

КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НИКЕЛЯ(II) С БИС(4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНОМ) ПЕНТАН-2,4-ДИОНА

© 2020 г. А. П. Гуля^a, В. О. Граур^{a,*}, Ю. М. Чумаков^{b,c},
П. А. Петренко^b, О. С. Гарбуз^{a,d}, В. И. Цапков^a, В. С. Гудумак^a

^a Молдавский государственный университет, ул. Матеевича 60, Кишинев, MD-2009 Молдова

^b Институт прикладной физики, Кишинев, 2028 Молдова

^c Технический университет г. Гебзе, Гебзе, 41400 Турция

^d Институт зоологии, Кишинев, 2028 Молдова

^e Государственный университет медицины и фармации имени Н. Тестемицану, Кишинев, MD-2004 Молдова

*e-mail: vgraur@gmail.com

Поступило в Редакцию 17 июня 2019 г.

После доработки 17 июня 2019 г.

Принято к печати 25 июня 2019 г.

Реакция пентан-2,4-диона с *N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидом при молярном соотношении 1:2 в этаноле приводит к образованию производного пиразола, при взаимодействии которого с перхлоратом никеля при молярном соотношении 1:1 получен комплекс никеля с бис(4-аллилтиосемикарбазоном) пентан-2,4-диона. Аналогичное координационное соединение никеля получено при взаимодействии *N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида с пентан-2,4-дионом и нитратом никеля при молярном соотношении 2:1:1. Изучена противомикробная, противогрибковая, антиоксидантная и антипролиферативная активность полученных соединений.

Ключевые слова: координационные соединения Ni(II), бис(4-аллилтиосемикарбазон) ацетилацетона, антипролиферативная активность

DOI: 10.31857/S0044460X20010187

Тиосемикарбазоны представляют собой важный класс органических соединений. Обладая широким набором донорных атомов, они образуют с переходными металлами разнообразные координационные соединения. Как тиосемикарбазоны, так и координационные соединения с тиосемикарбазонами-лигандами часто проявляют различные виды биологической активности: противомикробную, противогрибковую, противораковую и др. [1–5]. Координация тиосемикарбазонов к металлу часто приводит к изменению биологической активности и усилению селективности действия. Координационные соединения бис(тиосемикарбазонов) ацетилацетона были предложены в качестве фармацевтических радиопрепаратов [6]. Биологическая активность таких веществ хорошо согласуется с их строением [7]. В связи с этим актуальны синтез и исследование новых коорди-

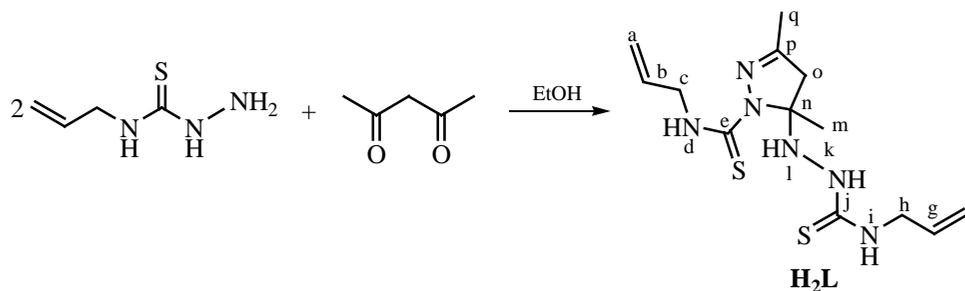
национных соединений бис(тиосемикарбазонов) ацетилацетона.

Нами синтезированы координационные соединения никеля с бис(4-аллилтиосемикарбазоном) пентан-2,4-диона (**H₂L**), установлены их состав, строение, исследованы физико-химические и биологические свойства.

При взаимодействии в этаноле *N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида (4-аллилтиосемикарбазида) с пентан-2,4-дионом при молярном соотношении 2:1 вместо ожидаемого бис(тиосемикарбазона) образуется производное пиразола **H₂L**. Его строение установлено с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C.

В результате перекристаллизации соединения **H₂L** из этанола были получены монокристаллы, структура которых установлена методом рент-

Схема 1.



геноструктурного анализа (рис. 1, табл. 1, 2). Пятичленный цикл А ($N^1N^2C^5C^6C^8$) в молекуле соединения H_2L принимает конформацию *конверт*. Отклонение атома C^8 от среднеквадратичной плоскости составляет 0.106 \AA , тогда как отклонения остальных атомов находятся в пределах $0.029\text{--}0.092 \text{ \AA}$. Двугранные углы между циклом А и фрагментами В ($S^1N^2N^3C^1$), С ($S^{1A}N^2AN^3AC^{1A}$) составляют 9.5 и 83.4° соответственно, а угол между среднеквадратичными плоскостями В и С равен 86.11° , торсионные углы $N^3C^2C^3C^4$ и $C^1N^3C^2C^3$ – 0.01 и 91.02° .

В структуре соединения H_2L образуются centrosymmetric димеры за счет водородных связей $N^3\text{--}H\cdots S^{1A}$ и $N^{2A}\text{--}H\cdots N^1$. Внутримолекулярные водородные связи стабилизируют конформацию молекулы. В кристалле между димерами возникает ван-дер-ваальсово взаимодействие (табл. 3, рис. 2).

При взаимодействии горячего ($50\text{--}55^\circ\text{C}$) этанольного раствора 4-аллилтиосемикарбазида с пентан-2,4-дионом и гексагидратом нитрата никеля(II) при молярном соотношении 2:1:1 образу-

ется мелкокристаллическое соединение **1** состава $Ni(HL)NO_3$. Гексагидрат перхлората никеля(II) в аналогичных условиях реагирует с этанольным раствором соединения H_2L при мольном соотношении 1:1, образуя комплекс **2**, для которого на основании данных элементного анализа установлен состав $Ni(HL)ClO_4$. Полученные координационные соединения **1** и **2** нерастворимы в диэтиловом эфире, мало растворимы в воде, лучше – в спиртах, хорошо растворимы в ДМФА и ДМСО. Определение молярной электропроводности показало, что комплексы **1** и **2** представляют собой бинарные электролиты, 1:1.

Независимо от того, проводится синтез на матрице либо в качестве исходного используется соединение H_2L , образуются одностипные координационные соединения никеля с бис(4-аллилтиосемикарбазоном) пентан-2,4-дионом. Таким образом, при взаимодействии 3,5-диметил-*N*-(проп-2-ен-1-ил)-5-[2-(проп-2-ен-1-илкарбамотиоил)гидразинил]-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамида H_2L с ионами никеля происходит раскрытие пиразольного цикла и образование бис(4-аллилтио-

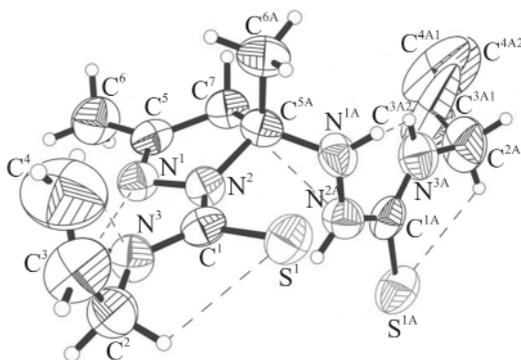


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения H_2L в кристалле.

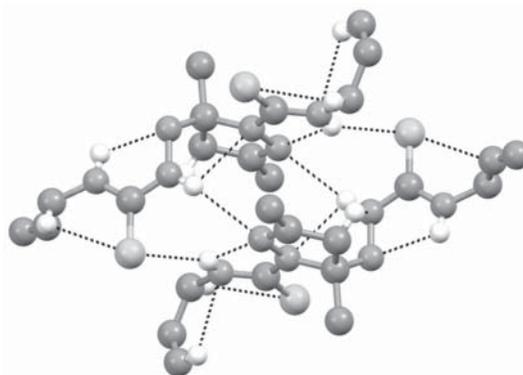


Рис. 2. Образование димеров молекулами соединения H_2L .

Таблица 1. Данные эксперимента и кристаллографические характеристики структуры соединений **H₂L**, **1** и **2**

Параметр	H₂L	1	2
Формула	C ₁₃ H ₂₀ N ₆ S ₂	C ₁₃ H ₁₅ N ₇ NiO ₃ S ₂	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₆ NiO ₄ S ₂
<i>M</i>	324.47	440.15	476.58
Сингония	Моноклинная	Моноклинная	Ромбическая
Пространственная группа	P2 ₁ /c	C2/c	Pbca
<i>Z</i>	4	4	8
<i>a</i> , Å	10.7721(8)	9.6056(8)	8.0073(4)
<i>b</i> , Å	11.3680(4)	21.761(2)	15.9123(7)
<i>c</i> , Å	16.3665(12)	9.1956(7)	31.4854(14)
<i>a</i>	90	90	90
<i>β</i> , град	119.565(5)	92.289(7)	90
<i>g</i>	90	90	90
<i>V</i> , Å ³	1743.24(19)	1920.6(3)	4011.7(3)
<i>d</i> _{выч} , г/см ³	1.236	1.522	1.578
<i>λ</i> , Å	0.71073	0.71073	0.71073
<i>m</i>	0.308	1.255	1.340
<i>T</i> , К	293(2)	293(2)	293(2)
Размеры образца, мм	0.35×0.22×0.09	0.25×0.135×0.02	0.60×0.325×0.15
Пределы <i>h, k, l</i>	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12 -12 ≤ <i>k</i> ≤ 13 -19 ≤ <i>l</i> ≤ 13	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 6 -16 ≤ <i>k</i> ≤ 25 -10 ≤ <i>l</i> ≤ 10	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 5 -12 ≤ <i>k</i> ≤ 18 -37 ≤ <i>l</i> ≤ 35
Число отражений измеренных/независимых	7103/3062	3152/1687	9160/3548
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ по <i>N</i> ₁	0.0628/0.1337	0.0535/0.0831	0.0535/0.1359
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ по <i>N</i> ₂	0.1215/0.1596	0.1420/0.0969	0.0714/0.1460
<i>S</i>	0.996	0.791	1.051
<i>Δ</i> _(max) / <i>Δ</i> _г	0.343/-0.307	0.305/-0.248	0.504/-0.422

семикарбазона) пентан-2,4-диона, который координируется к иону никеля.

При перекристаллизации координационных соединений **1** и **2** из этанола получены монокристаллы, структура которых была установлена методом РСА (рис. 3, 4). В кристаллической структуре координационных соединений **1** и **2** во внешней сфере находятся нитрат и перхлорт-ионы соответственно. Координация атомов никеля в обоих соединениях плоскоквадратная. Два атома серы и два атома азота находятся в *транс*-положениях, слегка

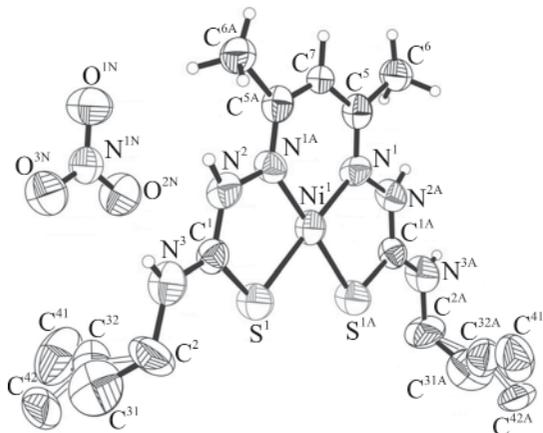
искаженный координационный квадрат плоский в пределах 0.037 и 0.024 Å соответственно. Средние расстояния Ni–S и Ni–N в комплексе **2** составляют 2.156, 1.861 Å, а в комплексе **1** – 2.141 и 1.855 Å. В комплексах **1** и **2** образуются два пятичленных и один шестичленный металлоциклы с двугранными углами между шестичленным и пятичленными циклами, не превышающими 5.8°.

Из-за различия внешнесферных ионов в комплексах **1** и **2** возникает различная упаковка этих соединений в кристалле. За счет водородных свя-

Таблица 2. Некоторые межатомные расстояния и валентные углы в молекулах соединений H_2L , **1** и **2**

Связь	$d, \text{Å}$			Угол	$\omega, \text{град}$		
	H_2L	1	2		H_2L	1	2
Ni ¹ –N ¹		1.855(4)	1.871(3)	N ¹ Ni ¹ N ^{1A}		94.9(3)	93.93(16)
Ni ¹ –N ^{1A}		1.855(4)	1.861(4)	N ¹ Ni ¹ S ^{1A}		175.71(15)	176.93(11)
Ni ¹ –S ^{1A}		2.1412(17)	2.1537(13)	N ^{1A} Ni ¹ S ^{1A}		88.84(13)	88.42(12)
Ni ¹ –S ¹		2.1412(17)	2.1573(13)	N ¹ Ni ¹ S ¹		88.84(13)	89.22(12)
S ¹ –C ¹	1.685(4)	1.689(5)	1.703(5)	N ^{1A} Ni ¹ S ¹		175.72(15)	175.95(13)
N ¹ –C ⁵	1.281(4)	1.309(6)	1.326(5)	S ^{1A} Ni ¹ S ¹		87.53(9)	88.51(5)
N ¹ –N ²	1.409(4)	1.397(5)	1.398(5)	C ¹ S ¹ Ni ¹		98.3(2)	97.04(17)
N ² –C ¹	1.359(4)	1.328(6)	1.316(6)	C ⁵ N ¹ Ni ¹		127.4(3)	127.9(3)
N ² –C ⁸	1.507(4)			N ² N ¹ Ni ¹		116.0(3)	115.4(3)
N ³ –C ¹	1.334(5)	1.326(6)	1.333(6)	C ¹ N ³ C ²	125.2(3)	124.9(5)	123.9(4)
N ³ –C ²	1.453(4)	1.424(7)	1.457(6)	C ¹ N ² N ¹	118.5(3)	119.6(4)	119.8(4)
C ² –C ³	1.464(6)		1.457(9)	C ⁵ N ¹ N ²	107.8(3)	116.6(4)	116.6(4)
C ³ –C ⁴	1.183(6)			N ³ C ¹ N ²	115.3(3)	120.1(5)	118.9(4)
C ⁵ –C ⁶	1.487(5)	1.391(5)	1.381(7)	N ³ C ¹ S ¹	122.7(3)	122.7(5)	122.7(4)
C ⁵ –C ⁷	1.495(5)	1.495(6)	1.517(6)	N ² C ¹ S ¹	121.9(3)	117.2(4)	118.5(4)
C ⁸ –C ⁶	1.523(4)			N ¹ C ⁵ C ⁶	114.4(3)	121.3(5)	121.3(4)
C ⁸ –C ⁹	1.530(4)			N ¹ C ⁵ C ⁷	120.9(4)	120.7(5)	120.3(4)
				C ⁶ C ⁵ C ⁷	124.7(3)	118.1(5)	118.4(4)

зей N²–H...O^{2N} и N³–H...O^{1N} нитратная группа связывает в кристалле комплексные катионы соединения **1** в бесконечные цепи вдоль направления [101] (табл. 3, рис. 5). Согласно критерию, предложенному в работе [8], (CgI...CgJ < 6.0 Å, β < 60.0°, где β – угол между вектором CgICgJ и нормалью к циклу CgI), в структуре **1** между цепями наблюда-

**Рис. 3.** Общий вид молекулы комплекса **1** в кристалле

ется π–π-стекинг-взаимодействие между циклами Ni¹S^{1a}C^{1a}N^{2a}N^{1a} и Ni¹N¹C⁵C⁶C^{5a}N^{1a}. Расстояние Cg1...Cg2 (–x, –y, 1–z) между центроидами этих фрагментов составляет 3.86 Å, а величина β равна 53.4°. Наряду с указанным π–π-взаимодействием в этом соединении реализуется взаимодействие Y–X...Cg (π-кольцо) (X...Cg < 4.0 Å, γ < 30.0°, γ –

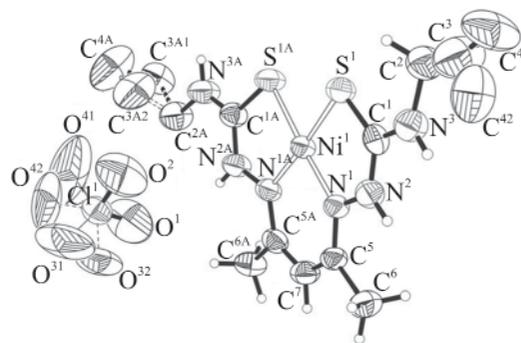


Таблица 3. Геометрические параметры водородных связей в молекулах соединений H_2L , **1** и **2**

Связь D–H...A	d, Å			Угол ДНА, град	Координаты атома А
	D–H	H...A	D...A		
H₂L					
N ^{3A} –H ^{3AA} ...N ^{1A}	0.86	2.21	2.6158	109	x, y, z
N ^{2A} –H ^{2A} ...N ¹	0.86	2.52	3.3344	159	1–x, 1–y, 1–z
N ³ –H ³ ...N ¹	0.86	2.18	2.6012	110	x, y, z
N ³ –H ³ ...S ^{1A}	0.86	2.69	3.4277	144	1–x, 1–y, 1–z
C ² –H ^{2C} ...S ¹	0.97	2.68	3.0895	106	x, y, z
C ^{2A} –H ^{2AB} ...S ^{1A}	0.97	2.71	3.1074	105	x, y, z
C ⁴ –H ^{4A} ...N ³	0.93	2.56	2.8713	100	x, y, z
C ⁶ –H ^{6A} ...N ^{2A}	0.97	2.54	2.9281	104	x, y, z
1					
N ² –H ² ...O ^{2N}	0.81	2.33	3.0895	156	x, –y, ½z
N ³ –H ³ ...O ^{1N}	0.75	2.06	2.7808	161126	1–x, –y, 1–z
2					
N ² –H ² ...O ²	0.86	2.13	2.8937	147	1–x, ½y, ½z
N ³ –H ³ ...O ²	0.86	2.10	2.8702	149	1–x, ½y, ½z
N ^{3A} –H ^{3A} ...O ³¹	0.86	2.11	2.8967	153	x, y, z
C ^{2A} –H ^{2AA} ...O ¹	0.97	2.60	3.4193	143	3/2–x, ½y, z

угол между вектором XСg и нормалью к циклу Cg). Для взаимодействия N^{1N}–O^{2N}...Cg (Ni¹S¹C¹N²N¹) (–x, y, ½z) расстояние O^{2N}...Cg составляет 3.46 Å, величина γ равна 14.3°.

В кристаллической структуре комплекса **2** перхлорат-ион связывает молекулы в слои за счет водородных связей N³–H...O² и C^{2A}–H...O¹, направленных вдоль оси a. Эти слои объединяются между собой водородными связями N^{3A}–H...O³¹ (табл. 3, рис. 6). Как и в комплексе **1**, в соединении **2** наблюдается π–π-стекинг-взаимодействие между циклами Ni¹N¹C⁵C⁶C^{5A}N^{1A} и Ni¹S¹C¹N²N¹. Расстояние Cg1...Cg2 (–1/2+x, y, 1/2–z) между центроидами этих фрагментов составляет 3.67 Å, величина β равна 10.7°.

Изучение *in vitro* противомикробной и противогрибковой активности соединения H_2L и комплекса **1** в отношении серии стандартных штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*, грамотрицательных

кишечных палочек *Escherichia coli* и *Salmonella abony* и представителя дрожжеподобных грибов *Candida albicans* показало, что некоординированное соединение H_2L обладает значениями минимальной подавляющей (МПК) и минимальной бактерицидной (МБК) концентраций 1000 мкг/мл, в то время как значения МПК и МБК комплекса **1** находятся в интервале 250–500 мкг/мл. Следовательно, координация лиганда к атому никеля приводит к увеличению противомикробной и противогрибковой активности в 2–4 раза.

Исследование антиоксидантной активности было проведено методом АВТС⁺ [9]. Полученные

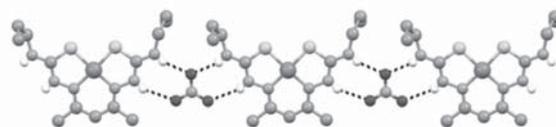

Рис. 5. Фрагмент кристаллической упаковки комплекса **1**.

Таблица 4. Антиоксидантная активность соединений H_2L и **1** в отношении катион-радикалов ABTS^{•+}

Соединение	IC ₅₀ , мкмоль/л
H_2L	42
1	25
Тролокс	33

в результате проведения эксперимента значения концентраций 50%-ного ингибирования (IC₅₀) представлены в табл. 4. Соединение H_2L и комплекс никеля **1** проявляют антиоксидантную активность, причем комплекс **1** обладает большей активностью не только в сравнении с некоординированным соединением H_2L , но и в сравнении с тролоксом – стандартным веществом, применяемым в качестве антиоксиданта в медицинской практике в качестве ингибитора свободных радикалов.

Изучение антипролиферативной активности соединений H_2L и **1** в отношении серии раковых клеток HeLa шейки матки, ВхРС-3 поджелудочной железы и RD рабдомиосаркомы, а также нормальных клеток MDCK почки собаки показало, что соединение H_2L не ингибирует рост и размножение ни одного из видов указанных клеток в интервале концентраций 0.1–100 мкмоль/л, а комплекс **1** селективно подавляет рост и размножение раковых клеток RD на 43–58% при концентрациях

0.1–100 мкмоль/л и при этом не оказывает негативного влияния на нормальные клетки MDCK. Рассчитанное значение IC₅₀ для комплекса **1** в отношении раковых клеток RD составило 6.72 мкмоль/л. Полученные результаты антипролиферативной активности указывают на перспективность дальнейшего поиска селективных противораковых веществ среди координационных соединений металлов с бис(тиосемикарбазонами) пентан-2,4-диона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Рентгеноструктурный анализ проведен на дифрактометре от Oxford Diffraction [10]. Структуры решены прямыми методами и уточнены МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по программам SHELX-97 [11]. 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. Уточнение положения перхлорат-ионов в комплексе **2** проведено с учетом их разупорядочения. Основные параметры эксперимента, решение и уточнение структур приведены в табл. 1, а некоторые межатомные расстояния, валентные углы и водородные связи – в табл. 2, 3. Координаты базисных атомов исследованных структур депонированы в Кембриджский банк данных (CCDC 1919221–1919223). Геометрические расчеты и рисунки выполнены с помощью программы Mercury

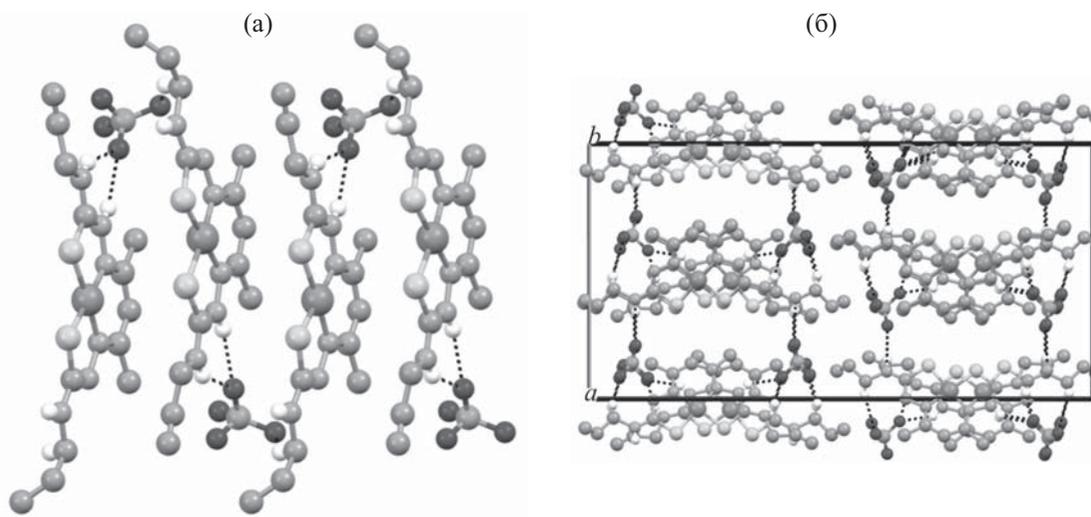


Рис. 6. Образование слоя (а) и фрагмент упаковки (б) молекул в кристалле комплекса **2**.

[12], для иллюстрации упаковок структур оставлены только те атомы водорода, которые участвуют в водородных связях.

Сопrotивление растворов комплексов **1** и **2** в ДМФА (20°C, $c = 0.001$ моль/л) измеряли с помощью реохордного моста Р-38. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-400 в ДМСО- d_6 .

Противомикробную, противогрибковую, противораковую и антиоксидантную активности изучали по стандартным методикам [13, 14].

3,5-Диметил-N-(проп-2-ен-1-ил)-5-[2-(проп-2-ен-1-илкарбамотиоил)гидразинил]-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (H₂L).

Смешивали горячий (55–60°C) раствор 10 ммоль пентан-2,4-диона в 15 мл этанола с раствором 20 ммоль N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида в 35 мл этанола. При охлаждении реакционной смеси наблюдалось образование светло-желтого осадка, который отфильтровывали на стеклянном фильтре, промывали небольшим количеством спирта и сушили на воздухе. Выход 78%. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 8.39 т (1H, NH^{di}, $J = 6.0$ Гц), 8.25 т (1H, NH^{di}, $J = 5.9$ Гц), 7.98 уш. с (1H, NH^{kl}), 6.40 уш. с (1H, NH^{kl}), 5.87 м (2H, CH^{b+g}), 5.10 м (4H, CH₂^{a+f}), 4.12 м (4H, CH₂^{c+h}), 2.91 д (1H, CH₂^{o1}, $J = 18.6$ Гц), 2.82 д (1H, CH₂^{o2}, $J = 18.6$ Гц), 1.99 с (3H, CH₃^q), 1.77 с (3H, CH₃^m). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 182.34 (C=S), 174.16 (C^e=S), 154.77 (C^p=N), 135.11 (C^b, C^g), 115.68 (C^f), 115.39 (C^a), 84.57 (Cⁿ), 47.09 (C^c), 45.67 (C^o), 45.21 (C^h), 23.55 (C^m), 15.95 (C^q).

Нитрат 2,2'-пентан-2,4-дилиденбис[N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида]никеля(II) (I). К раствору 10 ммоль пентан-2,4-диона в 25 мл этанола при нагревании (50–55°C) и непрерывном перемешивании прибавляли раствор 20 ммоль N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида в 20 мл этанола и раствор 10 ммоль гексагидрата нитрата никеля(II) в 20 мл этанола. Реакционную смесь нагревали 50–60 мин. После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывали, промывали небольшими количествами спирта, эфира и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход 72%, κ 88 Ом⁻¹·см²·моль⁻¹ (294 К, ДМФА). Найдено, %: Ni 13.07; N 22.06; S 14.43. C₁₃H₂₁N₇NiO₃S₂. Вычислено, %: Ni 13.15; N 21.98; S 14.37.

Перхлорат 2,2'-пентан-2,4-дилиденбис[N-(проп-2-ен-1-ил)гидразин-карботиоамида]никеля(II) (2). К раствору 10 ммоль соединения H₂L в 50 мл этанола при нагревании (50–55°C) и непрерывном перемешивании прибавляли раствор 10 ммоль гексагидрата перхлората никеля(II) в 20 мл этилового спирта. Реакционную смесь нагревали 50–60 мин. После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством спирта, эфира и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход 72%, κ 81 Ом⁻¹·см²·моль⁻¹ (294 К, ДМФА). Найдено, %: Ni 12.21; N 17.24; S 13.13. C₁₃H₂₁ClN₆NiO₄S₂. Вычислено, %: Ni 12.14; N 17.38; S 13.26.

Авторы выражают благодарность Е.А. Заричук (Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемичану, Кишинев) за помощь при проведении биологических испытаний синтезированных веществ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yu Y., Kalinowski D.S., Kovacevic Z., Sifakas A.R., Jansson P.J., Stefani C., Richardson D.R. // J. Med. Chem. 2009. Vol. 52. N 17. P. 5271. doi 10.1021/jm900552r
2. Beraldo H., Gambino D. // Mini Rev. Med. Chem. 2004. Vol. 4. N 1. P. 31. doi 10.2174/1389557043487484
3. Присакаръ В.И., Цапков В.И., Бурачева С.А., Быркэ М.С., Гуля А.П. // Хим.-фарм. ж. 2005. Т. 39. № 6. С. 30. doi 10.30906/0023-1134-2005-39-6-30-32; Prisakar' V.I., Tsapkov V.I., Buracheeva S.A., Byrke M.S., Gulya A.P. // Pharm. Chem. J. 2005. Vol. 39. N 6. P. 313. doi 10.1007/s11094-005-0142-8
4. Pahontu E., Fala V., Gulea A., Poirier D., Tapcov V., Rosu T. // Molecules. 2013. Vol. 18. N 8. P. 8812. doi 10.3390/molecules18088812
5. Kalinowski D.S., Quach P., Richardson D.R. // Future Med. Chem. 2009. Vol. 1. N 6. P. 1143. doi 10.4155/fmc.09.80
6. Cowley A.R., Dilworth J.R., Donnelly P.S., Gee A.D., Heslop J.M. // Dalton Trans. 2004. N 16. P. 2404. doi 10.1039/B406429A

7. *Pelosi G.* // Open Crystallogr. J. 2010. Vol. 3. P. 16. doi 10.2174/1874846501003010016
8. *Spek A.L.* // J. Appl. Cryst. 2003. Vol. 36. P. 7. doi 10.1107/S0021889802022112
9. *Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C.* // Free Radical Biol. Med. 1999. Vol. 26. N 9–10. P. 1231. doi 10.1016/s0891-5849(98)00315-3
10. CrysAlisPro, Version 1.171.33.52 (release 06-11-2009 CrysAlis171.NET). Oxford Diffraction Ltd.
11. *Sheldrich G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
12. *Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Van De Streek J.* // J. Appl. Crystallogr. 2006. Vol. 39. N 3. P. 453. doi 10.1107/s002188980600731x
13. *Gulea A., Poirier D., Roy J., Stavila V., Bulimestru I., Tapcov V., Popovschi L.* // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2008. Vol. 23. N 6. P. 806. doi 10.1080/14756360701743002
14. *Pahontu E., Usataia I., Graur V., Chumakov Yu., Petrenko P., Gudumac V., Gulea A.* // Appl. Organomet. Chem. 2018. Vol. 32. N 12. P. e4544. doi 10.1002/aoc.4544

Nickel(II) Complexes with Pentane-2,4-Dione Bis(4-Allylthiosemicarbazone)

**A. P. Gulea^a, V. O. Graur^{a,*}, Yu. M. Chumakov^{b,c},
P. A. Petrenko^b, O. S. Garbuz^{a,d}, V. I. Tsapkov^a, and V. S. Gudumac^d**

^a State University of Moldova, ul. Mateevici 60, Kishinev, MD-2009 Moldova

^b Institute of Applied Physics, Kishinev, 2028 Moldova

^c Gebze Institute of Technology, Cayirova, Kocaeli, 41400 Turkey

^d Institute of Zoology, Kishinev, 2028 Moldova

^e State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”, Kishinev, MD-2004 Moldova

*e-mail: vgraur@gmail.com

Received June 17, 2019; revised June 17, 2019; accepted June 25, 2019

Reaction of pentane-2,4-dione with *N*-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide in a 1:2 molar ratio in ethanol resulten in the formation of a pyrazole derivative. The latter reacted with nickel perchlorate in a 1:1 molar ratio to form the nickel complexes with pentane-2,4-dione bis(4-allylthiosemicarbazone). The same type of nickel complex was obtained as a result of reaction of *N*-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide with pentane-2,4-dione and nickel nitrate in a 2:1:1 molar ratio. Antimicrobial, antifungal, antioxidant, and anticancer activities of the obtained compounds were studied.

Keywords: Ni(II) coordination compounds, acetylacetone bis(4-allylthiosemicarbazone), anticancer activity