МОЛДАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ДОКТОРСКАЯ ШКОЛА БИОЛОГИЧЕСКИХ, ГЕОНОМИЧЕСКИХ, ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Консорциум: Молдавский Государственный Университет, Институт Зоологии, Институт Микробиологии и Биотехнологии, Институт Генетики, Физиологии и Защиты Растений, Институт Физиологии и Санократологии, Институт Экологии и Географии, Национальный Ботанический Сад (Институт) "Александру Чуботару", Институт Геологии и Сейсмологии, Институт Химии, Тираспольский Государственный Университет

На правах рукописи

УДК: 544.142.3:54-386:547.497.1:615.28:615.277.3(043)

УСАТАЯ ИРИНА

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ НА ОСНОВЕ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ НЕКОТОРЫХ 3*d*-МЕТАЛЛОВ С САЛИЦИЛИДЕН- И ПИКОЛИДЕН-4-АЛЛИЛ-S-АЛКИЛИЗОТИОСЕМИКАРБАЗИДАМИ И ИХ ЗАМЕЩЕННЫМИ

141.02 – КООРДИНАЦИОННАЯ ХИМИЯ

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук

Научный руководитель: **Гуля Аурелиан**, академик, доктор хабилитат химических наук, профессор, Заслуженный деятель науки Республики Молдова

Автор: **Усатая Ирина**

КИШИНЭУ, 2023

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

ȘCOALA DOCTORALĂ ȘTIINȚE BIOLOGICE, GEONOMICE, CHIMICE ȘI TEHNOLOGICE

Consorțiu: Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Zoologie, Institutul de Microbiologie și Biotehnologie, Institutul de Genetica, Fiziologie și Protecție a Plantelor, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Institutul de Ecologie si Geografie, Gradina Botanică națională (Institut) „Alexandru Ciubotaru", Institutul de Geologie și Seismologie, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Tiraspol

Cu titlu de manuscris

CZU: 544.142.3:54-386:547.497.1:615.28:615.277.3(043)

USATAIA IRINA

INHIBITORI POLIFUNCTIONALI ÎN BAZA COMPUȘILOR COORDINATIVI AI UNOR METALE 3*d* CU SALICILIDEN- ȘI PICOLIDEN-4-ALIL-S-ALCHILIZOTIOSEMICARBAZIDE SUBSTITUITE

141.02 – CHIMIE COORDINATIVĂ

Teză de doctor în ştiinţe chimice

Conducător științific: **Gulea Aurelian**, academician, doctor habilitat în ştiinţe chimice, profesor universitar, Om Emerit al Republicii Moldova

Autor: **Usataia Irina**

CHIŞINĂU, 2023

© Усатая Ирина, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ADNOTARE 6

ANNOTATION 7

АННОТАЦИЯ 8

СПИСОК ТАБЛИЦ 9

СПИСОК РИСУНКОВ 11

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 16

ВВЕДЕНИЕ 18

1. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ *d* МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ И S-АЛКИЛИЗОТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 26

1.1. 4-Аллилтиосемикарбазоны и координационные соединения *d*-металлов с данными лигандами 26

1.2. S-алкилизотиосемикарбазоны и координационные соединения *d*-металлов с данными лигандами 37

1.3. Смешаннолигандные координационные соединения *d*-металлов с тиосемикарбазонами и изотиосемикарбазонами 49

1.4. Выводы по главе 1 58

2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА, АНАЛИЗА И ИССЛЕДОВАНИЯ 59

2.1. Синтез органических прекурсоров 59

2.2. Синтез координационных соединений некоторых 3*d* металлов с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами 62

2.3. Синтез координационных соединений гидрогалогенидов 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов с ацетатами цинка(II), никеля(II), кобальта(II) 64

2.4. Синтез смешаннолигандных аминсодержащих координационных соединений меди(II) 65

2.5. Методики анализа на металл 66

2.6. Методы физических и физико-химических исследований 69

2.7. Методы исследования биологической активности 70

2.8. Выводы по главе 2 74

3. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ *3d*-МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛ-S-АЛКИЛИЗОТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 75

3.1. Комплексы 3*d*-металлов с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами салицилового альдегида 75

3.2. Комплексы 3*d*-металлов с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида. 93

3.3. Комплексы 3*d*-металлов с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами 2-гидроксиацетофенона и 2-гидрокси-1-нафальдегида. 103

3.4. Аминсодержащие комплексы меди(II) с 4-аллил-*S*-метилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида 115

3.5. Выводы по главе 3 121

4. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ 3*d* МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛ-S-АЛКИЛИЗОТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 124

4.1. Координационные соединения 3*d* металлов с 4-аллил-S-алкилизотиосеми-карбазоном 2-формилпиридина 124

4.2. Координационные соединения *3d* металлов с производными 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазоном 2-формилпиридина 142

4.3. Выводы по главе 4 154

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ 156

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 160

ПРИЛОЖЕНИЯ 180

Приложение 1. Структурные формулы 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов HL^{1-20} 181

Приложение 2. Характеристики синтезированных изотиосемикарбазонов HL^{1-20} 185

Приложение 3. Расшифровки ЯМР спектров 186

Приложение 4. ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектры изотиосемикарбазонов 192

Приложение 5. Характеристики синтезированных координационных соединений 210

Приложение 6. Патенты на изобретения 220

Приложение 7. Дипломы и медали 232

ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ 241

CURRICULUM VITAE 242

ADNOTARE

Usataia Irina, "Inhibitori polifunctionali în baza compușilor coordinativi ai unor metale 3*d* cu saliciliden- și picoliden-4-alil-S-alchilizotiosemicarbazide substituite", teză de doctor în științe chimice, Chișinău, 2023.

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii generale şi recomandări, bibliografie din 185 de titluri, 7 anexe, 159 de pagini de text de bază (până la Bibliografie), 132 figuri, 36 tabele (inclusiv Anexe). Rezultatele obţinute sunt publicate în 40 lucrări ştiinţifice (10 articole, 25 teze la conferințe, 5 brevete de invenție).

Cuvinte-cheie: compuşi coordinativi, metale 3*d*, 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone, activitate antiproliferativă, activitate antimicrobiană, activitate antifungică, activitate antioxidantă.

Scopul lucrării: Studiul influenţei alchilării atomului de sulf în saliciliden- și picoliden-4-aliltiosemicarbazide și derivații lor, naturii atomului central, introducerii aminelor în sfera interioară a complecșilor asupra compoziției, structurii, proprietăților fizico-chimice și biologice ale compuşilor coordinativi ai unor metale *3d*; găsirea substanțelor cu activitatea antitumorală selectivă, antimicrobiană, antifungică, antioxidativă.

Obiectivele cercetării: sinteza saliciliden- și picoliden- 4-aliltiosemicarbazide și derivaților lor; sinteza compuşilor coordinativi ai unor metalelor *3d* cu aceşti liganzi; introducerea aminelor în sfera interioară a complecşilor; determinarea compoziţiei, structurii, activităţilor anticanceroase, antimicrobiene, antifungice și antioxidante pentru compuşii sintetizaţi.

Noutatea şi originalitatea ştiinţifică: Au fost sintetizați și descriși 20 de precursori organici noi și 129 de compuși coordinativi noi. Au fost studiate efectul alchilării atomului de sulf în saliciliden- și picoliden-4-aliltiosemicarbazide și derivații lor, naturii atomului central, introducerii aminelor în sfera interioară a complecșilor asupra proprietăților fizico-chimice și biologice ale compușilor coordinativi ai unor metalele *3d.*

Problema științifică importantă soluționată: Au fost sintetizați inhibitori moleculari noi de proliferare a celulelor canceroase bazate pe saliciliden- și picoliden- 4-alil-S-alchilisotiosemicarbazide și derivații lor cu activitate antiproliferativă selectivă înaltă, antimicrobiană, antifungică. Au fost determinate valorile concentrațiilor de inhibiție semimaximală asupra radicalilor $ABTS^{\bullet+}$, $HO_2^{\bullet}$.

Semnificaţia teoretică a lucrării și valoarea aplicativă:

Au fost sintetizați inhibitori polifuncționali moleculari noi cu activitate selectivă, care prezintă interes pentru studiile preclinice. S-a stabilit influenţa diferitor fragmente structurale din compoziția izotiosemicarbazonelor asupra proprietăţilor anticanceroase, antimicrobiene, antifungice și antioxidante.

Implementarea rezultatelor ştiinţifice: Au fost brevetați un inhibitor molecular nou al proliferării celulelor canceroase RD, 3 compuși coordinativi cu activitate antioxidantă ridicată asupra radicalilor superoxizi și $ABTS^{\bullet+}$, un precursor organic care prezintă activitate antifungică ridicată împotriva *Candida albicans*.

ANNOTATION

Usataia Irina, "Polyfunctional inhibitors based on some 3*d* metal coordination compounds with substituted salicylidene- and picolidene-4-allyl-S-alkylisothiosemicarbazides", thesis for PhD in chemical sciences, Chisinau, 2023.

Thesis structure: introduction, four chapters, general conclusions and recommendations, 185 references, 7 annexes, 159 pages of main text (before Bibliography), 132 figures, 36 tables (including applications). The results are published in 40 scientific publications (10 articles, 5 patents, 25 theses at conferences).

Keywords: coordination compounds, 3*d* metals, 4-allyl-S-alchylisothiosemicarbazones, antiproliferative activity, antimicrobial activity, antifungal activity, antioxidant activity.

The aim of the thesis: Determination of the influence of alkylation of sulfur atom in salicylidene- and picolidene-4-allylthiosemicarbazides and their derivatives, nature of central atom, nature of ligands, introduction of amines into the inner sphere of complexes on the composition, structure, physical, chemical and biological properties of the coordination compounds of some *3d*-metals; finding substances with selective antiproliferative, antimicrobial, antifungal, antioxidant activities.

The objectives of the thesis: Synthesis of salicylidene- and picolidene- 4-allyl-S-alkylisothiosemicarbazides and their derivative; synthesis of coordination compounds of some 3d metals with these ligands; introduction of amines into the inner sphere of complexes; determination of composition, structure and antiproliferative, antimicrobial, antifungal and antioxidant activities of the synthesized substances.

Novelty and relevance of the study: The 20 new organic precursors and 129 new coordination compounds were synthesized and described; the effects of alkylation of sulfur atom in salicylidene- and picolidene- 4-allylthiosemicarbazides and their derivatives, the nature of the central atom, the introduction of amines into the inner sphere of the complexes on the physicochemical and biological properties of the coordination compounds of some 3*d*-metals were studied.

Scientific problem solved in this thesis: New molecular inhibitors of cancer cells proliferation based on salicylidene- and picolidene- 4-allyl-S-alkylisothiosemicarbazides and their derivatives, with selective anticancer, antimicrobial and antifungal activities were synthesized. The values of the half maximal inhibitory concentration on $ABTS^{\bullet+}$, $HO_2^{\bullet}$ radicals were determined.

The theoretical importance and potential application value of the work: New molecular polyfunctional inhibitors with selective activity, which are of interest for preclinical trials, were synthesized. The influence of different fragments in composition of isothiosemicarbazones on the antitumor, antimicrobial, antifungal and antioxidant properties was established. The results of this study are of scientific importance and can be used as a supplement to special courses in Biopharmaceutical Chemistry and Biochemistry.

Implementation of scientific results: New molecular inhibitor of RD cancer cells proliferation, 3 coordination compounds with high antioxidant activity against superoxide radicals and $ABTS^{\bullet+}$, an organic precursor showing high antifungal activity against *Candida albicans* were patented.

АННОТАЦИЯ

Усатая Ирина, "Полифункциональные ингибиторы на основе координационных соединений некоторых 3*d*-металлов с салицилиден- и пиколиден-4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидами и их замещенными", диссертация доктора химических наук, Кишинэу, 2023.

Структура диссертации: введение, 4 главы, общие выводы и рекомендации, библиография из 185 наименований, 7 приложений, 159 страниц основного текста (до Библиографии), 132 рисунка, 36 таблиц (включая Приложение). Полученные результаты опубликованы в 40 научных работах (10 статей, 25 тезисов на конференциях, 5 патентов).

Ключевые слова: координационные соединения, 3*d* металлы, 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазоны, антипролиферативная активность, противомикробная активность, противогрибковая активность, антиоксидантная активность.

Цель работы: изучение влияния алкилирования атома серы в салицилиден- и пиколиден- 4-аллилтиосемикарбазидах и их производных, природы центрального атома, аминов во внутренней сфере комплексов на состав, строение, физико-химические и биологические свойства координационных соединений некоторых 3*d*-металлов; выявление веществ, обладающих селективной противораковой, противомикробной, противогрибковой и антиоксидантной активностями.

Задачи исследования: синтез салицилиден- и пиколиден- 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидов и их производных; синтез координационных соединений некоторых 3*d* металлов с вышеуказанными соединениями в качестве лигандов; введение аминов во внутреннюю сферу комплексов; установление состава и строения, антипролиферативной, противомикробной, противогрибковой и антиоксидантной активностей синтезированных веществ.

Научная новизна и оригинальность: синтезированы и описаны 20 новых органических прекурсоров и 129 новых координационных соединений; изучено влияние алкилирования атома серы в салицилиден- и пиколиден- 4-аллилтиосемикарбазидах и их производных, природы центрального атома, введения аминов во внутреннюю сферу комплексов на физико-химические и биологические свойства координационных соединений некоторых 3*d*-металлов.

Решенная научная проблема: Синтезированы новые молекулярные ингибиторы пролиферации раковых клеток на основе салицилиден- и пиколиден- 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидов и их производных, обладающие селективной противораковой, противомикробной и противогрибкой активностями. Установлены значения концентраций полумаксимального ингибирования в отношении радикалов $ABTS^{\bullet+}$, $HO^{2\bullet}$.

Теоретическая и практическая значимости работы: Синтезированы новые молекулярные полифункциональные ингибиторы, обладающие селективной активностью и представляющие интерес для предклинических испытаний. Установлено влияние различных фрагментов в составе изотиосемикарбазонов на противораковые, противомикробные, противогрибковые и антиоксидантные свойства. Результаты данного исследования имеют научную значимость и могут быть использованы в качестве дополнения спецкурсов по Биофармацевтической химии и Биохимии.

Внедрение полученных научных результатов: Запатентованы молекулярный ингибитор пролиферации раковых клеток RD, 3 координационных соединения, обладающих высокой антиоксидантной активностью в отношении супероксид радикалов и $ABTS^{\bullet+}$, органический прекурсор, проявляющий высокую противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*.

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1.1. Антипролиферативная активность комплексов меди с (E)-N,N-диметил-2-(хинолин-8-илметилен)гидразинкарботиоамидом в отношении раковых клеток MCF-7, HeLa, MRC-5, A549cisR, μM	31
Таблица 3.1. Антипролиферативная активность HL^1 и комплексов 3*d* металлов с HL^1 в отношении раковых клеток миелоидной лейкемии человека HL-60	84
Таблица 3.2. Антипролиферативная активность HL^1, комплексов 3*d* металлов с HL^1 и положительного контроля DOXO в отношении раковых клеток линии HeLa	85
Таблица 3.3. Антипролиферативная активность HL^1, комплексов 3*d* металлов с HL^1 и положительного контроля DOXO в отношении линии нормальных эпителиальных клеток почки MDCK	86
Таблица 3.4. Антипролиферативная активность HL^2, комплексов 3*d* металлов с HL^2, $[Cu(L^1)(H_2O)_2]Br$ и положительного контроля DOXO в отношении раковых клеток линий HeLa, BxPC-3, RD и линии нормальных эпителиальных клеток почки MDCK	88
Таблица 3.5. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации HL^1 и координационных соединений с HL^1 по отношению к тест-микробам и Candida albicans (мкг/мл)	90
Таблица 3.6. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации HL^2 и координационных соединений с HL^2 по отношению к тест-микробам и Candida albicans (мкг/мл)	91
Таблица 3.7. Значения IC_{50} $HL^{1,3,4}$, $HL^2 \cdot HI$ и комплексов 3*d* металлов с ними по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$	93
Таблица 3.8. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации $HL^{5,8}$, $HL^{6,8} \cdot HI$ и координационных соединений с $HL^{5,6,8}$ по отношению к тест-микробам и *Candida albicans* (мкг/мл)	98-100
Таблица 3.9. Антипролиферативная активность HL^5 и комплексов 3*d* металлов с HL^5 и положительного контроля DOXO в отношении раковых клеток линии HeLa	100
Таблица 3.10. Антипролиферативная активность HL^5 и комплексов 3*d* металлов с HL^5 и положительного контроля DOXO в отношении нормальных клеток линии MDCK	101
Таблица 3.11. Значения IC_{50} HL^{5-8} и комплексов 3*d* металлов с ними по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$	102-103
Таблица 3.12. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации HL^{9-10} и координационных соединений с HL^{9-10} в отношении тест-микробов и *Candida albicans* (мкг/мл)	107-109
Таблица 3.13. Доля ингибированных клеток миелоидной лейкемии человека HL-60, %	110
Таблица 3.14. Антипролиферативная активность $HL^9 \cdot HI$, HL^{10-11}, комплексов 3*d* металлов с ними и положительного контроля DOXO в отношении раковых клеток линий BxPC-3, RD и линии нормальных эпителиальных клеток почки MDCK	112-113
Таблица 3.15. Значения IC_{50} $HL^{9-11} \cdot HI$ и комплексов 3*d* металлов с HL^{9-11} по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$	114

Таблица 3.16. Значения IC_{50} смешаннолигандных комплексов меди(II) в отношении раковых клеток HeLa, BxPC-3, RD и нормальных клеток MDCK	120
Таблица 4.1. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации HL^{12} и координационных соединений с HL^{12} по отношению к тест-микробам и *Candida albicans* (мкг/мл)	133
Таблица 4.2. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации HL^{14} и координационных соединений с HL^{14} по отношению к тест-микробам и Candida albicans (мкг/мл)	134
Таблица 4.3. Антипролиферативная активность HL^{12} и координационных соединений с ним в отношении клеток миелоидной лейкемии человека HL-60 при трех концентрациях и значения полумаксимального ингибирования роста клеток, IC_{50}, μM	135
Таблица 4.4. Антипролиферативная активность HL^{12} и координационных соединений с HL^{12} в отношении клеток MDCK при четырех концентрациях и значения полумаксимального ингибирования роста клеток, IC_{50}, μM	136
Таблица 4.5. Значения концентраций полумаксимального ингибирования пролиферации клеток MDCK, HL-60, HeLa, BxPC-3, RD и индексы селективности HL^{12} и координационных соединений с HL^{12}	138
Таблица 4.6. Значения IC_{50} некоторых синтезированных веществ с HL^{12-15} по отношению к катион-радикалу ABTS $^{\bullet+}$	139-140
Таблица 4.7. Значения IC_{50} некоторых синтезированных веществ на основе HL^{12} и кверцетина по отношению к супероксид радикалам	140
Таблица 4.8. Значения концентраций полумаксимального ингибирования пролиферации пролиферации клеток MDCK, HeLa, BxPC-3, RD и индексы селективности $HL^{16, 18, 19}$ и координационных соединений с ними	151
Таблица 4.9. Значения IC50 некоторых синтезированных веществ на основе HL^{16-20} по отношению к катион-радикалу ABTS $^{\bullet+}$	152-153
Таблица А1.1. Структурные формулы синтезированных 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов HL^{1-20}	182-185
Таблица А2.1. Характеристики 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов HL^{1-20}	186
Таблица А2.2. Характеристики гидрогалогенидов 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов HL^{1-20}	186
Таблица А3.1. Расшифровки ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектров 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов HL^{1-20}	187-191
Таблица А5.1. Характеристики синтезированных координационных соединений некоторых 3*d* металлов с HL^{1-4}	210-211
Таблица А5.2. Характеристики синтезированных координационных соединений некоторых 3*d* металлов с HL^{5-8}	212-213
Таблица А5.3. Характеристики синтезированных координационных соединений некоторых 3*d* металлов с HL^{9-11}	214-215
Таблица А5.4. Характеристики синтезированных смешаннолигандных координационных соединений меди(II)	215
Таблица А5.5. Характеристики синтезированных координационных соединений некоторых 3*d* металлов с HL^{12-15}	216-217
Таблица А5.6. Характеристики синтезированных координационных соединений некоторых 3*d* металлов с HL^{16-20}	218-219

СПИСОК РИСУНКОВ

Рис.1.1. Структурные формулы лекарственных препаратов на основе тиосемикарбазонов	26
Рис.1.2. Структурная формула тиосемикарбазонов	27
Рис.1.3. Структурная формула производных тиосемикарбазона 2-бензоилпиридина	28
Рис.1.4. Структурная формула производных 5-хлор-1Н-индол-2,3-дион-3-тиосемикарбазона	29
Рис.1.5. Синтез комплексов Pd(II) и Pt(II) с N-п-хлорфенилтиосемикарбазо-ном пиррол-2-карбальдегида	29
Рис.1.6. Строение комплекса Pd(II) с N-п-хлорфенилтиосемикарбазоном пиррол-2-карбальдегида	30
Рис.1.7. Синтез комплексов бромида меди(II) с (E)-N,N-диметил-2-(хинолин-8-илметилен)гидразинкарботиоамидом	30
Рис.1.8. Структурная формула тиосемикарбазонов замещенных N-сульфонил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	31
Рис.1.9. Синтез координационных соединений рутения(III) с замещенными 4-метилтиосемикарбазонами бензальдегида	32
Рис.1.10. Синтез N-(4-цианофенил)- и N-(4-метилсульфанилфенил)-тиосемикарбазонов замещенного бензальдегида	32
Рис.1.11. Строение 4-аллилтиосемикарбазона α-кетоглутаровой кислоты	34
Рис.1.12. Структурная формула замещенных N(4)-тиосемикарбазонов 2-гидрокси-1-нафтальдегида	35
Рис.1.13. Синтез 4-аллилтиосемикарбазонов производных тиофена и фурана	35
Рис.1.14. Структурная формула 4-аллилтиосемикарбазона ди-2-пиридилкетона	35
Рис.1.15. Строение 4-аллилтиосемикарбазона 2-ацетилпиридина	36
Рис.1.16. Синтез S-метилизотиосемикарбазида	37
Рис.1.17. Структурная формула S-алкилизотиосемикарбазида	37
Рис.1.18. Строение комплекса меди(II) с S-метилизотиосемикарбазидом	39
Рис.1.19. Схема синтеза изотиосемикарбазонов	39
Рис.1.20. Тиоамидная (а) и тиоимидная (б) таутомерные формы S-алкилизотио-семикарбазонов	40
Рис.1.21. Структурные формулы некоторых N(4) замещенных S-метилизотио-семикарбазонов	41
Рис.1.22. Геометрическая изомерия изотиосемикарбазонов	41
Рис.1.23. Способы координации тиосемикарбазида и изотиосемикарбазида	42
Рис.1.24. Способы координации N(4)-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида и его замещенных	43
Рис.1.25. Строение комплексов палладия(II) с S-алкилизотиосемикарбазонами салицилового альдегида	43
Рис.1.26. Строение комплекса кобальта с S-метилизотиосемикарбазоном ацетона	44
Рис.1.27. Структурная формула S-алкилизотиосемикарбазонов пиррол-2-карбальдегида	44
Рис.1.28. Строение комплекса никеля(II) с S-метилизотиосемикарбазоном пиррол-2-карбальдегида	44

Рис.1.29. Строение комплексов ацетатов никеля(II) и кобальта(II) с гидроиодидом S-метилизотиосемикарбазона бензальдегида	45
Рис.1.30. Синтез гидроиодида S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина	45
Рис.1.31. Строение S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина	46
Рис.1.32. Строение комплексов палладия(II), меди(II) и кобальта(III) с S-метилизотиосемикарбазоном 2-формилпиридина	46
Рис.1.33. Структурные формулы S-бензилизотиосемикарбазонов	47
Рис.1.34. Строение S-аллилизотиосемикарбазона 2-гидроксиацетофенона	47
Рис.1.35. Структурные формулы тиосемикарбазона и S-метилизотиосемикарбазона 1-формилизохинолина	48
Рис.1.36. Строение смешаннолигандных комплексов меди с 4-(п-X-фенил)-тиосемикарбазоном салицилового альдегида и 2-гидрокси-1-нафтальдегида	51
Рис.1.37. Синтез комплексов меди(II) с N(4) замещенными тиосемикарбазонами 5-нитросалицилового альдегида с введением 2, 2'-бипиридина и 1, 10-фенантролина, где R = H, Me, Et, Ph	51
Рис.1.38. Строение комплексов меди(II) с N(4) замещенными тиосемикарбазонами 5-нитросалицилового альдегида, 2, 2'-бипиридином или 1, 10-фенантролином	52
Рис.1.39. Комплексы цинка(II) с N(4) замещенными тиосемикарбазонами 5-нитросалицилового альдегида с введением 2, 2'-бипиридина и 1, 10-фенантролина	52
Рис.1.40. Синтез смешаннолигандного комплекса меди(II) с тиосемикарбазоном пировиноградной кислоты в присутствии 4-аминобензолсульфамида	54
Рис.1.41. Координационные соединения меди(II), содержащие 4-фенилтиосемикарбазон 2-формилпиридина и сульфаниламидами	55
Рис.1.42. Синтез смешаннолигандных комплексов меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-ацетилпиридина	55
Рис.1.43. Строение комплексов меди(II) и молибдена(IV) с S-аллилизотиосемикарбазоном 5-бромсалицилового альдегида в присутствии имидазола, аммиака или 1-метилимидазола	56
Рис. 2.1. Синтез 4-аллилтиосемикарбазида	59
Рис. 2.2. Синтез гидрогалогенидов 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов	61
Рис. 2.3. Нейтрализация гидрогалогенидов 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов	61-62
Рис. 2.4. Синтез координационных соединений меди(II) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами салицилового альдегида и его производными	62
Рис. 2.5. Синтез координационных соединений меди(II) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами 2-формилпиридина и его замещенными	62-63
Рис. 2.6. Синтез координационных соединений никеля(II) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами салицилового альдегида и его производными	63
Рис. 2.7. Синтез координационных соединений никеля(II) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами 2-формилпиридина и его замещенными	63
Рис. 2.8. Синтез координационных соединений кобальта(III), железа(III), хрома(III) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами (HL^{1-20})	64
Рис. 2.9. Синтез координационных соединений гидрогалогенидов 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов (HL^{1-20}·HHal) с ацетатами цинка(II), никеля(II), кобальта(II)	64
Рис. 2.10. Синтез смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с монодентатными аминами	65

Рис. 2.11. Синтез смешаннолигандного координационного соединения меди(II) с 1,10-фенантролином	65-66
Рис. 3.1. Структурная формула 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида	76
Рис. 3.2. Изотиоамидная (А) и изотиоимидная (Б) таутомерные формы изотиосемикарбазона HL^1	76
Рис. 3.3. Строение 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида	77
Рис. 3.4. Строение комплекса $[Cu(L^1)(H_2O)_2]NO_3$	79
Рис. 3.5. Строение комплексов $[Co(L^1)_2]Br$ и $[Co(L^1)_2]NO_3$	80
Рис. 3.6. Строение комплексов $[Fe(L^1)_2]Cl$ и $[Fe(L^1)_2]NO_3$	80
Рис. 3.7. Строение изомерных форм комплекса $[Cr(L^1)_2]NO_3$	81
Рис. 3.8. Строение комплекса $[Cu(H_2O)(L^2)(NO_3)]$	81
Рис. 3.9. Строение комплекса $[Ni(HL^2)(L^2)]I \cdot CH_3OH$	82
Рис. 3.10. Строение комплекса $[Fe(L^2)_2]NO_3$	82
Рис. 3.11. Строение комплекса $Fe(L^3)_2Br$	83
Рис. 3.12. Строение комплекса $[Ni(HL^4)(L^4)]Br \cdot H_2O$	83
Рис. 3.13. Распределение химических связей в координационных соединениях меди(II), никеля(II), кобальта(III) и железа(III) с изотиосемикарбазонами HL^{5-8}	96
Рис. 3.14. Индекс селективности (SI) HL^5, $HL^5 \cdot HI$ и DOXO, рассчитанный по соотношению IC_{50} (MDCK) / IC_{50} (HeLa)	101
Рис. 3.15. Сравнительная характеристика антиоксидантной активности (IC_{50}, μM) комплексов Co(III) и Fe(III) с HL^{5-8} по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$	103
Рис. 3.16. Строение 4-аллил-S-метил/этилизотиосемикарбазонов 2-гидрокси-1-нафтальдегида	104
Рис. 3.17. Сравнение значений МБК и МФК изотиосемикарбазонов $HL^{1-2, 9-10}$ в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*	109
Рис. 3.18. Строение комплекса $[Cu(3,4\text{-Lut})(L^1)NO_3]$	116
Рис. 3.19. Строение комплекса $[Cu(1,10\text{-Phen})(L^1)]NO_3$	117
Рис. 3.20. Строение мономерного звена $[Cu(4\text{-Pic})(L^1)(NO_3)]_n$	117
Рис. 3.21. Строение полимерной цепи комплекса $[Cu(4\text{-Pic})(L^1)(NO_3)]_n$	118
Рис. 3.22. Сравнительная характеристика антиоксидантной активности (IC_{50}, μM) смешаннолигандных комплексов по отношению к катион-радикалам $ABTS^{\bullet+}$	119
Рис. 4.1. Изотиоамидная форма изотиосемикарбазона HL^{12}	125
Рис. 4.2. Строение изотиосемикарбазона HL^{12}	125
Рис. 4.3. Строение изотиосемикарбазона $HL^{15} \cdot HBr$	125
Рис. 4.4. Строение комплекса $[Zn(HL^{12})_2]I_2$	127
Рис. 4.5. Строение комплекса $[Ni(HL^{12})_2]I_2 \cdot H_2O$	127
Рис. 4.6. Строение комплекса $[Co(L^{12})_2]I \cdot [Co(L^{12})_2]I_3$	128
Рис. 4.7. Строение комплекса $[Co(L^{12})_2]NO_3$	128
Рис. 4.8. Строение комплекса $[Cu(H_2O)(L^{14})CH_3COO] \cdot 2H_2O$	129
Рис. 4.9. Строение комплексов $[Ni(HL^{14})_2]I_2$ и $[Ni(HL^{14})_2](NO_3)_2$	129
Рис. 4.10. Строение комплекса $[Cu_2L^{15}{}_2(CH_3COO)_2]$	130
Рис. 4.11. Сравнительная диаграмма IC_{50} некоторых синтезированных веществ на основе тиосемикарбазонов и изотиосемикарбазонов 2-формилпиридина по отношению к супероксид радикалам	141
Рис. 4.12. Изомерные формы изотиосемикарбазонов HL^{16-20}	142

Рис. 4.13. Строение изотиосемикарбазонов HL^{19}, $[H_2L^{16\text{-}20}]X$, $X=Br^-$, I^-	143
Рис. 4.14. Строение комплексов $[Zn(H^{16})I_2]$ и $[Cu(HL^{16})Br_2]$	146
Рис. 4.15. Строение комплекса $[Cu(HL^{16})Cl_2]$	146
Рис. 4.16. Строение комплекса $\{[Cu(HL^{16})NO_3]\cdot NO_3\}_n$	147
Рис. 4.17. Строение комплекса $[Co(L^{16})_2]Cl\cdot H_2O$	147
Рис. 4.18. Строение комплекса $[Ni(HL^{17})_2]I_2\cdot 2H_2O$	148
Рис. 4.19. Строение комплекса $[Fe(L^{19})_2]Cl$	148
Рис. 4.20. Диаграмма сравнения антиоксидантной активности комплексов нитрата меди(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 2-формилпиридина и 2-ацетилпиридина в отношении супероксид радикалов	153
Рис. А4.1. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилтиосемикарбазона салицилового альдегида	192
Рис. А4.2. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-метил тиосемикарбазона салицилового альдегида	192
Рис. А4.3. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S- этилтиосемикарбазона салицилового альдегида	193
Рис. А4.4. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-этилтиосемикарбазона салицилового альдегида	193
Рис. А4.5. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-бензилтиосемикарбазона салицилового альдегида	194
Рис. А4.6. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-бензилтиосемикарбазона салицилового альдегида	194
Рис. А4.7. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-(4-нитробензил)тиосемикарбазона салицилового альдегида	195
Рис. А4.8. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-(4-нитробензил)тиосемикарбазона салицилового альдегида	195
Рис. А4.9. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 3-метокси-салицилового альдегида	196
Рис. А4.10. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 3-метокси-салицилового альдегида	196
Рис. А4.11. ^{1}H ЯМР-спектр 4-этил-S-метилизотиосемикарбазона 3-метокси-салицилового альдегида	197
Рис. А4.12. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 3-метокси-салицилового альдегида	197
Рис. А4.13. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2,4-ди-гидроксибензальдегида	198
Рис. А4.14. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2,4-ди-гидроксибензальдегида	198
Рис. А4.15. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-гидрокси-ацетофенона	199
Рис. А4.16. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-гидрокси-ацетофенона	199
Рис. А4.17. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида	200
Рис. А4.18. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида	200
Рис. А4.19. ^{1}H ЯМР-спектр гидроиодида 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина	201

Рис. А4.20. ^{13}C ЯМР-спектр гидроиодида 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина	201
Рис. А4.21. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина	202
Рис. А4.22. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина	202
Рис. А4.23. ^{1}H ЯМР-спектр 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина	203
Рис. А4.24. ^{13}C ЯМР-спектр 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина	203
Рис. А4.25. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазона 2- формилпиридина	204
Рис. А4.26. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазона 2-формилпиридина	204
Рис. А4.27. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина	205
Рис. А4.28. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина	205
Рис. А4.29. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина	206
Рис. А4.30. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина	206
Рис. А4.31. ^{1}H ЯМР-спектр 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-ацетилпириди-на	207
Рис. А4.32. ^{13}C ЯМР-спектр 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина	207
Рис. А4.33. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина	208
Рис. А4.34. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина	208
Рис. А4.35. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-бензоилпиридина	209
Рис. А4.36. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-бензоилпиридина	209

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABTS	2,2’-азинобис-3-этилбензтиазолин-6-сульфоновая кислота
BxPC-3	линия эпителиальных клеток аденокарциномы поджелудочной железы человека
DOXO	доксорубицин
HeLa	линия эпителиальных клеток шейки матки человека
HL-60	линия клеток миелоидной лейкемии человека
HL^1	4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон салицилового альдегида
HL^2	4-аллил-S-этилизотиосемикарбазон салицилового альдегида
HL^3	4-аллил-S-бензилизотиосемикарбазон салицилового альдегида
HL^4	4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазон салицилового альдегида
HL^5	4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 3-метоксисалицилового альдегида
HL^6	4-аллил-S-этилизотиосемикарбазон 3-метоксисалицилового альдегида
HL^7	4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2,4-дигидроксибензальдегида
HL^8	4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 3,5-дибромсалицилового альдегида
HL^9	4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-гидроксиацетофенона
HL^{10}	4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафтальдегида
HL^{11}	4-аллил-S-этилизотиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафтальдегида
HL^{12}	4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина
HL^{13}	4-аллил-S-этилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина
HL^{14}	4,S-диаллилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина
HL^{15}	4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазон 2-формилпиридина
HL^{16}	4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-ацетилпиридина
HL^{17}	4-аллил-S-этилизотиосемикарбазон 2-ацетилпиридина
HL^{18}	4,S-диаллилизотиосемикарбазон 2-ацетилпиридина
HL^{19}	4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазон 2-ацетилпиридина
HL^{20}	4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-бензоилпиридина
IC_{50}	концентрация полумаксимального ингибирования
Im	имидазол
MDCK	линия нормальных эпителиальных клеток почки собаки породы Майнтин-Дерби
M	металл

Py	пиридин
RD	веретеноподобная мышечная рабдомиосаркома человека и большие многоядерные клетки
SI	индекс селективности
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамид
МПК	минимальная подавляющая концентрация
МБК	минимальная бактерицидная концентрация
МФК	минимальная фунгицидная концентрация
РСА	рентгеноструктурный анализ
1,10-Phen	1,10-фенантролин
3-Pic	3-пиколин
4-Pic	4-пиколин
3,4-Lut	3,4-лутидин
3,5-Br_2Py	3,5-дибромпиридин
с	синглет
уш. с	уширенный синглет
д	дублет
т	триплет
м	мультиплет
ч.	чистый
ч.д.а.	чистый для анализа
х.ч.	химически чистый
η	выход продукта реакции
λ	молярная электропроводность
$\mu_{эфф}$	эффективный магнитный момент

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования:

Ежедневно организм человека подвергается воздействию множества повреждающих агентов, что в дальнейшем приводит к блокированию процессов репликации и транскрипции ДНК. В результате, повреждения и мутация ДНК являются основной причиной развития онкологических заболеваний. Одним из механизмов развития канцерогенеза является окислительный стресс организма. Процессы окисления играют важную роль в системе клеточной защиты, способствуют выработке энергии в митохондриях, а также являются частью воспалительного процесса. Лейкоциты принимают активное участие в процессах воспаления, за счет выработки активных форм кислорода (гидроксильный радикал, супероксид радикал), тем самым повреждая ДНК. Таким образом окислительный стресс и хроническое воспаление, вызванное бактериальной или вирусной инфекцией, могут стать причиной развития раковых заболеваний. Кроме того, при патологическом усилении свободно-радикального окисления происходит потеря эластичных свойств мембран клеток, вплоть до процесса апоптоза. Окислительный стресс участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, а также в прогрессирующих неврологических заболеваниях, вызывая нарушения мозгового кровообращения.

Эффективность современных методик лечения рака повышается при приеме антибиотиков. Их применение может привести к уменьшению некоторых побочных эффектов и снизить риск смерти пациентов из-за инфекции. На фоне опухолевой интоксикации, анемии и истощения риск развития инфекции онкобольных существенно возрастает. В большинстве случаев бактериальные и грибковые инфекции тяжело поддаются терапии в связи с их высокой резистентностью к существующим препаратам. Инфекционные осложнения приводят не только к более длительному и сложному процессу терапии, но и являются одной из основных причин смерти онкологически больных пациентов. Следовательно, представляют интерес вещества, которые одновременно проявляют как противоопухолевую, так и противомикробную, противогрибковую активности.

В настоящее время поиск эффективных противоопухолевых, противомикробных и антиоксидантных препаратов является вектором развития современной химии. Принцип разработки лекарственных средств заключается в трансформации наиболее изученных и активных молекул с целью получения аналогов, проявляющих селективное действие и низкую токсичность. На этапе синтеза координационных соединений, обладающих

фармакологическими свойствами особое внимание уделяется таким параметрам как, природа центрального атома металла, его степень окисления, лигандное окружение, геометрия координационного полиэдра, способ координации лигандов, сила связей между металлом и донорными атомами лигандов, внешняя сфера комплексов. Модифицируя перечисленные параметры, можно наблюдать изменения в биологической активности синтезированных соединений для достижения максимального эффекта.

В составе схем комбинированной химиотерапии при лечении различных опухолей широко применяется платиновый комплекс – цисплатин, направленный на замедление роста опухолевой клетки или ее гибель. Однако, цисплатин обладает рядом побочных эффектов, вызывая поражение тканей, в ряду случаев его применение приводит к потере слуха, зрения, бесплодию и т.д. Поэтому основное ограничение применения препаратов на основе координационных соединений платины (цисплатин, циклоплатам, карбоплатин, оксалиплатин) связано с высокой токсичностью и приобретенной устойчивостью клеток опухолей. Исходя из литературных данных комплексы *3d* металлов обладают меньшей токсичностью и селективным действием, соответственно открывают просторы для дальнейших исследований.

Перспективным классом соединений, обладающим широким спектром биологической активности, являются тиосемикарбазид и его производные. Данные полифункциональные органические соединения применяются в синтезе комплексов с широким спектром физико-химических и биологических свойств. На сегодняшний день ряд тиосемикарбазонов проходят предклинические и клинические испытания в лечении пациентов с солидными опухолями, химиотерапии туберкулеза.

Огромный вклад в разработку инновационных потенциальных лекарственных средств на основе координационных соединений *3d* металлов с салицилиден- и пиколиден-тиосемикарбазидами внесла лаборатория Координационной Химии Молдавского Государственного Университета под руководством академика Гуля А.П.. Результаты экспериментальных исследований данного направления показали высокую противораковую, противомикробную, противотуберкулезную и другие виды активности с селективным действием. Множественные исследования показали, что введение заместителя (ароматические, алкильные, алкенильные радикалы) в четвертое положение тиосемикарбазона приводит к значительному росту биологической активности.

Особый интерес представляют комплексы с 4-аллилтиосемикарбазонами, за счет введения аллильной группы в четвертое положение тиосемикарбазона. Ряд координационных соединений биометаллов с данным лигандом и его производными,

проявляющих высокую биологическую активность и относительно низкую токсичность запатентованы.

В специализированной литературе намного меньше работ, посвященных изучению влияния алкилирования атома серы в тиосемикарбазонах на физико-химические и биологические свойства. Таким образом представляло интерес изучить, как повлияет алкилирование тиосемикарбазидного фрагмента 4-аллилтиосемикарбазонов на состав, строение координационных соединений биометаллов с ними, а также противомикробные, противогрибковые, противораковые и антиоксидантные свойства. В результате был получен широкий ряд салицилиден- и пиколиден- 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидов, проявляющих селективное действие, высокую активность, а также выявлены различные способы координации. Исследование проводилось в Лаборатории Передовых Материалов в Биофармацевтике и Технике в Молдавском Государственном Университете.

Цель исследования:

нахождение новых полифункциональных молекулярных ингибиторов роста раковых клеток, обладающих селективной активностью, антибактериальными, противогрибковыми и антиоксидантными свойствами; установление влияния природы заместителя при атоме серы, заместителей в первом положении изотиосемикарбазонов, природы центрального атома, природы лиганда, введения во внутреннюю сферу аминов на состав, строение, физико-химические и биологические свойства координационных соединений некоторых 3*d* металлов с салицилиден- и пиколиден- 4-аллилтиосемикарбазидами.

Задачи исследования:

1. алкилирование атома серы в составе 4-аллилтиосемикарбазонов различных ароматических и гетероароматических карбонильных соединений;
2. синтез координационных соединений некоторых 3*d*-металлов с салицилиден- и пиколиден- 4-аллил-*S*-алкилизотиосемикарбазидами и их производными;
3. введение различных аминов во внутреннюю сферу комплекса нитрата меди(II) с салицилиден-4-аллил-S-метилизотиосемикарбазидом;
4. установление влияния природы центрального атома, лиганда, аниона кислотного остатка, введения во внутреннюю сферу аминов на состав, строение, физико-химические и биологические свойства координационных соединений некоторых 3*d*-

металлов с салицилиден- и пиколиден- 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидами и их производными.

Научная гипотеза:

На основании анализа литературных источников предполагается, что 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазоны различных ароматических и гетероароматических карбонильных соединений, а также координационные соединения некоторых 3*d*-металлов с данными лигандами представляют интерес с точки зрения физико-химических и биологических свойств. Данные соединения являются потенциальными ингибиторами пролиферации раковых клеток с избирательной активностью и низкой токсичностью, антибактериальными, противогрибковыми и антиоксидантными свойствами.

Методология исследования:

Для осуществления научного исследования были найдены условия алкилирования салицилиден- и пиколиден-4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидов и их производных.

Строение синтезированных салицилиден- и пиколиден-4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидов и их производных, а также их чистота были определены с использованием ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. В результате сравнительного анализа ЯМР спектров новых 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов с известными из литературных данных ЯМР спектрами ^{1}H и ^{13}C 4-аллилтиосемикарбазонов было установлено, что реакция алкилирования тиосемикарбазида прошла успешно. Для полученных изотиосемикарбазонов и их гидрогалогенидов были определены температуры плавления капиллярным методом, а также проведен анализ на азот по методу Дюма. Рентгеноструктурные исследования позволили впервые определить точное строение, длину химических связей некоторых синтезированных 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов, для которых были получены монокристаллы при перекристаллизации из таких растворителей как ДМСО, ДМФА, хлороформ, этанол, метанол.

Следующим этапом являлся синтез координационных соединений некоторых *3d* металлов с раннее полученными органическими прекурсорами. Также проводился синтез комплексов с введением во внутреннюю сферу бидентатного или монодентатных аминов.

Координационные соединения цинка(II), меди(II), никеля(II), кобальта(III), железа(III) и хрома(III) были изучены такими методами как: элементный анализ, определение магнитной восприимчивости по методу Гуи, молярной электропроводности в метаноле. С целью определения способа координации изотиосемикарбазонов к центральным атомам металлов

был проведен сравнительный анализ ИК спектров комплексов и лигандов. Для ряда координационных соединений были получены монокристаллы и методом рентгеноструктурного анализа было установлено их точное строение.

Антипролиферативная активность тестируемых соединений в отношении раковых клеток миелоидной лейкемии человека HL-60, клеток эпителия шейки матки человека HeLa, клеток эпителиальной аденокарциномы поджелудочной железы человека BxPC-3, веретеноподобной мышечной рабдомиосаркомы человека и больших многоядерных клеток RD, нормальных клеток MDCK *in vitro* была исследована с использованием спектрофотометрического резазурин метода, МТТ метода. Антиоксидантная активность синтезированных соединений была изучена в отношении катион-радикалов $ABTS^{\bullet+}$ и супероксид радикалов. Противомикробная и противогрибковая активность была изучена по отношению к серии стандартных штаммов грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli (ATCC 25922), Klebsiella pneumonae (ATCC 13883), Salmonella abony (ГИСК 03/03у)),* грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus (ATCC 25923), Enterococcus faecalis (ATCC 29212), Bacillus cereus (ГИСК 8035), Bacillus subtilis (ATCC 6633)*) и представителя дрожжеподобных грибов *Candida albicans (ATCC 10231)*.

Решенная научная проблема:

Синтезированы новые молекулярные полифункциональные ингибиторы роста и размножения раковых клеток (HL-60, HeLa, BxPC-3, RD) на основе салицилиден- и пиколиден-4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидов и их производных. Данные соединения обладают селективным действием. Определена антиоксидантная активность молекулярных ингибиторов в отношении $ABTS^{\bullet+}$ и $HO_2^{\bullet}$ радикалов. Выявлены вещества, превосходящие по свойствам лекарственные препараты (доксорубицин, тролокс, кверцетин, фурацилин, нистатин), применяемые на сегодняшний день в медицинской практике.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что результаты исследовательской части могут быть использованы в дальнейшем изучении потенциальных противоопухолевых, противомикробных, противогрибковых и антиоксидантных препаратов, за счет выявленных взаимосвязей между различными структурными фрагментами в 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонах и их координационных соединениях и биологической активностью. Результаты данного исследования имеют научную значимость и могут быть использованы в качестве дополнения спецкурсов по Биофармацевтической химии и Биохимии.

Практическая значимость работы заключается в синтезе полифункциональных ингибиторов, обладающих селективным действием. Результаты исследований данной работы представлены в **35 научных публикациях**, включая **10 статей**, среди которых 4 статьи с импакт-фактором выше 3, 1 статья с импакт-фактором 0.1-1.0, 2 статьи с одним автором, 3 статьи категории B, **25 тезисов** в международных и национальных конференциях. Полученные результаты защищены **5** патентами Республики Молдова: молекулярный ингибитор пролиферации раковых клеток RD, 3 координационных соединения, обладающих высокой антиоксидантной активностью в отношении супероксид радикалов и $ABTS^{\bullet+}$, 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафтальдегида, проявляющий высокую противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*. Данные соединения представляют интерес для дальнейших предклинических и клинических испытаний. Инновации отмечены **12** золотыми медалями, **4** серебрянными медалями и **1** бронзовой медалью, а также **35** дипломами.

Структура и объем диссертации:

Работа состоит из введения, четырех глав, общих выводов и рекомендаций, списка литературы с 185 источниками, семи приложений. Материал представлен на 149 страницах (до Библиографии) и содержит 36 таблиц, 132 рисунка, включая приложения.

Во **Введении** описывается актуальность темы исследования, цели и задачи исследования, научная гипотеза, методология исследования, научная новизна, решенная научная проблема, теоретическая и практическая значимость работы, апробация и внедрение результатов.

Первая глава *"Координационные соединения d-металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами и S-алкилизотиосемикарбазонами ароматических карбонильных соединений"* представляет собой литературный обзор из 4 параграфов, в которых уделяется особое внимание синтезу, строению, физико-химическим и биологическим свойствам 4-аллилтиосемикарбазонов и S-алкилизотиосемикарбазонов ароматических карбонильных соединений, а также координационных соединений некоторых биометаллов с данными группами лигандов. Рассматриваются смешаннолигандные координационные соединения *d*-металлов с тиосемикарбазонами и изотиосемикарбазонами, а также влияние введения аминов на биологическую активность данных соединений. Глава заканчивается выводами.

Вторая глава *"Методы синтеза, анализа и исследования"* состоит из 7 параграфов, в которых подробно описаны основные методики, примененные в исследовательской части: синтез салицилиден- и пиколиден-4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидов и их

производных, а также координационных соединений с некоторыми 3*d*-металлами, синтез смешаннолигандных комплексов; методики анализа на метал; физические и физико-химические методы; исследование антипролиферативной, противомикробной, противогрибковой и антиоксидантной активностей. Завершается глава выводами.

Третья глава *"Координационные соединения 3d-металлов с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами ароматических карбонильных соединений"* состоит из 5 параграфов и содержит основную информацию, полученную в ходе исследования координационных соединений биометаллов с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида и его производными. В каждом параграфе описаны соответствующие группы координационных соединений в следующем порядке: синтез, результаты ЯМР и РСА исследований изотиосемикарбазонов, синтез координационных соединений некоторых 3*d* металлов, результаты анализов на металл, описание магнитных свойств, типов электролита, описание ИК-спектров, по результатам РСА исследования представлено строение комплексов, для которых были получены монокристаллы. Далее описываются результаты исследования биологической активности (антипролиферативной, противомикробной, противогрибковой и антиоксидантной) ряда синтезированных соединений. По очередности параграфов можно сделать соответствующие корреляции строение – свойства изученных веществ. В параграфах демонстрируются результаты влияния гидроксильной группы в гидроксибензальдегидном фрагменте на свойства данных комплексов, замещение водорода азометиновой группы на метильный радикал, влияние природы заместителя в бензольном кольце гидроксибензальдегидного фрагмента, влияние природы алкильного фрагмента при сере, влияние замещения салицилового фрагмента на 2-гидроксиацетофенон и 2-гидрокси-1-нафтальдегид, влияние введения аминов во внутреннюю сферу комплекса 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона салицилового альдегида с нитратом меди(II) на биологическую активность. Третья глава завершается выводами, отражающими обобщенный материал, выраженный в подглавах.

Четвертая глава *"Координационные соединения 3d-металлов с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами гетероароматических карбонильных соединений"* состоит из 3 параграфов, в которых представлены результаты химических, физических и физико-химических исследований 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов 2-формилпиридина и его производных, а также комплексов некоторых 3*d* металлов с данными лигандами. Демонстрируется влияние алкилького фрагмента при сере, влияние замещения атома водорода на метильный, бензильный радикалы в азометиновой группе на строение и

свойства данных соединений. Завершаются параграфы описанием биологических свойств, нахождением соединений с селективным действием. В третьем параграфе описаны выводы.

Заключение включает в себя общие выводы по проделанной работе, рекомендации и список использованных литературных источников.

1. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ *d* МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ И S-АЛКИЛИЗОТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

1.1. 4-Аллилтиосемикарбазоны и координационные соединения *d*-металлов с данными лигандами

Перспективным направлением исследований в области химии является интенсивный поиск лекарственных препаратов среди органических соединений тиосемикарбазонов и координационных соединений *d*-металлов с данным типом лигандов. Производные тиосемикарбазона представляют большой интерес как в теоретическом отношении, так и с точки зрения их практического применения. Данный класс соединений обладает широким спектром биологической активности. Среди тиосемикарбазонов, обладающих различными лекарственными эффектами хорошо известны следующие: противовирусный препарат Марборан (3-тиосемикарбазон 1-метилизатина) (а), применяется в терапии оспы [1]; тиосемикарбазон 4-ацетиламинобензальдегида (б) - противотуберкулезный препарат [2, 3]; Кутизон (тиосемикарбазон 4-изопропилбензальдегида) – противовирусный препарат (в) [4]; Амбазон (тиосемикарбазон гуанилгидразона 1,4-бензохинона) (г), в качестве лекарственного средства, обладающего сильным бактериостатическим действием [5]; 4,4'-диметилтиосемикарбазон ди-2-пиридилкетона (д) [6] и Триапин (тиосемикарбазон 3-аминопиридин-2-карбоксальдегида) (е), прошедший фазу I и фазу II клинических испытаний, в качестве потенциального противоопухолевого препарата [7].

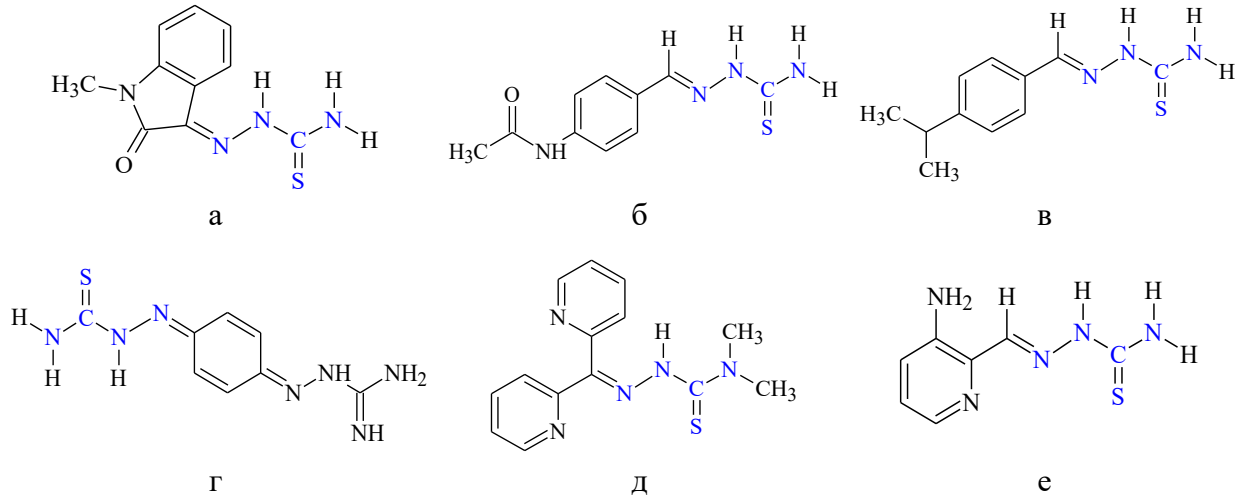


Рис.1.1. Структурные формулы лекарственных препаратов на основе тиосемикарбазонов

Острой проблемой лечения различных заболеваний является рост устойчивости патогенных микроорганизмов к лекарственным средствам. При терапии опухолевых заболеваний одной из важнейших проблем является токсичность терапевтических агентов. В настоящее время практически все препараты, применяемые в клинической практике лечения опухолевых заболеваний, являются высокотоксичными и неселективными. Широко используются такие препараты, как цисплатин и его аналоги, а также доксорубицин, но их действие приводит к тяжелым побочным эффектам за счет низкой селективности по отношению к здоровым тканям. Таким образом, возникает задача поиска стратегий синтеза селективных препаратов, обладающих низкой токсичностью.

В результате применения цисплатина и его аналогов в клинической практике, химия координационных соединений является одним из направлений перспективных научных исследований. На сегодняшний день предполагается, что координационные соединения *3d* металлов, будут менее токсичными. В строении и свойствах координационных соединений огромную роль играет природа и тип лигандного окружения, координирующих ион металла. Тиосемикарбазоны и изотиосемикарбазоны являются перспективными лигандами для получения биологически активных координационных соединений. Тиосемикарбазоны представляют собой класс органических веществ с общей формулой R^1R^2C=N-NH-CS-NH_2. Данные соединения образуются в результате реакции конденсации тиосемикарбазидов с различными альдегидами или кетонами [8]. В литературе хорошо изучены строение, физико-химические и биологические свойства незамещенных в четвертом положении тиосемикарбазонов и их координационные соединения. Особое внимание уделяется влиянию заместителей в четвертом, реже во втором положениях, а также влияние гетероароматических и ароматических заместителей в первом положении.

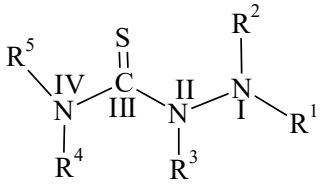


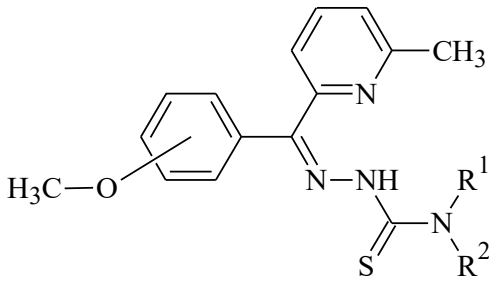
Рис.1.2. Структурная формула тиосемикарбазонов

Многочисленные исследования посвящены изучению противовирусных, антибактериальных и противоопухолевых свойств тиосемикарбазонов и комплексов биометаллов [9-22]. Повышенный интерес ученых вызывают тиосемикарбазоны гетероциклических альдегидов и кетонов за счет их выраженной биологической активности [23-25]. Установлено, что координационные соединения биометаллов с представителями

данной группы тиосемикарбазонов являются потенциальными противораковыми средствами [26, 27]. В результате реакции комплексообразования тиосемикарбазоны координируются, как NNS тридентатные лиганды [28, 29], NNNS тетрадентатные лиганды, в случае бис-тиосемикарбазонов [30] и N_3S_2 пентадентатные лиганды [31, 32].

В работах [33-38] детально изучены противораковые свойства тиосемикарбазона 3-аминопиридин-2-карбоксальдегида (Триапин). Триапин ингибирует биосинтез ДНК в клетках лейкемии мыши L1210 путем блокирования активности рибонуклеотидредуктазы [39].

Lukmantara и соавторы [40] исследовали ряд производных тиосемикарбазона 2-бензоилпиридина (**Рис. 1.3.**). Исследование продемонстрировало высокую противораковую активность синтезированных соединений в отношении клеточных линий нейробластомы человека (SK-N-MC) и фибробласта легкого человека (MRC-5).



$R^1 = H$ $R^2 = H$

$R^1 = H$ $R^2 = CH_3$

$R^1 = H$ $R^2 = CH_2CH_3$

$R^1 = H$ $R^2 = CH_2CHCH_2$

$R^1 = CH_3$ $R^2 = CH_3$

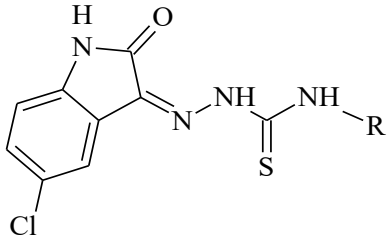
$R^1 = H$ $R^2 = Ph$

Рис.1.3. Структурная формула производных тиосемикарбазона 2-бензоилпиридина

Сравнительный анализ структура – активность показал, что производные тиосемикарбазона с одним метильным заместителем в пиридиновом кольце обладают наиболее высокой антипролиферативной активностью из трех серий замещенных тиосемикарбазонов. Монометокси– или диметокси– замещение в фенильном кольце приводит к снижению антипролиферативной активности. Кроме того, введение заместителей (4, 4-диметил-, фенил-) в *N4* положение тиосемикарбазона приводит к более высокой антипролиферативной активности во всех изученных сериях. Это может быть связано с влиянием заместителей на липофильность тиосемикарбазонов, что приводит к увеличению проницаемости мембран. В результате, также было установлено, что с уменьшением окислительно-восстановительного потенциала повышается противораковая активность за счет усиления восстановительных свойств комплексов железа(III). Значение IC_{50} 4-аллилтиосемикарбазона 2-бензоилпиридина в отношении раковых клеток SK-N-MC составило 0.004 μM, а в отношении фибробластов более 6.25 μM. Полученные результаты

доказывают, что исследованные соединения обладают селективностью, следовательно являются перспективными для дальнейшего изучения.

Ermut и соавторы [18] синтезировали ряд производных 5-хлор-1H-индол-2,3-дион-3-тиосемикарбазона с разными заместителями в четвертом положении (**Рис. 1.4.**).

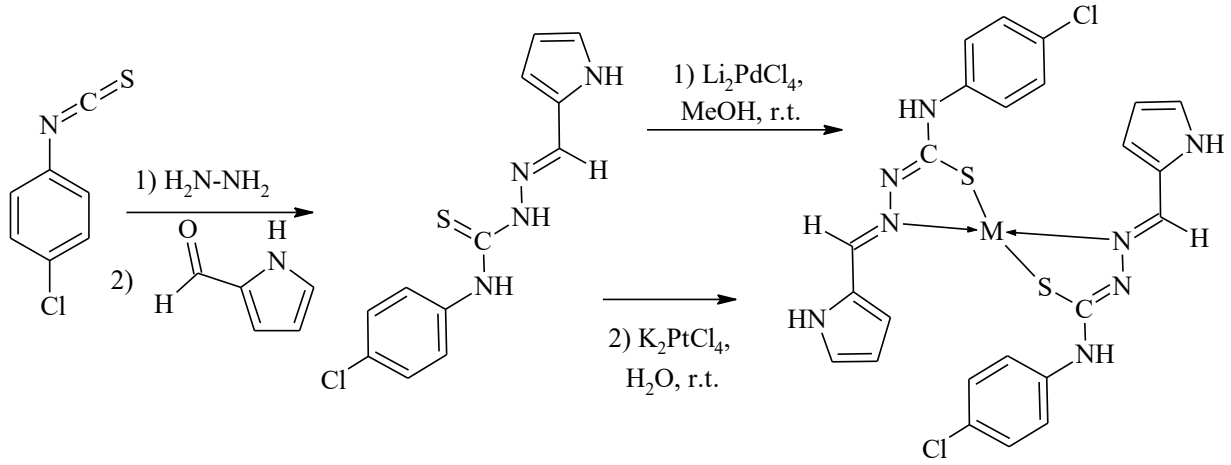


R = CH_3, C_2H_5, n-C_4H_9, $CH_2C_6H_5$, 4-FC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$

Рис.1.4. Структурная формула производных 5-хлор-1H-индол-2,3-дион-3-тиосемикарбазона

Установлено, что введение метильной или аллильной группы в четвертое положение тиосемикарбазона приводит к усилению активности в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и к штамму дрожжевых грибов *Candida albicans*.

Комплексы Pd(II) и Pt(II) с N-п-хлорфенилтиосемикарбазоном пиррол-2-карбальдегида представляют интерес с точки зрения фармакологических свойств, связанных с селективным действием в отношении раковых и здоровых клеток [41].



M = Pd, Pt

Рис.1.5. Синтез комплексов Pd(II) и Pt(II) с N-п-хлорфенилтиосемикарбазоном пиррол-2-карбальдегида

Комплекс палладия(II) (**Рис. 1.6.**) проявляет более высокую селективность в отношении клеток A549 и MG-63 по сравнению с комплексом платины(II) и цисплатином. По результатам биологического исследования спустя 72 часа оба соединения продемонстрировали значения антипролиферативной активности в пределах 17-86 μM для следующих клеточных линий: Jurkat (лейкемия человека), MG-63 (остеосаркома человека)

и A549 (аденокарцинома легкого человека). Синтезированные соединения менее цитотоксичны, чем цисплатин в отношении нормальной клеточной линии L929, следоваательно являются перспективными для дальнейшего изучения в качестве новых препаратов в противоопухолевой терапии.

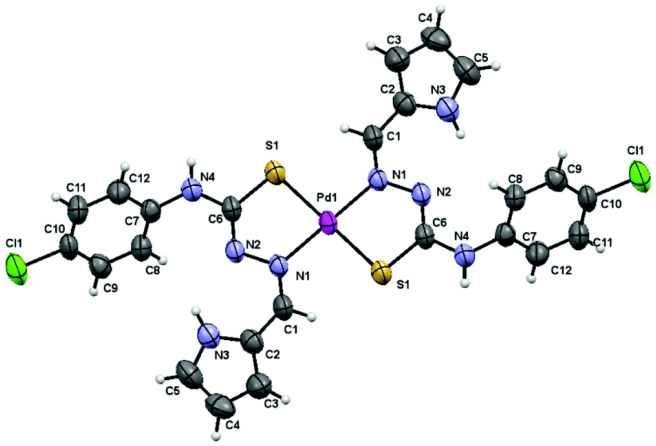


Рис.1.6. Строение комплекса Pd(II) с N-п-хлорфенилтиосемикарбазоном пиррол-2-карбальдегида

В исследовании [42] авторы синтезировали флуоресцентные N-гетероциклические комплексы меди(II) с N,N-диметилтиосемикарбазоном хинолин-8-карбальдегида (**Рис.1.7.**).

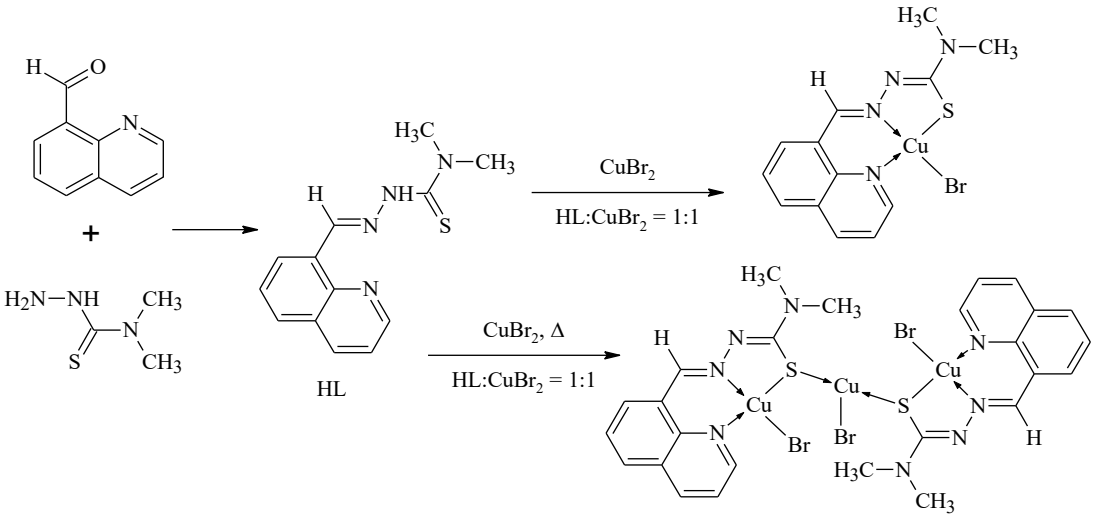


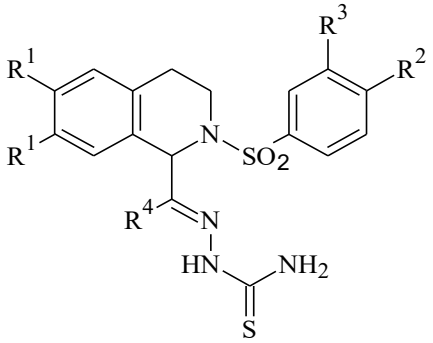
Рис.1.7. Синтез комплексов бромида меди(II) с (E)-N,N-диметил-2-(хинолин-8-илметилен)гидразинкарботиоамидом

Изучение активности синтезированных комплексов в отношении раковых клеток MCF-7, HeLa, MRC-5, A549cisR (**Таблица 1.1.**), показало, что оба медных комплекса проявили большую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток со значением IC_{50} = 0.27 ± 0.04 μM, по сравнению с исходным тиосемикарбазоном и цисплатином. Среди изученных клеточных линий наиболее уязвимыми оказались клетки рака шейки матки HeLa.

Таблица 1.1. Антипролиферативная активность комплексов меди с (E)-N,N-диметил-2-(хинолин-8-илметилен)гидразинкарботиоамидом (HL) в отношении раковых клеток MCF-7, HeLa, MRC-5, A549cisR, μM

Соединение	IC_{50} (MCF-7), μM	IC_{50} (HeLa), μM	IC_{50} (MRC-5), μM	IC_{50} (A549cisR), μM
HL	>30	>30	>30	>30
$[Cu^{II}(L)(Br)]$	0.74 ± 0.06	0.68 ± 0.08	1.42 ± 0.15	0.72 ± 0.07
$[Cu^{II}_2Cu^{I}(L)_2(Br)_3]$	0.29 ± 0.03	0.27 ± 0.04	1.19 ± 0.07	0.31 ± 0.03
Цисплатин	13.57 ± 1.76	17.28 ± 1.88	7.82 ± 0.85	>30

Пингаев и соавторы [43] описали синтез ряда новых производных тиосемикарбазона N-сульфонил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**Рис.1.8.**) и их противораковые свойства в отношении четырех линий раковых клеток человека (холангиокарцинома (HuCCA-1), рак печени (HepG2), рак легкого (A549) и острый лимфобластный лейкоз (MOLT-3)).



$R^1 = OCH_3$, H
$R^2 = CH_3$, NO_2, Cl
R^3 = H, NO_2
R^4 = Ph, CH_3

Рис.1.8. Структурная формула тиосемикарбазонов замещенных N-сульфонил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина

Установлено, что N-сульфонилтиосемикарбазон 1-ацетил-тетрагидроизохинолина является наиболее сильнодействующим соединением среди ряда исследованных. Изученные соединения не превышают активность доксорубицина, но активнее ингибитора топоизомеразы II этопозита, оказывающего цитотоксическое действие за счет повреждения ДНК.

В результате литературного обзора [44-47] установлено, что введение заместителей в N(4) положение тиосемикарбазонов приводит к значительному усилению биологической активности данного класса соединений .

В работе [48] описан синтез и характеристики новых комплексов рутения(III) с 4-метилтиосемикарбазонами замещенного бензальдегида (**Рис. 1.9.**). Полученные соединения были протестированы в отношении раковых клеток MCF-7.

Результаты биологических исследований показали, что электронодонорная способность заместителя хлора в бензольном кольце тиосемикарбазона при комплексообразовании повышает биологическую активность. Кроме того, липофильное действие трифенилфосфина в комплексах может усиливать биологическую активность.

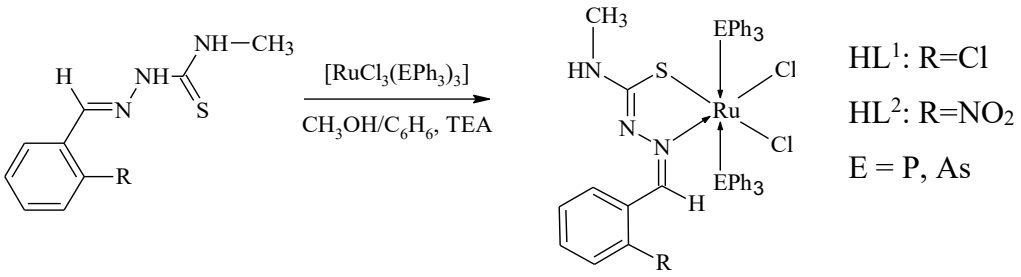
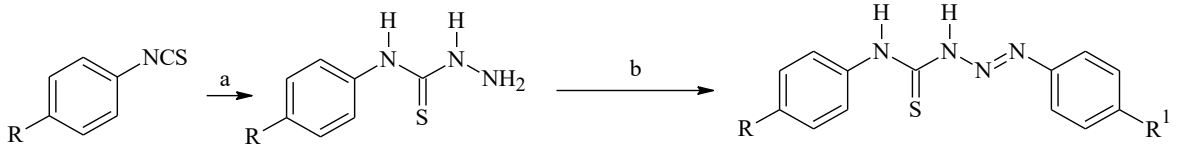


Рис.1.9. Синтез координационных соединений рутения(III) с замещенными 4-метилтиосемикарбазонами бензальдегида

Исследование антиоксидантной активности показало, что комплексы рутения(III) являются потенциальными антиоксидантами в отношении радикала DPPH.

В работе [49] представлены результаты изучения противовирусных свойств и цитостатического потенциала двух серий ароматических производных тиосемикарбазона.



I: R = CN

II: R = SCH_3

Ia-g; IIa-g

R^1 = H (a); OH (b); OCH_3 (c); CF_3 (d); F (e); NO_2 (f); $N(CH_2CH_2Cl)_2$ (g)

Реагенты и условия: (а) $NH_2NH_2.H_2O$ (98%), Et_2O, 24 ч; (б) альдегид в MeOH, t, °C;

Рис.1.10. Синтез N-(4-цианофенил)- и N-(4-метилсульфанилфенил)-тиосемикарбазонов замещенного бензальдегида

Результаты исследования показали, что N-(4-цианофенил)- и N-(4-метилсульфанилфенил)тиосемикарбазоны замещенного бензальдегида проявляют наибольшую ингибирующую активность по отношению к вирусу гриппа А с электроноакцепторными заместителями —F, —NO_2 в пара положении бензольного кольца (EC_{50} = 13-27 μг/мл для штамма H1N1 и 9.3-18 μг/мл для штамма H3N2). С целью определения влияния заместителя в бензольном кольце на цитостатическую активность была проведена корреляция структура – активность. Введение объемной алкилирующей группы (бис(2-хлорэтил)амино) —$N(CH_2CH_2Cl)_2$ и цианогруппы -CN в *пара*- положение бензольного кольца значительно усиливает цитостатическую активность со значениями IC_{50} = 0.30, 0.70 и 2.50 μг/мл в отношении клеточных линий HeLa, CEM и L1210,

соответственно. Показатели ингибирования составляют значения того же порядка, что и для цисплатина, применяемого в медицинской практике. Кроме того, было установлено, что введение электронодонорных групп —OH, —OCH_3 в пара положение бензольного кольца приводит к ослаблению цитостатического эффекта.

В работе [50] представлены высокие результаты исследования гетероцикличных *N(4)*-тиосемикарбазонов в отношении раковых клеток молочной железы. В работе [51] доказано влияние ароматической группы в *N(4)*-замещенных тиосемикарбазонах изатина и продемонстрирована повышенная цитотоксичность по отношению к клеточным линиям парентерального KB-3-1 и P-гликопротеин-экспрессирующей клеточной линии KB-V1.

Проанализировав результаты, полученные группой исследователей под руководством Аурелиана Гуля [52] было установлено, что ингибирующая активность роста клеток лейкемии *in vitro* HL-60 напрямую зависит от природы и геометрического строения комплексов меди(II) с тиосемикарбазонами. Комплексы меди(II), содержащие в своем составе тридентатные основания Шиффа с ONS набором донорных атомов, такие как салицилиден- тиосемикарбазиды, являются эффективными ингибиторами клеточной пролиферации. Дальнейшие исследования ученых были направлены на синтез комплексов тиосемикарбазонов, с целью изучения противоопухолевых, антибактериальных и противогрибковых свойств [53-56]. В статье [57] описаны синтез, характеристика и оценка *in vitro* ингибиторов пролиферации клеток HL-60, антибактериальной и противогрибковой активности 32 комплексов Cu(II), Ni(II) и Zn(II) с 4-фенилтиосемикарбазонами салицилового альдегида. При концентрации 10 μмоль/л 4-фенилтиосемикарбазон салицилового 5-бромсалицилового, 5-нитросалицилового альдегидов ингибируют рост раковых клеток на 70-90%.

Введение аллильного фрагмента в четвертое положение тиосемикарбазона приводит к росту биологической активности. Аллилизотиоцианат является известным противовоспалительным средством. Он содержится в семенах черной горчицы, хрене и обусловливает их полезные свойства, а также используется в качестве консерванта и предохраняет столовые вина от размножения в них микроорганизмов. Исходя из широкого применения аллилизотиоцианата, представляет интерес изучить и проанализировать литературу по биологическим свойствам 4-аллилтиосемикарбазонов и комплексов с ними.

Статья [58] посвящена ряду замещенных 4-аллилтиосемикарбазонов и 4-метилтиосемикарбазонов α-кетоглутаровой кислоты, а также координационным соединениям меди с данным лигандом. Исследование противораковой активности в

отношении клеток лейкемии человека U937, показало, что данный класс соединений является перспективным для дальнейшего изучения биологической активности.

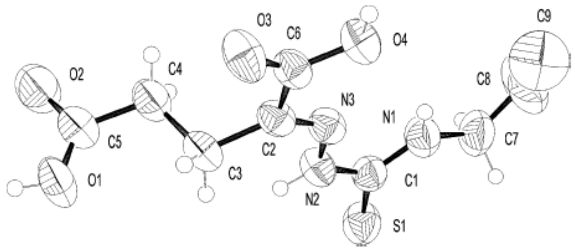


Рис.1.11. Строение 4-аллилтиосемикарбазона α-кетоглутаровой кислоты

Комплексные соединения проявили более высокую активность по сравнению с некоординнированными молекулами тиосемикарбазона.

В работе [59] описан синтез, противомикробные и противогрибковые свойства комплексов меди и кобальта с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида. Установлено, что лиганд в свободной форме не проявляет активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов и *Candida albicans.* 4-Аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида проявляет бактериостатическую и бактерицидную активность в отношении грамположительных бактерий. Координационные соединения проявляют активность выше, со значениями МПК = 15-60 мкг/мл в отношении грамотрицательных микроорганизмов и МПК = 0,7-7 мкг/мл в отношении грамположительных.

Авторы статьи [60] представили результаты исследования биологической активности различных *N(4)*-замещенных тиосемикарбазонов 2-гидрокси-1-нафтальдегида, в том числе и 4-аллилтиосемикарбазона. Полученные соединения показали высокую антипролиферативную активность в отношении клеток нейроэпителиомы SK-N-MC 50% ингибирующая концентрация которых составила 0.5-1.5 μM.

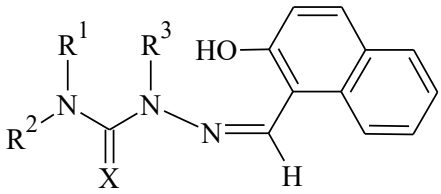


Рис.1.12. Структурная формула замещенных N(4)-тиосемикарбазонов 2-гидрокси-1-нафтальдегида

По результатам исследований значения IC_{50} в отношении фибробластов MRC-5 составили более 25 μM. Таким образом данная серия веществ проявляет селективность в отношении изученных клеток. Из работы следует вывод, что при введении метильной

группы во второе положение тиосемикарбазона, а также введении двух заместителей в N(4) положение, активность соединений уменьшается.

В работе [61] представлены результаты исследования активности 4-аллилтиосемикарбазонов производных тиофена и фурана в отношении микроорганизмов *Anti-Trypanosoma cruzi*.

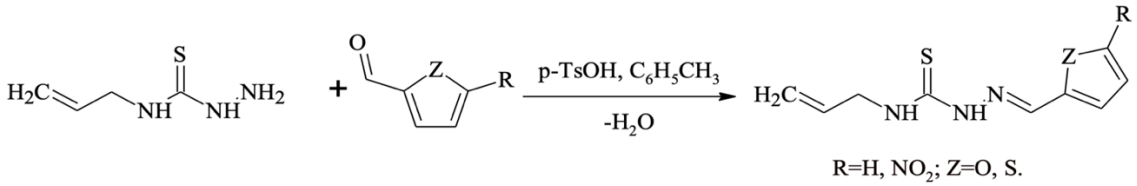


Рис.1.13. Синтез 4-аллилтиосемикарбазонов производных тиофена и фурана

4-Аллилтиосемикарбазоны 5-нитрофуран-2-карбальдегида и 5-нитротиофен-2-карбальдегида оказались наиболее активными (IC_{50}=1.9 и 6.4 μM).

Координационные соединения железа с различными тиосемикарбазонами ди-2-пиридил кетона, проявили выраженную и селективную противоопухолевую активность *in vitro* и *in vivo* [62]. Наибольшую активность в отношении клеток SK-N-MC продемонстрировали 4-фенил-, 4,4-диметил-, 4-аллил- и 4-этилтиосемикарбазоны ди-2-пиридил кетона, со значениями IC_{50} = 0.01-0.05 μM.

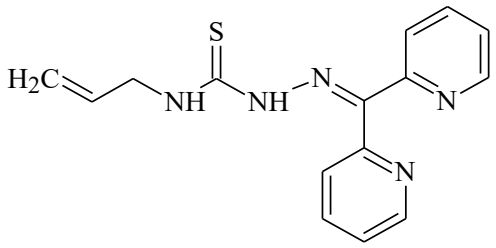


Рис.1.14. Структурная формула 4-аллилтиосемикарбазона ди-2-пиридилкетона

Незамещенные тиосемикарбазоны являются менее акивными (IC_{50} = 5.20 μM). Противораковая активность комплексов железа(II) и железа(III) значительно уменьшается. Авторы предполагают, что снижение активности комплексов железа может быть связано с их меньшей способностью проникать через мембраны клеток.

В 2009 году [63] был описан ряд замещенных тиосемикарбазонов 2-ацетилпиридина, в том числе и 4-аллилтиосемикарбазон 2-ацетилпиридина, строение которого было доказано методом рентгеноструктурного анализа. В ходе исследования, соединения 4-фенил, 4-диметил, 4-аллил и 4-этилтиосемикарбазоны 2-ацетилпиридина проявили высокую противораковую активность (IC_{50} = 0.001-0.002 μM). Комплексообразование с ионами железа(II) и железа(III) в данном случае также привело к увеличению значения IC_{50}

в 14-290 раз. Авторы предполагают о наличии корреляции между значениями окислительно-восстановительного потенциала и значениями ингибирования раковых клеток.

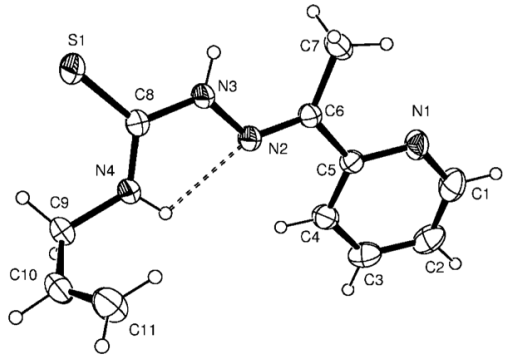


Рис.1.15. Строение 4-аллилтиосемикарбазона 2-ацетилпиридина

Наибольшую активность проявили соединения с наименьшими значениями окислительно-восстановительных потенциалов.

Исследователями лаборатории Координационной Химии при Молдавском Государственном Университете были получены патенты на изобретения некоторых соединений N(4) замещенных тиосемикарбазонов и комплексов биометаллов с ними, проявляющих широкий спектр биологической активности. Авторами изобретения [64] найдены условия синтеза комплекса ди(μ-s)-бис{(4-аминобензолсульфамид)-хлоро-{N-[фенил-2-(пиридин-2-илметилиден)-гидразин-1-карботиоамидо)(1-)]}меди в качестве ингибитора пролиферации раковых клеток миелоидной лейкемии человека, рака шейки матки, рака поджелудочной железы и эмбриональной рабдомиосаркомы. Нитрат 4-аллилтиосемикарбазона 2-формилпиридиния обладает свойствами ингибитора пролиферации раковых клеток миелоидной лейкемии человека HL-60 [65]. Димерный комплекс нитрата меди(II) с 2,3-диметилфенилтиосемикарбазоном салицилового альдегида является потенциальным ингибитором размножения *Mycobacterium tuberculosis* с высокой биологической активностью, подавляя рост и размножение микобактерий туберкулеза H37RV [66]. Димерный комплекс молибдена(V) с 4-циклогексилтиосемикарбазоном 2-ацетилпиридина проявляет высокую противогрибковую активность, подавляет рост и размножение дрожжеподобных грибов [67]. Исходя из вышеупомянутого, комплексы с N(4)-тиосемикарбазонами открывают большой потенциал для поиска полифункциональных ингибиторов.

1.2. S-алкилизотиосемикарбазоны и координационные соединения *d*-металлов с данными лигандами

Несмотря на то, что тиосемикарбазиды и тиосемикарбазоны, наряду с их комплексами металлов, широко представлены в литературе, координационная химия S-замещенных изотиосемикарбазидов и их производных гораздо менее изучена. Отличительными особенностями изотиосемикарбазидов являются пониженная электронодонорная способность атома серы тиоэфира в отличии от тиосемикарбазида, а также наличие двух аминогрупп в структуре (гидразиновой и изотиоамидной).

Первый изотиосемикарбазид был выделен в результате реакции метилирования тиольной формы тиосемикарбазида йодистым метилом в спирте [68].

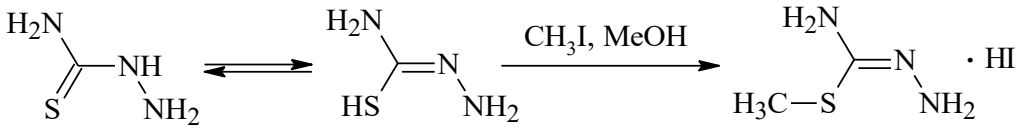


Рис.1.16. Синтез S-метилизотиосемикарбазида

Продукты, полученные таким способом, кристаллизуются в виде гидроиодида S-алкилизотиосемикарбазида. С помощью анионообменных смол или путем окисления йодида пероксидом водорода в кислых средах могут быть получены и другие гидрогалогениды [69]. Основной вклад в координационную химию S-алкилизотиосемикарбазидов и S-алкилизотиосемикарбазонов внесли группы профессора Н.В. Гэрбэлэу и профессора М.Д. Ревенко из Института химии Академии наук Молдовы и Государственного Университета Молдовы, соответственно, а также профессором В.М. Леовацем в Университете Нови-Сад в Сербии. Также следует отметить вклад Ю. А. Симонова в лаборатории дифракции рентгеновских лучей академика Т.И. Малиновского в Институте прикладной физики Академии наук Молдовы. Профессором К. Вигхардтом из Института химической конверсии энергии им. Макса Планка внесен значительный вклад в понимание окислительно-восстановительных свойств изотиосемикарбазидов и их производных в металлических комплексах.

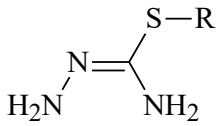


Рис.1.17. Структурная формула S-алкилизотиосемикарбазида

Первоначально считалось, что S-алкилизотиосемикарбазиды и их производные не образуют комплексы с ионами металлов [70]. Однако, спустя 40 лет был проведен синтез первых металлических комплексов с S-алкилизотиосемикарбазидом [71].

В комплексах металлов S-алкилизотиосемикарбазиды являются бидентатными и связываются с центральным атомом металла через концевые атомы азота. В работе Леоваца и сотрудников [72] была проведена реакция комплексообразования ацетатов кобальта(II) и никеля(II) с гидроиодидом S-метилизотиосемикарбазида (L·HI) в этаноле. В результате реакции были получены комплексы состава $[NiL]I_2$, $[CoL]I_3$. Аналогичная реакция [73] в присутствии избытка анионов, пиридина (Py) или пиразола (Hpz), привела к образованию комплексов состава $NiX_2(L)_2$, где $X = Cl^-$, Br^-, I^-, NCS^-, NO_3^- и $[Ni(L)_2(Y)_2]I_2$, где Y = Py, Hpz. Магнетохимическое и UV-Vis исследования доказали пространственное строение синтезированных комплексов никеля(II). Комплексы $NiX_2(L)_2$, ($X = Cl^-$, Br^-, I^-) окрашены в оранжево-коричневые оттенки и являются диамагнитными, следовательно обладают квадратно-плоскостным строением. Комплексы $NiX_2(L)_2$, ($X = NCS^-$, NO_3^-) и $[Ni(L)_2(Y)_2]I_2$, (Y = Py, Hpz) парамагнитны и обладают октаэдрическим строением. Исходя из того, что в S-метилизотиосемикарбазиде отсутствует двойная симметрия, есть вероятность расположения лиганда вокруг иона металла, как в *транс*, так и в *цис* положениях. Во всех случаях изотиосемикарбазид при координации к иону металла принимает *транс* положение, из чего следует вывод, что данная конфигурация является термодинамически более стабильной.

Распределение электронной плотности по изотиосемикарбазидному фрагменту указывает на укорачивание концевой связи C^1-N^3 (1,28 Å) и стабилизацию лиганда в (изо)тиоимидной форме NH_2–NH–C(–SCH_3) =NH.

В работе [74] была проведена реакция взаимодействия иодида S-метилизотиосемикарбазида с солями меди(II). В результате данной реакции происходит восстановление меди(II) до меди(I), исключая выделение комплексов меди(II). Следовательно, требовался метод замены иодида другим анионом. Один из них основан на реакции [HL]I с солями серебра(I). Поскольку AgI имеет очень низкую растворимость, обработка иодида S-метилизотиосемикарбазида солями серебра(I), а именно AgCl, $AgNO_3$ и Ag_2SO_4, привела к образованию [HL]Cl, $[HL]NO_3$ и $[HL]_2SO_4$, которые могут быть использованы в растворе или выделены в твердом состоянии.

При взаимодействии изотиосемикарбазидов [HL]Cl, $[HL]NO_3$ и $[HL]_2SO_4$ с солями $CuCl_2{\cdot}2H_2O$, $Cu(NO_3)_2{\cdot}3H_2O$ и $CuSO_4{\cdot}5H_2O$ в метаноле были получены

мелкокристаллические вещества $CuCl_2(L)\cdot 1/2H_2O$, $Cu(NO_3)_2(L)_2$, и $Cu(SO_4)(L)_2\cdot 2H_2O$. Строение комплекса $Cu(SO_4)(L)_2\cdot 2H_2O$ было доказано методом рентгено-структурного анализа.

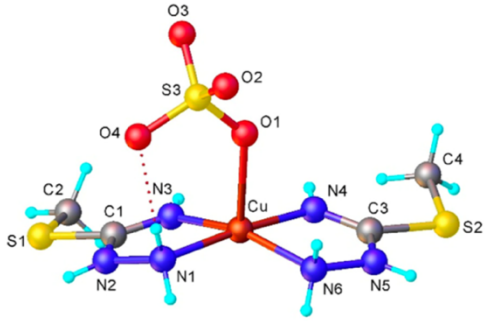


Рис.1.18. Строение комплекса меди(II) с S-метилизотиосемикарбазидом

Координационный полиэдр меди(II) представляет собой искаженную квадратную пирамиду, образованную четырьмя атомами азота двух S-метилизотиосемикарбазидов в основании и атомом кислорода сульфатного остатка в апикальном положении.

В результате реакции конденсации альдегидов или кетонов с S-алкилизотиосемикарбазидами образуются S-алкилизотиосемикарбазоны. В основном S-алкилизотиосемикарбазоны могут принимать одну из двух таутомерных форм: тиоамидную или тиоимидную (**Рис.1.20.**), соответственно.

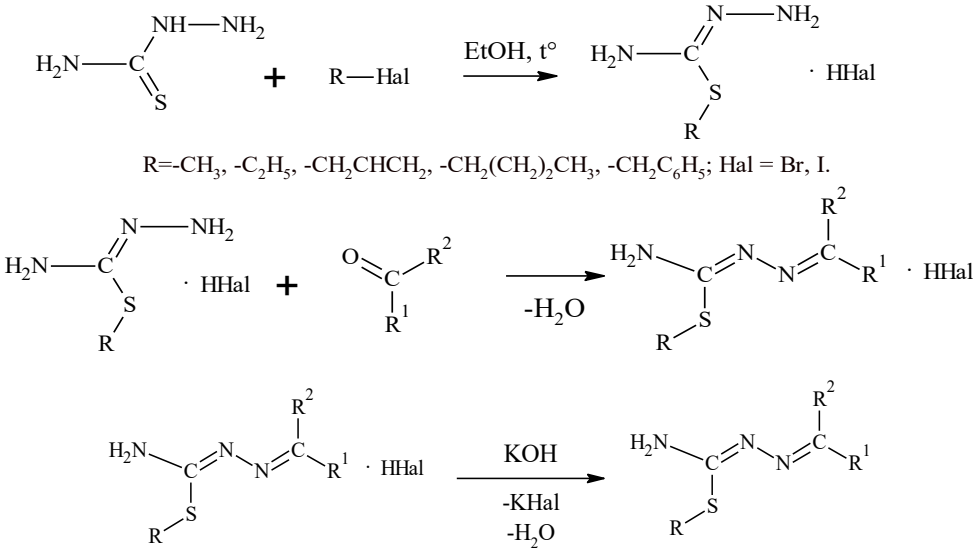
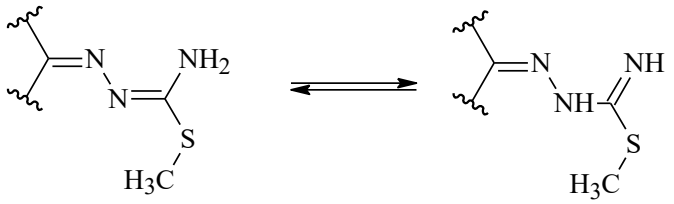


Рис.1.19. Схема синтеза изотиосемикарбазонов

Среди ряда изотиосемикарбазонов и их координационных соединений впервые методом рентгеноструктурного анализа были исследованы монокристаллы комплекса меди(II) с S-метилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида в 1976 году [75].

Авторами данной работы было установлено, что тиометильная группа не принимает участие в координации с ионом меди(II). Этот факт проложил путь к систематическим кристаллографическим исследованиям данного класса соединений.

Группой ученых под руководством Ямазаки [76] в 1975 году было установлено, что изотиосемикарбазоны обладают двумя потенциальными таутомерными системами.



а б

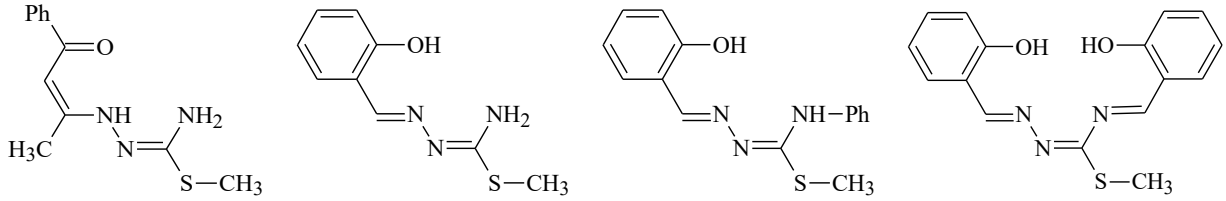
Рис.1.20. Тиоамидная (а) и тиоимидная (б) таутомерные формы S-алкилизотиосемикарбазонов

Тиоамидная форма более вероятна на практике, так как C=N (а) связь короче, чем C=N (б). В результате данного перехода образующийся алкилированный тиосемикарбазид меняет характер координации лиганда, приводит к увеличению конкурентоспособности концевого атома азота, который образует связь с центральным атомом, атом серы в координации участия не принимает, за исключением ряда случаев.

Работа Грэдинару [77] посвящена определению *цис*- и *транс*- ориентации изотиосемикарбазонов, с целью извлечь информацию о внутримолекулярных эффектах. Структуры таких соединений делятся на две группы в соответствии с различной ориентацией группы – SR по отношению к гидразинному атому азота тиосемикарбазида. В то время как *транс* расположение может быть более стабильным для изолированных молекул благодаря внутримолекулярным взаимодействиям N–H···N, *цис* форма является предпочтительнее для большинства соединений в твердом состоянии, как результат внутри- и межмолекулярных взаимодействий. В твердом состоянии тиосемикарбазидный фрагмент обычно практически плоский. В ходе реакции алкилирования серы, с одной стороны сера находится в *транс*-положении относительно N^1, таким образом атомы N^1 и N^3 находятся в положениях с внутримолекулярной водородной связью [78], с другой стороны для группы – SR предпочтительней *цис* форма [79].

Устойчивость *транс* формы может быть легко объяснена межмолекулярными водородными связями N1–H···N3 в соединении (I), N3–H···N1 в соединении (II). В случае соединения (III) *транс*-конформация, хотя и позволяет образовать внутримолекулярную связь N3–H···N1, но это приводит к тому, что фенильные кольца расположены слишком близко друг к другу. В соединении (IV) стабилизируется *цис*-форма за счет

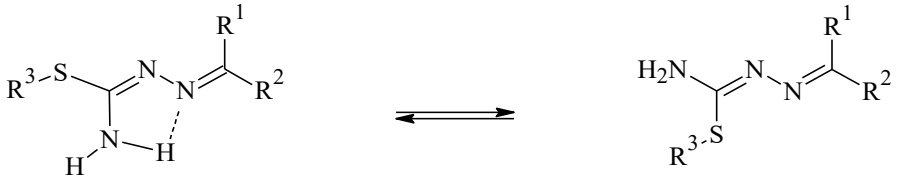
взаимодействиий 1,4 – N1···S в пространстве и отводит фенильные кольца далеко друг от друга, увеличивая стабильность.



I II III IV

Рис.1.21. Структурные формулы некоторых N(4) замещенных S-метилизотиосемикарбазонов

Группой ученых [80, 81] установлено, что *цис* конфигурация (N(1) *цис* к N(4) вокруг N(2)=C(3) связи) с внутримолекулярными водородными связями является доминирующей в случае незамещенных N(4) изотиосемикарбазонов. *Транс* конфигурация (N(1) *транс* к N(4) вокруг N(2)=C(3) связи) была идентифицирована во всех монозамещенных N(4) изотиосемикарбазонах и в некоторых незамещенных N(4) изотиосемикарбазонах. Кроме того, было установлено, что *цис/транс* соотношение зависит от используемого растворителя.



cis(N^1-N^4) *trans(N^1-N^4)*

Рис.1.22. Геометрическая изомерия изотиосемикарбазонов

Установлено, что спектры ^{1}H для 4-метилизотиосемикарбазонов обладают двумя наборами ЯМР-сигналов. В спектре ЯМР ^{1}H протоны группы N(4)-CH_3 характеризуются двумя сигналами - два дублета при разных химических сдвигах в зависимости от используемого растворителя. Появление острого синглета α-метил протонов исключает возможность существования *син-анти* изомерии вокруг C=N(1) двойной связи.

Авторами статьи [35] методом ^{1}H ЯМР спектроскопии определено существование *цис–/транс–* и *син–/анти–* изомеров различных S-алкилизотиосемикарбазонов. Также было изучено поведение полидентатных S-алкилизотиосемикарбазонов по отношению к ионам палладия(II). Синтезированные комплексы показали, что независимо от соотношения 1:1 или 1:2 образуются неэлектролиты, с составом $[Pd(L)Cl_2]$, $[Pd(L)Cl]$ и $[Pd(L)_2]$**.** Алкилирование тиосемикарбазона бензальдегида проводили с помощью избытка этил- и аллилбромидов. Синтез комплексов проводился путем взаимодействия бромгидратов

соответствующих изотиосемикарбазонов с $PdCl_2$. Установлено наличие *цис/транс* изомерии вокруг двойной связи N(2)=C(1). В спектрах изотиосемикарбазонов появляется два триплета *цис*- и *транс*- изомерных сигналов для S–CH_2– протонов этильной группы в интервалах 1.35–1.47 и 1.30–1.41 ppm. *Транс*–сигнал метильной группы разделены от *цис*–сигналов на 0.23-0.49 ppm. Интегральное соотношение *цис–/транс*– изомеров составляет ~2/3. Традиционно тиосемикарбазидный фрагмент координируется к ионам металлов через донорные атомы азота и серы. В результате тиоалкилирования тиосемикарбазида образуются S-алкильные производные и происходит вращение концевой группы NH–C(S(R))–NH_2, а координационная сфера меняется от N1, S донорных атомов в M(TSC) на N1, N4 донорные атомы в M(ISTC), как показано на **Рис.1.23.**:

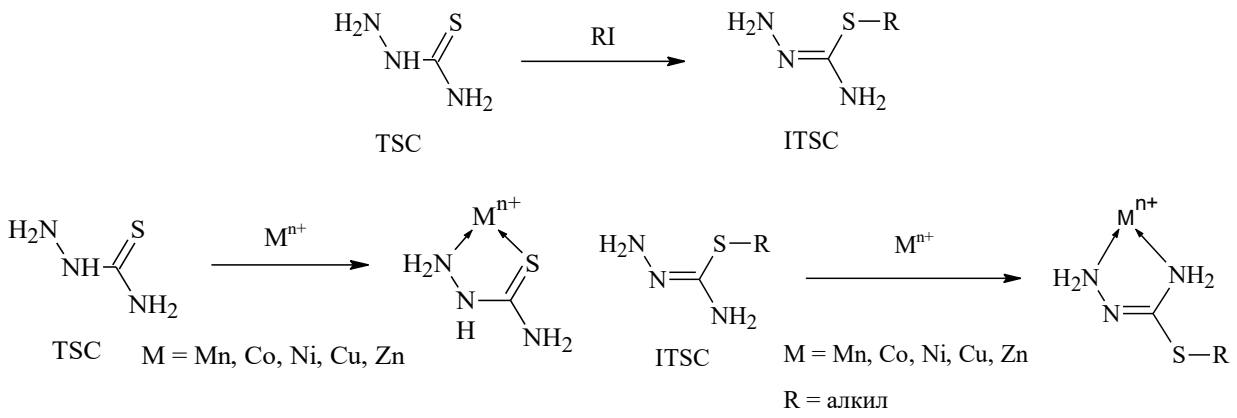


Рис.1.23. Способы координации тиосемикарбазида и изотиосемикарбазида

Однако также известны другие способы координации изотиосемикарбазонов, например, координация через атом серы S-алкильного фрагмента. В работе М. Ревенко и сотрудников [82] впервые были получены комплексы палладия(II) с S-алкилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида [Pd(L)Cl], где L монодепротонированный S-этил- (1), S-гептил- (2), и S-изопропил- (3) изотиосемикарбазон салицилового альдегида. Также был получен комплекс [Pd(L)Cl]·DMF (4), где L - 4-фенил-S-метилизотиосемикарбазон 5-бромсалицилового альдегида. По результатам рентгеновских исследований комплексы проявляют квадратно-плоскостное строение. Монодепротонированный тридентатный лиганд связан с металлом посредством трех донорных атомов O, N, S. Четвертое положение занято хлорид-ионом. Изотиосемикарбазоны обычно связываются с *3d* металлами через ONN набор доноров и ведут себя как одноосновная кислота, координированная в имино-форме M(L), или как дважды депротонированный лиганд в амино-форме M(L-H) [83-86].

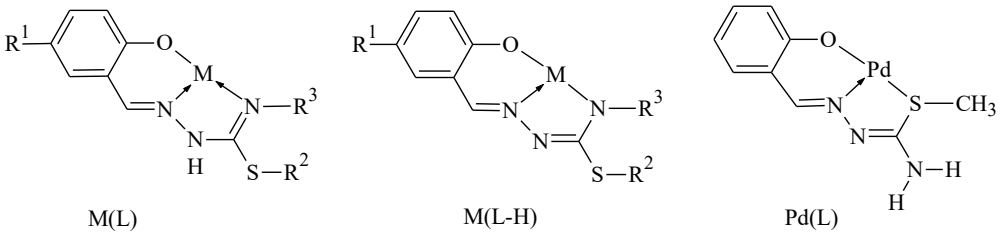


Рис.1.24. Способы координации *N(4)*-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида и его замещенных

В основном в литературных источниках, в комплексах переходных металлов с S-алкилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида ONN способ координации изотиосемикарбазона [87], но в случае комплекса, в котором лиганд связан с ионом палладия(II) наблюдается ONS способ координации [88]. Для того, чтобы выяснить, является ли координация S-алкилизотиосемикарбазонов через атом серы исключительным случаем или это новый способ координации изотиосемикарбазона, который происходит в комплексах палладия(II), авторы подготовили и исследовали структуру четырех новых комплексов палладия(II) с изотиосемикарбазонами с различными замещенными при атоме серы (**Рис.1.25.**).

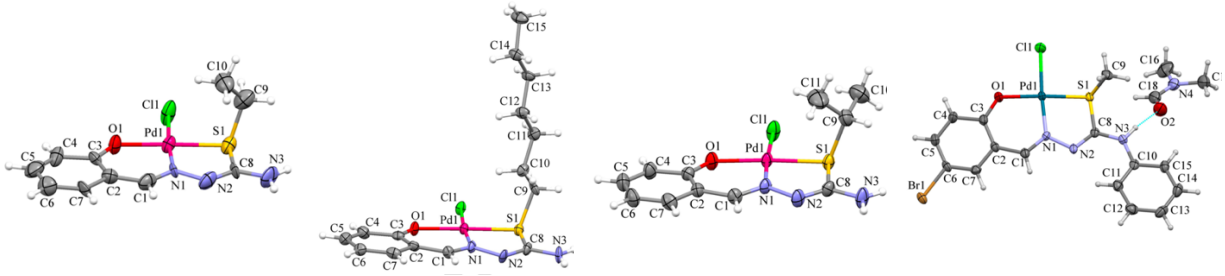


Рис.1.25. Строение комплексов палладия(II) с S-алкилизотиосемикарбазонами салицилового альдегида

Независимо от длины и разветвленности алкильного заместителя, атом серы всегда участвует в координации с центральным ионом палладия(II). Введение заместителей в 5 положение салицилового альдегида и 4 положение тиосемикарбазидного фрагмента влияет только на молекулярную упаковку в кристалле. Таким образом можно сделать вывод, что данный способ координации не позволяет органическому лиганду терять второй протон, сохраняет его в качестве потенциально одноосновной кислоты, не зависит от длины, топологии или разветвленности заместителей и является новой тенденцией характерной для комплексов палладия(II).

В работах [89-90] представлен синтез и кристаллические структуры комплексов никеля(II) и кобальта(III) с S-метилизотиосемикарбазоном ацетона $[Ni(OAc)(L)_2]I$ и $[Co(OAc)(L)_2]I$. В обоих случаях изотиосемикарбазон - бидентатный лиганд и связывается

с ионами металлов через концевые sp^2-гибридные атомы азота, образуя по одному пятичленному металлоциклу.

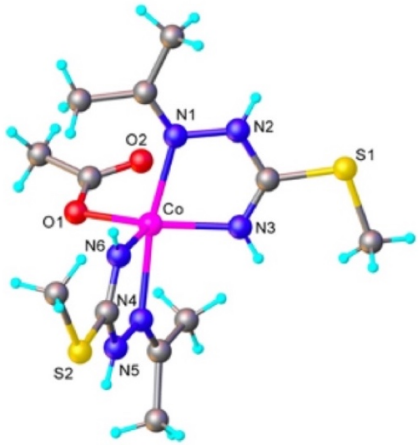
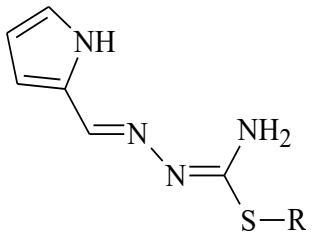


Рис.1.26. Строение комплекса кобальта с S-метилизотиосемикарбазоном ацетона

В работе [91] представлена серия комплексов никеля с S-алкилизотиосемикарбазонами пиррол-2-карбальдегида.



R = Me, Et, n-Pr, n-Bu

Рис.1.27. Структурная формула S-алкилизотиосемикарбазонов пиррол-2-карбальдегида

Методом РСА доказано, что изотиосемикарбазон в составе комплекса никеля(II) является бидентатным. Пиррольные и тиометильные группы вращаются на 180° относительно связи N1–C3 и C1–S1, соответственно.

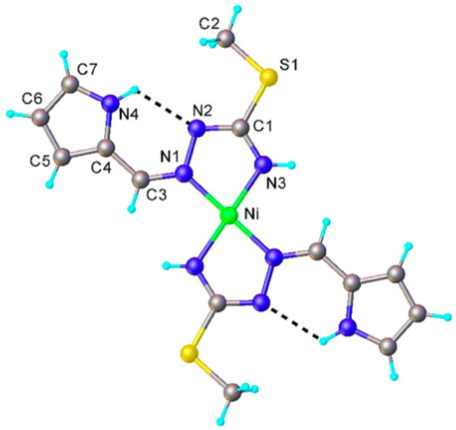


Рис.1.28. Строение комплекса никеля(II) с S-метилизотиосемикарбазоном пиррол-2-карбальдегида

В результате взаимодействия ацетата никеля(II) с гидроиодидом S-метилизотиосемикарбазона бензальдегида образуется мелкокристаллическое диамагнитное вещество с плоско-квадратным строением. При взаимодействии соли ацетата кобальта с гидроиодидом S-метилизотиосемикарбазона бензальдегида четыре координационных места в основании пирамиды занимают атомы азота двух молекул изотиосемикарбазонов и апикальную позицию занимает иодид ион [92].

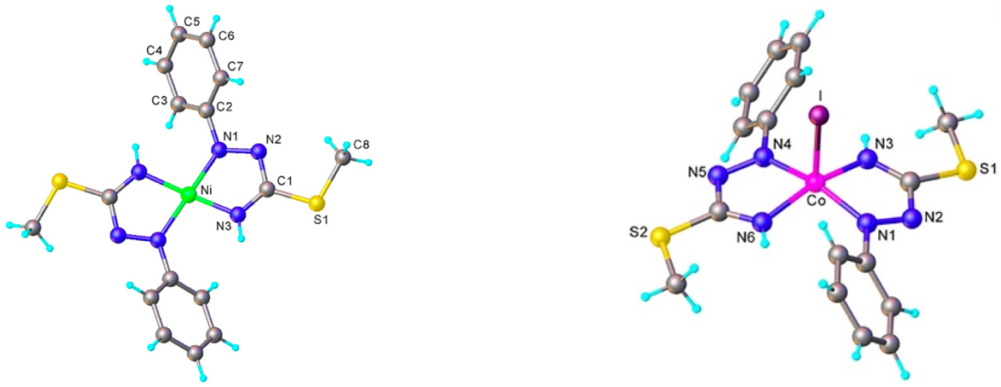


Рис.1.29. Строение комплексов ацетатов никеля(II) и кобальта(II) с гидроиодидом S-метилизотиосемикарбазона бензальдегида

В статье 2020 года [93] был синтезирован S-метилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина в дважды протонированной форме, а также получены координационные соединения Mn(II), Co(III), Ni(II), Cu(II), Zn(II) и Pd(II). Согласно рентгеновскому исследованию, изотиосемикарбазон является недепротонированным в случае комплексов с Mn(II), Cu(II), Zn(II) и Pd(II). При взаимодействии с солью кобальта(II) происходит депротонирование изотиосемикарбазона.

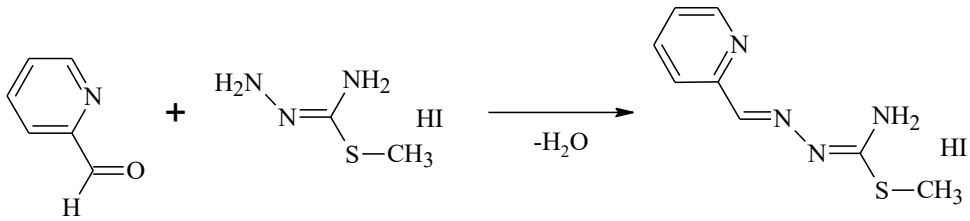


Рис.1.30. Синтез гидроиодида S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина

Синтез гидроиодида S-метилизотиосемикарбазида проводился путем кипячения с обратным холодильником 9.1 г (10 ммоль) тиосемикарбазида и 17.04 г (12 ммоль) йодистого метила в 30-35 мл метанола. Для получения гидроиодида S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина, к теплому метанольному раствору (20 мл) изотиосемикарбазида (2.33 г, 1 ммоль) был добавлен метанольный раствор (10 мл) 2-формилпиридина (1.07 г, 1 ммоль) (**Рис.1.30.**).

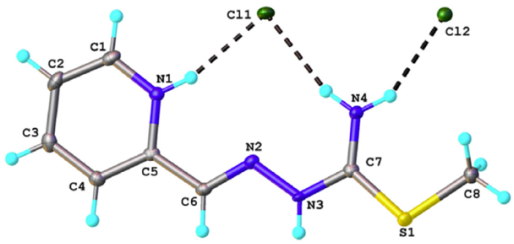


Рис.1.31. Строение S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина

Методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов был установлен способ координации изотиосемикарбазона к ионам металлов. В случае палладия(II) наблюдается NNS способ координации. Тиометильная группа координируется к иону палладия(II) по паре свободных электронов атома серы. Геометрия соединения является плоскоквадратной, четвертое место занимает хлорид-ион. В остальных случаях атом серы в координации участие не принимает. Изотиосемикарбазон в комплексах меди(II), кобальта(III), цинка(II) является трехдентатным и координируется по NNN донорным атомам.

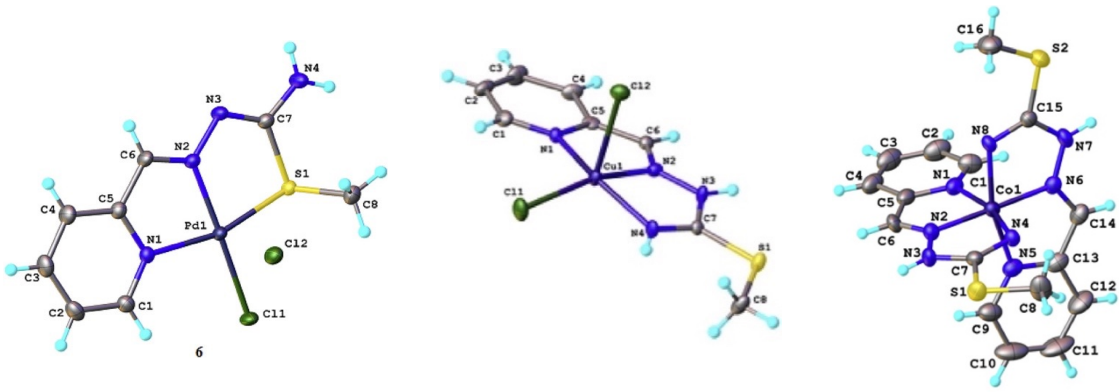
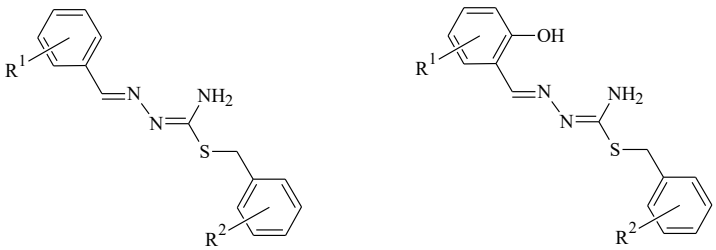


Рис.1.32. Строение комплексов палладия(II), меди(II) и кобальта(III) с S-метилизотиосемикарбазоном 2-формилпиридина

В 2017 году [94] была синтезирована серия S-бензилизотиосемикарбазонов бензальдегида и салицилового альдегида. Авторами установлено, что данные соединения являются высоко селективными в отношении микобактерий. S-(4-фторбензил)изотиосемикарбазон 5-бромсалицилальдегида и S-(4-бромбензил)изотиосемикарбазон салицилового альдегида, вызывали более интенсивное ингибирование изоцитратлиазы, которая является ключевым ферментом глиоксилатного цикла, необходимого для латентной инфекции туберкулеза, при 10 ммоль/л, чем стандартный ингибитор 3-нитропропионовая кислота. Установлено, что данные изотиосемикарбазоны обладают хорошей способностью связывать ионы железа и проявляют низкую цитотоксичность. В целом, данный класс соединений является перспективным для изучения противотуберкулезных свойств.



R^1= H; 5-Cl; 5-Br; 3,5-Cl; 3,5-Br;
R^2= H; 3-Cl; 4-CH_3; 4-CF_3; 4-Br;
4-F; 4-OCH_3; NO_2;

Рис.1.33. Структурные формулы S-бензилизотиосемикарбазонов

В работе [95] описан синтез S-аллилизотиосемикарбазона 2-гидроксиацетофенона и координационных соединений никеля(II), марганца(IV), молибдена(VI), урана(VI). В качестве алкилирующего агента использовался аллилбромид.

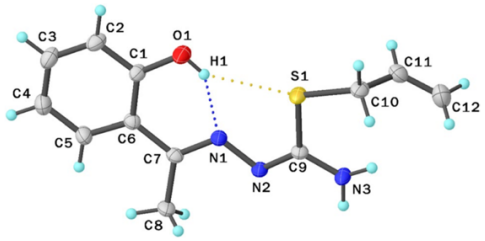


Рис.1.34. Строение S-аллилизотиосемикарбазона 2-гидроксиацетофенона

S-Аллилизотиосемикарбазон 2-гидроксиацетофенона в составе комплексов является трехдентатным, координируясь к центральным ионам металлов по NNO донорным атомам. При взаимодействии $UO_2(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ с S-аллилизотиосемикарбазоном 2-гидроксиацетофенона в реакционную смесь прибавляли 5-бромсалициловый альдегид и пиперазин. В результате образовался тетрадентный 4-(2-гидрокси-5-бромфенил)-S-аллилизотиосемикарбазон 2-гидроксиацетофенона с N2O2 набором донорных атомов.

В 1986 году Nishimura и др. был получен патент на противовирусные свойства различных изотиосемикарбазонов. Авторами была изучена токсичность синтезированных соединений и значения LD_{50} для гидрохлорида S-метилизотиосемикарбазона 3-хлоробензальдегида и гидрохлорида S-метилизотиосемикарбазона 3-хлорацетофенона составили 200 мг/кг и 150 мг/кг, соответственно. Данные значения указывают на тот факт, что изученные изотиосемикарбазоны могут быть безопасно использованы в качестве противовирусных средств.

В статье [96] описан синтез серии S-алкилизотиосемикарбазонов 3- и 4-пиридинкарбоксальдегида и 4-фтор-, 4-трифторметилбензальдегида. Авторами была изучена цитотоксичность синтезированных изотиосемикарбазонов и их антибактериальная активность. Активность синтезированных соединений была изучена в отношении *M. tuberculosis* и *M. avium*. Наибольшую активность проявили изученные соединения в отношении *M. tuberculosis*. В отношении *M. avium* активность проявил только гидробромид

S-этилизотиосемикарбазон 4-трифторметилбензальдегида со значением минимальной ингибирующей концентрации 0.78 мкг/мл. Цитотоксичность соединений была изучена *in vitro* на культивированных клетках Vero, в диапазоне от 250-1000 мкг/мл максимальной нетоксичной дозы (MNTD). Изученные соединения оказались малоэффективными в отношении грамотрицательных бактерий и *Candida albicans*.

Тиосемикарбазон 1-формилизохинолина является потенциальным противораковым средством, проявляющим антипролиферативную активность *in vitro* и *in vivo* [97]. Данный тиосемикарбазон способен ингибировать тирозильный радикал R2 RNR клеток асцитной опухоли Эрлиха со значениями IC_{50} = 0.18 μM [98]. Кроме того, было зарегистрировано значительное увеличение продолжительности жизни мышей с асцитными клетками саркомы 180 [99]. Тиометилирование в данном случае приводило к полной потере ингибирующей активности опухоли [100].

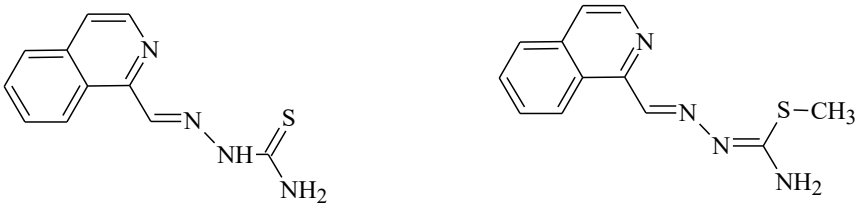


Рис.1.35. Структурные формулы тиосемикарбазона и S-метилизотиосемикарбазона 1-формилизохинолина

Антипролиферативная активность соединений S-метилизотиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида и комплексов меди(II) с ними была протестирована на ряде линий раковых клеток человека: рака шейки матки HeLa, аденокарциномы легкого A549, миелогенного лейкоза K562, толстой кишки LS-174 и на одну нераковую клеточную линию фибробластов легких MRC-5 после 48 часовой инкубации [101]. Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что комплекс меди с тиосемикарбазоном является более активным по сравнению с комплексом изотиосемикарбазона и с цисплатином. В тоже время свободный изотиосемикарбазон является более активным, по сравнению с не алкилированным. Изотиосемикарбазон проявляет активность выше, чем цисплатин в отношении клеток миелогенного лейкоза K562 и раковых клеток толстой кишки LS-174, при этом является менее токсичным. Все исследуемые соединения являются менее токсичными по сравнению с цисплатином. Данные, представленные в этом обзоре, демонстрируют, что соединения на основе изотиосемикарбазидов имеют потенциал для дальнейшего развития, как в обнаружении новых примеров необычной реакционной способности, так и в исследовании биологических свойств.

1.3. Смешаннолигандные координационные соединения d-металлов с тиосемикарбазонами и изотиосемикарбазонами

Отдельного внимания заслуживают комплексы тиосемикарбазонов и изотиосемикарбазонов с введением во внутреннюю сферу аминов [102-105]. Во многих случаях введение во внутреннюю сферу координационных соединений различных аминов приводит к изменению их биологических свойств [106].

В статье 2021 года [107] описан состав, строение и биологические свойства координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида, с введением во внутреннюю сферу комплексов таких гетероароматических аминов, как имидазол, 3,5-дибромпиридин, 4-метилпиридин. Синтез комплексов проводился путем взаимодействия 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида с нитратом меди(II) и аминами в молярном соотношении 1:1:2. Полученные координационные соединения представляют собой бинарные электролиты. Исследование *in vitro* противомикробной и противогрибковой активности в отношении стандартных штаммов бактерий и грибов *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922) и *Klebsiella pneumonae* (ATCC 13883), *Candida albicans* (ATCC 10231) показало, что введение аминов во внутреннюю сферу комплексов приводит к значительному усилению противомикробной активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов и противогрибковой активности. Наибольшую активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов проявил комплекс в составе с 4-метилпиридином. Синтезированные комплексы селективно ингибируют рост раковых клеток миелоидной лейкемии человека HL-60 в интервале концентраций 10^{-5}-10^{-7} моль/л [108]. Изучение противораковой активности в отношении клеточных линий HL-60, HeLa показало, что активность комплекса без амина во внутренней сфере значительно уступает по активности и селективности доксорубицину, применяемому в медицинской практике. Аминосодержащие комплексы с имидазолом и 3,5-дибромпиридином превосходят доксорубицин по активности в отношении клеток лейкемии человека в 1.5–1.8 и в 1.4–2 раза превосходят его активность в отношении клеток рака шейки матки HeLa. Действие данных соединений в 32.1–37.5 раз слабее по отношению к здоровым клеткам MDCK, чем в отношении раковых клеток HL-60. Результаты антиоксидантной активности в отношении $ABTS^{\bullet+}$ радикалов также доказывают повышение активности комплексов при введении аминов (IC_{50}=5.8-7.5 мкМ), в то время как значение IC_{50} комплекса нитрата меди с тиосемикарбазоном выше в 5.3-6.9 раз.

В статье [57] описаны комплексы меди(II), никеля(II) и цинка(II) с тиосемикарбазонами и 4-фенилтиосемикарбазонами салицилового альдегила и их замещенными. Синтез ряда комплексов проводился в присутствии аминов: аммиака, пиридина, 2-, 3-, 4-метилпиридина, этазола, сульфадимезина, норсульфазола. Молярная электроводность комплексов растворенных в ДМФА показала значения, свидетельствующие о том, что комплексы без введения аминов (80–100 $Ом^{-1}$ $см^2$ $моль^{-1}$) являются электролитами, а комплексы с введением аминов (10–20 $Ом^{-1}$ $см^2$ $моль^{-1}$) неэлектролитами. Методом ИК спектроскопии было установлено, что в комплексах тиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида, лиганд является тридентатным, монодепротонированным, координируясь к центральному иону металла по депротонированному фенольному атому кислорода, азометиновому атому азота и атому серы, образуя пяти и шестичленные металлоциклы [109]. В комплексах с введением аминов, лиганды являются тридентатными, дважды депротонированными, координируясь ONS донорными атомами. В данных комплексах наблюдается полоса поглощения, обусловленная валентными колебаниями группы >C = N-N = C< в диапазоне 1520–1518 $см^{-1}$. Полученные данные ИК-спектров свидетельствуют о енолизации тиосемикарбазона в процессе координации к центральному атому металла [110-112]. Результаты исследования противомикробной активности продемонстрировали, что комплексы меди с введением аммиака, 2-, 3- , 4- метилпиридина и этазола проявляют бактериостатическую и бактерицидную активности в интервале концентраций 0.03-4000 мкг/мл в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Противомикробная активность, представленная вышеупомянутыми соединениями в 32-260 раз выше активности фурацилина в отношении стафилококка и стрептококка и в 2-260 раз выше по отношению к грамотрицательным бактериям. Значения токсичности составили LD_{50}=1420-4250 мг/кг, что в 8.6-25.5 раз меньше, чем LD_{50} для фурацилина (LD_{50} = 166.7 мг/кг). Медные комплексы, содержащие внутрисферную воду и тридентатные ONS лиганды, оказались более активны, чем комплексы, содержащие амины во внутренней сфере, ввиду блокирования активного центра металла.

В 2015 году [113] были проведены реакции комплексообразования хлорида и бромида меди (I) с 4-(п-X-фенил)тиосемикарбазоном 2-гидрокси-1-нафтальдегида (X=Cl, Br) (HL^{1-2}) в молярном соотношении 1:1 в присутствии CH_3CN, с дальнейшим прибавлением двухмолярного PPh_3. Также была проведена реакция взаимодействия хлорида меди(II) с 4-(п-фторфенил)тиосемикарбазоном салицилового альдегида в метаноле, в присутствии

пиридина. Синтезированные комплексы частично растворимы в воде. Строение синтезированных комплексов было доказано методом рентгеноструктурного анализа.

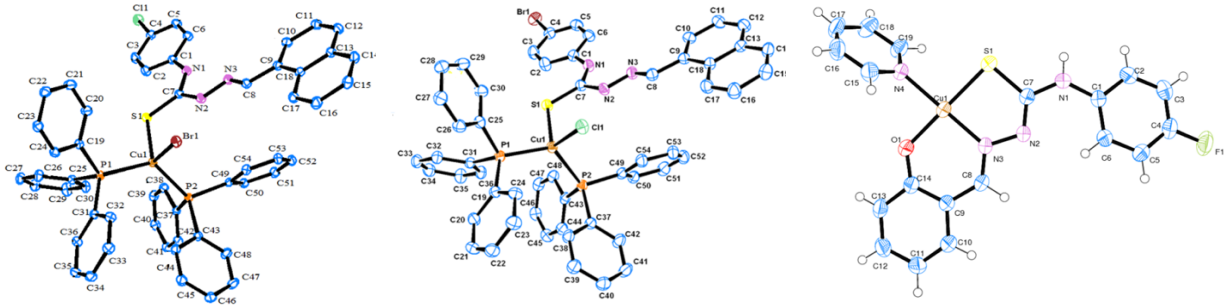


Рис.1.36. Строение смешаннолигандных комплексов меди(II) с 4-(п-Х-фенил)-тиосемикарбазоном салицилового альдагиде и 2-гидрокси-1-нафтальдегида

Авторами данного исследования была изучена противораковая активность соединений в отношении клеток рака шейки матки HeLa. Комплексы меди проявляют активность значительно выше по сравнению со свободными лигандами. Комплексы с введением во внутреннюю сферу трифенилфосфина оказались незначительно более активными (IC_{50}=31.5-33.5 μM) по сравнению с медным комплексом, в состав которого входит пиридин (IC_{50}=36 μM).

В исследовании [114] комплексы меди(II) с N(4)-замещенными тиосемикарбазонами 5-нитросалицилового альдегида с введением 2, 2'-бипиридина и 1, 10-фенантролина в качестве солигандов продемонстрировали ингибирующую активность в отношении *Staphylococcus aureus* (MTCC740), *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella pneumoniae* (MTCC109), *Shigella flexneri* (MTCC1457), *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC741) и *Candida albicans* (MTCC227).

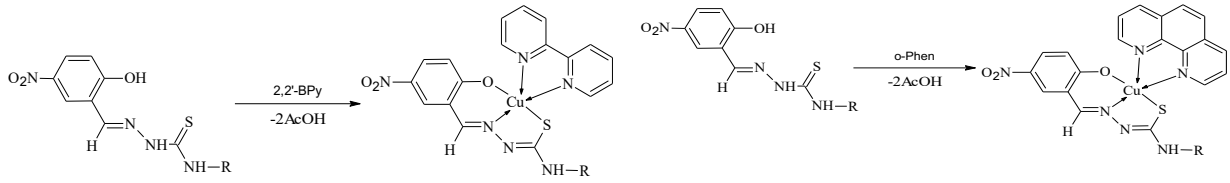


Рис.1.37. Синтез комплексов меди(II) с N(4) замещенными тиосемикарбазонами 5-нитросалицилового альдегида с введением 2, 2'-бипиридина и 1, 10-фенантролина, где R = H, Me, Et, Ph

Для ряда синтезированных комплексов были получены монокристаллы и методом РСА установлено их строение. Координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. Тиосемикарбазоны в составе комплексов являются тридентатными, в координации принимают участие атом серы, азометиновый атом азота и

депротонированный фенольный атом кислорода, образуя пяти и шестичленные металлоциклы. Четвертое и пятое координационные места занимают атомы азота соответствующих аминов.

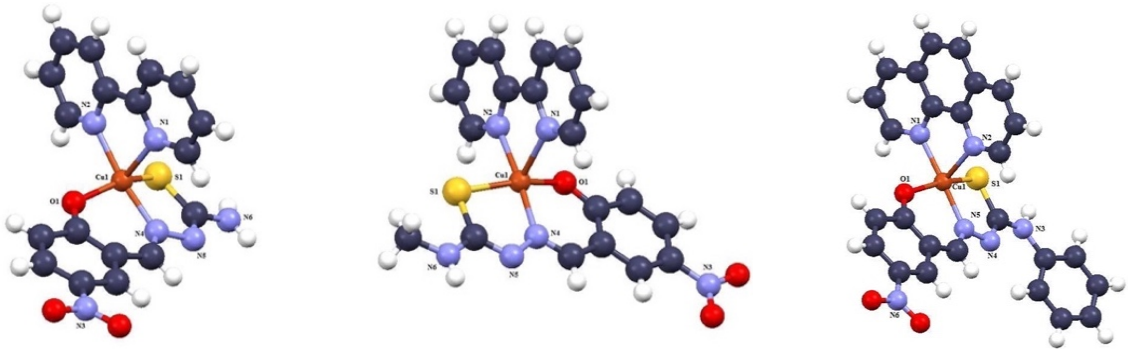
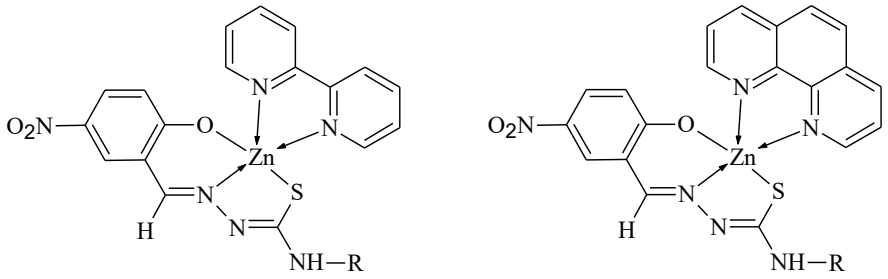


Рис.1.38. Строение комплексов меди(II) с N(4) замещенными тиосемикарбазонами 5-нитросалицилового альдегида, 2, 2'-бипиридином или 1, 10-фенантролином

В ходе изучения противомикробной и противогрибковой активностей было установлено, что введение аминов приводит к повышению биологической активности. Минимальная ингибирующая активность соединений составила 5-750 мкг/мл. Комплексы с 4-фенилтиосемикарбазоном 5-нитросалицилового альдегида проявили активность выше, чем комплексы с 4-фенилтиосемикарбазоном 5-метоксисалицилового альдегида, за исключением действия в отношении бактерий *Sh. flexeneri*. Исследованные комплексы проявляют высокую активность в отношении *Shigella flexneri* (MTCC1457) и *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC741). Уровни цитотоксичности исследованных комплексов по MTT анализу показывают, что около 70-80% нормальных клеток жизнеспособны.

В 2016 году [115] была получена серия комплексов цинка(II) с N(4)-замещенными тиосемикарбазонами 5-нитросалицилового альдегида в присутствии 2, 2'-бипиридина и 1, 10-фенантролина.



R = H, Me, Et, Ph

Рис.1.39. Комплексы цинка(II) с N(4) замещенными тиосемикарбазонами 5-нитросалицилового альдегида с введением 2, 2'-бипиридина и 1, 10-фенантролина

Состав и строение данных комплексов были изучены с помощью элементного анализа, электронной абсорбции, флуоресцентной спектроскопии исследования ИК и ЯМР

спектров данных соединений. В качестве исходных солей использовали соли цинка, так как цинк является кофактором ряда ферментов, таких как цинковые протеиназы, угольные ангидразы, гистондеацетилазы, щелочные фосфатазы и аминопептидазы, которые участвуют в различных метаболических процессах растений, животных, вирусов и бактерий [116-120]. Большинство комплексов проявили антимикробную активность в отношении золотистого стафилококка в диапазоне 30-35 мм, данные значения выше, показателей гентамицина (25 мм). В случае *Klebsiella pneumoniae* комплекс цинка с 1,10-фенантролином в составе проявил активность (30 мм), сравнимую с активностью гентамицина (32 мм). В отношении *Shigella flexneri* все комплексы проявили активность, близкую или более высокую (15-25 мм), чем активность гентамицина (17 мм). Противомикробная активность комплексов в целом изменяется в следующем порядке: R = Ph> Et ≥ Me > H. Комплексы с этил и фенил замещенными в четвертом положении тиосемикарбазонов полностью подавляли рост *S. aureus* в течение 2-4 ч инкубации. Кроме того, данные комплексы были протестированы на клеточную токсичность с использованием клеток крови овец. Было обнаружено, что жизнеспособность живых клеток оказывается низкой, и, следовательно, клеточная токсичность этих комплексов высока.

В работе [121] были получены комплексы меди(II) и никеля(II) с 4-метилтиосемикарбазоном салицилового альдегида в присутствии имидазола или бензимидазола. Имидазольное кольцо является биологически релевантным, поскольку оно имитирует гистидиновую группу и, следовательно, может действовать в качестве солиганда в комплексах металлов, потенциально позволяя им связываться с биомолекулами. Бензимидазол является бициклическим производным имидазола [122]. Существует несколько препаратов на основе бензимидазола, таких как ингибитор протонной помпы лансопразол, применяемый для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также язв желудка и двенадцатиперстной кишки [123]. Авторами было установлено, что тиосемикарбазон в составе комплексов является тридентатным и координируется через депротонированный фенольный атом кислорода, азометиновый атом азота и атом серы. Синтез смешаннолигандных комплексов проводился следующим образом: к этанольному раствору соли ацетата меди(II) или никеля(II) прибавляли эквимолярное количество имидазола или бензимидазола в 15 мл дихлорметана и смесь нагревали при перемешивании в течении 15 минут. Затем добавляли растворенный в горячем этаноле тиосемикарбазон. Полученную смесь нагревали и перемешивали до тех пор, пока конечный объем не уменьшился вдвое [124]. Магнитные моменты комплексов меди(II) равны 1.88-1.96 МБ, характерные для одного неспаренного электрона [125]. Полученные соединения

представляют собой неэлектролиты в растворе ДМСО [126], что указывает на то, что как тиосемикарбазон, так и имидазол (или бензимидазол) связаны с центральным атомом металла. Комплексы меди(II) проявляют высокую активность в отношении клеточных линий MCF-7 (эстрогенный рецептор-позитивный рак молочной железы человека) и MDA-MB-231 (эстроген-негативный рецептор рака молочной железы человека). Комплекс меди(II) содержащий в своем составе бензимидазол является менее цитотоксичным, чем комплекс с имидазолом. Как правило, низкая растворимость бензимидазолов в воде считается ограничивающим фактором их биоактивности. Комплексы никеля оказались неактивны в отношении раковых клеток молочной железы.

Смешаннолигандный комплекс меди(II) с тиосемикарбазоном пировиноградной кислоты в присутствии 4-аминобензолсульфамида проявляет высокую бактериостатическую и бактерицидную активность по отношению к бактериям вида *Bacillus cereus* [127].

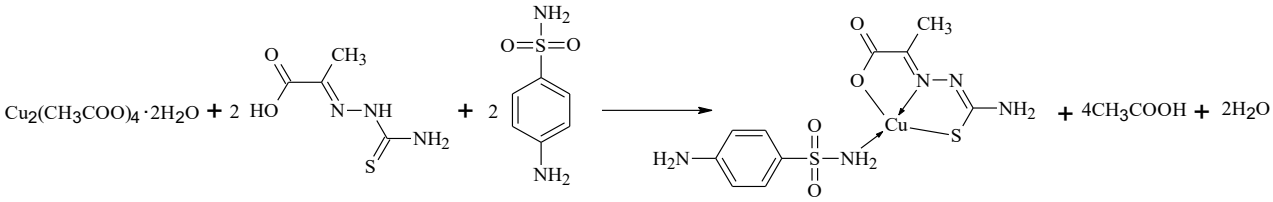


Рис.1.40. Синтез смешаннолигандного комплекса меди(II) с тиосемикарбазоном пировиноградной кислоты в присутствии 4-аминобензолсульфамида

Благодаря этим свойствам он может найти применение в медицине и ветеринарии в качестве противомикробного препарата. Результат является запатентованным и заключается в том, что новое соединение проявляет противомикробную активность по отношению к бактериям вида *Bacillus cereus* в 33-156 раза более высокую, чем фурацилин и примерно на 5 порядков выше, чем структурный аналог - комплекс меди с тиосемикарбазоном 2-формилпиридина.

Координационные соединения меди(II), содержащие 4-фенилтиосемикарбазон 2-формилпиридина и сульфаниламиды также представляют интерес в качестве противомикробных препаратов в медицине и ветеринарии [128]. По результатам исследований 4-фенилтиосемикарбазон 2-формилпиридина, сульфаниламиды и исходные соли не проявляют противомикробную активность в отношении *Staphylococcus aureus* (АТСС 25923), *Bacillus cereus* (ГИСК 8035), *Escherichia coli* (АТСС 25922), *Shigela sonnei* и *Salmonella abony* (ГИСК 03/03), в то время как координационные соединения обладают бактериостатической и бактерицидной активностью в пределах концентраций 0,009 - 300

мкг/мл в отношении грамположительных бактерий и 0,29 - 300 мкг / мл в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

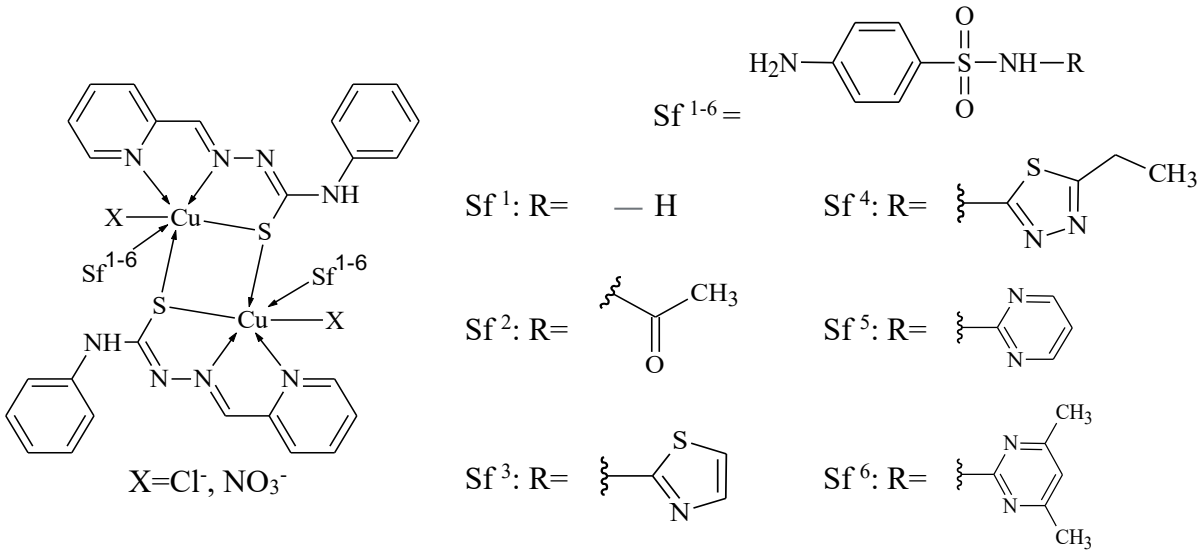


Рис.1.41. Координационные соединения меди(II) с 4-фенилтиосемикарбазонами 2-формилпиридина и сульфаниламидами

В 2018 году были опубликованы результаты биологических исследований координационных соединений меди(II) из класса тиосемикарбазонатов переходных металлов, которые могут быть использованы в качестве препаратов с противогрибковыми свойствами. Сущность изобретения [129] заключается в применении комплексов меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-ацетилпиридина в присутствии имидазола и 3,4-диметилпиридина, в качестве ингибиторов пролиферации грибков вида *Cryptococcus neoformans*.

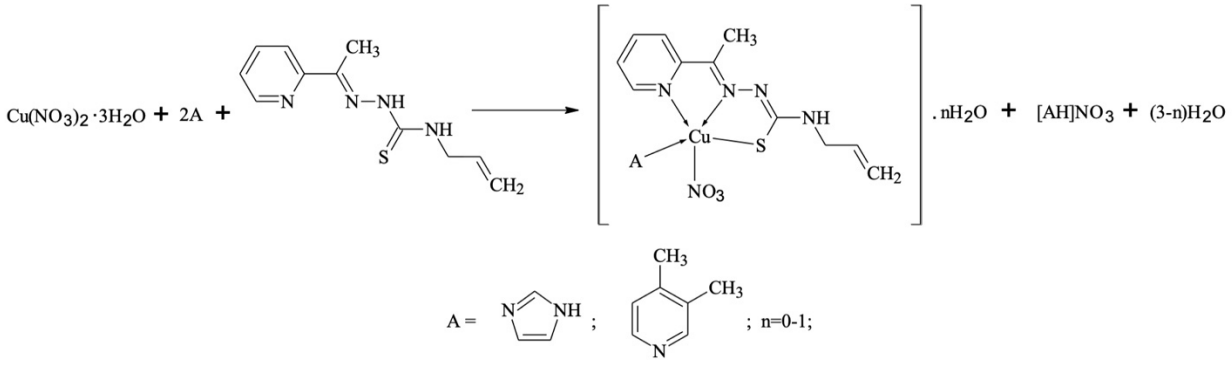


Рис.1.42. Синтез смешаннолигандных комплексов меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-ацетилпиридина

Данные комплексы обладают фунгиостатической и фунгицидной активностью в пределах концентраций 0.12-7.81 мкг/мл по отношению ко всем изученным штаммам дрожжевых грибов.

В исследования смешаннолигандных комплексов изотиосемикарбазонов наибольший вклад внесли группы ученых Leovac, Gerbeleu, Takjoo. В 2013 году [130] были опубликованы результаты синтеза комплексов меди(II) и молибдена(IV) с S-аллилизотиосемикарбазоном 5-бромсалицилового альдегида в присутствии имидазола, аммиака или 1-метилимидазола. Физико-химические результаты показали, что изотиосемикарбазон в составе комплексов находится в дианионной трехдентатной форме. Кристаллические структуры комплексов Cu(II) представляют собой плоско-квадратную геометрию, окруженную дианионным трехдентатным изотиосемикарбазоном (ONN). Четвертое координационное место занимает атом азота имидазола или аммиака. Координационный полиэдр комплексов молибдена(IV) представляет собой искаженный октаэдр. Смешаннолигандные комплексы получали путем смешения раствора изотиосемикарбазона и избытка аммиака / имидазола / 1-метилимидазола в этаноле. К раствору добавляли соответствующую соль ($CuCl_2 \cdot 2H_2O$, $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$, $MoO_2(Acac)_2$. Реакционную смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. После выдерживания при комнатной температуре в течение одной недели из полученного прозрачного зеленого раствора (в случае меди) и красного (в случае молибдена) образовались кристаллы.

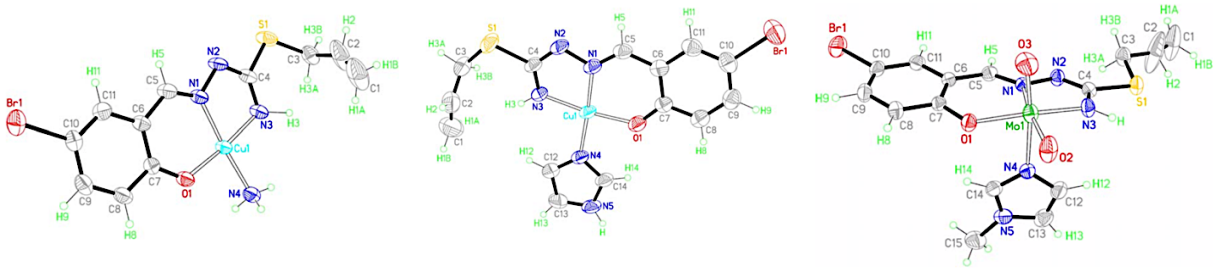


Рис.1.43. Строение комплексов меди(II) и молибдена(IV) с S-аллилизотиосемикарбазоном 5-бромсалицилового альдегида в присутствии имидазола, аммиака или 1-метилимидазола

Также для определения способа координации изотиосемикарбазона с ионами металлов были сравнены ИК-спектры свободного лиганда и комплексов с ним. В спектре S-аллилизотиосемикарбазона 5-бромсалицилового альдегида полосу поглощения при 3336 $см^{-1}$ можно отнести к ν(OH) [131-132]. В результате комплексообразования эта полоса исчезает, подтверждая координацию по фенольному атому кислорода [133]. В спектре изотиосемикарбазона сильные и слабые пики при 3268 и 3173 $см^{-1}$ [134] относятся к асимметричным и симметричным колебаниям N4H2, соответственно. Эти пики сдвигаются к более низким частотам после координации [135]. Новая полоса поглощения в ИК-спектре

комплексов появляется при 3411 $см^{-1}$ для ν(NH). Ароматические и аллильные поглощения C = C появляются при 1450–1600 $см^{-1}$ [136].

Спектры ЯМР ^1H лиганда и комплекса молибдена(IV) в ДМСО-d_6 показывают узкие сигналы. Изотиосемикарбазон может проявлять *син/анти и цис/транс* изомеры, возникающие в результате различного расположения различных групп вокруг двойной связи C = N [137]. Спектры ЯМР ^1H могут быть использованы для изучения и идентификации межмолекулярных взаимодействий в изотиосемикарбазонах, включая O– H ··· N^1 и N^1 ··· N^4 – H, *син/анти* изомер вокруг связи C = N^1 и *цис/транс* изомер вокруг N^2 = C [138-139]. В спектре свободного лиганда есть синглеты при 11.4 и 10.8 м.д., относящиеся к ОН-группе. Наличие этих двух разных сигналов подтверждает присутствие *син/анти* изомеров в растворе [76]. Соотношение пиков в спектре 26:74 демонстрирует соотношение *син/анти* изомеров. Более слабые ОН-сигналы могут быть связаны с взаимодействиями водородных связей и потерей электронной плотности. Полосы ОН исчезают в спектре комплекса молибдена(IV), что указывает на то, что депротонирование лиганда произошло в результате хелатирования металла. Острый синглет в спектре лиганда при δ = 9.8 м.д. указывает на изотиоамидные протоны NH^2. В этом синглете представлены цис и транс таутомеры в растворе [140]. В спектре комплекса этот пик сдвигается на 0.4 ppm, что указывает на его участие при координации. Также сдвиг при δ = 8.7 до 8.5 ppm подтверждает координацию азометинового атома азота [141]. Биологическая активность соединений с изотиосемикарбазонами мало исследована.

1.4. Выводы по главе 1

Анализ научной литературы показал:

1. *N(4)*-замещенные тиосемикарбазоны ароматических и гетероароматических альдегидов и кетонов, а также комплексы переходных металлов с ними во многих случаях проявляют высокую антипролиферативную, противомикробную, противотуберкулезную, противогрибковую активности, являясь высокоселективными и низкотоксичными. Наиболее активные тиосемикарбазоны содержат в своем составе гетероароматический остаток карбонильного компонента.
2. Ряд 4-аллилтиосемикарбазонов и комплексы *d* металлов с ними являются перспективными высокоселективными противораковыми веществами.
3. Во многих случаях введение во внутреннюю сферу координационных соединений различных гетероароматических аминов приводит к значительному усилению биологической активности.
4. Одним из направлений модификации строения и свойств тиосемикарбазонов является процесс их алкилирования по атому серы. Алкилирование серы приводит к изменению способа координации изотиосемикарбазонов к центральному атому металла в координационных соединениях. В большинстве случаев, за исключением комплексов палладия(II), алкилированный атом серы не принимает участия в координации. Биологическая активность данного класса соединений изучена недостаточно.
5. Синтез новых полифункциональных ингибиторов на основе S-замещенных 4-аллилизотиосемикарбазонов и комплексов некоторых *d* металлов с данными лигандами, а также установление влияния природы заместителей при атоме серы, в первом положении изотиосемикарбазидов и их производных, природы центрального атома и кислотного остатка на состав, строение и свойства этих веществ является актуальным направлением современной химии.

2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА, АНАЛИЗА И ИССЛЕДОВАНИЯ

Все использованные реагенты являются химически чистыми. Все соли 3*d* металлов $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$, $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, $CuBr_2$, $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$, $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$, $Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$, $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$, $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $CoCl_2 \cdot 6H_2O$, $Fe(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $Cr(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ производства Merch, Дармштадт, Германия были использованы в том виде, в котором поставлены. Альдегиды и кетоны (салициловый альдегид, 3-метоксисалициловый альдегид, 2,4-дигидроксибензальдегид, 3,5-дибромсалициловый альдегид, 2-гидрокси-1-нафтальдегид, 2-гидроксиацетофенон, 2-формилпиридин, 2-ацетилпиридин, 2-бензоилпиридин) участвующие в синтезе 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов категорий «ч», «ч.д.а», «х.ч» производства «Sigma-Aldrich», «Acros Organics» применялись без предварительной очистки. Растворители были очищены и высушены в соответствии со стандартными процедурами [142].

2.1. Синтез органических прекурсоров

2.1.1. Синтез 4-аллил-3-тиосемикарбазида

Синтез 4-аллилтиосемикарбазида проводился аналогично литературной методике [143]. В ходе синтеза 4-аллилтиосемикарбазида использовался аллилизотиоцианат производства «Shijiazhuang Donglian Nankai Aroma Chemicals Co., Ltd», с последующей очисткой методом перегонки.

К водному раствору (15 мл воды), содержащему 10г (0.2 моль) гидразингидрата (40^0C), добавляется по каплям при постоянном перемешивании 4.95г (0.05 моль) аллилизотиоцианата. В процессе перемешивания образуется белый осадок. После охлаждения отфильтровываются белые кристаллы. Осадок промывается дистиллированной водой до нейтральной среды фильтрата, после чего сушится на воздухе.

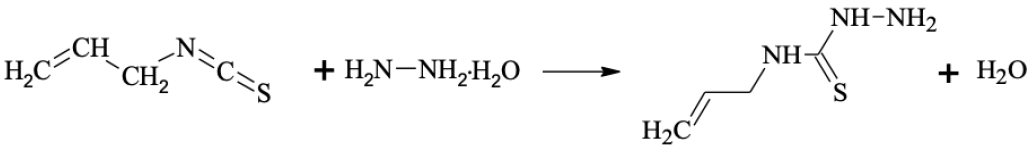


Рис. 2.1. Синтез 4-аллилтиосемикарбазида

Бледно-желтое твердое вещество; т. пл.: 91–93°C; выход (84%). Аналитически рассчитано для $C_4H_9N_3S$: C, 36.62; H, 6.91; N, 32.03; S, 24.44%. Найдено: C, 36.58; H, 6.88; N, 31.97; S, 24.31%. Основные ИК пики (KBr, $см^{-1}$): ν (N^1H_2) 3339, 3270; ν (N^2 - H), ν (N^4 - H) 3189, 3162; ν ($C{=}C_{аллил}$) 1641; ν (C=S) 1226. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$; δ, $млн^{-1}$): 8.71 (уш, 1H, NH),

7.54 уш, 1H, NH), 5.73 (м, 1H, $CH_{аллил}$), 5.25 (м, 2H, CH_2 =C), 4.28 (м, 2H, CH_2 -N), 3.78 (уш, 2H, NH_2).^{13}C ЯМР ($CDCl_3$; δ, млн$^{-1}$): 177.51 (C=S), 132.43 ($CH_{аллил}$), 116.15 (CH2 =), 46.77 (CH2 -N).

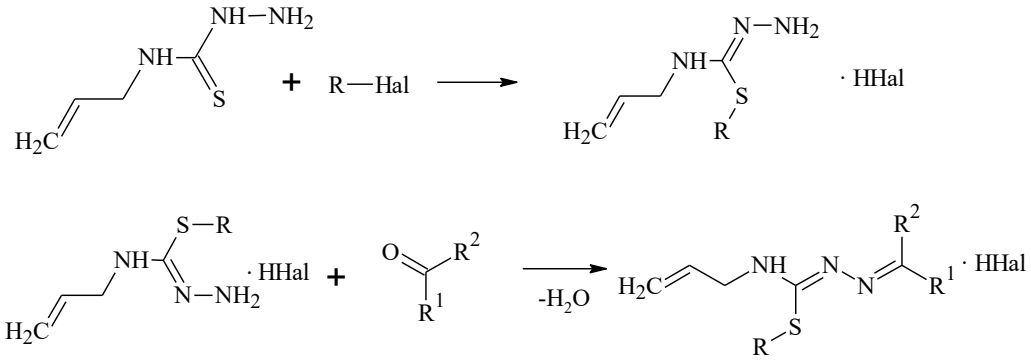
2.1.2. Синтез 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов

Синтез 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида, 2-формилпиридина и их производных (HL^{1-20}) проводился в два этапа. На первом этапе выделялись гидроиодиды 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона салицилового альдегида (HL^1), 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона салицилового альдегида (HL^2), 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида (HL^5), 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида (HL^6), 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2,4-дигидроксибензальдегида (HL^7), 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 3,5-дибромсалицилового альдегида (HL^8), 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-гидрокси-ацетофенона (HL^9), 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида (HL^{10}), 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида (HL^{11}), 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина (HL^{12}), 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина (HL^{13}), 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина (HL^{14}), 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина (HL^{16}), 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина (HL^{17}), 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина (HL^{18}), 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-бензоилпиридина (HL^{20}), гидрохлорид 4-аллил-S-бензилизотиосемикарбазона салицилового альдегида (HL^3) и гидробромиды 4-аллил-S-(4-нитробензил)-изотиосемикарбазона салицилового альдегида (HL^4), 4-аллил-S-(4-нитробензил)-изотиосемикарбазона 2-формилпиридина (HL^{15}), 4-аллил-S-(4-нитробензил)-изотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина (HL^{19}). На втором этапе проводилась реакция нейтрализации синтезированных гидрогалогенидов.

2.1.2.1. Синтез гидрогалогенидов 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов HL^{1-20}

В колбу Эрленмейера, снабженную обратным холодильником, добавляется 1,31 г (10 ммоль) 4-аллилтиосемикарбазида и 10 ммоль соответствующего галогенпроизводного (иодметан, иодэтан, аллилиодид, бензилхлорид или 4-нитробензилбромид) и 25 мл этанола (в случае иодистого аллила) или метанола (в остальных случаях). Полученная реакционная смесь перемешивается в течение 2-8 часов при комнатной температуре, в случае иодметана или при нагревании в остальных случаях. Затем в реакционную смесь добавляется 10 ммоль соответствующего альдегида или кетона и раствор перемешивается при нагревании в

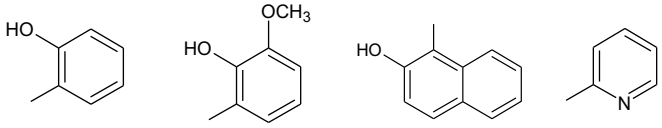
течении 1-2 часов. Полученный гидрогалогенид отфильтровывается и высушивается на воздухе.



Hal=I, Br, Cl

R=CH₃, C₂H₅, CH₂CHCH₂, CH₂C₆H₅, n-CH₂C₆H₄NO₂

R¹=

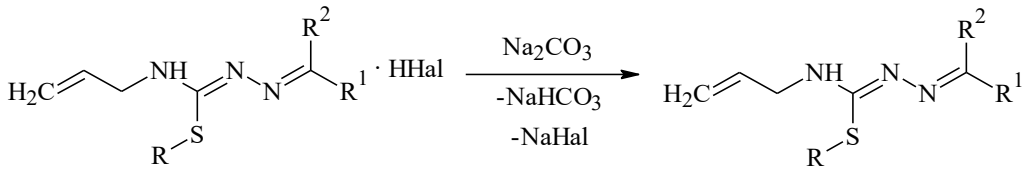


R²=H, CH₃, C₆H₅

Рис. 2.2. Синтез гидрогалогенидов 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов

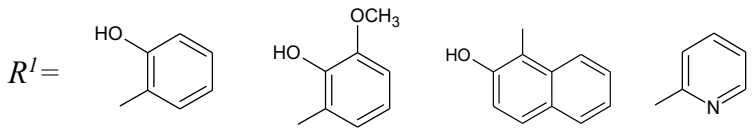
2.1.2.2. Нейтрализация гидрогалогенидов 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов

Гидрогалогениды 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов растворяются в этаноле, с дальнейшим прибавлением водного раствора карбоната натрия в молярном отношении 1:1. Полученная смесь перемешивается на магнитной мешалке в течении 30 минут при комнатной температуре. Изотиосемикарбазоны HL^{1-20} экстрагируются из полученного водно-этанольного раствора с использованием хлороформа. При выпаривании растворителя образуются осадки различных оттенков желтого цвета. Полученные изотиосемикарбазоны HL^{1-20} отфильтровываются на фильтре Шотта под вакуумом, промываются этанолом и сушатся на воздухе.



Hal=I, Br, Cl;

R=CH₃, C₂H₅, CH₂CHCH₂, CH₂C₆H₅, n-CH₂C₆H₄NO₂ ;



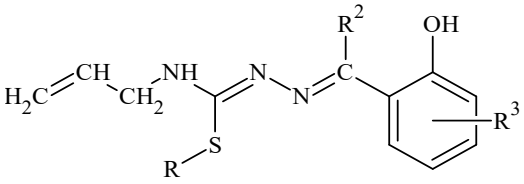
R^2=H, CH_3, C_6H_5 ;

Рис. 2.3. Нейтрализация гидрогалогенидов 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов

2.2. Синтез координационных соединений некоторых 3*d* металлов с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами

2.2.1. Синтез координационных соединений меди(II)

К этанольному раствору 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазона соответствующего альдегида или кетона (HL^{1-20}) добавляется соль меди(II) ($CuCl_2·2H_2O$, $CuBr_2$, $Cu(NO_3)_2·3H_2O$, $Cu(ClO_4)_2·6H_2O$, $Cu(CH_3COO)_2·H_2O$), взятая в молярном отношении 1:1. Полученная смесь перемешивается при нагревании до 60 ^{0}C на магнитной мешалке в течение 40 минут. При охлаждении образуется осадок, который в дальнейшем фильтруется, промывается небольшим количеством C_2H_5OH и высушивается на воздухе.



$+ \ CuX_2·nH_2O \rightarrow Cu(L^{1-11})·nH_2O + HX + (n-m)H_2O$

HL^{1-11}

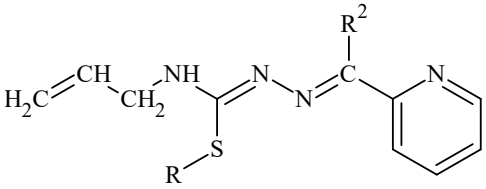
n=0-6; m=1-2;

X=Cl^-, Br^-, NO_3^-, ClO_4^-, CH_3COO^- ;

R=CH_3, C_2H_5, $CH_2C_6H_5$, n-$CH_2C_6H_4NO_2$;

R^2=H, CH_3; R^3=H, OCH_3, OH, Br, C_4H_4;

Рис. 2.4. Синтез координационных соединений меди(II) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами салицилового альдегида и его производными



$+ \ CuX_2·nH_2O \rightarrow Cu(HL^{12-20})X_2·mH_2O + (n-m)H_2O$

HL^{12-20}

$HL^{12-20} + Cu(CH_3COO)_2·H_2O \rightarrow Cu(L^{12-20})(CH_3COO)·mH_2O + (1-m)H_2O + CH_3COOH$

X=Cl⁻, Br⁻, NO_3^-, ClO_4^-; n=0-6, m=0-2;

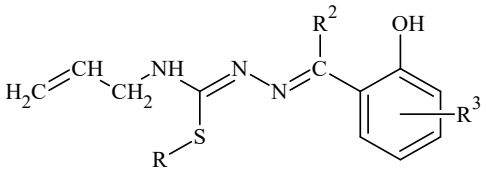
R=CH_3, C_2H_5, CH_2CHCH_2, $CH_2C_6H_5$, n-$CH_2C_6H_4NO_2$;

R^2=H, CH_3, C_6H_5 ;

Рис. 2.5. Синтез координационных соединений меди(II) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами 2-формилпиридина и его замещенными

2.2.2. Синтез координационных соединений никеля(II)

К этанольному раствору 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазона соответствующего альдегида или кетона (HL^{1-20}) добавляется соль никеля(II), взятая в молярном отношении 1:2. Полученная смесь перемешивается при нагревании до 60 ^{0}C на магнитной мешалке в течение 40 минут. При охлаждении образуется осадок, который в дальнейшем фильтруется, промывается небольшим количеством C_2H_5OH и высушивается на воздухе.



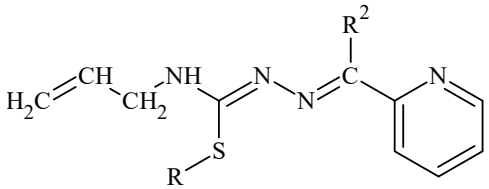
$$2\ HL^{1-11} + NiX_2{\cdot}6H_2O \rightarrow Ni(HL^{1-11})(L^{1-11})X + HX + 6H_2O$$

X=Cl⁻, NO_3^-, ClO_4^-;

R=CH_3, C_2H_5, $CH_2C_6H_5$, n-$CH_2C_6H_4NO_2$;

R^2=H, CH_3; R^3=H, OCH_3, OH, Br; C_4H_4;

Рис. 2.6. Синтез координационных соединений никеля(II) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами салицилового альдегида и его производными



$$2\ HL^{12-20} + NiX_2{\cdot}6H_2O \rightarrow Ni(HL^{12-20})_2X_2 + 6H_2O$$

X=Cl⁻, NO_3^-, ClO_4^-;

R=CH_3, C_2H_5, CH_2CHCH_2, $CH_2C_6H_5$, n-$CH_2C_6H_4NO_2$;

R^2=H, CH_3, C_6H_5 ;

Рис. 2.7. Синтез координационных соединений никеля(II) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами 2-формилпиридина и его замещенными

2.2.3. Синтез координационных соединений кобальта(III), железа(III) и хрома(III)

К этанольному раствору 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазона соответствующего альдегида или кетона (HL^{1-20}) добавляется соль кобальта(II), железа(III) или хрома(III), взятая в молярном соотношении 1:2. Полученная смесь перемешивается при нагревании до 50-60 ^{0}C на магнитной мешалке в течение 40-50 минут. При охлаждении образуется осадок, который в дальнейшем фильтруется, промывается небольшим количеством этанола и высушивается на воздухе.

$$8HL^{1-20} + 4CoX_2 \cdot 6H_2O + O_2 \rightarrow 4Co(L^{1-20})_2X + 4HX + 26H_2O$$

$$2HL^{1-20} + MX_3 \cdot nH_2O \rightarrow M(L^{1-20})_2X + 2HX + nH_2O$$

M= Fe^{3+}, Cr^{3+}; X=Cl^-, Br^-, NO_3^-; n=0-9;

Рис. 2.8. Синтез координационных соединений кобальта(III), железа(III), хрома(III) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами (HL^{1-20})

2.3. Синтез координационных соединений гидрогалогенидов 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов с ацетатами цинка(II), никеля(II), кобальта(II)

К этанольному раствору гидрогалогенида 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазона соответствующего альдегида или кетона (HL^{1-20}) добавляется соль ацетат цинка(II), в молярном соотношении 1:1, никеля(II) или кобальта(II), взятых в молярном соотношении 1:2. Полученная смесь перемешивается при нагревании до 50-60 ^{0}C на магнитной мешалке в течение 40-50 минут. При охлаждении образуется осадок, который в дальнейшем фильтруется, промывается небольшим количеством этанола и высушивается на воздухе.

$$2HL^{1-11} \cdot HHal + Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O \rightarrow Ni(HL^{1-11})(L^{1-11})Hal + HHal + 2CH_3COOH + 4H_2O$$

$$2HL^{12-20} \cdot HHal + Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O \rightarrow Ni(HL^{12-20})_2Hal_2 + 2CH_3COOH + 4H_2O$$

$$HL^{12-20} \cdot HHal + Zn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O \rightarrow Zn(HL^{12-20})Hal_2 + 2CH_3COOH + 4H_2O$$

$$8HL^{1-20} \cdot HHal + 4Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O + O_2 \rightarrow 4Co(L^{1-20})_2Hal + 4HHal + 8CH_3COOH + 26H_2O$$

Hal=I, Br, Cl;

Рис. 2.9. Синтез координационных соединений гидрогалогенидов 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов (HL^{1-20}·HHal) с ацетатами цинка(II), никеля(II), кобальта(II)

2.4. Синтез смешаннолигандных аминсодержащих координационных соединений меди(II)

2.4.1. Синтез смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с монодентатными аминами

К этанольному раствору 4-аллил-*S*-метилизотиосемикарбазона салицилового альдегида добавляется соль $Cu(NO_3)_2{\cdot}3H_2O$, взятая в молярном соотношении 1:1. Полученная смесь перемешивается при нагревании до 60 ^{0}C на магнитной мешалке в течение 40 минут. Далее к раствору добавляется спиртовой раствор амина (имидазол, пиридин, 3-пиколин, 4-пиколин, 3,4-лутидин) в молярном отношении 1:2. Полученная смесь перемешивается при нагревании до 50-60 ^{0}C в течение 30 минут. При охлаждении образуется осадок, который в дальнейшем фильтруется, промывается небольшим количеством этанола и высушивается на воздухе.

$$HL^1 + Cu(NO_3)_2{\cdot}3H_2O + 2A \rightarrow Cu(L^1)(A)(NO_3){\cdot}\ nH_2O + A{\cdot}\ HNO_3 + (3\text{-}n)H_2O$$

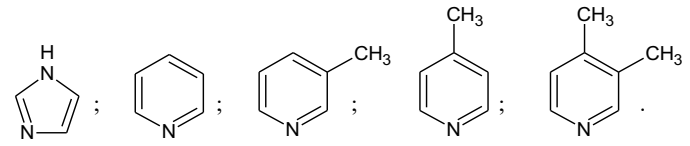
A =  $n = 0-1$

Рис. 2.10. Синтез смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с монодентатными аминами

2.4.2. Синтез смешаннолигандного координационного соединения меди(II) с 1,10-фенантролином

Синтез смешаннолигандного координационного соединения меди(II) с 1,10-фенантролином проводится в два этапа. Первоначально производится синтез промежуточного комплексного соединения на основе 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона салицилового альдегида и нитрата меди(II), которое образуется в результате их взаимодействии в этанольной среде по вышеописанной методике.

Затем высушенный комплекс $Cu(L^1)(NO_3)_2{\cdot}H_2O$ растворяется в смеси метанола и ацетонитрила и добавляется бидентатный гетероциклический амин – 1,10-фенантролин в молярном отношении 1:1. Реакционная смесь перемешивается в течение 30 минут. После охлаждения образуется осадок тёмно-зелёного цвета, который отфильтровывается, промывается небольшим количеством метанола и высушивается на воздухе.

$$HL^1 + Cu(NO_3)_2{\cdot}3H_2O \rightarrow Cu(L^1)NO_3{\cdot}2H_2O + HNO_3 + H_2O$$

$$Cu(L^1)NO_3 \cdot 2H_2O + A \rightarrow Cu(A)(L^1)NO_3 + 2H_2O$$

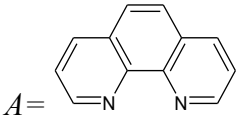


Рис. 2.11. Синтез смешаннолигандного координационного соединения меди(II) с 1,10-фенантролином

2.5. Методики анализа на металл

2.5.1. Определение цинка методом комплексонометрического титрования

Для нахождения массовой доли цинка(II) в синтезированных координационных соединениях применялся титриметрический метод анализа [154]. В качестве индикатора используется эриохром черный Т. Титрование производится раствором Na_2H_2EDTA до изменения окраски с винно-красной до голубой.

Вычисление массовой доли цинка в веществе осуществляется по формуле:

$$\%\omega(Zn) = \frac{V_{Na_2H_2EDTA} \cdot C_{Na_2H_2EDTA}}{V_{ал} \cdot m_{навески} \cdot 10} V_к \cdot M(Zn)$$

где $V_{Na2H2EDTA}$ - объем титранта, израсходанного в процессе титрования аликвотной части раствора (мл); $C_{Na2H2EDTA}$ - концентрация титранта (моль/л); $V_{ал}$ – объем аликвоты(мл); $V_к$ – объем колбы (мл); M(Zn) – молярная масса цинка (г/моль); $m_{навески}$ – масса навески вещества (г).

2.5.2. Определение меди методом комплексонометрического титрования

Для нахождения массовой доли меди(II) в синтезированных координационных соединениях применялся титриметрический метод анализа [155]. В качестве индикатора используется мурексид (аммиачная соль 5,5'-нитрилодибарбитуровой (пурпуровой) кислоты). Титрование производят раствором Na_2H_2EDTA до изменения окраски с желтой до фиолетовой.

Вычисление массовой доли меди в комплексе осуществляется по формуле:

$$\%\omega(Cu) = \frac{V_{Na_2H_2EDTA} \cdot C_{Na_2H_2EDTA}}{V_{ал} \cdot m_{навески} \cdot 10} V_к \cdot M(Cu)$$

где $V_{Na2H2EDTA}$ - объем титранта, израсходанного в процессе титрования аликвотной части раствора (мл); $C_{Na2H2EDTA}$ - концентрация титранта (моль/л); $V_к$ – объем колбы (мл); M(Cu) – молярная масса меди (г/моль); $V_{ал}$ – объем аликвоты(мл); $m_{навески}$ – масса навески вещества (г).

2.5.3. Определение никеля методом комплексонометрического титрования

Для нахождения массовой доли никеля(II) в синтезированных координационных соединениях применялся титриметрический метод анализа [156]. В качестве индикатора используется мурексид и несколько капель раствора аммиака (до появления интенсивно желтой окраски при pH=9-10). Титрование производят раствором Na_2H_2EDTA до изменения окраски с желтой до фиолетовой.

Вычисление массовой доли никеля в комплексе осуществляется по формуле:

$$\%\omega(Ni)= \frac{V_{Na_2H_2EDTA} \cdot C_{Na_2H_2EDTA}}{V_{ал} \cdot m_{навески} \cdot 10} V_к \cdot M(Ni)$$

где $V_{Na2H2EDTA}$ - объем титранта, израсходованного в процессе титрования аликвотной части раствора (мл); $C_{Na2H2EDTA}$ - концентрация титранта (моль/л); $V_{ал}$ – объем аликвоты(мл); $V_к$ – объем колбы (мл); M(Ni) – молярная масса никеля (г/моль); $m_{навески}$ – масса навески вещества (г).

2.5.4. Определение кобальта методом комплексонометрического титрования

Для нахождения массовой доли кобальта в синтезированных координационных соединениях применялся титриметрический метод анализа [157]. В качестве индикатора используется мурексид и несколько капель раствора аммиака (до появления интенсивно желтой окраски при pH=9-10).

Вычисление массовой доли кобальта в комплексе осуществляется по формуле:

$$\%\omega(Co)= \frac{V_{Na_2H_2EDTA} \cdot C_{Na_2H_2EDTA}}{V_{ал} \cdot m_{навески} \cdot 10} V_к \cdot M(Co)$$

где $V_{Na2H2EDTA}$ - объем титранта, израсходованного в процессе титрования аликвотной части раствора (мл); $C_{Na2H2EDTA}$ - концентрация титранта (моль/л); $V_{ал}$ – объем аликвоты(мл); $V_к$ – объем колбы (мл); M(Co) – молярная масса кобальта (г/моль); $m_{навески}$ – масса навески вещества (г).

2.5.5. Определение железа методом комплексонометрического титрования

Для нахождения массовой доли железа в синтезированных координационных соединениях применялся титриметрический метод анализа [158]. В качестве индикатора используется сульфосалициловая кислота. Титрование производят раствором Na_2H_2EDTA при pH=2-3 до изменения окраски с красно-фиолетовой до светло-желтого.

Вычисление массовой доли железа в комплексе осуществляется по формуле:

$$\%\omega(Fe)= \frac{V_{Na_2H_2EDTA} \cdot C_{Na_2H_2EDTA}}{V_{ал} \cdot m_{навески} \cdot 10} V_к \cdot M(Fe)$$

где $V_{Na2H2EDTA}$ - объем титранта, израсходованного в процессе титрования аликвотной части раствора (мл); $C_{Na2H2EDTA}$ - концентрация титранта (моль/л); $V_{ал}$ – объем аликвоты(мл); $V_к$ – объем колбы (мл); M(Fe) – молярная масса железа (г/моль); $m_{навески}$ – масса навески вещества (г).

2.5.6. Определение хрома методом комплексонометрического титрования

Для нахождения массовой доли хрома в синтезированных координационных соединениях применялся титриметрический метод анализа [159]. Избыток Na_2H_2EDTA титруется раствором соли никеля с индикатором мурексидом до перехода фиолетовой окраски в грязно-зеленую.

Вычисление массовой доли хрома в комплексе осуществляется по формуле:

$$\%\omega(Cr)= \frac{V_{Na_2H_2EDTA}\cdot C_{Na_2H_2EDTA} - V_{Ni^{2+}}\cdot C_{Ni^{2+}}}{V_{ал}\cdot m_{навески}\cdot 10} V_к\cdot M(Cr)$$

где $V_{Na2H2EDTA}$ - объем добавленного раствора Na_2H_2EDTA (мл); $C_{Na2H2EDTA}$ - концентрация Na_2H_2EDTA (моль/л); V_{Ni}^{2+} - объем , израсходанного раствора Ni^{2+}(мл); C_{Ni}^{2+} - концентрация Ni^{2+}(моль/л); $V_{ал}$ – объем аликвоты(мл); $V_к$ – объем колбы (мл); M(Cr) – молярная масса хрома (г/моль); $m_{навески}$ – масса навески вещества (г).

2.5.7. Определение азота по методу Дюма

Для нахождения массовой доли азота в синтезированных соединениях применялся метод Дюма. Метод заключается в сжигании навески исследуемого соединения в кварцевой трубке, в атмосфере оксида углерода(IV) [160]. Для вытеснения воздуха из кварцевой трубки пропускается углекислый газ перед анализом, а также в процессе разложения вещества, с целью вытеснения из трубки продуктов сгорания, таких как азот, оксиды азота, диоксид углерода, вода и др. В качестве источника углекислого газа используется аппарат Киппа или газовый баллон. Часть кварцевой трубки имеет постоянное наполнение: слой оксида меди(II), слой восстановленной меди, затем слой оксида меди(II).

Вычисление массовой доли азота производилось по следующей формуле:

$$\%\omega(N) = \frac{p\cdot V_{мл}}{R\cdot T\cdot m_{навески}}\cdot M\left(N_2\right)\cdot 10^{-4}$$

где p – атмосферное давление (Па), V – объем газа в азотометре (мл), M(N_2)– молярная масса азота, R – универсальная газовая постоянная (8,314 Дж/моль/К), T – абсолютная температура газа в азотометре (К), m – масса навески (г).

2.6. Методы физических и физико-химических исследований

2.6.1. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Регистрацию спектров исследуемых органических соединений ЯМР ^{1}H, ^{13}C проводили с использованием ЯМР-спектрометра модели Bruker DRX-400 (Биллерика, штат Массачусетс, США) с рабочей частотой 400 МГц в Институте Химии Академии Наук Молдовы. Химические сдвиги (δ) в м.д. измеряли относительно тетраметилсилана (ТМС).

В качестве растворителя использовались дейтерированные хлороформ ($CDCl_3$), ацетон ($(CD_3)_2CO$) или диметилсульфоксид (DMSO-d^6). Для обработки ЯМР-спектров использовалось программное обеспечение SpinWorks 3.1.

2.6.2. Инфракрасная спектроскопия

Инфракрасные спектры исследованных соединений сняты на спектрофотометре Bruker ALPHA FTIR при комнатной температуре в диапазоне 4000–400 $см^{-1}$. Для обработки ИК-спектров использовалось программное обеспечение OPUS 7.5.

2.6.3. Метод рентгеноструктурного анализа

Рентгеноструктурный анализ проводился на дифрактометрической системе Panalytical Empyrean с использованием рентгеновской трубки с медным анодом. Смоделированные порошковые дифрактограммы рентгеновских лучей монокристаллов были получены с использованием программного обеспечения Mercury 4. Рентгеноструктурный анализ исследуемых органических соединений и комплексов был проведен в Институте Прикладной Физики Академии Наук Молдовы докторами наук Петренко П. А. и Боурош П.Н.

2.6.4. Магнетохимический метод исследования

Определение эффективного магнитного момента осуществлялось при комнатной температуре по методу Гуи [144]. Установка Гуи включает в себя электромагнит, каретку перемещения электромагнита, источник питания электромагнита и весы.

В качестве эталона для калибровки магнитных весов используется $CuSO_4 \cdot 5H_2O$. Из средних значений магнитной восприимчивости определяется молярную восприимчивость и рассчитывается эффективный магниттный момент, по формулам [145]:

определение магнитной восприимчивости: $\chi_g = A \cdot \dfrac{\overline{\Delta m}}{m_{пробы}}$

определение молярной восприимчивости: $\chi_M = M \cdot \chi_g$

определение с учетом поправок Паскаля: $\chi_M^I = \chi_M + \chi_{dia}$

определение эффективного магнитного момента: $\mu_{эфф} = 2{,}84 \cdot \sqrt{\chi_M^I \cdot T}$

2.6.5. Метод электропроводности

Электропроводность синтезированных веществ определялась с помощью реохордного моста Р-38 в электрохимической ячейке с платиновыми электродами, в среде метанола с концентрацией 0.001моль/л [146].

2.6.6. Определение температуры плавления

Для определения температуры плавления использовался капиллярный метод. Сущность капиллярного метода заключается в измерении температуры, при которой визуально наблюдается момент перехода пробы, помещенной в стеклянный капилляр и нагреваемой с регулируемой скоростью, в расплавленное состояние [147].

2.7. Методы исследования биологической активности

2.7.1. Противомикробная и противогрибковая активности

Противомикробная и противогрибковая активности синтезированных соединений были изучены в отношении следующих бактериальных штаммов: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923)*, Escherichia coli* (ATCC 25922)*, Salmonella abony* (ГИСК 03/03)*, Bacillus cereus* (ГИСК 8035)*, Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883) и штамма грибов *Candida albicans.* (ATCC 10257). Определение минимальной подавляющей (МПК), бактерицидной (МБК) и фунгицидной (МФК) концентраций проводили с использованием метода серийных разведений в жидком бульоне [148-149]. Исследуемые вещества растворяли в ДМСО с концентрацией 10 мкг/мл. Последующие разведения были выполнены с использованием 2% раствора бульона. Фурациллин использовался как стандартный антибактериальный препарат, в то время как нистатин использовался как стандартный противогрибковый препарат. Исследования были выполнены Заричук Еленой, Гретой Балан, Ольгой Бурдунюк на Кафедре Микробиологии, Вирусологии и Иммунологии Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану.

2.7.2. Антипролиферативная активность

Исследование противораковой активности в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека было проведено доктором химических наук Donald Poirier с сотрудниками в Университете Лаваля, Канада. Инкубирование клеток и изучение

пролиферации в присутствии исследуемых веществ производилось по описанным методикам [150].

Исследование противораковой активности синтезированных веществ в отношении клеток HeLa (аденокарцинома шейки матки человека, ATCC CCL-2), BxPC-3 (первичная аденокарцинома поджелудочной железы человека, ATCC CRL-1687), RD (рабдомиосаркома человека, ATCC CCL-136) и исследование цитостатической активности в отношении здоровых клеток MDCK (Madin Darby Canine, эпителиальные нормальные клетки почек, ATCC CCL-34)) было проведено Гарбуз Ольгой в Государственном Университете Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану с помощью AlamarBlue-теста [131, 132].

Клеточные линии для экспериментов отбирали после криоконсервации в паровой фазе жидкого азота при температурах от -180 °C до -196 °C в замораживающей среде: полная питательная среда с добавлением 5% ДМСО. Для образования здорового монослоя на субстрате клетки культивировали в течение не менее трех недель, пассировали каждые 2-3 дня с последующей трипсинизацией адгезивных кластеров клеток и заменой питательной среды, добавляли инактивированную фетальную телячью сыворотку в качестве фактора роста. Клетки в логарифмической фазе роста использовали для экспериментов. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью красителя 0,2% трипанового синего.

2.7.2.1. Клеточные культуры

Клеточные линии BxPc-3 и HL-60 культивировали в виде монослоя в среде Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640, содержащей L-глутамин (2 нМ), антибиотики пенициллин-стрептомицин (конечная концентрация 100 МЕ·мл$^{-1}$ пенициллина и 100 мкг стрептомицина на 1 мл), с добавлением фетальной бычьей сыворотки (FBS; 10%). Клеточные линии HeLa, RD и MDCK культивировали в модифицированной основной среде Дульбекко (DMEM) с L-глутамином (4 мМ), глюкозой (4,5 г / л), фракцией бычьего альбумина (0.2%), буфером HEPES (N- 2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота; 20 мМ), антибиотиком пенициллин-стрептомицин (конечная концентрация 100 МЕ·мл$^{-1}$ пенициллина и 100 мкг стрептомицина на 1 мл), с добавлением фетальной бычьей сыворотки (FBS; 10%). Клетки поддерживали при температуре 37 °C в 2–5% увлажненной CO_2 атмосфере в инкубаторе в чашках для культивирования площадью 75 см^2. Исследуемые соединения растворялись во время экспериментов.

2.7.2.2. Спектрофотометрический резазурин метод

Клеточные линии HeLa, BxPc-3, RD, MDCK трипсинизировали с помощью 0,05% трипсин-этилендиаминтетрауксусной кислоты (трипси-EDTA) (Invitrogen) и подсчитывали под инвертированным микроскопом (OLYMPUS). Анализ пролиферации клеток проводили с использованием резазурина (натриевая соль 7-гидрокси-3H-феноксазин-3-он-10-оксида; SIGMA), для определения количества жизнеспособных клеток. Планшет в трех экземплярах по $1 \cdot 10^4$ клеток в общем 100 мкл среды в 96-луночных микротитрационных планшетах (Becton Dickinson, Lincoln Park, NJ, USA) инкубируеся при 37°C, 2% CO_2. Исследуемые соединения растворяются в диметилсульфоксиде с получением 10 мМ исходного раствора. Полученные соединения и доксорубицин разводяся в нескольких концентрациях культуральной средой, добавляются в каждую лунку и инкубируются в течение 24 часов. После каждой обработки в каждую лунку добавляется 20 мкл индикаторного раствора резазурина и инкубируеся в течение 4 часов. Впоследствии рассчиывается оптическая плотность с помощью фильтров 570 нм и 600 нм. Измерения производились с помощью гибридного ридера с визуализацией (Synergy H1, Biotek).

Процент ингибирования рассчитывается по формуле:

$$\%\ \text{ингибирования} = 100 - \left(\frac{\text{A570нм}_{\text{образец}} - \text{A600нм}_{\text{образец}}}{\text{A570нм}_{\text{контр}} - \text{A600нм}_{\text{контр}}} \times 100\% \right)$$

Значения IC_{50} оценивались с помощью статистического программного обеспечения GraphPad Prism 4.

2.7.2.3. Спектрофотометрический MTT (тетразолий бромид) метод

MTT метод используется для измерения клеточной метаболической активности как индикатора жизнеспособности, пролиферации и цитотоксичности клеток. Он применялся для определения возможного цитотоксического действия тестируемых соединений на линию раковых клеток HL-60. MTT — жёлтый тетразол (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид) (Promega, США), восстанавливается в пурпурный формазан в живых клетках. Троекратные культуры $1 \cdot 10^4$ клеток (в общем 100 мкл среды) в 96-луночных микротитрационных планшетах (Becton Dickinson, Линкольн Парк, Нью-Джерси, США) инкубируются при 37 °C, 5% CO_2. Соединения растворяются в этаноле для приготовления исходного раствора $1 \cdot 10^{-2}$ М. Полученные соединения и доксорубицин (Novapharm, Торонто, Канада) разбавляются в нескольких концентрациях культуральной средой, добавляются в каждую лунку и инкубируются в течение 3 дней. После каждой обработки в каждую лунку добавляется 20 мкл MTT и инкубируется в течение 4 часов. MTT

превращается в водорастворимый окрашенный формазан ферментом дегидрогеназой, присутствующим в метаболически активных клетках. Затем планшеты считываются при 490 нм с использованием устройства для чтения микропланшетов (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния, США).

$$\%\ \text{ингибирования} = 100 - \frac{\text{A}_{\text{образец}}}{\text{A}_{\text{контр}}} \times\ 100\%$$

2.7.3. Антиоксидантная активность

2.7.3.1. Метод с использованием катион-радикала ABTS$^{\bullet+}$

Антиоксиддантную активность определяли по способности веществ инактивировать ABTS$^{\bullet+}$ радикалы [151-152]. Катион радикал ABTS$^{\bullet+}$ получают при инкубации смеси (1:1), содержащей 7 мМ диаммонийной соли 2,2'-азинобис-3-этилбензтиазолин-6-сульфоновой кислоты («Sigma») и 2,95 мМ персульфата натрия при температуре 25°С в течение 12-16 часов. Раствор ABTS$^{\bullet+}$ разбавляется физиологическим раствором с ацетатным буфером (0,02 М, pH=6,5), чтобы получить оптическую плотность 0.7 ± 0,01 при 734 нм. Растворы исследуемых соединений и тролокса готовятся в среде ДМСО. Затем 20 мкл каждого разведения переносится в 96-луночный микротитровальный планшет и 180 мкл рабочего раствора ABTS$^{\bullet+}$ распределяется в дозирующем модуле гибридного ридера (BioTek) и встряхивается в течение 15 с. После 30 мин инкубации измеряется снижение оптической плотности при 734 нм. Исходные образцы не содержат катион радикалы ABTS$^{\bullet+}$. Антирадикальную активность рассчитывали по формуле:

$$\%\ \text{ингибирования} = \frac{\text{A}_{\text{контр}} - \text{A}_{\text{образец}}}{\text{A}_{\text{контр}}} \times\ 100\%$$

2.7.3.2. Спектрофотометрическое определение ингибирования супероксид-радикалов

Антирадикальную активность определяли по способности веществ ингибировать супероксид-радикалы спектрофотометрическим методом в щелочном растворе ДМСО [153]. Супероксид-радикалы генерируются в щелочном растворе ДМСО (1 мл ДМСО содержит 0,1 мл 5 мМ раствора гидроксида натрия). К 3 мл щелочного раствора ДМСО прибавляется 50 мкл исследуемых соединений и 0,2 мл 0,001% раствора тетразолия нитросинего (NBT). После инкубации при комнатной температуре в течение 5 мин измеряется оптическая плотность при длине волны 560 нм. Антирадикальная активность рассчитывается по формуле: $\%\ \text{ингибирования} = \frac{\text{A}_{\text{образец}}}{\text{A}_{\text{стандарта}}} \times\ 100\%$

2.8. Выводы по главе 2

1. На основании методик, описанных в научной литературе и их модификаций были синтезированы 20 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида, 2-формилпиридина и их производных и 149 координационных соединений.

2. Чистота, состав и строение синтезированных 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида, 2-формилпиридина и их производных были установлены на основании ЯМР-спектроскопических исследований, определении температур плавления и элементного анализа. Методом рентгеноструктурного анализа было установлено точное строение 15 синтезированных органических прекурсоров.

3. Для изучения координационных соединений применялись следующие методы: элементный анализ, ИК-спектроскопическое исследование, магнетохимическое исследование по методу Гуи, определение молярной электропроводности, рентгеноструктурное исследование монокристаллов. Методом РСА было установлено строение 35 комплексных соединений некоторых 3*d* металлов. На основании магнетохимического исследования и сравнительного анализа ИК спектров комплексов и соответствующих лигандов был установлен способ координации лиганда к центральному атому. Определение молярной электропроводности синтезированных веществ позволило определить тип электролита. Полученные значения эффективных магнитных моментов, магнитной восприимчивости позволили сделать вывод о степени окисления металла, природе внутримолекулярных и межионных взаимодействий, пространственной структуре, симметрии и координационной структуре полиядерных комплексов.

4. По описанным методикам были изучены противомикробные, противогрибковые, антипролиферативные и антиоксидантные свойства новых синтезированных соединений.

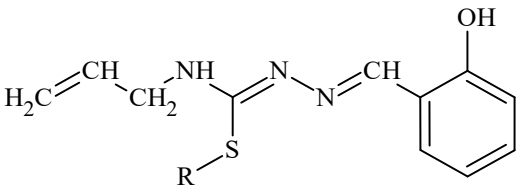
3. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ *3d*-МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛ-S-АЛКИЛИЗОТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

На протяжении многих лет развитие координационной химии привело к управляемому синтезу новых соединений, проявляющих высокую фармакологическую активность. Ввиду высокой токсичности и тяжелых побочных эффектов координационных соединений платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), применяемых на сегодняшний день при лечении опухолевых заболеваний, ведется активный поиск противораковых препаратов на основе соединений биометаллов, обладающих меньшей токсичностью. Методы синтеза координационных соединений открывают возможности за счет варьирования структур молекул путем введения биологически активных фрагментов.

Интерес ученых представляют соединения на основе тиосемикарбазонов, которые обладают широкой гаммой биологических свойств. Принимая во внимание данные исследования, разработка методов синтеза новых соединений, содержащих тиосемикарбазидный фрагмент, исследование их физико-химических и биологических свойств является актуальной задачей. В настоящее время биологическая активность комплексов биометаллов с лигандами на основе 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов мало изучена. Исходя из этого, следует изучить как повлияет алкилирование тиосемикарбазидного фрагмента на строение и свойства данных сединений.

3.1. Комплексы 3d-металлов с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами салицилового альдегида

Синтез 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида (HL^{1-4}) проводился в несколько этапов. На первом этапе проводилось алкилирование атома серы путем взаимодействия 4-аллилтиосемикарбазида с иодметаном (HL^1), иодэтаном (HL^2), бензилхлоридом (HL^3) или 4-нитробензилбромидом (HL^4). На втором этапе были получены гидрогалогениды 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов путем прибавления в реакционную смесь салицилового альдегида, взятого в молярном отношении 1:1. Затем была произведена нейтрализация гидрогалогенидов до слабощелочной среды, с последующей экстракцией 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида хлороформом.

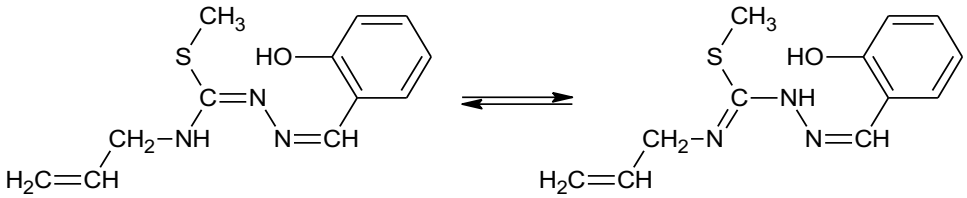


R=CH₃, C₂H₅, CH₂C₆H₅, n-CH₂C₆H₄NO₂ ;

Рис. 3.1. Структурная формула 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида

Строение синтезированных 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида (HL^{1-4}), а также их чистота были определены с использованием ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии.

В результате сравнительного анализа ЯМР спектров 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона и 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида было установлено, что происходит алкилирование тиосемикарбазидного фрагмента. Это доказывается исчезновением в спектре ^{13}C ЯМР сигнала в интервале 177-179 м.д., который характерен для углерода группы C=S, а также появлением нового сигнала в области 160-161 м.д., характерного для углерода группы C-S изотиосемикарбазидов и сигнала в области 10-35 м.д. соответствующего углероду группы CH_2-S. В спектрах ^{1}H ЯМР также наблюдаются сигналы алкильного фрагмента в области 2.4-2.5 м.д. В спектрах изотиосемикарбазонов все сигналы продублированы. Данный фактор указывает на присутствие таутомерных форм карбамогидразонотиоата в растворе. В спектре HL^1 соотношение площадей двух форм составило 1:0.4 (HL^1 (А) : HL^1 (Б)). Присутствие изотиоамидной (А) и изотиоимидной (Б) таутомерных форм может быть вызвано *син/анти* изомерией вокруг $C=N^1$ двойной связи, и *цис/транс* (Z/E) изомерией вокруг $C=N^4$ двойной связи.

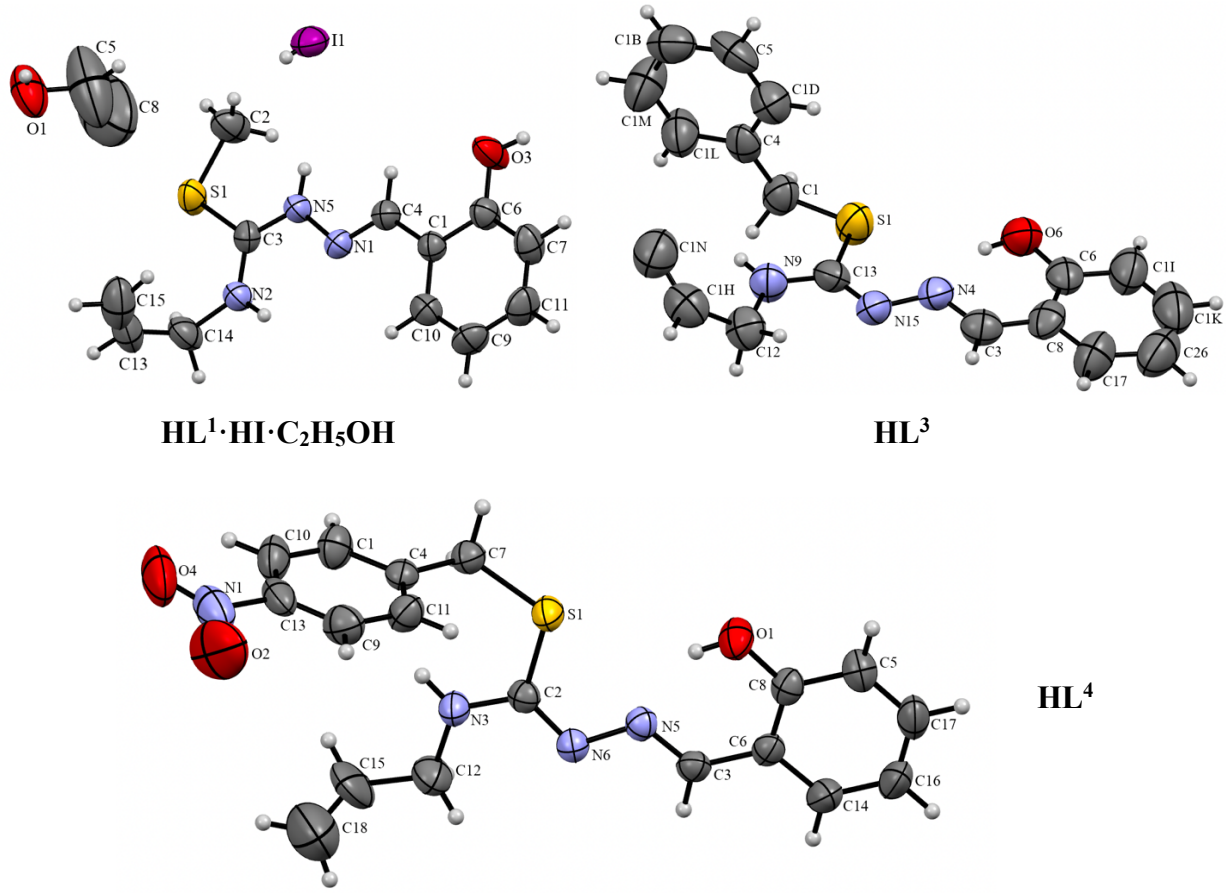


HL^1 (А) HL^1 (Б)

Рис. 3.2. Изотиоамидная (А) и изотиоимидная (Б) таутомерные формы изотиосемикарбазона HL^1

В результате перекристаллизации из различных растворителей (этанол, метанол, хлороформ, ДМСО) были получены монокристаллы изотиосемикарбазонов $HL^1 \cdot HI \cdot C_2H_5$, HL^3, HL^4 и определено их строение методом рентгеноструктурного анализа.

Данные молекулы практически плоские за исключением аллильного и бензильного радикалов. В твердом состоянии изотиосемикарбазоны находятся как в амидной, так и в имидной формах. В твердом виде, также как и в растворах изотиосемикарбазоны могут находится в *цис*- и *транс*- конфигурациях. В большинстве случаев в кристаллах стабилизируется *цис* форма.



$HL^1 \cdot HI \cdot C_2H_5OH$ **HL^3**

HL^4

Рис. 3.3. Строение 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида

При взаимодействии изотиосемикарбазонов HL^{1-4} с солями меди(II), никеля(II), кобальта(II), железа(III) и хрома(III) взятых в молярном соотношении 1:1 в случае меди(II) и 1:2 в случае никеля(II), кобальта(II), железа(III) и хрома(III), образуются мелкокристаллические вещества. Координационные соединения меди(II) с изотиосемикарбазонами окрашены в различные оттенки зеленого цвета. Комплексы никеля(II), кобальта(III), железа(III) и хрома(III) окрашены в различные оттенки коричневого цвета. Полученные вещества, хорошо растворимы в органических растворителях, таких как этанол, метанол, хлороформ, ацетон, ДМФА, ДМСО и слаборастворимы в воде.

Состав полученных координационных соединений установлен на основании элементного анализа. (**Приложение 5. Таблица А5.1.**) Магнетохимическое исследование

синтезированных веществ по методу Гуи при комнатной температуре показало, что координационные соединения меди(II) имеют значения эффективных магнитных моментов характерные для одного неспаренного электрона, следовательно обладают мономерным строением. Кобальт в составе комплексов находится в степени окисления +3, комплексы являются диамагнитными, что указывает на октаэдрическое лигандное окружение центрального атома. Комплексы железа(III) обладают значениями эффективного магнитного момента, характерного для пяти неспаренных электронов, что указывает на то, что центральный атом находится в октаэдрическом лигандном окружении, создающем слабое поле, и проявляет степень окисления +3. Полученные данные свидетельствуют о том, что изотиосемикарбазоны HL^{1-4} являются лигандами среднего поля, так как в случае кобальта стабилизируется низкоспиновое состояние, а в случае железа – высокоспиновое. Комплексы хрома обладают значениями эффективного магнитного момента, характерного для трех неспаренных электронов, следовательно, центральный атом находится в степени окисления +3. Комплексы никеля обладают значениями эффективного магнитного момента, характерного для двух неспаренных электронов, что указывает на то, что никель находится в степени окисления +2 в октаэдрическом лигандном окружении.

Значения молярной электропроводности координационных соединений меди(II), никеля(II), кобальта(III), железа(III) и хрома(III) с HL^{1-4} в метаноле находятся в интервале 64-115 $Ом^{-1}·см^{2}·моль^{-1}$, что указывает на то, что данные вещества представляют собой бинарные электролиты типа 1:1.

С целью определения способа координации изотиосемикарбазонов HL^{1-4} к центральным атомам металлов был проведен сравнительный анализ ИК спектров комплексов и лигандов [161-162]. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения в областях 3400–3100, 1660–1580, 700–600 $см^{-1}$, которые характеризуют валентные колебания координированных молекул изотиосемикарбазонов HL^{1-4}. В области 3400–3100 $см^{-1}$ ИК спектров всех комплексов исчезает полоса поглощения $\nu(O–H_{фенол})$ [131, 162], что указывает на депротонирование фенольной ОН-группы в молекулах лиганда. Такой же вывод можно сделать по положению полосы ν(C–O), которая в спектре изотиосемикарбазонов HL^{1-4} наблюдается в диапазоне 1230–1250 $см^{-1}$, а в спектрах комплексов смещается на 40–50 $см^{-1}$ в низкочастотную область [163-164]. Существенное изменение претерпевает полоса в области 3000–3400 $см^{-1}$, относящаяся к валентным колебаниям $\nu(N^4–H)$ в молекуле соединений HL^{1-4}. В спектрах комплексных соединений полоса сдвигается в высокочастотную область на 50–70 $см^{-1}$. Кроме того, в спектрах комплексов происходит смещение полосы ν(C=N) в низкочастотную область на 20–30 $см^{-1}$

[165]. Все это указывает на координацию изотиосемикарбазонов HL^{1-4} к атомам металлов посредством депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового и тиокарбамидного атомов азота. На такую координацию HL^{1-4} указывает и то, что в ИК спектрах всех комплексов появляется ряд новых полос в области 530–405 $см^{-1}$, обусловленных колебаниями ν(M–N) и ν(M–O) (M – металл). В ИК спектрах HL^{1-4} полоса поглощения ν(C=S) отсутствует, поскольку атом серы алкилирован иодметаном, иодэтаном, бензилхлоридом, п-нитробензилбромидом, и появляется новая полоса поглощения при 682 $см^{-1}$, соответствующая колебаниям ν(C–S) [166]. Эта полоса не смещается при комплексообразовании, следовательно, атом серы не участвует в координации с ионом металла. В ИК-спектрах некоторых комплексов пик, наблюдаемый в диапазоне 3430–3440 $см^{-1}$, свидетельствует о наличии ν(H_2O) в комплексах [167].

Методом РСА исследованы кристаллические структуры комплексов меди(II), никеля(II), кобальта(III), железа(III) и хрома(III) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами салицилового альдегида (HL^{1-4}). При перекристаллизации комплекса нитрата меди(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида из этанола были получены монокристаллы зеленого цвета. Методом рентгеноструктурного анализа было установлено, что данный комплекс представляет собой искаженную квадратную пирамиду (**Рис. 3.4.**). Координационное число иона меди(II) равно пяти. Изотиосемикарбазон в составе комплекса является трехдентатным, монодепротонированным, координируясь посредством NNO-донорных атомов. Четвертое координационное место в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атомы кислорода двух молекул воды. Во внешней сфере находится нитрат-ион.

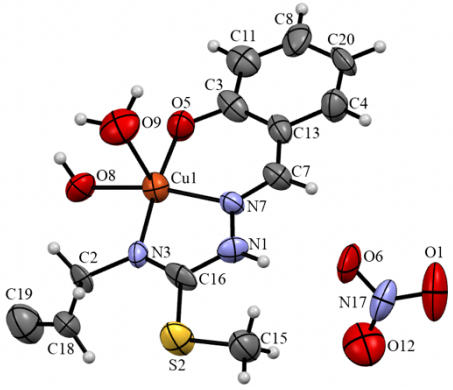


Рис. 3.4. Строение комплекса $[Cu(L^1)(H_2O)_2]NO_3$

В результате перекристаллизации из этанола были получены монокристаллы комплексов кобальта(III) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида. Методом РСА было установлено их схожее строение. Координационный полиэдр представляет собой октаэдр. Изотиосемикарбазоны HL^1 выступают в качестве

трехдентатных монодепротонированных NNO-лигандов и образуют с центральными атомами по два пяти и шестичленных металлоцикла. Во внешней сфере находится бромид и нитрат-ион, соответственно.

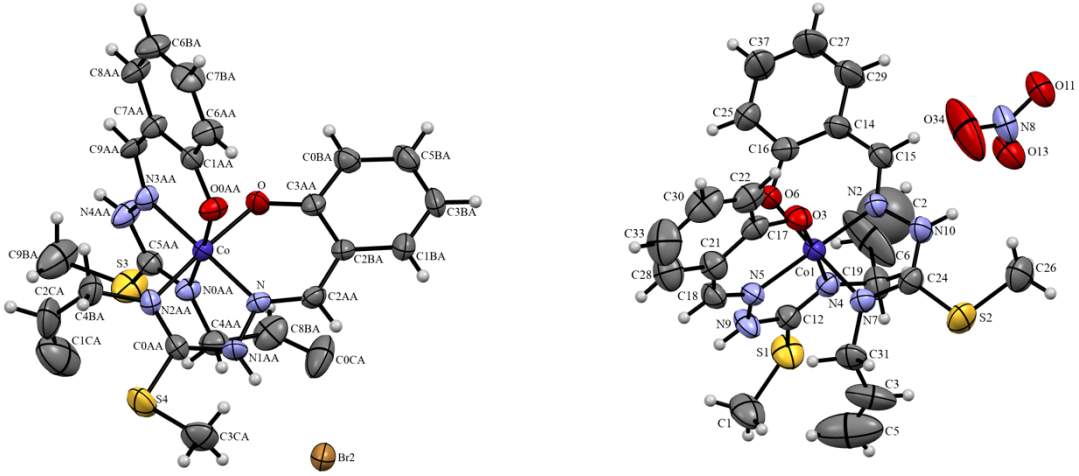


Рис. 3.5. Строение комплексов $[Co(L^1)_2]Br$ и $[Co(L^1)_2]NO_3$

В результате перекристаллизации из диметилсульфоксида были получены монокристаллы комплексов хлорида и нитрата железа(III) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида. Методом РСА установлено их схожее строение. Координационный полиэдр представляет собой октаэдр. Изотиосемикарбазоны являются монодепротонированными, координируясь к центральному атому металла посредством азометиновых, тиокарбамидных атомов азота и депротонированных фенольных атомов кислорода, образуя по два пяти и шестичленных металлоцикла. Во внешней сфере находится хлорид- и нитрат-ион, соответственно.

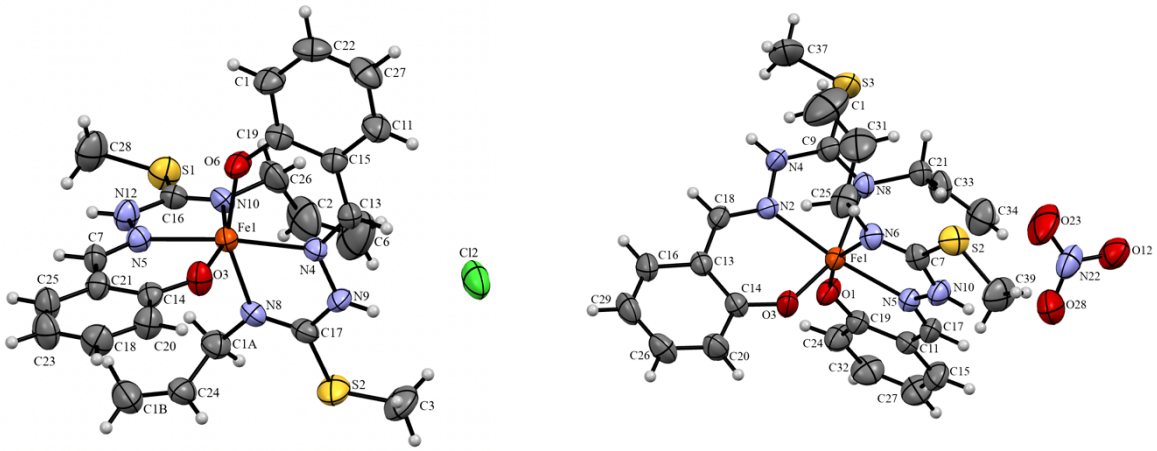


Рис. 3.6. Строение комплексов $[Fe(L^1)_2]Cl$ и $[Fe(L^1)_2]NO_3$

При взаимодействии этанольного раствора нитрата хрома(III) с изотиосемикарбазоном HL^1 были получены два вида кристаллов, которые соответствуют двум изомерным формам. Комплексы хрома(III) обладают октаэдрическим *мер*-строением. Изотиосемикарбазоны координируются к атому хрома через азометиновый и

тиокарбамидный атомы азота, а также депротонированный атом кислорода фенольной группы. Во внешней сфере находится нитрат-ион.

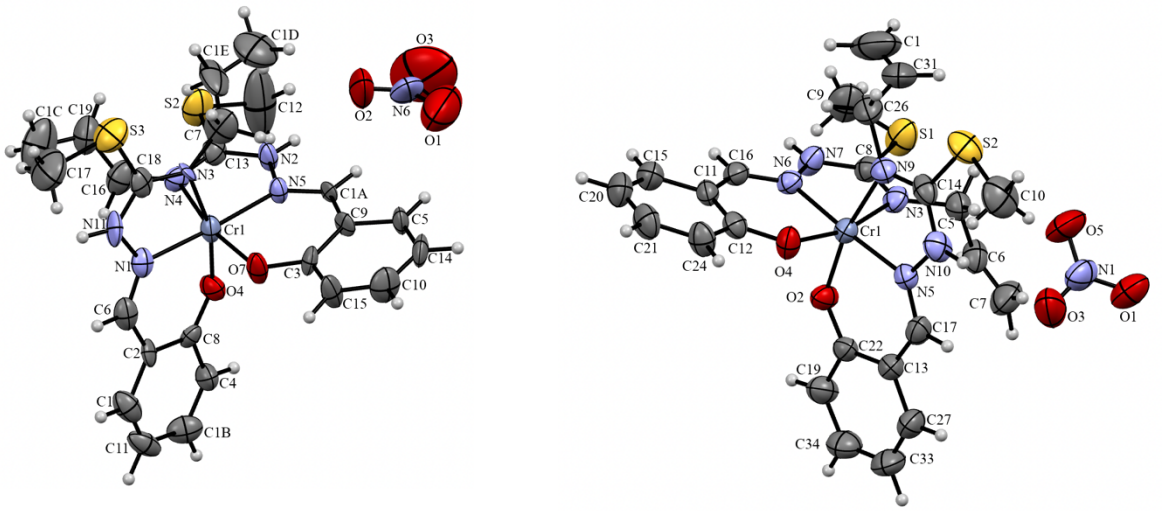


Рис. 3.7. Строение изомерных форм комплекса $[Cr(L^1)_2]NO_3$

В результате перекристаллизации координационного соединения нитрата меди(II) с 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида в этанольной среде были получены монокристаллы зеленого цвета, структура которых была определена методом РСА. Координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду, в основании которой находятся донорные атомы депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового и тиокарбамидного атомов азота изотиосемикарбазона и атом кислорода молекулы воды. Апикальную позицию занимает нитрат ион, выполняя роль монодентатного лиганда. Изотиосемикарбазон является трехдентатным и образует с центральным ионом меди(II) пяти и шестичленный металлоциклы.

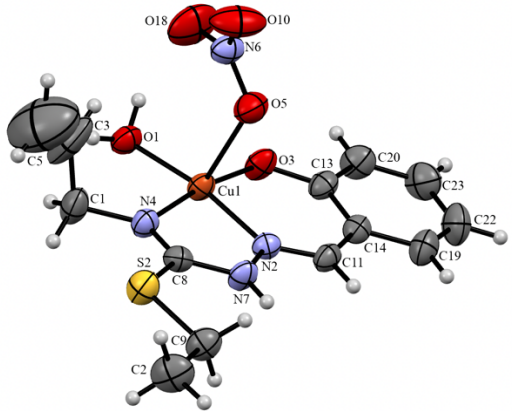


Рис. 3.8. Строение комплекса $[Cu(H_2O)(L^2)(NO_3)]$

При взаимодействии соли ацетата никеля(II) с гидроиодидом 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона салицилового альдегида были получены монокристаллы и методом РСА было установлено их октаэдрическое строение. Координационное число никеля равно шести. Два изотиосемикарбазона координируются к центральному атому

никеля посредством тиокарбамидных, азометиновых атомов азота и фенольных атомов кислорода. Один из изотиосемикарбазонов находится в депротонированной форме. Во внешней сфере для компенсации заряда находится иодид-ион и молекула метилового спирта.

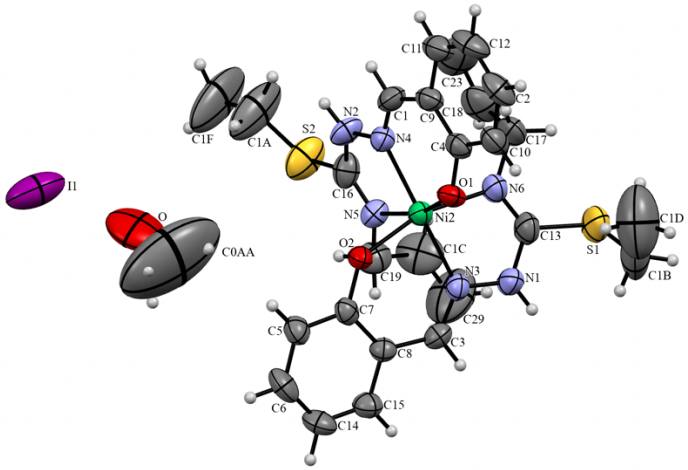


Рис. 3.9. Строение комплекса $[Ni(HL^2)(L^2)]I \cdot CH_3OH$

Строение комплекса $[Fe(L^2)_2]NO_3$ было установлено методом РСА. Монокристаллы были получены в результате перекристаллизации из этанола. Данный комплекс обладает октаэдрическим *мер*-строением. Координационное число железа равно шесть. Изотиосемикарбазоны являются монодепротонированными и занимают по три координационных места в составе комплекса. Координация осуществляется через NNO-донорные атомы. Во внешней сфере находится нитрат-ион.

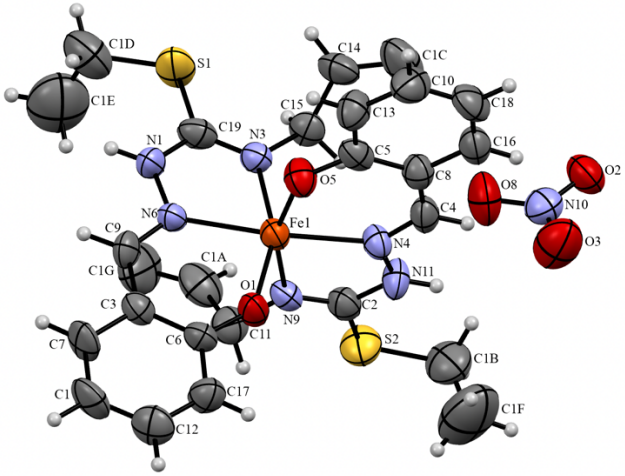


Рис. 3.10. Строение комплекса $[Fe(L^2)_2]NO_3$

При взаимодействии бромида железа(III) и 4-аллил-S-(4-бензил)-изотиосемикарбазона салицилового альдегида образуется комплекс схожий по строению с комплексом 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона салицилового альдегида с нитратом железа(III). Координационное число железа(III) в составе комплекса $Fe(L^3)_2Br$ равно шесть.

Комплекс обладает октаэдрическим *мер*-строением. Изотиосемикарбазоны являются трехдентатными, монодепротонированными. Во внешней сфере находится бромид-ион.

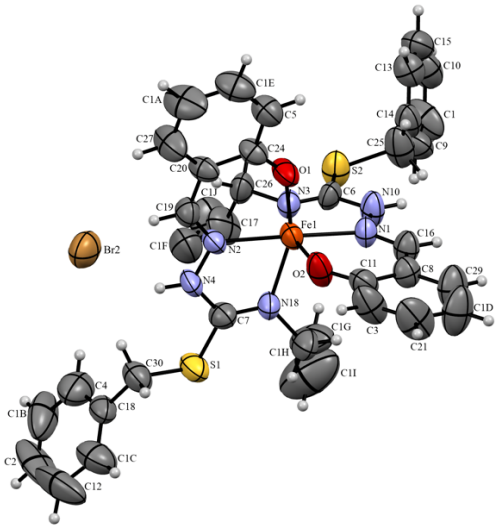


Рис. 3.11. Строение комплекса $[Fe(L^3)_2]Br$

В результате перекристаллизации из этанола были получены монокристаллы комплекса бромида никеля(II) с 4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазоном салицилового альдегида и методом РСА было установлено строение. Координационный полиэдр представляет собой октаэдр. Два изотиосемикарбазона занимают по три координационных места, координируясь через NNO-донорные атомы. Один из изотиосемикарбазонов является монодепротонированным, другой недепротонированным, также как и в случае комплекса $[Ni(HL^2)(L^2)]I{\cdot}CH_3OH$. Во внешней сфере находится бромид-ион и кристаллизационная молекула воды.

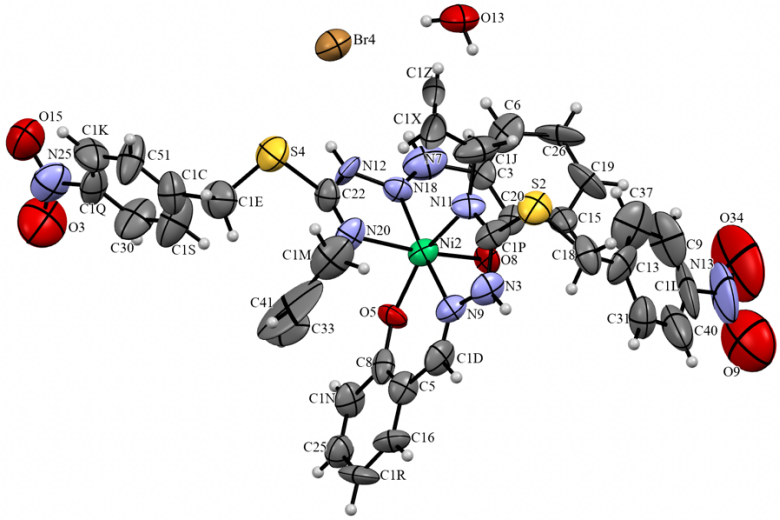


Рис. 3.12. Строение комплекса $[Ni(HL^4)(L^4)]Br{\cdot}H_2O$

Для ряда синтезированных соединений была изучена противоопухолевая активность на серии раковых клеток: клетки миелоидной лейкемии человека HL-60; клетки эпителия

шейки матки человека HeLa; клетки эпителиальной аденокарциномы поджелудочной железы человека BxPC-3; веретеноподобная мышечная рабдомиосаркома человека и большие многоядерные клетки RD.

4-Аллил-S-метилизотиосемикарбазон салицилового альдегида и пять координационных соединений меди(II), кобальта(III), железа(III) и хрома(III) с данным лигандом были протестированы в качестве ингибиторов пролиферации клеток миелоидной лейкемии HL-60. Клетки промиелоцитарного лейкоза человека инкубировали в течение 3 дней в присутствии синтезированных соединений. Количество жизнеспособных клеток измеряли с помощью МТТ анализа. Результаты представлены в процентах ингибирования роста клеток при трех концентрациях в **Таблице 3.1**.

Изотиосемикарбазон HL^1 и комплексы $[Co(L^1)_2]NO_3$, $[Fe(L^1)_2]Cl$, $[Cr(L^1)_2]NO_3$ обладают незначительной ингибирующей активностью в отношении клеток HL-60 (IC_{50} >10 μM). При концентрации 0.1 μM данные соединения не проявляют ингибирующее действие. Наибольшую активность проявил комплекс $[Cu(L^1)(H_2O)_2]NO_3$ со значением IC_{50} = 1.45 μM. Из **Таблицы 3.1.** можно сделать вывод о том, что природа аниона кислотного остатка исходной соли влияет на пролиферацию клеток. Замещение хлорид–аниона на нитрат в данном случае приводит к росту активности в комплексах железа в 3 раза.

Таблица 3.1. Антипролиферативная активность HL^1 и комплексов 3*d* металлов с HL^1 в отношении раковых клеток миелоидной лейкемии человека HL-60

Соединение	**Доля ингибированных клеток (%)[a]**			**IC_{50}, μM**
	10 μM	**1 μM**	**0.1 μM**	
HL^1	15.28	3.83	0	>10
$[Cu(L^1)(H_2O)_2]NO_3$	100	0.75	0	1.45
$[Co(L^1)_2]NO_3$	19.37	9.99	3.58	>10
$[Fe(L^1)_2]Cl$	35.67	0	0	>10
$[Fe(L^1)_2]NO_3$	81.92	11.77	8.23	3.69
$[Cr(L^1)_2]NO_3$	13.99	0	0	>10

Примечание: [a] Средние результаты трех экспериментов, SEM<±4%.

Также была изучена антипролиферативная активность четырех координационных соединений меди(II), кобальта(III), железа(III), хрома(III), изотиосемикарбазона HL^1 и положительного контроля DOXO в отношении раковых клеток линии HeLa. Изучение противоопухолевой активности показало, что изотиосемикарбазон HL^1 и координационные соединения $[Co(L^1)_2]NO_3$, $[Fe(L^1)_2]NO_3$, $[Cr(L^1)_2]NO_3$ обладают не высокой антипролиферативной активностью в отношении клеток рака шейки матки HeLa (**Таблица 3.2.**). Данные соединения подавляют рост клеток при концентрации 100 μM, а при более низких концентрациях 10-0.1 μM активность практически исчезает.

Активность координационного соединения $[Fe(L^1)_2]NO_3$ превосходит активность изотиосемикарбазона HL^1 и комплексов кобальта(III), хрома(III). Как и в случае антипролиферативного действия в отношении клеток HL-60, комплекс нитрата железа(III) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида подавляет рост раковых клеток HeLa в 3 раза сильнее вышеперечисленных соединений со значением IC_{50} = 31.6 μM.

Наибольшую активность в отношении клеток HeLa проявил медный комплекс $[Cu(L^1)(H_2O)_2]Br$. Полученные значения IC_{50} = 1.6 μM доказывают, что данное соединение является значительно более активным в сравнении с доксорубицином, который применяется в медицинской практике на сегодняшний день. Активность комплекса $[Cu(L^1)(H_2O)_2]Br$ в 6.25 раз превышает активность доксорубицина.

Таблица 3.2. Антипролиферативная активность HL^1, комплексов 3*d* металлов с HL^1 и положительного контроля DOXO в отношении раковых клеток линии HeLa

Соединение	**Доля ингибированных клеток (%)[a]**				**IC_{50}, μM**
	100 μM	**10 μM**	**1 μM**	**0,1 μM**	
HL^1	47.7	0	0	0	>100
$[Cu(L^1)(H_2O)_2]Br$	94.5	93.8	32.3	10.7	1.6
$[Co(L^1)_2]NO_3$	42.7	2.9	0.3	1.4	>100
$[Fe(L^1)_2]NO_3$	110.3	1.5	0.8	0.7	31.6
$[Cr(L^1)_2]NO_3$	22.5	12.9	7.8	0	>100
DOXO	–	49.8	12.2	0	10.0

Примечание: [a] Средние результаты трех экспериментов, SEM<±4%.

Поскольку основным недостатком веществ с противораковыми свойствами является их токсичность, то для тестируемых веществ необходимо определить избирательность их действия на раковые клетки. С этой целью было изучено цитостатическое действие 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона салицилового альдегида и координационных соединений меди(II), кобальта(III), железа(III) и хрома(III) в отношении нормальных клеток почки собаки MDCK.

Эксперимент показал, что HL^1 подавляет пролиферацию нормальных клеток только при концентрации 100 μM на 29.7% (**Таблица 3.3**.). 4-Аллил-S-метилизотиосемикарбазон салицилового альдегида и координационные соединения $[Co(L^1)_2]NO_3$, $[Fe(L^1)_2]NO_3$, $[Cr(L^1)_2]NO_3$ не представляют опасности для нормальных клеток MDCK, их значения IC_{50} составляют более 75 μM для комплекса железа(III) и более 100 μM для комплексов кобальта(III) и хрома(III). Стоит отметить, что координационное соединение железа(III) проявляет активность в отношении клеток HeLa и не разрушает нормальные клетки MDCK, что улучшает его свойства по сравнению с доксорубицином, применяемом в медицинской практике. Индекс селективности комплекса $[Fe(L^1)_2]NO_3$, рассчитанный отношением из полученных значений ингибирующего действия на нормальные клетки MDCK и раковые клетки HeLa составляет 2.38. На основании этого предполагается, что синтезированные соединения обладают низким цитотоксическим действием на нормальные клетки организма человека.

Таблица 3.3. Антипролиферативная активность HL^1, комплексов 3*d* металлов с HL^1 и положительного контроля DOXO в отношении линии нормальных эпителиальных клеток почки MDCK

Соединение	**Доля ингибированных клеток (%)[a]**				**IC_{50}, μM**
	100 μM	**10 μM**	**1 μM**	**0,1 μM**	
HL^1	29.7	0	0	0	>100
$[Cu(L^1)(H_2O)_2]Br$	100.0	31.6	18.9	11.1	12.7
$[Co(L^1)_2]NO_3$	38.0	0	0	0	>100
$[Fe(L^1)_2]NO_3$	66.0	1.0	0	0	75.2
$[Cr(L^1)_2]NO_3$	36.0	19.0	19.0	20.0	>100
DOXO	–	56.0	25.1	19.1	7.1

Примечание: [a] Средние результаты трех экспериментов, SEM<±4%.

Чтобы определить селективность антипролиферативной активности, был проведен первичный скрининг на более широкой серии раковых клеток для координационного соединения $[Cu(L^1)(H_2O)_2]Br$. Данный комплекс проявляет лучшую активность в отношении раковых клеток HeLa, BxPC-3 и RD, а также обладает лучшей селективностью сравнивая антипролиферативное действие в отношении нормальных клеток MDCK и раковых клеток. Индекс селективности, который представляет собой соотношение между значением IC_{50} для нормальных клеток MDCK и значением IC_{50} для раковых клеток, варьируется в диапазоне 2.44–21.17 мкМ. Для координационного соединения $[Cu(L^1)(H_2O)_2]Br$ данные показатели в 5.5–11 раз превышают значения доксорубицина.

Изучение антипролиферативной активности комплексов на основе 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона салицилового альдегида в отношении клеток рака шейки матки HeLa, поджелудочной железы BxPC-3, мышечной ткани RD показало, что, как и комплексы 3*d*-металлов с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида, соединения проявляют противораковую активность в интервале концентраций 0.1–100 мкмоль/л. Экспериментальные данные указывают на то, что комплекс $[Fe(L^2)_2]NO_3$ проявляет более высокую противораковую активность в отношении клеток HeLa и BxPC-3 по сравнению с противораковым препаратом доксорубицином, применяемым в медицинской практике. Для определения селективности антипролиферативного действия изотиосемикарбазона HL^2 и комплексов с ним была определена их ингибирующая активность в отношении модельной линии нормальных клеток млекопитающих MDCK.

Комплекс $[Fe(L^2)_2]NO_3$, обладая высокой противораковой активностью в отношении клеток HeLa и BxPC-3, практически не оказывает негативного влияния на рост и размножение нормальных клеток MDCK. Индекс селективности комплекса $[Fe(L^2)_2]NO_3$ в 64 раза больше значения для доксорубицина в отношении клеток HeLa и в 40 раз выше в отношении клеток BxPC-3.

Полученные экспериментальные данные указывают на перспективность дальнейшего поиска противораковых веществ среди координационных соединений биометаллов с биолигандами на основе изотиосемикарбазонов салицилового альдегида. При замещении S-метильной группы на S-этильную в комплексах бромида меди(II) с изотиосемикарбазоном салицилового альдегида наблюдается понижение значений индексов селективности для клеток HeLa и BxPC-3, а также незначительное повышение в отношении клеток RD.

Таблица 3.4. Антипролиферативная активность HL^2, комплексов 3*d* металлов с HL^2, $[Cu(L^1)(H_2O)_2]Br$ и положительного контроля DOXO в отношении раковых клеток линий HeLa, BxPC-3, RD и линии нормальных эпителиальных клеток почки MDCK

Соединение	MDCK	HeLa		BxPC-3		RD	
	IC_{50}, μM	IC_{50}, μM	SI_1	IC_{50}, μM	SI_2	IC_{50}, μM	SI_3
$[Cu(L^1)(H_2O)_2]Br$	12.7	1.6	7.94	0.6	21.17	5.2	2.44
HL^2	>100	>100	1	88	1.14	>100	1
$[Cu(L^2)Cl]$	12	14	0.86	>100	1	13	0.92
$[Cu(L^2)Br]$	33	37	0.89	22	1.5	12	2.75
$[Cu(L^2)NO_3]H_2O$	1.6	13	0.12	1.1	1.45	5.5	0.29
$[Ni(L^2)_2]\cdot HI\cdot CH_3OH$	>100	83	1.20	69	1.45	57	1.75
$[Co(L^2)_2]I$	29	>100	0.29	19	1.53	37	0.78
$[Co(L^2)_2]NO_3$	>100	>100	1	>100	1	>100	1
$[Fe(L^2)_2]NO_3$	>100	2.2	45.45	1.3	76.9	>100	1
DOXO	7.1	10.0	0.71	3.7	1.92	16.2	0.44

Примечание: SI – индекс селективности, где $SI = \frac{IC_{50}(MDCK)}{IC_{50}(\text{раковая клетка})}$

В таблице представлены средние результаты трех экспериментов, SEM<±4%.

С целью поиска полифункциональных ингибиторов была изучена противомикробная и противогрибковая активности изотиосемикарбазонов HL^{1-2} и комплексов с ними. Комплексы биометаллов с изотиосемикарбазонами HL^{1-2} избирательно подавляют рост и размножение некоторых видов микроорганизмов [167, 168].

Противомикробная и противогрибковая активности координационных соединений и изотиосемикарбазонов были изучены *in vitro* по отношению к серии стандартных штаммов грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli, Salmonella abony),* грамположительных (*Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis*), и представителя дрожжеподобных грибов *Candida albicans*, в случае HL^1 и комплексов с ним, а также грамположительных (*Staphylococcus aureus*), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli, Klebsiella pneumonae*) и представителя грибов *Candida albicans*, в случае HL^2 и комплексов с ним. Полученные экспериментальные данные приведены в **Таблицах 3.5.-3.6**., из которых

видно, что все исходные соли меди(II), никеля(II), кобальта(II), железа(III), хрома(III) и изотиосемикарбазоны HL^{1-2} не проявляют противомикробной и противогрибковой активностей в отношении вышеуказанных микроорганизмов и грибов. Значения МПК комплексов металлов с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида HL^1 по отношению к грам-отрицательным микроорганизмам находятся в диапазоне 120-2000 мкг/мл, в отношении грамположительных – 60-2000 мкг/мл и 30–2000 мкг/мл в отношении *Candida albicans*. Наибольшую активность среди ряда синтезированных комплексов с HL^1 проявляют координационные соединения галогенидов меди $[Cu(L^1)(H_2O)_2]Cl$ и $[Cu(L^1)(H_2O)_2]Br$. Комплекс $[Cu(L^1)(H_2O)_2]Cl$ проявляет противогрибковую активность выше нистатина, применяемого в медицинской практике. Комплексные соединения кобальта(III) и хрома(III) с данным лигандом не проявляют противомикробной активности ни к одному из исследованных штаммов микроорганизмов в изученном интервале концентраций.

Сравнение антибактериальной и противогрибковой активности тестируемых соединений против исследованных бактерий указывает на то, что активность координационных соединений снижается следующим образом: Cu (II)> Fe (III)> Co (III) ≈ Cr (III). Природа кислотного остатка также оказывает влияние на активность веществ и для однотипных комплексов изменяется в ряду $Cl^- > Br^- > NO_3^-$.

Комплексы меди(II), никеля(II), кобальта(III) и железа(III) с HL^2 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*. Наибольшую активность в отношении грамположительных микроорганизмов проявил комплекс железа $Fe(L^2)_2NO_3$, а в отношении грамотрицательных микроорганизмов – комплекс никеля $Ni(L^2)_2 \cdot HI \cdot CH_3OH$.

Близость значений МПК и МБК для многих соединений указывает на бактерицидный характер их действия, вследствие чего могут оказывать клинически значимые эффекты. На минимальную подавляющую (МПК) и минимальную бактерицидную (МБК) концентрации тестируемых соединений основное влияние оказывает природа центрального атома. Кроме того, исходя из полученных данных было установлено, что замещение S-метильной группы на S-этильную в изотиосемикарбазоне салицилового альдегида приводит к повышению противомикробной и противогрибкой активностей комплексов.

Таблица 3.5. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации HL^1 и координационных соединений с HL^1 по отношению к тест-микробам и *Candida albicans* (мкг/мл)

Соединение	*E. coli (G-)*		*S. abony (G-)*		*S. aureus (G+)*		*E. faecalis (G+)*		*C. albicans*	
	МПК	**МБК**	**МПК**	**МБК**	**МПК**	**МБК**	**МПК**	**МБК**	**МПК**	**МФК**
Исходные соли[a]	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
HL^1	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
$[Cu(L^1)(H_2O)_2]Cl$	120	120	120	250	120	120	60	250	30	60
$[Cu(L^1)(H_2O)_2]Br$	120	120	120	250	120	120	60	250	120	250
$[Cu(L^1)(H_2O)_2]NO_3$	120	500	250	500	250	250	120	250	250	250
$[Co(L^1)_2]Cl$	1000	1000	1000	1000	500	1000	1000	1000	500	1000
$[Co(L^1)_2]Br$	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
$[Co(L^1)_2]NO_3$	1000	1000	1000	1000	1000	2000	1000	2000	1000	2000
$[Fe(L^1)_2]Cl$	500	500	250	500	1000	1000	1000	1000	120	500
$[Fe(L^1)_2]NO_3$	500	1000	500	1000	1000	1000	1000	1000	250	500
$[Cr(L^1)_2]NO_3$	1000	2000	500	1000	500	1000	500	1000	500	1000
Фурацилин	18.5	37.5	75	150	9.3	9.3	37.5	75	-	-
Нистатин	-	-	-	-	-	-	-	-	80	80

[a] $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, $Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$, $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$, $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $Fe(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$

Таблица 3.6. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации HL^2 и координационных соединений с HL^2 по отношению к тест-микробам и *Candida albicans* (мкг/мл)

Соединение	*S. aureus (G+)*		*E. coli (G-)*		*Kl. Pneumonae (G-)*		*C. albicans*	
	МПК	**МБК**	**МПК**	**МБК**	**МПК**	**МБК**	**МПК**	**МФК**
Исходные соли[a]	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
HL^2	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
CuL^2Cl	30	60	500	500	500	500	60	60
$CuL^2NO_3 \cdot H_2O$	30	60	500	500	500	500	60	60
$Ni(L^2)_2 \cdot HI \cdot CH_3OH$	30	60	120	120	120	120	30	30
$Co(L^2)_2I$	30	60	500	500	500	500	60	60
$Co(L^2)_2NO_3$	30	60	500	500	500	500	30	30
$Fe(L^2)_2NO_3$	30	30	500	500	250	500	30	30
Фурацилин	9.3	9.3	18.5	37.5	>300	>300	-	-
Нистатин	-	-	-	-	-	-	80	80

[a] $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, $Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$, $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$, $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $Fe(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$

В исследованиях последних лет установлено, что подавляющее число заболеваний человека связано с оксидативным стрессом, включая свободнорадикальное окисление, которые в свою очередь приводят к повреждению мембран клеток и апоптозу. С помощью метода $ABTS^{\bullet+}$ были изучены антиоксидантные свойства синтезированных изотиосемикарбазонов и координационных соединений меди(II), никеля(II), кобальта(III), железа(III) и хрома(III) с данными лигандами.

В результате эксперимента было установлено, что активность тестируемых изотиосемикарбазонов по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$ уменьшается в ряду $HL^3 > HL^4 > HL^2 \cdot HI > HL^1 \approx HL^1 \cdot HI \cdot C_2H_5OH$. Активность HL^3 в 8.54 раз превышает активность Тролокса, применяемого в качестве стандартного антиоксиданта, в то время как активность изотиосемикарбазонов HL^1, $HL^1 \cdot HI \cdot C_2H_5OH$ соизмерима со значениями Тролокса [169]. Медные комплексы не активны в отношении данных радикалов, за исключением комплексов меди(II) с 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида, значения IC_{50} которых составили 13.7-38.6 μM.

В результате комплексообразования 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона салицилового альдегида с солями никеля(II), кобальта(II), железа(III) и хрома(III) активность значительно возрастает IC_{50} = 0.5-0.7 μM. Координационные соединения $[Co(L^1)_2]NO_3$, $[Fe(L^1)_2]Cl$, $[Fe(L^1)_2]NO_3$, $[Cr(L^1)_2]NO_3$ обладают высокой антиоксидантной активностью, превышающей в 47–67 раз активность Тролокса (**Таблица 3.7.**). Полученные результаты доказывают перспективность использования данного класса веществ в качестве синтетических антиоксидантов [170]. В тоже время образование координационных связей изотиосемикарбазонов HL^{3-4} с биометаллами приводит к потере активности, за исключением комплексов галогенидов железа(III) с 4-аллил-S-бензилизотиосеми-карбазоном салицилового альдегида.

Среди исследуемых соединений наибольшую активность проявил комлекс $Fe(L^3)_2Cl$, значение IC_{50} которого составило 0.22 μM, превышая активность Тролокса в 151 раз. При сравнении комплексов хлорида меди(II) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами (HL^{1-4}) было установлено, что замещение S-метильной группы на S-этильную приводит к повышению активности в отношении $ABTS^{\bullet+}$ радикалов в 3 раза, а в случае комплексов кобальта(III) и железа(III) наблюдается обратный эффект. Введение бензильного и *n*-нитробензильного радикала в тиосемикарбазидный фрагмент приводит к потере активности в большинстве случаев.

Таблица 3.7. Значения IC_{50} $HL^{1,3,4}$, $HL^2 \cdot HI$ и комплексов 3*d* металлов с ними по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$

Соединение	IC_{50}, μM	Соединение	IC_{50}, μM
HL^1	31.0	HL^3	3.90
$HL^1 \cdot HI \cdot C_2H_5OH$	31.0	$Cu(L^3)Cl$	>100
$[Cu(L^1)(H_2O)_2]Cl$	43.0	$Cu(L^3)Br$	>100
$[Co(L^1)_2]NO_3$	0.5	$Cu(L^3)NO_3$	>100
$[Fe(L^1)_2]Cl$	0.7	$Cu(L^3)CH_3COO$	>100
$[Fe(L^1)_2]NO_3$	0.6	$Ni(HL^3)(L^3)CH_3COO$	>100
$[Cr(L^1)_2]NO_3$	0.5	$Co(L^3)_2Br$	>100
$HL^2 \cdot HI$	13.7	$Fe(L^3)_2Cl$	0.22
$[Cu(L^2)Cl]$	13.7	$Fe(L^3)_2Br$	4.37
$[Cu(L^2)Br]$	38.6	HL^4	5.38
$[CuL^2NO_3] \cdot H_2O$	27.9	$Cu(L^4)Cl$	>100
$[Ni(L^2)_2] \cdot HI \cdot CH_3OH$	6.2	$Co(L^4)_2NO_3$	>100
$[Co(L^2)_2]NO_3$	19.3	$Fe(L^4)_2Br$	>100
$[Co(L^2)_2]I$	30.1	Тролокс	33.3
$[Fe(L^2)_2]NO_3$	12.5		

Примечание: В таблице представлены средние результаты трех экспериментов.

3.2. Комплексы 3*d*-металлов с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида.

В продолжении исследования представляло интерес изучить влияние введения различных заместителей в бензольное кольцо салицилиденового фрагмента 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов на состав, строение и биологическую активность. Для этого было синтезировано четыре 4-аллил-S-алкилизотиосемикабазона замещенных салицилового альдегида (4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 3-метоксисалицилового альдегида (HL^5), 4-аллил-S-этиллизотиосемикарбазон 3-метоксисалицилового альдегида (HL^6), 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2,4-дигидроксисалицилового альдегида (HL^7), 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 3,5-

дибромсалицилового альдегида (HL^8)), содержащие дополнительно в различных положениях салицилиденового фрагмента такие заместители, как —Br, —OH, —OCH_3.

Строение и чистота полученных 4-аллилтиосемикарбазонов HL^{5-8} доказаны, используя результаты ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопического исследования (**Приложение 3. Таблица А3.1**).

Эксперимент показал, что при взаимодействии солей меди(II) со спиртовыми растворами 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов HL^{5-8} образуются мелкокристаллические вещества различных оттенков зеленого цвета, с общей формулой $CuL^{5-8}X$ ($X=Cl^-$, Br^-, NO_3^-, CH_3COO^-). При взаимодействии 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов HL^{5-8} с солями никеля(II), кобальта(II) и железа(III) в аналогичных условиях образуются вещества коричневого цвета, с общими формулами $Ni(L^{5,6})_2$; $Ni(L^{6,8})X$, где $X= I^-$, CH_3COO^-; $Co(L^{5-8})_2X$, где $X=I^-$, Br^-, NO_3^-, CH_3COO^-; $Fe(L^{5-8})_2NO_3$.

Анализ на металл проводился путем разложения соответствующего образца смесью концентрированных кислот HNO_3 и H_2SO_4 с последующей нейтрализацией избытка кислот аммиаком и титрованием аликвоты трилоном Б в присутствии индикатора мурексида в случае меди(II), никеля(II) и кобальта(III), и сульфосалициловой кислоты в случае железа(III) до изменения окраски раствора. На основании элементного анализа установлен состав комплексов, данные которого представлены в **Таблице А5.2.** в **Приложении 5.**

Магнетохимическое исследование синтезированных комлпексов меди(II) показало, что полученные координационные соединения обладают эффективным магнитным моментом, характерным для чисто спинового значения одного неспаренного электрона, что указывает на их мономерное строение. Для комплексов никеля(II), с общей формулой $Ni(L^{5,6})_2$ значения эффективного магнитного момента характерны для двух неспаренных электронов, соответственно координационный полиэдр данных комплексов представляет собой октаэдр. Комплексы состава $Ni(L^{6,8})X$ ($X= I^-$, CH_3COO^-) диамагнитны, что указывает на их плоско-квадратное строение. Комплексы кобальта диамагнитны, следовательно кобальт в составе комплексов находится в степени окисления +3, в октаэдрическом лигандном окружении. Комплексы железа $Fe(L^{5-8})_2NO_3$ парамагниты, центральный ион железа находится в степени окисления +3 в высокоспиновом состоянии, так как значения

магнитных моментов $\mu_{эфф}$ = 5.12-6.17 М.Б соответствуют пяти неспаренным электронам.

Изотиосемикарбазоны в комплексах железа(III) вызывают малое расщепление *d*-уровней, так как d^5-электронов иона железа(III) расположены на орбиталях с низкой энергией t_{2g} и высокой энергией e_g, что соответствует высокоспиновому состоянию, в то время как комплексы кобальта(III) имеют шесть спаренных электронов на t_{2g} уровне, что соответствует низкоспиновому состоянию. Исходя из этого обнаружено, что изотиосемикарбазоны HL^{5-8} представляют собой лиганды среднего поля.

Значения молярной электропроводности координационных соединений $CuL^{5-8}X$ ($X=Cl^-$, Br^-, NO_3^-, CH_3COO^-), $Ni(L^{6,8})X$; $Me(L^{5-8})_2X$ ($X=I^-$, Br^-, NO_3^-, CH_3COO^-), ($Me=Co^{3+}$, Fe^{3+}) в метаноле находятся в интервале 64-115 $Ом^{-1}\cdot см^2\cdot моль^{-1}$, что указывает на то, что данные вещества представляют собой бинарные электролиты типа 1:1. Комплексы никеля(II) состава $Ni(L^{5,6})_2$ представлют собой неэлектролиты со значениями молярной электропроводности λ = 5-7 $Ом^{-1}\cdot см^2\cdot моль^{-1}$.

Сравнительный анализ ИК-спектров изотиосемикарбазонов HL^{5-8} и координационных соединений показал, что исследуемые изотиосемикарбазоны в составе комплексов являются трехдентатными, координируясь к центральному атому металла посредством депротонированного фенольного атома кислорода салицилиденового фрагмента, азометинового и тиокарбамидного атомов азота, образуя пяти и шестичленные металлоциклы. Вывод о данном способе координации изотиосемикарбазонов был сделан на основе исчезновения в ИК-спектрах синтезированных веществ полос поглощения ν(OH), которые в исходных изотиосемикарбазонах наблюдаются при ν(OH)=3306-3380 $см^{-1}$, а также за счет смещения в более низкочастотную область валентных колебаний ν(C=N) и ν(NH) на 30-70 $см^{-1}$. Кроме того, в диапазоне 550-405 $см^{-1}$ в спектрах координационных соединений меди(II), никеля(II), кобальта(III) и железа(III) наблюдается серия новых полос поглощения, которые согласно литературным данным соответствуют валентным колебаниям ν(Me — O) и ν(Me — N).

На основании полученных экспериментальных данных и литературных данных для координационных соединений с лигандами HL^{5-8} можно предположить следующие схемы распределения химических связей:

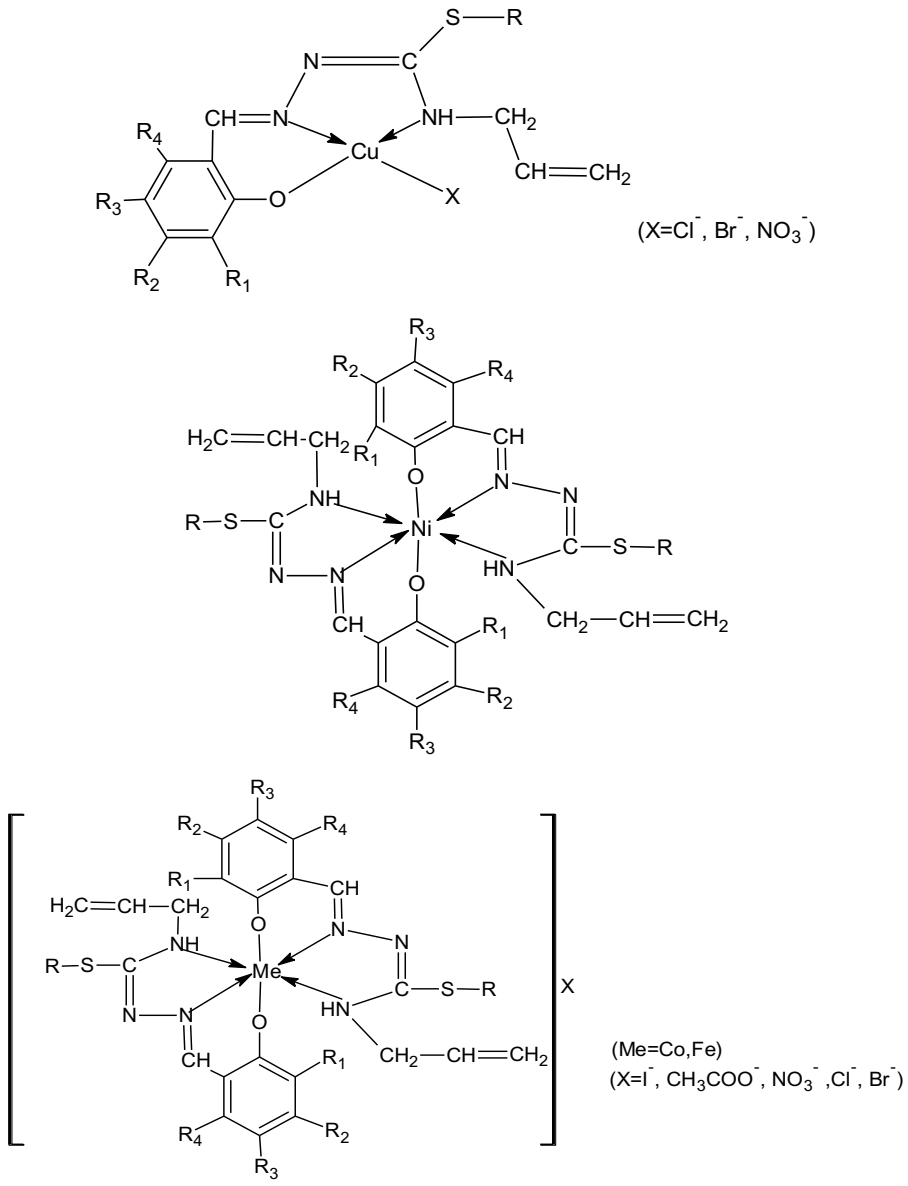


Рис. 3.13. Распределение химических связей в координационных соединениях меди(II), никеля(II), кобальта(III) и железа(III) с изотиосемикарбазонами HL^{5-8}

Некоторые синтезированные соединения из данной подгруппы были изучены *in vitro* в отношении штаммов бактерий *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus* и грибов *Candida albicans.* Противомикробные и противогрибковые свойства тестируемых соединений изучали в жидкой питательной среде (2% мясной пептонатный бульон, pH = 7) методом последовательных разведений на кафедре микробиологии в Университете Медицины и Фармации им. Николае Тестемицану.

Растворение исследуемых веществ в диметилформамиде, культивация микроорганизмов, получение суспензии, определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) проводили

по стандартной методике, описанной выше. Результаты исследования представлены в **Таблице 3.8.**, из которой видно, что синтезированные соединения проявляют противомикробную активность в отношении всех изученных штаммов бактерий в пределах концентрации 0.97-500 мкг/мл и противогрибкковую активность в отношении *Candida albicans* в пределах концентрации 15.63-500 мкг/мл. Наибольшую активность проявили комплексы галогенидов меди(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 3,5-дибромсалицилового альдегида. Минимальная подавляющая концентрация комплексов $[Cu(L^8)]Cl$, $[Cu(L^8)]Br$ составила 0.97 мкг/мл в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus,* что в 19 раз превышает активность фурацилина, применяемого в качестве стандартного противомикробного средства. Комплекс $[Cu(L^8)]CH_3COO$ проявил высокую противогрибковую активность, превышающую в 2.56-5.12 раз значения МБК и МПК нистатина, стандартного противогрибкового средства. Комплексы кобальта и железа с 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазоном 3-метоксисалицилового альдегида HL^6 также превышают активность нистатита в отношении грибов *Candida albicans* в 1.3-2.6 раз. Комплексы $Ni(L^6)_2$ и $[Fe(L^6)_2]NO_3$ проявили бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий *Klebsiella pneumoniae*, значения МПК и МБК, которых составили 30 мкг/мл, что в 10 раз превышает активность фурацилина. Наиболее уязвимыми к тестируемым соединениям оказались бактерии *Staphylococcus aureus* и грибы *Candida albicans.*

В ходе эксперимента было установлено, что замещение S-метил на S-этил радикал в изотиосемикарбазонах 3-метоксисалицилового альдегида не приводит к изменению противомикробной и противогрибковой активности. В медных комплексах удается проследить влияние аниона кислотного остатка и оно изменяется в ряду $CH_3COO^- > Cl^- > Br^-$ в отношении грибов, и в отношении бактерий $Cl^- \approx Br^- > CH_3COO^-$. Комплексы кобальта(III) с изотиосемикарбазоном 3-метоксисалицилового альдегида (HL^6) являются более активными по сравнению с соответствующими комплексами 4-аллил-S-метилизотеосемикарбазона 3,5-дибромсалицилового альдегида HL^8.

Установлено, что введение заместителей в 3 и 5 положение салицилиденового фрагмента ведет к повышению противомикробной и противогрибковой активностей как исходных изотиосемикарбазонов, так и комплексов с ними.

Таблица 3.8. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации $HL^{5,8}$, $HL^{6,8}\cdot HI$ и координационных соединений с $HL^{5,6,8}$ по отношению к тест-микробам и *Candida albicans* (мкг/мл)

Соединение	*Escherichia coli*		*Klebsiella pneumoniae*		*Staphylococcus aureus*		*Candida albicans*	
	МПК	**МБК**	**МПК**	**МБК**	**МПК**	**МБК**	**МПК**	**МФК**
Исходные соли[a]	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
HL^5	30	60	250	500	30	60	30	30
$HL^6\cdot HI$	30	60	250	500	30	60	30	30
$Ni(L^6)_2$	30	60	30	30	30	30	30	30
$[Co(L^6)_2]NO_3$	500	500	500	500	30	60	30	30
$[Co(L^6)_2]CH_3COO$	500	500	500	500	30	60	60	60
$[Co(L^6)_2]I$	500	500	500	500	30	60	30	30
$[Fe(L^6)_2]NO_3$	30	60	30	30	30	30	30	30
$HL^8\cdot HI$	>1000	>1000	н/и	н/и	62.5	>1000	125	250
HL^8	>1000	>1000	н/и	н/и	62.5	>1000	125	250
$[Cu(L^8)]Cl$	>1000	>1000	н/и	н/и	0.97	>1000	31.25	62.5
$[Cu(L^8)]Br$	>1000	>1000	н/и	н/и	0.97	>1000	62.5	125

$[Cu(L^8)]CH_3COO$	>1000	>1000	н/и	н/и	31.25	н/а	15.63	31.25
$[Co(L^8)_2]I$	250	500	н/и	н/и	125	250	125	250
$[Co(L^8)_2]NO_3$	250	500	н/и	н/и	62.5	125	125	250
$[Co(L^8)_2]CH_3COO$	>1000	>1000	н/и	н/и	>1000	>1000	500	0
$[Fe(L^8)_2]NO_3$	>1000	>1000	н/и	н/и	500	0	250	500
Фурацилин	9.3	9.3	>300	>300	18.5	37.5	>1000	>1000
Нистатин	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	80	80

[a] $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, $CuBr_2$, $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$, $Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$, $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$, $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $Fe(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$

н/и – активность соединений не была исследована

Для комплесов меди(II), никеля(II), кобальта(III) и железа(III) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 3-метоксисалицилового альдегида была изучена антипролиферативная активность в отношении раковых клеток линии HeLa и в отношении нормальных клеток линии MDCK (**Таблица 3.9-3.10**). Наибольшую активность проявили комплексы меди(II) и изотиосемикарбазоны HL^5 и $HL^5 \cdot HI$. Комплексы $Cu(L^5)NO_3 \cdot 2H_2O$ и $Cu(L^5)Cl \cdot H_2O$ активнее доксорубицина в 7.7-9.1 раз. Несмотря на высокую активность данные соединения проявляют антипролиферативный эффект и в отношении нормальных клеток MDCK (IC_{50}=4 μM), что снижает их индекс селективности. Комплексы никеля(II), кобальта(III) и железа(III) превышают активность доксорубицина.

Таблица 3.9. Антипролиферативная активность HL^5 и комплексов 3*d* металлов с HL^5 и положительного контроля DOXO в отношении раковых клеток линии HeLa

Соединение	Доля ингибированных клеток (%)[a]			IC_{50}, μM
	10 μM	1 μM	0.1 μM	
HL^5	65.1	16.9	6.7	5.2
$HL^5 \cdot HI$	69.1	22.4	2.4	4
$Cu(L^5)NO_3 \cdot 2H_2O$	100	13.3	1.3	1.3
$Cu(L^5)Cl \cdot H_2O$	100	35	0	1.1
$Ni(L^5)_2$	34.7	9.6	2.2	≥10
$Co(L^5)_2NO_3$	21.7	17	3.4	≥100
$Co(L^5)_2Cl$	8.7	0	0	≥100
$Co(L^5)_2I$	16.9	9.7	0.8	≥100
$Fe(L^5)_2NO_3$	0	0	0	≥100
DOXO	49.8	12.2	0	10.0

Примечание: [a] средние результаты трех экспериментов, SEM<±4%.

Таблица 3.10. Антипролиферативная активность HL^5 и комплексов 3*d* металлов с HL^5 и положительного контроля DOXO в отношении нормальных клеток линии MDCK

Соединение	Доля ингибированных клеток (%)[a]			IC_{50}, μM
	10 μM	1 μM	0.1 μM	
HL^5	0	0	0	≥100
$HL^5 \cdot HI$	0	0	0	≥100
$Cu(L^5)NO_3 \cdot 2H_2O$	67.5	21.7	0	4
$Ni(L^5)_2$	23	16.7	0	30
$Co(L^5)_2NO_3$	0	0	0	≥100
$Co(L^5)_2Cl$	8.3	2.5	0	≥100
$Co(L^5)_2I$	0	9.8	10.3	≥100
$Fe(L^5)_2NO_3$	10.7	0	0	≥100
DOXO	-	56.0	25.1	19.1

Примечание: [a] средние результаты трех экспериментов, SEM<±4%.

Свободный изотиосемикарбазон и его гидроиодид обладают ярко выраженнным селективным действием (**Рис. 3.14.**), не влияя на рост и размножение нормальных клеток MDCK.

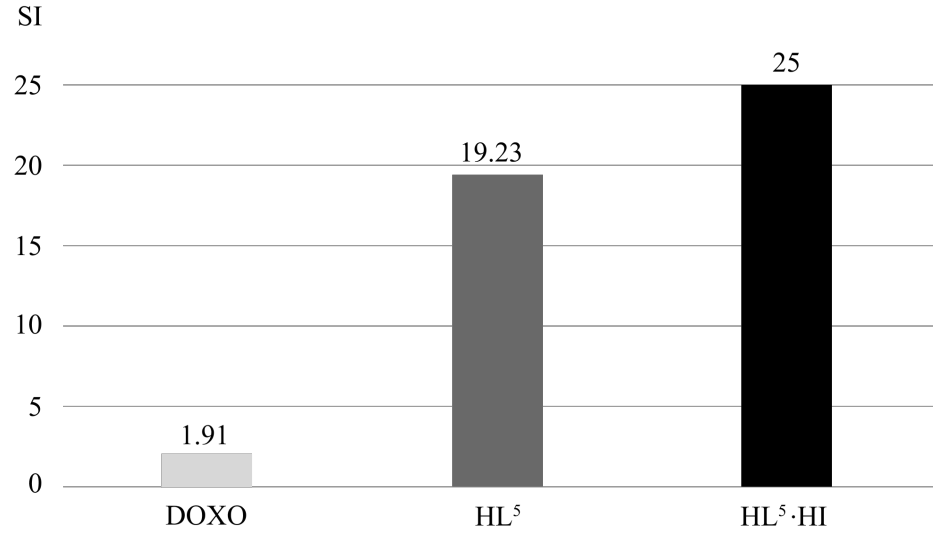


Рис. 3.14. Индекс селективности (SI) HL^5, $HL^5 \cdot HI$ и DOXO, рассчитанный по соотношению IC_{50} (MDCK) / IC_{50} (HeLa)

Индекс селективности был рассчитан по соотношению IC_{50} для нормальных клеток MDCK / IC_{50} для раковых клеток HeLa, и составил значение SI=19.23 для изотиосемикарбазона HL^5 и SI=25 для гидроиодида $HL^5 \cdot HI$. Показатели активности данных соединений в отношении рака шейки матки HeLa представляют интерес для дальнейших исследований, так как проявляют более селективное действие в сравнении с доксорубицином.

Для синтезированных изотиосемикарбазонов HL^{5-8} и координационных соединений с ними была изучена антиоксидантная активность в отношении катион-радикалов $ABTS^{\bullet+}$. Результаты экспериментов, представленные в **Таблице 3.11.** показывают, что антиоксидантная активность значительно возрастает с введением дополнительной —OH группы в 4 положение салицилиденового фрагмента 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазида.

Активность изотиосемикарбазонов уменьшается в ряду: $HL^7 > HL^6 > HL^8 > HL^5$. Комплексы меди(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 3,5-дибромсалицилового альдегида не проявляют активность в отношении радикалов $ABTS^{\bullet+}$. Комплекс $Cu(L^5)NO_3 \cdot 2H_2O$ проявляет антиоксидантную активность близкую к активности Тролокса (IC_{50}=38.8 μM). Остальные протестированные комплексы превышают активность стандартного антиоксиданта.

Таблица 3.11. Значения IC_{50} HL^{5-8} и комплексов 3*d* металлов с ними по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$

Соединение	**IC_{50}, μM**	**Соединение**	**IC_{50}, μM**
HL^5	8.9	**$Co(L^6)_2NO_3$**	21.7
$HL^5 \cdot HI$	7.7	**$Fe(L^6)_2NO_3$**	4.0
$Cu(L^5)NO_3 \cdot 2H_2O$	38.8	**HL^7**	0.84
$Cu(L^5)Cl \cdot H_2O$	20.7	**$Cu(L^7)Br$**	1.80
$Ni(L^5)_2$	15.4	**$Co(L^7)_2I$**	0.42
$Co(L^5)_2NO_3$	20.0	**$Fe(L^7)_2NO_3$**	0.65
$Co(L^5)_2Cl$	23.1	**HL^8**	7.56
$Co(L^5)_2I$	19.1	**$Cu(L^8)Cl$**	>100
$Fe(L^5)_2NO_3$	9.6	**$Cu(L^8)Br$**	>100
HL^6	6.9	**$Cu(L^8)CH_3COO$**	>100
$HL^6 \cdot HI$	8.6	**$Ni(L^8)I$**	0.22

$Ni(L^6)_2$	12.0	**$Co(L^8)_2I$**	11.08
$Ni(L^6)CH_3COO$	12.7	**$Co(L^8)_2NO_3$**	12.28
$Co(L^6)_2Br$	17.9	**$Fe(L^8)_2NO_3$**	9.07
$Co(L^6)_2I$	19.0	**Тролокс**	33.3
$Co(L^6)_2CH_3COO$	23.2		

Примечание: В таблице представлены средние результаты трех экспериментов.

Комплексы $Co(L^7)_2I$ и $Fe(L^7)_2NO_3$ представленные в диаграмме (**Рис. 3.15.**) проявляют антиоксидантные свойства значительно выше Тролокса и идентичных комплексов с изотиосемикарбазонами $HL^{5,6,8}$.

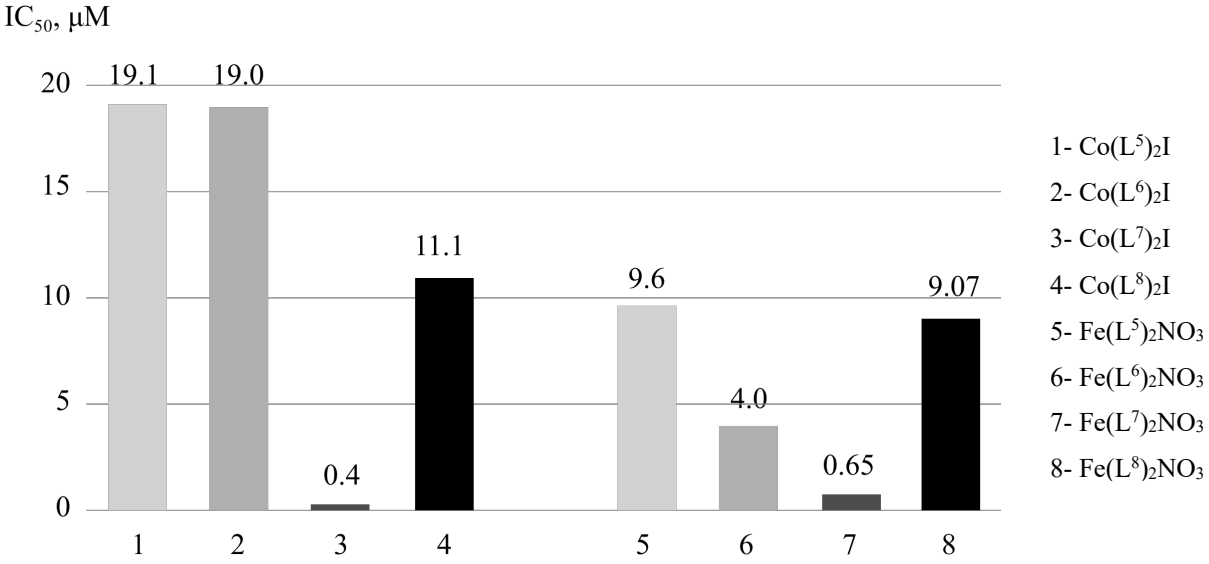


Рис. 3.15. Сравнительная характеристика антиоксидантной активности (IC_{50}, μM) комплексов Co(III) и Fe(III) с HL^{5-8} по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$

Значения концентраций полумаксимального ингибирования составили 0.4 μM для $Co(L^7)_2I$ и 0.65 μM для $Fe(L^7)_2NO_3$, что в 83.25 и 51.23 раз превышает активность Тролокса. Комплексы железа(III) являются более активными по сравнению с кобальтовыми, за исключением комплексов с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 2,4-дигидроксисалицилового альдегида.

3.3. Комплексы 3*d*-металлов с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами 2-гидроксиацетофенона и 2-гидрокси-1-нафальдегида.

В ходе дальнейшего исследования представляло интерес изучить влияние замещения салицилиденового фрагмента на 2-гидроксиацетофенонный и 2-гидрокси-

1-нафталиденовый на состав, строение и свойства 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов и комплексов с ними. Для этого были синтезированы 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-гидроксиацетофенона (HL^9), 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафтальдегида (HL^{10}) и 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафтальдегида (HL^{11}), чистота и строение которых были установлены с помощью ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопического исследования. В ЯМР спектрах все сигналы в спектре удвоены, что указывает на присутствие двух таутомерных форм изотиосемикарбазонов в растворе.

Перекристаллизацией из хлороформа были получены монокристаллы 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида (HL^{10}) и гидроиодида 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида ($HL^{11}\cdot HI\cdot H_2O$). Методом РСА установлено их строение (**Рис. 3.16**). Молекула тиосемикарбазона в обоих случаях является практически плоской за исключением этильного фрагмента. В состав кристаллической решетки гидроиодида 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида входит кристаллизационная молекула воды.

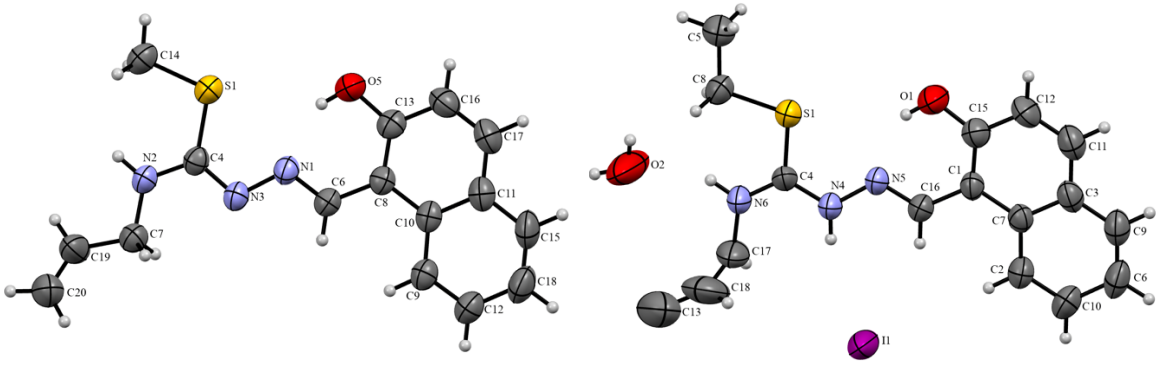


Рис. 3.16. Строение 4-аллил-S-метил/этилизотиосемикарбазонов 2-гидрокси-1-нафтальдегида

При взаимодействии горячих этанольных растворов солей меди(II), никеля(II), кобальта(II), железа(III) и хрома(III) с изотиосемикарбазонами $HL^{9\text{-}11}$ в молярном отношении 1:1 с солями Cu(II) и 1:2 с солями Ni(II), Co(II), Fe(III) и Cr(III) были получены мелкокристаллические соединения, для которых на основании результатов, полученных в ходе элементного анализа был установлен следующий состав: $Cu(L^{9\text{-}11})X\cdot nH_2O$, где X=$Cl^-$, Br^-, NO_3^-, ClO_4^-, CH_3COO^-, n=1-2; $Ni(HL^{10})(L^{10})ClO_4$; $Ni(L^{11})_2$; $Me(L^{9\text{-}11})X$, где X=Br^-, I^-, NO_3^-, Me=Co^{3+}, Fe^{3+}.

Для установления состава и строения синтезированных комлексов с изотиосемикарбазонами были использованы следующие методы: метод элементного анализа, магнетохимическое исследование, метод определения молярной

электропроводности и ИК спектроскопия (**Приложение 5. Таблица А5.3.**). Магнетохимическое исследование синтезированных комплексов меди с составом $Cu(L^{9-11})X \cdot nH_2O$ дало основание предположить мономерное строение данных соединений, так как величины эффективных магнитных моментов соответствуют одному неспаренному электрону ($\mu_{эфф}$ =1.78-1.96 М.Б.). Комплексы никеля обладают октаэдрическим строением со значениями эффективного магнитного момента 2.89-2.94 М.Б., характерных для двух неспаренных электронов. Комплексы кобальта диамагнитны. Это указывает на то, что Co^{2+} окислился в ходе реакции до Co^{3+} и в комплексах находится в псевдооктаэдрическом лигандном окружении. Комплексы железа находятся в высокоспинновом состоянии, значения эффективных магнитных моментов которых, составили 5.75-5.81 М.Б.. Исходя из вышеперечисленного можно сделать вывод о том, что изотиосемикарбазоны являются лигандами со средней силой поля. Величины, полученные при определении молярной электроповодности комплексов в метаноле, указывают на то, что данные соединения представляют собой бинарные электролиты (λ = 70-89 $Ом^{-1} \cdot см^2 \cdot моль^{-1}$). Для определения способа координации изотиосемикарбазонов HL^{9-11} к центральным атомам металлов был проведен сравнительный анализ ИК спектров комплексов и соответствующих лигандов. По смещению валентных колебаний ν(C–O) на 40-50 $см^{-1}$ в низкочастотную область и отсутствию колебаний, характерных для группы — OH в спектрах комплексов было установлено, что в координации принимает участие депротонированный фенольный атом кислорода. Также изменение претерпевает полоса поглощения характерная для тиокарбамидного атома азота ν(N^4–H) в спектрах изотиосемикарбазонов наблюдается в области 3040-3100 $см^{-1}$, в то время как в спектрах комплексов происходит смещение колебаний в высокочастотную область на 140-250 $см^{-1}$. Также наблюдается смещение колебаний характерных для группы $C=N^1$. В спектрах лигандов ν($C=N^1$) варьирует в диапазоне 1615-1625 $см^{-1}$, а в спектрах комплексов происходит смещение полосы ν($C=N^1$) на 20-30 $см^{-1}$ в низкочастотную область. Кроме того, в спектрах координационных соединений появляются новые полосы, характерные для колебаний ν(M–N) и ν(M–O) в области 520-400 $см^{-1}$, $M=Zn^{2+}$, Cu^{2+}, Ni^{2+}, Co^{3+}, Fe^{3+}.

Исходя из раннее проведенных исследований представляло интерес изучить как повлияет замещение салицилиденового фрагмента на 2-гидроксиацетофенонный и 2-гидрокси-1-нафталиденовый на биологические свойства данных соединений и комплексов с ними. Для ряда соединений данной группы была изучена

противомикробная и противогрибковая активности в отношении *Escherichia coli, Klebsiella pneumonae, Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. МПК и МБК тестируемых веществ составили 0.7-1000 мкг/мл. Установлено, что замещение 2-гидроксиацетофенонного фрагмента на 2-гидрокси-1-нафталиденовый приводит к значительному росту противогрибковой активности в отношении дрожжеподобных грибов *Candida albicans*. Противогрибковая активность HL^{10} составила 0.7 мкг/мл, что в 114 раз превышает активность нистатина в отношении *Candida albicans*. Также изотиосемикарбазон HL^{10} и координационные соединения меди(II), кобальта(III) и железа(III) с ним, представляют интерес в отношении бактерий золотистого стафилококка, так как их значения минимальной бактерицидной концентрации составили 0.7 мкг/мл. Данные показатели превышают активность фурацилина в 54 раза. Следует сделать вывод, что 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафтальдегида HL^{10} и координационные соединения с ним могут найти применение в медицине и ветеринарии для профилактики и лечения бактериальных инфекций и микозов.

Наиболее устойчивыми мироорганизмами к исследуемым веществам оказались бактерии рода *Klebsiella pneumoniae.* Наибольшую активность в отношении условно-патогенных бактерий *Klebsiella pneumoniae* проявили комплексы $Cu(L^9)Cl$ и $Cu(L^9)OAc$, в 2.5 раза превышая действие фурацилина.

На противомикробную и противогрибковую активность влияет также природа центрального атома металла в составе комплекса. Бактерицидное действие на бактерии и грибы увеличивается в ряду $Fe^{3+} \approx Co^{3+} \geq Ni^{2+} > Cu^{2+}$.

Таблица 3.12. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации HL^{9-10} и координационных соединений с HL^{9-10} в отношении тест-микробов и *Candida albicans* (мкг/мл)

Соединение	*Escherichia coli*		*Klebsiella pneumonae*		*Staphylococcus aureus*		*Candida albicans*	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МФК
Исходные соли[a]	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
HL^9	500	500	500	500	30	60	60	60
$Cu(L^9)Cl$	120	120	120	120	30	60	30	30
$Cu(L^9)NO_3$	30	60	250	500	30	60	30	30
$Cu(L^9)OAc$	120	120	120	120	30	60	30	30
$Ni(L^9)OAc$	500	500	500	500	30	60	30	30
$Co(L^9)_2NO_3$	500	500	500	500	30	60	30	30
$Co(L^9)_2Br$	500	500	500	500	30	60	30	30
$Fe(L^9)_2NO_3$	500	500	500	500	30	60	30	30
HL^{10}	500	500	500	500	0.7	0.7	0.7	0.7
$HL^{10}\cdot HI$	30	60	30	60	0.7	0.7	3	7
$Cu(L^{10})NO_3\cdot 2H_2O$	500	500	500	500	0.7	0.7	500	500
$Cu(L^{10})Cl\cdot H_2O$	500	>1000	500	>1000	0.7	0.7	120	250

$Cu(L^{10})OAc \cdot H_2O$	120	250	250	500	0.7	0.7	60	60
$Co(L^{10})_2NO_3$	500	>1000	500	>1000	0.7	0.7	500	>1000
$Co(L^{10})_2I$	500	>1000	500	>1000	0.7	0.7	15	60
$Fe(L^{10})_2NO_3$	500	>1000	500	>1000	0.7	0.7	500	500
Фурацилин	9.3	9.3	>300	>300	18.5	37.5	>1000	>1000
Нистатин	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	80	80

[a] $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$, $Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$, $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$, $CoBr_2$, $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $Fe(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$

На диаграмме (**Рис. 3.17.**) наглядно представлено, как различные фрагменты изотиосемикарбазонов влияют на бактерицидный характер действия в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и грибов *Candida albicans*. Замещение метильного радикала атома серы на этильный не приводит к изменению активности. Замещение салицилиденого фрагмента на 2-гидроксиацетофенонный приводит к значительному росту активности, достигая 60 мкг/мл, а последующее замещение на 2-гидрокси-1-нафтальдегидный фрагмент ведет к росту активности в $1.4 \cdot 10^3$ раз выше исходных изотиосемикарбазонов в отношении *Staphylococcus aureus* и в 66 раз выше в отношении *Candida albicans*.

Противомикробное и противогрибковое действие изотиосемикарбазонов увеличивается в следующем порядке: $HL^1 \approx HL^2 < HL^9 < HL^{10}$. Такая же тенденция наблюдается и в случае комплексов хлорида и нитрата меди(II) с вышеперечисленными лигандами, за исключением комплексов $Cu(L^{10})Cl \cdot H_2O$, $Cu(L^{10})NO_3 \cdot 2H_2O$ значение МФК в отношении *Candida albicans* которых, превышает значения остальных медных комплексов изотиосемикарбазонов данного ряда.

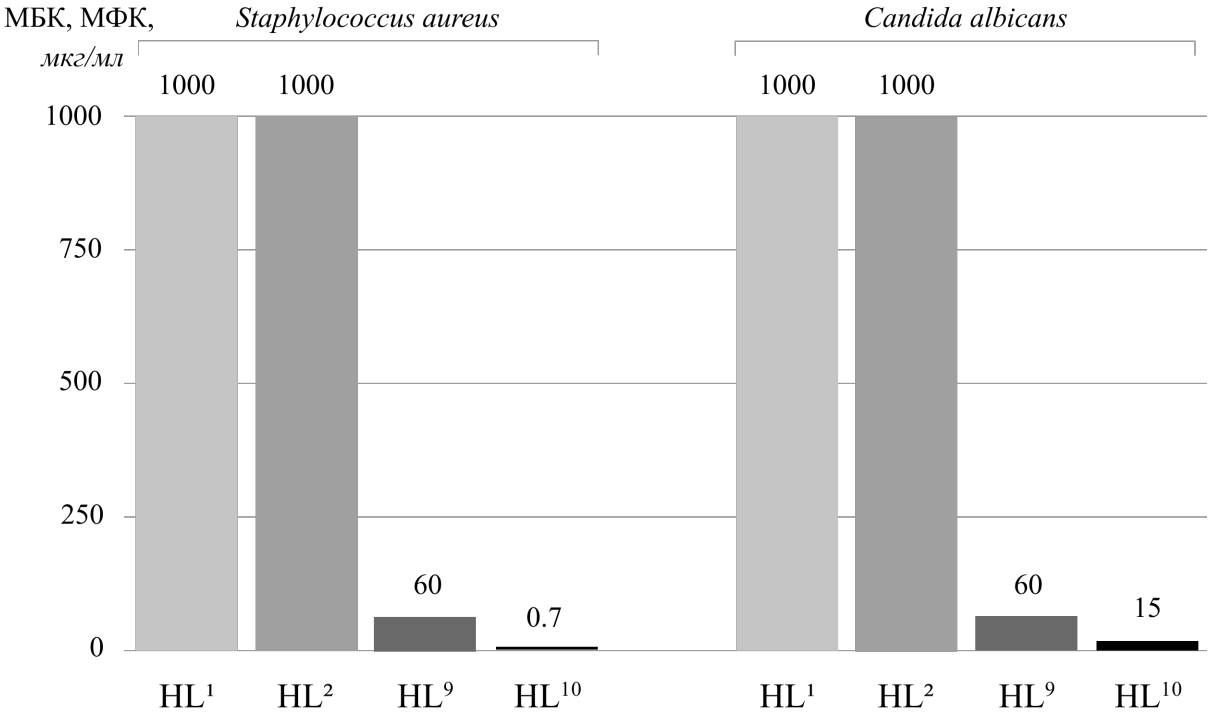


Рис. 3.17. Сравнение значений МБК и МФК изотиосемикарбазонов $HL^{1\text{-}2,\ 9\text{-}10}$ в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*

Так как изотиосемикарбазон HL^{10} и координационные соединения биометаллов с

данным лигандом проявили высокую противомикробную активность, представляло интерес изучить противораковые свойства данных соединений в отношении клеток миелоидной лейкемии человека HL-60. Активность исследованных соединений изменяется в концентрационном диапазоне 10^{-5}-10^{-7} моль/л. Изотиосемикарбазон HL^{10}, гидроиодид $HL^{10}\cdot HI$, а также комплексы $[Co(L^{10})_2]I$ и $[Cr(L^{10})_2]NO_3$ проявляют пролиферативные свойства только при концентрации 10^{-5} моль/л, при более низких концентрациях данные соединения активности не проявляют.

Наибольшее ингибирующее действие проявили медные комплексы $[Cu(L^{10})(H_2O)_2]NO_3$ и $[Cu(L^{10})(H_2O)_2]ClO_4$ со значениями IC_{50} равными 3.2 μM и 4.6 μM, соответственно. Данные комплексы не превышают активность доксорубицина в отношении раковых клеток HL-60.

Таблица 3.13. Доля ингибированных клеток миелоидной лейкемии человека HL-60, %

Соединение	**Концентрация, моль/л** [a]			**IC_{50}, μM**
	10^{-5}	**10^{-6}**	**10^{-7}**	
DOXO	95	95	29	0.3
HL^{10}	8.8	0	0	>10
$HL^{10}\cdot HI$	2.82	0	0	>10
$[Cu(L^{10})(H_2O)_2]NO_3$	100	32.59	9.78	3.2
$[Cu(L^{10})(H_2O)_2]ClO_4$	100	17.09	12.12	4.6
$[Ni(HL^{10})(L^{10})]ClO_4$	45.23	14.48	8.97	>10
$[Co(L^{10})_2]NO_3$	37.19	12.63	8.59	>10
$[Co(L^{10})_2]I$	34.94	0	0	>10
$[Fe(L^{10})_2]NO_3$	47.74	6.24	2.96	>10
$[Cr(L^{10})_2]NO_3$	2.22	0	0	>10

Примечание: [a] *средние результаты трех экспериментов, SEM<±4%.*

Антипролиферативная активность ряда соединений в отношении раковых клеточных линий BxPC-3, RD и линии нормальных эпителиальных клеток почки MDCK была исследована в концентрационном диапазоне 0.1-100 μM. Установлено, что изотиосемикарбазоны $HL^{9\text{-}11}$ при данных концентрациях активности не

проявляют. В результате реакции комплексообразования изотиосемикарбазонов с некоторыми *3d* металлами активность значительно повышается. Наибольшеее антипролиферативное действие проявляют комплексы меди(II). Также на примере медных комплексов удалось установить влияние природы аниона кислотного остатка на пролиферацию раковых клеток BxPC-3 и нормальных клеток MDCK, селективность которых увеличивается в ряду $NO_3^- < CH_3COO^- < ClO_4^- < Cl^-$. Медные комплексы, содержащие в своем составе изотиосемикарбазоны HL^{9-11} проявляют селективность выше, чем доксорубицин, за исключением комплекса $Cu(L^{10})NO_3 \cdot 2H_2O$. Комплексы кобальта(III) и хрома(III) с изотиосемикарбазонами HL^{10-11} не проявляют активности в изученном диапазоне концентраций.

Наибольшую селективность действия в отношении раковых клеток BxPC-3 показали комплексы с 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазоном 2-гидрокси-1-нафтальдегида $Cu(L^{11})Cl$ и $Cu(L^{11})NO_3$, тем самым доказывая, что замещение метильного радикала серы изотиосемикарбазона на этильный приводит к росту противораковой активности.

Менее уязвимыми к исследумым веществам оказались веретеноподобная мышечная рабдомиосаркома человека и большие многоядерне клетки RD. Тем не менее, тестируемые соединения проявили более высокую селективность по сравнению с доксорубицином в отношении данного вида раковых клеток.

Таблица 3.14. Антипролиферативная активность $HL^{9}\cdot HI$, $HL^{10\text{-}11}$, комплексов 3*d* металлов с ними и положительного контроля DOXO в отношении раковых клеток линий BxPC-3, RD и линии нормальных эпителиальных клеток почки MDCK

Соединение	MDCK	BxPC-3		RD	
	IC_{50}, μM	IC_{50}, μM	$\frac{IC_{50}(MDCK)}{IC_{50}(BxPC-3)}$	IC_{50}, μM	$\frac{IC_{50}(MDCK)}{IC_{50}(RD)}$
$HL^{9}\cdot HI$	>100	>100	1	>100	1
$Cu(L^{9})Cl$	11.8	0.9	13.11	10.9	1.08
$Cu(L^{9})NO_3$	12.2	2.5	4.88	12.5	0.98
$Cu(L^{9})ClO_4$	13.3	1.2	11.08	3.2	4.16
$Cu(L^{9})OAc$	4.9	0.8	6.13	1.3	3.77
$Co(L^{9})_2NO_3$	>100	8.5	11.76	>100	1
$Co(L^{9})_2Br$	27.2	5.0	5.44	10.7	2.54
HL^{10}	>100	>100	1	>100	1
$HL^{10}\cdot HI$	39.07	>100	0.39	4.65	8.40
$Cu(L^{10})Cl\cdot H_2O$	27.32	2.8	9.76	12.17	2.24
$Cu(L^{10})NO_3\cdot 2H_2O$	16.97	>100	0.17	13.88	1.22
$Cu(L^{10})ClO_4\cdot H_2O$	14.7	1.3	11.30	12.5	1.18

$Cu(L^{10})CH_3COO \cdot H_2O$	17.53	2.47	7.10	5.81	3.02
$Ni(L^{10})_2$	12.6	0.72	17.5	9.8	1.29
$Co(L^{10})_2NO_3$	84.14	>100	0.84	56.25	1.49
$Co(L^{10})_2I$	>100	>100	1	>100	1
$Cr(L^{10})_2NO_3$	>100	>100	1	>100	1
HL^{11}	>100	>100	1	>100	1
$Cu(L^{11})Cl$	20.0	1.16	17.24	6.7	2.99
$Cu(L^{11})NO_3$	12.7	0.9	14.11	18.8	0.67
$Ni(L^{11})_2$	>100	>100	1	>100	1
$Co(L^{11})_2I$	>100	>100	1	>100	1
DOXO	7.1	3.7	1.92	16.2	0.44

Примечание: В таблице представлены средние результаты трех экспериментов.

Исследование антиоксидантной активности некоторых синтезированных веществ, содержащих в своем составе изотиосемикарбазоны $HL^{9\text{-}11}$ по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$ показало, что замещение S-метильного радикала на S-этильный в 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонах 2-гидрокси-1-нафтальдегида приводит к повышению активности.

Также удалось установить, что замещение 2-гидрокси-1-нафтальдегидного фрагмента на 2-гидроксиацетофенонный в гидроиодидах 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазонов приводит к росту активности почти в 2 раза.

Все исследованные вещества проявляют активность выше Тролокса, за исключением $[Co(L^{10})_2]I$, что указывает на перспективность дальнейшего исследования данных соединений с целью применения на практике. Комплекс хрома $[Cr(L^{10})_2]NO_3$, наиболее активный среди представленных соединений, подавляет продукцию $ABTS^{\bullet+}$ радикалов в 23.8 раз активнее Тролокса.

Таблица 3.15. Значения IC_{50} $HL^{9\text{-}11}\cdot HI$ и комплексов 3*d* металлов с $HL^{9\text{-}11}$ по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$

Соединение	**IC_{50}, μM**	**Соединение**	**IC_{50}, μM**
$HL^9\cdot HI$	8.7	**$Cu(L^{10})NO_3\cdot 2H_2O$**	16.8
$Cu(L^9)Cl$	13.1	**$Cu(L^{10})Cl\cdot H_2O$**	19.2
$Cu(L^9)NO_3$	12.2	**$[Co(L^{10})_2]I$**	36.6
$Cu(L^9)ClO_4$	16.3	**$Ni(HL^{10})(L^{10})ClO_4$**	5.2
$Cu(L^9)CH_3COO$	19.8	**$Cu(L^{10})ClO_4\cdot 2H_2O$**	11.9
$Ni(L^9)CH_3COO$	6.0	**$Co(L^{10})_2NO_3$**	16.5
$Co(L^9)_2NO_3$	14.5	**$[Fe(L^{10})_2]NO_3$**	11.8
$Co(L^9)_2Br$	7.5	**$[Cr(L^{10})_2]NO_3$**	1.4
$Co(L^9)_2I$	15.3	**$HL^{11}\cdot HI$**	6.2
$Fe(L^9)_2NO_3$	2.1	**$Co(L^{11})_2I$**	16.0
$HL^{10}\cdot HI$	15.2	**Тролокс**	33.3

Примечание: В таблице представлены средние результаты трех экспериментов.

3.4. Аминсодержащие комплексы меди(II) с 4-аллил-*S*-метилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида

Из литературы известно, что введение аминов во внутреннюю сферу комплексов меди(II) с различными основаниями Шиффа приводит к изменению их противораковой, противомикробной, противогрибковой и других видов активности [171-174]. Для изучения влияния введения аминов в структуру комплексов меди(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида (HL^1) был проведен синтез ряда смешаннолигандных соединений, содержащих в своем составе следующие амины: пиридин, 3-пиколин, 4-пиколин, 3,4-лутидин, имидазол, 1,10-фенантролин.

В ходе эксперимента было установлено, что при взаимодействии этанольных растворов 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона салицилового альдегида и тригидрата нитрата меди(II), с последующим добавлением в реакционную смесь различных монодентатных аминов (пиридин, 3-пиколин, 4-пиколин, 3,4-лутидин, имидазол) взятых в молярном отношении 1:1, образуются мелкокристаллические вещества различных оттенков зеленого цвета, с составом, установленным на основании элементного анализа $Cu(A)(L^1)NO_3 \cdot nH_2O$, где A – пиридин (Py), 3-пиколин (3-Pic), 4-пиколин (4-Pic), 3,4-лутидин (3,4-Lut), имидазол (Im); n=0,1.

Синтез смешаннолигандного комплекса меди(II) с бидентатным амином проводился в два этапа. Первоначально в результате взаимодействия в этанольной среде выделялся промежуточный комплекс нитрата меди(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида. Затем высушенный комплекс растворялся в смеси метанола и ацетонитрила и добавлялся бидентатный гетероциклический амин – 1,10-фенантролин в молярном отношении 1:1. В результате образовался комплекс для которого на основании элементного анализа был установлен состав $Cu(1,10\text{-}Phen)(L^1)NO_3$.

Магнетохимическое исследование синтезированных смешаннолигандных комплексов показало, что значения эффективного магнитного момента комплексов находятся в интервале 1.79-2.10 М.Б. Полученные значения указывают на отсутствие взаимодействия между атомами меди, следовательно синтезированные комплексы обладают мономерным строением.

Значения, полученные при изучении молярной электропроводности в метаноле (λ = 78-96 $Ом^{-1} \cdot см^2 \cdot моль^{-1}$) указывают на то, что соединения $Cu(A)(L^1)NO_3 \cdot nH_2O$ являются электролитами типа 1:1. (**Приложение 5. Таблица А5.4.**)

Для определения способа координации 4-аллилл-S-метилизотиосемикарбазона салицилового альдегида, моно и бидентатных аминов с атомами меди(II) был проведен сравнительный анализ ИК спектров лиганда HL^1 и синтезированных смешаннолигандных комплексов. В ИК спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в областях 3300-3100 $см^{-1}$, 1600-1550 $см^{-1}$, 1250-1190 $см^{-1}$, которые характеризуют валентные колебания координированных молекул лиганда.

В области 3300-3200 $см^{-1}$ ИК спектров всех комплексов на основе 4-аллилизотиосемикарбазона салицилового альдегида исчезает полоса поглощения ν(O–H), что указывает на разрыв связи O–H в молекуле лиганда.

Кроме того, в спектрах наблюдается смещение полосы поглощения $\nu(C{=}N^1)$ в низкочастотную область на 26-34 $см^{-1}$ и полосы поглощения $\nu(N^4{-}H)$ в низкочастотную область на 20-73 $см^{-1}$. Это указывает на координацию 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона к центральному атому посредством депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового и тиокарбамидного атомов азота. Атом серы не принимает участия в координации.

В результате перекристаллизации из этанольных растворов были получены монокристаллы смешаннолигандных координационных соединений, строение которых было определено методом рентгеноструктурного анализа.

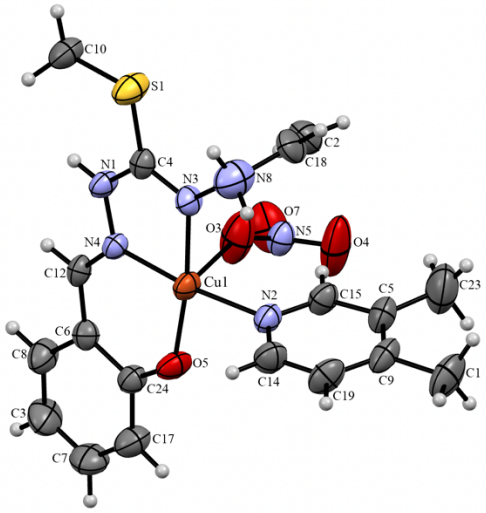


Рис. 3.18. Строение комплекса $[Cu(3,4\text{-Lut})(L^1)NO_3]$

Комплекс $[Cu(3,4\text{-Lut})(L^1)]NO_3$ обладает мономерным строением, координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. Координационное число центрального атома меди составляет пять. В составе комплекса 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон салицилового альдегида HL^1 выступает в качестве трехдентатного, монодепротонированного NNO-лиганда. Атом серы не принимает участие

в координации. Четвертое координационное место в основании пирамиды занимает атом азота 3,4-лутидина, а апикальную позицию занимает атом кислорода нитрат-иона.

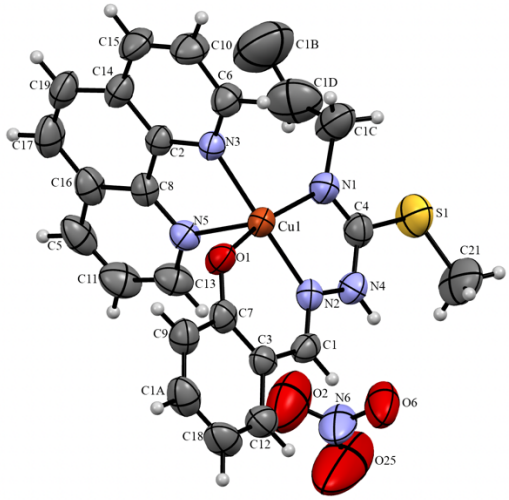


Рис. 3.19. Строение комплекса [Cu(1,10-Phen)(L^1)]NO_3

Смешаннолигандный комплекс с бидентатным амином [Cu(1,10-Phen)(L^1)]NO_3 обладает мономерным строением. Координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. Координационное число атома меди равно пять. В составе комплекса 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон HL^1 является трехдентатным, монодепротонированным и координируется к центральному атому посредством депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового и тиокарбамидного атомов азота, образуя пяти- и шестичленные металлоциклы. Атом серы в координации участия не принимает. Четвертое координационное место в основании пирамиды и апикальную позиции занимают атомы азота 1,10-фенантролина. Во внешней сфере комплекса находится нитрат-ион.

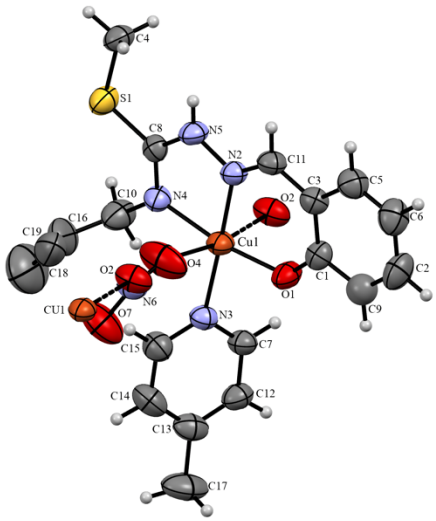


Рис. 3.20. Строение мономерного звена [Cu(4-Pic)(L^1)(NO_3)]$_n$

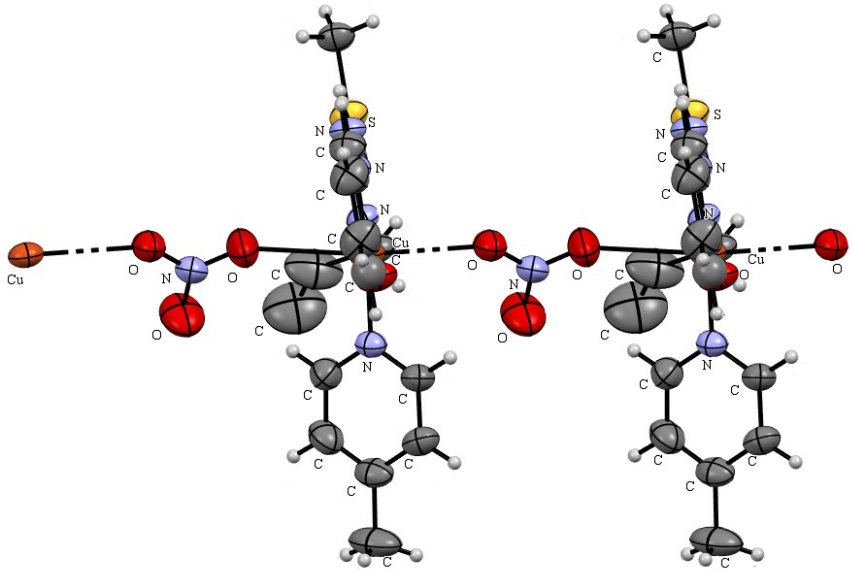


Рис. 3.21. Строение полимерной цепи комплекса $[Cu(4\text{-Pic})(L^1)(NO_3)]_n$

В случае комплекса 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона салицилового альдегида и тригидрата нитрата меди(II), с последующим добавлением в реакционную смесь 4-пиколина методом РСА было установлено полимерное строение $[Cu(4\text{-Pic})(L^1)(NO_3)]_n$. Координационный полиэдр соединения представляет собой искаженную квадратную бипирамиду. Координационное число атома меди равно шесть. В составе комплекса 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон салицилового альдегида HL^1 располагается в основании бипирамиды и выступает в качестве трехдентатного, монодепротонированного лиганда, координируясь посредством депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового и тиокарбамидного атомов азота. Четвертое координационное место в основании бипирамиды занимает атом азота 4-пиколина. Апикальные позиции заняты атомами кислорода мостиковых нитрат-ионов.

Исследование противораковой активности синтезированных веществ в отношении раковых клеток HeLa, BxPC-3 и RD показало, что комплексы меди(II) с аминами оказывают ингибирующее действия на рост и размножение раковых клеток в интервале концентраций 100-0.1 μM. Для установления селективности действия данных соединений, также была изучена антипролиферативная активность в отношении нормальных клеток почки собаки MDCK.

Смешаннолигандный комплекс меди с имидазолом во внутренней сфере $Cu(Im)(L^1)NO_3 \cdot H_2O$ проявляет активность в отношении раковых клеток HeLa выше остальных исследованных соединений данной группы, а также доксорубицина в 6 раз, со значением индекса селективности 4.48. В комплексах меди(II) с пиридином, 3-пиколином и 3,4-лутидином было установлено, что с введением дополнительных метильных групп в

пиридиновое кольцо амина приводит к снижению активности в отношении раковых клеток шейки матки HeLa.

Наиболее селективным действием в отношении раковых клеток BxPC-3 обладают комплексы с пиридином и 3-пиколином, для которых ингибирующее действие в отношении нормальных клеток MDCK в 10 раз слабее, чем в отношении раковых.

Комплексы $Cu(3\text{-}Pic)(L^1)NO_3 \cdot H_2O$ и $Cu(Im)(L^1)NO_3 \cdot H_2O$ обладают наибольшей селективностью среди серии изученных смешаннолигандных координационных соединений в отношении рабдомиосаркомы RD, превышая селективность доксорубицина.

Некоторые координационные соединения меди, содержащие во внутренней сфере комплексов амин были изучены в отношении катион-радикалов $ABTS^{\bullet+}$. На диаграмме (**Рис. 3.22.**) ярко выражена антиоксидантная активность исследованных соединений, которая значительно превышает активность Тролокса, изменяясь в интервале концентраций полумаксимального ингибирования в интервале 1.51-3.73 μM.

Кроме того, следует упомянуть, что введение аминов во внутреннюю сферу комплексов нитрата меди(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида приводит к значительному повышению антиоксидантной активности в сравнении с активностью HL^1.

Наибольшее подавление радикал-катионов $ABTS^{\bullet+}$ осуществляется в присутствии комплекса меди(II) с бидентатным амином 1,10-фенантролином.

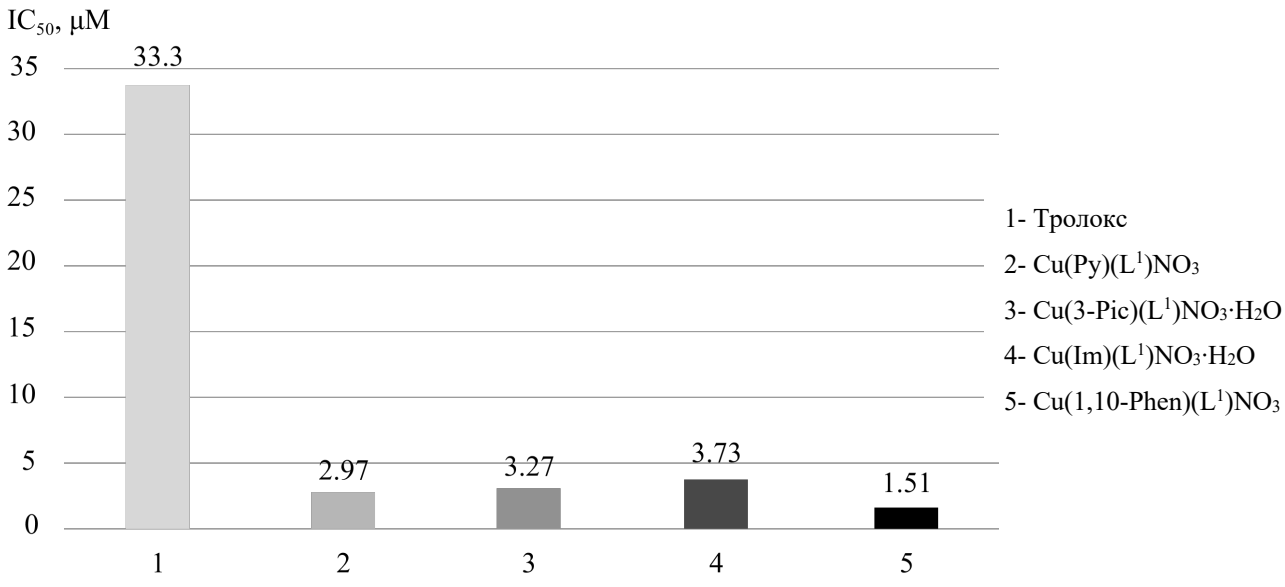


Рис. 3.22. Сравнительная характеристика антиоксидантной активности (IC_{50}, μM) смешаннолигандных комплексов по отношению к катион-радикалам $ABTS^{\bullet+}$

Таблица 3.16. Значения IC_{50} смешаннолигандных комплексов меди(II) в отношении раковых клеток HeLa, BxPC-3, RD и нормальных клеток MDCK

Соединение	MDCK	HeLa		BxPC-3		RD	
	IC_{50}, μM	IC_{50}, μM	$\frac{IC_{50}(MDCK)}{IC_{50}(HeLa)}$	IC_{50}, μM	$\frac{IC_{50}(MDCK)}{IC_{50}(BxPC-3)}$	IC_{50}, μM	$\frac{IC_{50}(MDCK)}{IC_{50}(RD)}$
Cu(Py)(L^1)NO_3	12.2	5.0	2.44	1.28	9.53	11.4	1.07
Cu(3-Pic)(L^1)$NO_3 \cdot H_2O$	12.8	13.5	0.95	1.3	9.85	2.8	4.57
Cu(3,4-Lut)(L^1)NO_3	12.3	71.2	0.17	6.3	1.95	10.2	1.21
Cu(Im)(L^1)$NO_3 \cdot H_2O$	9.4	2.1	4.48	2.0	4.7	1.33	7.07
Cu(1,10-Phen)(L^1)NO_3	1.34	2.7	0.50	0.96	1.40	1.28	1.05
DOXO	7.1	10.0	0.71	3.7	1.92	16.2	0.44

Примечание: В таблице представлены средние результаты трех экспериментов.

3.5. Выводы по главе 3

1. Синтезированы 11 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида и его замещенных и 84 координационных соединения цинка(II), меди(II), никеля(II), кобальта(III), железа(III) и хрома(III) с данными лигандами.

2. Строение изотиосемикарбазонов установлено с помощью ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии и методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Молекулы изотиосемикарбазонов в растворе находятся в двух таутомерных формах.

3. Исследование молярной электропроводности синтезированных комплексов показало, что комплексы цинка, меди, кобальта, железа, хрома являются электролитами типа 1:1, комплексы никеля могут быть электролитами типа 1:1 или неэлектролитами.

4. Методами РСА и ИК-спектроскопического исследования было установлено, что данные изотиосемикарбазоны в составе комплексов могут проявлять себя как недепротонированные или монодепротонированные трехдентатные лиганды с ONN-набором донорных атомов, а алкилированный атом серы в координации не участвует.

5. Магнетохимическое исследование показало, что эффективный магнитный момент комплексов меди является характерным для одного неспаренного электрона, что характерно для мономерных комплексов, в которых атомы меди не взаимодействют друг с другом. Комплексы никеля обладают значением эффективного магнитного момента, характерного для атома никеля в октаэдрическом лигандном окружении. Комплексы кобальта диамагнитны и находятся в низкоспинновом состоянии, а комплексы железа находятся в высокоспиновом состоянии, что указывает на среднюю силу поля данных изотиосемикарбазонов.

5. Методом РСА установлено строение 5 органических веществ и 14 координационных соединений меди(II), никеля(II), кобальта(III), железа(III) и хрома(III). Большинство комплексов обладает мономерным строением, за исключением полимерного аминсодержащего комплекса $[Cu(4\text{-}Pic)(L^{1})]NO_3$. Координационное число меди равно 5 или 6. Координационный полиэдр комплексов никеля(II), кобальта(III), железа(III) и хрома(III) представляет собой октаэдр.

6. Установлено, что синтезированные вещества проявляют селективную противораковую, противомикробную, противогрибковую и антиоксидантную активности.

Изучение антипролиферативной активности комплексов на основе 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида и его замещенных в отношении клеток рака шейки матки HeLa, поджелудочной железы BxPC-3, мышечной ткани RD показало, что изотиосемикарбазоны и комплексы 3*d*-металлов с ними проявляют противораковую активность в интервале концентраций 0.1–100 мкмоль/л. Наибольшее ингибирующее действие проявили медные комплексы в отношении изученных раковых клеток. Во многих случаях установлено, что замещение метильного радикала серы изотиосемикарбазона на этильный приводит к росту противораковой активности. Ряд соединений данной группы, обладая высокой противораковой активностью в отношении клеток HeLa, BxPC-3 и RD практически не оказывает негативного влияния на рост и размножение нормальных клеток MDCK, что говорит об их селективности и низкой токсичности.

7. Данная серия веществ проявляет более высокую активность в отношении грамположительных микроорганизмов, чем в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Замещение метильного радикала атома серы на этильный не приводит к изменению активности. Замещение салицилиденого фрагмента на 2-гидроксиацетофеноновый и 2-гидрокси-1-нафтальдегидный фрагменты приводит к значительному росту противомикробной активности. Противомикробное и противогрибковое действие изотиосемикарбазонов увеличивается в следующем ряду: $HL^1 \approx HL^2 < HL^9 < HL^{10}$. Природа центрального ионав металла влияет на противомикробную и противогрибковую активности координационных соединений и снижается в ряду: Cu(II) > Fe(III) > Co(III) ≈ Cr(III). Природа кислотного остатка также оказывает влияние на активность веществ и для однотипных комплексов изменяется в ряду $Cl^- > Br^- > NO_3^-$. Установлено, что введение заместителей в 3 и 5 положение салицилиденового фрагмента ведет к повышению противомикробной и противогрибковой активностей как исходных изотиосемикарбазонов, так и комплексов с ними.

8. Исследование антиоксидантной активности некоторых синтезированных веществ, содержащих в своем составе изотиосемикарбазоны HL^{1-11} по отношению к катион-радикалам $ABTS^{\bullet+}$ показало, что данная группа веществ проявляет в большинстве случаев активность выше Тролокса, применяемого в медицинской практике. Замещение S-метильного радикала на S-этильный в 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонах 2-гидрокси-1-нафтальдегида приводит к повышению активности. Установлено, что замещение 2-гидрокси-1-нафтальдегидного фрагмента

на 2-гидроксиацетофенонный в гидроиодидах 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазонов приводит к росту активности почти в 2 раза. В результате эксперимента было установлено, что активность тестируемых изотиосемикарбазонов по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$ уменьшается в ряду $HL^3 > HL^4 > HL^2 \cdot HI > HL^1 \approx HL^1 \cdot HI \cdot C_2H_5OH$. Введение аминов во внутреннюю сферу комплексов нитрата меди(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида приводит к значительному повышению антиоксидантной активности по отношению к катион-радикалам $ABTS^{\bullet+}$ в сравнении с активностью HL^1.

4. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ 3*d* МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛ-S-АЛКИЛИЗОТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

4.1. Координационные соединения 3*d* металлов с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазоном 2-формилпиридина

Из литературных источников известно, что введение гетероароматических карбонильных соединений, например 2-формилпиридина в молекулу тиосемикарбазида приводит к значительному повышению противоопухолевой активности [175-176]. Поэтому представляло интерес изучить влияние введения пиридиного фрагмента на состав и свойства исследуемых изотиосемикарбазонов.

Прежде всего осуществлялся синтез изотиосемикарбазонов: 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина (HL^{12}), 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина (HL^{13}), 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина (HL^{14}), 4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазона 2-формилпиридина (HL^{15}). Синтез изотиосемикарбазонов гетероароматических карбонильнных соединений проводился следующим образом: на первом этапе проводилось алкилирование 4-аллилтиосемикарбазида соответствующими галогенпроизводными (иодметаном, иодэтаном, иодистым аллилом, 4-нитробензилбромидом), в среде этанола (в случае иодметана и иодистого аллила) при комнатной температуре или в среде метанола при нагревании (в остальных случаях) с применением избытка алкилирующего агента до 10%. Далее в реакционную смесь добавлялся пиридин-2-карбоксальдегид. Полученная реакционная смесь перемешивалась при нагревании в течении 1-2 ч. После охлаждения образуется кристаллический осадок соответствующих гидрогалогенидов изотиосемикарбазонов. Полученные твердые продукты отфильтровывались и промывались небольшим количеством этанола. В последствии, полученные гидрогалогениды изотиосемикарбазонов были нейтрализованы водным раствором карбоната натрия и экстрагированы хлороформом.

Строение и чистота полученных изотиосемикарбазонов 2-формилпиридина были доказаны с помощью ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. Изотиосемикарбазоны $HL^{12\text{-}15}$ в растворе находятся в двух таутомерных формах, что согласуется с данными ЯМР спектроскопических исследований для изотиосемикарбазонов, описанных в литературе. (**Приложение 3. Таблица А3.1.**)

Кроме того, в результате перекристаллизации из хлороформа были получены монокристаллы и методом РСА установлено строение 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина (HL^{12}) и гидробромида 4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазона 2-формилпиридина (HL^{15}) (**Рис. 4.2. – Рис. 4.3.**). Молекулы изотиосемикарбазонов практически плоские за исключением метильного и 4-нитробензильного радикалов. В твердом состоянии изотиосемикарбазоны находятся в изотиоамидной форме, в *цис* конфигурациях.

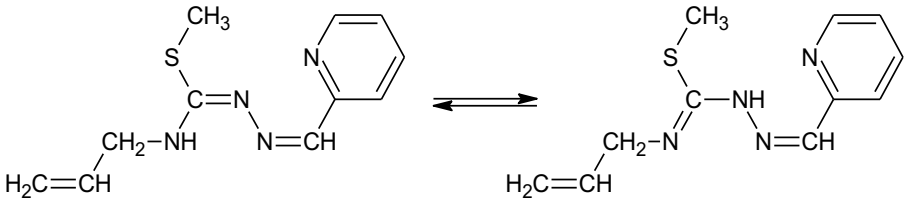


Рис. 4.1. Изотиоамидная форма изотиосемикарбазона HL^{12}

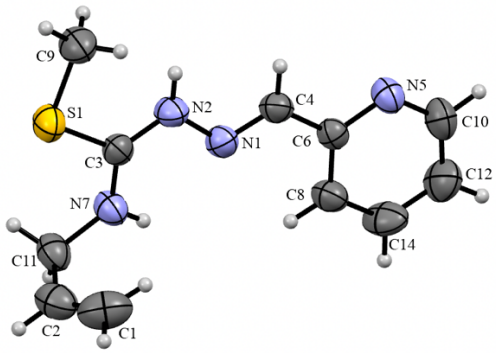


Рис. 4.2. Строение изотиосемикарбазона HL^{12}

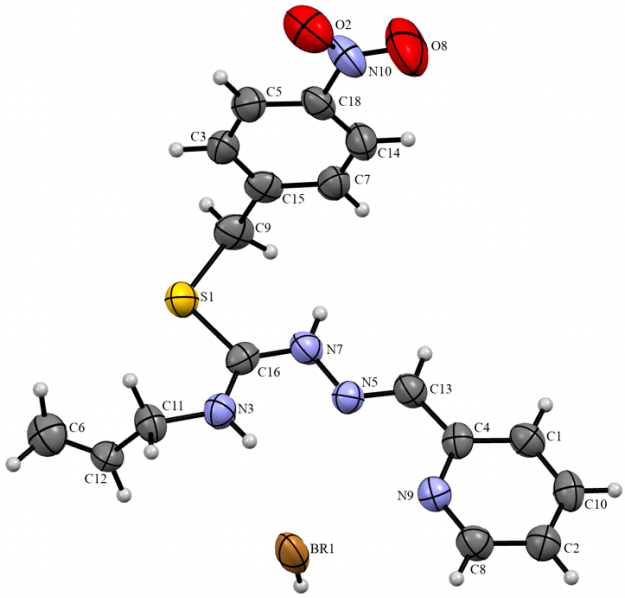


Рис. 4.3. Строение изотиосемикарбазона HL^{15}·HBr

Синтез координационных соединений меди(II), никеля(II), кобальта(III) и железа(III) с $HL^{12\text{-}15}$ проводился путем взаимодействия этанольного раствора соответствующего 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазона и соли металла или гидрогалогенида 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина с ацетатами цинка(II), никеля(II) или кобальта(II).

На основании элементного анализа для полученных координационных соединений был установлен состав, представленный в **Таблице А5.5.** в **Приложении 5.** Синтез координационных соединений меди(II) проводился в молярном отношении 1:1. В результате были получены мелкокристаллические осадки зеленого или коричневого цвета. При взаимодействии изотиосемикарбазона с ацетатом меди(II) происходит депротонирование лиганда, на что указывает значение молярной электропроводности в интервале 60-90 $Ом^{-1}\cdot см^{2}\cdot моль^{-1}$. В остальных случаях электропроводность соответствует электролитам типа 1:2. Магнетохимическое исследование синтезированных соединений показало, что большинство комплексов меди(II) обладают значениями эффективного магнитного момента, характерного для одного неспаренного электрона, что указывает на отсутствие обменного взаимодействия неспаренных электронов атомов меди. В случае комплексов $[Cu(HL^{12})Cl_2]$, $[Cu(HL^{12})Br_2]$ найденные величины эффективных магнитных моментов занижены 1.48 и 1.37 М.Б., по сравнению с чисто спиновым значением характерным для одного неспаренного электрона. Это указывает на наличие частичного спаривания электронов атомов меди, что возможно в случае полиядерного строения данных комплексов.

Синтез никелевых комплексов проводился путем взаимодействия гидрогалогенидов изотиосемикарбазонов с ацетатом никеля(II), либо путем взаимодействия изотиосемикарбазонов с соответствующими солями никеля(II) в молярном отношении 2:1. Данные вещества представляют собой электролиты типа 1:2. Комплексы никеля(II) обладают эффективными магнитными моментами (2.87-2.97 М.Б.), характерными для двух неспаренных электронов, что указывает на октаэдрическое строение.

В результате взаимодействия изотиосемикарбазонов с солями кобальта(II) были получены диамагнитные комплексы, что указывает на окисление кобальта(II) кислородом воздуха в ходе синтеза и нахождение кобальта в степени окисления +3. Исходя из этого, следует, что координационный полиэдр кобальтовых комплексов представляет собой октаэдр. Комплексы железа(III) являются парамагнитными со значениями эффективных магнитных моментов в интервале 5.65-5.94 М.Б., характерных для 5 неспаренных электронов. Это указывает на нахождение центрального атома железа в степени окисления

+3 в октаэдрическом лигандном окружении. Так как комплексы кобальта находятся в низкоспиновом состоянии, а комплексы железа в высокоспиновом, то можно сделать вывод, что изотиосемикарбазоны $HL^{12\text{-}15}$ являются лигандами средней силы поля. Полученные комплексы кобальта и железа представляют собой электролиты типа 1:1. В случае, когда степень окисления центрального атома равна +3, происходит депротонирование изотиосемикарбазона независимо от природы кислотного остатка.

В результате перекристаллизации из этанола были получены монокристаллы некоторых координационных соединений, строение которых было установлено методом рентгеноструктурного анализа.

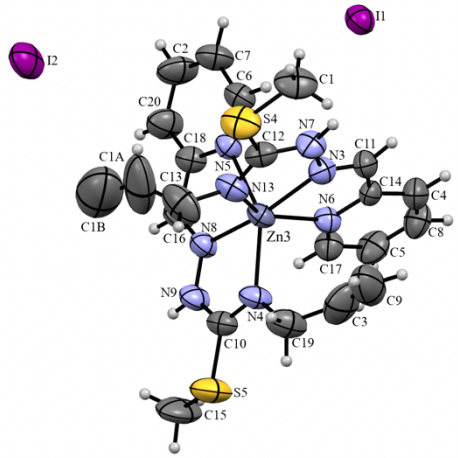


Рис. 4.4. Строение комплекса $[Zn(HL^{12})_2]I_2$

Комплекс $[Zn(HL^{12})_2]I_2$ обладает мономерным строением **(Рис. 4.4.)**. Координационный полиэдр представляет собой октаэдр. Координационное число цинка равно шести. 4-Аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина в составе комплекса является трехдентатным недепротонированным и координируется к центральному атому посредством пиридинового, азометинового и тиокарбамидного атомов азота. Во внешней сфере находятся два иодид-иона.

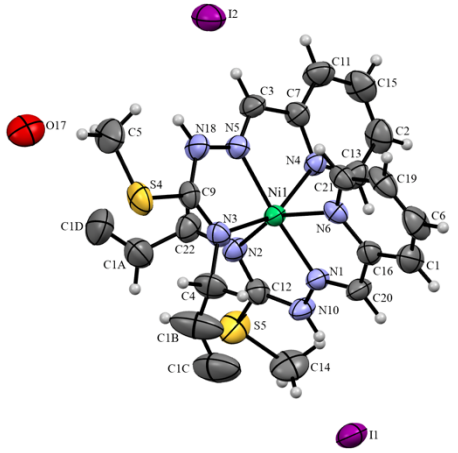


Рис. 4.5. Строение комплекса $[Ni(HL^{12})_2]I_2 \cdot H_2O$

Методом РСА установлено строение монокристаллов комплекса ацетата никеля(II) с гидроиодидом 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина. Координационный полиэдр комплекса представляет собой октаэдр. Изотиосемикарбазоны являются недепротонированными и координируются с центральному атому кобальта через пиридиновый, азометиновый и тиокарбамидный атомы азота. Во внешней сфере находятся два иодид-иона и кристаллизационная молекула воды.

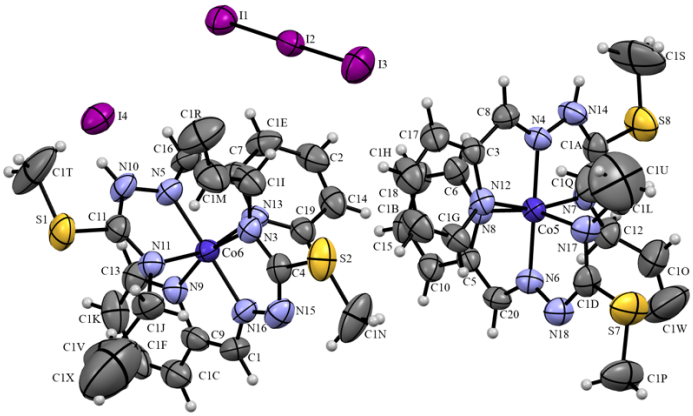


Рис. 4.6. Строение комплекса $[Co(L^{12})_2]I \cdot [Co(L^{12})_2]I_3$

Комплекс ацетата кобальта с гидроиодидом 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина обладает октаэдрическим *мер*-строением. Два изотиосемикарбазона координируются к центральному атому кобальта по NNN-донорным атомам. Во внешней сфере находятся иодид- и полииодид-ионы. Образование полииодид-иона является следствием окисления иодид-ионов кислородом воздуха.

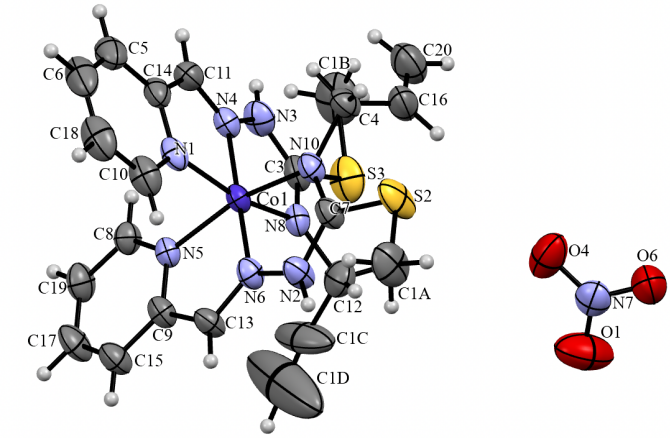


Рис. 4.7. Строение комплекса $[Co(L^{12})_2]NO_3$

Методом РСА установлено строение комлекса нитрата кобальта(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 2-формилпиридина. В ходе синтеза происходит окисление кобальта(II) до кобальта(III) кислородом воздуха. Комплекс обладает октаэдрическим *мер*-строением. Изотиосемикарбазоны монодепротонированы и координируются к

центральному атому через пиридиновый, азометиновый и тиокарбамидный атомы азота, образуя по два пятичленных металлоцикла. Во внешней сфере находится нитрат-ион.

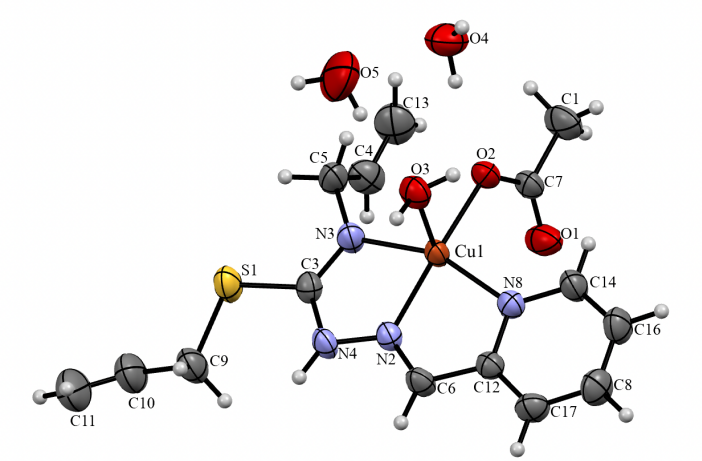


Рис. 4.8. Строение комплекса $[Cu(H_2O)(L^{14})CH_3COO]\cdot 2H_2O$

Комплекс $[Cu(H_2O)(L^{14})CH_3COO]\cdot 2H_2O$ обладает мономерным строением. Координационный полиэдр комплекса представляет собой искаженную квадратную пирамиду. Координационное число центрального атома меди равно 5. В составе комплекса 4,S-диаллилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина HL^{14} является трехдентатным, монодепротонированным и координируется к центральному атому посредством пиридинового, азометинового и тиокарбамидного атомов азота. При этом образуются два пятичленных металлоцикла. Четвертое координационное место в основании пирамиды занимает атом кислорода ацетат–иона. Апикальную позицию занимает атом кислорода молекулы воды. Атом серы в координации участие не принимает. Во внешней сфере комплекса находятся две кристаллизационные молекулы воды.

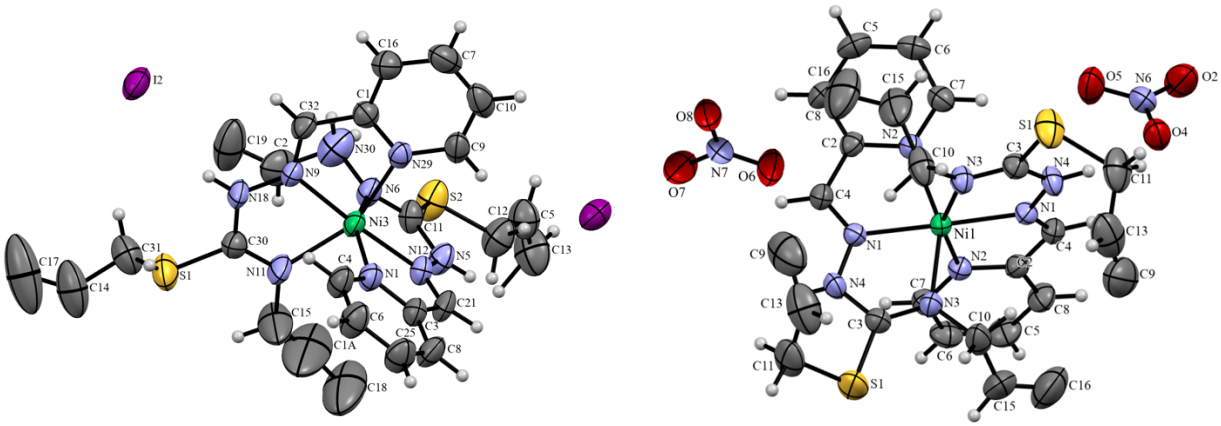


Рис. 4.9. Строение комплексов $[Ni(HL^{14})_2]I_2$ и $[Ni(HL^{14})_2](NO_3)_2$

При взаимодействии ацетата никеля(II) с гидроиодидом 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина и нитрата никеля(II) с 4,S-

диаллилизотиосемикарбазоном 2-формилпиридина образуются комплексы схожего строения. Координационный полиэдр комплексов представляет собой октаэдр. Координационное число никеля равно шести. Изотиосемикарбазон HL^{14} в составе комплексов является трехдентатным, недепротонированным лигандом и координируется к центральному атому посредством пиридинового, азометинового и тиокарбамидного атомов азота, образуя два пятичленных металлоцикла. Во внешней сфере комплексов находятся два иодид или нитрат иона, соответственно.

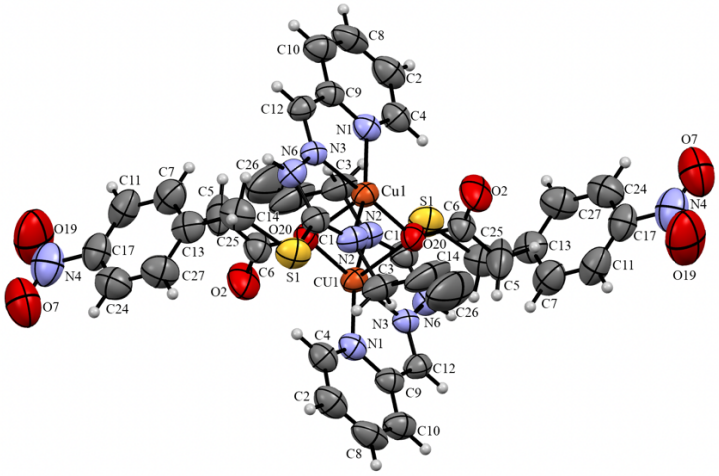


Рис. 4.10. Строение комплекса $[Cu_2L^{15}_2(CH_3COO)_2]$

В результате перекристаллизации из этанола были получены монокристаллы комплекса ацетата меди(II) с 4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазоном 2-формилпиридина $[Cu_2L^{15}_2(CH_3COO)_2]$. Комплекс обладает димерным строением. Координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. В основании пирамиды три координационных места занимают пиридиновый, азометиновый и тиокарбамидный атомы азота изотиосемикарбазона, образуя два пятичленных металлоцикла. Четвертую позицию в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атомы кислородов двух мостиковых ацетат ионов.

Для остальных соединений с целью определения способа координации изотиосемикарбазонов к центральным атомам был проведен сравнительный анализ ИК спектров соответствующих изотиосемикарбазонов и координационных соединений с ними.

В ИК спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в областях 3400-3100 $см^{-1}$, 1650-1540 $см^{-1}$, 1400-700 $см^{-1}$, которые характеризуют валентные колебания координированных молекул соответствующих лигандов.

Установлено, что пиридиновый атом азота принимает участие в координации, так как валентные колебания $\nu(C\text{-}N_{pyr})$ в комплексах смещаются в более низкочастотную область на 18-60 $см^{-1}$ по сравнению с лигандами при 1560 $см^{-1}$ [177-178]. Существенное изменение

наблюдается в области 3010 $см^{-1}$, которая относится к валентным колебаниям ν(N^4H) молекулы изотиосемикарбазона. В координационных соединениях полоса поглощения смещена в более высокочастотную область на 60–130 $см^{-1}$. Такие изменения в ИК спектрах являются результатом участия в образовании связи тиокарбамидного атома азота. Интенсивные полосы поглощения в спектре лиганда при 1638 и 1585 $см^{-1}$, относящиеся к валентным колебаниям ν (C=N), сдвинуты до 15-27 $см^{-1}$ [179-180] во всех комплексах, что свидетельствует об участии в координации азометинового атома азота.

В ИК спектрах соединений HL^{12-15} полоса поглощения ν(C=S) отсутствует, поскольку атом серы алкилирован, и появляется новая полоса поглощения при 661 $см^{-1}$, соответствующая колебаниям ν(C–S). Эта полоса не смещается при комплексообразовании, следовательно, атом серы не участвует в координации с ионом металла.

Присутствие NO_3^- аниона демонстрируется появлением в ИК-спектре комплексов ($[Co(L^{12})_2]NO_3$, $Fe(L^{12})_2]NO_3$, $[Cu(HL^{13})(NO_3)_2]\cdot 2H_2O$, $[Ni(HL^{14})_2](NO_3)_2$, $[Ni(HL^{15})_2](NO_3)_2$, $[Co(L^{15})_2]NO_3$) полосы поглощения при 1354 $см^{-1}$.

В комплексе $[Cu(HL^{12})(H_2O)_2](ClO_4)_2$ наблюдаются полосы ν(OH) и γ(H_2O) при 3404 $см^{-1}$ и 1157 $см^{-1}$, которые характерны для координированных молекул воды (9), и широкая полоса в области 1100–1000 $см^{-1}$, характерная для перхлорат ионов.

В дальнейшем представляло интерес изучить биологические свойства полученных координационных соединений с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами 2-формилпиридина. Методом серийных микроразведений *in vitro* изотиосемикарбазоны 2-формилпиридина $HL^{12, 14}$ и координационные соединения с ними были протестированы в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Bacillus subtilis* ATCC 6633), грамотрицательных (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883) штаммов бактерий и представителя дрожжеподобных грибов (*Candida albicans* ATCC 10231). Интерпретация данных производилась с использованием фурацилина и нистатина в качестве стандартных препаратов.

Результаты исследования противомикробной и противогрибковой активностей (**Таблица 4.1.**), показали, что HL^{12} и комплексы с ним проявляют бактериостатические и бактерицидные свойства в интервале концентраций 0.7-500 мкг/мл. Активность исследованных соединений выше по отношению к грамположительным бактериям и грибам *Candida albicans*, нежели к грамотрицательным бактериям. 4-Аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина проявляет высокую активность в отношении *Staphylococcus aureus*. В ходе исследования усановлено, что значения минимальной подавляющей и бактерицидной концентраций изменяются в интервале 0.7-3 мкг/мл, что

свидетельствует о высокой активности синтезированных соединений. Эти показатели в несколько раз превышают активность фурацилина, применяемого в медицинской практике. Сравнение активности 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина HL^{12} с активностью 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-гидрокси-1-бензальдегида HL^{1} наглядно демонстрирует, что замещение 2-гидроксибензальдегидного фрагмента на 2-формилпиридиновый фрагмент приводит к значительному усилению противомикробной активности, особенно в отношении грамположительных микроорганизмов *Staphylococcus aureus*. Координация HL^{12} к 3*d* металлам приводит к усилению активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов и грибов. Результаты исследования демонстрируют, что комплексы меди $[Cu(HL^{12})Cl_2]$, $[Cu(HL^{12})Br_2]$, $[Cu(HL^{12})(H_2O)_2](ClO_4)_2$ наиболее активны в отношении грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*. Внимания заслуживают комплексы $[Cu(HL^{12})Cl_2]$, $[Co(L^{12})_2]NO_3$, поскольку их активность в отношении грамотрицательных бактерий *Klebsiella pneumoniae* превышает активность фурацилина. Комплекс кобальта $[Co(L^{12})_2]Cl$ проявляет наибольшую противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*, превышающую активность нистатина и других синтезированных веществ.

Изучение бактериостатической и бактерицидной активностей HL^{14} и комплексов с ним показало (**Таблица 4.2.**), что замещение S-метильной группы на S-аллильную в комплексах меди $[Cu(HL^{14})Cl_2]$, $[Cu(HL^{14})Br_2]$ приводит к повышению противомикробной активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов *Escherichia coli* со значениями МПК=15.63 мкг/мл и МБК=31.25 мкг/мл, а также противогрибковой активности в отношении *Candida albicans* со значениями МПК=3.906-7.813 мкг/мл и МБК=7.813-15.63 мкг/мл. При этом активность лиганда HL^{14} ниже по сравнению с метилированнным изотиосемикарбазоном 2-формилпиридина в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Замещение метильного радикала на аллильный в изотиосемикарбазоне 2-формилпиридина приводит к усилению противогрибковой активности в 16 раз.

Природа центрального атома оказывает существенное влияние на активность координационных соединений 4, S-диаллилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина в отношении грамположительных микроорганизмов, *Candida albicans*, противомикробное и противогрибковое действие уменьшается в ряду: Cu(II)>Fe(III)>Co(III)>Ni(II).

Настоящие экспериментальные результаты показывают, что исследованные соединения потенциально могут применяться в качестве антибактериальных и противогрибковых средств.

Таблица 4.1. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации HL^{12} и координационных соединений с HL^{12} по отношению к тест-микробам и *Candida albicans* (мкг/мл)

Соединение	*Escherichia coli*		*Klebsiella pneumoniae*		*Staphylococcus aureus*		*Candida albicans*	
	МПК	**МБК**	**МПК**	**МБК**	**МПК**	**МБК**	**МПК**	**МФК**
HL^{12}	500	500	500	500	0.7	1.5	250	500
$[Zn(HL^{12})_2]I_2$	60	120	120	120	0.7	0.7	60	60
$[Cu(HL^{12})Cl_2]$	60	60	60	60	0.7	0.7	30	30
$[Cu(HL^{12})Br_2]$	60	60	120	120	0.7	0.7	30	30
$[Cu(HL^{12})(H_2O)_2](ClO_4)_2$	60	60	250	250	1.5	1.5	60	60
$[Co(L^{12})_2]Cl$	250	250	120	250	3	3	7	30
$[Co(L^{12})_2]NO_3$	120	250	60	120	0.7	0.7	120	250
Фурацилин	18.5	37.5	>300	>300	9.3	9.3	>1000	>1000
Нистатин	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	80	80

Таблица 4.2. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации HL^{14} и координационных соединений с HL^{14} по отношению к тест-микробам и *Candida albicans* (мкг/мл)

Соединение	*Staphylococcus aureus*		*Bacillus cereus*		*Bacillus subtilis*		*Escherichia coli*		*Candida albicans*	
	МПК	МБК	МПК	МПК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МФК
HL^{14}	125.0	250.0	31.25	62.50	31.25	62.50	>1000	>1000	15.63	31.25
$[Cu(HL^{14})Cl_2]$	0.9766	1.953	0.9766	1.953	0.4883	0.9766	15.63	31.25	7.813	15.63
$[Cu(HL^{14})Br_2]$	0.9766	1.953	1.953	3.906	0.9766	1.953	15.63	31.25	3.906	7.813
$[Ni(HL^{14})_2](NO_3)_2$	62.50	125.0	31.25	62.50	62.50	125.0	>1000	>1000	62.50	125.0
$[Co(L^{14})_2]I$	3.906	7.813	7.813	15.63	7.813	15.63	>1000	>1000	31.25	62.50
$[Fe(L^{14})_2]Br$	1.953	3.906	0.9766	1.953	0.9766	1.953	>1000	>1000	15.63	62.50

Также были исследованы антипролиферативные свойства некоторых соединений в отношении клеток лейкемии человека HL-60, клеток эпителия шейки матки человека HeLa, клеток эпителиальной аденокарциномы поджелудочной железы человека BxPC-3, веретеноподобной мышечной рабдомиосаркомы человека и больших многоядерных клеток RD, и нормальных клеток MDCK. 4-Аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина и ряд координационных соединений были протестированы в качестве ингибиторов пролиферации раковых клеток HL-60. Клетки миелоидной лейкемии человека инкубировали в течение трех дней в присутствии синтезированных соединений (лиганд и комплексы) и количество жизнеспособных клеток измеряли с помощью МТТ-метода. Результаты выражены в процентах ингибирования роста клеток при трех концентрациях (**Таблица 4.3.**).

Таблица 4.3. Антипролиферативная активность HL^{12} и координационных соединений с ним в отношении клеток миелоидной лейкемии человека HL-60 при трех концентрациях и значения полумаксимального ингибирования роста клеток, IC_{50}, μM

Соединение	**Ингибирование пролиферации клеток HL-60 (%)[a]**			**IC_{50}, μM**
	10 μM	**1 μM**	**0.1 μM**	
HL^{12}	0	0	0	>100
HL^{12}·HI	0	0	0	>100
$[Zn(HL^{12})_2]I_2$	0	0	0	>100
$[Cu(HL^{12})Cl_2]$	100	30.1	0	3.3
$[Cu(HL^{12})Br_2]$	99.5	96.0	0	0.4
$[Cu(HL^{12})(H_2O)_2](ClO_4)_2$	100	7.6	5.0	5.2
$[Ni(HL^{12})_2]I_2·H_2O$	94.7	5.7	1.1	5.5
$[Co(L^{12})_2]NO_3$	77.7	10.0	4.1	6.3
Доксорубицин	99	98	15	0.2

Примечание: [a] средние результаты трех экспериментов, SEM<±4%. Значения IC_{50} были вычислены с использованием статистического программного обеспечения.

Соединения HL^{12}, $HL^{12}\cdot HI$ и комплекс цинка $[Zn(HL^{12})_2]I_2$ не проявляют ингибирующей активности в интервале концентраций 10–0.1 μM. Комплексы меди(II), никеля(II) и кобальта(III) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 2-формилпиридина проявляют противораковые свойства в отношении клеток лейкемии человека HL-60 со значениями полумаксимального ингибирования IC_{50}=0.4–6.3 μM. На пролиферацию раковых клеток наибольшее влияние оказывает природа центрального атома. Комплекс меди $[Cu(HL^{12})Br_2]$ проявляет наибольшую активность по сравнению со всеми исследованными координационными соединениями с изотиосемикарбазоном HL^{12} и приближается к активности доксорубицина, применяемого в медицинской практике. Активность исследуемых комплексов практически исчезает при концентрации 0.1 мкМ.

Изучение влияния данных соединений на нормальные клетки почки собаки породы Майнтин-Дерби – MDCK показало, что изотиосемикарбазон HL^{12} и комплексы кобальта не ингибирует пролиферацию нормальных клеток (**Таблица 4.4.**). Комплекс бромида меди(II) в данном случае является таккже наиболее активным и ингибирует пролиферацию здоровых клеток в интервале концентраций 1-100 μM, соответственно является низкоселективным.

Таблица 4.4. Антипролиферативная активность HL^{12} и координационных соединений с HL^{12} в отношении клеток MDCK при четырех концентрациях и значения полумаксимального ингибирования роста клеток, IC_{50}, μM

Соединение	**Ингибирование пролиферации клеток MDCK (%)[a]**				**IC_{50}, μM**
	100 μM	**10 μM**	**1 μM**	**0.1 μM**	
HL^{12}	0	0	0	0	>100
$[Zn(HL^{12})_2]I_2$	96.7	0	0	0	68
$[Cu(HL^{12})Cl_2]$	100	79.5	2.4	0	5.0
$[Cu(HL^{12})Br_2]$	100	100	7.3	0	1.5
$[Ni(HL^{12})_2]I_2\cdot H_2O$	57.4	0	0	0	95
$[Co(L^{12})_2]Cl$	45.8	0	0	0	>100
$[Co(L^{12})_2]NO_3$	23.8	0	0	0	>100
$[Co(L^{12})_2]I\cdot[Co(L^{12})_2](I_3)$	31.0	0	0	0	>100
Доксорубицин	>100	56	25.1	19.1	7.1

Примечание: [a] средние результаты трех экспериментов, SEM<±4%. Значения IC_{50} были вычислены с использованием статистического программного обеспечения.

Путем проведения первичного скрининга раковых клеток (HL-60, HeLa, BxPC-3, RD) была определена избирательность антипролиферативной активности для некоторых синтезированных комплексов (**Таблица 4.5.**). Изотиосемикарбазон HL^{12} избирательно ингибирует только клетки RD. Комплекс меди $[Cu(HL^{12})Br_2]$ наиболее активен в отношении всех изученных раковых клеток, но он также влияет на пролиферацию нормальных клеток, вследствие чего недостаточно селективен (SI_3 = 1.2–4.2). Индексы селективности комплексов меди $[Cu(HL^{12})Cl_2]$, $[Cu(HL^{12})Br_2]$ по отношению к клеткам BxPC-3 и RD превышают соответствующие значения SI доксорубицина в 2.2–9.8 раз. Комплекс кобальта $[Co(L^{12})_2]Cl$ избирательно подавляет пролиферацию клеток HeLa ($SI_2 > 47$) и практически не влияет на рост нормальных клеток. Его значение индекса селективности по отношению к клеткам рака шейки матки более чем в 60 раз выше, чем соответствующее значение SI доксорубицина, который используется в медицинской практике.

Таблица 4.5. Значения концентраций полумаксимального ингибирования пролиферации клеток MDCK, HL-60, HeLa, BxPC-3, RD и индексы селективности HL^{12} и координационных соединений с HL^{12}

Соединение	MDCK	HL-60		HeLa		BxPC-3		RD	
	IC_{50}, μM	IC_{50}, μM	SI_1	IC_{50}, μM	SI_2	IC_{50}, μM	SI_3	IC_{50}, μM	SI_4
HL^{12}	>100	>100	-	>100	-	>100	-	16.1	>6.2
$[Zn(HL^{12})_2]I_2$	68	>100	-	>100	-	>100	-	10.9	6.24
$[Cu(HL^{12})Cl_2]$	5.0	3.3	1.52	7.92	0.63	1.08	4.63	1.16	4.31
$[Cu(HL^{12})Br_2]$	1.5	0.4	3.75	1.25	1.20	0.36	4.17	0.68	2.21
$[Ni(HL^{12})_2]I_2 \cdot H_2O$	95	5.5	17.3	54.0	1.76	51.6	1.84	14.1	6.74
$[Co(L^{12})_2]Cl$	>100	-	-	2.1	**>47**	48.2	>2.1	15.9	6.29
$[Co(L^{12})_2]NO_3$	>100	6.3	>16	>100	-	>100	-	57.0	>1.7
$[Co(L^{12})_2]I \cdot [Co(L^{12})_2](I_3)$	>100	-	-	>100	-	>100	-	>100	-
Доксорубицин	7.1	0.2	35.5	10.0	0.71	3.7	1.92	16.2	0.44

Примечания: Значение IC_{50} - это концентрация, ингибирующая пролиферацию клеток на 50%. Значение SI - показатель селективности.

SI – индекс селективности, где $SI = \frac{IC_{50}(MDCK)}{IC_{50}(\text{раковая клетка})}$

Перспективными считаются вещества со значениями SI > 3.

Значения SI_1, SI_2, SI_3, SI_4 каждого соединения рассчитывали, как отношение IC_{50} для клеток MDCK / IC_{50} для линий раковых клеток HL-60, HeLa, BxPC-3, RD, соответственно

Важно, чтоб противораковые препараты не запускали окислительный стресс в организме, поскольку избыточная активация реакций свободно-радикального окисления представляет типичный патологический процесс, от которого в значительной степени зависит структурно-функциональная целостность клеток, что напрямую сопряжено с опухолевой трансформацией. Некоторые синтезированные вещества были изучены в отношении их действия к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$. Значения активности изотиосемикарбазонов соизмеримы с активностью Тролокса, применяемого в медицинской практике. Гидрогалогениды проявляют активность выше по сравнению со свободными изотиосемикарбазонами. Замещение S-метильного радикала на S-аллильный или 4-нитробензильный приводит к росту активности, как свободного лиганда, так и комплексов с ними. При образовании координационных связей изотиосемикарбазонов $HL^{12\text{-}13}$ с солями меди и кобальта активность полностью исчезает. Наибольшую активность в отношении $ABTS^{\bullet+}$ радикалов проявил комплекс $[Zn(L^{15})Cl]$, со значением IC_{50} в 7 раз превышающим активность Тролокса. Влияние природы центрального атома металла в комплексах с HL^{15} на антиоксидантную активность изменяется в ряду Co < Ni < Fe < Cu < Zn.

Таблица 4.6. Значения IC_{50} некоторых синтезированных веществ с $HL^{12\text{-}15}$ по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$

Соединение	IC_{50}, μM	Соединение	IC_{50}, μM
HL^{12}	41.3	$[Fe(L^{14})_2]NO_3$	27.4
$[Cu(HL^{12})Cl_2]$	≥ 100	HL^{15}	32.5
$[Cu(HL^{12})Br_2]$	≥ 100	$HL^{15} \cdot HBr$	24.0
$[Cu(HL^{12})(ClO_4)_2] \cdot 2H_2O$	≥ 100	$[Zn(L^{15})Cl]$	4.46
$[Co(L^{12})_2]NO_3$	≥ 100	$[Zn(L^{15})Br]$	26.68
$[Co(L^{12})_2]_2(I)(I_3)$	≥ 100	$[Cu(HL^{15})Cl_2]$	21.8
HL^{13}	51.0	$[Cu(HL^{15})Br_2]$	25.8
$[Cu(HL^{13})Cl_2]$	≥ 100	$[Ni(HL^{15})_2]Cl_2$	55.9
$[Co(L^{13})_2]I$	≥ 100	$[Ni(HL^{15})_2]Br_2$	55.4
$HL^{14} \cdot HI$	28.5	$[Ni(HL^{15})_2](NO_3)_2$	≥ 100
$[Cu(HL^{14})Cl_2]$	28.9	$[Co(L^{15})_2]Cl$	≥ 100
$[Cu(HL^{14})Br_2]$	32.7	$[Co(L^{15})_2]Br$	≥ 100
$[Ni(HL^{14})_2](NO_3)_2$	27.3	$[Co(L^{15})_2]NO_3$	≥ 100
$[Co(L^{14})_2]I$	25.7	$[Fe(L^{15})_2]Cl$	35.2

$[Co(L^{14})_2]Cl$	26.0	**$[Fe(L^{15})_2]Br$**	66.0
$[Co(L^{14})_2]NO_3$	20.0	**Тролокс**	33.3
$[Fe(L^{14})_2]Br$	20.8		

Примечание: В таблице представлены средние результаты трех экспериментов.

Супероксид анион является родоначальником токсичных производных молекулярного кислорода. Он способен высвобождать ионы металлов переменной валентности из комплексов с биологическими свойствами. Супероксид анион $\dot{O}_2^-$ превращается в H_2O_2 под действием супероксиддисмутазы, которая в присутствии ионов Fe^{2+} или Cu^+ образует гидроксильный радикал.

$$\begin{array}{l} Hb\left(Fe^{2+}\right) \\ \downarrow \longrightarrow \bar{e} + O_2 \longrightarrow O_2^- \xrightarrow[\bar{e},2H^+]{} H_2O_2 \xrightarrow[\bar{e},H^+]{} H_2O + OH^{\bullet} \\ MetHb\left(Fe^{3+}\right) \end{array}$$

Радикал $OH^{\cdot}$ - сильнейший окислитель, способный разрушить практически любую биологическую молекулу. Гидроксильный радикал проявляет цитотоксическое и мутагенное действие в условиях окислительного стресса, разрывает любую С-Н и С-С связь с очень высокой скоростью реакции. Поэтому представляло интерес изучить действие синтезированных соединений в отношении супероксид радикалов. В качестве эталона сравнения использовали антиоксидант кверцетин. Кверцетин – природный биорегулятор, водорастворимый растительный флавонол из флавоноидной группы полифенолов, препятствующий разрушению клеточных мембран свободными радикалами и развитию воспаления.

Таблица 4.7. Значения IC_{50} некоторых синтезированных веществ на основе HL^{12} и кверцетина по отношению к супероксид радикалам

Соединение	**IC_{50}, μM**
Кверцетин	61.86
$[Cu(HL^{12})Cl_2]$	0.05
$[Cu(HL^{12})Br_2]$	0.03
$[Cu(HL^{12})(NO_3)_2]$	0.07
$[Cu(HL^{12})(H_2O)_2](ClO_4)_2$	0.18
$[Co(L^{12})_2]I \cdot [Co(L^{12})_2]I_3$	4.26

Примечание: В таблице представлены средние результаты трех экспериментов.

В ходе эксперимента было установлено, что протестированные комплексы меди(II) и кобальта(III) с HL^{12} проявляют активность значительно выше кверцетина. Наиболее активными оказались комплексы меди(II), превышая активность кверцетина в $2 \cdot 10^3$ раз. Полученные результаты демонстрируют перспективность данных соединений.

Кроме того, удалось установить, что алкилирование атома серы приводит к значительному повышению активности в отношении супероксид радикалов. На диаграмме (**Рис. 4.11.**) визуально продемонстрировано сравнение комплексов хлорида и бромида меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-формилпиридина (TscPy) и 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 2-формилпиридина (S-MeTscPy). В обоих случаях активность алкилированных тиосемикарбазонов в составе комплексов приводит к росту активности в 10 раз.

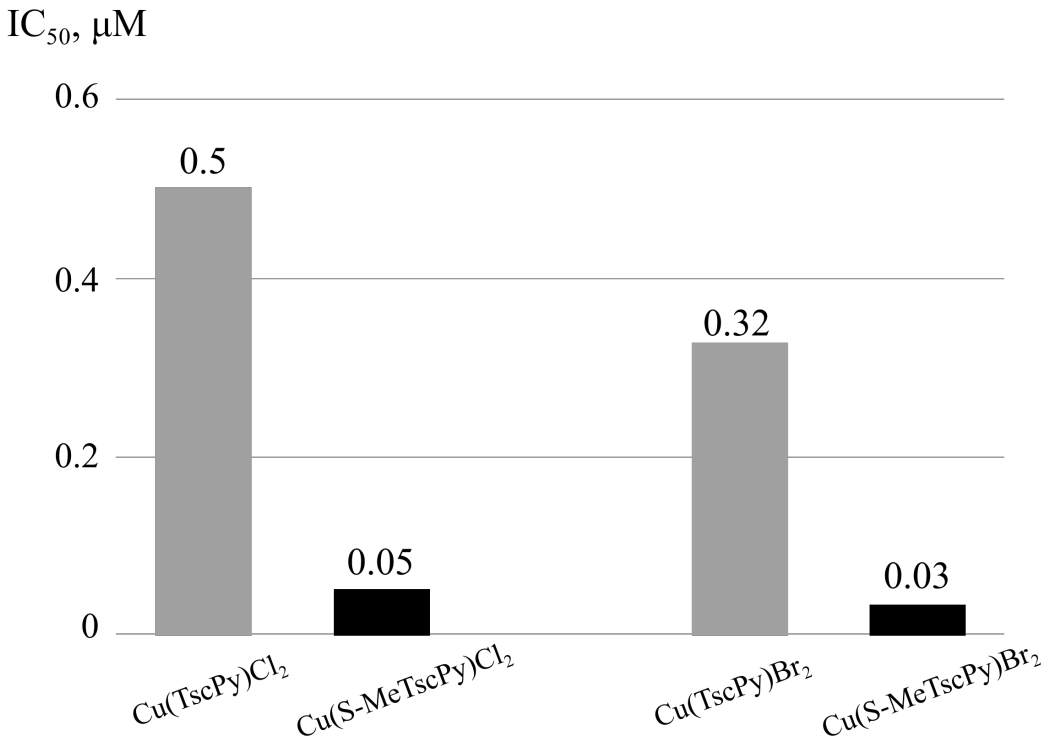


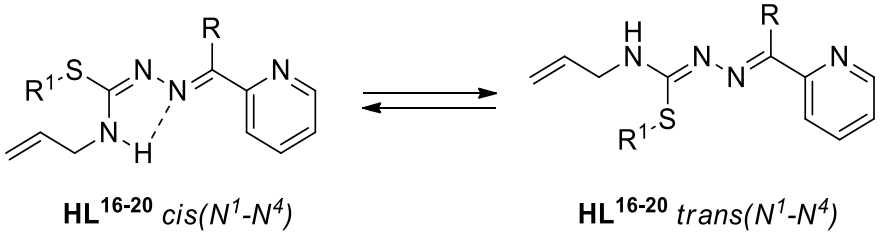
Рис. 4.11. Сравнительная диаграмма IC_{50} некоторых синтезированных веществ на основе тиосемикарбазонов и изотиосемикарбазонов 2-формилпиридина по отношению к супероксид радикалам

Проанализировав антиоксидантные свойства тестируемых соединений установлено, что они являются мощными восстанавливающими ингибиторами и показали хорошие результаты по сравнению с кверцетином.

4.2. Координационные соединения *3d* металлов с производными 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазоном 2-формилпиридина

Исходя из раннее полученных результатов, так как значения биологической активности ряда комплексов 3*d* металлов с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами 2-формилпиридина превышают активность стандартных веществ, применяемых в медицине, представляло интерес изучить влияние замещения 2-формилпиридина на 2-ацетилпиридин и 2-бензоилпиридин на состав, строение и свойства 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов и комплексов с ними.

Для этого были синтезированы 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-ацетилпиридина (HL^{16}), 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазон 2-ацетилпиридина (HL^{17}), 4,S-диаллилизотиосемикарбазон 2-ацетилпиридина (HL^{18}), 4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазон 2-ацетилпиридина (HL^{19}), 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-бензоилпиридина (HL^{20}). Изотиосемикарбазоны $HL^{16\text{-}20}$ были получены в два этапа: синтез гидрогалогенидов соответствующих изотиосемикарбазонов и дальнейшая их нейтрализация. 4-Аллилизотиосемикарбазоны $HL^{16\text{-}20}$ были изучены методом ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопического исследования с целью определения их строения и чистоты. Сравнительный анализ спектров 4-аллилизотиосемикарбазонов с соответствующими 4-аллилтиосемикарбазонами демонстрирует алкилироование атома серы. В ^{13}C ЯМР спектрах изотиосемикарбазонов пики при 170-180 м.д. характерные для связи S=C отсутствуют, и появляются по два новых пика в интервале 160-170 м.д., характерные для $C(sp^2)$–S атома углерода. Все пики в ЯМР спектрах изотиосемикарбазонов $HL^{16\text{-}20}$ сдвоены. Этот факт свидетельствует о наличии в растворе двух форм $HL^{16\text{-}20}$. Эти две формы представляют собой *cis* (N^1 – N^4) и *trans* (N^1 – N^4) изомеры $HL^{16\text{-}20}$ (**Рис. 4.12.**).

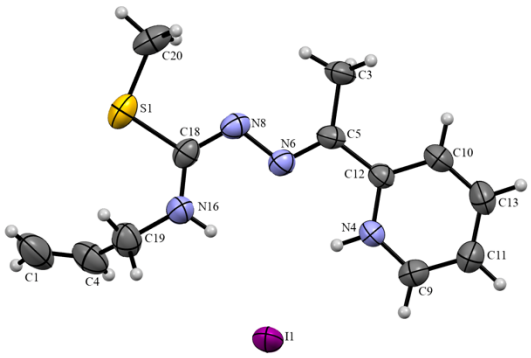


$HL^{16\text{-}20}$ *cis(N^1-N^4)* **$HL^{16\text{-}20}$** *trans(N^1-N^4)*

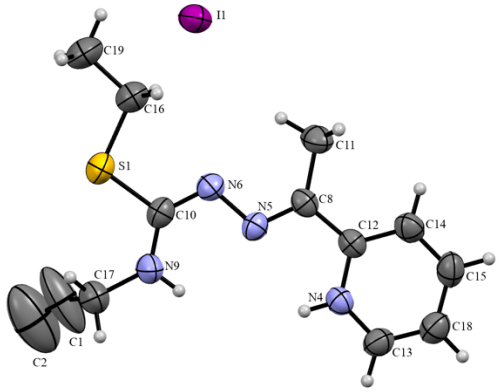
Рис. 4.12. Изомерные формы изотиосемикарбазонов $HL^{16\text{-}20}$

При перекристаллизации из хлороформа для шести 4-аллилтиосемикарбазонов были получены монокристаллы, строение которых было установлено методом РСА (**Рис. 4.13.**). Молекулы изотиосемикарбазонов практически плоские за исключением этильного, аллильного и бензильного радикалов. В молекуле иодгидрата изотиосемикарбазона $[H_2L^{20}]I$, атомы азота пиридинового и гидразинового фрагментов находятся в *trans*

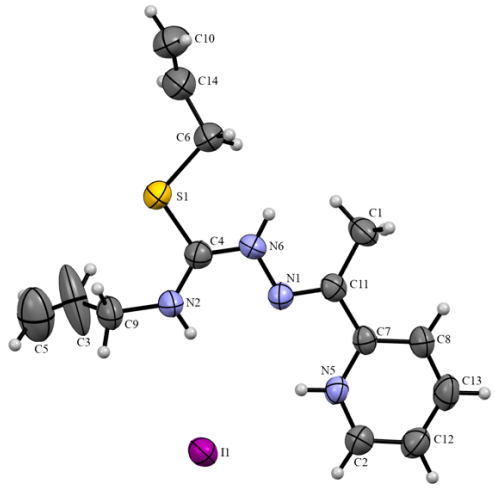
конфигурации. В случае $[H_2L^{16}]I$, $[H_2L^{17}]I$, $[H_2L^{18}]I$, $[H_2L^{19}]Br$ и $[HL^{19}]$ наблюдается *cis* конфигурация относительно связи $N^2=C^3$.



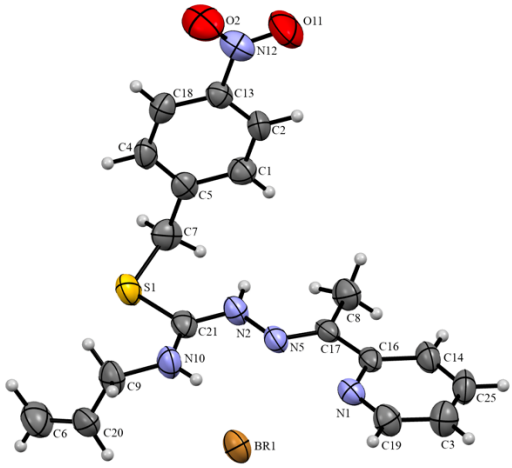
$[H_2L^{16}]I$



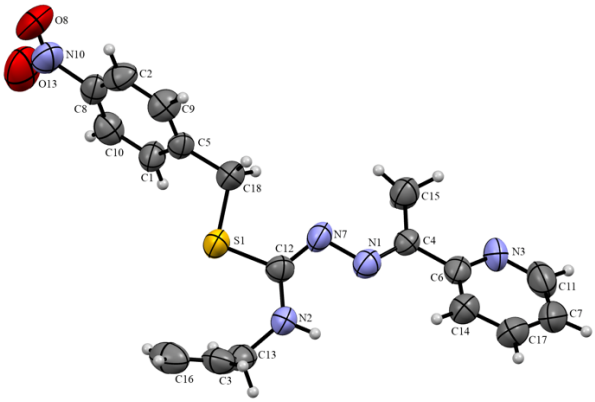
$[H_2L^{17}]I$



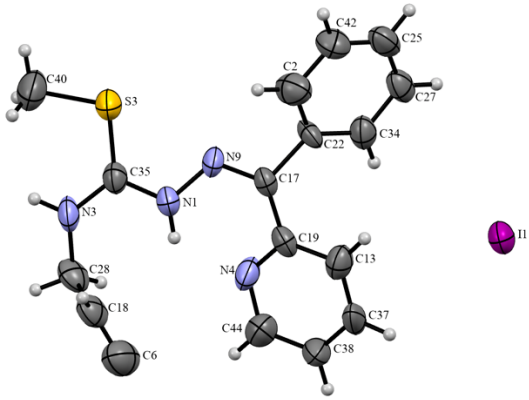
$[H_2L^{18}]I$



$[H_2L^{19}]Br$



HL^{19}



$[H_2L^{20}]I$

Рис. 4.13. Строение изотиосемикарбазонов HL^{19}, $[H_2L^{16\text{-}20}]X$, $X=Br^-, I^-$

Координационные соединения были синтезированы путем взаимодействия HL^{16-20} и соответствующих солей меди(II) в молярном отношении 1:1 или никеля(II), кобальта(II) и железа(III) в молярном отношении 2:1. Также проводились синтезы комплексов при взаимодействии гидрогалогенидов изотиосемикарбазонов HL^{16-20} с ацетатами цинка(II) в молярном отношении 1:1, никеля(II) или кобальта(II) в молярном отношении 2:1.

На основании элементного анализа для полученных координационных соединений был установлен состав, представленный в **Таблице А5.6.** в **Приложении 5.**

Координационные соединения цинка(II), меди(II) и никеля(II) представляют собой электролиты типа 1:2, так как значения их молярной электропроводности варьируют в интервале 146 – 192 $Ом^{-1}·см^{2}·моль^{-1}$. В случае координационных соединений цинка(II) и меди(II) соответствующие анионы (I^-, Cl^-, Br^- и NO_3^-) замещаются молекулами растворителя в процессе растворения. Координационные соединения кобальта(III) и железа(III) представляют собой электролиты типа 1:1 со значениями молярной электропроводности λ = 82 – 103 $Ом^{-1}·см^{2}·моль^{-1}$.

Значения эффективных магнитных моментов координационных соединений меди(II) находятся в диапазоне 1.75 – 1.93 М.Б., что свидетельствует о наличии неспаренного электрона иона Cu(II). Следовательно, взаимодействие между атомами меди в данных координационных соединениях отсутствует. Значения магнитных моментов координационных соединений никеля (2.92 – 2.94 М.Б.) соответствуют двум неспаренным электронам и октаэдрическому лигандному окружению. Координационные соединения железа(III) находятся в высокоспиновом состоянии (5.82 М.Б.). Кобальтовые комплексы диамагнитны, что указывает на то, что кобальт(II) окисляется до степени окисления +3 в ходе синтеза.

Для определения изменений, происходящих при образовании комплексов были сравнены ИК-спектры координационных соединений с соответствующими спектрами изотиосемикарбазонов HL^{16-20}. Было установлено, что три донорных атома азота изотиосемикарбазонов HL^{16-20} участвуют в координации с центральными атомами металлов. Валентные колебания пиридина $\nu(C = N_{пир})$ в прекурсорах наблюдаются при 1582 $см^{-1}$. В случае комплексов происходит смещение пика на 21–39 $см^{-1}$ в сторону меньших волновых чисел, что указывает на участие в координации пиридинового атома азота с ионом металла. Валентные колебания $\nu(N^4H)$ при 3250 $см^{-1}$ смещены на 130 $см^{-1}$ в сторону меньших волновых чисел в координационных соединениях меди(II), никеля(II) и исчезают в координационных соединениях кобальта(III) и железа(III), что указывает на депротонирование изотиосемикарбазонов HL^{16-20} в процессе координации с ионами

металлов. Полосы поглощения ν(C=N[1]) смещены на 13–39 см$^{-1}$, что свидетельствует об участии в координации азометинового атома азота изотиосемикарбазонов. Полосы поглощения связей C–S при 1093-1096 см$^{-1}$ и 747 см$^{-1}$ практически не смещены в спектрах координационных соединений. Следовательно, атом серы не участвует в координации с ионом металла в этих соединениях.

В отличие от ранее описанных координационных соединений 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина и других координационных соединений 3*d*-металлов с S-алкилизотиосемикарбазонами, было доказано, что 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-ацетилпиридина может взаимодействовать как тридентатный лиганд с набором донорных атомов NNN или SNN. Ранее координация S-алкилизотиосемикарбазонов через алкилированный атом серы наблюдалась только в случае некоторых координационных соединений палладия.

Особый SNN способ координации наблюдается в комплексах [Zn(H^{16})I$_2$] и [Cu(HL^{16})Br$_2$]. Комплекс [Zn(H^{16})I$_2$] был получен следующим образом: дигидрат ацетата цинка (Zn(CH$_3$COO)$_2$·2H$_2$O) (0,204 г, 1 ммоль) добавляли к горячему (55°C) этанольному раствору (35 мл) гидроиодида 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина HL^{16}·HI (0,367 г, 1 ммоль) и йодида калия KI (0,166 г, 1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 55°C. При охлаждении до комнатной температуры выпадал желтый осадок, который в дальнейшем отфильтровывали, промывали холодным этанолом и сушили в вакууме. Комплекс [Cu(HL^{16})Br$_2$] получен путем взаимодействия 0,223 г (1 ммоль) CuBr$_2$ и 0,248 г (1 ммоль) HL^{16}.

Кристаллические структуры данных комплексов демонстрируют первые примеры SNN-координации изотиосемикарбазонов к атомам цинка(II) и меди(II). Координационный полиэдр данных комплексов представляет собой искаженную квадратную пирамиду. Координационное число цинка(II) и меди(II) равно пять. Три координационных места в каждом комплексе занимает молекула изотиосемикарбазона, координируясь через пиридиновый и азометиновый атомы азота, а также атом серы тиометильной группы. Четвертое координационное место и апикальную позицию занимают два иодид-иона, в случае цинка и два бромид-иона, в случае меди.

Замена бромид-ионов на хлорид-ионы приводит к традиционному NNN-способу координации изотиосемикарбазона. Более того, методом ЭПР было установлено, что в процессе растворения происходит вымывание бромид-ионов из внутренней сферы комплекса меди, что одновременно приводит и к изменению способа координации изотиосемикарбазона на более привычный способ с помощью NNN-набора донорных

атомов. Таким образом, можно предположить, что наличие объемных анионов во внутренней сфере приводит к стабилизации координации через метилированный атом серы.

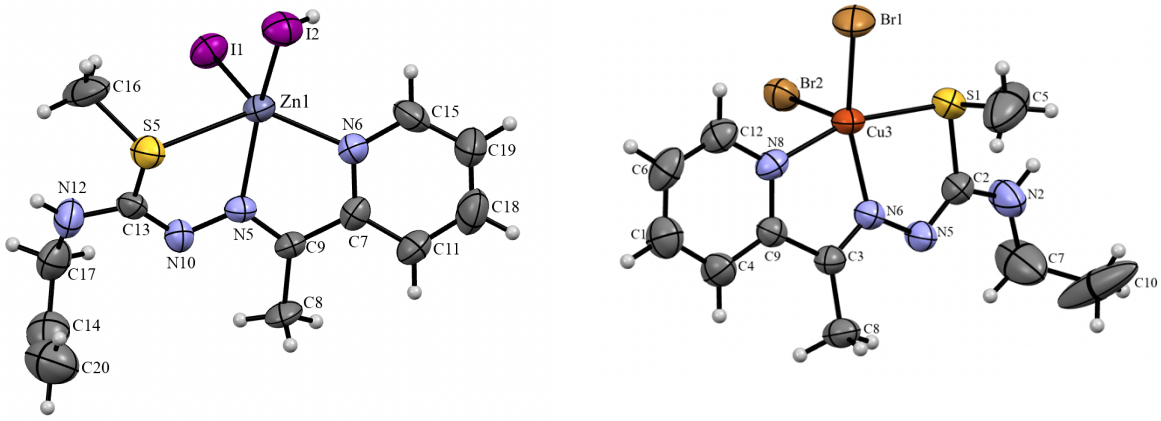


Рис. 4.14. Строение комплексов $[Zn(HL^{16})I_2]$ и $[Cu(HL^{16})Br_2]$

При взаимодействии хлорида меди(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 2-ацетилпиридина образуется комплекс с мономерным строением. Координационный полиэдр также представляет собой искаженную квадратную пирамиду. 4-Аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-ацетилпиридина является трехдентатным, недепротонированным лигандом, координируясь к центральному атому металла по NNN-донорным атомам, образуя два пятичленных металлоцикла. Атом серы в данном случае участие в координации не принимает. Четвертое положение и апикальную позицию занимают два хлорид-иона. Координационное число меди равно пять.

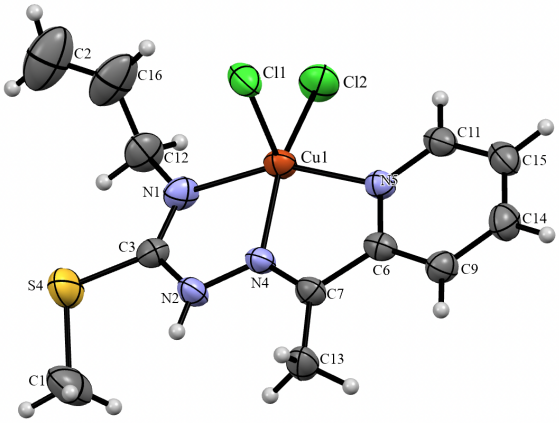


Рис. 4.15. Строение комплекса $[Cu(HL^{16})Cl_2]$

При взаимодействии нитрата меди с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 2-ацетилпиридина образуется комплекс с полимерным строением $\{[Cu(HL^{16})NO_3]\cdot NO_3\}_n$. Координационный полиэдр представляет собой октаэдр. Изоиосемикарбазон HL^{16} выступает в качестве трехдентатного недепротонированного лиганда, координируясь к центральному атому посредством пиридинового, азометинового и тиокарбамидного атомов

азота. Четвертое, пятое и шестое координационные места занимают атомы кислорода двух нитрат-ионов, которые выполняют роль мостиков между атомами меди.

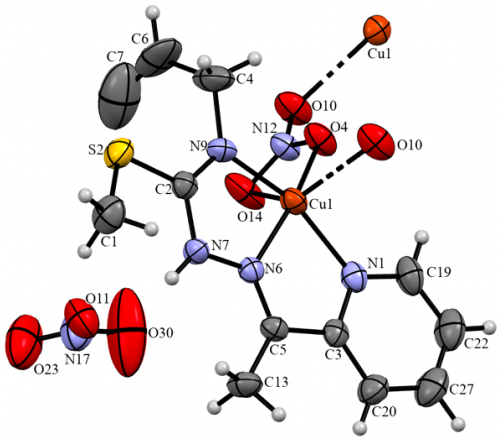


Рис. 4.16. Строение комплекса {[Cu(HL^{16})NO$_3$]·NO$_3$}$_n$

В результате перекристаллизации этанольного раствора хлорида кобальта(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 2-ацетилпиридина были получены монокристаллы и методом РСА было установлено их октаэдрическое строение. Координационное число кобальта (III) равно шесть. Два изотиосемикарбазона являются монодепротонированными и занимают по три координационных места, координируясь через азометиновый, тиокарбамидный и пиридиновый атомы азота к центральному атому металла. Во внешней сфере находятся хлорид-ион и кристаллизационная молекула воды.

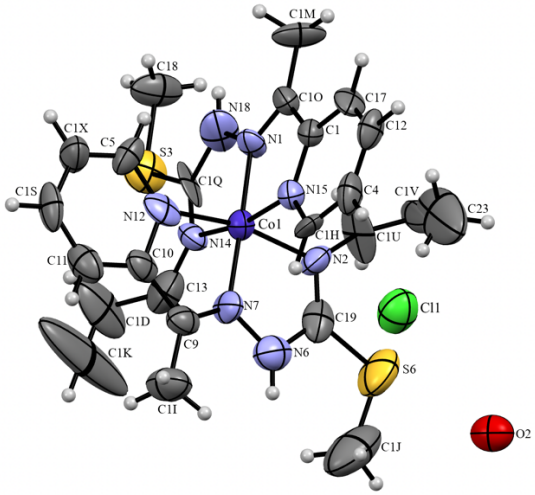


Рис. 4.17. Строение комплекса [Co(L^{16})$_2$]Cl·H$_2$O

В результате перекристаллизации из диметилсульфоксида были получены монокристаллы комплекса [Ni(HL^{17})$_2$]I$_2$·2H$_2$O и методом РСА установлено строение. Координационное соединение обладает октаэдрическим *мер*-строением. Координационное число никеля равно шесть. Два трехдентатных изотиосемикарбазона HL^{17} в составе

комплекса координируются к центральному атому никеля по NNN-донорным связям. Во внешней сфере находятся два иодид-иона и две кристаллизационные молекулы воды.

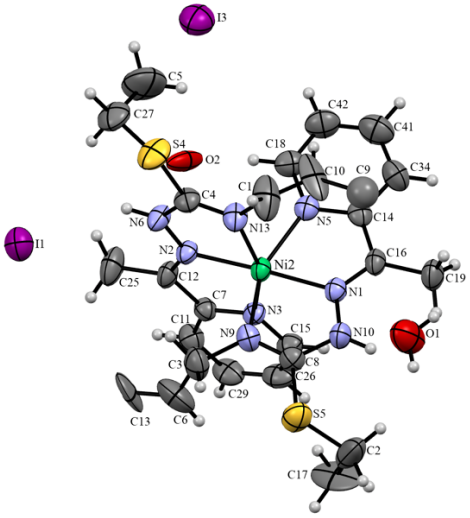


Рис. 4.18. Строение комплекса $[Ni(HL^{17})_2]I_2 \cdot 2H_2O$

Комплекс хлорида железа (III) с 4-аллил-S-(4-нитробензил)-изотиосемикарбазоном 2–ацетилпиридина HL^{19} обладает октаэдрическим *мер*-строением. Изотиосемикарбазоны представляют собой монодепротонированные лиганды, которые координируются к центральному атому железа посредством пиридинового, азометинового и тиокарбамидного атомов азота. Во внешней сфере находится хлорид-ион.

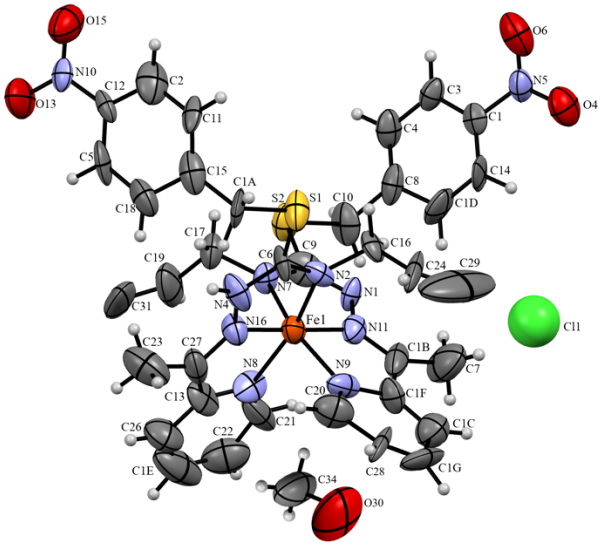


Рис. 4.19. Строение комплекса $[Fe(L^{19})_2]Cl$

Некоторые синтезированные соединения $HL^{16\text{-}20}$ и комплексы с ними были протестированы на антипролиферативную активность в отношении клеток эпителия шейки матки человека HeLa, клеток эпителиальной аденокарциномы поджелудочной железы человека BxPC-3, веретеноподобной мышечной рабдомиосаркомы человека и больших

многоядерных клеток RD. Значения противоопухолевой активности сравнивали со значениями антипролиферативной активности по отношению к нормальным клеткам MDCK. Большинство изученных веществ проявили многообещающую противоопухолевую активность (**Таблица 4.8.).** Изотиосемикарбазон HL^{16} проявляет селективную активность против клеток BxPC-3. В большинстве случаев координационные соединения 3*d*-металлов более активны, чем HL^{16}. Большое влияние на антипролиферативную активность координационных соединений имеет природа центрального атома. Координационные соединения меди $[Cu(HL^{16})Cl_2]$, $[Cu(HL^{16})Br_2]$, $\{[Cu(HL^{16})NO_3]\cdot NO_3\}_n$ проявляют наивысшую активность в отношении клеточных линий HeLa, BxPC-3 и RD, которая более чем в 16 раз превышает активность HL^{16}. Более того, их значения IC_{50} ниже, чем соответствующие значения IC_{50} доксорубицина, который используется в медицинской практике. Селективность данных координационных соединений меди по отношению к клеточным линиям BxPC-3 и RD довольно высока, поскольку их индексы селективности находятся в диапазоне 6.3–18 и в 5.3–16 раз превышают селективность доксорубицина по отношению к этим раковым клеткам. В тоже время данные координационные соединения меди не проявляют селективной активности в отношении клеток HeLa, поскольку их индексы селективности в отношении этой линии раковых клеток меньше 1.

При сравнении полученных результатов с выше описанными данными противораковой активности синтезированных координационных соединений с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 2-формилпиридина (HL^{12}) можно сделать вывод, что в случае координационных соединений меди(II) замена 2-формилпиридинового фрагмента на 2-ацетилпиридиновый приводит к увеличению противоопухолевой активности в 2.6–12 раз, а также к увеличению селективности в 1.5–2.4 раза.

Кроме того, по ряду координационных соединений меди $[Cu(HL^{16})Cl_2]$, $[Cu(HL^{16})Br_2]$, $\{[Cu(HL^{16})NO_3]\cdot NO_3\}_n$ можно проследить влияние аниона кислотного остатка на противоопухолевую активность. Активность увеличивается в следующем ряду: $Cl^- < NO_3^- < Br^-$, что согласуется с ранее описанными данными по комплексам с 4 -аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 2-формилпиридина (HL^{12}). Наибольшая селективность также достигается в случае бромид-ионов.

Координационные соединения никеля(II), кобальта(III) и железа(III) проявляют меньшую антипролиферативную активность в отношении всех исследованных линий клеток.

Координационное соединение никеля(II) $[Ni(HL^{16})_2](NO_3)_2$ проявляет селективную активность в отношении клеток BxPC-3 (индекс селективности $SI_2 = 10$). Селективность

антипролиферативной активности координационных соединений кобальта(III) и железа(III) значительно ниже (SI_{1-3} = 1.0 – 3.1).

Сравнение данных противоопухолевой активности 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина и комплексов $[Cu(HL^{18})Cl_2]$, $[Cu(HL^{18})Br_2]$, $[Cu(HL^{18})(NO_3)]NO_3$ с 4-аллил-*S*-метилизотиосемикарбазоном 2-ацетилпиридина и комплексами меди, показывает, что замещение группы *S*-метил на *S*-аллил приводит к усилению противораковой активности и ослаблению антипролиферативной активности в отношении нормальных клеток MDCK. Наиболее значительное усиление селективности наблюдается в отношении клеток BxPC-3. Комплексы 4,*S*-диаллилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина с хлоридом и бромидом меди(II) обладают индексом селективности 280 и 154, что является высоким результатом для дальнейшего проведения предклинических и клинических испытаний.

Таблица 4.8. Значения концентраций полумаксимального ингибирования пролиферации клеток MDCK, HeLa, BxPC-3, RD и индексы селективности $HL^{16, 18, 19}$ и координационных соединений с ними

Соединение	MDCK	HeLa		BxPC-3		RD	
	IC_{50}, μM	IC_{50}, μM	SI_1	IC_{50}, μM	SI_2	IC_{50}, μM	SI_3
HL^{16}	13.0	47.6	0.27	1.5	8.7	>100	–
$[Cu(HL^{16})Cl_2]$	1.0	3.0	0.33	0.09	11	0.16	6.3
$[Cu(HL^{16})Br_2]$	0.35	0.6	0.58	0.02	18	0.05	7.0
$\{[Cu(HL^{16})NO_3]\cdot NO_3\}_n$	0.7	1.02	0.69	0.07	10	0.11	6.4
$[Ni(HL^{16})_2](NO_3)_2$	12.0	14.2	0.85	1.17	10	13.6	0.88
$[Co(L^{16})_2]NO_3$	11.0	3.5	3.1	8.6	1.3	10.7	1.0
$[Fe(L^{16})_2]NO_3$	18.6	12.8	1.5	13.0	1.4	7.6	2.4
HL^{18}	-	>100	-	>100	-	-	-
$[Cu(HL^{18})Cl_2]$	1.4	0.5	2.80	0.005	**280**	0.2	7.00
$[Cu(HL^{18})Br_2]$	1.23	0.39	3.15	0.008	**154**	1.3	0.95
$[Cu(HL^{18})(NO_3)]NO_3$	1.3	0.3	4.33	0.04	32.50	0.14	9.29
$HL^{19}\cdot HBr$	2.39	-	-	8.5	0.28	1.4	1.71
Доксорубицин	7.1	10.0	0.71	3.7	1.9	16.2	0.44

Примечания: Значение IC_{50} - это концентрация, ингибирующая пролиферацию клеток на 50%.

SI – индекс селективности, где $SI = \frac{IC_{50}(MDCK)}{IC_{50}(\text{раковая клетка})}$;

Перспективными считаются вещества со значениями SI > 3.

Значения $SI_{1\text{-}3}$ рассчитывали, как отношение IC_{50} для клеток MDCK / IC_{50} для линий раковых клеток HeLa, BxPC-3, RD.

В таблице представлены средние результаты трех экспериментов.

Избыточная активация реакции свободно-радикального окисления представляет патологический процесс, от которого в значительной степени зависит целостность клеточных структур. Активация свободно-радикальных процессов, истощении АОС организма, приводит к окислительному стрессу и может индуцировать апоптоз.

Для изучения антирадикальных свойств синтезированных соединений была изучена активность в отношении катион-радикалов ABTS $^{\bullet +}$. В данном случае также как и в предыдущем гидроиодиды более активны нейтрализованных изотиосемикарбазонов. Комплексы кобальта, некоторые комплексы железа и меди с $HL^{16\text{-}20}$ не проявили активности в отношении изученных радикалов. Практически во всех случаях комплексы никеля проявляют активность выше Тролокса. Среди комплексов с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 2-бензоилпиридина наибольшую активность, как и в случае 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов 2-формилпиридина проявили комплексы цинка $Zn(HL^{18})I_2$, $[ZnL^{20}Cl]$, превышая в 8 раз активность Тролокса. Комплексы с 4,S-диаллилизотиосемикарбазоном 2-ацетилпиридина инактивируют свободные радикалы сильнее остальных протестированных соединений.

Таблица 4.9. Значения IC_{50} некоторых синтезированных веществ на основе $HL^{16\text{-}20}$ по отношению к катион-радикалу ABTS $^{\bullet +}$

Соединение	IC_{50}, μM	Соединение	IC_{50}, μM
$[Cu(HL^{16})Cl_2]$	≥100	$Cu(HL^{19})Cl_2$	>100
$[Cu(HL^{16})Br_2]$	≥100	$Cu(HL^{19})Br_2$	>100
$[Ni(HL^{16})_2](NO_3)_2$	21.5	$Cu(HL^{19})(NO_3)_2$	>100
$[Ni(HL^{16})_2](ClO_4)_2$	25.1	$Ni(HL^{19})_2(NO_3)_2$	1.51
$[Co(L^{16})_2]NO_3$	≥100	$Fe(L^{19})_2Cl$	>100
$Co(L^{16})_2I$	≥100	$Fe(L^{19})_2NO_3$	>100
HL^{17}	≥100	HL^{20}	32.5
$HL^{17}\cdot HI$	41.0	$HL^{20}\cdot HBr$	24.0
$Ni(L^{17})_2I_2$	16.7	$[ZnL^{20}Cl]$	4.46
$Co(L^{17})_2I$	≥100	$[ZnL^{20}Br]$	26.68
HL^{18}	≥100	$[Cu(HL^{20})Cl_2]$	21.8
$HL^{18}\cdot HBr$	13.42	$[Cu(HL^{20})Br_2]$	25.75
$Zn(HL^{18})I_2$	3.73	$[Ni(HL^{20})Cl]Cl$	41.84

$Cu(HL^{18})Cl_2$	>100	**$[Ni(HL^{20})_2]Cl_2$**	55.93
$Cu(HL^{18})Br_2$	>100	**$[Ni(HL^{20})_2]Br_2$**	55.44
$Cu(HL^{18})(NO_3)_2$	11.72	**$[Ni(HL^{20})_2](NO_3)_2$**	>100
$Cu(HL^{18})(CH_3COO)_2$	7.33	**$[Co(L^{20})_2]Br$**	>100
$Ni(HL^{18})_2I_2$	0.37	**$[Co(L^{20})_2]Cl$**	>100
$Ni(HL^{18})_2(NO_3)_2$	0.45	**$[Co(L^{20})_2]NO_3$**	>100
$Co(L^{18})_2I$	4.16	**$[Fe(L^{20})_2]Cl$**	35.19
$Fe(L^{18})_2NO_3$	0.95	**$[Fe(L^{20})_2]Br$**	66.0
HL^{19}	>100	**Тролокс**	33.3

Примечание: В таблице представлены средние результаты трех экспериментов.

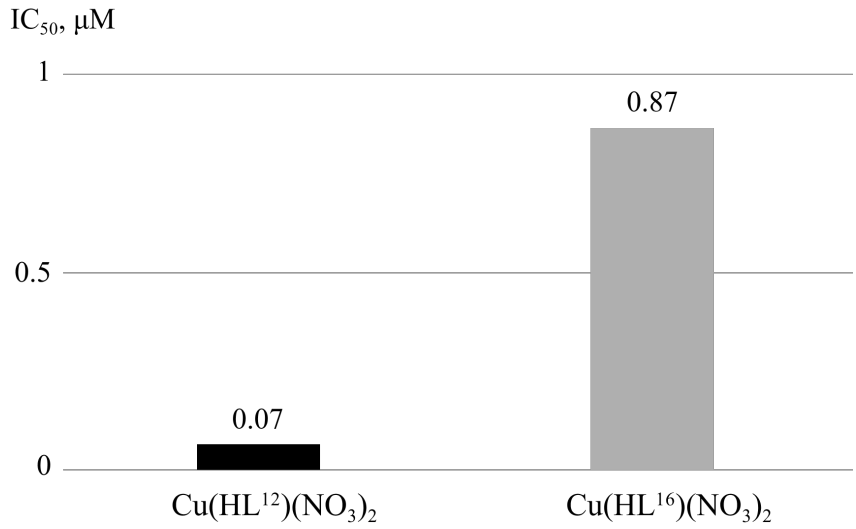


Рис. 4.20. Диаграмма сравнения антиоксидантной активности комплексов нитрата меди(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 2-формилпиридина и 2-ацетилпиридина в отношении супероксид радикалов

В ходе изучения антиоксидантных свойств по отношению к супероксид радикалам установлено, что замещение водорода азометиновой группы на метильный фрагмент в комплексах меди(II) приводит к понижению активности в 12 раз (**Рис. 4.20.**). Полученные результаты значительно превышают активность кверцетина (IC_{50} (кверцетин) = 61.86 μM), соответственно данный класс соединений представляет интерес для более тщательных биологических исследований.

4.3. Выводы по главе 4

1. Синтезированы девять 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов гетероциклическсих карбонильных соединений и 65 координационных соединений цинка(II), меди(II), никеля(II), кобальта(III) и железа(III) с данными лигандами.
2. Методом рентгеноструктурного анализа установлено строение 8 изотиосемикарбазонов и 15 координационных соединений цинка(II), меди(II), никеля(II), кобальта(III), железа(III). Строение тиосемикарбазонов установлено с помощью ^{1}H и ^{13}C. Впервые установлен SNN способ координации в координационных соединениях цинка(II) и меди(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном 2-ацетилпиридина. В остальных случаях изотиосемикарбазон координируетсся к центральному иону металла по NNN набору донорных атомов.
3. На основании сравнительного анализа ИК спектров комплексов, для которых не было определено строение методом РСА, и соответствующих изотиоссемикарбазонов был установлен NNN способ координации лиганда к центральному атому металла.
4. Магнетохимическое исследование синтезированных соединений показало, что комплексы меди(II) обладают в основном мономерным строением, за исключением ряда случаев с полиядерным строением. Координационный полиэдр комплексов никеля(II), кобальта(III) и железа(III) представляет собой октаэдр.
5. Исследование биологической активности данного класса соединений показало:
    - Замена 2-гидроксибензальдегидного фрагмента на 2-формилпиридиновый приводит к значительному росту противомикробной активности координационных соединений, в особенности в отношении грамотрицательных микроорганизмов;
    - Замещение тиометильного радикала на тиоаллильный приводит к росту противомикробной и противогрибковой активности;
    - Замещение салицилиденового фрагмента в изотиосемикарбазоне на гетероароматический в большинстве случаев приводит к повышению противораковой активности.
    - На биологическую активность влияет природа центрального атома: комплексы меди(II) в большинстве случаев проявляют более высокую ингибирующую активность;
    - Замена 2-формилпиридинового фрагмента на 2-ацетилпиридиновый в составе изотиосемикарбазона приводит к увеличению противоопухолевой активности в

2.6–12 раз, а также к увеличению селективности в 1.5–2.4 раза. Выявлены комплексы 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина с хлоридом и бромидом меди(II), со значениями индексов селективности 280 и 154, что является высоким результатом и представляет интерес для дальнейшего проведения предклинических и клинических испытаний;

- На противораковую активность влияет анион кислотного остатка, антипролиферативное действие усиливается в следующем ряду: $Cl^- < NO_3^- < Br$;
- Алкилирование атома серы приводит к значительному повышению антирадикальной активности в отношении супероксид радикалов. Наблюдается десятикратный рост антирадикальной активности по сравнению с соответствующими тиосемикарбазонами;
- Замещение S-метильного радикала на S-аллильный или 4-нитробензильный приводит к росту активности по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$, как изотиосемикарбазонов $HL^{12\text{-}20}$, так и комплексов некоторых 3*d* металлов с ними;
- В ходе изучения антиоксидантных свойств по отношению к супероксид радикалам установлено, что замещение водорода в азометиновой группе на метильный фрагмент приводит к понижению активности в 12 раз.
- Координационные соединения некоторых 3*d* металлов с изотиосемикарбазонами 2-формилпиридина и его производными представляют интерес для более тщательных биологических исследований.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Синтезированы 20 новых салицилиден- и пиколиден-4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидов и их производных. Изотиосемикарбазоны HL^{1-20} исследованы с помощью ИК и ЯМР (^{1}H и ^{13}C) спектроскопических исследований. ЯМР исследование показало, что в растворе данные молекулы находятся в двух таутомерных формах.
2. Найдены условия синтеза 149 координационных соединений хрома(III), железа(III), кобальта(III), никеля(II), меди(II) и цинка(II) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами салицилового альдегида и 2-формилпиридина HL^{1-20}, для которых на основе элементного анализа был установлен состав.
3. Методом рентгеноструктурного анализа установлено:
   - строение 13 изотиосемикарбазонов и 29 координационных соединений цинка(II), меди(II), никеля(II), кобальта(III), железа(III) и хрома(III);
   - молекулы изотиосемикарбазонов являются практически плоскими за исключением аллильного фрагмента и радикалов при атоме серы;
   - 4-Аллил-S-алкилизотиосемикарбазоны HL^{1-20} в составе комплексов являются трехдентатными, координируясь к центральным ионам некоторых 3*d* металлов по NNO, NNN и NNS наборам донорных атомов;
   - координационные соединения меди(II) обладают мономерным, димерным или полимерным строением, координационное число меди(II) в составе комплексов равно пяти или шести;
   - координационные соединения никеля(II), кобальта(III), железа(III) и хрома(III) обладают октаэдрическим *мер*-строением.
4. На основании сравнительного анализа ИК спектров комплексов, для которых не было определено строение методом РСА, и соответствующих лигандов был установлен NNO и NNN способы координации 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида и 2-формилпиридина HL^{1-20} к центральному иону металла;
5. Магнетохимическое исследование показало, что комплексы меди(II) могут обладать мономерным и полиядерным строением, комплексы никеля(II), кобальта(III), железа(III) и хрома(III) находятся в октаэдрическом лигандном окружении, центральный ион кобальта(II) окисляется в ходе синтеза и в координационных соединениях находится в степени окисления +3.

Исследование антиоксидантной активности показало:

1. в большинстве случаев 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазоны салицилового альдегида HL^{1-11} и координационные соединения некоторых 3*d* металлов с HL^{1-11}, проявляют более высокую активность по отношению к катион-радикалам $ABTS^{\bullet+}$, чем соответствующие соединения 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов 2-формилпиридина HL^{12-20} и его производных, а также тролокса;
2. координация синтезированных 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов салицилового альдегида, 2-формилпиридина и их производных HL^{1-20} к ионам биометаллов приводит к изменениям антиоксидантной активности, которые связаны с природой центрального атома; комплексы Co(III) и Fe(III) в большинстве случаев превосходят по антиоксидантной активности комплексы Cu(II); кислотный остаток оказывает незначительное влияние;
3. введение аминов во внутренню сферу комплекса Cu(II) с 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоном салицилового альдегида приводит к усилению антиоксидантных свойств, превышая активность Тролокса в 9-22 раз.
4. антиоксидантная активность усиливается при замене S-метильного фрагмента на S-этильный, S-бензильный и S-п-нитробензильный в 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонах;
5. введение дополнительной гидрокси-, метокси- групп или атомов брома в салицилиденовый фрагмент приводит к росту антиоксидантной активности;
6. алкилирование тиосемикарбазона привело к повышению антирадикальной активности по отношению к супероксид-радикалам; изученный класс соединений проявляет активность значительно выше кверцетина;

Исследование антипролиферативной активности показало:

1. в большинстве случаев 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазоны 2-формилпиридина HL^{12-20} и координционные соединения некоторых 3*d* металлов с HL^{12-20} проявляют более высокую антипролиферативную активность в отношении раковых клеток HeLa, BxPC-3 и RD, чем соответствующие соединения изотиосемикарбазонов салицилового альдегида и его производных;
2. наиболее ярко выраженное ингибирующее действие синтезированные соединения проявили в отношении раковых клеток BxPC-3 и RD;

3. основное влияние на антипролиферативную активность комплексов оказывает природа центрального иона металла, наиболее активными являются комплексы меди(II);
4. антипролиферативное действие комплексов носит селективный характер, комплексы меди(II) подавляют рост и размножение раковых клеток BxPC-3 до 280 раз сильнее, чем нормальных клеток MDCK;
5. наиболее перспективными молекулярными ингибиторами раковых клеток BxPC-3 из синтезированного ряда веществ являются комплексы $[Cu(HL^{18})Cl_2]$ и $[Cu(HL^{18})Br_2]$, индексы селективности которых в отношении раковых клеток BxPC-3 и нормальных клеток MDCK превышают соответствующий показатель DOXO в 80-145 раз.

Исследование противомикробной и противогрибковой активности показало:

1. комплексы меди(II) с 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонами 2-формилпиридина и его производных проявляют более высокую противомикробную и противогрибковую активность, чем соответствующие комплексы с изотиосемикарбазонами салицилового альдегида и его производных и превосходят по активности фурацилин и нистатин;
2. диапазон концентраций, в которых данные вещества проявляют противомикробную и противогрибковую активность, близок к диапазону концентраций, в которых проявляется их антипролиферативное действие.

На основании полученных результатов можно сделать ряд **рекомендаций** для дальнейших исследований:

1. продолжение изучения зависимости структура-свойства соединений класса 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов различных альдегидов и кетонов, так как в ходе исследования были выявлены активные и селективные вещества, потенциальные для предклинических и клинических испытаний;
2. изучение токсичности данных соединений, с целью более широкого представления их действия;
3. введение результатов исследования в дополнения спецкурсов по Биофармацевтической химии и Биохимии;
4. внедрение и применение ряда запатентованных соединений (5 патентов в **Приложении 6**), таких как молекулярный ингибитор пролиферации раковых

клеток RD, 3 координационных соединения, обладающих высокой антиоксидантной активностью в отношении супероксид радикалов и $ABTS^{\bullet+}$, органический прекурсор, проявляющий высокую противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* [181-185].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. QUENELLE, D., KEITH, K., KERN, E. In vitro and in vivo evaluation of isatin-β-thiosemicarbazone and marboran against vaccinia and cowpox virus infections. In: *Antivir. Res*. 2006, vol. 71, pp. 24–30. DOI: 10.1016/j.antiviral.2006.02.010
2. TIRUNARAYANAM, M., VISCHER, W., BRUHIN, H. Amithiozone: Mechanism of action and resistance development by mycobacteria. In: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1959, vol. 80, pp. 559–568. DOI: 10.1164/arrd.1959.80.4P1.559
3. ALAHARI, A., TRIVELLI. X., GUÉRARDEL, YA., DOVER, L. et al. Thiacetazone, an Antitubercular Drug that Inhibits Cyclopropanation of Cell Wall Mycolic Acids in Mycobacteria. In: *Plos One*. 2007, vol. 2, nr. 12, e1343. DOI: 10.1371/journal.pone.0001343
4. CAIRES. A.C. Recent advances involving palladium(II) complexes for the cancer therapy. In: *Anticancer Agents Med. Chem.* 2007, vol. 7, pp. 484–491. DOI: 10.2174/187152007781668661
5. LOBER, G.; HOFFMANN, H. Ambazone as a membrane active antitumor drug. In: *Biophys. Chem.* 1990, vol. 35, pp. 287– 300. DOI: 10.1016/0301-4622(90)80016-Z
6. YUAN, J., LOVEJOY, D., RICHARDSON, D. Novel di-2-pyridyl-derived iron chelators with marked and selective antitumor activity: In vitro and in vivo assessment. In: *Blood.* 2004, vol. 104, pp. 1450–1458. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0868
7. NUTTING, C., HERPEN, C., MIAH, A., BHIDE, S. Phase II study of 3-AP Triapine in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. In: *Ann. Oncol.* 2009, vol. 20, pp. 1275–1279. DOI: 10.1093/annonc/mdn775
8. CASAS, J., GARCIA-TASENDE, M., SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. In: *Coord. Chem.* 2009, vol. 209, nr. 1, pp. 197–261. DOI: 10.1016/S0010-8545(00)00363-5
9. SANKARAPERUMAL, A., KARTHIKEYAN, J., SHETTY, A.N., LAKSHMISUN-DARAM, R. Nickel(II) complex of p-[N, N-bis(2-chloroethyl) amino]benzaldehyde-4-methyl thiosemicarbazone: synthesis, struc- tural characterization and biological application. In: *Polyhedron*. 2013, vol. 50, nr. 1, pp. 264–269. DOI: 10.1016/j.poly.2012.11.006
10. KALAIVANI, P., PRABHAKARAN, R., POORNIMA, P., DALLEMER, F. et al. Versatile coordination behavior of salicylaldehydethiosemicarbazone in ruthenium(II) carbonyl complexes: synthesis, spectral, X-ray, electrochemistry, DNA binding, cytotoxicity, and

cellular uptake studies. In: *Organometallics*. 2012, vol. 31, nr. 23, pp. 8323–8332. DOI: 10.1021/om300914n

11. KHANDANI, M., SEDAGHAT, T., ERFANI, N., HAGHSHENAS, M. et al. Synthesis, spectroscopic characterization, structural studies and antibacterial and antitumor activities of diorganotin complexes with 3-methoxysalicylaldehyde thiosemicarbazone. In: *Journal of Molecular Structure*. 2013, vol. 1037, pp. 136–143. DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.12.061
12. MORADI-SHOEILI, Z., BOGHAEI, D.M., AMINI, M., BAGHERZADEH, M. et al. New molybdenum(VI) complex with ONS-donor thiosemicarbazone ligand: preparation, structural characterization, and catalytic applications in olefin epoxidation. In: *Inorganic Chemistry Communications*. 2013, vol. 27, pp. 26–30. DOI: 10.1016/j.inoche.2012.10.016
13. YOUSEF, T., ABU EL-REASH, G., EL-GAMMAL, O., BEDIER, R. Synthesis, characterization, optical band gap, in vitro antimicrobial activity and DNA cleavage studies of some metal complexes of pyridyl thiosemicarbazone. In: *Journal of Molecular Structure*. 2013, vol. 1035, pp. 307– 317. DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.10.058
14. MATESANZ, A., LEITAO, I., SOUZA, P. Palladium(II) and platinum (II) bis(thiosemicarbazone) complexes of the 2,6-diacetylpyridine series with high cytotoxic activity in cisplatin resistant A2780cisR tumor cells and reduced toxicity. In: *J. Inorg. Biochem.* 2013, vol. 125, pp. 26–31. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2013.04.005
15. CHANDRA, S., BARGUJAR, S., NIRWAL, R., YADAV, N. Synthesis, spectral characterization and biological evaluation of copper(II) and nickel(II) complexes with thiosemicarbazones derived from a bidentate Schiff base. In: *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2013, vol. 106, pp. 91–98. DOI: 10.1016/j.saa.2012.12.014
16. KUNOS, C.A., RADIVOYEVITCH, T., WAGGONER, S., DEBERNARDO, R. et al. Radiochemotherapy plus 3- aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP, NSC #663249) in advanced-stage cervical and vaginal cancers. In: *Gynecol. Oncol.* 2013, vol. 130, nr. 1, pp. 75–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.019
17. SU, W., ZHOU, Q., HUANG, Y., HUANG, Q. et al. Synthesis, crystal and electronic structure, anticancer activity of ruthenium(II) arene complexes with thiosemicarbazones. In: *Appl. Organomet. Chem.* 2013, vol. 27, nr. 5, pp. 307–312. DOI: 10.1002/aoc.2977
18. ERMUT G., KARALI, N., CETIN, I., TOPÇUL, M. ET al. Synthesis and chemotherapeutic activities of 5-chloro-1H-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazones. In: *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2013, vol.17, nr. 2, pp. 147-154. DOI: 10.12991/201317383
19. DEMORO, B., ALMEIDA, R., MARQUES, F., MATOS, C. et al. Screening organometallic binuclear thiosemicarbazone ruthenium complexes as potential anti-tumour agents: cytotoxic

activity and human serum albumin binding mechanism. In: *Dalton Trans*. 2013, vol. 42, nr. 19, pp. 7131– 7146. DOI: 10.1039/C3DT00028A

20. MARKOVIC, V., JANICIJEVIC, A., STANOJKOVIC, T., KOLUNDZIJA, T. et al. Synthesis, cytotoxic activity and DNA-interaction studies of novel anthra- quinone–thiosemicarbazones with tautomerizable methylene group. In: *Eur. J. Med. Chem.* 2013, vol. 64, pp. 228–238. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.03.071
21. KOVALA-DEMERTZI, D., YADAV, P., DEMERTZIS, M., JASISKI, J. et al. First use of a palladium complex with a thiosemicarbazone ligand as catalyst precursor for the Heck reaction. In: *Tetrahedron Lett*. 2003, vol. 45, nr. 14, pp. 2923–2926. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.02.062
22. HUSSEIN, M., GUAN, T., HAQUE, R., AHAMED, M. et al. Structures, DNA binding, DNA cleavage, and antitumor investigations of a series of molybdenum(VI) complexes with some N(4) methyl and ethyl thiosemicarbazone ligands. In: *J. Coord. Chem.* 2014, vol. 67, nr. 4, pp. 714–727. DOI: 10.1080/00958972.2014.893430
23. LUI, G., KOVACEVIC, Z., RICHARDSON, V., MERLOT, A. et al. Targeting cancer by binding iron: Dissecting cellular signaling pathways., In: *Oncotarget*. 2015, vol. 6, pp.18748–18779. DOI: 10.18632/oncotarget.4349
24. GARCIA-TOJAL, J., GIL-GARCIA, R., FOUZ, V., MADARIAGA, G. et al. Revisiting the thiosemicarbazone copper(II) reaction with glutathione. Activity against colorectal carcinoma cell lines. In: *J. Inorg. Biochem.* 2018, vol. 180, pp. 69–79. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.12.005
25. KUNOS, C., CHU, E., BEUMERH, J., SZNOL, M. et al. Phase I trial of daily triapine in combination with cisplatin chemotherapy for advanced-stage malignancies. In: *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2017, vol. 79, pp. 201–220. DOI: 10.1007/s00280-016-3200-x
26. PELIVAN, K., FRENSEMEIER, L., KARST, U., KOELLENSPERGER, G. et al. Comparison of metabolic pathways of different α-N-heterocyclic thiosemicarbazones. In: *Anal. Bioanal. Chem*. 2018, vol. 410, pp. 2343–2361. DOI: 10.1007/s00216-018-0889-x
27. HABIBI, A. SADAT SHANDIZ, S., SALEHZADEH, A. et al. Novel pyridinecarboxaldehyde thiosemicarbazone conjugated magnetite nanoparticulates (MNPs) promote apoptosis in human lung cancer A549 cells. In: *J. Biol. Inorg. Chem.* 2020, vol. 25, pp. 13–22. DOI: 10.1007/s00775-019-01728-4
28. LOBANA, T., SHARMA, R., BAWA, G., KHANNA, S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals. In: *Coord. Chem. Rev.* 2009, vol. 253, pp. 977–1055. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.07.004

29. SHUHONG, C., XIAHUI, C., LIGEN, C., JINGWEN, C. α(N)-Heterocyclic Thiosemicarbazones: Iron Chelators That Are Promising for Revival of Gallium in Cancer Chemotherapy. In: *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2016, vol. 16, pp. 973–991. DOI: 10.2174/1871520616666160310142012
30. MATESANZ, A., HERNÁNDEZ, C., SOUZA, P. New bioactive 2,6-diacetylpyridine bis(p-chlorophenylthiosemicarbazone) ligand and its Pd(II) and Pt(II) complexes: Synthesis, characterization, cytotoxic activity and DNA binding ability. In: *J. Inorg. Biochem.* 2014, vol. 138, pp. 16–23. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.04.017
31. PEDRIDO, R., BERMEJO, M., ROMERO, M., GONZÁLEZ-NOYA, A. The first [5 + 5] isomer of a Zn(II) dimer helicate derived from pentadentate thiosemicarbazones. In: *Inorg. Chem. Commun.* 2005, vol. 8, pp. 1036–1040. DOI: 10.1016/j.inoche.2005.08.009
32. YU, H., ZHANG, G., LI, M. LU, Y. et al. A Diorganoti(IV) Complex of 2,6-Diacetylpyridine Bis(N4- Cyclohexylthiosemicarbazone): Synthesis, Crystal Structure, and Cytotoxicity. In: *Synth. React Inorg*. 2015, vol. 45, pp. 1864–1869. DOI: 10.1080/15533174.2013.867878
33. KUNOS, C., SHERERTZ, T. Long-term disease control with triapine-based radiochemotherapy for patients with stage IB2–IIIB cervical cancer. In: *Frontiers Oncol.* 2014, vol. 4, p. 11. DOI: 10.3389/fonc.2014.00184
34. ISHIGURO, K., LIN, Z., RUTHERFORD, T., RATNER, E. Antitumor activity of the ribonucleotide reductase inhibitor Triapine alone or in combination with paclitaxel. In: *Gynecol. Oncol.* 2015, vol. 137, p. 79. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.01.193
35. TRONDL, R., FLOCKE, L., KOWOL, C., HEFFETER, P. et al. Triapine and a more potent dimethyl derivative induce endoplasmic reticulum stress in cancer cells. In: *Mol. Pharmacol*. 2014, vol. 85, nr. 3, pp. 451–459. DOI: 10.1124/mol.113.090605
36. JANSSON, P., YAMAGISHI, T., ARVIND, A., SEEBACHER, N. et al. Di-2-pyridylketone 4, 4-dimethyl-3-thiosemicarbazone (Dp44mT) overcomes multidrug resistance by a novel mechanism involving the hijacking of lysosomal P-glycoprotein (Pgp). In: *J. Biol. Chem.* 2015, vol. 290, nr. 15, pp. 9588–9603. DOI: 10.1074/jbc.M114.631283
37. ODENIKE, O., LARSON, R., GAJRIA, D., DOLAN, M. et al. Phase I study of the ribonucleotide reductase inhibitor 3- aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone (3-AP) in combination with high dose cytarabine in patients with advanced myeloid leukemia. In: *Invest. N. Drugs*. 2008, vol. 26, pp. 233-239. DOI: 10.1007/s10637-008-9115-6
38. TRAYNOR, A., LEE, J., BAYER, G., TATE, J. et al. A phase II trial of triapine (NSC# 663249) and gemcitabine as second line treatment of advanced non-small cell lung cancer. In: *Invest. N. Drugs*. 2010, vol. 28, pp. 91-97. DOI: 10.1007/s10637-009-9230-z

39. LUKMANTARA, A., KALINOWSKI, D., KUMAR, N., RICHARDSON, D. Synthesis and biological evaluation of substituted 2-benzoylpyridine thiosemicarbazones: Novel structure–activity relationships underpinning their anti-proliferative and chelation efficacy. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2013, vol. 23, nr. 4, pp. 967-974. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.12.044
40. MATESANZ, A., JIMENEZ-FARACO, E., RUIZ, M., BALSA, L. Mononuclear Pd(II) and Pt(II) complexes with an α-N-heterocyclic thiosemicarbazone: cytotoxicity, solution behaviour and interaction versus proven models from biological media. In: *Inorg. Chem. Front.* 2018, vol. 5, pp. 73-83. DOI: 10.1039/C7QI00446J
41. LI, Z., QIAN, Y., WANG, YA, GOU YI. ET AL. Mitochondria-localizing N-heterocyclic thiosemicarbazone copper complexes with good cytotoxicity and high antimetastatic activity. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019, vol. 164, pp. 654-664. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.01.014
42. PINGAEW, R., PRACHAYASITTIKUL, S., RUCHIRAWAT, S., PRACHAYASITTIKUL, V. Synthesis and cytotoxicity of novel N-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline thiosemicarbazone derivatives. In: Med. Chem. Res. 2013, vol. 22, nr. 1, pp. 267–277. DOI: 10.1007/s00044-012-0025-y
43. FINCH, R., LIU, M., GRILL, S. et al. Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone): A potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity. In: *Biochem. Pharmacol.* 2000, vol. 59, pp. 983 – 999. DOI: 10.1016/S0006-2952(99)00419-0
44. GULEA, A., ȚAPCOV, V., CEBOTARI, D., GARBUZ, O. Sinteza, structura și proprietățile compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazone ale 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei. In: *Studia Universitatis Moldaviae - Științe Reale și ale Naturii.* 2020, vol. 131, nr. 1, pp. 3-15. DOI: 10.5281/zenodo.3954087
45. GRAUR V., ZARICIUC E., TSAPKOV V., BARBA N. et al. Synthesis and biological activity of nickel and copper coordination compounds of 5-nitrofuran-2-carbaldehyde N(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae*. 2014, vol. 76, nr. 6, pp. 119-123.
46. GULEA, A., TODERAS, I., GUDUMAC, V., TAPCOV, V. et al. Anticancer and toxicity activities of new synthesized compound. In: *International research journal*. 2017, vol.66, nr. 12, pp.107-110.
47. GULEA, A., GRAUR, V., CHUMAKOV, YU., PETRENKO, P. et al. Synthesis, Structure, and Biological Activity of Copper and Cobalt Coordination Compounds with Substituted 2-

(2-Hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamides. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2019, vol. 89, nr. 5, pp. 953-964. DOI: 10.1134/S1070363219050153

48. SAMPATH, K., SATHIYARAJ, S., RAJA, G., JAYABALAKRISHNAN, C. Mixed ligand ruthenium(III) complexes of benzaldehyde 4-methyl- 3-thiosemicarbazones with triphenylphosphine/ triphenylarsine co-ligands: synthesis, DNA binding, DNA cleavage, antioxidative and cytotoxic activity. In: J. *Mol. Struct.* 2013, vol. 1046, pp. 82–91. DOI: 10.1016/j.molstruc.2013.04.051
49. KARAKÜÇÜK-İYIDOĞAN, A., AYDINÖZ, B., TAŞKIN-TOK, T. et al. Synthesis, Biological Evaluation and Ligand Based Pharmacophore Modeling of New Aromatic Thiosemicarbazones as Potential Anticancer Agents. In: *Pharm. Chem. J*. 2019, vol. 53, pp. 139–149. DOI: 10.1007/s11094-019-01968-3
50. ZEGLIS, B., DIVILOV, V., LEWIS, J. Role of metalation in the topoisomerase IIa inhibition and antiproliferation activity of a series of a-heterocyclic-N4-substituted thiosemicarbazones and their Cu(II) complexes. In: *J. Med. Chem*. 2011, vol. 54, nr. 7, pp. 2391–2398. DOI: 10.1021/jm101532u
51. HALL, M., BRIMACOMBE, K., VARONKA, M., PLUCHINO, K. et al. Synthesis and structure– activity evaluation of Isatin-b-thiosemicarbazones with improved selective activity toward multidrug-resistant cells expressing P- glycoprotein. In: *J. Med. Chem.* 2011, vol. 54, nr. 16, pp. 5878–5889. DOI: 10.1021/jm2006047
52. GULEA, A., POIRIER, D., ROY, J., STAVILA, V. et al. *In vitro* antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: Chemical synthesis and structure–activity relationships. In: *J. Enz. Inh. Med. Chem.* 2008, vol. 23, pp. 806–818. DOI: 10.1080/14756360701743002
53. GULEA, A, SAMUSI, N., PRISACARI, V., ŢAPCOV, V. et al. Synthesis and antibacterial activity of Copper and Nickel saliciliden thiosemicarbazidates. In: *Pharm. Chem. J.* 2007, vol. 41, pp. 114–117.
54. GULEA, Aurelian (MD), POIRIER, Donald (Ca), ROY, Jenny (CA), TAPCOV, Victor (MD). *Inhibitors of 17β-HSD enzyme, stimulator for prostate cancer cell multiplication.* Brevet de invenţie 3771 (13) F1, A61K 31/175. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit A2008 0118. Data depozit 30.04.2008. Publicat 31.12.2008. In: BOPI. 2008, nr. 12, pp. 29-30.
55. SAMUSI, N., PRISACARI, V., ŢAPCOV, V., BURACIOV, S. et al. Synthesis and antimicrobial activity of the complexes of 3d-metals with substituted salicylaldehyde benzoylhydrazones. In: *Pharm. Chem. J.* 2004, vol.38, pp. 373–377. DOI: 10.1023/B:PHAC.0000048436.48548.47

56. STAVILA, V., DAVIDOVICH, R., GULEA, A. Whitmire, K.H. Bismuth(III) complexes with aminopolycarboxylate and polyaminopolycarboxylate ligands: Chemistry and structure. In: *Coord. Chem. Rev.* 2006, vol. 250, pp. 2782–2793. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.02.032
57. PAHONTU, E., FALA, V., GULEA, A., POIRIER, D. et al. Synthesis and Characterization of Some New Cu(II), Ni(II) and Zn(II) Complexes with Salicylidene Thiosemicarbazones: Antibacterial, Antifungal and in Vitro Antileukemia Activity. In: *Molecules*. 2013, vol. 18, nr. 8, pp. 8812–8836. DOI: 10.3390/molecules18088812
58. BALDINI, M., BELICCHI-FERRARI, M., BISCEGLIE, F. et al. Copper(II) complexes with substituted thiosemicarbazones of α-ketoglutaric acid: synthesis, X-ray structures, DNA binding studies, and nuclease and biological activity. In: *Inorganic Chemistry*. 2004, vol. 43, nr. 22, pp. 7170-7179. DOI: 10.1021/ic049883b
59. GULEA, A., ZARICIUC, E., GRAUR, V., TSAPKOV, V. Antimicrobial effect of copper and cobalt coordination compounds with salicylidene-4-allylthiosemicarbazidate and its derivatives. In: *2nd International Conference on Microbial Biotechnology*. 2014, vol. 2, pp. 136. https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/136-136_6.pdf
60. LOVEJOY, D., RICHARDSON, D. Novel "hybrid" iron chelators derived from aroylhydrazones and thiosemicarbazones demonstrate selective antiproliferative activity against tumor cells. In: *Blood*. 2002, vol. 100, nr. 2, pp. 666–676. DOI: 10.1182/blood.V100.2.666
61. GERPE, A., ALVAREZ, G., BENITEZ, D., BOIANI, L. et al. 5-Nitrofuranes and 5-nitrothiophenes with anti-Trypanosoma cruzi activity and ability to accumulate squalene. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009, vol. 17, nr. 21, pp. 7500-7509. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.09.013
62. RICHARDSON, D., SHARPE, P., LOVEJOY, D., SENARATNE, D. et al. Dipyridyl Thiosemicarbazone Chelators With Potent and Selective Antitumor Activity Form Iron Complexes With Redox Activity. In*: J. Med. Chem*. 2006, vol. 49, nr. 22, pp. 6510-21. DOI: 10.1021/jm0606342
63. RICHARDSON, D., KALINOWSKI, D., RICHARDSON, V., SHARPE, P. et al. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones are potent iron chelators and antiproliferative agents: redox activity, iron complexation and characterization of their antitumor activity. In: *J. Med. Chem*. 2009, vol. 52, nr. 5, pp. 1459-1470. DOI: 10.1021/jm801585u
64. GULEA, Aurelian (MD), ISTRATI, Dorin (MD), ŢAPCOV, Victor (MD), GARBUZ, Olga (MD), GUDUMAC, Valentin (MD), GROPPA, Stanislav (MD). *Use of di(μ-s)-bis{(4-aminobenzenesulfamide)-chloro-{N-[phenyl-2-(pyridine-2ylmethylidene)hydrazine-1-*

carbothioamido)(1-)]}copper as a cancer cells proliferation inhibitor. Brevet de invenţie 4620 (13) B1, C07/F 1/08. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit A2018 0027. Data depozit 11.04.2018. Publicat 28.02.2019. In: BOPI. 2019, nr. 2, p. 48.

65. GULEA, Aurelian (MD), GRAUR, Vasilii (MD), ŢAPCOV, Victor (MD). *2-{[(Prop-2-en-1-ylcarbamothioyl)hydrazi-no]methyl} pyridinium nitrate compound having human myeloid leukemia HL-60 cell proliferation inhibitor properties.* Brevet de invenţie 4581 (13) B1, C07/C 337/08. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit A2017 0084. Data depozit 06.10.2017. Publicat 31.07.2018. In: BOPI. 2018, nr. 7, p. 38.
66. GULEA, Aurelian (MD), CRUDU, Valeriu (MD), ŢAPCOV, Victor (MD). *Mycobacterium tuberculosis $H_{37}RV$ pro- liferation inhibitor based on (μ-ethane-1,2-diol-O,O')-bis{[N-(2,3-dimethylphenyl)-2-(oxy-3-methoxybenzylidene)hydrazinecar-bothioamido(1)]aqua-copper(II)} nitrate.* Brevet de invenţie 4671 (13) B1, C07/C 337/08. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit A2018 0084. Data depozit 24.09.2018. Publicat 31.01.2020. In: BOPI. 2020, nr. 1, pp. 43-44.
67. GULEA, Aurelian (MD), FUIOR, Arcadie (MD), FLOQUET, Sebastien (FR), BURDUNIUC, Olga (MD), ŢAPCOV, Victor (MD), TODERAŞ, Ion (MD). *Bis(μ2-sulfido)-bis{[N-ciclohexil-N'-(1-piridin-2-il)-etiliden]carbamohidrazontioato- (N,N,S)-oxomolibden} sescvihidrat care manifestă proprietăţi de inhibitor al proliferării fungilor levuriformi.* Brevet de invenţie 4708 (13) B1, C07/F 11/00. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit A2019 0044. Data depozit 30.05.2019. Publicat 31.08.2020. In: BOPI. 2020, nr. 8, pp. 53-54.
68. FREUND, M., PARADIES, T. Zur Kenntniss des Tetrazols. In: *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 1901, vol. 34, nr. 2, pp. 3110–3122. DOI: 10.1002/cber.190103402284
69. SHOVA, S., SIMONOV, YU., ARION, V., REVENKO, M. et al. The crystal structure of S-methylisothiosemicarbazidium nitrate. In: *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* 1985, vol. 285, pp. 1142–1146.
70. JENSEN, K., RANCKE-MADSEN, E. Einige Komplexverbindungen der Thiosemicarbazide, In: *Z. Anorg. Allg. Chem*. 1934, vol. 219, pp. 243–255. DOI: 10.1002/zaac.19342190304
71. MALIK, M., PHILLIPS, D. Complexes of pyridine-2-carbaldehyde S-methylthiosemicarbazone with nickel(II) and copper(II). In: *Austr. J. Chem*. 1974, vol.27, pp. 1133–1135. DOI: 10.1071/CH9741133
72. LEOVAC, V., BABIN, M., CANIC, V., GERBELEU, N. Darstellung und Eigenschaften der NiII-Komplexe mit S-Methylthiosemicarbazid. In: *Z. Anorg. Allg. Chem*. 1980, vol. 471, pp. 227–232. DOI: 10.1002/zaac.19804710125

73. BOGDANOVIC, G., LEOVAC, V., NOVAKOVIC, S. et al. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands. XLII.1 Bis(S-methylisothiosemicarbazido-N1, N4)bis(pyrazole-N2)nickel(II) diiodide. In: *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* 2001, vol. 57, pp. 1138– 1140. DOI: 10.1107/S010827010100991X
74. GERBELEU, N., REVENKO, M., BOUROSH, P., SIMONOV, YU. et al. Copper(II) S-methylisothiosemicarbazide and crystal structure of bis(S-methylisothiosemicarbazide)-sulfatocopper(II) dihydrate. In: *Koord. Khim.* 1987, vol.13, pp. 388–394.
75. GERASIMOV, V., REVENKO, M., BIYUSHKIN, V., GOLYSHEV, V. et al. X-ray structural study of the coordination compound of copper(II) with S-methylthiosemicarbazone of salicylaldehyde. In: *Kristallografiya.* 1976, vol. 21, pp. 399–402.
76. YAMAZAKI, C. The Structure of Isothiosemicarbazones. In: *Canadian Journal of Chemistry*. 1975, vol. 53, nr. 4, pp. 610–615. DOI: 10.1139/v75-085
77. FORNI, A., GRADINARU, J. Conformational study of S-alkylated isothiosemicarbazones. In: *Acta Crystallographica Section B Structural Science*. 2002, vol. 58, nr. 5, pp. 900–902. DOI: 10.1107/S0108768102013812
78. CASAS, J., GARCIA-TASENDE, M., SORDO, J. Main Group Metal Complexes of Semicarbazones and Thiosemicarbazones. In: *Coordination Chemistry Reviews*. 2000, vol. 209, pp.197-261. DOI: 10.3390/molecules21050674
79. SHOVA, S., SIMONOV, YU., ARION, V., REVENKO, M. et al. Crystal structure of S-methylisothiosemicarbazidium nitrate". In: *Dokl. Akad. Nauk SSSR*. 1985, vol. 282, nr. 5, pp. 1142–1146.
80. KIZILCIKLI, I., MESUT, Y. 2-Hydroxy-1-naphtaldehyde S-(Alkyl)-N4-phenylthiosemicarbazone Complexes with Fe(III), Co(III), Ni(II) and Cu(II) Ions; In: *Synthesis and reactivity in inorganic and metal-organic chemistry*. 2003, vol. 33, nr. 6, pp. 949-963. DOI: 10.1081/SIM-120021929
81. PETROVIC, D., RIBAR, B., CARÍC, S., LEOVAC, V. The crystal structure of dinitrato-(S-methylthiosemicarbazone-8-quinolinealdehyde)copper(II) complex. In: *Z. Kristallog. – Cryst. Mater.* 1979, vol. 150, pp. 3–11. DOI: 10.1524/ZKRI.1979.150.1-4.3
82. REVENCO, M., BULMAGA, P., JORA, E., PALAMARCIUC, O. et al. Specificity of salicylaldehyde S-alkylisothiosemicarbazones coordination in palladium(II) complexes. In: *Polyhedron*. 2014, vol. 80, pp. 250-255. DOI: 10.1016/j.poly.2014.05.006
83. LEOVAC, V., ČEŠLJEVIĆ, V., GALESIC, N. Transition metal complexes with the thiosemicarbazide-based ligands—V. Synthesis, crystal and molecular structure, and spectra

of S-methyl-N(1)-salicylidene-N(4)-α-methoxypicolyl- isothiosemicarbazidonickel(II). In: *Polyhedron*. 1988, vol. 7, nr. 24, pp. 2641-2647. DOI: 10.1016/S0277-5387(00)83886-3

84. BOUROSH, P., GERBELEU, N., REVENKO, M., SIMONOV, YU. ET AL. Synthesis and crystal structure of salicylaldehyde S-methyl-4-phenylisothiosemicarbazone H_2L and its copper complex $[Cu(HL)(H_2O)]NO_3$. In: *Zh. Neorg. Khim*. 1987, vol. 32, pp.2482-2488.79.
85. LEOVAC, V., PETROVIC, D., OBADOVIC, D., GERBELEU, N. Synthesis and Physicochemical Investigation of Nickel (II). Complexes with salicylaldehyde S-methylthiosemicarbazone. In: *Z. Anorg. Allg. Chem.* 1984, vol. 512, nr. 5, pp. 211–220. DOI: 10.1002/zaac.19845120522
86. ROGOLINO, D. et al. Investigation of the salicylaldehyde thiosemicarbazone scaffold for inhibition of influenza virus PA endonuclease. In: *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2015, vol. 20, nr. 7, pp.1109-1121. DOI: 10.1007/s00775-015-1292-0
87. ALLEN, F. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. In: *Acta Cryst.* 2002, vol. 58B, pp. 380-388. DOI: 10.1107/S0108768102003890
88. REVENKO, M., SIMONOV, YU., DUCA, G., BOUROSH, P. et al. Versatility and reactivity of salicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazone in palladium (II) complexes. In: *Russ. J. Inorg. Chem.* 2009, vol. 54, pp. 698-707. DOI: 10.1134/S0036023609050076
89. GERBELEU, N., REVENKO, M., LEOVATS, V. Coordination compounds of nickel and cobalt with S-methylthiosemicarbazide and with acetone S-methylthiosemicarbazone. In: *Zh. Neorg. Khim.* 1977, vol. 22, pp. 1858–1862.
90. DIVJAKOVIC, V., RIBAR, B., LEOVAC, V., GERBELEU, N. Crystal and molecular structures of (1) acetato-bis(acetone S-methylthiosemicarbazone)cobalt(II) iodide and (2) acetato-bis(acetone S-methylthiosemicarbazone)nickel(II) iodide. In: *Z. Kristallog. Cryst. Mater*. 1981, vol. 154, pp. 83–94.
91. SIMONOV, YU., YAMPOLSKAYA, M., GERBELEU, N., SOBOLEV, F. et al. Synthesis and structure of nickel(II) complexes with pyrrole-2-aldehyde S-alkylisothiosemicarbazones. In: *Dokl. Akad. Nauk SSSR*. 1990, vol. 311, pp. 1394–1397. DOI:
92. REVENKO, M., GERBELEU, N., SIMONOV, YU., BOUROSH, P. et al. Synthesis and structure of cobalt(III) pentacoordinate compound based on S-methyl-1-phenylisothiosemi-carbazide. In: *Dokl. Akad. Nauk SSSR*. 1988, vol. 300, pp. 127–131. DOI:
93. DANAC, R., PUI, A., CORJA, I., AMARANDI R. et al. New M(II) (M1⁄4Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Pd) coordinative compounds with 2- formylpyridine S-methyl-isothiosemicarbazide. In: *Journal of Molecular Structure*. 2020, vol.1207, pp. 12774-12227. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.127747

94. NOVOTNA, E., WAISSER, K., KUNES.DESIGN, J. et al. Synthesis, and biological evaluation of isothiosemicarbazones with antimycobacterial activity. In: *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2017, vol. 350, pp. 2000-20. DOI: 10.1002/ardp.201700020
95. TAKJOO, R., MASHMOUL MOGHADAM, S., AMIRI RUDBARI, H., BRUNO, G. Synthesis and X-ray crystal structures of some isothiosemicarbazone complexes. In: *Transition Metal Chemistry*. 2019, vol. 44, pp. 525-534. DOI: 10.1007/s11243-019-00310-w
96. COCCO, M., CONGIU, C., ONNIS, V., PELLERANO, M. et al. Synthesis and antimycobacterial activity of new S-alkylisothiosemicarbazone derivatives. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2002, vol. 10, nr. 3, pp. 501–506. DOI: 10.1016/S0968-0896(01)00310-8
97. AGRAWAL, K., SARTORELLI, A. Potential antitumor agents. II. Effects of modifications in the side chain of 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone. In: *J. Med. Chem.* 1969, vol. 12, pp. 771–774. DOI: 10.1021/jm00305a011
98. LIERMANN, B., LASSMANN, G., LANGEN, P. Quenching of tyrosine radicals of M2 subunit from ribonucleotide reductase in tumor cells by different antitumor agents: An EPR study. In: *Free Radic. Biol. Med.* 1990, vol. 9, pp. 1–4. DOI: 10.1016/0891-5849(90)90042-H
99. AGRAWAL, K., BOOTH, B., SARTORELLI, A. Potential antitumor agents. I. A series of 5-substituted 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone. In: *J. Med. Chem.* 1968, vol. 11, pp. 700–703. DOI: 10.1021/jm00310a014
100. Agrawal, K., Sartorelli, A. Potential antitumor agents. II. Effects of modifications in the side chain of 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 1969, vol. 12, nr. 5, pp. 771–774. DOI:
101. ZALTARIOV, M., HAMMERSTAD, M., ARABSHAHI, H., JOVANOVIC K. et al. New iminodiacetate–thiosemicarbazone hybrids and their copper(II) complexes are potential ribonucleotide reductase R2 inhibitors with high antiproliferative activity. In: *Inorg. Chem.* 2017, vol. 56, pp. 3532–3549. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.6b03178
102. NAIK, A., REDDY, P., NETHAJI, M. et al. Ternary copper(II) complexes of thiosemicarbazones and heterocyclic bases showing N3OS coordination as models for the type-2 centers of copper monooxygenases. In: *Inorganica Chimica Acta*. 2003, vol. 349, p. 149-158. DOI: 10.1016/S0020-1693(03)00091-4
103. SAMUSI, N., GULYA, A., TSAPKOV, V. et al. Coordination compounds of cobalt, nickel, copper and zinc with thiosemicarbazone and 3-phenylpropenal semicarbazone. In: *Russian*

Journal of General Chemistry. 2006, vol. 76, nr. 7, pp. 1100-1105. DOI: 10.1134/S1070363206070164

104. SEENA, E., PRATHAPACHANDRA KURUP, M. Spectral and structural studies of mono- and binuclear copper(II) complexes of salicylaldehyde N(4)-substituted thiosemicarbazones. In: *Polyhedron*. 2007, vol. 26, nr. 4, pp. 829-836. DOI: 10.1016/j.poly.2006.09.040
105. BINDU, P., PRATHAPACHANDRA KURUP, M., SATYAKEERTY, T. EPR, cyclic voltammetric and biological activities of copper(II) complexes of salicylaldehyde N(4)-substituted thiosemicarbazone and heterocyclic bases. In: *Polyhedron*. 1999, vol. 18, nr. 3-4, pp. 321-331. DOI: 10.1016/S0277-5387(98)00166-1
106. PRISAKARI, V., TSAPKOV, V., BURACHEEVA, S. et al. Synthesis and antimicrobial activity of coordination compounds of copper with substituted salicylaldehyde thiosemicarbazones. In: *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2005, vol. 39, nr. 6, pp. 313-316. DOI: 10.1007/s11094-005-0142-8
107. ГУЛЯ, П., ГРАУР, В., УЛЬКИНА, Я., БОУРОШ, П. и др. Синтез, строение и биологическая активность смешаннолигандных аминсодержащих координационных соединений меди(II) с 2-(2-гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)-гидразинкарботиоамидом. In: *Журнал Общей Химии*. 2021, том 91, No 1, с. 125–135.
108. PETRENKO, P., GRAUR, V., CHUMAKOV, YU., SMAGLII, V. et al. The crystal structures of imidazole-[2-(2-hydroxobenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazincarbothioamide] copper(II) and (3,5)-dibromopyridine)-[2-(2-hydroxobenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazine-carbothioamide]copper(II) nitrates. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*. 2015, p. 184.
109. YOUSSEF, N., EL-SEIDY, A., SCHIAVONI, M., CASTANO, B. et al. A. Thiosemicarbazone copper complexes as competent catalysts for olefin cyclopropanations. In: *J. Organometallic Chem.* 2012, vol.714, pp. 94-103.
DOI: 10.1016/j.jorganchem.2012.03.018
110. CHANRDA, S., PUNDIR, M. Spectral studies of cobalt(II) complexes of 12-membered macrocyclic ligands having thiosemicarbazone moieties. In: *Spectrochim. Acta A*. 2007, vol. 68, pp. 833–840. DOI: 10.1016/j.saa.2006.12.074
111. EL-REASH, G., IBRAHIM, K., BEKHEIT, M. Synthesis, characterization and thermal analysis of new Cu(II) complexes with hydrazide ligands. In: *E-J. Chem.* 2010, vol 7., pp. 278-282.
112. CHANDRA, S., SANGEETIKA, X. Spectroscopic, redox and biological activities of transition metal complexes with ons donor macrocyclic ligand derived from semicarbazide

and thiodiglycolic acid. In: *Spectrochim. Acta A*. 2004, vol. 60, pp. 147–153. DOI: 10.1016/j.saa.2003.09.027

113. SASWATI, S., CHAKRABORTY, A., DASH, S., PANDA, A. et al. Synthesis, X-ray structure and in vitro cytotoxicity studies of Cu(I/II) complexes of thiosemicarbazone: special emphasis on their interactions with DNA. In: *Dalton Transactions*. 2015, vol. 44, nr.13, pp. 6140–6157. DOI: 10.1039/C4DT03764B
114. LOBANA, T., INDORIA, S., KAUR, H., ARORA, D. et al. Synthesis and structures of 5-nitro-salicylaldehyde thiosemicarb-azonates of copper(II): molecular spectroscopy, ESI-mass studies, antimicrobial activity and cytotoxicity. In: *RSC Advances*. 2015, vol. 5, nr. 20, pp. 14916–14936. DOI: 10.1039/C4RA15006F
115. INDORIA, S., LOBANA, T., SOOD, H., ARORA, D. et al. Synthesis, spectroscopy, structures and antimicrobial activity of mixed-ligand zinc(II) complexes of 5-nitro-salicylaldehyde thiosemicarbazones. In: *New Journal of Chemistry*. 2016, vol. 40, nr. 4, pp. 3642–3653. DOI: 10.1039/C5NJ02822A
116. RUBINO, M., AGAMENNONE, M., CAMPESTRE, C., FRACCHIOLLA, G. et al. Synthesis, sar, and biological evaluation of α-sulfonylphosphonic acids as selective matrix metalloproteinase inhibitors. In: *Chem. Med. Chem.* 2009, vol. 4, pp. 352-362. DOI: 10.1002/cmdc.200800324
117. ORYSYK, S., BON, V., OBOLENTSEVA, O., ZBOROVSKII, YU. et al. Synthesis, structural and spectral characterization of Zn(II) complexes, derived from thiourea and thiosemicarbazide. In: *Inorg. Chim. Acta*. 2012, vol. 382, pp. 127–138. DOI: 10.1016/j.ica.2011.10.027
118. KONTOGIORGIS, C., PAPAIOANNOU, P., HADJIPAVLOU-LITINA, D. Matrix Metalloproteinase Inhibitors: A Review on Pharmacophore Mapping and (Q)Sars Results. In: *Curr. Med. Chem*. 2005, vol.12, nr. 3, pp. 339-355. DOI: 10.2174/0929867053363243
119. CHIU, Y., GABRIEL, G., CANARY, J. Ternary Ligand−Zinc−Hydroxamate Complexes. In: *Inorg. Chem.* 2005, vol. 44, pp. 40-44. DOI: 10.1021/ic0493090
120. MILLER, T., WITTER, D., BELVEDERE, S. Histone Deacetylase Inhibitors. In: *J. Med. Chem.* 2003, vol. 46, pp. 5097-5116. DOI: 10.1021/jm0303094
121. MAZLAN, N., RAVOOF, T., TIEKINK, E., TAHIR, M. et al. Mixed-ligand metal complexes containing an ONS Schiff base and imidazole/benzimidazole ligands: synthesis, characterization, crystallography and biological activity. In: *Transition Metal Chemistry*. 2014, vol. 39, nr. 6, pp. 633–639. DOI: 10.1007/s11243-014-9842-9

122. HEIJDEN, M, VLIET, P., HAASNOOT, J., REEDIJK, J. Synthesis and characterization of cis-(2,2′-bipyridine)(2,2′-biquinoline) dichlororuthenium(II) and its co-ordination chemistry with imidazole derivatives. In: *Dalton Trans*. 1993, vol. 24, nr. 24, pp. 3675-3679. DOI: 10.1039/DT9930003675

123. MINER, P., KATZ, P., CHEN, Y., SOSTEK, M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. In: *Am. J. Gastroenterol*. 2003, vol. 98, pp.2616-2620. DOI: 10.1016/j.amjgastroenterol.2003.09.053

124. RAVOOF, T., CROUSE, K., TAHIR, M., HOW F. et al. Synthesis, characterization and biological activities of 3-methylbenzyl 2-(6-methyl pyridin-2-ylmethylene)hydrazine carbodithioate and its transition metal complexes. In: *Transit Metal Chem*. 2010, vol. 35, pp. 871-876. DOI: 10.1007/s11243-010-9406-6

125. TARAFDER, M., ALI, M., WEE, D., AZAHARI, K. et al. Complexes of a tridentate ONS Schiff base. Synthesis and biological properties. In: *Transit Metal Chem.* 2000, vol. 25, pp. 456-460. DOI: 10.1023/A:1007062409973

126. RAVOOF, T., CROUSE, K., TAHIR, M., COWLEY, A. et al. Synthesis, characterization and bioactivity of mixed-ligand Cu(II) complexes containing Schiff bases derived from S-benzyldithiocarbazate and saccharinate ligand and the X-ray crystal structure of the copper-saccharinate complex containing S-benzyl-β-N-(acetylpyrid-2-yl)methylenedithiocarbazate. In: *Polyhedron*. 2004, vol. 26, pp. 1159-1165. DOI: 10.1016/j.poly.2006.03.007

127. GULEA, Aurelian (MD), ŢAPCOV, Victor (MD) STRAISTARI, Tatiana (MD), POIRIER, Donald (CA). *[(2-Carbamotioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru, care manifestă activitate antimicrobiană faţă de bacteriile din genul Bacillus cereus.* Brevet de invenţie 4132 (13) B1, C07/C 337/08. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit A2010 0137. Data depozit 13.12.2010. Publicat 31.10.2011. In: BOPI. 2011, nr. 10, pp. 24-36.

128. GULEA, Aurelian (MD), LOZAN-TÎRŞU, Carolina (MD), ŢAPCOV, Victor (MD), COTOVAIA, Aliona (MD), GHICAVÎI, Victor (MD). *Coordinative compounds of copper(II), containing 4-phenylthiosemicarbazone 2- formylpyridine and sulfonylamides, exhi- biting antimicrobial activity against bacte- ria of Bacillus cereus species.* Brevet de invenţie 4179 (13) B1, C07/F 1/08. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit A2011 0051. Data depozit 23.05.2011. Publicat 31.07.2012. In: BOPI. 2012, nr. 7, pp. 22-23.

129. BURDUNIUC, Olga (MD), BĂLAN, Greta (MD), GRAUR, Vasilii (MD), ŢAPCOV, Victor (MD), GULEA, Aurelian (MD). *Copper (II) compounds with 2-acetylpyridine 4-allylthiosemicarbazone as Cryptococcus neoformans fungi proliferation inhibitors.* Brevet de

invenţie 4621 (13) B1, C07/F 1/08. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit A2018 0052. Data depozit 28.06.2018. Publicat 28.02.2019. In: BOPI. 2019, nr. 2, p. 49.

130. TAKJOO, R., HASHEMZADEH, A., RUDBARI, H., NICOLO, F. Copper(II) and molybdenum(VI) complexes with 5-bromosalicylaldehyde S-allylisothiosemicarbazone: Syntheses, characterizations and crystal structures. In: *Journal of Coordination Chemistry*. 2013, vol. 66, nr. 2, pp. 345–357. DOI: 10.1080/00958972.2012.748191

131. LARKIN, P. Infrared and Raman Spectroscopy; Principles and Spectral Interpretation. In: *1st edn Edn. Elsevier*, 2011, p. 106.

132. TAKJOO, R., HAKIMI, M., SEYYEDIN, M., ABRISHAMI M. New 2-pyridinealdehyde N4-hydroxyethyl thiosemicarbazone and their Cd(II) and Cu(II) complexes: Synthesis, spectral, in vitro antibacterial activity and molecular and supramolecular structure study. In: *J. Sulfur Chem.* 2010, vol. 31, pp. 415-426. DOI: 10.1080/17415993.2010.507815

133. Leovac, V., Cesljevic, V. Transition metal complexes with the thiosemicarbazide-based ligands—V. Synthesis, crystal and molecular structure, and spectra of S-methyl-N(1)-salicylidene-N(4)-α-methoxypicolyl- isothiosemicarbazidonickel(II). In: *Polyhedron*. 1988, vol. 7, pp. 2641-2647. DOI: 10.1016/S0277-5387(00)83886-3

134. YILMAZ, I., CUKUROVALI, A. Salicylaldehyde thiazolyl hydrazones as ligands. In: *Heterat. Chem*. 2003, vol. 14, pp. 617-621. DOI: 10.1002/hc.10201

135. XIAN, D., YOU, Z., ZHANG, M., HOU, P. et al. Dinuclear Schiff-base copper(II) complexes with various bridging groups. In: *Coord. Chem.* 2011, vol. 64, nr. 18, pp. 3265-3272. DOI: 10.1080/00958972.2011.619261

136. PAVIA, D., LAMPMAN, G., KRIZ, G., VYVYAN, J. Introduction to Spectroscopy. In*: 4th edn. Edn. Brooks/ Cole, Minnesota*. 2008, p. 579. DOI:

137. LEOVAC, V., DIVJAKOVIC, V., JOKSOVIC, M., JOVANOVIC, L. et al. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands. Part 57: Synthesis, spectral and structural characterization of dioxovanadium(V) and dioxomolybdenum(VI) complexes with pyridoxal s-methylisothiosemicarbazone. In: *J. Serb. Chem. Soc*. 2010, vol. 75, pp. 1063-1074. DOI: 10.2298/JSC100113045L

138. ŞAHIN, M., BAL-DEMIRCI, T., POZAN-SOYLU, G., ULKUSEVEN, B. Synthesis, characterization and thermal decomposition of dioxouranium(VI) complexes with N^1,N^4-diarylidene-S-propyl-thiosemicarbazone: Crystal structure of $[UO_2(L^1)(C_4H_9OH)]$. In: *Inorg. Chim. Acta*. 2009, vol. 362, pp. 2407-2412. DOI: 10.1016/j.ica.2008.10.036

139. WEST, D., YANG, Y., KLEIN, T., GOLDBERG, K. et al. Dinuclear nickel(II) complexes of 2-hydroxyacetophenone 4N-substituted thiosemicarbazones. In: *Polyhedron*. 1995, vol.14, pp. 3051-3060. DOI: 10.1016/0277-5387(95)00105-2
140. TOMIC, Z., KAPOR, A., ZMIRIC, A., LEOVAC, V. et al. Comparison of structural features of three new cis-dioxomolybdenum(VI) complexes with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde-S-methylisothiosemicarbazone: Possible role of intermolecular interactions on the geometry of the cis-MoO2 unit. In: *Inorg. Chim. Acta*. 2007, vol. 360, pp. 2197-2206. DOI: 10.1016/j.ica.2006.10.026
141. DUMAN, S., KIZILCIKLI, I., KOCA, A., AKKURT, A. et al. ONN-complexes of dioxomolybdenum(VI) with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde S-ethyl-4-H/phenyl-thiosemicarbazones: Crystal structure, electrochemistry and in situ spectroelectrochemistry. In: *Polyhedron*. 2010, vol. 29, pp. 2924-2932. DOI:10.1016/j.poly.2010.07.022
142. PERRIN, D., ARMAREGO, W., PERRIN, D. Purification of Laboratory Chemicals. In: *Pergamo*n. New York, 1990.
143. ZHAO, W., ZHAO, M. Synthesis and characterization of some multi-substituted thiosemicarbazones as the multi-dental ligands of metal ions. In: *Chinese Journal of Organic Chemistry*. 2001, vol. 21, nr. 9, pp. 681-684.
144. РАКИТИН, Ю., КАЛИННИКОВ, В. Современная магнетохимия. In: СПб.: Наука, с. 276.
145. ГЭРБЭЛЭУ, Н. Физико-химические методы исследования координационных соединений. In: Кишинев.: КГУ, 1977, с. 64-94.
146. КОНЬКОВА, А. Электропроводность растворов электролитов: практическое руководство. Северск: Изд-во СТИ НИЯУ МИФИ, 2010, с. 15.
147. Межгосударственный стандарт. ГОСТ 18995.4-73. Методы определения интервала температуры плавления. In: Organic chemical products., 1974, с.5.
148. Хабриев Р.У. Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов. Москва: ОАО «Издательство «Медицина», 2004, с. 944
149. НЕТРУСОВ, А., ЕГОРОВА, М., ЗАХАРЧУК, Л. и др. Практикум по микробиологии: учеб. пособие для студ. высших учеб. заведений. In: *Москва: Изд. центр «Академия»,* 2005, с. 608.
150. MOSMANN T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. In: *Immunol Methods*. 1983. vol. 65, nr. 1-2, pp. 55-63. DOI: 10.1016/0022-1759(83)90303-4

151. RE, R., PELLEGRINI, N., PROTEGGENTE, A., PANNALA, A., YANG, M. et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. In: *Free Radic. Biol. Med*. 1999. vol. 26, nr. 9-10, pp. 1231-1237. DOI: 10.1016/s0891-5849(98)00315-3

152. GARBUZ, O., GRAUR, V., TAGADIUC, O., ANDRONACHE, L. et al. V. In vitro antiproliferative potential and antioxidant capacity of new coordination compounds. In: *International research Journal*. 2017, vol. 5, nr. 59, pp. 122-125. DOI: 10.23670/IRJ.2017.59.126

153. MALCEVA, E., EGOROVA, N., EGOROVA, I., MUKHAMADIYAROV, R. Antioxidant and antiradical activity in vitro of herb extracts of *Sanguisorba Officinalis l.,* gathered in various development stages. In: *Medicine in Kusbass*. 2017, vol. 16, nr.2.

154. ЖИВОПИСЦЕВ, В., СЕЛЕЗНЕВА, Е. Аналитическая химия цинка. *Москва: Наука*. 1975, с.55.

155. ПОДЧАЙНОВА, В., СИМОНОВА, Л. Медь. Аналитическая химия элементов. *Москва: Наука*. 1990, с. 78.

156. ПЕШКОВА, В., САВОСТИНА, В. Аналитическая химия никеля. *Москва: Наука*. 1966, с. 83.

157. ПЯТНИЦКИЙ, И. Аналитическая химия кобальта. *Москва: Наука*. 1965, с. 119.

158. БЕЛЯВСКАЯ, Т. Практическое руководство по гравиметрии и титриметрии. *Москва: Издательство Московского Университета*. 1986. с. 123.

159. ЛАВРУХИНА, А., ЮКИНА, Л. Аналитическая химия хрома. Москва : Наука. 1979, с. 222.

160. ГЕЛЬМАН, Н., ТЕРЕНТЬЕВА, Е., ШАНИНА, Т. Методы количественного органического элементного микроанализа. In: *Москва: Химия*1987, с. 129-134.

161. K. NAKAMOTO. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Wiley, New York 1986, c. 212.

162. K. NAKANISHI, Infrared Absorption Spectroscopy – Practical, Holden-Day, San Francisco 1962.

163. ABDEL-NASSER, M. Synthesis, spectroscopic characterization, molecular modeling and potentiometric studies of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with 1,1-diaminobutane-Schiff base. In: *J. Mol. Struct*. 2014, vol.1072, p. 103-113. DOI: 10.1016/j.molstruc.2014.04.079

164. J.A. DEAN. Lange's Handbook of Chemistry, 11th Edn. Edn, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2009.

165. ILIES, D., PAHONTU, E., SHOVA, S., GEORGESCU, R. et al. Synthesis, characterization, crystal structure and antimicrobial activity of copper(II) complexes with a thiosemicarbazone derived from 3-formyl-6-methylchromone In: *Polyhedron*. 2014, vol. 81, pp.123-131. DOI: 10.1016/j.poly.2014.05.074

166. PAHONTU E., USATAIA I., GRAUR V., CHUMAKOV YU. et al. Synthesis, characterization, crystal structure of novel Cu (II), Co (III), Fe (III) and Cr (III) complexes with 2-hydroxybenzaldehyde-4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone: Antimicrobial, antioxidant and in vitro antiproliferative activity. In: *Appl. Organometal. Chem.* 2018, vol. 32, nr.12, p. 4544. DOI: 10.1002/aoc.4544

167. PATEL, R., GUNDLA, V., PATEL, D. Synthesis, structure and properties of some copper(II) complexes containing an ONO donor Schiff base and substituted imidazole ligands. In: *Polyhedron*. 2008, vol. 27, p. 1054. DOI: 10.1016/j.poly.2007.11.042

168. GULEA, A., USATAIA, I., GRAUR, V., CHUMAKOV, YU. et al. 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. In. *Russian Journal of General Chemistry*, 2020, vol. 90, nr. 4, pp. 630–639. DOI: 10.1134/S107036322004012X

169. SHEIH, I., WU, T., FANG, T. Antioxidant properties of a new antioxidative peptide from algae protein waste hydrolysate in different oxidation systems. In: *Bioresour. Technol.* 2009, vol. 100, p. 3419–3425. DOI: 10.1016/j.biortech.2009.02.014

170. A. Gulea, I. Usataia, O. Garbuz, V. Graur, V. Tapcov, V. Gudumac, Patent of invention MD 4527. BOPI 11, 2017.

171. JOHN, R., SREEKANTH, A., RAJAKANNAN, V., AJITH. T., KURUP, M. New copper(II) complexes of 2-hydroxyacetophenone N(4)-substituted thiosemicarbazones and polypyridyl co-ligands: structural, electrochemical and antimicrobial studies. In: *Polyhedron*. 2004, vol. 23, nr.16, pp. 2549-2559. DOI: 10.1016/j.poly.2004.09.004

172. PETRENCO, P., GRAUR, V., CHUMACOV, YU., SMAGLII, V. ET AL. The crystal structures of imidazole-[2-[2-hydroxo-benzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)-hydrazincarbo-thioamide]copper(II) and (3,5-dibromopyridine)-[2-(2-hydroxobenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazine-carbothioamide]copper(II) nitrates. In: *The XVIII-th International Conference "Psysical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry". Book of Abstracts. Chișinău, ASM*. 2015, p.120.

173. PETRENKO, P., CHIUMAKOV, YU., GRAUR, V., SMAGLII, V. et al. The crystal structures of [(2-hydroxybenzylidene)-4-(prop-2-en-1-yl)thiosemicarbazido(2-)]-(2,2'-

bipyridine)copper and [(2-hydroxybenzylidene)-4-(prop-2-en-1-yl)-thiosemicarbazido(2-)]-(1,10-phenanthroline)copper hydrates. In: *8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics.* Chişinau, September 12-16, 2016, p.184.

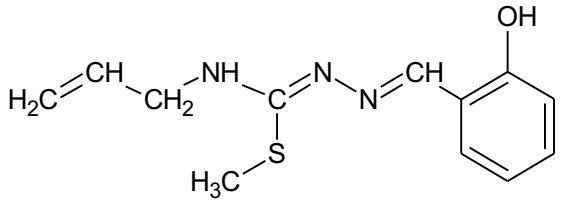
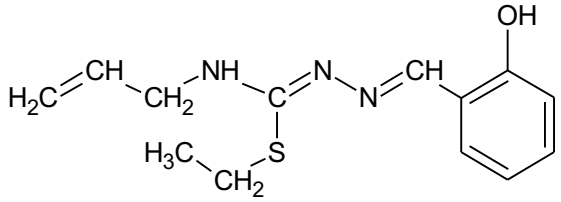
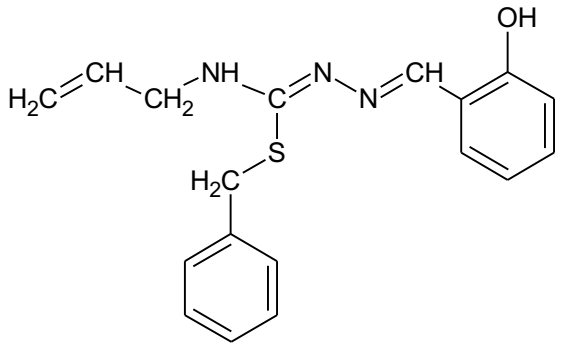
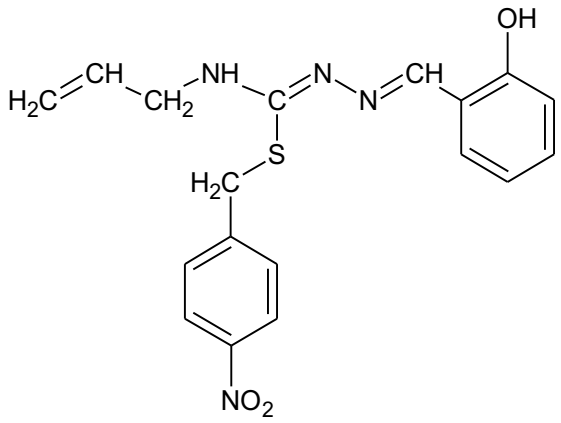
174. GULEA, A., PRISACARI, P., ŢAPCOV, V., BURACIOVA, S. et al. (MD). Naftalidentiosemicarbazidaţi de cupru (II) care conţin sulfamide. Cererea depusă 31.10.2005, BOPI nr 4/2006. Brevet de invenţie. 3032 F1, MD, C07C 337/06, C07C 311/37, C07C 47/57, C07F 1/08, A61K 31/30, A61P 31/04.
175. LIGO, M., HOSHI, A., KURETANI, K., NATSUME, M., WADA, M. Antitumor Activity of N-Heterocyclic Carboxaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives. In: *GANN Japanese J. Cancer Res*. 1977, vol. 68, pp. 221-225. DOI: 10.20772/cancersci1959.68.2_221
176. SARTORELLI, A., AGRAWAL, K. Development of α-(N)-Heterocyclic Carboxaldehyde Thiosemicarbazones with Clinical Potential as Antineoplastic Agents. In: *ACS Symp*. 1976, vol. 30, p.1-14. DOI: 10.1021/bk-1976-0030.ch001
177. FERRAZ, K., WARDELL, S., WARDELL, J., LOURO, S., BERALDO, H. Copper(II) complexes with 2-pyridineformamide-derived thiosemicarbazones: Spectral studies and toxicity against Artemia salina In: *Spectrochim. Acta*. 2009, vol.73, p. 140-145. DOI: 10.1016/j.saa.2009.02.020
178. Mendes, I., Botion, L., Ferreira, A., Castellano, E. et al. Vanadium complexes with 2-pyridineformamide thiosemicarbazones: In vitro studies of insulin-like activity. In: *Inorg. Chim. Acta*. 2009, vol. 362, nr. 2, p. 414-420. DOI: 10.1016/j.ica.2008.04.029
179. TERBOUCHE, A., RAMDANE-TERBOUCHE, C., BENDJILALI, Z., BERRIAH, H. et al. Synthesis, spectral characterization, molecular modeling, antibacterial and antioxidant activities and stability study of binuclear Pd(II) and Ru(III) complexes with novel bis-[1-(2-[(2-hydroxynaphthalen-1-yl)methylidene]amino}ethyl)-1-ethyl-3-phenylthiourea] ligand: Application to detection of cholesterol. In: *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2018, vol.205, pp. 146-159. DOI: 10.1016/j.saa.2018.07.010
180. BAHRON, H., KHAIDIR, S., TAJUDDIN, A., RAMASAMY, K., YAMIN, B. Synthesis, characterization and anticancer activity of mono- and dinuclear Ni(II) and Co(II) complexes of a Schiff base derived from o-vanillin. In: *Polyhedron*. 2019, vol. 161, pp. 84-92. DOI: 10.1016/j.poly.2018.12.055
181. GULEA, A.; GRAUR, V., **USATAIA, I**.; GARBUZ, O.; ȚAPCOV, V. Compusul dibromo{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)-etiliden]hidrazincarbimidotioat-N,N,S}cupru în calitate de inhibitor de proliferare a celulelor rabdomiosarcomului uman // Brevet de invenție MD nr 4764. Publicat BOPI 8/2021. P. 57-58.

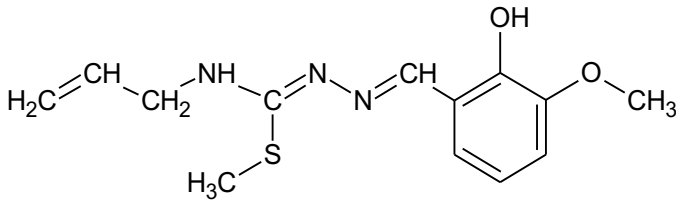
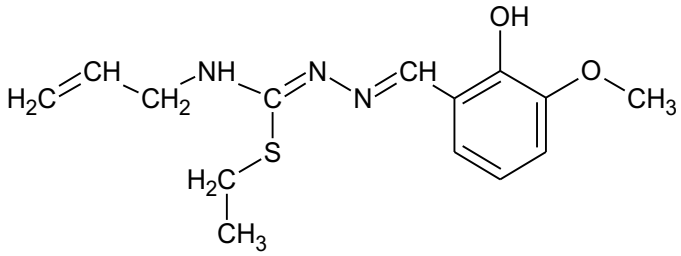
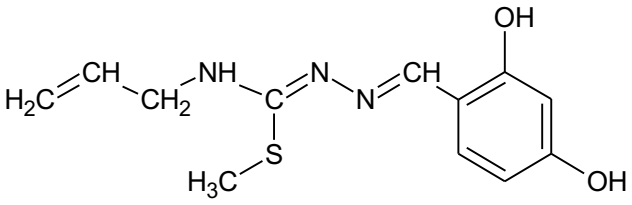
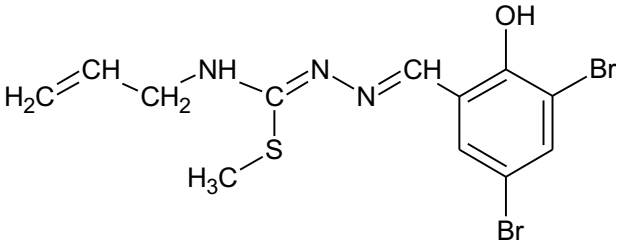
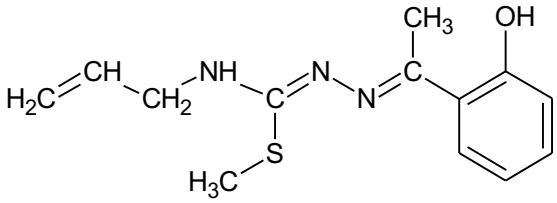
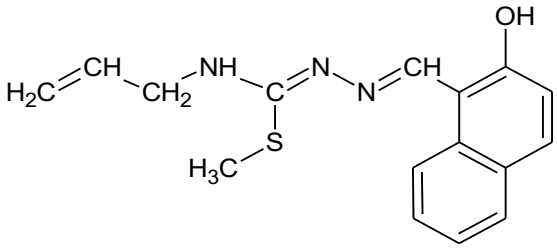
182. GULEA A., GUDUMAC V., ISTRATI D., **USATAIA I.**, GRAUR V., ȚAPCOV V., ȘVEȚ I. PANTEA V. Nitratul de catena-(m-nitrato-O,O'-O")-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)-etiliden]-hidrazincarbimidotioat}cupru(II) în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi // Brevet de invenție MD nr. 4698. 2020. Publ. BOPI 5/2020. P. 69-70.
183. GUDUMAC V., GULEA A., ȚAPCOV V., PANTEA V., **USATAIA I.**, GRAUR V., SARDARI V. Nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil]hidraziniliden}-metil)fenolato]-aquacupru încalitate de inhibitor a radicalilorsuperoxizi // Brevet de invenție MD nr. 4668. 2019. Publ. BOP 12/2019. P. 45-46.
184. GULEA A., **USATAIA I.**, GRAUR V., TSAPKOV V., GARBUZ O., GUDUMAC V. Utilizarea saliciliden-4-alil-S-metil-izotiosemicarbazidaţilor de fier(III) şi cobalt(III) în calitate de antioxidanţi// Brevet de invenţie MD nr. 4527 B1. 2017. Publ. BOPI nr 11/2017. P. 24-25.
185. GRAUR, V.; ZARICIUC, E.; **USATAIA, I.**; TSAPKOV, V.; RUDIC, V.; GULEA, A. Metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat, care manifestă activitate antimicotică faţă de Candida albicans // Brevet de invenţie MD nr. 4402 (13) B1. 2016. Publ. BOPI nr. 2/2016. P. 32-33

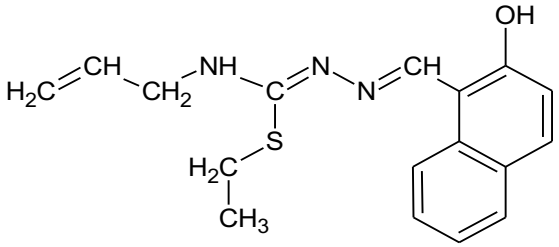
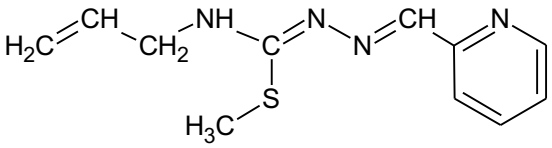
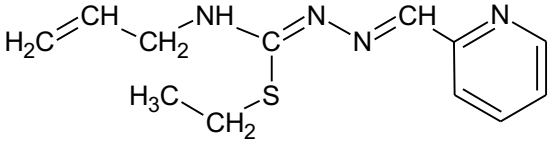
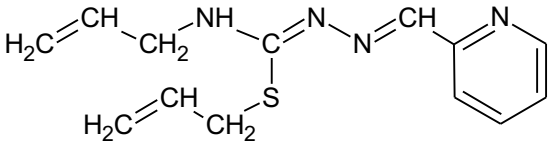
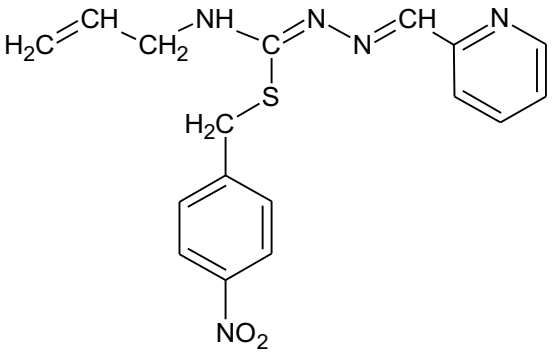
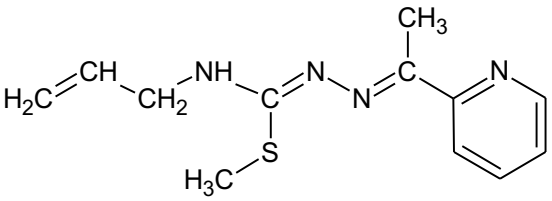
ПРИЛОЖЕНИЯ

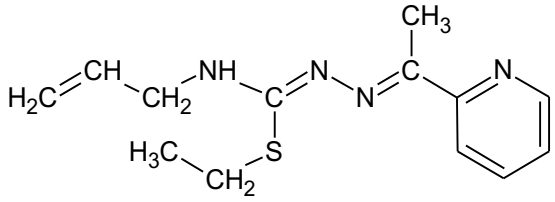
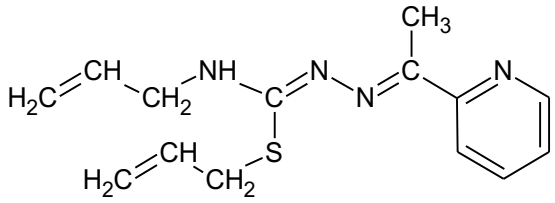
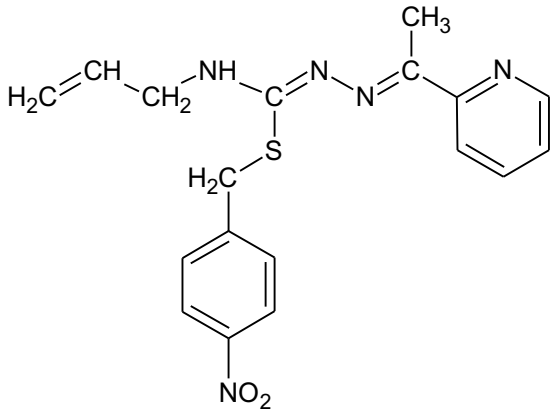
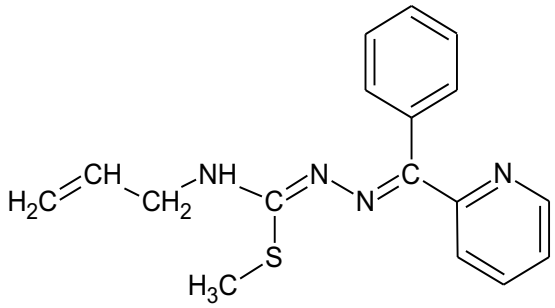
Приложение 1. Структурные формулы 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов HL^{1-20}

Таблица А1.1. Структурные формулы синтезированных 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов HL^{1-20}

Обозначение	Структурная формула
HL^1	
HL^2	
HL^3	
HL^4	

HL^5	
HL^6	
HL^7	
HL^8	
HL^9	
HL^{10}	

HL^{11}	
HL^{12}	
HL^{13}	
HL^{14}	
HL^{15}	
HL^{16}	

HL^{17}	
HL^{18}	
HL^{19}	
HL^{20}	

Приложение 2. Характеристики синтезированных изотиосемикарбазонов HL^{1-20}

Таблица А2.1. Характеристики 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов HL^{1-20}

HL	Выход	Брутто-формула	$T_{пл}$, ^0C	ω(N), % Найдено/вычислено
HL^1	76	$C_{12}H_{15}N_3OS$	42-44	16.11/16.85
HL^2	79	$C_{13}H_{17}N_3OS$	38-41	15.81/15.96
HL^3	75	$C_{18}H_{19}N_3OS$	63-65	12.97/12.91
HL^4	76	$C_{18}H_{18}N_4O_3S$	79-80	15.31/15.12
HL^5	77	$C_{13}H_{17}N_3O_2S$	72-74	14.96/15.04
HL^6	74	$C_{14}H_{19}N_3O_2S$	70-72	14.40/14.32
HL^7	76	$C_{12}H_{15}N_3O_2S$	65-67	15.89/15.84
HL^8	72	$C_{12}H_{13}Br_2N_3OS$	58-60	10.42/10.32
HL^9	78	$C_{13}H_{17}N_3OS$	51-53	15.91/15.96
HL^{10}	77	$C_{16}H_{17}N_3OS$	50-52	14.11/14.04
HL^{11}	80	$C_{17}H_{19}N_3OS$	74-76	13.52/13.41
HL^{12}	79	$C_{11}H_{14}N_4S$	75-77	23.24/23.91
HL^{13}	76	$C_{12}H_{16}N_4S$	57-59	22.04/22.56
HL^{14}	75	$C_{13}H_{16}N_4S$	62-64	21.48/21.52
HL^{15}	77	$C_{17}H_{17}N_5O_2S$	85-86	19.88/19.70
HL^{16}	82	$C_{12}H_{16}N_4S$	64-66	22.03/22.56
HL^{17}	81	$C_{13}H_{18}N_4S$	58-60	21.13/21.35
HL^{18}	80	$C_{14}H_{18}N_4S$	96-97	20.37/20.42
HL^{19}	81	$C_{18}H_{19}N_5O_2S$	107-108	18.74/18.96
HL^{20}	71	$C_{17}H_{18}N_4S$	80-82	17.42/18.05

Таблица А2.2. Характеристики гидрогалогенидов 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов HL^{1-20}

L·HX	Выход	Брутто-формула	$T_{пл}$, ^0C	ω(N), % Найдено/ вычислено
HL^1·HI	85	$C_{12}H_{16}IN_3OS$	164-166	10.98/11.14
HL^2·HI	88	$C_{13}H_{18}IN_3OS$	139-143	10.31/10.74
HL^3·HCl	83	$C_{18}H_{20}ClN_3OS$	121-123	11.52/11.61
HL^4·HBr	85	$C_{18}H_{19}BrN_4O_3S$	145-147	12.64/12.41
HL^5·HI	90	$C_{13}H_{18}IN_3O_2S$	120-122	10.20/10.32
HL^6·HI	87	$C_{14}H_{20}IN_3O_2S$	134-136	10.03/9.97
HL^7·HI	85	$C_{12}H_{16}IN_3O_2S$	129-131	10.74/10.69
HL^8·HI	82	$C_{12}H_{14}Br_2IN_3OS$	145-147	7.81/7.85
HL^9·HI	89	$C_{13}H_{18}IN_3OS$	132-134	10.69/10.74
HL^{10}·HI	87	$C_{16}H_{18}IN_3OS$	135-137	9.90/9.83
HL^{11}·HI	84	$C_{17}H_{20}IN_3OS$	146-148	9.47/9.52
HL^{12}·HI	90	$C_{11}H_{15}IN_4S$	143-145	14.83/15.47
HL^{13}·HI	89	$C_{12}H_{17}IN_4S$	124-127	14.62/14.89
HL^{14}·HI	86	$C_{13}H_{17}IN_4S$	151-153	14.38/14.43
HL^{15}·HBr	89	$C_{17}H_{18}BrN_5O_2S$	149-151	16.11/16.05
HL^{16}·HI	92	$C_{12}H_{17}IN_4S$	183-185	14.94/14.89
HL^{17}·HI	90	$C_{13}H_{19}IN_4S$	194-196	14.43/14.36
HL^{18}·HI	88	$C_{14}H_{19}IN_4S$	165-167	13.85/13.93
HL^{19}·HBr	84	$C_{18}H_{20}BrN_5O_2S$	196-197	15.73/15.55
HL^{20}·HI	87	$C_{17}H_{19}IN_4S$	135-138	12.12/12.78

Приложение 3. Расшифровки ЯМР спектров

Таблица А3.1. Расшифровки ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектров 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазонов HL^{1-20}

Изотиосеми-карбазон	ЯМР ^{1}H, м.д.	ЯМР ^{13}C, м.д.
HL^{1} ***	**Форма А:** 11.71 (уш. с, 1H, OH); 8.39 (с, 1H, CH=N); 7.20-7.28 (м, 2H, CH аллильный); 6.98 (д, 1H, CH аром.); 6.88 (т, 1H, CH аром.); 5.99 (м, 1H, CH аллильный); 5.25 (м, 2H, CH_2=C); 4.43 (уш. с, 1H, NH); 4.09 (т, 2H, CH_2-N); 2.42 (с, 3H, CH_3). **Форма Б:** 11.38 (уш. с, 1H, OH); 8.44 (с, 1H, CH=N); 7.20-7.28 (м, 2H, CH аллильный); 6.97 (д, 1H, CH аром.); 6.91(т, 1H, CH аром.); 5.87 (м, 1H, CH аллильный); 5.67 (уш. с, 1H, NH); 5.23 (м, 2H, CH_2=C); 3.93 (т, 2H, CH_2-N); 2.48 (с, 3H, CH_3).	**Форма А:** 161.26 (C-S); 158.74, 155.36, 130.80, 119.08, 118.85, 117.32 (C аром.); 133.96 (CH=N); 130.77 (CH аллильный); 116.59 (CH_2=); 45.99 (CH_2-N); 13.13 (CH_3). **Форма Б:** 161.79 (C-S); 158.54, 157.05, 131.26, 119.51, 118.76, 116.89 (C аром.); 133.86 (CH=N); 131.18 (CH аллильный); 116.34 (CH_2=); 45.81 (CH_2-N); 29.70 (CH_3).
HL^{2} ***	**Форма А:** 11.85 (уш.с, 1H, OH); 8.40 (с, 1H, CH=N); 7.26 (д, 1H, CH аром.); 7.25 (т, 1H, CH аром.); 6.99 (д, 1H, CH аром.); 6.88 (т, 1H, CH аром.); 5.98 (м, 1H, CH аллильный); 5.24 (м, 2H, CH_2=C); 4.49 (уш.с, 1H, NH); 4.09 (т, 2H, CH_2-N); 2.90 (к, 2H, S-CH_2) 1.38 (т, 3H, CH_3). **Форма Б:** 11.41 (уш. с, 1H, OH); 8.43 (с, 1H, CH=N); 7.29 (д, 1H, CH аром.); 7.24 (т, 1H, CH аром.); 6.97 (д, 1H, CH аром.); 6.91 (т, 1H, CH аром.); 5.87 (м, 1H, CH аллильный); 5.65 (уш. с, 1H, NH); 5.23 (м, 2H, CH_2=C); 3.92 (т, 2H, CH_2-N); 3.11 (к, 2H, S-CH_2) 1.38 (т, 3H, CH_3).	**Форма А:** 158.77 (C-S); 160.54, 130.80, 130.75, 119.07, 118.88, 116.59 (C аром.); 155.35 (CH=N); 133.89 (CH аллильный); 117.26 (CH_2=); 45.94 (CH_2-N); 24.75 (S-CH_2); 14.56 (CH_3). **Форма Б:** 158.50 (C-S); 161.32, 131.23, 131.14, 119.50, 118.79, 116.32 (C аром.); 156.84 (CH=N); 134.07 (CH аллильный); 116.81 (CH_2=); 45.80 (CH_2-N); 24.79 (S-CH_2); 14.52 (CH_3).
HL^{3} *	**Форма А:** 11.67 (уш. с, 1H, OH); 8.42 (с, 1H, CH=N); 7.48 (д, 2H, CH аром.); 7.41-7.29 (м, 4H, CH аром.); 7.25 (т, 1H, CH аром.); 6.90 (т, 2H, CH аром.); 6.20 (уш. с, 1H, NH); 5.97 (м, 1H, CH аллильный); 5.14 (дд, 2H, CH_2=C); 4.36 (с, 2H, CH_2-S); 4.07 (т, 2H, CH_2-N). **Форма Б:** 11.03 (уш. с, 1H, OH); 8.56 (с, 1H, CH=N); 7.50 (д, 2H, CH аром.); 7.41-7.29 (м, 4H, CH аром.); 7.27 (т, 1H, CH аром.); 6.93 (т, 2H, CH аром.); 6.83 (уш. с, 1H, NH); 5.93 (м, 1H, CH аллильный); 5.19 (дд, 2H, CH_2=C); 4.40 (с, 2H, CH_2-S); 3.97 (т, 2H, CH_2-N).	**Форма А:** 160.45 (C-S); 158.80, 154.55, 136.31, 130.51, 129.07, 128.73, 127.59, 119.08, 118.93, 115.41 (C аром.); 134.71 (CH=N); 130.86 (CH аллильный); 116.19 (CH_2=); 45.56 (CH_2-N); 34.21 (CH_2-S). **Форма Б:** 160.40 (C-S); 158.73, 154.48, 136.28, 130.38, 129.25, 128.41, 127.56, 119.12, 118.98, 115.28 (C аром.); 134.64 (CH=N); 130,95 (CH аллильный); 116.12 (CH_2=); 45.43 (CH_2-N); 34.00 (CH_2-S).

HL^4 *	**Форма А:** 11.65 (уш. с, 1H, OH); 8.42 (с, 1H, CH=N); 8.24 (д, 2H, CH аром.); 7.77 (д, 2H, CH аром.); 7.37 (д, 1H, CH аром.); 7.27 (т, 1H, CH аром.); 6.92 (т, 2H, CH аром.); 6.38 (уш. с, 1H, NH); 5.93 (м, 1H, CH аллильный); 5.12 (дд, 2H, CH_2=C); 4.52 (с, 2H, CH_2-S); 4.04 (т, 2H, CH_2-N). **Форма Б:** 10.93 (уш. с, 1H, OH); 8.56 (с, 1H, CH=N); 8.21 (д, 2H, CH аром.); 7.81 (д, 2H, CH аром.); 7.43 (д, 1H, CH аром.); 7.30 (т, 1H, CH аром.); 6.94 (т, 2H, CH аром.); 6.34 (уш. с, 1H, NH); 5.91 (м, 1H, CH аллильный); 5.16 (дд, 2H, CH_2=C); 4.53 (с, 2H, CH_2-S); 3.98 (м, 2H, CH_2-N).	**Форма А:** 159.12 (C-S); 158.80, 156.81, 155.04, 144.38, 144.79, 130.67, 130.20, 123.67, 118.99, 115.52 (C аром.); 134.58 (CH=N); 130.96 (CH аллильный); 116.22 (CH_2=); 45.62 (CH_2-N); 33.57 (CH_2-S). **Форма Б:** 159.75 (C-S); 158.54, 156.75, 155.17, 147.54, 144.45, 131.07, 130.39, 123.31, 119.27, 115.33 (C аром.); 135.28 (CH=N); 131.40 (CH аллильный); 116.05 (CH_2=); 45.48 (CH_2-N); 32.82 (CH_2-S).
HL^5 ***	**Форма А:** 11.99 (с, 1H, OH); 8.38 (с, 1H, CH=N); 6.86 (м, 3H, CH аром.); 5.97 (м, 1H, CH аллильный); 5.23 (м, 2H, CH_2=C); 4.46 (уш. с, 1H, NH); 4.08 (т, 2H, CH_2-N); 3.90 (с, 3H, OCH_3); 2.40 (с, 3H, CH_3). **Форма Б:** 11.75 (с, 1H, OH); 8.44 (с, 1H, CH=N); 6.86 (м, 3H, CH аром.); 5.84 (м, 1H, CH аллильный); 5.65 (уш. с, 1H, NH); 5.22 (м, 2H, CH_2=C); 3.89 (т, 2H, CH_2-N); 3.91 (с, 3H, OCH_3); 2.48 (с, 3H, CH_3).	**Форма А:** 161.63 (C-S); 155.15, 148.17, 122.58, 119.14, 118.66, 117.31 (C аром.); 148.53 (CH=N); 133.84 (CH аллильный); 112.79 (CH_2=); 56.06 (OCH_3); 45.97 (CH_2-N); 13.18 (CH_3). **Форма Б:** 161.97 (C-S); 156.79, 148.26, 122.83, 118.92, 118.83, 117.18 (C аром.); 158.41 (CH=N); 133.75 (CH аллильный); 112.99 (CH_2=); 56.06 (OCH_3); 45.93 (CH_2-N); 13.15 (CH_3).
HL^6 ***	**Форма А:** 11.97 (с, 1H, OH); 8.42 (с, 1H, CH=N); 6.85 (м, 3H, CH аром.); 5.96 (м, 1H, CH аллильный); 5.24 (м, 2H, CH_2=C); 4.83 (уш. с, 1H, NH); 4.11 (т, 2H, CH_2-N); 3.90 (с, 3H, OCH_3); 2.91 (к, 2H, CH_2); 1.34 (т, 3H, CH_3). **Форма Б:** 11.45 (с, 1H, OH); 8.52 (с, 1H, CH=N); 6.85 (м, 3H, CH аром.); 5.84 (м, 1H, CH аллильный); 5.20 (м, 2H, CH_2=C); 4.83 (уш. с, 1H, NH); 3.93 (т, 2H, CH_2-N); 3.91 (с, 3H, OCH_3); 3.17 (к, 2H, CH_2); 1.36 (т, 3H, CH_3).	**Форма А:** 161.26 (C-S); 155.15, 148.49, 122.63, 118.82, 118.69, 117.31 (C аром.); 148.17 (CH=N); 133.68 (CH аллильный); 112.81 (CH_2=); 56.03 (OCH_3); 46.02 (CH_2-N); 24.92 (CH_2-); 14.15 (CH_3). **Форма Б:** 161.80 (C-S); 156.36, 148.27, 122.70, 119.20, 118.77, 117.38 (C аром.); 147.96 (CH=N); 133.57 (CH аллильный); 113.11 (CH_2=); 56.06 (OCH_3); 45.93 (CH_2-N); 25.13 (CH_2-); 14.46 (CH_3).

HL^{7} **	**Форма А:** 11.75 (уш. с, 2H, OH); 8.28 (с, 1H, CH=N); 6.28 (м, 2H, CH аллильный); 6.68 (д, 1H, CH аром.); 5.95 (т, 1H, CH аром.); 5.92 (м, 1H, CH аллильный); 5.13 (м, 2H, CH_2=C); 5.13 (уш. с, 1H, NH); 3.92 (т, 2H, CH_2-N); 2.52 (с, 3H, CH_3). **Форма Б:** 11.77 (уш. с, 2H, OH); 8.30 (с, 1H, CH=N); 6.29 (м, 2H, CH аллильный); 6.69 (д, 1H, CH аром.); 5.96 (т, 1H, CH аром.); 5.92 (м, 1H, CH аллильный); 5.6 (уш. с, 1H, NH); 5.12 (м, 2H, CH_2=C); 3.94 (т, 2H, CH_2-N); 2.51 (с, 3H, CH_3).	**Форма А:** 161.01 (C-S); 160.16, 154.04,135.56, 116.00, 111.61, 107.83 (C аром.); 132.56 (CH=N); 130.77 (CH аллильный); 102.82 (CH_2=); 45.52 (CH_2-N); 12.96 (CH_3). **Форма Б:** 161.02 (C-S); 160.15, 154.03, 135.57, 116.00, 111.60, 107.84 (C аром.); 132.57 (CH=N); 131.18 (CH аллильный); 102.84 (CH_2=); 45.51 (CH_2-N); 12.96 (CH_3).
H_2L^{9} *	**Форма А:** 13.50 (уш. с, 1H, OH); 7.50(д, 1H, CH аром.); 7.23 (т, 1H, CH аром.); 6.98 (д, 1H, CH аром.); 6.86 (т, 1H, CH аром.); 5.98 (м, 1H, CH аллильный); 5.23 (м, 2H, CH_2=C); 4.60 (уш. с, 1H, NH); 4.08 (т, 2H, CH_2-N); 2.51 (с, 3H, CH_3), 2.40 (с, 3H, CH_3). **Форма Б:** 13.40 (уш. с, 1H, OH); 7.53(д, 1H, CH аром.); 7.26 (т, 1H, CH аром.); 6.96 (д, 1H, CH аром.); 6.90(т, 1H, CH аром.); 5.87 (м, 1H, CH аллильный); 5.52 (уш. с, 1H, NH); 5.21 (м, 2H, CH_2=C); 3.91 (т, 2H, CH_2-N); 2.52 (с, 3H, CH_3), 2.49 (с, 3H, CH_3)..	**Форма А:** 161.78 (C-S); 159.54, 159.30, 127.97, 120.26, 118.40, 117.29 (C аром.); 134.14 (C=N); 130.46 (CH аллильный); 117.05 (CH_2=); 46.22 (CH_2-N); 13.56 (CH_3). **Форма Б:** 161.54 (C-S); 159.71, 159.41, 128.25, 120.42, 118.74, 117.11 (C аром.); 134.05 (C=N); 130.83 (CH аллильный); 116.80 (CH_2=); 45.80 (CH_2-N); 13.77 (CH_3).
HL^{10} * ***	**Форма А:** 13.12 (уш. с, 1H, OH); 9.34 (с, 1H, CH=N); 8.15 (д, 1H, CH аром.); 7.79-7.74 (м, 2H, CH аром.); 7.50 (т, 1H, CH аром.); 7.34 (т, 1H, CH аром.); 7.24 (д, 1H, CH аром.); 6.02 (м, 1H, CH аллильный); 5.28 (м, 2H, CH_2=C); 4.44 (уш. с, 1H, NH); 4.14 (т, 2H, CH_2-N); 2.44 (с, 3H, CH_3). **Форма Б:** 12.85 (уш. с, 1H, OH); 9.39 (с, 1H, CH=N); 8.14 (д, 1H, CH аром.); 7.79-7.74 (м, 2H, CH аром.); 7.52 (т, 1H, CH аром.); 7.36 (т, 1H, CH аром.); 7.23 (д, 1H, CH аром.); 5.91 (м, 1H, CH аллильный); 5.72 (уш. с, 1H, NH); 5.26 (м, 2H, CH_2=C); 3.97 (т, 2H, CH_2-N); 2.55 (с, 3H, CH_3).	**Форма А:** 160.55 (C-S); 152.10 (CH=N); 159.14, 132.59, 132.11, 128.93, 128.15, 127.11, 123.16, 120.34, 119.18, 109.26 (C аром.); 133.94 (CH аллильный); 117.33 (CH_2=); 46.07 (CH_2-N); 13.22 (CH_3). **Форма Б:** 161.37 (C-S); 153.67 (CH=N); 158.99, 132.40, 132.35, 129.00, 128.28, 127.36, 123.42, 120.40, 118.72, 109.30 (C аром.); 134.03 (CH аллильный); 116.95 (CH_2=); 45.88 (CH_2-N); 13.26 (CH_3).

HL^{12}· HI ***	**Форма А:** 8.64 (д, 1H, CH аром.); 8.44 (с, 1H, CH=N); 7.94 (д, 1H, CH аром.); 7.70 (т, 1H, CH аром.); 7.25 (т, 1H, CH аром.); 6.81 (уш. с, 1H, NH); 5.92 (м, 1H, CH аллильный); 5.27 (м, 2H, CH_2=C); 3.96 (т, 2H, CH_2-N); 2.52 (с, 3H, CH_3). **Форма Б:** 8.60 (д, 1H, CH aromatic); 8.38 (с, 1H, CH=N); 8.07 (д, 1H, CH аром.); 7.68 (т, 1H, CH аром.); 7.22 (т, 1H, CH аром.); 5.99 (м, 1H, аллильный); 5.23 (м, 2H, CH_2=C); 4.56 (уш. с, 1H, NH); 4.14 (т, 2H, CH_2-N); 2.41 (с, 3H, CH_3).	**Форма А:** 165.15 (C-S); 152.78, 154.32, 149.51, 123.64, 121.30 (C аром.); 136.37 (CH=N); 134.38 (CH аллильный); 116.63 (CH_2=); 45.75 (CH_2-N); 12.91 (CH_3). **Форма Б:** 163.65 (C-S); 154.84, 153.16, 149.35, 123.43, 120,78 (C аром.); 136.11 (CH=N); 134.01 (CH аллильный); 117.25 (CH_2=); 46.13 (CH_2-N); 13.18 (CH_3).
HL^{13} ***	**Форма А:** 8.61 (д, 1H, CH аром.); 8.39 (с, 1H, CH=N); 7.90 (д, 1H, CH аром.); 7.69 (т, 1H, CH аром.); 7.23 (т, 1H, CH аром.); 6.86 (уш. с, 1H, NH); 5.88 (м, 1H, CH аллильный); 5.21 (м, 2H, CH_2=C); 3.92 (т, 2H, CH_2-N); 3.13 (кв, 2H, CH_2-S); 1.35 (т, 3H, CH_3). **Форма Б:** 8.57 (д, 1H, CH аром.); 8.35 (с, 1H, CH=N); 8.05 (д, 1H, CH аром.); 7.65 (т, 1H, CH аром.); 7.18 (т, 1H, CH аром.); 5.97 (м, 1H, CH аллильный); 5.23 (м, 2H, CH_2=C); 4.59 (уш. с, 1H, NH); 4.10 (т, 2H, CH_2-N); 2.89 (кв, 2H, CH_2-S); 1.36 (т, 3H, CH_3).	**Форма А:** 164.88 (C-S); 154.17, 153.22, 136.57, 123.56, 121.35 (C аром.); 149.26 (CH=N); 134.42 (CH аллильный); 116.53 (CH_2=); 45.74 (CH_2-N); 24.58 (CH_2-S); 14.14 (CH_3). **Форма Б:** 164.84 (C-S); 154.83, 152.08, 136.10, 123.40, 120.75 (C аром.); 149.31 (CH=N); 134.03 (CH аллильный); 117.11 (CH_2=); 46.03 (CH_2-N); 24.46 (CH_2-S); 14.57 (CH_3).
HL^{14} * *	**Форма А:** 8.58 (д, 1H, CH аром.); 8.24 (с, 1H, CH=N); 8.04 (д, 1H, CH аром.); 7.78 (т, 1H, CH аром.); 7.32 (т, 1H, CH аром.); 6.86 (уш. с, 1H, NH); 5.99 (м, 2H, CH аллильный); 5.26 (м, 4H, CH_2=C); 3.96 (т, 2H, CH_2-N); 3.83 (д, 2H, CH_2-S). **Форма Б:** 8.69 (д, 1H, CH аром.); 8.32 (с, 1H, CH=N); 8.14 (д, 1H, CH аром.); 7.97 (т, 1H, CH аром.); 7.48 (т, 1H, CH аром.); 5.97 (м, 2H, CH аллильный); 5.16 (м, 4H, CH_2=C); 4.59 (уш. с, 1H, NH); 4.09 (т, 2H, CH_2-N); 3.72 (д, 2H, CH_2-S).	**Форма А:** 163.61 (C-S); 154.91, 151.72, 135.38, 123.62, 123.35 (C аром.); 149.46 (CH=N); 136.04, 134.17 (CH аллильный); 117.24, 115.36, (CH_2=); 45.33 (CH_2-N); 32.24 (CH_2-S). **Форма Б:** 163.13 (C-S); 155.21, 152.51, 133.42, 124.18, 122.77 (C аром.); 148.96 (CH=N); 137.25, 133.01 (CH аллильный); 116.87, 115.26 (CH_2=); 47.52 (CH_2-N); 35.78 (CH_2-S).

HL^{15} ***	**Форма А:** 8.66 (д, 1H, CH аром.); 8.44 (с, 1H, CH=N); 8.16 (д, 1H, CH аром.); 8.16 (д, 2H, CH аром.); 7.95 (д, 1H, CH аром.); 7.62 (д, 2H, CH аром.); 7.30 (т, 1H, CH аром.); 6.85 (уш. с, 1H, NH); 5.88 (м, 1H, CH аллильный); 5.23 (м, 2H, CH_2=C); 4.45 (с, 2H, CH_2-S), 3.93 (т, 2H, CH_2-N). **Форма Б:** 8.63 (д, 1H, CH аром.); 8.39 (с, 1H, CH=N); 8.21 (д, 1H, CH аром.); 8.04 (д, 1H, CH аром.); 7.69 (т, 1H, CH аром.);7.56 (д, 2H, CH аром.); 7.25 (т, 1H, CH аром.); 6.36 (уш. с, 1H, NH); 5.90 (м, 1H, CH аллильный); 5.18 (м, 2H, CH_2=C); 4.28 (с, 2H, CH_2-S); 4.03 (т, 2H, CH_2-N).	**Форма А:** 163.15 (C-S); 158.46, 156.77, 153.87, 149.31, 147.03, 136.72, 130.11, 123.87, 123.63 (C аром.); 145.91 (C=N); 134.12 (CH аллильный); 116.87 (CH_2=); 45.79 (CH_2-N); 33.16 (CH_2-S). **Форма Б:** 162.76 (C-S); 157.19, 156.96, 154.36, 149.53, 147.23, 136.79, 129.73, 124.08, 121.42 (C аром.); 147.06 (CH=N); 133.99 (CH аллильный); 117.24 (CH_2=); 46.17 (CH_2-N); 35.08 (CH_2-S).
HL^{16} ***	**Форма А:** 8.63 (д, 1H, CH аром.); 8.09 (д, 1H, CH аром.); 7.69 (т, 1H, CH аром.); 7.26 (т, 1H, CH аром.); 6.61 (уш. с, 1H, NH); 5.93 (м, 1H, CH аллильный); 5.26 (м, 2H, CH_2=C); 3.96 (т, 2H, CH_2-N); 2.57 (с, 3H, CH_3); 2.55 (с, 3H, CH_3). **Форма Б:** 8.59 (д, 1H, CH аром.); 8.22 (д, 1H, CH аром.); 7.65 (т, 1H, CH аром.); 7.22 (т, 1H, CH аром.); 6.04 (м, 1H, CH аллильный); 5.25 (м, 2H, CH_2=C); 4.45 (уш. с, 1H, NH); 4.17 (т, 2H, CH_2-N); 2.52 (с, 3H, CH_3-S); 2.40 (с, 3H, CH_3).	**Форма А:** 161.34 (C-S); 157.12, 147.13, 135.82, 123.26, 120.64 (C аром.); 148.42 (C=N); 134.64 (CH аллильный); 116.41 (CH_2=); 45.71 (CH_2-N); 13.23 (CH_3); 12.89 (CH_3-S). **Форма Б:** 161.41 (C-S); 158.71, 147.86, 135.96, 123.12, 120.80 (C аром.); 148.52 (C=N); 134.30 (CH аллильный); 117.06 (CH_2=); 46.32 (CH_2-N); 13.03 (CH_3); 13.01 (CH_3-S).
HL^{17} ***	**Форма А:** 8.63 (д, 1H, CH аром.); 8.04 (д, 1H, CH аром.); 7.71 (т, 1H, CH аром.); 7.26 (т, 1H, CH аром.); 6.65 (уш. с, 1H, NH); 5.90 (м, 1H, CH аллильный); 5.22 (м, 2H, CH_2=C); 3.94 (т, 2H, CH_2-N); 3.16 (кв, 2H, CH_2-S); 2.52 (с, 3H, CH_3); 1.39 (т, 3H, CH_3). **Форма Б:** 8.57 (д, 1H, CH аром.); 8.19 (д, 1H, CH аром.); 7.65 (т, 1H, CH аром.); 7.19 (т, 1H, CH аром.); 6.00 (м, 1H, CH аллильный); 5.20 (м, 2H, CH_2=C); 4.46 (уш. с, 1H, NH); 4.13 (т, 2H, CH_2-N); 2.87 (кв, 2H, CH_2-S); 2.48 (с, 3H, CH_3); 1.37 (т, 3H, CH_3).	**Форма А:** 162.57 (C-S); 157.09, 154.87, 135.83, 123.19, 120.79 (C аром.); 148.39 (C=N); 134.66 (CH аллильный); 116.34 (CH_2=); 45.67 (CH_2-N); 24.61 (CH_2-S); 14.65, 13.12 (CH_3). **Форма Б:** 161.95 (C-S); 158.72, 155.29, 135.90, 123.11, 120.85 (C аром.); 148.01 (C=N); 134.29 (CH аллильный); 116.93 (CH_2=); 46.23 (CH_2-N); 24.19 (CH_2-S); 14.25, 13.01 (CH_3).

HL^{18} *	**Форма А:** 8.58 (д, 1H, CH аром.); 8.26 (д, 1H, CH аром.); 7.71 (т, 1H, CH аром.); 7.29 (т, 1H, CH аром.); 7.27 (уш. с, 1H, NH); 5.99 (м, 2H, CH аллильный); 5.20 (м, 4H, CH_2=C); 3.96 (т, 2H, CH_2-N); 3.86 (д, 2H, CH_2-S); 2.51 (с, 3H, CH_3).. **Форма Б:** 8.56 (д, 1H, CH аром.); 8.20 (д, 1H, CH аром.); 7.75 (т, 1H, CH аром.); 7.31 (т, 1H, CH аром.); 5.98 (м, 2H, CH аллильный); 5.29 (м, 4H, CH_2=C); 5.10 (уш. с, 1H, NH); 4.11 (т, 2H, CH_2-N); 3.69 (д, 2H, CH_2-S); 2.43 (с, 3H, CH_3).	**Форма А:** 161.53 (C-S); 157.19, 156.99, 135.66, 123.00, 120.16 (C аром.); 148.46 (C=N); 135.55, 134.41 (CH аллильный); 116.98, 115.15, (CH_2=); 45.31 (CH_2-N); 32.35 (CH_2-S); 12.30 (CH_3). **Форма Б:** 161.26 (C-S); 158.23, 156.79, 135.60, 123.25, 120.35 (C аром.); 148.53 (C=N); 134.99, 133.99 (CH аллильный); 117.67, 115.38 (CH_2=); 45.88 (CH_2-N); 32.28 (CH_2-S); 12.02 (CH_3).
HL^{19} *	**Форма А:** 8.58 (д, 1H, CH аром.); 8.24 (д, 1H, CH аром.); 8.20 (д, 2H, CH аром.); 7.80 (д, 2H, CH аром.); 7.72 (т, 1H, CH аром.); 7.32 (т, 1H, CH аром.); 7.39 (уш. с, 1H, NH); 5.91 (м, 1H, CH аллильный); 5.16 (м, 2H, CH_2=C); 3.95 (т, 2H, CH_2-N); 4.59 (с, 2H, CH_2-S); 2.48 (с, 3H, CH_3). **Форма Б:** 8.56 (д, 1H, CH аром.); 8.22 (д, 1H, CH аром.); 8.13 (д, 2H, CH аром.); 7.75 (д, 2H, CH аром.);7.74 (т, 1H, CH аром.); 7.29 (т, 1H, CH аром.); 6.36 (уш. с, 1H, NH); 5.97 (м, 1H, CH аллильный); 5.10 (м, 2H, CH_2=C); 4.08 (т, 2H, CH_2-N); 4.43 (с, 2H, CH_2-S); 2.41 (с, 3H, CH_3).	**Форма А:** 161.10 (C-S); 158.46, 156.77, 147.03, 145.31, 135.84, 130.10, 123.65, 123.35, 120.53 (C аром.); 148.54 (C=N); 135.45 (CH аллильный); 115.42 (CH_2=); 45.32 (CH_2-N); 32.51 (CH_2-S); 12.50 (CH_3). **Форма Б:** 160.40 (C-S); 157.19, 156.96, 147.23, 146.98, 135.77, 130.27, 123.42, 123.19, 120.18 (C аром.); 148.50 (C=N); 134.81 (CH аллильный); 115.22 (CH_2=); 45.95 (CH_2-N); 33.25 (CH_2-S); 12.14 (CH_3).
HL^{20} ***	**Форма А:** 8.80 (д, 1H, CH аром.); 7.34 д, 1H, CH аром.); 7.99 (т, 1H, CH аром.); 7.64 (т, 1H, CH аром.); 7.50 (м, 7H, CH аром.); 5.92 (м, 1H, CH аллильный); 8.98 (уш, 1H, NH); 5.21 (м, 2H, CH_2=C); 4.50 (т, 2H, CH_2-N); 2.96 (с, 3H, CH_3). **Форма Б:** 9.23 (д, 1H, CH аром.); 7.47 (д, 1H, CH аром.); 8.32 (т, 1H, CH аром.); 7.81 (т, 1H, CH аром.); 7.50 (м, 7H, CH); 6.02 (м, 1H, CH аллильный); 5.40 (м, 2H, CH_2=C); 9.57 (уш, 1H, NH); 4.11 (т, 2H, CH_2-N); 2.16 (с, 3H, CH_3).	**Форма А:** 151.22 (C-S); 146.05, 139.01, 128.82, 126.25, 123.96 (C аром.); 142.61 (C=N); 130.51, 130.42, 129.55, 128.48 (C аром.); 134.00 (CH аллильный); 117.01 (CH_2=); 45.44 (CH_2-N); 13.26 (CH_3). **Форма Б:** 148.55 (C-S); 147.83, 135.31, 129.34, 128.17, 127.82 (C аром.); 145.05 (C=N); 130.94, 130.54, 129.29, 125.46 (C аром.); 131.60 (CH аллильный); 119.02 (CH_2=); 46.85 (CH_2-N); 16.36 (CH_3).

Примечание: * – в ацетоне-d_6; ** – в ДМСО-d_6; *** - в $CDCl_3$.

Приложение 4. ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектры изотиосемикарбазонов

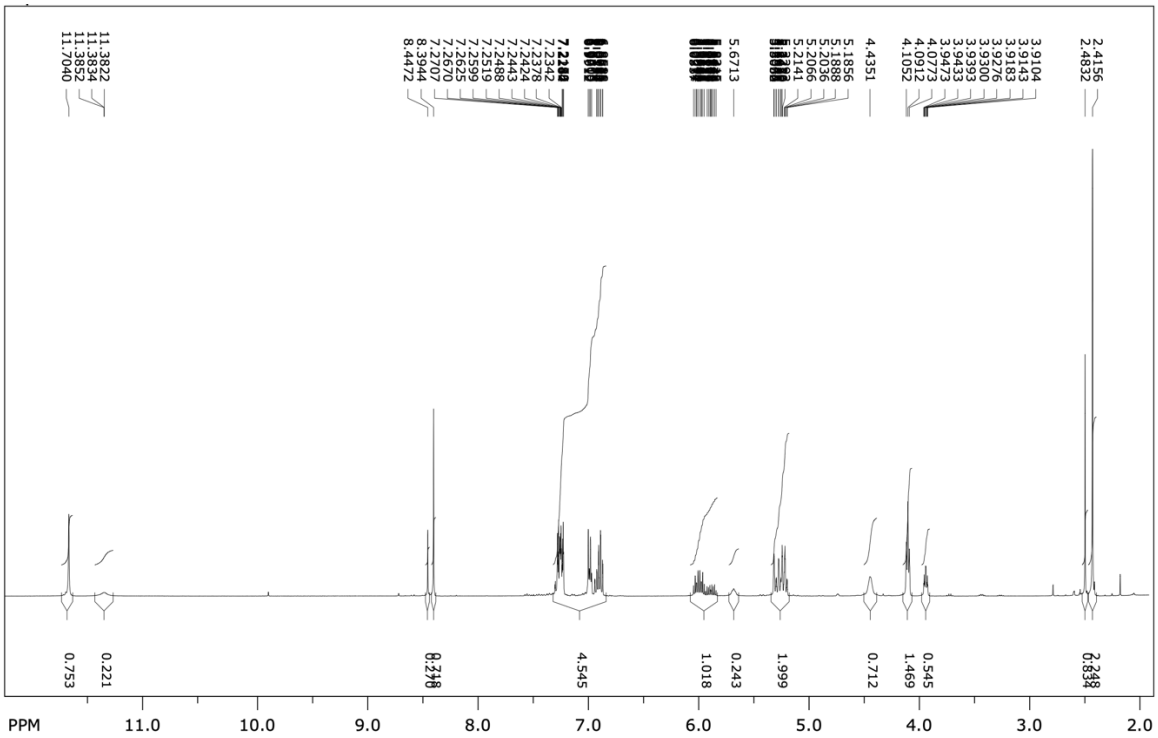


Рис. А4.1. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилтиосемикарбазона салицилового альдегида

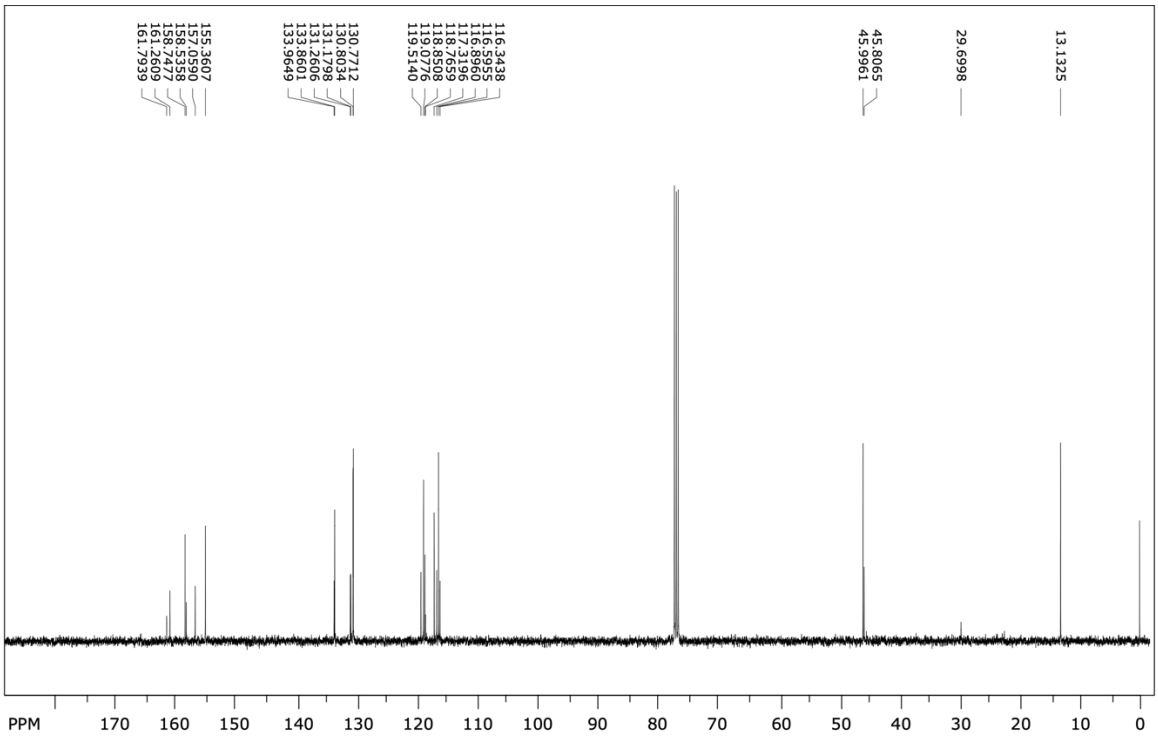


Рис. А4.2. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-метил тиосемикарбазона салицилового альдегида

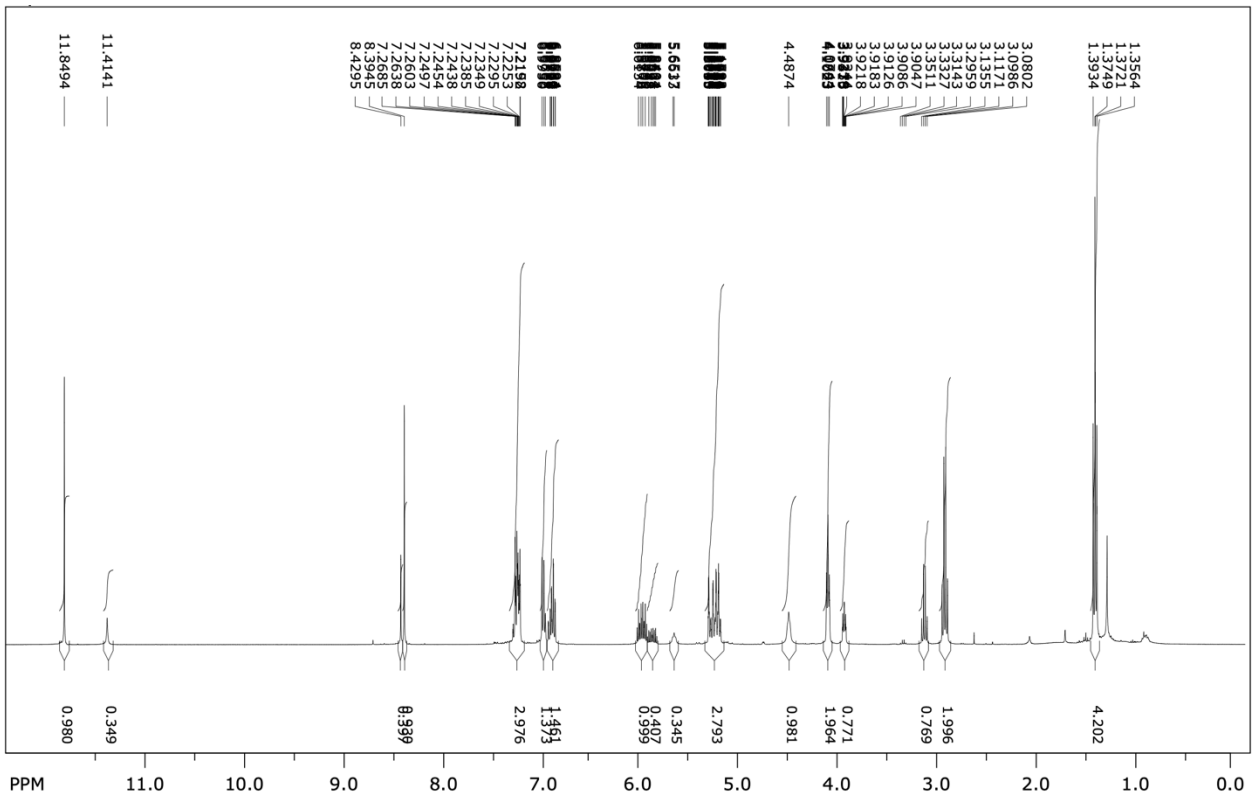


Рис. А4.3. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S- этилтиосемикарбазона салицилового альдегида

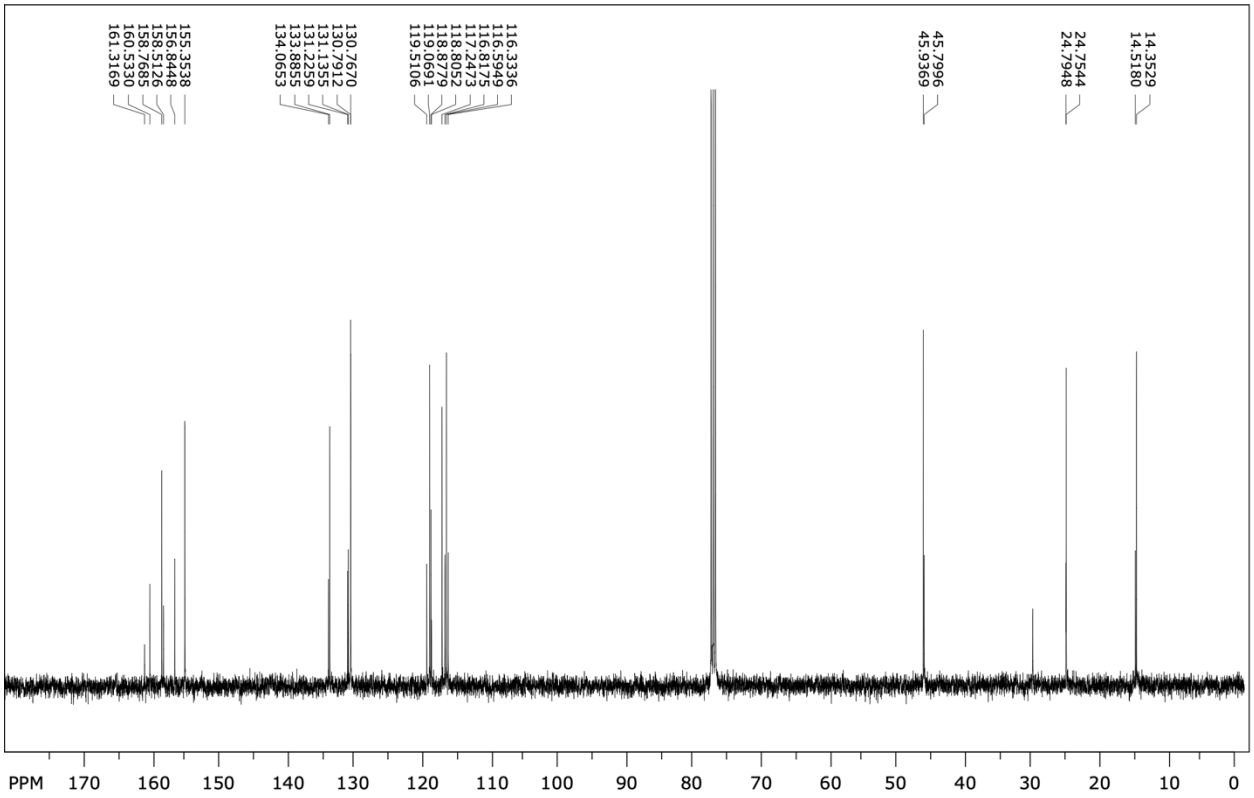


Рис. А4.4. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-этилтиосемикарбазона салицилового альдегида

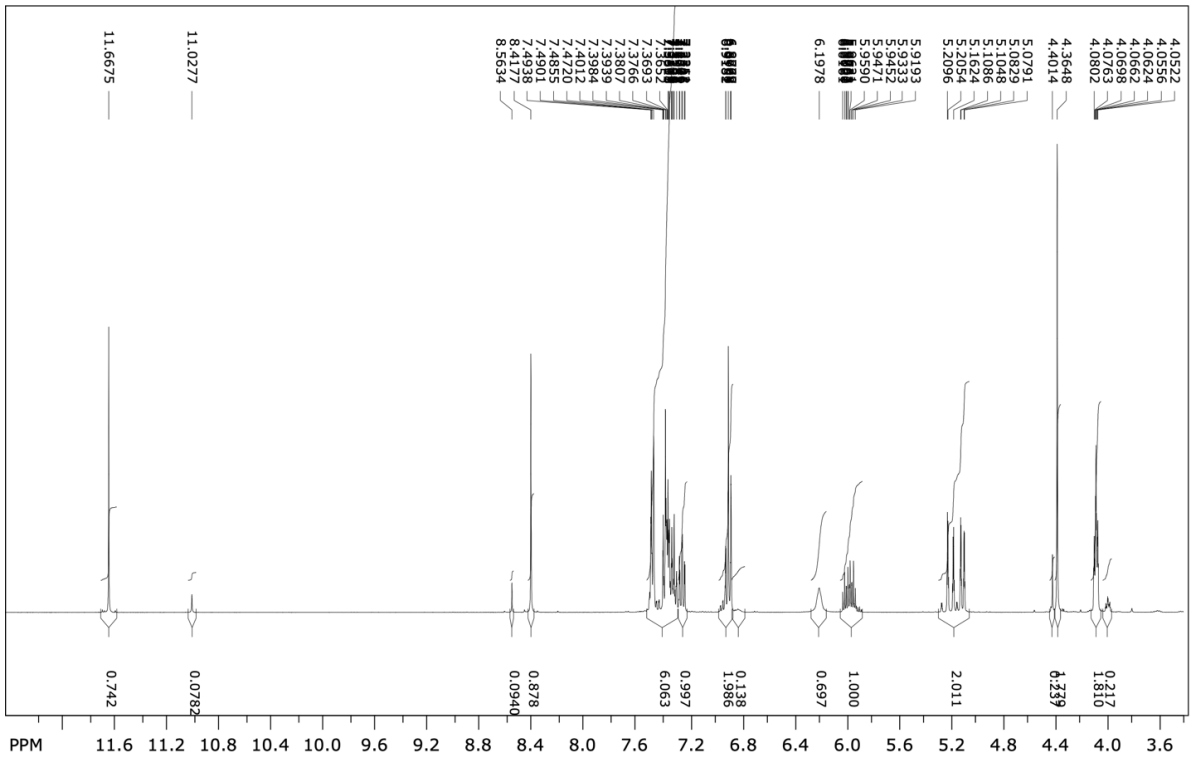


Рис. А4.5. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-бензилтиосемикарбазона салицилового альдегида

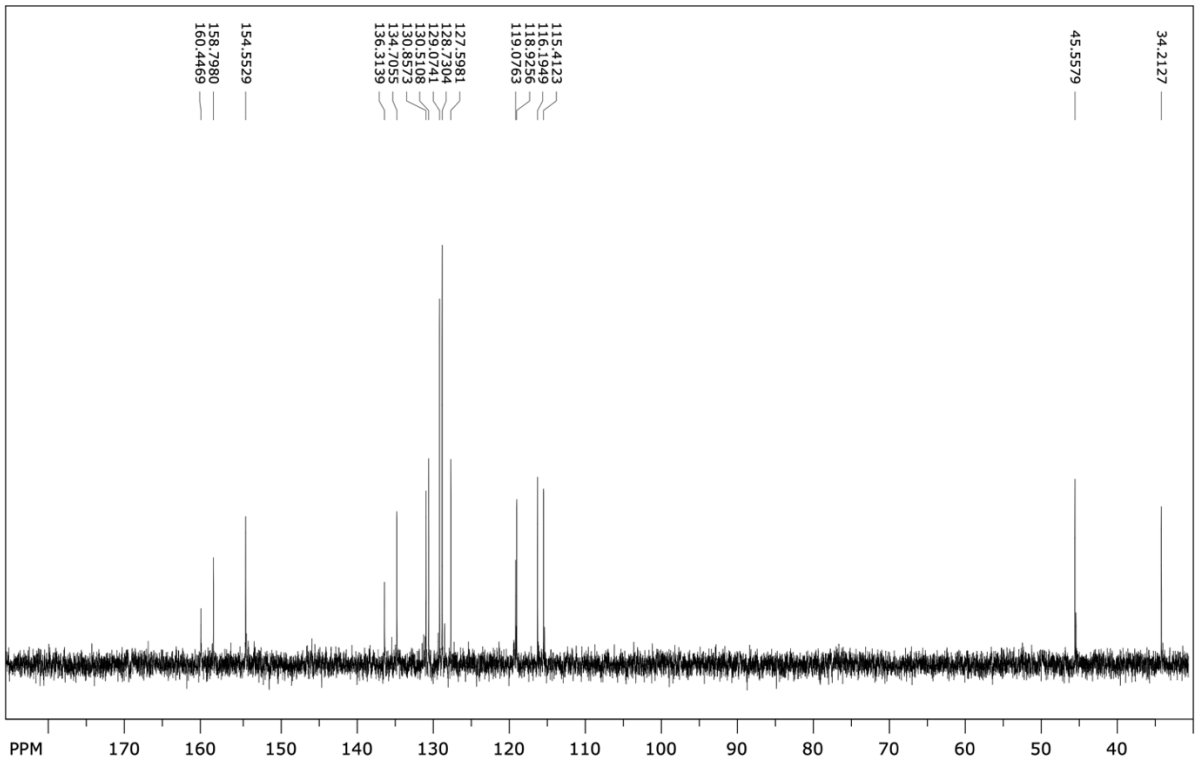


Рис. А4.6. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-бензилтиосемикарбазона салицилового альдегида

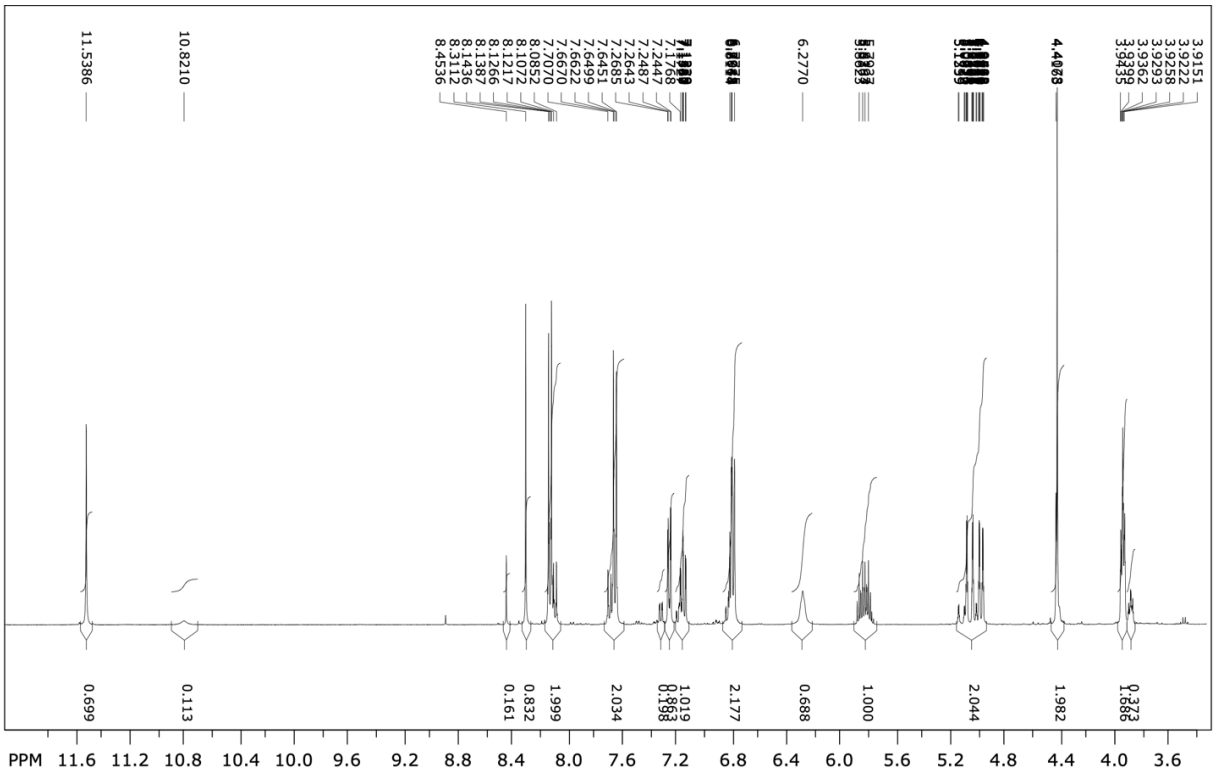


Рис. А4.7. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-(4-нитробензил)тиосемикарбазона салицилового альдегида

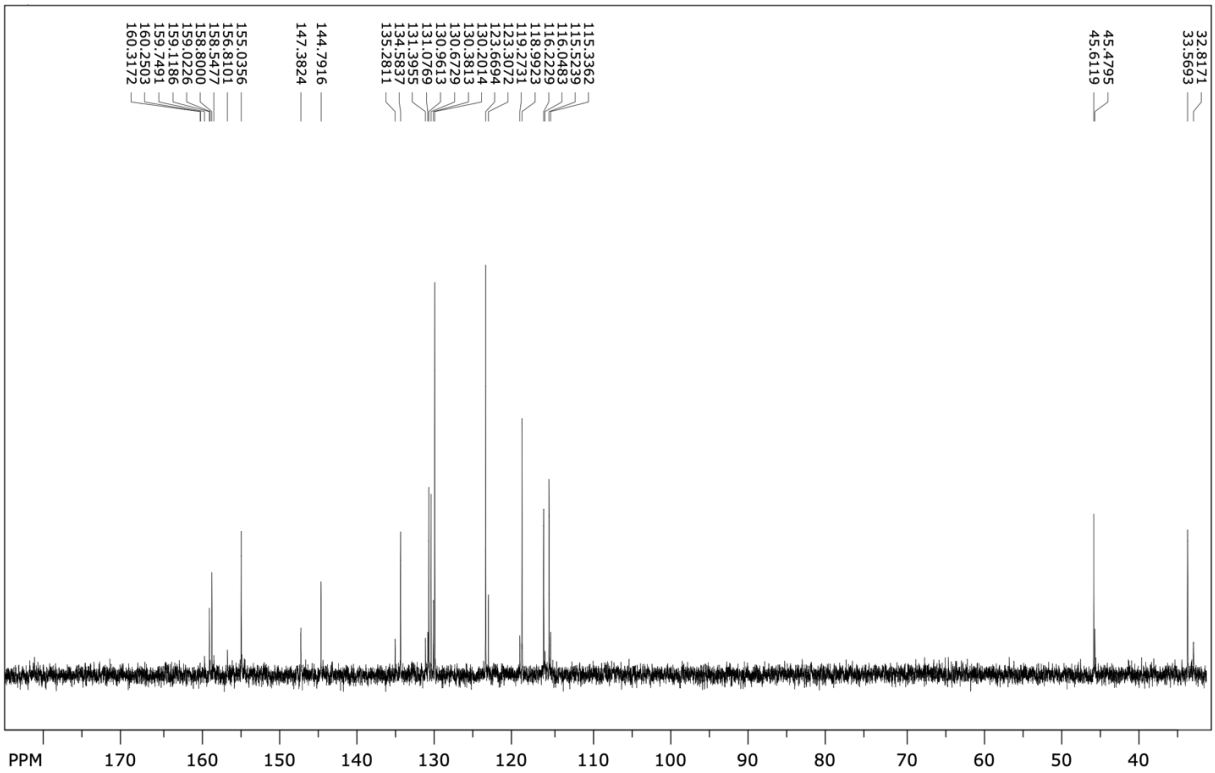


Рис. А4.8. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-(4-нитробензил)тиосемикарбазона салицилового альдегида

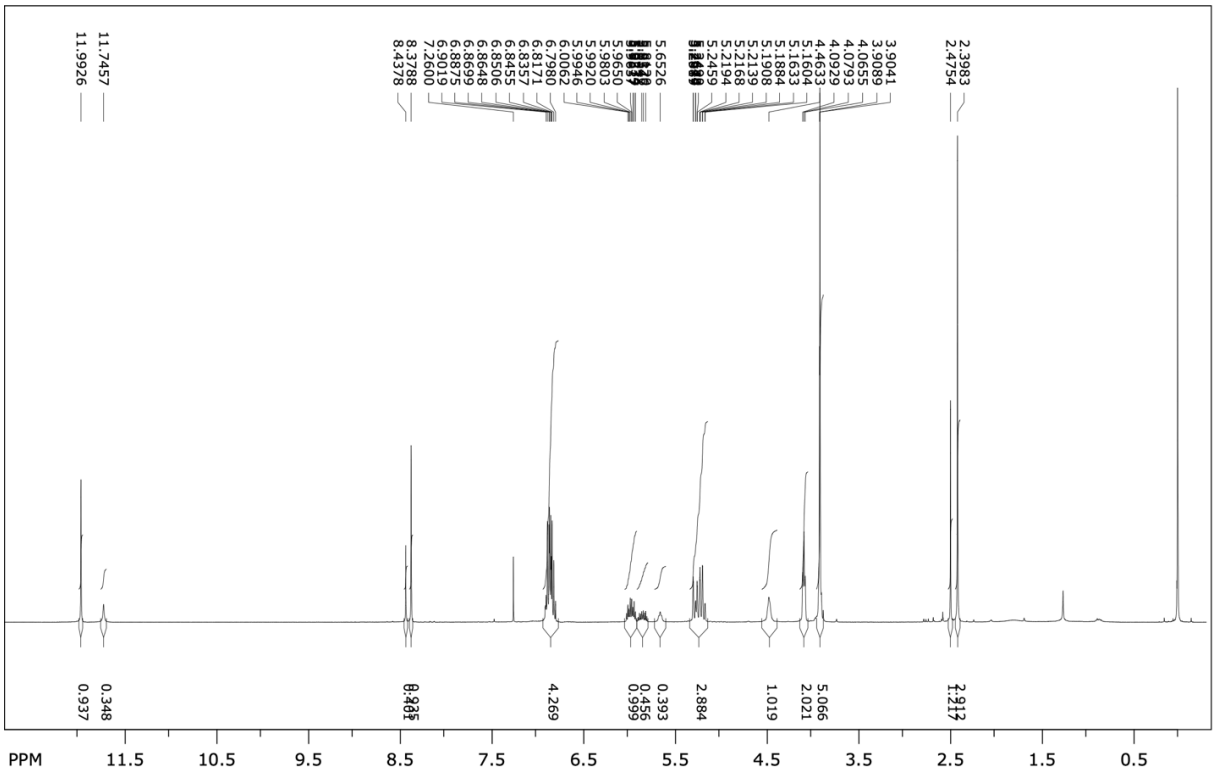


Рис. А4.9. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида

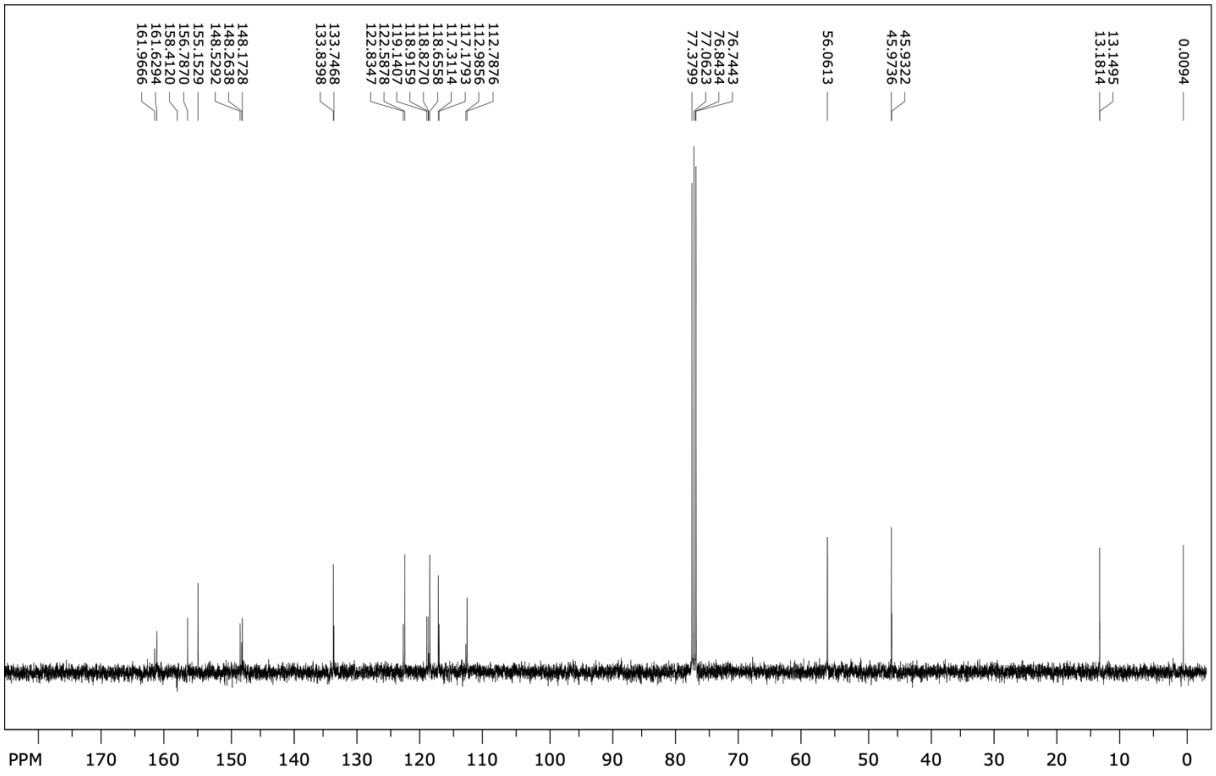


Рис. А4.10. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида

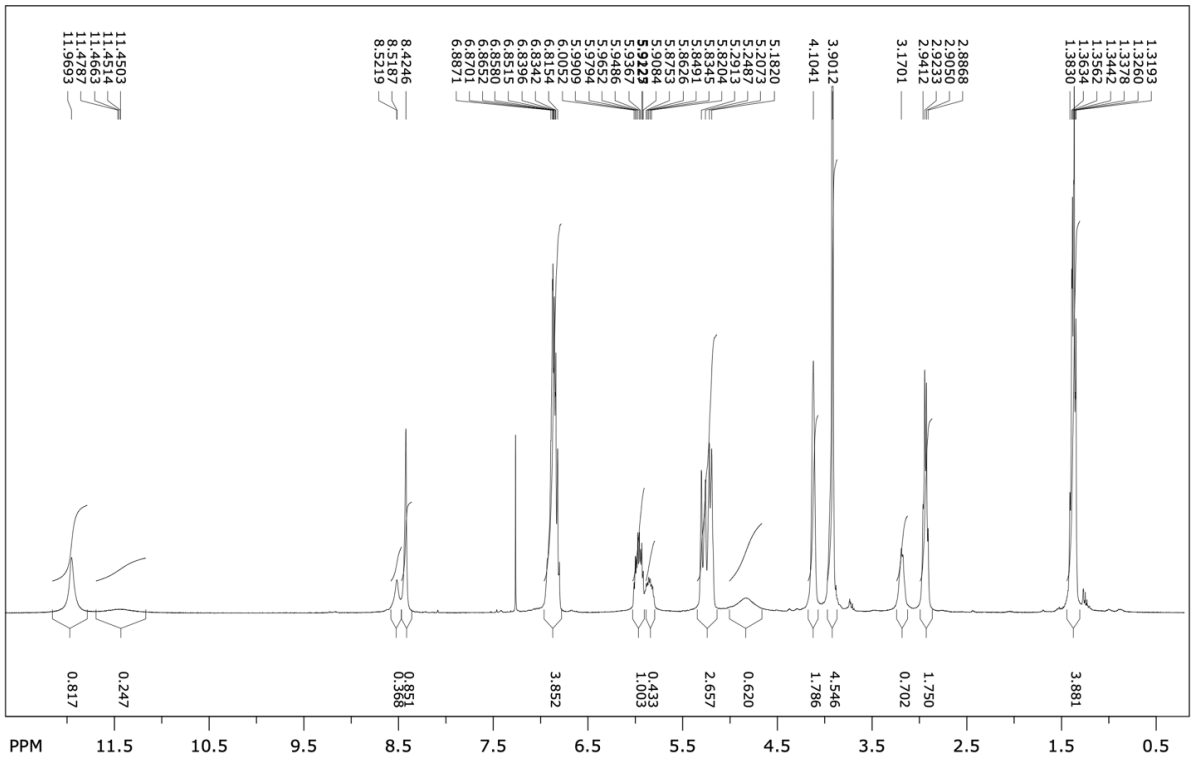


Рис. А4.11. ^{1}H ЯМР-спектр 4-этил-S-метилизотиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида

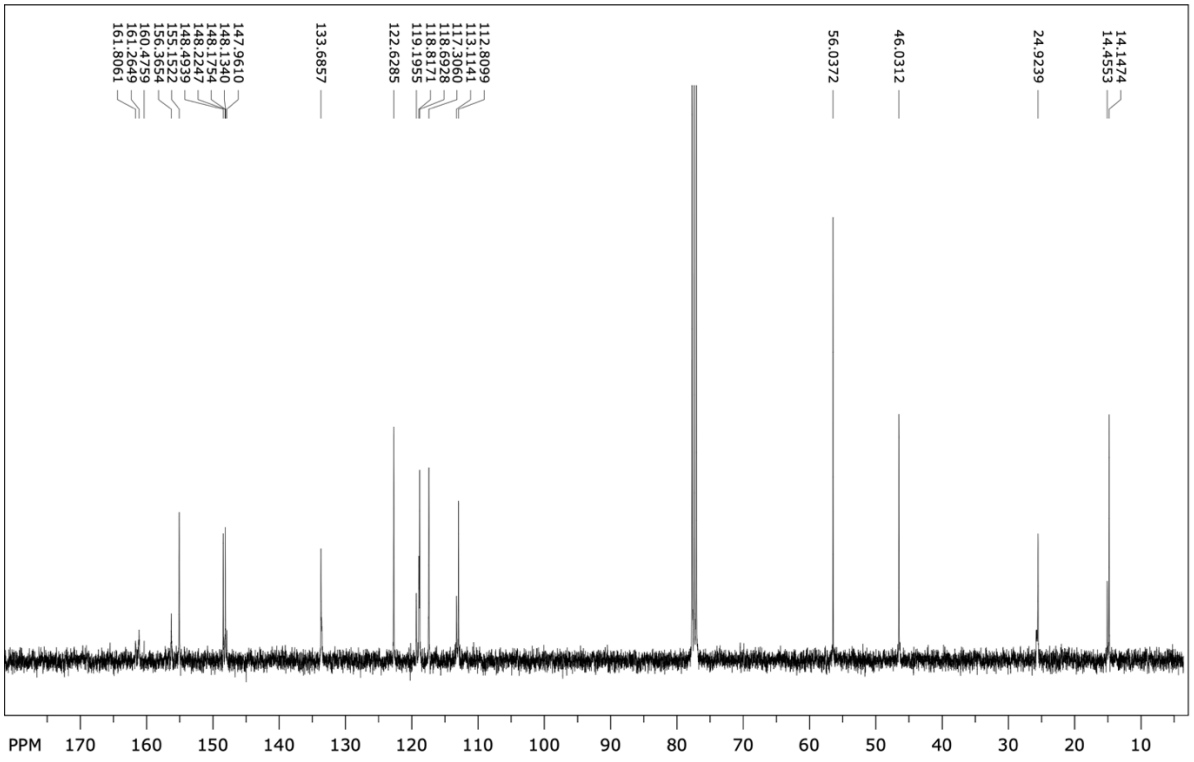


Рис. А4.12. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида

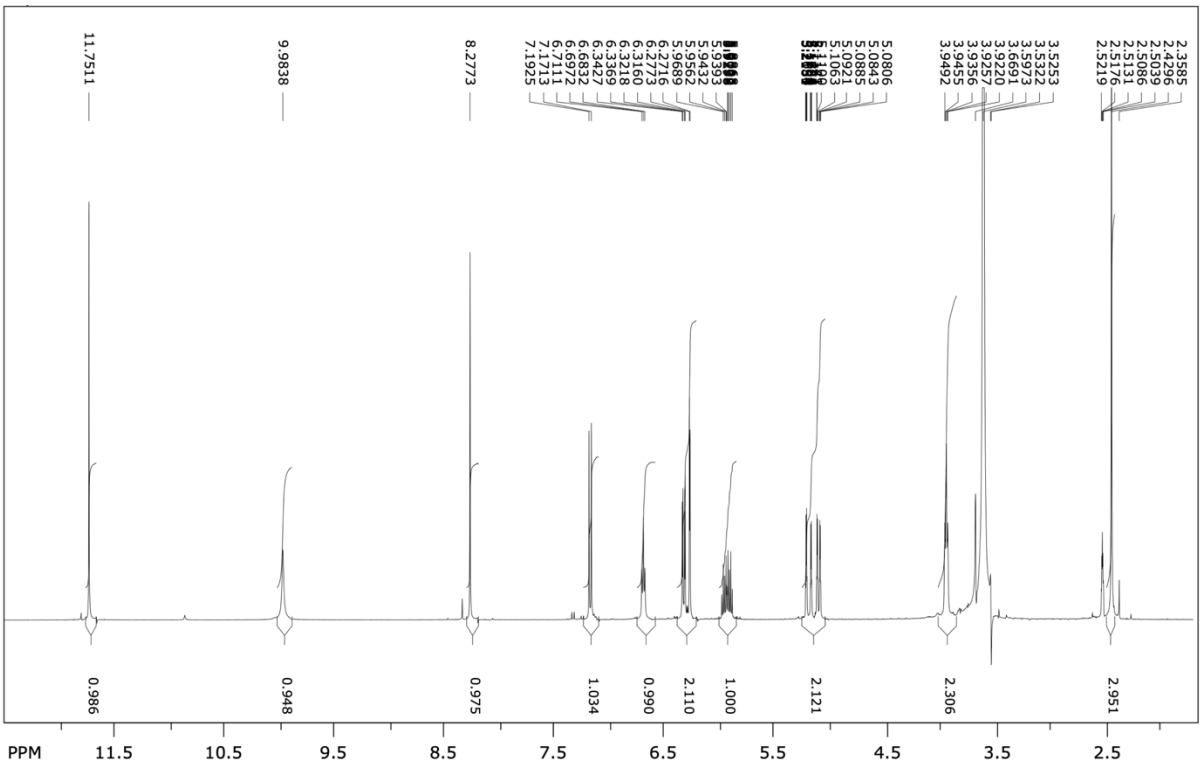


Рис. А4.13. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2,4-дигидроксибензальдегида

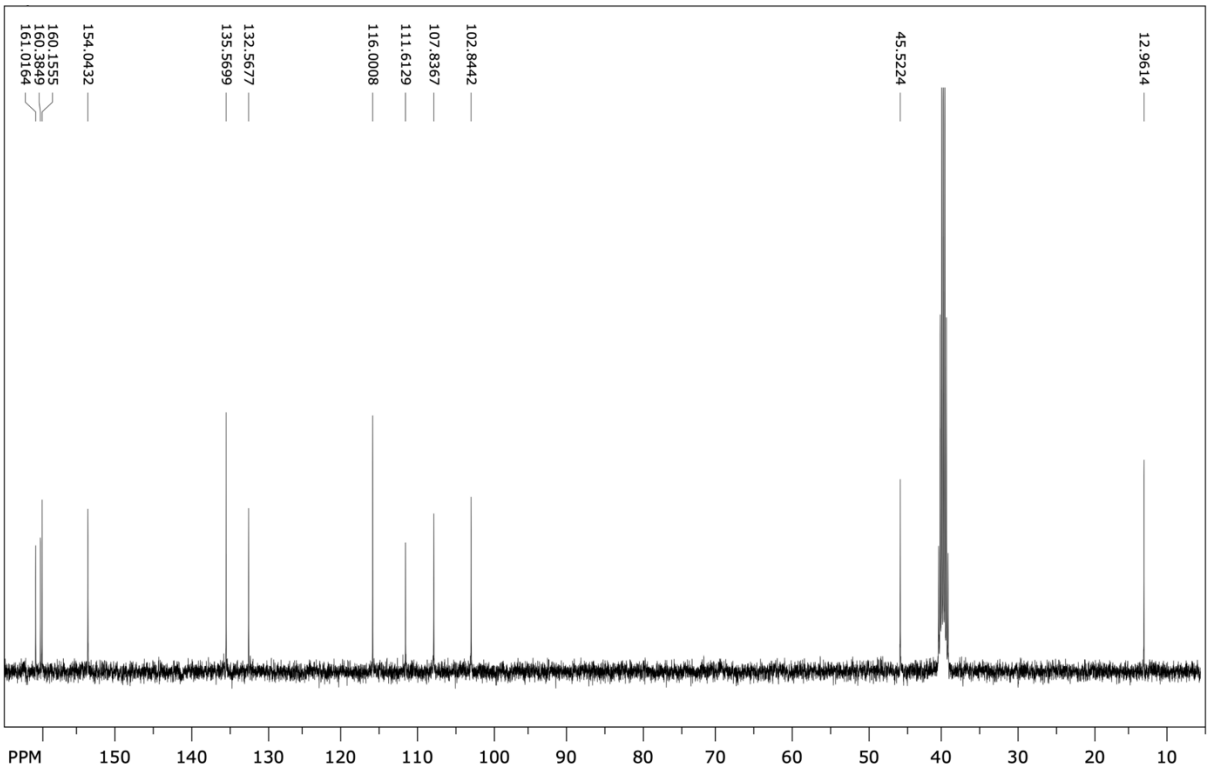


Рис. А4.14. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2,4-дигидроксибензальдегида

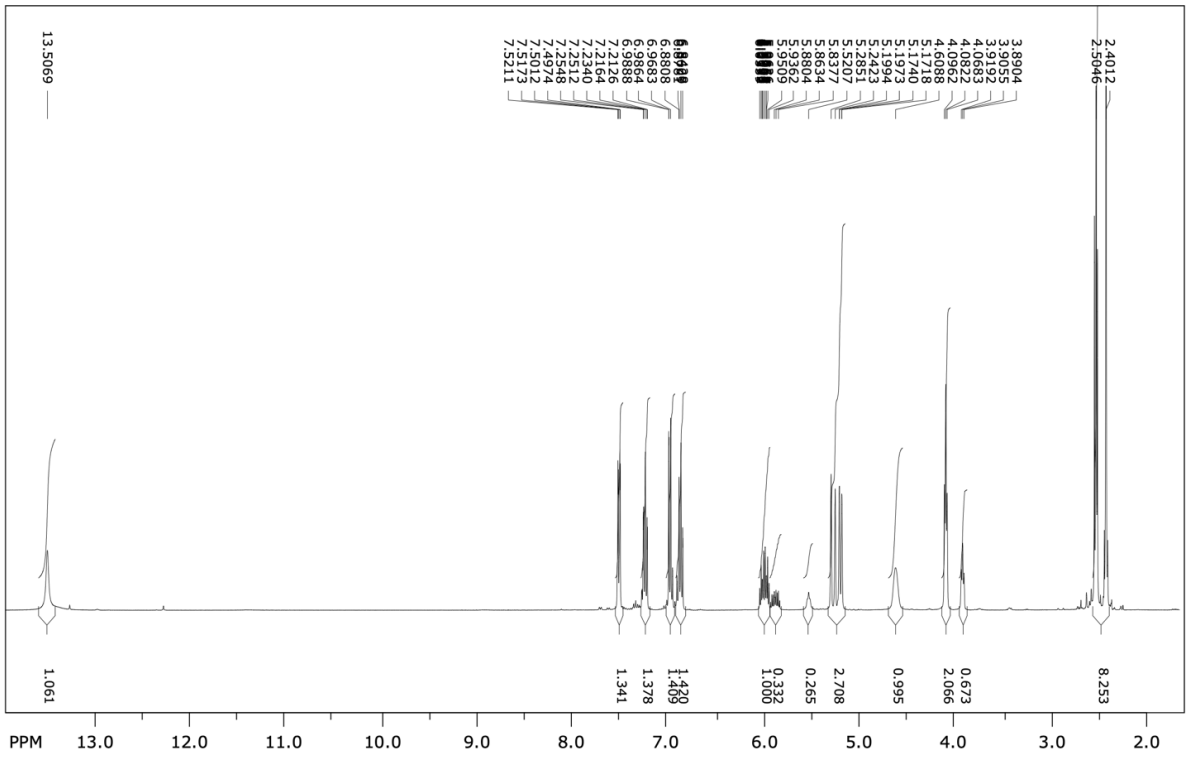


Рис. А4.15. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-гидроксиацетофенона

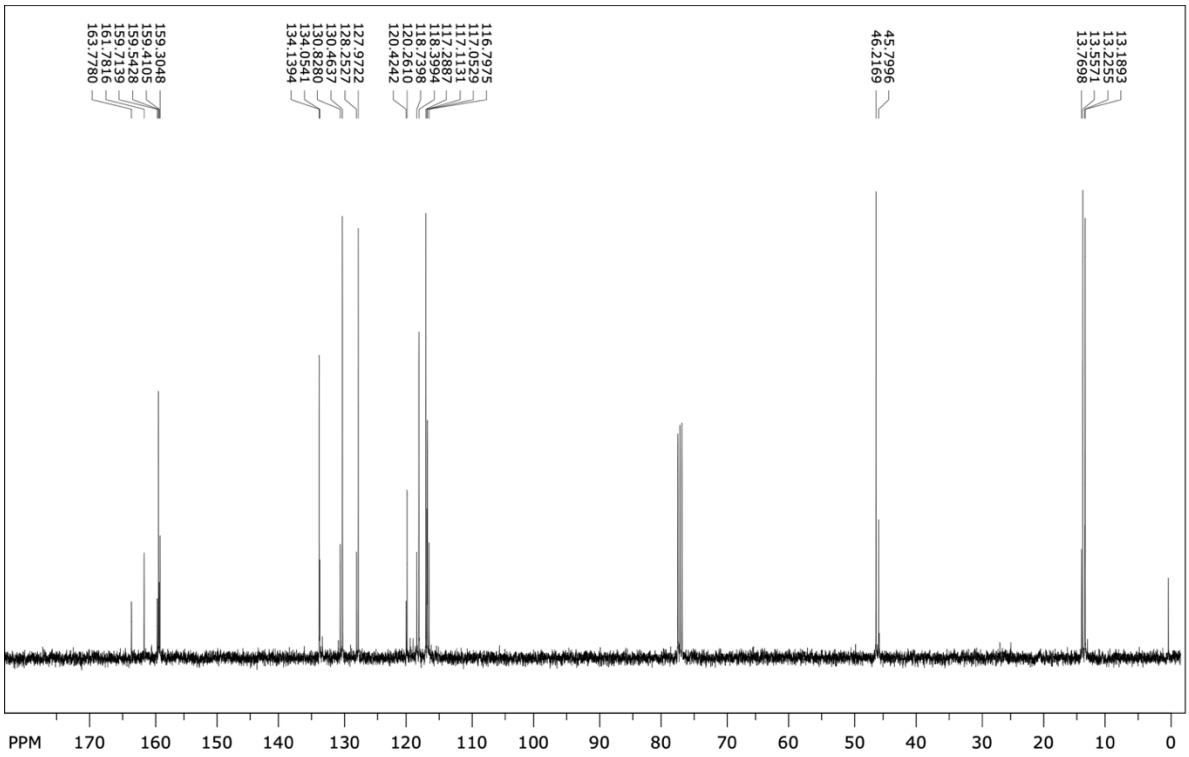


Рис. А4.16. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-гидроксиацетофенона

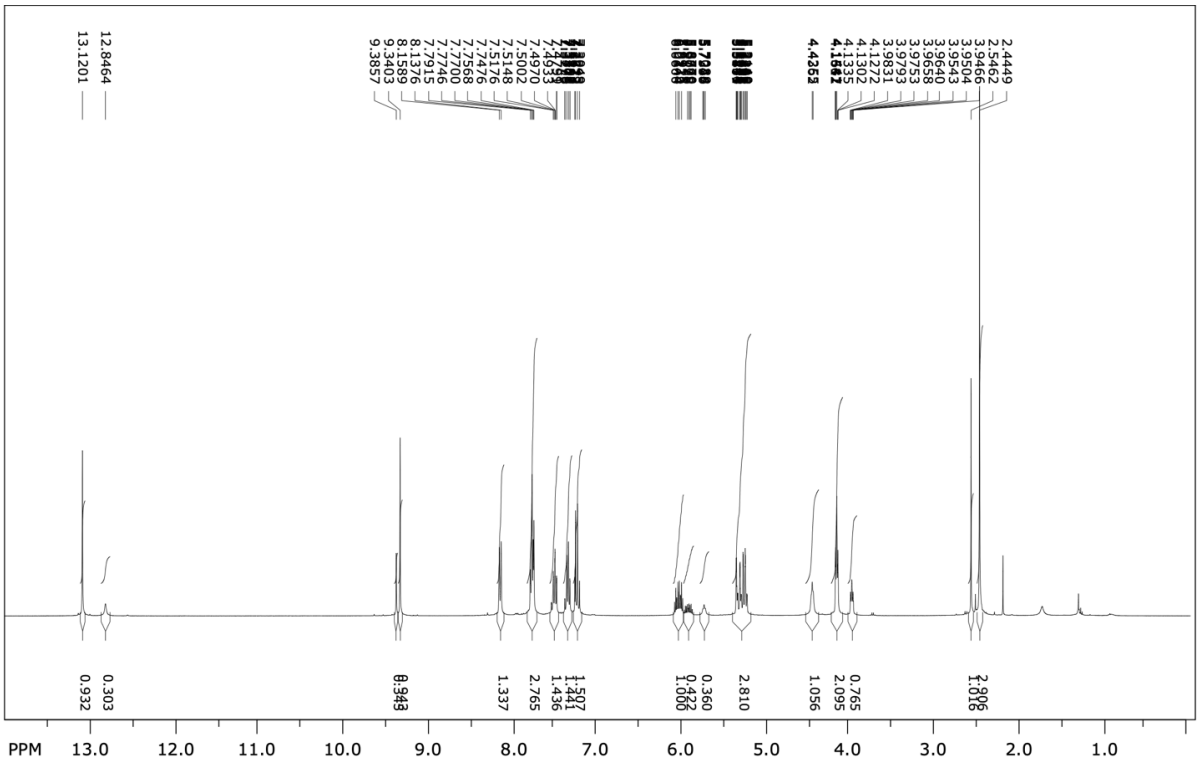


Рис. А4.17. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида

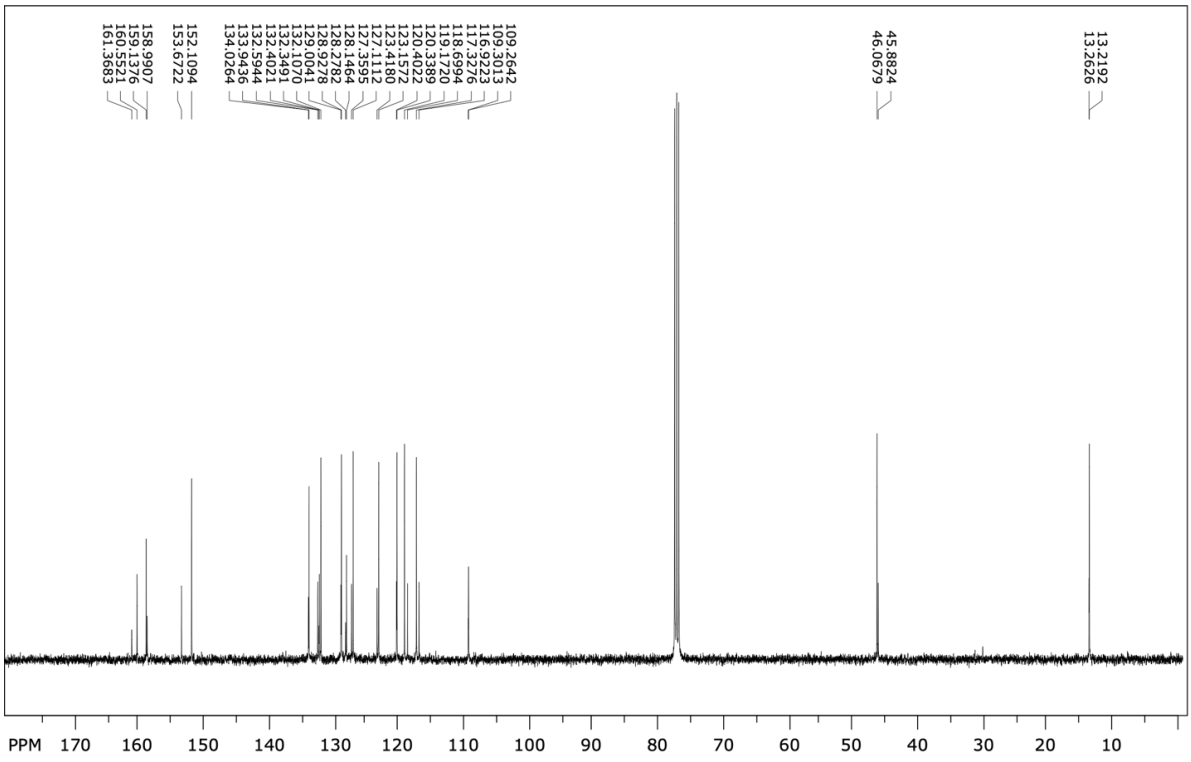


Рис. А4.18. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида

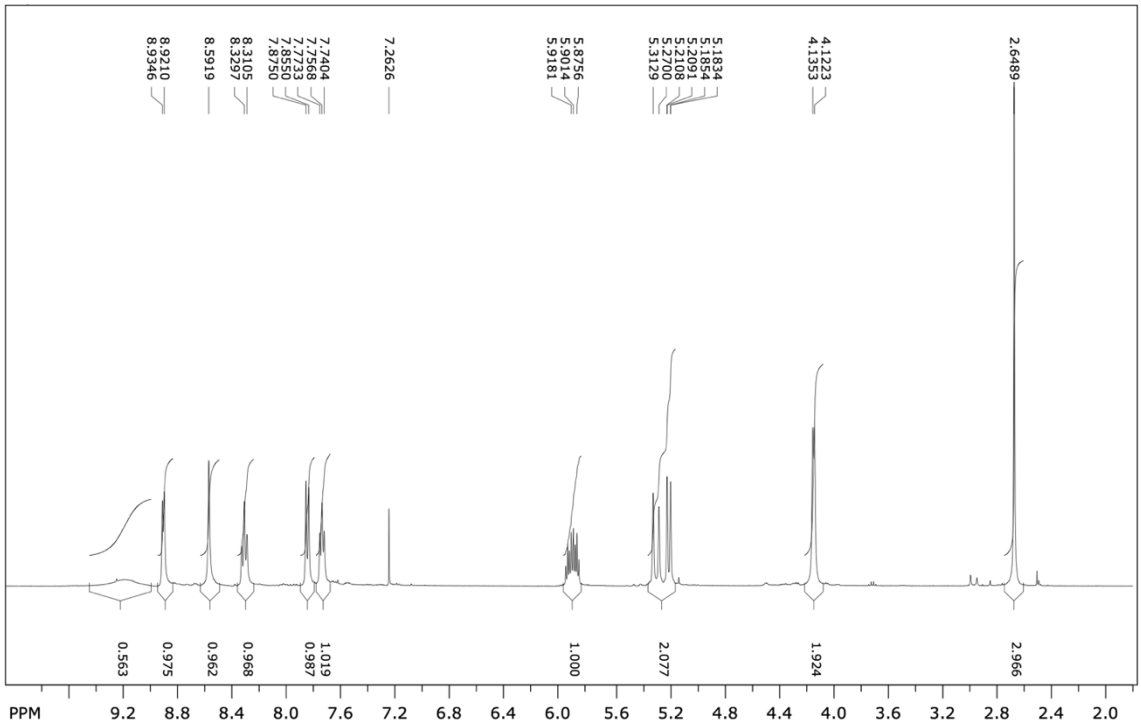


Рис. А4.19. ^{1}H ЯМР-спектр гидроиодида 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина

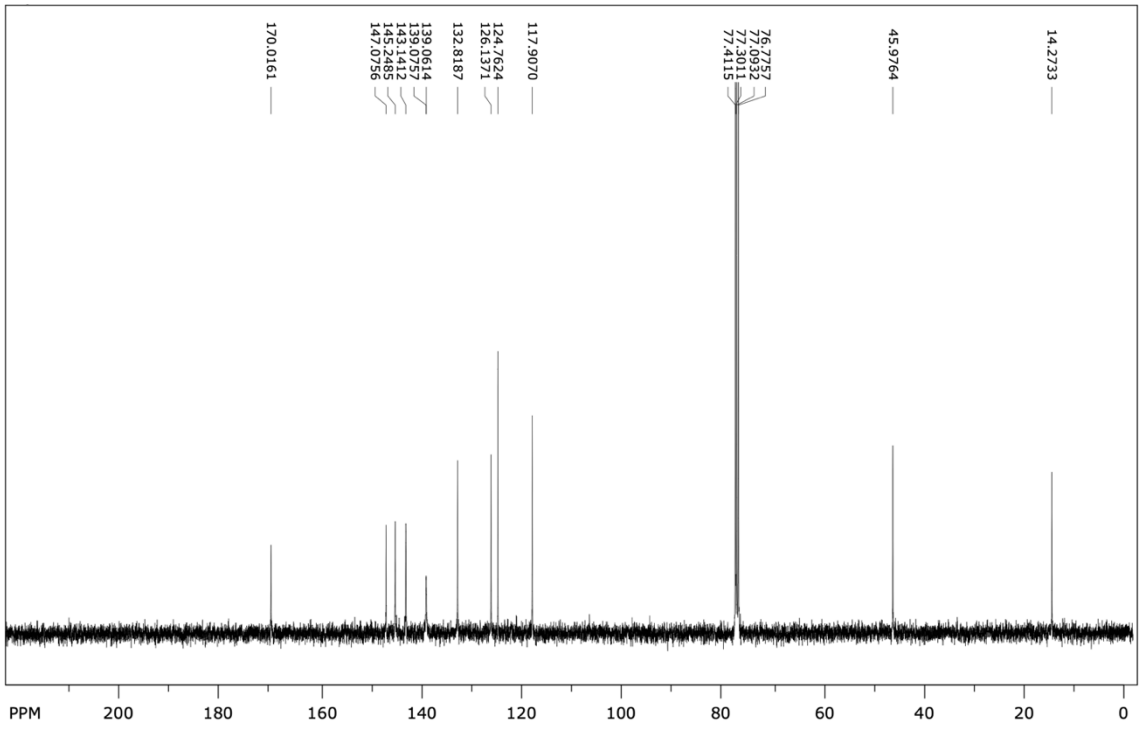


Рис. А4.20. ^{13}C ЯМР-спектр гидроиодида 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина

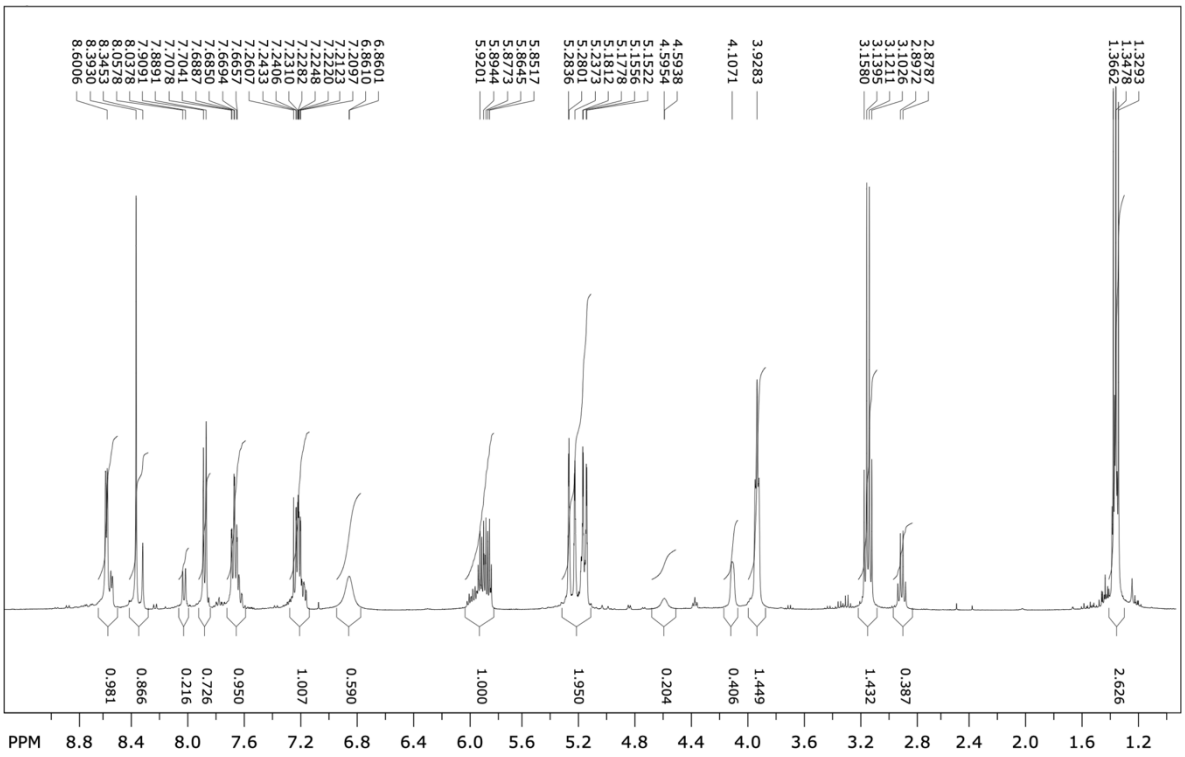


Рис. А4.21. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина

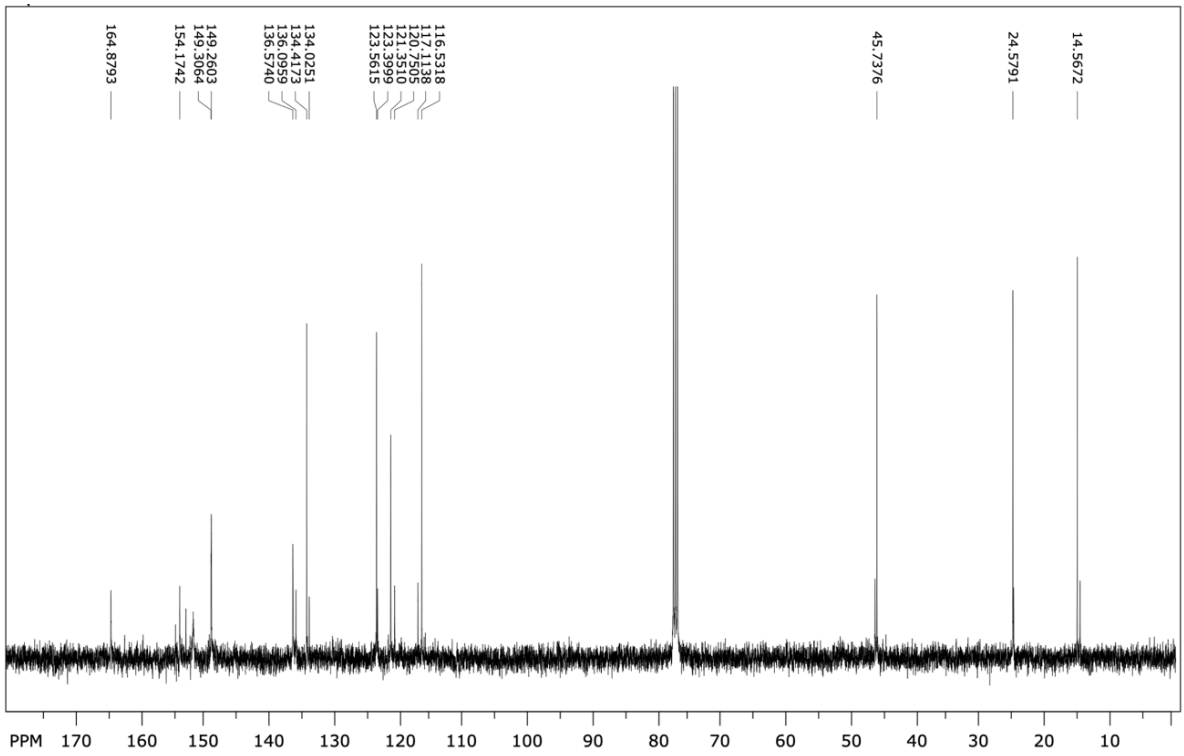


Рис. А4.22. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина

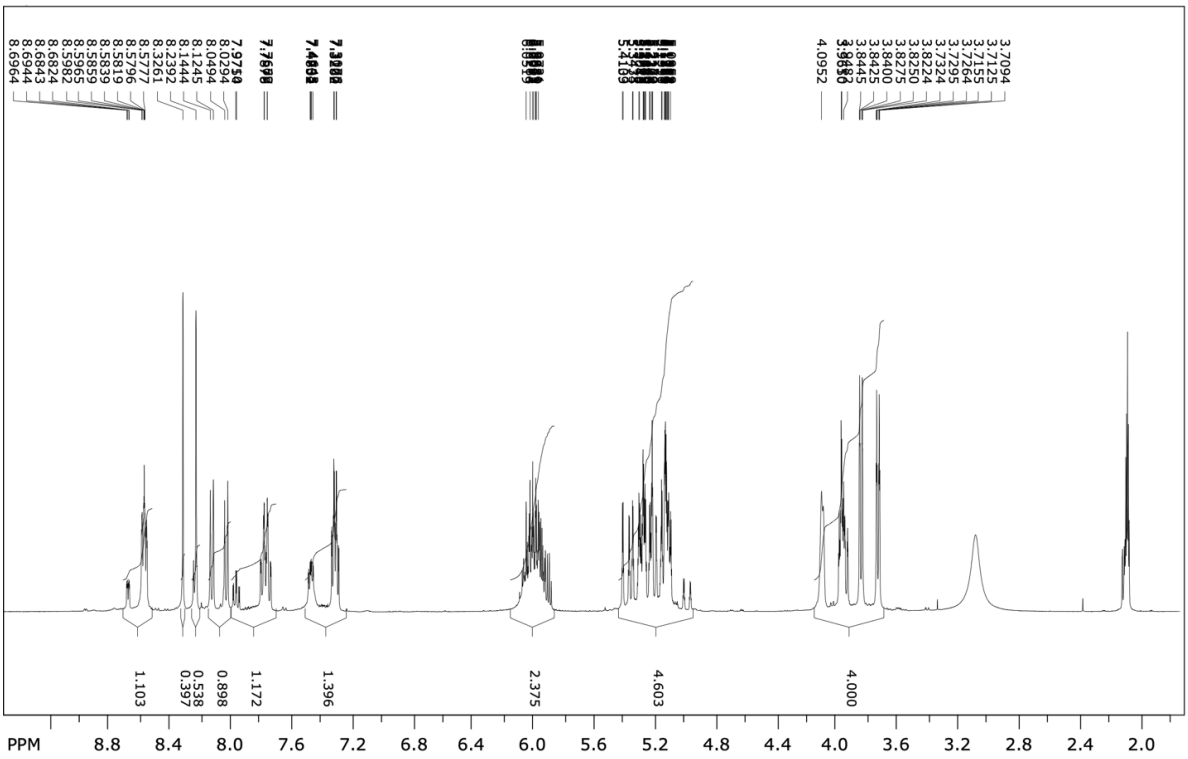


Рис. А4.23. ^{1}H ЯМР-спектр 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина

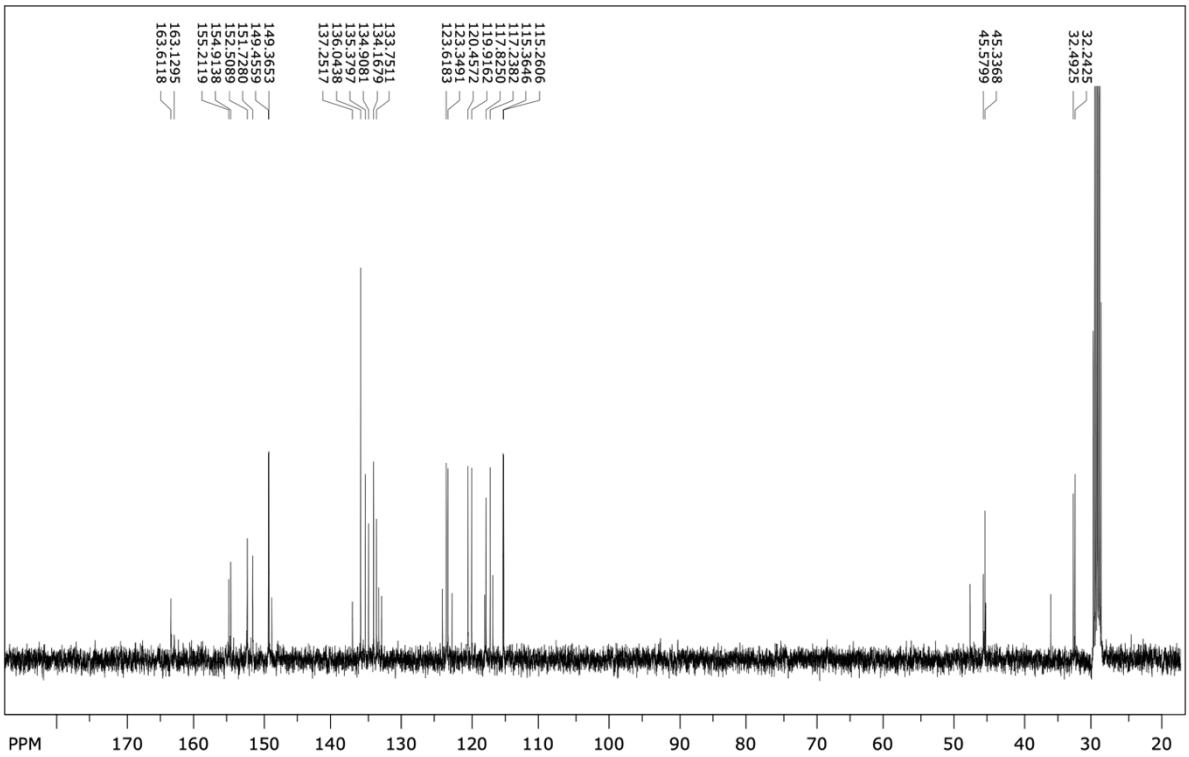


Рис. А4.24. ^{13}C ЯМР-спектр 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина

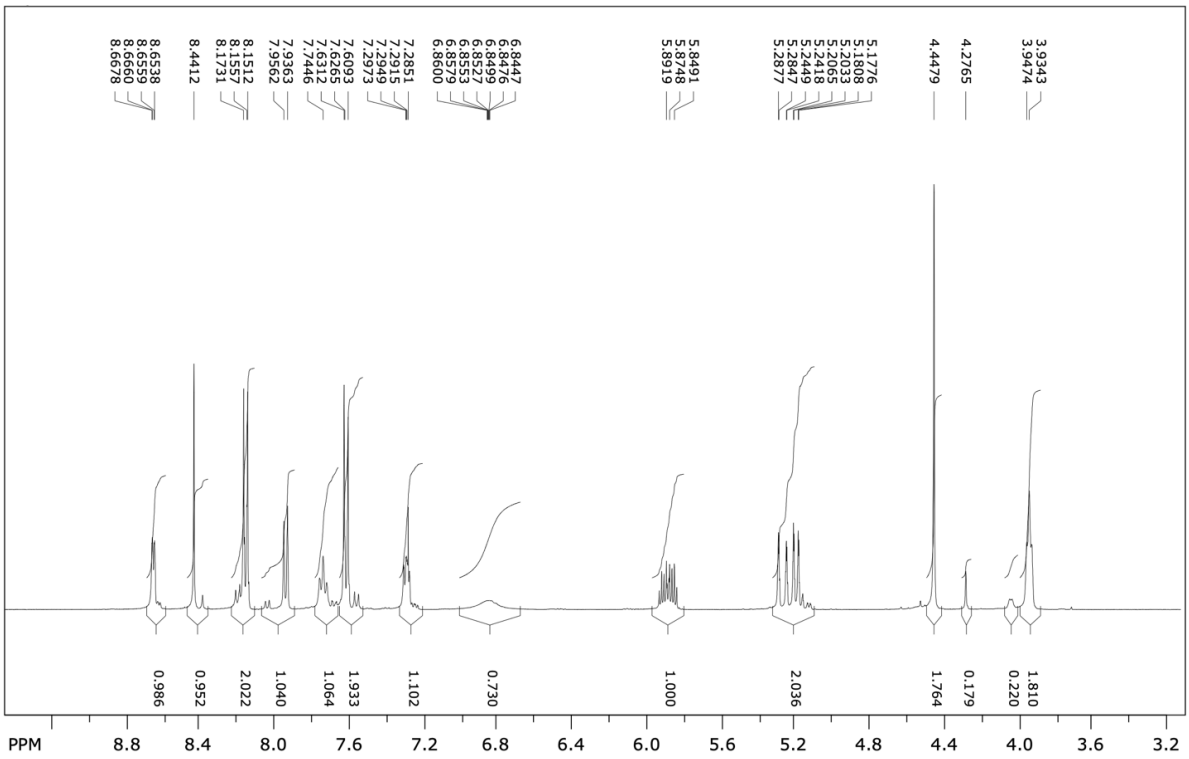


Рис. А4.25. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазона 2-формилпиридина

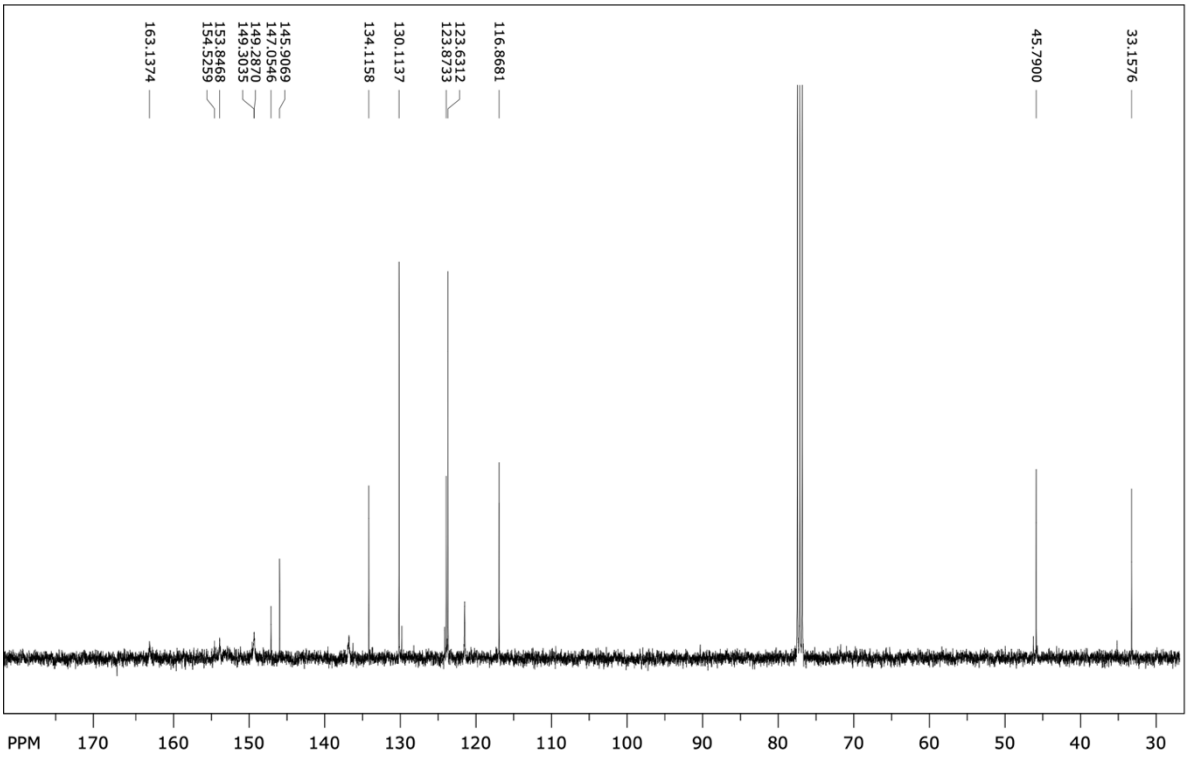


Рис. А4.26. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазона 2-формилпиридина

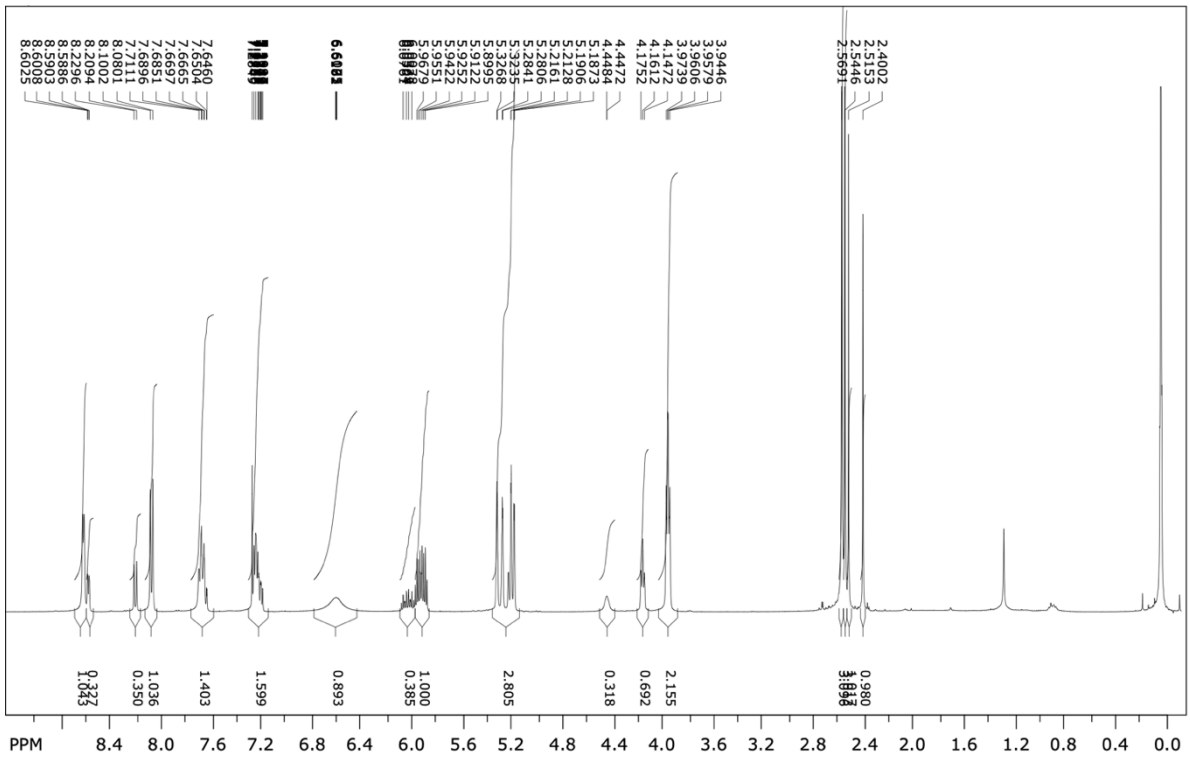


Рис. А4.27. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина

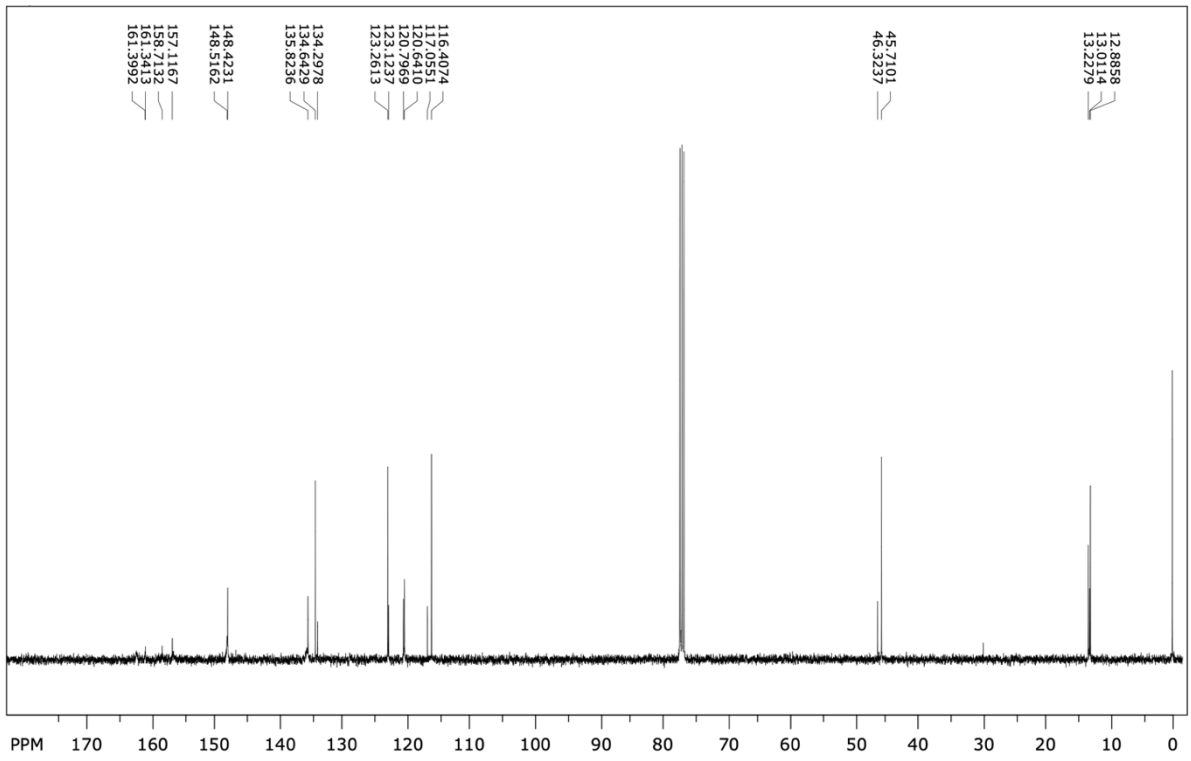


Рис. А4.28. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина

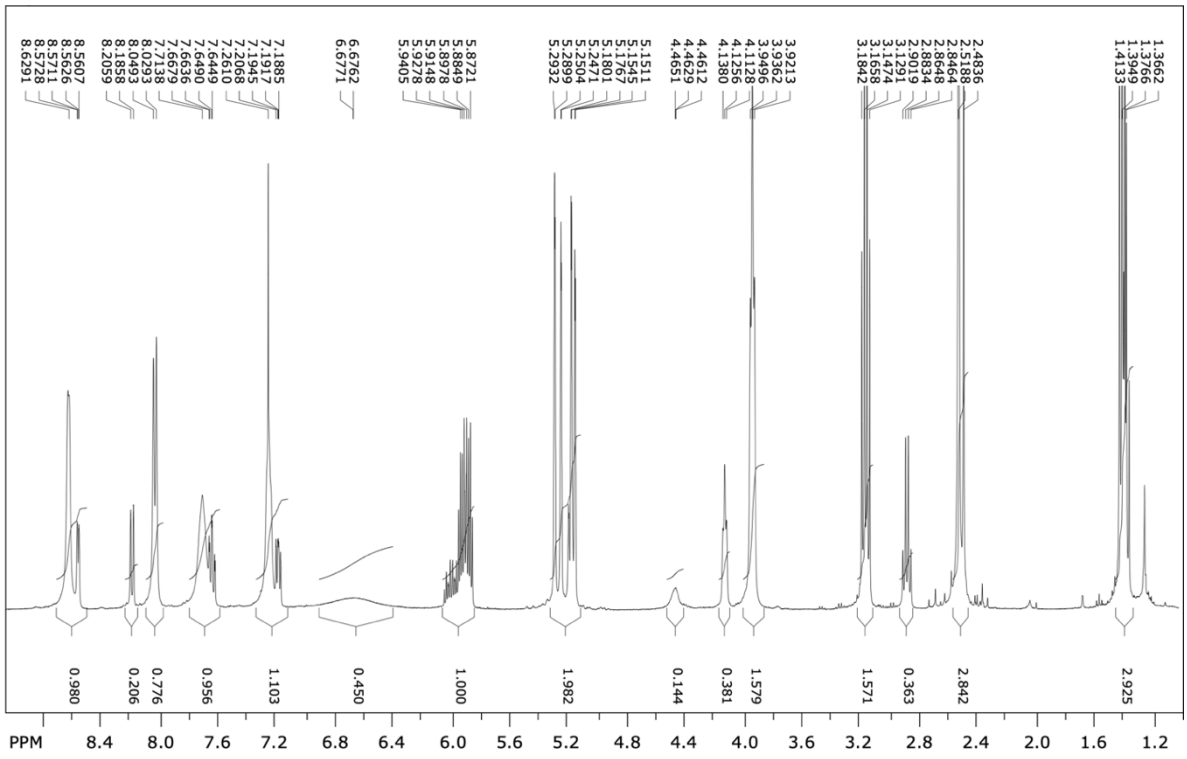


Рис. А4.29. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина

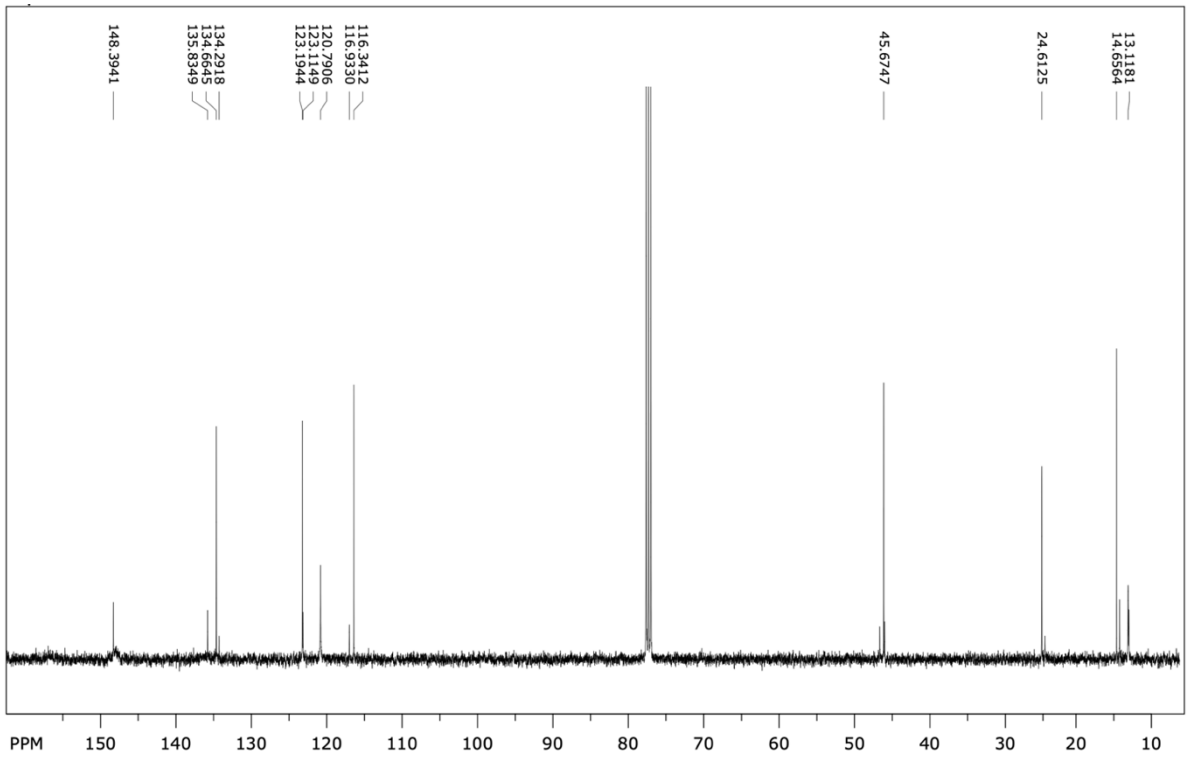


Рис. А4.30. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-этилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина

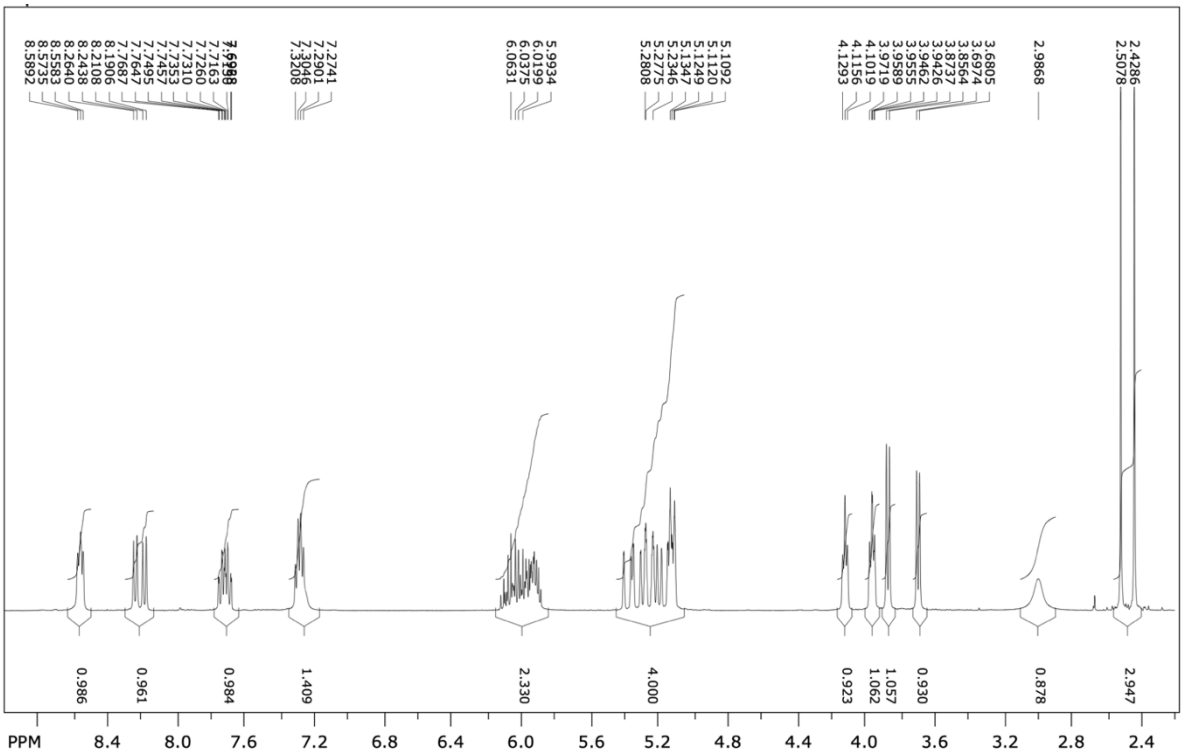


Рис. А4.31. ^{1}H ЯМР-спектр 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина

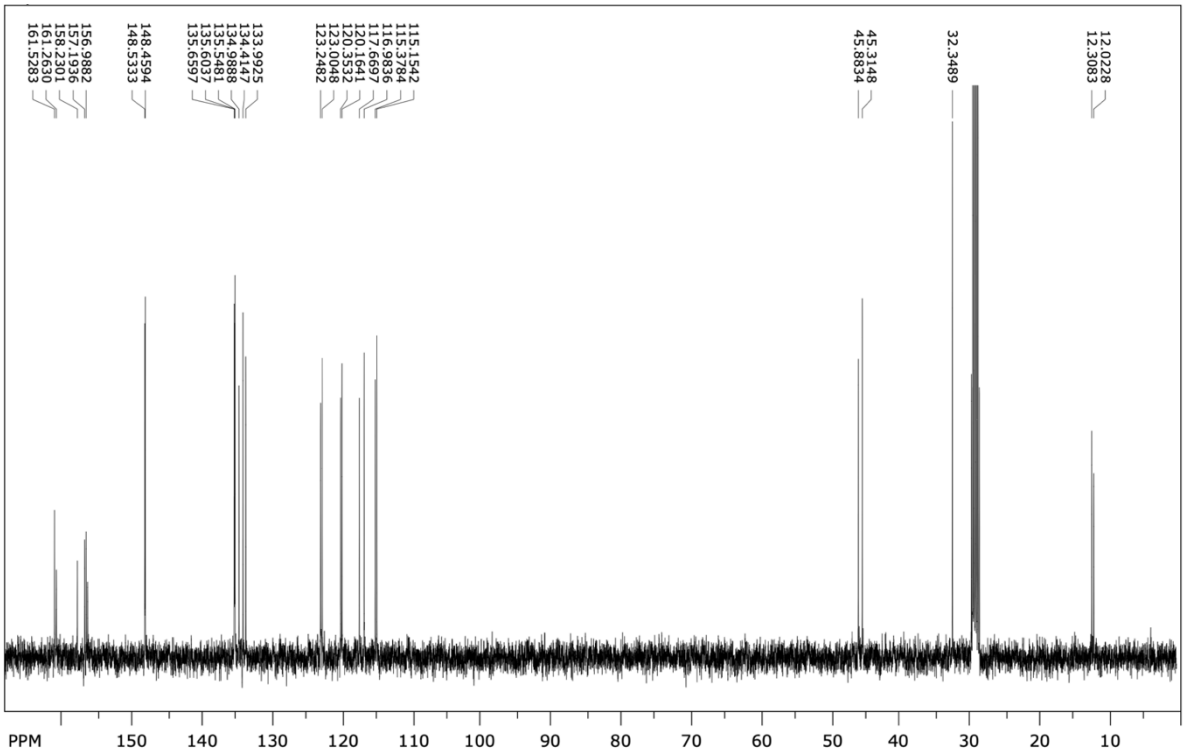


Рис. А4.32. ^{13}C ЯМР-спектр 4,S-диаллилизотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина

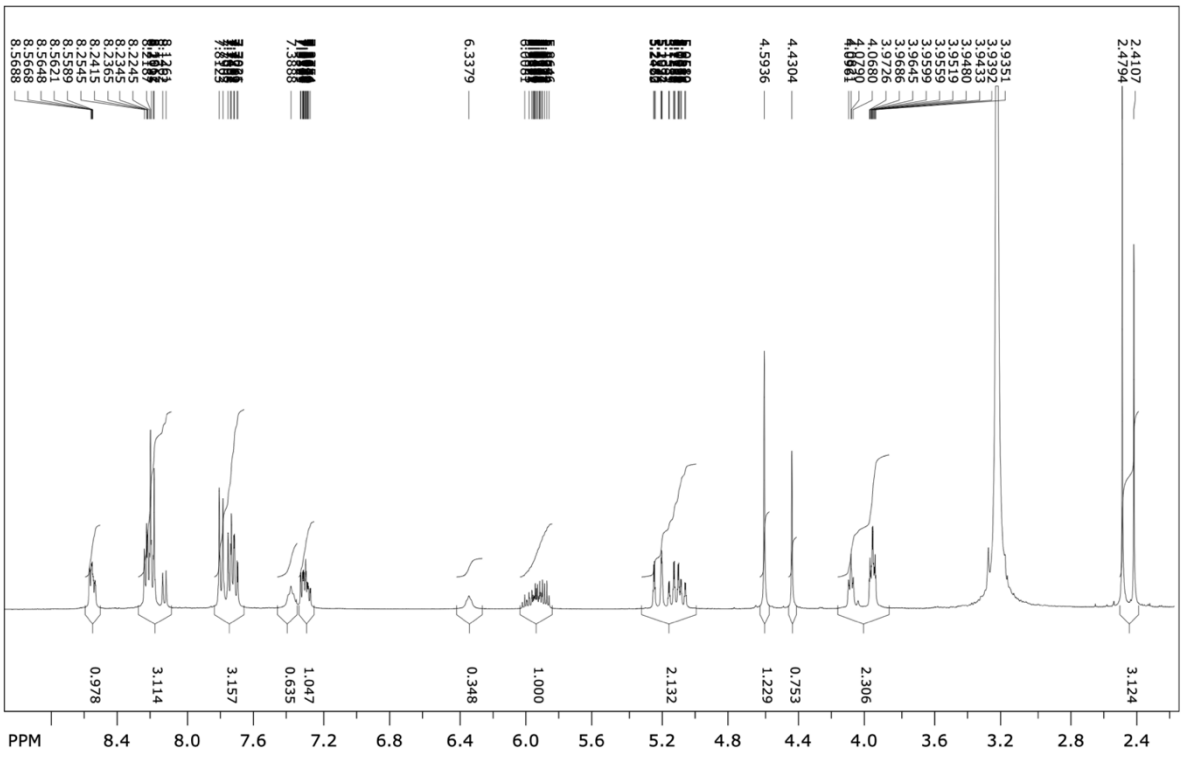


Рис. А4.33. ^{1}H ЯМР-спектр 4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина

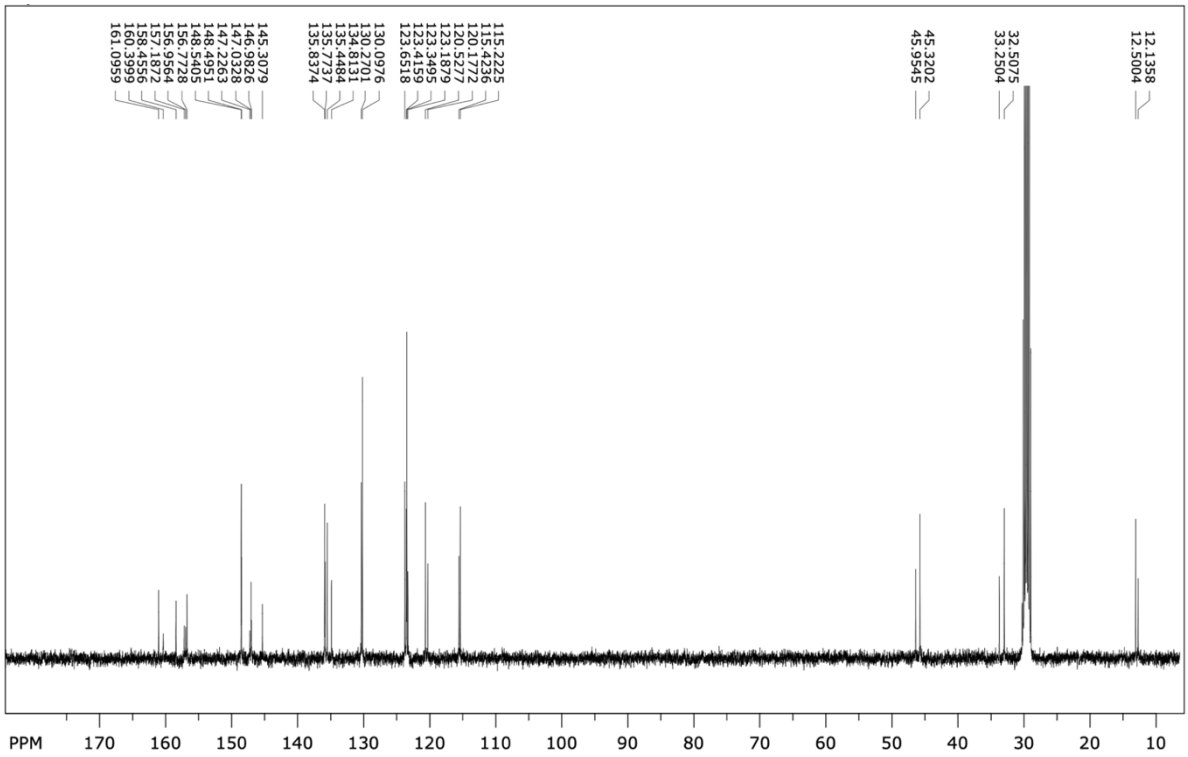


Рис. А4.34. ^{13}C ЯМР-спектр 4-аллил-S-(4-нитробензил)изотиосемикарбазона 2-ацетилпиридина

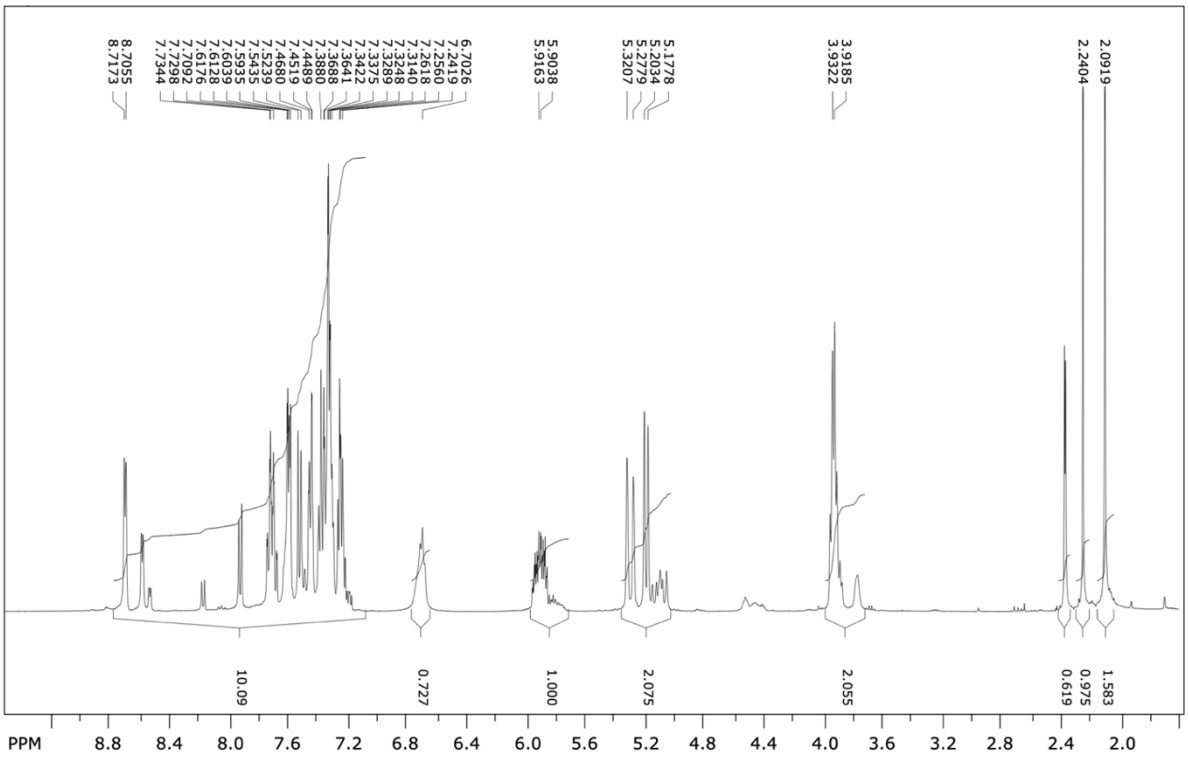


Рис. А4.35. ^{1}Н ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-бензоилпиридина

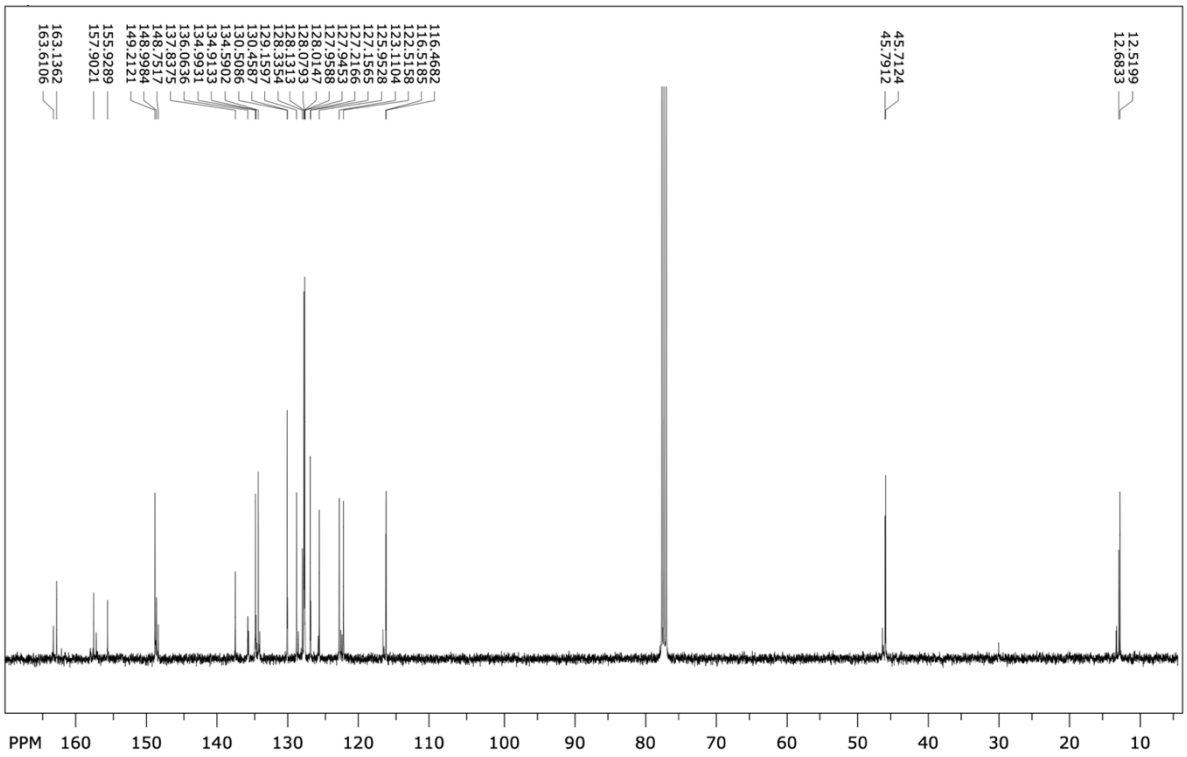


Рис. А4.36. ^{13}С ЯМР-спектр 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-бензоилпиридина

Приложение 5. Характеристики синтезированных координационных соединений

Таблица А5.1. Характеристики синтезированных координационных соединений некоторых 3*d* металлов с HL^{1-4}

№	Соединение	Формула	η, %	λ, $Ом^{-1}·см^2·моль^{-1}$	Найдено/вычислено, М %	$\mu_{эфф}$, М.Б. (290K)
1	$Cu(L^1)Cl·2H_2O$	$C_{12}H_{18}ClCuN_3O_3S$	76	101	16.30/16.57	1.84
2	$Cu(L^1)Br·2H_2O$	$C_{12}H_{18}BrCuN_3O_3S$	75	115	14.65/14.85	1.80
3	$Cu(L^1)NO_3·2H_2O$	$C_{12}H_{18}CuN_4O_6S$	78	108	15.42/15.50	1.79
4	$Ni(HL^1)(L^1)I$	$C_{24}H_{29}IN_6NiO_2S_2$	74	87	8.71/8.59	2.82
5	$Co(L^1)_2Cl$	$C_{24}H_{28}ClCoN_6O_2S_2$	72	96	9.89/9,97	диа
6	$Co(L^1)_2Br$	$C_{24}H_{28}BrCoN_6O_2S_2$	75	87	9.13/9,27	диа
7	$Co(L^1)_2NO_3$	$C_{24}H_{28}CoN_7O_5S_2$	79	90	9.68/9,54	диа
8	$Fe(L^1)_2Cl$	$C_{24}H_{28}ClFeN_6O_2S_2$	83	109	9.45/9.50	5.74
9	$Fe(L^1)_2NO_3$	$C_{24}H_{28}FeN_7O_5S_2$	78	113	8.78/ 9.09	5.93
10	$Cr(L^1)_2NO_3$	$C_{24}H_{28}CrN_7O_5S_2$	76	109	8.46/8.51	3.83
11	$Cu(L^2)Cl$	$C_{13}H_{16}ClCuN_3OS$	82	103	17.45/17.59	1.75
12	$Cu(L^2)Br$	$C_{13}H_{16}BrCuN_3OS$	79	108	15.10/15.66	1.78
13	$Cu(L^2)NO_3·H_2O$	$C_{13}H_{18}CuN_4O_5S$	81	112	15.48/15.65	1.83

14	$Ni(HL^2)(L^2)I\cdot CH_3OH$	$C_{27}H_{37}IN_6NiO_3S_2$	76	85	7.81/7.90	2.85
15	$Co(L^2)_2I$	$C_{26}H_{32}CoIN_6O_2S_2$	84	90	8.21/8.29	диа
16	$Co(L^2)_2NO_3$	$C_{26}H_{32}CoN_7O_5S_2$	86	86	8.98/9.13	Диа
17	$Fe(L^2)_2NO_3$	$C_{26}H_{32}FeN_7O_5S_2$	75	105	8.57/8.69	5.73
18	$Cu(L^3)Cl$	$C_{18}H_{18}ClCuN_3OS$	65	87	14.60/15.01	1.82
19	$Cu(L^3)Br$	$C_{18}H_{18}BrCuN_3OS$	64	93	13.23/13.58	1.86
20	$Cu(L^3)NO_3$	$C_{18}H_{18}CuN_4O_4S$	55	98	14.89/14.12	1.78
21	$Cu(L^3)CH_3COO$	$C_{20}H_{21}CuN_3O_3S$	73	76	14.93/14.22	1.82
22	$Ni(L^3)_2$	$C_{36}H_{36}N_6NiO_2S_2$	85	4	8.44/8.30	2.91
23	$Co(L^3)_2Br$	$C_{36}H_{36}BrCoN_6O_2S_2$	80	85	7.39/7.48	диа
24	$Co(L^3)_2Cl$	$C_{36}H_{36}ClCoN_6O_2S_2$	76	92	8.02/8.33	диа
25	$Fe(L^3)_2Cl$	$C_{36}H_{36}ClFeN_6O_2S_2$	78	64	7.13/7.55	5.88
26	$Fe(L^3)_2Br$	$C_{35}H_{35}BrFeN_6O_2S_2$	81	85	7.53/7.24	5.92
27	$Cu(L^4)Cl$	$C_{18}H_{17}ClCuN_4O_3S$	76	91	12.97/13.57	1.81
28	$Cu(L^4)Br$	$C_{18}H_{17}BrCuN_4O_3S$	78	88	11.80/12.39	1.83
29	$Ni(HL^4)(L^4)Br\cdot H_2O$	$C_{36}H_{37}BrN_8NiO_7S_2$	82	82	6.12/6.54	2.94
30	$Co(L^4)_2NO_3$	$C_{36}H_{34}CoN_9O_9S_2$	74	101	6.33/6.85	диа
31	$Co(L^4)_2Br$	$C_{36}H_{34}BrCoN_8O_6S_2$	77	95	6.23/6.71	диа
32	$Fe(L^4)_2Br$	$C_{36}H_{34}BrFeN_8O_6S_2$	81	97	6.08/6.38	5.85

Таблица А5.2. Характеристики синтезированных координационных соединений некоторых 3*d* металлов с HL^{5-8}

№	Соединение	Формула	η, %	λ, $Ом^{-1}·см^2·моль^{-1}$	Найдено/вычислено, М %	$\mu_{эфф}$, М.Б. (290K)
1	$Cu(L^5)Cl·H_2O$	$C_{13}H_{18}ClCuN_3O_3S$	88	103	16.18/16.20	1.87
2	$Cu(L^5)NO_3·2H_2O$	$C_{13}H_{20}CuN_4O_7S$	81	109	14.27/14.44	1.80
3	$Ni(L^5)_2$	$C_{26}H_{32}N_6NiO_4S_2$	76	7	9.47/9.54	2.82
4	$Co(L^5)_2Cl$	$C_{26}H_{32}ClCoN_6O_4S_2$	87	90	9.01/9.05	диа
5	$Co(L^5)_2I$	$C_{26}H_{32}CoIN_6O_4S_2$	85	82	7.86/7.94	диа
6	$Co(L^5)_2NO_3$	$C_{26}H_{30}CoN_7O_7S_2$	79	93	7.28/17.40	диа
7	$Fe(L^5)_2NO_3$	$C_{26}H_{30}FeN_7O_7S_2$	78	112	8.01/8.21	5.71
8	$Cu(L^6)Cl$	$C_{14}H_{21}ClCuN_4O_6S$	85	88	16.20/16.35	1.79
9	$Ni(L^6)_2$	$C_{28}H_{38}NiN_6O_2S_2$	77	5	9.27/9.18	2.96
10	$Co(L^6)_2Br$	$C_{28}H_{38}CoN_6O_4S_2Br$	77	99	7.90/8.16	диа
11	$Co(L^6)_2I$	$C_{28}H_{38}CoIN_6O_4S_2$	75	87	7.53/7.66	диа
12	$Co(L^6)_2CH_3COO$	$C_{30}H_{41}CoN_6O_6S_2$	78	116	7.87/8.40	диа
13	$Co(L^6)_2NO_3$	$C_{28}H_{38}CoN_7O_4S_2$	80	110	8.27/8.37	диа
14	$Fe(L^6)_2NO_3$	$C_{28}H_{38}FeN_7O_5S_2$	79	105	7.82/7.98	6.17
15	$Cu(L^7)Br$	$C_{12}H_{14}BrCuN_3O_2S$	82	99	15.81/15.67	1.80
16	$Co(L^7)_2I$	$C_{24}H_{28}CoIN_6O_4S_2$	76	104	8.34/8.26	диа
17	$Fe(L^7)_2NO_3$	$C_{24}H_{28}FeN_7O_7S_2$	80	108	8.40/8.67	5.68
18	$Cu(L^8)Cl$	$C_{12}H_{12}Br_2N_3CuClOS$	81	89	13.36/12.66	1.77

19	$Cu(L^8)Br$	$C_{12}H_{12}Br_3N_3CuOS$	84	85	11.80/11.63	1.95
20	$Cu(L^8)CH_3COO$	$C_{14}H_{15}Br_2N_3CuO_3S$	79	101	12.00/12.10	1.85
21	$Ni(L^8)I$	$C_{12}H_{12}Br_2N_3NiOS$	76	94	7.54/8.20	диа
22	$Co(L^8)_2I$	$C_{24}H_{24}Br_4CoIN_6O_2S_2$	79	96	4.81/4.71	диа
23	$Co(L^8)_2NO_3$	$C_{24}H_{24}Br_4CoN_7O_5S_2$	76	104	6.27/6.32	диа
24	$Co(L^8)_2CH_3COO$	$C_{26}H_{27}Br_4CoN_6O_2S_2$	75	87	6.15/6.34	диа
25	$Fe(L^8)_2NO_3$	$C_{24}H_{24}Br_4FeN_7O_5S_2$	77	112	5.90/6.02	5.12

Таблица А5.3. Характеристики синтезированных координационных соединений некоторых 3*d* металлов с HL^{9-11}

№	Соединение	Формула	η, %	λ, $Ом^{-1}·см^2·моль^{-1}$	Найдено/вычислено, М %	$\mu_{эфф}$, М.Б. (290K)
1	$Cu(L^9)Cl$	$C_{13}H_{16}ClCuN_3OS$	75	88	17.23/17.59	1.96
2	$Cu(L^9)NO_3$	$C_{13}H_{16}CuN_4O_4S$	89	101	16.72/16.38	1.78
3	$Cu(L^9)ClO_4$	$C_{13}H_{16}ClCuN_3O_5S$	85	99	14.87/14.94	1.82
4	$Cu(L^9)CH_3COO$	$C_{15}H_{19}CuN_3O_3S$	71	102	16.88/17.04	1.83
5	$Co(L^9)_2NO_3$	$C_{26}H_{32}CoN_7O_5S_2$	80	98	8.92/9.13	диа
6	$Co(L^9)_2Br$	$C_{26}H_{32}BrCoN_6O_2S_2$	83	109	8.59/8.88	диа
7	$Co(L^9)_2CH_3COO$	$C_{28}H_{35}CoN_6O_4S_2$	86	102	9.01/9.17	диа
8	$Fe(L^9)_2NO_3$	$C_{26}H_{32}FeN_7O_5S_2$	88	75	8.15/8.69	5.75
9	$Cu(L^{10})Cl·H_2O$	$C_{16}H_{18}ClCuN_3O_2S$	82	88	14.92/15.30	1.87
10	$Cu(L^{10})NO_3·2H_2O$	$C_{16}H_{20}CuN_4O_6S$	77	102	13.46/13.82	1.88
11	$Cu(L^{10})ClO_4·2H_2O$	$C_{16}H_{20}ClCuN_3O_7S$	73	84	12.49/12.78	1.78
12	$Cu(L^{10})CH_3COO·H_2O$	$C_{18}H_{19}CuN_3O_3S$	80	74	15.35/15.10	1.84
13	$Ni(HL^{10})(L^{10})ClO_4$	$C_{32}H_{33}ClN_6NiO_6S_2$	81	98	7.83/7.76	2.94
14	$Co(L^{10})_2NO_3$	$C_{32}H_{32}CoN_7O_5S_2$	75	90	7.93/8.21	диа
15	$Co(L^{10})_2I$	$C_{32}H_{32}CoIN_6O_2S_2$	76	88	7.71/7.53	диа
16	$Fe(L^{10})_2NO_3$	$C_{32}H_{32}FeN_7O_5S_2$	70	105	7.88/7.81	5.81
17	$Cr(L^{10})_2NO_3$	$C_{32}H_{32}CrN_7O_5S_2$	67	107	6.97/7.32	3.87
18	$Cu(L^{11})Cl$	$C_{17}H_{18}ClCuN_3OS$	82	101	15.37/15.45	1.82
19	$Cu(L^{11})NO_3$	$C_{17}H_{18}CuN_4O_4S$	77	96	14.60/14.51	1.79

20	$Ni(L^{11})_2$	$C_{34}H_{36}N_6NiO_2S_2$	79	94	8.49/8.59	2.89
21	$Co(L^{11})_2I$	$C_{34}H_{36}ICoN_6O_2S_2$	81	98	7.86/7.93	диа

Таблица А5.4. Характеристики синтезированных смешаннолигандных координационных соединений меди(II)

№	Соединение	Формула	η, %	λ, $Ом^{-1}·см^2·моль^{-1}$	Найдено/вычислено, М %	$\mu_{эфф}$, М.Б. (290K)
1	$Cu(Py)(L^1)NO_3$	$C_{17}H_{19}CuN_5O_4S$	55	78	14.28/14.03	2.10
2	$Cu(3\text{-}Pic)(L^1)NO_3·H_2O$	$C_{18}H_{23}CuN_5O_5S$	65	88	12.78/13.10	1.92
3	$Cu(4\text{-}Pic)(L^1)NO_3$	$C_{18}H_{21}CuN_5O_4S$	68	90	13.28/13.61	1.87
4	$Cu(3,4\text{-}Lut)(L^1)NO_3$	$C_{19}H_{23}CuN_5O_4S$	76	87	13.03/13.21	1.83
5	$Cu(Im)(L^1)NO_3·H_2O$	$C_{15}H_{20}CuN_6O_5S$	64	96	13.63/13.82	1.79
6	$Cu(1,10\text{-}Phen)(L^1)NO_3$	$C_{24}H_{22}CuN_6O_4S$	71	79	11.63/11.47	1.89

Таблица А5.5. Характеристики синтезированных координационных соединений некоторых 3*d* металлов с $HL^{12\text{-}15}$

№	Соединение	Формула	η, %	λ, $Ом^{-1}\cdot см^2\cdot моль^{-1}$	Найдено/вычислено, М %	$\mu_{эфф}$, М.Б. (290K)
1	$Zn(HL^{12})_2I_2$	$C_{22}H_{28}I_2N_8S_2Zn$	79	173	8.24/8.30	диа
2	$Cu(HL^{12})Cl_2$	$C_{11}H_{14}Cl_2CuN_4S$	81	170	17.15/17.23	1.48
3	$Cu(HL^{12})Br_2$	$C_{11}H_{14}Br_2CuN_4S$	78	202	13.79/13.88	1.37
4	$Cu(HL^{12})(ClO_4)_2\cdot 2H_2O$	$C_{11}H_{18}Cl_2CuN_4O_{10}S$	75	207	11.88/11.93	1.80
5	$Ni(HL^{12})_2I_2\cdot H_2O$	$C_{22}H_{30}I_2N_8NiOS_2$	70	198	7.28/7.34	2.97
6	$Ni(HL^{12})_2Cl_2$	$C_{22}H_{28}Cl_2N_8NiS_2$	83	204	9.53/9.81	2.87
7	$Co(L^{12})_2Cl$	$C_{22}H_{26}ClCoN_8S_2$	82	85	10.45/10.50	диа
8	$Co(L^{12})_2Br$	$C_{22}H_{26}BrCoN_8S_2$	83	81	9.82/9.73	диа
9	$Co(L^{12})_2NO_3$	$C_{22}H_{26}CoN_9O_3S_2$	77	97	9.93/10.03	диа
10	$(Co(L^{12})_2)_2(I)(I_3)$	$C_{44}H_{52}Co_2I_4N_{16}S_4$	81	109	7.48/7.56	диа
11	$Fe(L^{12})_2Cl$	$C_{22}H_{26}ClFeN_8S_2$	76	88	9.87/10.01	5.78
12	$Fe(L^{12})_2NO_3$	$C_{22}H_{26}FeN_9O_3S_2$	72	79	9.39/9.55	5.91
13	$Cu(HL^{13})(NO_3)_2\cdot 2H_2O$	$C_{12}H_{20}CuN_6O_8S$	73	205	14.12/14.00	1.82
14	$Cu(HL^{13})Cl_2$	$C_{12}H_{16}Cl_2CuN_4S$	78	176	16.71/16.60	1.89
15	$Co(L^{13})_2I$	$C_{24}H_{30}CoIN_8S_2$	85	93	8.51/8.66	диа
16	$Cu(HL^{14})Cl_2$	$C_{13}H_{16}Cl_2CuN_4S$	80	169	15.89/16.10	1.81

17	$Cu(HL^{14})Br_2$	$C_{13}H_{16}Br_2CuN_4S$	85	178	13.45/13.14	1.82
18	$Cu(L^{14})CH_3COO\cdot 3H_2O$	$C_{15}H_{24}CuN_4O_5S$	82	85	14.09/14.58	1.78
19	$Ni(HL^{14})_2I_2$	$C_{26}H_{32}I_2N_8NiS_2$	81	208	7.35/7.04	2.71
20	$Ni(HL^{14})_2(NO_3)_2$	$C_{26}H_{32}N_{10}NiO_6S_2$	83	199	8.11/8.34	2.53
21	$Co(L^{14})_2I$	$C_{26}H_{30}CoIN_8S_2$	78	87	8.67/8.36	диа
22	$Fe(L^{14})_2Br$	$C_{26}H_{30}BrFeN_8S_2$	79	85	8.21/8.53	5.94
23	$Cu(HL^{15})Cl_2$	$C_{17}H_{17}Cl_2CuN_5O_2S$	82	141	12.71/12.97	1.75
24	$Cu(HL^{15})Br_2$	$C_{17}H_{17}Br_2CuN_5O_2S$	81	150	10.88/10.98	1.79
25	$Cu(L^{15})CH_3COO$	$C_{19}H_{19}CuN_5O_4S$	83	76	13.11/13.32	1.84
26	$Ni(HL^{15})_2Cl_2$	$C_{34}H_{34}Cl_2NiN_{10}O_4S_2$	83	136	6.62/6.98	2.47
27	$Ni(HL^{15})_2Br_2$	$C_{34}H_{34}Br_2NiN_{10}O_4S_2$	84	142	6.04/6.32	2.51
28	$Ni(HL^{15})_2(NO_3)_2$	$C_{34}H_{34}NiN_{12}O_{10}S_2$	88	165	6.94/6.57	2.43
29	$Co(L^{15})_2Cl$	$C_{34}H_{32}ClCoN_{10}O_4S_2$	91	96	7.28/7.34	диа
30	$Co(L^{15})_2Br$	$C_{34}H_{32}BrCoN_{10}O_4S_2$	87	88	7.36/6.95	диа
31	$Co(L^{15})_2NO_3$	$C_{34}H_{32}CoN_{11}O_7S_2$	87	88	7.18/7.10	диа
32	$Fe(L^{15})_2Cl$	$C_{34}H_{32}ClFeN_{10}O_4S_2$	83	72	7.05/6.98	5.72
33	$Fe(L^{15})_2Br$	$C_{34}H_{32}BrFeN_{10}O_4S_2$	84	68	6.55/6.61	5.65

Таблица А5.6. Характеристики синтезированных координационных соединений некоторых 3*d* металлов с $HL^{16\text{-}20}$

№	Соединение	Формула	η, %	λ, $Ом^{-1}\cdot см^2\cdot моль^{-1}$	Найдено/вычислено, М %	$\mu_{эфф}$, М.Б. (290K)
1	$Zn(HL^{16})I_2$	$C_{12}H_{16}I_2N_4SZn$	71	182	11.63/11.52	диа
2	$Cu(HL^{16})Cl_2$	$C_{12}H_{16}Cl_2CuN_4S$	85	184	16.67/16.60	1.81
3	$Cu(HL^{16})Br_2$	$C_{12}H_{16}Br_2CuN_4S$	88	192	13.52/13.47	1.93
4	$Cu(HL^{16})(NO_3)_2$	$C_{12}H_{16}CuN_6O_6S$	71	187	14.53/14.58	1.85
5	$Ni(HL^{16})_2(NO_3)_2$	$C_{24}H_{32}N_{10}NiO_6S_2$	74	168	8.60/8.64	2.92
6	$Co(L^{16})_2NO_3$	$C_{24}H_{30}CoN_9O_3S_2$	70	96	9.49/9.57	диа
7	$Co(L^{16})_2Cl\cdot H_2O$	$C_{24}H_{32}ClCoN_8OS_2$	75	102	9.80/9.71	диа
8	$Fe(L^{16})_2NO_3$	$C_{24}H_{30}FeN_9O_3S_2$	73	93	9.25/9.12	5.82
9	$Cu(HL^{17})Cl_2\cdot 2H_2O$	$C_{13}H_{22}Cl_2CuN_4O_2S$	75	185	14.73/14.68	1.80
10	$Cu(HL^{17})(NO_3)_2\cdot H_2O$	$C_{13}H_{20}CuN_6O_7S$	80	189	13.63/13.58	1.79
11	$Ni(HL^{17})_2I_2\cdot 2H_2O$	$C_{26}H_{40}I_2N_8NiO_2S_2$	79	171	6.64/6.72	2.99
12	$Ni(HL^{17})_2(NO_3)_2$	$C_{26}H_{36}N_{10}NiO_6S_2$	77	183	8.23/8.30	2.89
13	$Co(L^{17})_2Cl$	$C_{26}H_{34}ClCoN_8S_2$	81	99	9.61/9.55	диа
14	$Co(L^{17})_2I$	$C_{26}H_{34}CoIN_8S_2$	79	89	8.41/8.32	диа
15	$Cu(HL^{18})Cl_2$	$C_{14}H_{18}Cl_2CuN_4S$	78	192	13.32/13.47	1.84
16	$Cu(HL^{18})Br_2$	$C_{14}H_{18}Br_2CuN_4S$	72	178	12.65/12.77	1.81

17	$Ni(HL^{18})_2I_2$	$C_{27}H_{34}I_2N_8NiS_2$	73	170	8.38/8.54	2.78
18	$Ni(HL^{18})_2(NO_3)_2$	$C_{27}H_{34}N_{10}NiO_6S_2$	77	173	8.90/9.04	2.76
19	$Co(L^{18})_2I$	$C_{27}H_{32}CoIN_8S_2$	80	88	8.45/8.04	диа
20	$Fe(L^{18})_2Br$	$C_{27}H_{32}BrFeN_8S_2$	72	79	9.03/9.22	5.99
21	$Cu(HL^{19})Cl_2$	$C_{18}H_{19}Cl_2CuN_5O_2S$	82	186	12.53/12.61	1.75
22	$Cu(HL^{19})Br_2$	$C_{18}H_{19}Br_2CuN_5O_2S$	85	146	10.66/10.72	1.79
23	$Cu(HL^{19})(NO_3)_2$	$C_{18}H_{19}CuN_7O_8S$	87	152	11.86/11.41	1.82
24	$Ni(L^{19})_2Br_2$	$C_{36}H_{38}Br_2NiN_{10}O_4S_2$	89	157	6.53/6.13	2.92
25	$Co(L^{19})_2Br$	$C_{36}H_{38}Br_2CoN_{10}O_4S_2$	78	98	6.81/ 6.73	диа
26	$Fe(L^{19})_2Cl$	$C_{36}H_{36}ClFeN_{10}O_4S$	85	82	6.65/6.74	5.94
27	$Fe(L^{19})_2NO_3$	$C_{36}H_{36}FeN_{11}O_7S_2$	80	87	6.79/6.53	6.01
28	$Cu(HL^{20})Cl_2$	$C_{17}H_{18}Cl_2CuN_4S$	84	165	14.15/14.28	1.75
29	$Cu(HL^{20})Br_2{\cdot}H_2O$	$C_{17}H_{20}Br_2CuN_4OS$	82	179	11.41/11.52	1.80
30	$Cu(HL^{20})(NO_3)_2{\cdot}2H_2O$	$C_{17}H_{20}Br_2CuN_4OS$	77	183	11.71/11.90	1.79
31	$Ni(HL^{20})_2(NO_3)_2{\cdot}H_2O$	$C_{34}H_{38}NiN_{10}O_7S_2$	83	172	7.29/7.14	2.94
32	$Co(L^{20})_2I$	$C_{34}H_{34}CoIN_8S_2$	80	103	7.20/7.32	диа

Приложение 6. Патенты на изобретения

MD 4402 C1 2016.09.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4402** (13) **C1**

(51) **Int.Cl:** *C07C 337/08* (2006.01)
C07C 39/38 (2006.01)
C07C 47/56 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE

(21) **Nr. depozit:** a 2015 0084
(22) **Data depozit:** 2015.09.04

(45) **Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:** 2016.02.29, BOPI nr. 2/2016

(71) **Solicitant:** UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

(72) **Inventatori:** GRAUR Vasilii, MD; ZARICIUC Elena, MD; USATAIA Irina, MD; ŢAPCOV Victor, MD; RUDIC Valeriu, MD; GULEA Aurelian, MD

(73) **Titular:** UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

MD 4402 C1 2016.09.30

(54) Metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat, care manifestă activitate antimicotică faţă de *Candida albicans*

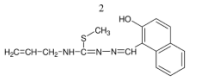
(57) Rezumat:

1

Invenţia se referă la chimie şi medicină, şi anume la un compus organic biologic activ din clasa tiosemicarbazonelor.

Esenţa invenţiei constă în sinteza compusului metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat cu formula:

2



Compusul manifestă activitate antimicotică faţă de *Candida albicans* şi poate găsi aplicare în medicină şi medicina veterinară la profilaxia şi tratamentul micozelor.

Revendicări: 2
Figuri: 1

(54) Methyl-N'-[(2-hydroxynaphthalene-1-il)methylidene]-N-prop-2-en-1-ylhydrazonothioate, exhibiting antifungal activity against *Candida albicans*

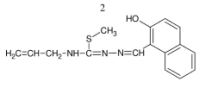
(57) Abstract:

1

The invention relates to chemistry and medicine, namely, to a biologically active organic compound from the class of thiosemicarbazones.

Summary of the invention consists in the synthesis of methyl-N'-[(2-hydroxynaphthalene-1-il)methylidene]-N-prop-2-en-1-ylhydrazonothioate compound of formula:

2



.

The compound exhibits antifungal activity against *Candida albicans* and may find application in medicine and veterinary medicine for the prophylaxis and treatment of mycoses.

Claims: 2
Fig.: 1

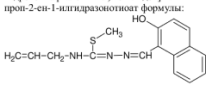
(54) Метил-N'-[(2-гидроксинафтален-1-ил)метилиден]-N-проп-2-ен-1-илгидразонотиоат, проявляющий противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к биологически активному органическому соединению класса тиосемикарбазонов.

Сущность изобретения заключается в синтезе соединения метил-N'-[(2-гидроксинафтален-1-ил)метилиден]-N-проп-2-ен-1-илгидразонотиоат формулы:



2

Соединение проявляет противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* и может найти применение в медицине и ветеринарии для профилактики и лечения микозов.

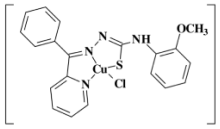
П. формулы: 2
Фиг.: 1

Descriere:

Invenţia se referă la chimie şi medicină, şi anume la un compus organic biologic activ din clasa tiosemicarbazonelor.

Candida albicans este o specie de fungi, care se înmulţeşte, migrează, eliberează toxine şi dă denumărate simptome neplăcute, cum ar fi problemele intestinale, alergiile, disfuncţiile hormonale, afecţiunile cutanate, durerile articulare şi musculare, aftele, tulburările emoţionale etc.. De obicei, infecţiile cu *Candida albicans* pot fi eliminate cu un tratament de scurtă durată cu medicamente antifungice.

Din compuşii chimici, care conţin în componenţa sa fragmentul tiosemicarbazidic şi care inhibă creşterea şi multiplicarea fungilor din genul *Candida albicans,* cel mai înalt efect bacteriostatic a fost obţinut în cazul compusului cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru [1] cu formula:

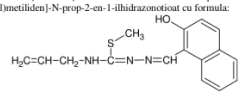


După activitatea antimicotică faţă de fungii levurici şi miceliari acest compus depăşeşte de 2...127 ori caracteristicile respective ale nistatinei, utilizată în medicină pentru tratarea şi profilaxia micozelor.

Dezavantajul complexului sus-numit constă în faptul că activitatea lui antifungică depistată, totuşi, nu este suficient de înaltă şi din această cauză compusul dat nu a găsit o aplicare largă în medicină sau medicina veterinară.

Problema pe care o rezolvă invenţia constă în extinderea arsenalului de inhibitori ai fungilor din genul *Candida albicans* cu activitate antimicotică înaltă.

Esenţa invenţiei constă în sinteza compusului metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat cu formula:



,

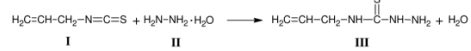
care manifestă activitate antimicotică faţă de *Candida albicans.*

Compusul dat, proprietăţile lui şi procedeul de obţinere nu sunt descrise în literatură.

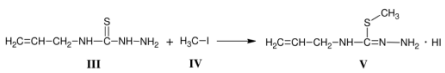
Rezultatul tehnic al invenţiei constă în obţinerea unui compus organic nou din clasa tiosemicarbazonelor, care manifestă activitate fungiostatică faţă de fungii din genul *Candida albicans* la nivelul cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil]tiosemicarbazono(1-)]cupru, iar după activitatea fungicidă depăşeşte caracteristicile lui de 1,7 ori, manifestând în acelaşi timp activitate antimicrobiană înaltă faţă de microorganismele gram-negative.

Rezultatul tehnic obţinut se datorează faptului că se realizează o combinare nouă de legături chimice deja cunoscute.

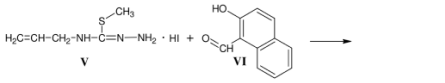
Compusul revendicat se obţine conform următoarei scheme:



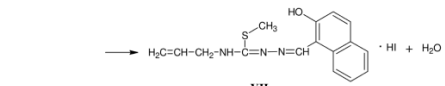
I II III



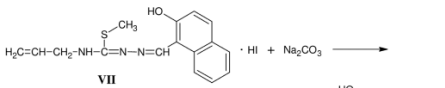
III IV V



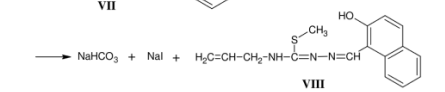
V VI



VII



VII



VIII

Mecanismul procesului de sinteză este următorul: la prima treaptă, se obţine 4-alilitiosemicarbazida (III) prin reacţia alilizotiocianatului (I) cu hidrat de hidrazină (II). La următoarea treaptă, 4-alilitiosemicarbazida (III) obţinută, se supune procesului de alchilare prin reacţia cu iodometan (IV). Peste 2 ore în amestecul reactant obţinut se adaugă 2-hidroxi-1-naftaldehida (VI) şi se încălzeşte 30...40 min. La ultima treaptă de sinteză iodhidrat de 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona 2-hidroxi-1-naftaldehidei (VII) se neutralizează cu carbonat de sodiu până la mediu slab-bazic (pH =7...8). Sinteza compuşilor iniţiali I-V a fost efectuată după metodicile descrise în literatură (He Huang, Qin Chen, Xin Ku, Linghua Meng, Liping Lin, Xiang Wang, Caihua Zhu, Yi Wang, Zhi Chen, Ming Li, Hualiang Jiang, Kaixian Chen, Jian Ding, Hong Liu. A Series of α-Heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones inhibit topoisomerase IIα catalytic activity. Journal of Medicinal Chemistry, 2010, vol. 53, p. 3048-3064). Puritatea lor a fost confirmată cromatografic, prin analiza elementală şi spectrală (IR, ^{1}H şi ^{13}C-RMN).

Exemplu de obţinere a metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioatului

La soluţia obţinută din 1,31 g (10 mmol) 4-alilizotiosemicarbazidă şi 20 mL etanol se adaugă 1,56 g (11 mmol) iodometan şi se agită cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 2 ore la temperatura camerei. După aceasta în amestecul reactant se adaugă 1,72 g (10 mmol)

2-hidroxi-1-naftaldehidă şi se încălzeşte la agitare permanentă timp de 30...40 min, apoi amestecul se neutralizează cu soluţie de Na_2CO_3 până la pH = 7...8. După răcire, produsul final de culoare galbenă se filtrează, se spală pe filtru cu etanol şi se usucă. Se obţin 2,54 g (85%) de produs final. Compoziţia substanţei a fost stabilită în baza rezultatelor analizei elementelor.

Determinat, %: C – 63,99; H – 5,59; N – 14,01; S – 10,44.

Calculat pentru compusul $C_{16}H_{17}N_3OS$, %: C – 64,19; H – 5,72; N – 14,04; S – 10,71.

P. t. = 128...130°C.

Spectrul ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ, ppm: 13.12 (br, 1H, OH); 9.34 (s, 1H, CH=N); 8.15 (1H), 7.78(1H), 7.75(1H), 7.50(1H), 7.33(1H), 7.23(1H) - CH aromatic; 6.02 (m, 1H, CH alilic); 5.28 (m, 2H, CH_2=C); 4.43 (t, 1H, NH); 4.14 (m, 2H, CH_2-N); 2.44 (s, 3H, CH_3).

Spectrul ^{13}C-RMN ($CDCl_3$), δ, ppm: 160.54 (N=C-S); 159.13 (C-O); 152.09 (CH=N); 133.94, 132.09, 128.93, 128.15, 127.09, 123.14, 120.35, 119.19, 109.25 - C aromatic; 132.12 (CH alilic); 117.31(CH_2=); 46.07 (CH_2-N); 13.23 (CH_3).

Procedeul de obţinere a compusului revendicat este simplu în executare, substanţele iniţiale sunt accesibile. Compusul este stabil în contact cu aerul, puţin solubil în apă, bine solubil în alcooli, cloroform, eter, dimetilformamidă şi dimetilsulfoxid.

La recristalizarea compusului revendicat din soluţie etanolică au fost obţinute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X (Formula empirică $C_{16}H_{17}N_3OS$, grupa spaţială $P2_1/c$, parametrii celulei elementare [A] : a = 12,1609(6); b = 9,2010(3), c = 13,6522(5); α = 90°, β = 93,363(4)°, γ = 90°; volumul celulei elementare 1524,25 A^3).

Invenţia se explică cu ajutorul desenului din figură, care reprezintă structura metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioatului.

A fost stabilit (figură), că azometina dată are structură practic planară.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor şi a cercetărilor fizico-chimice, a fost stabilită compoziţia şi structura compusului revendicat.

Proprietăţile antimicotice ale metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioatului au fost cercetate *in vitro* pe tulpina de laborator *Candida albicans.* Activitatea s-a determinat în mediul nutritiv lichid Sabouraud (pH 6,8). Inoculatele se pregăteau din tulpini de fungi recoltate în decurs de 3...7 zile. Concentraţia lor în suspensie constituie (2...4)·10^6 unităţi formatoare de colonii într-un mililitru.

Datele experimentale obţinute privind studierea proprietăţilor antimicotice ale compusului revendicat sunt prezentate în tabel şi demonstrează că acesta manifestă activitate fungistatică faţă de fungii din genul *Candida albicans* la nivelul cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazono-(1-)]cupru, iar după activitatea fungicidă depăşeşte caracteristicile lui de 1,7 ori, manifestând în acelaşi timp o activitate antimicrobiană de 2...4 ori mai înaltă faţă de microorganismele gram-negative.

Proprietăţile depistate ale compusului sintetizat prezintă interes pentru practica medicală şi veterinară din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

Tabel

Activitatea antimicotică şi antimicrobiană (μg/mL) a compusului revendicat faţă de *Candida albicans* şi microorganismele gram-pozitive şi gram-negative în comparaţie cu cea mai apropiată soluţie

Tulpina microorganismului	Tipul concentraţiei[a)]	Compusul	
		P[b)]	CR[c)]
Candida albicans	CMI	0,59	0,70
	CMB	1,17	0,70
Escherichia coli, ATCC 25922	CMI	1000	500
	CMB	1000	500
Klebsiella pneumoniae	CMI	>2000	500
	CMB	>2000	500

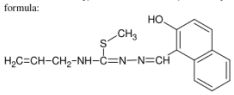
Notă : [a)] concentraţia minimă de inhibare (CMI) şi concentraţia minimă bactericidă (CMB); [b)]P – cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil)-tiosemicarbazono(1-)]cupru – cea mai apropiată soluţie; [c)]CR - compusul revendicat metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat.

(56) Referinţe bibliografice citate în descriere:

1. MD 4258 B1 2013.11.30

(57) Revendicări:

1. Metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat cu formula:

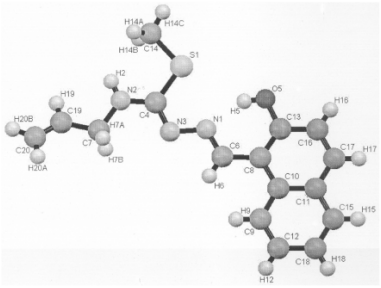


2. Compus, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** manifestă activitate antimicotică faţă de *Candida albicans.*

Şef adjunct Direcţie Brevete: IUSTIN Viorel

Examinator: LEVIŢCHI Svetlana

Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală
str. Andrei Doga, nr. 24, bloc 1, MD-2024, Chişinău, Republica Moldova



MD 4764 C1 2022.03.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4764** (13) **C1**

(51) **Int.Cl:** ***C07C 337/08*** (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01)
C07D 213/53 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE

(21) Nr. depozit: a 2020 0083
(22) Data depozit: 2020.12.02

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2021.08.31, BOPI nr. 8/2021

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD
(72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; GRAUR Vasilii, MD; USATAIA Irina, MD; GARBUZ Olga, MD; ŢAPCOV Victor, MD
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

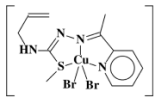
MD 4764 C1 2022.03.31

(54) Compusul dibromo{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)-etiliden] hidrazincarbimidotioat-N,N,S}cupru, care inhibă proliferarea celulelor rabdomiosarcomului uman

(57) Rezumat:

Invenţia se referă la chimie şi medicină, şi anume la un compus coordinativ biologic activ din clasa *S*-alchilizotiosemicarbazonaţilor metalelor de tranziţie şi poate găsi aplicare în medicină la profilaxia şi tratarea rabdomiosarcomelor.

Conform invenţiei, se propune compusul dibromo{metil-*N*-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat-*N,N,S*}cupru cu formula:



care inhibă proliferarea celulelor rabdomiosarcomului uman de linia RD.

Rezultatul invenţiei constă în sinteza compusului coordinativ de cupru, care inhibă proliferarea celulelor rabdomiosarcomului uman de linia RD de 13,6 ori mai activ decat analogul structural.

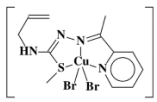
Revendicări: 2
Figuri: 1

(54) Dibromo{methyl-*N*-(prop-2-en-1-yl)-2-[1-(pyridin-2-yl)ethylidene] hydrazinecarbimidothioate-*N,N,S*}copper compound, inhibiting the proliferation of human rhabdomyosarcoma cells

(57) Abstract:

The invention relates to chemistry and medicine, namely to a biologically active coordination compound from the class of transition metal *S*-alkylisothiosemicarbazonates and can be used in medicine for the prevention and treatment of rhabdomyosarcomas.

According to the invention, proposed is dibromo{methyl-*N*-(prop-2-en-1-yl)-2-[1-(pyridin-2-yl)ethylidene]hydrazinecarbimidothioate-*N,N,S*}copper compound of the formula:



inhibiting the proliferation of RD human rhabdomyosarcoma cell line.

The result of the invention consists in the synthesis of the coordination copper compound, inhibiting the proliferation of RD human rhabdomyosarcoma cell line 13.6 times more actively than the structural analogue.

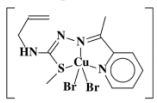
Claims: 2
Fig.: 1

(54) Соединение дибромо{метил-N-(проп-2-ен-1-ил)-2-[1-(пиридин-2-ил) этилиден]гидразин-карбимидотиоат-N,N,S}медь, ингибирующее пролиферацию клеток рабдомиосаркомы человека

(57) Реферат:

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к биологически активному координационному соединению класса *S*-алкилизотиосемикарбазонатов переходных металлов и может найти применение в медицине при профилактике и лечении рабдомиосарком.

Согласно изобретению, предлагается соединение дибромо{метил-*N*-(проп-2-ен-1-ил)-2-[1-(пиридин-2-ил)этилиден]гидразин-карбимидотиоат-*N,N,S*}медь формулы:



ингибирующее пролиферацию клеток рабдомиосаркомы человека линии RD.

Результат изобретения заключается в синтезе координационного соединения меди, которое ингибирует пролиферацию клеток рабдомиосаркомы человека линии RD в 13,6 раза более активно, чем структурный аналог.

П. формулы: 2
Фиг.: 1

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

Invenţia se referă la chimie şi medicină, şi anume la un compus coordinativ biologic activ din clasa *S*-alchilizotiosemicarbazonaţilor metalelor de tranziţie şi poate găsi aplicare în medicină la profilaxia şi tratarea rabdomiosarcomelor.

Rabdomiosarcomul, sau RMS, este un cancer malign şi extrem de agresiv, care se dezvoltă din celulele musculare scheletice. El poate apărea oriunde pe corp, dar în primul rând la nivelul capului, gâtului, tractului urinar şi organelor genitale. Locurile comune ale metastazelor includ plămânii, măduva osoasă şi oasele. Diagnosticul precis şi rapid este adesea dificil din cauza eterogenităţii tumorilor RMS şi a lipsei unor markeri genetici puternici ai bolii. Tratamentul lui include, de obicei, o combinaţie de intervenţii chirurgicale, chimioterapie şi radioterapie.

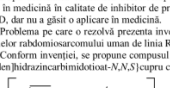
Printre medicamentele, utilizate pentru tratarea rabdomiosarcomelor se află şi preparatul «cisplatin» - compus coordinativ *cis*-diclorodiamminplatina [1] cu formula:



Mecanismul de acţiune al acestui citostatic este legat de formarea legăturilor coordinative între atomul de platină cu două baze guaninice ale ADN-ului şi blocarea funcţiilor lui. Ca rezultat, în ADN se formează legături intra- şi intercatenare, care duc la dereglarea replicării şi transcripţiei, întârzierea diviziunii celulare şi inducerea apoptozei.

Dezavantajul acestui medicament constă în faptul, că utilizarea lui, totuşi, este limitată, deoarece el nu posedă o activitate anticancer înaltă faţă de celulele rabdomiosarcomului uman, precum şi datorită efectelor secundare pe care le cauzează: greaţă, vomă, stomatită, crampe musculare, neuropatie, tahicardie şi hipotensiune arterială.

Din compuşii coordinativi din clasa *S*-alchilizotiosemicarbazonaţilor metalelor de tranziţie, descrişi în literatură, care inhibă proliferarea celulelor rabdomiosarcomului uman de linia RD, cel mai apropiat după compoziţie şi structură cu complexul declarat (analogul structural) şi cu cel mai inalt efect cancerostatic este complexul bromurii de cupru(II) cu metil-*N*-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbimidotioat (4-alilizotiosemicarbazona 2-formilpiridinei) [2] cu formula:



După activitatea citostatică acest compus este de 2,1 ori mai efectiv decat cisplatinul, utilizat în medicină în calitate de inhibitor de proliferare a celulelor rabdomiosarcomului uman de linia RD, dar nu a găsit o aplicare în medicină.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenţie constă în extinderea arsenalului de inhibitori ai celulelor rabdomiosarcomului uman de linia RD cu activitate citostatică înaltă.

Conform invenţiei, se propune compusul dibromo{metil-*N*-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat-*N,N,S*}cupru cu formula:

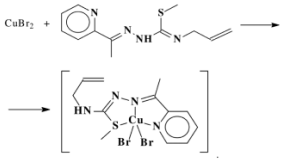
care inhibă proliferarea celulelor rabdomiosarcomului uman de linia RD.

Rezultatul tehnic al invenţiei constă în stabilirea la compusul revendicat a activităţii anticancerigene, care posedă concentraţia de inhibare semimaximală IC_{50} = 0,05 μmol/L şi este de 28 ori mai efectiv decat cisplatin şi de 13,6 ori mai activ decât analogul structural. Proprietatea stabilită a dibromo{metil-*N*-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat-*N,N,S*}cupru este nouă, fiindcă până acum nu este descrisă utilizarea lui în calitate de inhibitor al creşterii şi multiplicării celulelor rabdomiosarcomului uman de linia RD.

Rezultatul tehnic al invenţiei este condiţionat de faptul, că pentru prima dată în calitate de inhibitor al proliferării celulelor rabdomiosarcomului uman de linia RD se propune dibromo{metil-*N*-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-hidrazincarbimidotioat-*N,N,S*}cupru, care conţine o combinare nouă de legături chimice cunoscute.

Compusul dat, proprietăţile lui şi procedeul de sinteză nu sunt descrise în literatură.

Dibromo{metil-*N*-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimi-dotioat-*N,N,S*}cupru revendicat se obţine conform următoarei scheme:



Mecanismul reacţiei date este legat de faptul, că în timpul sintezei în amestecul reactant are loc adiţia la ionul de cupru(II) a unei molecule de metil-*N*-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden)]hidrazincarbimidotioatului (4-alil-*S*-metilizotiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei), care joacă rolul de ligand *N,N,S* tridentat şi doi ioni de brom. În rezultatul acestui proces are loc formarea complexului, în care atomul central are numărul de coordinare 5.

Conform bazei de date din Cambridge, coordonarea *S*-metilizotiosemicarbazonei aldehidei salicilice la ionul de cupru(II) (metal din blocul 3d) prin atomul de sulf reprezintă un nou tip structural, deoarece aşa mod de coordinare a *S*-alchiltiosemicarbazonelor este confirmat folosind analiza cu raze X numai în cazul complecşilor de paladiu(II) (metal din blocul 4d) (Revenco M., Bulmaga P., Jora E., Palamarciuc O., Kravtsov V., Bourosh P. Specificity of salicylaldehyde S-alkylisothiosemicarbazones coordination in palladium(II) complexes. Polyhedron, 2014, v. 80, p. 250-255; Revenco M., Simonov Y., Duca G., Bourosh P., Bulmaga P., Kukushkin V., Jora, E., Gdaniec M. Versatility and reactivity of salicylaldehyde *S*-methylisothiosemicarbazone in palladium(II) complexes. Russian Journal of Inorganic Chemistry, 2009, v. 54, nr. 5, p. 698-707).

Procedeul de obţinere a compusului declarat este simplu în executare, substanţele iniţiale accesibile, randamentul constituie 88% faţă de cel teoretic calculat. Metil-*N*-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden)]hidrazincarbimidotioat (4-alil-*S*-metilizotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei) se obţine în mod similar cu 4-alil-*S*-metilizotiosemicarbazona 2-formilpiridinei [2], inlocuind 2-formilpiridina cu 2-acetilpiridina [Randamentul: 86%; p.t.: 65-66°C; M = 248,35 g/mol; Calculat, %: C – 58,04; H – 6,49; N – 22,56; S – 12,91. Determinat, %: C – 58,16; H - 6,54; N - 22,65; S - 13,03. IR (cm^{-1}): ν(NH) 3257, ν(C=C alil) 1644, ν(C=N^1) 1597, ν(C=N_{py}) 1582, ν(CH_3–S) 1098, ν(C–S) 637. ^{1}H RMN ($CDCl_3$; δ, ppm): 8,63 (d, 1H, CH aromatic); 8,09 (d, 1H, CH aromatic); 7,69 (t, 1H, CH aromatic); 7,26 (t, 1H, CH aromatic); 6,61 (br, 1H, NH); 5,93 (m, 1H, CH alil); 5,26 (dd, 2H, CH_2=C); 3,96 (t, 2H, CH_2-N); 2,57 (s, 3H, CH_3); 2,55 (s, 3H, CH_3-S). ^{13}C RMN ($CDCl_3$; δ, ppm): 161,34 (C-S); 157,12, 147,13, 135,82, 123,26, 120,80 (C aromatic); 148,42 (C=N); 134,64 (CH alil); 116,41 (CH_2=); 45,71 (CH_2-N); 13,23 (CH_3); 12,89 (CH_3-S)]. Complexul sintetizat are culoare cafenie, este stabil în contact cu aerul, puţin solubil în apă, solubil în alcooli alifatici, dimetilformamidă şi dimetilsulfoxidă, practic insolubil în eter.

Exemplu de obţinere a dibromo{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)-etiliden]hidrazincarbimidotioat-N,N,S}cupru.

Se amestecă 25 mL de soluție etanolică, care conține 0,248 g (1 mmol) de 4-alil-*S*-metilizotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei cu 0,223 g (1 mmol) de bromură de cupru(II) ($CuBr_2$). Amestecul reactant este încălzit (50-55°C) și amestecat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 50-60 min. La răcire din soluție se depun cristale mărunte de culoare cafenie, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu etanol rece și uscate în vid.

S-a determinat, %: C - 30,53; H – 3,31; Br – 33,95; Cu – 13,52; N – 11,92; S – 6,87. Pentru $C_{12}H_{16}Br_2CuN_4S$ s-a calculat, %: C – 30,56; H – 3,42; Br – 33,88; Cu – 13,47; N – 11,88; S – 6,80.

Benzile de absorbție în spectrul IR, cm^{-1}: ν(NH) 3150, ν(C=C alil) 1647, ν(C=N^1) 1572, ν(C=N_{ox}) 1545, ν(CH_2–S) 1077, ν(C–S) 669.

μ_{ef} (292K) = 1,93 MB; χ (CH_3OH) = 192 $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$.

La recristalizarea complexului declarat din soluția etanolică au fost obținute monocristale de dibromo{metil-*N*-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat-*N,N,S*}cupru, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X. Măsurătorile cristalografice au fost efectuate utilizand un difractometru de tip Xcalibur E CCD Oxford-Diffraction cu monocromator de grafit înzestrat cu sursă de raze X de tip Mo-K_α. Procedeele de determinare a parametrilor celulei elementare și de integrare a datelor experimentale au fost efectuate cu ajutorul setului de programe "CrysAlis package Oxford Diffraction". Pentru structura cercetată soluția a fost determinată prin metoda directă cu ajutorul programului SHELXS-97 și fitată prin metoda pătratelor minimale in cadrul programului SHELXL-97 în varianta anizotropică pentru toți atomii cu masă molară mai mare decât a atomului de hidrogen. Atomii de hidrogen au fost introduși în poziții idealizate (d_{CH} = 0,96 A) utilizand modelul pivot cu fixarea parametrilor izotropici de deplasare la valoarea de 120% față de valorile respective ale atomilor de carbon cu care sunt legați. Formula empirică a compusului investigat $C_{12}H_{16}Br_2CuN_4S$, grupa spațială P-1, parametrii celulei elementare, [A]: a = 9,0118(8); b = 9,4521(5), c = 11,3953(8); α = 109,651(6)°, β = 99,696(7)°, γ = 106,024(6)°.

A fost stabilit (Fig.), că compusul investigat reprezintă un monomer coordinativ, în care poliedrul de coordinare al generatorului de complex reprezintă o piramidă tetragonală distorsionată. În sfera internă a atomului central se află o moleculă tridentată de 4-alil-*S*-metilizotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei, care coordinează la atomul de cupru prin atomii de azot piridinic [d(Cu-N) = 1,996A], azometinic [d(Cu-N) = 1,978Å] și sulf [d(Cu-S) = 2,332A], formand două metalocicluri din cinci atomi. Legătura dublă în molecula de izotiosemicarbazonă coordinată este localizată între atomii de carbon și azot N^2 [d($C - N^2$) = 1,292A, iar d($C - N^4$) = 1,327A]. Al patrulea și al cincilea locuri în sfera internă a atomului de cupru îl ocupă ionii bromură [d(Cu – Br^1) = 2,379Å și d(Cu – Br^2) = 2,650A]. Alte distanțe interatomice și unghiuri de valență sunt standarde pentru compușii din această clasă.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor, cercetărilor fizico-chimice și a analizei cu raze X a fost stabilită compoziția și structura compusului declarat.

Exemplu al utilizării dibromo{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat-N,N,S}cupru în calitate de inhibitor de proliferare a celulelor rabdomiosarcomului uman de linia RD.

Celulele au fost cultivate ca monostrat in mediu nutritiv DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) și RPMI -1640 cu un conținut înalt de glucoză, L-glutamină, soluție tampon HEPES (acid N-2 hidroxietilpiperazin-N'-2-etan sulfonic), penicilină, streptomicină, FBS (fetal bovine serum). Celulele au fost crescute în două flacoane T-75 și au fost incubate în termostat ce conține 2% CO_2, 78% aer la temperatura de 37°C. Mediul nutritiv se schimbă la fiecare 4-3 zile.

Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților anticanceroase ale dibromo{metil-*N*-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat-*N,N,S*}cupru sunt prezentate în tabel, din care se observă, că el posedă concentrația de inhibare semimaximală IC_{50} = 0,05 μmol/L și este de 28 ori mai efectiv decât cisplatin, utilizat în medicină și de 13,6 ori mai activ decat analogul structural.

Proprietățile depistate ale dibromo{metil-*N*-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)-etiliden]hidrazincarbimidotioat-*N,N,S*}cupru prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai celulelor rabdomiosarcomului uman de linia RD.

Tabel

Concentrația de inhibare semimaximală (IC_{50}) a celulelor rabdomiosarcomului uman de linia RD

Compusul	IC_{50}, μmol/L
Cisplatin	1,4
Analogul structural	0,68
Dibromo{metil-*N*-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-hidrazincarbimidotioat-*N,N,S*}cupru	0,05

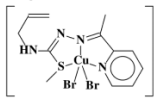
(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Цисплатин. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Москва: Новая волна, 2008, p. 989 - 990

2. Balan G., Burduniuc O., Usataia I., Graur V., Chumakov Yu., Petrenko P., Gudumac V., Gulea, A., Pahontu E. Novel 2-formylpyridine 4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone and Zn(II), Cu(II), Ni(II) and Co(III) complexes: Synthesis, characterization, crystal structure, antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activity. Applied Organometallic Chemistry, 2019, v. 34, nr. 3, p.e 5423

(57) Revendicări:

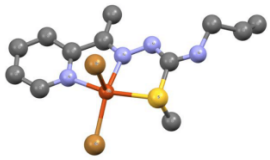
1. Compusul dibromo{metil-*N*-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden] hidrazincarbimidotioat-*N,N,S*}cupru cu formula:



.

2. Compusul, conform revendicării 1, care inhibă proliferarea celulelor rabdomiosarcomului uman de linia RD.

Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală
str. Andrei Doga, nr. 24, bloc 1, MD-2024, Chișinău, Republica Moldova



MD 4698 C1 2021.02.28

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4698** (13) **C1**

(51) **Int.Cl:** ***C07F 1/08*** (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01)
C07D 213/53 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE

(21) Nr. depozit: a 2019 0006
(22) Data depozit: 2019.02.15

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2020.05.31, BOPI nr. 5/2020

(71) Solicitanţi: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD; UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; GUDUMAC Valentin, MD; ISTRATI Dorin, MD; USATAIA Irina, MD; GRAUR Vasilii, MD; ŢAPCOV Victor, MD; ŞVEŢ Inna, MD; PANTEA Valeriana, MD

(73) Titulari: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD; UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

MD 4698 C1 2021.02.28

(54) Nitrat de catenă-(μ-nitrato-O,O'-O'')-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II) în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi

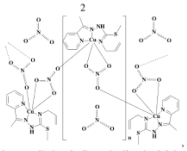
(57) Rezumat:

1

Invenţia se referă la chimie şi medicină, şi anume la un compus coordinativ biologic activ de cupru din clasa izotiosemicarbazidaţilor metalelor de tranziţie. Acest complex manifestă activitate antiradicalică, inhibând radicalii superoxizi în organism. Datorită acestor proprietăţi el poate găsi aplicare în medicină în calitate de preparat care previne dezvoltarea leziunilor celulare şi tisulare, ateroscleroza şi carcinogeneza.

Conform invenţiei, se revendică compusul nitrat de catenă-(μ-nitrato-O,O'-O'')-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II) cu formula:

2



unde **n** este limitat de dimensiunile cristalului.

Compusul menţionat extinde arsenalul de inhibitori ai radicalilor superoxizi sintetici cu activitate biologică înaltă.

Revendicări: 2
Figuri: 2

2

(54) Catena-(μ-nitrato-O,O'-O''-{methyl-N-(prop-2-en-1-yl)-2-[1-(pyridine-2-yl)ethylidene]hydrazinecarbimidothioate}copper(II) nitrate compound as superoxide radical inhibitors

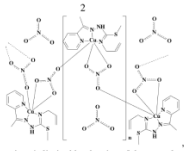
(57) Abstract:

1

The invention relates to chemistry and medicine, namely to a biologically active coordination compound of copper from the class of transition metal isothiosemicarbazidates. This complex exhibits antiradical activity, inhibiting superoxide radicals in the body. Due to these properties, it can be used in medicine as a drug that prevents the development of cellular and tissue lesions, atherosclerosis and carcinogenesis.

According to the invention, claimed is catena-(μ-nitrato-O,O'-O''-{methyl-N-(prop-2-en-1-yl)-2-[1-(pyridine-2-yl)ethylidene]hydrazinecarbimidothioate}copper(II) nitrate compound of the formula:

2



wherein **n** is limited by the size of the crystal.

The said compound expands the arsenal of synthetic superoxide radical inhibitors with high biological activity.

Claims: 2
Fig.: 2

(54) Нитрат катена-(μ-нитрато-O,O'-O'')-{метил-N-(проп-2-ен-1-ил)-2-[1-(пиридин-2-ил)этилиден]гидразинкарбимидотиоат}медь(II) в качестве ингибитора супероксидных радикалов

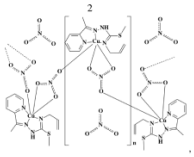
(57) Реферат:

1

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к биологически активному координационному соединению меди класса изотиосемикарбазидатов переходных металлов. Этот комплекс проявляет антирадикальную активность, ингибируя супероксидные радикалы в организме. Благодаря этим свойствам он может найти применение в медицине в качестве препарата который предотвращает развитие клеточных и тканевых поражений, атеросклероз и канцерогенез.

Согласно изобретению, заявляется соединение нитрат катена-(μ-нитрато-O,O'-O'')-{метил-N-(проп-2-ен-1-ил)-2-[1-(пиридин-2-ил)этилиден]гидразинкарбимидотиоат}медь(II) формулы:

2



где n ограничен размерами кристалла.

Упомянутое соединение расширяет арсенал синтетических ингибиторов супероксидных радикалов с высокой биологической активностью.

П. формулы: 2
Фиг.: 2

3

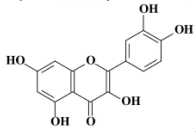
Descriere:

Invenţia se referă la chimie şi medicină, şi anume la un compus coordinativ biologic activ de cupru din clasa izotiosemicarbazidaţilor metalelor de tranziţie. Acest complex manifestă activitate antiradicalică, inhibând radicalii superoxizi în organism. Datorită acestor proprietăţi el poate găsi aplicare în medicină în calitate de preparat care previne dezvoltarea leziunilor celulare şi tisulare, ateroscleroza şi carcinogeneza.

Radicalul superoxid $O_2^{\cdot -}$ (RSO) este implicat în mai multe procese biologice dăunătoare, cum ar fi denaturarea proteinelor şi peroxidarea lipidelor, în patogeneza bolilor umane, cum ar fi boala Parkinson, bolile cardiovasculare, cancerul [Maan Hayyan, Mohd Ali Hashim, Inas M. AlNashef. Superoxide Ion: generation and chemical implications. Chem. Rev., 2016, vol.116 (5), pag. 3029–3085]. Producţia excesivă de RSO poate contribui la fibroză alveolară, displazie bronhopulmonară şi sindrom de detresă respiratorie, dezvoltarea cataractei. În plus, RSO este implicat în etiologia îmbătrânirii. În afară de aceasta, RSO este o specie derivată din oxigen, care este potenţial citotoxic şi cauzează deteriorarea ADN-ului.

Prin urmare, inhibarea terapeutică a RSO este o contribuţie nouă, dezvoltarea compuşii cu activitate antiradicalică manifestă un puternic efect curativ, prevenind dezvoltarea leziunilor celulare şi tisulare, ateroscleroza şi carcinogeneza [Babizhayev M.A., Yegorov Y. E. Reactive oxygen species and the aging eye: specific role of metabolically active mitochondria in maintaining lens function and in the initiation of the oxidation-induced maturity onset cataract- a novel platform of mitochondria-targeted antioxidants with broad therapeutic potential for redox regulation and detoxification of oxidants in eye diseases. Am . J. Ther., 2016, 23(1), e98-117].

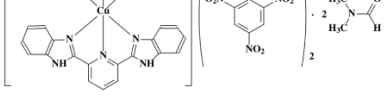
În calitate de etalon pentru determinarea activităţii inhibitoare a radicalilor superoxizi se utilizează quercetina (3,3',4,5,6-pentahidroxiflavona) cu formula:



care reprezintă un flavonol natural din grupa de flavonoizi polifenolici [1].

Dezavantajul quercetinei constă în faptul, că ea nu posedă o activitate antiradicalică înaltă [concentraţia de inhibare semimaximală (IC_{50}) constituie doar 61,86 μmol/L], precum şi în provocarea efectelor secundare.

Din compuşii chimici sintetici, care manifestă o activitate antiradicalică înaltă, descrişi în literatură, cel mai înalt efect inhibitor al radicalilor superoxizi a fost obţinut în cazul bis(2,4,6-trinitrofenolatului) de bis[2,2'-piridin-2,6-diil-kN)-bis-1H-benzimidazol]-cupru(II) bis(N,N-dimetilformamid) solvatului (prototipul) [2] cu formula:



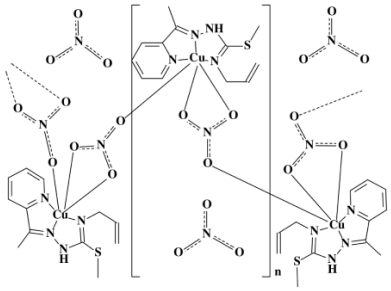
4

Compusul dat are concentraţia semimaximală de inhibare a radicalilor superoxizi IC_{50} = 0,99 μmol/L.

Dezavantajul bis(2,4,6-trinitrofenolatului) de bis[2,2'-piridin-2,6-diil-kN)-bis-1H-benzimidazol]-cupru(II) bis(N,N-dimetilformamid) solvatului (prototipului) [2] constă în faptul, că compusul dat nu posedă o activitate inhibitoare a radicalilor superoxizi suficient de înaltă şi până acum nu a găsit aplicare în medicină.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenţie constă în obţinerea unui compus coordinativ nou, care extinde arsenalul de compuşi cu activitate inhibitoare a radicalilor superoxizi înaltă.

Esenţa invenţiei constă în obţinerea unui inhibitor sintetic al radicalilor superoxizi în baza nitratului de catenă-(μ-nitrato-O,O'-O'')-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II) cu formula:



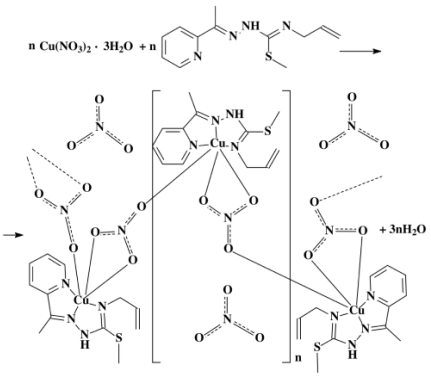
unde **n** este limitat de dimensiunile cristalului.

Compusul dat, proprietăţile lui şi procedeul de sinteză nu sunt descrise în literatură.

Rezultatul tehnic al invenţiei constă în stabilirea la compusul revendicat a activităţii antiradicalice cu IC_{50} egală cu 0,54 μmol/L, care este de 114,6 ori mai înaltă decât activitatea quercetinei, utilizată în calitate de etalon pentru determinarea activităţii de inhibare a radicalilor superoxizi şi este de 1,8 ori mai efectiv decat prototipul. Proprietatea stabilită a nitratului de catenă-(μ-nitrato-O,O'-O'')-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}-cupru(II) sus-numit este nouă, fiindcă până acum nu este descrisă utilizarea lui în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi.

Rezultatul tehnic obţinut este cauzat de faptul că în compusul revendicat se realizează o combinare nouă de legături chimice deja cunoscute.

Nitratul de catenă-(μ-nitrato-O,O'-O'')-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II) revendicat se obţine la interacţiunea soluţiilor etanolice fierbinţi (50…55°C) ale trihidratului nitratului de cupru(II) cu metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat [4-alil-S-metilizotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei], luate în raport molar 1:1. Reacţia decurge în 50…60 min conform următoarei scheme:



unde **n** este limitat de dimensiunile cristalului.

Mecanismul prezentei reacţii este legat de faptul, că în timpul sintezei, în amestecul reactant, are loc adiţia la ionul de cupru(2+) a moleculei de 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei, care joacă rolul de ligand-N,N,N tridentat. Al patrulea şi al cincilea loc în sfera internă a atomului central sunt ocupate de doi atomi de oxigen ai unui nitrat-ion, care îndeplineşte funcţia de punte în molecula de polimer coordinativ, unindu-se prin al treilea atom de oxigen cu atomul de cupru al moleculei vecine. Al şaselea loc în sfera internă este ocupat de un atom de oxigen al nitrat-ionului moleculei vecine. În rezultatul acestor procese are loc formarea cationului coordinativ polimeric, sarcina căruia se compensează cu nitrat-ionii din sfera externă.

Exemplu de obţinere a nitratului de catenă-(μ-nitrato-O,O´-O")-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II). Se amestecă 20 mL de soluţie etanolică, care conţine 10 mmol de metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat [4-alil-S-metilizotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei] cu 10 mmol de $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, dizolvat în 10 mL de alcool. Amestecul reactant este încălzit (50…55°C) şi amestecat în permanenţă cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 50…60 min. La răcire din soluţie se depun cristale mărunte de culoare verde intunecată, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu o cantitate mică de etanol, eter şi uscate la aer. Randamentul produsului final alcătuieşte 77% de la cel calculat teoretic.

S-a determinat, % : C –35,87; H –4,39; Cu -13,47; N- 12,87; S – 6,70.

Pentru $C_{14}H_{22}CuN_6O_6S$ s-a calculat, % : C –36,09; H – 4,76; Cu -13,64; N- 18,04; S – 6,88.

Benzile de absorbţie în spectrul IR, cm^{-1} : 3088 ν(N^2H); 1639 ν(C=C_{all}); 1600, 1558, 1526 ν(C=N); 1109 ν(CH_2-S); 644 ν(C-S); 535, 516, 475, 468, 447, 412 ν(M-N).

Compusul complex revendicat are μ_{ef} = 1,82 m. B. (293K).

Invenţia se explică cu ajutorul desenelor din fig. 1 şi 2, care reprezintă:

– fig. 1, structura fragmentului elementar al nitratului de catenă-(μ-nitrato-O,O´-O")-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II);

– fig. 2, structura nitratului de catenă-(μ-nitrato-O,O´-O")-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II).

Procedeul de obţinere a compusului declarat este simplu în executare, substanţele iniţiale sunt accesibile. Metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat [4-alil-S-metilizotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei] a fost sintetizat după metoda descrisă în sursa: Pahontu E., Usataia I., Graur V., Chumakov Yu., Petrenko P., Gudumac V., Gulea A. Synthesis, characterization, crystal structure of novel Cu(II), Co(III), Fe(III) and Cr(III) complexes with 2-hydroxybenzaldehyde-4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone: Antimicrobial, antioxidant and *in vitro* antiproliferative activity. Appl Organomet Chem., 2018, vol 32 (12), pag. 4544e. Complexul revendicat este stabil în contact cu aerul, puţin solubil în apă şi alcooli alifatici, este solubil în dimetilformamidă şi dimetilsulfoxidă, practic insolubil în eter.

La recristalizarea nitratului de catenă-(μ-nitrato-O,O´-O")-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II) din soluţie etanolică au fost obţinute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X. Măsurătorile cristalografice au fost efectuate utilizand un difractometru de tip Xcalibur E CCD Oxford-Diffraction cu monocromator de grafit înzestrat cu sursă de raze X de tip Mo-K_α. Procedeele de determinare a parametrilor celulei elementare şi de integrare a datelor experimentale au fost efectuate cu ajutorul setului de programe "CrysAlis package Oxford Diffraction". Pentru structura cercetată soluţia a fost determinată prin metoda directă cu ajutorul programului SHELXS-97 şi fitată prin metoda pătratelor minimale în cadrul programului SHELXL-97 în varianta anizotropică pentru toţi atomii cu masă molară mai mare decât a atomului de hidrogen. Atomii de hidrogen au fost introduşi în poziţii idealizate (d_{CH} = 0,96 A) utilizand modelul pivot cu fixarea parametrilor izotropici de deplasare la valoarea de 120% faţă de valorile respective ale atomilor de carbon cu care sunt legaţi. Formula empirică a compusului investigat $C_{14}H_{22}CuN_6O_6S$, grupa spaţială P $2_1/n$, parametrii celulei elementare, [A]: a = 9,1955(5); b = 8,7084(5), c = 22,2895(9); α= 90°, β = 91,488(4)°, γ = 90°.

A fost stabilit (fig. 1, fig. 2), că compusul investigat reprezintă un polimer coordinativ, în care fragmentul elementar este un cation complex de cupru(II) cu structură tetragonal-bipiramidală distorsionată. În sfera internă a atomului central se află o moleculă de S-metilizotiosemicarbazonă tridentată, care coordinează la atomul de cupru prin atomii de azot piridinic [d(Cu-N) = 2,005 A], azometinic [d(Cu-N) = 1,928 Å] şi tiocarbamidic N^4 [d(Cu- N^4) = 1,969 Å], formând două metalocicluri din cinci atomi. În favoarea coordinării azometinei prin atomul de azot tiocarbamidic N^4 vorbeşte şi distanţa d(C-S) = 1,748 Å. Legătura dublă în molecula de izotiosemicarbazonă coordinată se află între atomii de carbon şi azot N^4 [$d(C^3 - N^4)$ = 1,283A]. Distanţa între atomii de carbon şi azot N^3 este mai lungă [$d(C^3 – N^3)$ = 1,371A]. Al patrulea şi al cincilea loc în sfera internă a atomului de cupru îl ocupă doi atomi de oxigen ai nitrat-ionului cu distanţele d^1(Cu-O) = 1,899Å şi d^2(Cu-O) = 1,982Å. Al şaselea loc în sfera internă a atomului central este ocupat de atomul de oxigen din nitrat-ionul ionului central vecin cu distanţa d^3(Cu-O) = 2,344A. În sfera exterioară a cationului complex polimeric se află al doilea nitrat-ion. Alte distanţe interatomice şi unghiurile de valenţă sunt standarde pentru compuşii din această clasă.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor şi a cercetărilor fizico-chimice, a fost stabilită compoziţia şi structura compusului declarat.

Esenţa invenţiei poate fi confirmată prin următoarele date experimentale.

Exemplu al utilizării nitratului de catenă-(μ-nitrato-O,O´-O")-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II) în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi.

Activitatea de captare a radicalului superoxid a fost determinată prin metoda spectrofotometrică, descrisă în [1] şi [Fontana M., Mosca L., Rosei, M.A. Interaction of enkephalins with oxyradicals. Biochemical Pharmacology, 2001, vol. 61, pag. 1253-1257] cu unele modificări.

Metoda se bazează pe generarea radicalilor superoxizi de către sistemul fenazin metosulfat/nicotinamidă adenină dinucleotid redusă (FMS/NADH) prin oxidarea NADH, iar radicalii superoxizi reduc sarea de tetrazoliu - nitro blue tetrazolium (NBT) in formazan de culoare albastră-purpurie.

Metoda se efectuează în felul următor: se pregătesc diluţiile de lucru ale substanţelor testate în soluţie de DMSO în concentraţiile 0,1; 1,0; 10,0; 100 μM/L. Apoi, se pipetează câte 20 μL de fiecare diluţie de lucru ale substanţelor testate în godeurile microplăcii cu 96 godeuri. Fiecare

diluţie se toarnă în duplicat. După aceasta se adaugă câte 180 μL de mediu (amestec) de reacţie ce conţine soluţie de 20 mM tampon fosfat (pH 7,4), NADH (0,1 mM) şi NBT (0,09 mM). Proba de control se montează la fel ca şi proba de cercetat, dar în loc de diluţii ale substanţelor de testat se toarnă o cantitate echivalentă de soluţie de 20 mM tampon fosfat (pH 7,4). Se pregăteşte în duplicat. Se amestecă şi se măsoară absorbanţa la 560 nm [Ao]. Apoi, în toate godeurile se adaugă cate 20 μL de soluţie de 8,0 μM fenazin metosulfat (FMS), se agită 10...15 s şi se incubează la temperatura camerei 5 min. Se măsoară din nou absorbanţa Abs la 560 nm [A_1]. In calitate de substanţă de referinţă se foloseşte quercetina în concentraţiile 0,1; 1,0; 10,0; 100 μM/L.

Activitatea de captare a radicalilor superoxizi (ACRS) se calculează (%) după formula:

ACRS (%) = [100-(A_1/Ao)] x 100

Datele experimentale obţinute privind studierea proprietăţilor inhibitoare ale nitratului de catenă-(μ-nitrato-O,O´-O")-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II) sunt prezentate în tabel, din care se observă, că el manifestă activitate antiradicalică cu IC_{50} egală cu 0,54 μmol/L, care este de 114,6 ori mai înaltă decat activitatea quercetinei, utilizată în calitate de etalon pentru determinarea activităţii de inhibare a radicalilor superoxizi şi este de 1,8 ori mai efectiv decat prototipul.

Proprietăţile depistate ale nitratului de catenă-(μ-nitrato-O,O´-O")-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II) prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori sintetici ai radicalilor superoxizi.

Tabel

Activitatea antiradicalică a compusului revendicat în comparaţie cu quercetina şi prototipul

Compusul	IC_{50}, μmol/L
Quercetina (3,3',4,5,6-pentahidroxiflavona) [1]	61,86
Bis(2,4,6-trinitrofenolatul) de bis[2,2'-piridin-2,6-diil-kN)-bis-1H-benzimidazol]-cupru(II) bis(N,N-dimetilformamid) solvat (prototipul) [2]	0,99
Nitratul de catenă-(μ-nitrato-O,O´-O")-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)eiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II)	0,54

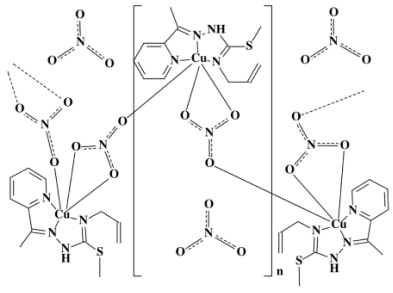
(56) Referinţe bibliografice citate în descriere:

1. Robak J., Gryglewski R.J. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. Biochemical Pharmacology, 1988, vol. 37 (5), pag. 837-841

2. Hui-Lu Wu, Xingcai Huang, Bin Liu, Fan Kou, Fei Jia, Jingkun Yuan, Ying Bai. Copper(II) complex based on a V-shaped ligand, 2,6- bis (2-benzimidazolyl)pyridine: synthesis, crystal structure, DNA-binding properties, and antioxidant activities. Journal of Coordination Chemistry, 2011, vol. 64 (24), pag. 4383-4396

(57) Revendicări:

1. Nitrat de catenă-(μ-nitrato-O,O´-O")-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II) cu formula:



unde **n** este limitat de dimensiunile cristalului.

2. Compus, conform revendicării 1, care manifestă activitatea de inhibare a radicalilor superoxizi.

Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală
str. Andrei Doga, nr. 24, bloc 1, MD-2024, Chişinău, Republica Moldova

MD 4698 C1 2021.02.28

9

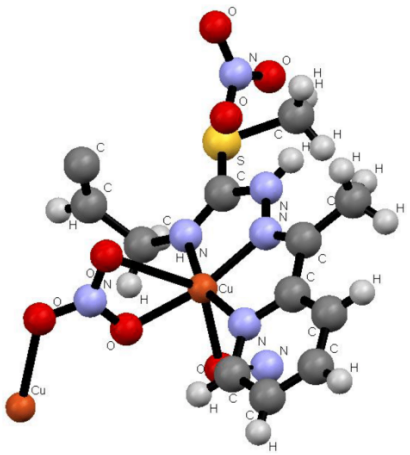


Fig. 1

MD 4698 C1 2021.02.28

10

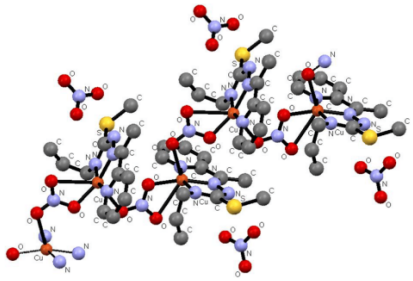


Fig. 2

MD 4668 C1 2020.07.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4668** (13) **C1**

(51) **Int.Cl:** ***C07F 1/08*** (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01)
C07C 47/56 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE

(21) Nr. depozit: a 2019 0019
(22) Data depozit: 2019.02.11
(67) Numărul cererii transformate şi data transformării:s 2019 0009; 2019.04.04

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2019.12.31, BOPI nr. 12/2019

(71) Solicitanţi: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD; UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

(72) Inventatori: GUDUMAC Valentin, MD; GULEA Aurelian, MD; ŢAPCOV Victor, MD; PANTEA Valeriana, MD; USATAIA Irina, MD; GRAUR Vasilii, MD; SARDARI Veronica, MD

(73) Titulari: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD; UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

(74) Mandatar autorizat: COŞNEANU Elena

(54) Nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil]hidraziniliden}metil)fenolato]aquacupru în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi

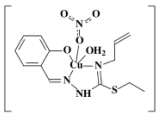
(57) Rezumat:

1

Invenţia se referă la chimie şi medicină, şi anume la un compus coordinativ de cupru din clasa izotiosemicarbazidaţilor metalelor de tranziţie, care poate fi utilizat în medicină în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi în organism.

Compusul conform invenţiei nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil]-hidraziniliden}metil)fenolato]aquacupru are formula:

2



Compusul revendicat posedă o activitate biologică înaltă de inhibiţie a radicalilor superoxizi.

Revendicări: 2
Figuri: 1

MD 4668 C1 2020.07.31

(54) Nitrato-[2-({2-[(ethylsulfanyl)(prop-2-en-1-yl)carbonoimidoyl]-hydrazineilidene}methyl)phenolato]aquacopper as an inhibitor of superoxide radicals

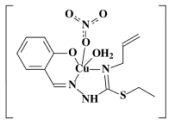
(57) Abstract:

1

The invention relates to chemistry and medicine, namely to a coordination compound of copper from the class of transition metal isothiosemicarbazidates, which can be used in medicine as an inhibitor of superoxide radicals in the body.

The compound, according to the invention, nitrato-[2-({2-[(ethylsulfanyl)(prop-2-en-1-yl)carbonoimidoyl]-hydrazineilidene}methyl)phenolato]aquacopper has the formula:

2



The claimed compound has a high biological activity of inhibition of superoxide radicals.

Claims: 2
Fig.: 1

(54) Нитрато-[2-({2-[(этилсульфанил)(проп-2-ен-1-ил)карбоноимидоил]-гидразинилиден}метил)фенолято]аквамедь в качестве ингибитора супероксидных радикалов

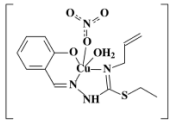
(57) Реферат:

1

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к координационному соединению меди класса изотиосемикарбазидатов переходных металлов, которое может быть использовано в медицине в качестве ингибитора супероксидных радикалов в организме.

Соединение согласно изобретению нитрато-[2-({2-[(этил-сульфанил)(проп-2-ен-1-ил)карбоноимидоил]-гидразинилиден}метил)фенолято]аквамедь имеет формулу:

2



Заявляемое соединение обладает высокой биологической активностью ингибирования супероксидных радикалов.

П. формулы: 2
Фиг.: 1

Descriere:
(Descrierea se publică în redacţia solicitantului)

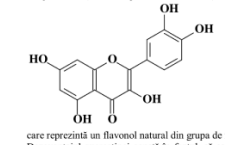
Invenţia se referă la chimie şi medicină, şi anume la un compus coordinativ de cupru biologic activ din clasa izotiosemicarbazidaţilor metalelor de tranziţie. Acest complex inhibă exacerbarea proceselor de afectare a moleculelor organice cu radicali superoxizi în organism. Datorită acestor proprietăţi el poate găsi aplicare în medicină în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi în organism, prevenind astfel dezvoltarea leziunilor celulare şi tisulare, ateroscleroza şi carcinogeneza.

In patogenia bolilor cronice şi degenerative (celor mai raspandite boli) un rol important se atribuie radicalilor liberi ai oxigenului (RLO), in special, radicalului superoxid $O_2^{\cdot -}$ (RSO), care se formează prin captarea unui electron la activarea O_2. Datorită marii reactivităţi RSO este responsabil de multiple acţiuni nocive asupra organismului (Maan Hayyan, Mohd Ali Hashim, Inas M. AlNashef. Superoxide Ion: Generation and Chemical Implications. Chem. Rev., 2016, vol.116, nr. 5, p. 3029–3085), cum ar fi inflamaţia, leziuni de reperfuzie, leziuni prin radiaţie, tulburări metabolice, îmbătrânire celulară, ateroscleroză şi carcinogeneză.

Prin urmare, inhibarea terapeutică a RSO este o contribuţie nouă, deoarece compuşii cu activitate antiradicalică manifestă un puternic efect curativ, prevenind dezvoltarea leziunilor celulare şi tisulare (Babizhayev M.A., Yegorov Y. E. Reactive Oxygen Species and the Aging Eye: Specific Role of Metabolically Active Mitochondria in Maintaining Lens Function and in the Initiation of the Oxidation-Induced Maturity Onset Cataract - A Novel Platform of Mitochondria-Targeted Antioxidants With Broad Therapeutic Potential for Redox Regulation and Detoxification of Oxidants in Eye Diseases. Am . J. Ther., 2016, v. 23(1), p. e98-e117).

Respectiv, una din direcţiile prioritare ale chimiei aplicative moderne reprezintă sinteza noilor compuşi, care captează şi neutralizează RSO, în special, radicalul superoxid, prevenind astfel dezvoltarea leziunilor celulare şi tisulare, inclusiv, procesele inflamatorii în organismul uman, ateroscleroza şi carcinogeneza.

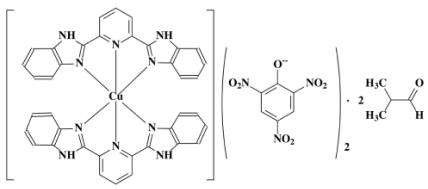
În calitate de etalon pentru determinarea activităţii de captare a radicalilor superoxizi se utilizează quercetina (3,3',4,5,6-pentahidroxiflavona) cu formula:



care reprezintă un flavonol natural din grupa de flavonoizi polifenolici [1].

Dezavantajul quercetinei constă în faptul, că ea nu posedă o activitate antiradicalică înaltă (concentraţia de inhibare semimaximală (IC_{50}) constituind 16-35 μmol/L), precum şi că ea poate provoca efecte secundare.

Din compuşii chimici sintetici, care manifestă o activitate antiradicalică înaltă, descrişi în literatură, cel mai înalt efect inhibitor asupra radicalilor superoxizi a fost obţinut în cazul bis(2,4,6-trinitrofenolatului) de bis[2,2'-piridin-2,6-diil-kN)-bis-1H-benzimidazol]-cupru(II) bis(N,N-dimetilformamid) solvatului [2] cu formula:

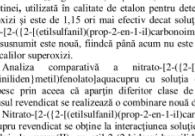


Compusul dat are concentraţia semimaximală de inhibare a radicalilor superoxizi IC_{50} = 0,99 μmol/L.

Dezavantajul bis(2,4,6-trinitrofenolatului) de bis[2,2'-piridin-2,6-diil-kN)-bis-1H-benzimidazol]-cupru(II) bis(N,N-dimetilformamid) solvatului constă în faptul că compusul dat nu posedă o activitate inhibitoare a radicalilor superoxizi suficient de înaltă şi până acum nu a găsit aplicare în medicină.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenţie constă în obţinerea unui compus coordinativ nou, care extinde arsenalul de compuşi cu activitate inhibitoare a radicalilor superoxizi înaltă.

Esenţa invenţiei constă în obţinerea unui inhibitor sintetic al radicalilor superoxizi în baza nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)-carbonoimidoil]-hidraziniliden}metil)fenolato]aqua-cupru cu formula:

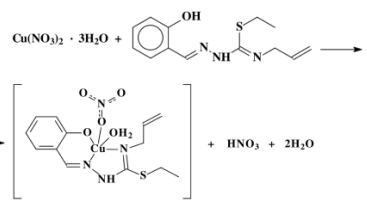


Compusul dat, proprietăţile lui şi procedeul de sinteză nu sunt descrise în literatură.

Rezultatul tehnic al invenţiei constă în stabilirea la compusul revendicat a activităţii anti-radicalice cu IC_{50} egală cu 0,86 μmol/L, care este de 71,1 ori mai înaltă decât activitatea quercetinei, utilizată în calitate de etalon pentru determinarea activităţii de inhibare a radicalilor superoxizi şi este de 1,15 ori mai efectiv decat soluţia cea mai apropiată. Proprietatea stabilită a nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil]-hidraziniliden}metil)fenolato]aqua-cupru susnumit este nouă, fiindcă până acum nu este descrisă utilizarea lui în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi.

Analiza comparativă a nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbono-imidoil]hidraziniliden}metil)fenolato]aquacupru cu soluţia cea mai apropiată demonstrează că ei se deosebesc prin aceea că aparţin diferitor clase de compuşi coordinativi ai cuprului(II) şi în compusul revendicat se realizează o combinare nouă de legături chimice.

Nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil]hidraziniliden}-metil)fenolato] aquacupru revendicat se obţine la interacţiunea soluţiei etanolice fierbinţi (50-55°C) a trihidratului nitratului de cupru(II) cu etil-2-(2-hidroxi-benziliden)-N-(prop-2-en-1-il)hidrazincarbimidoticat [4-alil-S-etilizotiosemicar-bazona 2-hidroxibenzaldehidei], luate în raport molar de 1:1. Reacţia decurge în 50-60 min conform următoarei scheme:



Mecanismul prezentei reacții este legat de faptul că în timpul sintezei, în amestecul reactant, are loc adiția la ionul de cupru(2+) a moleculei de 4-alil-S-etilizotiosemicarbazona 2-hidroxibenzaldehidei, care joacă rolul de ligand-O,N,N tridentat monodeprotonat. Al patrulea loc în sfera internă este ocupat de atomul de oxigen al moleculei de apă, iar al cincilea loc este ocupat de un atom de oxigen al nitrat-ionului monodentat.

Exemplu de obținere a nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil] hidraziniliden}metil)fenolato]aquacupru.

Se amestecă 20 ml de soluție etanolică, care conține 10 mmol de etil-2-(2-hidroxi-benziliden)-N-(prop-2-en-1-il)hidrazincarbimidotioat [4-alil-S-etilizotiosemicarbazona 2-hidroxibenzaldehidei] cu 10 mmol de $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, dizolvat în 10 ml de alcool. Amestecul reactant este încălzit (50-55°C) și amestecat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 50-60 min. La răcire din soluție se depun cristale mărunte de culoare verde întunecată, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu o cantitate mică de etanol, eter și uscate la aer. Randamentul produsului final alcătuiește 75% de la cel calculat teoretic.

S-a determinat, % : C –38,54; H –4,30; Cu -15,47; N- 13,87; S – 7,77.

Pentru $C_{11}H_{10}CuN_4O_3S$ s-a calculat, % : C –38,47; H – 4,47; Cu -15,65; N- 13,80; S – 7,90.

Benzile de absorbție în spectrul IR, cm^{-1} : 3407 ν(OH), H_2O); 3080 ν(N^2H); 1642 ν(C=C_{ali}); 1600, 1548 ν(C=N); 1214 ν(C-O); 1119 ν(CH_2-S); 655 ν(C-S); 529, 510, 486, 478 ν(M-N; M-O).

μ_{ef} = 1,83 m. B. (294K)

Procedeul de obținere a compusului declarat este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile. Etil-2-(2-hidroxi-benziliden)-N- (prop-2-en-1-il)hidrazincarbimidotioat [4-alil-S-etilizotiosemicarbazona 2-hidroxibenzalde-hidei] a fost sintetizată după metodica descrisă în (Pahontu E., Usataia I., Graur V., Chumakov Yu., Petrenk, P., Gudumac V., Gulea A. Synthesis, characterization, crystal structure of novel Cu (II), Co (III), Fe (III) and Cr (III) complexes with 2-hydroxybenzaldehyde-4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone: Antimicrobial, antioxidant and in vitro antiproliferative activity. Appl. Organomet. Chem. 2018, Vol. 32, Nr. 12, p. 4544).

Complexul revendicat este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă și alcooli alifatici, este solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubil în eter.

La recristalizarea hidratului de nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil] hidraziniliden}metil)fenolato]aquacupru din soluție etanolică au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X. Măsurătorile cristalografice au fost efectuate utilizând un difractometru de tip Xcalibur E CCD Oxford-Diffraction cu monocromator de grafit înzestrat cu sursă de raze X de tip Mo-K_α. Procedeele de determinare a parametrilor celulei elementare și de integrare a datelor experimentale au fost efectuate cu ajutorul setului de programe "CrysAlis package Oxford Diffraction". Pentru structura cercetată soluția a fost determinată prin metoda directă cu ajutorul programului SHELXS-97 și fitată prin metoda patratelor minimale în cadrul programului SHELXL-97 în varianta anizotropică pentru toți atomii cu masă molară mai mare decât a atomului de hidrogen. Atomii de hidrogen au fost introduși în poziții idealizate (d_{CH} = 0.96 A) utilizând modelul pivot cu fixarea parametrilor izotropici de deplasare la valoarea de 120% față de valorile respective ale atomilor de carbon cu care sunt legați. Formula empirică a compusului investigat $C_{34}H_{38}ClCuN_8O_6S_2$, grupa spațială P-1, parametrii

celulei elementare, [A]: a = 7,4464(9); b = 9,9324(7), c = 12,1455(9); α = 92,397(6)°, β = 101,133(8)°, γ = 105,318(8)°.

A fost stabilit că nodul coordinativ al compusului complex investigat are structură tetragonal-piramidală distorsionată (Figura: Structura nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil) (prop-2-en-1-il)-carbonoimidoil]hidraziniliden}metil) fenolato] aquacupru).

În sfera internă a atomului central se află o moleculă de izotiosemicarbazonă tridentată, care coordinează la atomul de cupru prin atomii de oxigen fenolic deprotonat [d(Cu-O) = 1,895 A], atomii de azot azometinic [d(Cu-N) = 1,939 Å] și azot tiocarnamidic N^4 [d(Cu- N^4) = 1,963 Å], formând două metalocicluri din șase și cinci atomi. În favoarea coordinării azometinei prin atomul de azot tiocarnamidic N^4 vorbește și distanța d(C-S) = 1,748 Å. Legătura dublă în molecula de izotiosemicarbazona coordinată se află între atomii de carbon și azot N^4 [d(C^3 - N^4) = 1,287A]. Distanța între atomii de carbon și azot N^3 este mai lungă [d(C^3 – N^1) = 1,362A]. Al patrulea loc în sfera internă a atomului de cupru îl ocupă atomul de oxigen al moleculei de apă [d(Cu – O_w) = 1,981Å], iar al cincilea loc în sfera internă a complexului este ocupat de atomul de oxigen al nitrat-ionului cu distanța d(Cu-O) = 2,453A. Alte distanțe interatomice și unghiurile de valență sunt standarde pentru compușii din această clasă.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor și a cercetărilor fizico-chimice, a fost stabilită compoziția și structura compusului declarat.

Esența invenției poate fi confirmată prin următoarele date experimentale.

Exemplu al utilizării nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil]hidraziniliden} metil)fenolato]aquacupru in calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi.

Activitatea de captare a radicalului superoxid a fost determinată prin metoda spectrofotometrică, descrisă în (Fontana M., Mosca L. and Rosei M.A. Interaction of enkephalines with oxyradicals. Biochemical Pharmacology, 2001, Vol. 61. p 1253-1257; Robak J. and Gryglewski R. J. Flavonoids Are Scavengers of Superoxide Anions. Biochemical Pharmacology, 1988, Vol. 37, Nr. 5, p. 837-841) cu unele modificări.

Metoda se bazează pe generarea radicalilor superoxizi de către sistemul fenazin metosulfat/nicotinamidă adenină dinucleotid redusă (FMS/NADH) prin oxidarea NADH, iar radicalii superoxizi reduc sarea de tetrazoliu - Nitro Blue Tetrazolium (NBT) in formazan de culoare albastră-purpurie.

Metoda se efectuează în felul următor.

Se pregătesc diluțiile de lucru ale substanțelor testate în soluție de DMSO în concentrațiile 0,1; 1,0; 10,0; 100 μM/l. Apoi, se pipetează câte 20 μl de fiecare diluție de lucru ale substanțelor testate în godeurile microplăcii cu 96 godeuri. Fiecare diluție se toarnă în dublicat. După aceasta se adaugă câte 180 μl de mediu (amestec) de reacție ce conține soluție de 20 mM tampon fosfat (pH 7,4), NADH (0,1 mM) și NBT (0,09 mM). Proba de control se montează la fel ca și proba de cercetat, dar în loc de diluții ale substanțelor de testat se toarnă o cantitate echivalentă de soluție de 20 mM tampon fosfat (pH 7,4). Se pregătește în dublicat. Se amestecă și se măsoară absorbanța la 560 nm [Ao]. Apoi, în toate godeurile se adaugă câte 20 μl de soluție de 8,0 μM fenazin metosulfat (FMS), se agită 10-15 s și se incubează la temperatura camerei 5 min. Se măsoară din nou absorbanța Abs la 560 nm [A_i]. În calitate de substanță de referință se folosește quercetina în concentrațiile 0,1; 1,0; 10,0; 100 μM/l.

Activitatea de captare a radicalilor superoxizi (ACRS) se calculează (%) după formula:

ACRS (%) = [100-(A_i/Ao)] x 100

Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților inhibitoare ale nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil]-hidraziniliden}metil)-fenolato]aquacupru sunt prezentate în Tabel, din care se observă, că el manifestă activitate anti-radicalică cu IC_{50} egală cu 0,86 μmol/L, care este de 71,1 ori mai înaltă decît a quercetinei, utilizată in calitate de etalon pentru determinarea activității de inhibare a radicalilor superoxizi și este de 1,15 ori mai efectiv decât soluția cea mai apropiată.

Proprietățile depistate ale nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil] hidraziniliden}metil)fenolato]aquacupru prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori sintetici ai radicalilor superoxizi.

Tabel

Activitatea anti-radicalică a compusului revendicat în comparație cu quercetina și soluția cea mai apropiată

Compusul	IC_{50}, μmol/L
Quercetina (3,3',4,5,6-pentahidroxiflavona) [1]	61,86
Bis(2,4,6-trinitrofenolatului) de bis[2,2'-piridin-2,6-diil-kN)-bis-1H-benzimidazol]-cupru(II) bis(N,N-dimetilformamid) solvatul (prototipul)	0,99
Nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil]-hidraziniliden}metil)fenolato]aquacupru	0,86

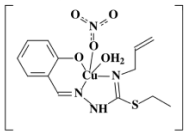
(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Hui-Lu Wu, Xingcai Huang, Bin Liu, Fan Kou, Fei Jia, Jingkun Yuan, Ying Bai. Copper(II) complex based on a V-shaped ligand, 2,6- bis (2-benzimidazolyl)-pyridine: synthesis, crystal structure, DNA-binding properties, and antioxidant activities. Journal of Coordination Chemistry, 2011, v. 64(24), p. 4383-4396

2. Khanduja K.L., Bhardwaj A. Stable free radical scavenging and antiperoxidative properties of resveratrol compared in vitro with some other bioflavonoids. Indian J.Biochem.Biophys., 2003, v. 40, p. 416-422

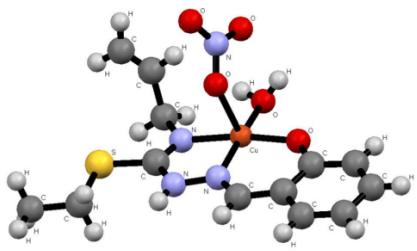
(57) Revendicări:

1. Compusul nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil]hidraziniliden} metil)fenolato]aquacupru cu formula:



2.Compus conform revendicării 1, care manifestă activitate de inhibitor al radicalilor superoxizi.

Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală
str. Andrei Doga, nr. 24, bloc 1, MD-2024, Chișinău, Republica Moldova



MD 4527 C1 2018.06.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 4527 (13) C1

(51) Int.Cl: *A61K 31//175* (2006.01)
A61K 31/295 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE

(21) Nr. depozit: a 2017 0060
(22) Data depozit: 2017.06.02

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2017.11.30, BOPI nr. 11/2017

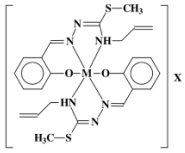
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD
(72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; USATAIA Irina, MD; GARBUZ Olga, MD; GRAUR Vasilii, MD; ŢAPCOV Victor, MD; GUDUMAC Valentin, MD
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

(54) Utilizarea saliciliden-4-alil-S-metilizotiosemicarbazidaţilor de fier(III) şi cobalt(III) în calitate de antioxidanţi

(57) Rezumat:

1

Invenţia se referă la chimie şi medicină, şi anume la utilizarea în calitate de antioxidanţi a saliciliden-4-alil-S-metilizotiosemicarbazidaţilor de fier(III) şi cobalt(III) cu formula generală:



I-III

2

I : M = Fe^{3+}, X = Cl^-; II : M = Fe^{3+}, X = NO_3^-; III : M = Co^{3+}, X = NO_3^-.

Ei îşi pot găsi aplicare în medicină în calitate de substanţe, care inhibă procesele de oxidare a moleculelor organice în corpul uman, cu o concentraţie de inhibare semimaximală IC_{50} de 0,5…0,7 μmol/L.

Revendicări: 1
Figuri: 1

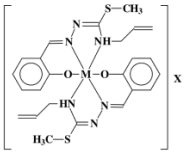
MD 4527 C1 2018.06.30

(54) Use of salicylidene-4-allyl-S-methylisothiosemicarbazidates of iron(III) and cobalt(III) as antioxidants

(57) Abstract:

1

The invention relates to chemistry and medicine, namely to the use as antioxidants of salicylidene-4-allyl-S-methylisothiosemicarbazidates of iron(III) and cobalt(III) of general formula:



I-III

2

I : M = Fe^{3+}, X = Cl^-; II : M = Fe^{3+}, X = NO_3^-; III : M = Co^{3+}, X = NO_3^-.

They can be used in medicine as substances that inhibit the oxidative processes of organic molecules in the human body, with a concentration of half-maximal inhibition IC_{50} of 0.5…0.7 ?mol/L.

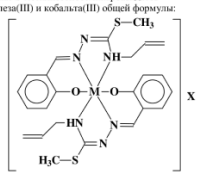
Claims: 1
Fig.: 1

(54) Использование салицилиден-4-аллил-S-метилизотиосемикарбазидатов железа (III) и кобальта (III) в качестве антиоксидантов

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к применению в качестве антиоксидантов салицилиден-4-аллил-S-метилизотиосемикарбазидатов железа(III) и кобальта(III) общей формулы:



I-III

2

I : M = Fe^{3+}, X = Cl^-; II : M = Fe^{3+}, X = NO_3^-; III : M = Co^{3+}, X = NO_3^-.

Они могут найти применение в медицине в качестве веществ, которые ингибируют окислительные процессы органических молекул в человеческом теле, с концентрацией полумаксимального ингибирования IC_{50}, 0,5…0,7 μмоль/л.

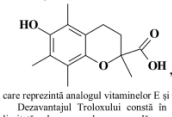
П. формулы: 1
Фиг.: 1

Descriere:
(Descrierea se publică în redacţia solicitantului)

Invenţia se referă la chimie şi medicină, şi anume la utilizarea compuşilor coordinativi din clasa tiosemicarbazonaţilor metalelor 3d în calitate de antioxidanţi. Ei pot găsi aplicare în medicină în calitate de substanţe, care inhibă procesele de oxidare ale moleculelor organice în organismul uman.

Activarea excesivă a reacţiilor de oxidare cu participarea radicalilor liberi reprezintă un proces patologic tipic întâlnit în cazul diferitor boli şi a acţiunilor distructive asupra organismului. Radicalii liberi reprezintă molecule cu electroni decuplaţi plasaţi pe învelişul electronic exterior al atomului sau moleculei, respectiv, posedă o reactivitate înaltă şi, ca rezultat, o acţiune pronunţată de distrugere a macromoleculelor celulare. Este cunoscută participarea radicalilor liberi în patogeneza unui număr mare de îmbolnăviri: şoc de diversă geneză, ateroscleroză, dereglări ale circulaţiei sanguine cerebrovasculare, coronariene şi periferice, diabet zaharat şi angiopatie diabetică, boli reumatice, inflamatorii şi degenerative ale sistemului locomotor, leziuni oculare, boli pulmonare, patologii canceroase, leziuni termice, diverse intoxicaţii, leziuni de reperfuzie şi îmbătrânire prematură. Apariţia radicalilor liberi în organism este condiţionată şi de administrarea medicamentelor pro-oxidative, a unui şir de proceduri medicale (terapie cu oxigen, terapie cu oxigen hiperbaric, iradiere cu raze ultraviolete, corectarea vederii cu laser, radioterapie), precum şi de acţiunea factorilor ecologic nefavorabili ale mediului ambiant. Mecanismul de oxidare radicalică şi sistemul antioxidativ asociat acestui mecanism sunt examinate ca o verigă importantă a multiplelor procese patologice. De acest mecanism intr-o măsură considerabilă depinde integritatea structurală şi funcţională a celulelor şi ţesuturilor organismului, care este direct asociată cu procesele inflamatorii, precum şi cu îmbătrânirea şi transformările neoplazice.

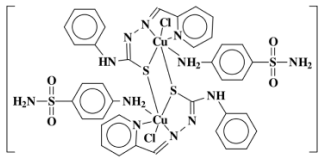
Respectiv, una din direcţiile prioritare ale chimiei aplicative moderne reprezintă sinteza noilor compuşi, care inhibă sau încetinesc esenţial procesele oxidative în organismul uman. Substanţele capabile să transforme radicalii liberi intr-o formă inactivă sunt numite antioxidanţi. Cel mai des în calitate de antioxidanţi în practica medicinală se utilizează extracte din produse naturale. Dar cantităţile de substanţe biologic active în aceste produse sunt limitate, în legătura cu ce eficacitatea lor este mică. În calitate de etalon pentru determinarea activităţii antioxidante a produselor naturale şi sintetice în analiza biochimică se utilizează Trolox (acid 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilchroman-2-carboxilic) cu formula:



care reprezintă analogul vitaminelor E şi C, solubil în apă [1].

Dezavantajul Troloxului constă în faptul, că întrebuinţarea lui în practica medicinală este limitată, deoarece el nu posedă o activitate antioxidativă înaltă (concentraţia de inhibare semimaximală (IC_{50}) constituie doar 33,33 μmol/L), precum şi în faptul efectelor secundare.

Din compuşii chimici sintetici, descrişi în literatură, care conţin în componenţa lor fragmentul tioamidic şi care posedă o activitate antioxidativă, cel mai înalt efect a fost obţinut în cazul di(μ-S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]-cupru(II)} (prototipul) [2] cu formula:

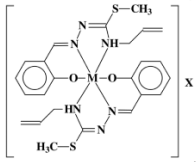


Compusul dat manifestă activitate antioxidativă în diapazonul concentraţiilor 10^{-5}…10^{-7} mol/L, care depăşeşte de 33,3 ori activitatea Troloxului şi are concentraţia de inhibare semimaximală IC_{50} = 1,0 μmol/L.

Dezavantajul di(μ-S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]-cupru(II)} (prototipului) [2] constă în faptul, că compusul dat nu posedă o activitate antioxidativă suficient de înaltă şi până acum nu a găsit aplicare în medicină.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenţie este extinderea arsenalului de antioxidanţi cu activitate antioxidativă înaltă.

Esenţa invenţiei constă în utilizarea în calitate de antoxidanţi a saliciliden-4-alil-S-metilizotiosemicarbazidaţilor de fier(III) şi cobalt(III) cu formula generală:



I-III

I : M = Fe^{3+}, X = Cl^-; II : M = Fe^{3+}, X = NO_3^-; III : M = Co^{3+}, X = NO_3^-.

Compoziţia compuşilor coordinativi I-III este descrisă în literatură (Gulea A. et al. Synthesis, structure, antimicrobial and antitumor activity of 3d-metal complexes with salicylaldehyde 4-allyl-S-methylthiosemicarbazone. The International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova, Chişinau, AŞM, 2014, p. 128; şi Gulea A. et al. Bacteriostatic and bactericidal activities of 3d–metal complexes with salicylaldehide 4-allyl-s-methylthiosemicarbazone. Scientific International Conference On Microbial Biotechnology, 2nd edition, Chişinău, 2014, abstracts of communication, p. 137), dar procedeul lor de sinteză, structura şi proprietăţile fizico-chimice nu sunt descrise. Astfel a fost stabilit că, ei posedă activitate antimicrobiană şi antitumorală selectivă, dar din cauza activităţii joase până acum nu au găsit aplicare în medicină.

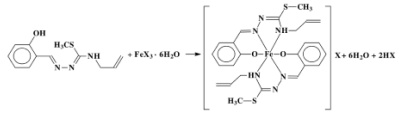
Rezultatul tehnic al invenţiei constă în stabilirea la compuşii I-III a activităţii antioxidative, care depăşeşte de 66,7…47,6 ori activitatea Troloxului şi de 2,0…1,4 ori caracteristicile analoage ale celui mai activ antioxidant sintetic (prototipului).

Rezultatul tehnic al invenţiei este condiţionat de faptul, că pentru prima dată în calitate de antioxidant se propun compuşii coordinativi I-III.

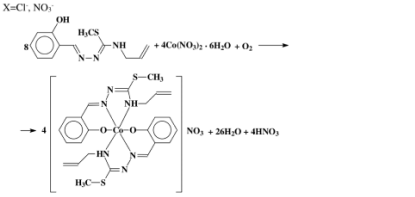
Analiza comparativă a compuşilor revendicaţi cu prototipul demonstrează că ei se deosebesc prin aceea, că în analogul structural atomul central de cupru(II) este înlocuit cu fier(III) sau cobalt(III), păstrând numărul de coordinare al atomului central egal cu 6 prin introducerea în sfera internă a complexului a doi metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazoneticarbamato-ioni. În sfera exterioară a compleşilor I-III se află anionul nitrat sau clor. În afară de acesta, fragmentul

picolidenic al azometinei în compuşii revendicaţi I-III este înlocuit cu cel salicilidenic, iar în poziţia 4 a fragmentului tiosemicarbazidic radicalul fenil este înlocuit cu radicalul alilic şi atomul de sulf este alchilat cu radicalul metil. Datorită acestor particularităţi în structura complecşilor I-III se realizează o combinare nouă de legături chimice deja cunoscute.

Complecşii revendicaţi I-III se obţin la interacţiunea soluţiilor etanolice fierbinţi (50…55° C) ale hexahidraţilor clorurii sau nitratului de fier(III) şi hexahidratului nitratului de cobalt(II) cu 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice, luate în raport molar 1:2. Reacţia decurge timp de 50…60 min conform următoarelor scheme:



X=Cl⁻, NO_3^-



Mecanismul prezentelor reacţii este legat de faptul, că în timpul sintezei, în amestecul reactant, are loc adiţia la ionul de Fe^{3+} a două molecule de 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice, care joacă rolul de liganzi-O,N,N tridentaţi monodeprotonaţi. În cazul cobaltului are loc oxidarea cu oxigenul din aer a sării iniţiale şi formarea compusului III izostructural cu compusul II. În rezultatul acestor procese are loc formarea complecşilor revendicaţi cu structură octaedrică distorsionată.

Exemplu de obţinere al clorurii de bis{metil-N'-[2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato-(1-)}fier(III) (Compusului I). Se amestecă 40 ml de soluţie etanolică, care conţine 20 mmol de 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice cu 10 mmol de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, dizolvat în 10 mL de etanol. Amestecul reactant este încălzit (50…55°C) şi amestecat în permanenţă cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 50…60 min. La răcire din soluţie se depun cristale mărunte de culoare brună, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu cantitate mică de etanol, eter şi uscate la aer.

După o metodă analoagă, folosind în calitate de substanţe iniţiale hexahidraţi nitraţilor de Fe^{3+} (în cazul compusului II) sau de Co^{2+} (în cazul compusului III) şi 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice, luate în raport molar 1:2 se sintetizează compuşii II-III. Denumirile lor chimice şi unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în Tabele 1 şi 2.

La recristalizarea compuşilor I-III din soluţie etanolică au fost obţinute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X. Experimentul s-a efectuat la difractometrul Xcalibur-Gemini "Oxford Diffraction". Structurile au fost determinate prin metoda directă şi stabilite folosind metoda patraţilor minime în apropieri anizotrope pentru atomii de hidrogen după programele SHELX-97. Parametrii principali ai experimentului sunt prezentaţi în Tabelul 3.

S-a stabilit (Fig. 1), că compuşii coordinativi revendicaţi posedă o configuraţie tetragonal-bipiramidală în care două molecule de 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice (metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamatul) coordinează la ionii de

fier(III) sau cobalt(III) în două planuri reciproc perpendiculare prin intermediul atomilor de oxigen fenolic şi atomii de azot azometinic şi tiocarbamidic (N^6), formând metalocicluri din şase şi cinci atomi (Fig. 1). Distanţele interatomice şi unghiurile de valenţă se află în limitele apropiate de valorile întâlnite în literatură pentru complecşii din această clasă de compuşi coordinativi.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor, cercetării fizico-chimice şi analizei cu raze X a fost stabilită compoziţia şi structura compuşilor revendicaţi.

Exemplu al utilizării compuşilor I-III în calitate de antioxidanţi. Pentru determinarea activităţii antioxidante s-a folosit metoda spectrofotometrică, în care la soluţiile ce conţin radicali liberi coloraţi specific (radicalul cation $ABTS^+$ (2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolină-6-sulfonat)) se adaugă compuşii I-III în concentraţii diferite şi se determină absorbanţa. Astfel se măsoară capacitatea substanţei de a interacţiona cu radicali $ABTS^+$. Radicalul $ABTS^+$ necesar pentru experiment a fost format prin reacţia între soluţia de ABTS de 7 mM cu soluţie de persulfat de potasiu, 140 mM, incubate la 25°C la întuneric timp de 12…16 ore. Soluţia apoasă $ABTS^+$ formată a fost diluată cu soluţie tampon de acetat salin (0,02 M, pH 6,5). Au fost preparate diluţii de compuşii I-III în DMSO. După aceea, 20 µL din fiecare diluţie a substanţei experimentale au fost transferate intr-o placă de microtitrare cu 96 de godeuri şi 180 µL de soluţie de lucru $ABTS^+$ a fost adăugată cu modulul de distribuire a cititorului hibrid (Synergy H1, Biotek). Acest amestec se agită 15 s. Schimbarea absorbanţei a fost măsurată la lungime de undă de 734 nm după 30 de minute de incubare la 25°C. Experimentul a fost efectuat în 3 repetări. DMSO a fost utilizat ca martor. Troloxul (soluţie metanolică de 2 mM) a fost utilizat ca referinţă în concentraţii de diluţie variind de la 0,1 până la 100 µM.

Partea de radicali $ABTS^+$ inhibate a fost calculată după formula:

$[(A_0-A_1) / A_0] \times 100$,

unde A_0 - absorbanţa controlului, iar A_1- absorbanţa probei.

Datele experimentale obţinute privind studierea proprietăţilor antioxidative ale clorurii de bis{metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazon-tiocarbamato-(1-)}fier(III), nitratului de bis{metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato (1-)} fier(III) şi nitratului de bis{metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato(1-)}cobalt(III) (corespunzător compuşii I-III) sunt prezentate în Tabelul 4, din care se observă, că în diapazonul concentraţiilor 10^{-5}…10^{-3} mol/L compuşii posedă concentraţia de inhibare semimaximală IC_{50} = 0,5...0,7 µmol/L. Datele obţinute indică, că aceşti compuşi coordinativi, după activitatea antioxidativă, depăşesc de 66,7…47,6 ori activitatea Troloxului şi de 2,0…1,4 ori caracteristicile analoage ale celui mai activ antioxidant sintetic (prototipului).

Proprietăţile depistate ale saliciliden-4-alil-S-metil-izotiosemicarbazidaţilor de fier(III) şi cobalt(III) prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de antioxidanţi sintetici.

Tab. 1

Denumirea şi analiza chimică a compuşilor coordinativi I-III

Com-pusul	Denumirea chimică	Formula brută	η, %	Analiza elementală, determinat/calculate, %		
				Metal	N	S
I	Clorură de bis{metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato(1-)}fier(III)	$C_{21}H_{20}ClFeN_6O_2S_2$	79	9,19/9,50	14,07/14,29	10,61/10,91
II	Nitrat de bis{metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato(1-)}fier(III)	$C_{21}H_{20}FeN_7O_5S_2$	84	8,78/9,09	15,74/15,96	10,20/10,44
III	Nitrat de bis{metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato(1-)} cobalt(III)	$C_{21}H_{20}CoN_7O_5S_2$	71	9,28/9,54	15,67/15,88	10,09/10,38

40

Tab. 2

Proprietăţile fizico-chimice ale compuşilor coordinativi

Com-pusul	**?, $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$	μ_{ef}, m.B. (293K)	Unele benzi (cm^{-1}) de absorbţie în spectrele IR ale compuşilor I-III							
			ν(OH)	ν(N^6H)	ν(C=C_{ali})	ν(C=N)	ν(C-S)	ν(CH_3-S)	ν(C-O)	ν(M-N), ν(M-O), ν(M-S)
*H_2L	-	-	3196	2993	1641	1495, 1582	682	1087	1239	-
I	109	5,74	-	3068	1644	1483, 1565	676	1085	1203	512, 492, 471, 458
II	114	5,93	-	3161	1642	1468, 1561	677	1087	1203	536, 490, 474, 454
III	107	Diamag-netic	-	3137	1640	1462, 1555	675	1085	1199	509, 485, 465, 445

Notă: *H_2L – 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice;
**? – conductibilitatea electrică molară în CH_3OH (293K).

Tab. 3

Caracteristicile cristalografice ale I-III

	I	II	III
Grupa spaţială	P $2_1/c$	P $2_1/c$	P $2_1/n$
a , A	8.0707(6)	8.0797(3)	8.4111(9)
b, A	16.1057(8)	16.3746(8)	17.0575(12)
c, A	21.0139(11)	21.0875(7)	19.6692(18)
α, grad	90	90	90
β, grad	94.156(5)	96.459(3)	90
γ, grad	90	90	90

Tab. 4

Activitatea de captare a radicalilor ABTS după 30 min

Compusul	IC_{50}, µM/L
Trolox [1]	33,33
Di(µ-s)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]-cupru(II)} (prototipul) [2]	1,0
Clorură de bis{metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato(1-)}fier(III)	0,7
Nitrat de bis{metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato(1-)}fier(III)	0,6
Nitrat de bis{metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato(1-)}cobalt(III)	0,5

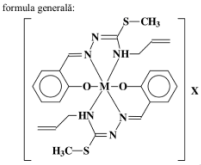
15

(56) Referinţe bibliografice citate în descriere:

1. L-Chuan Sheih et al. Antioxidant properties of a new antioxidative peptide from algae protein waste hydrolysate in different oxidation systems. Bioresource Technology, 2009, vol. 100, p. 3419-3425 (regăsit în internet la 16.08.2017 URL: <<https://pdfs.semanticscholar.org/9909/14d38d837db0a6d1b3fec15bde4e4490d050.pdf>>)
2. MD 4469 B1 2017.03.31

(57) Revendicări:

Utilizarea saliciliden-4-alil-S-metilizotiosemicarbazidaţilor de fier(III) şi cobalt(III) cu formula generală:



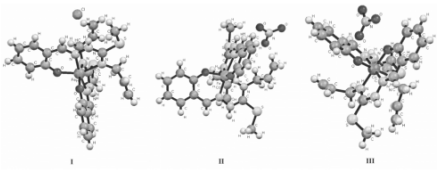
unde M = Fe^{3+}, X = Cl^-, NO_3^-; M = Co^{3+}, X = NO_3^-

în calitate de antioxidanţi.

Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală
str. Andrei Doga, nr. 24, bloc 1, MD-2024, Chişinău, Republica Moldova

MD 4527 C1 2018.06.30

9



I II III

Приложение 7. Дипломы и медали

Diploma of Honor

GOLD MEDAL

Offered to

AURELIAN GULEA, VASILII GRAUR, IRINA USATAIA, OLGA GARBUZ, VICTOR ŢAPCOV

Moldova State University

IMPROVED METHOD FOR PRODUCING ZnO:Al CERAMICS

in recognition of high scientific contribution and loyalty to the XXVI-th INTERNATIONAL EXHIBITION OF INVENTICS

INVENTICA 2022

Iasi, Romania

22-24 June 2022

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai-Eugen SEGHEDIN PhD

DIPLOMA
OF
GOLD MEDAL 2022
is awarded to:

NEW SYNTHETIC INHIBITORS OF SUPEROXIDE ANION RADICALS

Aurelian GULEA, Valentin GUDUMAC, Dorin ISTRATI, Irina USATAIA, Vasilii GRAUR, Victor ŢAPCOV, Irina ŞVEŢ, Valeriana PANTEA, Lilia ANDRONACHE

President of International Jury
Prof.Dr.Eng Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Exhibition
Prof.Dr. Ion ŞANDU

May 28, 2022

DIPLOMA
OF
SILVER MEDAL 2022
is awarded to:

NEW INHIBITOR OF PROLIFERATION OF HUMAN RHABDOMYOSARCOMA RD CELLS

Aurelian GULEA, Vasilii GRAUR, Irina USATAIA, Olga GARBUZ, Victor ŢAPCOV

President of International Jury
Prof.Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Exhibition
Prof.Dr. Ion ŞANDU

May 28, 2022

SALONUL INTERNAŢIONAL DE
INVENTII INOVATII
„TRAIAN VUIA" TIMIŞOARA

Diplomă

SE ACORDĂ MEDALIA DE AUR

pentru invenţia

NEW MOLECULAR INHIBITORS OF PROLIFERATION OF HUMAN RHABDOMYOSARCOMA RD CELLS

autori

Aurelian Gulea, Vasilii Graur, Olga Garbuz, Emil Ceban, Irina Usataia, Victor Ţapcov, Lilia Andronache, Valentin Gudumac

instituţia

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

Preşedinte juriu
Prof. dr. habil. *Narcisa MEDERLE*

Data 10 octombrie 2022



CERTIFICAT

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

se acordă dnei Irina USATAIA,
pentru participarea în cadrul Conferinței științifice naționale
cu participare internațională

„INTEGRARE PRIN CERCETARE ȘI INOVARE",
dedicată aniversării a 75-a USM

Rector
Igor ȘAROV, dr., conf.univ.

75
UNIVERSITATEA DE STAT
DIN MOLDOVA

Chișinău, 10-11 noiembrie 2021



Primăria municipiului Chișinău
Direcția generală educație, tineret și sport
a Consiliului municipal Chișinău

Direcția Generală
Educație, Tineret
și Sport

DIPLOMĂ

se acordă
deținătoarei Premiului municipal pentru tineret
în domeniile literaturii, artei, științei, tehnicii și
activism civic, ediția 2021
(secțiunea Știință / Chimie)

Irina USATAIA

Ion Ceban,
Primar general

Andrei Pavaloi,
Șef adjunct al DGETS

Chișinău, 2021



SALONUL INTERNAȚIONAL AL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE, INOVĂRII ȘI INVENTICII

PRO INVENT

EDIȚIA XIX, 20-22 OCTOMBRIE 2021
CLUJ-NAPOCA

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ
ȘI MEDALIA DE AUR

Se acordă **Gulea Aurelian, Gudumac Valentin, Istrati Dorin, Usataia Irina, Graur Vasilii, Țapcov Victor, Șveț Inna, Pantea Valeriana**

De la **Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" - Republica Moldova**

Pentru **NITRAT DE CATENĂ-(μ-NITRATOO,O`-O")-{METILN-(PROP-2- EN-1-IL)-2-[1-(PIRIDIN-2-IL)ETILIDEN]HIDRAZINCARBIMID OTIOAT}CUPRU (II) ÎN CALITATE DE INHIBITOR AL RADICALILOR SUPEROXIZI**

PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE TOPA
Rector al Universității Tehnice din Cluj-Napoca

PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU



Diploma of Excellence

SILVER MEDAL

Offered to

AURELIAN GULEA, VALENTIN GUDUMAC, DORIN ISTRATI, IRINA USATAIA, VASILII GRAUR, VICTOR ȚAPCOV, INNA ȘVEȚ, VALERIANA PANTEA, LILIA ANDRONACHE

Moldova State University

NEW SYNTHETIC INHIBITORS OF SUPEROXIDE ANION RADICALS

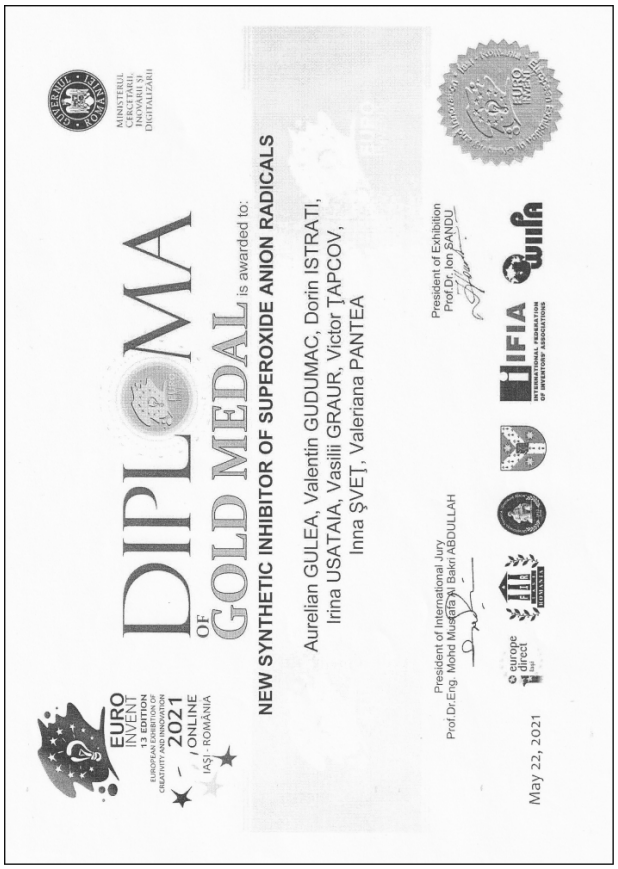
in recognition of high scientific contribution and loyalty to
the XXV-th INTERNATIONAL EXHIBITION OF INVENTICS

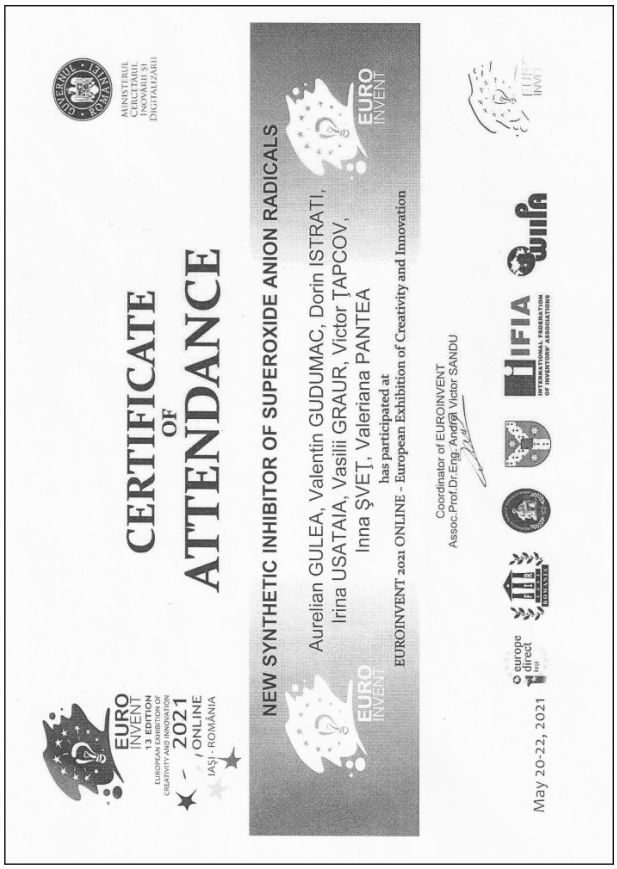
INVENTICA 2021

Iasi, Romania

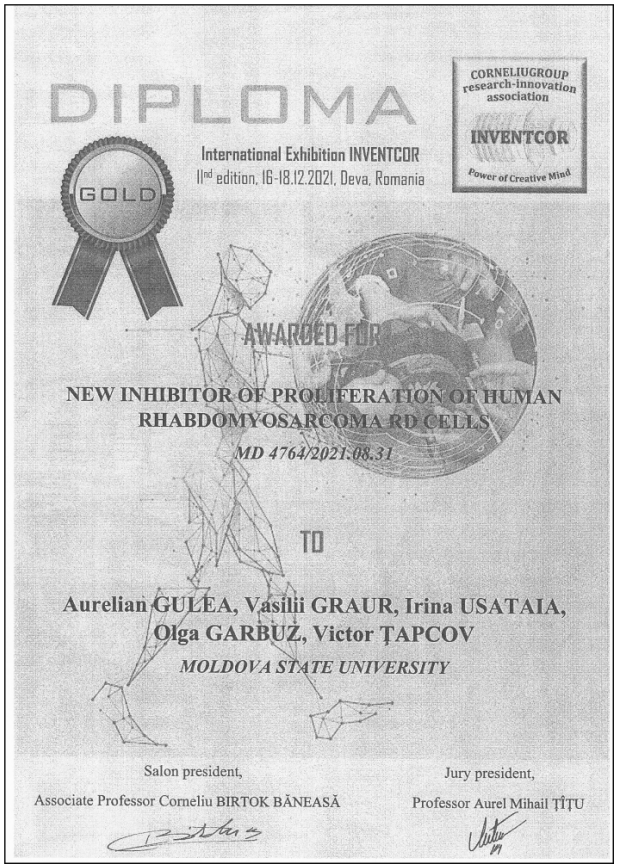
23-25 June 2021

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai-Eugen SEGHEDIN PhD


DIPLOMA
OF GOLD MEDAL
is awarded to:
NEW SYNTHETIC INHIBITOR OF SUPEROXIDE ANION RADICALS
Aurelian GULEA, Valentin GUDUMAC, Dorin ISTRATI,
Irina USATAIA, Vasilii GRAUR, Victor ŢAPCOV,
Inna ŞVEŢ, Valeriana PANTEA
President of Exhibition
Prof.Dr.Ion SANDU
President of International Jury
Prof.Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH
May 22, 2021
EURO INVENT
13 EDITION
EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION
2021
ONLINE
IAŞI - ROMÂNIA


CERTIFICATE
OF
ATTENDANCE
NEW SYNTHETIC INHIBITOR OF SUPEROXIDE ANION RADICALS
Aurelian GULEA, Valentin GUDUMAC, Dorin ISTRATI,
Irina USATAIA, Vasilii GRAUR, Victor ŢAPCOV,
Inna ŞVEŢ, Valeriana PANTEA
has participated at
EUROINVENT 2021 ONLINE - European Exhibition of Creativity and Innovation
Coordinator of EUROINVENT
Assoc.Prof.Dr.Eng. Andrei Victor SANDU
May 20-22, 2021
EURO INVENT
13 EDITION
EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION
2021
ONLINE
IAŞI - ROMÂNIA


SALONUL INTERNAŢIONAL DE
INVENTII
INOVAŢII
„TRAIAN VUIA" TIMIŞOARA
Diplomă
SE ACORDĂ
MEDALIA
DE AUR
pentru invenţia
NEW INHIBITOR OF PROLIFERATION OF HUMAN
RHABDOMYOSARCOMA RD CELLS
autori
AURELIAN GULEA, VASILII GRAUR, IRINA USATAIA, OLGA
GARBUZ, VICTOR ŢAPCOV
instituţia
UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
Preşedinte juriu
Andrei SON
Preşedinte salon
Remi RĂDULESCU
Data 14 octombrie 2021


DIPLOMA
CORNELIUGROUP
research-innovation
association
INVENTCOR
Power of Creative Mind
International Exhibition INVENTCOR
IInd edition, 16-18.12.2021, Deva, Romania
GOLD
AWARDED FOR
NEW INHIBITOR OF PROLIFERATION OF HUMAN
RHABDOMYOSARCOMA RD CELLS
MD 4764/2021.08.31
TO
Aurelian GULEA, Vasilii GRAUR, Irina USATAIA,
Olga GARBUZ, Victor ŢAPCOV
MOLDOVA STATE UNIVERSITY
Salon president,
Associate Professor Corneliu BIRTOK BĂNEASĂ
Jury president,
Professor Aurel Mihail ŢÎŢU

DIPLOMA

OF

SILVER MEDAL is awarded to:

NITRATO- [2 - ([2 - [(ETHYLSULPHANYL) (PROP-2-EN-1-IL) IMIDOYL)
HYDRAZINYLIDENEMETHYL) PHENOLATO] AQUA COPPER IN QUALITY OF THE
INHIBITOR OF SUPEROXIDE RADICALS

Gudumac Valentin, Gulea Aurelian, Ţapcov Victor, Pantea Valeriana, Usataia Irina, Graur Vasilii, Sardari Veronica

President of Exhibition
Prof. Ion ŞANDU

President of International Jury
Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

May 23, 2020

MINISTERUL EDUCAŢIEI ŞI CERCETĂRII

EURO INVENT 12 EDITION 2020 ONLINE IAŞI - ROMÂNIA

EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION

EUROPEAN UNION

UNIFIA

IFIA INTERNATIONAL FEDERATION OF INVENTORS' ASSOCIATIONS

europe direct IAŞI

EURO INVENT

SALONUL INTERNAŢIONAL DE

INVENŢII INOVAŢII

„TRAIAN VUIA" TIMIŞOARA

Diplomă

SE ACORDĂ MEDALIA DE AUR

pentru invenţia

NEW SYNTHETIC INHIBITORS OF SUPEROXIDE ANION RADICALS / NOI INHIBITORI SINTETICI A RADICALILOR SUPEROXIZI

autorii

Aurelian GULEA, Valentin GUDUMAC, Dorin ISTRATI, Irina USATAIA, Vasilii GRAUR, Victor ŢAPCOV, Inna ŞVEŢ, Valeriana PANTEA, Veronica SARDARI

instituţia

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

Preşedinte juriu
Camelia MARINESCU

Preşedinte salon
Remi RĂDUŢESCU

Data 15 octombrie 2020

Nr. 1667.37/05.09.2020

Universitatea Ştefan cel Mare Suceava

USV

EXCALIBUR

Innovation and Creative Education Fair for Youth ICE-USV – IV^th Edition

SILVER MEDAL

For the project:

NEW SYNTHETIC INHIBITORS OF SUPEROXIDE ANION RADICALS

authors: Aurelian GULEA, Valentin GUDUMAC, Dorin ISTRATI, Irina USATAIA, Vasilii GRAUR, Victor ŢAPCOV, Inna ŞVEŢ, Valeriana PANTEA, Veronica SARDARI

from: Moldova State University

Committee Chairman,
prof. Mihai DIMIAN

On behalf of Scientific Committee,
prof. Dan Laurenţiu MILICI

Suceava, September 2020

DIPLOMA

CORNELIUGROUP research-innovation association

INVENTCOR

Power of Creative Mind

GOLD

AWARDED FOR

New synthetic inhibitors of superoxide anion radicals

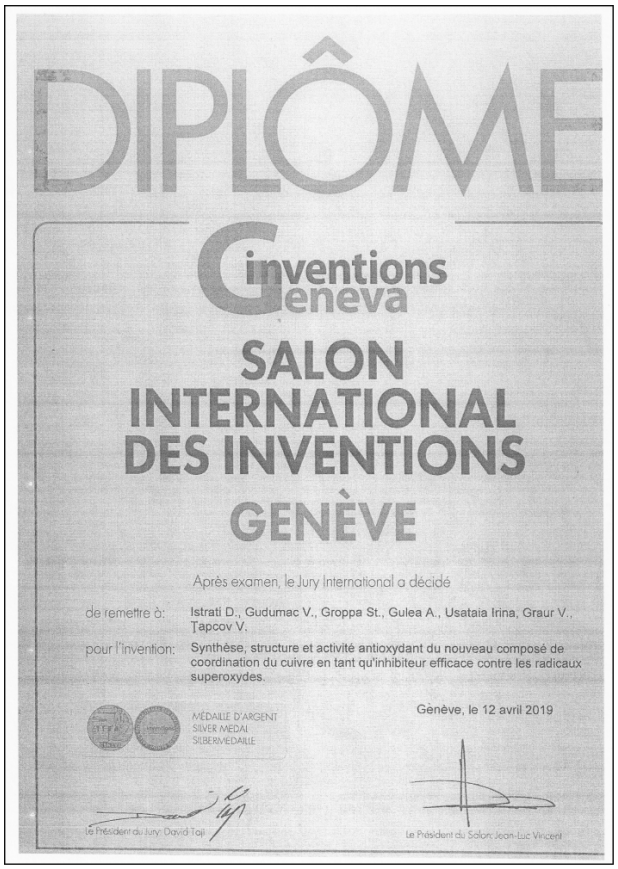
MD 4668/2019.12.31; MD 4698/2020.05.31

TO

**Aurelian GULEA, Valentin GUDUMAC,
Dorin ISTRATI, Irina USATAIA, Vasilii GRAUR,
Victor ŢAPCOV, Inna ŞVEŢ, Valeriana PANTEA,
Veronica SARDARI**

MOLDOVA STATE UNIVERSITY

INTERNATIONAL EXHIBITION INVENTCOR
DEVA 2020



DIPLÔME

Inventions Geneva

SALON INTERNATIONAL DES INVENTIONS

GENÈVE

Après examen, le Jury International a décidé

de remettre à: Istrati D., Gudumac V., Groppa St., Gulea A., Usataia Irina, Graur V., Ţapcov V.

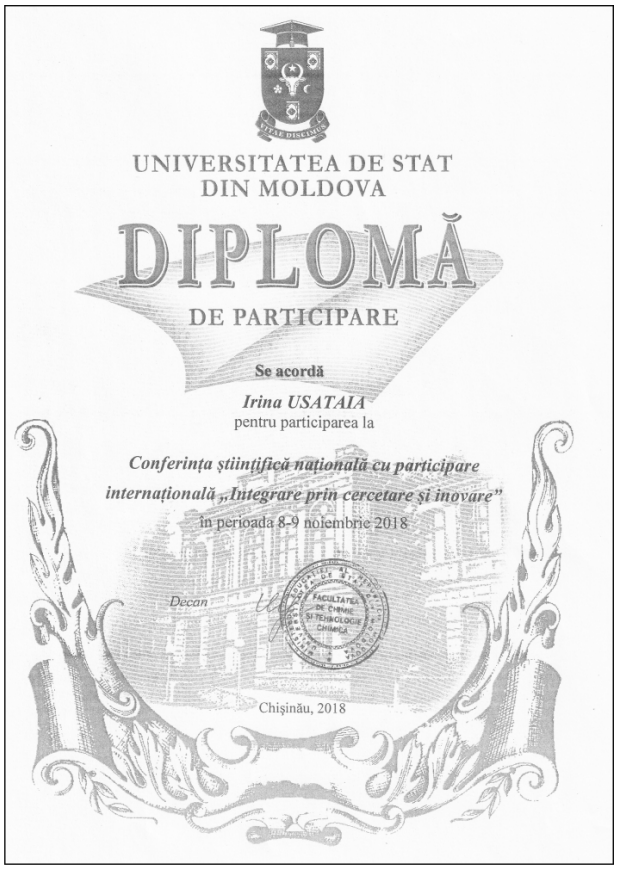
pour l'invention: Synthèse, structure et activité antioxydant du nouveau composé de coordination du cuivre en tant qu'inhibiteur efficace contre les radicaux superoxydes.

MÉDAILLE D'ARGENT
SILVER MEDAL
SILBERMEDAILLE

Genève, le 12 avril 2019

Le Président du Jury: David Taji

Le Président du Salon: Jean-Luc Vincent



UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

DIPLOMĂ

DE PARTICIPARE

Se acordă

Irina USATAIA

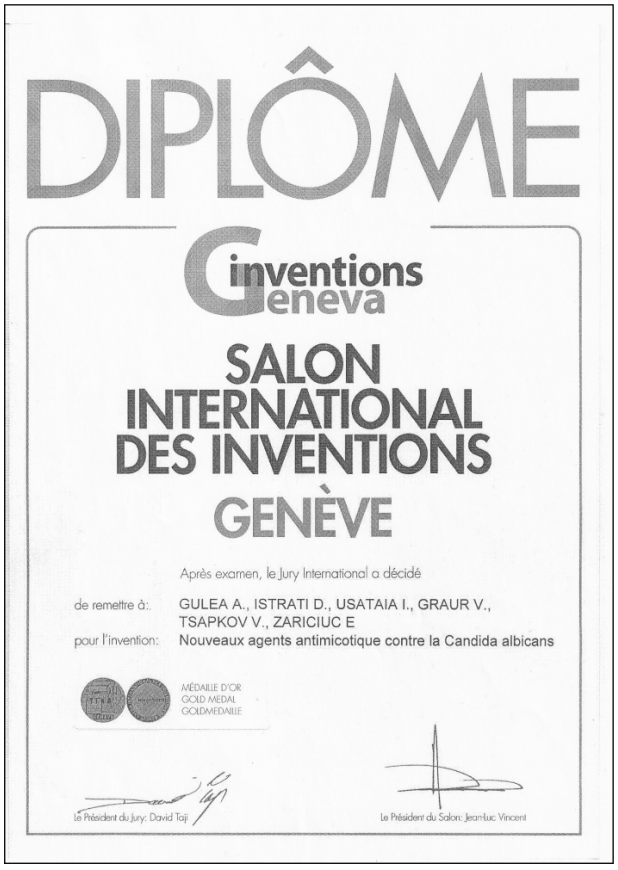
pentru participarea la

Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”

în perioada 8-9 noiembrie 2018

Decan

Chișinău, 2018



DIPLÔME

Inventions Geneva

SALON INTERNATIONAL DES INVENTIONS

GENÈVE

Après examen, le Jury International a décidé

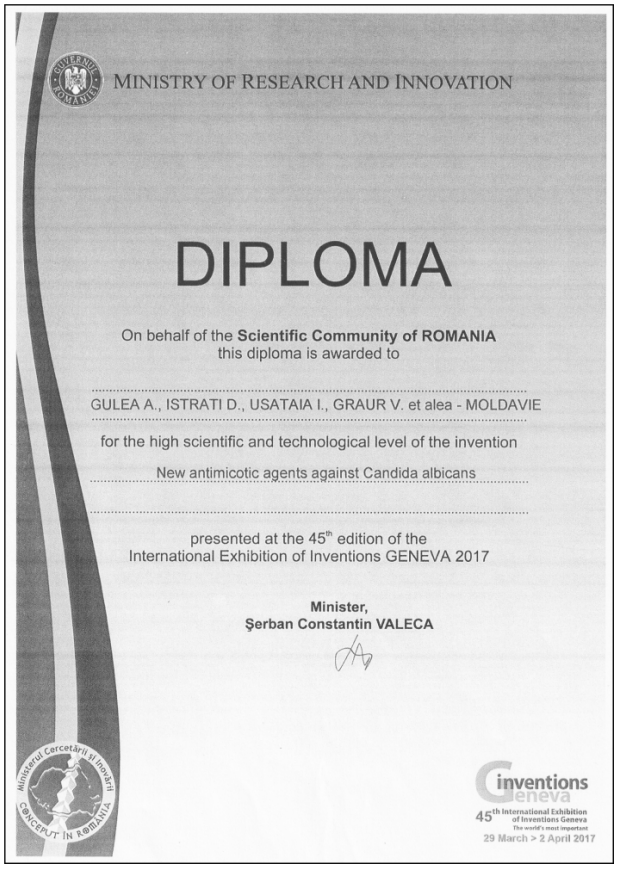
de remettre à:. GULEA A., ISTRATI D., USATAIA I., GRAUR V., TSAPKOV V., ZARICIUC E

pour l'invention: Nouveaux agents antimicotique contre la Candida albicans

MÉDAILLE D'OR
GOLD MEDAL
GOLDMEDAILLE

Le Président du Jury: David Taji

Le Président du Salon: Jean-luc Vincent



MINISTRY OF RESEARCH AND INNOVATION

DIPLOMA

On behalf of the **Scientific Community of ROMANIA** this diploma is awarded to

GULEA A., ISTRATI D., USATAIA I., GRAUR V. et alea - MOLDAVIE

for the high scientific and technological level of the invention

New antimicotic agents against Candida albicans

presented at the 45th edition of the International Exhibition of Inventions GENEVA 2017

Minister,
Şerban Constantin VALECA

Ministerul Cercetării și Inovării CONCEPUT ÎN ROMÂNIA

Inventions Geneva
45th International Exhibition of Inventions Geneva
The world's most important
29 March > 2 April 2017



Diploma

GOLD MEDAL
INVENTICA 2017

Offered to Mr / Ms

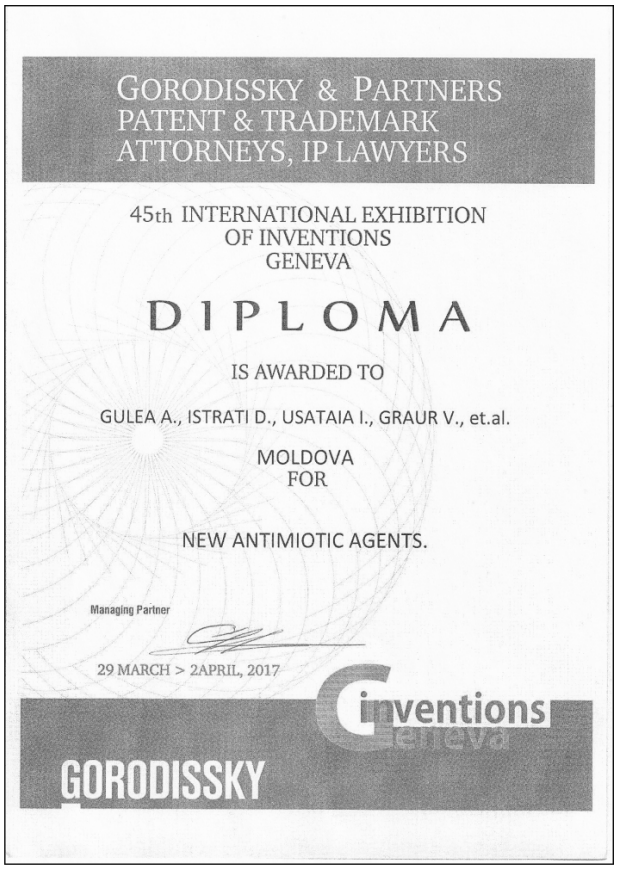
Aurelian GULEA, Dorin ISTRATI,
Irina USATAIA, Vasile GRAUR,
Victor TSAPKOV, Elena ZARICIUC,
Valeriu RUDIC
Moldova State University,
Scientific Research Laboratory
"Phycobiotechnology"
New antimicotic agents against
Candida albicans

in recognition of high scientific contribution
and loyalty to the XXI-th International Salon of Research,
Innovation and Technological Transfer

INVENTICA 2017

Iasi, Romania,
June 28 -June 30, 2017.

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDIN PhD



GORODISSKY & PARTNERS
PATENT & TRADEMARK
ATTORNEYS, IP LAWYERS

45th INTERNATIONAL EXHIBITION
OF INVENTIONS
GENEVA

DIPLOMA

IS AWARDED TO

GULEA A., ISTRATI D., USATAIA I., GRAUR V., et.al.

MOLDOVA
FOR

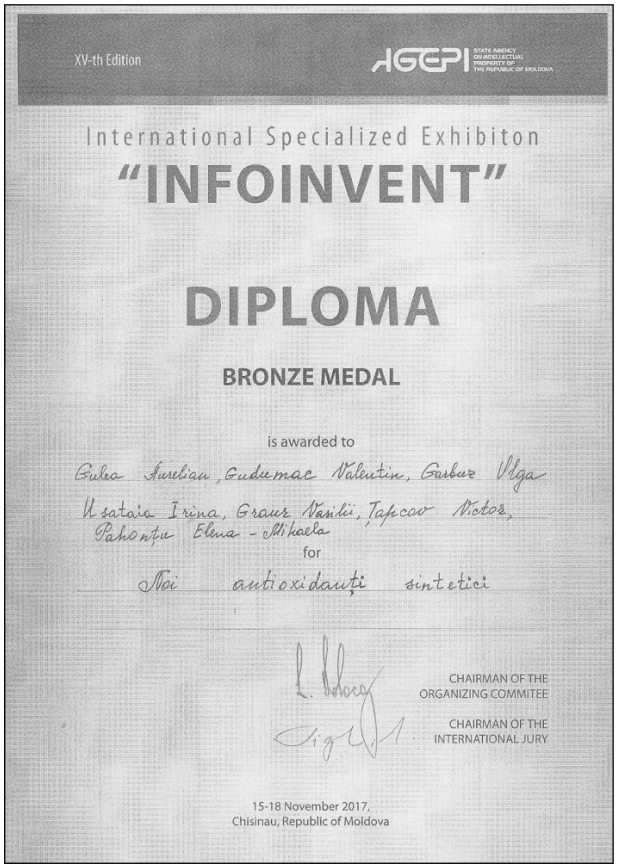
NEW ANTIMIOTIC AGENTS.

Managing Partner

29 MARCH > 2APRIL, 2017

Inventions Geneva

GORODISSKY



XV-th Edition

AGEPI STATE AGENCY ON INTELLECTUAL PROPERTY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

International Specialized Exhibiton

"INFOINVENT"

DIPLOMA

BRONZE MEDAL

is awarded to

Gulea Aurelian, Gudumac Valentin, Garbuz Olga
Usataia Irina, Graur Vasilii, Tapcov Victor,
Pahontu Elena - Mihaela

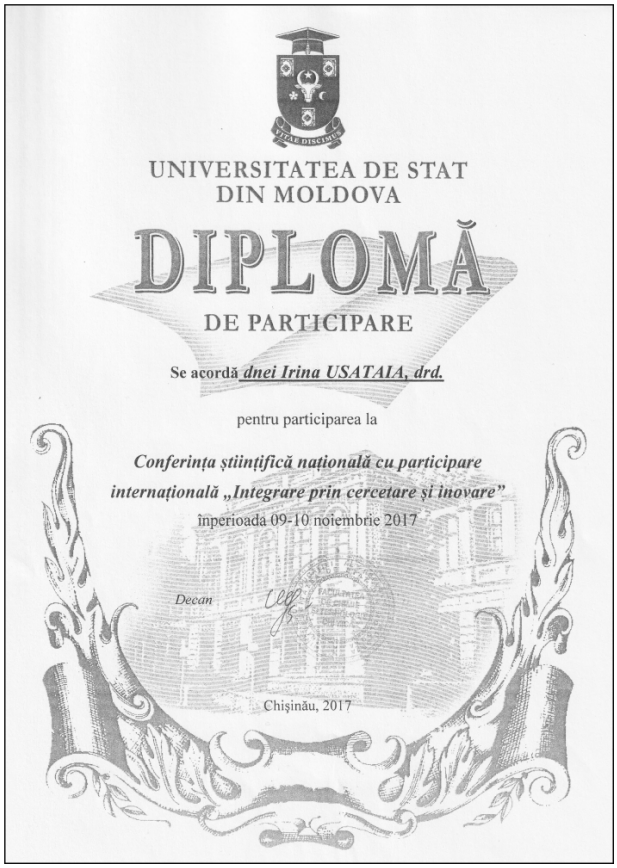
for

Noi antioxidanți sintetici

CHAIRMAN OF THE
ORGANIZING COMMITEE

CHAIRMAN OF THE
INTERNATIONAL JURY

15-18 November 2017,
Chisinau, Republic of Moldova



UNIVERSITATEA DE STAT
DIN MOLDOVA

DIPLOMĂ

DE PARTICIPARE

Se acordă *dnei Irina USATAIA, drd.*

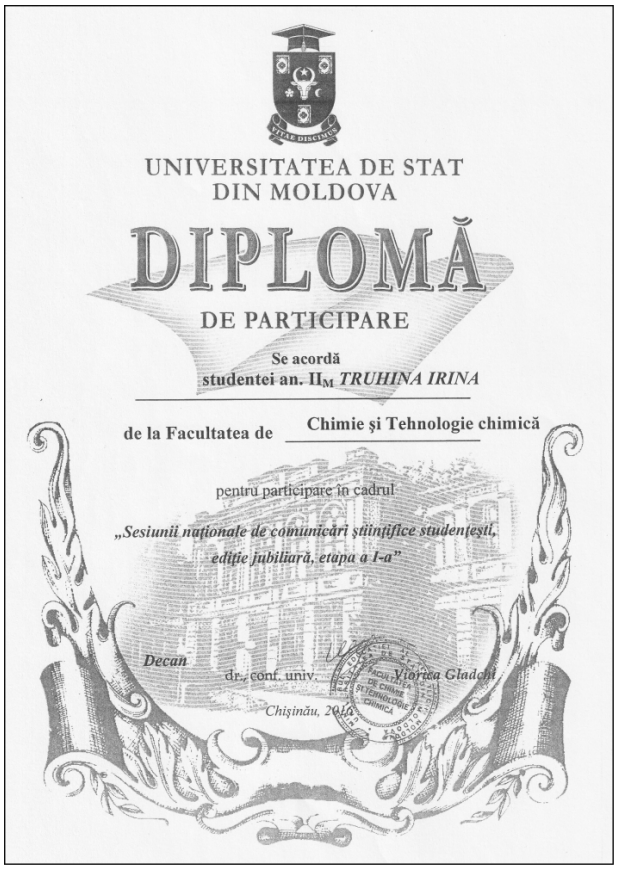
pentru participarea la

Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare"

înperioada 09-10 noiembrie 2017

Decan

Chișinău, 2017



UNIVERSITATEA DE STAT
DIN MOLDOVA

DIPLOMĂ

DE PARTICIPARE

Se acordă
studentei an. II$_M$ *TRUHINA IRINA*

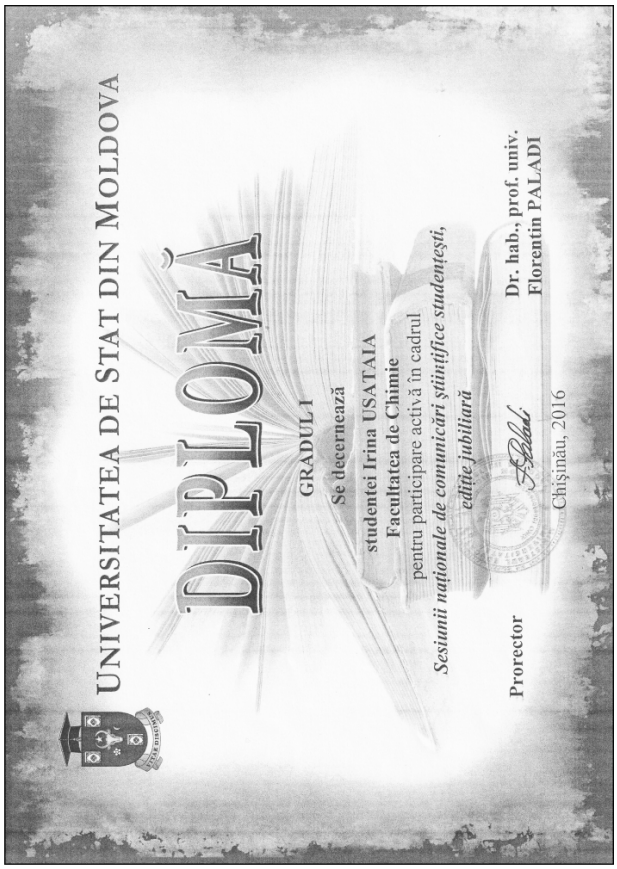
de la Facultatea de Chimie şi Tehnologie chimică

pentru participare în cadrul

„Sesiunii naţionale de comunicări ştiinţifice studenţeşti, ediţie jubiliară, etapa a I-a”

Decan dr., conf. univ. *Viorica Gladchi*

Chişinău, 2016



UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

DIPLOMĂ

GRADUL I

Se decernează

studentei Irina USATAIA

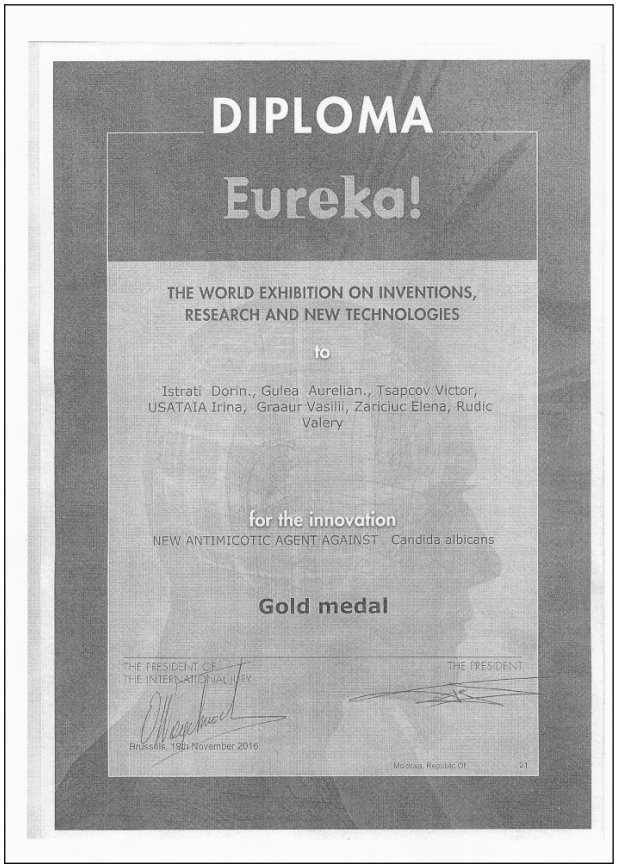
Facultatea de Chimie

pentru participare activă în cadrul

Sesiunii naţionale de comunicări ştiinţifice studenţeşti, ediţie jubiliară

Prorector Dr. hab., prof. univ. Florentin PALADI

Chişinău, 2016



DIPLOMA

Eureka!

THE WORLD EXHIBITION ON INVENTIONS,
RESEARCH AND NEW TECHNOLOGIES

to

Istrati Dorin., Gulea Aurelian., Tsapcov Victor,
USATAIA Irina, Graaur Vasilii, Zariciuc Elena, Rudic Valery

for the innovation

NEW ANTIMICOTIC AGENT AGAINST Candida albicans

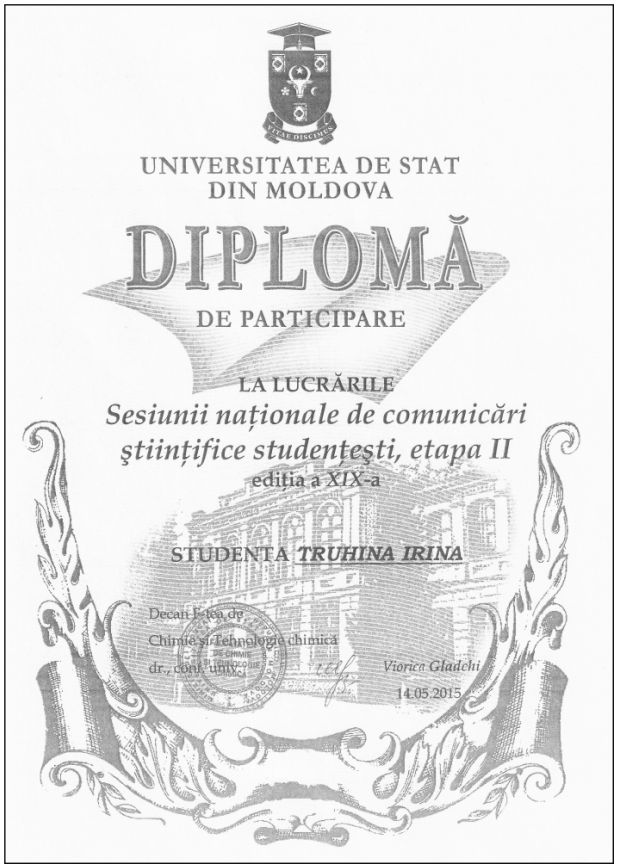
Gold medal

THE PRESIDENT OF THE INTERNATIONAL JURY

Brussels, 15th November 2016

THE PRESIDENT

Moldova, Republic Of



UNIVERSITATEA DE STAT
DIN MOLDOVA

DIPLOMĂ

DE PARTICIPARE

LA LUCRĂRILE

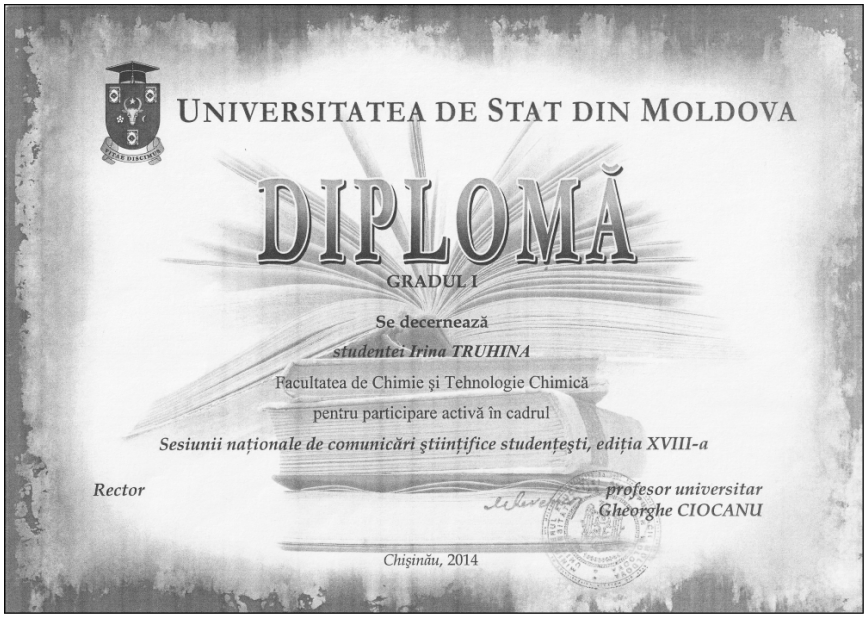
Sesiunii naţionale de comunicări ştiinţifice studenţeşti, etapa II

ediţia a XIX-a

STUDENTA *TRUHINA IRINA*

Decan f. ţea de Chimie şi Tehnologie chimică
dr., conf. univ. *Viorica Gladchi*

14.05.2015



UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

DIPLOMĂ

GRADUL I

Se decernează

studentei Irina TRUHINA

Facultatea de Chimie şi Tehnologie Chimică

pentru participare activă în cadrul

Sesiunii naţionale de comunicări ştiinţifice studenţeşti, ediţia XVIII-a

Rector *profesor universitar*
Gheorghe CIOCANU

Chişinău, 2014



UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

DIPLOMĂ

GRADUL I

Se decernează

studentei Irina TRUHINA

Facultatea de Chimie şi Tehnologie Chimică

pentru participare activă în cadrul

„Sesiunii naţionale de comunicări ştiinţifice studenţeşti, ediţia XIX-a, etapa a II-a”

Prorector **Dr. hab., prof. univ.**
Florentin PALADI

Chişinău, 2015



CARIERA
Şansa oportunităţilor vocaţionale

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

CENTRUL DE GHIDARE ÎN CARIERĂ ŞI RELAŢII CU PIAŢA MUNCII

CERTIFICAT

Eliberat studentei Universităţii de Stat din Moldova,
Facultăţii de Chimie şi Tehnologie Chimică

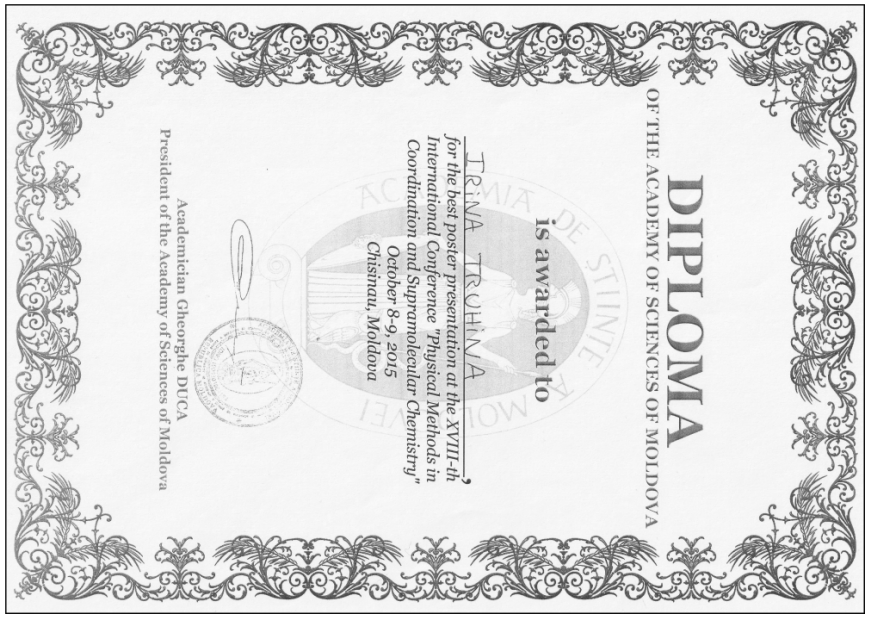
Truhina Irina

Prin care se confirmă participarea în cadrul evenimentului "Succesul tău începe cu USM“, la Concursul facultăților „Convinge-mă că ai făcut alegerea potrivită“ organizat şi desfăşurat în cadrul evenimentului Decadei Tineretului.

Dandară Oriha
Prorector pentru activitatea didactică,
Doctor, conf. univ.

Cotruţa Aida
Manager de programe

Chişinău 2014



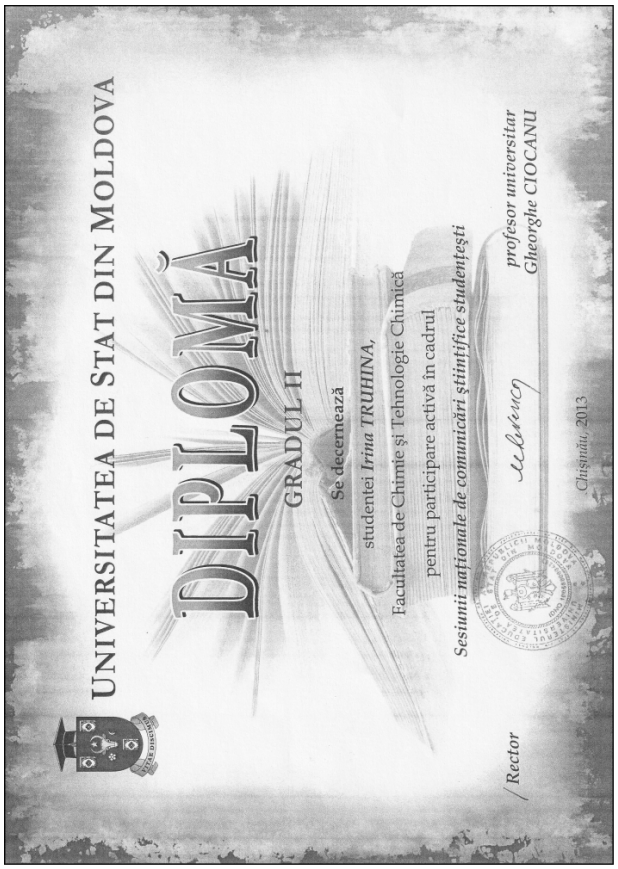
DIPLOMA
OF THE ACADEMY OF SCIENCES OF MOLDOVA

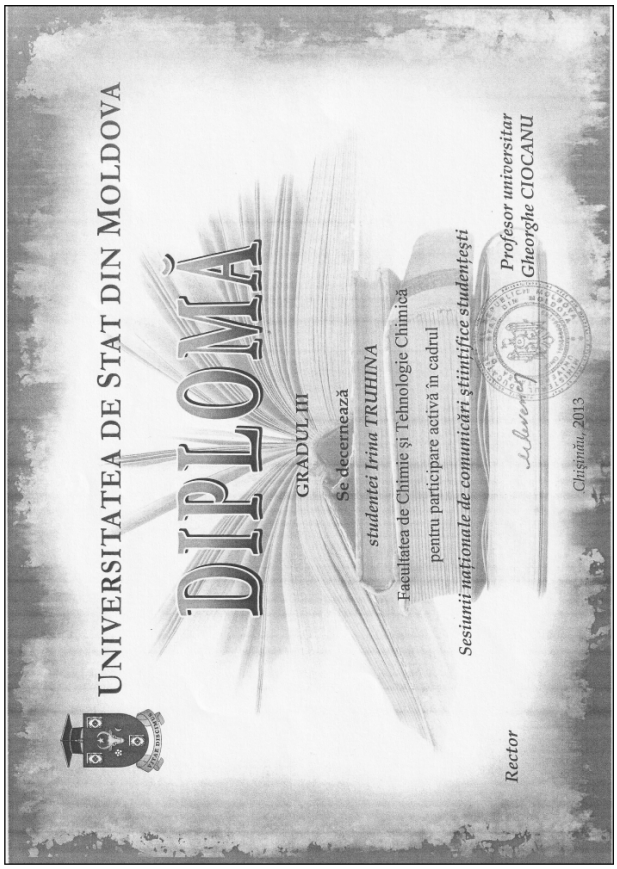
is awarded to

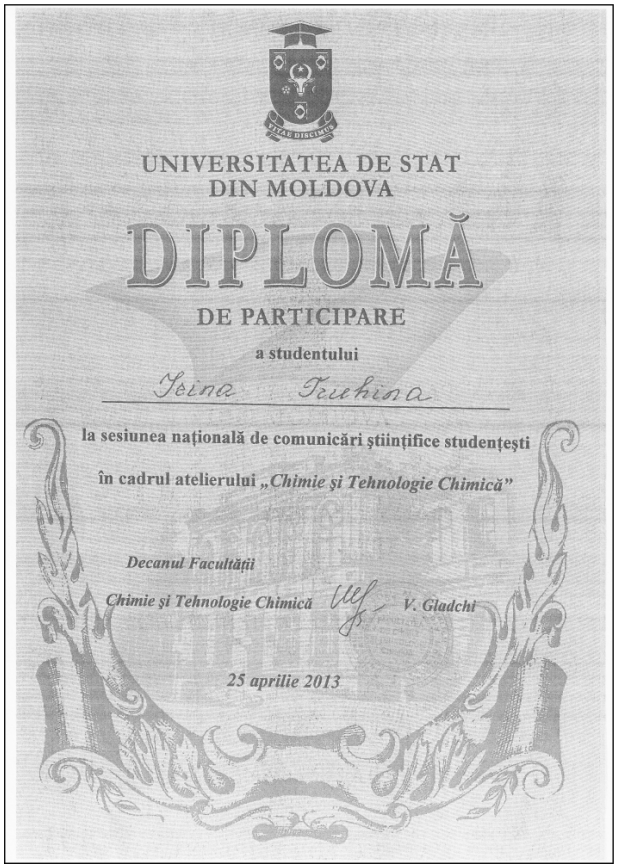
IRINA TRUHINA

for the best poster presentation at the XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"
October 8-9, 2015
Chisinau, Moldova

Academician Gheorghe DUCA
President of the Academy of Sciences of Moldova


UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
DIPLOMĂ
GRADUL II
Se decernează
studentei Irina TRUHINA,
Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică
pentru participare activă în cadrul
Sesiunii naționale de comunicări științifice studențești
Rector
profesor universitar
Gheorghe CIOCANU
Chișinău, 2013


UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
DIPLOMĂ
GRADUL III
Se decernează
studentei Irina TRUHINA
Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică
pentru participare activă în cadrul
Sesiunii naționale de comunicări științifice studențești
Rector
Profesor universitar
Gheorghe CIOCANU
Chișinău, 2013


UNIVERSITATEA DE STAT
DIN MOLDOVA
DIPLOMĂ
DE PARTICIPARE
a studentului
Irina Truhina
la sesiunea națională de comunicări științifice studențești
în cadrul atelierului „Chimie și Tehnologie Chimică"
Decanul Facultății
Chimie și Tehnologie Chimică V. Gladchi
25 aprilie 2013

ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Нижеподписавшаяся, **УСАТАЯ Ирина**, заявляю под личную ответственность, что материалы, представленные в докторской диссертации, являются результатом личных научных исследований и разработок. Осознаю, что в противном случае, буду нести ответственность в соответствии с действующим законодательством.

Усатая Ирина

Число

CURRICULUM VITAE



ФИО: Усатая Ирина Сергеевна

Дата рождения: 29.03.1993

Гражданство: Республика Молдова

Образование:

01.11.2016 – 01.11.2019	докторантура по специальности 141.02 «Координационная Химия», Факультет Химии и Химической Технологии, Молдавский Государственный Университет.
01.09.2014 – 30.06.2016	мастерат по специальности «Координационная химия», Факультет Химии и Химической Технологии, Молдавский Государственный Университет.
01.09.2011 – 30.06.2014	лиценциат по специальности «Химия», Факультет Химии и Химической Технологии, Молдавский Государственный Университет.

Стажировки:

2021 – 2022	научный сотрудник, лаборатория «Передовые материалы в Биофармацевтике и Технике», Молдавский Государственный Университет.
2016 – 2021	стажер научный сотрудник, лаборатория «Передовые материалы в Биофармацевтике и Технике», Молдавский Государственный Университет.
2015 – 2016	старший лаборант, Факультет Химии и Химической Технологии, Молдавский Государственный Университет.

Область научных интересов:

- Координационная химия
- Полифункциональные ингибиторы на основе координационных соединений биометаллов с органическими лигандами

Участие в национальных и международных научных проектах:

2020 – 2022	Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicina (biofarmaceutica). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii. Programa de Stat – **20.80009.5007.10**
2019 – 2020	Elaborarea inhibitorilor moleculari de proliferare a celulelor de cancer de proveniență organică în baza sărurilor unor tiosemicarbazone N(4)-substituite – **19.80012.02.02F**
2016 – 2017	Materiale avansate in biofarmaceutica. Sinteza chimica, proprietati anticancer si antibacteriene Proiectul din cadrul Programului de Stat, aplicativ – **16.00353.50.02A.** Ministerul Educației, Culturii și Cercetării al Republicii Moldova.
2015 – 2016	Strategii de elaborare a inhibitorilor moleculari antitumorali de o nouă generaţie. Sinteză, proprietăţi şi mecanisme de acţiune. Proiect instituţional, fundamental – **15.817.02.24F**. Ministerul Educației, Culturii și Cercetării al Republicii Moldova.

Участие в научных семинарах и конференциях (национальных и международных):

- Salonul internațional de invenții și inovații “Traian Vuia” Timișoara, 2022
- Euroinvent, 14 edition, Iași – România, 2022
- INVENTICA, Iași – România, 2022
- EUROINVENT, 13 edition, Iași – România, 2021
- Salonul internațional de invenții și inovații “Traian Vuia” Timișoara, 2021
- Salonul interbațional al cercetării științifice, inovării și inventicii PRO INVENT, ediția XIX, Cluj-Napoca, 20-21 octombrie 2021
- INVENTICA, Iași – România, 2021
- Conferința științifică națională cu participare internațională “Integrare prin cercetare și inovare dedicată aniversării a75-a USM”, 10-11 noiembrie 2021
- Conferință stiințifică națională cu participare internațională Materiale Avansate În Biofarmaceutică și Tehnică. Dedicată aniversărilor a 75-a de la nașterea

academicianului Aurelian Gulea și de fondare a Universității de Stat din Moldova, 2021

- International exhibition INVENTCOR, România, 2020
- International exhibition INVENTCOR DEVA, 2020
- Salonul Internațional de Invenții și Inovații "Traian VUIA" Timișoara, ediția a VI -a, 13-15 octombrie 2020
- Expoziția Europeană de Inovare și Creativitate "EuroInvent-2020", ediția a XII-a, Iași, România, 2020
- Innovation and Creative Education Fair for Youth ICE-USV- IVth edition, 2020
- Salon international des inventions Geneve, 2019
- International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry", October 9-11, 2019
- Conferința "Integrare prin cercetare și inovare" Ştiinţe ale naturii și exacte, Chișinău, Moldova, 7-8 noiembrie 2019
- XXXV-Romanian chemistry conference, Călimănești-Căciulata, Vâlcia, România. 2-5 October 2018
- Scientific International Conference on Microbial Biotechnology (4th edition). Chişinau, Moldova, 2018
- 9th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chişinau, September 25-28, 2018
- Conferința științifică națională cu participare internațională "Integrare prin Cercetare și Inovare", USM, 2018
- Salon international des inventions Geneve, 2017
- INVENTICA, Iași – România, 2017
- International Specialized Exhibition "Infoinvent", 2017
- 4th French-Romanian Colloquium on Medicinal Chemistry, Iasi, Romania, 2017
- Conferința științifică națională cu participare internațională "Integrare prin Cercetare și Inovare", USM, 2017
- Scientific International Conference on microbial biotechnology (3rd edition). Chişinau, Moldova, 2016
- 8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics, Chişinău, 2016

- Sesiune naţională de comunicări ştiinţifice studenţeşti, rezumatele comunicărilor, Ediţie dedicată aniversării a 70 de ani ai USM, Chişinău, 2016
- The world exhibition on inventions, research and new technologies, 2016
- The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry", Chişinău, Moldova. October 8 – 9, 2015
- Sesiune naţională de comunicări ştiinţifice studenţeşti, rezumatele comunicărilor, 2015
- Sesiune naţională de comunicări ştiinţifice studenţeşti. Rezumatele comunicărilor. Chişinău: CEP USM, 2014
- Scientific International Conference on microbial biotechnology (2nd edition). Chişinau, Moldova, 2014
- The International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova. Chişinau, AŞM, 2014
- Sesiune naţională de comunicări ştiinţifice studenţeşti. Rezumatele comunicărilor. Chişinău: CEP USM, 2013

Опубликованные научные и научно-методические работы:

Статьи: **10**

Тезисы докладов на конференциях: **25**

Патенты на изобретения: **5**

Награды и премии:

- Premiul municipal de tineret în domeniul literaturii, artei, tehnicii și activismului civic, ediția 2021
- Bursa de Excelență a Guvernului pentru anul 2019

Золотые медали: **12**

Серебрянные медали: **4**

Бронзовые медали: **1**

Дипломы: **35**

Уровень владения языками:

Русский – родной, румынский – C1, английский – B1

Контактные данные:

Адрес: Лаборатория «Передовые материалы в Биофармацевтике и Технике», Департамент Химии, Факультет Химии и Химической Технологии, Молдавский Государственный Университет, ул. Алексей Матеевич, 60, MD 2009 Кишинэу (Республика Молдова), блок IV.

Телефон: +373 69510956

E-mail: irina.usataia@usm.md

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ

1. Статьи в научных журналах

1.1. в журналах из баз данных Web of Science и SCOPUS

1. GRAUR, V., MARDARI, A., BOUROSH, P., KRAVTSOV, V., **USATAIA, I.,** ULCHINA, IA., GARBUZ, O., GULEA, A. Novel Antioxidants Based on Selected 3*d* Metal Coordination Compounds with 2-Hydroxybenzaldehyde 4,S-Diallylisothiosemicarbazone. In: *Acta Chim. Slov.* 2023, vol. 70, pp. 122–130. DOI: 10.17344/acsi.2022.7885
2. GRAUR, V., **USATAIA, I.**, BOUROSH, P., KRAVTSOV, V., GARBUZ, O., HUREAU, C., GULEA, A. Synthesis, characterization, and biological activity of novel 3*d* metal coordination compounds with 2-acetylpyridine N4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. In: *Applied Organometallic Chemistry*. 2021, vol. 35, nr. 4, p. e6172.
   IF = 3.60 / DOI: 10.1002/aoc.6172
3. BALAN, G., BURDUNIUC, O., **USATAIA, I.**, GRAUR, V., CHUMAKOV, YU., PETRENKO, P., GUDUMAC, V., GULEA, A., PAHONTU, E. Novel 2-formylpyridine 4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone and Zn(II), Cu(II), Ni(II) and Co(III) complexes: Synthesis, characterization, crystal structure, antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activity. In: *Applied Organometallic Chemistry*. 2020, vol. 34, nr. 3, p. e5423.
   IF = 3.60 / DOI: 10.1002/aoc.5423
4. GULEA A., **USATAIA I.,** GRAUR V, CHUMAKOV Y, PETRENKO P, BALAN G, BURDUNIUC O, TSAPKOV V, RUDIC V. 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. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2020, vol. 90, nr. 4, pp. 630–639.

IF = 0.752 DOI: 10.1134/S107036322004012X

5. PAHONTU, E., **USATAIA, I.**, GRAUR, V., CHUMAKOV, YU., PETRENKO, P., GUDUMAC, V., GULEA, A. Synthesis, characterization, crystal structure of novel Cu (II), Co(III), Fe(III) and Cr(III) complexes with 2-hydroxybenzaldehyde-4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone: antimicrobial, antioxidant and *in vitro* antiproliferative activity. In: *Applied Organometallic Chemistry*. 2018, vol.32, nr.12, p. e4544.
IF = **3.581** / DOI: 10.1002/aoc.4544

1.2. Статьи категории B (с одним автором)

1. **УСАТАЯ, И.** Полифункциональные ингибиторы на основе координационных соединений некоторых 3d-металлов с салицилиден- и пиколиден- 4-аллил-S-алкилизотиосеми-карбазидами и их замещенными. In: *Conferință stiințifică națională cu participare Internațională MATERIALE AVANSATE ÎN BIOFARMACEUTICĂ ŞI TEHNICĂ. Dedicată aniversărilor a 75-a de la nașterea academicianului AURELIAN GULEA și de fondare a Universității de Stat din Moldova.* 2021, pp. 441-460.
https://new.usm.md/wp-content/uploads/Invitatia-Program-A.Gulea-75-ani.pdf
2. **USATAIA, I**. Synthesis, characterization and biological activity of copper(II), nickel(II), cobalt(III) and iron(III) coordination compounds with 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone *N*(4)-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae*, 2018, Nr.1(111), *Seria "Ştiinţe reale şi ale naturii"* ISSN 1814-3237, p.144-150.
https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/66269

1.3. Статьи категории B

1. GARBUZ, O., PANTEA, V., **USATAIA, I.**, GRAUR, V., TSAPKOV, V., SARDARI, V., TAGADIUC, O., GUDUMAC, V., GULEA, A. Coordination compound as inhibitor of superoxid radical. In: *Journal of Academy of Sciences of Moldova*. *Life sciences.* 2019, vol. 339, nr. 3, p. 64-68.
https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/96929
2. **USATAIA, I**., GRAUR, V., ZARICIUC, E., GARBUZ, O., GULEA, A. Synthesis and biological activity of copper(II), nickel(II) and cobalt(III) coordination compounds with 2-benzoylpyridine N(4)-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. In: *Journal of Academy of Sciences of Moldova. Life sciences*. 2018, vol. 335, nr. 2, pp. 103-112.

https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/69142

3. **USATAIA, I., GRAUR, V., TSAPKOV, V., GULEA, A.** Synthesis, characterization and biological activity of copper(II), nickel(II), cobalt(III) and iron(III) coordination compounds with 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde N(4)-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae*. 2018, vol. 6, nr. 116, p.89-96. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/73418

2. Патенты на изобретения

1. GULEA, A., GRAUR, V., **USATAIA, I.**, GARBUZ, O., ȚAPCOV, V. *Compusul dibromo{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)-etiliden]hidrazincarbimidotioat-N,N,S}cupru în calitate de inhibitor de proliferare a celulelor rabdomiosarcomului uman*. Brevet de invenție 4764 (13) B1, Int. Cl.: C07C 337/08 (2006.01), C07F 1/08 (2006.01), C07D 213/53 (2006.01), A61K 31/175 (2006.01), A61K 31/30 (2006.01), A61P 35/00 (2006.01). Universitatea de Stat din Moldova, MD. Publicat 31.08.2021. In: BOPI. 2021, nr. 8, pp. 57-58. https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_08_2021.pdf
2. GULEA A., GUDUMAC V., ISTRATI D., **USATAIA I.**, GRAUR V., ȚAPCOV V., ȘVEȚ I. PANTEA V. *Nitratul de catena-(m-nitrato-O,O'-O")-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)-etiliden]-hidrazincarbimidotioat}cupru(II) în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi*. Brevet de invenție 4698 (13) B1, Int. Cl.: C07F 1/08 (2006.01), C07C 337/08 (2006.01), C07D 213/53 (2006.01), A61K 31/30 (2006.01), A61K 31/175 (2006.01), A61P 39/06 (2006.01). Universitatea de Stat din Moldova, MD. Publicat 31.05.2020. In: BOPI. 2020, nr. 5, pp. 69-70. https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_05_2020.pdf
3. GUDUMAC V., GULEA A., ȚAPCOV V., PANTEA V., **USATAIA I.**, GRAUR V., SARDARI V. *Nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil]hidraziniliden}-metil)fenolato]-aquacupru încalitate de inhibitor a radicalilorsuperoxizi*. Brevet de invenție 4668 (13) B1, Int. Cl.: C07F 1/08 (2006.01), C07C 337/08 (2006.01), C07C 47/56 (2006.01), A61K 31/30 (2006.01), A61K 31/175 (2006.01), A61P 39/06 (2006.01). Universitatea de Stat din Moldova, MD. Publicat 31.12.2019. In: BOPI. 2019, nr. 12, pp. 45-46. https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_12_2019.pdf
4. GULEA A., **USATAIA I.**, GRAUR V., ȚAPKOV V., GARBUZ O., GUDUMAC V. *Utilizarea saliciliden-4-alil-S-metil-izotiosemicarbazidaţilor de fier(III) şi cobalt(III) în*

calitate de antioxidanţi. Brevet de invenţie 4527 (13) B1, Int. Cl.: A61K 31/175 (2006.01), A61K 31/295 (2006.01). Universitatea de Stat din Moldova, MD. Publicat 30.11.2017. In: BOPI. 2017, nr. 11, pp. 24-25.
https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_11_2017.pdf

5. GRAUR, V., ZARICIUC, E., **USATAIA, I.**, ȚAPKOV, V., RUDIC, V., GULEA, A. *Metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat, care manifestă activitate antimicotică faţă de Candida albicans.* Brevet de invenţie 4402 (13) B1, Int. Cl.: C07C 337/08 (2006.01), C07C 39/38 (2006.01), C07C 47/56 (2006.01), A61K 31/175 (2006.01), A61P 31/10 (2006.01). Universitatea de Stat din Moldova, MD. Publicat 29.02.2016. In: BOPI. 2016, nr. 2, pp. 32-33.
https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_02_2016.pdf