

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СМЕШАННО-ЛИГАНДНЫХ АМИНСОДЕРЖАЩИХ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ(II) С 2-(2-ГИДРОКСИБЕНЗИЛИДЕН)-N-(ПРОП-2-ЕН-1-ИЛ)-ГИДРАЗИНКАРБОТИОАМИДОМ

© 2021 г. А. П. Гуля^а, В. О. Граур^а, Я. И. Улькина^{а,*}, П. Н. Боуруш^б,
В. А. Смаглий^с, О. С. Гарбуз^{а,д}, В. И. Цапков^а

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

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

^с Институт химии, Кишинев, MD-2028 Молдова

^д Институт зоологии, Кишинев, MD-2028 Молдова

*e-mail: ianina.ulchina@gmail.com

Поступило в Редакцию 2 октября 2020 г.

После доработки 2 октября 2020 г.

Принято к печати 17 октября 2020 г.

Взаимодействие нитрата меди(II) с 2-(2-гидроксibenзилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидом (H_2L) в молярном отношении 1:1 в этаноле приводит к образованию координационного соединения $Cu(HL)NO_3 \cdot H_2O$. Введение в реакционную смесь аминов [имидазола (Im), 3,5-дибромпиридина (3,5-Br₂Py), 4-метилпиридина (4-Pic)] в молярном отношении 1:1:2 приводит к образованию комплексов $CuA(HL)NO_3 \cdot nH_2O$ [A = Im, 3,5-Br₂Py, 4-Pic; n = 0, 3]. Строение полученных соединений установлено методом РСА. Синтезированные комплексы проявляют противомикробную, противогрибковую, антиоксидантную и противораковую активность.

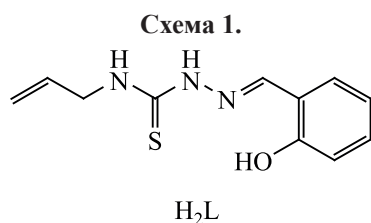
Ключевые слова: координационные соединения Cu(II), амины, 4-аллиптиосемикарбазон салицилового альдегида, противомикробная активность, противораковая активность

DOI: 10.31857/S0044460X21010133

Тиосемикарбазоны и координационные соединения переходных металлов с ними являются биологически активными соединениями [1–3]. Многие из них проявляют противомикробную, противогрибковую и противораковую активность [4–6]. В большинстве случаев координация тиосемикарбазонов к ионам меди(II) приводит к наиболее значительному усилению биологической активности по сравнению с ионами других 3d-металлов. Ряд исследований [7–9] показал, что введение различных аминов во внутреннюю сферу тиосемикарбазонатов меди(II) приводит к изменению их биологических свойств. В связи с

этим представляет интерес синтез и исследование новых смешанно-лигандных аминоксодержащих координационных соединений меди(II) с тиосемикарбазонами.

Нами были синтезированы координационные соединения меди(II) с 2-(2-гидроксibenзилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидом (H_2L , схема 1) и такими аминами, как имидазол (Im), 3,5-дибромпиридин (3,5-Br₂Py), 4-метилпиридин (4-Pic), установлен их состав и строение, исследованы физико-химические и биологические свойства.



При взаимодействии горячего (50–55°C) этанольного раствора тиосемикарбазона H_2L с этанольным раствором нитрата меди(II) в молярном отношении 1:1 образуется мелкокристаллическое соединение состава $Cu(HL)NO_3 \cdot H_2O$ (**1**). Для синтеза комплексов меди, содержащих в своем составе гетероароматические амины, были проведены реакции этанольных растворов тиоамида H_2L с нитратом меди(II) и аминами (имидазолом, 3,5-дибромпиридином, 4-метилпиридином) в молярном соотношении 1:1:2. В результате получены три аминоксодержащих комплекса **2–4** состава $CuA(HL)NO_3 \cdot nH_2O$ [$A = Im$ (**2**), 3,5- Br_2Py (**3**), 4- Pic (**4**), $n = 0$ (**2**, **3**), 3 (**4**)].

Полученные координационные соединения **1–4** нерастворимы в диэтиловом эфире, мало растворимы в воде, лучше – в спиртах, хорошо растворимы в ДМФА и ДМСО. Определение молярной электропроводности (κ) синтезированных комплексов в метаноле показало, что соединения **1–4** представляют собой бинарные электролиты типа 1:1 ($\kappa = 92–103 \text{ Ом}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$) (табл. 1).

Магнетохимическое исследование синтезированных координационных соединений показало, что комплексы **1–4** обладают заниженным значением эффективного магнитного момента ($\mu_{\text{эф}} = 1.42–1.50 \text{ М. Б.}$, табл. 1) по сравнению с чисто спиновым значением для одного неспаренного электрона, что указывает на их полиядерное строение.

Для определения способа координации тиосемикарбазона к ионам меди(II) был проведен сравнительный анализ ИК спектров лиганда H_2L

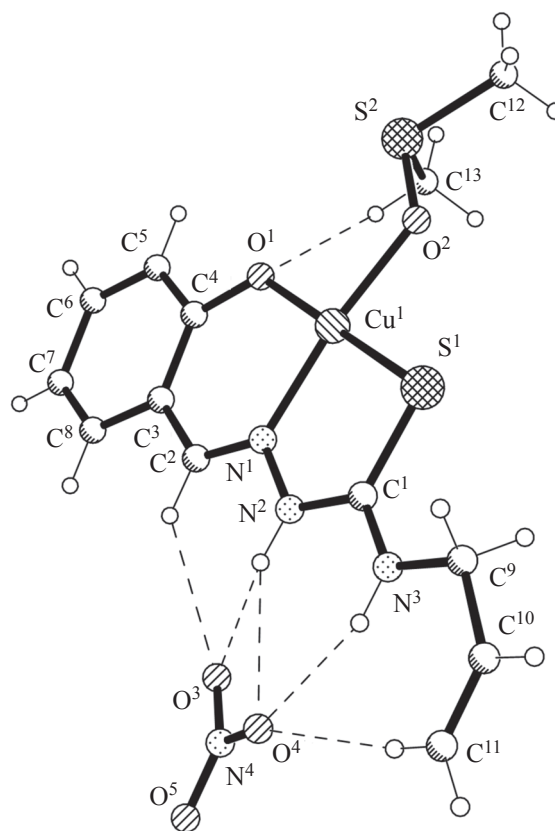


Рис. 1. Общий вид молекулы комплекса **1a** в кристалле.

и комплексов **1–4**. В спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в областях 3380–3100, 1630–1570, 1400–1100 см^{-1} , которые характеризуют валентные колебания координированных молекул соответствующих лигандов. В области 3380–3100 см^{-1} ИК спектров всех комплексов исчезает полоса поглощения $\nu(O-H)$ фенольной группы, что указывает на депротонирование молекулы лиганда H_2L в результате координации. Кроме того, в спектрах наблюдается смещение полосы поглощения $\nu(C=N)$ в низкочастотную область на 18–25 см^{-1} и полосы поглощения $\nu(C=S)$ в высокочастотную область на 24–

Таблица 1. Физико-химические характеристики координационных соединений меди с 2-(2-гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидом

№	Выход, %	$\mu_{\text{эф}}^a$, М. Б.	κ^a , $\text{Ом}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				Cu	N	S		Cu	N	S
1	71	1.50	103	16.97	15.02	8.69	$C_{11}H_{14}CuN_4O_5S$	16.82	14.83	8.49
2	72	1.47	97	14.63	19.84	7.70	$C_{14}H_{16}CuN_6O_4S$	14.85	19.64	7.49
3	85	1.42	96	10.53	11.16	5.48	$C_{16}H_{15}Br_2CuN_5O_4S$	10.65	11.74	5.37
4	83	1.50	92	12.36	14.15	6.60	$C_{17}H_{25}CuN_5O_7S$	12.53	13.81	6.32

^a При 293 К.

Таблица 2. Кристаллографические характеристики, данные эксперимента и уточнение структур комплексов **1a** и **2–4**

Параметр	1a	2	3	4
Химическая формула	C ₁₃ H ₁₈ Cu ₁ N ₄ O ₅ S ₂	C ₂₈ H ₃₂ Cu ₂ N ₁₂ O ₈ S ₂	C ₃₂ H ₃₀ Br ₄ Cu ₂ N ₁₀ O ₈ S ₂	C ₃₄ H ₅₀ Cu ₂ N ₁₀ O ₁₄ S ₂
<i>M</i>	437.97	855.85	1193.50	1014.04
Сингония	Триклинная	Триклинная	Триклинная	Орторомбическая
Пространственная группа	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>Pnna</i>
<i>Z</i>	2	1	1	4
<i>a</i> , Å	4.4503(5)	7.4237(6)	7.1201(7)	26.5825(13)
<i>b</i> , Å	12.5530(12)	11.4130(9)	12.7325(11)	22.4006(10)
<i>c</i> , Å	17.0921(18)	11.8704(11)	13.0483(10)	7.5445(7)
α , град	108.339(9)	113.657(9)	114.097(8)	90
β , град	93.073(9)	98.037(8)	96.429(8)	90
γ , град	91.077(9)	97.209(7)	100.090(8)	90
<i>V</i> , Å ³	904.40(18)	893.70(14)	1040.73(17)	4492.5(5)
<i>d</i> _{выч} , г/см ³	1.608	1.590	1.904	1.499
μ , см ⁻¹	1.470	1.372	5.022	1.113
<i>F</i> (000)	450	438	586	2104
Размеры образца, мм	0.08×0.04×0.03	0.45×0.14×0.06	0.4×0.09×0.04	0.6×0.05×0.015
θ_{\max} , град	3.25–25.05	3.07–25.05	2.97–25.50	2.95–25.04
Пределы <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	–5 ≤ <i>h</i> ≤ 5, –14 ≤ <i>k</i> ≤ 14, –20 ≤ <i>l</i> ≤ 15	–8 ≤ <i>h</i> ≤ 8, –13 ≤ <i>k</i> ≤ 9, –13 ≤ <i>l</i> ≤ 14	–8 ≤ <i>h</i> ≤ 8, –12 ≤ <i>k</i> ≤ 15, –15 ≤ <i>l</i> ≤ 15	–31 ≤ <i>h</i> ≤ 29, –16 ≤ <i>k</i> ≤ 26, –8 ≤ <i>l</i> ≤ 8
Измеренные/независимые рефлексы	4883	4348	5800	14413
Рефлексы с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	3194 [R(int) 0.0762]	3082 [R(int) 0.0213]	3847 [R(int) 0.0203]	3954 [R(int) 0.0736]
GOOF	1.001	1.002	1.001	1.008
<i>R</i> -Факторы с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	<i>R</i> ₁ 0.0847, <i>wR</i> ₂ 0.1358	<i>R</i> ₁ 0.0466, <i>wR</i> ₂ 0.0873	<i>R</i> ₁ 0.0374, <i>wR</i> ₂ 0.0899	<i>R</i> ₁ 0.0733, <i>wR</i> ₂ 0.1583
<i>R</i> -Факторы по всему массиву	<i>R</i> ₁ 0.2269, <i>wR</i> ₂ 0.1894	<i>R</i> ₁ 0.0718, <i>wR</i> ₂ 0.0979	<i>R</i> ₁ 0.0551, <i>wR</i> ₂ 0.0972	<i>R</i> ₁ 0.1372, <i>wR</i> ₂ 0.1853
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$, e/Å ³	0.426/–0.400	0.276/–0.262	0.538/–0.408	0.466/–0.273

38 см⁻¹. Это указывает на координацию лиганда H₂L к центральным атомам посредством депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового атома азота и атома серы в тионной форме. В ИК спектрах всех комплексов появляется ряд новых полос поглощения в области 510–415 см⁻¹, обусловленных колебаниями ν(Cu–N), ν(Cu–O) и ν(Cu–S).

При перекристаллизации комплекса **1** из ДМСО и комплексов **2–4** из этанола получены монокристаллы, структура которых была установлена методом РСА. Соединение **1a**, полученное перекристаллизацией комплекса **1** из ДМСО, кристаллизуется в триклинной пространственной группе *P* $\bar{1}$ (табл. 2). В независимой части элементарной ячейки кристалла находится комплексный катион [Cu(DMSO)(HL)]⁺ и анион NO₃⁻. Таким образом,

при перекристаллизации поляядерного комплекса **1** из ДМСО произошло образование одноподъядерного соединения [Cu(DMSO)(HL)]NO₃ **1a**, содержащего координированную молекулу ДМСО (рис. 1). Тиосемикарбазон выступает в качестве тридентатного монодепротонированного лиганда и координируется к центральному атому металла, используя ONS-набор донорных атомов и образуя два металлацикла: пятичленный тиосемикарбазидный и шестичленный салицилиденный. Четвертое координационное место атома Cu^I занимает атом O молекулы ДМСО, а его координационный полиэдр, образованный O₂NS-набором донорных атомов, представляет собой искаженный квадрат. При этом отклонение координированных атомов от средней плоскости равно ±0.05 Å. Межатомные расстояния Cu–O^I, Cu–N^I и Cu–S^I равны 1.896(7),

Таблица 3. Межатомные расстояния и валентные углы в координационных полиэдрах Cu(II) соединений **1a** и **2–4**^a

Связь	<i>d</i> , Å			
	1a	2	3	4
Cu ¹ –N ¹	1.933(8)	1.954(3)	1.971(3)	1.957(5)
Cu ¹ –O ¹	1.896(7)	1.925(2)	1.926(3)	1.923(4)
Cu ¹ –S ¹	2.263(3)	2.294(1)	2.295(1)	2.279(2)
Cu ¹ –O ² /N ⁴	1.952(6)	1.961(3)	2.044(3)	2.000(6)
Cu ¹ –O ^{1*}	–	2.703(1)	2.405(1)	2.664(1)
Угол	ω, град			
N ¹ Cu ¹ O ¹	93.1(3)	90.8(1)	89.26(12)	92.57(2)
N ¹ Cu ¹ S ¹	87.0(3)	85.31(9)	84.76(10)	85.4(2)
N ¹ Cu ¹ O ² /N ⁴	173.3(4)	174.9(1)	171.07(12)	172.5(2)
N ¹ Cu ¹ O ^{1*}	–	94.3(4)	99.96(11)	90.7(1)
O ¹ Cu ¹ S ¹	178.3(3)	176.08(8)	173.74(8)	177.9(1)
O ¹ Cu ¹ O ² /N ⁴	92.1(3)	90.0(1)	90.00(12)	89.1(2)
O ¹ Cu ¹ O ^{1*}	–	83.7(9)	81.00(10)	82.9(1)
S ¹ Cu ¹ O ² /N ⁴	87.9(2)	93.89(9)	96.19(9)	93.0(1)
S ¹ Cu ¹ O ^{1*}	–	95.8(10)	98.17(7)	96.9(3)
N ⁴ Cu ¹ O ^{1*}	–	90.9(9)	88.71(10)	96.8(3)

^a * $-x+1, -y+1, -z$ (**2**); $-x+1, -y+1, -z+1$ (**3**); $x, -y+3/2, -z+1/2$ (**4**).

1.933(8) и 2.263(3) Å и соответствуют значениям для подобных соединений [3, 10, 11]; расстояние Cu–O² равно 1.952(6) Å (табл. 3).

В кристалле соединения **1a** комплексные катионы ассоциированы в стопку вдоль оси *a* слабыми взаимодействиями Cu¹⋯O¹ ($x+1, y, z$) 3.525 Å и Cu¹⋯S¹ ($x-1, y, z$) 3.505 Å, межатомное расстояние Cu¹⋯Cu¹ ($x+1, y, z$) 3.525 Å (рис. 2, 3). Комплексные катионы дополнительно стабилизированы внутримолекулярными водородными связями C¹³–H⋯O¹ (табл. 4). Анионы NO₃⁻ связаны с одним катионом как посредством протонов лиганда HL⁻, образуя межмолекулярные водородные связи N²–H⋯O³, N²–H⋯O⁴, N³–H⋯O⁴ и слабые C²–H⋯O³ и C¹¹–H⋯O⁴, так и связями C–H⋯O протонов метильных групп молекул ДМСО (рис. 1–3, табл. 4). Кроме

того, в кристалле можно выделить отдельные слои (рис. 2), связанные между собой слабыми водородными связями C–H⋯S (рис. 3).

Рентгеноструктурный анализ показал, что соединения **2–4**, также как и комплекс **1a**, являются ионными, однако в них образованы двудерные комплексные катионы, заряды которых компенсированы теми же анионами NO₃⁻. В кристаллах соединений **2** и **3** нет кристаллизационных молекул растворителя, в то время как в комплексе **4** выявлены разупорядоченные молекулы воды, занимающие 10 позиций, в соотношении катионы:анионы:молекулы воды = 1:2:6.

Координационные соединения **2–4** кристаллизуются в пространственных группах *P* $\bar{1}$ триклинной и *Pnna* орторомбической сингоний (табл. 2).

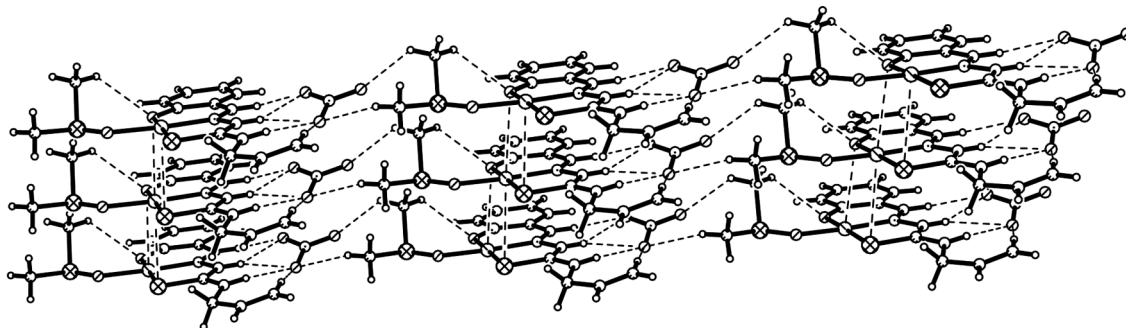


Рис. 2. Образование стопок из комплексных катионов и формирование слоя в комплексе **1a**.

Координационные формулы этих соединений $[\text{Cu}_2(\text{Im})_2(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2$ **2**, $[\text{Cu}_2(3,5\text{-Br}_2\text{Py})_2(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2$ **3** и $[\text{Cu}_2(4\text{-Pic})_2(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **4**, т. е. во всех кристаллах обнаружены двухъядерные комплексные катионы $[\text{Cu}_2(\text{A})_2(\text{HL})_2]^{2+}$ (рис. 4). Координационные полиэдры атомов меди в комплексах **2–4** – искаженные квадратные бипирамиды, координационные числа которых можно описать как 4+1+1. В экваториальной плоскости полиэдров находятся ONS-набор атомов монодепротонированного лиганда HL^- и атом азота соответствующего амина: Im, 3,5- Br_2Py и 4-Pic. Кроме того, лиганды HL^- выполняют функцию мостиков. Аналогичный способ координации лиганда HL^- найден в трехъядерном комплексе сульфата меди(II) [12] и двухъядерном комплексе нитрата

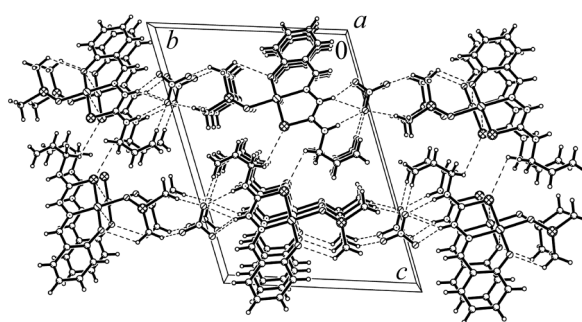


Рис. 3. Упаковка слоев в кристалле соединения **1a**.

меди(II) с N-метилзамещенным лигандом [10]. В результате этого, в одной из аксиальных позиций полиэдров металла находится атом кислорода O^1 второго лиганда HL^- из данного димера (табл. 3). Вторую аксиальную позицию координационного

Таблица 4. Геометрические параметры водородных связей для соединений **1a** и **2–4**

Контакт D–H...A	Расстояние, Å			Угол ДНА	Преобразование симметрии для атомов А
	D–H	H...A	D...A		
1a					
$\text{N}^2\text{-H}^2\text{...O}^3$	0.86	1.92	2.74(1)	158	x, y, z
$\text{N}^2\text{-H}^2\text{...O}^4$	0.86	2.53	3.25(1)	141	x, y, z
$\text{N}^3\text{-H}^3\text{...O}^4$	0.86	2.06	2.89(1)	163	x, y, z
$\text{C}^2\text{-H}^2\text{...O}^3$	0.93	2.58	3.32(2)	137	x, y, z
$\text{C}^{11}\text{-H}^{11\text{A}}\text{...O}^4$	0.93	2.33	3.34(1)	165	x, y, z
$\text{C}^{12}\text{-H}^{12\text{B}}\text{...O}^5$	0.96	2.61	3.33(1)	133	$x-1, y+1, z$
$\text{C}^{13}\text{-H}^{13\text{C}}\text{...O}^1$	0.96	2.53	3.12(1)	120	x, y, z
$\text{C}^{13}\text{-H}^{13\text{B}}\text{...O}^5$	0.96	2.48	3.23(1)	134	$x-1, y+1, z$
2					
$\text{N}^2\text{-H}^2\text{...O}^2$	0.86	1.92	2.767(4)	167	x, y, z
$\text{N}^3\text{-H}^3\text{...O}^4$	0.86	2.05	2.899(4)	170	x, y, z
$\text{N}^5\text{-H}^5\text{...O}^4$	0.86	1.98	2.831(4)	169	$x, y-1, z-1$
$\text{C}^2\text{-H}^2\text{...O}^2$	0.93	2.56	3.319(5)	139	x, y, z
$\text{C}^{10}\text{-H}^{10}\text{...O}^3$	0.93	2.46	3.361(6)	164	$-x, -y+2, -z+2$
$\text{C}^{12}\text{-H}^{12}\text{...O}^1$	0.93	2.37	2.830(5)	110	x, y, z
3					
$\text{N}^2\text{-H}^2\text{...O}^3$	0.86	2.54	3.244(5)	139	x, y, z
$\text{N}^2\text{-H}^2\text{...O}^4$	0.86	1.91	2.733(4)	160	x, y, z
$\text{N}^3\text{-H}^3\text{...O}^3$	0.86	1.97	2.817(5)	169	x, y, z
$\text{C}^2\text{-H}^2\text{...O}^4$	0.93	2.48	3.243(5)	139	x, y, z
$\text{C}^{12}\text{-H}^{12}\text{...S}^1$	0.93	2.73	3.307(4)	121	x, y, z
$\text{C}^{16}\text{-H}^{16}\text{...O}^1$	0.93	2.24	2.802(5)	119	x, y, z
4					
$\text{N}^2\text{-H}^2\text{...O}^2$	0.86	2.54	3.243(5)	178	x, y, z
$\text{N}^3\text{-H}^3\text{...O}^3$	0.86	1.91	2.734(4)	180	x, y, z
$\text{C}^{15}\text{-H}^{15}\text{...O}^4$	0.93	2.45	3.371(8)	170	$x-1/2, y, -z+1$
$\text{C}^9\text{-H}^{9\text{B}}\text{...O}^{7\text{W}}$	0.97	2.75	3.607(4)	143	x, y, z
$\text{C}^{16}\text{-H}^{16}\text{...O}^{5\text{W}}$	0.93	2.73	3.419(5)	131	x, y, z

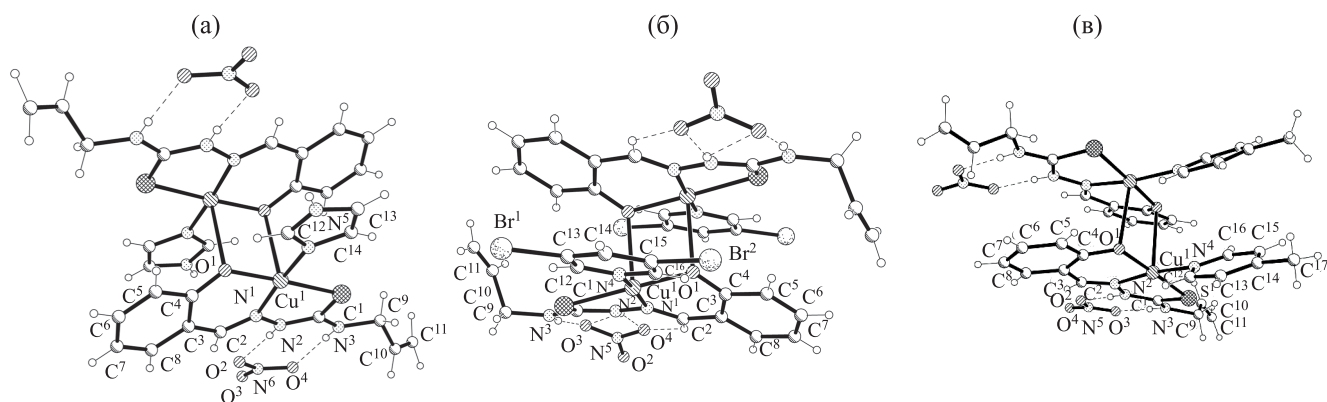


Рис. 4. Общий вид молекул двухъядерных комплексов 2 (а), 3 (б), 4 (в).

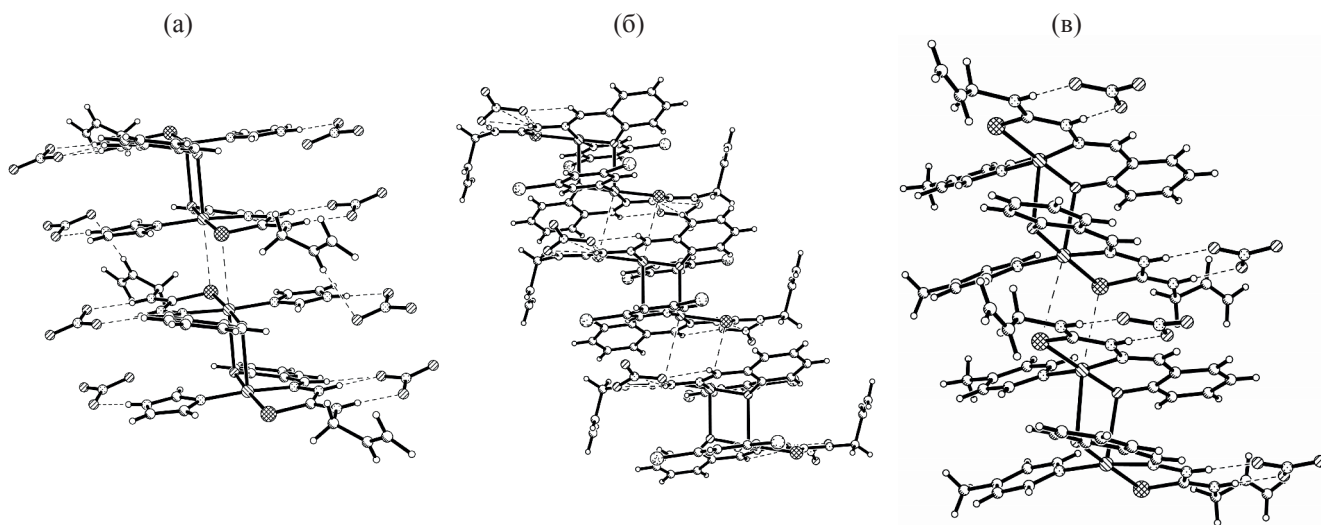


Рис. 5. Кристаллическая упаковка двухъядерных комплексных соединений 2 (а), 3 (б), 4 (в).

полиэдра занимает атом серы S¹ соседнего димера (рис. 5). Межатомные расстояния Cu–O¹, Cu–N¹ и Cu–S¹ в координационных полиэдрах комплексов 2–4, равные в среднем 1.925(3), 1.9614 и 2.289(1) Å (табл. 3), подобны найденным ранее [12] и немного отличаются от найденных в комплексе 1а, а расстояния Cu–N⁴, Cu–O^{1*}, Cu–S^{1*} находятся в интервалах 1.961(3)–2.044(3), 2.405(1)–2.703(1) и 3.328(1)–3.484(1) Å соответственно. Геометрические параметры аминов соответствуют найденным в комплексах меди с подобными лигандами из Кембриджской базы структурных данных [13].

Во всех кристаллических структурах 2–4 можно выделить стопки, образованные двухъядерными комплексными катионами с нанизанными на них анионами. Межатомные расстояния Cu¹…Cu^{1*}

равны 3.486 и 3.957 Å (2), 3.308 и 3.853 Å (3), 3.462 и 4.102 Å (4) (рис. 2, 3, 5). При этом сами катионы в кристалле объединены с анионами NO₃[–] водородными связями N²–H…O, N³–H…O и C–H…O¹. Донорами протонов выступают различные группы лиганда HL[–], а акцепторами – атомы кислорода нитрат-ионов (табл. 4, рис. 4, 5). При этом комплексы 2 и 3 ассоциированы в трехмерный каркас за счет водородных связей C–H…O, в которых в качестве доноров выступают СН-группы как лиганда HL[–], так и аминов. Кроме того, в комплексе 2 можно выделить слои, образованные за счет более сильных водородных связей N⁵–H…O^{4*} (рис. 6а). В комплексе 3 можно выделить дополнительно Br…O-взаимодействия с расстояниями между атомами 3.017 и 3.169 Å (рис. 6б). В структуре комплекса 4 можно отметить образование

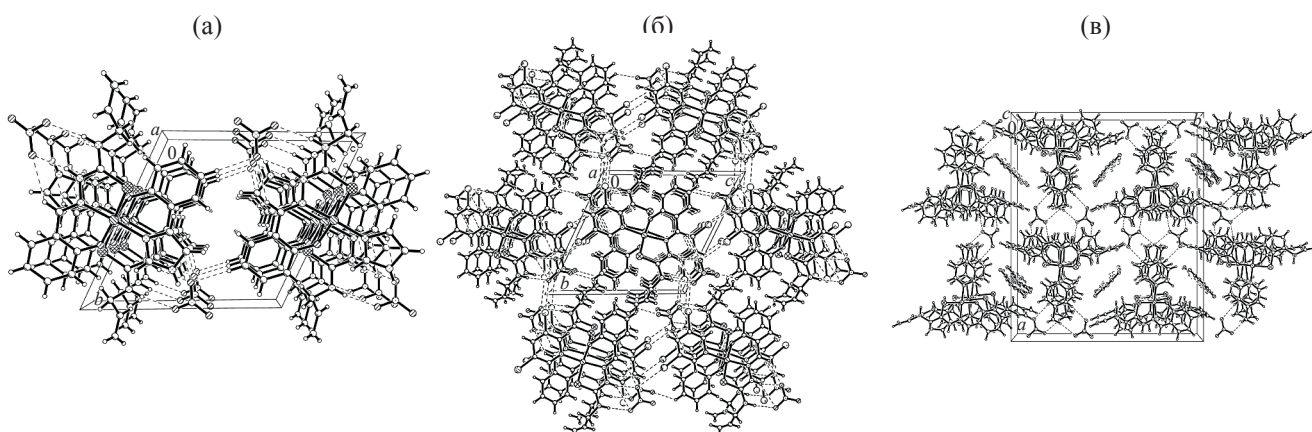


Рис. 6. Фрагменты кристаллической упаковки соединений **2** (а), **3** (б) и **4** (в).

слоев посредством водородных связей С–Н...О, при упаковке которых образуются полости, в которых расположены разупорядоченные молекулы воды (рис. бв). Расчет объема полостей в **4** показал, что они занимают 765.1 из 4492.5 Å³ элементарной ячейки, что составляет 17.0%, больше, чем найденное в комплексе **2** (18.3 из 893.7 Å³ элементарной ячейки, что составляет 2.0%). В кристаллах соединений **1а** и **3** не обнаружены полости, доступные для кристаллизационных молекул.

На основании полученных физико-химических данных распределение химических связей в комплексе **1**, для которого не были получены монокристаллы, можно представить следующим образом (схема 2).

Для тиосемикарбазона Н₂Л и координационных соединений **1–4** были изучены *in vitro* противомикробная и противогрибковая активности в отношении стандартных штаммов грамположительного микроорганизма *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), грамотрицательных микроорганизмов *Escherichia coli* (ATCC 25922) и *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883), а также представителя грибов *Candida albicans* (ATCC 10231). Установле-

но, что лиганд Н₂Л не проявляет противомикробной активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов и *Candida albicans*, но проявляет как бактериостатическую, так и бактерицидную активность в отношении *Staphylococcus aureus* в интервале концентраций 7–60 мкг/мл (табл. 5). Комплекс **1** не проявил активности в отношении изученных штаммов микроорганизмов. Синтезированные аминокислотные координационные соединения **2–4** проявляют противомикробную и противогрибковую активность и обладают значениями минимальной подавляющей концентрации (МПК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) в интервале 3–500 мкг/мл. Следовательно, координация аминов привела к значительному усилению противомикробной активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов и противогрибковой активности. Наиболее существенное усиление активности по отношению к грамотрицательным микроорганизмам наблюдается в случае комплекса **4**, содержащего 4-метилпиридин.

Изучение антипролиферативной активности лиганда Н₂Л и соединений **1–3** в отношении линий раковых клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека (табл. 6) и HeLa рака шейки матки (табл. 7) показало, что соединение Н₂Л практически не проявляет активности, подавляя рост и размножение раковых клеток на 7–8% при концентрации 10 мкМ. Соединение **1** подавляет рост и размножение клеток HL-60 на 100% при концентрации 10 мкМ., а при более низких концентрациях (1 и 0.1 мкМ.) оно полностью теряет свою активность. Введение аминов во внутреннюю сферу комплек-

Схема 2.

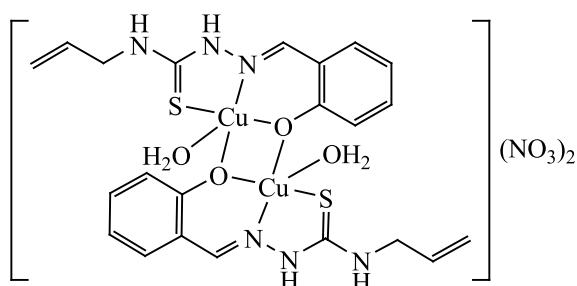


Таблица 5. Минимальные подавляющие (МПК) и бактерицидные/фунгицидные (МБК/МФК) концентрации координационных соединений **1–4** по отношению к тест-микробам и грибам

Соединение	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922		<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МФК
	мкг/мл							
$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
H_2L	>	>	>1000	>1000	7	60	>	>
1	>	>	>1000	>1000	>	>	>	>
2	30	60	500	500	30	30	30	30
3	120	120	250	500	250	250	30	30
4	3	3	120	250	30	60	30	30

Таблица 6. Антипролиферативная активность соединений H_2L и **1–3** в отношении линии клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека

Соединение	Ингибирование клеточного роста, % ^a			IC ₅₀ , мкМ.
	10 мкМ.	1 мкМ.	0.1 мкМ.	
H_2L	7.0	0	0	>10
1	100	0	0	5.0
2	97.6	96.6	7.6	0.32
3	96.8	94.9	25.4	0.28
Доксорубин	99	98	15	0.50

^a Средние результаты трех экспериментов, SEM < ±4%.

Таблица 7. Антипролиферативная активность соединений H_2L и **1–3** в отношении линии клеток HeLa рака шейки матки

Соединение	Ингибирование клеточного роста, % ^a			IC ₅₀ , мкМ.
	10 мкМ.	1 мкМ.	0.1 мкМ.	
H_2L	8.0	4.4	3.6	>10
1	100	13.6	11.9	1.3
2	88.3	0	0	7.0
3	100	0	0	5.0
Доксорубин	49.8	12.2	0	10.0

^a Средние результаты трех экспериментов, SEM < ±4%.

сов меди(II) **2** и **3** приводит к усилению активности в отношении клеток HL-60. Эти комплексы ингибируют пролиферацию данного вида раковых клеток почти на 100% при концентрациях 10 и 1 мкМ., а также проявляют небольшую активность и при концентрации 0.1 мкМ. В случае клеток HeLa усиления активности не наблюдается.

В табл. 8 представлены значения концентрации полумаксимального ингибирования IC₅₀, который представляют собой показатель эффективности антипролиферативного действия исследуемых веществ в отношении клеток HL-60, HeLa и модельной линии нормальных клеток млекопитающих MDCK, а также индексы селективности противо-

раковой активности, показывающие во сколько раз активность в отношении раковых клеток выше, чем в отношении нормальных клеток MDCK. Активность комплекса **1** без амина во внутренней сфере значительно уступает по активности и селективности доксорубину, применяемому в медицинской практике в качестве противоракового вещества. Аминосодержащие комплексы **2–3** превосходят доксорубин по активности в отношении клеток HL-60 в 1.5–1.8 и в 1.4–2 раза превосходят его активность в отношении клеток HeLa. Кроме того, комплексы **2** и **3** превосходят доксорубин по селективности в отношении данных линий раковых клеток. Их действие в отно-

Таблица 8. Концентрации полумаксимального ингибирования IC₅₀ исследуемых веществ в отношении клеток MDCK, HL-60 и HeLa и индексы селективности SI

Соединение	MDCK	HL-60		HeLa	
	IC ₅₀ , мкМ.	IC ₅₀ , мкМ.	SI ^a	IC ₅₀ , мкМ.	SI ^a
H ₂ L	>10	>10	-	>10	-
1	6.0	5.0	1.2	1.3	4.6
2	12	0.32	37.5	7.0	1.7
3	9.0	0.28	32.1	5.0	1.8
Доксорубин	7.1	0.50	14.2	10.0	0.71

^a $SI = \frac{IC_{50}(\text{MDCK})}{IC_{50}(\text{раковые клетки})}$ – индекс селективности противораковой активности.

шении нормальных клеток MDCK в 32.1–37.5 раза слабее, чем в отношении раковых клеток HL-60.

Результаты исследования антиоксидантной активности соединений H₂L и **1–4** в отношении катион-радикалов ABTS^{•+} представлены в табл. 9 в виде концентраций полумаксимального ингибирования IC₅₀. Некоординированный тиосемикарбазон H₂L проявляет более высокую активность, чем тролокс, применяемый в медицинской практике в качестве ингибитора свободных радикалов. Координация H₂L к иону меди(II) (комплекс **1**) приводит к снижению антиоксидантной активности, а введение аминов во внутреннюю сферу (комплексы **2–4**) вновь повышает антиоксидантную активность, причем активность комплексов с аминами превышает не только активность комплекса **1**, но и исходного тиосемикарбазона H₂L.

Вышеприведенные экспериментальные данные указывают на перспективность дальнейшего поиска селективных противомикробных, противогрибковых и противораковых веществ среди смешанно-лигандных аминокислотсодержащих координационных соединений меди с производными тиосемикарбазона салицилового альдегида.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Рентгеноструктурные данные для комплексов **1a** и **2–4** получены при 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, используя комплекс программ CrysAlis Oxford Diffraction [14]. Их структуры решены прямыми методами и уточнены МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по программам SHELX-97 [15]. Атомы водорода включены в уточнение в ге-

ометрически 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 **4** локализованы в 10 позициях с коэффициентом заполнения от 0.15 до 0.55. Основные параметры эксперимента, решение и уточнение структур приведены в табл. 2, межатомные расстояния и валентные углы в координационных полиэдрах – в табл. 3, а параметры водородных связей – в табл. 4. Координаты базисных атомов исследованных структур депонированы в Кембриджский банк данных (CCDC 2033700-2033703).

Сопротивление растворов комплексов **1–4** в метаноле (20°C, с 0.001 моль/л) измеряли с помощью реохордного моста Р-38. ИК спектры веществ регистрировали на спектрометре Bruker ALPHA (4000–400 см⁻¹). Эффективные магнитные моменты соединений **1–4** определяли методом Гуи. Расчет молярной магнитной восприимчивости с поправкой на диамагнетизм проводили исходя из теоретических значений магнитной восприимчивости органических соединений.

Противомикробную, противогрибковую, антипролиферативную и антиоксидантную активности изучали по стандартным методикам, описанным в

Таблица 9. Антиоксидантная активность соединений H₂L и **1–4** в отношении катион-радикалов ABTS^{•+}

Соединение	IC ₅₀ , мкМ.
H ₂ L	9.0
1	40
2	5.8
3	7.5
4	5.8
Тролокс	33

работах [16, 17].

2-(2-Гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамид (H₂L) был получен реакцией конденсации N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида (4-аллилтиосемикарбазида) с 2-гидроксибензальдегидом (салициловым альдегидом) в соответствии с методикой, описанной в работе [18].

Нитрат бис[μ₂-2-({2-[(проп-2-ен-1-ил)карбамотиоил]гидразинилиден}метил)фенолято-S,N,O:O]диаквадимеди(II) (1). К этанольному раствору, содержащему 10 ммоль 2-(2-гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида H₂L в 20 мл спирта, при непрерывном перемешивании и нагревании (50–55°C) прибавляли раствор, содержащий 10 ммоль тригидрата нитрата меди(II) в 20 мл этанола. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 40–50 мин. После охлаждения до комнатной температуры наблюдалось образование мелкокристаллического вещества, которое отфильтровывали на стеклянном фильтре, промывали небольшим количеством этанола и сушили на воздухе до постоянной массы.

Нитрат бис[μ₂-2-({2-[(проп-2-ен-1-ил)карбамотиоил]гидразинилиден}метил)фенолято-S,N,O:O]диимидазолдимеди(II) (2). К горячему (50–55°C) этанольному раствору (20 мл), содержащему 10 ммоль 2-(2-гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида H₂L, добавляли 10 ммоль тригидрата нитрата меди(II). Полученную смесь перемешивали при нагревании в течение 40–50 мин, затем к полученному раствору добавляли этанольный раствор 20 ммоль имидазола и продолжали перемешивание при нагревании в течение 30 мин. При охлаждении образовывался осадок, который отфильтровывали, промывали небольшим количеством этанола и сушили на воздухе.

Аналогично, используя вместо имидазола 3,5-дибромпиридин синтезировали соединение 3.

Гексагидрат нитрата бис[μ₂-2-({2-[(проп-2-ен-1-ил)карбамотиоил]-гидразинилиден}метил)фенолято-S,N,O:O]бис(4-метилпиридин)-димеди(II) (4). К горячему (50–55°C) этанольному раствору (20 мл), содержащему 20 ммоль 4-метилпиридина, добавляли 10 ммоль тригидрата нитрата меди(II). Полученную смесь перемешивали при нагревании в течение 30 мин, затем к полученному

раствору добавляли этанольный раствор 10 ммоль 2-(2-гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида H₂L и продолжали перемешивание при умеренном нагревании в течение 1 ч. При охлаждении образовывался осадок, который отфильтровывали, промывали небольшим количеством этанола и сушили на воздухе.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Г.Г. Бэлан и О.С. Бурдунюк (Государственный медицинский и фармацевтический университет им. Н. Тестемицану) за помощь при проведении биологических испытаний синтезированных веществ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственных программ Республики Молдова (проекты 20.80009.5007.10 и 20.80009.5007.15).

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. Joseph J., Mary N.L., Sidambaram R. // *Synth. React. Inorg. Metal-Org. Nano-Metal Chem.* 2010. Vol. 40. N 10. P. 930. doi 10.1080/15533174.2010.522661
3. Гуля А.П., Граур В.О., Чумаков Ю.М., Петренко П.А., Бэлан Г.Г., Бурдунюк О.С., Цанков В.И., Рудик В.Ф. // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. Вып. 5. С. 766. doi 10.1134/S0044460X19050159; 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
4. Lovejoy D.B. // *Blood.* 2002. Vol. 100. N 2. P. 666. doi 10.1182/blood.v100.2.666
5. Pelosi G. // *Open Crystallogr. J.* 2010. Vol. 3. P. 16. doi 10.2174/1874846501003010016
6. Liberta A.E., West D.X. // *Biomaterials.* 1992. Vol. 5. N 2. P. 121. doi 10.1007/bf01062223
7. Присакарь В.И., Цанков В.И., Бурачева С.А., Быркэ М.С., Гуля А.П. // *Хим.-фарм. ж.* 2005. Т. 39. № 6. С. 30. doi 10.30906/0023-1134-2005-39-6-30-32; Prisakar' V.I., Tsapkov V.I., Buracheeva S.A., Byrke M.S., Gulea A.P. // *Pharm. Chem. J.* 2005. Vol. 39. N 6. P. 313. doi 10.1007/s11094-005-0142-8

8. Pahontu E., Fala V., Gulea A., Poirier D., Tapcov V., Rosu T. // *Molecules*. 2013. Vol. 18. N 8. P. 8812. doi 10.3390/molecules18088812
9. Bindu P., Kurup M.R.P., Satyakeerty T.R. // *Polyhedron*. 1998. Vol. 18. N 3–4. P. 321. doi 10.1016/S0277-5387(98)00166-1
10. Zhang Z., Gou Y., Wang J., Yang K., Qi J., Zhou Z., Liang Sh., Liang H., Yang F. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 121. P. 399. doi 10.1016/j.ejmech.2016.05.021
11. Orysyk S.I., Repich G.G., Bon V.V., Dyakonenko V.V., Orysyk V.V., Zborovskii Yu.L., Shishkin O.V., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. // *Inorg. Chim. Acta*. 2014. Vol. 423A. P. 496. doi 10.1016/j.ica.2014.08.056
12. Бонь В.В., Орысык С.И., Пехньо В.И. // *Коорд. хим.* 2011. Т. 37. № 2. С. 151; Bon' V.V., Orysyk S.I., Pekhno V.I. // *Russ. J. Coord. Chem.* 2011. Vol. 37. N 2. P. 149. doi 10.1134/S1070328411010027
13. Allen. F.H. // *Acta Crystallogr. (A)*. 2002. Vol. 58. P. 380. doi 10.1107/S0108768102003890
14. CrysAlis RED, Oxford Diffraction Ltd., Version 1.171.34.76, 2003.
15. Sheldrich G.M. // *Acta Crystallogr. (A)*. 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
16. Gulea A., Poirier D., Roy J., Stavila V., Bulimestru I., Tapcov V., Popovschi L // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2008. Vol. 23. N 6. P. 806. doi 10.1080/14756360701743002
17. Balan G., Burduniuc O., Usataia I., Graur V., Chumakov Yu., Petrenko P., Gudumac V., Gulea A., Pahontu E. // *Appl. Organometal. Chem.* 2020. Vol. 34. N 3. P. e5423. doi 10.1002/aoc.5423
18. Orysyk S.I., Bon V.V., Zholob O.O., Pekhnyo V.I., Orysyk V.V., Zborovskii Y.L., Vovk M.V. // *Polyhedron*. 2013. Vol. 51. P. 211. doi 10.1016/j.poly.2012.12.021

Synthesis, Structure and Biological Activity of Mixed-Ligand Amine-Containing Copper(II) Coordination Compounds with 2-(2-Hydroxybenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)-hydrazinecarbothioamide

A. P. Gulea^a, V. O. Graur^a, Ia. I. Ulchina^{a,*}, P. N. Bourosh^b,
V. A. Smaglii^c, O. S. Garbuz^{a,d}, and V. I. Tsapkov^a

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

^b Institute of Applied Physics, Chisinau, MD-2028 Moldova

^c Institute of Chemistry, Chisinau, MD-2028 Moldova

^d Institute of Zoology, Chisinau, MD-2028 Moldova

*e-mail: ianina.ulchina@gmail.com

Received October 2, 2020; revised October 2, 2020; accepted October 17, 2020

Copper(II) nitrate reacts in ethanol with 2-(2-hydroxybenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide H₂L in a 1:1 molar ratio to form coordination compound Cu(HL)NO₃·H₂O. Ligand H₂L reacts with copper(II) nitrate and amines [imidazole (Im), 3,5-dibromopyridine (3,5-Br₂Py), 4-methylpyridine (4-Pic)] in a 1:1:2 molar ratio to give coordination compounds CuA(HL)NO₃·*n*H₂O [A = Im, 3,5-Br₂Py, 4-Pic; *n* = 0, 3]. The structures of the obtained amine-containing complexes were determined by X-ray diffraction analysis. The synthesized complexes exhibit antimicrobial, antifungal and antioxidant activities, as well as selective anticancer activity against human leukemia HL-60 cell line.

Keywords: Cu(II) coordination compounds, amines, salicylaldehyde 4-allylthiosemicarbazone, antimicrobial activity, anticancer activity