

УДК 546.562:541.49:548.736:548.737:579

## СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ДИСУЛЬФАНИЛАМИДГЛИОКСИМА И КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ Ni(II) И Cu(II) С ЭТИМ ЛИГАНДОМ. СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА [Cu(DsamH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]SO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O

© 2022 г. П. Н. Боурош<sup>1, 2, \*</sup>, Э. Б. Коропчану<sup>3</sup>, А. П. Рижа<sup>2</sup>, Д. Уреке<sup>2</sup>, А. А. Чилочи<sup>4</sup>,  
С. Ф. Клапко<sup>4</sup>, Е. Г. Дворнина<sup>4</sup>, С. В. Лаблюк<sup>4</sup>, И. И. Булхак<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт прикладной физики, Кишинев, Республика Молдова

<sup>2</sup>Институт химии, Кишинев, Республика Молдова

<sup>3</sup>Тираспольский государственный университет, Кишинев, Республика Молдова

<sup>4</sup>Институт микробиологии и биотехнологии, Кишинев, Республика Молдова

\*e-mail: pavlina.bourosh@ifm.md

Поступила в редакцию 12.05.2021 г.

После доработки 23.06.2021 г.

Принята к публикации 28.06.2021 г.

При взаимодействии дихлорглиоксима с сульфаниламидом получен новый глиоксим – дисульфаниламидглиоксим (DsamH<sub>2</sub>, L), а на его основе синтезированы два координационных соединения [Ni(DsamH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] · 2H<sub>2</sub>O (I) и [Cu(DsamH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]SO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O (II), состав и структура которых определены методами элементного анализа, ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии, а для I и II проведен PCA (CIF files CCDC № 2080777 и 2080778 соответственно). Доказано, что в зависимости от условий синтеза были получены как *бис*-, так и *трис*-лигандные комплексы с этим лигандом. Различная степень депротонирования лиганда DsamH<sub>2</sub> в комплексах I и II привели к получению как молекулярного, так и ионного комплексного соединения. Комплексное соединение II в оптимально подобранных концентрациях оказывает стимулирующее действие на синтез протеаз штаммов микромицетов биотехнологического значения *Fusarium gibbosum* CNMN FD 12 и *Trichoderma koningii* Oudemans CNMN FD 15.

**Ключевые слова:** дисульфаниламидглиоксим, координационные соединения никеля(II) и меди(II), структурные исследования, микроскопические грибы, протеазы

DOI: 10.31857/S0132344X22010017

Координационные соединения *d*-металлов с хелатообразующими лигандами, привлекают внимание их устойчивостью, которая обеспечена стабильностью образованного каркаса вокруг центрального иона металла, как в твердом состоянии, так и в растворах [1–3]. При этом в образовании комплексных соединений можно выделить как вклад атома металла, так и полидентатных лигандов, а также смешанных лигандов [2, 4]. Ряд исследований последних лет подтверждает, что большое разнообразие соединений с диоксимами получено введением в основном дополнительных лигандов, что привело к образованию моно- [2, 5], ди- [6–8] и полиядерных гомометаллических комплексов [9, 10]. Интерес к соединениям с диоксимами поддерживается также возможностями их использования в качестве моделей физиологически важных веществ [11, 12], в микробиологии [13, 14], медицине [15] и сельском хозяйстве [16], а в последнее время исследованы и люминес-

центные свойства соединений этого класса [9, 10]. Диверсификация диоксимов, особенно их объемное увеличение с добавлением донорных группировок, влияет как на состав и структуру координационных соединений, так и на свойства, в том числе биологические [17–19].

Перспективное направление в воспроизводстве естественного биосинтеза связано с синтезом химических соединений, которые могут быть использованы как модели биологических объектов, исследуя их воздействие на метаболические процессы микроорганизмов. Установлено, что внедрение различных диоксиматов Co(III) в питательные среды некоторых микроорганизмов стимулирует биосинтез ферментов у штаммов-продуцентов и повышает накопление биомассы [14, 20]. Таким образом, актуальной задачей является изучение биологической активности новых координационных соединений с металлами с целью выявления возможного их практического ис-

пользования, при этом результаты могут также служить теоретической основой для целенаправленного синтеза соединений с заданными свойствами.

При конденсации дихлорглюксима с сульфаниламидом получен новый диоксим — дисульфаниламидглюксим (**DsamH<sub>2</sub>**, **L**). При взаимодействии DsamH<sub>2</sub> с хлоридом никеля и сульфатом меди(II) синтезированы координационные соединения [Ni(DsamH)<sub>2</sub>] · 2H<sub>2</sub>O (**I**) и [Cu(DsamH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]SO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O (**II**), состав и структура которых определены методами элементного анализа, ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии, а для **L** и **II** кристаллическая структура определена методом РСА. Соединение **II** протестировано как стимулирующее синтез протеаз штаммов микромицетов биотехнологического значения *Fusarium gibbosum* CNMN FD 12 и *Trichoderma koningii* Oudemans CNMN FD 15.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты NiCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O, CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O, NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, сульфаниламид, 25%-ый аммиачный раствор и растворители (“х. ч.”), полученные из коммерческих источников и дихлорглюксим, полученный синтетическим путем, использовались без дополнительной очистки.

**Синтез DsamH<sub>2</sub> (L)** выполняли по методике [21, 22], но при более долгом перемешивании в течении 5–6 ч. Выход 0.28 г (63%). Вещество растворимо в ДМФ, ДМСО, менее растворимо в спиртах.

Найдено, %: C 39.14; H 3.58; N 19.54.  
Для C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>  
вычислено, %: C 39.25; H 3.76; N 19.62.

Для получения соединений **I** и **II** использовали методику [22].

**Синтез [Ni(DsamH)<sub>2</sub>] · 2H<sub>2</sub>O (I)**. К теплomu раствору 0.214 г (0.5 ммоль) дисульфаниламидглюксима в 30 мл метанола добавляли 0.06 г (0.25 ммоль) NiCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O в 15 мл метанола. Смесь перемешивали в течении 15 мин при 60°C. При перемешивании добавляли 5–6 капель аммиака, после чего в растворе появлялся осадок коричневого цвета. Осадок отфильтровывали, промывали холодным метанолом, эфиром, после чего высушивали на воздухе. Выход 0.2 г (43%). Вещество растворимо в ДМФ, ДМСО, но слабо растворимо в метаноле. Получить качественные монокристаллы, пригодные для РСА не удалось, вероятно, из-за слабой рас-

творимости комплекса в легко улетучиваемых растворителях.

Найдено, %: C 35.47; H 3.54; N 17.62; Ni 5.92.  
Для C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>12</sub>O<sub>14</sub>S<sub>4</sub>Ni  
вычислено, %: C 35.41; H 3.61; N 17.70; Ni 6.18.

**Синтез [Cu(DsamH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]SO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O (II)**. Дисульфаниламидглюксим массой 0.214 г (0.5 ммоль) растворяли в 40 мл метанола, раствор нагревали на водяной бане до 60°C (раствор 1). Сульфат меди(II) пентаводный массой 0.063 г (0.25 ммоль) растворяли в минимальном количестве воды, после чего добавляли 20 мл метанола (раствор 2). Раствор 2 капельно, при постоянном перемешивании, добавляли к раствору 1, полученный раствор отфильтровывали и оставляли для медленного испарения при комнатной температуре. В течение 5 сут в растворе образовывались кристаллы в виде продолговатых пластинок. Выход 0.4 г (52%). Вещество слабо растворимо в ДМФ, ДМСО.

Найдено, %: C 32.72; H 3.71; N 16.34; Cu 3.99.  
Для C<sub>42</sub>H<sub>58</sub>N<sub>18</sub>O<sub>27</sub>S<sub>7</sub>Cu  
вычислено, %: C 32.86; H 3.81; N 16.42; Cu 4.14.

Состав и строение соединений **L**, **I**, **II** устанавливали на основе элементного анализа, ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопии, а для монокристаллов **L** и **II** — методом РСА. ИК-спектры снимали на FT-IR Perkin-Elmer Spectrum 100 в вазелиновом масле в области 4000–400 см<sup>-1</sup>, АТР — 4000–650 см<sup>-1</sup>, УФ-спектры — на спектрофотометре Perkin-Elmer Lambda 25. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре 400 Bruker с рабочей частотой для <sup>1</sup>H 400.13 МГц и для <sup>13</sup>C 100.61 МГц в растворах ДМСО-d<sub>6</sub>, используя внутренний стандарт ТМС. Сигналы выражены в м.д.

**РСА.** Экспериментальные данные для **L** и **II** получены при комнатной температуре 293(2) К на дифрактометре Xcalibur E (MoK<sub>α</sub>-излучение, графитовый монохроматор). Параметры элементарной ячейки уточнены по всему массиву, и остальные экспериментальные данные получены с использованием комплекса программ CrysAlis Oxford Diffraction [23]. Структура соединений решена прямыми методами и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном полноматричном варианте для неводородных атомов (SHELX-97) [24]. Позиции атомов водорода сольватных молекул воды определены из разностного Фурье-синтеза, остальных атомов H — рассчитаны геометрически. Все атомы H уточнены изотропно в модели “жесткого тела” с U<sub>эфф</sub> = 1.2U<sub>экр</sub> или 1.5U<sub>экр</sub> соответствующих атомов — C, N и O. Характеристики эксперимента и уточнения структуры соединений **L** и **II** приведены в табл. 1, некото-

**Таблица 1.** Кристаллографические данные и характеристики эксперимента для L и II

Параметры	L	II
Эмпирическая формула	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>58</sub> N <sub>18</sub> O <sub>27</sub> S <sub>7</sub> Cu
<i>M</i>	428.45	1535.02
Сингония	Тригональная	Моноклинная
Пр. гр.	<i>P</i> 3 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> , Å	8.2460(3)	15.3303(9)
<i>b</i> , Å	8.2460(3)	14.9756(7)
<i>c</i> , Å	23.6703(17)	28.782(2)
α, град	90	90
β, град	90	97.818(6)
γ, град	120	90
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	1393.85(12)	6546.4(7)
<i>Z</i>	3	4
ρ(выч.), г/см <sup>3</sup>	1.531	1.557
μ, мм <sup>-1</sup>	1.027	0.651
<i>F</i> (000)	666	3172
Размеры кристалла, мм	0.18 × 0.18 × 0.12	0.50 × 0.30 × 0.02
Область θ, град	2.98–25.50	2.86–25.05
Интервалы индексов отражений	–9 ≤ <i>h</i> ≤ 5, –3 ≤ <i>k</i> ≤ 9, –17 ≤ <i>l</i> ≤ 28	–18 ≤ <i>h</i> ≤ 17, –10 ≤ <i>k</i> ≤ 17, –34 ≤ <i>l</i> ≤ 26
Число измеренных/независимых рефлексов ( <i>R</i> <sub>int</sub> )	2472/1680 (0.0263)	24527/11594 (0.0932)
Число рефлексов с <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )	1524	3262
Заполнение, %	99.8 (θ = 25.50°)	99.9 (θ = 25.05°)
Число уточняемых параметров	128	876
GOOF	1.000	1.007
<i>R</i> факторы ( <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> ))	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0471 <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.1002	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0632 <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.1429
<i>R</i> факторы (по всему масиву)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0542 <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.1073	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.2095 <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.1830
Δρ <sub>max</sub> /Δρ <sub>min</sub> , e Å <sup>-3</sup>	0.243/–0.302	0.870/–0.430

рые межатомные расстояния и валентные углы – в табл. 2, геометрические параметры межмолекулярных водородных связей (МВС) – в табл. 3.

Позиционные и тепловые параметры атомов соединений L и II депонированы в Кембрижском банке структурных данных (КБСД) (№ 2080777, 2080778 соответственно); deposit@ccdc.cam.ac.uk или [http://www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

**Биологические методы.** Объектами исследования служили штаммы мицелиальных грибов *Fusarium gibbosum* CNMN FD 12 и *Trichoderma koningii* Oudemans CNMN FD 15 – активные продуценты комплекса протеолитических ферментов (кислых, нейтральных и щелочных протеаз) [25, 26].

Эти штаммы хранятся в Национальной коллекции непатогенных микроорганизмов Республики Молдова при Институте микробиологии и биотехнологии.

Культивирование продуцентов осуществлялось глубинным способом.

Активность кислых (рН 3.6) и нейтральных (рН 7.4) протеаз в культуральной жидкости определяли по методу Вильштеттера, который основан на определении количества свободных карбоксильных групп, образующихся при гидролизе 5%-ного раствора желатина. При этом за единицу протеолитической активности принимали количество фермента, которое образует 1 мг аминного азота

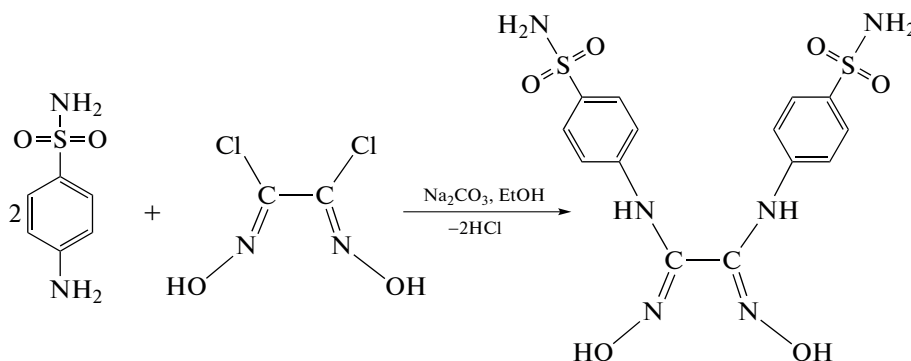
**Таблица 2.** Межатомные расстояния ( $d$ ) и валентные углы ( $\omega$ ) в соединении II и лиганде L

В координационном полиэдре Cu(II) соединения II				
Связь	$d, \text{Å}$	Связь	$d, \text{Å}$	
Cu(1)–N(1)	2.019(6)	Cu(1)–N(4)	1.989(6)	
Cu(1)–N(2)	1.978(6)	Cu(1)–N(5)	2.005(6)	
Cu(1)–N(3)	2.508(5)	Cu(1)–N(6)	2.282(6)	
Угол	$\omega, \text{град}$	Угол	$\omega, \text{град}$	
N(1)CuN(2)	79.6(3)	N(2)CuN(6)	100.6(2)	
N(1)CuN(3)	100.0(2)	N(3)CuN(4)	71.4(3)	
N(1)CuN(4)	168.8(2)	N(3)CuN(5)	82.4(3)	
N(1)CuN(5)	94.9(3)	N(3)CuN(6)	154.2(2)	
N(1)CuN(6)	91.0(2)	N(4)CuN(5)	91.0(2)	
N(2)CuN(3)	104.3(2)	N(4)CuN(6)	99.9(2)	
N(2)CuN(4)	95.4(3)	N(5)CuN(6)	73.3(2)	
N(2)CuN(5)	171.9(3)			
Во фрагментах органической молекулы L и координированного лиганда в II				
Связь	L	II		
	$d, \text{Å}$			
N(1)–C(1)	1.283(5)	1.299(9)	1.298(9)	1.302(9)
N(1)–O(1)	1.421(4)	1.379(7)	1.394(6)	1.388(7)
N(2)–C(2)		1.311(9)	1.311(9)	1.296(9)
N(2)–O(2)		1.395(7)	1.399(6)	1.418(8)
C(1)–C(1)* / C(2)	1.488(8)	1.480(10)	1.489(9)	1.495(10)
Угол	$\omega, \text{град}$			
O(1)N(1)C(1)	108.7(3)	112.9(6)	111.3(6)	113.0(6)
O(2)N(2)C(2)		110.9(6)	111.2(5)	110.1(7)
N(1)C(1)C(1)* / (2)	115.3(3)	113.7(7)	113.3(7)	111.2(7)
N(2)C(2)C(1)		109.6(6)	114.5(6)	112.0(7)

за 1 ч в стандартных условиях опыта [27]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерных программ по методу Доспехова [28].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При конденсации дихлорглюксима с сульфаниламидом в молярном соотношении 1 : 2 был получен дисульфаниламидглюксим (схема 1) [22].

**Схема 1.**

**Таблица 3.** Геометрические параметры межмолекулярных водородных связей в структуре I и II

Контакт D–H...A	Расстояние, Å			Угол DHA, град	Преобразования симметрии для A
	D–H	H...A	D...A		
L					
O(1)–H(1)···O(2)	0.82	2.03	2.838(5)	167	$-x + y + 1, -x, z - 1/3$
N(2)–H(1)···O(3)	0.86	2.35	3.122(5)	149	$x, y, z$
N(3)–H(2)···N(1)	0.96	2.11	3.028(5)	158	$-x + 2, -x + y + 2, -z + 1/3$
N(3)–H(1)···N(3)	0.92	2.11	3.004(5)	163	$x - y + 1, -y + 1, -z + 2/3$
II					
O(1)–H(1)···O(2S)	0.82	1.75	2.563(7)	171	$x, y, z$
O(2)–H(2)···O(4S)	0.82	1.79	2.605(7)	177	$-x + 2, y + 1/2, -z + 3/2$
O(3)–H(3)···O(3S)	0.82	1.94	2.762(7)	174	$x, y, z$
O(4)–H(4)···O(3S)	0.82	1.83	2.651(7)	178	$-x + 2, y + 1/2, -z + 3/2$
O(5)–H(5)···O(1w)	0.79	2.31	2.936(7)	137	$x, y, z$
O(6)–H(6)···O(3)	0.82	2.46	3.142(7)	141	$-x + 2, y + 1/2, -z + 3/2$
N(11)–H(1)···O(11)	0.86	2.33	3.049(12)	141	$-x + 2, -y + 1, -z + 1$
N(21)–H(2)···O(62)	0.86	2.47	3.224(12)	150	$x + 1, y, z$
N(22)–H(1)···O(32)	0.86	2.17	2.853(11)	136	$-x + 3, y - 1/2, -z + 3/2$
N(22)–H(2)···O(1w)	0.86	2.21	3.025(9)	158	$-x + 2, y - 1/2, -z + 3/2$
N(31)–H(1)···O(2w)	0.86	2.36	3.161(10)	156	$-x + 2, y - 1/2, -z + 3/2$
N(32)–H(1)···O(12)	0.90	2.53	3.276(13)	141	$x, -y + 3/2, z + 1/2$
N(41)–H(1)···O(3w)	0.86	2.27	3.054(10)	151	$-x + 2, y + 1/2, -z + 3/2$
N(42)–H(2)···O(1S)	0.90	1.95	2.739(11)	145	$-x + 2, -y + 1, -z + 2$
N(51)–H(1)···O(3w)	0.86	2.07	2.905(8)	162	$x, y, z$
N(52)–H(2)···O(7w)	0.86	1.98	2.82(2)	166	$x, y, z$
N(61)–H(2)···O(2w)	0.86	2.11	2.935(9)	161	$x, y, z$
O(1w)–H(1)···O(52)	0.85	2.04	2.815(9)	151	$-x + 1, y - 1/2, -z + 3/2$
O(1w)–H(2)···O(1S)	0.93	2.01	2.934(9)	171	$x, y, z$
O(2w)–H(1)···O(21)	0.83	2.01	2.845(10)	179	$-x + 2, -y + 1, -z + 1$
O(2w)–H(2)···O(42)	0.87	2.03	2.899(11)	179	$x, -y + 3/2, z - 1/2$
O(3w)–H(1)···O(4w)	0.87	2.06	2.929(14)	180	$-x + 2, -y + 1, -z + 1$
O(3w)–H(2)···O(2S)	0.90	2.08	2.979(9)	179	$x, y, z$
O(4w)–H(1)···O(6w)	0.85	1.85	2.70(2)	179	$-x + 3, -y + 1, -z + 1$
O(4w)–H(2)···N(32)	0.88	2.48	3.16(2)	134	$x, -y + 3/2, z - 1$
O(5w)–H(1)···O(4S)	0.92	1.86	2.77(2)	170	$x, y + 1, z$
O(5w)–H(2)···O(51)	0.85	1.86	2.71(2)	179	$x, y, z$
O(6w)–H(1)···O(6w)	0.85	2.31	3.16(4)	173	$-x + 3, -y + 1, -z + 1$
O(6w)–H(2)···N(12)	0.90	2.46	3.26(3)	148	$x, y, z$
O(6w)–H(2)···O(12)	0.90	2.43	3.26(2)	152	$x, y, z$
O(7w)–H(1)···O(61)	0.85	2.59	3.34(2)	177	$x, y, z$
O(7w)–H(2)···O(1S)	0.85	2.48	3.33(2)	179	$-x + 1, y + 1/2, -z + 3/2$

В ИК-спектре  $DsamH_2$  наблюдаются полосы при 3424, 3357, 3283  $\nu(NH)$ , 3076  $cm^{-1}$   $\nu(OH)$ , которые смещены в сторону более низких значений частот благодаря молекулярным ассоциациям на основе оксимных  $NOH$ - и  $NH$ -групп, а также при 1642  $\nu(C=N)$ , 1592  $\nu(CC)_{аром}$ , 1302, 1150  $\nu(SO)$ , 935  $\nu(NO)$  и 767, 725  $cm^{-1}$   $\delta(CH)$  [29–32].

В спектре ЯМР  $^1H$   $DsamH_2$  два дублета при 7.54 м.д. (2H,  $J = 8.78$  Гц) и 6.89 м.д. (2H,  $J = 8.78$  Гц) принадлежат ароматическому кольцу, сигнал при 7.16 м.д. соответствует  $NH_2$ -группе, а сигнал при 8.77 м.д. принадлежит  $NH$ -группе сульфаниламидного фрагмента. Результаты спектра ЯМР  $^1H$  подтверждают, что конденсация сульфаниламида с дихлордиоксимом происходит через  $NH_2$ -группу, непосредственно связанную с ароматическим кольцом, поскольку она претерпевает самое сильное смещение в слабое поле, а при интегрировании сигналов становится заметным потеря протона у этой группы. Сигнал, соответствующий протонам оксимной группы, присутствует при 10.89 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}C$   $DsamH_2$  сигналы 118.71 и 126.77 м.д. соответствуют третичным атомам углерода, при 136.17 и 143.01 м.д. — углерода ароматического кольца, а сигнал при 142.50 м.д. принадлежит оксимному атому углерода.

При взаимодействии солей меди или никеля с дисульфаниламидглиоксимом получены два различных комплексных соединения — *бис*-диоксимат никеля и *трис*-диоксимин меди, так как учитывалось, что образование *трис*-диоксиминов характерно при  $pH \sim 2$ , а *бис*-диоксиматов при  $pH \sim 5-6$ . При этом получение слабокислой среды осуществлялось добавлением 1–2 капель аммиачного раствора, а кислотной — добавлением соляной кислоты, подобно получению комплексов с дианилинглиоксимом [33].

В случае диоксимата  $Ni(II)$  с  $DsamH_2$  в УФ-спектре присутствуют полосы при 202 и 280 нм, которые указывают на наличие лиганда в комплексе. При этом при добавлении капли раствора аммиака наблюдается уменьшение интенсивности полосы в области 280 нм, связанное, по-видимому, с образованием внутримолекулярных водородных связей, характерных для *бис*-диоксиматов, что способствует сдвигу электронного облака с ароматического кольца к металлоциклу.

В ИК-спектре *бис*-диоксимата  $Ni(II)$  (I) значение  $\nu(OH)$  3076  $cm^{-1}$  — следствие сильной внутримолекулярной водородной связи типа  $O-H \cdots O$ . Так как оксимные группы  $=NOH$  в *бис*-диоксиматах переходных металлов образуют сильные водородные связи типа  $O-H \cdots O$ , полоса при 3650–3100  $cm^{-1}$ , соответствующая колебанию  $\nu(OH)$  некоординированных оксимных молекул [30, 32], смещается в спектрах в области 2350 и 2340  $cm^{-1}$ , например для  $Ni(Dmg)_2$  и  $Pd(Dmg)_2$  со-

ответственно ( $Dmg$  — анион диметилглиоксима). При этом установлена зависимость частоты  $\nu(OH)$  от расстояния  $O-H \cdots O$  [30, 32]. В ИК-спектре *трис*-диоксимиана  $Cu(II)$  (II) присутствуют полосы ( $cm^{-1}$ ): 3469–3208  $\nu(NH)$ , 3071–3075  $\nu(OH)$ , 1643–1646  $\nu(C=N)$ , 1588–1595  $\nu(CC)_{аром}$ , 900–913  $\nu(NO)$  и 741–747  $\delta(CH)$ . Однако в спектре *бис*-диоксимата  $Ni(II)$  (I) проявляются как большинство из вышеприведенных полос, так и полосы, характерные для ионизированной оксимной группы при 1255 и 1093  $cm^{-1}$ .

В спектре ЯМР для I присутствует сигнал протона оксимной группы, который подтверждает образование внутримолекулярных водородных связей. Существенные сдвиги претерпевают сигналы протонов групп  $NH$  и атомов углерода ароматических колец, связанных с этими группами, что объясняется смещением электронной плотности от диоксимных фрагментов к металлоциклу. То же самое наблюдается и в спектрах ЯМР  $^{13}C$  комплексов I и II.

Соединение L кристаллизуется в тригональной пространственной группе  $P3_12_1$  (табл. 1). Независимая часть элементарной ячейки L содержит 1/2 органической молекулы  $DsamH_2$  с симметрией  $C_2$ . Молекулярная структура L показана на рис. 1. Диоксимный фрагмент  $DsamH_2$  стабилизирован в *анти* ( $E, E$ ) конформацию, при этом торсионные углы  $NCCN$ , образованные с вовлечением атомов азота N(1) и N(2), равны, соответственно,  $57.5^\circ$  и  $-49.1^\circ$ . Анализ результатов КБСД [34] указывает на подобное строение некоординированных диоксиминов, при этом кристаллизованных как в виде нейтральных молекул, так и как протонированных органических катионов. Межатомные расстояния  $O-N$  и  $N-C$  в оксимных фрагментах в L несущественно отличаются от подобных в нейтральных и в органических катионах модифицированных диоксиминов с аминогруппой [35–38]. Например, в L межатомное расстояние  $O-N$  равно 1.420(3) Å (табл. 2), а в нейтральных молекулах  $N, N'$ -*бис*(2-(морфолино)этиламино)глиоксима [35] — 1.434 и (2*Z*, 3*Z*)хиноксалин-2,3(1*H*, 4*H*)диондиоксима [36] — 1.422 Å.

В кристалле L молекулы  $DsamH_2$  объединены системой МВС  $O-H \cdots N$  и  $N-H \cdots O$  (табл. 3), в которых в качестве доноров протонов вовлечены  $OH$ -группы оксимных фрагментов и  $NH$ -группы как внутренних, так и концевых фрагментов молекулы, а как акцепторы выступают атомы азота оксимных фрагментов и атомы кислорода сулфо-групп. При этом в кристалле можно выделить формирование различных слоев (рис. 2).

Соединение II кристаллизуется в моноклинной пространственной группе  $P2_1/c$ . В независимой части элементарной ячейки соединения II ионного типа находится один комплексный кати-

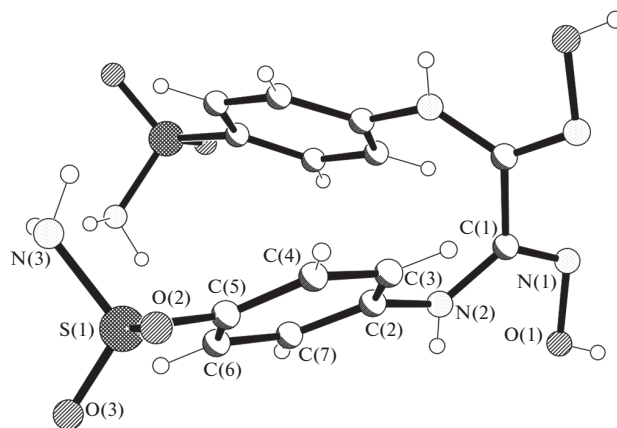


Рис. 1. Структура молекулы DsamH<sub>2</sub> и нотация кристаллографически независимых атомов в L.

он [Cu(DsamH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> в общем положении (рис. 3), один анион SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> и семь молекул кристаллизационной воды, четыре из которых с коэффициентом заполнения 1/2. Координационный полиэдр Cu(II) в комплексном катионе имеет форму искаженной тетрагональной бипирамиды, образованной набором донорных атомов N<sub>6</sub>; все атомы азота, принадлежащие оксимным группам трех нейтральных лигандов DsamH<sub>2</sub>. Каждый органический лиганд DsamH<sub>2</sub> координируется к центральному атому металла хелатно-бидентатным способом, образуя пятичленные металлоциклы. Длины связей Cu–N в координационном полиэдре находятся в интервале 1.978(6)–2.508(5) Å (табл. 2). Подобное строение найдено в *трис*-комплексах Ni(II) [21,

33, 39–42] и Co(II) [43–46], в которых производные этого лиганда координированы бидентатно-хелатным способом в основном как нейтральный лиганд. Комплексные катионы [Cu(DsamH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> дополнительно стабилизированы слабыми внутримолекулярными π...π-взаимодействиями между ароматическими фрагментами лигандов, при этом расстояния центроид...центроид в них равны 3.580, 3.680 и 3.868 Å.

Анализ КБСД [34] выявил моноядерные *моно*- и *бис*-комплексы меди с оксамидоксимом [47–51], один биядерный комплекс и один координационный полимер Cu(II), содержащие по одному из этих лигандов, координированному бидентатно-хелатно к каждому атому металла, в которых мо-

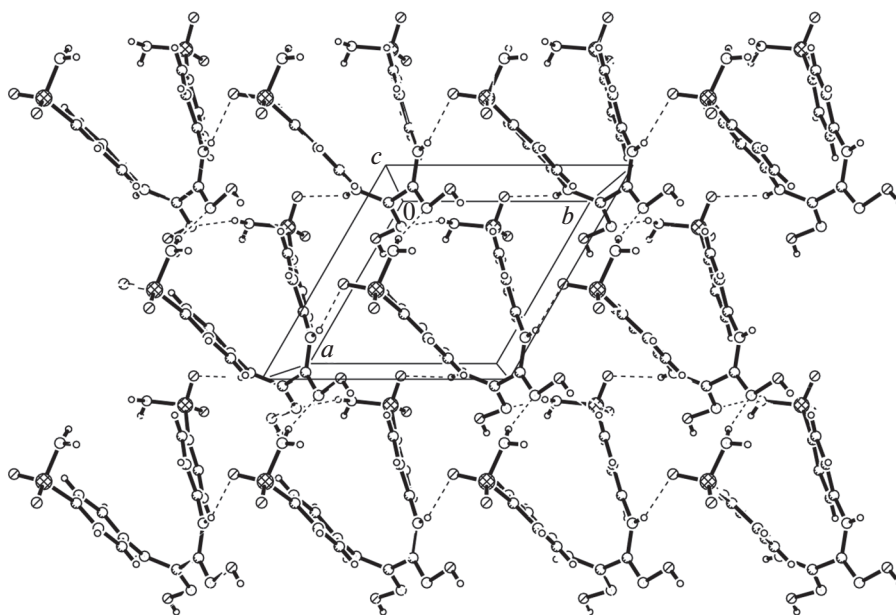


Рис. 2. Объединение молекул DsamH<sub>2</sub> водородными связями в слои вдоль оси z в кристалле L.

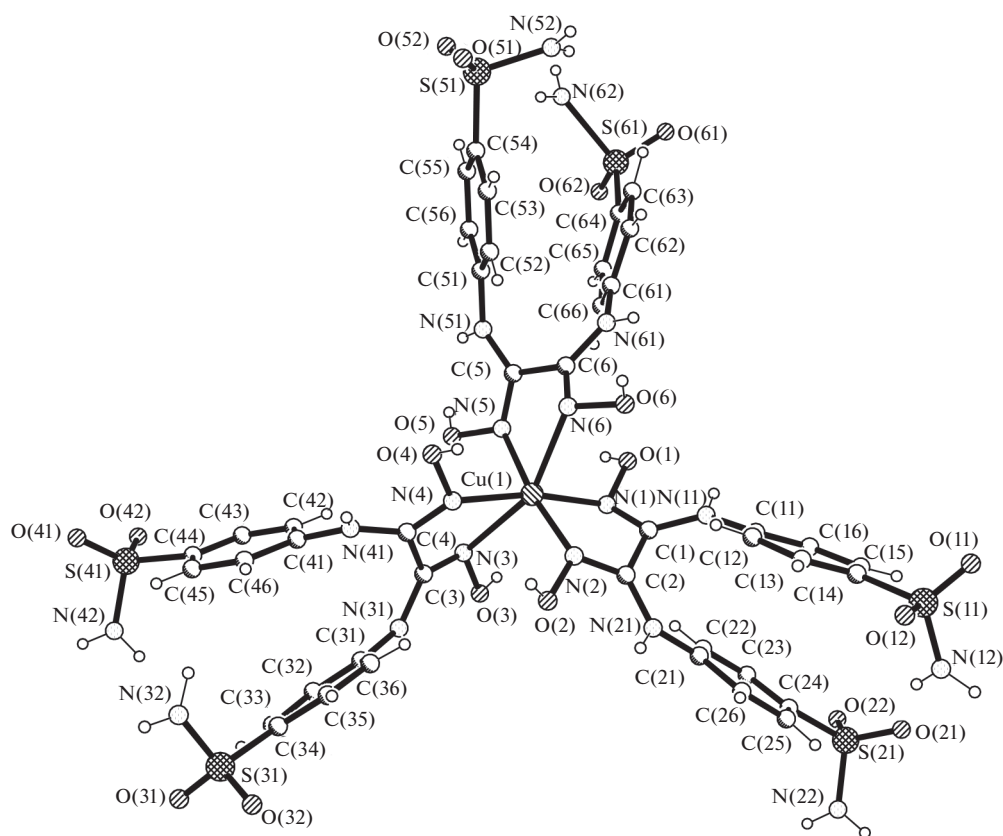


Рис. 3. Структура комплексного катиона  $[\text{Cu}(\text{DsamH}_2)_3]^{2+}$  с нотацией атомов в II.

стиковыми лигандами служат анионы  $\text{SO}_4^{2-}$  [49]. При этом в комплексе Ni(II) с оксамидоксимом [52] для дополнительного сульфанилато-лиганда обнаружены два различных монодентатных способа координирования – как через один атом O, так и через один атом N. Так как в КБСД [34] обнаружены комплексы переходных металлов с лигандами, содержащими бензолсульфамидный фрагмент, координированные через атом O или N [53, 54], можно предположить, что при определенных условиях лиганд  $\text{DsamH}_2$  может быть вовлечен в комплекс как мостиковый.

В кристалле II комплексные катионы  $[\text{Cu}(\text{DsamH}_2)_3]^{2+}$ , анионы  $\text{SO}_4^{2-}$  и кристаллизационные молекулы воды объединены сложной системой МВС (табл. 3), в которых в качестве доноров протонов вовлечены OH-группы оксимных фрагментов и NH-групп как внутренних, так и концевых фрагментов комплексных катионов и молекулы воды, а как акцепторы выступают атомы азота и кислорода концевых  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ -групп лигандов, а также атомы O анионов  $\text{SO}_4^{2-}$  и кристаллизационных молекул воды. Комплексные катионы между собой связаны как МВС O–H...O и N–H...O, так и слабыми межмолекулярными

$\pi$ ... $\pi$ -взаимодействиями между ароматическими кольцами соседних молекул (расстояние центроид...центроид 4.044–4.284 Å). При этом комплексные катионы объединены между собой МВС с вовлечением внешнесферных компонентов: O–H...O с анионом  $\text{SO}_4^{2-}$ , O–H...O(w), N–H...O(w), O(w)–H...O и O(w)–H...N с вовлечением молекул воды, а также МВС O(w)–H...O между молекулами воды и анионами (рис. 4). В кристалле II комплексные катионы  $[\text{Cu}(\text{DsamH}_2)_3]^{2+}$  и анионы  $\text{SO}_4^{2-}$  упаковываются сравнительно плотно, так что пустоты, доступные для кристаллизационных молекул, составляют 670.7 Å<sup>3</sup> из объема элементарной ячейки (или 10.2%), при этом без сравнительно объемного аниона  $\text{SO}_4^{2-}$  пустоты составляют 989.8 Å<sup>3</sup> из объема элементарной ячейки (или 15.1%). Таким образом, в II комплексные катионы  $[\text{Cu}(\text{DsamH}_2)_3]^{2+}$ , объединенные МВС, образуют собственную супрамолекулярную структуру, а внешние анионы  $\text{SO}_4^{2-}$  и кристаллизационные молекулы воды, располагаясь в полостях посредством МВС, стабилизируют ее и существенно влияют на стабильность кристаллической структуры в целом.



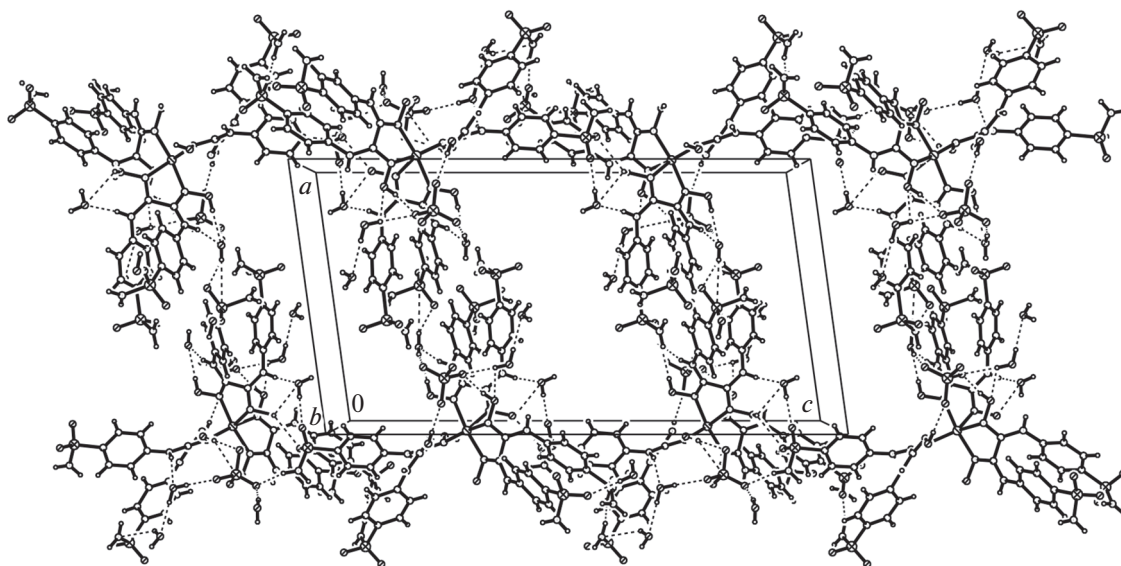


Рис. 4. Фрагмент кристаллической структуры II.

Влияние координационного соединения II на биосинтез протеаз штаммом микроскопического гриба *Fusarium gibbosum* CNMN FD 12 изучалось в динамике на 4-е, 5-е и 6-е сут культивирования – период, соответствующий максимуму биосинтеза изучаемых ферментов при классическом культивировании продуцента.

При добавлении комплекса меди II в питательную среду, максимальное значение энзиматической активности регистрируется при концентрации 5.0 мг/л, на 5-е сут культивирования продуцента, и

совпадает со временем проявления максимума в контрольном варианте. Активность кислых протеаз в этот момент составляет 4.284 ед./мл по сравнению с 2.77 ед./мл в контроле, превышая уровень контроля на 54.5%. С увеличением концентрации до 10.0 и 15.0 мг/л активность кислых протеаз уменьшается в среднем на 5% по сравнению с контролем (табл. 4).

Активность нейтральных протеаз в экспериментальном варианте значительно превышает уровень контроля при всех испытываемых концентраци-

Таблица 4. Влияние комплекса Cu(II) (II) на протеолитическую активность микромицета *Fusarium gibbosum* CNMN FD 12

Концентрация координационных соединений (мг/л)	Активность кислых протеаз (pH 3.6)					
	4-е сут		5-е сут		6-е сут	
	ед./мл	% к контролю	ед./мл	% к контролю	ед./мл	% к контролю
5.0	0.25 ± 0.01	50.0	4.28 ± 0.07	154.5	2.02 ± 0.04	171.4
10.0	0.59 ± 0.04	116.7	2.69 ± 0.07	97.0	0.76 ± 0.07	64.3
15.0	0.42 ± 0.01	84.0	2.52 ± 0.07	90.9	0.17 ± 0.01	14.3
Контроль	0.50 ± 0.04	100.0	2.77 ± 0.04	100.0	1.18 ± 0.07	100.0
	Активность нейтральных протеаз (pH 7.4)					
5.0	2.02 ± 0.04	160.0	6.30 ± 0.04	187.5	3.53 ± 0.04	140.0
10.0	1.60 ± 0.04	126.7	5.96 ± 0.07	177.5	4.20 ± 0.08	166.7
15.0	1.34 ± 0.07	104.3	4.79 ± 0.04	142.5	2.52 ± 0.07	100.0
Контроль	1.26 ± 0.01	100.0	3.36 ± 0.07	100.0	2.52 ± 0.04	100.0

**Таблица 5.** Влияние комплекса Cu(II) (II) на протеолитическую активность микромицета *Trichoderma koningii* Oudemans CNMN FD 15

Концентрация координационных соединений (мг/л)	Активность кислых протеаз (pH 3.6)					
	8-е сут		9-е сут		10-е сут	
	ед./мл	% к контролю	ед./мл	% к контролю	ед./мл	% к контролю
5.0	1.76 ± 0.03	222.8/110.7*	0.92 ± 0.01	57.9	0.59 ± 0.04	140.5
10.0	1.93 ± 0.01	244.3/121.4*	0.08 ± 0.03	5.0	0.42 ± 0.02	100.0
15.0	0.84 ± 0.04	106.3				
Контроль	0.79 ± 0.01	100.0	1.59 ± 0.07	100.0	0.42 ± 0.02	100.0

Активность нейтральных протеаз (pH 7.4)						
5.0	4.04 ± 0.04	177.9/136.0*	4.53 ± 0.08	152.5	3.15 ± 0.04	138.8
10.0	3.03 ± 0.07	133.5	2.64 ± 0.07	88.9	3.27 ± 0.01	144.1/110.1*
15.0	2.01 ± 0.04	88.5	2.52 ± 0.01	84.8	2.64 ± 0.02	116.3
Контроль	2.27 ± 0.01	100.0	2.97 ± 0.02	100.0	2.27 ± 0.01	100.0

\* По сравнению с контролем того же дня/по сравнению с максимальным значением контроля (9-е сут).

ях, составляя 6.30, 5.96 и 4.79 ед./мл соответственно, по сравнению с 3/36 ед./мл в контрольном варианте, что на 42.5–87.5% выше контроля.

Максимум биосинтеза кислых протеаз мицелиального гриба *Trichoderma koningii* Oudemans CNMN FD (1.76–1.93 ед./мл) зарегистрирован на 8-е сут культивирования, превышая значение максимума контроля (1.59 ед./мл, 9-е сут) на 10.7–21.4%. Благоприятными концентрациями для биосинтеза являются 5.0 и 10.0 мг/л, а самые высокие значения достигнуты при концентрации 10 мг/л (1.93 ед./мл) (табл. 5).

Максимум активности нейтральных протеаз 4.53 ед./мл при концентрации комплекса 5.0 мг/л, проявляется на 9-е сут культивирования продуцента и совпадает с проявлением максимума биосинтеза в контрольном варианте, превышая уровень контроля на 52.5%. При данной концентрации активность нейтральных протеаз выше контроля в течение всего периода культивирования (8–10-е сут), превышая на 36.0% максимальный уровень контроля уже на 8-е сут. При концентрации комплекса в 10 мг/л активность нейтральных протеаз превышает уровень контроля (на 10.1%) только на 10-е сут культивирования.

Таким образом, выявлено, что новый диоксим – дисульфаниламидглиоксим – ведет себя подобно дианилинглиоксиму: *трис*-диоксимины и *бис*-

диоксиматы получают в зависимости от pH растворов. Введение дополнительных фрагментов, содержащих различные функциональные группировки, в диоксимный лиганд увеличивает его дентатность, а также влияет на способы вовлечения его в систему водородных связей. Комплексное соединение Cu(II) с лигандом DsamH<sub>2</sub> в оптимально подобранных концентрациях обеспечивает стимулирующее действие на синтез протеаз штаммов микромицетов биотехнологического значения *Fusarium gibbosum* CNMN FD 12 и *Trichoderma koningii* Oudemans CNMN FD 15, увеличивая активность кислых и нейтральных протеаз на 21.4–54.5% и, соответственно, 52.5–87.5% по сравнению с контролем. В результате это соединение представляет интерес в биотехнологических разработках как потенциальный биостимулятор ферментообразования у штаммов мицелиальных грибов-продуцентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках проектов Государственных программ 20.80009.5007.15 и 20.80009.5007.28 Национального агентства исследований и развития Республики Молдова.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Janiak Ch.* // Dalton Trans. 2003. P. 2781.
2. *Боурош П.Н., Коропчану Э.Б., Симонов Ю.А. и др.* // Коорд. химия. 2002. Т. 28. № 9. С. 689 (*Bourosh P.N., Coropceanu E.B., Siminov Yu.A. et al.* // Russ. J. Coord. Chem. 2002. V. 28. № 9. P. 647). <https://doi.org/10.1023/A:1020095101054>
3. *Melnic E., Coropceanu E.B., Forni A. et al.* // Cryst. Growth Des. 2016. V. 16. № 11. P. 6275.
4. *Croitor L., Coropceanu E.B., Chisca D. et al.* // Cryst. Growth Des. 2014. V. 14. № 6. P. 3015.
5. *Coropceanu E.B., Croitor L., Fonari M.S.* // Polyhedron. 2012. V. 38. № 1. P. 68.
6. *Coropceanu E., Croitor L., Gdaniec M. et al.* // Inorg. Chim. Acta. 2009. V. 362. № 7. P. 2151.
7. *Coropceanu E.B., Croitor L., Botoshansky M.M. et al.* // Polyhedron. 2011. V. 30. № 15. P. 2592.
8. *Coropceanu E., Rija A., Lozan V. et al.* // Cryst. Growth Des. 2016. V. 16. № 2. P. 814.
9. *Croitor L., Coropceanu E.B., Siminel A.V. et al.* // CrystEngComm. 2012. V. 14. № 10. P. 3750.
10. *Coropceanu E.B., Croitor L., Siminel A.V. et al.* // Polyhedron. 2016. V. 109. P. 107.
11. *Bresciani Pahor N., Farcolin M., Marzilli L.G. et al.* // Coord. Chem. Rev. 1985. V. 63. P. 1.
12. *Randaccio L., Bresciani Pahor N., Zangrando E., Marzilli L.G.* // Chem. Soc. Rev. 1989. V. 18. P. 225.
13. *Десятник А.А., Гэрбэлзу Н.В., Коропчану Э.Б. и др.* // Коорд. химия. 2002. Т. 28. № 2. С. 144 (*Desyatnik A.A., Gerbelevu N.V., Koropchanu E.B. et al.* // Russ. J. Coord. Chem. 2002. V. 28. № 2. P. 135). <https://doi.org/10.1023/A:1014240303176>
14. *Боурош П.Н., Коропчану Э.Б., Десятник А.А. и др.* // Коорд. химия. 2009. Т. 35. № 10. С. 761 (*Bourosh P.N., Koropchanu E.B., Ciloci A.A. et al.* // Russ. J. Coord. Chem. 2009. V. 35. № 10. P. 751). <https://doi.org/10.1134/S1070328409100078>
15. *Mokhir A., Krämer R., Voloshin Y.Z., Varzatskii O.A.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. V. 14. № 11. P. 2927.
16. *Коропчану Э.Б., Булхак И., Штефьрицэ А.А. и др.* // Коорд. химия. 2017. Т. 43. № 3. С. 156 (*Coropceanu E.B., Bulhac I.I., Shtefyrtse A.A. et al.* // Russ. J. Coord. Chem. 2017. V. 43. № 3. P. 164). <https://doi.org/10.1134/S1070328417030046>
17. *Ocak U., Kantekin H., Gok Y., Misir M.N.* // New J. Chem. 2003. V. 27. P. 1251.
18. *Gumus G., Ahsen V., Lebrun C. et al.* // New J. Chem. 2004. V. 28. P. 177.
19. *Уреке Д., Рижка А., Булхак И. и др.* // Журн. неорган. химии. 2020. Т. 65. № 12. С. 1633 (*Ureche D., Rija A., Bulhac A. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. V. 65. № 12. P. 1838). <https://doi.org/10.1134/S0036023620120189>
20. *Боурош П.Н., Коропчану Э.Б., Чилочи А.А. и др.* // Коорд. химия. 2013. Т. 39. № 11. С. 669 (*Bourosh P.N., Coropceanu E.B., Ciloci A.A. et al.* // Russ. J. Coord. Chem. 2013. V. 39. № 11. P. 777). <https://doi.org/10.1134/S107032841311002X>
21. *Yuksel F., Gurek G., Durmus M. et al.* // Inorg. Chim. Acta. 2008. V. 361. № 8. P. 2225.
22. *Rija A., Bulhac I., Coropceanu E. et al.* // Chem. J. Mold. 2011. V. 6. № 2. P. 73. [http://www.cjm.asm.md/sites/default/files/article\\_files/Rija%20016%20.pdf](http://www.cjm.asm.md/sites/default/files/article_files/Rija%20016%20.pdf)
23. CrysAlis RED, O.D.L. Version 1.171.34.76. Data Collection and Processing Software for Agilent X-ray Diffractometers, 2003.
24. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. A. 2008. V. 64. № 1. P. 112.
25. *Deseatnic-Ciloci A., Tiurina J., Lupascu G. et al.* // Brevet MD 4186. BOPI 2012. № 11.
26. *Deseatnic-Ciloci A., Tiurina J., Lupascu G. et al.* // Brevet MD 4285. BOPI 2014. № 5.
27. *Грачева И.М., Грачев Ю.П., Мосичев М.С. и др.* Лабораторный практикум по технологии ферментных препаратов. М.: Легкая и пищ. пром-ть, 1982. 240 с.
28. *Доспехов Б.* Планирование полевого опыта и статистическая обработка данных. М.: Колос, 1985. С. 192.
29. *Беллами Л.* Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: Изд-во ИЛ, 1963. 590 с.
30. *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика. М.: Мир, 1976. 541 с.
31. *Тарасевич Б.Н.* ИК спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы. М., 2012. 54 с.
32. *Накамото К.* Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений. М.: Мир, 1966. 411 с.
33. *Коропчану Э.Б., Уреке Д., Рижка А.П. и др.* // Коорд. химия. 2021. Т. 47. № 1. С. 21 (*Coropceanu E.B., Ureche D., Rija A.P. et al.* // Russ. J. Coord. Chem. 2021. V. 47. № 1. P. 17). <https://doi.org/10.1134/S1070328421010024>
34. *Allen F.H.* // Acta Crystallogr. B. 2002. V. 58. № 3–1. P. 380.
35. *Durmus M., Ahsen V., Luneau D., Pecaute J.* // Inorg. Chim. Acta. 2004. V. 357. P. 588.
36. *Kakanejadifard A., Amani V.* // Acta Crystallogr. E. 2008. V. 64. P. o1512.
37. *Endres H., Schendzielorz M.* // Acta Crystallogr. C. 1984. V. 40. P. 453.
38. *Уреке Д., Булхак И., Рижка А. и др.* // Коорд. химия. 2019. Т. 45. № 12. С. 720 (*Ureche D., Bulhac I., Rija A. et al.* // Russ. J. Coord. Chem. 2019. V. 45. № 12. P. 843). <https://doi.org/10.1134/S107032841912008X>
39. *Belombe M.M., Nenwa J., Kammo A.L., Poudeu P.F.P.* // Acta Crystallogr. E. 2006. V. 62. P. m2583.
40. *Belombe M.M., Nenwa J., Mbiangue Y.A. et al.* // Acta Crystallogr. E. 2008. V. 64. P. m1440.
41. *Endres H., Jannack T.* // Acta Crystallogr. B. 1980. V. 36. P. 2136.
42. *Nenwa J., Djonwouo P.L., Belombe M.M. et al.* // ScienceJet. 2013. V. 2. P. 43.
43. *Belombe M.M., Nenwa J., Mbiangue Y.A. et al.* // Dalton Trans. 2009. P. 4519.
44. *Belombe M.M., Nenwa J., Bebga G. et al.* // Acta Crystallogr. E. 2007. V. 63. P. m2037.

45. *Bekaroglu O., Sarisaban S., Koray A.R. et al.* // Acta Crystallogr. B. 1978. V. 34. P. 3591.
46. *Belombe M.M., Nenwa J., Lonnecke P., Hey-Hawkins E.* // Z. Anorg. Allg. Chem. 2009. V. 635. P. 420.
47. *Kawata S., Kitagawa S., Machida H. et al.* // Inorg. Chim. Acta. 1995. V. 229. P. 211.
48. *Endres H., Genc N., Nothe D.* // Z. Naturforsch. B. 1983. V. 38. P. 90.
49. *Endres H., Nothe D., Rossato E., Hatfield W.E.* // Inorg. Chem. 1984. V. 23. P. 3467.
50. *Endres H., Genc N.* // Acta Crystallogr. C. 1983. V. 39. P. 704.
51. *Nenwa J., Djonwouo P.L., Nfor E.N. et al.* // Z. Naturforsch. B. 2014. V. 69. P. 321.
52. *Endres H.* // Z. Anorg. Allg. Chem. 1984. V. 513. P. 78.
53. *Tommasino J.-B., Pilet G., Renaud F.N.R. et al.* // Polyhedron. 2012. V. 37. P. 27.
54. *Xiao B., Gong T.-J., Xu J. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133. P. 1466.