. *Chem. Papers* **1990**, *44*, 805– 813
49. Wang N., Huang C., Dong J., Yao Z., Zhu M., Deng Z., Ben Lv., Ai-Ping L., Chenac A.F., Cao D.-S. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 19007 – 19018.
50. Krämer S.D., Aschmann H.E., Hatibovic M., Hermann K.F., Neuhaus C.S., Brunner C., Belli S. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2016**, *101*, 62 – 74.
51. Lipinski A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *46*, 3 – 26.
52. Xiong G., Wu Z., Yi J., Fu L., Yang Z., Hsieh C., Yin M., Zeng X., Wu C., Lu A., Chen X., Hou T., Cao D. *Nucleic Acids Res.* **2021**, *49*, 5–14.
53. Dong J., Wang N.N., Yao Z.J., Zhang L., Cheng Y., Ouyang D., Lu A.P., Cao D.S. *J. Cheminform.* **2018**, *10*, 29.
54. Daina A., Michielin O., Zoete V. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 42717.
55. Khamitova A.E., Berillo D.A. *Bulletin of KAZNMU* **2022**, *4*(63), 90–112.
56. Koroleva S.V. *Modern Problems of Science and Education* **2011**, (6), 71.
57. Sorokina M., Steinbeck C. *J. Cheminform.* **2019**, *11*, 55.
58. Hann M.M. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 349–355.
59. Poroikov V.V., Dmitriev A.V., Druzhilovsky D.S., Ivanov S.M., Lagunin A.A., Pogodin P.V., Rudik A.V., Savosina P.I., Tarasova O .A., Filimonov D.A. *Safety and Risks of Pharmacotherapy* **2023**, *11*, 372–389.
60. *Assessment of the Toxicity and Danger of Chemicals and Their Mixtures for Human Health.: Guidelines.* Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare, **2014**, 639 p. [Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека. Руководство. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека., **2014**].
61. Luque E., Pieres A., Santiago B., Yanny B., Vivas A.K., Queiroz A., Drlica-Wagner A., Morganson E., Balbinot E., Marshall J.L., Li T.S., Fausti Neto A., da Costa L.N., Maia M.A.G., Bechtol K., Kim A.G., Bernstein G.M., Dodelson S., Whiteway L., Diehl H.T., Finley D.A., Abbott T., Abdalla F.B., Allam S., Annis J., Benoit-Lévy A., Bertin E., Brooks D., Burke D.L., Carnero Rosell A., Carrasco Kind M., Carretero J., Cunha C.E., D'Andrea C.B., Desai S., Doel P., Evrard A.E., Flaughner B., Fosalba P., Gerdes D.W., Goldstein D.A., Gruen D., Gruendl R.A., Gutierrez G., James D.J., Kuehn K., Kuropatkin N., Lahav O., Martini P., Miquel R., Nord B., Ogando R., Plazas A.A., Romer A.K., Sanchez E., Scarpine V., Schubnell M., Sevilla-Noarbe I., Smith R.C., Soares-Santos M., Sobreira F., Suchyta E., Swanson M.E.C., Tarle G., Thomas D., Walker A.R. *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society* **2017**, *468*(1), 97–108.

Received 09.08.2023

Accepted 09.01.2024