

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ, НИКЕЛЯ, КОБАЛЬТА И ЖЕЛЕЗА С ЭТИЛ-*N'*-(2-ГИДРОКСИБЕНЗИЛИДЕН)-*N*-(ПРОП-2-ЕН-1-ИЛ)КАРБАМОГИДРАЗОНОТИОАТОМ

© 2020 г. А. П. Гуля^а, И. С. Усатая^а, В. О. Граур^{а,*}, Ю. М. Чумаков^{б,с}, П. А. Петренко^б, Г. Г. Бэлан^д, О. С. Бурдунок^{д,е}, В. И. Цапков^а, В. Ф. Рудик^ф

^а Молдавский государственный университет, ул. Матеевича 60, Кишинев, 2009 Республика Молдова

^б Институт прикладной физики, Кишинев, 2001 Республика Молдова

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

^д Государственный университет медицины и фармации имени Н. Тестемицану, Кишинев, 2001 Республика Молдова

^е Национальное агентство общественного здоровья, Кишинев, 2028 Республика Молдова

^ф Институт микробиологии и биотехнологии Академии наук Республики Молдова,

Кишинев, 2028 Республика Молдова

*e-mail: vgraur@gmail.com

Поступило в Редакцию 26 сентября 2019 г.

После доработки 26 сентября 2019 г.

Принято к печати 3 октября 2019 г.

Взаимодействием *N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида с иодэтаном и 2-гидроксibenзальдегидом образуется гидроиодид этил-*N'*-(2-гидроксibenзилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)карбамогидразонотиоата (HL·HI). При взаимодействии лиганда HL или гидроиодида HL·HI с солями меди, никеля, кобальта и железа получены координационные соединения Cu(L)X·nH₂O [X = Cl⁻, Br⁻, NO₃⁻; n = 0, 1], Ni(L)₂·HI·CH₃OH, Co(L)₂X [X = I⁻, NO₃⁻] и Fe(L)₂NO₃. Строение комплексов установлено методом РСА. В интервале концентраций 30–500 мкг/мл комплексы проявляют селективную противомикробную и противогрибковую активность в отношении серии стандартных микроорганизмов и грибов. Комплексы никеля и железа селективно ингибируют рост и размножение раковых клеток, практически не оказывая негативного влияния на пролиферацию нормальных клеток.

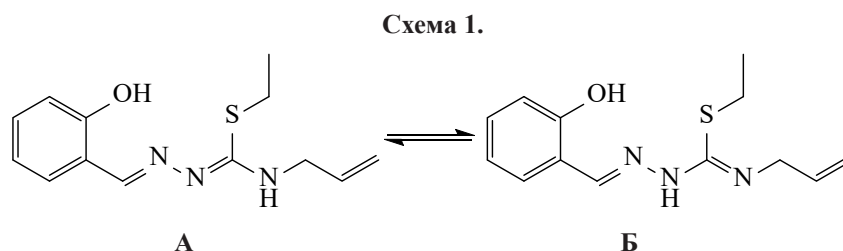
Ключевые слова: координационные соединения, карбамогидразонотиоаты, противомикробная активность, противораковая активность

DOI: 10.31857/S0044460X20040125

Производные тиосемикарбазидов могут использоваться для синтеза лекарственных препаратов [1–4]. Карбамогидразонотиоаты проявляют различные способы координации к ионам металлов и обладают противомикробной, противогрибковой, противораковой и другими видами биологической активности [5–12]. В связи с этим представляются перспективными синтез и изучение свойств карбамогидразонотиоатов и их координационных соединений.

Нами получены координационные соединения меди, никеля, кобальта и железа с этил-*N'*-(2-гидроксibenзилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)карбамогидразонотиоатом (HL), установлены их состав, строение, исследованы физико-химические и биологические свойства.

Этил-*N'*-(2-гидроксibenзилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)карбамогидразонотиоат получен взаимодействием *N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида с иодэтаном в метаноле с последующим введе-



нием в реакционную смесь 2-гидроксibenзальдегида в молярном соотношении 1:1.

Методом спектроскопии ЯМР установлено строение соединения НЛ. Все сигналы в спектре удвоены [13]. Это указывает на присутствие таутомерных форм **А** и **Б** карбамогидразонотиоата в растворе. Соотношение интегральных интенсивностей сигналов форм **А** и **Б** равно 1:0.4. Присутствие таутомерных форм может быть вызвано *син/анти*-изомерией двойной связи $C=N^1$ и *цис/транс*-изомерией двойной связи $C=N^4$ (схема 1) [5, 14].

При взаимодействии горячих (50–55°C) этанольных растворов солей меди, кобальта и железа с карбамогидразонотиоатом НЛ в мольном соотношении 1:1 с солями меди и 1:2 с солями кобальта и железа получены мелкокристаллические соединения **1–3**, **6**, **7**, для которых на основании данных элементного анализа (табл. 1) предложен состав $Cu(L)X \cdot nH_2O$ (**1–3**) [$X = Cl^-$ (**1**), Br^- (**2**), NO_3^- (**3**); $n = 0–1$], $Me(L)_2NO_3$ [$Me = Co^{3+}$ (**6**), Fe^{3+} (**7**)]. Координационные соединения **4**, **5** получены при взаимодействии НЛ·НЛ с ацетатами никеля и кобальта в метанольном растворе в мольном соотношении 2:1. Согласно данным элементного анализа, их состав соответствует формулам $Ni(L)_2 \cdot nH \cdot CH_3OH$ (**4**) и $Co(L)_2I$ (**5**). Координационные соединения **1–7** нераствори-

мы в диэтиловом эфире, мало растворимы в воде, лучше – в спиртах, хорошо растворимы в ДМФА, ДМСО.

При перекристаллизации комплексов **3**, **7** из этанола и комплекса **4** из метанола получены монокристаллы, структура которых была установлена методом рентгеноструктурного анализа (табл. 2, рис. 1–3). В кристаллической структуре координационного соединения **4** во внешней сфере находятся иодид-ион и молекула метанола, а во внешней сфере комплекса **7** – нитрат-ион. В каждом комплексе атом металла координирует карбамогидразонотиоат НЛ с образованием 5- и 6-членных металлоциклов. В комплексах **3**, **4** и **7** пяти- и шестичленные хелатные циклы лежат практически в одной плоскости, двугранные углы между ними не превышают 8.5°, а углы между плоскостями шестичленных металлоциклов и бензольных колец салицилиденовых фрагментов не превышают 5.8°. В координационном соединении величина **3** двугранного угла между пятичленным металлоциклом и фрагментом $S^1C^5C^6$ 2.9°, а двугранного угла между шестичленным металлоциклом и фрагментом $C^2C^3C^4$ – 70.86°, тогда как для комплексов **4** и **7** аналогичные углы в молекулах обоих лигандов составляют 23.5 (88.26), 80.08 (85.91) и 77.78 (87.29), 65.4 (68.07)° соответственно.

Таблица 1. Физико-химические характеристики координационных соединений **1–7**

Комплекс	Выход, %	$\mu_{эф.}^a$ М. Б.	$\kappa,^a$ $Ом^{-1} \cdot см^2 \cdot моль^{-1}$	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				M^b	N	S		M^b	N	S
1	82	1.75	103	17.45	11.47	8.81	$C_{13}H_{16}ClCuN_3OS$	17.59	11.63	8.87
2	79	1.78	108	15.61	10.27	7.79	$C_{13}H_{16}BrCuN_3OS$	15.66	10.35	7.90
3	81	1.83	112	15.58	13.71	7.81	$C_{13}H_{18}CuN_4O_5S$	15.65	13.80	7.90
4	76	2.85	85	7.78	11.17	8.45	$C_{27}H_{37}IN_6NiO_3S_2$	7.90	11.31	8.63
5	84	^в	90	8.20	11.72	8.96	$C_{26}H_{32}CoIN_6O_2S_2$	8.29	11.83	9.03
6	86	^в	86	9.02	15.11	9.79	$C_{26}H_{32}CoN_7O_5S_2$	9.13	15.19	9.93
7	75	5.93	105	8.59	15.19	9.87	$C_{26}H_{32}FeN_7O_5S_2$	8.69	15.26	9.98

^а При 294 К. ^б М – металл. ^в Диамагнитен.

Таблица 2. Кристаллографические характеристики, данные эксперимента и уточнение структуры соединений **3**, **4**, **7**

Параметр	Значение		
	3	4	7
Химическая формула	$C_{13}H_{18}CuN_4O_5S$	$C_{26.89}H_{32}IN_6NiO_{2.89}S_2$	$C_{26}H_{32}FeN_7O_5S_2$
<i>M</i>	405.91	735.30	642.56
Сингония	Триклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> 21/ <i>c</i>
<i>Z</i>	2	8	4
<i>a</i> , Å	7.4464(9)	18.3136(8)	8.2137(8)
<i>b</i> , Å	9.9324(7)	18.9679(10)	16.1962(7)
<i>c</i> , Å	12.1455(9)	20.1004(8)	22.5614(11)
α , град	92.397(6)	90	90
β , град	101.133(8)	99.982(5)	94.714(5)
γ , град	105.318(8)	90	90
<i>V</i> , Å ³	845.98(13)	6876.6(6)	2991.2(3)
<i>d</i> _{выч} , г/см ³	1.594	1.420	1.427
λ , Å	0.71073	0.71073	0.71073
μ , см ⁻¹	1.445	1.618	0.692
<i>T</i> , К	293(2)	293(2)	293(2)
Размеры образца, мм	0.40×0.22×0.04	0.50×0.35×0.20	0.36×0.181×0.003
Пределы <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8 -8 ≤ <i>k</i> ≤ 11 -14 ≤ <i>l</i> ≤ 13	-22 ≤ <i>h</i> ≤ 22 -22 ≤ <i>k</i> ≤ 17 -24 ≤ <i>l</i> ≤ 14	-6 ≤ <i>h</i> ≤ 9 -19 ≤ <i>k</i> ≤ 12 -26 ≤ <i>l</i> ≤ 19
Число отражений измеренных/независимых	4510 [<i>R</i> (int) = 0.0217]/2974	11301 [<i>R</i> (int) = 0.0238]/6321	10057 [<i>R</i> (int) = 0.0829]/5233
Число параметров	226	390	378
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ по <i>N</i> ₁	0.0542/0.0989	0.0828/0.1460	0.1993/0.1167
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ по <i>N</i> ₂	0.0413/0.0916	0.0510/0.1286	0.0780/0.0889
<i>S</i>	1.034	0.986	0.897
Δr	0.687/-0.381	0.525/-0.277	0.391/-0.495

Координационные связи атома меди в комплексе **3** образуют тетрагональную пирамиду. В основании пирамиды находятся атомы O¹, N¹, N³ органического лиганда и атом кислорода O^{1W} молекулы воды (табл. 3). Смещения указанных донорных атомов от средней плоскости основания пирамиды равны -0.019, -0.02, 0.021 и 0.018 Å соответственно. Отклонение атома меди от основания пирамиды составляет 0.116 Å в сторону атома кислорода O^{1N} нитратной группы, занимающего аксиальную позицию с расстоянием Cu¹-O^{1N} 2.457(3) Å. В кристалле комплекса **3** нитратные группы объединяют комплексы в centrosymmetric димеры посредством водородных связей N²-H...O^{1N}, C⁵-H...O^{2N} и C⁷-H...O^{3N}. Димеры связаны между собой водородными связями O^{1W}-H...O^{3N} в цепи, образующие слои, параллельные плоскости (001), внутри которых они связаны водородными связя-

ми O^{1W}-H...O¹, C⁵-H...O^{1N} (табл. 4, рис. 4). В слоях наблюдается π-π-стекинг-взаимодействие между 5- и 6-членными металлоциклами. Расстояние между центроидами соответствующих циклов равно 3.861 Å, угол β = 26.1°.

Координационные многогранники атомов никеля и железа в комплексах **4** и **7** представляют собой искаженные октаэдры (рис. 2, 3). Октаэдрические объемы указанных атомов равны 11.435 и 10.918 Å³ соответственно. В кристалле комплекса **4** между молекулами осуществляется лишь ван-дер-ваальсово взаимодействие (рис. 5), тогда как в кристаллической структуре комплекса **7** нитратные группы за счет водородных связей объединяют молекулы в цепи вдоль оси *c*. Такие цепи связаны между собой водородными связями C^{5A}-H...O^{1N} (табл. 4, рис. 6). В комплексе **7** возникает π-π-стекинг-взаимодействие между бензольными кольцами, на-

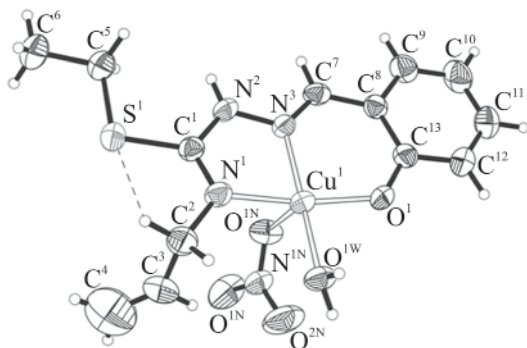


Рис. 1. Общий вид молекулы комплекса 3 в кристалле.

ходящимися в разных цепях. Расстояние между центроидами соответствующих циклов составляет 3.777 Å, угол $\beta = 27.4^\circ$. В комплексах 3, 4 и 7 образуются внутримолекулярные водородные связи C–H...S.

Для установления состава и строения остальных комплексов были использованы методы элементного анализа, молярной электропроводности, магнетохимии и ИК спектроскопии. На основании данных, полученных при определении молярной электропроводности (κ) в метаноле, установлено, что комплексы 1–7 – бинарные электролиты ($\kappa = 85\text{--}112 \text{ Ом}^{-1}\cdot\text{см}^2\cdot\text{моль}^{-1}$).

Магнетохимическое исследование комплексов 1–7 при комнатной температуре (294 К) показало (табл. 1), что кобальтовые комплексы 5 и 6 диамагнитны. Это указывает на степень окисления атомов кобальта +3 в псевдооктаэдрическом лигандном окружении. Для соединений меди величины эффективных магнитных моментов соответствуют одному неспаренному электрону. Эти экспериментальные данные дают основание предположить для них мономерное строение. Комплекс никеля обладает октаэдрическим строением с эффективным магнитным моментом $\mu_{\text{эф}} = 2.85$ М. Б., характерным для двух неспаренных электронов. Комплекс железа парамагнитен, его значение $\mu_{\text{эф}} = 5.93$ М. Б. соответствует высокоспиновому состоянию атома металла, в то время как атом кобальта в комплексе находится в низкоспиновом состоянии.

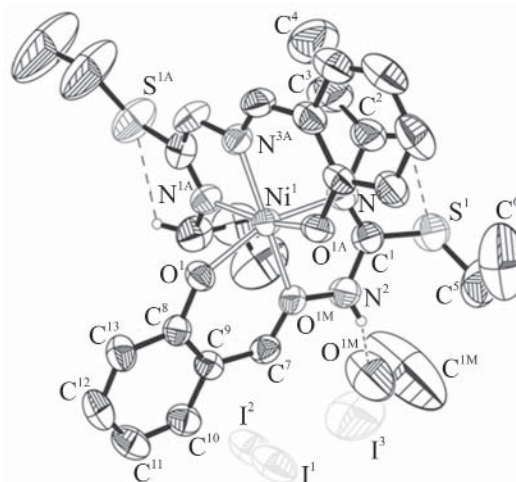


Рис. 2. Общий вид молекулы комплекса 4 в кристалле (атомы водорода опущены).

Полученные данные указывают на среднюю силу поля лиганда.

С целью определения способа координации карбамогидразонотиоата НЛ к центральным атомам металлов проведен сравнительный анализ ИК спектров комплексов 1–7 и лиганда. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения в областях 3400–3100, 1660–1580, 700–600 см^{-1} , которые характеризуют валентные колебания координированных молекул карбамогидразонотиоата НЛ. В области 3400–3100 см^{-1} ИК спектров всех комплексов исчезает полоса поглощения $\nu(\text{O}-\text{H}_{\text{фенол}})$, что указывает на депротонирование фенольной ОН-группы в молекулах лиганда. Такой же вы-

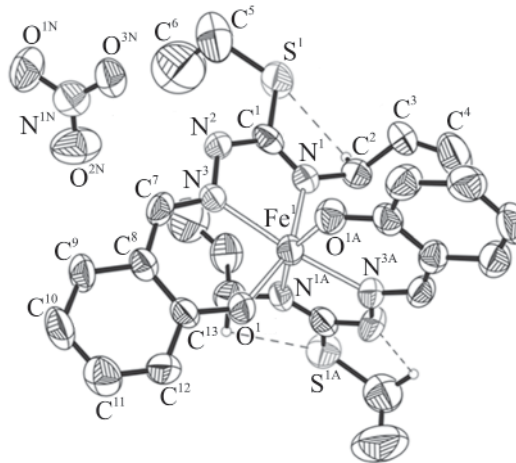


Рис. 3. Общий вид молекулы комплекса 7 в кристалле (атомы водорода опущены).

Таблица 3. Некоторые межатомные расстояния и валентные углы в молекулах комплексов 3, 4, 7

Связь	<i>d</i> , Å		
	3	4	7
Cu ¹ [Ni ¹]{Fe ¹ }–O ¹	1.893(3)	2.083(2)	1.923(4)
Ni ¹ {Fe ¹ }–O ^{1A}		2.090(2)	1.905(4)
Cu ¹ [Ni ¹]{Fe ¹ }–N ¹	1.959(3)	2.076(3)	2.109(5)
Ni ¹ {Fe ¹ }–N ^{1A}		2.082(3)	2.119(4)
Cu ¹ [Ni ¹]{Fe ¹ }–N ³	1.941(3)	2.025(3)	2.120(4)
Ni ¹ {Fe ¹ }–N ^{3A}		2.018(3)	2.116(4)
Cu ¹ –O ^{1N}	2.457(3)		
Cu ¹ –O ^{1W}	1.975(3)		
S ¹ –C ¹	1.744(4)	1.788(4)	1.754(6)
S ¹ –C ⁵	1.807(4)	1.802(8)	1.828(8)
O ¹ –C ¹³	1.325(5)	1.346(4)	1.309(6)
N ¹ –C ¹	1.289(5)	1.266(5)	1.286(6)
N ² –C ¹	1.363(5)	1.364(5)	1.358(7)
N ² –N ³	1.389(4)	1.378(4)	1.377(6)
N ³ –C ⁷	1.285(5)	1.278(4)	1.307(6)
C ² –C ³	1.503(8)	1.520(7)	1.497(7)
C ³ –C ⁴	1.221(8)	1.284(10)	1.284(10)
C ⁵ –C ⁶	1.514(6)	1.472(12)	1.465(9)
C ⁷ –C ⁸	1.435(5)	1.437(5)	1.429(7)
Угол	ω, град		
O ¹ Cu ¹ [Ni ¹]{Fe ¹ }N ³	92.29(12)	85.75(11)	83.67(18)
N ^{3A} Ni ¹ Fe ¹ }O ¹		96.70(11)	104.65(17)
O ¹ Cu ¹ [Ni ¹]{Fe ¹ }N ¹	171.56(12)	163.15(11)	155.64(18)
N ^{1A} Ni ¹ {Fe ¹ }O ¹		91.77(11)	90.31(18)
N ^{3A} Ni ¹ {Fe ¹ }O ^{1A}		86.01(11)	84.13(18)
N ³ Cu ¹ [Ni ¹]{Fe ¹ }N ¹	81.14(13)	79.41(12)	73.80(19)
N ^{3A} Ni ¹ {Fe ¹ }N ¹		98.73(12)	97.41(19)
N ¹ Ni ¹ {Fe ¹ }N ^{1A}		97.74(13)	86.05(18)
N ³ Ni ¹ {Fe ¹ }O ^{1A}		98.59(11)	98.39(17)
N ¹ Ni ¹ {Fe ¹ }O ^{1A}		89.44(12)	95.05(18)
N ^{3A} Ni ¹ {Fe ¹ }N ³		174.99(13)	171.00(19)
N ³ Ni ¹ {Fe ¹ }N ^{1A}		96.49(12)	103.26(18)
N ^{3A} Ni ¹ {Fe ¹ }N ^{1A}		79.10(13)	73.66(18)
N ^{1A} Ni ¹ {Fe ¹ }O ^{1A}		164.27(11)	157.71(18)
O ¹ Ni ¹ {Fe ¹ }O ^{1A}		84.91(10)	97.32(17)
O ¹ Cu ¹ O ^{1W}	91.60(13)		
N ³ Cu ¹ O ^{1W}	170.95(14)		
N ¹ Cu ¹ O ^{1W}	94.16(13)		
O ¹ Cu ¹ [Ni ¹]O ^{1N}	94.68(12)		
N ³ Cu ¹ [Ni ¹]O ^{1N}	80.91(12)		
N ¹ Cu ¹ [Ni ¹]O ^{1N}	89.55(12)		
O ^{1W} Cu ¹ O ^{1N}	106.91(14)		

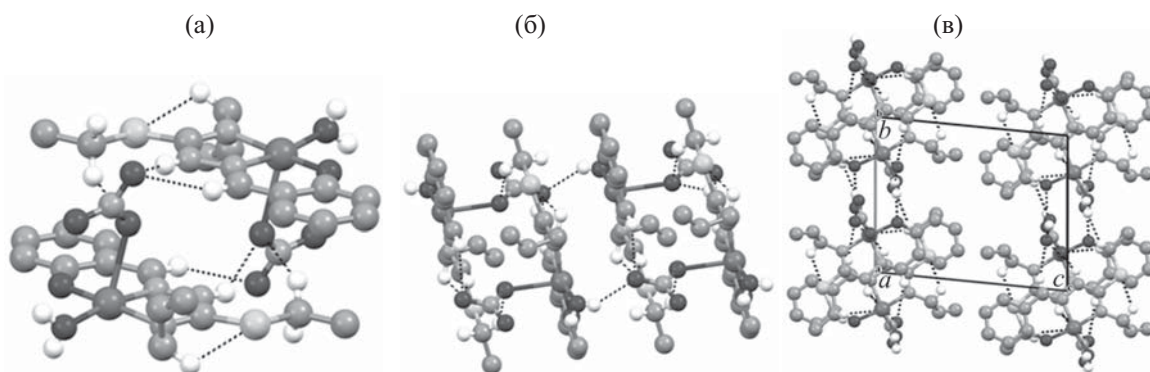


Рис. 4. Общий вид димера (а), цепи (б) и фрагмента упаковки (в) молекул в кристалле комплекса 3.

вод можно сделать по положению полосы $\nu(\text{C}=\text{O})$, которая в спектре соединения НЛ наблюдается в диапазоне $1230\text{--}1250\text{ см}^{-1}$, а в спектрах комплексов смещается на $40\text{--}50\text{ см}^{-1}$ в низкочастотную область. Существенное изменение претерпевает полоса в области $3000\text{--}3400\text{ см}^{-1}$, относящаяся к валентным колебаниям $\nu(\text{N}^4\text{--H})$ в молекуле соединения НЛ. В спектрах комплексных соединений полоса сдвигается в высокочастотную область на $50\text{--}70\text{ см}^{-1}$. Кроме того, в спектрах комплексов

происходит смещение полосы $\nu(\text{C}=\text{N})$ в низкочастотную область на $20\text{--}30\text{ см}^{-1}$. Все это указывает на координацию соединения НЛ к атомам металла депротонированным фенольным атомом кислорода, азометиновым и тиокарбамидными атомами азота. На такую координацию карбамогидразонтиоата НЛ указывает и то, что в ИК спектрах всех комплексов появляется ряд новых полос в области $530\text{--}405\text{ см}^{-1}$, обусловленных колебаниями $\nu(\text{M}\text{--N})$ и $\nu(\text{M}\text{--O})$ (M – металл). В ИК спектре сое-

Таблица 4. Геометрические параметры водородных связей в комплексах 3, 4, 7

Связь D–H...A	Расстояние, Å			Угол DHA, град	Координаты атома A
	D–H	H...A	D...A		
3					
O ^{1W} –H ^{1WA} ...O ¹	0.86	1.83	2.6886	174	1–x, 1–y, –z
N ² –H ² ...O ^{1N}	0.86	2.17	2.8752	139	2–x, 2–y, –z
O ^{1W} –H ^{1WB} ...O ^{3N}	0.72	2.11	2.7186	143	–1+x, y, z
C ² –H ^{2A} ...S ¹	0.97	2.55	2.9778	107	x, y, z
C ⁵ –H ^{5A} ...O ^{2N}	0.97	2.52	3.2026	127	x, 1+y, z
C ⁵ –H ^{5B} ...O ^{1N}	0.97	2.48	3.2692	139	2–x, 2–y, –z
C ⁷ –H ⁷ ...O ^{3N}	0.93	2.47	3.3217	153	2–x, 2–y, –z
4					
C ^{2A} –H ^{2AA} ...S ^{1A}	0.97	2.54	3.0016	109	x, y, z
C ² –H ^{2B} ...S ¹	0.97	2.57	3.1022	115	x, y, z
7					
N ² –H ² ...O ^{3N}	0.86	2.09	2.9163	162	1–x, –1/2+y, 1/2–z
N ^{2A} –H ^{2A} ...O ^{1N}	0.86	2.38	2.8483	115	1–x, 1–y, –z
C ^{2A} –H ^{2AB} ...S ^{1A}	0.97	2.61	2.9880	103	x, y, z
C ² –H ^{2B} ...S ¹	0.97	2.57	2.9557	104	x, y, z
C ^{5A} –H ^{5AA} ...O ^{1N}	0.97	2.55	3.4892	162	x, y, z
C ^{5A} –H ^{5AB} ...N ^{2A}	0.97	2.60	2.9726	103	x, y, z
C ^{5A} –H ^{5AB} ...O ^{1N}	0.97	2.58	3.4848	155	1–x, 1–y, –z
C ⁵ –H ^{5A} ...O ^{3N}	0.97	2.47	3.2257	134	1–x, –1/2+y, 1/2–z
C ⁷ –H ⁷ ...O ^{3N}	0.93	2.54	3.3447	134	1–x, –1/2+y, 1/2–z
C ^{7A} –H ^{7A} ...O ^{2N}	0.93	2.56	3.430	155	1–x, 1–y, –z

динения HL полоса поглощения $\nu(\text{C}=\text{S})$ отсутствует, поскольку атом серы алкилирован иодэтаном, и появляется новая полоса поглощения при 682 см^{-1} , соответствующая колебаниям $\nu(\text{C}-\text{S})$ [12]. Эта полоса не смещается при комплексообразовании, следовательно, атом серы не участвует в координации с ионом металла.

Полученные физико-химические данные позволяют представить распределение химических связей [В (1, 2) и Г (5, 6)] в комплексах (схема 2).

Комплексы биометаллов с метил-*N'*-(2-гидроксibenзилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)карбамогидразонотиоатом избирательно подавляют рост и размножение некоторых видов раковых клеток и некоторых видов микроорганизмов [12]. В связи с этим *in vitro* изучена противомикробная и противогрибковая активность координационных соединений 1–7 по отношению к серии стандартных штаммов грамположительных (*Staphylococcus aureus*), грамтрицательных бактерий (*Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*) и представителя дрожжеподобных грибов *Candida albicans*. Полученные экспериментальные данные приведены в табл. 5, из которой видно, что все исходные соли меди, никеля, кобальта, железа и карбамогидразонотиоат HL не проявляют противомикробной активности в отношении вышеуказанных микроорганизмов. Комплексы 1, 3–7 проявляют селективную как бактериостатическую, так и бактерицидную активность в диапазоне концентраций 30–500 мкг/мл в отношении микробов и 30–60 мкг/мл в отношении *Candida albicans*. На минимальную подавляющую (МПК) и минимальную бактерицидную (МБК) концентрации комплексов 1, 3–7 основное влияние оказывает природа центрального атома.

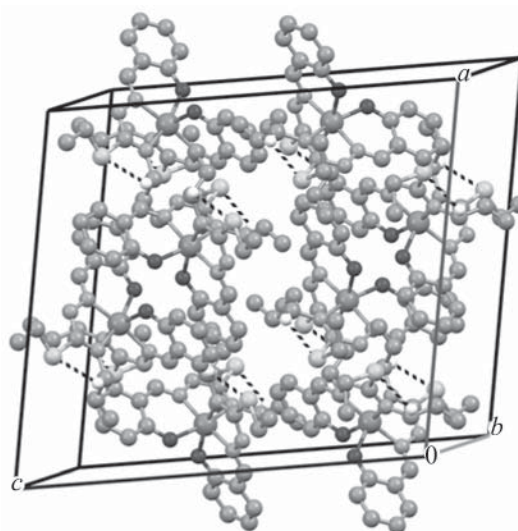


Рис. 5. Фрагмент упаковки молекул в кристалле комплекса 4.

Наиболее активен в отношении грамположительных микроорганизмов комплекс 7, а в отношении грамтрицательных микроорганизмов – комплекс 4. Близость значений МПК и МБК для многих соединений указывает на бактерицидный характер их действия.

Изучение антипролиферативной активности комплексов 1–7 в отношении клеток рака шейки матки HeLa, поджелудочной железы ВхРС-3, мышечной ткани RD показало, что, как и комплексы 3*d*-металлов с метил-*N'*-(2-гидроксibenзилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)карбамогидразонотиоатом [12], соединения 1–7 проявляют противораковую активность в интервале концентраций 0.1–100 мкмоль/л. В табл. 6 представлены концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}), яв-

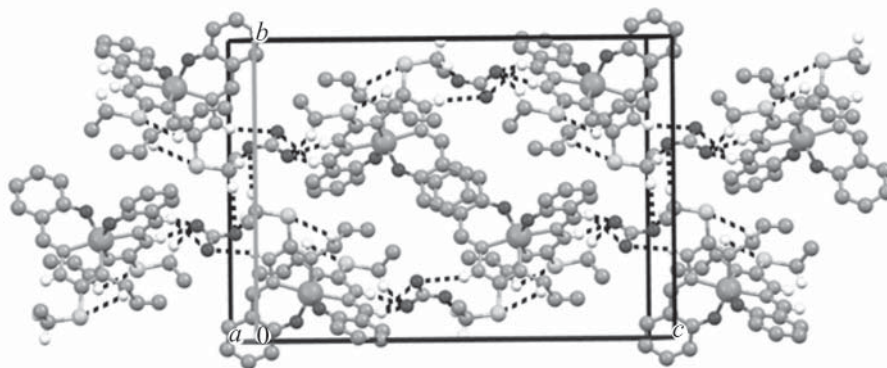
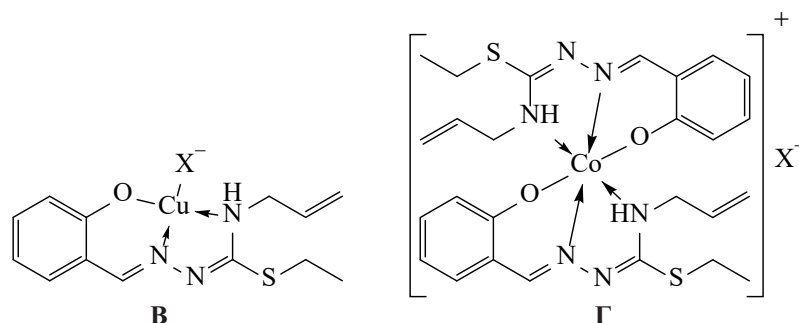


Рис. 6. Фрагмент упаковки молекул в кристалле комплекса 7.

Схема 2.



X = Cl, Br (**B**); NO₃, I (**G**).

ляющегося показателем эффективности ингибирующего действия исследуемых веществ в отношении упомянутых клеток. Экспериментальные данные указывают на то, что комплекс **7** проявляет более высокую противораковую активность в отношении клеток HeLa и VxPC-3 по сравнению с проти-

вораковым препаратом доксорубицином, применяемым в медицинской практике.

Для определения селективности антипролиферативного действия карбамогидразонотиоата HL и комплексов **1–7** определена их ингибирующая активность в отношении модельной линии нормальных клеток млекопитающих MDCK.

Таблица 5. Минимальные подавляющие (МПК) и бактерицидные (МБК) концентрации координационных соединений **1, 3–7** по отношению к тест-микробам (мкг/мл)

Соединение	<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923		<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
Исходные соли ^a	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
HL	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
1	30	60	500	500	500	500	60	60
3	30	60	500	500	500	500	60	60
4	30	60	120	120	120	120	30	30
5	30	60	500	500	500	500	60	60
6	30	60	500	500	500	500	30	30
7	30	30	500	500	250	500	30	30

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

Таблица 6. ПолуМаксимальное ингибирование роста клеток HeLa, VxPC-3, RD и MDCK соединениями **1–7**

Соединение	IC ₅₀ , мкмол/л ^a				Соединение	IC ₅₀ , мкмол/л ^a			
	HeLa	VxPC-3	RD	MDCK		HeLa	VxPC-3	RD	MDCK
HL	>100	88	>100	>100	5	>100	19	37	29
1	14	>100	13	12	6	>100	>100	>100	>100
2	37	22	12	33	7	2.2	1.3	>100	>100
3	13	1.1	5.5	1.6	Доксорубицин	10	3.7	16	7.1
4	83	69	57	>100					

^a Стандартная ошибка среднего (SEM) < ±4%. Значения IC₅₀ были вычислены с использованием статистического программного обеспечения.

Как видно из данных табл. 6, комплекс **7**, обладая высокой противораковой активностью в отношении клеток HeLa и VxPC-3, практически не оказывает негативного влияния на рост и размножение нормальных клеток MDCK.

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для выполнения РСА комплексов **3**, **4** и **7** использовали дифрактометр Oxford Diffraction [15]. 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 раза большими, чем у связанных с ними атомов углерода, азота и кислорода. Уточнение положения молекул CH_3OH и H_2O в комплексе **4** проведено с учетом их разупорядочения. Основные параметры эксперимента, решение и уточнение структур приведены в табл. 2, некоторые межатомные расстояния, валентные углы и водородные связи – в табл. 3, 4. Координаты базисных атомов исследованных структур депонированы в Кембриджский банк данных (CCDC 1944047–1944049).

Анализ геометрических параметров исследованных соединений выполняли с помощью программы Platon [17], наблюдаемые π – π -стекинг-взаимодействия между циклами оценивали согласно критерию, предложенному в данной программе ($\text{CgI}\cdots\text{CgJ} < 6.0 \text{ \AA}$, $\beta < 60.0^\circ$, где β – угол между вектором CgICgJ и нормалью к ароматическому циклу CgI). Геометрические расчеты и рисунки выполнены с помощью программы Mercury [18], для представления упаковок структур оставлены только те атомы водорода, которые участвуют в водородных связях.

Сопrotивление растворов комплексов **1–7** в метаноле (20°C , $c = 0.001$ моль/л) измеряли с помощью реохордного моста Р-38. ИК спектры регистрировали на спектрофотометре Bruker ALPHA ($4000\text{--}400 \text{ см}^{-1}$). Эффективные магнитные мо-

менты соединений **1–7** 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 [19].

Этил-*N'*-(2-гидроксибензилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)карбамогидразонотиоат (НЛ). К метанольному раствору 1.31 г (10 ммоль) *N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида добавляли 1.71 г (11 ммоль) иодэтана. Полученный раствор перемешивали 7 ч при постоянном нагревании до 60°C , затем добавляли 1.22 г (10 ммоль) 2-гидроксибензальдегида. Раствор перемешивали при нагревании 30 мин. Полученный гидроиодид карбамогидразонотиоата нейтрализовали карбонатом натрия до слабощелочной среды ($\text{pH} = 7\text{--}8$). Затем проводили жидкостную экстракцию хлороформом. Полученное желтое вещество сушили на воздухе. **Форма А.** Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.38 т (3H, CH_3 , $J = 7.3$ Гц), 2.90 к (2H, SCH_2 , $J = 7.3$ Гц), 4.09 т (2H, CH_2N , $J = 5.6$ Гц), 4.49 уш. с (1H, NH), 5.24 м (2H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.98 м (1H_{Allyl}), 6.88 т (1H, CH_{Ar} , $J = 7.5$ Гц), 6.99 д (1H, CH_{Ar} , $J = 7.5$ Гц), 7.25 т (1H, CH_{Ar} , $J = 7.5$ Гц), 7.26 д (1H, CH_{Ar} , $J = 7.5$ Гц), 8.40 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.85 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.56 (CH_3), 17.26 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 24.75 (SCH_2), 45.94 (CH_2N); 116.59, 118.88, 119.07, 130.75, 130.80 (C_{Ar}), 133.89 (CH_{Allyl}), 158.77 (CS), 160.54 (C_{Ar}). **Форма Б.** Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.38 т (3H, CH_3 , $J = 7.3$ Гц), 3.11 к (2H, SCH_2 , $J = 7.3$ Гц), 3.92 т (2H, CH_2N , $J = 5.8$ Гц), 5.23 м (2H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.65 уш. с (1H, NH), 5.87 м (1H, CH_{Allyl}), 6.91 т (1H, CH_{Ar} , $J = 7.4$ Гц), 6.97 д (1H, CH_{Ar} , $J = 7.4$ Гц), 7.24 т (1H, CH_{Ar} , $J = 7.4$ Гц), 7.29 д (1H, CH_{Ar} , $J = 7.4$ Гц), 8.43 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.41 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.52 (CH_3), 24.79 (SCH_2), 45.80 (CH_2N), 116.32 (C_{Ar}), 116.81 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 118.79, 119.50, 131.14, 131.23 (C_{Ar}); 134.07 (CH_{Allyl}), 156.84 ($\text{CH}=\text{N}$), 158.50 (CS), 161.32 (C_{Ar}).

Хлоро[2-((этилсульфанил)(проп-2-ен-1-иламино)метилен)гидразинилиден}метил]фенолято]медь (I). К этанольному раствору 10 ммоль этил-*N'*-(2-гидроксибензилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)карбамогидразонотиоата при

непрерывном перемешивании и нагревании (50–55°C) прибавляли 10 ммоль дигидрата хлорида меди(II). После охлаждения до комнатной температуры реакционной смеси наблюдалось образование мелкокристаллического осадка, который отфильтровывали на стеклянном фильтре, промывали небольшим количеством спирта, эфира и сушили на воздухе до постоянной массы.

Аналогично, используя в качестве исходных веществ бромид меди(II) и гидраты нитратов меди(II), кобальта(II) и железа(III), взятые в мольном отношении 1:1 и 1:2, синтезировали соединения **2**, **3**, **6**, **7**.

Иодид бис[2-((этилсульфанил)(проп-2-ен-1-иламино)метилен]-гидразинилиден}метилфенолято]кобальта(III) (5). К метанольному раствору 20 ммоль гидроиодида этил-*N'*-(2-гидроксипропилиден)-*N*-(проп-2-ен-1-ил)карбамогидразонотиоата при непрерывном перемешивании и нагревании (50–55°C) прибавляли 10 ммоль тетрагидрата ацетата кобальта(II). После охлаждения до комнатной температуры реакционной смеси наблюдалось образование мелкокристаллического осадка, который отфильтровывали на стеклянном фильтре, промывали небольшим количеством спирта, эфира и сушили на воздухе до постоянной массы.

Аналогично, используя в качестве исходных веществ тетрагидрат ацетата никеля(II) и $\text{HL} \cdot \text{HI}$, взятые в мольном отношении 1:2, синтезировали комплекс **4**.

Авторы выражают благодарность О.С. Гарбуз за помощь при проведении биологических испытаний синтезированных веществ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Beraldo H., Gambino D. // Mini Rev. Med. Chem. 2004. Vol. 4. N 1. P. 31. doi 10.2174/1389557043487484
- Saryan L.A., Ankel E., Krishnamurti C., Petering D.H., Elford, H. // J. Med. Chem. 1979. Vol. 22. N 10. P. 1218. doi 10.1021/jm00196a013
- Pahontu E., Fala V., Gulea A., Poirier D., Tapcov V., Rosu, T. // Molecules. 2013. Vol. 18. N 8. P. 8812. doi 10.3390/molecules18088812
- Turk S.R., Shipman C., Drach J.C. // J. Gen. Virology. 1986. Vol. 67. N 8. P. 1625. doi 10.1099/0022-1317-67-8-1625
- Yamazaki C. // Canad. J. Chem. 1975. Vol. 53. N. 4. P. 610. doi 10.1139/v75-085
- Ботошанский М.М., Боурош П.Н., Ревенко М.Д., Коржа И.Д., Симонов Ю.А., Панфилие Т. // ЖСХ. 2009. Т. 50. № 1. С. 188; Botoshanskii M., Bourosh P.N., Revenko M.D., Korzha I.D., Simonov Y.A., Panfilie T. // J. Struct. Chem. 2009. Vol. 50. N 1. P. 181. doi 10.1007/s10947-009-0026-y
- Leovac V.M., Češljević V.I., Vojinović-Ješić L.S., Divjaković V., Jovanović L.S., Szécsényi K.M., Rodić M.V. // Polyhedron. 2009. Vol. 28. N 16. P. 3570. doi 10.1016/j.poly.2009.07.045
- Rodić M.V., Leovac V.M., Jovanović L.S., Vojinović-Ješić L.S., Divjaković V., Češljević V.I. // Polyhedron. 2012. Vol. 46. N 1. P. 124. doi 10.1016/j.poly.2012.08.011
- Petrovic D.M., Petrovic A.F., Leovac V.M., Lukic S.R. // J. Thermal Analysis. 1994. Vol. 41. N 5. P. 1165. doi 10.1007/bf02547205
- Malik M., Phillips D. // Austral. J. Chem. 1974. Vol. 27. N 5. P. 1133. doi 10.1071/ch9741133
- Takjoo R., Mague J. T., Akbari A., Ahmadi M. // J. Coord. Chem. 2013. Vol. 66. N 22. P. 3915. doi 10.1080/00958972.2013.856420
- 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
- Türkkkan B., Sariboğa B., Sariboğa N. // Transition Metal Chem. 2011. Vol. 36. N 6. P. 679. doi 10.1007/s11243-011-9518-7
- Şahin M., Bal-Demirci T., Pozan-Soylu G., Ülküseven B. // Inorg. Chim. Acta. 2009. Vol. 362. N 7. P. 2407. doi 10.1016/j.ica.2008.10.036
- CrysAlisPro, Version 1.171.33.52 (release 06-11-2009 CrysAlis171.NET). Oxford Diffraction Ltd.
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2007. Vol. 64. N 1. P. 112. doi 10.1107/s0108767307043930
- Spek A.L. // J. Appl. Crystallogr. 2003. Vol. 36. N 1. P. 7. doi 10.1107/s0021889802022112
- Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Van De Streek J. // J. Appl. Crystallogr. Vol. 39. N 3. P. 453. doi 10.1107/s002188980600731x
- Gulea A., Poirier D., Roy J., Stavila V., Bulimestru I., Tapcov V., Popovschi L. // J. Enzyme Inhibition Med. Chem. 2008. Vol. 23. N 6. P. 806. doi 10.1080/14756360701743002

Synthesis, Structure and Biological Activity of Coordination Compounds of Copper, Nickel, Cobalt and Iron with Ethyl *N'*-(2-Hydroxybenzylidene)-*N*-prop-2-en-1-ylcarbamohydrazonothioate

A. P. Gulea^a, I. S. Usataia^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, Chisinau, 2009 Moldova

^b Institute of Applied Physics, Chisinau, 2001 Moldova

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

^d State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, 2001 Moldova

^e National Agency of Public Health, Chisinau, 2028 Moldova

^f Institute of Microbiology and Biotechnology of Academy of Sciences of Moldova, Chisinau, 2028 Moldova

*e-mail: vgraur@gmail.com

Received September 26, 2019; revised September 26, 2019; accepted October 3, 2019

N-(Prop-2-en-1-yl)hydrazonocarbothioamide reacts with iodoethane in methanol with further addition of 2-hydroxybenzaldehyde to form hydroiodide of carbamohydrazonothioate (HL·HI). The coordination compounds were obtained by interaction of HL or HL·HI with copper, nickel, cobalt and iron salts CuLX·*n*H₂O [X = Cl⁻, Br⁻, NO₃⁻; *n* = 0–1], Ni(L)₂·HI·CH₃OH, Co(L)₂X [X = I⁻, NO₃⁻] and Fe(L)₂NO₃. The structures of three complexes were established by single crystal X-ray analysis. The synthesized complexes exhibit selective antimicrobial and antifungal activity against a series of standard microorganisms and fungi in the concentration range of 30–500 μg/mL. In addition, nickel and iron complexes selectively inhibit the growth and proliferation of cancer cells and do not adversely affect normal cells.

Keywords: coordination compounds, carbamohydrazonothioates, antimicrobial activity, anticancer activity