

# 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<sup>а</sup>, И. С. Усатая<sup>а</sup>, В. О. Граур<sup>а,\*</sup>, Ю. М. Чумаков<sup>б,с</sup>, П. А. Петренко<sup>б</sup>, Г. Г. Бэлан<sup>д</sup>, О. С. Бурдунок<sup>д,е</sup>, В. И. Цапков<sup>а</sup>, В. Ф. Рудик<sup>ф</sup>

<sup>а</sup> Молдавский государственный университет, ул. Матеевича 60, Кишинев, 2009 Республика Молдова

<sup>б</sup> Институт прикладной физики, Кишинев, 2001 Республика Молдова

<sup>с</sup> Технический университет г. Гебзе, Гебзе, 41400 Турция

<sup>д</sup> Государственный университет медицины и фармации имени Н. Тестемицану, Кишинев, 2001 Республика Молдова

<sup>е</sup> Национальное агентство общественного здоровья, Кишинев, 2028 Республика Молдова

<sup>ф</sup> 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·nH<sub>2</sub>O [X = Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>; n = 0, 1], Ni(L)<sub>2</sub>·HI·CH<sub>3</sub>OH, Co(L)<sub>2</sub>X [X = I<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>] и Fe(L)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. 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.

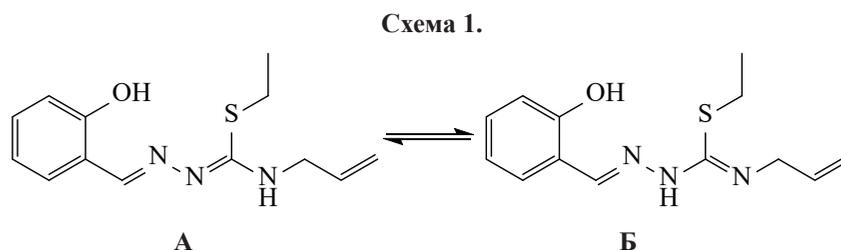
**Ключевые слова:** координационные соединения, карбамогидразонотиоаты, противомикробная активность, противораковая активность

**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-гидроксибензальдегида 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  $8.5^\circ$ , а углы между плоскостями шестичленных металлоциклов и бензольных колец салицилиденовых фрагментов не превышают  $5.8^\circ$ . В координационном соединении величина **3** двугранного угла между пятичленным металлоциклом и фрагментом  $S^1C^5C^6$   $2.9^\circ$ , а двугранного угла между шестичленным металлоциклом и фрагментом  $C^2C^3C^4$  –  $70.86^\circ$ , 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) $^\circ$  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
<b>1</b>	82	1.75	103	17.45	11.47	8.81	$C_{13}H_{16}ClCuN_3OS$	17.59	11.63	8.87
<b>2</b>	79	1.78	108	15.61	10.27	7.79	$C_{13}H_{16}BrCuN_3OS$	15.66	10.35	7.90
<b>3</b>	81	1.83	112	15.58	13.71	7.81	$C_{13}H_{18}CuN_4O_5S$	15.65	13.80	7.90
<b>4</b>	76	2.85	85	7.78	11.17	8.45	$C_{27}H_{37}IN_6NiO_3S_2$	7.90	11.31	8.63
<b>5</b>	84	<sup>в</sup>	90	8.20	11.72	8.96	$C_{26}H_{32}CoIN_6O_2S_2$	8.29	11.83	9.03
<b>6</b>	86	<sup>в</sup>	86	9.02	15.11	9.79	$C_{26}H_{32}CoN_7O_5S_2$	9.13	15.19	9.93
<b>7</b>	75	5.93	105	8.59	15.19	9.87	$C_{26}H_{32}FeN_7O_5S_2$	8.69	15.26	9.98

<sup>а</sup> При 294 К. <sup>б</sup> М – металл. <sup>в</sup> Диамагнитен.

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

Параметр	Значение		
	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>7</b>
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)
$\alpha$ , град	92.397(6)	90	90
$\beta$ , град	101.133(8)	99.982(5)	94.714(5)
$\gamma$ , град	105.318(8)	90	90
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	845.98(13)	6876.6(6)	2991.2(3)
<i>d</i> <sub>выч</sub> , г/см <sup>3</sup>	1.594	1.420	1.427
$\lambda$ , Å	0.71073	0.71073	0.71073
$\mu$ , см <sup>-1</sup>	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> <sub>1</sub> / <i>wR</i> <sub>2</sub> по <i>N</i> <sub>1</sub>	0.0542/0.0989	0.0828/0.1460	0.1993/0.1167
<i>R</i> <sub>1</sub> / <i>wR</i> <sub>2</sub> по <i>N</i> <sub>2</sub>	0.0413/0.0916	0.0510/0.1286	0.0780/0.0889
<i>S</i>	1.034	0.986	0.897
$\Delta r$	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 O<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup> органического лиганда и атом кислорода O<sup>1W</sup> 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<sup>1N</sup> нитратной группы, занимающего аксиальную позицию с расстоянием Cu<sup>1</sup>-O<sup>1N</sup> 2.457(3) Å. В кристалле комплекса **3** нитратные группы объединяют комплексы в centrosymmetric димеры посредством водородных связей N<sup>2</sup>-H...O<sup>1N</sup>, C<sup>5</sup>-H...O<sup>2N</sup> и C<sup>7</sup>-H...O<sup>3N</sup>. Димеры связаны между собой водородными связями O<sup>1W</sup>-H...O<sup>3N</sup> в цепи, образующие слои, параллельные плоскости (001), внутри которых они связаны водородными связя-

ми O<sup>1W</sup>-H...O<sup>1</sup>, C<sup>5</sup>-H...O<sup>1N</sup> (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 Å<sup>3</sup> 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<sup>5A</sup>-H...O<sup>1N</sup> (табл. 4, рис. 6). В комплексе **7** возникает π-π-стекинг-взаимодействие между бензольными кольцами, на-

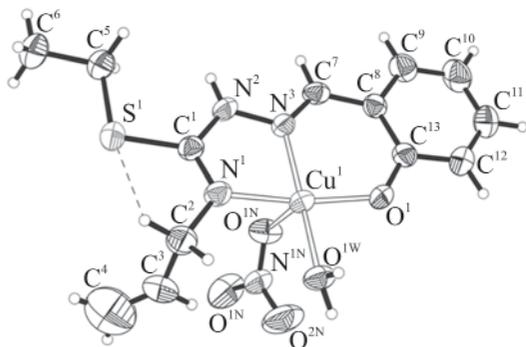


Рис. 1. Общий вид молекулы комплекса 3 в кристалле.

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 ( $\kappa$ ) 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.

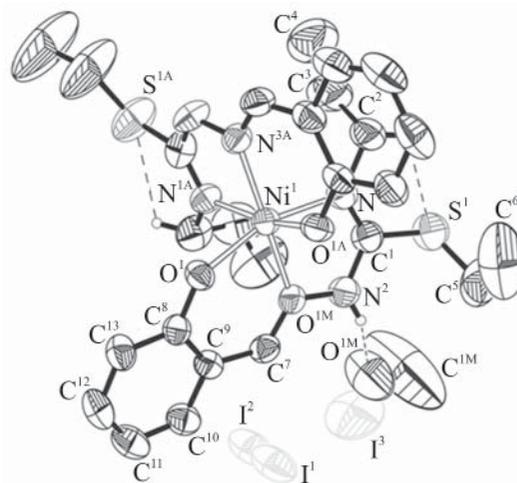


Рис. 2. Общий вид молекулы комплекса 4 в кристалле (атомы водорода опущены).

Полученные данные указывают на среднюю силу поля лиганда.

С целью определения способа координации карбамогидразонотиоата HL 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  $\text{см}^{-1}$ , которые характеризуют валентные колебания координированных молекул карбамогидразонотиоата HL. В области 3400–3100  $\text{см}^{-1}$  ИК спектров всех комплексов исчезает полоса поглощения  $\nu(\text{O-H}_{\text{фенол}})$ , что указывает на депротонирование фенольной OH-группы в молекулах лиганда. Такой же вы-

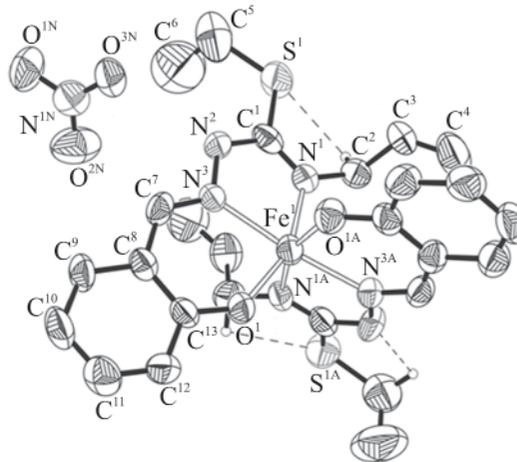


Рис. 3. Общий вид молекулы комплекса 7 в кристалле (атомы водорода опущены).

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

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

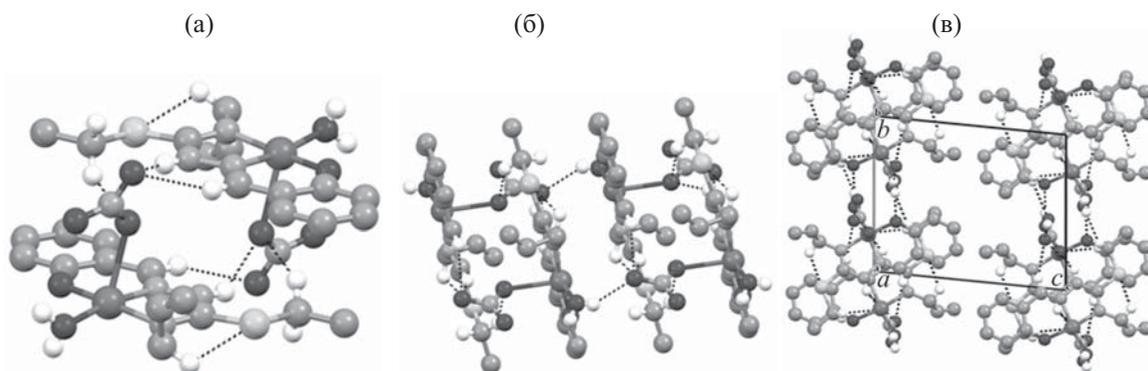


Рис. 4. Общий вид димера (а), цепи (б) и фрагмента упаковки (в) молекул в кристалле комплекса 3.

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 ДНА, град	Координаты атома А
	D–H	H...A	D...A		
<b>3</b>					
O <sup>1W</sup> –H <sup>1WA</sup> ...O <sup>1</sup>	0.86	1.83	2.6886	174	1–x, 1–y, –z
N <sup>2</sup> –H <sup>2</sup> ...O <sup>1N</sup>	0.86	2.17	2.8752	139	2–x, 2–y, –z
O <sup>1W</sup> –H <sup>1WB</sup> ...O <sup>3N</sup>	0.72	2.11	2.7186	143	–1+x, y, z
C <sup>2</sup> –H <sup>2A</sup> ...S <sup>1</sup>	0.97	2.55	2.9778	107	x, y, z
C <sup>5</sup> –H <sup>5A</sup> ...O <sup>2N</sup>	0.97	2.52	3.2026	127	x, 1+y, z
C <sup>5</sup> –H <sup>5B</sup> ...O <sup>1N</sup>	0.97	2.48	3.2692	139	2–x, 2–y, –z
C <sup>7</sup> –H <sup>7</sup> ...O <sup>3N</sup>	0.93	2.47	3.3217	153	2–x, 2–y, –z
<b>4</b>					
C <sup>2A</sup> –H <sup>2AA</sup> ...S <sup>1A</sup>	0.97	2.54	3.0016	109	x, y, z
C <sup>2</sup> –H <sup>2B</sup> ...S <sup>1</sup>	0.97	2.57	3.1022	115	x, y, z
<b>7</b>					
N <sup>2</sup> –H <sup>2</sup> ...O <sup>3N</sup>	0.86	2.09	2.9163	162	1–x, –1/2+y, 1/2–z
N <sup>2A</sup> –H <sup>2A</sup> ...O <sup>1N</sup>	0.86	2.38	2.8483	115	1–x, 1–y, –z
C <sup>2A</sup> –H <sup>2AB</sup> ...S <sup>1A</sup>	0.97	2.61	2.9880	103	x, y, z
C <sup>2</sup> –H <sup>2B</sup> ...S <sup>1</sup>	0.97	2.57	2.9557	104	x, y, z
C <sup>5A</sup> –H <sup>5AA</sup> ...O <sup>1N</sup>	0.97	2.55	3.4892	162	x, y, z
C <sup>5A</sup> –H <sup>5AB</sup> ...N <sup>2A</sup>	0.97	2.60	2.9726	103	x, y, z
C <sup>5A</sup> –H <sup>5AB</sup> ...O <sup>1N</sup>	0.97	2.58	3.4848	155	1–x, 1–y, –z
C <sup>5</sup> –H <sup>5A</sup> ...O <sup>3N</sup>	0.97	2.47	3.2257	134	1–x, –1/2+y, 1/2–z
C <sup>7</sup> –H <sup>7</sup> ...O <sup>3N</sup>	0.93	2.54	3.3447	134	1–x, –1/2+y, 1/2–z
C <sup>7A</sup> –H <sup>7A</sup> ...O <sup>2N</sup>	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  $682 \text{ см}^{-1}$ , 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.

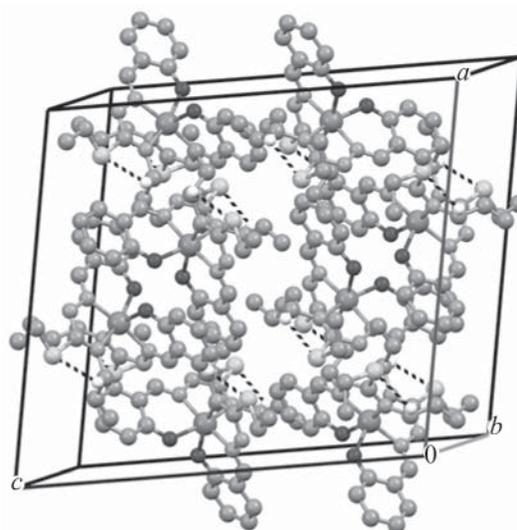


Рис. 5. Фрагмент упаковки молекул в кристалле комплекса 4.

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 ( $\text{IC}_{50}$ ), яв-

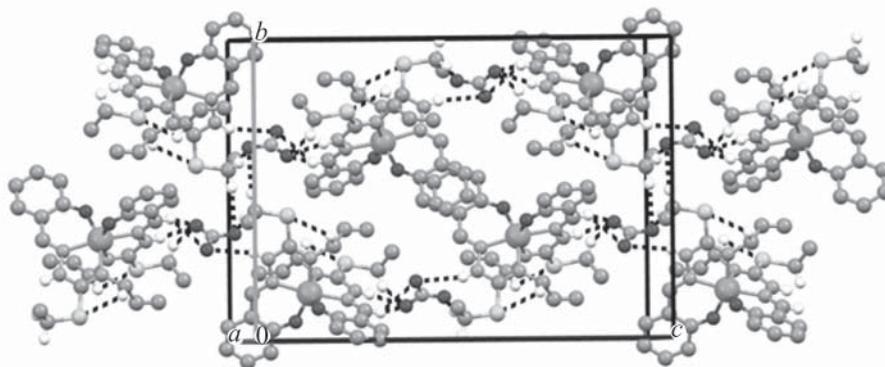
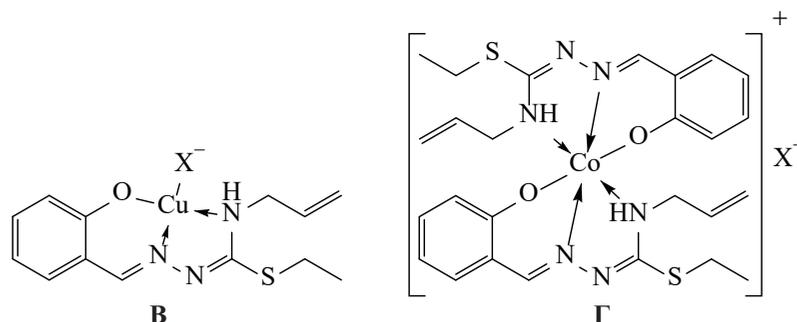


Рис. 6. Фрагмент упаковки молекул в кристалле комплекса 7.

Схема 2.



X = Cl, Br (**B**); NO<sub>3</sub>, I (**Г**).

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 <sup>a</sup>	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
HL	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
<b>1</b>	30	60	500	500	500	500	60	60
<b>3</b>	30	60	500	500	500	500	60	60
<b>4</b>	30	60	120	120	120	120	30	30
<b>5</b>	30	60	500	500	500	500	60	60
<b>6</b>	30	60	500	500	500	500	30	30
<b>7</b>	30	30	500	500	250	500	30	30

<sup>a</sup> CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, CuBr<sub>2</sub>, Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O, Ni(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, Co(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O.

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

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

<sup>a</sup> Стандартная ошибка среднего (SEM) < ±4%. Значения IC<sub>50</sub> были вычислены с использованием статистического программного обеспечения.

Как видно из данных табл. 6, комплекс **7**, обладая высокой противораковой активностью в отношении клеток HeLa и ВхРС-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  $\text{CH}_3\text{OH}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  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  $\pi$ – $\pi$ -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  $\beta$  – угол между вектором  $\text{CgI}\text{CgJ}$  и нормалью к ароматическому циклу  $\text{CgI}$ ). 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 ( $20^\circ\text{C}$ ,  $c = 0.001$  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  $60^\circ\text{C}$ , 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  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.38 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.3$  Гц), 2.90 к (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J = 7.3$  Гц), 4.09 т (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J = 5.6$  Гц), 4.49 уш. с (1H, NH), 5.24 м (2H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 5.98 м ( $1\text{H}_{\text{Allyl}}$ ), 6.88 т (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.5$  Гц), 6.99 д (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.5$  Гц), 7.25 т (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.5$  Гц), 7.26 д (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.5$  Гц), 8.40 с (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 11.85 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.56 ( $\text{CH}_3$ ), 17.26 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 24.75 ( $\text{SCH}_2$ ), 45.94 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ); 116.59, 118.88, 119.07, 130.75, 130.80 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.89 ( $\text{CH}_{\text{Allyl}}$ ), 158.77 (CS), 160.54 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ). **Форма Б.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.38 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.3$  Гц), 3.11 к (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J = 7.3$  Гц), 3.92 т (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J = 5.8$  Гц), 5.23 м (2H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 5.65 уш. с (1H, NH), 5.87 м (1H,  $\text{CH}_{\text{Allyl}}$ ), 6.91 т (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.4$  Гц), 6.97 д (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.4$  Гц), 7.24 т (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.4$  Гц), 7.29 д (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.4$  Гц), 8.43 с (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 11.41 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.52 ( $\text{CH}_3$ ), 24.79 ( $\text{SCH}_2$ ), 45.80 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 116.32 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 116.81 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 118.79, 119.50, 131.14, 131.23 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 134.07 ( $\text{CH}_{\text{Allyl}}$ ), 156.84 ( $\text{CH}=\text{N}$ ), 158.50 (CS), 161.32 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**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<sup>a</sup>, I. S. Usataia<sup>a</sup>, V. O. Graur<sup>a,\*</sup>, Yu. M. Chumakov<sup>b,c</sup>,  
P. A. Petrenko<sup>b</sup>, G. G. Balan<sup>d</sup>, O. S. Burduniuc<sup>d,e</sup>, V. I. Tsapkov<sup>a</sup>, and V. F. Rudic<sup>f</sup>

<sup>a</sup> State University of Moldova, Chisinau, 2009 Moldova

<sup>b</sup> Institute of Applied Physics, Chisinau, 2001 Moldova

<sup>c</sup> Gebze Institute of Technology, Cayirova, Kocaeli, 41400 Turkey

<sup>d</sup> State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, 2001 Moldova

<sup>e</sup> National Agency of Public Health, Chisinau, 2028 Moldova

<sup>f</sup> 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*H<sub>2</sub>O [X = Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>; *n* = 0–1], Ni(L)<sub>2</sub>·HI·CH<sub>3</sub>OH, Co(L)<sub>2</sub>X [X = I<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>] and Fe(L)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. 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