

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ(II), НИКЕЛЯ(II), КОБАЛЬТА(III) И ЖЕЛЕЗА(III) С 2-{2-[(ПРОП-2-ЕН-1-ИЛ)КАРБАМОТИОИЛ]ГИДРАЗИНИЛИДЕН}ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТОЙ

© 2020 г. А. П. Гуля^a, В. О. Граур^{a,*}, Е. К. Дюрнич^a, Я. И. Улькина^a, П. Н. Боурош^b, Г. Г. Бэлан^c, О. С. Бурдунок^{c,d}, В. И. Цапков^a, В. Ф. Рудик^e

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

^b Институт прикладной физики, Кишинев, MD-2028 Молдова

^c Государственный университет медицины и фармации имени Н. Тестемицану, Кишинев, MD-2001 Молдова

^d Национальное агентство общественного здоровья, Кишинев, MD-2028 Молдова

^e Институт микробиологии и биотехнологии Академии наук Республики Молдова, Кишинев, MD-2028 Молдова

*e-mail: vgraur@gmail.com

Поступило в Редакцию 26 июня 2020 г.

После доработки 26 июня 2020 г.

Принято к печати 16 июля 2020 г.

2-Оксопропановая кислота реагирует в этаноле с *N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидом в молярном отношении 1:1, образуя тиосемикарбазон H₂L. При взаимодействии H₂L с солями меди(II), никеля(II), кобальта(II) и железа(III) образуются координационные соединения Cu(HL)X [X = Cl⁻, Br⁻, NO₃⁻], Cu(H₂O)(L), Ni(HL)₂, Co(HL)₂X [X = Cl⁻, Br⁻], Fe(HL)₂X [X = NO₃⁻, Br⁻]. Взаимодействие комплекса Cu(H₂O)(L) с имидазолом (Im) и 3,4-диметилпиридином (3,4-Lut) приводит к смешанно-лигандным комплексам Cu(A)(L) [A = Im, 3,4-Lut]. Строение двух комплексов меди установлено методом рентгеноструктурного анализа. Синтезированные комплексы проявляют селективную противомикробную и противогрибковую активности в интервале концентраций 15.62–1000 мкг/мл. Введение аминов во внутреннюю сферу комплексов меди приводит к усилению противомикробной активности.

Ключевые слова: координационные соединения, 4-аллилтиосемикарбазон пировиноградной кислоты, противомикробная активность, противогрибковая активность

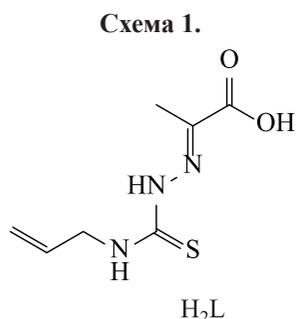
DOI: 10.31857/S0044460X20110165

Тиосемикарбазоны и координационные соединения переходных металлов с ними представляют собой важный класс биологически активных соединений [1–4]. Введение различных заместителей в состав тиосемикарбазонов приводит к изменению способа координации к центральному атому металла, влияет на биологическую активность и усиливает селективность их действия. Ранее у координационных соединений тиосемикарбазонов оксокарбоновых кислот и их производных были выявлены противомикробные, противогрибковые [5, 6] и противораковые [7, 8] свойства. Так как биологическая активность таких веществ часто

согласуется с их строением [9], то введение аминов во внутреннюю сферу комплексов меди может привести к изменению их биологических свойств [3, 10, 11].

Нами синтезированы и исследованы новые координационные соединения меди(II), никеля(II), кобальта(III) и железа(III) с 2-{2-[(проп-2-ен-1-ил)карботиоил]гидразинилиден}пропановой кислотой (H₂L, схема 1).

Тиосемикарбазон H₂L получен взаимодействием *N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида (4-аллилтиосемикарбазида) с 2-оксопропановой



кислотой (пировиноградной кислотой), взятыми в молярном отношении 1:1, в этаноле. Его строение подтверждено с помощью ЯМР 1H и ^{13}C .

При взаимодействии горячего (50–55°C) этанольного раствора тиосемикарбазона H_2L с этанольными растворами хлорида, бромиды или нитрата меди(II) в молярном отношении 1:1 образуются мелкокристаллические комплексы $Cu(HL)X$ **1–3**, где $X = Cl^-$ (**1**), Br^- (**2**), NO_3^- (**3**). При взаимодействии этанольного раствора H_2L с гидратом ацетата меди(II) образуется соединение $Cu(H_2O)(L)$ **4**. Взаимодействие раствора H_2L с тетрагидратом ацетата никеля, а также с растворами хлоридов, бромидов или нитратов кобальта(II) и железа(III) в молярном отношении 2:1 приводит к комплексам $Ni(HL)_2$ **7**, $Co(HL)_2X$ **8, 9** [$X = Cl^-$ (**8**), Br^- (**9**)], $Fe(HL)_2X$ **10, 11** [$X = NO_3^-$ (**10**), Br^- (**11**)].

С целью получения комплексов меди с включенными в их состав гетероароматическими аминами были проведены реакции этанольных растворов комплекса **4** с имидазолом (Im) и 3,4-диметилпи-

ридином (3,4-лутидином, 3,4-Lut) в молярном отношении 1:1. Полученные комплексы **5, 6** имеют состав $Cu(A)(L)$, где $A = Im$ (**5**), 3,4-Lut (**6**).

Координационные соединения **1–11** нерастворимы в диэтиловом эфире, мало растворимы в воде, лучше – в спиртах, хорошо растворимы в ДМФА и ДМСО. По результатам определения молярной электропроводности (κ) комплексов в ДМФА, соединения **1–3, 8–11** представляют собой бинарные электролиты, 1:1, ($\kappa = 61–89 \text{ Ом}^{-1}\text{см}^2\text{моль}^{-1}$), а комплексы **4–7** – неэлектролиты ($\kappa = 8–13 \text{ Ом}^{-1}\text{см}^2\text{моль}^{-1}$) (табл. 1).

Магнетохимическое исследование синтезированных координационных соединений показало, что комплексы меди **1** и **2** обладают эффективными магнитными моментами, характерными для одного неспаренного электрона, что дает основание предположить для них мономерное строение. Комплексы **3–6** обладают заниженной величиной эффективного магнитного момента по сравнению с чисто-спиновым значением для одного неспаренного электрона, что указывает на их полиядерное строение. Эффективный магнитный момент комплекса никеля **7** ($\mu_{\text{эф}} = 2.84 \text{ М.Б.}$) указывает на его октаэдрическое строение. Комплексы кобальта **8** и **9** диамагнитны, следовательно, они имеют октаэдрическое строение; в ходе синтеза произошло окисление иона кобальта(II) до кобальта(III) кислородом воздуха. Эффективный магнитный момент комплексов железа **10** и **11** характерен для пяти неспаренных электронов, следовательно

Таблица 1. Физико-химические характеристики координационных соединений меди, никеля, кобальта и железа с 2-{2-[(проп-2-ен-1-ил)карбамотиоил]гидразинилиден}пропановой кислотой

№	Выход, %	$\mu_{\text{эф}}$, ^a М.Б.	κ , ^a $\text{Ом}^{-1}\text{см}^2\text{моль}^{-1}$	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				M ^b	N	S		M ^b	N	S
1	82	1.94	86	20.96	13.99	10.87	$C_7H_{10}ClCuN_3O_2S$	21.24	14.04	10.72
2	79	1.85	89	18.72	12.41	9.03	$C_7H_{10}BrCuN_3O_2S$	18.49	12.23	9.33
3	86	1.24	87	19.75	17.46	9.70	$C_7H_{10}CuN_4O_5S$	19.51	17.20	9.84
4	72	0.65	10	22.88	14.68	11.45	$C_7H_{11}CuN_3O_3S$	22.63	14.96	11.42
5	83	1.18	9	19.52	21.12	9.45	$C_{10}H_{13}CuN_5O_2S$	19.21	21.17	9.69
6	81	0.96	8	17.42	15.11	8.72	$C_{14}H_{18}CuN_4O_2S$	17.18	15.15	8.67
7	81	2.84	13	12.83	12.76	13.86	$C_{14}H_{20}N_6NiO_4S_2$	12.78	12.78	13.97
8	84	в	76	11.64	16.96	13.11	$C_{14}H_{20}ClCoN_6O_4S_2$	11.91	16.98	12.96
9	75	в	62	11.05	15.49	11.81	$C_{14}H_{20}BrCoN_6O_4S_2$	10.93	15.58	11.89
10	68	5.96	64	10.42	19.19	12.15	$C_{14}H_{20}FeN_7O_7S_2$	10.77	18.92	12.37
11	78	5.80	61	10.64	15.84	12.25	$C_{14}H_{20}BrFeN_6O_4S_2$	10.41	15.67	11.96

^a При 293 К.

^b М – металл.

^v Диамагнитен.

Таблица 2. Кристаллографические характеристики, данные эксперимента и уточнения структуры комплексов **1a** и **6**

Параметр	1a	6
Формула	C ₇ H ₁₄ ClCuN ₃ O ₄ S	C ₂₈ H ₃₆ Cu ₂ N ₈ O ₄ S ₂
<i>M</i>	335.26	739.85
Сингония	Моноклиная	Моноклиная
Пространственная группа	<i>I2/c</i>	<i>C2/c</i>
<i>Z</i>	8	4
<i>a</i> , Å	12.6727(6)	16.5934(8)
<i>b</i> , Å	5.5548(4)	16.6627(6)
<i>c</i> , Å	36.920(2)	12.3321(6)
β, град	93.821(5)	101.648(4)
<i>V</i> , Å ³	2593.2(3)	3339.5(3)
<i>d</i> _{выч} , г/см ³	1.717	1.472
μ, см ⁻¹	2.057	1.444
<i>F</i> (000)	1368	1528
Размеры образца, мм	0.60 × 0.10 × 0.03	0.75 × 0.50 × 0.40
θ _{max} , град	25.05	25.05
Пределы <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-15 ≤ <i>h</i> ≤ 15, -6 ≤ <i>k</i> ≤ 6, -39 ≤ <i>l</i> ≤ 43	-19 ≤ <i>h</i> ≤ 19, -14 ≤ <i>k</i> ≤ 19, -14 ≤ <i>l</i> ≤ 12
Число измеренных/независимых рефлексов	6432/2295 [<i>R</i> (int) = 0.0286]	5999/2948 [<i>R</i> (int) = 0.0275]
Число рефлексов с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	1945	2262
Число параметров	162	206
GOOF	1.004	1.005
<i>R</i> -Факторы [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0303, <i>wR</i> 2 = 0.0760	<i>R</i> 1 = 0.0390, <i>wR</i> 2 = 0.1026
<i>R</i> -Факторы (по всему массиву)	<i>R</i> 1 = 0.0396, <i>wR</i> 2 = 0.0811	<i>R</i> 1 = 0.0569, <i>wR</i> 2 = 0.1110
Δρ _{max} /Δρ _{мон} , e/Å	0.281/-0.348	0.459/-0.377

ион железа находится в высокоспиновом состоянии. Так как комплексы кобальта низкоспиновые, а комплексы железа – высокоспиновые, исследуемый тиосемикарбазон H₂L представляет собой лиганд среднего поля.

Для определения способа координации лиганда с центральными атомами был проведен сравнительный анализ ИК спектров H₂L и комплексов **1–11**. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения валентных колебаний координированных молекул лиганда в областях 3400–3100, 1630–1560, 870–790 см⁻¹. В области 3400–3300 см⁻¹ в спектрах всех комплексов исчезает полоса поглощения ν(O–H), что указывает на замещение протона в молекуле лиганда. Кроме того, в спектрах комплексов **1–3**, **7–11** наблюдается смещение полосы ν(C=N) в низкочастотную область на 12–43 см⁻¹, а полосы ν(C=S) – в высокочастотную область на 19–26 см⁻¹. Это указывает на координацию H₂L к цен-

тральному атому посредством депротонированного карбоксильного атома кислорода, азометинового атома азота и атома серы в тионной форме. В спектрах комплексов **4–6** отсутствует полоса поглощения ν(C=S) и появляется полоса ν(C=N), что указывает на переход H₂L в тиольную форму. В ИК спектрах всех комплексов появляется ряд новых полос поглощения в области 550–405 см⁻¹, обусловленных колебаниями ν(M–N), ν(M–O) и ν(M–S).

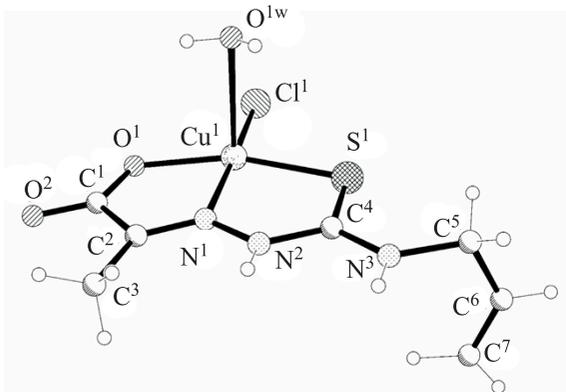
При перекристаллизации координационных комплекса **1** из воды и комплекса **6** из этанола получены монокристаллы, структура которых была установлена методом РСА. При перекристаллизации из воды комплекса **1** зеленого цвета из воды получены синие монокристаллы комплекса **1a**.

Кристаллы комплекса **1a** относятся к пространственной группе *I2/c* моноклиной сингонии (табл. 2), одноядерные молекулярные комплексы

Таблица 3. Некоторые межатомные расстояния и валентные углы в молекулах комплексов **1a** и **6**

Связь	<i>d</i> , Å		Угол	ω, град	
	1a	6		1a	6
Cu ¹ –N ¹	1.960(2)	1.944(2)	N ¹ Cu ¹ O ¹	80.88(9)	82.03(9)
Cu ¹ –O ¹	1.975(2)	1.969(2)	N ¹ Cu ¹ Cl ¹ /N ⁴	173.19(7)	174.45(10)
Cu ¹ –S ¹	2.2575(8)	2.2773(8)	N ¹ Cu ¹ S ¹	85.41(7)	83.40(7)
Cu ¹ –Cl ¹ /N ⁴	2.2005(8)	1.995(3)	N ¹ Cu ¹ O ^{1w} /S ^{1*}	92.6	100.8(4)
Cu ¹ –O ^{1w} /S ^{1*}	2.571(5)	2.943(3)	O ¹ Cu ¹ Cl ¹ /N ⁴	94.48(7)	93.83(10)
N ¹ –N ²	1.365(3)	1.365(3)	O ¹ Cu ¹ S ¹	163.81(7)	164.21(7)
N ² –C ⁴	1.362(3)	1.327(4)	O ¹ Cu ¹ O ^{1w} /S ^{1*}	99.3	94.5(9)
N ³ –C ⁴	1.316(3)	1.330(3)	Cl ¹ /N ⁴ Cu ¹ S ¹	98.36(3)	100.29(8)
S ¹ –C ⁴	1.702(3)	1.752(3)	Cl ¹ /N ⁴ Cu ¹ O ^{1w} /S ^{1*}	93.1	83.2(10)
			S ¹ Cu ¹ O ^{1w} /S ^{1*}	89.9	94.2(9)
			N ¹ N ² C ⁴	116.5(2)	110.7(2)
			N ² C ⁴ N ³	116.9(2)	118.1(3)
			N ² C ⁴ S ¹	121.42(19)	125.0(2)
			N ³ C ⁴ S ¹	121.7(2)	116.9(2)

[Cu(H₂O)(HL)Cl] включают кристаллизационные молекулы воды. Координационное число центрального атома Cu(I) равно 5, а его координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. В составе комплекса триденатный монодепротонированный лиганд HL[–] координируется к центральному атому посредством донорных атомов O, N, S с образованием двух пятичленных металлосциклов. В тиометаллоцикле обнаружено сильное разупорядочение электронной плотности, межатомные расстояния S–C и N–C, *d* = 1.702(3) и 1.316(3) Å, указывают на стабилизацию тионной формы лиганда (табл. 3). Аналогичное явление ранее наблюдалось в полимерном комплексе Cu(II) с 4-метилтиосемикарбазоном α-кетоглутаровой кислотой [8]. Четвертое координационное место в основании пирамидального координационного

**Рис. 1.** Общий вид молекулы комплекса Cu(II) **1a** в кристалле.

полиэдра металла в комплексе **1a** занимает анион Cl[–], а аксиальную позицию занимает атом кислорода молекулы воды (рис. 1).

Межатомные расстояния Cu–O¹, Cu–N¹ и Cu–S¹ [*d* = 1.975(2), 1.960(2) и 2.2575(8) Å] укорочены по отношению к найденным [8], а расстояния Cu–Cl¹ и Cu–O^{1w} равны 2.2005(8) и 2.571(4) Å (табл. 3).

Координационное соединение **6** кристаллизуется в пространственной группе *C2/c* моноклинной сингонии (табл. 2). В независимой части элементарной ячейки кристалла комплекса [Cu(3,4-Lut)(L)] находится один атом меди и органические лиганды L^{2–} и 3,4-Lut. Объединение комплекса в димерный происходит посредством двух межатомных связей Cu–S^{1*}, где S^{*} – атом второго лиганда L^{2–}. Окончательная химическая формула соединения **6** – [Cu(3,4-Lut)(L)]₂. Координационный полиэдр атомов меди в комплексе **6** представляет собой искаженную квадратную пирамиду и образован органическим лигандом L^{2–}, координированным к центральному атому металла, как и в комплексе **1a**, через набор донорных атомов O, N, S; в основании пирамиды находится атом азота 3,4-диметилпиридина. Так как лиганд H₂L вовлечен в комплекс как мостиковый дважды депротонированный лиганд L^{2–}, в аксиальной позиции полиэдра металла находится атом серы второго подобного лиганда. Аналогичный способ координации лиганда обнаружен в комплексах Cu(II) с 4-метил- и 4-этилтиосемикарбазонами пировиноградной кислоты [12, 13]. Межатомные расстояния Cu–O¹, Cu–N¹ и

Таблица 4. Геометрические параметры водородных связей в кристаллах комплексов **1a** и **6**

Контакт D–H...A	Расстояние, Å			Угол DHA, град	Координаты атомов A
	D–H	H...A	D...A		
1a					
N ² –H ² ...O ^{1w}	0.86	2.08	2.877(3)	155	x–1/2, –y+3/2, z
N ³ –H ³ ...Cl ¹	0.86	2.52	3.213(6)	139	x–1/2, –y+3/2, z
O ^{1w} –H ¹ ...O ^{2w}	0.88	1.82	2.688(4)	170	x, y, z
O ^{1w} –H ¹ ...O ^{3w}	0.88	1.82	2.688(4)	170	x, y, z
O ^{1w} –H ² ...Cl ¹	0.92	2.94	3.508(2)	122	x, y+1, z
O ^{1w} –H ² ...O ¹	0.92	2.10	2.996(3)	165	x, y+1, z
O ^{2w} –H ¹ ...O ²	0.88	2.03	2.816(5)	148	x, y+1, z
O ^{2w} –H ² ...O ²	0.96	1.91	2.789(4)	152	–x+3/2, –y+1/2, –z+1/2
O ^{3w} –H ¹ ...O ²	0.90	2.12	2.96(2)	155	–x+3/2, –y+1/2, –z+1/2
O ^{3w} –H ² ...O ^{2w}	0.82	2.14	2.96(2)	177	–x+2, y, –z+1/2
C ⁵ –H ⁵ ...Cl ¹	0.97	2.92	3.465(3)	117	x–1/2, –y+3/2, z
O ⁶ –H ⁶ ...S ¹	0.93	3.02	3.904(3)		–x+3/2, y+1/2, –z+1
6					
N ³ –H ⁴ ...O ²	0.86	1.97	2.798(3)	160	x–1/2, –y+2/2, z–1/2
C ⁵ –H ^{5B} ...O ¹	0.97	2.60	3.403(4)	140	x–1/2, –y+2/2, z–1/2
C ⁹ –H ⁹ ...O ¹	0.93	2.47	2.999(4)	116	x, y, z
C ¹³ –H ¹³ ...S ¹	0.93	2.86	3.387(3)	117	x, y, z

Cu–S¹ в комплексе **6** [*d* = 1.969(2), 1.944(2) и 2.2773(8) Å] (табл. 3) подобны найденным в работе [12] и немного отличаются от найденных в работе [13], а межатомные расстояния в комплексе **6** Cu–N⁴ и Cu–S¹ равны 1.995(3) и 2.943(2) Å (–x + 1, y, –z + 3/2). Анализ межатомных расстояний в тиометаллоцикле указывает на стабилизацию тиольной формы лиганда, так длина связи C–S [*d* = 1.752(3)] больше укороченной связи в комплексе **1a** [*d* = 1.702(3) Å] (табл. 3) и сравнима с найденными в комплексах Cu(II) с другими тиосемикарбазонами пировиноградной кислоты [12, 13]. Геометрические параметры диметилпиридина соответствуют найденным в комплексах меди с подобным лигандом из Кембриджской базы структурных данных [14].

Различная степень депротонирования органического лиганда в комплексах **1a** и **6** и присутствие как координированных, так и кристаллизационных молекул воды в комплексе **1a** обусловило образование различной системы водородных связей в кристаллах этих соединений. В кристалле комплекса **1a** за счет водородных связей N²–H...O^{1w} и N³–H...Cl¹ молекулы связываются в бесконечные цепи вдоль оси *a* (табл. 4, рис. 3). Эти цепи объединяются с centrosymmetricкими комплексами соседних цепей посредством водородных связей O^{1w}–H...O^{2w} и O^{2w}–H...O², образуя centrosymmetricкие

димеры. Остальные межмолекулярные водородные связи с вовлечением в качестве донора протона как координированных, так и кристаллизационных молекул воды, объединяют комплексы в слое O^{1w}–H...Cl¹ и O^{2w}–H...O². Стабилизированы эти слои слабыми водородными связями C⁵–H...Cl¹, а между собой ассоциированы лишь слабыми водородными связями C³–H...S¹.

В кристаллической структуре комплекса **6** вдоль оси *a* можно выделить цепи, образованные двухъядерными комплексами, ассоциированными водородными связями N³–H...O² и стабилизиро-

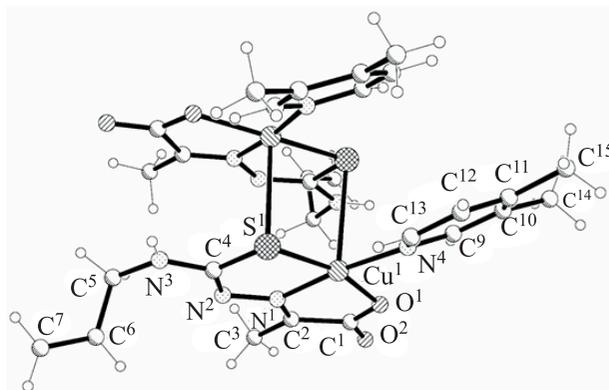


Рис. 2. Общий вид молекулы двухъядерного комплекса Cu(II) **6** в кристалле.

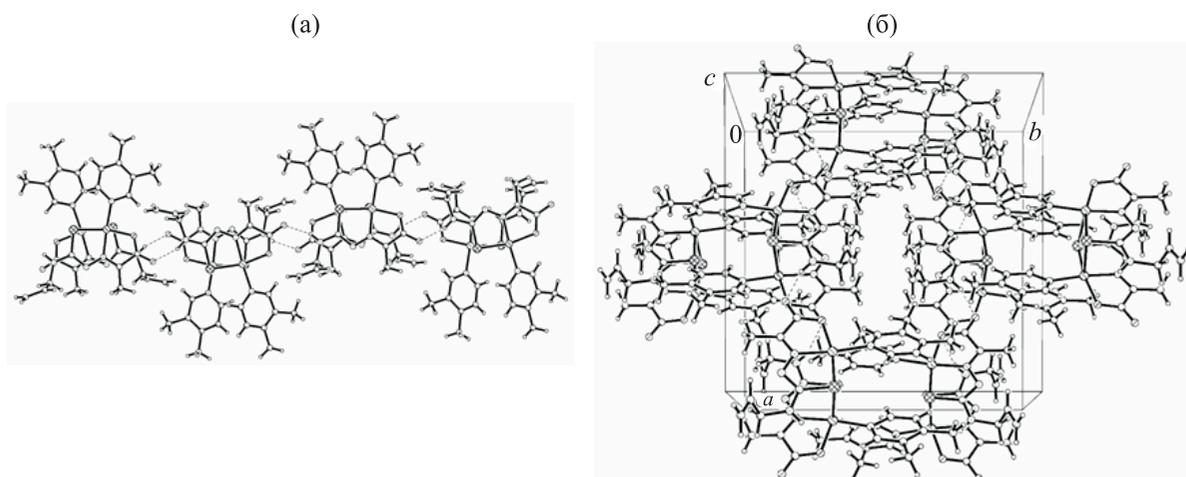


Рис. 4. Образование цепей в кристалле комплекса **6** (а); фрагмент кристаллической упаковки комплекса **6** (б).

обладают минимальной подавляющей концентрацией (МПК) и минимальной бактерицидной концентрацией (МБК) в интервале 15.62–1000 мкг/мл (табл. 5). Основное влияние на противомикробную активность оказывает природа центрального атома. Противомикробная активность значительно усиливается у комплексов меди(II) **1–6**. Среди соединений этой группы выделяются комплексы **5**, **6**, обладающие более высокой противомикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* и *Eschirichia coli*.

Полученные результаты противомикробной активности указывают на перспективность дальней-

шего поиска селективных противомикробных веществ среди координационных соединений меди с тиосемикарбазонами кетокислот, а также смешанно-лигандных аминных комплексов меди.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Рентгеноструктурный анализ. Экспериментальные данные для комплексов **1a** и **6** получены при комнатной температуре 293(2) К на дифрактометре Xcalibur E с MoK_{α} излучением и графитовым монохроматором. Параметры элементарной ячейки, уточненные по всему массиву, и остальные экспериментальные данные получены с использованием комплекса программ CrysAlis

Таблица 5. Минимальные подавляющие (МПК) и бактерицидные (МБК) концентрации (мкг/мл) координационных соединений **1–11** по отношению к тест-микробам

Соединение	<i>Eschirichia coli</i> ATCC 25922		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
Исходные соли ^a	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
H ₂ L	>1000	>1000	>1000	>1000	500	>1000
1	125	250	62.5	125	125	500
2	>1000	>1000	>1000	500	31.25	62.5
3	125	250	62.5	125	125	>1000
4	125	250	31.25	62.5	62.5	250
5	31.25	62.5	15.62	31.25	31.25	62.5
6	15.62	31.25	15.62	31.25	125	250
7	500	>1000	250	>1000	250	>1000
8	>1000	>1000	>1000	>1000	62.5	250
9	500	>1000	250	500	125	500
10	>1000	>1000	>1000	>1000	62.5	250
11	>1000	>1000	>1000	>1000	125	500

^a CuCl₂·2H₂O, CuBr₂, Cu(NO₃)₂·3H₂O, Cu(CH₃COO)₂·H₂O, Ni(CH₃COO)₂·4H₂O, CoCl₂·6H₂O, CoBr₂·6H₂O, Fe(NO₃)₂·6H₂O, FeBr₃.

Oxford Diffraction [15]. Их структуры решены прямыми методами и уточнены МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по программам SHELX-97 [16]. Атомы водорода включены в уточнение в геометрически рассчитанных позициях, а их температурные факторы U_H приняты в 1.2 или 1.5 раза большими, чем у связанных с ними атомов углерода, азота и кислорода. Кристаллизационные молекулы воды в комплексе **1a** локализованы в двух позициях с коэффициентом заполнения 0.85 и 0.15. В комплексе **6** аллильный фрагмент лиганда L^{2-} локализован в двух позициях с коэффициентом заполнения 0.5. Основные параметры эксперимента, решение и уточнение структур приведены в табл. 2, а некоторые межатомные расстояния, валентные углы и водородные связи – в табл. 3 и 4. Координаты базисных атомов исследованных структур депонированы в Кембриджский банк данных (CCDC 2010166-2010167).

Сопротивление растворов комплексов **1–11** в ДМФА (20°C, $c = 0.001$ моль/л) измеряли с помощью реохордного моста Р-38. ИК спектры веществ регистрировали на спектрофотометре Bruker ALPNA (4000–400 cm^{-1}). Эффективные магнитные моменты соединений **1–11** определяли методом Гуи. Расчет молярной магнитной восприимчивости с поправкой на диамагнетизм проводили исходя из теоретических значений магнитной восприимчивости органических соединений.

Противомикробную и противогрибковую активность изучали по стандартным методикам [17, 18].

2-{2-[(Проп-2-ен-1-ил)карбамотиоил]гидразинилиден}пропановая кислота (H_2L). Смешивали горячий (55–60°C) спиртовой раствор 10 ммоль пировиноградной кислоты в 15 мл этанола с раствором 10 ммоль 4-аллилтиосемикарбазида в 20 мл этанола. При охлаждении реакционной смеси выпадал светло-желтый осадок, который отфильтровывали на стеклянном фильтре, промывали небольшим количеством спирта и сушили на воздухе. Выход 95%, т. пл. 150–152°C. Хорошо растворим в ДМФА, ДМСО, а при нагревании – в спиртах. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.09 с (3H, CH_3), 4.26 т (2H, CH_2NH , $J = 5.6$ Гц), 5.16 д (2H, CH_2 , $J = 1.7$ Гц), 5.89 м (1H, $CH_2=C$), 9.33 уш. с (1H, NH), 10.78 уш. с (1H, NH), 12.17 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 12.63 (CH_3), 46.54 (CH_2N), 116.54 ($CH_2=C$), 134.76 ($CH_{аллил}$), 139.03 ($C=N$), 165.31 ($C=O$), 179.00

($C=S$).

2-[2-(Проп-2-ен-1-илкарбамотиоил)гидразинилиден]пропаноато}хлоромедь (1). К этанольному раствору тиосемикарбазона H_2L в 20 мл спирта при непрерывном перемешивании и нагревании (50–55°C) прибавляли раствор 10 ммоль дигидрата хлорида меди(II) в 20 мл этанола. Реакционную смесь нагревали 50–60 мин. После охлаждения до комнатной температуры выпадало мелкокристаллическое вещество, которое отфильтровывали, промывали небольшим количеством спирта, эфира и сушили на воздухе до постоянной массы.

Аналогично, используя вместо гидрата хлорида меди(II) бромид меди(II), тригидрат нитрата меди(II), гидрат ацетата меди(II), синтезировали соединения **2–4**. Синтез комплексов **7–11** проводили аналогично при взаимодействии гидратов ацетата никеля(II), хлорида и бромида кобальта(II), нитрата и бромида железа(III) с тиосемикарбазоном H_2L в молярном отношении 1:2.

2-[2-(Проп-2-ен-1-илкарбамотиоил)гидразинилиден]пропаноато}имидазолмедь (5). К 20 мл горячего (50–55°C) этанольного раствора 10 ммоль комплекса **4**, добавляли 10 ммоль имидазола, перемешивали при нагревании 40–50 мин. При охлаждении образовывался осадок, который отфильтровывали, промывали небольшим количеством этанола и сушили на воздухе.

Аналогично, используя вместо имидазола 3,4-диметилпиридин синтезировали соединение **6**. Выходы и физико-химические характеристики полученных комплексов **1–11** приведены в табл. 1.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Государственной программы Республики Молдова (проект 20.80009.5007.10).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beraldo H., Gambino D. // Mini Rev. Med. Chem. 2004. Vol. 4. N 1. P. 31. doi 10.2174/1389557043487484
2. Гуля А.П., Граур В.О., Чумаков Ю.М., Петренко П.А., Бэлан Г.Г., Бурдунюк О.С., Цапков В.И., Рудик В.Ф. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 5. С. 766. doi 10.1134/S00444660X19050159; Gulea A.P., Graur V.O., Chumakov Yu.M., Petrenko P.A., Balan G.G., Burduniuc O.S.,

- Tsapkov V.I., Rudic V.F.* // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 5. P. 953. doi 10.1134/S1070363219050153
3. *Pahontu E., Fala V., Gulea A., Poirier D., Tapcov V., Rosu T.* // Molecules. 2013. Vol. 18. N 8. P. 8812. doi 10.3390/molecules18088812
 4. *Lukmantara A.Y., Kalinowski D., Kumar N., Richardson D.R.* // J. Inorg. Biochem. 2014. Vol. 141. P. 43. doi 10.1016/j.jinorgbio.2014.07.020
 5. *Diaz A., Cao R., Garcia A.* // Monatsh. Chem. 1994. Bd 125. H. 8–9. S. 823. doi 10.1007/BF00812694
 6. *Pathan A.H., Bakale R.P., Naik G.N., Frampton C.S., Gudasi K.B.* // Polyhedron. 2012. Vol. 34. N 1. P. 149. doi 10.1016/j.poly.2011.12.033
 7. *Pathan A.H., Ramesh A.K., Bakale R.P., Naik G.N., Rohit Kumar H.G., Frampton C.S., Advi Rao G.M., Gudasi K.B.* // Inorg. Chim. Acta. 2015. Vol. 430. P. 216. doi 10.1016/j.ica.2015.03.013
 8. *Baldini M., Belicchi-Ferrari M., Bisceglie F., Dall'Aglio P.P., Pelosi G., Pinelli S., Tarasconi, P.* // Inorg. Chem. 2004. Vol. 43. N 22. P. 7170. doi 10.1021/ic049883b
 9. *Pelosi G.* // Open Crystallogr. J. 2010. Vol. 3. P. 16. doi 10.2174/1874846501003010016
 10. *Присакаръ В.И., Цанков В.И., Бурачева С.А., Бъркя 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
 11. *Самушь Н.М., Гуля А.П., Цанков В.И., Чумаков Ю.М., Рошу Т.* // ЖОХ. 2006. Т. 76. Вып. 7. С. 1148; *Samus' N.M., Gulya A.P., Tsapkov V.I., Chumakov Y.M., Roshu T.* // Russ. J. Gen. Chem. 2006. Vol. 76. N 7. P. 1100. doi 10.1134/s1070363206070164
 12. *Belicchi-Ferrari M., Bisceglie F., Buluggiu E., Pelosi G., Tarasconi P.* // Polyhedron. 2010. Vol. 29. N 10. P. 2134. doi 10.1016/j.poly.2010.04.009
 13. *Belicchi-Ferrari M., Bisceglie F., Buluggiu E., Pelosi G., Tarasconi P.* // Polyhedron. 2009. Vol. 28. N 6. P. 1160. doi 10.1016/j.poly.2009.01.013
 14. *Allen. F.H.* // Acta Crystallogr. 2002. Vol. B58. P. 380. doi 10.1107/S0108768102003890
 15. *CrysAlis RED*, Oxford Diffraction Ltd., Version 1.171.34.76, 2003.
 16. *Sheldrich G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
 17. *Gulea A., Poirier D., Roy J., Stavila V., Bulimstru I., Tapcov V., Popovschi L.* // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2008. Vol. 23. N 6. P. 806. doi 10.1080/14756360701743002
 18. *Pahontu E., Usataia I., Graur V., Chumakov Yu., Petrenko P., Gudumac V., Gulea A.* // Appl. Organometal. Chem. 2018. Vol. 32. N 12. P. e4544. doi 10.1002/aoc.4544

Synthesis, Structure and Biological Activity of Copper(II), Nickel(II), Cobalt(III) and Iron(III) Coordination Compounds with 2-{2-[(Prop-2-en-1-yl)carbamothioyl]hydrazinylidene}-propanoic Acid

A. P. Gulea^a, V. O. Graur^{a,*}, E. C. Diurici^a, Ia. I. Ulchina^a, P. N. Bourosh^b,
G. G. Balan^c, O. S. Burduniuc^{c,d}, V. I. Tsapkov^a, and V. F. Rudic^e

^a State University of Moldova, Kishinev, MD-2009 Moldova

^b Institute of Applied Physics, Kishinev, MD-2028 Moldova;

^c State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Kishinev, MD-2001 Moldova

^d National Agency of Public Health, Kishinev, MD-2028 Moldova;

^e Institute of Microbiology and Biotechnology of Academy of Sciences of Moldova, Kishinev, MD-2028 Moldova

*e-mail: vgraur@gmail.com

Received June 26, 2020; revised June 26, 2020; accepted July 16, 2020

2-Oxopropanoic acid reacts in ethanol with *N*-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide in a 1:1 molar ratio to form thiosemicarbazone H₂L. Coordination compounds Cu(HL)X [X = Cl⁻, Br⁻, NO₃⁻], Cu(H₂O)(L), Ni(HL)₂, Co(HL)₂X [X = Cl⁻, Br⁻], Fe(HL)₂X [X = NO₃⁻, Br⁻] are formed by reacting H₂L with copper(II), nickel(II), cobalt(II) and iron(III) salts. Mixed-ligand amine-containing complexes Cu(A)(L) [A = Im, 3,4-Lut] were obtained through the reaction of Cu(H₂O)(L) with imidazole (Im) and 3,4-dimethylpyridine (3,4-Lut). The structures of two copper complexes were determined by single crystal X-ray diffraction analysis. The synthesized complexes exhibit selective antimicrobial and antifungal activity in the concentration range of 15.62–1000 μg/mL. The introduction of amines into the inner sphere of copper complexes leads to an increase in antimicrobial activity.

Keywords: coordination compounds, pyruvic acid 4-allylthiosemicarbazone, antimicrobial activity, antifungal activity