

УДК 541.49:546.(562+732):548.736:547.574

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ И КОБАЛЬТА С ЗАМЕЩЕННЫМИ 2-(2-ГИДРОКСИБЕНЗИЛИДЕН)-*N*-(ПРОП-2-ЕН-1-ИЛ)-ГИДРАЗИНКАРБОТИОАМИДАМИ

© 2019 г. А. П. Гуля^а, В. О. Граур^а, Ю. М. Чумаков^{б,с}, П. А. Петренко^б, Г. Г. Бэлан^д,
О. С. Бурдунюк^{а,е}, В. И. Цапков^{а,*}, В. Ф. Рудик^ф

^а Молдавский государственный университет, ул. Матеевича 60, Кишинев, Молдова
*e-mail: visapkov@gmail.com

^б Институт прикладной физики, Кишинев, Молдова

^с Технический университет г. Гебзе, Гебзе, Турция

^д Государственный университет медицины и фармации имени Н. Тестемицану, Кишинев, Молдова

^е Национальное агентство общественного здоровья, Кишинев, Молдова

^ф Институт микробиологии и биотехнологии Академии наук Республики Молдова, Кишинев, Молдова

Поступило в Редакцию 29 ноября 2018 г.

После доработки 29 ноября 2018 г.

Принято к печати 22 февраля 2018 г.

Взаимодействием *N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида с замещенными 2-гидроксибензальдегидами получены соответствующие азометины, которые были использованы для синтеза координационных соединений меди и кобальта составов $\text{Cu}(\text{HL}^{1-6})\text{X} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{NO}_3$; $n = 0-3$), $\text{Co}(\text{HL}^2)_2\text{NO}_3$ и $\text{Co}(\text{HL}^6)_2\text{Cl}$. Строение полученных соединений установлено методами спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа. Изучена противомикробная и противогрибковая активность синтезированных комплексов в отношении серии стандартных штаммов золотистого стафилококка, кишечных палочек и дрожжеподобных грибов, а также ингибирующее действие исходных тиоамидов и комплексов с биометаллами в отношении раковых клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека.

Ключевые слова: координационные соединения, 2-гидроксибензальдегид, аллилтиосемикарбазоны, противомикробная и противораковая активность

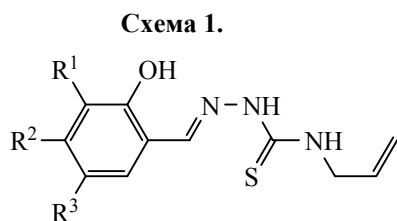
DOI: 10.1134/S0044460X19050159

2-(2-Гидроксибензилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)-гидразинкарботиоамид обладает широким набором донорных атомов и образует с переходными металлами разнообразные по составу и строению координационные соединения [1–6], проявляющие селективную противораковую активность [7, 8]. Установлено, что биологическая активность таких веществ хорошо согласуется с их строением. В связи с этим синтез и исследование новых координационных соединений металлов с производными этого гидразинкарботиоамида представляет как научный, так и практический интерес.

Целью данной работы явился синтез координационных соединений меди и кобальта с 2-(5-

бром-2-гидроксибензилиден)- (H_2L^1), 2-(3,5-дибром-2-гидроксибензилиден)- (H_2L^2), 2-(2,3-дигидроксибензилиден)- (H_2L^3), 2-(2,4-дигидроксибензилиден)- (H_2L^4), 2-(2-гидрокси-3-нитробензилиден)- (H_2L^5) и 2-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)- (H_2L^6)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидами (схема 1), установление их состава, строения, физико-химических и биологических свойств.

Тиоамиды H_2L^{1-6} получали конденсацией *N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида (4-аллилтиосемикарбазида) с замещенными 2-гидроксибензальдегидами в эквимолярном соотношении в этаноле. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа замещенных 2-(2-гидрокси-



H_2L^{1-6}

$R^1 = R^2 = H, R^3 = Br$ (H_2L^1); $R^1 = R^3 = Br, R^2 = H$ (H_2L^2);
 $R^1 = OH, R^2 = R^3 = H$ (H_2L^3); $R^1 = R^3 = H, R^2 = OH$ (H_2L^4);
 $R^1 = NO_2, R^2 = R^3 = H$ (H_2L^5); $R^1 = OCH_3, R^2 = R^3 = H$ (H_2L^6).

бензилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидов H_2L^{1-6} приведены в табл. 1; данные спектроскопии ЯМР представлены в табл. 2. При перекристаллизации гидразинкарботиоамидов H_2L^{1-6} из этанола удалось получить монокристаллы соединений H_2L^{4-6} , структура которых была установлена методом рентгеноструктурного анализа (табл. 3).

На рис. 1, 2 приведены общий вид фрагментов кристаллических структур гидразинкарботиоамидов H_2L^{4-6} и нумерация атомов в них. Во всех исследованных соединениях, в отличие от других описанных ранее тиосемикарбазидов и тиосемикарбазонов [12–15], заместители, расположенные относительно связей N^1-C^1 находятся в *Z*-положении. Однако заместители, расположенные относительно азометиновых связей N^3-C^5 , находятся в *E*-положении, что находится в согласии с уже цитированными литературными данными. Фрагменты А ($S^1N^1N^2N^3C^1C^5$) в тиоамидах H_2L^{4-6} практически плоские, макси-

мальные отклонения от определяемых ими плоскостей составляют 0.053, 0.07 и 0.062 Å соответственно. При этом в целом все исследованные молекулы H_2L^{4-6} не являются плоскими. Так, среднеквадратичные плоскости фенильных циклов C^6-C^{11} ориентированы относительно фрагментов А под углами 17.3, 11.2 и 10.7°, а торсионные углы $N^1C^1C^2C^3$ и $C^1C^2C^3C^4$ принимают значения 92.2, -134.7°, 109.6, 2.9° и 142.1, 128.8° соответственно. В тиоамиде H_2L^6 оба расстояния S^1-C^1 и N^1-C^1 сокращены по сравнению с таковыми в тиоамидах H_2L^4 и H_2L^5 на 0.021, 0.026 Å и 0.024, 0.035 Å (табл. 4).

В кристалле тиоамида H_2L^4 за счет двойной винтовой оси молекулы объединяются водородными связями $O^1-H \cdots S^1$ и $C^2-H \cdots O^1$ в цепочки вдоль оси *b* (рис. 3, табл. 5). В свою очередь, благодаря центру симметрии, цепочки связаны между собой водородными связями $N^2-H \cdots S^1$. В кристаллах тиоамидов H_2L^5 и H_2L^6 молекулы объединяются в centrosymmetric димеры водородными связями $N^2-H \cdots S^1$, $N^2-H \cdots O^1$ и $O^1-H \cdots S^1$ (рис. 4, 5, табл. 5). Между димерами в данных соединениях осуществляется в основном ван-дер-ваальсово взаимодействие. При этом, согласно критерию, предложенному в работе [16] ($CgI \cdots CgJ < 6.0 \text{ \AA}$, $\beta < 60.0^\circ$, где β – угол между вектором $CgICgJ$ и нормалью к ароматическому циклу CgI), в кристаллах тиоамидов H_2L^{4-6} наблюдается также π - π -стекинг взаимодействие между фенильными циклами (C^6-C^{11}), которые в лигандах H_2L^4 и H_2L^5 связаны между собой центром инверсии, а в азометине H_2L^6 – двойной винтовой осью. Расстояния между центроидами

Таблица 1. Некоторые характеристики замещенных 2-(2-гидроксибензилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)-гидразинкарботиоамидов H_2L^{1-6a}

Тиоамид	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
			С	Н	Н		С	Н	Н
H_2L^1	87	172–174	41.82	3.73	13.21	$C_{11}H_{12}BrN_3OS$	42.05	3.85	13.37
H_2L^2	90	210–212	33.72	2.65	10.93	$C_{11}H_{11}Br_2N_3OS$	33.61	2.82	10.69
H_2L^3	75	198–200	52.76	5.35	16.44	$C_{11}H_{13}N_3O_2S$	52.57	5.21	16.72
H_2L^4	78	186–188	52.36	5.18	16.56	$C_{11}H_{13}N_3O_2S$	52.57	5.21	16.72
H_2L^5	85	151–153	47.00	4.02	20.24	$C_{11}H_{12}N_4O_3S$	47.13	4.32	19.99
H_2L^6	92	225–227	54.14	5.54	15.77	$C_{12}H_{15}N_3O_2S$	54.32	5.70	15.84

^a Некоторые характеристики тиоамидов H_2L^1 , H_2L^4 и H_2L^6 приведены в работах [9–11].

Таблица 2. Данные спектроскопии ЯМР для тиамидов H₂L^{1-6a}

Тиамид	δ_{H} , м. д. (ацетон- <i>d</i> ₆)	δ_{C} , м. д. (ацетон- <i>d</i> ₆)
H ₂ L ¹	10.56 уш. с (1H, OH), 9.41 уш. с (1H, NH), 8.47 уш. с (1H, NH), 8.45 с (1H, CH=N), 7.90 д (1H, CH, Ar, <i>J</i> = 2.5 Гц), 7.38 м (1H, CH, Ar), 6.91 д (1H, CH, Ar, <i>J</i> = 8.8 Гц), 5.97 м (1H, CH, Allyl), 5.15 м (2H, CH ₂ =C), 4.35 м (2H, CH ₂ N)	177.42 (C=S), 155.74, 133.52, 129.87, 122.24, 118.30, 111.44 (Ar), 139.48 (CH=N), 134.73 (CH, Allyl), 115.24 (CH ₂ =), 46.37 (CH ₂ N)
H ₂ L ²	10.71 уш. с (1H, OH), 9.88 уш. с (1H, NH), 8.45 уш. с (1H, NH), 8.40 с (1H, CH=N), 7.77 д (1H, CH, Ar, <i>J</i> = 2.4 Гц), 7.73 д (1H, CH, Ar, <i>J</i> = 2.4 Гц), 5.98 м (1H, CH, Allyl), 5.16 м (2H, CH ₂ =C), 4.37 м (2H, CH ₂ N)	177.43 (C=S), 152.49, 135.66, 131.14, 122.35, 111.49, 111.35 (Ar), 141.38 (CH=N), 134.51 (CH, Allyl), 115.41 (CH ₂ =), 46.58 (CH ₂ N)
H ₂ L ³	10.48 уш. с (1H, OH), 8.73 уш. с (1H, OH), 8.47 с (1H, CH=N), 8.27 уш. с (2H, NH), 7.15 д (1H, CH, Ar, <i>J</i> = 7.9 Гц), 6.91 д (1H, CH, Ar, <i>J</i> = 7.9 Гц), 6.76 т (1H, CH, Ar, <i>J</i> = 7.9 Гц), 5.99 м (1H, CH, Allyl), 5.17 м (2H, CH ₂ =C), 4.36 м (2H, CH ₂ N)	178.32 (C=S), 145.31, 145.06, 142.92, 119.66, 119.61, 116.79 (Ar), 142.96 (CH=N), 134.75 (CH, Allyl), 115.26 (CH ₂ =), 46.40 (CH ₂ N)
H ₂ L ⁴	10.29 уш. с (1H, OH), 9.44 уш. с (1H, OH), 8.92 уш. с (1H, NH), 8.35 с (1H, CH=N), 8.11 уш. с (1H, NH), 7.38 д (1H, CH, Ar, <i>J</i> = 8.5 Гц), 6.45 д (1H, CH, Ar, <i>J</i> = 8.5 Гц), 6.41 с (1H, CH, Ar), 5.98 м (1H, CH, Allyl), 5.15 м (2H, CH ₂ =C), 4.35 м (2H, CH ₂ N)	177.85 (C=S), 160.84, 158.84, 131.50, 111.22, 108.10, 102.71 (Ar), 145.01 (CH=N), 134.86 (CH, Allyl), 115.15 (CH ₂ =), 46.41 (CH ₂ N)
H ₂ L ⁵	10.80 уш. с (1H, OH), 10.69 уш. с (1H, NH), 8.52 уш. с (1H, NH), 8.58 с (1H, CH=N), 8.37 м, 8.16 м, 7.13 м (3H, CH, Ar), 5.98 м (1H, CH, Allyl), 5.16 м (2H, CH ₂ =C), 4.36 м (2H, CH ₂ N)	178.56 (C=S), 161.61, 135.83, 133.55, 126.21, 119.85, 116.74 (Ar), 152.76 (CH=N), 134.63 (CH, Allyl), 115.33 (CH ₂ =), 46.31 (CH ₂ N)
H ₂ L ^{6b}	11.52 уш. с (1H, OH), 9.23 уш. с (1H, NH), 8.62 уш. с (1H, NH), 8.42 с (1H, CH=N), 7.58 д (1H, CH, Ar, <i>J</i> = 7.9 Гц), 6.97 д (1H, CH, Ar, <i>J</i> = 7.9 Гц), 6.79 т (1H, CH, Ar, <i>J</i> = 7.9 Гц), 5.92 м (1H, CH, Allyl), 5.13 м (2H, CH ₂ =C), 4.22 м (2H, CH ₂ N), 3.82 с (3H, CH ₃)	177.46 (C=S), 148.39, 139.62, 121.30, 119.40, 118.57, 113.23 (Ar), 146.42 (CH=N), 135.66 (CH, Allyl), 115.94 (CH ₂ =), 56.35 (CH ₃), 46.22 (CH ₂ N)

^a Некоторые характеристики тиамидов H₂L¹, H₂L⁴ и H₂L⁶ приведены в работах [9–11]. ^b В ДМСО-*d*₆.

этих фрагментов составляет 5.334, 5.613, 4.46 Å соответственно, а величины β принимают значения 53.5, 57.0, 12.2°. Наряду с указанным π - π -взаимодействием в соединении H₂L⁵ осуществляется также Y–X \cdots Cg (π -кольцо) взаимодействие (X \cdots Cg < 4.0 Å, γ < 30.0°, где γ – это угол между вектором XCg и нормалью к ароматическому циклу), а в соединении H₂L⁶ – X–H \cdots Cg (π -кольцо) взаимо-

действие (H \cdots Cg < 3.0 Å, γ < 30.0°, где γ – это угол между вектором HCg и нормалью к ароматическому циклу [16, 17]). Так, для C¹–S¹ \cdots Cg (C⁶–C¹¹) (–*x*, –*y*, 1–*z*) взаимодействия расстояние между атомом серы S¹ и центроидом фенильного цикла равно 3.489 Å, а значения величины γ составляет 2.7°. В азометине H₂L⁶ для C⁹–H \cdots Cg (C⁶–C¹¹) (–*x*, 0.5+*y*, 0.5–*z*) взаимодействия

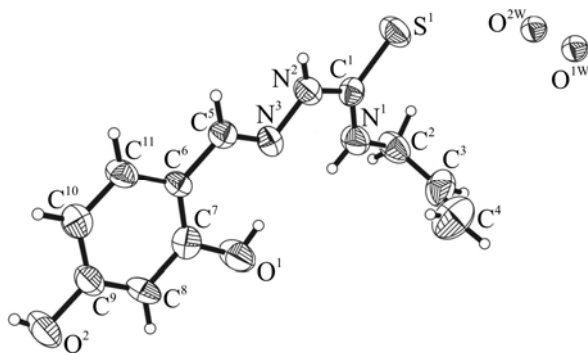


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения H₂L⁴ в кристалле.

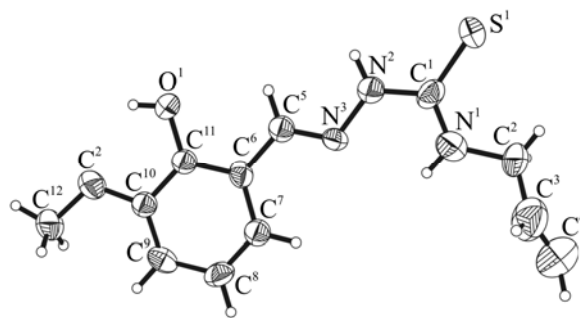


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения H₂L⁶ в кристалле.

Таблица 3. Кристаллографические характеристики, данные эксперимента и уточнения структуры соединений H_2L^{4-6} и **9**

Соединение	H_2L^4	H_2L^5	H_2L^6	9
Формула	$C_{11}H_{13}N_3O_{2.75}S$	$C_{11}H_{12}N_4O_3S$	$C_{12}H_{15}N_3O_2S$	$C_{12}H_{20}N_4O_8SCu$
<i>M</i>	263.30	280.31	265.33	443.92
Сингония	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная	Триклинная
Пространственная группа	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P-1$
<i>Z</i>	4	4	4	4
<i>a</i> , Å	15.236(4)	8.9728(5)	13.661(14)	6.8720(7)
<i>b</i> , Å	4.5098(13)	16.6764(7)	5.978(4)	14.0564(18)
<i>c</i> , Å	20.553(5)	8.8395(5)	16.834(6)	18.901(2)
α , град	90	90	90	79.178(10)
β , град	95.65(2)	104.396(6)	108.17(6)	89.523(9)
γ , град	90	90	90	87.640(10)
<i>V</i> , Å ³	1405.4(6)	1281.16(12)	1306.2(17)	1791.8(4)
$d_{\text{выч}}$, г/см ³	1.244	1.453	1.349	1.646
λ , Å	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
μ , см ⁻¹	0.232	0.263	0.246	1.384
<i>T</i> , К	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)
Размеры образца, мм	0.80×0.05×0.02	0.20×0.18×0.30	0.40×0.03×0.01	0.50×0.27×0.04
θ_{max} , град	25.05	25.04	28.96	25.05
Пределы <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	$-16 \leq h \leq 18$ $-3 \leq k \leq 5$ $-24 \leq l \leq 15$	$-7 \leq h \leq 10$ $-17 \leq k \leq 19$ $-9 \leq l \leq 10$	$-18 \leq h \leq 18$ $-7 \leq k \leq 7$ $-22 \leq l \leq 22$	$-8 \leq h \leq 8$ $-16 \leq k \leq 15$ $-22 \leq l \leq 14$
Число отражений измеренных/независимых (<i>N</i> ₁)	4482/ 2409	2785/1926	4767/4915	9835/6197
<i>R</i> _{int} с $I > 2\sigma(I)$ (<i>N</i> ₂)	0.0699	0.0186	0.00	0.0507
Число параметров	156	172	150	485
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ по <i>N</i> ₁	0.0739/0.1345	0.0425/0.0851	0.0736/0.1064	0.0866/0.1625
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ по <i>N</i> ₂	0.1822/0.1703	0.0657/0.0960	0.2974/0.2091	0.1751/0.2013
<i>S</i>	0.883	1.004	0.828	0.962
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$, e/Å ³	0.291/−0.224	0.144/−0.201	0.310/−0.304	1.776/−0.473

расстояние $H \cdots Cg$ равно 2.83 Å, а значение угла γ равно 7.6°.

Взаимодействием горячих (50–55°C) этанольных растворов хлоридов или нитратов меди и кобальта с тиаамидами H_2L^{1-6} в мольном соотношении 1:1

или 1:2 получены координационные соединения **1–10**, для которых на основании данных элементного анализа (табл. 6) предложен состав $Cu(HL^{1-6})X \cdot nH_2O$ (**1, 3–9**) [$X = Cl^-$ (**1, 5, 7, 8**), NO_3^- (**3, 4, 6, 9**); $n = 0$ (**1, 5, 7, 8**), 1 (**3, 4, 6**), 3 (**9**)], $Co(HL^2)_2NO_3$ (**2**) и $Co(HL^6)_2Cl$ (**10**). Полученные координационные

соединения **1–10** нерастворимы в диэтиловом эфире, малорастворимы в воде, лучше растворимы в спиртах, хорошо растворимы в ДМФА, ДМСО и ацетонитриле. Выходы и некоторые физико-химические характеристики полученных комплексов приведены в табл. 6.

При перекристаллизации комплексов **1–10** из этанола получены монокристаллы соединения **9**, структура которого была установлена методом РСА (табл. 3). Независимая элементарная ячейка кристаллической структуры комплекса **9** содержит два неэквивалентных комплексных катиона $[\text{Cu}(\text{HL}^6)\text{H}_2\text{O}]^+$, два нитрат-иона и четыре молекулы воды. В каждом комплексе атом меди координирует однократно депротонированную трехдентатную молекулу H_2L^6 с образованием двух хелатных циклов и молекулу воды (рис. 6). Длины связей металла с донорными атомами равны $\text{Cu}^1\text{--O}^1$ 1.9152(2) [1.9112(2)], $\text{Cu}^1\text{--S}^1$ 2.2636(3) [2.2591(3)], $\text{Cu}^1\text{--N}^3$ 1.9270(2) [1.9331(2)], $\text{Cu}^1\text{O}^1\text{W}$ 1.9430(2) [1.9605(3)] Å (табл. 7). Шестичленные и пятичленные металлоциклы в обоих комплексах лежат практически в одной плоскости, соответствующие двугранные углы равны 3.83 и 3.79°. В кристалле комплексы связаны между собой нитратными группами и молекулами воды, образуя трехмерную систему межмолекулярных водородных связей (рис. 7). При этом, согласно

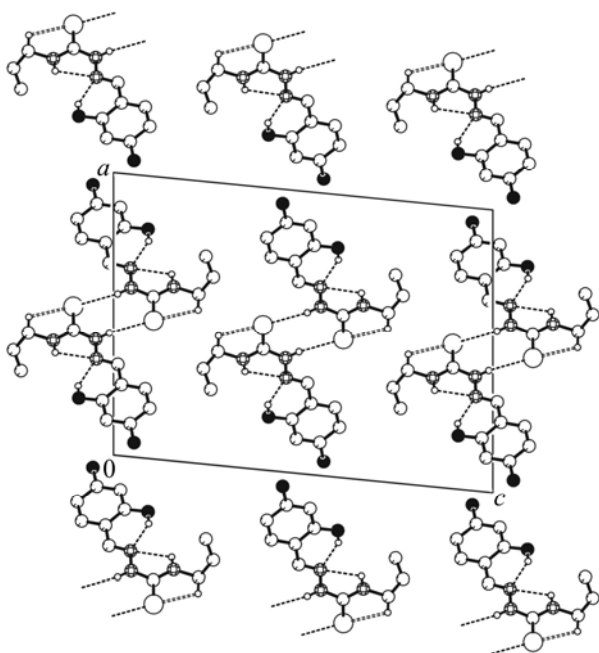


Рис. 3. Фрагмент кристаллической упаковки соединения H_2L^4 .

Таблица 4. Некоторые межатомные расстояния и валентные углы для соединений H_2L^{4-6}

Связь	$d, \text{Å}$		
	H_2L^4	H_2L^5	H_2L^6
$\text{S}^1\text{--C}^1$	1.687(5)	1.683(3)	1.662(7)
$\text{C}^5\text{--N}^3$	1.283(5)	1.276(3)	1.264(7)
$\text{C}^5\text{--C}^6$	1.460(6)	1.461(3)	1.448(8)
$\text{N}^3\text{--N}^2$	1.397(5)	1.374(3)	1.399(6)
$\text{N}^1\text{--C}^1$	1.330(5)	1.325(3)	1.295(8)
$\text{N}^1\text{--C}^2$	1.437(5)	1.455(3)	1.476(9)
$\text{N}^2\text{--C}^1$	1.355(5)	1.354(3)	1.356(8)
$\text{C}^2\text{--C}^3$	1.463(7)	1.478(4)	1.462(10)
Угол	$\omega, \text{град}$		
$\text{N}^3\text{C}^5\text{C}^6$	122.0(4)	121.4(2)	121.0(6)
$\text{C}^5\text{N}^3\text{N}^2$	115.9(4)	115.4(2)	115.9(5)
$\text{C}^1\text{N}^1\text{C}^2$	125.3(4)	123.9(2)	124.2(7)
$\text{C}^1\text{N}^2\text{N}^3$	120.1(4)	121.1(2)	122.4(5)
$\text{N}^1\text{C}^1\text{N}^2$	117.0(4)	115.7(2)	115.5(6)
$\text{N}^1\text{C}^1\text{S}^1$	123.9(4)	125.43(19)	125.0(6)
$\text{N}^2\text{C}^1\text{S}^1$	119.1(4)	118.87(18)	119.5(5)
$\text{C}^9\text{C}^8\text{C}^7$	119.3(5)	119.6(2)	119.8(6)
$\text{N}^1\text{C}^2\text{C}^3$	115.6(5)	112.3(2)	112.3(7)
$\text{C}^4\text{C}^3\text{C}^2$	127.2(5)	126.0(3)	125.7(10)

критерию, предложенному в работе [16] ($\text{CgI}\cdots\text{CgJ} < 6.0 \text{ Å}$, $\beta < 60.0^\circ$, где β – угол между вектором CgICgJ и нормалью к ароматическому циклу CgI), в кристалле наблюдается π – π -стекинг взаимодействие между металлоциклами $\text{Cu}^2\text{O}^{1A}\text{C}^{11A}\text{C}^{6A}\text{C}^{5A}\text{N}^{3A}$, связанными центром симметрии. Расстояние $\text{Cg}^1\cdots\text{Cg}^1 (1-x, 1-y, -z)$ между центроидами этих фрагментов составляет 3.513 Å, а величина

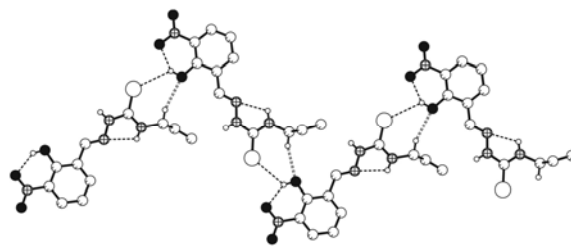


Рис. 4. Образование фрагмента Н-связанной цепочки в молекуле тиамида H_2L^5 .

Таблица 5. Геометрические параметры водородных связей для соединений H₂L⁴⁻⁶

Связь D-H...A	Расстояние, Å			Угол DHA, град	Координаты атома A
	D-H	H...A	D...A		
H ₂ L ⁴					
O ¹ -H...N ³	0.82	1.95	2.672	147	x, y, z
N ² ...H...S ¹	0.86	2.60	3.448	171	1-x, 2-y, 1-z
N ¹ ...H...N ³	0.86	2.26	2.659	108	x, y, z
C ² ...H...S ¹	0.97	2.61	3.109	112	x, y, z
H ₂ L ⁵					
O ¹ ...H...O ³	0.82	1.90	2.594	142	x, y, z
O ¹ ...H...S ¹	0.82	2.82	3.367	126	-x, -1/2+y, 1/2-z
N ¹ ...H...N ³	0.86	2.25	2.638	107	x, y, z
N ² ...H...S ¹	0.86	2.72	3.479	148	-x, -y, -z
C ² ...H...O ¹	0.97	2.46	3.349	153	-x, 1/2+y, 1/2-z
H ₂ L ⁶					
N ² ...H...O ¹	0.86	2.19	2.978	151	-x, 2-y, -z
O ¹ ...H...O ²	0.82	2.18	2.637	116	x, y, z
O ¹ ...H...S ¹	0.82	2.52	3.184	139	-x, 2-y, -z
N ¹ ...H...N ³	0.86	2.26	2.664	109	x, y, z
C ⁵ ...H...O ¹	0.93	2.43	2.754	100	x, y, z
C ² ...H...S ¹	0.97	2.64	3.081	108	x, y, z
9					
N ¹ ...H...O ^{2N2}	0.86	2.04	2.897	174	x, y, z
N ^{1A} ...H...O ^{2N1}	0.86	2.02	2.870	169	1-x, 1-y, -z
N ² ...H...O ^{1N2}	0.86	1.93	2.783	169	x, y, z
N ^{2A} ...H...O ^{1N1}	0.86	1.96	2.815	170	1-x, 1-y, -z
O ^{1W} ...H...O ^{4W}	0.85	2.21	2.685	115	-x, 1-y, 1-z
O ^{1W} ...H...O ^{4W}	0.85	2.41	2.685	100	-x, 1-y, 1-z
O ^{1WA} ...H...O ^{2W}	0.87	1.88	2.743	171	x, y, z
O ^{1WA} ...H...O ^{5W}	0.87	1.90	2.655	144	x, y, z
O ^{2W} ...H...O ^{1N1}	0.85	2.34	3.090	148	x, y, z
O ^{2W} ...H...O ^{1A}	0.85	2.22	2.926	141	x, y, z
O ^{2W} ...H...O ^{2A}	0.85	2.27	3.022	147	x, y, z
O ^{3W} ...H...O ^{5W}	0.85	2.51	3.343	167	-1+x, y, z
O ^{4W} ...H...O ^{1A}	0.85	2.23	2.977	146	x, y, z
O ^{4W} ...H...O ^{2A}	0.85	2.48	3.233	147	x, y, z
O ^{5W} ...H...O ^{1N2}	0.85	2.06	2.893	167	x, y, z
O ^{5W} ...H...O ¹	0.85	2.18	3.005	163	1-x, 1-y, 1-z
C ^{2A} ...H...S ^{1A}	0.97	2.62	3.089	110	x, y, z
C ² ...H...S ¹	0.97	2.60	3.112	113	x, y, z

Таблица 6. Некоторые межатомные расстояния и валентные углы для соединения **9**

Связь	$d, \text{Å}$	Связь	$d, \text{Å}$	Угол	$\omega, \text{град}$	Угол	$\omega, \text{град}$
$\text{Cu}^1\text{-O}^1$	1.915(5)	$\text{S}^1\text{-C}^1$	1.705(8)	$\text{O}^1\text{Cu}^1\text{N}^3$	93.6(3)	$\text{O}^{1\text{WA}}\text{Cu}^2\text{S}^{1\text{A}}$	92.68(18)
$\text{Cu}^1\text{-N}^3$	1.927(6)	$\text{C}^5\text{-N}^3$	1.277(9)	$\text{O}^1\text{Cu}^1\text{O}^{1\text{W}}$	86.6(2)	$\text{N}^3\text{C}^5\text{C}^6$	126.1(8)
$\text{Cu}^1\text{-S}^1$	2.264(2)	$\text{C}^5\text{-C}^6$	1.458(10)	$\text{N}^3\text{Cu}^1\text{O}^{1\text{W}}$	175.4(3)	$\text{C}^5\text{N}^3\text{N}^2$	116.5(6)
$\text{Cu}^1\text{-O}^{1\text{W}}$	1.943(5)	$\text{N}^3\text{-N}^2$	1.393(8)	$\text{O}^1\text{Cu}^1\text{S}^1$	173.98(19)	$\text{C}^1\text{N}^1\text{C}^2$	125.6(8)
$\text{Cu}^2\text{-O}^{1\text{A}}$	1.911(5)	$\text{N}^1\text{-C}^1$	1.325(9)	$\text{N}^3\text{Cu}^1\text{S}^1$	86.7(2)	$\text{C}^1\text{N}^2\text{N}^3$	118.7(7)
$\text{Cu}^2\text{-N}^{3\text{A}}$	1.933(6)	$\text{N}^1\text{-C}^2$	1.472(10)	$\text{O}^{1\text{W}}\text{Cu}^1\text{S}^1$	93.54(17)	$\text{N}^1\text{C}^1\text{N}^2$	116.1(8)
$\text{Cu}^2\text{-S}^{1\text{A}}$	2.259(2)	$\text{N}^2\text{-C}^1$	1.325(9)	$\text{O}^{1\text{A}}\text{Cu}^2\text{N}^{3\text{A}}$	93.8(2)	$\text{N}^1\text{C}^1\text{S}^1$	122.6(7)
$\text{Cu}^2\text{-O}^{1\text{WA}}$	1.961(6)	$\text{C}^2\text{-C}^3$	1.389(14)	$\text{O}^{1\text{A}}\text{Cu}^2\text{O}^{1\text{WA}}$	86.8(2)	$\text{N}^2\text{C}^1\text{S}^1$	121.3(6)
				$\text{N}^{3\text{A}}\text{Cu}^2\text{O}^{1\text{WA}}$	176.8(3)	$\text{C}^9\text{C}^8\text{C}^7$	120.7(8)
				$\text{O}^{1\text{A}}\text{Cu}^2\text{S}^{1\text{A}}$	174.74(17)	$\text{N}^1\text{C}^2\text{C}^3$	113.2(9)
				$\text{N}^{3\text{A}}\text{Cu}^2\text{S}^{1\text{A}}$	86.99(19)	$\text{C}^4\text{C}^3\text{C}^2$	125.7(13)

β принимает значение 13.8° . Наряду с указанным π - π -взаимодействием в комплексе **9** также осуществляется взаимодействие металл Cg (π -кольцо) ($\text{Cu}\cdots\text{Cg} < 4.0 \text{Å}$). Так, для взаимодействий $\text{Cu}^1\cdots\text{Cg}$ ($\text{C}^6\text{C}^7\text{C}^8\text{C}^9\text{C}^{10}\text{C}^{11}$) ($-x, 1-y, 1-z$) и $\text{Cu}^2\cdots\text{Cg}$ ($\text{C}^{6\text{A}}\text{C}^{7\text{A}}\text{C}^{8\text{A}}\text{C}^{9\text{A}}\text{C}^{10\text{A}}\text{C}^{11\text{A}}$) ($1-x, 1-y, -z$) расстояния $\text{Cu}\cdots\text{Cg}$ равны 3.517 и 3.487 Å соответственно.

Для установления индивидуальности состава и строения полученных комплексов использовали методы элементного анализа, молярной электропроводности, магнетохимии и ИК спектроскопии (табл. 6). На основании данных, полученных при определении молярной электропроводности (κ) синтезированных соединений в ДМФА установ-

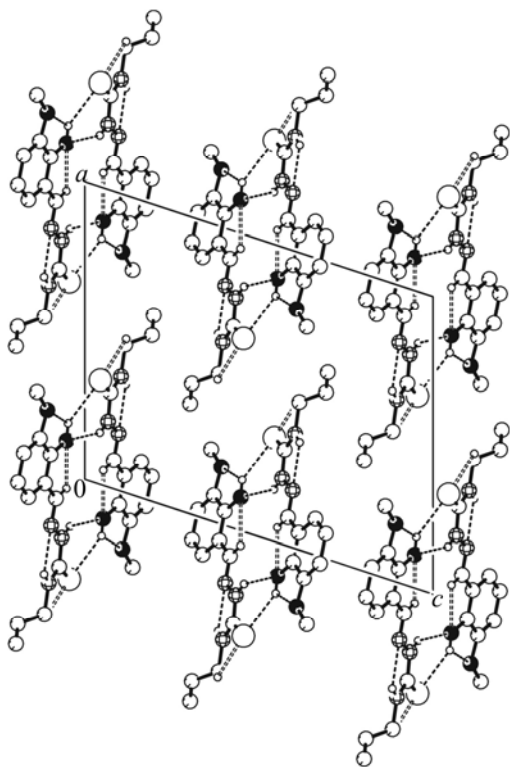


Рис. 5. Фрагмент кристаллической упаковки соединения H_2L^6 .

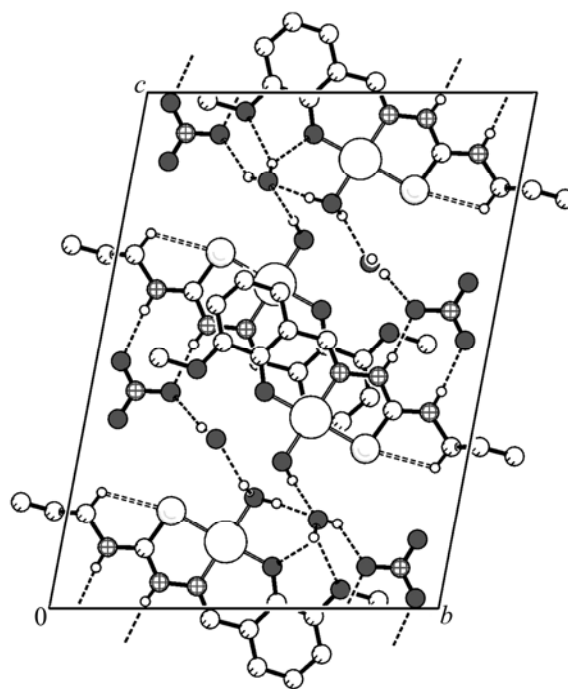


Рис. 6. Общий вид молекулы соединения **9** в кристалле.

Таблица 7. Физико–химические характеристики координационных соединений меди и кобальта с замещенными 2-(2-гидроксibenзилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидами **1–10**

№	Выход, %	$\mu_{\text{эф}}$, М. Б. ^a	χ , Ом ⁻¹ ·см ² ·моль ⁻¹ ^a	Найдено, %				Формула	Вычислено, %			
				Cl	M	N	S		Cl	M	N	S
1	80	1.75	4	8.47	15.19	9.90	7.48	C ₁₁ H ₁₁ BrClCuN ₃ OS	8.60	15.42	10.19	7.78
2	75	^b	70	–	6.25	10.57	6.94	C ₂₂ H ₂₀ Br ₄ CoN ₇ O ₅ S ₂	–	6.51	10.83	7.09
3	82	1.82	57	–	11.60	10.17	5.70	C ₁₁ H ₁₂ Br ₂ CuN ₄ O ₅ S	–	11.86	10.46	5.99
4	67	1.81	65	–	15.87	13.98	7.91	C ₁₁ H ₁₄ CuN ₄ O ₆ S	–	16.13	14.22	8.14
5	78	1.92	4	9.88	17.93	11.94	8.89	C ₁₁ H ₁₂ ClCuN ₃ O ₂ S	10.15	18.19	12.03	9.18
6	69	1.83	67	–	15.87	14.01	7.99	C ₁₁ H ₁₄ CuN ₄ O ₆ S	–	16.13	14.22	8.14
7	77	1.79	2	9.14	16.59	14.60	8.31	C ₁₁ H ₁₁ ClCuN ₄ O ₃ S	9.37	16.80	14.81	8.48
8	73	1.78	3	9.55	17.32	11.39	8.74	C ₁₂ H ₁₄ ClCuN ₃ O ₂ S	9.76	17.49	11.57	8.83
9	69	1.87	61	–	14.17	12.47	6.98	C ₁₂ H ₂₀ CuN ₄ O ₆ S	–	14.31	12.62	7.22
10	72	^b	54	5.47	9.17	13.32	10.07	C ₂₄ H ₂₈ ClCoN ₆ O ₄ S ₂	5.69	9.46	13.49	10.29

^a При 294 К. ^b Диамагнитен.

лено, что комплексы **1**, **5**, **7**, **8** являются неэлектролитами ($\chi = 2\text{--}4 \text{ Ом}^{-1}\cdot\text{см}^2\cdot\text{моль}^{-1}$), а комплексы **2–4**, **6**, **9**, **10** относятся к бинарным электролитам ($\chi = 54\text{--}70 \text{ Ом}^{-1}\cdot\text{см}^2\cdot\text{моль}^{-1}$).

Магнетохимическое исследование комплексов **1–10** при комнатной температуре (294 К) показало, что кобальтовые комплексы **2** и **10** диамагнитны, и, судя по их магнетохимическим характеристикам, центральные атомы в них находятся в степени окисления +3 в псевдооктаэдрическом лигандном

окружении (табл. 6). Для соединений меди величины эффективных магнитных моментов соответствуют спиновым значениям для одного неспаренного электрона. Эти экспериментальные данные дают основание предположить для них мономерное строение.

С целью определения способа координации лигандов с центральными ионами проведен сравнительный анализ ИК спектров синтезированных комплексов **1–10**, исходных тиоамидов

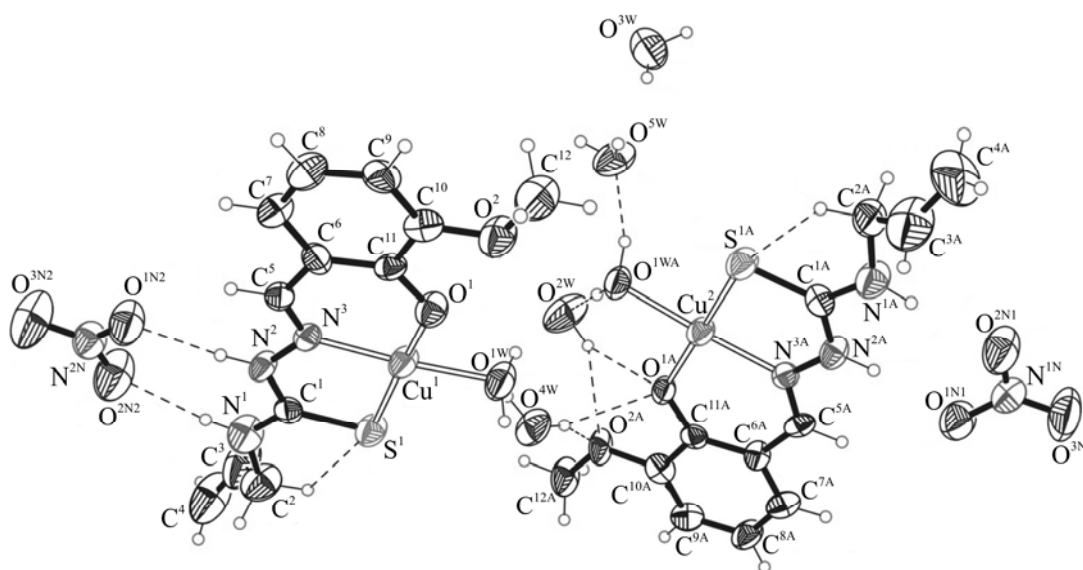


Рис. 7. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **9**.

Таблица 8. Минимальные подавляющие (МПК) и бактерицидные (МБК) концентрации (мкг/мл) координационных соединений **1–10** по отношению к тест-микробам

№	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923		<i>Bacillus cereus</i> ГИСК 8035		<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922		<i>Salmonella abony</i> ГИСК 03/03		<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
Исходные соли ^a	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
H ₂ L ¹	15	60	1.5	15	>1000	>1000	>1000	>1000	3	3
1	3	15	1.5	3	>1000	>1000	>1000	>1000	3	30
H ₂ L ²	1.5	3	1.5	3	>1000	>1000	>1000	>1000	1.5	3
2	3	7	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1.5	3
3	1.5	1.5	1.5	3	>1000	>1000	>1000	>1000	1.5	3
H ₂ L ³	15	30	30	60	120	250	250	500	30	120
4	7	15	7	15	30	60	60	120	7	7
H ₂ L ⁴	3	15	30	60	>1000	>1000	>1000	>1000	3	15
5	7	15	7	15	500	500	250	500	3	7
6	3	7	3	7	12	250	12	60	3	7
H ₂ L ⁵	60	250	15	120	120	500	120	500	3	30
7	15	120	1.5	15	15	120	120	120	3	15
H ₂ L ⁶	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
8	7	60	7	30	30	120	15	60	15	60
9	7	7	120	120	500	500	500	500	7	7

^a CuCl₂·2H₂O; Cu(NO₃)₂·3H₂O; CoCl₂·6H₂O; Co(NO₃)₂·6H₂O.

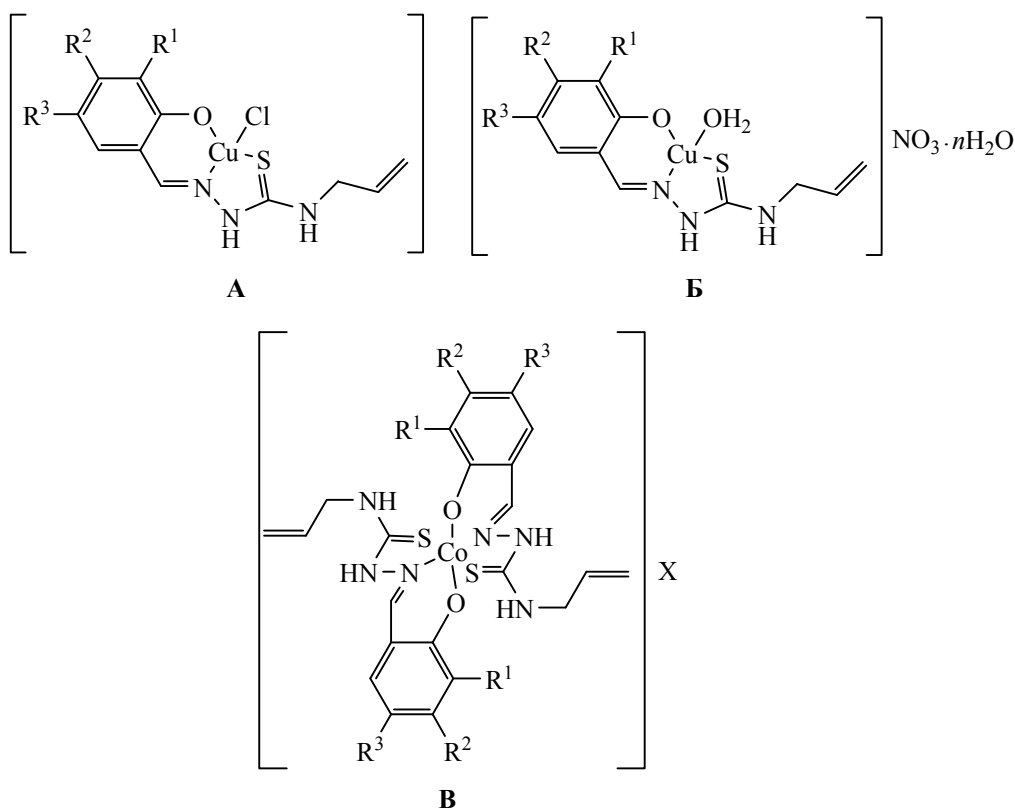
H₂L^{1–6}, а также координационного соединения **9**, строение которого установлено методом РСА. Установлено, что в ИК спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в областях 3450–3100, 1660–1580 и 1400–1100 см⁻¹, которые характеризуют валентные колебания координированных молекул соответствующих лигандов. В области 3450–3100 см⁻¹ ИК спектров всех комплексов исчезает полоса поглощения ν(O–H), что указывает на депротонизацию фенольной ОН-группы в молекулах лигандов. Такой же вывод можно сделать по изменению колебаний ν(C–O), которые в лигандах H₂L^{1–6} наблюдаются в диапазоне 1260–1190 см⁻¹. В спектрах комплексов **1–10** ее положение смещается на 40–50 см⁻¹ в низкочастотную область. Кроме того, в спектрах наблюдается смещение полосы поглощения ν(C=N) в низкочастотную область на 20–30 см⁻¹ и полосы поглощения ν(C=S) в высокочастотную область на 25–40 см⁻¹. Это указывает на координацию тиамидов H₂L^{1–6} к

центральным атомам посредством депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового атома азота и атома серы в тионной форме. На вышеуказанную координацию тиамидов H₂L^{1–6} указывает и то, что в ИК спектрах всех комплексов появляется ряд новых полос поглощения в области 530–405 см⁻¹, обусловленных ν(M–N) при 525–505, 430–405 см⁻¹ и ν(M–S) при 450–440 см⁻¹. Участие других функциональных групп тиамидов H₂L^{1–6} в координации с центральным ионом исключается, поскольку их характеристические полосы поглощения проявляются в тех же областях, что и в исходных тиосемикарбазонах.

Полученные физико-химические данные позволяют представить распределение химических связей в комплексах **1–10** в виде структур **A (1, 5, 7, 8)**, **B (3, 4, 6, 9)** и **B (2, 10)** (схема 2).

В работах [7, 8] установлено, что комплексы биометаллов с 2-(2-гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиамином избирательно

Схема 2.



подавляют рост и размножение некоторых видов раковых клеток и некоторых видов микроорганизмов. В связи с этим нами была изучена *in vitro* противомикробная и противогрибковая активность синтезированных координационных соединений **1–10** в отношении серии стандартных штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*, грамотрицательных кишечных палочек *Escherichia coli* и *Salmonella abony* и представителя дрожжеподобных грибов *Candida albicans*. Полученные экспериментальные данные приведены в табл. 8, из которой видно, что все исходные соли кобальта и меди не проявляют противомикробной активности в отношении вышеуказанных микроорганизмов, в то время как гидразинкарботиоамиды H_2L^1 , H_2L^2 и H_2L^4 проявляют активность только в отношении к грамположительным микроорганизмам и грибам и мало активны в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Установлено, что комплексы **1–10**, проявляют селективную как бактериостатическую, так и бактерицидную активность в диапазоне концентраций 1.5–120 мкг/мл в отношении стафилококков и грибов и 15–500 мкг/мл в отношении кишечных палочек. Как показал

Таблица 9. Концентрация полумаксимального ингибирования IC_{50} исследуемых веществ в отношении клеток HL-60 и MDCK

Соединение	IC_{50} , мкМ.	
	HL-60	MDCK
H_2L^1	8.0	>100
1	1.8	18
H_2L^2	>10	> 100
2	>10	>100
3	3.8	92
H_2L^3	>10	>100
4	3.8	4.8
H_2L^4	>10	>100
6	>10	50
H_2L^5	>10	>100
7	0.6	>100
H_2L^6	7.2	>100
8	0.4	>100
10	>10	>100

эксперимент, на минимальную подавляющую (МПК) и минимальную бактерицидную (МБК) концентрации исследуемых комплексов **1–10** основное влияние оказывает природа центрального атома и заместителя в азометинах H_2L^{1-6} . Наиболее активным в отношении грамположительных микроорганизмов является комплекс **3**, а в отношении грамотрицательных микроорганизмов – комплекс **8**. Кроме того, близость значений МПК и МБК для многих соединений указывает на бактерицидный характер их действия.

Изучение антипролиферативной активности выше приведенных веществ в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека и модельной линии нормальных клеток млекопитающих MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) показали, что как и в случае комплексов 3*d*-металлов с 2-(2-гидроксибензилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидом, данная серия веществ проявляет противораковую активность в интервале концентраций 0.1–10 мкМ (табл. 9). При этом следует отметить, что введение заместителей в бензольное кольцо салицилиденового фрагмента приводит к изменению активности как тиоамидов H_2L^{1-6} , так и координационных соединений исследуемых металлов с ними. Так, введение двух атомов брома в бензольное кольцо (тиоамид H_2L^2) приводит к полной потере активности. Наибольшая активность тиоамида наблюдается в случае введения в салицилиденовый фрагмент азометина атома брома в пятое положение или метоксигруппы в третье положение. Данные тиоамиды подавляют рост и размножение раковых клеток более чем на 50% при концентрации 10 мкМ. Комплексы меди с этими лигандами проявляют самую высокую активность по сравнению с другими комплексами данной серии. Установлено, что, противораковая активность координационных соединений сильно зависит от природы центрального атома. Комплексы меди проявляют более высокую активность по сравнению с соответствующими тиоамидами, а комплексы кобальта малоактивны. Наиболее высокую цитостатическую активность среди изученных соединений данной серии проявил комплекс **8**, который подавляет рост и размножение раковых клеток на 100% при концентрациях 10 и 1 мкМ., но практически полностью теряет активность при более низкой концентрации.

Для определения селективности антипролиферативного действия тиоамидов H_2L^{1-6} и

комплексов **1–10** определена их ингибирующая активность в отношении и здоровых клеток MDCK. В табл. 8 представлены значения концентрации полумаксимального ингибирования IC_{50} , являющегося показателем эффективности цитостатического действия исследуемых веществ в отношении клеток HL-60 и MDCK. Как видно, в большинстве случаев антипролиферативное действие исследуемого ряда веществ в отношении здоровых клеток в 10 и более раз слабее их действия в отношении раковых клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека. Эти экспериментальные данные указывают на то, что исследуемые вещества проявляет селективную противораковую активность в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека, практически не оказывая негативного влияния на рост и размножение здоровых клеток.

Вышеприведенные экспериментальные данные указывают на перспективность дальнейшего поиска противомикробных, противогрибковых и противораковых веществ среди координационных соединений биометаллов с биолигандами на основе тиоамидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

РСА соединений H_2L^{4-6} и **9** проведены на дифрактометре Xcalibur от Oxford Diffraction [18]. Их структуры решены прямыми методами и уточнены МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по программам SHELX-97 [19], при этом кристаллическую структуру азометина H_2L^4 уточняли как рацемический двойник. Атомы водорода включены в уточнение в геометрически рассчитанных позициях, а их температурные факторы U_H приняты в 1.2 раза большими, чем у связанных с ними атомов углерода и кислорода. Основные параметры эксперимента, решение и уточнение структур приведены в табл. 1, а некоторые межатомные расстояния и валентные углы – в табл. 2. Координаты базисных атомов исследованных структур депонированы в Кембриджский банк данных (CCDC 929459–929461, 1872426). Геометрические расчеты и рисунки выполнены с помощью программы PLATON [16], для представления упаковок структур оставлены только те атомы водорода, которые участвуют в водородных связях. Для анализа полученных структур использовались данные Кембриджского банка данных (версия 5.39) [20, 21].

Сопротивление растворов комплексов **1–10** в ДМФА (20°C, $c = 0.001$ моль/л) измеряли с помощью реохордного моста Р-38. ИК спектры регистрировали на спектрометре ALPNA (4000–400 см⁻¹). Эффективные магнитные моменты определяли методом Гуи. Расчет молярной магнитной восприимчивости с поправкой на диамагнетизм проводили исходя из теоретических значений магнитной восприимчивости органических соединений.

Противомикробную, противогрибковую и противораковую активности изучали по стандартным методикам описанным в работе [22].

2-(5-Бром-2-гидроксибензилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамид (H₂L¹) получен по методике, описанной в работе [9].

2-(3,5-Дибром-2-гидроксибензилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамид (H₂L²). К горячему (55–60°C) спиртовому раствору, содержащему 10 ммоль 3,5-дибром-2-гидроксибензальдегида в 15 мл этанола, приливали раствор 10 ммоль *N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида (4-аллилтиосемикарбазида) в 35 мл этанола. При охлаждении реакционной смеси наблюдалось образование осадка светло-желтого цвета, который отфильтровывали на стеклянном фильтре, промывали небольшим количеством спирта и сушили на воздухе.

Аналогично, используя в качестве исходных веществ *N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамид (4-аллилтиосемикарбазид) и 2,3-дигидрокси- или 2-гидрокси-3-нитробензальдегиды, взятые в молярном отношении 1:1 синтезировали остальные тиоамиды. Азометины H₂L⁴ и H₂L⁶ получали по методикам, описанным в работах [10, 11]. Некоторые характеристики замещенных 2-(2-гидроксибензилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидов H₂L^{1–6} приведены в табл. 1, 2. Тиоамиды H₂L^{1–6} хорошо растворимы в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в спиртах.

Хлоро-[2-(5-бром-2-гидроксибензилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразин-карботиоамидо]медь (I). К раствору 10 ммоль 2-(5-бром-2-гидроксибензилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида H₂L¹ в 50 мл этанола при непрерывном перемешивании и нагревании (50–55°C) прибавляли раствор 10 ммоль дигидрата хлорида меди(II) в 20 мл этилового спирта. После этого реакционную смесь кипятили в течение 50–60 мин. После охлаждения до комнатной температуры

осадок отфильтровывали на стеклянном фильтре, промывали небольшим количеством спирта, эфира и сушили на воздухе до постоянной массы.

Аналогично, используя в качестве исходных веществ тиоамиды H₂L^{2–6} и гидраты хлоридов или нитратов кобальта(II) или меди(II), взятые в молярном отношении 2:1 и 1:1 синтезировали соединения **2–10**.

Авторы выражают благодарность профессору Д. Пуарье (Университет Лаваль, Квебек, Канада) и О.С. Гарбуз за помощь при проведении биологических испытаний синтезированных веществ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bal-Demirci T.* // Polyhedron. 2008. Vol. 27. P. 440. doi 10.1016/j.poly.2007.10.001
2. *Bal-Demirci T., Akkurt M., Yalcm S. P., Buyukgungor O.* // Trans. Met. Chem. 2010. Vol. 35. P. 95. doi 10.1007/s11243-009-9300-2
3. *Бонь В.В., Орысык С.И., Пехньо В.И.* // Коорд. хим. 2011. Т. 37. № 2. С. 151; *Bon V.V., Orysyk S.I., Pekhnyo V.I.* // Russ. J. Coord. Chem. 2011. Vol. 37. N 2. P. 149. doi 10.1134/s1070328411010027
4. *Bon V.V.* // Acta Cryst. 2010. Vol. 66. P. 300. doi 10.1107/50108270110035754
5. *Orysyk S.I., Bon V.V., Obolentseva O.O., Zborovskii Yu.L., Orysyk V.V., Pekhnyo V.I., Staninets V.I., Vovk M.V.* // Inorg. Chim. Acta. 2012. Vol. 382. P. 127. doi 10.1016/j.ica.2011.10.027
6. *Orysyk S.I., Repich G.G., Bon V.V., Dyakonenko V.V., Orysyk V.V., Zborovskii Yu.L., Shishkin O.V., Pekhnyo V.I., Vovk M.V.* // Inorg. Chim. Acta. 2014. Vol. 423. P. 496. doi 10.1016/j.ica.2014.08.056
7. *Kalinowski D.S., Quach P., Richardson D.R.* // Future Med. Chem. 2009. Vol. 1. N 6. P. 1143. doi 10.4155/FMC.09.80
8. *Lovejoy D.B., Richardson D.R.* // Blood. 2002. Vol. 100. P. 666. doi 10.1182/blood.V100.2.666
9. *Ülküseven B., Bal-Demirci T., Akkurt M., Yalçın, Ş.P., Büyükgüngör O.* // Polyhedron. 2008. Vol. 27. N 18. P. 3646. doi 10.1016/j.poly.2008.08.024
10. *Scott A.W., McCall M.A.* // J. Am. Chem. Soc. 1945. Vol. 67. N 10. P. 1767. doi 10.1021/ja01226a043
11. *Bal-Demirci T., Akkurt M., Yalçın, Ş.P., Büyükgüngör O.* // Trans. Metal Chem. 2010. Vol. 35. N 1. P. 95. doi 10.1007/s11243-009-9300-2

12. Duan C.-Y., Tian Y.-P., Zhao C.-Y., You X.-Z., Mak T.C.W. // *Polyhedron*. 1997. Vol. 16. P. 2857. doi 10.1016/S0277-5387(97)00013-2
13. Vrdoljak V., Cindric M., Milic D., Dubravka M.C., Predrag N., Kamenar B. // *Polyhedron*. 2005. Vol. 24. P. 1717. doi 10.1016/j.poly.2005.05.002
14. Боурош П.Н., Ревенко М.Д., Гданец М., Стратулат Е.Ф., Симонов Ю.А. // *ЖСХ*. 2009. Т. 30. № 3. С. 532; Bourosh P.N., Revenko M.D., Gdaniec M., Stratulat E.F., Simonov Yu.A. // *J. Struct. Chem.* 2009. Vol. 50. N 3. P. 510. doi 10.1007/s10947-009-0078-z
15. Чумаков Ю.М., Биюшкин В.Н., Бодю В.Г. // *ЖСХ*. 1985. Т. 26. № 6. С. 114; Chumakov Y.M., Biyushkin V.N., Bodyu, V.G. // *J. Struct. Chem.* 1986. Vol. 26. N 6. P. 929. doi 10.1007/BF00748365
16. Spek A.L. // *J. Appl. Cryst.* 2003. Vol. 36. P. 7. doi 10.1107/S0021889802022112
17. Malone J.F., Murray C.M., Charlton M.H., Docherty R., Lavery A.J. // *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 1997. Vol. 93. P. 3429. doi 10.1039/A700669A
18. CrysAlisPro, Version 1.171.33.52 (release 06-11-2009 CrysAlis171.NET). Oxford Diffraction Ltd.
19. Sheldrich G.M. // *Acta Cryst. (A)*. 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
20. Allen F.H. // *Acta Cryst. (B)*. 2002. Vol. 58. P. 380. doi 10.1107/S0108768102003890
21. Addison A.W., Rao T.N., Reedijk J, Verschoor G.C. // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1984. N 7. P. 1349. doi 10.1039/DT9840001349
22. Gulea A., Poirier D., Roy J., Stavila V., Bulimestru I., Tapcov V., Birca M., Popovschi L. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2008. Vol. 23. N 6. P. 806. doi 101080/147563607017443002

Synthesis, Structure and Biological Activity of Copper and Cobalt Coordination Compounds with Substituted 2-(2-Hydroxybenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)hydrazine Carbothioamides

A. P. Gulea^a, V. O. Graur^a, Yu. M. Chumakov^{b,c}, P. A. Petrenko^b, G. G. Balan^d,
O. S. Burduniuc^{d,e}, V. I. Tsapkov^{a,*}, and V. F. Rudic^f

^a State University of Moldova, ul. Mateevicha 60, Kishinev, Moldova
*e-mail: vtsapkov@gmail.com

^b Institute of Applied Physics, Kishinev, Moldova

^c Gebze Institute of Technology, Gebze/Kocaeli, Çayirova, Turkey

^d State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu", Kishinev, Moldova

^e National Agency of Public Health, Kishinev, Moldova

^f Institute of Microbiology and Biotechnology of Academy of Sciences of Moldova, Kishinev, Moldova

Received November 29, 2018; revised November 29, 2018; accepted February 22, 2018

Reaction of *N*-(prop-2-en-1-yl)hydrazine carbothioamide with substituted 2-hydroxybenzaldehydes yielded the corresponding azomethines, which were used to synthesize coordination compounds with copper and cobalt Cu(HL¹⁻⁶)X·*n*H₂O (X = Cl⁻, NO₃⁻; *n* = 0–3), Co(HL²)₂NO₃, and Co(HL⁶)₂Cl. Structure of the compounds obtained was established by NMR spectroscopy and X-ray diffraction data. Antimicrobial and antifungal activity of the synthesized complexes was studied in relation to a series of standard strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and yeast-like fungi, as well as the inhibitory effect of the original thioamides and their complexes with biometals relative to HL-60 cancer cells of human myeloid leukemia.

Keywords: coordination compounds, 2-hydroxybenzaldehyde, allylthiosemicarbazones, antimicrobial and anticancer activity