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

На правах рукописи:
У.Д.К.: 544.142.3:546.562:547.497.1(043)

ГРАУР ЯНИНА

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ МЕДИ С ПОЛИДЕНТАТНЫМИ ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ РАСТВОРИМЫХ В ВОДЕ

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: **Граур Янина**

КИШИНЭУ, 2023

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ ȘTIINȚE BIOLOGICE, GEONOMICE, CHIMICE ȘI TEHNOLOGICE

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 544.142.3:546.562:547.497.1(043)

GRAUR IANINA

SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE COMPLECȘILOR CUPRULUI CU LIGANZI POLIDENTAȚI ÎN BAZA 4-ALILTIOSEMICARBAZONELOR SOLUBILE ÎN APĂ

141.02 – CHIMIE COORDINATIVĂ

Teză de doctor în științe chimice

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

Autor: **Graur Ianina**

CHIȘINĂU, 2023

© Граур Янина, 2023

БЛАГОДАРНОСТИ

Я бы хотела выразить свою глубочайшую благодарность и признательность всем тем, кто поддерживал меня на протяжении выполнения докторской диссертации.

Прежде всего, я хотела бы выразить искреннюю благодарность моему научному руководителю, академику, доктору хабилитату химических наук, профессору, Заслуженному деятелю науки Республики Молдова А. П. Гуля за его наставничество, поддержку, конструктивные отзывы, глубокие знания и неизменную приверженность моему научному росту.

Я глубоко признательна коллегам из научной исследовательской лаборатории «Передовые Материалы для Биофармацевтики и Техники», Молдавского Государственного Университета, в особенности комиссии: др. химических наук, конф. унив. Цапков В. И., др. химических наук Граур В. О., др. химических наук, конф. унив. Котовой А. С.

Спасибо др. химических наук Барба А. Н. за регистрацию спектров ЯМР синтезированных веществ, др. Руснак Р. В. за регистрацию спектров FT-IR, др., конф. унив. Боурош П. Г. и др., конф. Кравцов В. Х. за изучение строения синтезированных соединений методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов.

За исследования биологической активности хочу выразить благодарность др. хаб., конф. унив. Бэлан Г. Г. за результаты противомикробной активности синтезированных соединений, др., конф. унив. Бурдунюк О. С. за результаты противогрибковой активности синтезированных соединений, др. Гарбуз О. С. за результаты антиоксидантной активности синтезированных соединений.

Моя искренняя благодарность моей семье и друзьям, которые предоставили неизменную поддержку и любовь на протяжении этого пути.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ADNOTARE 7

ANNOTATION 8

АННОТАЦИЯ 9

СПИСОК ТАБЛИЦ.....10

СПИСОК РИСУНКОВ 13

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 19

ВВЕДЕНИЕ 21

1. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ 3*d* МЕТАЛЛОВ С ТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ.....28

1.1 Общие сведения о тиосемикарбазонах и их свойствах. 4-Аллилтиосемикарбазоны. 28

1.2 Координационные соединения некоторых 3*d* металлов N^4-замещенных тиосемикарбазонов производных салицилового альдегида 34

1.3 Смешаннолигандные координационные соединения с тиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида 42

1.4 Координационные соединения некоторых 3*d* металлов с тиосемикарбазонами оксокислот 48

1.5 Выводы по главе 1. 51

2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА, АНАЛИЗА И ИССЛЕДОВАНИЙ 53

2.1 Исходные вещества 53

2.2 Синтез 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида HL^{1-4} 53

2.3 Синтез 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты HL^5-HL^{10} 57

2.4 Синтез координационных соединений некоторых 3*d* металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами H_2L^{1-4}, HL^{5-10} 63

2.5 Синтез смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами H_2L^{1-4}, HL^{5-7}.....65

2.6 Методы синтеза и анализа 66

2.7 Выводы по главе 2 71

3. СМЕШАННОЛИГАНДНЫЕ КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕДИ(II) С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ ПРОИЗВОДНЫХ САЛИЦИЛОВОГО АЛЬДЕГИДА....72

3.1 Синтез и структура смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами производных салицилового альдегида, содержащих *N*-гетероароматические основания. 72

3.2 Биологические свойства смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами производных салицилового альдегида H_2L^{1-4} 82

3.3 Выводы по главе 3 95

4. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ 3*d* МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ АМИДОВ ПИРОВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТЫ .97

4.1 Синтез и структура 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты HL^{5-10} 97

4.2 Синтез и структура координационных соединений некоторых 3*d* металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты HL^{5-10}....103

4.3 Биологическая активность координационных соединений некоторых 3*d* металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты HL^{5-10} 123

4.4 Выводы по главе 4 131

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ....133

БИБЛИОГРАФИЯ 136

Приложение 1. Некоторые частоты ($см^{-1}$) FT-IR спектров синтезированных координационных соединений 160

Приложение 2. FT-IR спектры амидов пировиноградной кислоты....164

Приложение 3. ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектры 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты (HL^{5-10})....167

Приложение 4. Патент на изобретение....174

Приложение 5. Дипломы и медали 175

CURRICULUM VITAE....179

ADNOTARE

Graur Ianina, "Sinteza, structura și proprietățile biologice ale complecșilor cuprului cu liganzi polidentați în baza 4-aliltiosemicarbazonelor solubile în apă", Teză de doctor în științe chimice, Chișinău, 2023

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, 161 referințe bibliografice, 5 anexe, 136 pagini text de bază, 27 tabele, 109 figuri (inclusiv anexe). Rezultatele obținute sunt publicate în 17 lucrări științifice (4 articole în reviste internaționale cu IF, 2 articole în reviste naționale, 10 rezumate de conferințe, 1 brevet).

Cuvinte-cheie: compuși coordinativi, metale 3*d*, baze *N*-heteroaromatice, 4-aliltiosemicarbazone, piruvamide substituite, activitate antimicrobiană și antifungică, activitate antioxidantă.

Scopul tezei: descoperirea de noi agenți antimicrobieni, antifungici și antioxidanți cu solubilitate crescută pe baza de compuși coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști cu 4-aliltiosemicarbazone derivaților aldehidei salicilice și 4-aliltiosemicarbazone amidelor acidului piruvic.

Obiectivele tezei: sinteza compușilor coordinative ai cuprului(II) cu liganzi micști cu 4-aliltiosemicarbazone derivaților aldehidei salicilice; sinteza amidelor acidului piruvic; sinteza 4-aliltiosemicarbazonelor amidelor acidului piruvic; sinteza compușilor coordinativi ai unor metale 3*d* cu 4-aliltiosemicarbazone amidelor acidului piruvic; determinarea compoziției, structurii, proprietăților fizico-chimice, activităților antioxidante, antimicrobiene și antifungice a compușilor sintetizați.

Noutatea și originalitatea științifică: au fost sintetizați și descriși 89 de noi compuși coordinativi; s-a studiat influența substituenților din fragmentul benziliden, natura atomului central, natura reziduului acid, natura bazelor *N*-heteroaromatice din sfera interioară a compușilor coordinativi asupra proprietăților fizico-chimice și activității biologice.

Problema științifică rezolvată în această teză: au fost obtinute noi agenți cu potențial antimicrobian, antifungic și antioxidativ în baza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi-micsti cu 4-aliltiosemicarbazone derivaților aldehidei salicilice și compușilor coordinativi ai unor metale 3*d* ai 4-aliltiosemicarbazonelor amidelor acidului piruvic. Au fost identificați compuși cu solubilitate ridicată în apă, precum și compuși cu activitate superioară substanțelor care au fost utilizate ca standarde (Tetraciclină, Fluconazol și Trolox).

Semnificația teoretica a lucrării și valoarea aplicativă. Rezultatele acestui studiu pot fi utilizate în viitor pentru a căuta noi compuși coordinativi cu activitate antifungică, antimicrobiană și antioxidantă ridicată precum și solubilitate ridicată în apă, prin identificarea relației dintre structura substanței și activitatea acesteia și determinarea efectului unui ligand suplimentar activ din punct de vedere biologic în compoziția compușilor de coordonare privind sinergia proprietăților lor biologice. Substanțele sintetizate pot fi apoi supuse unor studii preclinice. În viitor, rezultatele acestui studiu pot completa materialul cursurilor speciale de Chimie Biofarmaceutică și Biochimie.

Implementarea rezultatelor științifice. A fost brevetat un nou compus cu acțiune bacteriostatică împotriva *Bacillus cereus* și *Bacillus subtilis*.

ANNOTATION

Graur Ianina, "Synthesis, structure and biological properties of copper complexes with polydentate ligands based on water-soluble 4-allylthiosemicarbazones", PhD thesis in chemical sciences, Chisinau, 2023

Thesis structure: introduction, four chapters, general conclusions and recommendations, 161 bibliographic references, 5 annexes, 136 pages of main text, 27 tables, 109 figures (including annexes). The obtained results are published in 17 scientific publications (4 articles in international journals with IF, 2 articles in national journals, 10 conference abstracts, 1 patent).

Keywords: coordination compounds, 3*d* metals, *N*-heteroaromatic bases, 4-allylthiosemicarbazones, substituted pyruvamides, antimicrobial and antifungal activity, antioxidant activity.

The aim of the thesis: discovery of new antimicrobial, antifungal and antioxidant agents with increased solubility based on mixed-ligand copper(II) coordination compounds with 4-allylthiosemicarbazones of salicylaldehyde derivatives and 4-allylthiosemicarbazones of pyruvic acid amides.

The objectives of the thesis: synthesis of mixed-ligand copper(II) coordination compounds with 4-allylthiosemicarbazones of salicylaldehyde derivatives; synthesis of pyruvic acid amides; synthesis of 4-allylthiosemicarbazones of pyruvic acid amides; synthesis of coordination compounds of some 3*d* metals with 4-allylthiosemicarbazones of pyruvic acid amides; determination of the composition, structure, physicochemical properties, antioxidant, antimicrobial and antifungal activities of the obtained substances.

The novelty and relevance of the study: 89 new coordination compounds were synthesized and described; the influence of substituents in the benzylidene fragment, the nature of the central atom, the nature of the acid residue, the nature of *N*-heteroaromatic bases in the inner sphere of the complexes on the physicochemical properties and biological activity of the synthesized substances were studied.

The scientific problem solved in this thesis: new potential antimicrobial, antifungal and antioxidant agents based on mixed-ligand coordination compounds of copper(II) 4-allylthiosemicarbazones of salicylaldehyde derivatives and coordination compounds of some 3*d* metals of 4-allylthiosemicarbazones of pyruvic acid amides were obtained. Compounds with high water solubility were identified, as well as compounds that are superior in activity to the substances that were used as standards (Tetracycline, Fluconazole and Trolox).

The theoretical importance and potential application value of the work. The results of this study can be used in the future to search for new coordination compounds with high antifungal, antimicrobial and antioxidant activity and solubility in water, by identifying the relationship between the structure of the substance and its activity, and determining the effect of an additional biologically active ligand in the composition of coordination compounds on synergism their biological properties. The synthesized substances can then undergo preclinical trials. In the future, the results of this study can supplement the material of special courses on Biopharmaceutical Chemistry and Biochemistry.

Implementation of scientific results. New compound with bacteriostatic action against *Bacillus cereus* and *Bacillus subtilis* was patented.

АННОТАЦИЯ

Граур Янина, “Синтез, структура и биологические свойства комплексов меди с полидентатными лигандами на основе 4-аллилтиосемикарбазонов растворимых в воде”, диссертация доктора химических наук, Кишинэу, 2023.

Структура диссертации: введение, 4 главы, общие выводы и рекомендации, библиография из 161 наименований, 5 приложений, 136 страниц основного текста (до библиографии), 109 рисунков, 27 таблиц (включая Приложения). Полученные результаты опубликованы в 17 научных работах (4 статьи в международных журналах, 2 статьи в национальных журналах, 10 тезисов на конференциях, 1 патент).

Ключевые слова: координационные соединения, $3d$ металлы, N-гетероароматические основания, 4-аллилтиосемикарбазоны, замещенные пирувамиды, противомикробная и противогрибковая активность, антиоксидантная активность.

Цель работы: нахождение новых противомикробных, противогрибковых и антиоксидантных агентов с повышенной растворимостью на основе смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида и 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты.

Задачи исследования: синтез смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида; нахождение условий синтеза амидов пировиноградной кислоты; синтез 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты; синтез координационных соединений некоторых $3d$ металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты; установление состава, строения и физико-химических свойств синтезированных соединений; исследование антиоксидантной, противомикробной и противогрибковой активностей синтезированных веществ.

Научная новизна и оригинальность: синтезированы и описаны 89 новых координационных соединений; изучено влияние заместителей в бензилиденовом фрагменте, природы центрального атома, природы кислотного остатка, природы N-гетероароматических оснований во внутренней сфере комплексов на физико-химические свойства и биологическую активность синтезированных веществ.

Решенная научная проблема: получены новые потенциальные противомикробные, противогрибковые и антиоксидантные агенты на основе смешаннолигандных координационных соединений меди(II) 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида и координационных соединений некоторых $3d$ металлов 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты. Были выявлены соединения, обладающие высокой растворимостью в воде, а также соединения, которые превосходят по активности вещества, которые были использованы в качестве стандартов (Тетрациклин, Флуконазол и Тролокс).

Теоретическая и практическая значимость работы: результаты данного исследования могут быть использованы в дальнейшем для поиска новых координационных соединений, обладающих высокой противогрибковой, противомикробной и антиоксидантной активностью и растворимостью в воде, за счет выявления взаимосвязи структуры вещества и его активности, и определения влияния дополнительного биологически активного лиганда в составе координационных соединений на синергизм их биологических свойств. Синтезированные вещества в дальнейшем могут пройти предклинические испытания. В дальнейшем результаты данного исследования могут дополнить материал спецкурсов по Биофармацевтической Химии и Биохимии.

Внедрение полученных научных результатов: Запатентовано соединение, обладающее бактериостатическим действием в отношении *Bacillus cereus* и *Bacillus subtilis*.

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1.1. Результаты цитотоксического теста, проведенного с клетками KB стр. 30

Таблица 1.2. Значения IC_{50} синтезированных веществ при подавлении роста линии клеток MRC-5 и SK-N-MC стр. 31

Таблица 1.3. Минимальные подавляющие и минимальные бактерицидные концентрации (мкг/мл) стр. 32

Таблица 1.4. Значения IC_{50} веществ в отношении клеток MRC-5 и SK-N-MC стр. 32

Таблица 1.5. Значения IC_{50} для HAtsc2-Fpy и его комплексов в отношении линии клеток MDCK, HL-60, HeLa, BxPC-3, и RD (мкМ) стр. 33

Таблица 1.6. Процент жизнеспособности (V, %) *Daphnia magna* в присутствии различных концентраций исследуемых соединений и соответствующие значения LC_{50} стр. 34

Таблица 1.7. Противомикробная и противогрибковая активность HAtsc2-Fpy и его комплексов в виде значений МПК/МБК/МФК (мкг/мл) стр. 34

Таблица 1.8. Значения IC_{50} синтезированных веществ по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$ стр. 35

Таблица 1.9. Значения минимальных ингибирующих концентраций (мкг/мл) синтезированных веществ по отношению к тестируемым микроорганизмам стр. 36

Таблица 1.10. Значения IC_{50} (мкг/мл) синтезированных веществ по отношению к линиям раковых клеток стр. 37

Таблица 1.11. Значения IC_{50} (мкМ) синтезированных веществ по отношению к ряду линий раковых клеток стр. 38

Таблица 1.12. Минимальные подавляющие (МПК) и бактерицидные/фунгицидные (МБК/МФК) концентрации H_2TscSal и его координационных соединений по отношению к тест-микробам и грибам (в мкг/мл) стр. 47

Таблица 1.13. Антиоксидантная активность H_2TscSal и его координационных соединений в отношении катион-радикалов $ABTS^{\bullet+}$ стр. 48

Таблица 3.1. Характеристики синтезированных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами H_2L^{1-4} стр. 75

Таблица 3.2. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные бактерицидные (МБК) концентрации синтезированных веществ на основе H_2L^1 в отношении тест-микробов (мкг/мл) стр. 84
Таблица 3.3. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные фунгицидные (МФК) концентрации синтезированных веществ на основе H_2L^1 в отношении грибов (мкг/мл) стр. 86
Таблица 3.4. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации ряда синтезированных веществ в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл) стр. 88
Таблица 3.5. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные бактерицидные (МБК) концентрации [Cu(3,4-Lut)(L^2)] в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл) стр. 91
Таблица 3.6. Сравнение минимальных подавляющих (МПК), бактерицидных (МБК) и фунгицидных (МФК) концентрации синтезированных веществ с комплексами 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида (H_2TscSal) в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл) стр. 92
Таблица 3.7. Антиоксидантная активность 4-аллилтиосемикарбазонов H_2L^{1-4} и их координационных соединений в отношении $ABTS^{\cdot+}$ катион радикалов стр. 94
Таблица 4.1. Растворимость 4-аллилтиосемикарбазонов HL^{5-10} в воде стр. 104
Таблица 4.2. Характеристики синтезированных координационных соединений некоторых 3*d* металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами HL^{5-10} стр. 106
Таблица 4.3. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные бактерицидные (МБК) концентрации некоторых синтезированных веществ в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл) стр. 125
Таблица 4.4. Сравнение минимальных подавляющих (МПК) и минимальных бактерицидных (МБК) концентраций некоторых синтезированных веществ с литературными данными в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл) стр. 128
Таблица 4.5. Антиоксидантная активность 4-аллилтиосемикарбазонов HL^{5-10} и их координационных соединений в отношении $ABTS^{\cdot+}$ катион радикалов стр. 129
Таблица А1.1. Некоторые частоты ($см^{-1}$) FT-IR спектров 4-аллилтиосемикарбазонов производных салицилового альдегида (H_2L^{1-4}) и синтезированных координационных соединений с данными лигандами стр. 162

Таблица А1.2. Некоторые частоты ($см^{-1}$) FT-IR спектров 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты (HL^{5-10}) и некоторых синтезированных координационных соединений с данными лигандами стр. 164

СПИСОК РИСУНКОВ

Рис. 1.1. Общая формула тиосемикарбазона стр. 29
Рис. 1.2. Общая формула *N*-замещенных тиосемикарбазонов 3-(3,4-метилендиокси)фенилпропаналя стр. 30
Рис.1.3. Общая формула 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных 2-бензоилпиридина и 2-ацетилпиридина стр. 31
Рис.1.4. Структурная формула 4-аллилтиосемикарбазона 5-нитрофуран-2-карбальдегида ($HFurNO_2$) стр. 31
Рис.1.5. Структурная формула 4-аллилтиосемикарбазона 2-формилпиридина (HAtsc2-Fpy) стр. 32
Рис.1.6. Структурные формулы 4-(пирид-2-ил)тиосемикарбазонов салицилового альдегида и 2-гидроксинафталин-1-карбальдегида стр. 39
Рис.1.7. Структура комплекса меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-гидроксибензальдегида (CCDC 798586) стр. 40
Рис. 2.1. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазида стр. 55
Рис. 2.2. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида H_2L^1 стр. 55
Рис. 2.3. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 2,4-дигидроксибензальдегида H_2L^2 стр. 56
Рис. 2.4. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 3,5-дибромсалицилового альдегида H_2L^3 стр. 56
Рис. 2.5. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида H_2L^4 стр. 57
Рис. 2.6. Схема синтеза *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида стр. 58
Рис. 2.7. Схема синтеза амидов пировиноградной кислоты стр. 59
Рис. 2.8. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида (HL^5) стр. 60
Рис. 2.9. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^6) стр. 61
Рис. 2.10. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона (HL^7) стр. 62
Рис. 2.11. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^8) стр. 62

Рис. 2.12. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона *N*-циклогесил-2-оксопропанамида (HL^{9}) стр. 63
Рис. 2.13. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида (HL^{10}) стр. 64
Рис. 2.14. Схемы синтеза координационных соединений меди(II) с H_2L^{1-4}, HL^{5-10} (X= NO_3^-, Cl^-, Br^-, OAc^-, Cl_2CHCOO^-; n=0-3; m=0-2) стр. 64
Рис. 2.15. Схемы синтеза координационных соединений никеля(II) с HL^{5-10}, где X=Cl^-, NO_3^- стр. 65
Рис. 2.16. Схема синтеза координационных соединений кобальта(III) с $HL^{6,7,9}$ (X=Br^-, Cl^-, NO_3^-) стр. 65
Рис. 2.17. Схема синтеза координационных соединений железа(III) с $HL^{5,6,8,9}$ (X= Cl^-, NO_3^-) стр. 65
Рис. 2.18. Схема синтеза координационных соединений цинка(II) с HL^{6} стр. 66
Рис. 2.19. Схемы синтеза смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами H_2L^{1-4}, HL^{5-7} (A=1,10-Phen, 2,2’-BPy, 3,5-Br_2Py, 3,4-Lut, 4-Pic, 3-Pic, Py, Im) стр. 66
Рис. 2.20. Схемы синтеза смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами H_2L^{2}, HL^{6} (A=1,10-Phen, 2,2’-BPy) стр. 67
Рис. 3.1. Строение комплекса [Cu(Im)(L^{1})] стр. 77
Рис. 3.2. Строение комплекса [Cu(1,10-Phen)(L^{2})]·DMF·H_2O стр. 77
Рис. 3.3. Строение комплекса [Cu(2,2’-BPy)(L^{2})]·DMF стр. 78
Рис. 3.4. Строение комплекса [Cu(H_2O)(HL^{3})]NO_3 стр. 79
Рис. 3.5. Строение комплекса [Cu(2,2’-BPy)(L^{2})] стр. 79
Рис. 3.6. Строение комплекса [Cu(2,2’-BPy)(HL^{4})]NO_3 стр. 80
Рис. 3.7. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(A)(L^{1-4})] стр. 81
Рис. 3.8. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(2,2’-BPy)(HL^{1-2})]NO_3 стр. 81
Рис. 3.9. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(1,10-Phen)(HL^{3})]NO_3 стр. 81
Рис. 3.10. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(1,10-Phen)(L^{3})] стр. 82
Рис. 3.11. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(2,2’-BPy)(L^{3})] стр. 82

Рис. 3.12. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(A)(L^3)] стр. 82
Рис. 3.13. Сравнение антиоксидантной активности в отношении $ABTS^{\cdot+}$ некоторых синтезированных веществ с литературными данными стр. 95
Рис. 4.1. Механизм образования хлорангидрида пировиноградной кислоты стр. 99
Рис. 4.2. Сравнительный анализ FT-IR спектров пировиноградной кислоты (черного цвета), гексаметиленимина (красного цвета) и 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (синего цвета) стр. 100
Рис. 4.3. Сравнительный анализ FT-IR спектров 4-аллилтиосемикарбазида (черного цвета), 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (красного цвета) и 4-аллилтиосемикарбазона 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона HL^8 (синего цвета) стр. 101
Рис. 4.4. Строение HL^5 стр. 102
Рис. 4.5. Строение HL^6 стр. 102
Рис. 4.6. Строение HL^8 стр. 103
Рис. 4.7. Строение HL^9 стр. 103
Рис. 4.8. Строение HL^{10} стр. 104
Рис. 4.9. Строение комплекса [{Cu(L^5)(Cl_2CHCOO)}$_2$] стр. 108
Рис. 4.10. Строение комплекса [Ni(HL^5)$_2$]Cl_2 стр. 109
Рис. 4.11. Строение комплекса [Cu(4-Pic)(L^5)NO_3] стр. 110
Рис. 4.12. Строение комплекса [Cu(3,4-Lut)(L^5)]NO_3 стр. 111
Рис. 4.13. Строение комплекса [Cu(L^6)Cl] стр. 112
Рис. 4.14. Строение комплекса [{Cu(L^7)Br}$_2$] стр. 112
Рис. 4.15. Строение комплекса [Cu(1,10-Phen)(L^7)]NO_3 стр. 113
Рис. 4.16. Строение комплекса [Cu(2,2'-BPy)(L^7)]NO_3 стр. 114
Рис. 4.17. Строение комплекса [Cu(Im)(L^7)]NO_3 стр. 115
Рис. 4.18. Строение комплекса [Ni(HL^9)$_2$](NO_3)$_2$ стр. 115
Рис. 4.19. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(L^5)X] стр. 116
Рис. 4.20. Вероятное распределение химических связей в составе [Fe(L^5)$_2$]NO_3 стр. 116
Рис. 4.21. Вероятное распределение химических связей в составе [Ni(HL^5)$_2$](NO_3)$_2$ стр. 116
Рис. 4.22. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(1,10-Phen)(L^5)]NO_3 стр. 117

Рис. 4.23. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(2,2'-BPy)(L^5)]NO_3 стр. 117
Рис. 4.24. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(A)(L^5)]NO_3 стр. 117
Рис. 4.25. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(L^6)X] стр. 118
Рис. 4.26. Вероятное распределение химических связей в составе [Ni(HL^6)$_2$](NO_3)$_2$ стр. 118
Рис. 4.27. Вероятное распределение химических связей в составе [M(L^6)$_2$]X стр. 118
Рис. 4.28. Вероятное распределение химических связей в составе [Zn(L^6)$_2$] стр. 119
Рис. 4.29. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(1,10-Phen)(L^6)]NO_3 стр. 119
Рис. 4.30. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(1,10-Phen)(HL^6)](NO_3)$_2$ стр. 119
Рис. 4.31. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(2,2'-Bpy)(L^6)]NO_3 стр. 120
Рис. 4.32. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(L^7)X] стр. 120
Рис. 4.33. Вероятное распределение химических связей в составе [Ni(HL^7)$_2$](NO_3)$_2$ стр. 120
Рис. 4.34. Вероятное распределение химических связей в составе [Ni(L^7)Cl] стр. 121
Рис. 4.35. Вероятное распределение химических связей в составе [Co(L^7)$_2$]Cl стр. 121
Рис. 4.36. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(A)(L^7)]NO_3 стр. 121
Рис. 4.37. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(L^8)Cl] стр. 122
Рис. 4.38. Вероятное распределение химических связей в составе [Ni(HL^8)$_2$](NO_3)$_2$ стр. 122
Рис. 4.39. Вероятное распределение химических связей в составе [Fe(L^8)$_2$]NO_3 стр. 122
Рис. 4.40. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(L^9)Cl] стр. 123
Рис. 4.41. Вероятное распределение химических связей в составе [Ni(HL^9)$_2$](NO_3)$_2$ стр. 123
Рис. 4.42. Вероятное распределение химических связей в составе [M(L^9)$_2$]X стр. 123
Рис. 4.43. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(L^{10})Cl] стр. 124

Рис. 4.44. Вероятное распределение химических связей в составе $[Ni(HL^{10})_2](NO_3)_2$ стр. 124
Рис. 4.45 Сравнение антиоксидантной активности 4-аллилтиосемикарбазонов HL^{5-10} в отношении $ABTS^{\cdot+}$ стр. 132
Рис. А2.1. FT-IR спектр *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида стр. 166
Рис. А2.2. FT-IR спектр 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона стр. 166
Рис. А2.3. FT-IR спектр 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона стр. 167
Рис. А2.4. FT-IR спектр 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона стр. 167
Рис. А2.5. FT-IR спектр *N*-циклогесил-2-оксопропанамида стр. 168
Рис. А2.6. FT-IR спектр *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида стр. 168
Рис. А3.1. ^{1}H ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида (HL^5) стр. 169
Рис. А3.2. ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида (HL^5) стр. 169
Рис. А3.3. ^{1}H ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^6) стр. 170
Рис. А3.4. ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^6) стр. 170
Рис. А3.5. ^{1}H ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона (HL^7) стр. 171
Рис. А3.6. ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона (HL^7) стр. 171
Рис. А3.7. ^{1}H ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^8) стр. 172
Рис. А3.8. ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^8) стр. 172
Рис. А3.9. ^{1}H ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-циклогесил-2-оксопропанамида (HL^9) стр. 173
Рис. А3.10. ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-циклогесил-2-оксопропанамида (HL^9) стр. 173
Рис. А3.11. DEPT-135 ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-циклогесил-2-оксопропанамида (HL^9) стр. 174

Рис. А3.12. ^{1}H ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида (HL^{10}) стр. 174
Рис. А3.13. ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида (HL^{10}) стр. 175

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

H_2L^1	2-[(2-гидрокси-3-метоксифенил)метилиден]-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразин-1-карботиоамид (4-аллилтиосемикарбазон 3-метоксисалицилового альдегида)
H_2L^2	2-[(2,4-дигидроксифенил)метилиден]-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразин-1-карботиоамид (4-аллилтиосемикарбазон 2,4-дигидроксисалицилового альдегида)
H_2L^3	2-[(3,5-дибромо-2-гидроксифенил)метилиден]-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразин-1-карботиоамид (4-аллилтиосемикарбазон 3,5-дибромсалицилового альдегида)
H_2L^4	2-[(2-гидроксинафтален-1-ил)метилиден]-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразин-1-карботиоамид (4-аллилтиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафтальдегида)
HL^5	*N*-(4-метоксифенил)-2-{2-[(проп-2-ен-1-ил)карбамотиоил]гидразинилиден}пропанамид (4-аллилтиосемикарбазон *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида)
HL^6	2-[1-оксо-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-илиден]-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразин-1-карботиоамид (4-аллилтиосемикарбазон 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона)
HL^7	2-[1-(морфолин-4-ил)-1-оксопропан-2-илиден]-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразин-1-карботиоамид (4-аллилтиосемикарбазон 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона)
HL^8	2-[1-(азепан-1-ил)-1-оксопропан-2-илиден]-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразин-1-карботиоамид (4-аллилтиосемикарбазон 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона)
HL^9	*N*-циклогесил-2-{2-[(проп-2-ен-1-ил)карбамотиоил]гидразинилиден}пропанамид (4-аллилтиосемикарбазон *N*-циклогесил-2-оксопропанамида)
HL^{10}	*N*-(3-метоксипропил)-2-{2-[(проп-2-ен-1-ил)карбамотиоил]гидразинилиден}пропанамид (4-аллилтиосемикарбазон *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида)
1,10-Phen	1,10-фенантролин
2,2’-BPy	2,2’-бипиридин

3,5-Br_2Py	3,5-дибромпиридин
3,4-Lut	3,4-диметилпиридин
4-Pic	4-метилпиридин
3-Pic	3-метилпиридин
Py	пиридин
Im	имидазол
H_2TscSal	2-[(2-гидроксифенил)метилиден]-*N*-(проп-2-ен-1-ил)гидразин-1-карботиоамид (4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида)
H_2TscPyr	2-{2-[(проп-2-ен-1-ил)карбамотиоил]гидразинилиден}пропановая кислота (4-аллилтиосемикарбазон пировиноградной кислоты)
DMSO	диметилсульфоксид
МПК	минимальная подавляющая концентрация
МБК	минимальная бактерицидная концентрация
МФК	минимальная фунгицидная концентрация
λ	молярная электропроводность
IC_{50}	концентрация полумаксимального ингибирования
LD_{50}	полулетальная доза
с	синглет
уш. с	уширенный синглет
д	дублет
т	триплет
м	мультиплет
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
FT-IR	Fourier-transform infrared spectroscopy (ИК-Фурье спектроскопия)
ABTS	2,2'-азинобис-3-этилбензтиазолин-6-сульфоновая кислота
SD	стандартное отклонение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Координационные соединения находятся на границе между медициной и неорганической химией и напрямую связаны с открытием новых лекарств. Наш организм и биологическая система содержат сотни неорганических комплексов и металлов в виде различных ферментов и белковых кофакторов, необходимых для нормальных биологических процессов. Именно биологическое значение и их существенная роль в поддержании жизненно важных биологических процессов всегда привлекали химиков к работе в области синтеза и применения координационных соединений.

Тиосемикарбазоны и их координационные соединения обладают структурным разнообразием, различными моделями координации, а также потенциальными биологическими свойствами. Тиосемикарбазоны нашли применение в медицине начиная с XX-ого века. В 1950-х годах сообщалось об их действии против туберкулеза и проказы [1]. Противовирусные свойства тиосемикарбазонов привели к появлению на рынке Метисазона для лечения оспы. Данные лиганды также проявляют и противоопухолевые свойства, на основе которых был разработан Триапин (3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон) противораковое средство, дошедшее до фазы II испытаний на многих линиях раковых клеток. Координационные соединения металлов с тиосемикарбазонами обладают антиканцерогенными, антибактериальными, анти-ВИЧ, фунгицидными, противовирусными, противогрибковыми и противоопухолевыми свойствами. Вероятный механизм действия таких комплексов включает модификацию липофильности, регулирующую проникновение в клетку, которая изменяется при координации тиосемикарбазонов к ионам металлов. Поэтому в большинстве случаев координационные соединения являются более активными, чем исходные тиосемикарбазоны.

Аллилизотиоцианат это природное соединение, которое встречается в растениях семейства крестоцветных, таких как хрен и горчица и обладает противомикробным действием. Кроме того, он производится в промышленных масштабах, поэтому его использование не вызывает затруднений. Тиосемикарбазид, полученный на основе аллилизотиоцианата легко вступает в реакции конденсации с различными кетонами и альдегидами, образуя 4-аллилтиосемикарбазоны и их комплексы. В Лаборатории Передовых Материалов для Биофармацевтики и Техники в Молдавском Государственном Университете был синтезирован 4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида и его смешаннолигандные координационные соединения меди(II). Комплексы проявили

широкий спектр биологической активности: противораковую, противомикробную, противогрибковую и антиоксидантную. Во всех случаях они превосходили по активности 4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида. Однако, сам тиосемикарбазон обладал низкой растворимостью в воде, а его координация к атому меди(II) с последующим введением аминов во внутреннюю сферу комплекса не привела к увеличению растворимости комплексов. Растворимость в воде имеет первостепенное значение при разработке достаточно безопасной и эффективной лекарственной формы, поскольку приготовление, всасывание и даже биологическая активность лекарства зависят от его растворимости. Поэтому представляет интерес изучить как введение заместителей в бензилиденовый фрагмент 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида повлияет на активность смешаннолигандных координационных соединений меди(II), а также на растворимость в воде полученных соединений.

Пировиноградная кислота является природным соединением, содержится во всех живых организмах, а также в *Populus tremula, Macrobrachium nipponense* и др. растениях, которые произрастают на территории Республики Молдова. В Лаборатории Передовых Материалов для Биофармацевтики и Техники в Молдавском Государственном Университете был синтезирован 4-аллилтиосемикарбазон пировиноградной кислоты, его комплексы 3*d* металлов, а также смешаннолигандные комплексы меди(II). Изучение их противомикробной и противогрибковой активности показало, соединения обладают невысокой активностью, координация 4-аллилтиосемикарбазона пировиноградной кислоты к атомам металла приводит увеличению активности комплекса, а введение гетероароматических оснований во внутреннюю сферу комплексов меди(II) приводит к еще большему повышению активности. Растворимость в воде 4-аллилтиосемикарбазона пировиноградной кислоты более 10 мг/мл, однако его координация к атомам металлов приводит к снижению растворимости вплоть до ее полного отсутствия.

Амиды пировиноградной кислоты обладают различными видами биологической активности, например *N*,*N*-диэтил-2-оксопропанамид оказывает противовоспалительное и антиэкзитотоксическое действие. Он эффективно блокирует нейтрофилы, которые накапливаются вокруг поврежденных тканей головного мозга и усугубляют повреждение тканей во время инсульта. *N*,*N*-диизопропил-2-оксопропанамид проявляет противовоспалительную и нейропротекторную активность. Тиосемикарбазоны амидов пировиноградной кислоты и их комплексы мало описаны в литературе, а их биологическая активность практически не изучена. Поэтому представляет интерес изучить биологическую активность 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты и их комплексов,

установить влияние появления амидного фрагмента в составе данного тиосемикарбазона, а также исследовать изменение растворимости в воде полученных соединений.

Цель исследования:

Нахождение новых противомикробных, противогрибковых и антиоксидантных агентов с повышенной растворимостью на основе смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида и 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты.

Задачи исследования:

1. Синтез смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида;
2. Нахождение условий синтеза амидов пировиноградной кислоты;
3. Синтез 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты;
4. Синтез координационных соединений некоторых $3d$ металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты;
5. Установление состава, строения и физико-химических свойств синтезированных соединений;
6. Исследование антиоксидантной, противомикробной и противогрибковой активностей синтезированных веществ.

Научная гипотеза. На основании анализа литературных источников предполагается, что введение гетероароматических оснований во внутреннюю сферу координационных соединений меди(II) 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида, введение заместителей в бензилиденовый фрагмент в составе 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида, появление амидного фрагмента в составе 4-аллилтиосемикарбазона пировиноградной кислоты приведет к повышению биологической активности данных тиосемикарбазонов и их комплексов. А также повлияет на растворимость в воде полученных соединений, сделав их более растворимыми.

Методология исследования

В процессе исследования были синтезированы 4-аллилтиосемикарбазоны замещенных салицилового альдегида, найдены условия для синтеза амидов пировиноградной кислоты и 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты. Чистота и строение полученных соединений была определена методом ЯМР ^{1}H, ^{13}C. ЯМР исследование было проведено в Институте Химии, Республики Молдова. Для всех тиосемикарбазонов была определена температура плавления капиллярным методом. Для монокристаллов 4-аллилтиосмикарбазонов и их координационных соединений,

полученных перекристаллизацией из метанола, этанола, диметилформамида и смеси ацетона и ацетонитрила был проведен рентгеноструктурный анализ, который был выполнен в Институте Прикладной Физики, Республики Молдова. Для тех веществ, для которых не были получены монокристаллы, был проведен сравнительный анализ FT-IR спектров для 4-аллилтиосемикарбазонов и их комплексов. Регистрация FT-IR спектров проводилась в Лаборатории Передовых Материалов для Биофармацевтики и Техники в Молдавском Государственном Университете. Для определения состава координационных соединений для каждого соединения был выполнен анализ на металл, массовая доля металлов в соединениях определялась титриметрическим методом. Молярная электропроводность комплексов определялась в метаноле или диметилформамиде в электрохимической ячейке с платиновыми электродами с помощью реохордного моста Р-38. Для всех синтезированных соединений была изучена противомикробная, противогрибковая и антиоксидантная активность. Исследование противомикробной и противогрибковой активности проводилось в Микробиологической лаборатории Национального Агентства Общественного Здоровья, Республики Молдова. Исследование антиоксидантной активности проводилось в Институте Зоологии, Республики Молдова.

Решенная научная проблема: были получены новые потенциальные противомикробные, противогрибковые и антиоксидантные агенты на основе смешаннолигандных координационных соединений меди(II) 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида и координационных соединений некоторых 3*d* металлов 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты. Были выявлены соединения, обладающие высокой растворимостью в воде, а также соединения, которые превосходят по активности вещества, которые были использованы в качестве стандартов (Тетрациклин, Флуконазол и Тролокс).

Теоретическая значимость работы

Результаты данного исследования могут быть использованы в дальнейшем для поиска новых координационных соединений, обладающих высокой противогрибковой, противомикробной и антиоксидантной активностью и растворимостью в воде, за счет выявления взаимосвязи структуры вещества и его активности, и определения влияния дополнительного биологически активного лиганда в составе координационных соединений на синергизм их биологических свойств. В дальнейшем результаты данного исследования могут дополнить материал спецкурсов по Биофармацевтической Химии и Биохимии.

Практическая значимость работы заключается в получении новых потенциальных противомикробных, противогрибковых и антиоксидантных агентов.

Результаты данного исследования вошли в **16 научных публикаций**, из которых **6 научных статей** (4 статьи в международные журналы с импакт-фактором и 2 научные статьи в журнал категории B), **10 тезисов** на международных и национальных конференциях. Получен **1 патент** Республики Молдова: соединение, обладающее бактериостатическим действием в отношении *Bacillus cereus* и *Bacillus subtilis*. На салонах изобретений было получено **4** золотые медали.

Структура и объем диссертации:

Работа состоит из введения, четырех глав, общих выводов и рекомендаций, списка литературы с 161 источниками, 5 приложений. Диссертация представлена на 135 страницах (до Библиографии) и содержит 27 таблиц, 103 рисунка, включая приложение.

Во **Введении** описывается актуальность темы исследования, цель 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 некоторых 3d металлов с тиосемикарбазонами*" является литературным обзором, который состоит из четырех параграфов. В первом параграфе приведены общие сведения о тиосемикарбазонах, в особенности рассматриваются 4-аллилтиосемикарбазоны. Во втором параграфе описаны координационные соединения некоторых 3d металлов N^4-замещенных тиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида, их строение, синтез и различные виды биологической активности. В третьем параграфе описаны смешаннолигандные координационные соединения с N^4-замещенными тиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида, их получение, строение и влияние введение N-гетероароматического основания во внутреннюю сферу комплексов на их биологическую активность. В четвертом параграфе описаны координационные соединения некоторых 3d металлов с тиосемикарбазонами оксокислот, особое внимание уделяется пировиноградной кислоте, ее тиосемикарбазонам и их комплексам. Также описаны амиды пировиноградной кислоты, тиосемикарбазоны амидов пировиноградной кислоты и их комплексы. Глава заканчивается выводами.

Вторая глава *"Методы синтеза, анализа и исследований"* состоит из 7 параграфов, в которых описаны исходные вещества, методы синтеза 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида, амидов пировиноградной кислоты, 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты, их координационных соединений 3d металлов и смешаннолигандных координационных соединений меди(II).

Перечислены и описаны методы анализа полученных соединений, а также методики исследования противомикробной, противогрибковой и антиоксидантной активностей. Глава заканчивается выводами.

Третья глава *"Смешаннолигандные координационные соединения меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами производных салицилового альдегида"* состоит из 3 параграфов, и содержит описание полученных 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида, строение и чистота которых подтверждена ЯМР спектроскопией ^{1}H и ^{13}C. Приведены данные анализа на металл для синтезированных комплексов, а также значение их молярной электропроводности. Методом рентгеноструктурного анализа было определено строение 5 комплексов, из которых 1 комплекс нитрата меди с 3,5-дибромсалициловым альдегидом и 4 смешаннолигандных комплексов нитрата и ацетата меди(II). Проведен сравнительный анализ ИК спектров исходных 4-аллилтиосемикарбазонов и их смешаннолигандных соединений меди(II), определен способ координации лиганда к центральному атому. Приведены результаты исследования противомикробной, противогрибковой и антиоксидантной активностей. Изучена зависимость биологической активности от природы *N*-гетероароматического основания во внутренней сфере комплексов меди(II), а также выявлены наиболее активные соединения. Глава заканчивается выводами.

Четвертая глава *"Координационные соединения некоторых 3d металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты"* состоит из 4 параграфов, в которых описаны амиды пировиноградной кислоты и их 4-аллилтиосемикарбазоны. Строение и чистота синтезированных соединений определена методом ЯМР спектроскопии ^{1}H и ^{13}C. Методом рентгеноструктурного анализа установлено строение пяти 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты. Для комплексов приведены данные анализа на металл, а также исследование молярной электропроводности. Методом рентгеноструктурного анализа было определено строение 10 координационных соединений 3*d* металлов и смешаннолигандных координационных соединений меди(II). Проведен сравнительный анализ ИК спектров для 4-аллилтиосемикарбазонов и их координационных соединений, определен способ координации лиганда к центральному атому. Приведены результаты исследования противомикробной, противогрибковой и антиоксидантной активностей. Прослежена зависимость биологической активности и влияния природы центрально атома, кислотного остатка и *N*-гетероароматического основания во внутренней сфере комплексов меди(II), а также выявлены наиболее активные соединения и приведены

их сравнения с веществами, которые использовались в качестве стандартов. Глава заканчивается выводами.

Заключение состоит из общих выводов по проведенному исследованию, рекомендаций и библиографии.

1. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ 3*d* МЕТАЛЛОВ С ТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ

1.1 Общие сведения о тиосемикарбазонах и их свойствах. 4-Аллилтиосемикарбазоны.

Тиосемикарбазиды впервые появились в литературе в конце 1800-х годов, а тиосемикарбазоны были описаны как потенциальные агенты для получения производных кетонов и альдегидов в 1900-х годах [2]. Одно из их важнейших свойств — это способность координироваться к металлу через различные донорные атомы, что приводит к образованию множества координационных соединений с различным строением [3]. Общая формула тиосемикарбазонов представлена на рисунке 1.1.

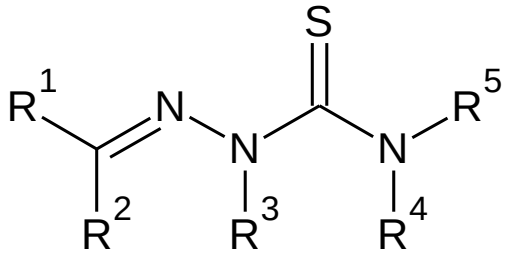
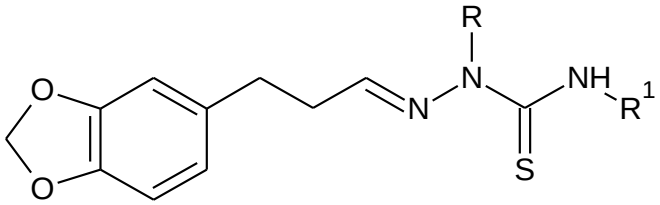


Рис. 1.1. Общая формула тиосемикарбазона

Тиосемикарбазоны представляют интерес для изучения благодаря их простоте получения и полезным фармакологическим свойствам. Координационные соединения тиосемикарбазонов проявляют широкий спектр биологической активности: противомикробные [4-8], противогрибковые [9-14], антиоксидантные [15-17], противораковые [6, 18-22], противовоспалительные [23-26], противотуберкулезные [27-31] и противовирусные [32-37], в том числе анти-ВИЧ [38,39]. Замещение в положении *N*(4) тиосемикарбазонов расширяет делокализацию электронной плотности по системе, улучшает их растворимость и координационную способность и, как следствие, повышает биологическую активность [40-42]. Maria Joselice e Silva *et al* [43] синтезировали 5 новых тиосемикарбазонов, общая формула которых изображена на рисунке 1.2 и изучили их цитотоксическую активность в отношении клеток KB (Рак дна полости рта).



R=H, CH_3; R^1=H, CH_3, CH_2CH_3, C_6H_5

Рис. 1.2. Общая формула *N*-замещенных тиосемикарбазонов 3-(3,4-метилендиокси)фенилпропаналя

По результатам в таблице 1.1, можно сделать вывод, что замещенные в четвертом положении тиосемикарбазоны являются более активными, чем незамещенные, и ингибировали 50% клеточного роста клеток KB при концентрациях 1.5 мкг/мл и 4.6 мкг/мл. Остальные соединения были неактивны до концентрации 10 мкг/мл.

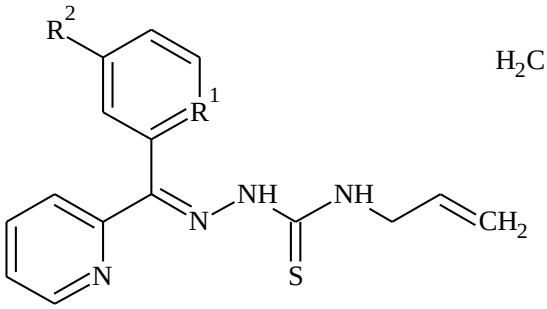
Таблица 1.1. Результаты цитотоксического теста, проведенного с клетками KB

R	R^1	IC_{50}, (мкг/мл)
H	H	>10
H	CH_3	1.5
H	C_2H_5	4.6
H	C_6H_5	>10
CH_3	H	>10
Адриамицин		≤1.0

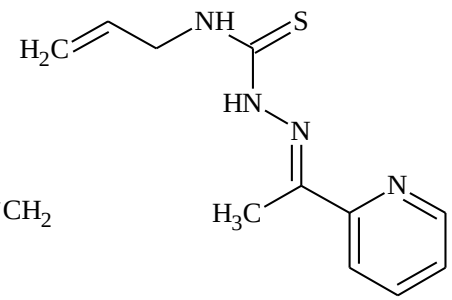
4-Аллилтиосемикарбазоны и их координационные соединения 3*d* металлов хорошо кристаллизуются [44-46], устойчивы на воздухе, растворимы в большом количестве органических растворителей [47-49], и проявляют широкий спектр биологической активности [50, 51].

Kalinowski, D. S. et al [52] синтезировали 4-аллилтиосемикарбазоны замещенных 2-бензоилпиридина (Рисунок 1.3), а в 2009 году а же группа авторов [53] описала 4-аллилтиосемикарбазон 2-ацетилпиридина, которые обладают выраженной противораковой активностью *in vitro* и *in vivo*.

Синтезированные вещества были тестированы в отношении линии клеток фибробластов легкого человека MRC-5 и линии клеток нейробластомы человека SK-N-MC (Таблица 1.2). Исследование показало, что 4-аллилтиосемикарбазон 2-ацетилпиридина является наиболее активным в отношении клеток SK-N-MC, а также значительно превосходит активность 3-AP, который был разработан для лечения рака и прошел клинические испытания.



Dp4aT (R^1=N, R^2=H), Bp4aT (R^1=H, R^2=H), NBp4aT (R^1=H, R^2=NO_2)



HAp4aT

Рис. 1.3. Общая формула 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных 2-бензоилпиридина и 2-ацетилпиридина

Таблица 1.2. Значения IC_{50} синтезированных веществ при подавлении роста линии клеток MRC-5 и SK-N-MC

Вещество	IC_{50}, (мкМ)	
	MRC-5	SK-N-MC
Dp4aT	-	0.05
Bp4aT	>6.25	0.004
NBp4aT	2.39	0.013
HAp4aT	-	0.001
3-AP	-	0.26

Среди производных 4-аллилтиосемикарбазонов 2-бензоилпиридина, Bp4aT и NBp4aT проявляют наибольшую антипролиферативную активность. В отношении линии клеток MRC-5 наиболее активным является NBp4aT.

В 2014 году авторами [54] был синтезирован 4-аллилтиосемикарбазон 5-нитрофуран-2-карбальдегида ($HFurNO_2$) (Рисунок 1.4) и его координационные соединения меди(II) и никеля(II).

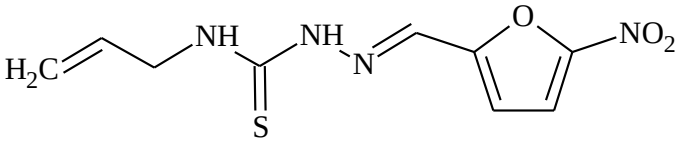


Рис. 1.4. Структурная формула 4-аллилтиосемикарбазона 5-нитрофуран-2-карбальдегида ($HFurNO_2$)

Для 4-аллилтиосемикарбазона и его координационных соединений изучили противомикробную и противогрибковую активности (Таблица 1.3) в отношении *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (GISK 8035), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Salmonella abony* (GISK 03/03) и *Candida albicans*.

Таблица 1.3. Минимальные подавляющие и минимальные бактерицидные концентрации (мкг/мл)

Вещество	*Escherichia coli*		*Salmonella abony*		*Staphylococcus aureus*		*Bacillus cereus*		*Candida albicans*	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
$HFurNO_2$	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0
$Cu(HL)_2Cl_2$	0.5	1.0	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	2.0
$Cu(HL)_2Br_2$	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5
$Cu(HL)_2(NO_3)_2$	0.5	1.0	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5
$Cu(HL)_2SO_4$	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0
$Cu(HL)_2(ClO_4)_2$	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0
$Ni(HL)_2Cl_2$	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0
$Ni(HL)_2(NO_3)_2$	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0
NiL_2	0.12	0.5	0.25	0.5	0.12	0.25	0.25	0.5	0.12	0.25

По результатам было определено, что 4-аллилтиосемикарбазон является неактивным, а на активность координационных соединений влияет природа кислотного остатка и активность увеличивается согласно следующему ряду Br^-> Cl^-> NO_3^-> SO_4^{2-}≈ ClO_4^-.

Для 4-аллилтиосемикарбазона и его комплекса $Cu(HL)_2(NO_3)_2$ была исследована противораковая активность в отношении линии клеток лейкемии человека HL-60 (Таблица 1.4). По результатам, координационное соединение меди(II) более активно, чем лиганд при концентрации 10^{-5} моль/л. И лиганд и комплекс теряют свою активность при более низких концентрациях.

Таблица 1.4. Значения IC_{50} веществ в отношении клеток MRC-5 и SK-N-MC

Вещество	IC_{50}, (мкМ)	
	MRC-5	SK-N-MC
$HFurNO_2$	-	0.05
$Cu(HL)_2(NO_3)_2$	>6.25	0.004

Авторами [55] были получены 4-аллилтиосемикарбазон 2-формилпиридина (Рисунок 1.5) и его координационные соединения цинка, меди, никеля и кобальта.

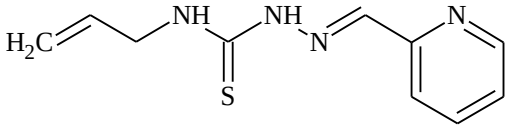


Рис.1.5. Структурная формула 4-аллилтиосемикарбазона 2-формилпиридина (HAtsc2-Fpy)

Для полученных соединений было исследовано несколько видов биологической активности: антипролиферативная, противомикробная и противогрибковая, антиоксидантная, а также определена их токсичность. Антипролиферативная активность тиосемикарбазона HAtsc2-Fpy и комплексов была протестирована в отношении четырех линий раковых клеток (эпителиальных клеток шейки матки человека (HeLa), веретенообразных и больших многоядерных рабдомиосарком мышц человека (RD), лейкемии человека (HL-60), клеток рака поджелудочной железы (BxPC-3) и одна нормальная клеточная линия (нормальный почечный эпителий (MDCK)) (Таблица 1.5). Комплексы меди проявляют наибольшую активность по отношению к исследованной серии линий раковых клеток. Более того, по антипролиферативной активности эти комплексы превосходят применяемый в медицинской практике доксорубицин. Также была изучена антипролиферативная активность этих соединений по отношению к нормальной клеточной линии MDCK. Комплексы никеля и кобальта практически не влияют на рост и пролиферацию этой линии клеток.

Таблица 1.5. Значения IC_{50} для HAtsc2-Fpy и его комплексов в отношении линии клеток MDCK, HL-60, HeLa, BxPC-3, и RD (мкМ)

Вещество	MDCK	HL-60	HeLa	BxPC-3	RD
HAtsc2-Fpy	>100	0.30 ± 0.02	>100	>100	1.10 ± 0.03
$[Zn(H_2O)(L)Cl]$	38.5 ± 4.0	0.20 ± 0.03	1.4 ± 0.3	10.0 ± 0.3	0.06 ± 0.01
[Cu(L)Cl]	3.0 ± 0.4	0.10 ± 0.06	0.40 ± 0.03	0.05 ± 0.02	0.13 ± 0.02
[Cu(L)Br]	6.2 ± 1.4	0.10 ± 0.04	0.30 ± 0.03	0.06 ± 0.01	0.2 ± 0.1
$[Cu_2L_2(CH_3COO)_2]\cdot 4H_2O$	2.0 ±0.2	0.10 ± 0.02	0.20 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.05 ± 0.01
$[Ni(HL)_2]Cl_2\cdot H_2O$	>100	0.09 ± 0.01	>100	3.6 ± 0.9	2.9 ± 0.4
$[Co(L)_2]Cl$	>100	>10	2.5 ± 0.5	4.1 ± 0.5	>100
Доксорубицин	7.1 ± 0.3	0.2 ± 0.1	10.0 ± 0.4	3.7 ± 0.3	16.2 ± 0.6

Поскольку полученные результаты противоопухолевой активности изучаемой серии комплексов представляют как теоретический, так и практический интерес, их токсичность была изучена *in vivo* на *Daphnia magna* (Таблица 1.6). Как видно из результатов, комплекс никеля (IC_{50} > 100 мкМ) практически не действует на *Daphnia magna*, тогда как комплексы меди и цинка, а также HAtsc2-Fpy токсичны при концентрациях 10 и 100 мкМ, а их значения LC_{50} находятся в диапазоне 1,0–3,5 мкМ.

Для всех синтезированных веществ была изучена противомикробная и противогрибковая активности в отношении: *S. aureus, E. coli* и *C. albicans* (Таблица 1.7). Как видно из полученных данных, наибольшую противомикробную активность проявляют комплексы цинка и меди. Если их активность в отношении грамположительного

бактериального штамма всего в 2–4 раза превышает активность тиосемикарбазона HAtsc2-Fpy, то активность в отношении грам-отрицательного бактериального штамма уже в 4–16 раз превышает соответствующую активность некоординированного лиганда. Комплексы меди также проявляют многообещающую противогрибковую активность, превосходящую активность нистатина.

Таблица 1.6. Процент жизнеспособности (V, %) *Daphnia magna* в присутствии различных концентраций исследуемых соединений и соответствующие значения LC_{50}

Вещество	V, %				LC_{50}, мкМ
	100 мкМ	10 мкМ	1 мкМ	0.1 мкМ	
HAtsc2-Fpy	0.0	0.0	56.4 ± 7.3	97 ± 7.3	1.0 ± 0.1
$[Zn(H_2O)(L)Cl]$	0.0	0.0	56.4 ± 7.3	102.6 ± 0.0	1.0 ± 0.1
[Cu(L)Cl]	0.0	0.0	97.4 ± 7.3	102.6 ± 0.0	3.5 ± 2.8
[Cu(L)Br]	0.0	0.0	97.4 ± 7.3	102.6 ± 0.0	3.5 ± 2.8
$[Cu_2L_2(CH_3COO)_2]\cdot 4H_2O$	0.0	0.0	66.7 ± 7.3	76.9 ± 7.3	1.3 ± 0.5
$[Ni(HL)_2]Cl_2\cdot H_2O$	87.2 ± 7.3	97.4 ± 7.3	102.6 ± 0.0	102.6 ± 0.0	>100
$[Co(L)_2]Cl$	35.9 ± 7.3	92.3 ± 0.0	97.4 ± 7.3	97.4 ± 7.3	65.4 ± 11.8
Доксорубицин	0.0	25.6 ± 7.3	76.9 ± 7.3	87.2 ± 7.3	3.3 ± 1.1

Таблица 1.7. Противомикробная и противогрибковая активность HAtsc2-Fpy и его комплексов в виде значений МПК/МБК/МФК (мкг/мл)

Вещество	*S. aureus* ATCC 25923		*E. coli* ATCC 25922		*C. albicans* ATCC 10231	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МФК
HAtsc2-Fpy	0.488	0.977	31.3	62.5	62.5	500
$[Zn(H_2O)(L)Cl]$	0.244	0.488	3.91	7.81	31.3	250
[Cu(L)Cl]	0.122	0.244	3.91	7.81	15.6	31.3
[Cu(L)Br]	0.244	0.488	7.81	15.6	7.81	15.6
$[Cu_2L_2(CH_3COO)_2]\cdot 4H_2O$	0.244	0.488	1.95	3.91	31.3	62.5
$[Ni(HL)_2]Cl_2\cdot H_2O$	15.6	31.3	1000	—	500	—
$[Co(L)_2]Cl$	62.5	125	250	500	62.5	250
Фурацилин	9.3	9.3	18.5	37.5	—	—
Нистатин	—	—	—	—	80	80

Также для исходного 4-аллилтиосемикарбазона и его координационных соединений была изучена антиоксидантная активность в отношении катион радикала $ABTS^{\bullet+}$ (Таблица 1.8). Тиосемикарбазон HAtsc2-Fpy проявляет высокую антирадикальную активность по отношению к $ABTS^{\bullet+}$ со значениями IC_{50} 14.2–20.6 мкМ по сравнению со стандартным антиоксидантом - тролоксом (значение IC_{50} 33 мкМ). В то же время комплексы меди и

кобальта проявляют значительно меньшую антирадикальную активность ($IC_{50} > 40$ мкМ). Наиболее активным является комплекс никеля(II) со значением IC_{50} 8.6 ±0.1 мкМ.

Таблица 1.8. Значения IC_{50} синтезированных веществ по отношению к катион-радикалу $ABTS^{\bullet+}$

Вещество	IC_{50}, мкМ
HAtsc2-Fpy	14.2 ± 1.8
$[Zn(H_2O)(L)Cl]$	24.7 ± 1.3
[Cu(L)Cl]	>100
[Cu(L)Br]	43.0 ± 2.1
$[Cu_2L_2(CH_3COO)_2]\cdot 4H_2O$	40.3 ± 1.8
$[Ni(HL)_2]Cl_2\cdot H_2O$	8.6 ± 0.1
$[Co(L)_2]Cl$	>100
Тролокс	33.0 ± 0.7

Авторами [56] было синтезировано координационное соединение меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-формилпиридина, которое проявляет высокую антирадикальную активность (IC_{50} 0.35±0.07 мкМ) и превосходит активность стандарта (IC_{50} 61.86±2.51 мкМ).

1.2 Координационные соединения некоторых 3*d* металлов N^4-замещенных тиосемикарбазонов производных салицилового альдегида

Тиосемикарбазоны производных салицилового альдегида и их координационные соединения широко описаны в литературе и продолжают представлять интерес для изучения из-за их различных видов биологической активности [57-70].

Авторами [71] были синтезированы незамещенный тиосемикарбазон салицилового альдегида и его координационные соединения Cu(II) и Ni(II), которые умеренно растворимы в воде. Результаты изучения противомикробной и противогрибковой активности показали, что наибольшую активность к грам-положительным (*S. aureus*) и грам-отрицательным (*E. Coli*) микроорганизмам проявил комплекс меди(II).

В 2022 году авторами [72] был синтезирован комплекс Zn(II) с тиосемикарбазоном салицилового альдегида и была изучена его активность в отношении грам-положительных, грам-отрицательных микроорганизмов и грибов. Комплекс цинка проявляет наибольшую активность в отношении грам-положительных микроорганизмов *S. aureus* и превосходит в активности исходный лиганд.

Авторами [73] были получены координационные соединения меди(II) $[Cu(SANEt_2)]_2$ и никеля(II) $[Ni(SANEt_2)]_2$ 4-диэтилтиосемикарбазоном салицилового альдегида H_2SANEt_2 а также изучена их противомикробная активность в отношении группы микроорганизмов

(Таблица 1.9). Лиганд и его комплексы проявили активность в интервале концентраций 10–400 мкг/мл. Лиганд наиболее активен в отношении *V. cholerae* 1363175 при концентрации 10 мкг/мл, тогда как комплекс никеля(II) более эффективен в отношении *S. typhi* 74, *V. cholerae* 1363175 и *S. dysenteriae* 1 при наименьшей концентрации10 мкг/мл. Комплекс $[Cu(SANEt_2)]_2$ проявил активность в отношении *S. typhi* 74, *S. dysenteriae* 1 и *S. epidermidis* 12228 при МИК 10 мкг/мл. В качестве стандарта был использован Амоксициллин, применяемый в медицинской практике. В случае некоторых видов микроорганизмов активность изученных комплексов превышает активность Амоксициллина в несколько раз.

Таблица 1.9. Значения минимальных ингибирующих концентраций (мкг/мл) синтезированных веществ по отношению к тестируемым микроорганизмам

Микроорганизмы	H_2SANEt_2	$[Ni(SANEt_2)]_2$	$[Cu(SANEt_2)]_2$	Амоксициллин
S. typhi 74	-	10	10	25
E. coli 55/10HD	-	50	-	1
M. luteus 9341	-	400	-	5
S. aureus ML191	-	50	25	5
K. pneumoniae 714	400	50	25	100
Pseudomonas AMRI 100	-	400	-	100
V. cholerae 1363175	10	10	10	25
Sh. sonnei BCH217	200	400	-	50
P. vulgaris 24	400	-	-	256
S. faecalis 52	400	-	-	5
S. dysenteriae 1	200	10	10	1
B. cereus 11778	400	50	400	25
P. aureginosa 25619	400	-	-	100
Micrococcus sp. 10240	400	50	100	25
B. subtilis 6633	-	100	-	25
B. pumilus 14884	400	100	-	50
B. bronchiseptica 4617	100	100	-	50
S. epidermidis 12228	-	50	10	5

Авторами [74] были синтезированы комплексы незамещенного тиосемикарбазона и 4-метилтиосемикарбазона салицилового альдегида из тригидрата нитрата меди(II) и пентагидрата сульфата меди(II). Для всех четырех комплексов была изучена *in vitro* цитотоксическая активность в отношении карциномы легкого A549, карциномы желудка MGC80-3, карциномы печени HepG2 и гепатокарциномы BEL-7404 линий раковых клеток [75]. Все синтезированные комплексы проявили активность выше, чем их исходные лиганды (IC_{50} 0.81-2.65 мкМ), исходные соли меди(II) (IC_{50} > 40 мкМ) и цисплатин (IC_{50} 18.57-29.5 мкМ).

Авторами [76] была исследована противомикробная активность незамещенного тиосемикарбазона салицилового альдегида и его координационных соединений цинка(II) и

марганца(II) в отношении *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella typhi, Aspergillus flavus* и *Mucor indicus*. Результаты показали, что комплексы металлов проявляют большую активность, чем исходный лиганд, что объясняется их более высокой липофильностью.

Авторами [77] была исследована противомикробная активность незамещенных тиосемикарбазонов салицилового и 5-бромсалицилового альдегидов и их координационных соединений меди(II) и никеля(II) в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Координация лигандов к атомам металлов привела к увеличению активности веществ.

В 2012 году [78] комплексы кобальта(II) 4-фенилтиосемикарбазона салицилового альдегида и пара-хлорбензальдегида были исследованы на противомикробную и противогрибковую активности в отношении *Bacillus Subtilis, Staphylococcus Epidermis, Escherichia Coli* и *Proteus Mirabilis*. Наибольшую активность проявил комплекс кобальта с 4-фенилтиосемикарбазоном пара-хлорбензальдегида в отношении *Staphylococcus Epidermis* (диаметр зоны ингибирования 1.8 см).

Sibuh B.Z. et al [79] были получены незамещенные тиосемикарбазоны 3-метоксибензальдегида (3-MBTSc) и 4-нитробензальдегида (4-NBTSc). Для этих веществ была изучена противораковая активность в отношении линий клеток рака молочной железы MCF-7, меланомы B16-F0 и асцитной карциномы Эрлиха-Леттра EAC (Таблица 1.10). Тиосемикарбазон 3-метоксибензальдегида проявил активность выше, чем тиосемикарбазон 4-нитробензальдегида по отношению ко всем линиям раковых клеток.

Таблица 1.10. Значения IC_{50} (мкг/мл) синтезированных веществ по отношению к линиям раковых клеток

Линии клеток	3-MBTSc	4-NBTSc
MCF-7	2.821 ± 0.008	7.102 ± 0.010
B16-F0	2.904 ± 0.013	7.129 ± 0.012
EAC	3.355 ± 0.012	3.832 ± 0.014

Авторами [80] были синтезированы 4-(диметилфенил)тиосемикарбазоны салицилового альдегида и их координационные соединения кобальта, никеля, меди и цинка. Противомикробная активность всех синтезированных веществ была изучена в отношении *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Исследованные соединения проявили активность в интервале концентраций 0.7 – 1000.0 мг/мл, наибольшую активность проявил комплекс никеля. Противомикробная активность зависит от природы центрального атома и положения метильной группы в тиосемикарбазиде.

Авторами [81] были синтезированы координационные соединения меди(II) с незамещенным тиосемикарбазоном и 4-метилтиосемикарбазоном 2-гидрокси-3-метоксибензальдегидом. Изучение противомикробной и противогрибковой активности показало, что комплексы меди(II) являются более активными, чем исходные тиосемикарбазоны, наибольшую активность они проявляют в отношении *B. subtilis, E. coli, A. niger,* и превышают активность Ципрофлоксацина, Клотримазола и Флуконазола, которые были использованы в качестве стандарта.

В 2020 году [82] были синтезированы незамещенный, 4-фенил-, 4-этил-тиосемикарбазоны 2,3-дигидроксибензальдегида (HL^{1-3}) и 2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (HL^{4-6}), а также их комплексы с хлоридом меди(II). Для всех полученных веществ была изучена противораковая активность в отношении линий раковых клеток: яичников (2008), толстой кишки (HCT-15), поджелудочной железы (PSN-1 и BxPC3) и рака щитовидной железы (BCPAP) (Таблица 1.11).

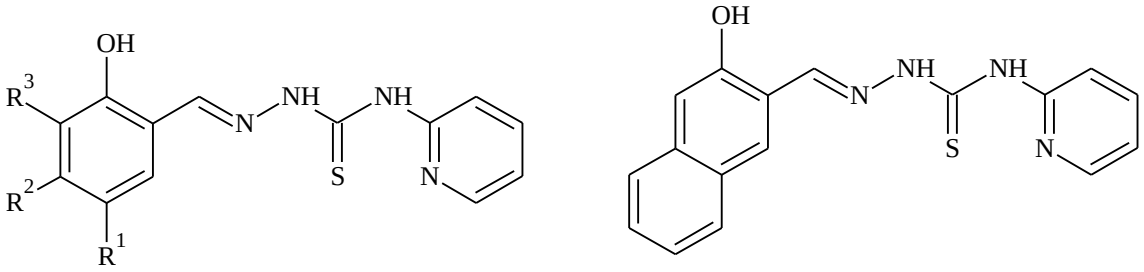
Таблица 1.11. Значения IC_{50} (мкМ) синтезированных веществ по отношению к ряду линий раковых клеток

Вещество	2008	HCT-15	PSN-1	BxPC3	BCPAP
HL^1	0.78 ± 0.21	0.51 ± 0.14	0.51 ± 0.12	0.005 ± 0.001	0.51 ± 0.09
CuL^1Cl	0.013 ± 0.008	0.004 ± 0.001	0.008 ± 0.002	0.03 ± 0.01	0.033 ± 0.01
HL^2	4.85 ± 1.12	3.97 ± 0.38	6.82 ± 1.08	0.98 ± 0.25	3.15 ± 0.62
CuL^2Cl	0.035 ± 0.011	0.017 ± 0.006	0.32 ± 0.10	0.002 ± 0.0005	0.84 ± 0.16
HL^3	1.97 ± 0.66	2.22 ± 0.76	3.13 ± 1.11	1.11 ± 0.76	0.51 ± 0.090
CuL^3Cl	0.010 ± 0.001	0.036 ± 0.012	0.021 ± 0.090	0.015 ± 0.006	0.041 ± 0.011
HL^4	-	-	-	-	-
CuL^4Cl	0.098 ± 0.004	0.091 ± 0.06	0.36 ± 0.010	0.011 ± 0.004	0.35 ± 0.09
HL^5	-	-	-	-	-
CuL^5Cl	0.71 ± 0.15	0.82 ± 0.14	0.51 ± 0.12	0.11 ± 0.09	0.83 ± 0.11
HL^6	-	-	-	-	-
CuL^6Cl	0.16 ± 0.04	0.23 ± 0.09	0.029 ± 0.008	0.029 ± 0.011	0.072 ± 0.012
Цисплатин	2.17 ± 1.37	13.92 ± 1.68	12.10 ± 2.87	13.98 ± 1.23	6.65 ± 2.85

Тиосемикарбазоны HL^{1-3} показали значения IC_{50} в низком микромолярном диапазоне, в то время как результаты для HL^{4-6} не поддаются обнаружению, возможно из-за низкой растворимости веществ. Все комплексы меди(II) проявили значительную противоопухолевую активность *in vitro* со значениями IC_{50} в наномолярном диапазоне. В целом комплексы меди с 2-гидрокси-3-метоксифенильной группой в составе тиосемикарбазона более цитотоксичны, чем с 2,3-дигидроксифенильной группой.

Авторами [83] были синтезированы координационные соединения цинка, никеля(II), меди(II) и кобальта 4-(пирид-2-ил)тиосемикарбазонов салицилового альдегида и 2-

гидроксинафталин-1-карбальдегида (Рисунок 1.6) и была изучена их противомикробная активность. Синтезированные соединения проявляют активность в интервале концентраций 0.005-10.0 мг/мл. Концентрация зависит от природы центрального атома и изменяется согласно следующему ряду Cu> Zn> Co≈ Ni. Более того синтезированные соединения ингибируют пролиферацию клеток промиелоцитарного лейкоза человека HL-60 до 100% в диапазоне концентраций 10^{-5}-10^{-6} моль/л.



R^1= H, OH, Br, NO_2; R^2= H, OH; R^3= H, OH, Br, NO_2

Рис. 1.6. Структурные формулы 4-(пирид-2-ил)тиосемикарбазонов салицилового альдегида и 2-гидроксинафталин-1-карбальдегида

A. Gulea et al [80] синтезировали 4-(диметилфенил)тиосемикарбазон салицилового альдегида и его координационные соединения кобальта, никеля, меди(II) и цинка и изучили их противомикробную активность в отношении стандартных штаммов *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Как тиосемикарбазон, так и его координационные соединения биометаллов проявляют селективную противомикробную активность в диапазоне концентраций 0.7 – 1000.0 мг/мл. Координационные соединения никеля являются наиболее активными веществами из этого ряда.

В 2020 году [84] были синтезированы незамещенный тиосемикарбазон 1-нафтальдегида и его комплекс меди(II). Была изучена их противомикробная активность в отношении грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов *B. subtilis* и *E. coli*. Комплекс меди(II) проявляет активность выше, чем исходный тиосемикарбазон и его активность сопоставима с активностью Хлорамфеникола, антибактериального средства широкого действия, используемого в медицине.

S. H. Abo El-Fetoh et al [85] синтезировали тиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафтальдегида и его координационные соединения с различными солями меди(II): $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, $Cu(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ и $CuBr_2$. Исследование противомикробной активности в отношении грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов: *Bacillus subtilis, Escherichia coli, Candida libolitica*. Исходный

тиосемикарбазон не проявил активности в отношении изучаемых микроорганизмов, а комплексы меди(II) наоборот проявили наивысшую активность, активность зависит от природы кислотного остатка.

Авторами [86] была изучена антиоксидантная активность *N*(4)-метил(фенил)тиосемикарбазона 2,4-дигидроксибензальдегида и его комплексов Co(II), Ni(II) и Cu(II) в отношении $DPPH^{\bullet}$ свободного радикала, в качестве стандарта использовалась аскорбиновая кислота. Результаты эксперимента показали, что активность уменьшается согласно следующему ряду Co > Ni > Cu, комплекс кобальта также превышает по активности аскорбиновую кислоту.

В 2022 году [87] был синтезирован 4,4-диметилтиосемикарбазон 3,5-дихлоросалицилового альдегида и его комплекс с $NiCl_2 \cdot 6H_2O$. Данный комплекс исследовали, как потенциальный ингибитор SARS-CoV-2 вируса, результаты показали, что у данного комплекса аффинность связывания лучше, чем у препаратов хлорин, гидроксихлорин, ремдесивир, которые применяются для лечения COVID-19.

Vladimir V. Bon [88] синтезировал координационное соединения меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-гидроксибензальдегида в молярном соотношении 1:2. В результате он получил структуру квадратно-плоскостного строения, в которой оба лиганда координируются по-разному (Рисунок 1.7).

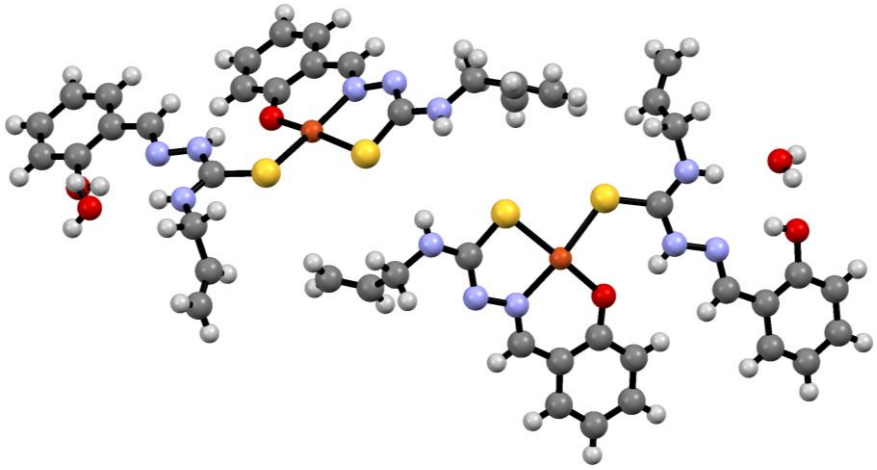


Рис. 1.7. Структура комплекса меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-гидроксибензальдегида (CCDC 798586)

Один из лигандов проявляет себя как трехдентатный и координируется к атому меди через фенольный атом кислорода, азометиновый атом азота и тиоамидный атом серы. Второй лиганд является монодентатным и координируется только через атом серы.

Комплекс стабилизирован внутримолекулярной водородной связью, образующей шестичленное псевдохелатное металлическое кольцо.

Авторами [16] были получены незамещенные и замещенные тиосемикарбазоны 5-метоксисалицилового альдегида и 2-гидрокси-1-нафтальдегида. Для них была исследована противовоспалительная и антиоксидантная активность в отношении DPPH. Все синтезированные тиосемикарбазоны проявили себя, как потенциальные антиоксиданты. Наибольшую противовоспалительную активность проявил 4-этилтиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафтальдегида.

В 2015 году [89] было синтезировано 4 новых тиосемикарбазона: 4-этилтиосемикарбазон 5-нитро-2-гидроксибензальдегида, 4,4-диметилтиосемикарбазон 5-хлоро-2-гидроксибензальдегида, тиосемикарбазон 5-аллил-3-метокси-2-гидроксибензальдегида и 4-фенилтиосемикарбазон 5-аллил-3-метокси-2-гидроксибензальдегида. Была изучена их противораковая активность в отношении линий клеток: колоректальной карциномы человека (HCT-116), рака молочной железы (MCF-7), клетки эпителиоидной карциномы поджелудочной железы человека (PANC-1) и нормальные фибробласты мыши NIH/3T3. Соединения проявили значительное цитотоксическое действие на три линии раковых клеток; однако ни одно из испытуемых соединений не оказалось цитотоксичным в отношении нормальных фибробластах мыши. PANC-1 была наиболее чувствительной клеточной линией к цитотоксическому потенциалу испытуемых соединений, и IC_{50} для синтезированных веществ составляло от 0.73 до 13.7 мкМ. Интересно, что цитотоксический эффект у 4,4-диметилтиосемикарбазона 5-хлоро-2-гидроксибензальдегида и 4-фенилтиосемикарбазона 5-аллил-3-метокси-2-гидроксибензальдегида оказался сильнее, чем у двух других тиосемикарбазонов. Хотя цитотоксический эффект испытуемых соединений в клетках MCF-7 и HCT-116 был не так сильно выражен, как в клетках PANC-1, соединения 4,4-диметилтиосемикарбазона 5-хлоро-2-гидроксибензальдегида и 4-фенилтиосемикарбазона 5-аллил-3-метокси-2-гидроксибензальдегида показали значительный цитотоксический эффект и в двух указанных клеточных линиях (IC_{50} < 16 мкМ). Это увеличение цитотоксического потенциала может быть связано с присутствием фенильного и хлоридного фрагмента, а уменьшение активности с заменой этих групп на H и NO_2. Кроме того, цитотоксическая активность быть связана с наличием концевых метильных и фенильных групп. Также наличие этих групп может привести к тому, что данные молекулы преодолеют барьеры клеточной стенки и позволят им взаимодействовать с ДНК.

West D.X. et al [90] получили и описали 8 новых различных N^4-замещенных тиосемикарбазона 2-гидроксиацетофенона и их двухъядерные комплексы меди(II). Для координационных соединений была изучена противогрибковая активность в отношении *Aspergillus niger* и *Paecilomyces variotii*. Результаты показали, что некоординированные тиосемикарбазоны намного активнее, чем их комплексы меди(II). Наибольшую активность проявил 4,4-диэтилтиосемикарбазон 2-гидроксиацетофенона, а его двухъядерный комплекс меди(II) – оказался самым активным среди других медных комплексов.

В 2021 году [91] было синтезировано 12 тиосемикарбазонов монозамещенных 2-гидроксиацетофенона и была изучена их способность ингибировать меланогенез в клеточной линии мышиной меланомы B16F10. По результатам все исследованные тиосемикарбазоны ингибировали меланогенез в клетках B16F10 на микромолярном уровне. Замещение ароматического кольца ингибиторов метокси, гидрокси, амино и нитро группами обеспечила более высокие значения IC_{50} как для ингибирования продукции меланина, так и для ингибирования клеточной пролиферации по сравнению с галогенными заместителями.

Авторами [92] были синтезированы 4-этилтиосемикарбазон и 4-фенилтиосемикарбазон 2-гидрокси-5-метоксиацетофенона и исследована их антипролиферативная активность в отношении линий раковых клеток HeLa (рак шейки матки), MCF-7 (рак молочной железы) и PC-3 (рак предстательной железы). Все протестированные соединения проявляли антипролиферативное действие, имея значения IC_{50} в разных диапазонах. Для большинства линий раковых клеток 4-фенилтиосемикарбазон 2-гидрокси-5-метоксиацетофенона проявил большую активность, чем 4-этилтиосемикарбазон 2-гидрокси-5-метоксиацетофенона. Важным моментом синтеза новых химиотерапевтических средств является селективность по отношению к раковым клеткам по сравнению с нормальными клетками. Поэтому также изучили цитотоксическую эффективность всех соединений на нормальных клетках фибробластов L929. Только незамещенный тиосемикарбазон 2-гидрокси-5-метоксиацетофенона показал низкий процент гибели клеток (4.5-17.9%).

В 2017 году [93] были получены комплексы хлорида меди(II) с 4-этил- и 4-фенилтиосемикарбазонами 2-гидрокси-5-метоксиацетофенона, а также изучена их противораковая активность в отношении линии клеток аденокарциномы молочной железы MDA-MB-231. Цитотоксическая активность исходных тиосемикарбазонов и их комплексов меди(II) проявляется в интервале концентраций 0.01-50 мкМ. В диапазоне 0.01-1 мкМ комплексы хлорида меди(II) с незамещенным тиосемикарбазоном и 4-

фенилтиосемикарбазоном не проявляли ингибирующей активности, тогда как комплекс меди(II) с 4-этилтиосемикарбазоном проявлял 38% ингибирующей активности при концентрации 1 мкМ.

Kumar L. V. *et al* [94] синтезировали 4-метил-4-фенил-3-тиосемикарбазон орто-ванилина и его комплексы кобальта, никеля, меди и цинка. Для них была исследована противомикробная и противогрибковая активности в отношении грам-положительным микроорганизмов: *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus*, грам-отрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* и грибов: *Aspergillus niger* и *Penicillium*. Результаты противомикробной активности показали, что все комплексы являются активнее чем исходный лиганд, и противомикробная активность комплексов выше, чем противогрибковая. Наибольшую активность проявляют комплексы меди(II) и цинка(II).

1.3 Смешаннолигандные координационные соединения с тиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида

Главное отличие смешаннолигандных комплексов от комплексов 3*d* металлов в том, что они имеют по крайней мере два разных вида лигандов, связанных с одним и тем же ионом металла в комплексе. Присутствие более чем одного типа лиганда в комплексе увеличивает вероятность изменения биологических свойств, ожидаемых от комплекса. Причем различные гетероароматические основания в составе комплексов такого типа влияют на них по-разному, например комплексы с бидентатными гетероароматическими основаниями проявляли ДНК-связывающую способность, в которой именно бидентатные солиганды играли значительную роль во взаимодействии ДНК и механизме расщепления [95]. Комплексы с имидазолом могут связываться с биомолекулами, так как имидазольное кольцо имитирует гистидиновый фрагмент [96]. В большинстве случаев смешаннолигандные комплексы оказались биологически более активными, чем сам лиганд и его комплексы с различными переходными металлами, поэтому они используются для борьбы с микробными инфекциями [97-99].

В 2014 году [100] были получены смешаннолигандные координационные соединения меди(II) и никеля(II) с 4-метилтиосемикарбазоном салицилового альдегида и имидазолом и бензимидазолом, так же была изучена их противораковая активность в отношении MCF-7 (клетки рака молочной железы человека, положительные по рецептору эстрогена) и MDA-MB-231 (клетки рака молочной железы человека, отрицательные по рецептору эстрогена). Некоординированный тиосемикарбазон проявил невысокую

активность в отношении MCF-7 и оказался неактивным в отношении MDA-MB-231. Координация лиганда к атому меди(II) привела к увеличению цитотоксической активности соединений. Комплекс меди(II) с имидазолом активнее, чем с бензимидазолом, что объясняется низкой растворимостью бензимидазола в воде. Комплексы никеля не проявили активности.

Bindu P. *et al.* [101] получили и описали смешаннолигандные координационные соединения меди(II) с 4-фенилтиосемикарбазоном салицилового альдегида и гетероароматическими аминами (1,10-фенантролин, 2,2'-бипиридин, пиридин, пиперидин, 3-пиколин, 4-пиколин), а также изучили их противомикробные и противогрибковые свойства. Синтезированные комплексы активнее чем, исходный тиосемикарбазон, а наибольшую активность проявили комплексы с бидентатными аминами. В случае комплексов меди оказалось, что увеличение координационного числа с четырех до пяти увеличивает противомикробную активность, что может быть связано с увеличением растворимости в липидах.

Авторами [102] были получены тиосемикарбазоны салицилового альдегида и 5-бромосалицилового альдегида, их комплексы с медью и никелем и аминами (1,10-фенантролин, 2,2'-бипиридин, пиридин) и изучена их противогрибковая активность. Комплексы меди и никеля с аминами проявляют более выраженную противогрибковую активность, чем исходные тиосемикарбазоны. Комплексы тиосемикарбазона салицилового альдегида более активны, чем комплексы тиосемикарбазона 5-бромосалицилового альдегида.

В 2015 году [103] был синтезирован 4-фенилтиосемикарбазон 3,5-дийодосалицилового альдегида и его смешаннолигандные комплексы никеля(II) и цинка(II) с 2,2'-бипиридином, для них была изучена противораковая активность в отношении линий клеток аденокарциномы человека MCF-7. Исходный 4-фенилтиосемикарбазон проявил большую активность, чем его комплексы. Этой же группой авторов [104] были описаны смешаннолигандные координационные соединения меди(II) с 4-фенилтиосемикарбазоном 3,5-дийодосалицилового альдегида и 1,10-фенантролином, 2,2'-бипиридином. Для них была изучена противораковая активность в отношении линий клеток аденокарциномы человека MCF-7. Смешаннолигандные координационные соединения (IC_{50} = 21.9 - 28.1 мкМ) проявили активность выше, чем исходный тиосемикарбазон (IC_{50} = 49.7 мкМ).

Mathews N. A. *et al* [105] опубликовали синтез N^4-циклогексилтиосемикарбазона 3,5-дихлоросалицилового альдегида и его смешаннолигандных комплексов меди(II) и цинка(II) с бидентатными аминами 1,10-фенантролином и 2,2'-бипиридином. Была изучена их

противомикробная активность в отношении *Escherichia coli, Salmonella typhi, Enterobacter aerogenes, Shigella dysenteriae, Bacillus cereus, Staphylococcus aureus*. Все комплексы проявили активность в отношении *E.coli* и *Salmonella typhi*. Исходный тиосемикарбазон проявил активность только в отношении трех микроорганизмов: *E. coli*, *Enterobacter aerogenes* и *Shigella dysenteriae*. Комплекс цинка с N^4-циклогексилтиосемикарбазоном 3,5-дихлоросалицилового альдегида и 2,2'-бипиридином показал очень хорошую противомикробную активность по сравнению со стандартным препаратом ампициллином. Комплекс меди(II) с N^4-циклогексилтиосемикарбазоном 3,5-дихлоросалицилового альдегида и 2,2'-бипиридином был исследован на противораковую активность в отношении клеточная линия рака молочной железы MCF-7 и нормальных клеток L929. Было обнаружено, что соединение показало LC_{50} 6.25 мкг/мл против клеточной линии рака молочной железы.

Prisakar', V. I. *et al* [106] синтезировали тиосемикарбазоны 5-хлоро-, 5-бромо-, 5-нитро-, 5-метил-, 3,5-дихлоро- и 3,5-дибромо-замещенные салицилового альдегида и их смешаннолигандные комплексы меди(II) с пиридином. Была изучена их противомикробная активность в отношении грам-положительных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus sapro-phyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*. Исходные тиосемикарбазоны не проявили противомикробной активности, а введение пиридина во внутреннюю сферу комплекса привело к значительному увеличению активности в отношении грам-положительных микроорганизмов только в случае комплекса, где в качестве лиганда использовался 3,5-дибромсалициловый альдегид.

В 2013 году [107] получили и описали тиосемикарбазоны и 4-фенилтиосемикарбазоны салицилового альдегида, 5-хлоро-, 5-бромо-, 5-нитро-, 5-метил-, 3,5-дихлоро-, 3,5-дибромосалицилового альдегида и их аминсодержащие координационные соединения меди(II) с такими аминами, как: пиридин, 2-пиколин, 3-пиколин, 4-пиколин. Были изучены их противомикробная, противогрибковая и антипролиферативная активности. Комплексы меди(II) с 3,5-дибромосалициловым альдегидом и различными замещенными пиколина в 32-260 раз активнее в отношении *Staphylococcus* и *Streptococcus*, чем фурацилин и в 2-260 раз превышает бактериостатическая активность в отношении большинства грам-отрицательных микроорганизмов. Противогрибковая активность данных соединений превышает активность нистатина, который был использован в качестве стандарта. Токсичность (LD_{50})

самого активного комплекса с 2-пиколином составляет 1.420 мг/кг, что намного ниже, чем токсичность фурацилина (LD_{50} = 166.7 мг/кг).

В 2019 году [108] был опубликован синтез смешаннолигандных координационных соединений никеля(II) с 4-метилтиосемикарбазоном и 4-фенилтиосемикарбазоном 2,4-дигидроксибензальдегида и имидазолом или бензимидазолом во внутренней сфере. Была исследована их цитотоксическая активность в отношении линий клеток рака молочной железы MDA-MB-231 и MCF-7, а также противомикробная активность в отношении *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Propionibacterium acne* и *Enterobacter aerogenes*. Результаты цитотоксической активности показали, что все соединения неактивны в отношении исследуемых линий раковых клеток. Смешаннолигандные координационные соединения никеля(II) проявили противомикробную активность выше, чем исходные лиганды, предположительно из-за того, что ионы металла уменьшили полярность соединения за счет частичного разделения положительного заряда с донорными атомами тиосемикарбазонов.

Авторами [109] были опубликованы смешаннолигандные координационные соединения меди(II) и цинка(II) с 4-фенилтиосемикарбазоном 2-гидрокси-1-нафтальдегидом и гетероароматическими основаниями (имидазол, 2,2’-бипиридин, 4,4’-бипиридин, 2-метилимидазол) и изучена их противомикробная активность в отношении грам-положительных (*B. subtilis* и *S. aureus*) и грам-отрицательных (*P. aeruginosa*) микроорганизмов. Все синтезированные комплексы проявили активность, в особенности в отношении грам-положительных микроорганизмов. А комплексы цинка(II) с 2-метилимидазолом и 4,4’-бипиридином проявили высокую активность в отношении грам-отрицательных микроорганизмов *P. aeruginosa*, что представляет интерес, так как бактерии рода *Pseudomonas* представляют собой группу устойчивых микроорганизмов, против которых многие стандартные лекарства не действуют вообще.

Lobana, T. S. *et al* [110] описали синтез и биологическую активность тиосемикарбазона, 4-метил-, 4-этил-, 4-фенилтиосемикарбазонов 3-нитросалицилового альдегида и их смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 1,10-фенантролином и 2,2’-бипиридином. Противомикробная и противогрибковая активности были изучена в отношении следующих видов микроорганизмов и грибов: *Enterococcus faecalis* (MTCC 439), *Escherichia coli* (MTCC 119), *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus aureus* (MTCC740), *Klebsiella pneumoniae 1* (MTCC109) и *Candida albicans* (MTCC227). Большинство комплексов проявили противомикробную активность в отношении MRSA в интервале концентраций 1-7 мкг/мл. Наибольшую активность проявил

комплекс меди(II) с 4-фенилтиосемикарбазоном 3-нитросалицилового альдегида и 1,10-фенантролином, он превысил активность гентамицина, антибиотика, который использовался в качестве стандарта. Данный комплекс также проявил наибольшую активность в отношении грибов 1 мкг/мл, которая сопоставима с амфотерицином, который использовался в качестве стандарта.

В 2021 году [111] были синтезированы смешаннолигандные координационные соединения меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида и имидазолом (Im), 3,5-дибромпиридином (3,5-Br_2Py), 4-метилпиридином (4-Pic). Для них была исследована противомикробная, противогрибковая и антиоксидантная активности. Результаты противомикробной и противогрибковой активности (Таблица 1.12) показали, что исходный 4-аллилтиосемикарбазон проявляет только противомикробную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, а его координация к атому меди не привела к увеличению активности. Введение гетероароматических аминов во внутреннюю сферу комплексов меди(II) привело к увеличению активности, в особенности в отношении грам-отрицательных микроорганизмов.

Таблица 1.12. Минимальные подавляющие (МПК) и бактерицидные/фунгицидные (МБК/МФК) концентрации H_2TscSal и его координационных соединений по отношению к тест-микробам и грибам (в мкг/мл)

Соединение	*Escherichia coli* ATCC 25922		*Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883		*Staphylococcus aureus* ATCC 25923		*Candida albicans* ATCC 10231	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МФК
$Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
H_2TscSal	>1000	>1000	>1000	>1000	7	60	>1000	>1000
$Cu(HTscSal)NO_3 \cdot H_2O$	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
$Cu(Im)(HTscSal)NO_3$	30	60	500	500	30	30	30	30
$Cu(3,5\text{-}Br_2Py)(HTscSal)NO_3$	120	120	250	500	250	250	30	30
$Cu(4\text{-}Pic)(HTscSal)NO_3$	3	3	120	250	30	60	30	30

Результаты антиоксидантной активности показали (Таблица 1.13), что координация лиганда к атому меди(II) приводит к уменьшению антиоксидантной активности, а введение гетероароматических аминов привело к повышению данного вида активности, сделав эти комплексы активнее чем исходный лиганд и также активнее, чем Тролокс.

Таблица 1.13. Антиоксидантная активность H_2TscSal и его координационных соединений в отношении катион-радикалов $ABTS^{\bullet+}$

Соединение	IC_{50}, мкМ
H_2TscSal	9.0
Cu(HTscSal)NO_3·H_2O	40
Cu(Im)(HTscSal)NO_3	5.8
Cu(3,5-Br_2Py)(HTscSal)NO_3	7.5
Cu(4-Pic)(HTscSal)NO_3	5.8
Тролокс	33

В 2022 году было опубликовано исследование противораковых свойств и токсичности этих же веществ [112]. Изучение антипролиферативной активности 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида и его соединений в отношении раковых клеток RD и HeLa показало, что лиганд H_2TscSal практически не проявляет активности при концентрациях IC_{50} полумаксимального ингибирования ≥10, подавляя рост и размножения раковых клеток на 14.0±1.2 % и 8±0.5 % при концентрации 10 мкМ соответственно. В то же время, ингибирующая активность тестируемых аминсодержащих комплексов в отношении пролиферации клеток RD и HeLa проявляется выше соответствующих значений доксорубицина, который использовался в качестве стандарта. Таким образом, комплексы в 12.5-27 и 1.4-7.7 раза активнее доксорубицина в отношении клеток RD и HeLa соответственно. А также индексы селективности исследуемых комплексов выше, чем у доксорубицина. Также была исследована токсичность данных соединений в отношении *Daphnia magna*. Исследуемые соединения и доксорубицин проявляли общую токсичность в отношении *Daphnia magna* через 24 и 48 часов воздействия в соответствии с последовательностью: доксорубицин ≥ Cu(3,5-Br_2Py)(HTscSal)NO_3 ≥ Cu(4-Pic)(HTscSal)NO_3 ≥ H_2TscSal ≥ Cu(Im)(HTscSal)NO_3 ≥ Cu(3,5-Br_2Py)(HTscSal)NO_3 и доксорубицин ≥ Cu(4-Pic)(HTscSal)NO_3 ≥ Cu(3,5-Br_2Py)(HTscSal)NO_3 ≥ Cu(3,5-Br_2Py)(HTscSal)NO_3 ≥ Cu(Im)(HTscSal)NO_3 ≥ H_2TscSal соответственно. Изучаемые комплексы менее токсичны в отношении *Daphnia magna*, чем в отношении линий раковых клеток.

Авторами [113] было синтезировано два смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида и бидентатными аминами (1,10-фенантролином и 2,2’-бипиридином). Были изучены их противомикробная, противогрибковая и антиоксидантная активности. Противомикробная и противогрибковая активности были изучены в отношении следующих микроорганизмов и грибов: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumonae* (ATCC 13883) и *Candida albicans* (ATCC 10231). Исследуемые вещества проявляют активность в интервале концентраций 1.5-500 мкг/мл. Наиболее активным является

комплекс меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида и 1,10-фенантролином с концентрацией 1.5 мкг/мл. Результаты исследования антиоксидантной активности в отношении $ABTS^{\cdot+}$ катион радикалов показало, что оба комплекса проявляют активность выше, чем тролокс, используемый в медицине.

Таким образом смешаннолигандные координационные соединения меди(II) являются перспективным направлением для изучения, особый интерес представляет как введение аминов повлияет на биологическую активность данных соединений, а также на их растворимость в воде.

1.4 Координационные соединения некоторых 3*d* металлов с тиосемикарбазонами оксокислот

Оксокислоты представляют собой класс органических соединений, характеризующихся наличием карбоксильной или карбонильной группы в структуре карбоновой кислоты. Этот класс соединений играет важнейшую роль в биологической системе животных, растений и бактерий, главным образом в процессах энергоснабжения клеток. Оксокислоты являются важным промежуточным соединением для производства аминокислот, и используются в качестве лекарственных средств, пищевых добавок и сельскохозяйственных продуктов. Они также являются промежуточными соединениями, которые регулируют белковый обмен в метаболизме.

Авторами [114] были получены 4-метил-, 4-этил-, 4-аллил-, 2-метил-, 2,4-диметил-, 4-фенил-, 4-(3-метилфенил)тиосемикарбазоны α-кетоглутаровой кислоты и их комплексы меди(II). Для них были проведены испытания *in vitro* на линии клеток лейкемии человека U937 на ингибирование роста клеток, клеточный цикл и индукцию апоптоза. Из анализов токсичности, проведенных на тестируемой клеточной линии, максимальный допустимый процент ДМСО не должен превышать 0.4-0.5%. Для сравнения биологических эффектов полученных соединений при использовании в качестве контроля клеток, обработанных только ДМСО, 4-метилтиосемикарбазон и 4-этилтиосемикарбазон α-кетоглутаровой кислоты в их максимально достижимых концентрациях в ДМСО ингибировали клеточную пролиферацию на 13% и 30% соответственно, комплексы меди 4-метилтиосемикарбазона показали ингибирование активность 35%, а для комплекса 4-этилтиосемикарбазона она достигала 50%. Комплексы проявляют более высокую биологическую активность при более низком значении концентрации по сравнению с лигандами. Самым активным в ингибировании пролиферации клеток был комплекс меди(II) с 4-этилтиосемикарбазоном α-кетоглутаровой кислоты.

Пировиноградная кислота представляет собой водорастворимую органическую жидкость, которая образуется при расщеплении углеводов и сахаров гликолитическим путем (гликолиз). В присутствии кислорода пировиноградная кислота превращается в ацетилкофермент А, который участвует в цикле Кребса. При недостатке кислорода пировиноградная кислота превращается в молочную. Это соединение также используется в организме для синтеза аланина. Пировиноградная кислота принимает участие в снабжении клеток энергией, например, когда мышцам не хватает кислорода из-за чрезмерной физической активности. Пировиноградная кислота используется для похудения, при высоком уровне холестерина, катаракте и раке. Также используется в спиртовом брожении, молочном брожении и аэробном дыхании.

В 1994 году [115] был получен тиосемикарбазон пировиноградной кислоты и его комплекс хлорида меди(II) и для него было изучено противогрибковое, гербицидное, цитотоксическое и противоопухолевое действие. Комплекс проявляет липофильность выше, чем его тиосемикарбазон, что должно способствовать проницаемости клеточной мембраны. По результатам всех видов активности комплекс меди(II) является более активным чего его тиосемикарбазон.

Авторами [116] были опубликованы синтез 4-(2-пиридил)-тиосемикарбазона пировиноградной кислоты и его комплексов Cr(III), Mn(II), Ni(II), Zn(II) и Hg(II). Для них была изучена противомикробная активность в отношении *Bacillus thuringiensis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Исследованные комплексы проявили активность выше в отношении грам-положительных микроорганизмов, чем в отношении грам-отрицательных. То, что комплексы являются активнее, чем исходный лиганд возможно связано с изменением структуры в результате координации, благодаря которой комплексы металлов действуют как более мощные и сильнодействующие бактериостатические агенты, тем самым подавляя рост микроорганизмов. Отрицательные результаты могут быть связаны с неспособностью комплексов диффундировать в клеточные мембраны грамотрицательных бактерий и, следовательно, вмешиваться в их биологическую активность, или они могут диффундировать и становиться неактивными под действием бактериальных ферментов.

В 2011 году [117] были описаны комплексы никеля(II) с тиосемикарбазоном пировиноградной кислоты, 4-метилтиосемикарбазоном пировиноградной кислоты, 4-аллилтиосемикарбазоном пировиноградной кислоты и 4-фенилтиосемикарбазоном пировиноградной кислоты. Для исходных тиосемикарбазонов и их комплексов никеля(II) была изучена противомикробная и противогрибковая активности в отношении *Lactobacillus*

fermentum, Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, Salmonella enterica, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa и *Candida albicans*. Все координационные соединения и их тиосемикарбазоны проявляют активность при концентрациях >128 мкг/мл.

Гуля А. П. и др. [118] получили и описали 4-аллилтиосемикарбазон пировиноградной кислоты и его комплексы меди(II), кобальта(III) и железа(III), а также смешаннолигандные комплексы меди(II) с имидазолом и 3,4-лутидином. Была изучена их противомикробная и противогрибковая активность в отношении *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922) и *Candida albicans* (ATCC 10231). Некоординированный тиосемикарбазон не проявляет биологической активности, его координация к атому меди(II) привела к увеличению активности, а введение *N*-гетероароматических оснований во внутреннюю сферу комплекса нитрата меди привело к еще большему усилению активности, что сделало данные комплексы активнее не только чем исходный комплекс нитрата меди(II), но и чем исходный 4-аллилтиосемикарбазон. Комплексы кобальта(III) и железа(III) проявили активность только в отношении грибов *Candida albicans*.

Тиосемикарбазоны амидов пировиноградной кислоты и их комплексы мало описаны в литературе, они встречаются лишь в нескольких работах. В 1981 году [119] была определена кристаллическая и молекулярная структура моногидрата тиосемикарбазона диэтиламида пировиноградной кислоты. В 1983 году [120] был синтезирован 4-фенилтиосемикарбазон диэтиламида пировиноградной кислоты и определена его кристаллическая и молекулярная структура. Молекула не является плоской. В одной плоскости лежит ее центральная часть – от тиокарбамидной группы до углеродного остова пировиноградной кислоты.

Аблов А. и др. [121] синтезировали комплексы кобальта с тиосемикарбазоном амида пировиноградной кислоты и тиосемикарбазоном диэтиламида пировиноградной кислоты. Тиосемикарбазон амида пировиноградной кислоты образует с кобальтом комплексы кобальта(II) и кобальта(III), а тиосемикарбазон диэтиламида пировиноградной кислоты только комплексы кобальта(III). Это связано с тем, что данные тиосемикарбазоны по-разному координируются к атому кобальта. Тиосемикарбазон амида пировиноградной кислоты присоединяется к кобальту через серу, азот гидразинового остатка и азот амидогруппы, а тиосемикарбазон диэтиламида пировиноградной кислоты связывается с центральным атомом через серу, гидразиновый атом и кислород амидогруппы, так как этильные группы у атома азота создают стерические препятствия для присоединения атома азота к центральному атому металла.

Авторами [122] были получены координационные соединения меди(II) и никеля(II) с тиосемикарбазоном диэтиламида пировиноградной кислоты. В комплексах никеля(II) тиосемикарбазон проявляет себя как трехдентатный лиганд с почти плоским строением, а комплексы обладают октаэдрическим строением. В комплексе меди(II) атом меди находится почти в одной плоскости с тиосемикарбазоном и координированным атомом хлора. Атомы серы двух соседних комплексов являются мостиковыми, и образуют димеры, в которых координационное число меди – пять.

Авторами [123] было исследовано строение гемигидрата тиосемикарбазона анилида пировиноградной кислоты. Потенциальными донорными атомами в данном тиосемикарбазоне являются атомы серы, азот гидразинового фрагмента и кислород амидной группы. Они имеют транс-расположение по отношению друг к другу. Молекула тиосемикарбазона и кристаллизационной воды соединены водородными связями.

Кравцов В. Х. и др. [124] получили и описали строение комплекса хлорида меди(II) с тиосемикарбазоном анилида пировиноградной кислоты. Атом меди(II) координирует ион хлора и монодепротонированный тиосемикарбазон анилида пировиноградной кислоты. Трехдентатный лиганд присоединяется к центральному атому через атом кислорода фениламидной группы, атом азота гидразинового остатка и атом серы, образуя при этом два пятичленных металлоцикла. Центральный атом меди имеет координационное число 5 за счет атома хлора соседнего комплекса. Координационный полиэдр представляет собой пирамиду, на вершине которой находится атом хлора соседнего комплекса, а в основании- атомы хлора, азота, кислорода и серы.

В 1977 году [125] были синтезированы тиосемикарбазоны и 4,4-диметилтиосемикарбазоны амидов пировиноградной кислоты и изучена их бактериостатическая активность на микобактерии человеческого типа H37Rv, и штаммы выделенные у больных туберкулезом. Среди всех тестируемых веществ только тиосемикарбазон фениламида пировиноградной кислоты смог остановить рост бактерий при концентрации 50 мкг/мл.

1.5 Выводы по главе 1.

1. Природное соединение аллилизотиоцианат входит в состав 4-аллилтиосемикарбазида, который реакцией конденсации образует 4-аллилтиосемикарбазоны. Координационные соединения 4-аллилтиосемикарбазонов альдегидов и кетонов обладают высокой активностью, селективностью и низкой токсичностью.

2. N^4-замещенные тиосемикарбазоны замещенных салицилового альдегида и их координационные соединения обладают широким спектром биологической активности, наибольшую активность в большинстве случаев проявляют комплексы меди(II).

3. Введение *N*-гетероароматических оснований во внутреннюю сферу координационных соединений N^4-замещенных тиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида зачастую приводит к увеличению биологической активности и растворимости.

4. Смешаннолигандные координационные соединения меди(II) N^4-замещенных тиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида в большинстве случаев превосходят активность исходного тиосемикарбазона и его комплексов меди(II).

5. Природное соединение пировиноградная кислота входит в состав N^4-замещенных тиосемикарбазонов пировиноградной кислоты, которые хорошо растворимы в воде и координируясь к атомам металлов, образуют комплексы, обладающие противомикробной активностью.

6. Введение *N*-гетероароматических оснований во внутреннюю сферу координационных соединений меди(II) 4-аллилтиосемикарбазонов пировиноградной кислоты приводит к значительному увеличению противомикробной активности.

7. N^4-тиосемикарбазоны амидов пировиноградной кислоты координируются к центральному атому с помощью атома серы, амидного атома кислорода и гидразинового атома азота. Биологическая активность данных соединений не изучена.

8. Синтез новых противомикробных, противогрибковых и антиоксидантных агентов с повышенной растворимостью на основе смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида и 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты является актуальным направлением в современной химии.

2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА, АНАЛИЗА И ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Исходные вещества

Аллилизотиоцианат производства «Shijiazhuang Donglian Nankai Aroma Chemicals Co.,Ltd» подвергался очистке перегонкой.

Гидразин-гидрат (65 % w/w), 3-метоксисалициловый альдегид, 2,4-дигидроксибензальдегид, 3,5-дибромсалициловый альдегид, оксалил хлорид, пировиноградная кислота, диметилформамид, карбонат натрия производства «Sigma-Aldrich» использовались без предварительной очистки.

2-Гидрокси-1-нафтальдегид (технический, «Sigma-Aldrich») перед использованием подвергался перекристаллизации из этанола.

Соли 3*d*-металлов, за исключением тригидрата нитрата меди(II) и дихлорацетата меди(II), карбонат натрия, гидразин-гидрат, ароматические амины категорий «ч», «ч.д.а», «х.ч» производства «Реахим» применялись без предварительной очистки. Тригидрат нитрата меди(II) и дихлорацетат меди(II) были получены из малахита («Реахим») и соответствующих кислот производства «Sigma-Aldrich».

4-метоксианилин «Реахим» использовался без дополнительной очистки.

Морфолин, пиперидин, гексаметиленимин, циклогексиламин, 3-метоксипропиламин производства «Sigma-Aldrich» предварительно очищались перегонкой.

Растворители дихлорметан, метанол, этанол использовались без дополнительной очистки.

2.2 Синтез 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида H_2L^{1-4}

2.2.1 Синтез 4-аллилтиосемикарбазида

4-Аллилтиосемикарбазид был получен согласно методике, описанной в [126]. К водному раствору (25 мл воды), содержащему 20 г гидразингидрата (40 ^{0}C), добавили по каплям при постоянном перемешивании 10 г аллилизотиоцианата. Во время перемешивания образовался белый осадок (Рисунок 2.1). После охлаждения раствора, полученные белые кристаллы были отфильтрованы на фильтре Шотта под вакуумом. Осадок промыли холодной дистиллированной водой до нейтральной реакции фильтрата, после чего высушили на воздухе. Температура плавления 91-93°C.

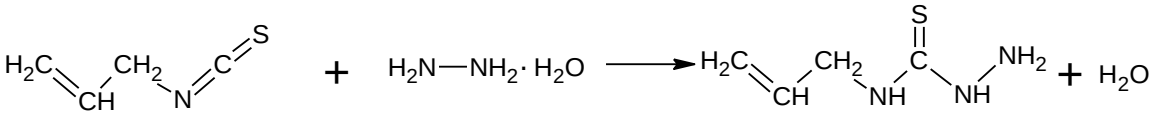


Рис. 2.1. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазида

2.2.2 Синтез 4-аллилтиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида (H_2L^1)

Согласно методике, описанной в [118], была проведена реакция этанольного раствора 1.50 г (0.0116 моль) 4-аллилтиосемикарбазида с этанольным раствором 1.97 г (0.0116 моль) 3-метоксисалицилового альдегида, в результате которой был получен 4-аллилтиосемикарбазон 3-метоксисалицилового альдегида H_2L^1 (Рисунок 2.2). Раствор перемешивается при нагревании в течении часа. Полученное вещество желтого цвета отфильтровывается на фильтре Шотта под вакуумом, промывается этанолом и сушится на воздухе.

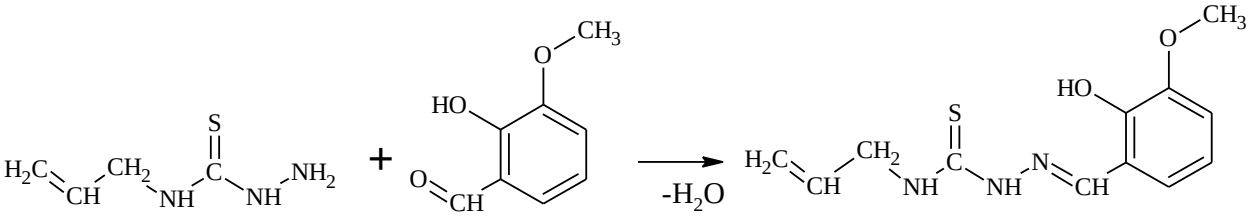


Рис. 2.2. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида H_2L^1

Т.пл. 225-227°C;

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3321 $(OH)_{фенол.}$; 3306, 3141 (NH); 1644 $(C=C)_{аллил.}$; 1615 (C=N); 13111 (C=S); 1237 $(C-O)_{фенол.}$

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d^6): 11.52 (уш. с, 1H, OH); 9.23 (уш. с, 1H, NH); 8.62 (уш. с, 1H, NH); 8.42 (с, 1H, CH=N); 7.58 (д, 1H, $CH_{аром.}$); 6.97 (д, 1H, $CH_{аром.}$); 6.79 (т, 1H, $CH_{аром.}$); 5.992 (м, 1H, $CH_{аллил.}$); 5.13 (м, 2H, CH_2=C); 4.22 (м, 2H, CH_2-N); 3.82 (с, 1H, CH_3O).

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d^6): 177.46 (C=S); 148.39, 139.62, 121.30, 119.40, 118.57, 113.23 ($C_{аром.}$); 146.42 (CH=N); 135.66 ($CH_{аллил.}$); 115.94 (CH_2=); 56.35 (CH_3O); 46.22 (CH_2-N).

2.2.3 Синтез 4-аллилтиосемикарбазона 2,4-дигидроксибензальдегида (H_2L^2)

Согласно методике, описанной в [127] к этанольному раствору, содержащему 1 г (0.0076 моль) 4-аллилтиосемикарбазида, добавляется 0.0076 моль 2,4-дигидроксибензальдегида. Раствор перемешивается при нагревании в течение часа.

Полученное вещество белого цвета отфильтровывается на фильтре Шотта под вакуумом, промывается этанолом и сушится на воздухе (Рисунок 2.3).

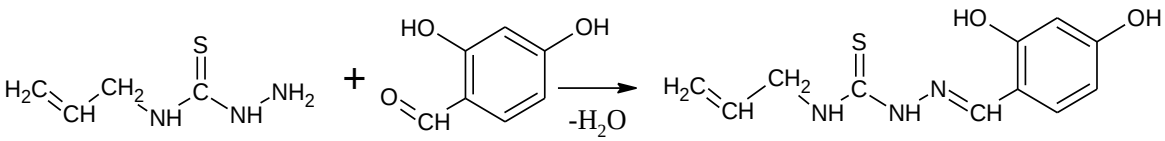


Рис. 2.3. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 2,4-дигидроксибензальдегида H_2L^2

Т. пл. 186-188°C

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3384, 3289 $(OH_{фенол.})$; 3133, 3051 (NH); 1644 $(C=C)_{аллил.}$; 1622 (C=N); 1319 (C=S); 1221, 1205 $(C-O)_{фенол.}$

^{1}H ЯМР (400 МГц, C_3H_6O-d^6): 10.29 уш. с (1H, OH), 9.44 уш. с (1H, OH), 8.92 уш.с (1H, NH), 8.35 с (1H, CH=N), 8.11 уш. с (1H, NH), 7.38 д (1H, $H_{аром}$, *J* =8.5 Гц), 6.45 д (1H, $H_{аром}$, *J* = 8.5 Гц), 6.41 с (1H, $H_{аром}$), 5.98 м (1H, $CH=CH_2$), 5.15 м (2H, $CH_2=$), 4.35 м (2H, CH_2N).

^{13}C ЯМР (100 МГц, C_3H_6O -d^6): 177.85 (C=S); 160.84, 158.84, 131.50, 111.22, 108.10, 102.71 ($C_{аром}$); 145.01 (CH=N), 134.86 ($CH=CH_2$), 115.15 ($CH_2=$), 46.41 (CH_2N).

2.2.4 Синтез 4-аллилтиосемикарбазона 3,5-дибромсалицилового альдегида (H_2L^3)

Согласно методике, описанной в [118] или [128], была проведена реакция взаимодействия этанольного раствора 4-аллилтиосемикарбазида 0.94 г (0.0071 моль) и этанольного раствора 3,5-дибромсалицилового альдегида 2.01 г (0.0071 моль), в результате которой был получен 4-аллилтиосемикарбазон 3,5-дибромсалицилового альдегида H_2L^3 (Рисунок 2.4). Раствор перемешивался при нагревании в течение часа. После этого раствор был охлажден в бане со льдом. Полученное вещество желтого цвета отфильтровывается на фильтре Шотта под вакуумом, промывается этанолом и сушится на воздухе.

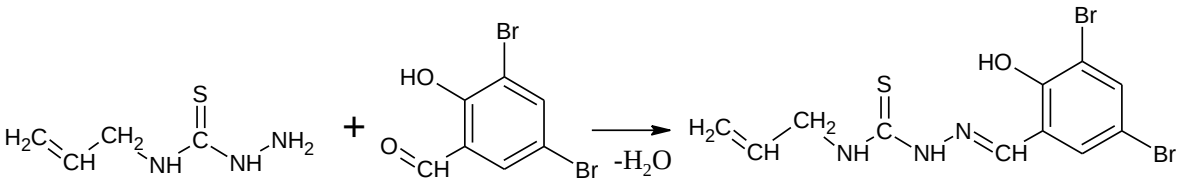


Рис. 2.4. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 3,5-дибромсалицилового альдегида H_2L^3

Т.пл. 210-212°C;

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3392 $(OH)_{фенол.}$; 3147, 3121 (NH); 1644 $(C=C)_{аллил.}$; 1605 (C=N); 1324 (C=S); 1222 $(C-O)_{фенол.}$

^{1}H ЯМР (400 МГц, C_3H_6O-d^6): 10.71 уш. с (1H, OH); 9.88 уш. с (1H, NH); 8.45 уш. с (1H, NH); 8.40 с (1H, CH=N); 7.77 д (1H, $CH_{аром.}$); 7.73 д (1H, $CH_{аром.}$); 5.98 м (1H, $CH_{аллил}$); 5.16 м (2H, CH_2=C); 4.37 м (2H, CH_2-N).

^{13}C ЯМР (100 МГц, C_3H_6O -d^6): 177.43 (C=S); 152.49, 135.66, 131.14, 122.35, 111.49, 111.35 ($C_{аром.}$); 141.38 (CH=N); 134.51 ($CH_{аллил}$); 115.41 (CH_2=); 46.58 (CH_2-N).

2.2.5 Синтез 4-аллилтиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида (H_2L^4)

Согласно методике, описанной в [129], была проведена реакция этанольного раствора 1.50 г (0.0116 моль) 4-аллилтиосемикарбазида с этанольным раствором 1.97 г (0.0116 моль) 2-гидрокси-1-нафтальдегидом, в результате которой был получен 4-аллилтиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафтальдегида H_2L^4 (Рисунок 2.5). Раствор перемешивается при нагревании в течении часа. Полученное вещество желтого цвета отфильтровывается на фильтре Шотта под вакуумом, промывается этанолом и сушится на воздухе.

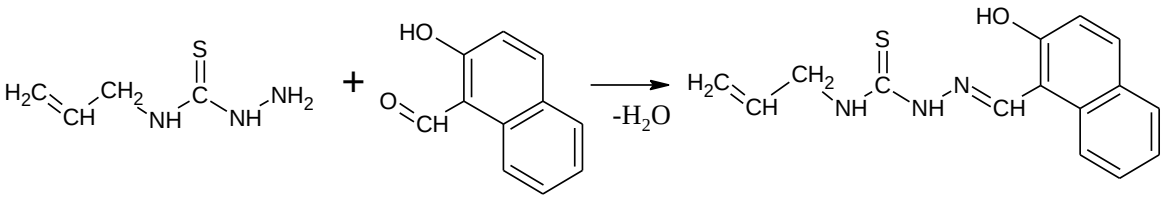


Рис. 2.5. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида H_2L^4

Т.пл. 200-202°C;

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3420 $(OH)_{фенол.}$; 3181, 3079 (NH); 1645 $(C=C)_{аллил.}$; 1621 (C=N); 1329 (C=S); 1219 $(C-O)_{фенол.}$

^{1}H ЯМР (400 МГц, C_3H_6O-d^6): 10.61 (уш. с, 1H, OH); 10.53 (уш. с, 1H, NH); 9.35 (с, 1H, CH=N); 8.24(д, 1H, $CH_{аром.}$); 8.23 (уш. с, 1H, NH); 7.92(д, 1H, $CH_{аром.}$); 7.89(д, 1H, $CH_{аром.}$); 7.58 (т, 1H, $CH_{аром.}$); 7.42 (т, 1H, $CH_{аром.}$); 7.20 (д, 1H, $CH_{аром.}$); 6.02 (м, 1H, $CH_{аллил.}$); 5.20 (м, 2H, CH_2=C); 4.41 (м, 2H, CH_2-N).

^{13}C ЯМР (100 МГц, C_3H_6O-d^6): 177.93 (C=S); 157.13, 132.87, 132.41, 129.03, 128.60, 127.67, 123.69, 120.86, 118.86, 108.70 ($C_{аром.}$); 143.70 (CH=N); 134.68 ($CH_{аллил.}$); 115.33 (CH_2=); 46.65 (CH_2-N).

2.3 Синтез 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты HL^5-HL^{10}

2.3.1 Синтез амидов пировиноградной кислоты

2.3.1.1 Синтез N-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида

N-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамид был синтезирован согласно методике, описанной в [130] с некоторыми модификациями (Рисунок 2.6). Пировиноградная кислота (8.80 г, 0.100 моль) была растворена в 10 мл CH_2Cl_2 в плоскодонной колбе. В качестве катализатора, в реакционную смесь было добавлено 3 капли диметилформамида. Оксалил хлорид (15.24 г, 0.120 моль) был растворен в 10 мл CH_2Cl_2 и по каплям добавлен в реакционную смесь при перемешивании при 0°C. Колбу с обратным холодильником закрыли хлоркальциевой трубкой и реакционную смесь перемешивали в течении 1.5 часа при комнатной температуре. В результате образовалась желтая маслянистая жидкость. Смесь трибутиламина (18.5 г, 0.100 моль), пара-анизидина (12.3 г, 0.100 моль) и 10 мл CH_2Cl_2 перемешивали при 0°C. К охлажденной суспензии по каплям был добавлен 2-оксопропаноил хлорид и смесь перемешивали при комнатной температуре в течении часа. Смесь фильтровали, полученный осадок очищали методом перекристаллизации из ацетона, чтобы получить белый осадок. Выход 40%, т.пл. 129-130°C.

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3333 (NH); 1714 ($C{=}O_{кетон}$); 1669 ($C{=}O_{амид}$).

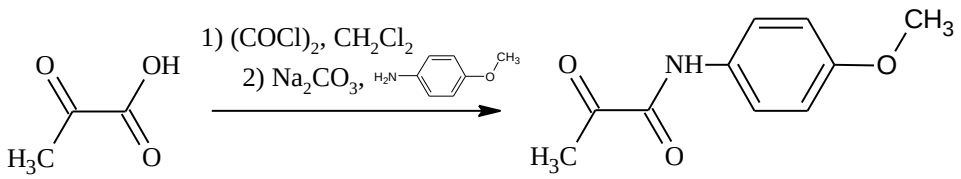


Рис. 2.6. Схема синтеза *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида

2.3.1.2 Синтез 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона, 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона, 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона, N-циклогесил-2-оксопропанамида, N-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида

Амиды пировиноградной кислоты были синтезированы согласно методике, описанной в [131] с некоторыми модификациями (Рисунок 2.7). Пировиноградная кислота (8.80 г, 0.100 моль) была растворена в 10 мл CH_2Cl_2 в плоскодонной колбе. В качестве катализатора, в реакционную смесь было добавлено 3 капли диметилформамида. Оксалил хлорид (15.24 г, 0.120 моль) был растворен в 10 мл CH_2Cl_2 и по каплям добавлен в реакционную смесь при перемешивании при 0°C. В результате протекает реакция нуклеофильного замещения карбонильной группы. Колбу с обратным холодильником

закрыли хлоркальциевой трубкой и реакционную смесь перемешивали в течении 1.5 часа при нагревании. В результате образовалась желтая маслянистая жидкость. Суспензию соответствующего амида, карбоната натрия и 10 мл CH_2Cl_2 перемешивали при 0°C. К охлажденной суспензии по каплям был добавлен 2-оксопропаноил хлорид и смесь перемешивали при комнатной температуре в течении часа. Смесь фильтровали, промывали водой (3 × 100 см^3) и высушивали на воздухе до получения оранжевой маслянистой жидкости. Затем, полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием смеси этилацетат-гексан (1:1), чтобы получить желтую маслянистую жидкость.

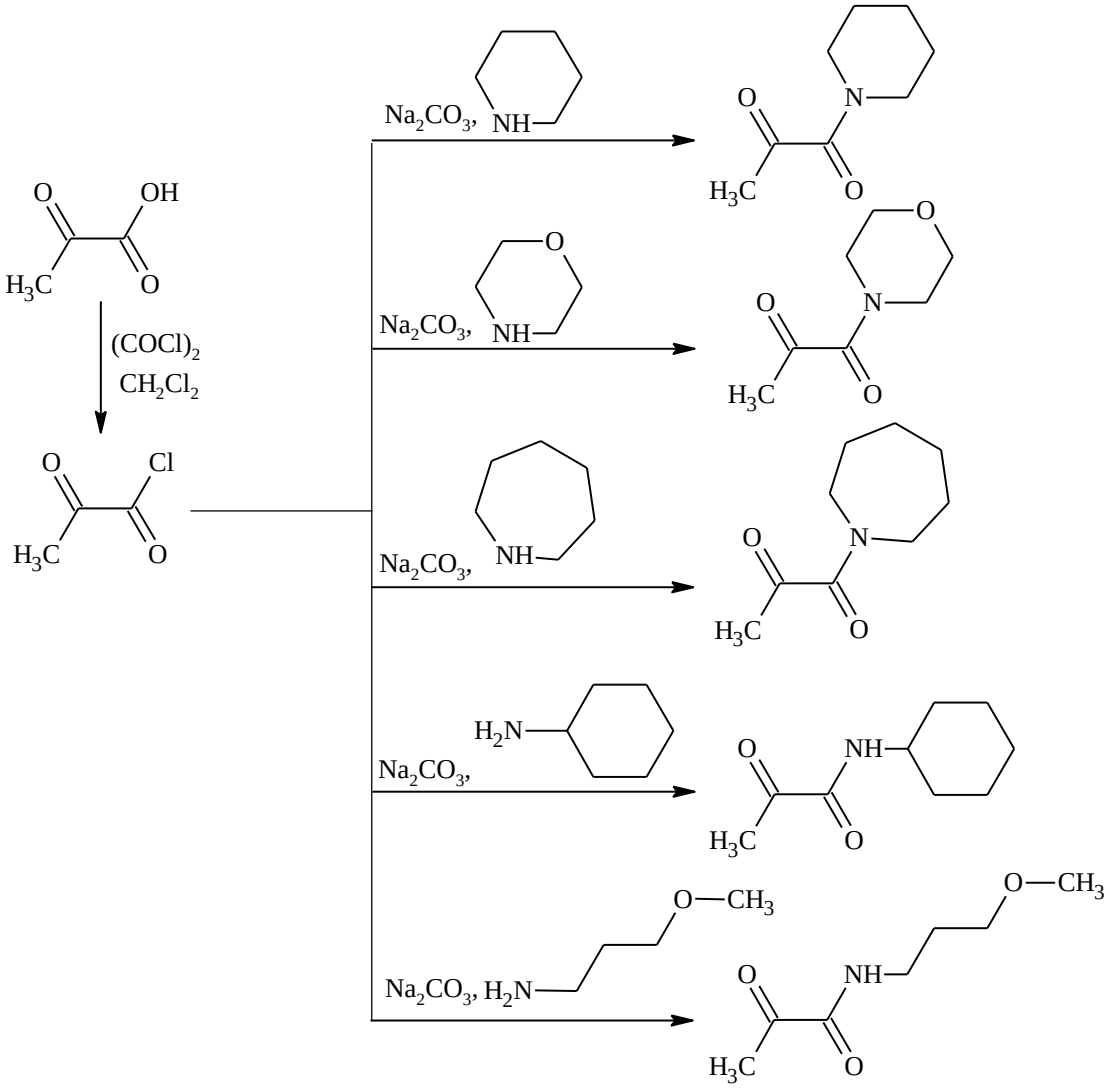


Рис. 2.7. Схема синтеза амидов пировиноградной кислоты

1-(Пиперидин-1-ил)пропан-1,2-дион

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 1712 ($C{=}O_{кетон}$); 1632 ($C{=}O_{амид}$).

1-(Морфолин-4-ил)пропан-1,2-дион

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 1710 ($C=O_{кетон}$); 1638 ($C=O_{амид}$).

1-(Азепан-1-ил)пропан-1,2-дион

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 1710 ($C=O_{кетон}$); 1628 ($C=O_{амид}$).

N-циклогесил-2-оксопропанамид

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3323 (NH); 1720 ($C=O_{кетон}$); 1657 ($C=O_{амид}$).

N-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамид

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3337 (NH); 1720 ($C=O_{кетон}$); 1669($C=O_{амид}$).

2.3.2 Синтез 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты HL^5-HL^{10}

2.3.2.1 Синтез 4-аллилтиосемикарбазона N-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида (HL^5)

4-Аллилтиосемикарбазон HL^5 был синтезирован реакцией взаимодействия этанольного раствора 4-аллилтиосемикарбазида 1 г (0.0076 моль) и этанольного раствора *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида 1.47 г (0.0076 моль) (Рисунок 2.8). Раствор перемешивался при нагревании в течение часа. После охлаждения до комнатной температуры, выпадал осадок, который фильтровали, промывали небольшим количеством этанола и высушивали на воздухе.

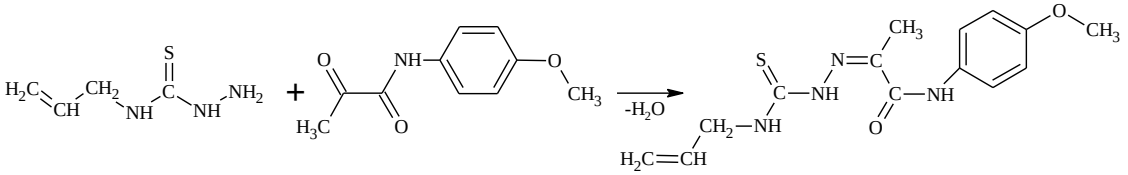


Рис. 2.8. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида (HL^5)

Желтый осадок (Выход 80%). Т.пл. 154-156°C;

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3356, 3305, 3198 (NH); 1645 (C=O); 1615 (C=N); 1361 (C=S).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8.70 (уш.с., 1H, NH), 8.66 (уш.с., 1H, NH); 7.84 (уш.с., 1H, NH); 7.44 (д, 2H, $CH_{(аром.)}$); 6.86 (д, 2H, $CH_{(аром.)}$); 5.96 (м, 1H, $CH_{(аллил.)}$); 5.32-5.20 (м, 2H, CH_2=C); 4.36 (т, 2H, CH_2); 3.80 (с, 3H, OCH_3) 2.13 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): 178.03 (C=S); 161.34 (C=O); 156.85, 129.95, 122.45, 144.20 ($C_{аром.}$); 142.48 (C-CH_3); 132.95 ($CH_{аллил.}$); 117.56 (CH_2=); 55.53 (CH_3O); 47.29 (CH_2-CH); 10.42 (CH_3-C).

2.3.2.2 Синтез 4-аллилтиосемикарбазона 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона (HL⁶)

4-Аллилтиосемикарбазон HL^6 был синтезирован реакцией взаимодействия этанольного раствора 4-аллилтиосемикарбазида 1 г (0.0076 моль) и этанольного раствора 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона 1.18 г (0.0076 моль) (Рисунок 2.9). Раствор перемешивался при нагревании в течение часа. После охлаждения до комнатной температуры, выпадал осадок, который фильтровали, промывали небольшим количеством этанола и высушивали на воздухе.

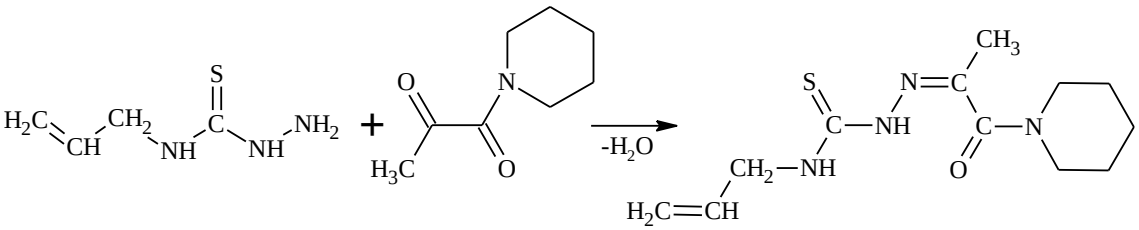


Рис. 2.9. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^6)

Желтый осадок (Выход 78%). Т.пл. 137-139°C.

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3315, 3288 (NH); 1632 (C=O); 1620 (C=N); 1362 (C=S).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8.71 (уш. с., 1H; NH); 7.46 (уш. с., 1H; NH); 5.89 (м., 1H; CH); 5.20 (м., 2H; CH_2); 4.30 (м., 2H; NH-CH_2); 3.50 (м., 2H; $CH_{2пиперидин}$); 2.11 (с., 3H; CH_3); 1.62 (м. 6H; $CH_{2пиперидин}$);

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): 178.20 (C=S); 165.33 (C=O); 143.47 (C=N); 132.88 (CH=CH_2); 117.37 (CH_2=); 46.93 ($C_{аллил.}$); 45.54, 45.51, 26.02, 24.44, 20.35 ($C_{пиперидин}$); 14.19 (CH_3).

2.3.2.3 Синтез 4-аллилтиосемикарбазона 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона (HL⁷)

4-Аллилтиосемикарбазон HL^7 был синтезирован реакцией взаимодействия этанольного раствора 4-аллилтиосемикарбазида 1 г (0.0076 моль) и этанольного раствора 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона 1.19 г (0.0076 моль) (Рисунок 2.10). Раствор перемешивался при нагревании в течение часа. После охлаждения до комнатной температуры, выпадал осадок, который фильтровали, промывали небольшим количеством этанола и высушивали на воздухе.

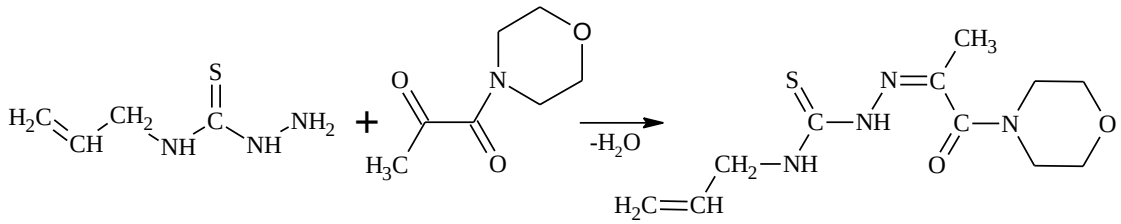


Рис. 2.10. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона (HL^7)

Желтый осадок (Выход 80%). Т.пл. 138-139°C.

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3282, 3200 (NH); 1636 (C=O); 1619 (C=N); 1360 (C=S).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8.75 (уш. с., 1H; NH); 7.39 (уш. с., 1H; NH); 5.89 (м., 1H; CH); 5.21 (м., 2H; CH_2); 4.30 (м., 2H; NH-CH_2); 3.76-3.56 (м., 4×2H; $CH_{2(морфолин)}$); 2.11 (с., 3H; CH_3).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): 178.30 (C=S); 165.51 (C=O); 142.32 (C=N); 132.83 ($CH=CH_2$); 117.50 (CH_2=); 66.72 ($CH_{2морфолин}$); 46.95 (CH_2-CH); 14.13 (CH_3).

2.3.2.4 Синтез 4-аллилтиосемикарбазона 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^8)

4-Аллилтиосемикарбазон HL^8 был синтезирован реакцией взаимодействия этанольного раствора 4-аллилтиосемикарбазида 1 г (0.0076 моль) и этанольного раствора 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона 1.28 г (0.0076 моль) (Рисунок 2.11). Раствор перемешивался при нагревании в течение часа. После охлаждения до комнатной температуры, выпадал осадок, который фильтровали, промывали небольшим количеством этанола и высушивали на воздухе.

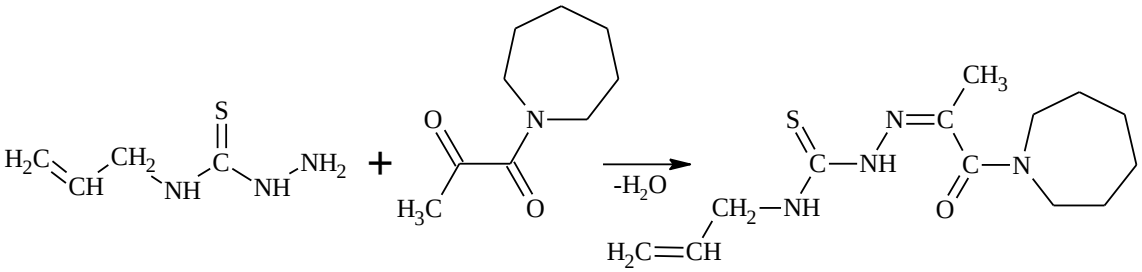


Рис. 2.11. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^8)

Светло-желтый осадок (Выход 78%). Т.пл. 106-107°C.

FT-IR *(ν_{max}, cm^{-1})*: 3286, 3166 (NH); 1643 (C=O); 1624 (C=N); 1362 (C=S).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8.73 (уш. с., 1H; NH); 7.42 (уш. с., 1H; NH); 5.89 (м., 1H; CH); 5.22 (м., 2H; CH_2=C); 4.30 (м., 2H; NH-CH_2); 3.50 (т, 2×2H; $CH_{2(гексаметиленимин)}$-N); 2.11 (с., 3H; CH_3); 1.8-1.5 (м, 4×2H; $CH_{2(гексаметиленимин)}$).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): 178.29 (C=S); 166.76 (C=O); 143.93 (C=N); 132.86 ($CH{=}CH_2$); 117.44 ($CH_2{=}$); 46.98 ($C_{аллил.}$); 47.76, 45.38, 28.30, 27.00, 20.34 ($C_{(гексаметиленимин)}$); 14.10 (CH_3).

2.3.2.5 Синтез 4-аллилтиосемикарбазона N-циклогесил-2-оксопропанамида (HL^9)

4-Аллилтиосемикарбазон HL^9 был синтезирован реакцией взаимодействия этанольного раствора 4-аллилтиосемикарбазида 1 г (0.0076 моль) и этанольного раствора 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона 1.28 г (0.0076 моль) (Рисунок 2.12). Раствор перемешивался при нагревании в течение часа. После охлаждения до комнатной температуры, выпадал осадок, который фильтровали, промывали небольшим количеством этанола и высушивали на воздухе.

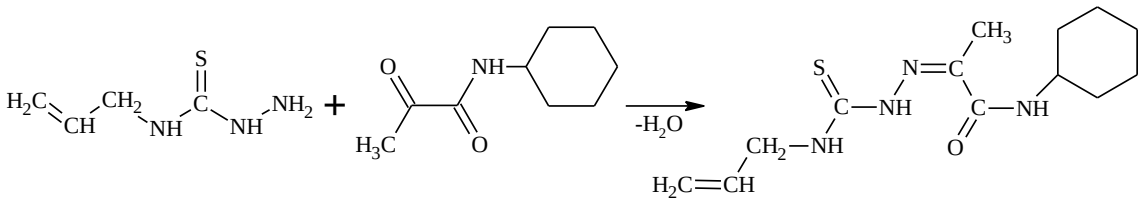


Рис. 2.12. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона *N*-циклогесил-2-оксопропанамида (HL^9)

Светло-желтый осадок (Выход 80%). Т.пл. 193-195°C.

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3327, 3284, 3172 (NH); 1640 (C=O); 1614 (C=N); 1365 (C=S).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8.61 (уш.с., 1H, NH-CO); 7.49 (уш.с., 1H, NH); 6.64 (д, 1H, NH); 5.95 (м, 1H, $CH_{аллил.}$); 5.31-5.18 (м, 2H, $CH_2{=}C$); 4.35 (т, 2H, CH_2); 3.79 (м, 1H, $CH_{(Cy)}$); 2.11 (с, 3H, CH_3); 1.97-1.07 (м, 10H, 5×$CH_{2(Cy)}$).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): 178.21 (C=S); 162.28 (C=O); 142.95 (C=N); 132.98 ($CH{=}CH_2$); 117.30 ($CH_2{=}$); 48.69 (CH-NH); 47.11 (CH_2-NH); 33.00, 25.45, 24.89 ($CH_{2(Cy)}$); 10.67 (CH_3).

2.3.2.6 Синтез 4-аллилтиосемикарбазона N-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида (HL^{10})

4-Аллилтиосемикарбазон HL^{10} был синтезирован реакцией взаимодействия этанольного раствора 4-аллилтиосемикарбазида 1 г (0.0076 моль) и этанольного раствора *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида 1.21 г (0.0076 моль) (Рисунок 2.13). Раствор перемешивался при нагревании в течение часа. После охлаждения до комнатной температуры, выпадал осадок, который фильтровали, промывали небольшим количеством этанола и высушивали на воздухе.

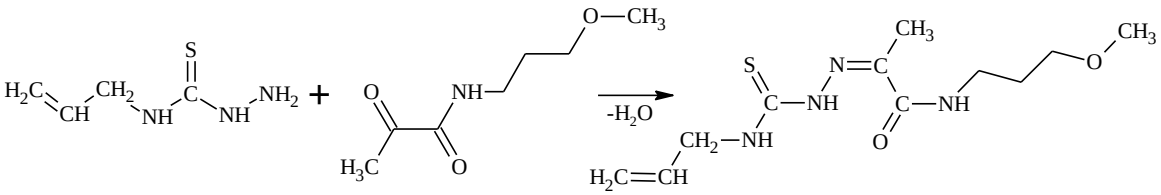


Рис. 2.13. Схема синтеза 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида (HL^{10})

Светло-желтый осадок (Выход 80%). Т.пл. 94-93°C.

FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3319, 3270, 3160 (NH); 1644 (C=O); 1618 (C=N); 1363 (C=S).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8.69 (уш.с., 1H, NH-CO); 7.67 (уш.с., 1H, NH); 7.60 (уш.с., 1H, NH); 5.92 (м, 1H, $CH_{аллил.}$); 5.26 (д, 1H, CH_2=C, J=16.4 Гц); 5.20 (д, 1H, CH_2=C, J=9.8 Гц); 4.35 (м, 2H, CH_2); 3.51 (т, 2H, CH_2); 3.42 (м, 2H, CH_2); 3.31 (с, 3H, OCH_3); 2.10 (с, 3H, CH_3); 1.80 (квинтет, 2H, CH_2).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): 178.25 (C=S); 163.21 (C=O); 142.31 (C-CH_3); 132.92 ($CH_{аллил.}$); 117.47 (CH_2=); 72.32 (); 58.89 (CH_3); 47.21 (CH_2-CH); 38.72 (); 28.54 (); 10.48 (CH_3-C).

2.4 Синтез координационных соединений некоторых 3*d* металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами H_2L^{1-4}, HL^{5-10}

2.4.1 Синтез координационных соединений меди(II)

Соответствующий 4-аллилтиосемикарбазон (H_2L^{1-4}, HL^{5-10}) был растворен в 15 мл этанола, при перемешивании, затем в реакционную смесь была добавлена соответствующая соль меди(II) ($Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, $CuBr_2$, $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$, $Cu(Cl_2CHCOO)_2$) в молярном соотношении 1:1 (Рисунок 2.14). Смесь перемешивали в течении 40 минут при нагревании на магнитной мешалке. При охлаждении образовывались осадки зеленого и коричневых цветов, которые были отфильтрованы, промыты небольшим количеством этанола и высушены на воздухе.

$$H_2L^{1,3,4} + Cu\left(NO_3\right)_2 \cdot 3H_2O \longrightarrow \left[Cu\left(H_2O\right)\left(HL^{1,3,4}\right)\right]NO_3 \cdot mH_2O + HNO_3 + \left(3-m\right)H_2O$$

$$H_2L^{1-4} + Cu\left(CH_3COO\right)_2 \cdot H_2O \longrightarrow \left[Cu\left(H_2O\right)\left(L^{1-4}\right)\right] + 2CH_3COOH$$

$$HL^{5-10} + CuX_2 \cdot nH_2O \longrightarrow Cu\left(L^{5-10}\right)X + HX + nH_2O$$

Рис. 2.14. Схемы синтеза координационных соединений меди(II) с H_2L^{1-4}, HL^{5-10} (X= NO_3^-, Cl^-, Br^-, OAc^-, Cl_2CHCOO^-; n=0-3; m=0-2)

2.4.2 Синтез координационных соединений никеля(II)

Соответствующий 4-аллилтиосемикарбазон (HL^{5-10}) был растворен в 25 мл этанола, при перемешивании, затем в реакционную смесь была добавлена соответствующая соль никеля(II) ($Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $NiCl_2 \cdot 6H_2O$) в молярных соотношениях 1:1 и 1:2 (Рисунок 2.15). Смесь перемешивали в течении 40 минут при нагревании на магнитной мешалке. При охлаждении образовывались осадки зеленого и красного цветов, которые были отфильтрованы, промыты небольшим количеством этанола и высушены на воздухе.

$$2HL^{5-10} + NiX_2 \cdot 6H_2O \longrightarrow \left[Ni\left(HL^{5-10}\right)_2 \right] X_2 + 6H_2O$$

$$HL^{7} + NiCl_2 \cdot 6H_2O \longrightarrow \left[Ni\left(L^{7}\right) X \right] + HX + 6H_2O$$

Рис. 2.15 Схемы синтеза координационных соединений никеля(II) с HL^{5-10}, где $X=Cl^-, NO_3^-$

2.4.3 Синтез координационных соединений кобальта(III)

Соответствующий 4-аллилтиосемикарбазон ($HL^{6,7,9}$) был растворен в 25 мл этанола, при перемешивании, затем в реакционную смесь была добавлена соответствующая соль кобальта(II) ($CoBr_2 \cdot 6H_2O$, $CoCl_2 \cdot 6H_2O$, $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$) в молярном соотношении 1:2 (Рисунок 2.16). Смесь перемешивали в течении 40 минут при нагревании на магнитной мешалке. При охлаждении образовывались осадки красного цвета, которые были отфильтрованы, промыты небольшим количеством этанола и высушены на воздухе.

$$8HL^{6,7,9} + 4CoX_2 \cdot 6H_2O + O_2 \longrightarrow 4\left[Co\left(L^{6,7,9}\right) \right] X + 4HX + 26H_2O$$

Рис. 2.16. Схема синтеза координационных соединений кобальта(III) с $HL^{6,7,9}$ ($X=Br^-, Cl^-, NO_3^-$)

2.4.4 Синтез координационных соединений железа(III)

Соответствующий 4-аллилтиосемикарбазон ($HL^{5,6,8,9}$) был растворен в 25 мл этанола, при перемешивании, затем в реакционную смесь была добавлена соответствующая соль железа(III) ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $Fe(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$) в молярном соотношении 1:2 (Рисунок 2.17). Смесь перемешивали в течении 40 минут при нагревании на магнитной мешалке. При охлаждении образовывались осадки коричневого цвета, которые были отфильтрованы, промыты небольшим количеством этанола и высушены на воздухе.

$$2HL^{5,6,8,9} + FeX_3 \cdot 6H_2O \longrightarrow \left[Fe\left(L^{5,6,8,9}\right) \right] X + 2HX + 6H_2O$$

Рис. 2.17. Схема синтеза координационных соединений железа(III) с $HL^{5,6,8,9}$ ($X= Cl^-, NO_3^-$)

2.4.5 Синтез координационных соединений цинка(II)

Соответствующий 4-аллилтиосемикарбазон (HL^6) был растворен в 25 мл этанола, при перемешивании, затем в реакционную смесь была добавлена соответствующая соль цинка(II) ($Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$) в молярном соотношении 1:2 (Рисунок 2.18). Смесь перемешивали в течении 40 минут при нагревании на магнитной мешалке. При охлаждении образовывались осадки желтого цвета, которые были отфильтрованы, промыты небольшим количеством этанола и высушены на воздухе.

$$2HL^6 + Zn\left(CH_3COO\right)_2 \cdot 2H_2O \longrightarrow \left[Zn\left(L^6\right)_2\right] + 2CH_3COOH + 2H_2O$$

Рис. 2.18. Схема синтеза координационных соединений цинка(II) с HL^6

2.5 Синтез смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами H_2L^{1-4}, HL^{5-7}

2.5.1 Метод I

К этанольному раствору соответствующего комплекса меди(II) ($[Cu(H_2O)(HL^{1,4})]NO_3$, $[Cu(H_2O)(L^{1-4})]$, $[Cu(L^{5-7})(NO_3)]$) было добавлено соответствующее *N*-гетероароматическое основание в молярном соотношении 1:1 (Рисунок 2.19). Смесь перемешивалась при нагревании на магнитной мешалке в течении 40 минут. При охлаждении образовывались осадки зеленого и коричневого цветов, которые были отфильтрованы, промыты небольшим количеством этанола и высушены на воздухе.

$$\left[Cu\left(H_2O\right)\left(HL^{1,4}\right)\right]NO_3 + A \longrightarrow \left[Cu\left(A\right)\left(HL^{1,4}\right)\right]NO_3 + H_2O$$

$$\left[Cu\left(L^{5-7}\right)\left(NO_3\right)\right] + A \longrightarrow \left[Cu\left(A\right)\left(L^{5-7}\right)\right]NO_3$$

$$\left[Cu\left(H_2O\right)\left(L^{1-4}\right)\right] + A \longrightarrow \left[Cu\left(A\right)\left(L^{1-4}\right)\right] + H_2O$$

Рис. 2.19 Схемы синтеза смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами H_2L^{1-4}, HL^{5-7} (A=1,10-Phen, 2,2'-Bpy, 3,5-Br_2Py, 3,4-Lut, 4-Pic, 3-Pic, Py, Im)

2.5.2 Метод II

К этанольному раствору соответствующего 4-аллилтиосемикарбазона (H_2L^2, HL^6) при перемешивании был добавлен $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$. Реакционная смесь перемешивалась в течении получаса, затем добавлялся соответствующий гетероароматический амин в молярном соотношении 1:1:1 (Рисунок 2.20). Смесь перемешивалась при помощи магнитной мешалки в течении 40 минут. В результате образовывались осадки зеленого

цвета, которые были отфильтрованы, промыты небольшим количеством этанола и высушены на воздухе.

$$H_2L^2 + Cu\left(NO_3\right)_2 \cdot 3H_2O + A \longrightarrow \left[Cu\left(A\right)\left(HL^2\right)\right]NO_3 + HNO_3 + 3H_2O$$

$$HL^6 + Cu\left(NO_3\right)_2 \cdot 3H_2O + A \longrightarrow \left[Cu\left(A\right)\left(HL^6\right)\right]\left(NO_3\right)_2 + 3H_2O$$

Рис. 2.20 Схемы синтеза смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами H_2L^2, HL^6 (A=1,10-Phen, 2,2'-Bpy)

2.6 Методы синтеза и анализа

2.6.1 Методы спектрального анализа

2.6.1.1 ЯМР спектроскопия ^1H, ^{13}C

Спектры ядерно-магнитного резонанса ^1H, ^{13}C были зарегистрированы при комнатной температуре с использованием спектрометра BRUKER DRX-400 в Институте Химии. Химические сдвиги измерены в ppm относительно тетраметилсилана (ТМС), в качестве растворителей использовались: C_3H_6O-d^6 и $CDCl_3$. Полученные результаты обрабатывали с помощью программы Spin Works v. 4.

2.6.1.2 Спектроскопия FT-IR.

Спектры FT-IR были зарегистрированы при комнатной температуре на спектрометре BRUKER ALPHA, в диапазоне длин волн 4000-400 $см^{-1}$, в научно-исследовательской лаборатории «Передовые материалы для биофармацевтики и техники» Молдавского Государственного университета. Спектральные результаты интерпретировали с помощью программы OPUS v. 7.5.

2.6.2 Физико-химические методы исследования

2.6.2.1 Рентгеноструктурный анализ.

Рентгеноструктурный анализ на монокристалле проводили на дифрактометре Xcalibur-Gemini ,,Oxford Diffraction'', с графитовым монохроматором, снабженным источником рентгеновского излучения типа Mo-Kα в Институте Прикладной Физики.

2.6.2.2 Электропроводность.

Для определения электропроводности исследуемые вещества растворяли в диметилформамиде/метаноле, для получения раствора с концентрацией $1 \cdot 10^{-3}$М. Электропроводность определялась в электрохимической ячейке с платиновыми электродами с помощью реохордного моста Р-38 [132-133].

2.6.2.3 Определение температуры плавления.

Температура плавления определялась капиллярным методом. Небольшое количество измельченного и высушенного вещества помещают в стеклянный капилляр диаметром 0.8-1.0 мм, длиной 45-50 мм, запаянный с одного конца. При заполнении капилляра его открытый конец несколько раз погружают в вещество, помещенное на часовое стекло. Заполненным концом постукивают о твердую поверхность, чтобы вещество сместилось в нижнюю часть капилляра. Для уплотнения вещества наполненный капилляр бросают вниз через стеклянную трубку 10-15 раз. Высота столбика вещества должна быть не менее 4-5 мм. Капилляр закрепляют на термометре, на уровне ртутного резервуара термометра.

2.6.2.4 Определение растворимости

К 10 мг растертого вещества в пробирке прибавляют 1.0 мл воды и непрерывно встряхивают в течение 10 мин при (20 ± 2) ºС. Если вещество не растворяется, то раствор нагревается при постоянном перемешивании на водяной бане до 40^0С. Если в течении 5 мин вещество не растворилось, то добавляется новая порция воды (1, 2, 5, 10 мл) и операция повторяется. Если все вещество растворилось, то раствор охлаждают до 20ºС, дают постоять 10 мин, периодически встряхивая. Если кристаллы вещества не появились, значит данная навеска вещества растворилась в данном объеме растворителя. Растворимость определяется как отношение массы навески к суммарному объему добавленной воды [134].

2.6.3 Элементный анализ [135]

2.6.3.1 Определение меди

Для определения массовой доли меди в полученных соединениях использовался титриметрический метод [136]. Проводили окисление навески вещества при нагревании смесью концентрированных серной и азотной кислот. Образовавшийся сульфат меди(II) растворяли в воде и переносили в мерную колбу. После чего к аликвоте раствора добавляют несколько капель раствора аммиака (до pH=9-10) и индикатор – мурексид (аммиачная соль 5,5'-нитрилодибарбитуровой (пурпуровой) кислоты). Титрование производят раствором ЭДТА до изменения окраски с желтой до фиолетовой.

Массовая доля меди рассчитывается по формуле 2.1:

$$\%\omega(Cu) = \frac{V_{ЭДТА} \cdot C_{ЭДТА}}{V_{ал} \cdot m_{навески} \cdot 10} V_к \cdot M(Cu) \qquad (2.1)$$

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

2.6.3.2 Определение кобальта

Массовая доля кобальта в полученных соединениях определялась титриметрическим методом [137]. Навеска вещества окисляется при нагревании смесью концентрированных азотной и серной кислот. Образовавшееся твердое вещество растворяется в воде и переносится в мерную колбу. После чего к аликвоте раствора добавляют индикатор (мурексид) и несколько капель раствора аммиака (до pH=9-10, появление интенсивно желтой окраски). Титрование производят раствором ЭДТА до изменения окраски с желтой до фиолетовой.

Вычисление массовой доли кобальта в веществе осуществляется по формуле 2.2:

$$\%\omega(Co) = \frac{V_{ЭДТА} \cdot C_{ЭДТА}}{V_{ал} \cdot m_{навески} \cdot 10} V_к \cdot M(Co) \qquad (2.2)$$

где $V_{ЭДТА}$ - объем титранта, израсходованного в процессе титрования аликвотной части раствора (мл); $C_{ЭДТА}$ - 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).

2.6.3.3 Определение железа

Массовая доля железа в полученных соединениях определялась титриметрическим методом [138]. Навеска вещества окисляется при нагревании смесью концентрированных азотной и серной кислот. Образовавшееся твердое вещество растворяется в воде и переносится в мерную колбу. К аликвоте раствора добавляют индикатор сульфосалициловую кислоту и титруют стандартным раствором ЭДТА при pH=2-3. Титрование производят раствором ЭДТА до изменения окраски с красно-фиолетовой до светло-желтого.

Вычисление массовой доли железа в веществе осуществляется по формуле 2.3:

$$\%\omega(Fe) = \frac{V_{ЭДТА} \cdot C_{ЭДТА}}{V_{ал} \cdot m_{навески} \cdot 10} V_к \cdot M(Fe) \qquad (2.3)$$

где $V_{ЭДТА}$ - объем титранта, израсходованного в процессе титрования аликвотной части раствора (мл); $C_{ЭДТА}$ - 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).

2.6.3.4 Определение никеля

Массовая доля никеля в полученных соединениях определялась титриметрическим методом [139]. Навеска вещества окисляется при нагревании смесью концентрированных азотной и серной кислот. Образовавшееся твердое вещество растворяется в воде и переносится в мерную колбу. После чего, к аликвоте раствора добавляют индикатор (мурексид) и несколько капель раствора аммиака (до pH=9-10), появление интенсивно желтой окраски. Титрование производят раствором ЭДТА до изменения окраски с желтой до фиолетовой.

Вычисление массовой доли никеля в веществе осуществляется по формуле 2.4:

$$\%\omega(Ni) = \frac{V_{ЭДТА} \cdot C_{ЭДТА}}{V_{ал} \cdot m_{навески} \cdot 10} V_к \cdot M(Ni) \qquad (2.4)$$

где $V_{ЭДТА}$ - объем титранта, израсходованного в процессе титрования аликвотной части раствора (мл); $C_{ЭДТА}$ - 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).

2.6.3.5 Определение цинка

Массовая доля цинка в полученных соединениях определялась комплексонометрическим методом [140]. Навеска вещества окисляется при нагревании смесью концентрированных азотной и серной кислот. Образовавшееся твердое вещество (сульфат цинка(II)) растворяется в воде и переносится в мерную колбу. После чего к аликвоте раствора добавляют несколько капель раствора аммиака (до pH=9-10) и индикатор – эриохром черный Т. Титрование производят раствором ЭДТА до изменения окраски с винно-красной до голубой.

Вычисление массовой доли цинка в веществе осуществляется по формуле 2.5:

$$\%\omega(Zn) = \frac{V_{ЭДТА} \cdot C_{ЭДТА}}{V_{ал} \cdot m_{навески} \cdot 10} V_к \cdot M(Zn) \qquad (2.5)$$

где $V_{ЭДТА}$ - объем титранта, израсходованного в процессе титрования аликвотной части раствора (мл); $C_{ЭДТА}$ - 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).

2.6.4 Колоночная хроматография

Для подготовки колонки использовался влажный метод – была приготовлена суспензия из элюента с порошком неподвижной фазы, а затем данная суспензия была перенесена в колонку, цилиндрическую стеклянную трубку [141]. Элюент медленно

пропускают через колонку для продвижения органического материала. Различные компоненты удерживаются неподвижной фазой и отделяются друг от друга, пока они проходят с разной скоростью через колонку с элюентом. В конце колонки они элюируются по одному. В течении всего процесса собирают серию фракций. В качестве элюента была использована смесь этилацетата и гексана (1:1).

2.6.5 Методы исследования биологической активности

2.6.5.1 Противомикробная и противогрибковая активности

Противомикробные свойства тестировали в отношении *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Acinetobacter baumannii* (ATCC BAA-747), *Enterobacter cloacae* (ATCC 13047), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 853), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Enterococcus faecium* (ATCC 6569). Противогрибковые свойства тестировали в отношении *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida krusei* (ATCC 6258), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), *Cryptococcus neoformans* (ATCC 34877). Минимальные ингибирующие концентрации (МИК, мкг/мл), минимальные бактерицидные концентрации (МБК, мкг/мл) и минимальные фунгицидные концентрации (МФК, мкг/мл) определяли методом серийных разведений в жидком бульоне [142]. Используемые материалы представляли собой 96-луночные планшеты, суспензии микроорганизмов (0,5 McFarland), бульон Мюллера-Хинтона (Merck) и исходные растворы каждого тестируемого вещества в диметилсульфоксиде. В 96-луночных планшетах были получены следующие концентрации испытуемых веществ: 1024, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4 и 2 мг/мл. После инкубации при 37°C в течение 18–24 ч МИК для каждого испытуемого вещества определяли путем микроскопического наблюдения за микробным ростом. Это соответствует лунке с наименьшей концентрацией испытуемого вещества, где микробный рост был явно подавлен.

2.6.5.2 Антиоксидантная активность

Антиоксидантная активность была изучена методом $ABTS^{\bullet+}$ по методике, описанной в [143] с некоторыми модификациями. Катион-радикалы $ABTS^{\bullet+}$ были получены взаимодействием 7 мМ раствора ABTS (2,2’-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфокислота)) со 140 мМ раствора персульфата калия ($K_2S_2O_8$) при 25°C в темноте в течение 12–20 ч. Полученный раствор дополнительно разбавляли ацетатно-солевым буфером (0.02 М, pH 6.5) для получения поглощения 0.70 ± 0.01 AU при 734 нм. Исследуемые вещества растворяли в ДМСО для получения растворов с концентрацией 1, 10 и 100 мкМ. После этого 20 мкл каждого раствора тестируемого соединения переносили

в 96-луночный титрационный микропланшет, добавляли 180 мкл рабочего раствора $ABTS^{\bullet+}$ и гомогенизировали. Снижение поглощения при 734 нм измеряли через 30 мин инкубации при 25°C. Все измерения проводились трехкратно. В качестве отрицательного контроля использовали ДМСО. Измерения проводились гибридным мульти-режимным ридером Synergy H1, BioTek. Значения IC_{50} рассчитывали по уравнению Хилла.

2.7 Выводы по главе 2

1. Было получено четыре 4-аллилтиосемикарбазона замещенных салицилового альдегида (H_2L^{1-4}), их строение и чистота подтверждены спектрами ИК, ЯМР ^1H, ^{13}C и соответствуют литературным данным.
2. Было синтезировано 6 амидов пировиноградной кислоты, строение которых подтверждено наличием характерных пиков в спектрах FT-IR.
3. Было получено 6 новых 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты (HL^{5-10}) их строение и чистота подтверждены спектрами FT-IR, ЯМР ^1H, ^{13}C и рентгеноструктурным анализом.
4. Было синтезировано 89 координационных соединения Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III), Zn(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами (H_2L^{1-4}, HL^{5-10}), для которых был выполнен анализ на металл, измерена молярная электропроводность, а также получены спектры FT-IR.

3. СМЕШАННОЛИГАНДНЫЕ КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕДИ(II) С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ ПРОИЗВОДНЫХ САЛИЦИЛОВОГО АЛЬДЕГИДА

Салициловый альдегид и его производные образуют высоко стабильные координационные соединения с ионами меди в растворе [144], а также обладают различными видами биологической активности. Смешаннолигандные координационные соединения меди(II) с тиосемикарбазонами зачастую обладают более высокой активность, так как введение дополнительного биологически активного лиганда приводит к синергизму и повышают активность образованных комплексов. Введение заместителей в салицилиденовый фрагмент, таких как гидрокси-группа, метокси-группа, атомы брома, а также замена остатка салицилового альдегида на остаток 2-гидрокси-1-нафтальдегида приводит к изменению биологических свойств как образующихся 4-аллилтиосемикарбазонов, так и комплексов меди(II) с данными лигандами [118]. Исходя из этого представляет интерес синтез, изучение состава и строения, а также биологических свойств смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами замещенными салицилового альдегида и 2-гидрокси-1-нафтальдегида.

3.1 Синтез и структура смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами производных салицилового альдегида, содержащих *N*-гетероароматические основания.

4-Аллилтиосемикарбазоны 3-метоксисалицилового альдегида (H_2L^1) 2,4-дигидроксибензальдегида (H_2L^2), 3,5-дибромсалицилового альдегида (H_2L^3), и 2-гидрокси-1-нафтальдегида (H_2L^4) были получены реакцией взаимодействия 4-аллилтиосемикарбазида и соответствующего альдегида в молярном отношении 1:1 при нагревании в этаноле. Полученные тиосемикарбазоны были очищены путем перекристаллизации из этанола.

Строение и чистота синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов была определена методом ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. Полученные спектры, а также температуры их плавления соответствуют литературным данным [118].

Так как ранее было выявлено, что в случае 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида его взаимодействие с нитратом меди приводит к получению комплексов-электролитов, содержащих в своем составе монодепротонированный тиосемикарбазон и нитрат-ион, а в случае использования ацетата меди(II) тиосемикарбазон дважды

депротонируется и образуются комплексы-неэлектролиты, то для синтеза смешаннолигандных комплексов меди, сначала были получены комплексы с монодепротонированными и дважды депротонированными тиосемикарбазонами H_2L^{1-4}. При взаимодействии этанольных растворов 4-аллилтиосемикарбазонов производных салицилового альдегида H_2L^{1-4} с моногидратом ацетата меди(II) в молярном отношении 1:1 образуются комплексы состава $Cu(L^{1-4})\cdot H_2O$, а в случае аналогичного взаимодействия с тригидратом нитрата меди(II) были получены комплексы состава $Cu(HL^{1-4})NO_3\cdot nH_2O$ (n=0-3). Полученные комплексы были отфильтрованы на фильтре Шотта и затем использованы для получения смешаннолигандных комплексов, содержащих во внутренней сфере помимо тиосемикарбазонного лиганда также и различные *N*-гетероароматические основания. Для этого комплексы $Cu(L^{1-4})\cdot H_2O$ и $Cu(HL^{1-4})NO_3\cdot nH_2O$ растворялись в этаноле и в реакционную смесь добавлялось соответствующее *N*-гетероароматическое основание (пиридин, 3-пиколин, 4-пиколин, 3,4-лутидин, 3,5-дибромпиридин, имидазол, 2,2'-бипиридин, 1,10-фенантролин) в молярном соотношении 1:1. Образующаяся смесь перемешивалась при нагревании в течении 30-40 мин, а при охлаждении из раствора выпадали мелкокристаллические вещества различных оттенков коричневого или зеленого цветов, который отфильтровывались на фильтре Шотта. Промывались небольшим количеством этанола и высушивались на воздухе.

Кроме выше описанного метода для получения ряда комплексов с бидентатными *N*-гетероароматическими основаниями использовался второй методом, который заключался во взаимодействии в этанольном растворе 4-аллилтиосемикарбазонов производных салицилового альдегида H_2L^{1-4} с моногидратом ацетата меди(II) или тригидратом нитрата меди(II) с последующим добавлением в реакционную смесь 2,2'-бипиридина или 1,10-фенантролина в молярном соотношении 1:1:1, в результате чего после нагревания и перемешивания в течение 30-40 мин и последующего охлаждения образовались мелкокристаллические вещества различных оттенков зеленого цвета.

Характеристики синтезированных веществ представлены в таблице 3.1. Для данных веществ на основании элементного анализа на медь был установлен состав $[Cu(A)(HL^{2-4})]NO_3$ и $[Cu(A)(L^{1-4})]$, где A - 1,10-фенантролин, 2,2'-бипиридин, 3,5-дибромпиридин, 3,4-лутидин, 4-пиколин, 3-пиколин, пиридин и имидазол.

Исследования молярной электропроводности в диметилформамиде показало, что комплексы, полученные из ацетата меди(II) являются неэлектролитами, а комплексы нитрата меди(II) – электролиты типа 1:1.

Таблица 3.1. Характеристики синтезированных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами H_2L^{1-4}

№	Вещество	Брутто-формула	Выход, %	Анализ на медь (ω,%)		λ, $Ом^{-1}·см^2·моль^{-1}$
				Найдено	Вычислено	
1	[Cu(1,10-Phen)(HL^1)]NO_3	$C_{24}H_{24}CuN_6O_5S$	89	11.13	11.11	69
2	[Cu(2,2'-Bpy)(HL^1)]NO_3	$C_{22}H_{22}CuN_6O_5S$	72	11.23	11.64	95
3	[Cu(3,5-Br_2Py)(HL^1)]NO_3	$C_{17}H_{17}Br_2CuN_5O_5S$	79	10.37	10.14	82
4	[Cu(3,4-Lut)(HL^1)]NO_3	$C_{19}H_{23}CuN_5O_5S$	82	12.90	12.79	75
5	[Cu(4-Pic)(HL^1)]NO_3	$C_{18}H_{21}CuN_5O_5S$	78	13.07	13.16	65
6	[Cu(3-Pic)(HL^1)]NO_3	$C_{18}H_{21}CuN_5O_5S$	82	13.45	13.16	78
7	[Cu(Py)(HL^1)]NO_3	$C_{17}H_{19}CuN_5O_5S$	78	13.71	13.55	76
8	[Cu(Im)(HL^1)]NO_3	$C_{15}H_{18}CuN_6O_5S$	75	13.95	13.88	93
9	[Cu(H_2O)(L^1)]	$C_{12}H_{15}CuN_3O_3S$	89	18.08	18.43	11
10	[Cu(1,10-Phen)(L^1)]	$C_{24}H_{21}CuN_5O_2S$	87	12.84	12.53	11
11	[Cu(2,2'-Bpy)(L^1)]	$C_{22}H_{21}CuN_5O_2S$	79	12.87	13.16	13
12	[Cu(3,5-Br_2Py)(L^1)]	$C_{17}H_{16}Br_2CuN_4O_2S$	94	11.55	11.27	12
13	[Cu(3,4-Lut)(L^1)]	$C_{19}H_{22}CuN_4O_2S$	76	14.98	14.64	15
14	[Cu(4-Pic)(L^1)]	$C_{18}H_{20}CuN_4O_2S$	79	15.01	15.13	11
15	[Cu(3-Pic)(L^1)]	$C_{18}H_{20}CuN_4O_2S$	78	15.30	15.13	9
16	[Cu(Py)(L^1)]	$C_{17}H_{18}CuN_4O_2S$	82	15.26	15.65	12
17	[Cu(Im)(L^1)]	$C_{15}H_{17}CuN_5O_2S$	97	15.69	16.09	9
18	[Cu(H_2O)(L^2)]	$C_{11}H_{13}CuN_3O_3S$	86	19.15	19.21	10
19	[Cu(1,10-Phen)(L^2)]	$C_{23}H_{19}CuN_5O_2S$	83	12.67	12.89	11
20	[Cu(2,2'-Bpy)(L^2)]	$C_{21}H_{19}CuN_5O_2S$	90	13.22	13.55	10
21	[Cu(3,4-Lut)(L^2)]	$C_{18}H_{20}CuN_4O_2S$	84	15.34	15.13	9
22	[Cu(4-Pic)(L^2)]	$C_{17}H_{18}CuN_4O_2S$	87	15.59	15.65	9
23	[Cu(3-Pic)(L^2)]	$C_{17}H_{18}CuN_4O_2S$	89	15.66	15.65	11
24	[Cu(1,10-Phen)(HL^3)]NO_3	$C_{23}H_{18}Br_2CuN_6O_4S$	85	9.19	9.11	99
25	[Cu(2,2'-Bpy)(HL^3)]NO_3	$C_{21}H_{18}Br_2CuN_6O_4S$	86	9.69	9.43	89
26	[Cu(H_2O)(L^3)]	$C_{11}H_{11}Br_2CuN_3O_2S$	87	13.34	13.44	9
27	[Cu(1,10-Phen)(L^3)]	$C_{23}H_{17}Br_2CuN_5OS$	63	9.98	10.01	8
28	[Cu(3,4-Lut)(L^3)]	$C_{18}H_{18}Br_2CuN_4OS$	84	11.26	11.31	14
29	[Cu(4-Pic)(L^3)]	$C_{17}H_{16}Br_2CuN_4OS$	86	11.58	11.60	11
30	[Cu(3-Pic)(L^3)]	$C_{17}H_{16}Br_2CuN_4OS$	88	11.50	11.60	8
31	[Cu(Py)(L^3)]	$C_{16}H_{14}Br_2CuN_4OS$	79	12.02	11.91	9
32	[Cu(1,10-Phen)(HL^4)]NO_3	$C_{27}H_{22}CuN_6O_4S$	78	11.01	10.77	84
33	[Cu(2,2'-Bpy)(HL^4)]NO_3	$C_{25}H_{22}CuN_6O_4S$	82	11.40	11.23	74
34	[Cu(H_2O)(L^4)]	$C_{15}H_{15}CuN_3O_2S$	88	17.33	17.41	9
35	[Cu(1,10-Phen)(L^4)]	$C_{27}H_{21}CuN_5OS$	71	11.64	12.06	10
36	[Cu(2,2'-Bpy)(L^4)]	$C_{25}H_{21}CuN_5OS$	80	12.60	12.63	9
37	[Cu(3,4-Lut)(L^4)]	$C_{22}H_{22}CuN_4OS$	88	13.95	14.00	11
38	[Cu(4-Pic)(L^4)]	$C_{21}H_{20}CuN_4OS$	86	14.40	14.44	14
39	[Cu(3-Pic)(L^4)]	$C_{21}H_{20}CuN_4OS$	87	14.50	14.44	11
40	[Cu(Py)(L^4)]	$C_{20}H_{18}CuN_4OS$	80	14.89	14.92	11

Для определения способа координации лигандов с центральными атомами меди(II) был проведен сравнительный анализ FT-IR спектров H_2L^{1-4} и всех синтезированных смешаннолигандных координационных соединений меди(II) (Таблица А1.1). Во FT-IR спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в областях 3300-3000 $см^{-1}$, 1620-1550 $см^{-1}$, 1220-1175 $см^{-1}$, которые характеризуют валентные колебания координированных молекул лиганда. В области 3300-3200 $см^{-1}$ FT-IR спектров всех комплексов исчезает одна полоса поглощения ν(O–H), что указывает на депротонизацию лигандов. Также в спектрах наблюдается смещение полосы поглощения ν(C=N) в низкочастотную область на 20-60 $см^{-1}$ и смещение полосы поглощения ν(N-H) в высокочастотную область на 40-100 $см^{-1}$. В комплексах, полученных из ацетата меди(II) отсутствует полоса поглощения ν(C=S), и появляется ν(C-S) из чего можно сделать вывод, что лиганд был дважды депротонирован и перешел в тиольную форму. А в комплексах, полученных из нитрата меди(II) происходит смещение полосы поглощения ν(C=S) в высокочастотную область, что указывает на то, что лиганд монодепротонирован и депротонизация в данном случае проходит только через фенольную группу OH.

В результате перекристаллизации из этанола и диметилформамида были получены монокристаллы четырех смешаннолигандных координационных соединений меди(II), а также комплекса $[Cu(H_2O)(HL^3)](NO_3)$, строение которых было определено методом рентгеноструктурного анализа.

Комплекс, полученный в результате взаимодействия комплекса $Cu(L^1)\cdot H_2O$ и имидазола (Рисунок 3.1), обладает мономерным строением. Координационный полиэдр представляет собой практически плоский четырехугольник. Центральный атом меди имеет координационное число 4. В составе комплекса тиосемикарбазон H_2L^1 выступает в качестве трехдентатного, дважды депротонированного лиганда и координируется к центральному атому посредством депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового атома азота и атома серы, находящегося в тиольной форме. При этом образуются пяти- и шестичленные металлоциклы. Четвертое координационное место в основании пирамиды занимает атом азота имидазола.

Комплекс, синтезированный из ацетата меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2,4-дигидроксибензальдегида (H_2L^2) и 1,10-фенантролином обладает мономерным строением (Рисунок 3.2). Его координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. Центральный атом меди имеет координационное число 5. В комплексе 4-аллилтиосемикарбазон 2,4-дигидроксибензальдегида проявляет себя в качестве трёхдентатного, дважды депротонированного лиганда, координируясь к центральному

атому меди с помощью O,N,S набора донорных атомов. Четвертое координационное место в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атомы азота 1,10-фенантролина. Во внешней сфере находятся молекула кристаллизационной воды и молекула растворителя диметилформамида, использованного при перекристаллизации.

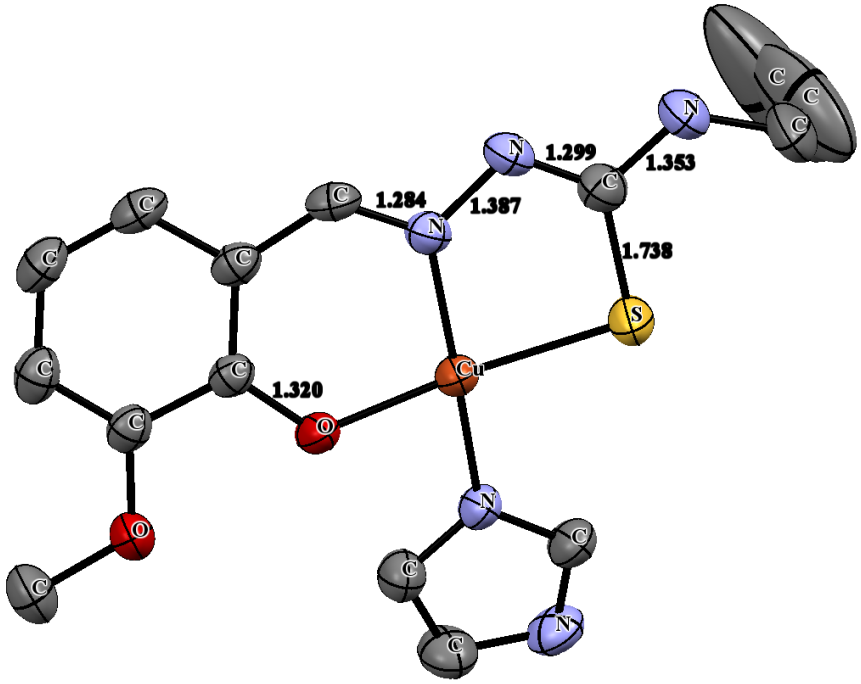


Рис. 3.1. Строение комплекса [Cu(Im)(L^1)]

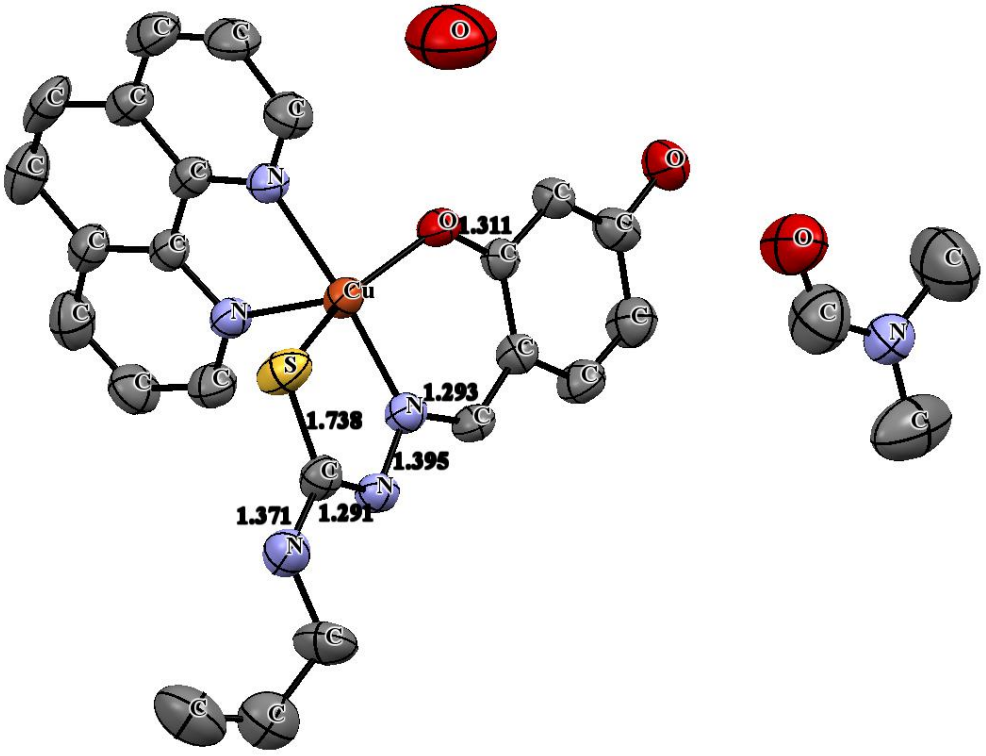


Рис. 3.2. Строение комплекса [Cu(1,10-Phen)(L^2)]·DMF·H_2O

Комплекс, полученный из ацетата меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2,4-дигидроксибензальдегида (H_2L^2) и 2,2'-бипиридином является мономером (Рисунок 3.3). Координационное число меди в нём равно 5. Его координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. Три позиции в основании занимает 4-аллилтиосемикарбазон 2,4-дигидроксибензальдегида, он дважды депротонирован и находится в тиольной форме, координируясь к металлу с помощью O,N,S донорных атомов. Четвертое координационное место в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атомы азота 2,2'-бипиридина. Во внешней сфере находится молекула растворителя диметилформамида.

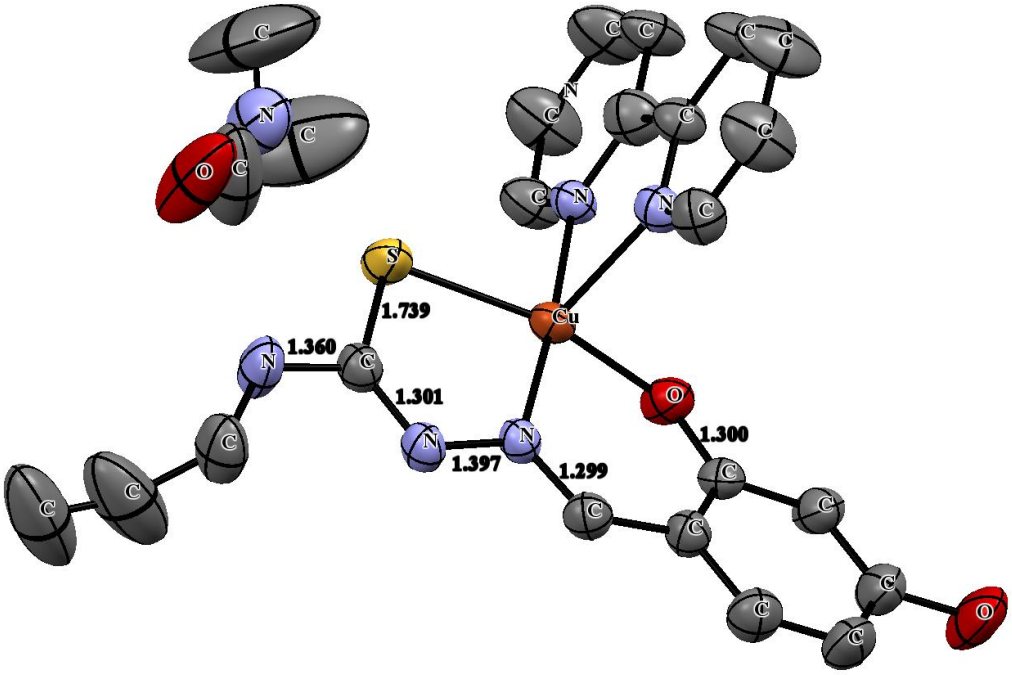


Рис. 3.3. Строение комплекса [Cu(2,2'-Bpy)(L^2)]·DMF

Комплекс $[Cu(H_2O)(HL^3)]NO_3$, синтез которого описан в [145], обладает практически плоским строением (Рисунок 3.4). Тиосемикарбазон H_2L^3 находится в монодепротонированной форме $(HL^3)^-$ и занимает три координационные места атома меди, в то время как четвертое координационное место занимает молекула воды. В результате образуется комплексный катион, для нейтрализации заряда которого во внешней сфере находится нитрат-ион. Депротонизация кислорода происходит за счет фенольного атома кислорода, при этом тиосемикарбазидный фрагмент остается в тионной форме, на что указывают длины связей: C-O 1.324 Å, C=S 1.692 Å. В составе 4-аллилтиосемикарбазона 3,5-дибромсалицилового альдегида [145] длины данных связей равны 1.371 Å и 1.673 Å, соответственно.

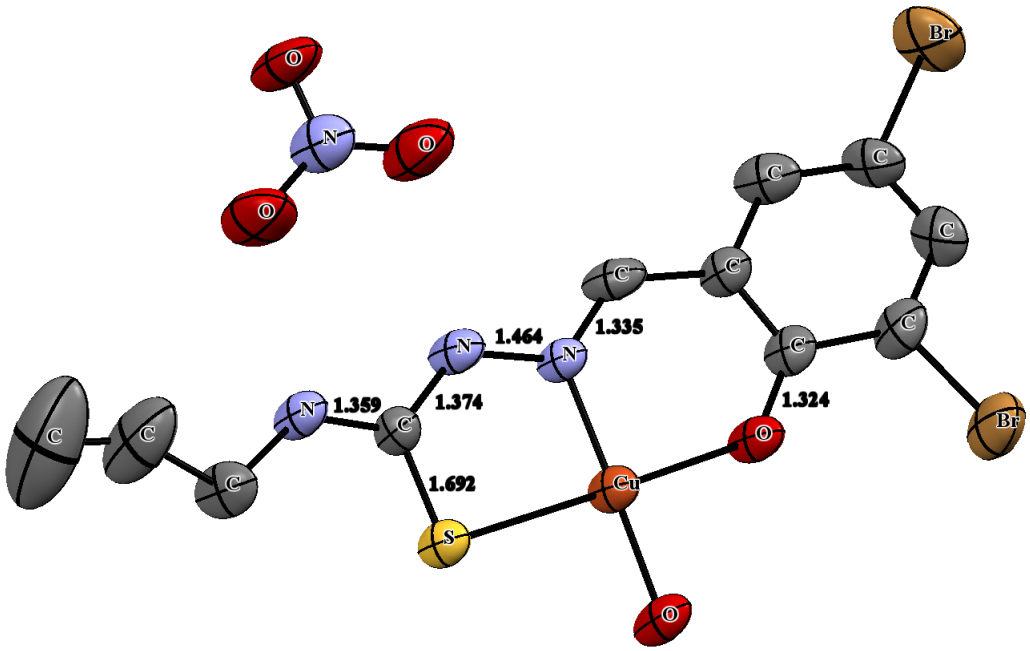


Рис. 3.4. Строение комплекса [Cu(H$_2$O)(HL^3)]NO$_3$

В то же время, в структуре комплекса [Cu(2,2'-Bpy)(L^3)] описанной в [145] (Рисунок 3.5), тиосемикарбазон уже находится в тиольной дважды депротонированной форме, на что указывает увеличение длины связи C-S до 1.749 Å и одновременное уменьшение связи C(S)-N^2 до 1.296 Å (в тиосемикарбазоне и комплексе без амина [Cu(H$_2$O)(HL^3)]NO$_3$ длины данных связей составляет 1.348 Å и 1.374 Å, соответственно).

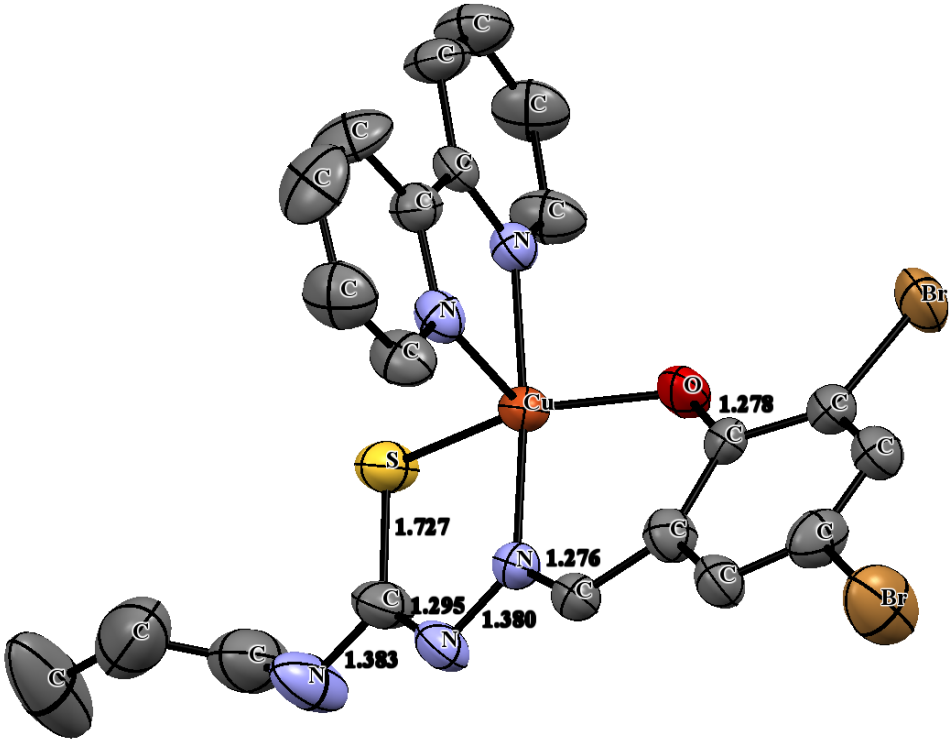


Рис. 3.5. Строение комплекса [Cu(2,2'-Bpy)(L^3)]

Комплекс нитрата меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-гидрокси-1-нафтальдегидом (H_2L^4) и 2,2'-бипиридином обладает мономерным строением. Его координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. Центральный атом меди имеет координационное число 5. В комплексе 4-аллилтиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафтальдегида H_2L^4 проявляет себя в качестве трёхдентатного монодепротонированного лиганда, координируясь к центральному атому меди с помощью O,N,S набора донорных атомов. При этом образуется один пятичленный и один шестичленный металлоциклы. Четвертое координационное место в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атомы азота 2,2'-бипиридина. Во внешней сфере комплекса находится нитрат-ион.

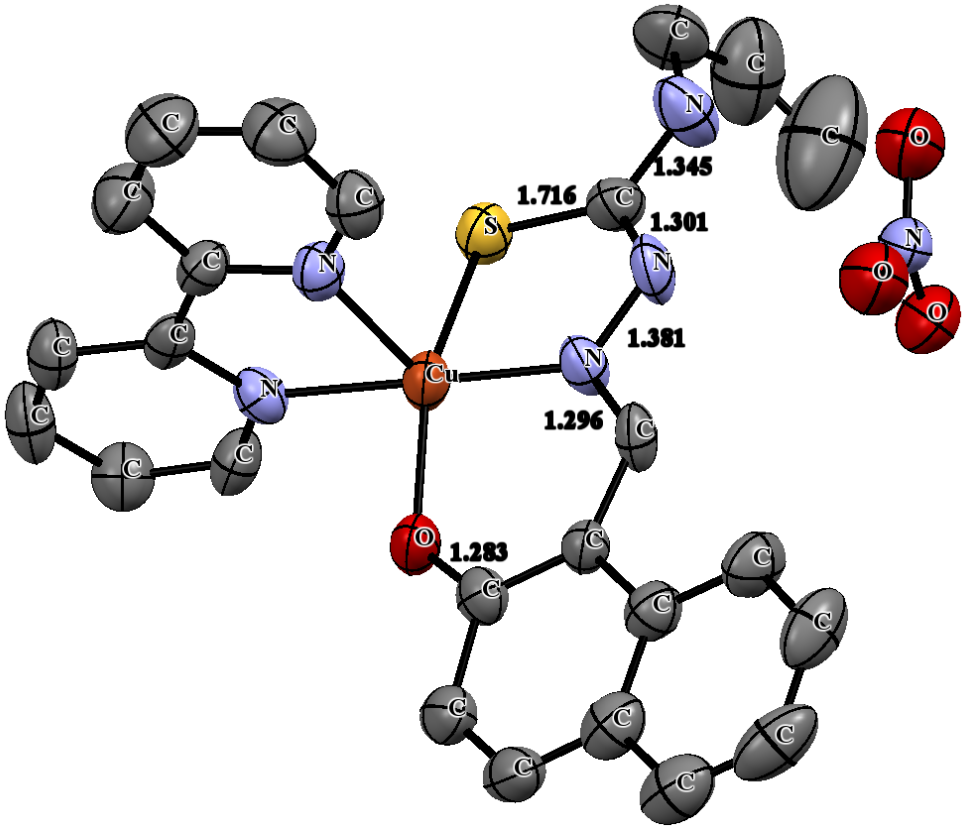
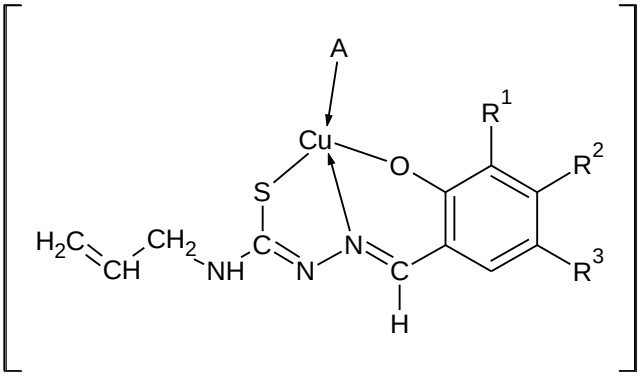


Рис. 3.6. Строение комплекса [Cu(2,2'-Bpy)(HL^4)]NO_3

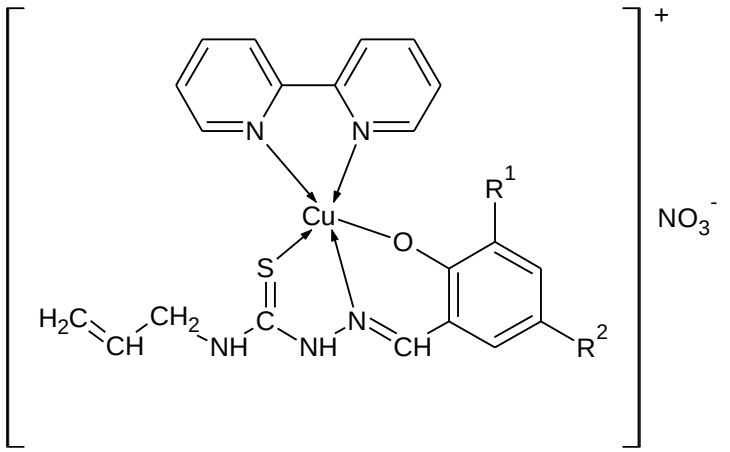
Для тех координационных соединений, для которых не было получено монокристаллов, были предложены следующие схемы вероятного распределения химических связей в составе синтезированных комплексных соединений (Рисунки 3.7-3.12):



A= 3,5-Br_2Py, 3,4-Lut, 4-Pic, 3-Pic, Py.

R^1=H, Br, OCH_3; R^2=OH, H; R^3=H, Br.

Рис. 3.7. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(A)(L^{1-4})]



R^1=Br, OCH_3; R^2=Br, H

Рис. 3.8. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(2,2'-Bpy)($HL^{1,3}$)]NO_3

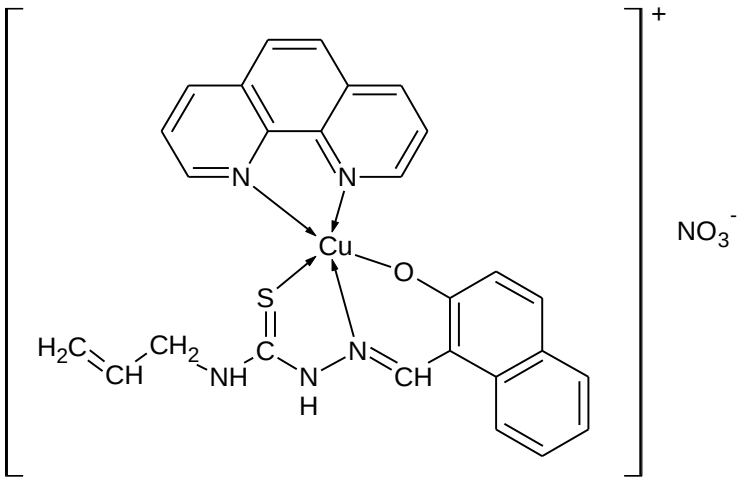


Рис. 3.9. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(1,10-Phen)(HL^4)]NO_3

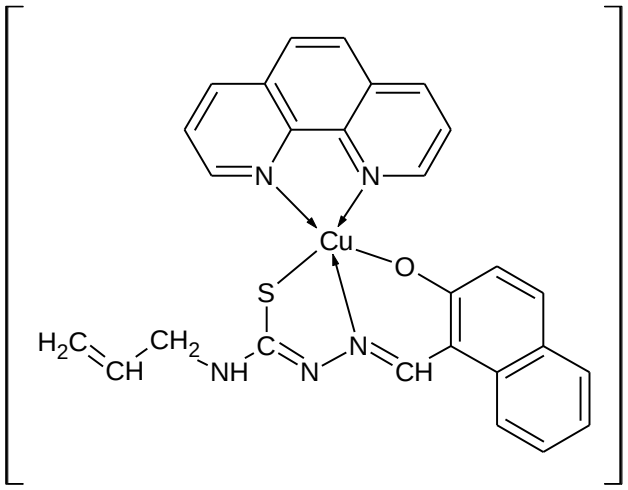


Рис. 3.10. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(1,10-Phen)(L^4)]

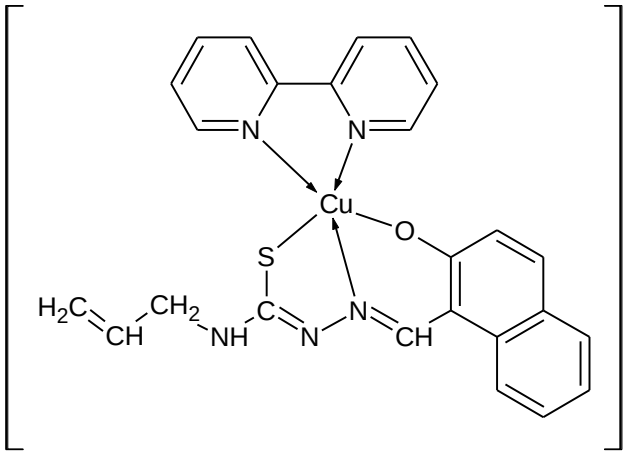
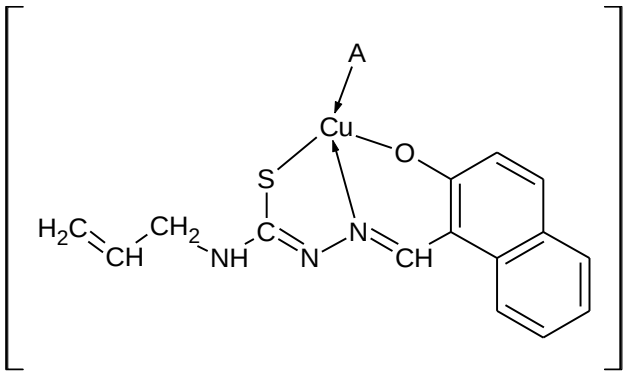


Рис. 3.11. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(2,2'-Bpy)(L^4)]



A= 3,4-Lut, 4-Pic, 3-Pic, Py.

Рис. 3.12. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(A)(L^4)]

3.2 Биологические свойства смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами производных салицилового альдегида H_2L^{1-4}

Салициловый альдегид, как и его замещенные являются потенциальными противомикробными и противогрибковыми агентами, с возможностью химиотерапевтического применения [146]. Тиосемикарбазоны салицилового альдегида и его замещенных проявляют противомикробную и противогрибковую активности в отношении широкого спектра грам-положительных, грам-отрицательных микроорганизмов и грибов. Их смешаннолигандные координационные соединения меди(II), в особенности с бидентатными *N*-гетероароматическими основаниями, зачастую превосходят активность исходных тиосемикарбазонов и препаратов, которые применяются в медицине.

Для синтезированных серий координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 3-метоксисалицилового альдегида и содержащих во внутренней сфере также различные гетероароматические основания (1,10-фенантролин, 2,2'-бипиридин, 3,5-дибромпиридин, 3,4-лутидин, 4-пиколин, 3-пиколин, пиридин, имидазол), была изучена противомикробная и противогрибковая активности в отношении грам-положительных (*Staphylococcus aureus, Bacillus cereus*), грам-отрицательных (*Escherichia coli, Acinetobacter baumannii*) микроорганизмов и грибов (*Candida albicans, Candida krusei, Cryptococcus neoformans*). Результаты исследования противомикробных свойств приведены в форме минимальных подавляющих концентраций (МПК) и минимальных бактерицидных концентраций (МБК) в Таблице 3.2, а результаты противогрибковых свойств в форме МПК и минимальных фунгицидных концентраций (МФК) представлены в Таблице 3.3. Антибиотик тетрациклин [147-150] и противогрибковое средство флуконазол [151], применяемые в медицине, были использованы в качестве стандартов. Синтезированный 4-аллилтиосемикарбазон 3-метоксисалицилового альдегида H_2L^1 не проявил активность в отношении тестируемых грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов. Его координация к атому меди(II) в составе комплекса $[Cu(H_2O)(HL^1)]NO_3 \cdot 2H_2O$ привела к значительному увеличению активности в отношении к грам-положительным микроорганизмам *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*, а в отношении грам-отрицательных микроорганизмов повышение активности не наблюдается, комплекс также как и исходный 4-аллилтиосемикарбазон остается неактивным.

Таблица 3.2. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные бактерицидные (МБК) концентрации синтезированных веществ на основе H_2L^1 в отношении тест-микробов (мкг/мл)

Соединение	*Staphylococcus aureus ATCC 25923*		*Bacillus cereus ATCC 11778*		*Escherichia coli ATCC 25922*		*Acinetobacter baumannii BAA-747*	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
H_2L^1	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
$[Cu(H_2O)(HL^1)]NO_3 \cdot 2H_2O$	1.953	3.906	1.953	3.906	>1000	>1000	>1000	>1000
$[Cu(1,10\text{-Phen})(HL^1)]NO_3$	0.9766	1.953	0.9766	1.953	>1000	>1000	250.0	500.0
$[Cu(2,2'\text{-BPy})(HL^1)]NO_3$	7.813	15.63	15.63	31.25	>1000	>1000	250.0	500.0
$[Cu(3,5\text{-}Br_2Py)(HL^1)]NO_3$	7.813	15.63	3.906	7.813	250.0	500.0	250.0	500.0
$[Cu(3,4\text{-Lut})(HL^1)]NO_3$	1.953	3.906	0.9766	1.9531	>1000	>1000	>1000	>1000
$[Cu(4\text{-Pic})(HL^1)]NO_3$	15.63	31.25	7.813	15.63	>1000	>1000	250.0	500.0
$[Cu(3\text{-Pic})(HL^1)]NO_3$	62.50	125.0	31.25	62.50	>1000	>1000	>1000	>1000
$[Cu(Py)(HL^1)]NO_3$	125.0	250.0	62.50	125.0	>1000	>1000	250.0	500.0
$[Cu(Im)(HL^1)]NO_3$	1.953	3.906	7.813	15.63	>1000	>1000	>1000	>1000
$[Cu(H_2O)(L^1)]$	7.813	15.63	7.813	15.63	>1000	>1000	250.0	500.0
$[Cu(1,10\text{-Phen})(L^1)]$	31.25	62.50	31.25	62.50	>1000	>1000	500.0	>1000
$[Cu(2,2'\text{-BPy})(L^1)]$	1.953	3.906	1.953	3.906	>1000	>1000	250.0	500.0
$[Cu(3,5\text{-}Br_2Py)(L^1)]$	1.953	3.906	3.906	7.813	>1000	>1000	250.0	500.0
$[Cu(3,4\text{-Lut})(L^1)]$	0.9766	1.953	0.9766	1.953	>1000	>1000	>1000	>1000
$[Cu(4\text{-Pic})(L^1)]$	7.813	15.63	15.63	31.25	>1000	>1000	250.0	500.0
$[Cu(3\text{-Pic})(L^1)]$	0.9766	1.953	0.9766	1.953	31.25	62.50	31.25	62.50
$[Cu(Py)(L^1)]$	1.953	3.906	3.906	7.813	>1000	>1000	>1000	>1000
$[Cu(Im)(L^1)]$	1.953	3.906	1.953	3.906	>1000	>1000	>1000	>1000
Тетрациклин	0.25	1.96	0.06	-	0.98	3.91	0.5	5.66

Введение *N*-гетероароматических оснований во внутреннюю сферу комплекса $[Cu(H_2O)(HL^1)]NO_3 \cdot 2H_2O$ в большинстве случаев привело к снижению активности образованных соединений. Только в случае комплекса с 1,10-фенантролином во внутренней сфере наблюдается увеличение активности в отношении грам-положительных микроорганизмов, а также в отношении *Acinetobacter baumannii*. Также комплекс $[Cu(3,4\text{-Lut})(HL^1)]NO_3$ стал активнее в отношении *Bacillus cereus*. На противомикробную активность данных смешаннолигандных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 3-метоксисалицилового альдегида оказывает влияние природа *N*-гетероароматического основания во внутренней сфере комплекса нитрата меди(II). Комплексы с бидентатными аминами (1,10-фенантролин и 2,2'-бипиридин) проявляют активность больше, чем комплексы с монодентатными аминами. В отношении грам-отрицательных

микроорганизмов введение *N*-гетероароматического основания практически не повлияло на активность синтезированных соединений.

Координация 4-аллилтиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида к атому меди(II) в составе комплекса меди(II), полученного из ацетата меди(II), привела к повышению активности комплекса [Cu(H_2O)(L^1)] в отношении грам-положительных микроорганизмов, а также в отношении *Acinetobacter baumannii*. Введение различных *N*-гетероароматических оснований во внутреннюю сферу данного комплекса привело к увеличению активности смешаннолигандных комплексов. Только в случае комплекса [Cu(1,10-Phen)(L^1)], а также комплекса [Cu(4-Pic)(L^1)] в отношении *Bacillus cereus* происходит снижение активности. На активность смешаннолигандных комплексов меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 3-метоксисалицилового альдегида оказывает влияние природа *N*-гетероароматических оснований во внутренней сфере данных комплексов. Комплексы с 3,4-лутидином и 3-пиколином самые активные, а завершает ряд активности комплекс с 1,10-фенантролином. Интересно, что среди данных соединений, комплекс [Cu(3-Pic)(L^1)] единственный кто проявил достаточную активность в отношении грам-отрицательных микроорганизмов. Сравнивая активность смешаннолигандных координационных соединений нитрата меди(II) и ацетата меди(II), можно сделать вывод, что комплексы ацетата меди(II) более активны, на что возможно влияет дважды депротонированный лиганд в составе данного комплекса, а также отсутствие нитрат иона во внешней сфере комплексов. Среди всех соединений наибольшую активность проявил комплекс [Cu(3-Pic)(L^1)].

Синтезированный 4-аллилтиосемикарбазон 3-метоксисалицилового альдегида H_2L^1 не проявил активность в отношении тестируемых штаммов грибов. Его координация к атому меди(II) в составе комплекса, полученного из нитрата меди(II) не привела к увеличению активности в отношении *Candida krusei* и *Cryptococcus neoformans*. Введение *N*-гетероароматических оснований во внутреннюю сферу комплекса нитрата меди(II) в большинстве случаев не повысило активность образованных смешаннолигандных координационных соединений меди(II). Увеличение активности наблюдается у комплексов с 1,10-фенантролином, 2,2’-бипиридином и 3,5-дибромпиридином. На противогрибковую активность синтезированных соединений оказывает влияние природа *N*-гетероароматических оснований во внутренней сфере комплексов нитрата меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 3-метоксисалицилового альдегида.

Таблица 3.3. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные фунгицидные (МФК) концентрации синтезированных веществ на основе H_2L^1 в отношении грибов (мкг/мл)

Соединение	*Candida albicans ATCC 10231*		*Candida krusei ATCC 6258*		*Cryptococcus neoformans CECT 1043*	
	МПК	МФК	МПК	МФК	МПК	МФК
H_2L^1	>1000	>1000	>1000	>1000	500	>1000
$[Cu(H_2O)(HL^1)]NO_3 \cdot 2H_2O$	>1000	>1000	250.0	500.0	31.25	62.50
$[Cu(1,10\text{-Phen})(HL^1)]NO_3$	31.25	62.50	15.63	31.25	3.906	7.813
$[Cu(2,2'\text{-BPy})(HL^1)]NO_3$	62.50	125.0	125.0	250.0	31.25	62.50
$[Cu(3,5\text{-}Br_2Py)(HL^1)]NO_3$	125.0	250.0	125.0	250.0	31.25	62.50
$[Cu(3,4\text{-Lut})(HL^1)]NO_3$	250.0	500.0	250.0	500.0	15.63	31.25
$[Cu(4\text{-Pic})(HL^1)]NO_3$	250.0	500.0	250.0	500.0	62.50	125.0
$[Cu(3\text{-Pic})(HL^1)]NO_3$	>1000	>1000	>1000	>1000	250.0	500.0
$[Cu(Py)(HL^1)]NO_3$	>1000	>1000	250.0	500.0	>1000	>1000
$[Cu(Im)(HL^1)]NO_3$	250.0	500.0	250.0	500.0	15.63	31.25
$[Cu(H_2O)(L^1)]$	250.0	500.0	250.0	500.0	62.50	125.0
$[Cu(1,10\text{-Phen})(L^1)]$	>1000	>1000	>1000	>1000	250.0	500.0
$[Cu(2,2'\text{-BPy})(L^1)]$	62.50	125.0	62.50	125.0	15.63	31.25
$[Cu(3,5\text{-}Br_2Py)(L^1)]$	62.50	125.0	62.50	125.0	7.813	15.63
$[Cu(3,4\text{-Lut})(L^1)]$	125.0	250.0	62.50	125.0	7.813	15.63
$[Cu(4\text{-Pic})(L^1)]$	>1000	>1000	>1000	500.0	125.0	250.0
$[Cu(3\text{-Pic})(L^1)]$	31.25	62.50	15.63	31.25	7.813	15.63
$[Cu(Py)(L^1)]$	>1000	500.0	250.0	500.0	31.25	62.50
$[Cu(Im)(L^1)]$	250.0	500.0	250.0	500.0	15.63	31.25
Флуконазол	15.62	31.25	15.62	31.25	2.0	8.0

Наибольшую активность проявили комплексы с бидентатными аминами во внутренней сфере. Введение 1,10-фенанролина во внутреннюю сферу комплекса $[Cu(1,10\text{-Phen})(HL^1)]NO_3$ оказывает значительное влияние на его активность в отношении *Cryptococcus neoformans*, увеличивая его активность в 8 раз по сравнению с комплексом $[Cu(H_2O)(HL^1)]NO_3 \cdot 2H_2O$. Из всех тестируемых штаммов грибов, данные комплексы наиболее активны в отношении *Cryptococcus neoformans*.

Координация 4-аллилтиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида к атому меди(II) в составе комплексов, полученных из ацетата меди(II) привела к увеличению его активности в отношении всех тестируемых штаммов грибов. Введение *N*-гетероароматических оснований во внутреннюю сферу комплекса $[Cu(H_2O)(L^1)]$ в большинстве случаев привело к увеличению противогрибковой активности. Особое

влияние введение *N*-гетероароматических оснований оказало на активность в отношении *Cryptococcus neoformans*. При изучении влияния природы *N*-гетероароматических оснований во внутренней сфере комплекса, полученного из ацетата меди(II), было выявлено, что наибольшую активность проявил комплекс с 3-пиколином во внутренней сфере, а наименьшую – комплекс с 1,10-фенантролином. Сравнивая смешаннолигандные координационные соединения меди(II), полученные из нитрата и ацетата меди(II), можно сделать вывод, что комплексы ацетата меди(II) проявляют более выраженные противогрибковые свойства. Наибольшую активность среди всех синтезированных комплексов проявил комплекс $[Cu(1,10\text{-}Phen)(HL^1)]NO_3$. В качестве стандарта был использован флуконазол, противогрибковый препарат, применяемый в медицине. Комплексы $[Cu(1,10\text{-}Phen)(HL^1)]NO_3$ и $[Cu(3\text{-}Pic)(L^1)]$ находятся на одном уровне активности с данным препаратов в отношении *Candida krusei*.

Для синтезированных смешаннолигандных комплексов меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами $H_2L^{2\text{-}4}$ была изучена противомикробная и противогрибковая активности в отношении грам-положительных (*Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Bacillus subtilis*), грам-отрицательных (*Escherichia coli*) микроорганизмов и грибов (*Candida albicans, Candida krusei*). Результаты исследования приведены в Таблице 3.4.

Из всех синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида наибольшую противомикробную активность в отношении грам-положительных микроорганизмов проявляет 4-аллилтиосемикарбазон 3,5-дибромсалицилового альдегида (H_2L^3), его значения концентраций находятся в интервале 0.9766 - 3.906 мкг/мл. В результате координации 4-аллилтиосемикарбазонов к атому меди, во всех случаях увеличивается активность полученных координационных соединений. Введение бидентатных аминов (1,10-фенантролина и 2,2’-бипиридина) во внутреннюю сферу координационных соединений меди(II), полученных из нитрата меди(II), не привело к повышению данного вида активности образованных в результате комплексов. В случае комплексов, полученных из ацетата меди(II), большинство комплексов с аминами во внутренней сфере, превосходят активность комплексов меди(II) без аминов. Полученные соединения являются более активными в отношении к грам-положительным микроорганизмам. На активность синтезированных соединений оказывает влияние природа гетероароматического амина в составе координационных соединений, полученных из ацетата меди(II).

Таблица 3.4. Минимальные подавляющие (МПК), бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации ряда синтезированных веществ в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл)

Соединение	*Staphylococcus aureus ATCC 25923*		*Bacillus cereus ATCC 11778*		*Bacillus subtilis ATCC 6633*		*Escherichia coli ATCC 25922*		*Candida albicans ATCC 10231*		*Candida krusei ATCC 6258*	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
H_2L^2	15.63	31.25	-	-	-	-	500.0	>1000	250.0	500.0	62.50	125.0
$[Cu(H_2O)(L^2)]$	0.1221	0.2441	1.953	3.906	1.953	3.906	125.0	250.0	125.0	250.0	62.50	125.0
[Cu(1,10-Phen)(L^2)]	0.9766	1.953	-	-	-	-	>1000	>1000	500.0	>1000	125.0	250.0
[Cu(2,2'-Bpy)(L^2)]	0.4883	0.9766	-	-	-	-	250.0	500.0	500.0	>1000	62.50	125.0
[Cu(3,4-Lut)(L^2)]	0.4883	0.9766	0.4883	0.9766	0.2441	0.4883	7.813	15.63	7.813	15.63	500.0	>1000
[Cu(4-Pic)(L^2)]	0.9766	1.953	1.953	3.906	-	-	31.25	62.50	125.0	250.0	250.0	500.0
[Cu(3-Pic)(L^2)]	0.9766	1.953	1.953	3.906	-	-	31.25	62.50	125.0	250.0	250.0	500.0
H_2L^3	0.9766	1.953	1.953	3.906	-	-	>1000	>1000	500.0	>1000	250.0	500.0
$[Cu(H_2O)(HL^3)]NO_3$	0.9766	1.953	1.953	3.906	-	-	>1000	>1000	62.50	125.0	62.50	125.0
[Cu(1,10-Phen)(HL^3)]NO_3	1.953	3.906	3.906	7.813	-	-	>1000	>1000	62.50	125.0	125.0	250.0
[Cu(2,2'-Bpy)(HL^3)]NO_3	1.953	3.906	3.906	7.813	-	-	>1000	>1000	62.50	125.0	62.50	125.0
$[Cu(H_2O)(L^3)]$	0.03052	0.9766	0.4883	0.9766	0.2441	0.4883	>1000	>1000	125.0	250.0	31.25	62.50
[Cu(1,10-Phen)(L^3)]	1.953	3.906	0.9766	1.953	0.9766	1.953	>1000	>1000	250.0	500.0	125.0	250.0
[Cu(2,2'-Bpy)(L^3)]	1.953	3.906	1.953	3.906	1.953	3.906	>1000	>1000	125.0	250.0	62.50	250.0
[Cu(3,4-Lut)(L^3)]	0.9766	1.953	0.2441	0.4883	0.2441	0.4883	>1000	>1000	125.0	250.0	31.25	62.50
[Cu(4-Pic)(L^3)]	1.953	3.906	0.9766	1.953	0.9766	1.953	>1000	>1000	125.0	250.0	31.25	62.50
[Cu(3-Pic)(L^3)]	1.953	3.906	0.9766	1.953	0.9766	1.953	>1000	>1000	125.0	250.0	15.63	31.25
[Cu(Py)(L^3)]	0.4883	0.9766	0.007529	0.03052	0.007529	0.03052	>1000	>1000	62.50	125.0	7.813	31.25
H_2L^4	500.0	1000	15.63	31.25	15.63	31.25	>1000	>1000	500.0	>1000	500.0	>1000
$[Cu(H_2O)(HL^4)]NO_3$	0.9766	1.953	0.9766	1.953	0.4883	0.9766	>1000	>1000	500.0	>1000	500.0	>1000
[Cu(1,10-Phen)(HL^4)]NO_3	0.9766	1.953	0.9766	0.9766	0.9766	0.9766	>1000	>1000	31.25	62.50	125.0	>1000

Соединение	***Staphylococcus aureus ATCC 25923***		***Bacillus cereus ATCC 11778***		***Bacillus subtilis ATCC 6633***		***Escherichia coli ATCC 25922***		***Candida albicans ATCC 10231***		***Candida krusei ATCC 6258***	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
[Cu(2,2'-Bpy)(HL^4)]NO_3	0.9766	1.953	0.9766	0.9766	0.9766	1.953	>1000	>1000	250.0	500.0	250.0	500.0
[Cu(H_2O)(L^4)]	0.9766	1.953	0.9766	1.953	0.4883	0.9766	>1000	>1000	500.0	>1000	500.0	>1000
[Cu(1,10-Phen)(L^4)]	0.1221	0.2441	0.9766	1.953	0.4883	0.9766	>1000	>1000	250.0	500.0	125.0	250.0
[Cu(2,2'-Bpy)(L^4)]	0.2441	0.4883	1.953	3.906	1.953	0.9766	>1000	>1000	125.0	250.0	62.50	125.0
[Cu(3,4-Lut)(L^4)]	0.2441	0.4883	0.4883	0.9766	0.4883	0.9766	>1000	>1000	125.0	250.0	62.50	125.0
[Cu(4-Pic)(L^4)]	0.4883	0.9766	1.953	3.906	1.953	0.9766	>1000	>1000	125.0	250.0	125.0	250.0
[Cu(3-Pic)(L^4)]	0.9766	1.953	1.953	3.906	-	-	>1000	>1000	500.0	>1000	250.0	500.0
[Cu(Py)(L^4)]	0.4883	0.9766	0.4883	0.9766	-	-	>1000	>1000	250.0	500.0	250.0	500.0
Тетрациклин	0.25	1.96	0.06	-	0.8	-	0.98	3.91	-	-	-	-
Флуконазол	-	-	-	-	-	-	-	-	15.62	31.25	15.62	31.25

Для каждой серии комплексов ряд зависимости активности индивидуален. В случае смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикабазоном 2,4-дигидроксибензальдегида H_2L^2 наибольшую активность проявил комплекс с 3,4-лутидином, затем комплексы с бидентатными аминами и наименьшую активность проявили комплексы с пиридином и его замещенными. На активность смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 3,5-дибромсалицилового альдегида H_2L^3 те же гетероароматические амины оказывают противоположное влияние. Наиболее активными являются комплексы с монодентатными аминами, а завершают ряд активности- комплексы с бидентатными аминами. В случае 4-аллилтиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида H_2L^4 и его комплексов – наибольшую активность проявляет комплекс с 1,10-фенантролином, затем комплекс с 3,4-лутидином и с другими гетероароматическими аминами. В отношении к грам-положительным микроорганизмам, синтезированные соединения превосходят по активности Тетрациклин, а в отношении грибов только комплекс [Cu(3,4-Lut)(L^2)] является более активным, чем Флуконазол. Противомикробную активность в отношении грам-отрицательных микроорганизмов *Escherichia coli* синтезированные комплексы и 4-аллилтиосемикарбазоны не проявляют активности, за исключением смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2,4-дигидроксибензальдегида, в особенности комплексы с монодентатными аминами.

Среди аминсодержащих координационных соединений наиболее активным в отношении грам-положительных микроорганизмов является комплекс [Cu(Py)(L^3)], а в отношении грибов [Cu(3,4-Lut)(L^2)], поэтому был изучен более широкий спектр его активности (Таблица 3.5).

Наибольшую активность координационное соединение [Cu(3,4-Lut)(L^2)] проявляет к *Enterococcus faecium*. Оно превышает активность Тетрациклина в отношении *Enterobacter cloacae*, а также активность Флуконазола в отношении *Cryptococcus neoformans*.

Обобщив результаты исследования противомикробной и противогрибковой активностей всех синтезированных соединений, можно сделать вывод, что на активность соединений оказывает влияние сразу несколько факторов: введение заместителей в бензилиденовый фрагмент в составе 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида, природа *N*-гетероароматических оснований во внутренней сфере смешаннолигандных координационных соединений меди(II), наличие или отсутствие нитрат иона во внешней сфере комплексов, а также наличие монодепротонированного лиганда или дважды депротонированного лиганда в составе комплексов. Влияние этих

факторов весьма селективно и позволяет направленно повышать активность в отношении определенных микроорганизмов и грибов.

Таблица 3.5. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные бактерицидные (МБК) концентрации [Cu(3,4-Lut)(L^2)] в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл)

Грам-положительные, грам-отрицательные микроорганизмы и грибы		**[Cu(3,4-Lut)(L^2)]**	**Тетрациклин**	**Флуконазол**
Enterococcus faecium ATCC 6569	МПК	0.9766	-	-
	МБК	1.953	-	-
Acinetobacter baumannii ATCC BAA-747	МПК	3.906	0.5	-
	МБК	7.813	5.66	-
Enterobacter cloacae ATCC 13047	МПК	7.813	29.5	-
	МБК	15.63	-	-
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	МПК	125.0	7.82	-
	МБК	250.0	62.5	-
Candida parapsilosis ATCC 22019	МПК	3.906	-	7.81
	МБК	7.813	-	15.62
Cryptococcus neoformans CECT 1043	МПК	7.813	-	2.0
	МБК	15.63	-	8.0

Противомикробную и противогрибковую активность синтезированных веществ также можно сравнить с координационными соединениями 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида, которые ранее были опубликованы [113, 145]. (Таблица 3.6).

Синтезированный 4-аллилтиосемикарбазон 3,5-дибромсалицилового альдегида H_2L^3 в 7 раз превышает активность 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида H_2TscSal в отношении грам-положительных микроорганизмов *Staphylococcus aureus*. Синтезированные комплексы [Cu(1,10-Phen)L^{2-4}] и [Cu(2,2'-Bpy)L^{1-4}] являются более активными в 1.5-30 раз в отношении *Staphylococcus aureus*, чем аналогичные комплексы с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида. В случае смешаннолигандных координационных соединений меди(II) 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида H_2TscSal природа гетероароматического амина в составе данных комплексов влияет на их активность в отношении грам-положительных микроорганизмов *Staphylococcus aureus* и грибов *Candida albicans*, так как комплекс с 1,10-фенантролином более активный, чем с

2,2’-бипиридином. Если рассматривать данную зависимость для синтезированных веществ, то можно заметить, что комплексы в составе которых содержится 2,2’-бипиридин в большинстве случаев более активны, чем комплексы с 1,10-фенантролином, либо находятся на одном уровне активности. В отношении грам-отрицательных микроорганизмов *Escherichia coli* наибольшую активность проявляют комплекс меди(II) с 2,2’-бипиридином и 4-аллилтиосемикарбазоном 2,4-дигидроксибензальдегида.

Таблица 3.6. Сравнение минимальных подавляющих (МПК), бактерицидных (МБК) и фунгицидных (МФК) концентрации синтезированных веществ с комплексами 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида (H_2TscSal) в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл)

Соединение	*Staphylococcus aureus ATCC 25923*		*Escherichia coli ATCC 25922*		*Candida albicans ATCC 10231*	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МФК
H_2L^1	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
[Cu(1,10-Phen)(L^1)]	31.25	62.50	>1000	>1000	>1000	>1000
[Cu(2,2’-Bpy)(L^1)]	1.953	3.906	>1000	>1000	62,50	125,0
H_2L^2	15.63	31.25	500.0	>1000	250.0	500.0
[Cu(1,10-Phen)(L^2)]	0.9766	1.953	>1000	>1000	500.0	>1000
[Cu(2,2’-Bpy)(L^2)]	0.4883	0.9766	250.0	500.0	500.0	>1000
H_2L^3	0.9766	1.953	>1000	>1000	500.0	>1000
[Cu(1,10-Phen)(L^3)]	1.953	3.906	>1000	>1000	250.0	500.0
[Cu(2,2’-Bpy)(L^3)]	1.953	3.906	>1000	>1000	125.0	250.0
H_2L^4	500.0	1000	>1000	>1000	500.0	>1000
[Cu(1,10-Phen)(L^4)]	0.1221	0.2441	>1000	>1000	250.0	500.0
[Cu(2,2’-Bpy)(L^4)]	0.2441	0.4883	>1000	>1000	125.0	250.0
H_2TscSal [113]	7	60	>1000	>1000	>1000	>1000
[Cu(1,10-Phen)(TscSal)]·0.5H_2O [113]	1.5	30	500	500	1.5	30
[Cu(2,2’-Bpy)(TscSal)]·0.5H_2O [113]	30	30	500	500	30	30

Наибольшую противогрибковую активность проявляют комплексы с бидентатными аминами с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида. Обобщив все вышеприведенное сравнение с литературными данными, можно сделать вывод, что на противомикробную активность, в особенности по отношению к грам-положительным микроорганизмам, 4-аллилтиосемикарбазонов салицилового альдегида и его замещенных и смешаннолигандных координационных соединений меди(II) на их основе, оказывают существенное влияние заместители в бензилиденовом фрагменте.

Из литературных источников известно, что тиосемикарбазоны и их координационные соединения проявляют также высокую антиоксидантную активность [152, 153] и борются со свободными радикалами, которые вызывают оксидативный стресс и повреждение

структуры клеток, что может привести к различным хроническим заболеваниям, например таким как: рак [154], сердечно-сосудистые заболевания [155], атеросклероз [156], развитию Альцгеймера [157]. В большинстве случаев в литературе описана антиоксидантная активность, изученная методом DPPH [16]. Поэтому была изучена антиоксидантная активность в отношении $ABTS^{\cdot+}$ катион радикалов, которые активны по отношению к большинству антиоксидантов, включая фенолы, тиолы и витамин С (Таблица 3.7). В качестве стандарта был использован Тролокс - водорастворимый аналог витамина Е, который используется для уменьшения окислительного стресса или повреждения [158].

Все синтезированные 4-аллилтиосемикарбазоны $H_2L^{1\text{-}4}$ проявляют значения антиоксидантной активности в интервале концентраций 6.30-12.45 мкМ. Координация 4-аллилтиосемикарбазонов $H_2L^{1\text{-}4}$ к атому меди не привела к увеличению активности, в большинстве случаев, как и введение *N*-гетероароматических оснований во внутреннюю сферу координационных соединений. Однако, в случае 4-аллилтиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида H_2L^1 появление амина во внутренней сфере координационных соединений нитрата и ацетата меди(II) сделало эти комплексы более активными. На антиоксидантную активность комплексов оказывает влияние природа *N*-гетероароматического основания. Для всех комплексов из ацетата меди(II) нет общей зависимости, поэтому необходимо рассматривать серию комплексов каждого 4-аллилтиосемикарбазона в отдельности. Практически все комплексы 4-аллилтиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида H_2L^1 превышают активность комплекса без амина $[Cu(H_2O)(L^1)]$, а также активность исходного лиганда.

Самыми активными являются координационные соединения с 1,10-фенантролином и имидазолом во внутренней сфере, а наименьшую активность проявил комплекс с 4-пиколином. В случае 4-аллилтиосемикарбазона 2,4-дигидроксибензальдегида H_2L^2 наибольшую активность проявил комплекс с 3,4-лутидином во внутренней сфере, следующий по активности комплекс с 2,2’-бипиридином, а завершает ряд активности комплекс с 1,10-фенантролином. Для 4-аллилтиосемикарбазона 3,5-дибромсалицилового альдегида H_2L^3 самым активным является комплекс с 1,10-фенантролином, а затем активность снижается для комплексов с монодентатными гетероароматическими аминами во внутренней сфере комплексов меди(II). Среди смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-гидрокси-1-нафтальдегидом H_2L^4 наибольшую активность проявили комплексы с 3,4-лутидином и пиридином.

Таблица 3.7. Антиоксидантная активность 4-аллилтиосемикарбазонов H_2L^{1-4} и их координационных соединений в отношении $ABTS^{\cdot+}$ катион радикалов

Вещество	IC_{50}, мкМ	SD, мкМ
H_2L^1	12.45	1.84
$[Cu(H_2O)(HL^1)]NO_3 \cdot 2H_2O$	21.54	8.24
$[Cu(1,10\text{-Phen})(HL^1)]NO_3$	7.82	1.30
$[Cu(2,2'\text{-BPy})(HL^1)]NO_3$	6.75	1.27
$[Cu(3,5\text{-}Br_2Py)(HL^1)]NO_3$	6.65	0.56
$[Cu(3,4\text{-Lut})(HL^1)]NO_3$	3.15	0.19
$[Cu(4\text{-Pic})(HL^1)]NO_3$	12.75	1.22
$[Cu(3\text{-Pic})(HL^1)]NO_3$	18.68	0.59
$[Cu(Py)(HL^1)]NO_3$	16.42	0.04
$[Cu(Im)(HL^1)]NO_3$	8.62	1.97
$[Cu(H_2O)(L^1)]$	13.88	0.80
$[Cu(1,10\text{-Phen})(L^1)]$	5.22	0.02
$[Cu(2,2'\text{-BPy})(L^1)]$	7.32	0.20
$[Cu(3,5\text{-}Br_2Py)(L^1)]$	7.02	0.80
$[Cu(3,4\text{-Lut})(L^1)]$	7.58	1.31
$[Cu(4\text{-Pic})(L^1)]$	18.71	0.62
$[Cu(3\text{-Pic})(L^1)]$	12.79	0.06
$[Cu(Py)(L^1)]$	8.36	0.53
$[Cu(Im)(L^1)]$	6.97	0.98
H_2L^2	6.30	0.81
$[Cu(H_2O)(L^2)]$	6.50	0.08
$[Cu(1,10\text{-Phen})(L^2)]$	>100	-
$[Cu(2,2'\text{-Bpy})(L^2)]$	7.37	0.84
$[Cu(3,4\text{-Lut})(L^2)]$	4.54	0.26
$[Cu(4\text{-Pic})(L^2)]$	23.9	2.95
$[Cu(3\text{-Pic})(L^2)]$	17.3	0.86
H_2L^3	11.9	0.1
$[Cu(H_2O)(HL^3)]NO_3$	18.7	0.8
$[Cu(1,10\text{-Phen})(HL^3)]NO_3$	19.9	2.1
$[Cu(2,2'\text{-Bpy})(HL^3)]NO_3$	13.4	0.5
$[Cu(H_2O)(L^3)]$	-	-
$[Cu(1,10\text{-Phen})(L^3)]$	14.8	0.7
$[Cu(2,2'\text{-Bpy})(L^3)]$	19.67	3.60
$[Cu(3,4\text{-Lut})(L^3)]$	>100	-
$[Cu(4\text{-Pic})(L^3)]$	16.8	0.76
$[Cu(3\text{-Pic})(L^3)]$	23.87	3.83
$[Cu(Py)(L^3)]$	18.71	2.18
H_2L^4	12.24	0.23
$[Cu(H_2O)(HL^4)]NO_3$	13.97	0.16
$[Cu(1,10\text{-Phen})(HL^4)]NO_3$	14.45	1.54
$[Cu(2,2'\text{-Bpy})(HL^4)]NO_3$	87.29	9.14
$[Cu(H_2O)(L^4)]$	18.88	0.86
$[Cu(1,10\text{-Phen})(L^4)]$	33.69	4.43
$[Cu(2,2'\text{-Bpy})(L^4)]$	11.56	1.54
$[Cu(3,4\text{-Lut})(L^4)]$	8.90	1.14
$[Cu(4\text{-Pic})(L^4)]$	>100	-
$[Cu(3\text{-Pic})(L^4)]$	15.41	0.27
$[Cu(Py)(L^4)]$	9.53	1.76
Тролокс	33	1.03

На активность смешаннолигандных координационных соединений, полученных из нитрата меди(II) также оказывает влияние природа гетероароматического амина в составе данных комплексов. Среди серии комплексов с 4-аллилтиосемикарбазоном 3-метокисалицилового альдегида наибольшую активность проявляют комплексы с 3,4-лутидином и 3,5-дибромпиридином, а наименьшую комплексы с пиридином и его замещенными.

Для комплексов 4-аллилтиосемикарбазона 3,5-дибромсалицилового альдегида, комплекс с 2,2'-бипиридином $[Cu(2,2'\text{-Bpy})(HL^3)]NO_3$ активнее, чем с 1,10-фенантролином. А в случае комплексов 4-аллилтиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафтальдегида наоборот, комплекс с 2,2'-бипиридином намного активнее, чем его аналогичный комплекс с 1,10-фенантролином.

Наиболее активным является комплекс $[Cu(3,4\text{-Lut})(HL^1)]NO_3$, значение IC_{50} которого 3.15 мкМ. Практически все синтезированные соединения проявляют активность выше, чем Тролокс.

Для сравнения также можно использовать значения антиоксидантной активности опубликованного в литературе 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида и его смешаннолигандных координационных соединений меди(II) [113] (Рисунок 3.13).

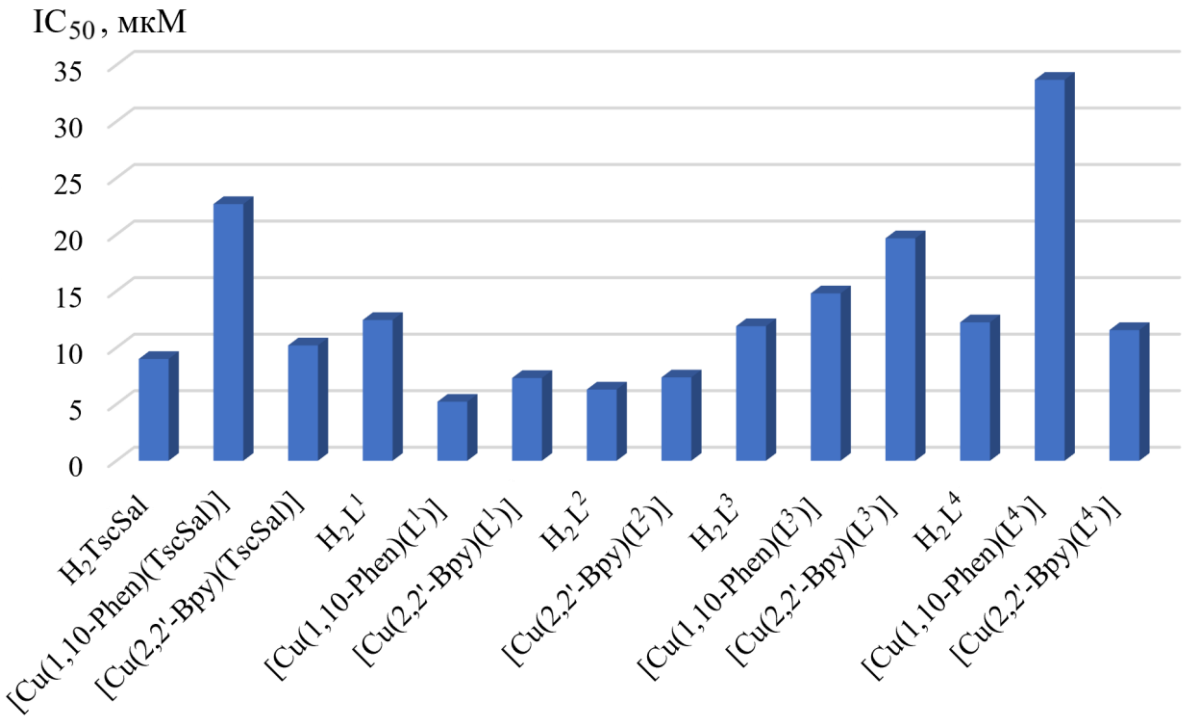


Рис. 3.13. Сравнение антиоксидантной активности в отношении $ABTS^{\cdot+}$ некоторых синтезированных веществ с литературными данными

Из вышеприведенной диаграммы видно, что 4-аллилтиосемикарбазон 2,4-дигидроксибензальдегида H_2L^2 проявляет антиоксидантную активность выше, чем 4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида H_2TscSal. Также активность смешаннолигандных координационных соединений меди(II) [Cu(2,2'-Bpy)($L^{1,2}$)] и [Cu(1,10-Phen)(L^{1-3})] превышает активность аналогичных координационных соединений 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида. Из этого можно сделать вывод, что гидроксильная группа в качестве заместителя в бензилиденовом фрагменте в составе 4-аллилтиосемикарбазона увеличивает антиоксидантную активность как некоординированного лиганда, так и его смешаннолигандных соединений.

3.3 Выводы по главе 3

1. Синтезировано четыре 4-аллилтиосемикарбазона производных салицилового альдегида (3-метоксисалицилового, 2,4-дигидроксибензальдегида, 3,5-дибромсалицилового альдегида и 2-гидрокси-1-нафтальдегида) и 40 координационных соединений меди(II), в том числе смешаннолигандные, содержащие различные *N*-гетероароматические амины.
2. Строение и чистота полученных 4-аллилтиосемикарбазонов была подтверждена с помощью ^{1}H, ^{13}C ЯМР спектроскопии. Спектры тиосемикарбазонов соответствуют литературным данным.
3. FT-IR спектроскопическое исследование показало, что синтезированные 4-аллилтиосемикарбазоны координируются к атому меди с помощью ONS- набора донорных атомов, проявляют себя как трехдентатные лиганды. В составе координационных соединений, полученных из нитрата меди(II) лиганды монодепротонированы, а в составе ацетатных комплексов меди(II) лиганды дважды депротонированы.
4. Методом рентгеноструктурного анализа было установлено строение 5 координационных соединений: [Cu(Im)(L^1)], [Cu(1,10-Phen)(L^2)]·DMF·H_2O, [Cu(2,2'-Bpy)(L^2)]·DMF, [Cu(H_2O)(HL^3)]NO_3, [Cu(2,2'-Bpy)(HL^4)]NO_3. Все комплексы обладают мономерным строением. При этом в комплексах с бидентатными *N*-гетероароматическими основаниями координационное число меди равно пять, а в комплексах [Cu(Im)(L^1)], [Cu(H_2O)(HL^3)]NO_3 – четырем.
5. Синтезированные координационные соединения меди(II) проявляют противомикробную и противогрибковую активности в интервале концентраций 0.007-1000 мкг/мл. Введение бидентатных аминов во внутреннюю сферу

координационных соединений меди(II), полученных из нитрата меди(II), не привело к повышению данного вида активности образованных в результате комплексов. В случае комплексов, полученных из ацетата меди(II), большинство комплексов с аминами во внутренней сфере, превосходят активность комплексов меди(II) без аминов. В отношении к грам-положительным микроорганизмам, синтезированные соединения превосходят по активности Тетрациклин, а в отношении грибов только комплекс [Cu(3,4-Lut)(L^2)] является более активным, чем Флуконазол.

6. Исследование антиоксидантной активности в отношении $ABTS^{\cdot+}$ катион радикалов показало, что координация синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов к атому меди(II), как и введение гетероароматических аминов во внутреннюю сферу комплексов, не привела к увеличению данного вида активности. Практически все синтезированные соединения являются более активными, чем Тролокс.

4. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ 3*d* МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ АМИДОВ ПИРОВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТЫ

Пировиноградная кислота содержится во всех живых организмах, участвует в цикле Креббса и в таких важных биохимических процессах, как метаболизм белков, жиров, углеводов и аминокислот в организме человека и животных. Кроме того, она является природным продуктом и содержится в *Populus tremula, Macrobrachium nipponense* и др. растениях, которые произрастают на территории Республики Молдова. Пировиноградная кислота входит в состав медицинских препаратов, а также применяется в косметологии и дерматологии.

Амиды пировиноградной кислоты в большинстве случаев являются веществами природного происхождения и являются биологически активными *in vitro* и *in vivo*. Например, *N*,*N*-диэтил-2-оксопропанамид обладает противовоспалительным и антиэкзитотоксическим действием. Он эффективно блокирует нейтрофилы, которые накапливаются вокруг поврежденных тканей головного мозга и усугубляют повреждение тканей во время инсульта. *N*,*N*-диизопропил-2-оксопропанамид проявляет противовоспалительную и нейропротекторную активность. Он может быть потенциальным терапевтическим средством для улучшения состояния при ишемическом повреждении головного мозга и других патологиях, связанных с воспалением.

Среди различных тиосемикарбазонов, особое внимание уделяется тиосемикарбазонам с α-карбонильными группами. Этот класс тиосемикарбазонов и их соответствующие металлокомплексы проявляют выраженную биологическую активность. Тиосемикарбазоны пировиноградной кислоты проявляют широкий спектр биологической активности: противомикробную, противогрибковую, цитотоксическую и противоопухолевую. Поэтому представляет интерес, как появление амидного фрагмента в составе 4-аллилтиосемикарбазона пировиноградной кислоты повлияет на биологическую активность исходного 4-аллилтиосемикарбазона и его координационных соединений.

4.1 Синтез и структура 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты HL^{5-10}

Амиды пировиноградной кислоты были получены взаимодействием пировиноградной кислоты с оксалил хлоридом в молярном отношении 1:1.2 в дихлорметане, в качестве растворителя. Реакция протекала в присутствии каталитических количествах *N*,*N*-диметилформамида. Механизм реакции (Рисунок 4.1.) включает в себя

взаимодействие оксалил хлорида с диметилформамидом, образуя катионный интермедиат с высокой электрофильностью, который далее реагирует с пировиноградной кислотой, образуя хлорангидрид. По окончании реакции образования хлорангидрида пировиноградной кислоты, образовавшийся хлорангидрид по каплям при постоянном охлаждении и перемешивании добавляли в колбу, содержащую соответствующий амин (4-метоксианилин, пиперидин, морфолин, гексаметиленимин, циклогексиламин, 3-метоксипропан-1-амин) и безводный карбонат натрия, который добавляется с целью нейтрализации выделяющегося хлороводорода.

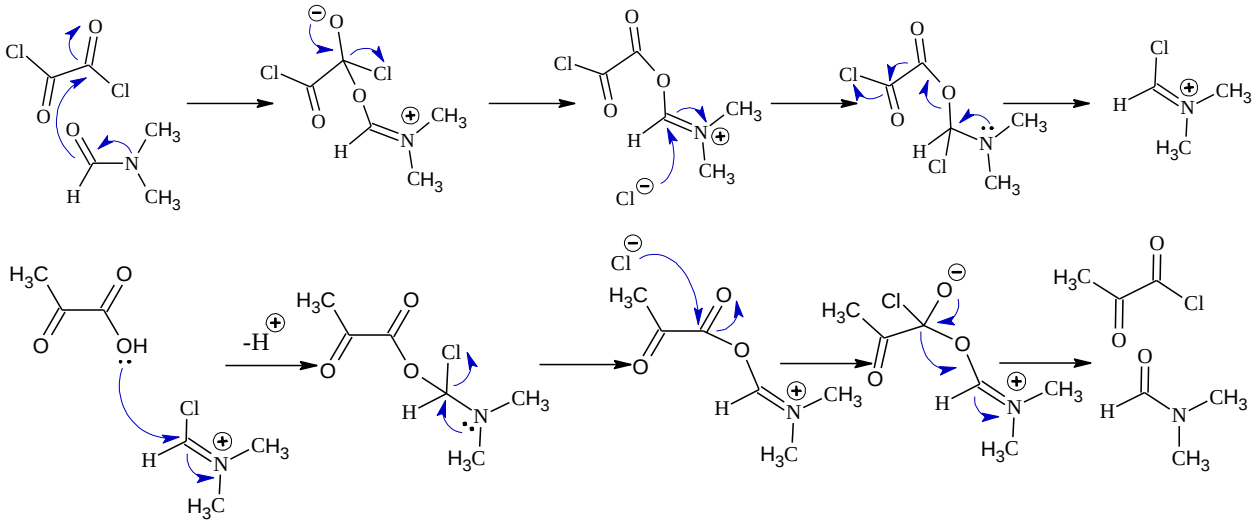


Рис. 4.1. Механизм образования хлорангидрида пировиноградной кислоты

Полученные амиды, за исключением *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида и *N*-циклогесил-2-оксопропанамида, представляют собой маслянистые жидкости. Для их очистки применялась колоночная хроматография. В качестве элюента использовалась смесь гексан-этилацетат. *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамид и *N*-циклогесил-2-оксопропанамид представляют собой твердые вещества белого цвета, которые очищались путем перекристаллизации из этанола.

Во всех случаях получение амидов пировиноградной кислоты было подтверждено сравнительным анализом FT-IR спектров исходных реагентов и продукта реакции. Одним из примеров является синтез 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона при взаимодействии пировиноградной кислоты с оксалил хлоридом и гексаметиленимином. В качестве FT-IR спектров исходных соединений, использованы FT-IR спектры пировиноградной кислоты и гексаметиленимина. (Рисунок 4.2.)

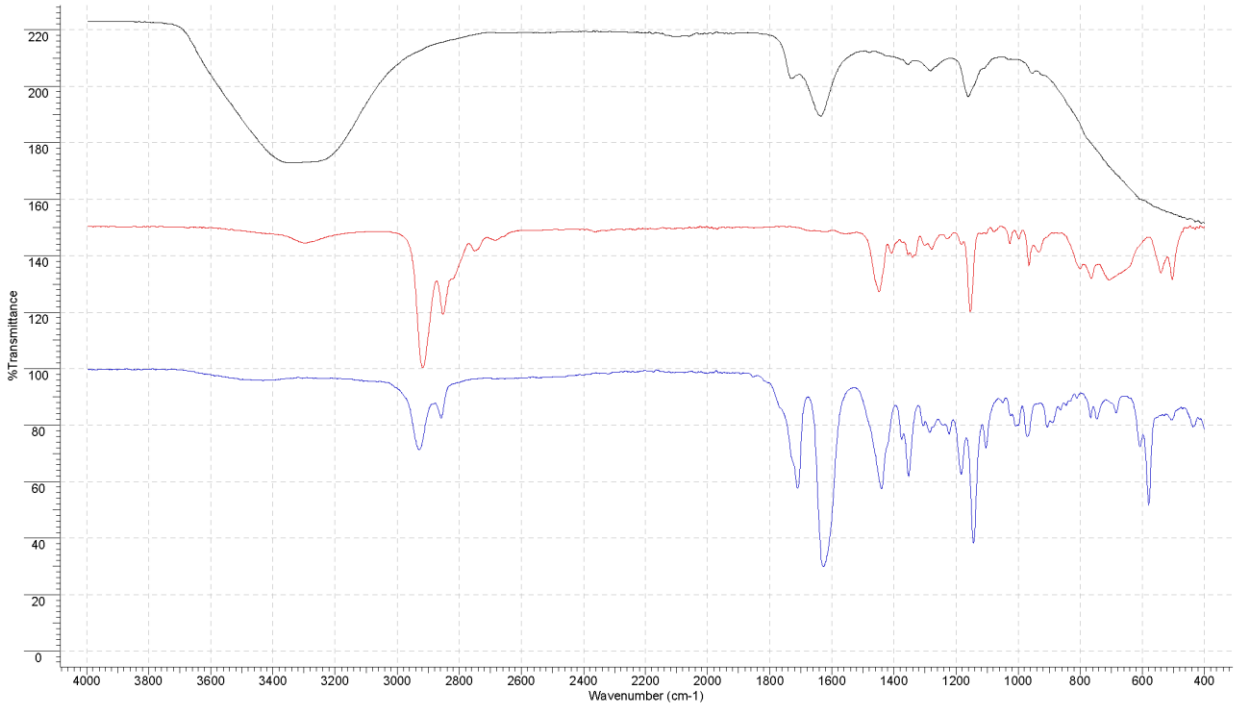


Рис. 4.2. Сравнительный анализ FT-IR спектров пировиноградной кислоты (черного цвета), гексаметиленимина (красного цвета) и 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (синего цвета)

По приведенному спектру видно появление в полученном 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-дионе двух полос поглощения групп C=O, амидной и карбонильной, при 1709 и 1628 $см^{-1}$, соответственно, которые смещены в низкочастотную область по сравнению с полосами поглощения групп C=O из пировиноградной кислоты. Также исчезает полоса поглощения характерная для группы NH, которая наблюдалась в спектре гексаметиленимина при 3299 $см^{-1}$, что указывает на образование амидной связи C-N.

В случае *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида, *N*-циклогексил-2-оксопропанамида и *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида в сравнении с 4-метоксианилином, циклогексиламином и 3-метоксипропан-1-амином, соответственно, происходит исчезновение одной из двух полос поглощения υ(N-H). В случае 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона, 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона и 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона происходит исчезновение единственной полосы поглощения υ(N-H), присутствовавшей в спектре исходного амина. Кроме того, появляются две характерные полосы υ(C=O) амидной и кетонной групп (Приложение А2.1-А2.6).

4-Аллилтиосемикарбазоны *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида (HL^5), 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^6), 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона (HL^7), 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^8), *N*-циклогесил-2-оксопропанамида (HL^9) и *N*-(3-

метоксипропил)-2-оксопропанамида (HL^{10}) были получены реакцией взаимодействия 4-аллилтиосемикарбазона и соответствующего амида пировиноградной кислоты в этаноле в молярном соотношении 1:1.

Результат реакции конденсации был подтвержден сравнительным анализом FT-IR спектров реагентов и продукта реакции (Рисунок 4.3).

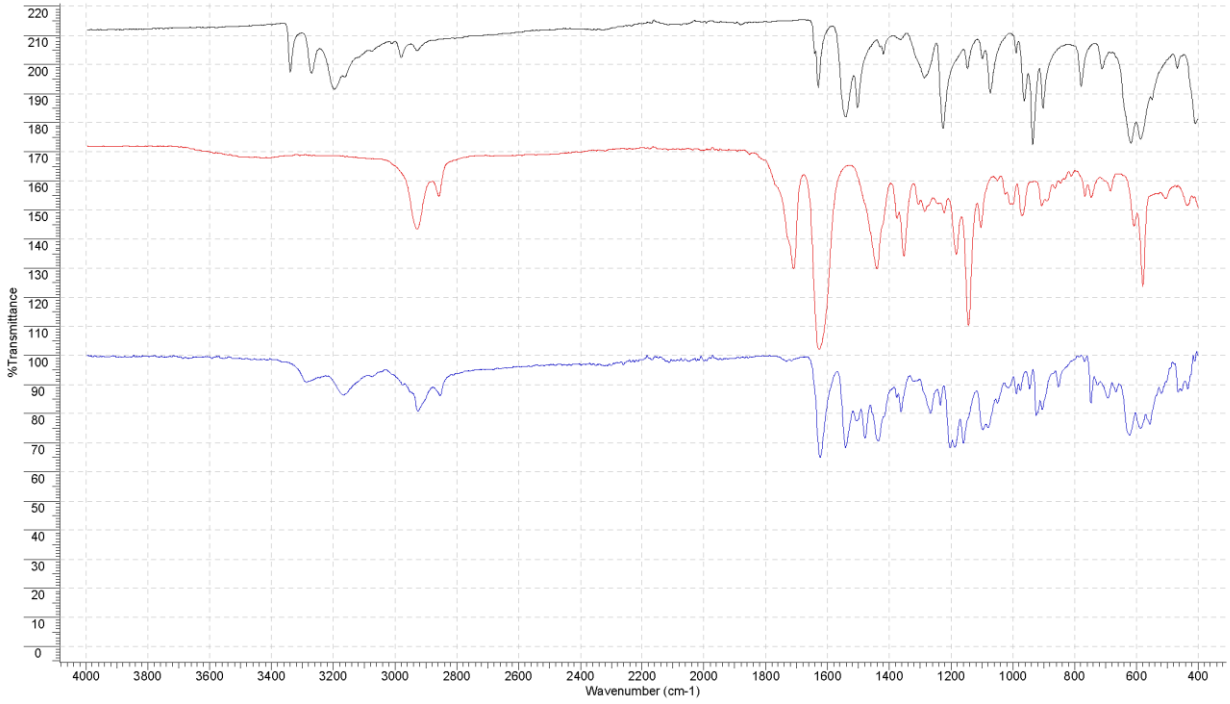


Рис. 4.3. Сравнительный анализ FT-IR спектров 4-аллилтиосемикарбазида (черного цвета), 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (красного цвета) и 4-аллилтиосемикарбазона 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона HL^8 (синего цвета)

На FT-IR спектре синтезированного 4-аллилтиосемикарбазона появляются две полосы поглощения характерные для групп NH при 3286 и 3166 $см^{-1}$ из 4-аллилтиосемикарбазидного фрагмента. Также в сравнении спектров 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона и 4-аллилтиосемикарбазона HL^7 наблюдается исчезновение карбонильной полосы поглощения C=O при 1710 $см^{-1}$, и смещение полосы поглощения амидной группы C=O в низкочастотную область.

Строение и чистота синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов была определена методом ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии.

Перекристаллизацией из этанола и метанола были получены монокристаллы 4-аллилтиосемикарбазонов (HL^{5-10}) (Рисунки 4.4-4.8). Все 4-аллилтиосемикарбазоны находятся в тионной форме, на что указывает длина связи C=S в диапазоне 1.671-1.681 Å, и связь C-NH в диапазоне 1.312-1.373 Å.

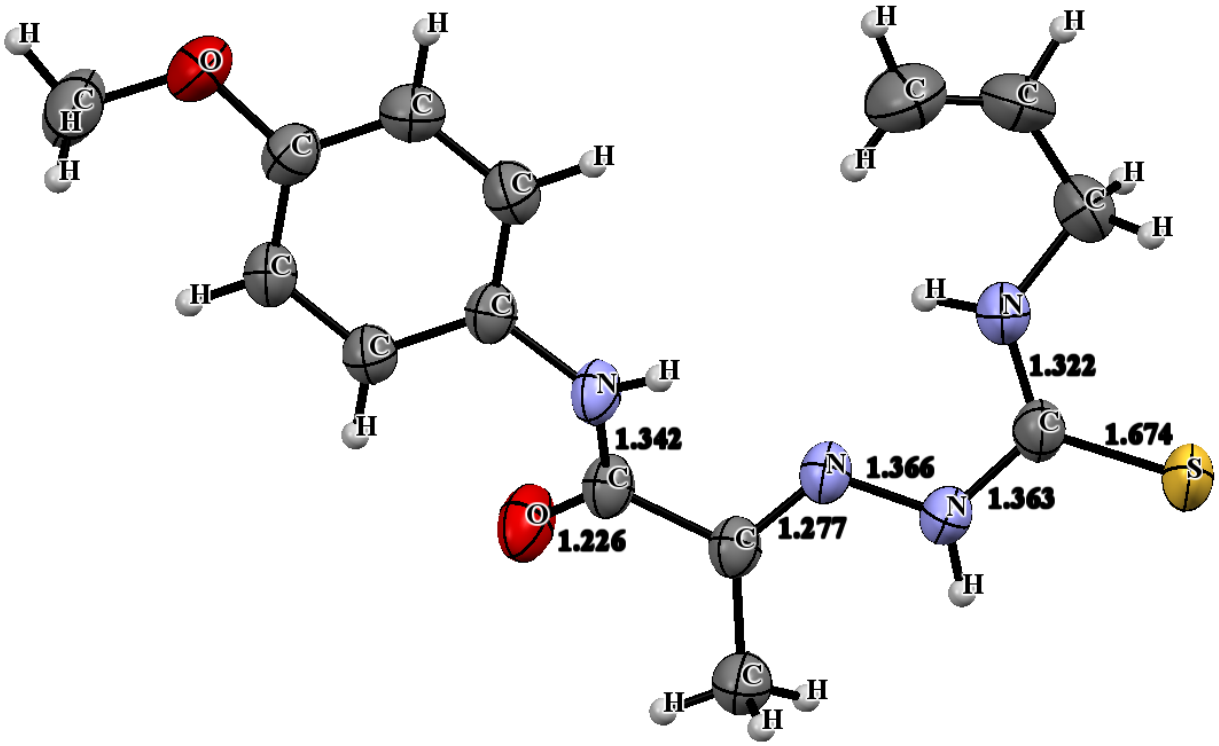


Рис. 4.4. Строение HL[5]

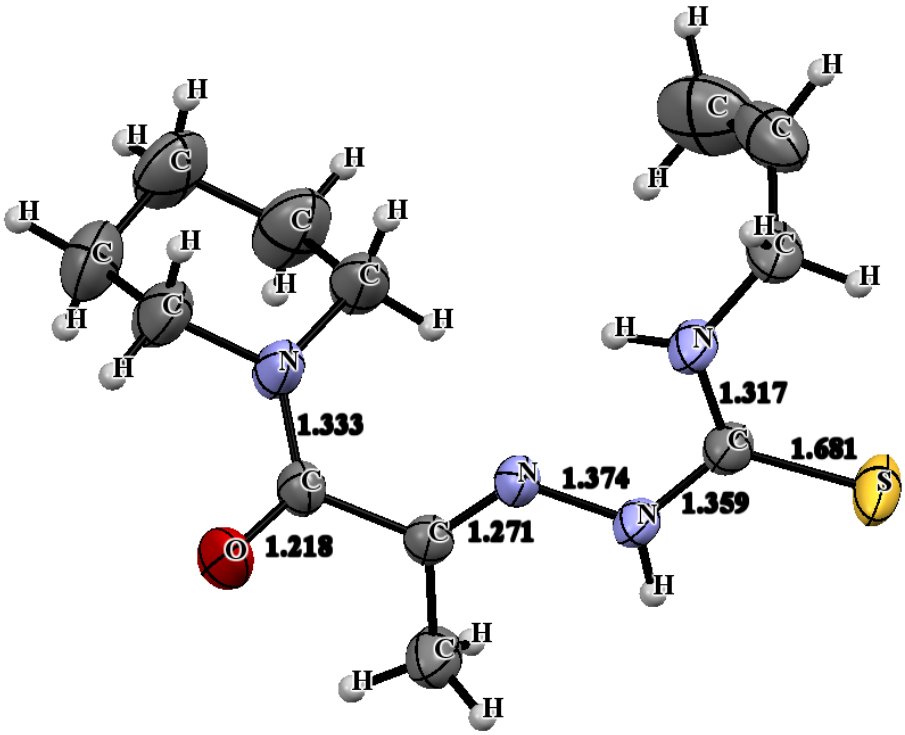


Рис. 4.5. Строение HL[6]

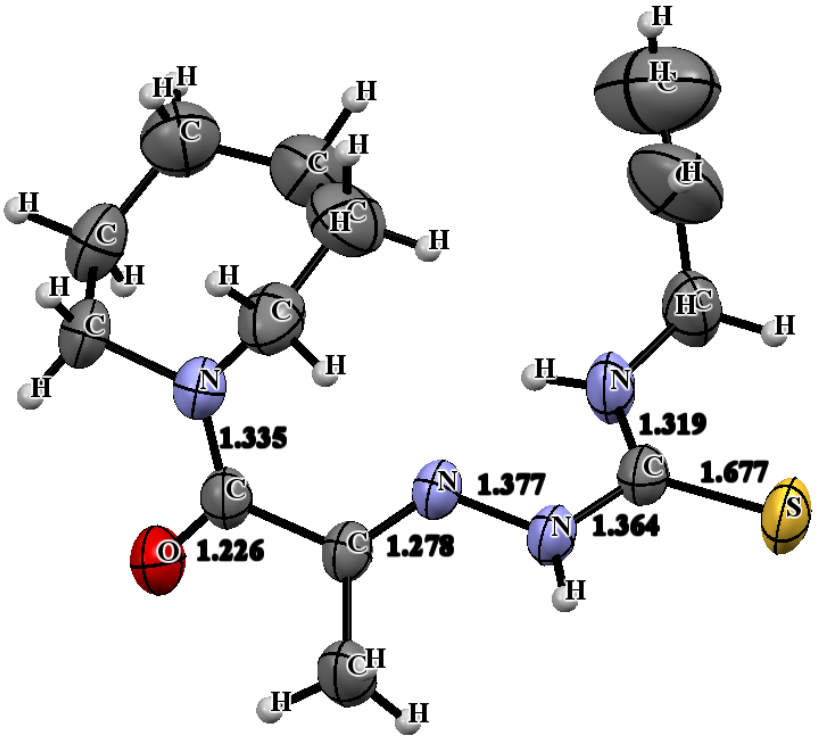


Рис. 4.6. Строение HL[8]

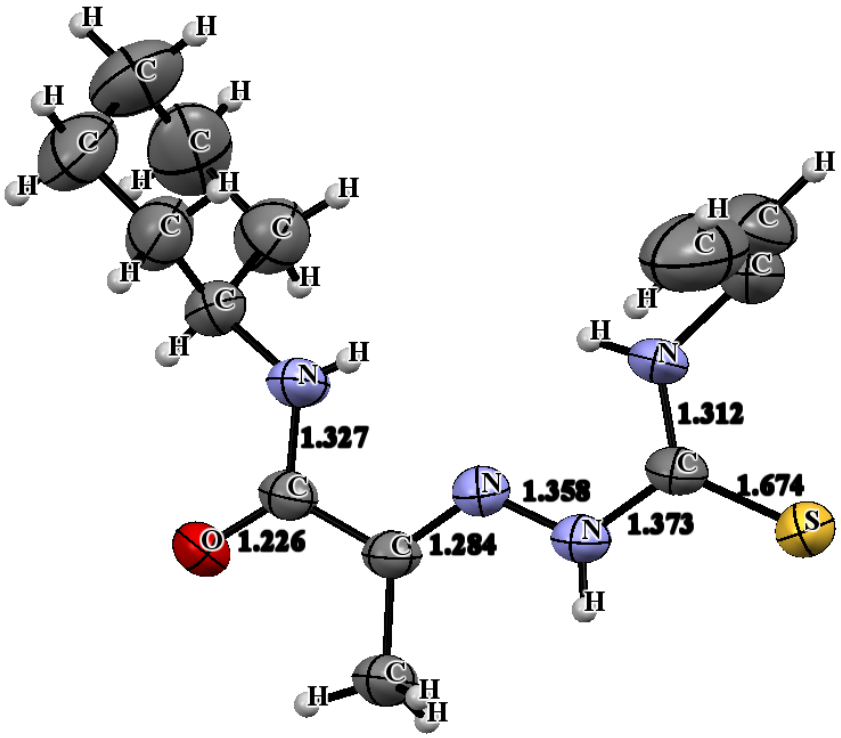


Рис. 4.7. Строение HL[9]

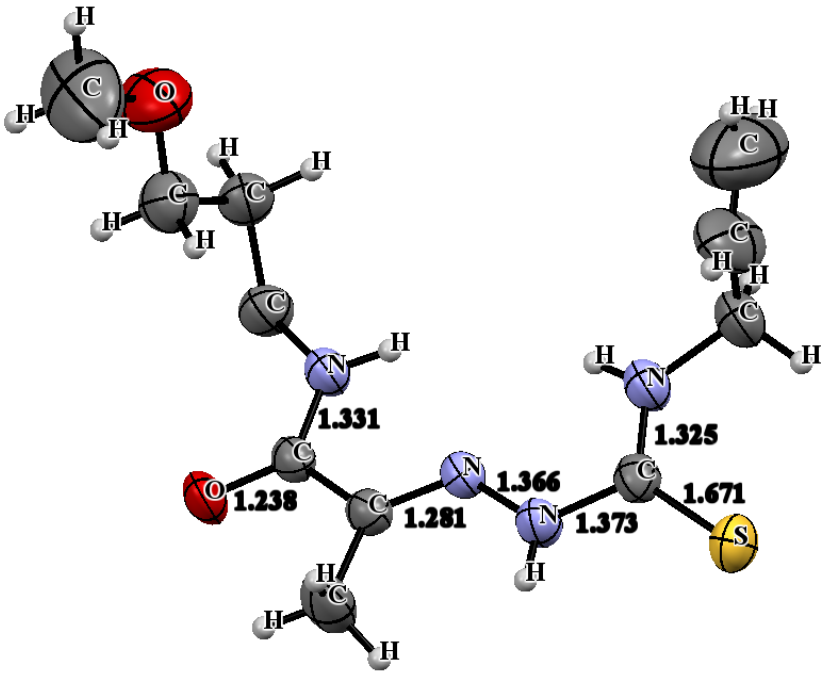


Рис. 4.8. Строение HL^{10}

Для всех синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты HL^{5-10} была изучена растворимость в воде (Таблица 4.1)

Таблица 4.1. Растворимость 4-аллилтиосемикарбазонов HL^{5-10} в воде

Соединение	HL^5	HL^6	HL^7	HL^8	HL^9	HL^{10}
Растворимость, мг/мл	1.0	2.5	10	2.5	<0.2	5.0

На растворимость влияет природа амидного фрагмента в составе 4-аллилтиосемикарбазонов. Наибольшую растворимость в воде показал 4-аллилтиосемикарбазон 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона HL^7. Наименее растворим 4-аллилтиосемикарбазон *N*-циклогесил-2-оксопропанамида HL^9. Растворимость убывает согласно следующему ряду амидных фрагментов: 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-дион > *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамид > 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-дион ~ 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-дион > *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамид > *N*-циклогесил-2-оксопропанамид.

4.2 Синтез и структура координационных соединений некоторых 3*d* металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты HL^{5-10}

Координационные соединения 4-аллилтиосемикарбазонов были получены в результате взаимодействия различных солей некоторых 3*d* металлов с соответствующими

4-аллилтиосемикарбазонами. Комплексы меди(II) были получены реакцией 4-аллилтиосемикарбазона с солями меди(II) в молярном соотношении 1:1 в этаноле, а комплексы кобальта(III), железа(III) и цинка(II) были получены реакцией в молярном соотношении 2:1. Синтез комплексов никеля(II) был проведен как в молярном соотношении 1:1, так и 2:1. Смешаннолигандные координационные соединения меди(II) были получены как реакцией готового комплекса нитрата меди(II) с гетероароматическими аминами, так и темплатным путем. Общая формула синтезированных соединений: $[M(L^{5\text{-}10})X]$ (M = Cu^{2+}, Ni^{2+}; X = NO_3^-, Cl^-, Br^-, OAc^-, Cl_2CHCOO^-), $[M(L^{5\text{-}10})_2]X$ (M = Co^{3+}, Fe^{3+}; X = Br^-, Cl^-, NO_3^-, OAc^-), $Zn(L^5)_2$, $[Ni(HL^{4\text{-}9})_2](NO_3)_2$, $[Cu(A)(L^{5\text{-}7})]NO_3$ (A = 1,10-Phen, 2,2'-Bpy, 3,4-Lut, 4-Pic, 3-Pic, Py, Im).

Характеристики синтезированных веществ представлены в таблице 4.2. Исследование молярной электропроводности в метаноле показало, что все синтезированные комплексы являются электролитами 1:1, кроме комплексов нитрата никеля(II), комплексов $[Ni(HL^5)_2]Cl_2$ и $[Cu(1,10\text{-Phen})(HL^6)](NO_3)_2$ – они являются электролитами 1:2.

Для определения способа координации лигандов с центральными атомами некоторых 3*d* металлов был проведен сравнительный анализ FT-IR спектров $HL^{5\text{-}10}$ и всех синтезированных координационных соединений (Таблица А1.2). В FT-IR спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в областях 3315-3288 $см^{-1}$, которые соответствуют двум группам NH в 4-аллилтиосемикарбазоне, полоса поглощения при 1632, которая характерна для ν(C=O), полоса поглощения ν(C=N) при 1620 $см^{-1}$ и полоса поглощения ν(C=S) при 1362 $см^{-1}$. Одна из двух полос поглощения групп NH исчезает, что указывает на депротонизацию 4-аллилтиосемикарбазонов в составе комплексов. Полоса поглощения второй группы NH смещается в низко-частотную область на 63-69 $см^{-1}$. В случае комплексов нитрата никеля(II), $[Ni(HL^5)_2]Cl_2$ и $[Cu(1,10\text{-Phen})(HL^6)](NO_3)_2$ в спектре не наблюдается исчезновение полосы NH, что означает что в составе данных комплексов лиганды находятся в недепротонированной форме. Также в спектрах координационных соединений полосы поглощения ν(C=O) и ν(C=N) смещаются в низко-частотную область на 9-19 $см^{-1}$ и 37-46 $см^{-1}$ соответственно. Полоса поглощения ν(C=S) исчезает, и появляется новая полоса поглощения ν(C-S) при 780-791 $см^{-1}$. Исчезновения полосы поглощения ν(C=S) означает переход 4-аллилтиосемикарбазона из тионной в тиольную форму. В случае комплексов нитрата никеля, $[Ni(HL^5)_2]Cl_2$ и $[Cu(1,10\text{-Phen})(HL^6)](NO_3)_2$ – полоса поглощения ν(C=S) не исчезла, что означает, что в составе данных комплексов 4-аллилтиосемикарбазон находится в тионной форме.

Таблица 4.2. Характеристики синтезированных координационных соединений некоторых 3*d* металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами HL^{5-10}

№	Вещество	Брутто-формула	Выход, %	Анализ на металл (ω,%)		λ, $Ом^{-1}·см^2·моль^{-1}$
				Найдено	Вычислено	
1	$[Cu(L^5)Cl]$	$C_{14}H_{17}ClCuN_4O_2S$	78	15.77	15.71	70
2	$[Cu(L^5)Br]$	$C_{14}H_{17}BrCuN_4O_2S$	88	14.00	14.16	74
3	$[Cu(L^5)(Cl_2CHCOO)]$	$C_{16}H_{18}Cl_2CuN_4O_4S$	77	12.70	12.79	66
4	$[Cu(L^5)NO_3]$	$C_{14}H_{17}CuN_5O_5S$	75	14.80	14.75	70
5	$[Cu(L^5)(CH_3COO)]$	$C_{16}H_{20}CuN_4O_4S$	80	14.88	14.85	65
6	$[Fe(L^5)_2]NO_3$	$C_{28}H_{34}FeN_9O_7S_2$	78	7.59	7.66	86
7	$[Ni(HL^5)_2]Cl_2$	$C_{28}H_{36}Cl_2N_8NiO_4S_2$	81	7.79	7.91	160
8	$[Ni(HL^5)_2](NO_3)_2$	$C_{28}H_{36}N_{10}NiO_{10}S_2$	84	7.28	7.38	153
9	$[Cu(1,10\text{-}Phen)(L^5)]NO_3$	$C_{26}H_{25}CuN_7O_5S$	82	10.31	10.40	76
10	$[Cu(2,2'\text{-}Bpy)(L^5)]NO_3$	$C_{24}H_{25}CuN_7O_5S$	84	10.76	10.82	80
11	$[Cu(3,4\text{-}Lut)(L^5)]NO_3$	$C_{21}H_{26}CuN_6O_5S$	79	11.75	11.81	78
12	$[Cu(4\text{-}Pic)(L^5)]NO_3$	$C_{20}H_{24}CuN_6O_5S$	85	12.05	12.13	82
13	$[Cu(3\text{-}Pic)(L^5)]NO_3$	$C_{20}H_{24}CuN_6O_5S$	81	12.04	12.13	79
14	$[Cu(Py)(L^5)]NO_3$	$C_{19}H_{22}CuN_6O_5S$	84	12.39	12.46	85
15	$[Cu(Im)(L^5)]NO_3$	$C_{17}H_{21}CuN_7O_5S$	81	12.67	12.73	76
16	$[Cu(L^6)Cl]$	$C_{12}H_{19}ClCuN_4OS$	77	17.27	17.34	90
17	$[Cu(L^6)Br]$	$C_{12}H_{19}BrCuN_4OS$	85	15.35	15.47	88
18	$[Cu(L^6)NO_3]$	$C_{12}H_{19}CuN_5O_4S$	80	15.99	16.17	82
19	$[Ni(HL^6)_2](NO_3)_2$	$C_{24}H_{40}N_{10}NiO_8S_2$	79	8.25	8.16	158
20	$[Fe(L^6)_2]Cl$	$C_{24}H_{39}ClFeN_8O_2S_2$	82	8.80	8.91	86
21	$[Co(L^6)_2]Br$	$C_{24}H_{39}BrCoN_8O_2S_2$	79	8.63	8.74	96
22	$[Zn(L^6)_2]$	$C_{24}H_{38}N_8O_2S_2Zn$	78	10.79	10.90	7
23	$[Cu(1,10\text{-}Phen)(L^6)]NO_3$	$C_{24}H_{28}CuN_7O_4S$	83	10.92	11.09	80
24	$[Cu(1,10\text{-}Phen)(HL^6)](NO_3)_2$	$C_{24}H_{28}CuN_8O_7S$	84	10.10	9.99	165
25	$[Cu(2,2'\text{-}BPy)(L^6)]NO_3$	$C_{22}H_{27}CuN_7O_4S$	86	11.70	11.57	72

№	Вещество	Брутто-формула	Выход, %	Анализ на металл (ω,%)		λ, $Ом^{-1}·см^2·моль^{-1}$
				Найдено	Вычислено	
26	$[Cu(L^7)Br]$	$C_{11}H_{17}BrCuN_4O_2S$	86	15.48	15.39	70
27	$[Cu(L^7)Cl]$	$C_{11}H_{17}ClCuN_4O_2S$	79	17.19	17.25	79
28	$[Cu(L^7)NO_3]$	$C_{11}H_{17}CuN_5O_5S$	78	16.18	16.09	72
29	$[Cu(L^7)(CH_3COO)]$	$C_{13}H_{20}CuN_4O_4S$	80	16.13	16.21	69
30	$[Cu(L^7)(Cl_2CHCOO)]$	$C_{13}H_{18}Cl_2CuN_4O_4S$	81	13.88	13.79	68
31	$[Ni(HL^7)_2](NO_3)_2$	$C_{22}H_{36}N_{10}NiO_{10}S_2$	84	8.01	8.11	162
32	$[Ni(L^7)Cl]$	$C_{11}H_{17}ClN_4NiO_2S$	82	16.02	16.15	73
33	$[Co(L^7)_2]Cl$	$C_{22}H_{34}ClCoN_4O_8S_2$	79	9.20	9.31	90
34	$[Cu(1,10\text{-}Phen)(L^7)]NO_3$	$C_{23}H_{25}CuN_4O_5S$	82	11.15	11.05	98
35	$[Cu(2,2'\text{-}BPy)(L^7)]NO_3$	$C_{21}H_{25}CuN_7O_5S$	89	11.41	11.53	84
36	$[Cu(3,4\text{-}Lut)(L^7)]NO_3$	$C_{18}H_{26}CuN_6O_5S$	86	12.78	12.66	82
37	$[Cu(3\text{-}Pic)(L^7)]NO_3$	$C_{17}H_{24}CuN_6O_5S$	79	13.18	13.02	98
38	$[Cu(Py)(L^7)]NO_3$	$C_{17}H_{21}CuN_7O_5S$	84	12.60	12.73	87
39	$[Cu(Im)(L^7)]NO_3$	$C_{14}H_{20}CuN_7O_5S$	83	13.88	13.76	82
40	$[Cu(L^8)Cl]$	$C_{13}H_{21}ClCuN_4OS$	88	16.58	16.71	94
41	$[Ni(HL^8)_2](NO_3)_2$	$C_{26}H_{44}N_{10}NiO_8S_2$	76	7.71	7.85	166
42	$[Fe(L^8)_2]NO_3$	$C_{26}H_{42}FeN_9O_5S_2$	85	8.02	8.20	86
43	$[Cu(L^9)Cl]$	$C_{13}H_{21}ClCuN_4OS$	87	16.60	16.71	83
44	$[Ni(HL^9)_2](NO_3)_2$	$C_{26}H_{44}N_{10}NiO_8S_2$	77	7.71	7.85	164
45	$[Fe(L^9)_2]Cl$	$C_{26}H_{42}ClFeN_8O_2S_2$	79	8.43	8.54	90
46	$[Fe(L^9)_2]NO_3$	$C_{26}H_{42}FeN_9O_5S_2$	84	8.12	8.20	87
47	$[Co(L^9)_2]NO_3$	$C_{26}H_{42}CoN_9O_5S_2$	87	8.51	8.62	96
48	$[Cu(L^{10})Cl]$	$C_{11}H_{19}ClCuN_4O_2S$	89	17.02	17.16	88
49	$[Ni(HL^{10})_2](NO_3)_2$	$C_{22}H_{40}N_{10}NiO_{10}S_2$	76	7.91	8.07	165

Таким образом, было определено, что 4-аллилтиосемикарбазоны HL^{5-10} в большинстве случаев координируются к ионам металлов в монодепротонированной тиольной форме посредством атома кислорода амидной группы, атома азота азометиновой группы и атома серы.

В результате перекристаллизации из этанола, метанола и смеси ацетонитрила с ацетоном были получены монокристаллы 10 координационных меди(II) и никеля(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами $HL^{5-7,9}$, строение которых было определено методом рентгеноструктурного анализа (Рисунки 4.9-4.18).

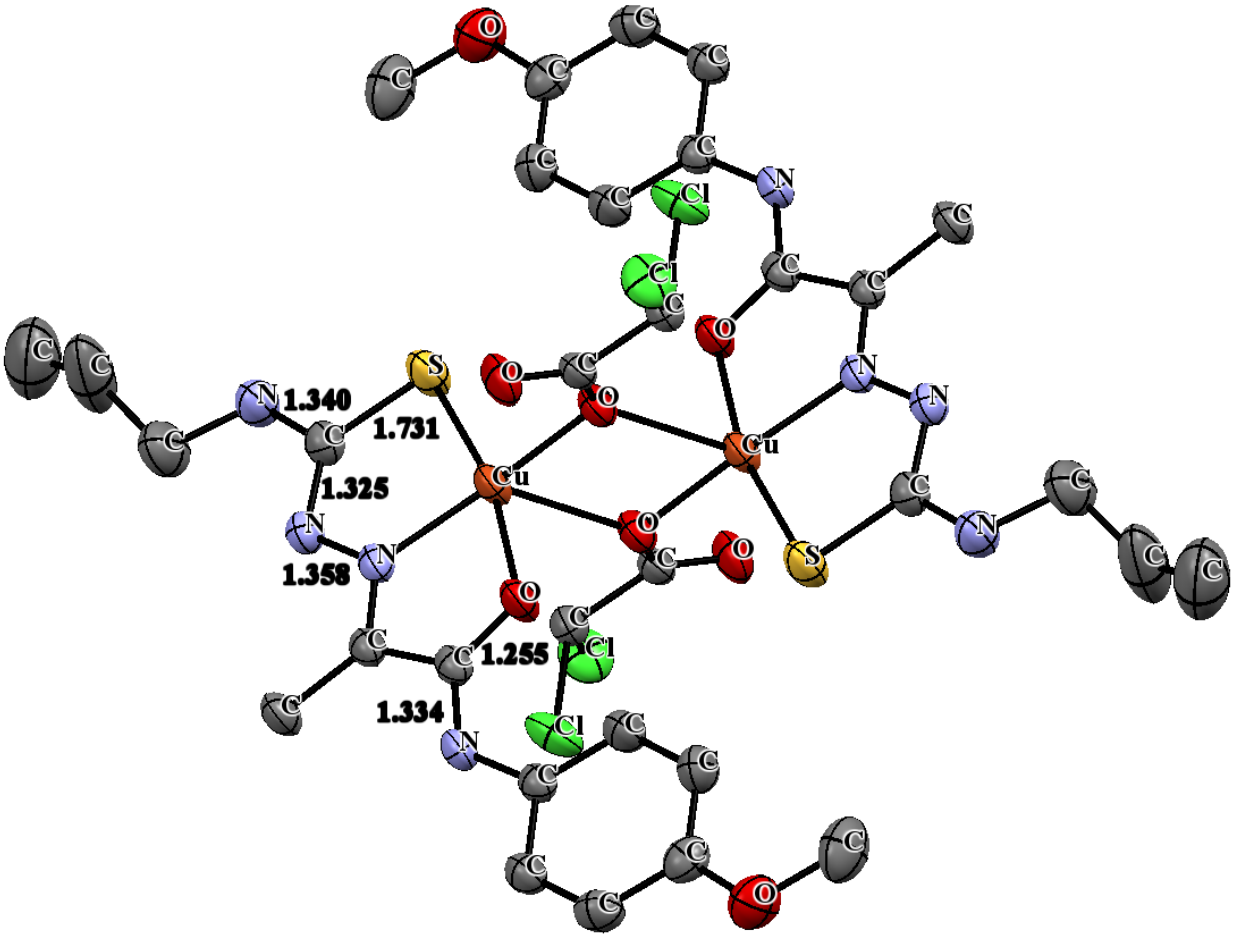


Рис. 4.9. Строение комплекса [{Cu(L^5)(Cl_2CHCOO)}$_2$]

Комплекс, полученный при взаимодействии дихлорацетата меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида HL^5, обладает димерным строением (Рисунок 4.9). Его координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. Центральный атом меди имеет координационное число 5. Тиосемикарбазон в составе комплекса находится в монодепротонированной тиольной форме $(L^5)^-$. На переход в тиольную форму указывает увеличение длины связи C-S от 1.674

Å в некоординированном тиосемикарбазоне до значения 1.731 Å. Кроме того, происходит уменьшение длины связи C-N^2 тиосемикарбазидного фрагмента от 1.363 Å в некоординированном тиосемикарбазоне до 1.325 Å. Координация тиосемикарбазона происходит посредством депротонированного тиольного атома серы, азометинового атома азота и амидного атома кислорода, т.е. тиосемикарбазон HL^5 выступает в роли трехдентатного лиганда с O,N,S-набором донорных атомов. Апикальную позицию и четвертую позицию в основании пирамиды занимают атомы кислорода двух дихлорацетат ионов, которые выполняют функцию мостика.

Комплекс, полученный при взаимодействии гексагидрата хлорида никеля(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном HL^5, обладает мономерным строением. Координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду (Рисунок 4.10). В отличие от комплекса $[\{Cu(L^5)(Cl_2CHCOO)\}_2]$, в котором 4-аллилтиосемикарбазон *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида находился в монодепротонированной тиольной форме, в случае комплекса $[Ni(HL^5)_2]Cl_2$ 4-аллилтиосемикарбазон HL^5 координируется к центральному атому никеля в недепротонированной тионной форме. На нахождение тиосемикарбазона HL^5 в составе комплекса в тионной форме указывает длина связи C-S равная 1.678 Å, что соответствует двойной связи и практически не отличается от длины данной связи в некоординированном тиосемикарбазоне (1.674 Å).

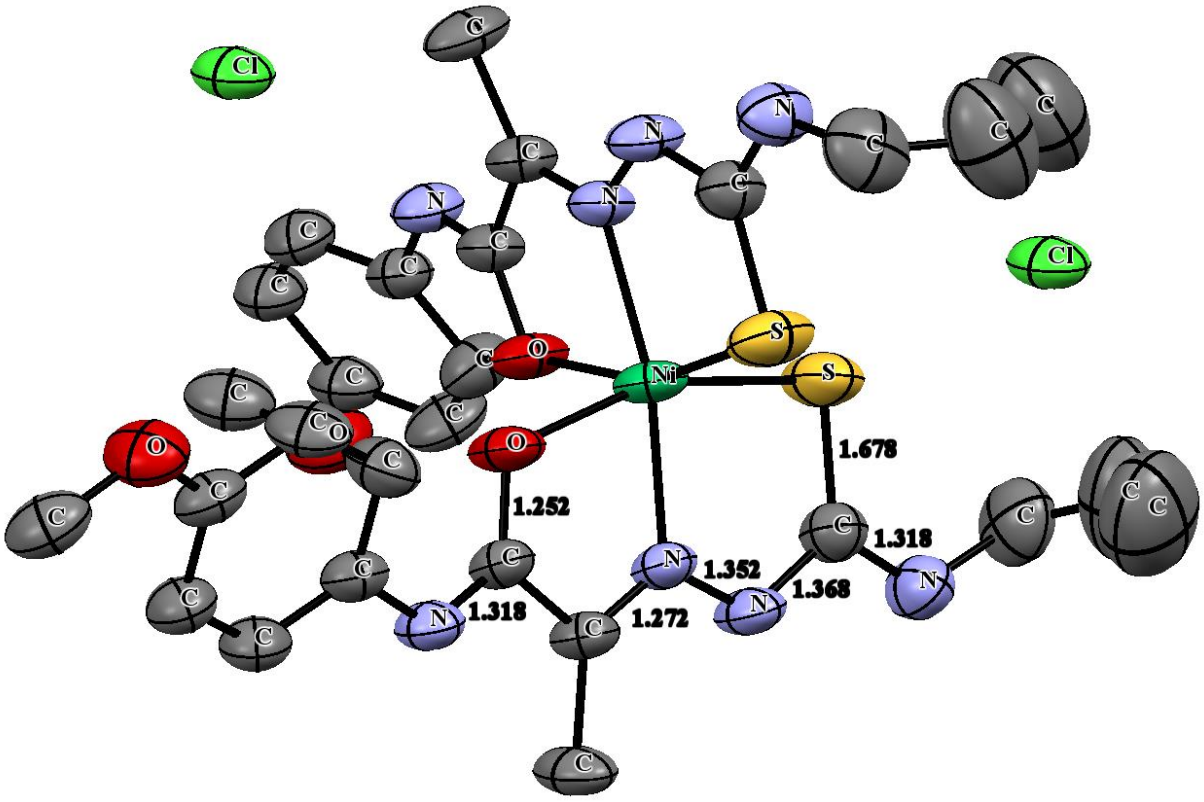


Рис. 4.10. Строение комплекса $[Ni(HL^5)_2]Cl_2$

Как и в случае комплекса дихлорацетата меди с данным тиосемикарбазоном, координация происходит с помощью O,N,S-набора донорных атомов с образованием двух пятичленных металлоциклов. Амидный атом азота не участвует в координации. Во внешней сфере комплекса находятся два хлорид-иона для компенсации заряда.

Комплекс, полученный из нитрата меди(II), 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида HL^5 и 4-пиколина обладает мономерным строением (Рисунок 4.11). Центральный атом меди имеет координационное число 5. Лиганд координируется к атому меди через ONS-набор донорных атомов, образуя два пятичленных металлоцикла. Четвертое место в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атом азота из 4-пиколина и атом кислорода из нитрат иона.

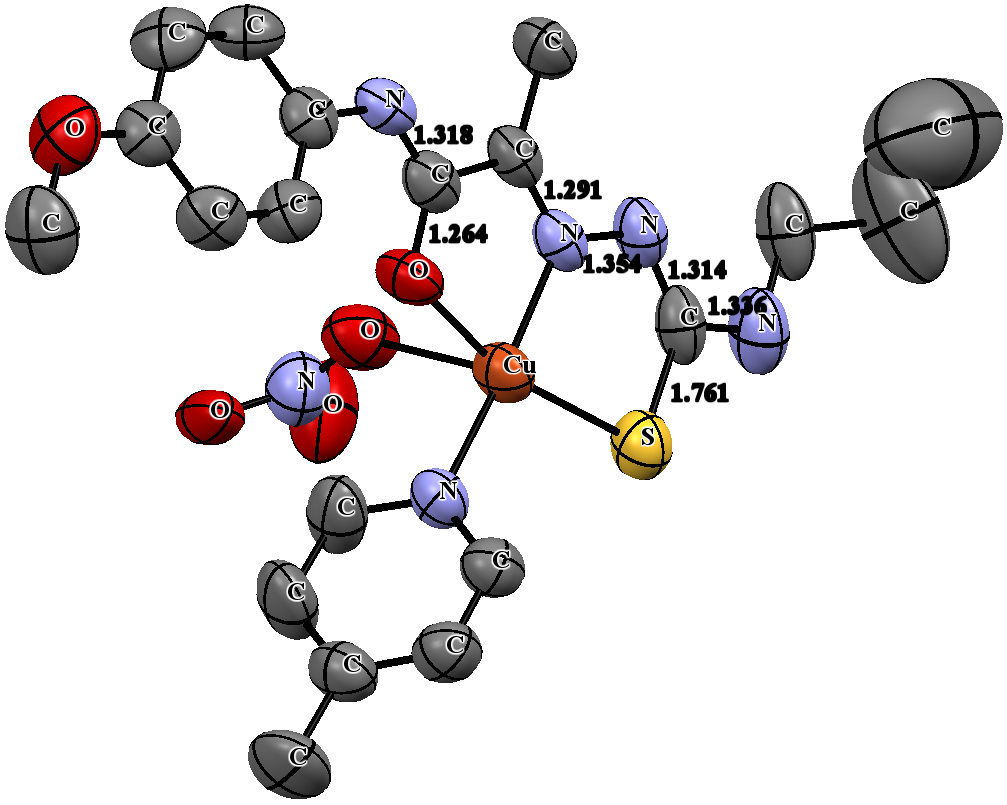


Рис. 4.11. Строение комплекса [Cu(4-Pic)(L^5)NO_3]

Координационное соединение, полученное из нитрата меди(II), 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида HL^5 и 3,4-лутидина обладает мономерным строением (Рисунок 4.12). Координационное число центрального атома меди равно 4. Лиганд координируется к атому меди с помощью ONS-набора донорных атомов, четвертую позицию занимает атом азота из 3,4-лутидина. 4-Аллилтиосемикарбазон монодепротонирован и находится в тиольной форме, на что

указывает длина связей C-S 1.747 Å и C=N 1.313 Å. Во внешней сфере находится нитрат-ион.

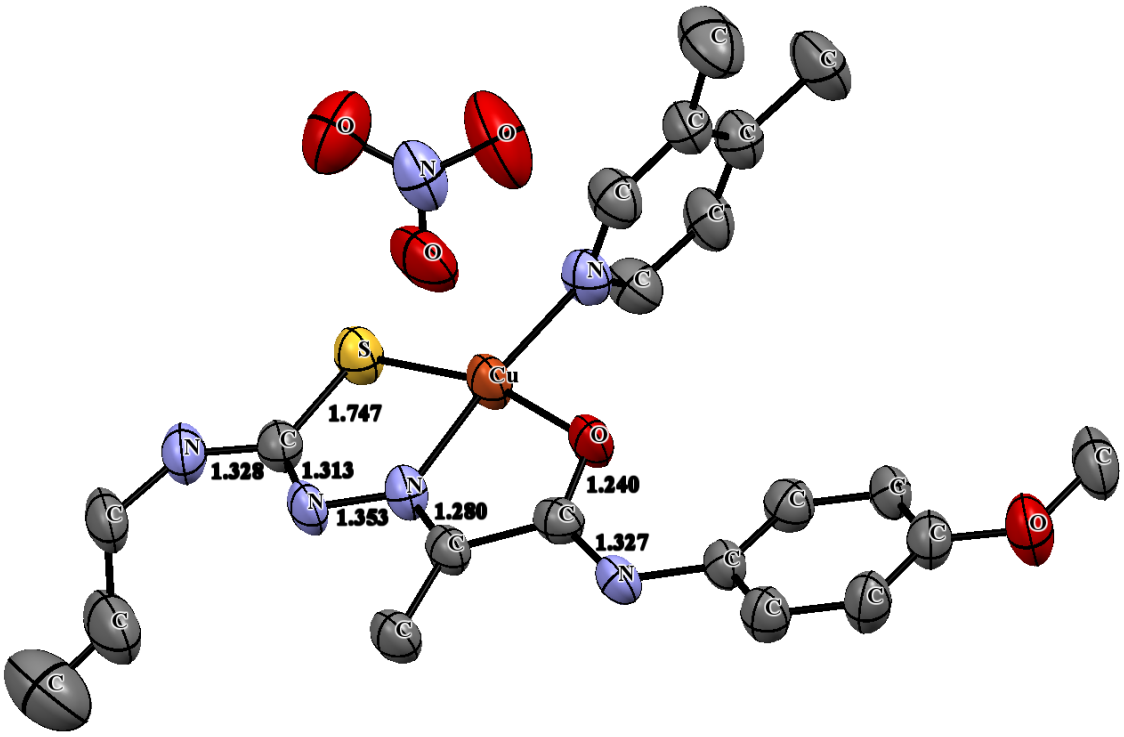


Рис. 4.12. Строение комплекса [Cu(3,4-Lut)(L^5)]NO_3

Комплекс, синтезированный из хлорида меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^6) обладает мономерным, практически плоским строением (Рисунок 4.13). Центральный атом меди имеет координационное число 4. В комплексе 4-аллилтиосемикарбазон монодепротонирован, на что указывают длины связей C-S 1.738 Å, C=N 1.329 Å. Лиганд проявляет себя в качестве трехдентатного лиганда, координируясь к центральному атому меди, с помощью O,N,S-набора донорных атомов. Четвертое координационное место занимает атом хлора.

Комплекс бромида меди с 4-аллилтиосемикарбазоном HL^7 обладает димерным строением (Рисунок 4.14). Центральный атом меди имеет координационное число 5. Координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. В основании пирамиды находятся донорные атомы ONS 4-аллилтиосемикарбазона. Четвертую позицию в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атомы брома, которые выполняют функцию мостика. Лиганд монодепротонирован и находится в тиольной форме.

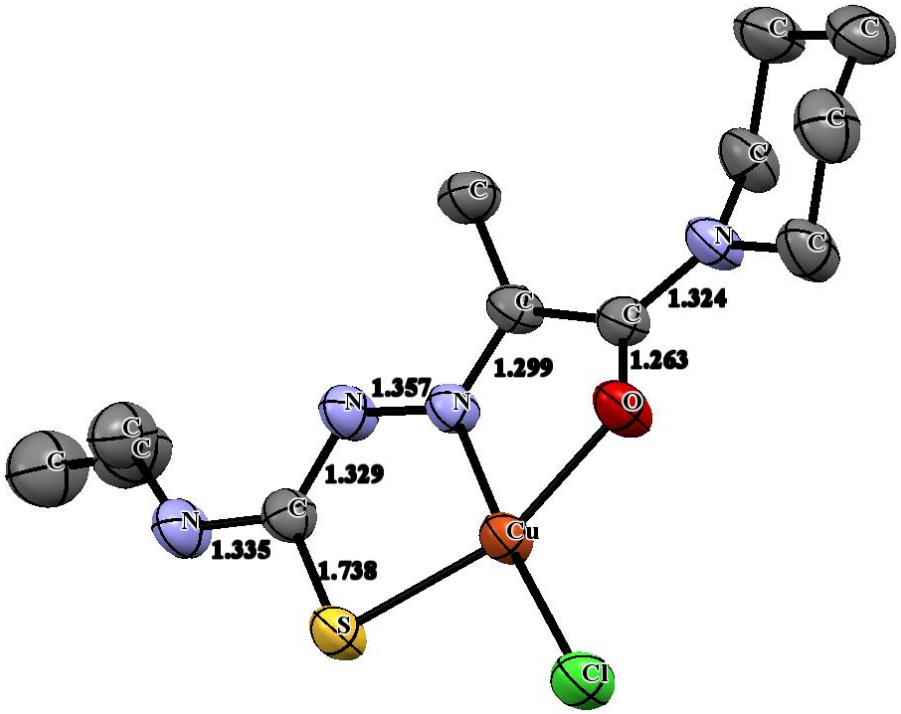


Рис. 4.13. Строение комплекса [Cu(L^6)Cl]

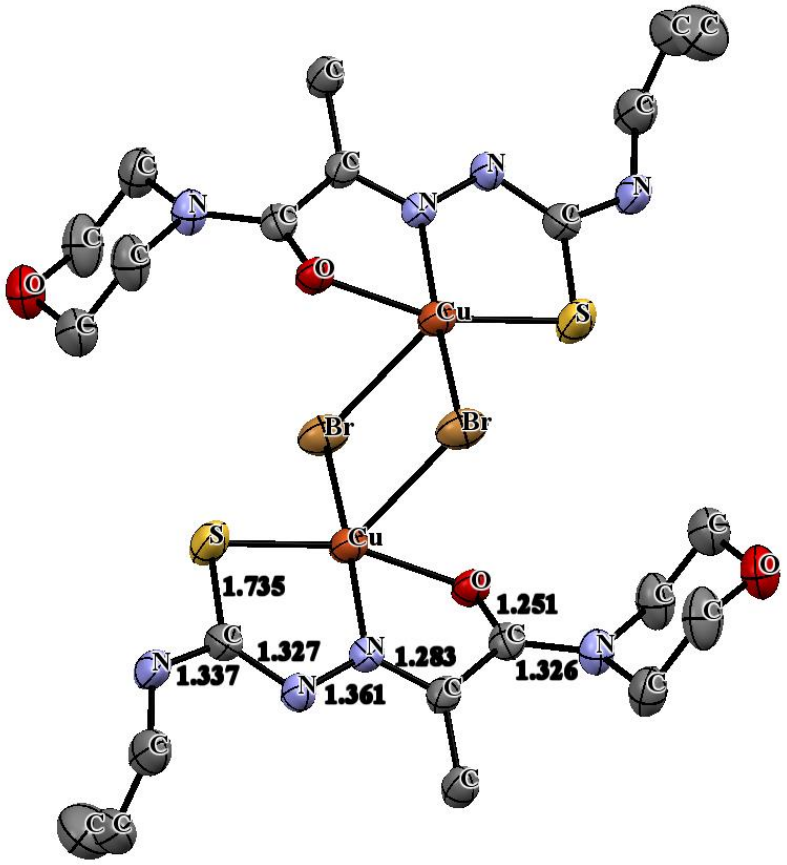


Рис. 4.14. Строение комплекса [{Cu(L^7)Br}$_2$]

Комплекс, синтезированный из нитрата меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона HL^7 и 1,10-фенантролином обладает мономерным строением (Рисунок 4.15). Координационное число центрального атома меди равно 5, а координационный полиэдр-искаженная квадратная пирамида. В данном комплексе 4-аллилтиосемикарбазон 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона проявляет себя как трехдентатный монодепротонированный лиганд и координируется к центральному атому меди с помощью ONS-набора донорных атомов. Четвертое координационное место в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атомы азота 1,10-фенантролина. Во внешней сфере координационного соединения находится нитрат-ион.

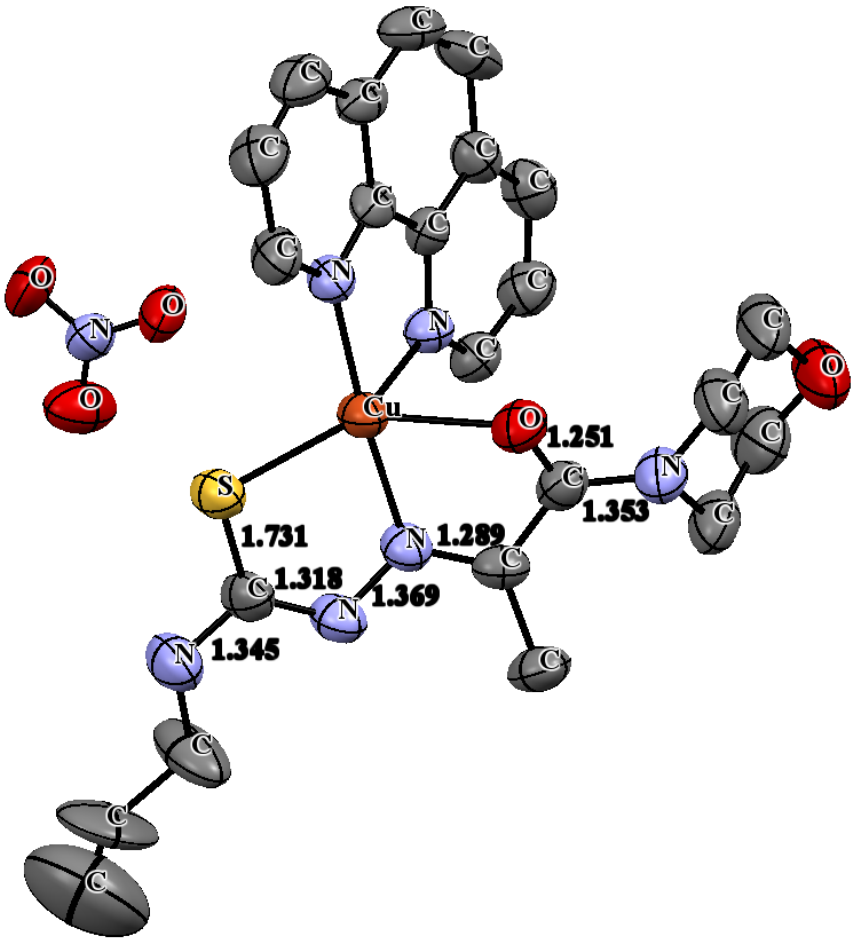


Рис. 4.15. Строение комплекса [Cu(1,10-Phen)(L^7)]NO_3

Комплекс, полученный из нитрата меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона HL^7 и 2,2'-бипиридином обладает мономерным строением (Рисунок 4.16). Лиганд в составе данного комплекса монодепротонирован на что указывает длина связи, характерная для группы C-S 1.735 Å и длина связи C=N 1.337 Å. 4-Аллилтиосемикарбазон координируется к атому меди с помощью донорных атомов азота,

кислорода и серы, образуя два пятичленных металлоцикла. Четвертое координационное место в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атомы азота 2,2'-бипиридина. Во внешней сфере комплекса находится нитрат-ион.

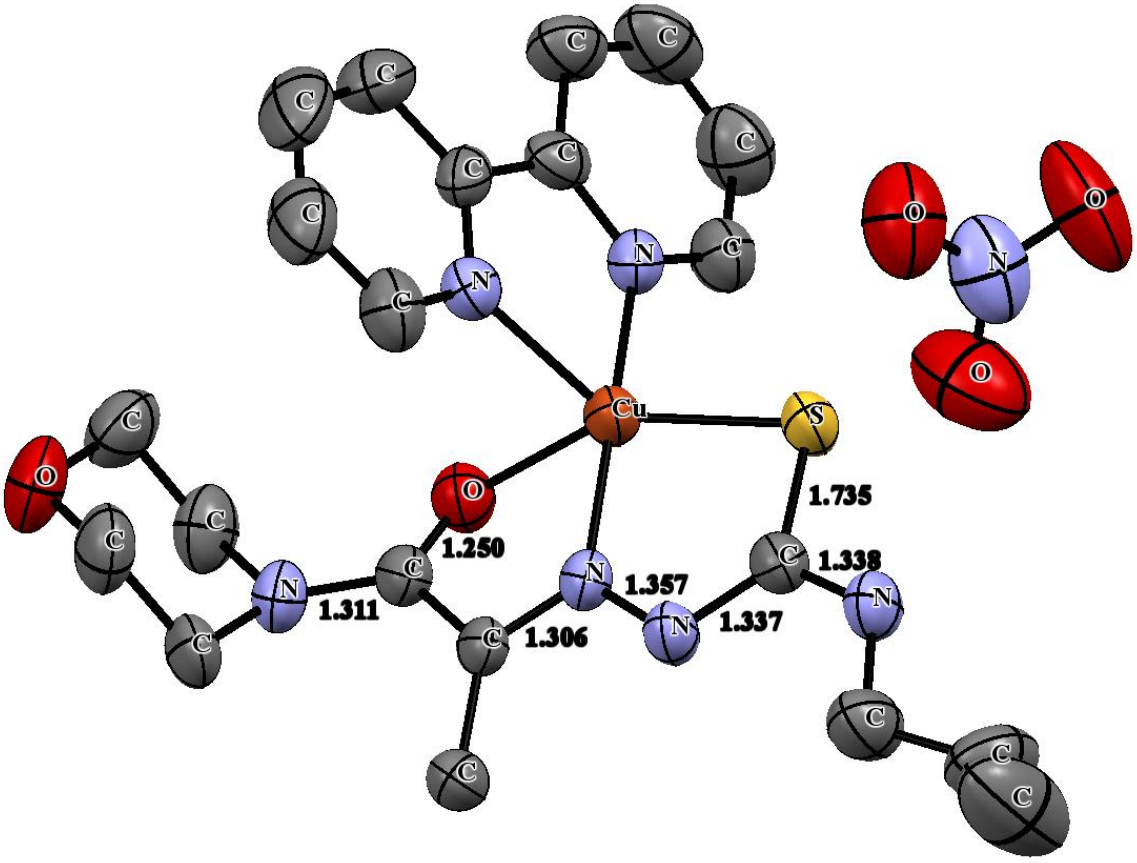


Рис. 4.16. Строение комплекса [Cu(2,2'-BPy)(L^7)]NO_3

Координационное соединение, полученное из нитрата меди(II), 4-аллилтиосемикарбазона 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона HL^7 и имидазола обладает мономерным строением (Рисунок 4.17). Центральный атом меди имеет координационное число 4. Лиганд проявляет себя, как трехдентатный и координируется к атому меди с помощью атомов кислорода, азота и серы. Четвертую позицию занимает атом азота из имидазола. Во внешней сфере находится нитрат ион.

Комплекс $[Ni(HL^9)_2](NO_3)_2$ является мономером (Рисунок 4.18). Координационное число никеля равняется 6. В составе данного комплекса лиганды недепротонированы и находятся в тионной форме, на что указывают длины связей C=S 1.676 Å и C-NH 1.397 Å. Во внешней сфере находятся два нитрат-иона.

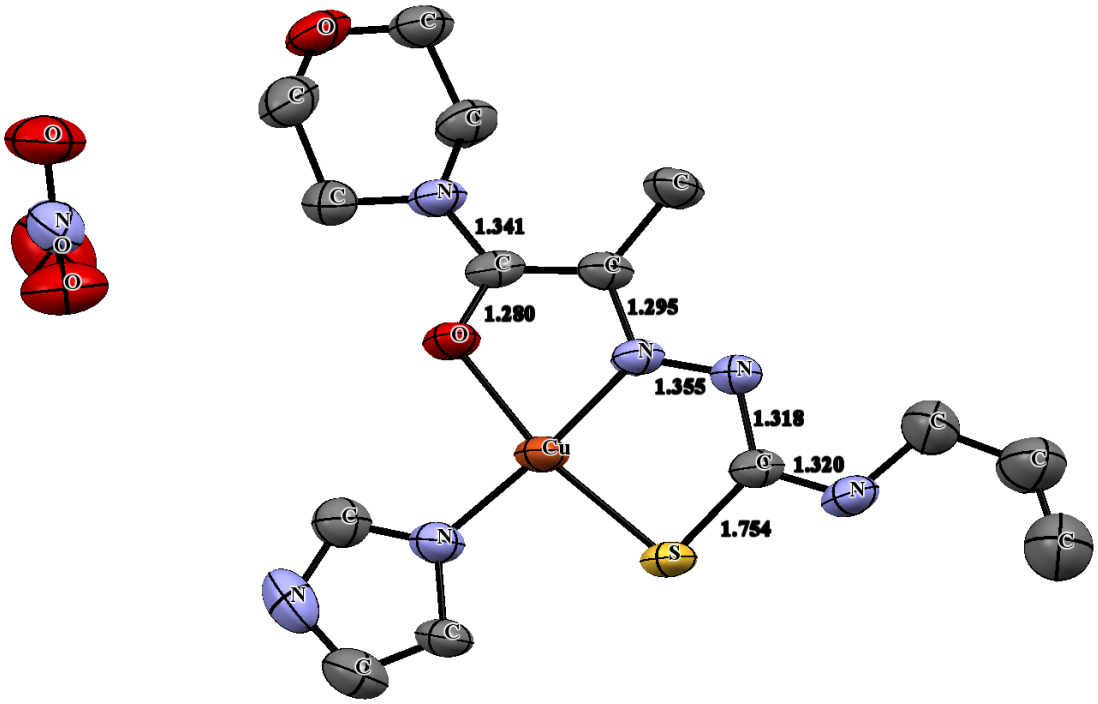


Рис. 4.17. Строение комплекса [Cu(Im)(L^7)]NO_3

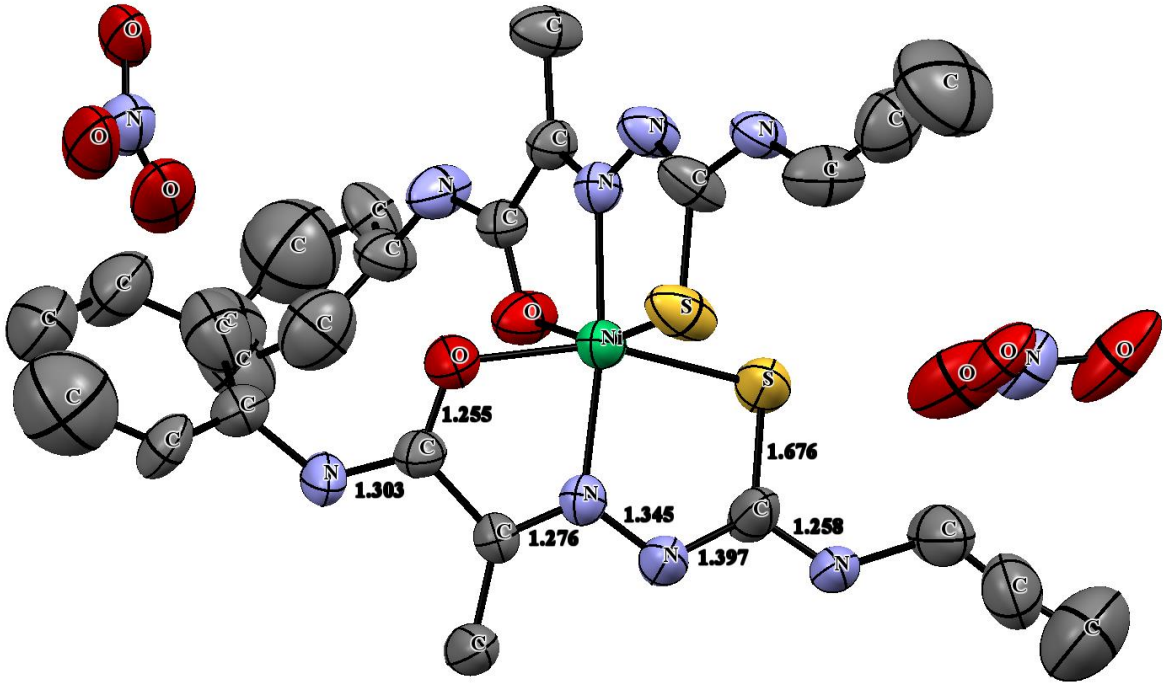
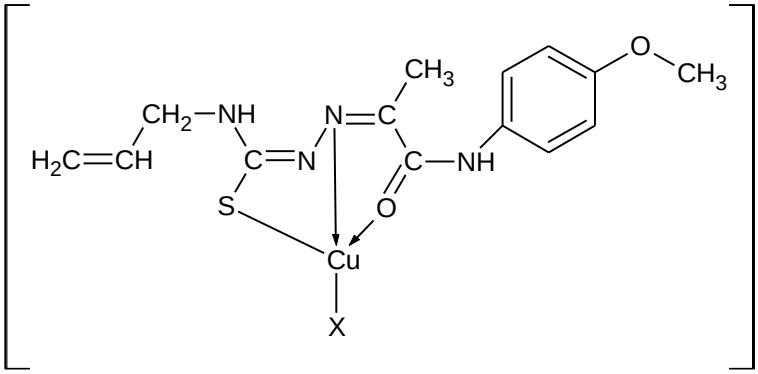


Рис. 4.18. Строение комплекса [Ni(HL^9)$_2$](NO_3)$_2$

Для тех координационных соединений, для которых не было получено монокристаллов, были предложены следующие вероятные распределения химических связей в составе синтезированных комплексных соединений (Рисунки 4.19-4.44):



X = Cl^-; Br^-; NO_3^-; CH_3COO^-.

Рис. 4.19. Вероятное распределение химических связей в составе $[Cu(L^5)X]$

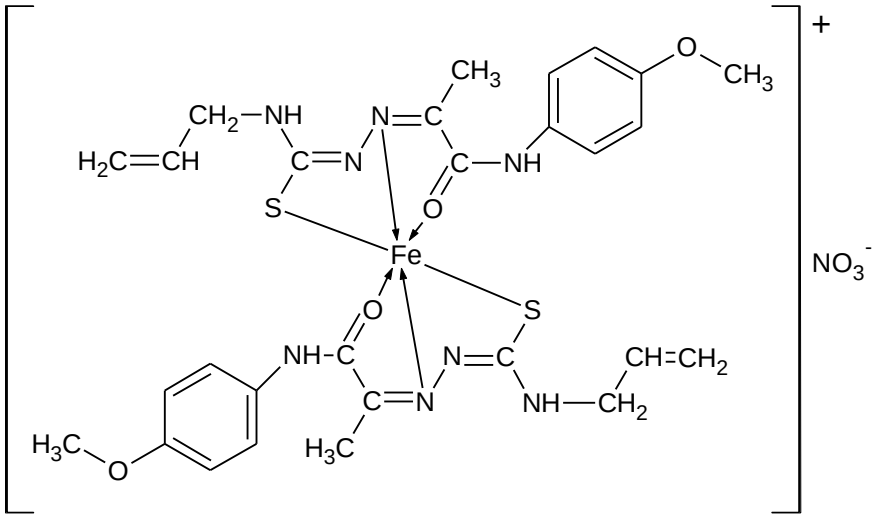


Рис. 4.20. Вероятное распределение химических связей в составе $[Fe(L^5)_2]NO_3$

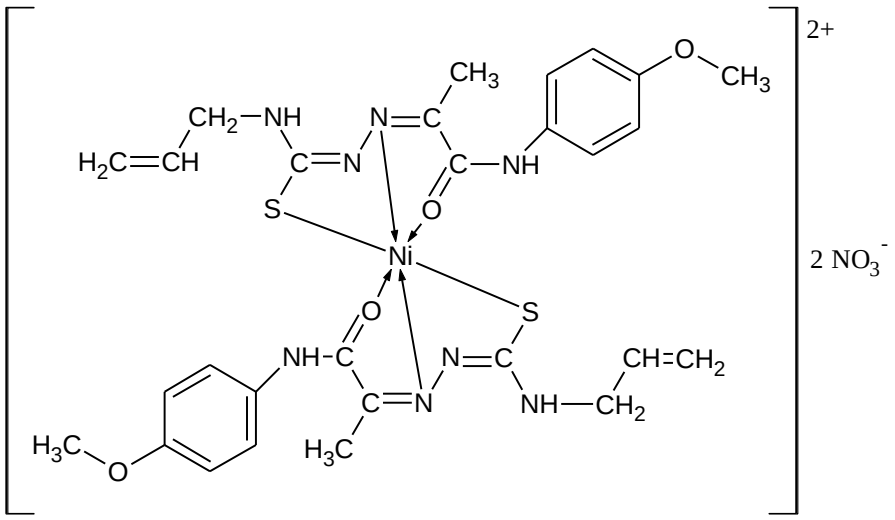


Рис. 4.21. Вероятное распределение химических связей в составе $[Ni(HL^5)_2](NO_3)_2$

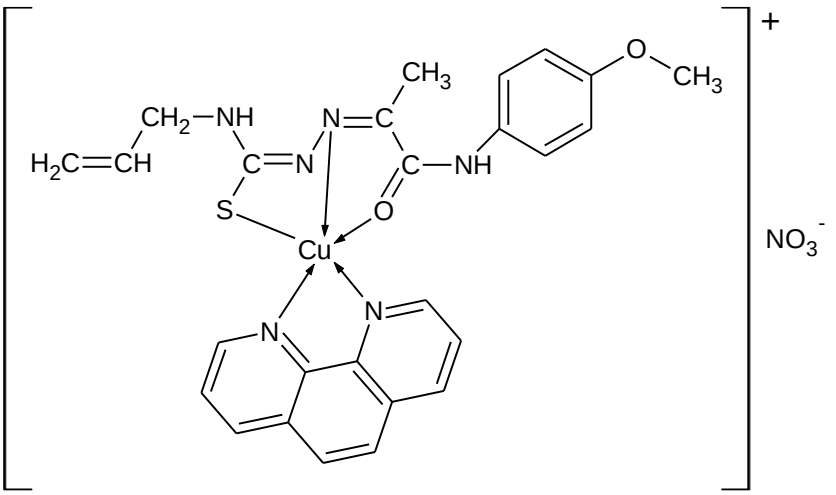


Рис. 4.22. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(1,10-Phen)(L^5)]NO_3

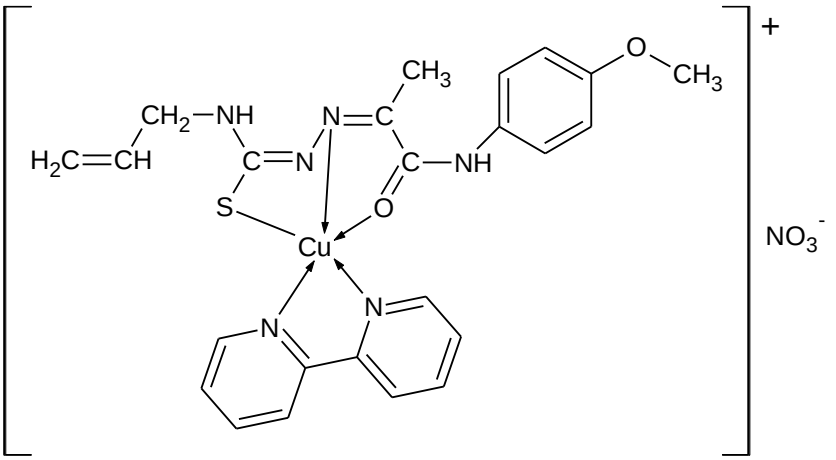
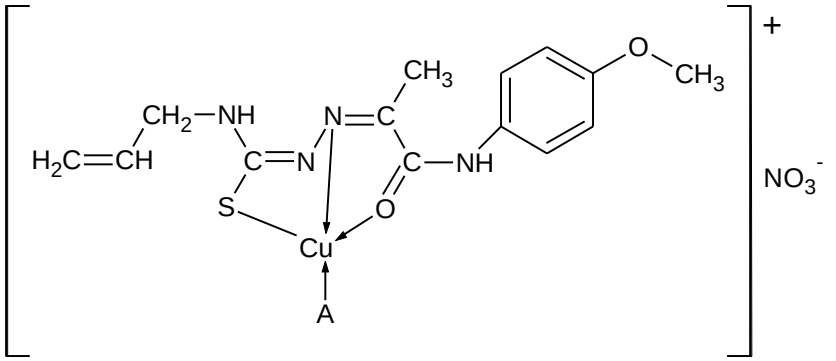
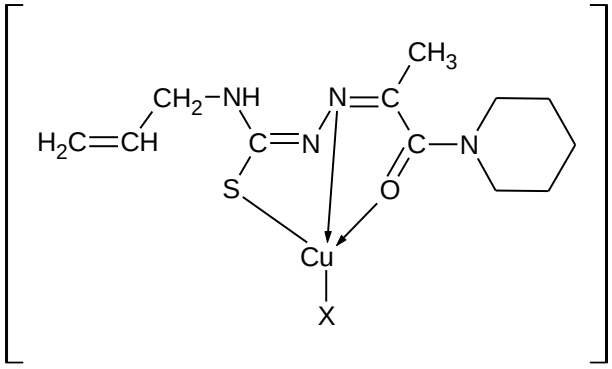


Рис. 4.23. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(2,2'-BPy)(L^5)]NO_3



A = 3-Pic, Py, Im

Рис. 4.24. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(A)(L^5)]NO_3



X = Br^-; NO_3^-

Рис. 4.25. Вероятное распределение химических связей в составе $[Cu(L^6)X]$

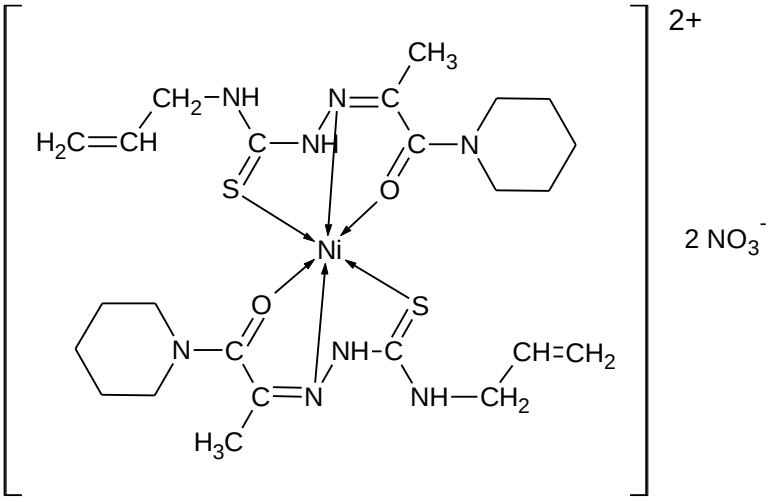
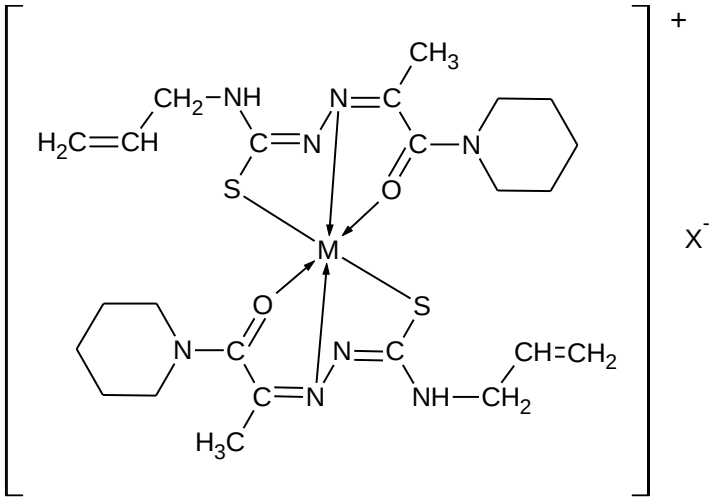


Рис. 4.26. Вероятное распределение химических связей в составе $[Ni(HL^6)_2](NO_3)_2$



M = Fe^{3+}; Co^{3+}

X = Cl^-; Br^-

Рис. 4.27. Вероятное распределение химических связей в составе $[M(L^6)_2]X$

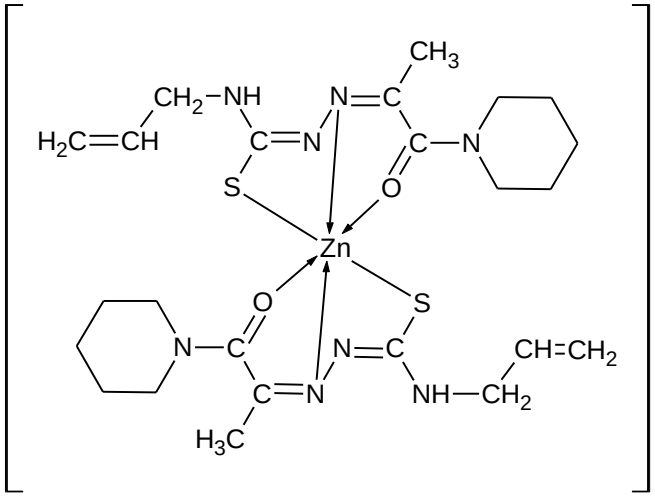


Рис. 4.28. Вероятное распределение химических связей в составе $[Zn(L^6)_2]$

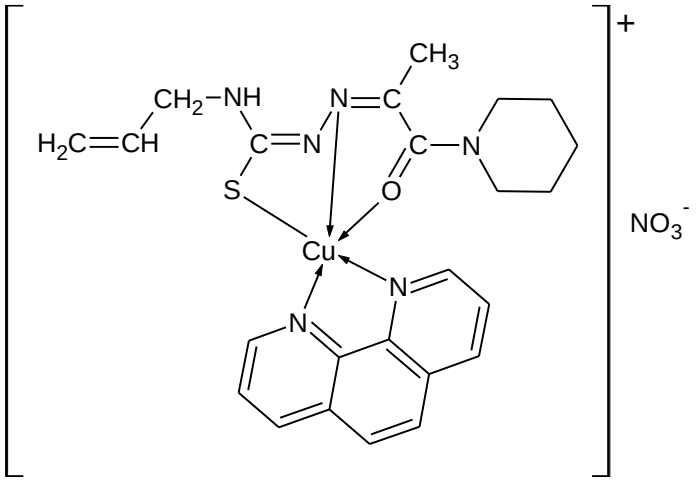


Рис. 4.29. Вероятное распределение химических связей в составе $[Cu(1,10\text{-}Phen)(L^6)]NO_3$

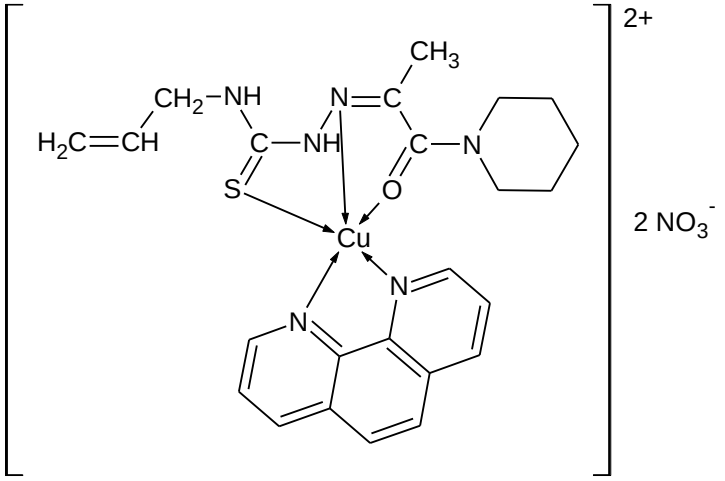


Рис. 4.30. Вероятное распределение химических связей в составе $[Cu(1,10\text{-}Phen)(HL^6)](NO_3)_2$

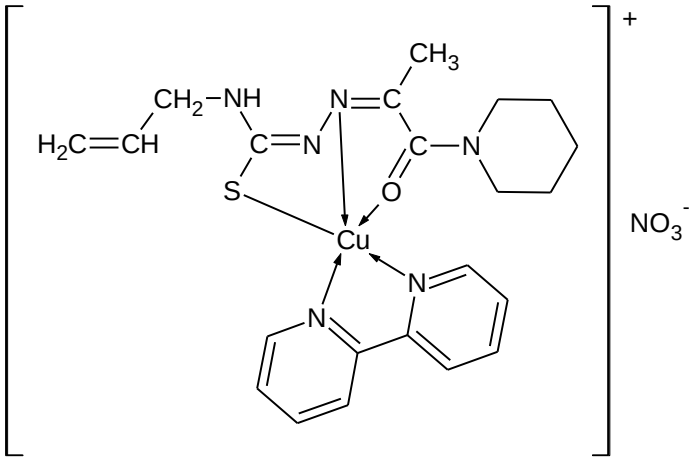
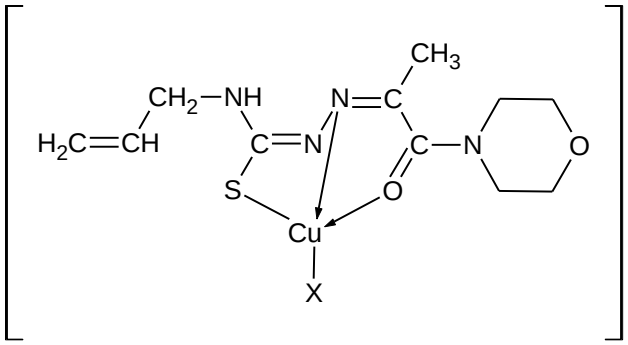


Рис. 4.31. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(2,2'-BPy)(L^6)]NO_3



X = Cl^-; NO_3^-; CH_3COO^-; Cl_2CHCOO^-

Рис. 4.32. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(L^7)X]

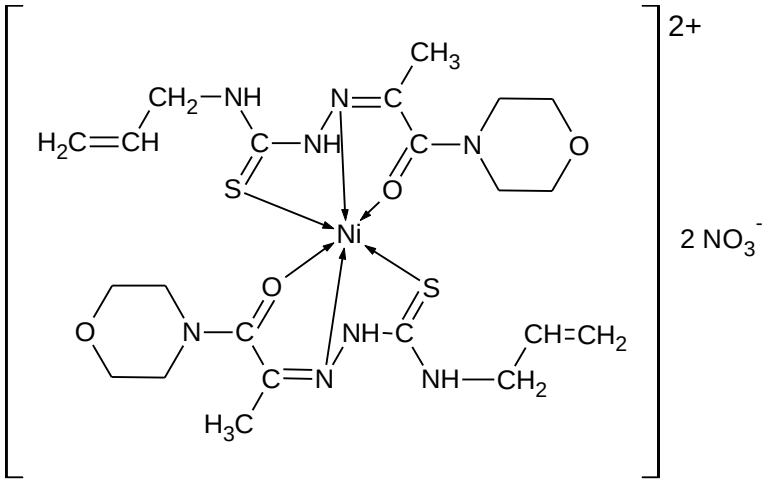


Рис. 4.33. Вероятное распределение химических связей в составе [Ni(HL^7)$_2$](NO_3)$_2$

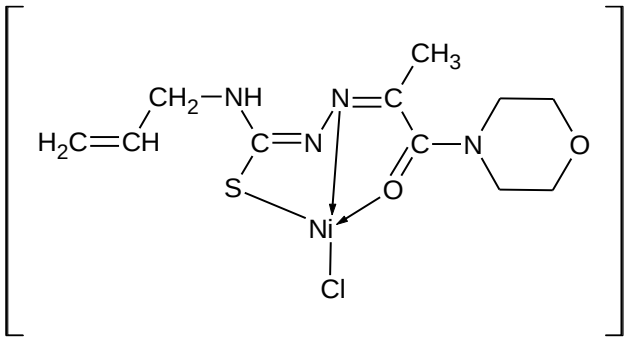


Рис. 4.34. Вероятное распределение химических связей в составе [Ni(L^7)Cl]

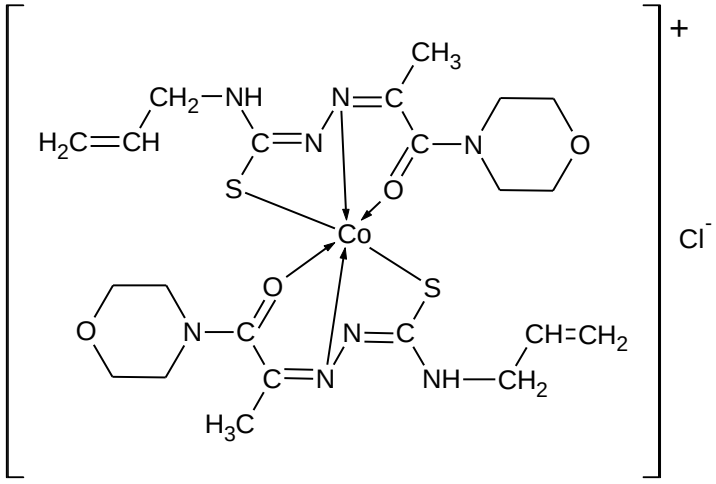
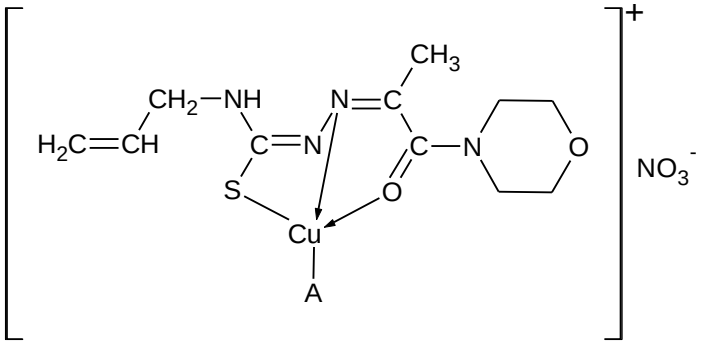


Рис. 4.35. Вероятное распределение химических связей в составе [Co(L^7)$_2$]Cl



A = 3,4-Lut; 3-Pic; Py

Рис. 4.36. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(A)(L^7)]NO_3

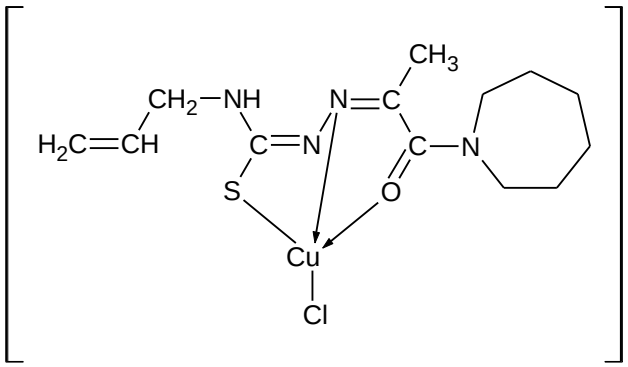


Рис. 4.37. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(L[8])Cl]

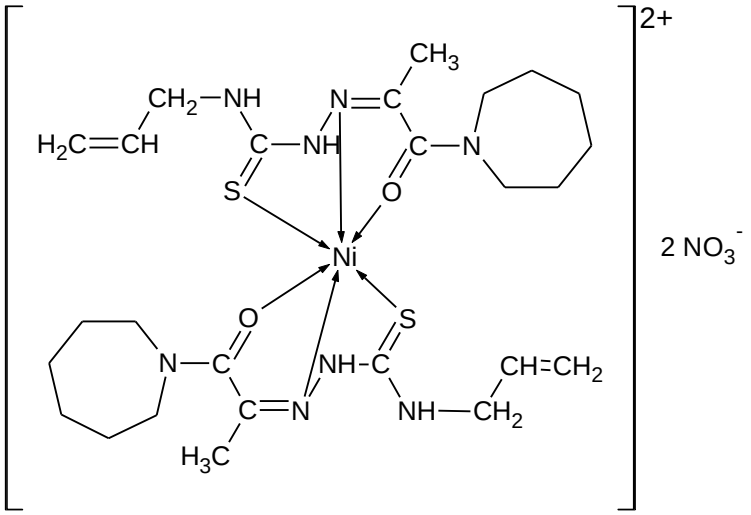


Рис. 4.38. Вероятное распределение химических связей в составе [Ni(HL[8])2](NO3)2

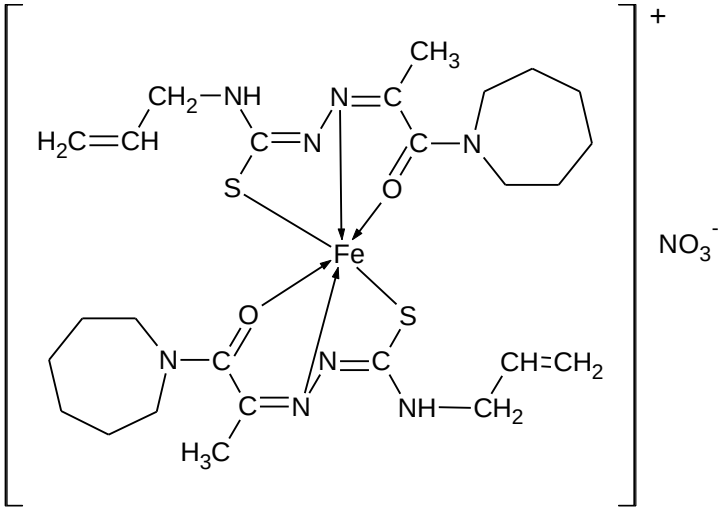


Рис. 4.39. Вероятное распределение химических связей в составе [Fe(L[8])2]NO3

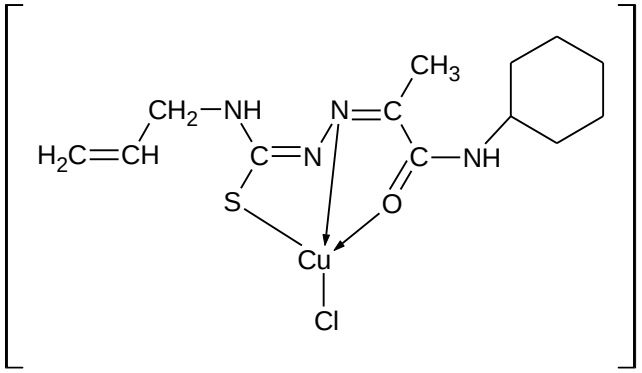


Рис. 4.40. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(L^9)Cl]

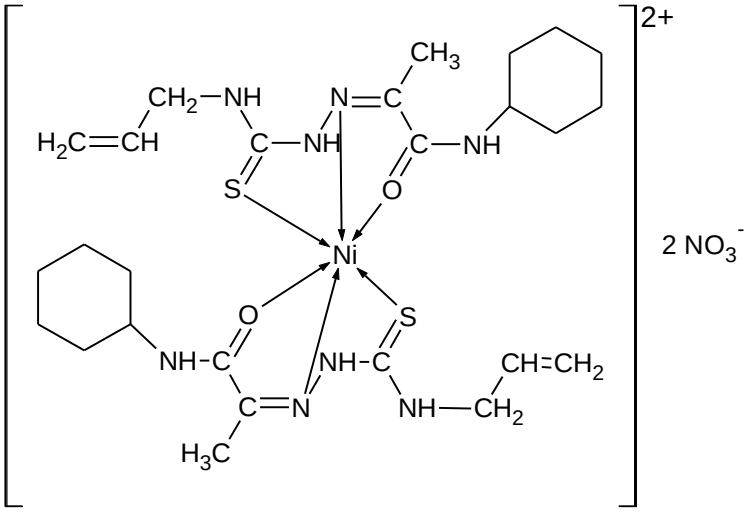
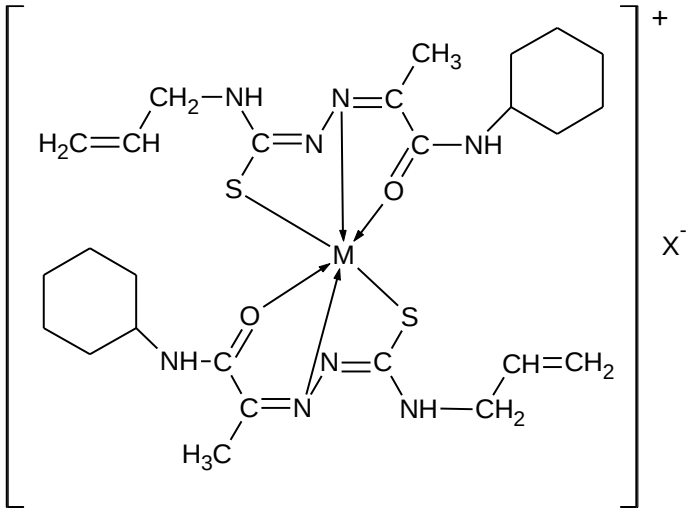


Рис. 4.41. Вероятное распределение химических связей в составе [Ni(HL^9)$_2$](NO_3)$_2$



M = Fe^{3+}; Co^{3+}

X = Cl^-; NO_3^-

Рис. 4.42. Вероятное распределение химических связей в составе [M(L^9)$_2$]X

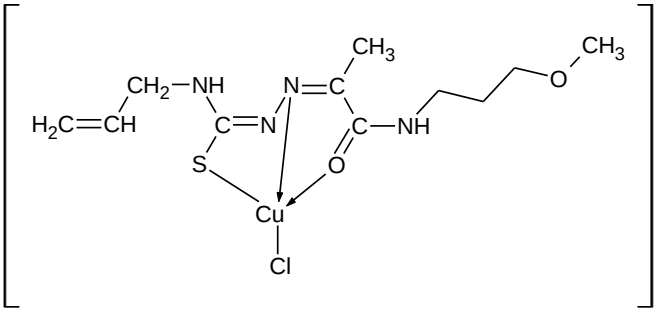


Рис. 4.43. Вероятное распределение химических связей в составе [Cu(L^{10})Cl]

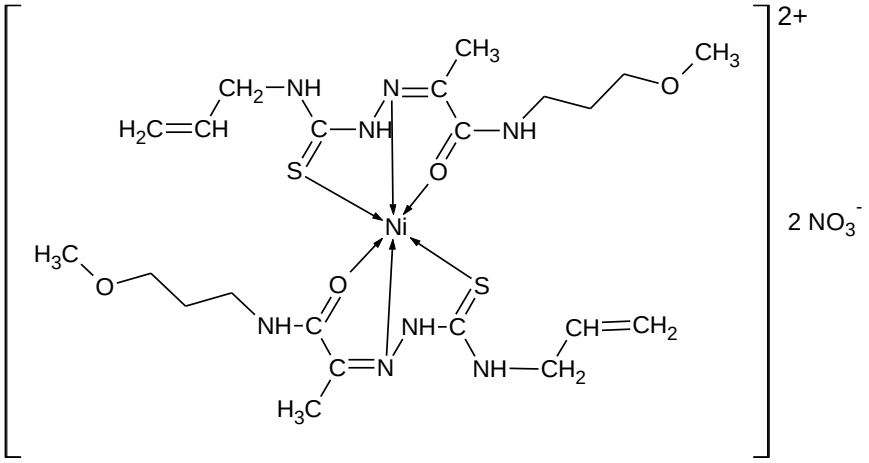


Рис. 4.44. Вероятное распределение химических связей в составе [Ni(HL^{10})$_2$](NO$_3$)$_2$

4.3 Биологическая активность координационных соединений некоторых 3*d* металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты HL$^{5-10}$

Различные тиосемикарбазоны пировиноградной кислоты и их комплексы проявляют широкий спектр биологической активности: противомикробную, противогрибковую, цитотоксическую и противоопухолевую. Их координационные соединения некоторых 3*d* металлов проявляют активность выше, чем некоординированный тиосемикарбазон, и даже превышают активность лекарственных средств, используемых в медицине. Биологические свойства координационных соединений 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты в литературе не описаны, поэтому далее приведены результаты изучения противомикробной и противогрибковой активности полученных веществ.

Для синтезированных соединений была изучена противомикробная и противогрибковая активности в отношении грам-положительных (*Staphylococcus aureus, Bacillus cereus*), грам-отрицательных (*Acinetobacter baumannii, Escherichia coli*) микроорганизмов и грибов (*Candida albicans*). Результаты исследования приведены в Таблице 4.3.

Таблица 4.3. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные бактерицидные (МБК) концентрации некоторых синтезированных веществ в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл)

Соединение	*Staphylococcus aureus ATCC 25923*		*Bacillus cereus ATCC 11778*		*Acinetobacter baumannii BAA-747*		*Escherichia coli ATCC 25922*		*Candida albicans ATCC 10231*	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
HL^5	-	-	125	250	-	-	-	-	-	-
$[Cu(L^5)Cl]$	15.63	31.25	7.813	15.63	-	-	-	-	-	-
$[Cu(L^5)Br]$	31.25	62.50	31.25	62.50	250	500	-	-	-	-
$[Cu(L^5)(Cl_2CHCOO)]$	31.25	62.50	62.50	125	250	500	-	-	-	-
$[Cu(L^5)NO_3]$	15.63	31.25	15.63	31.25	250	500	-	-	-	-
$[Cu(L^5)(CH_3COO)]$	15.63	31.25	31.25	62.50	250	500	-	-	-	-
$[Cu(1,10\text{-}Phen)(L^5)]NO_3$	31.25	31.25	-	-	-	-	-	-	62.50	250
$[Cu(2,2'\text{-}BPy)(L^5)]NO_3$	31.25	31.25	-	-	-	-	-	-	-	-
$[Cu(3,4\text{-}Lut)(L^5)]NO_3$	31.25	31.25	62.50	62.50	-	-	-	-	250	250
$[Cu(4\text{-}Pic)(L^5)]NO_3$	31.25	31.25	125	125	-	-	-	-	500	500
$[Cu(3\text{-}Pic)(L^5)]NO_3$	31.25	31.25	125	125	-	-	-	-	500	500
$[Cu(Py)(L^5)]NO_3$	62.50	62.50	125	125	-	-	-	-	-	-
$[Cu(Im)(L^5)]NO_3$	62.50	125	7.813	7.813	-	-	-	-	-	-
$[Cu(L^6)Cl]$	1.953	1.953	0.9766	1.953	-	-	-	-	31.25	125
$[Cu(L^6)Br]$	3.906	3.906	3.906	3.906	-	-	-	-	15.63	125
$[Cu(L^6)NO_3]$	62.50	62.50	62.50	62.50	-	-	-	-	250	500
$[Ni(HL^6)_2](NO_3)_2$	1.953	3.906	1.953	3.906	-	-	-	-	62.50	125
$[Cu(1,10\text{-}Phen)(L^6)]NO_3$	62.50	125	15.63	15.63	500	-	250	500	125	250
$[Cu(1,10\text{-}Phen)(HL^6)](NO_3)_2$	62.50	62.50	7.813	7.813	62.50	125	125	250	31.25	62.50
HL^7	-	-	62.50	62.50	250	500	-	-	-	-
$[Cu(L^7)Br]$	125	125	62.50	62.50	-	-	-	-	-	-
$[Cu(L^7)Cl]$	250	250	125	125	500	-	-	-	-	-
$[Cu(L^7)NO_3]$	62.50	125	125	125	-	-	-	-	500	500

Соединение	***Staphylococcus aureus ATCC 25923***		***Bacillus cereus ATCC 11778***		***Acinetobacter baumannii BAA-747***		***Escherichia coli ATCC 25922***		***Candida albicans ATCC 10231***	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
$[Cu(L^7)(CH_3COO)]$	31.25	31.25	31.25	31.25	-	-	-	-	-	-
$[Cu(L^7)(Cl_2CHCOO)]$	125	125	125	125	-	-	-	-	-	-
$[Ni(HL^7)_2](NO_3)_2$	500	-	125	125	-	-	-	-	-	-
$[Cu(1,10\text{-Phen})(L^7)]NO_3$	31.25	31.25	15.63	15.63	125	125	250	250	15.63	31.25
$[Cu(2,2'\text{-BPy})(L^7)]NO_3$	250	250	250	250	500	500	-	-	62.50	250
$[Cu(3,4\text{-Lut})(L^7)]NO_3$	125	125	62.50	125	-	-	-	-	500	-
$[Cu(3\text{-Pic})(L^7)]NO_3$	31.25	31.25	15.63	31.25	-	-	-	-	250	500
$[Cu(Py)(L^7)]NO_3$	31.25	125	15.63	31.25	-	-	500	500	-	-
$[Cu(Im)(L^7)]NO_3$	62.50	62.50	62.50	62.50	-	-	-	-	250	500
Тетрациклин	0.25	1.96	0.06	-	5.66	11.31	0.98	3.91	-	-
Флуконазол	-	-	-	-	-	-	-	-	15.62	31.25

Исследуемые 4-аллилтиосемикарбазоны не проявляют противомикробной и противогрибковой активности в отношении тестируемых микроорганизмов. Среди координационных соединений меди(II) 4-аллилтиосемикабазона *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида HL^5 наиболее активным является комплекс $[Cu(L^5)Cl]$ в отношении *Bacillus cereus*. На активность данных соединений оказывает влияние природа кислотного остатка, активность убывает согласно следующему ряду $Cl^- > NO_3^- > CH_3COO^- > Br^- > Cl_2CHCOO^-$. Комплексы меди(II) данного тиосемикарбазона не проявили противогрибковую активность. Введение гетероароматических аминов во внутреннюю сферу координационного соединения нитрата меди(II) $[Cu(L^5)NO_3]$ не привело к увеличению активности образованных в результате веществ. В случае смешаннолигандных координационных соединений меди(II) на активность оказывает влияние гетероароматический амин во внутренней сфере этого комплекса. Комплексы с бидентатными аминами проявляют более высокую активность, чем комплексы с монодентатными аминами. Самым слабым по активности является комплекс с незамещенным пиридином во внутренней сфере. Среди комплексов 4-аллилтиосемикарбазона 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^6) наиболее активным является его комплекс с хлоридом меди(II) в отношении грам-положительных микроорганизмов. Можно проследить активность координационных соединений меди(II) в зависимости от природы кислотного остатка. Среднюю активность проявил комплекс с бромидом меди(II), а наименьшую- комплекс, полученный из нитрата меди(II). Введение 1,10-фенантролина во внутреннюю сферу комплекса $[Cu(L^6)NO_3]$ привело к повышению активности образованного в результате координационного соединения $[Cu(1,10\text{-}Phen)(HL^6)](NO_3)_2$ в отношении *Bacillus cereus* и *Candida albicans*. Из серии исследуемых веществ 4-аллилтиосемикарбазона 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона HL^7 и его координационных соединений самым активным в отношении грам-положительных микроорганизмов является комплекс $[Cu(L^7)(CH_3COO)]$. На активность координационных соединений меди(II) с HL^7 оказывает влияние природа кислотного остатка. Введение различных гетероароматических аминов во внутреннюю сферу комплекса нитрата меди(II) привело к повышению активности образованных смешаннолигандных комплексов. Наибольшую активность проявили координационные соединения меди(II) с 1,10-фенантролином и 3-пиколином. Среди всех исследуемых веществ наиболее активным в отношении грам-положительных микроорганизмов является комплекс $[Cu(L^6)Cl]$, а в отношении грибов- $[Cu(1,10\text{-}Phen)(L^7)]NO_3$, их активность находится на одном уровне с Тетрациклином и Фурацилином, которые были использованы в качестве стандартов.

Противомикробную и противогрибковую активность синтезированных веществ также можно сравнить (Таблица 4.4) с координационными соединениями меди(II), никеля(II) и кобальта(III) 4-аллилтиосемикарбазона пировиноградной кислоты (H_2TscPyr) , которые ранее были опубликованы [159].

Таблица 4.4. Сравнение минимальных подавляющих (МПК) и минимальных бактерицидных (МБК) концентраций некоторых синтезированных веществ с литературными данными в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл)

Соединение	***Staphylococcus aureus ATCC 25923***		***Candida albicans ATCC 10231***	
	МПК	МБК	МПК	МБК
HL^5	-	-	-	-
$[Cu(L^5)Cl]$	15.63	31.25	-	-
$[Cu(L^5)Br]$	31.25	62.50	-	-
$[Cu(L^5)NO_3]$	15.63	31.25	-	-
$[Cu(L^6)Cl]$	1.953	1.953	31.25	125
$[Cu(L^6)Br]$	3.906	3.906	15.63	125
$[Cu(L^6)NO_3]$	62.50	62.50	250	500
H_2TscPyr	>1000	>1000	500	>1000
[Cu(HTscPyr)Cl]	62.50	125	125	500
[Cu(HTscPyr)Br]	>1000	500	31.25	62.50
$[\{Cu(HTscPyr)NO_3\}_2]$	62.50	125	125	>1000

Некоординированный 4-аллилтиосемикарбазон пировиноградной кислоты H_2TscPyr не проявляет активности, также как и 4-аллилтиосемикарбазон амида пировиноградной кислоты HL^5. Координационные соединения меди(II) с HL^{5-6} являются более активными, чем комплексы меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном пировиноградной кислоты в отношении грам-положительных микроорганизмов *Staphylococcus aureus*. Активность комплекса $[Cu(L^6)Cl]$ в 32 раза превышает активность аналогичного ему комплекса на основе 4-аллилтиосемикарбазона пировиноградной кислоты. В отношении грибов *Candida albicans* комплексы меди(II) с синтезированным 4-аллилтиосемикарбазоном HL^5 не проявили активности, а комплексы меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном HL^6 являются более активными, чем их аналогичные комплексы с 4-аллилтиосемикарбазоном пировиноградной кислоты. Из всего вышеперечисленного можно сделать вывод, что введение амидного фрагмента в состав 4-аллилтиосемикарбазона пировиноградной кислоты приводит к увеличению противомикробной активности в отношении грам-положительных микроорганизмов.

Пировиноградная кислота известна, как мощный эндогенный антиоксидант и поглотитель свободных радикалов, а также активных форм кислорода [160]. Поэтому она была предложена в качестве средства при различных патологических состояниях, которые, как считается, опосредованы окислительно-восстановительными явлениями, такими как повреждение миокарда, кишечника или печени, вызванное ишемией. Антиоксидантная активность координационных соединений 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты не описана в литературе, поэтому полученные вещества также были исследованы на антиоксидантную активность в отношении $ABTS^{\cdot+}$ катион радикалов. Результаты исследования представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5. Антиоксидантная активность 4-аллилтиосемикарбазонов HL^{5-10} и их координационных соединений в отношении $ABTS^{\cdot+}$ катион радикалов

Вещество	IC_{50}, мкМ	SD, мкМ
HL^5	68.60	4.62
$[Cu(L^5)Cl]$	-	-
$[Cu(L^5)Br]$	-	-
$[Cu(L^5)(Cl_2CHCOO)]$	78.57	5.08
$[Cu(L^5)NO_3]$	-	-
$[Cu(L^5)(CH_3COO)]$	96.47	1.63
$[Fe(L^5)_2]NO_3$	62.52	3.34
$[Ni(HL^5)_2]Cl_2$	58.49	5.18
$[Ni(HL^5)_2](NO_3)_2$	29.24	2.26
$[Cu(1,10\text{-}Phen)(L^5)]NO_3$	72.34	3.27
$[Cu(2,2'\text{-}BPy)(L^5)]NO_3$	97.29	7.23
$[Cu(3,4\text{-}Lut)(L^5)]NO_3$	99.31	17.52
$[Cu(4\text{-}Pic)(L^5)]NO_3$	61.32	15.78
$[Cu(3\text{-}Pic)(L^5)]NO_3$	68.49	2.51
$[Cu(Py)(L^5)]NO_3$	83.48	19.80
$[Cu(Im)(L^5)]NO_3$	68.58	14.06
HL^6	56.44	1.51
$[Cu(L^6)Cl]$	105.0	4.53
$[Cu(L^6)Br]$	≥100	-
$[Cu(L^6)NO_3]$	77.77	14.15
$[Ni(HL^6)_2](NO_3)_2$	38.62	2.14
$[Fe(L^6)_2]Cl$	137.35	3.43
$[Cu(1,10\text{-}Phen)(L^6)]NO_3$	89.55	4.50
$[Cu(1,10\text{-}Phen)(HL^6)](NO_3)_2$	≥100	-
$[Cu(2,2'\text{-}BPy)(L^6)]NO_3$	102.84	3.28

Вещество	**IC_{50}, мкМ**	**SD, мкМ**
HL^7	94.44	4.88
$[Cu(L^7)Br]$	168.45	5.02
$[Cu(L^7)Cl]$	128.35	3.46
$[Cu(L^7)NO_3]$	140.30	3.54
$[Cu(L^7)(CH_3COO)]$	≥100	-
$[Cu(L^7)(Cl_2CHCOO)]$	≥100	-
$[Ni(HL^7)Cl]$	30.67	0.82
$[Ni(HL^7)_2](NO_3)_2$	19.61	0.01
$[Co(L^7)_2]Cl$	-	-
$[Cu(1,10\text{-}Phen)(L^7)]NO_3$	23.04	0.29
$[Cu(2,2'\text{-}BPy)(L^7)]NO_3$	22.31	0.30
$[Cu(3,4\text{-}Lut)(L^7)]NO_3$	7.31	0.34
$[Cu(3\text{-}Pic)(L^7)]NO_3$	6.66	0.21
$[Cu(Py)(L^7)]NO_3$	17.10	0.69
$[Cu(Im)(L^7)]NO_3$	11.35	0.40
HL^8	3.85	0.18
$[Cu(L^8)Cl]$	8.16	0.15
$[Ni(HL^8)_2](NO_3)_2$	10.1	0.9
HL^9	84.21	4.54
$[Cu(L^9)Cl]$	≥100	-
$[Ni(HL^9)_2](NO_3)_2$	13.88	0.41
$[Fe(L^9)_2]Cl$	4.51	0.36
$[Fe(L^9)_2]NO_3$	10.27	1.87
$[Co(L^9)_2]NO_3$	≥100	-
HL^{10}	7.71	0.27
$[Cu(L^{10})Cl]$	-	-
Тролокс	33	1.03

Результаты исследования антиоксидантной активности 4-аллилтиосемикарбазонов $HL^{5\text{-}10}$ и их координационных соединений показали, что наибольшую активность среди 4-аллилтиосмикарбазонов проявляет 4-аллилтиосемикарбазон 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^8), его значение IC_{50} 3.85 мкМ. На активность координационных соединений некоторых 3*d* металлов с 4-аллилтиосемикарбазоном HL^5 оказывает влияние природа центрального атома. Наибольшую активность проявляют комплексы с никелем(II), среднюю активность комплекс железа(III) и наименьшую – комплексы меди(II). Смешаннолигандные координационные соединения меди(II) проявляют большую активность, чем исходный комплекс нитрата меди(II). На активность данных соединений оказывает влияние природа гетероароматических оснований в составе данных комплексов.

Наибольшую активность проявляют комплексы с 3-пиколином и 4-пиколином. Для координационных соединений 3*d* металлов с 4-аллилтиосемикарбазоном 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^6) на активность оказывает влияние природа центрального атома, комплекс никеля(II) является наиболее активным, затем следуют комплексы меди(II) и наименьшую активность проявил комплекс железа(III). Введение бидентатных аминов во внутреннюю сферу координационного соединения, полученного из нитрата меди(II) приводит к уменьшению активности. Координационное соединение меди(II) с 1,10-фенантролином $[Cu(1,10\text{-}Phen)(HL^6)](NO_3)_2$, в составе которого 4-аллилтиосемикарбазон недепротонирован, является неактивным, а схожий по строению комплекс, но с монодепротонированным 4-аллилтиосемикарбазоном проявляет активность 89.55 мкМ. Среди комплексов различных 3*d* металлов 4-аллилтиосемикарбазона 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона HL^7 наибольшую активность проявляют комплексы никеля(II), самым активным является $[Ni(HL^7)_2](NO_3)_2$. Для комплексов меди(II) из этой серии можно проследить зависимость активности от природы кислотного остатка. Наибольшую активность проявил комплекс, полученный из хлорида меди(II), комплексы бромида и нитрата меди(II)- среднюю активность, а комплексы ацетата и дихлорацетата меди(II) являются неактивными. Координационное соединение кобальта(III) с 4-аллилтиосемикарбазоном HL^7 не проявляет антиоксидантной активности. На активность смешаннолигандных координационных соединений нитрата меди(II) оказывает влияние природа гетероароматического амина в составе данных комплексов. Введение амина во внутреннюю сферу делает эти комплексы не только активнее, чем исходный комплекс с нитратом меди(II) $[Cu(L^7)NO_3]$, но и в некоторых случаях активнее чем комплексы с никелем(II). Координационные соединения в состав которых входят монодентатные амины, проявляют активность выше, чем с бидентатными аминами во внутренней сфере. 4-Аллилтиосемикарбазон 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона HL^8 является активнее, чем его комплекс с хлоридом меди(II) и комплекс с нитратом никеля. На активность координационных соединений некоторых 3*d* металлов с 4-аллилтиосемикарбазоном *N*-циклогесил-2-оксопропанамида HL^9 оказывает влияние природа центрального атома. Наиболее активными являются комплексы железа(III) и никеля(II), а комплексы меди(II) и кобальта(III) не проявили антиоксидантной активности в отношении $ABTS^{\cdot+}$ катион радикалов. Комплекс с хлоридом меди(II) $[Cu(L^{10})Cl]$ не проявил активности, в отличии от его исходного 4-аллилтиосемикарбазона HL^{10}, активность которого 7.71 мкМ.

Так как исходные 4-аллилтиосемикарбазоны в большинстве случаев являются более активными, чем их координационные соединения, на Рисунке 4.45 приведена диаграмма сравнения значений антиоксидантной активности HL^{5-10}.

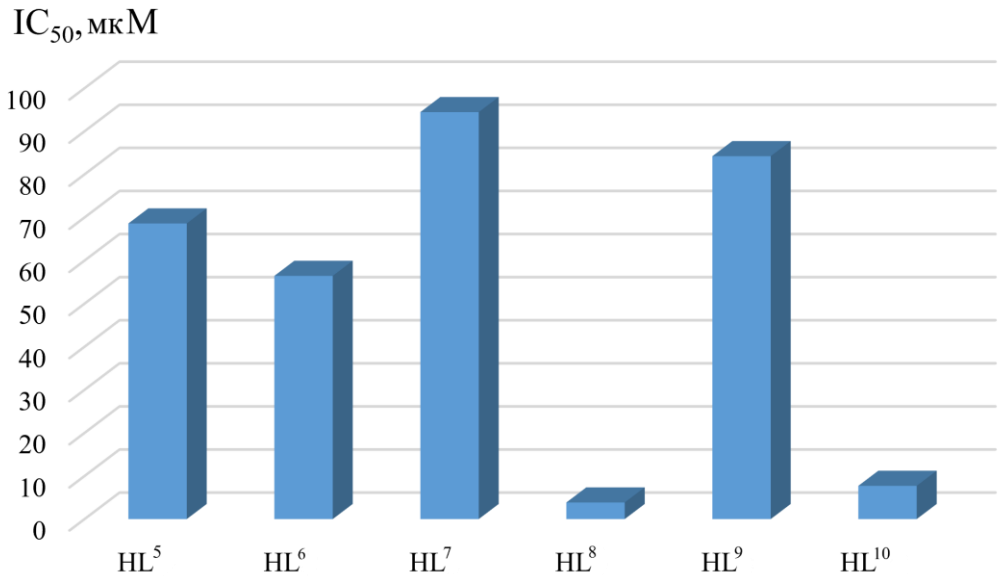


Рис. 4.45 Сравнение антиоксидантной активности 4-аллилтиосемикарбазонов HL^{5-10} в отношении $ABTS^{\cdot+}$

По данной диаграмме можно проследить влияние амида в составе 4-аллилтиосемикарбазонов HL^{5-10} на их антиоксидантную активность. Наибольшую активность проявил 4-аллилтиосемикарбазон 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^8), на втором месте по активности – HL^{10}. Самым слабым антиоксидантном является 4-аллилтиосемикарбазон в составе которого присутствует морфолин, не смотря на то что в составе других соединений, описанных в литературе, морфолин не только повышает активность, но также обеспечивает соединения желательными лекарственными свойствами и улучшенной фармакокинетикой [161].

4.4 Выводы по главе 4

1. Модифицирована методика синтеза амидов пировиноградной кислоты, по которой было получено 6 амидов, из которых 1 – не описан в литературе. Структура полученных соединений была подтверждена с помощью FT-IR спектров, которые совпадают с литературными данными.
2. Синтезировано 6 новых 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты и 49 координационных соединений некоторых 3*d* металлов.
3. Строение и чистота полученных 4-аллилтиосемикарбазонов была подтверждена с помощью ^{1}H, ^{13}C ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

4. FT-IR спектроскопическое исследование показало, что синтезированные 4-аллилтиосемикарбазоны координируются к центральному атому с помощью ONS-набора донорных атомов и проявляют себя как трехдентатные лиганды. 4-Аллилтиосемикарбазоны монодепротонированы в составе всех комплексов, кроме комплексов нитрата никеля(II), $[Ni(HL^5)_2]Cl_2$ и $[Cu(1,10\text{-Phen})(HL^6)](NO_3)_2$ – в составе данных комплексов лиганд недепротонирован.

5. Методом рентгеноструктурного анализа было установлено строение 10 координационных соединений: $[\{Cu(L^5)(Cl_2CHCOO)\}_2]$, $[Ni(HL^5)_2]Cl_2$, $[Cu(4\text{-Pic})(L^5)NO_3]$, $[Cu(3,4\text{-Lut})(L^5)]NO_3$, $[Cu(L^6)Cl]$, $[\{Cu(L^7)Br\}_2]$, $[Cu(1,10\text{-Phen})(L^7)]NO_3$, $[Cu(2,2'\text{-BPy})(L^7)]NO_3$, $[Cu(Im)(L^7)]NO_3$, $[Ni(HL^9)_2](NO_3)_2$. Комплексы обладают как мономерным, так и димерным строением.

6. Синтезированные координационные соединения проявляют противомикробную и противогрибковую активности в интервале концентраций 0.9766-1000 мкг/мл. Комплексы меди(II) среди всех серий веществ проявили активность выше, чем комплексы других 3*d* металлов. Введение различных гетероароматических аминов во внутреннюю сферу комплексов нитрата меди(II) в большинстве случаев привело к повышению активности образованных смешаннолигандных комплексов. Среди всех исследуемых веществ наиболее активным в отношении грам-положительных микроорганизмов является комплекс $[Cu(L^6)Cl]$, а в отношении грибов – $[Cu(1,10\text{-Phen})(L^7)]NO_3$, их активность находится на одном уровне с Тетрациклином и Фурацилином.

7. Исследование антиоксидантной активности в отношении $ABTS^{\cdot+}$ катион радикалов показало, что в большинстве случаев исходные 4-аллилтиосемикарбазоны являются более активными чем их комплексы.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основе 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида (3-метоксисалицилового альдегида (H_2L^1), 2,4-дигидроксибензальдегида (H_2L^2), 3,5-дибромсалицилового альдегида (H_2L^3) и 2-гидрокси-1-нафтальдегида (H_2L^4)) было получено 40 координационных соединение меди(II), в том числе и смешаннолигандных координационных соединений меди(II), для которых на основании анализа на медь был определен состав.

2. Была модифицирована методика синтеза амидов пировиноградной кислоты, по которой было получено 6 амидов пировиноградной кислоты, температура плавления и FT-IR спектры которых совпадают с литературными данными.

3. Были синтезировано 6 новых 4-аллилтиосемикарбазонов $HL^{5\text{-}10}$, для которых было проведено FT-IR и ЯМР (^1H и ^{13}C) спектроскопическое исследование.

4. На основе 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты $HL^{5\text{-}10}$ было получено 49 координационных соединений, для которых на основании анализа на металл был установлен состав.

5. Методом рентгеноструктурного анализа установлено:

- строение 5 новых 4-аллилтиосемикарбазонов пировиноградной кислоты;
- все 4-аллилтиосемикарбазоны находятся в тионной форме;
- строение 15 координационных соединений некоторых 3*d* металлов, в том числе и смешаннолигандных координационных соединений меди(II);
- комплексы обладают как мономерным, так и димерным строением;
- в составе комплексов 4-аллилтиосемикарбазоны координируются к центральным атомам с помощью ONS набора донорных атомов и могут быть недепротонированы, или находиться в монодепротонированной или дважды депротонированной форме;
- координационное число центрального атома в составе комплексов варьируется от четырех до шести;

6. На основании сравнительного анализа FT-IR спектров лигандов и их комплексов, для которых не было определено строение методом РСА, был установлен ONS способ координации 4-аллилтиосемикарбазонов к центральному атому металла.

7. Исследование противомикробной активности показало:

- координационные соединения 3*d* металлов являются более активными, чем исходные 4-аллилтиосемикарбазоны;

- введение заместителей в бензилиденовый фрагмент в составе 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида приводит к увеличению биологической активности;
- введение *N*-гетероароматических оснований во внутреннюю сферу координационных соединений меди(II) приводит к значительному повышению активности образованных веществ;
- появление амидного фрагмента в составе 4-аллилтиосемикарбазона пировиноградной кислоты приводит к увеличению активности координационных соединений с образованным 4-аллилтиосемикарбазоном;
- среди всех исследованных 3*d* металлов наиболее активными являются комплексы меди(II);
- смешаннолигандные координационные соединения меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами производных салицилового альдегида проявляют противомикробную и противогрибковую активность выше, чем координационные соединения 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты;

8. Исследование антиоксидантной активности показало:

- в большинстве случаев координационные соединения 3*d* металлов являются более активными, чем исходные 4-аллилтиосемикарбазоны;
- введение заместителей в бензилиденовый фрагмент в составе 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида приводит к увеличению биологической активности;
- введение *N*-гетероароматических оснований во внутреннюю сферу координационных соединений нитрата и ацетата меди(II) повышает антиоксидантную активность образованных соединений;
- появление амидного фрагмента в составе 4-аллилтиосемикарбазона пировиноградной кислоты приводит к увеличению активности координационных соединений с образованным 4-аллилтиосемикарбазоном;
- среди всех исследованных 3*d* металлов наиболее активными являются комплексы никеля(II);
- координационные соединения 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты проявляют антиоксидантную активность выше, чем смешаннолигандные координационные соединения меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами производных салицилового альдегида.

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

1. продолжить поиск новых противомикробных, противогрибковых и антиоксидантных агентов среди смешаннолигандных координационных соединений меди(II), заменяя заместители в бензилиденовом фрагменте в составе 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида, а также амидный фрагмент в составе 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты;
2. продолжить исследования координационных соединений со схожими 4-аллилтиосемикарбазонами для поиска биологически активных и в то же время растворимых в воде веществ;
3. продолжить внедрение природных соединений, которые могут производится на территории Республики Молдова, в состав 4-аллилтиосемикарбазонов с целью создания отечественных биологически активных агентов;
4. дополнение результатами исследования материалов спецкурсов по Биофармацевтической Химии и Биохимии;
5. внедрение и применение запатентованного соединения с бактериостатической активность в отношении *Bacillus cereus* и *Bacillus subtilis*.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. KOLA, I., LANDIS, J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? In: *Nature reviews Drug discovery*. 2004, nr. 8 (3), pp. 711-716. ISSN 1474-1776 (print). ISSN 1474-1784 (online). DOI: https://doi.org/10.1038/nrd1470
2. DILWORTH, J. R., HUETING, R. Metal complexes of thiosemicarbazones for imaging and therapy. In: *Inorganica Chimica Acta*. 2012, nr. 389, pp. 3-15. ISSN 00201693. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.02.019
3. LOBANA, T. S., SHARMA, R., BAWA, G., KHANNA, S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals—an overview. In: *Coordination Chemistry Reviews*. 2009, nr. 7-8 (253), pp. 977-1055. ISSN 00108545. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.07.004
4. AGOSTINO, I., MATHEW, G., ANGELINI, P., VENANZONI, R., ANGELI, A., CARRADORI, S., MARINACCI, B., MENGHINI, L., ABDELGAWAD, M., GHONEIM, M., MATHEW, B., SUPURAN, C. Biological investigation of *N*-methyl thiosemicarbazones as antimicrobial agents and bacterial carbonic anhydrases inhibitors. In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2022, nr. 1 (37), pp. 986-993. ISSN 14756374. DOI: https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2055009
5. ROSU, T., GULEA, A., NICOLAE, A., GEORGESCU, R. Complexes of 3*dn* metal ions with thiosemicarbazones: synthesis and antimicrobial activity. In: *Molecules*. 2007, nr. 4 (12), pp. 782-796. ISSN 1420-3049. DOI: https://doi.org/10.3390/12040782
6. KULANDAIVELU, U., PADMIN, V., SUNEETHA, I., SHIREESHA, B., VIDYASAGAR, J., RAO, T., JAYAVEERA, K., BASU, A., JAYAPRAKASH, V. Synthesis, antimicrobial and anticancer activity of new thiosemicarbazone derivatives. In: *Archiv der Pharmazie*. 2011, nr. 2 (344), pp. 84-90. ISSN 03656233. DOI: https://doi.org/10.1002/ardp.201000201
7. NETALKAR, P., NETALKAR, S., REVANKAR, V. Transition metal complexes of thiosemicarbazone: Synthesis, structures and invitro antimicrobial studies. In: *Polyhedron*. 2015, nr. 100, pp. 215-222. ISSN 0277-5387. DOI: https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.07.075
8. QI, J., WANG, X., LIU, T., KANDAWA-SCHULZ, M., WANG, Y., ZHENG, X. Synthesis, antiproliferative activity and mechanism of copper (II)-thiosemicarbazone complexes as potential anticancer and antimicrobial agents. In: *Journal of Coordination*

Chemistry. 2020, nr. 7 (73), pp. 1208-1221. ISSN 10290389. DOI: https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1768378

9. LIBERTA, A., WEST, D. Antifungal and antitumor activity of heterocyclic thiosemicarbazones and their metal complexes: current status.In: *Biometals*. 1992, nr. 2 (5), pp. 121-126. ISSN 0966-0844 (print). ISSN 1572-8773 (online). DOI: https://doi.org/10.1007/BF01062223
10. ALTINTOP, M., ATLI, Ö., ILGIN, S., DEMIREL, R., ÖZDEMIR, A., KAPLANCIKLI, Z. A. Synthesis and biological evaluation of new naphthalene substituted thiosemicarbazone derivatives as potent antifungal and anticancer agents. In: *European journal of medicinal chemistry*. 2016, nr. 108, pp. 406-414. ISSN 0009-4374 (print). ISSN 0223-5234 (online). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.11.041
11. BAJAJ, K., BUCHANAN, R., GRAPPERHAUS, C. Antifungal activity of thiosemicarbazones, bis (thiosemicarbazones), and their metal complexes. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2021, nr. 225, p. 111620. ISSN 0162-0134 (print). ISSN 1873-3344 (online). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111620
12. PAHONTU, E., JULEA, F., ROSU, T., PURCAREA, V., CHUMAKOV, Y., PETRENCO, P., GULEA, A. Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. In: *Journal of cellular and molecular medicine*. 2015, nr. 4 (19), pp. 865-878. ISSN 1582-4934 (Online). ISSN 1582-1838 (print). DOI: https://doi.org/10.1111/jcmm.12508
13. BENNS, B., GINGRAS, B., BAYLEY, C. Antifungal activity of some thiosemicarbazones and their copper complexes. In: *Applied Microbiology*. 1960, nr. 6 (8), pp. 353-356. ISSN 2673-8007. DOI: 10.1128/am.8.6.353-356.1960
14. PAIVA, R., KNEIPP, L., GOULAR, C., ALBUQUERQUE, M., ECHEVARRIA, A. Antifungal activities of thiosemicarbazones and semicarbazones against mycotoxigenic fungi. In: *Ciência e Agrotecnologia*. 2014, nr. 6 (38), pp. 531-537. ISSN 1413-7054 (print). ISSN 1981-1829 (online). DOI: https://doi.org/10.1590/S1413-70542014000600001
15. JAGADEESH, M., LAVANYA, M., KALANGI, S., SARALA, Y., RAMACHANDRAIAH, C., REDDY, A. V. Spectroscopic characterization, antioxidant and antitumour studies of novel bromo substituted thiosemicarbazone and its copper (II), nickel (II) and palladium (II) complexes. In: *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and*

Biomolecular Spectroscopy. 2015, nr. 135, pp. 180-184. ISSN 1386-1425. DOI: https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.06.141

16. SUBHASHREE, G., HARIBABU, J., SARANYA, S., YUVARAJ, P., KRISHNAN, D. A., KARVEMBU, R., GAYATHRI, D. *In vitro* antioxidant, antiinflammatory and in silico molecular docking studies of thiosemicarbazones. In: *Journal of Molecular Structure*. 2017, nr. 1145, pp. 160-169. ISSN 0022-2860. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.05.054
17. PRABHAKARAN, R., KALAIVANI, P., HUANG, R., POORNIMA, P., VIJAYA, V., PADMA, P., DALLEMER, F., NATARAJAN, K. DNA binding, antioxidant, cytotoxicity (MTT, lactate dehydrogenase, NO), and cellular uptake studies of structurally different nickel (II) thiosemicarbazone complexes: synthesis, spectroscopy, electrochemistry, and X-ray crystallography. In: *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2013, nr. 2 (18), pp. 233-247. ISSN 0949-8257 (print). ISSN 1432-1327 (online). DOI: https://doi.org/10.1007/s00775-012-0969-x
18. HEFFETER, P., PAPE, V., ENYEDY, É., KEPPLER, B., SZAKACS, G., KOWOL, C. Anticancer thiosemicarbazones: chemical properties, interaction with iron metabolism, and resistance development. In: *Antioxidants & redox signaling*. 2019, nr. 8 (30), pp. 1062-1082. ISSN 15230864. DOI: https://doi.org/10.1089/ars.2019.7854
19. SHAKYA, B., YADAV, P. Thiosemicarbazones as potent anticancer agents and their modes of action. In: *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2020, nr. 8 (20), pp. 638-661. ISSN 1389-5575. DOI: https://doi.org/10.2174/1389557519666191029130310
20. DENG, J., YU, P., ZHANG, Z., WANG, J., CAI, J., WU, N., SUN, H., LIANG, H., YANG, F. Designing anticancer copper (II) complexes by optimizing 2-pyridine-thiosemicarbazone ligands. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, nr. 158, pp. 442-452. ISSN 2772-4174 (Online). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.020
21. HU, W. X., ZHOU, W., XIA, C., WEN, X. Synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazones. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2006, nr. 8 (16), pp. 2213-2218. ISSN 0960-894X. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.01.048
22. MA, Z., SHAO, J., BAO, W., QIANG, Z., XU, J. A thiosemicarbazone copper (II) complex as a potential anticancer agent. In: *Journal of Coordination Chemistry*. 2015, nr. 2 (68), pp. 277-294. ISSN 1029-0389 (Online). ISSN 0095-8972 (print). DOI: https://doi.org/10.1080/00958972.2014.979811

23. ALTINTOP, M., SEVER, B., AKALIN ÇIFTÇI, G., ERTORUN, İ., ALATAŞ, Ö., ÖZDEMIR, A. A new series of thiosemicarbazone-based anti-inflammatory agents exerting their action through cyclooxygenase inhibition. In: *Archiv der Pharmazie.* 2022, nr. 9 (335), p. e2200136. ISSN 03656233. DOI: https://doi.org/10.1002/ardp.202200136
24. JACOB, Í., GOMES, F., DE MIRANDA, M., DE ALMEIDA, S., DA CRUZ-FILHO, I., PEIXOTO, C., DA SILVA, T., MOREIRA, D., DE MELO, C., DE OLIVEIRA, J., DE LIMA, M. Anti-inflammatory activity of novel thiosemicarbazone compounds indole-based as COX inhibitors. In: *Pharmacological Reports.* 2021, nr. 3 (73), pp. 907-925. ISSN 17341140. DOI: https://doi.org/10.1007/s43440-021-00221-7
25. NAM, S., HAN, N., YOON, K., KIM, H., JEONG, H. Di-2-pyridylketone 4, 4-dimethyl-3-thiosemicarbazone (Dp44mT), an anticancer agent, exerts an anti-inflammatory effect in activated human mast cells. In: *Inflammation Research.* 2017, nr. 10 (66), pp. 871-879. ISSN 1178-7031. DOI: https://doi.org/10.1007/s00011-017-1067-x
26. HALL, I., CHEN, S., RAJENDRAN, K., WEST, D. The Anti-inflammatory Activiy of Metal Complexes of Heterocyclic Thiosemicarbazones, 2-Substituted Pyridine N-Oxides and 2-Pyridylthioureas. In: *Applied organometallic chemistry.* 1996, nr. 7 (10), pp. 485-493. ISSN 1099-0739 (Online). ISSN 0268-2605 (Print). DOI: https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0739(199609)10:7<485::AID-AOC504>3.0.CO;2-%23
27. KHANYE, S., WAN, B., FRANZBLAU, S., GUT, J., ROSENTHAL, P., SMITH, G., CHIBALE, K. Synthesis and *in vitro* antimalarial and antitubercular activity of gold (III) complexes containing thiosemicarbazone ligands. In: *Journal of Organometallic Chemistry.* 2011, nr. 21 (696), pp. 3392-3396. ISSN 0022-328X. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2011.07.026
28. ARANCIBIA, R., QUINTANA, C., BIOT, C., MEDINA, M., CARRERE-KREMER, S., KREMER, L., KLAHN, A. Palladium (II) and platinum (II) complexes containing organometallic thiosemicarbazone ligands: Synthesis, characterization, X-ray structures and antitubercular evaluation. In: *Inorganic Chemistry Communications.* 2015, nr. 55, pp. 139-142. ISSN 1387-7003. DOI: https://doi.org/10.1016/j.inoche.2015.03.036
29. NETALKAR, P., NETALKAR, S., REVANKAR, V. Nickel (II) complexes of thiosemicarbazones: synthesis, characterization, X-ray crystallographic studies and in vitro antitubercular and antimicrobial studies. In: *Transition Metal Chemistry*. 2014, nr. 5 (39), pp. 519-526. ISSN 1572901X. DOI: https://doi.org/10.1007/s11243-014-9827-8

30. WAHAB, A. Studies on some new thiosemicarbazones as potential antitubercular agents. In: *Arzneimittel-forschung.* 1979, nr. 3 (29), pp. 466-469. ISSN 0004-4172 (Print). ISSN 1616-7066 (Online). DOI: 10.1002/chin.197927212
31. TRUITT, P., HOLST, E., ROBBINS, M. Antitubercular studies. III. Hydroxylamines and thiosemicarbazones. In: *Journal of the American Chemical Society.* 1952, nr. 15 (74), pp. 3956-3957. ISSN 0002-7863 (print). ISSN 1520-5126 (Online). DOI: https://doi.org/10.1021/ja01135a523
32. GLISONI, R., CHIAPPETTA, D., FINKIELSZTEIN, L., MOGLIONI, A., SOSNIK, A. Self-aggregation behaviour of novel thiosemicarbazone drug candidates with potential antiviral activity. In: *New Journal of Chemistry.* 2010, nr. 9 (34), pp. 2047-2058. ISSN 1144-0546 (print). ISSN 1369-9261 (online). DOI: https://doi.org/10.1039/C0NJ00061B
33. SHIPMAN JR, C., SMITH, S., DRACH, J., KLAYMAN, D. Antiviral activity of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones against herpes simplex virus. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1981, nr. 4 (19), pp. 682-685. ISSN 0066-4804 (print). ISSN 1098-6596 (online). DOI: 10.1128/aac.19.4.682
34. EASMON, J., HEINISCH, G., HOLZER, W., ROSENWIRTH, B. Synthesis and antiviral activity of thiosemicarbazone derivatives of pyridazinecarbaldehydes and alkyl pyridazinyl ketones. In: *Arzneimittel-forschung.* 1989, nr. 10 (39), pp. 1196-1201. ISSN 0004-4172 (Print). ISSN 1616-7066 (Online). DOI: http://dx.doi.org/10.1021/jm00095a027
35. VARADINOVA, T., KOVALA-DEMERTZI, D., RUPELIEVA, M., DEMERTZIS, M., GENOVA, P. Antiviral activity of platinum (II) and palladium (II) complexes of pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone. In: *Acta virologica.* 2001, nr. 2 (45), pp. 87-94. ISSN 0001-723X (Print). ISSN 1336-2305 (Online).
36. PRESCOTT, B., PEIN LI, C. Long-chain thiosemicarbazones as potential anticancer and antiviral agents. In: *Journal of Medicinal Chemistry.* 1964, nr. 3 (73), pp. 383-385. ISSN 0022-2623 (print). ISSN 1520-4804 (online). DOI: https://doi.org/10.1021/jm00333a044
37. SLACK, R., WOOLDRIDGE, K., MCFADZEAN, J., SQUIRES, S. A new antiviral agent: 4-Bromo-3-methylisothiazole-5-carboxaldehyde thiosemicarbazone, M and B 7714. In: *Nature.* 1964, nr. 4958 (204), pp. 587-587. ISSN 1476-4687 (Online). ISSN 0028-0836 (Print). DOI: https://doi.org/10.1038/204587a0
38. BAL, T., ANAND, B., YOGEESWARI, P., SRIRAM, D. Synthesis and evaluation of anti-HIV activity of isatin β-thiosemicarbazone derivatives. In: *Bioorganic & medicinal*

chemistry letters. 2005, nr. 20 (15), pp. 4451-4455. ISSN 0960-894X. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.07.046

39. MISHRA, V., PANDEYA, S., PANNECOUQUE, C., WITVROUW, M., DE CLERCQ, E. Anti-HIV Activity of Thiosemicarbazone and Semicarbazone Derivatives of (±)-3-Menthone. In: *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*. 2002, nr. 5 (335), pp. 183-186. ISSN 0365-6233 (print). ISSN 1521-4184 (online). DOI: https://doi.org/10.1002/1521-4184(200205)335:5<183::AID-ARDP183>3.0.CO;2-U
40. DA SILVA, J., DESPAIGNE, A., LOURO, S., BANDEIRA, C., SOUZA-FAGUNDES, E., BERALDO, H. Cytotoxic activity, albumin and DNA binding of new copper (II) complexes with chalcone-derived thiosemicarbazones. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013, nr. 65, pp. 415-426. ISSN 0009-4374 (print). ISSN 0223-5234 (online). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.036
41. MATESANZ, A., ALBACETE, P., SOUZA, P. Synthesis and characterization of a new bioactive mono (thiosemicarbazone) ligand based on 3, 5-diacetyl-1, 2, 4-triazol diketone and its palladium and platinum complexes. In: *Polyhedron*. 2016, nr. 109, pp. 161-165. ISSN 0277-5387.DOI: https://doi.org/10.1016/j.poly.2016.02.008
42. CHANDRA, S. Synthesis, spectroscopic, anticancer and antibacterial studies of Ni (II) and Cu (II) complexes with 2-carboxybenzaldehyde thiosemicarbazone. In: *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2014, nr. 129, pp. 333-338. ISSN 1386-1425. DOI: https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.02.141
43. E SILVA, M., ALVES, A., DO NASCIMENTO, S. Synthesis and cytotoxic activity of N-substituted thiosemicarbazones of 3-(3, 4-methylenedioxy) phenylpropanal. In: *Il Farmaco*. 1998, nr. 3 (53), pp. 241-243. ISSN 1879-0569 (Online). DOI: https://doi.org/10.1016/S0014-827X(97)00022-0
44. BAL-DEMIRCI, T. Synthesis, spectral characterization of the zinc (II) mixed-ligand complexes of N (4)-allyl thiosemicarbazones and *N*, *N*, *N*′, *N*′-tetramethylethylenediamine, and crystal structure of the novel [ZnL_2 (tmen)] compound. In: *Polyhedron*. 2008, nr. 1 (27), pp. 440-446. ISSN 0277-5387. DOI: https://doi.org/10.1016/j.poly.2007.10.001
45. BAL-DEMIRCI, T., AKKURT, M., YALÇIN, Ş. P., BÜYÜKGÜNGÖR, D O. Synthesis, spectroscopic and crystallographic characterization of the cobalt (III) ternary mixed-ligand complexes of *N*(4)-allyl/methyl thiosemicarbazones, *N*, *N*, *N*′, *N*′-

tetramethylethylenediamine and azide. In: *Transition Metal Chemistry*. 2010, nr. 35, pp. 95-102. ISSN 1572-901X (Online). ISSN 0340-4285 (Print). DOI: https://doi.org/10.1007/s11243-009-9300-2

46. BILYJ, J., RILEY, M., BERNHARDT, P. Isomerism and reactivity of nickel (II) acetylacetonate bis (thiosemicarbazone) complexes. In: *Dalton Transactions*. 2018, nr. 6 (47), pp. 2018-2030. ISSN 1477-9234 (Online). DOI: https://doi.org/10.1039/C7DT04337F
47. MLAHI, M., AZHARI, S., EL-ASMY, A., MOSTAFA, M. Comparative spectroscopic and DFT calculations of binary and ternary complexes derived from 4-allyl-1-(2-hydroxybenzoyl) thiosemicarbazide (L1) and 2, 2′-dipyridyl. In: *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2015, nr. 134, pp. 465-472. ISSN 1386-1425. DOI: https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.06.098
48. AZHARI, S., MLAHI, M., MOSTAFA, M. Comparative studies between 4-allyl-, 4-phenyl-and 4-ethyl-1-(2-hydroxybenzoyl) thiosemicarbazides and the synthesis, characterization and DFT calculations of binary and ternary complexes derived from 4-ethyl (L1) and 2, 2′-dipyridyl. In: *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2015, nr. 150, pp. 949-958. ISSN 1386-1425. DOI: https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.06.056
49. ZHAO, M., FAN, J., LI, Z., LIU, C. Synthetic study of Schiff base type ligands containing thiocarbamide group-synthesis and characterization of aromatic-4-allyl-3-thiosemicarbazone. In: *Chemical Reagents*. 2003, nr. 6 (25), pp. 375-375. ISSN 0258-3283.
50. GRAUR, V. O. Synthesis, structure and biological activity of *N*(4)-allyl-3-thiosemicarbazones and their coordination compounds with some 3*d* metals. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii)*. 2015, nr. 6 (86), pp. 130-141. ISSN 1814-3237 (print). ISSN 1857-498X (online). Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/22.p.130-141_Synthesis%2C%20structure%20and%20biological%20activity%20of%20n%284%29-allyl-3-thiosemi-carbazones%20and%20their%20coordination%20compounds%20with%20some%203d%20metals.pdf
51. SHEPARD, C., KLAYMAN, D., SCOVILL, J., MORRISON, N. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones and Mycobacterium leprae. In: *International Journal of Leprosy and*

Other Mycobacterial Diseases. 1984, nr. 1 (52), pp. 7-9. ISSN 0148-916X. Disponibil: http://ila.ilsl.br/pdfs/v52n1a02.pdf

52. KALINOWSKI, D., YU, Y., SHARPE, P., ISLAM, M., LIAO, Y., LOVEJOY, D., KUMAR, N., BERNHARDT, P., RICHARDSON, D. Design, synthesis, and characterization of novel iron chelators: Structure− activity relationships of the 2-benzoylpyridine thiosemicarbazone series and their 3-nitrobenzoyl analogues as potent antitumor agents. In: *Journal of medicinal chemistry.* 2007, nr. 15 (50), pp. 3716-3729. ISSN 0022-2623 (print). ISSN 1520-4804 (online). DOI: https://doi.org/10.1021/jm070445z
53. RICHARDSON, D., KALINOWSKI, D., RICHARDSON, V., SHARPE, P., LOVEJOY, D., ISLAM, M., BERNHARDT, P. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones are potent iron chelators and antiproliferative agents: redox activity, iron complexation and characterization of their antitumor activity. In: *Journal of medicinal chemistry.* 2009, nr. 5 (52), pp. 1459-1470. ISSN 0022-2623 (print). ISSN 1520-4804 (online). DOI: https://doi.org/10.1021/jm801585u
54. GRAUR, V., ZARICIUC, E., TSAPKOV, V., BARBA, N., GULEA, A. Synthesis and biological activity of nickel and copper coordination compounds of 5-nitrofuran-2-carbaldehyde *N*(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii)*. 2014, nr. 6 (76), pp. 119-123. ISSN 1814-3237 (print). ISSN 1857-498X (online). Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/19.-p.119-123-Synthesis%20and%20biological%20activity%20of%20nickel%20and%20copper%20coordination%20compounds%20of%205-nitrofuran-2-carbaldehyde%20n%284%29-allyl-3-thiosemicarbazone.pdf
55. GRAUR, V., CHUMAKOV, Y., GARBUZ, O., HUREAU, C., TSAPKOV, V., GULEA, A. Synthesis, Structure, and Biologic Activity of Some Copper, Nickel, Cobalt, and Zinc Complexes with 2-Formylpyridine *N*4-Allylthiosemicarbazone. In: *Bioinorganic Chemistry and Applications.* 2022, nr. 2022, p. ID 2705332. ISSN 1565-3633. DOI: https://doi.org/10.1155/2022/2705332
56. PANTEA, V., GRAUR, V., ANDRONACHE, L., GULEA, A., TSAPKOV, V., SARDARI, V., GAMANIUC, M., GUDUMAC, V. Copper(II) acetate coordination compound with 2-formylpyridine 4-allylthiosemicarbazone manifests inhibitory activity against superoxide radicals. In: *Международный научно-исследовательский журнал*.

2021, nr. 8 (110), pp. 118-122. ISSN 2303-9868 (print). ISSN 2227-6017 (online). DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.059

57. CHUMAKOV, Y., JANNEAU, E., BEJENARI, N., TSAPKOV, V., GULEA, A. Crystal structure of copper sulfate and thiocyanate complexes with 5-bromo-and 5-nitrosalicylaldehyde thiosemicarbazones. In: *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 2008, nr. 34, pp. 44-52. ISSN 1608-3318 (Online). ISSN 1070-3284 (Print). DOI: https://doi.org/10.1134/S1070328408010089
58. WANG, Y., LIU, Z., GAO, J. (3, 5-Dichlorosalicylaldehyde thiosemicarbazonato-κ3S, N1, O)(*N*, *N*′-dimethylformamide-κO) copper (II) dimethylformamide solvate. In: *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*. 2008, nr. 5 (64), pp. m633-m634. ISSN 1600-5368(Online). DOI: https://doi.org/10.1107/S1600536808008982
59. SIVAJEYANTHI, P., JEEVARAJ, M., EDISON, B., BALASUBRAMANI, K. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of (E)-2-(5-bromo-2-hydroxybenzylidene) hydrazinecarbothioamide dimethyl sulfoxide monosolvate. In: *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*. 2018, nr. 2 (74), pp. 119-123. ISSN 2056-9890 (Online). DOI: https://doi.org/10.1107/S2056989018000233
60. BON, V., ORYSYK, S., PEKHNYO, V., VOLKOV, S. Square-planar 1: 2 Ni (II) and Pd (II) complexes with different coordination mode of salicylaldehyde (4)-phenylthiosemicarbazone: Synthesis, structure and spectral properties. In: *Journal of Molecular Structure*. 2010, nr. 1-3 (984), pp. 15-22. ISSN 0022-2860. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2010.08.046
61. LABISBAL, E., HASLOW, K., SOUSA-PEDRARES, A., VALDÉS-MARTÍNEZ, J., HERNÁNDEZ-ORTEGA, S., WEST, D. Copper (II) and nickel (II) complexes of 5-methyl-2-hydroxyacetophenone N (4)-substituted thiosemicarbazones. In: *Polyhedron*. 2003, nr. 20 (22), pp. 2831-2837. ISSN 0277-5387. DOI: https://doi.org/10.1016/S0277-5387(03)00405-4
62. BISWAS, R., BRAHMAN, D., SINHA, B. Thermodynamics of the complexation between salicylaldehyde thiosemicarbazone with Cu^{2+} ion in methanol+ 1, 4-dioxane binary solutions. In: *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2014, nr. 5 (79), pp. 565-578. ISSN 1820-7421 (Online). DOI: 10.2298/JSC130730137B
63. BLAGOV, M., SPITSYNA, N., KRAPIVIN, V. Features of the electronic structure of neutral complexes of Fe(III) with salicylaldehyde thiosemicarbazone ligand. In:

International Conference "Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2019, Moscow. pp. 246-246. Disponibil: https://elibrary.ru/item.asp?id=41724014

64. BJELICA, L., JOVANOVIĆ, L. Electrochemistry of iron (III) complexes with salicylaldehyde thiosemicarbazone and its *S*-methyl derivative. In: *Journal of electroanalytical chemistry and interfacial electrochemistry*. 1986, nr. 1 (213), pp. 85-110. ISSN 1572-6657. DOI: https://doi.org/10.1016/0022-0728(86)80600-3
65. SIDDIQUI, E., AZAD, I., KHAN, A., KHAN, T. Thiosemicarbazone complexes as versatile medicinal chemistry agents: a review. In: *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019, nr. 3 (9), pp. 689-703. ISSN 2349-7211. DOI: https://doi.org/10.22270/jddt.v9i3.2888
66. TÜRKKAN, B., ÜLKÜSEVEN, B., EROĞLU, E. Zinc (II) complexes of acetophenone and 5-chloro-2-hydroxy-benzophenone thiosemicarbazones. Synthesis, characterization, and nonlinear optical properties from quantum chemical calculations. In: *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2015, nr. 1 (190), pp. 53-65. ISSN 10426507. DOI: https://doi.org/10.1080/10426507.2014.919502
67. AL-HAZMI, G., SAAD, H., ALOSAIMI, A., REFAT, M. Solvent free synthesis of hydrazine carbothioamide derivatives as a precursor in the preparation of new mononuclear Mn (II), Cu (II), and Zn (II) complexes: Spectroscopic characterizations. In: *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*. 2021, nr. 2 (35), pp. 413-424. ISSN 1011-3924. DOI: 10.4314/bcse.v35i2.14
68. CHANDRA, S., RAIZADA, S., AGARWAL, S. Synthesis, and spectroscopic characterization of copper (II) metal complexes of salicyldehyde thiosemicarbazone (L1) and 4-hydroxy acetophenone Thiosemicarbazone (L2). In: *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 2013, nr. 3 (4), pp. 65-71. ISSN 2321-3132 (online). DOI: 10.1155/2007/51483
69. FERRAZ, K., SILVA, N., DA SILVA, J., SPEZIALI, N., MENDES, I., BERALDO, H. Structural studies on acetophenone-and benzophenone-derived thiosemicarbazones and their zinc (II) complexes. In: *Journal of Molecular Structure*. 2012, vol. 1008, pp. 102-107. ISSN 0022-2860. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.11.035
70. USHAIAH, B., LEELA, D. S., RAVI, M., ANUPAMA, B., PERUGU, S., KUMARI, C. G. Synthesis, Characterization, Antibacterial, DNA Binding and Cleavage Studies of Mixed Ligand Cu(II), Co(II) Complexes. In: *Journal of Fluorescence*. 2014, nr. 6 (24), p.

1687–1699. ISSN 1053-0509 (Print). ISSN 1573-4994 (Online). DOI: https://doi.org/10.1007/s10895-014-1456-2

71. IBRAHIM, A., KHATHI, M., KAREEM, M. Spectroscopic Elucidation and Biological Assay of Hybrid Salicylaldehyde-Thiosemicarbazone Nickel & Copper Complexes. In: *Journal of Pharmaceutical Negative Results.* 2022, nr. 3 (13), pp. 872-877. ISSN 2229-7723 (Online). DOI: https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S03.133
72. IBRAHIM, A., KAREEM, M., KHATHI, M. Complex Anti-microbial Ability of Salicylaldehyde Thiosemicarbazone towards Zn(II), Ag(I) & La(III) Ions. In: *HIV Nursing.* 2022, nr. 2 (22), pp. 3514-3517. Disponibil: https://hivnursing.net/index.php/hiv/article/view/967/906
73. SAHA, N., PRADHAN, R., DAS, M., KHATUN, N., MITRA, D., SAMANTA, A., SLAWIN, A., JANA, A., KLANKE, J., RENTSCHLER, E. Synthesis, characterization, X-ray crystallography, and antimicrobial activities of Ni (II) and Cu (II) complexes with a salicylaldehyde-based thiosemicarbazone ligand. In: *Journal of Coordination Chemistry.* 2014, nr. 2 (67), pp. 286-299. ISSN 1029-0389 (Online). DOI: https://doi.org/10.1080/00958972.2014.880426
74. ZHANG, Z., GOU, Y., WANG, J., YANG, K., QI, J., ZHOU, Z., LIANG, S., LIANG, H., YANG, F. Four copper(II) compounds synthesized by anion regulation: Structure, anticancer function and anticancer mechanism. In: *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2016, nr. 121, p. 399–409. ISSN 0009-4374 (print). ISSN 0223-5234 (online). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.021
75. SINGH, N., YADAV, P., KUMBHAR, A., POKHREL, Y. Anticancer potency of copper(II) complexes of thiosemicarbazones. In: *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2020, nr. 210, p. 111134. ISSN 0162-0134. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111134
76. SANI, U., YAHAYA, M., ADAM, D. An Investigation of the Potentials of 2-[(2-Hydroxyphenyl) Methylidene] Hydrazine-1-Carbothioamide and its Mn (II) and Zn (II) Complexes as Antimicrobial Agents. In: *Tanzania Journal of Science.* 2019, nr. 3 (45), pp. 518-526. ISSN 0856-1761 (print), ISSN 2507-7961 (online). Disponibil: https://tjs.udsm.ac.tz/index.php/tjs/article/view/221/196
77. JOSEPH, J., MARY, N., SIDAMBARAM, R. Synthesis, Characterization, and Antibacterial Activity of the Schiff Bases Derived from Thiosemicarbazide, Salicylaldehyde, 5-bromosalicylaldehyde and their Copper(II) and Nickel(II) Complexes.

In: *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*. 2010, nr. 10 (40), p. 930–933. ISSN 1553-3174. DOI: https://doi.org/10.1080/15533174.2010.522661

78. DZULKIFLI, N., FARINA, Y., BABA, I., IBRAHIM, N. Synthesis, structural, antibacterial and spectral studies of Co(II) complexes with salicylaldehyde and p-chloro-benzaldehyde 4-phenylthiosemicarbazone. In: *Malaysian Journal of Analytical Sciences*. 2012, nr. 2 (16), pp. 103-109. ISSN 13942506. Disponibil: http://mjas.analis.com.my/wp-content/uploads/2018/11/NurNadia.pdf
79. SIBUH, B., GUPTA, P., TANEJA, P., KHANNA, S., SARKAR, P., PACHISIA, S., KHAN, A., JHA, N., DUA, K., SINGH, S., PANDEY, S., SLAMA, P., KESARI, K., ROYCHOUDHURY, S. Synthesis, In Silico Study, and Anti-Cancer Activity of Thiosemicarbazone Derivatives. In: *Biomedicines*. 2021, nr. 10 (9), p. 1375. ISSN 2227-9059. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines9101375
80. GULEA, A., ERHAN, T., ZARICIUC, E., PETRENKO, P. A., CHUMAKOV, Y., JALBA, S., TSAPKOV, V. I. Synthesis, structure and antimicrobial activity of salicylaldehyde 4-(dimethylphenyl) thiosemicarbazones and biometal coordination compounds with these ligands. In: *Ecological and environmental chemistry, Chișinău, 2017*. p. 215. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/215-215a.pdf
81. JAYANTHI, K., MEENA, R. P., CHITHRA, K., KANNAN, S., SHANTHI, W., SARAVANAN, R., SURESH, M., SATHEESH, D. Synthesis and microbial evaluation of copper (II) complexes of Schiff base ligand derived from 3-methoxysalicylaldehyde with semicarbazide and thiosemicarbazide. In: *Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*. 2017, nr. 3 (5), pp. 205-215. ISSN 2348-7658 (online).
82. CARCELLI, M., TEGONI, M., BARTOLI, J., MARZANO, C., PELOSI, G., SALVALAIO, M., ROGOLINO, D., GANDIN, V. *In vitro* and *in vivo* anticancer activity of tridentate thiosemicarbazone copper complexes: Unravelling an unexplored pharmacological target. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020, nr. 194, p. 112266. ISSN 0009-4374 (print). ISSN 0223-5234 (online). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112266
83. GULEA, A., CODIȚĂ, T., LOZAN-TÎRȘU, C., TSAPKOV, V. I., PAHONTU, E.-M., ROȘU, T. Cobalt, nickel, copper, and zinc coordination compounds of salicylaldehyde and 2-hydroxynaphthalene-1-carbaldehyde 4-(pyrid-2-yl)thiosemicarbazones. In: *The International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the*

Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova, Chișinău, 2014. P.130. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/130-130_0.pdf

84. ASRAF, M., SARKER, D., HOSSEN, M., HAQUE, M., KUDRAT-E-ZAHAN, M. Molecular computation and antibacterial activity of Cu (II) complex of naphthaldehyde thiosemicarbazone. In: *Americal Journal of Pure and Applied Biosciences.* 2020, nr. 3 (2), pp. 85-93. ISSN 2663-6913 (Online). ISSN 2663-6905 (Print). DOI: https://doi.org/10.34104/ajpab.020.085093
85. EL-FETOH, S., EID, A., EL-KAREEM, A., WASSEL, M. Synthesis, Analytical and Biological Studies of 2-Hydroxy-L-Naphthaldehyde Thiosemicarbazone Complexes. In: *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry.* 2000, nr. 3 (30), pp. 513–532. ISSN 1553-3174. DOI: https://doi.org/10.1080/00945710009351778
86. NIBILA, T., SOUFEENA, P., PERIYAT, P., ARAVINDAKSHAN, K. Synthesis, structural characterization and biological activities of transition metal complexes derived from 2, 4-dihydroxybenzaldehyde *N*(4)-methyl (phenyl) thiosemicarbazone. In: *Journal of Molecular Structure.* 2021, nr. 1231, p. 129938. ISSN 0022-2860. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.129938
87. KUMAR, S., CHOUDHARY, M. Structural and theoretical investigations, Hirshfeld surface analysis and anti-SARS CoV-2 of nickel (II) coordination complex. In: *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* 2023, nr. 2 (41), pp. 402-422. ISSN 1538-0254 (Online). ISSN 0739-1102 (Print). DOI: https://doi.org/10.1080/07391102.2021.2006089
88. BON, V. The first square-planar copper (II) 1: 2 complex with differently coordinated 2-hydroxybenzaldehyde 4-allylthiosemicarbazone ligands. In: *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications.* 2010, nr. 10 (66), pp. m300-m302. ISSN 1600-5759 (Online). DOI: https://doi.org/10.1107/S0108270110035754
89. HUSSEIN, M., IQBAL, M., UMAR, M., HAQUE, R., GUAN, T. Synthesis, structural elucidation and cytotoxicity of new thiosemicarbazone derivatives. In: *Arabian Journal of Chemistry.* 2019, nr. 8 (12), pp. 3183-3192. ISSN 1878-5352. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.08.013
90. WEST, D., YANG, Y., KLEIN, T., GOLDBERG, K., LIBERTA, A., VALDES-MARTINEZ, J., TOSCANO, R. Binuclear copper (II) complexes of 2-hydroxyacetophenone 4*N*-substituted thiosemicarbazones. In: *Polyhedron.* 1995, nr. 12 (14), pp. 1681-1693. ISSN 0277-5387. DOI: https://doi.org/10.1016/0277-5387(94)00423-C

91. HAŁDYS, K., GOLDEMAN, W., ANGER-GÓRA, N., ROSSOWSKA, J., LATAJKA, R. Monosubstituted acetophenone thiosemicarbazones as potent inhibitors of tyrosinase: Synthesis, inhibitory studies, and molecular docking. In: *Pharmaceuticals.* 2021, nr. 1 (14), p. 74. DOI: https://doi.org/10.3390/ph14010074
92. AKGEMCI, E., SAF, A., TASDEMIR, H., TÜRKKAN, E., BINGOL, H., TURAN, S., AKKIPRIK, M. Spectrophotometric, voltammetric and cytotoxicity studies of 2-hydroxy-5-methoxyacetophenone thiosemicarbazone and its *N* (4)-substituted derivatives: A combined experimental–computational study. In: *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 2015, nr. 136, pp. 719-725. ISSN 1386-1425. DOI: https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.09.087
93. TÜRKKAN, E., SAYIN, U., ERBILEN, N., PEHLIVANOGLU, S., ERDOGAN, G., TASDEMIR, H., SAF, A., GULER, L., AKGEMCI, E. Anticancer, antimicrobial, spectral, voltammetric and DFT studies with Cu (II) complexes of 2-hydroxy-5-methoxyacetophenone thiosemicarbazone and its *N* (4)-substituted derivatives. In: *Journal of Organometallic Chemistry.* 2017, nr. 831, pp. 23-35. ISSN 0022-328X. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.12.020
94. KUMAR, L., NATH, G. Synthesis, characterization and biological studies of cobalt (II), nickel (II), copper (II) and zinc (II) complexes of vanillin-4-methyl-4-phenyl-3-thiosemicarbazone. In: *Journal of Chemical Sciences.* 2019, nr. 131, p. 76. ISSN 0974-3626 (print). ISSN 0973-7103 (online). DOI: https://doi.org/10.1007/s12039-019-1658-x
95. GUBENDRAN, A., RAJESH, J., ANITHA, K., ATHAPPAN, P. Synthesis, characterization, DNA-binding and cleavage studies of polypyridyl copper (II) complexes. In: *Journal of Molecular Structure.* 2014, nr. 1075, pp. 419-429. ISSN 0022-2860. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.06.079
96. HEIJDEN, M., VAN 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: *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions.* 1993, nr. 24, pp. 3675-3679. ISSN 1477-9226 (print). ISSN 1477-9234 (online). DOI: https://doi.org/10.1039/DT9930003675
97. REZA, M., HOSSAIN, M., ISLAM, M., ALAM, S. Antimicrobial studies of mixed ligand transition metal complexes of malonic acid and heterocyclic bases. In: *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2003, nr. 15 (6), pp. 1314-1316. ISSN 1028-8880. DOI: 10.3923/pjbs.2003.1314.1316

98. UDDIN, S., HOSSAIN, S., LATIF, A., KARIM, R., MOHAPATRA, R., KUDRAT-E-ZAHAN, M. Antimicrobial Activity of Mn Complexes Incorporating Schiff Bases: A Short Review. In: *American Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2019, nr. 2 (5), pp. 27-36. DOI: 10.11648/j.ajhc.20190502.12
99. SHARMA, N., PRAKASH, R., CHATURVEDI, K. Spectroscopic and Antimicrobial Studies of Mixed Ligand Complexes of Transition Metal(II) Ions with Nitro Quinoline and Dibenzoyl Methane. In: *Scientific Reviews & Chemical Communications*. 2012, nr. 2 (2), pp. 108-114. ISSN 2277-2669.
100. MAZLAN, N., RAVOOF, T., TIEKINK, E., TAHIR, M., VEERAKUMARASIVAM, A., CROUSE, K. Mixed-ligand metal complexes containing an ONS Schiff base and imidazole/benzimidazole ligands: synthesis, characterization, crystallography and biological activity. In: *Transition Metal Chemistry*. 2014, nr. 39, pp. 633-639. ISSN 1572-901X (Online). ISSN 0340-4285 (Print). DOI: https://doi.org/10.1007/s11243-014-9842-9
101. BINDU, P., 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.* 1998, nr. 3-4 (18), pp. 321-331. ISSN 0277-5387. DOI: https://doi.org/10.1016/S0277-5387(98)00166-1
102. AKBAR ALI, M., KABIR, M., NAZIMUDDIN, M., MAJUMDER, S., TARAFDER, M., KHAIR, M. Synthesis, Characterization & Antifungal Properties of Some Four-coordinate Nickel (II) & Four-& Five-coordinate Copper (II) Complexes Containing Tridentate Thiosemicarbazones & Heterocyclic Bases. In: *Indian Journal of Chemistry*. 1988, nr. 27A, pp. 1064-1067. ISSN 0975-0975 (Online). Disponibil: https://nopr.niscpr.res.in/bitstream/123456789/47369/1/IJCA%2027A(12)%201064-1067.pdf
103. KUMAR, S., RAJESH, J., ANITHA, K., DHAHAGANI, K., MARAPPAN, M., GANDHI, N., RAJAGOPAL, G. Synthesis, characterization, crystal structure and cytotoxic properties of thiosemicarbazide Ni (II) and Zn (II) complexes. In: *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2015, nr. 142, pp. 292-302. ISSN 1386-1425. DOI: https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.01.080
104. KUMAR, S., DHAHAGANI, K., RAJESH, J., ANITHA, K., CHAKKARAVARTHI, G., KANAKACHALAM, N., MARAPPAN, M., RAJAGOPAL, G. Synthesis, structural analysis and cytotoxic effect of copper (II)-thiosemicarbazone complexes having

heterocyclic bases: A selective naked eye sensor for F− and CN−. In: *Polyhedron.* 2015, nr. 85, pp. 830-840. ISSN 0277-5387 (online). DOI: https://doi.org/10.1016/j.poly.2014.09.044

105. MATHEWS, N., BEGUM, P., KURUP, M. Synthesis, characterization, biological screening and molecular docking of Zn (II) and Cu (II) complexes of 3, 5-dichlorosalicylaldehyde-*N*4-cyclohexylthiosemicarbazone. In: *Applied Organometallic Chemistry.* 2020, nr. 1 (34), p. e5294. ISSN 1099-0739 (Online). ISSN 0268-2605 (Print). DOI: https://doi.org/10.1002/aoc.5294
106. PRISAKAR', V., TSAPKOV, V., BYRKE, M., GULYA, A. Synthesis and antimicrobial activity of coordination compounds of copper with substituted salicylaldehyde thiosemicarbazones. In: *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2005, nr. 39, pp. 313-315. ISSN 0091-150X (Print). ISSN 1573-9031 (Online). DOI: https://doi.org/10.1007/s11094-005-0142-8
107. PAHONTU, E., FALA, V., GULEA, A., POIRIER, D., TAPCOV, V., ROSU, T. 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, nr. 8 (18), pp. 8812-8836. ISSN 1420-3049. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules18088812
108. ISHAK, N., JAMSARI, J., ISMAIL, A., TAHIR, M., TIEKINK, E., VEERAKUMARASIVAM, A., RAVOOF, T. Synthesis, characterisation and biological studies of mixed-ligand nickel (II) complexes containing imidazole derivatives and thiosemicarbazide Schiff bases. In: *Journal of Molecular Structure.* 2019, nr. 1198, p. 126888. ISSN 0022-2860. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.126888
109. AZARKISH, M., AKBARI, A., SIMPSON, J. Ternary complexes of Zn (II) and Cu (II) with 1-((2-hydroxynaphthalen-1-yl) methylene)-4-phenylthiosemicarbazide in the presence of heterocyclic bases as auxiliary ligands: Synthesis, spectroscopic and structural characterization and antibacterial activit. In: *Journal of Molecular Structure.* 2018, nr. 1156, pp. 34-42. ISSN 0022-2860. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.11.080
110. LOBANA, T., INDORIA, S., SOOD, H., ARORA, D., HUNDAL, G., JASINSKI, J. Synthesis and structures of 3-nitro-salicylaldehyde-*N*-substituted thiosem-icarbazonates of copper (II): Novel bio-active materials against *E. faecalis*, *E. coli*, and *K. pneumoniae.*

In: *Inorganica Chimica Acta*. 2021, nr. 521, p. 120334. ISSN 0020-1693. DOI: https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.03.027

111. GULEA, A., GRAUR, V., **ULCHINA, I.**, BOUROSH, P., SMAGLII, V., GARBUZ, O., TSAPKOV, V. Synthesis, structure, and biological activity of mixed-ligand amine-containing copper (II) coordination compounds with 2-(2-hydroxybenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl) hydrazinecarbothioamide. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2021, nr. 1 (91), pp. 98-107. ISSN 1070-3632 (Print). ISSN 1608-3350 (Online). DOI: https://doi.org/10.1134/S1070363221010114
112. GULEA, A., TODERAS, I., GARBUZ, O., **ULCHINA, I.**, GRAUR, V., RAILEAN, N. Biological Evaluation of a Series of Amine-Containing Mixed-Ligand Copper (II) Coordination Compounds with 2-(2-hydroxybenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl) hydrazinecarbothioamide. In: *Microscopy and Microanalysis.* 2022, nr. 5 (28), pp. 1696-1702. ISSN 1431-9276 (print). ISSN 1435-8115 (online). DOI: https://doi.org/10.1017/S1431927622000733
113. CHUMAKOV, Y., GRAUR, V., **ULCHINA, I.**, SMAGLII, V., GULEA, A., GARBUZ, O., TSAPKOV, V. Crystal structures of [*N*′-(2-oxidobenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)-carbamohydrazonothioato (2-)](1, 10-phenanthroline) copper and [*N*′-(2-oxidobenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)-carbamohydrazonothioato (2-)](2, 2′-bipyridine) copper hemihydrates. In: *Journal of Structural Chemistry*. 2022, nr. 6 (63), pp. 905-913. ISSN 0022-4766 (Print). ISSN 1573-8779 (Online). DOI: https://doi.org/10.1134/S0022476622060075
114. BALDINI, M., BELICCHI-FERRARI, M., BISCEGLIE, F., DALL'AGLIO, P., PELOSI, G., PINELLI, S., TARASCONI, P. 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, nr. 22 (43), pp. 7170-7179. ISSN 0020-1669 (online). DOI: https://doi.org/10.1021/ic049883b
115. DIAZ, A., CAO, R., GARCIA, A. Characterization and biological properties of a copper (II) complex with pyruvic acid thiosemicarbazone. In: *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*. 1994, nr. 8 (125), pp. 823-825. ISSN 1434-4475. DOI: https://doi.org/10.1007/BF00812694
116. YOUSEF, T., 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, nr. 1035, pp. 307-317. ISSN 0022-2860. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.10.058

117. NGO, X. *Synthesize and study complex substances of Ni (II) with some substitutive derivative N(4)-thiosemicarbazone pyruvic*. Summary of the PhD thesis in chemical sciences, Vietnam National University, Hanoi, 2011, 22 p. Disponibil: http://repository.vnu.edu.vn/handle/VNU_123/9467
118. GULEA, A., GRAUR, V., CHUMAKOV, Y., PETRENKO, P., BALAN, G., BURDUNIUC, O., TSAPKOV, V., RUDIC, V. 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, nr. 5 (89), pp. 953-964. ISSN 1070-3632 (Print). ISSN 1608-3350 (Online). DOI: https://doi.org/10.1134/S1070363219050153
119. РЕБРОВА, О., БИЮШКИН, В., БЕЛИЧУК, Н. Кристаллическая и молекулярная структура моногидрата тиосемикарбазона диэтиламида пировиноградной кислоты. В: *Доклады Академии наук*. 1981, № 3 (260), pp. 633-636. ISSN 0869-5652 (Print). Disponibil: https://www.mathnet.ru/links/b76e0cf617525f6457ab1b696ef191a7/dan44744.pdf
120. РЕБРОВА, О., БИЮШКИН, В., МАЛИНОВСКИЙ, Т., НЕЖЕЛЬСКАЯ, Л., БЕЛИЧУК, Н. Кристаллическая и молекулярная структура 4-фенилсемикарбазона диэтиламида пировиноградной кислоты. В: *Доклады Академии наук*. 1983, № 6 (273), pp. 1386-1389. ISSN 0869-5652 (Print). Disponibil: https://www.mathnet.ru/links/a9031ce1f2bd3e711b9329b399e823b2/dan46422.pdf
121. АБЛОВ, А., БЕЛИЧУК, Н., НЕЖЕЛЬСКАЯ, Л. Комплексные соединения кобальта с тиосемикарбазонами амида и диэтиламида пировиноградной кислоты. В: *Журнал неорганической химии*. 1972, № 6 (17), pp. 1662-1666. ISSN 0044-457X (Print).
122. НЕЖЕЛЬСКАЯ, Л., АБЛОВ, А., БЕЛИЧУК, Н. Координационные соединения никеля и меди(II) с тиосемикарбазоном диэтиламида пировиноградной кислоты. В: *Журнал неорганической химии*. 1974, № 7 (19), pp. 1966-1968. ISSN 0044-457X (Print).
123. КРАВЦОВ, В., БИЮШКИН, В., БЕЛИЧУК, Н., НЕЖЕЛЬСКАЯ, Л. Кристаллическая и молекулярная структура гемигидрата тиосемкарбазона анилида пировиноградной кислоты. В: *Кристаллография*. 1982, №. 27, pp. 74-80. ISSN 0023-4761.

124. КРАВЦОВ, В., БИЮШКИН, В., МАЗУС, М., БЕЛИЧУК, Н., НЕЖЕЛЬСКАЯ, Л., АБЛОВ, А., МАЛИНОВСКИЙ, Т. Кристаллическая структура и молекулярная структура координационного соединения меди(II) с тиосемикарбазоном анилида пировиноградной кислоты. В: *Координационная химия*. 1978, № 11 (4), pp. 1747-1752. ISSN 0132-344X (Print).
125. KRYUKOVA, L., ZELENIN, K., ÉRTEVTSIAN, L., DOBREGO, V. Synthesis and bacteriostatic activity of thiosemicarbazones and isonicotinoylhydrazones of pyruvic acid. In: *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 1977, nr. 12 (11), pp. 1609-1611. ISSN 0091-150X (Print). ISSN 1573-9031 (Online). DOI: https://doi.org/10.1007/BF00778278
126. 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, nr. 9 (21), pp. 681-684. ISSN 2532786.
127. MODAWE, N., ELTAYEB, M. H–point standard addition method for simultaneous spectrophotometric determination of cobalt (II) and nickel (II).In: *Advances in Analytical Chemistry*. 2013, nr. 1 (3), pp. 1-7. ISSN 2163-1557. DOI: 10.5923/j.aac.20130301.01
128. HUSSEIN, M., IQBAL, M., ASIF, M., HAQUE, R., AHAMED, M., MAJID, A., GUAN, T. Asynthesis, crystal structures and in vitro anticancer studies of new thiosemicarbazone derivatives. In: *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* 2015, nr. 9 (190), pp. 1498-1508. ISSN 1563-5325 (Online). ISSN 1042-6507 (Print). DOI: https://doi.org/10.1080/10426507.2014.995299
129. LOVEJOY, D., RICHARDSON, D., BERNHARDT, P. 2-Hydroxy-1-naphthaldehyde 2-methylthiosemicarbazone. In: *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications.* 2000, nr. 3 (56), pp. 341-342. ISSN 2053-2296. DOI: https://doi.org/10.1107/S0108270199015140
130. KOZLOVIČ, K. *Sinteza izbranih amidov piruvične kisline*. Summary of the PhD thesis in chemical sciences, Ljubljana, 2019, 46 p. Disponibil: https://repozitorij.uni-lj.si/Dokument.php?id=121091&lang=slv
131. HEANEY, F., FENLON, J., MCARDLE, P., CUNNINGHAM, D. α-Keto amides as precursors to heterocycles—generation and cycloaddition reactions of piperazin-5-one nitrones. In: *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2003, nr. 7 (1), pp. 1122–1132. ISSN 1477-0520 (print). ISSN 1477-0539 (online). DOI: https://doi.org/10.1039/B210943N

132. MIZUHATA, M. Electrical Conductivity Measurement of Electrolyte Solution. In: *Electrochemistry*. 2022, nr. 10 (90), p. 102011. ISSN 2186-2451 (Online). ISSN 1344-3542 (Print). DOI: https://doi.org/10.5796/electrochemistry.22-66111
133. ALI, I., WANI, W., SALEEM, K. Empirical formulae to molecular structures of metal complexes by molar conductance. In: *Synthesis and reactivity in inorganic, metal-organic, and nano-metal chemistry*. 2013, nr. 9 (43), pp. 1162-1170. ISSN 1553-3174. DOI: https://doi.org/10.1080/15533174.2012.756898
134. SILBERMAN, R. Solubility and thermodynamics: An introductory experiment. In: *Journal of chemical education*. 1996, nr. 5 (73), pp. 426-427. ISSN 0021-9584. DOI: https://doi.org/10.1021/ed073p426
135. PŘIBIL, R. Present state of complexometry—II: Determination of bivalent metals. In: *Talanta*. 1966, nr. 9 (13), pp. 1223-1251. ISSN 1873-3573 (Online). ISSN 0039-9140 (Print). DOI: 10.1016/0039-9140(66)80212-6
136. ПОДЧАЙНОВА, В., СИМОНОВА, Л. *Медь. Аналитическая химия элементов.* Москва: Наука, 1990. 141 p. ISBN 5-02-001316-1. Disponibil: http://chemteq.ru/library/analytical/0113.html
137. ПЯТНИЦКИЙ, И. *Аналитическая химия кобальта*. Москва: Наука, 1965, p. 262 p. ISBN 978-5-4460-2431-5. Disponibil: https://www.geokniga.org/bookfiles/geokniga-analiticheskayahimiyaelementovkobalt.pdf
138. БЕЛЯВСКАЯ, Т. *Практическое руководство по гравиметрии и титриметрии.* Москва: Издательство Московского Университета, 1986, 159 p. Disponibil: https://studizba.com/files/show/pdf/36886-29-t-a-belyavskaya--prakticheskoe.html
139. ПЕШКОВА, В., САВОСТИНА, В. *Аналитическая химия никеля*. Москва: Наука, 1966, 204 p. ISBN 978-5-458-26085-5. Disponibil: http://www.chem.msu.su/rus/teaching/analyt/nikel/all.pdf
140. ЖИВОПИСЦЕВ, В., СЕЛЕЗНЕВА, Е. *Аналитическая химия цинка.* Москва: Наука, 1975, 200 p. Disponibil: https://www.nehudlit.ru/books/detail6300.html
141. ДОЛГОНОСОВ, А., РУДАКОВ, О., ПРУДКОВСКИЙ, А. *Колоночная аналитическая хроматография: практика, теория, моделирование*, СПб.: Лань, 2015, 468 p. ISBN 978-5-8114-9018-9.
142. PAHONȚU, E., ILIEȘ, D. C., SHOVA, S., OPREAN, C., PĂUNESCU, V., OLARU, O. T., RĂDULESCU, F., GULEA, A., ROȘU, T., DRĂGĂNESCU, D. Synthesis, characterization, antimicrobial and antiproliferative activity evaluation of Cu (II), Co (II),

Zn (II), Ni (II) and Pt (II) complexes with isoniazid-derived compound. In: *Molecules.* 2017, nr. 4 (22), p. 650. ISSN 1420-3049. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules22040650

143. RE, R., PELLEGRINI, N., PROTEGGENTE, A., PANNALA, A., YANG, M., RICE-EVANS, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. In: *Free radical biology and medicine.* 1999, nr. 9-10 (26), pp. 1231-1237. ISSN 1873-4596 (Online). ISSN 0891-5849 (Print). DOI: https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00315-3
144. ENYEDY, É., ZSIGÓ, É., NAGY, N., KOWOL, C., ROLLER, A., KEPPLER, B., KISS, T. Complex-formation ability of salicylaldehyde thiosemicarbazone towards Zn(II), Cu(II), Fe(II), Fe(III) and Ga(III) ions. In: *European Journal of Inorganic Chemistry.* 2012, nr. 25 (2012), pp. 4036-4047. ISSN 1434-1948 (print). ISSN 1099-0682 (online). DOI: https://doi.org/10.1002/ejic.201200360
145. GRAUR, V. *The design and synthesis of biologically active 3d metal coordination compounds of 4-allylchalcogensemicarbazones and their derivatives*. PhD thesis, Chișinău, 2017. 29 p. Disponibil: http://www.cnaa.md/files/theses/2017/51500/vasilii_graur_abstract.pdf
146. PELTTARI, E., LEHTINEN, M., ELO, H. Substituted salicylaldehydes as potential antimicrobial drugs: minimal inhibitory and microbicidal concentrations. In: *Zeitschrift für Naturforschung C.* 2011, nr. 11-12 (66), pp. 571-580. ISSN 0939-5075. DOI: https://doi.org/10.1515/znc-2011-11-1206
147. MASADEH, M., HUSSEIN, E., ALZOUBI, K., KHABOUR, O., SHAKHATREH, M., GHARAIBEH, M. Identification, characterization and antibiotic resistance of bacterial isolates obtained from waterpipe device hoses. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2015, nr. 5 (12), pp. 5108-5115. ISSN 1660-4601. DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph120505108
148. KHALEDI, A., ESMAEILI, D., JAMEHDAR, S., ESMAEILI, S., NESHANI, A., BAHADOR, A. Expression of MFS efflux pumps among multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. In: *Der Pharmacia Lettre.* 2016, nr. 2 (8), pp. 262-267. ISSN 0975-5071 (Online).
149. NIKOLIĆ, M., VASIĆ, S., ĐURĐEVIĆ, J., STEFANOVIĆ, O., ČOMIĆ, L. Antibacterial and anti-biofilm activity of ginger (*Zingiber officinale* (Roscoe)) ethanolic

extract. In: *Kragujevac Journal of Science.* 2014, nr. 36, pp. 129-136. ISSN 1450-9636 (print). DOI: 10.5937/KgJSci1436129N

150. SABO, V., GAVRIC, D., PEJIC, J., KNEZEVIC, P. *Acinetobacter calcoaceticus-A. baumannii* complex: isolation, identification and characterisation of environmental and clinical strains. In: *Biologia Serbica.* 2022, nr. 2 (44), pp. 3-17. ISSN 2334-766X (Online). DOI: 10.5281/zenodo.7489087
151. BORCEA, A., MARC, G., IONUȚ, I., VODNAR, D., VLASE, L., GLIGOR, F., PRICOPIE, A., PÎRNĂU, A., TIPERCIUC, B., ONIGA, O. A novel series of acylhydrazones as potential anti-Candida agents: Design, synthesis, biological evaluation and in silico studies. In: *Molecules.* 2019, nr. 1 (24), p. 184. ISSN 1420-3049. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules24010184
152. NGUYEN, D., LE, T., BUI, T. Antioxidant activities of thiosemicarbazones from substituted benzaldehydes and *N*-(tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazide. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013, vol. 60, pp. 199-207. ISSN 0009-4374 (print). ISSN 0223-5234 (online). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.004
153. BAKHERAD, Z., SAFAVI, M., FASSIHI, A., SADEGHI-ALIABADI, H., BAKHERAD, M., RASTEGAR, H., GHASEMI, J. B., SEPEHRI, S., SAGHAIE, L., MAHDAVI, M. Anti-cancer, anti-oxidant and molecular docking studies of thiosemicarbazone indole-based derivatives. In: *Research on Chemical Intermediates.* 2019, vol. 45, pp. 2827-2854. ISSN 1568-5675 (Online). ISSN 0922-6168 (Print). DOI: https://doi.org/10.1007/s11164-019-03765-9
154. SOSA, V., MOLINÉ, T., SOMOZA, R., PACIUCCI, R., KONDOH., H., LLEONART, M. E. Oxidative stress and cancer: an overview. In: *Ageing research reviews.* 2013, nr. 1 (12), pp. 376-390. ISSN 1568-1637 (print). ISSN 1872-9649 (online). DOI: https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.10.004
155. DUBOIS-DERUY, E., PEUGNET, V., TURKIEH, A., PINET, F. Oxidative stress in cardiovascular diseases. In: *Antioxidants.* 2020, nr. 9 (9), p. 864. ISSN 2076-3921. DOI: https://doi.org/10.3390/antiox9090864
156. HARRISON, D., GRIENDLING, K., LANDMESSER, U., HORNIG, B., DREXLER, H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. In: *The American journal of cardiology*. 2003, nr. 3 (91), pp. 7-11. ISSN 0002-9149 (print). ISSN 1879-1913 (online). DOI: https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03144-2

157. CHEN, Z., ZHONG, C. Oxidative stress in Alzheimer's disease. In: *Neuroscience bulletin.* 2014, vol. 30, pp. 271-281. ISSN 1673-7067. DOI: https://doi.org/10.1007/s12264-013-1423-y

158. ARTS, M., HAENEN, G., VOSS, H., BAST, A. Antioxidant capacity of reaction products limits the applicability of the Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (TEAC) assay. In: *Food and Chemical Toxicology.* 2004, nr. 1 (42), pp. 45-49. ISSN 0278-6915. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fct.2003.08.004

159. GULEA, A., GRAUR, V., DIURICI, E., **ULCHINA, I.**, BOUROSH, P., BALAN, G., BURDUNIUC, O., TSAPKOV, V., RUDIC, V. Synthesis, Structure, and Biological Activity of Copper (II), Nickel (II), Cobalt (III), and Iron (III) Coordination Compounds with 2-{2-[(Prop-2-en-1-yl) carbamothioyl] hydrazinylidene} propanoic acid. In: *Russian Journal of General Chemistry.* 2020, nr. 11 (90), pp. 2120-2127. ISSN 1070-3632 (Print). ISSN 1608-3350 (Online). DOI: https://doi.org/10.1134/S107036322011016X

160. PUYANA, J., TISHERMAN, S., PEITZMAN, A. Current concepts in the diagnosis and management of hemorrhagic shock. In: *Current Therapy of Trauma and Surgical Critical Care.* 2008, pp. 437-445. ISBN 9780323079808. DOI: https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04418-9.50062-X

161. KOUROUNAKIS, A., XANTHOPOULOS, D., TZARA, A. Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. In: *Medicinal Research Reviews.* 2020, nr. 2 (40), pp. 709-752. ISSN 0198-6325. DOI: https://doi.org/10.1002/med.21634

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Некоторые частоты ($см^{-1}$) FT-IR спектров синтезированных координационных соединений

Таблица А1.1 Некоторые частоты ($см^{-1}$) FT-IR спектров 4-аллилтиосемикарбазонов производных салицилового альдегида (H_2L^{1-4}) и синтезированных координационных соединений с данными лигандами

№	Соединение	$\nu(OH)_{фенол.}$	$\nu(NH)$	$\nu(C=N^1)$	$\nu(C=N^2)$	$\nu(C=S)$	$\nu(C\text{-}O)_{фенол.}$	$\nu(C\text{-}S)$
1	H_2L^1	3321	3306, 3141	1615	-	1311	1237	-
2	$[Cu(1,10\text{-}Phen)(HL^1)]NO_3$	-	3213, 3077	1598	-	1358	1215	-
3	$[Cu(2,2'\text{-}BPy)(HL^1)]NO_3$	-	3201, 3107	1600	-	1351	1216	-
4	$[Cu(3,5\text{-}Br_2Py)(HL^1)]NO_3$	-	3215, 3054	1600	-	1345	1216	-
5	$[Cu(3,4\text{-}Lut)(HL^1)]NO_3$	-	3178, 3052	1601	-	1358	1216	-
6	$[Cu(4\text{-}Pic)(HL^1)]NO_3$	-	3210, 3099	1599	-	1361	1218	-
7	$[Cu(3\text{-}Pic)(HL^1)]NO_3$	-	3190, 3108	1595	-	1360	1217	-
8	$[Cu(Py)(HL^1)]NO_3$	-	3205, 3143	1598	-	1359	1218	-
9	$[Cu(Im)(HL^1)]NO_3$	-	3172, 3056	1601	-	1346	1217	-
10	$[Cu(H_2O)(L^1)]$	-	3052	1601	1586	-	1216	727
11	$[Cu(1,10\text{-}Phen)(L^1)]$	-	3057	1598	1577	-	1210	729
12	$[Cu(2,2'\text{-}BPy)(L^1)]$	-	3075	1595	1578	-	1209	738
13	$[Cu(3,5\text{-}Br_2Py)(L^1)]$	-	3054	1601	1573	-	1217	730
14	$[Cu(3,4\text{-}Lut)(L^1)]$	-	3050	1599	1587	-	1215	728
15	$[Cu(4\text{-}Pic)(L^1)]$	-	3067	1598	1588	-	1212	735
16	$[Cu(3\text{-}Pic)(L^1)]$	-	3056	1596	1586	-	1213	721
17	$[Cu(Py)(L^1)]$	-	3053	1601	1587	-	1216	726
18	$[Cu(Im)(L^1)]$	-	3059	1599	1576	-	1214	733
19	H_2L^2	3384, 3289	3133, 3051	1622	-	1319	1221, 1205	-
20	$[Cu(H_2O)(L^2)]$	3341	3167	1602	1588	-	1213, 1171	757
21	$[Cu(1,10\text{-}Phen)(L^2)]$	3343	3203	1601	1589	-	1204, 1175	775

№	Соединение	$\nu(OH)_{фенол.}$	ν(NH)	$\nu(C=N^1)$	$\nu(C=N^2)$	ν(C=S)	$\nu(C\text{-}O)_{фенол.}$	ν(C-S)
22	[Cu(2,2'-BPy)(L^2)]	3260	3202	1601	1593	-	1205, 1171	764
23	[Cu(3,4-Lut)(L^2)]	3342	3231	1602	1562	-	1201, 1174	756
24	[Cu(4-Pic)(L^2)]	3222	3064	1600	1562	-	1201, 1153	756
25	[Cu(3-Pic)(L^2)]	3212	3068	1602	1556	-	1208, 1152	754
26	H_2L^3	3392	3147, 3121	1605	-	1324	1222	-
27	[Cu(1,10-Phen)(HL^3)]NO_3	-	3222, 3053	1598	-	1364	1157	-
28	[Cu(2,2'-BPy)(HL^3)]NO_3	-	3188, 3047	1593	-	1358	1151	-
29	[Cu(H_2O)(L^3)]	-	3211	1592	1578	-	1167	762
30	[Cu(1,10-Phen)(L^3)]	-	3202	1589	1576	-	1166	765
31	[Cu(3,4-Lut)(L^3)]	-	3206	1597	1576	-	1160	748
32	[Cu(4-Pic)(L^3)]	-	3212	1596	1577	-	1159	749
33	[Cu(3-Pic)(L^3)]	-	3210	1595	1577	-	1159	747
34	[Cu(Py)(L^3)]	-	3198	1595	1572	-	1161	749
35	H_2L^4	3420	3181, 3079	1621	-	1329	1219	-
36	[Cu(1,10-Phen)(HL^4)]NO_3	-	3194, 3011	1598	-	1363	1192	-
37	[Cu(2,2'-BPy)(HL^4)]NO_3	-	3231, 3027	1594	-	1359	1189	-
38	[Cu(H_2O)(L^4)]	-	3415	1593	1575	-	1190	740
39	[Cu(1,10-Phen)(L^4)]	-	3318	1597	1578	-	1183	752
40	[Cu(2,2'-BPy)(L^4)]	-	3337	1592	1575	-	1181	759
41	[Cu(3,4-Lut)(L^4)]	-	3398	1599	1580	-	1186	748
42	[Cu(4-Pic)(L^4)]	-	3394	1602	1581	-	1183	732
43	[Cu(3-Pic)(L^4)]	-	3414	1595	158	-	1189	740
44	[Cu(Py)(L^4)]	-	3415	1595	1583	-	1190	740

Таблица А1.2 Некоторые частоты ($см^{-1}$) FT-IR спектров 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты (HL^{5-7}) и синтезированных координационных соединений с данными лигандами

№	Соединение	ν(NH)	ν(C=O)	ν(C=N^1)	ν(C=S)	ν(C-S)
1	HL^5	3356, 3305, 3198	1645	1615	1361	-
2	$[Cu(L^5)Cl]$	3314, 3332	1614	1559	-	772
3	$[Cu(L^5)Br]$	3313, 3340	1613	1560	-	772
4	$[Cu(L^5)(Cl_2CHCOO)]$	3282, 3316	1608	1559	-	780
5	$[Cu(L^5)NO_3]$	3269, 3321	1621	1570	-	754
6	$[Cu(L^5)(CH_3COO)]$	3310, 3256	1617	1565	-	772
7	$[Fe(L^5)_2]NO_3$	3249, 3360	1609	1595	-	755
8	HL^6	3315, 3288	1632	1620	1362	-
9	$[Cu(L^6)Cl]$	3219	1621	1574	-	791
10	$[Cu(L^6)Br]$	3325	1623	1572	-	789
11	$[Cu(L^6)NO_3]$	3225	1618	1583	-	787
12	$[Ni(HL^6)_2](NO_3)_2$	3333, 3311	1615	1570	1342	-
13	$[Fe(L^6)_2]Cl$	3223	1613	1574	-	791
14	$[Co(L^6)_2]Br$	3223	1617	1580	-	783
15	$[Zn(L^6)_2]$	3288	1621	1574	-	789
16	$[Cu(1,10\text{-}Phen)(L^6)]NO_3$	3225	1623	1583	-	780
17	$[Cu(1,10\text{-}Phen)(HL^6)](NO_3)_2$	3305, 3239	1617	1583	1335	-
18	$[Cu(2,2'\text{-}BPy)(L^6)]NO_3$	3225	1621	1574	-	785
19	HL^7	3282, 3200	1636	1619	1360	-
20	$[Cu(L^7)Br]$	3288	1617	1557	-	774
21	$[Cu(L^7)Cl]$	3310	1613	1564	-	771

22	$[Cu(L^7)NO_3]$	3294	1616	1572	-	772
23	$[Cu(L^7)(CH_3COO)]$	3274	1623	1574	-	762
24	$[Cu(L^7)(Cl_2CHCOO)]$	3278	1618	1576	-	773
25	$[Ni(HL^7)_2](NO_3)_2$	3284, 3230	1625	1570	1400	-
26	$[Ni(L^7)Cl]$	3251	1623	1568	-	754
27	$[Co(L^7)_2]Cl$	3286	1627	1574	-	760
28	$[Cu(1,10\text{-Phen})(L^7)]NO_3$	3239	1625	1556	-	769
29	$[Cu(2,2'\text{-BPy})(L^7)]NO_3$	3286	1625	1552	-	767
30	$[Cu(3,4\text{-Lut})(L^7)]NO_3$	3266	1613	1552	-	767
31	$[Cu(3\text{-Pic})(L^7)]NO_3$	3294	1644	1556	-	776
32	$[Cu(Im)(L^7)]NO_3$	3244	1619	1550	-	756
33	HL^8	3319, 3290	1635	1619	1364	-
34	$[Cu(L^8)Cl]$	3220	1620	1577	-	775
35	$[Ni(HL^8)_2](NO_3)_2$	3324, 3320	1614	1570	1341	-
36	HL^9	3358, 3301, 3189	1648	1613	1365	-
37	$[Cu(L^9)Cl]$	3315, 3330	1613	1561	-	774
38	$[Ni(HL^9)_2](NO_3)_2$	3361, 3308, 3191	1612	1573	1343	-
39	$[Fe(L^9)_2]Cl$	3310, 3335	1616	1565	-	780
40	$[Fe(L^9)_2]NO_3$	3317, 3337	1618	1570	-	787
41	$[Co(L^9)_2]NO_3$	3319, 3334	1623	1560	-	783
42	HL^{10}	3363, 3309, 3181	1644	1617	1368	-
43	$[Cu(L^{10})Cl]$	3311, 3331	1620	1569	-	769

Приложение 2. FT-IR спектры амидов пировиноградной кислоты

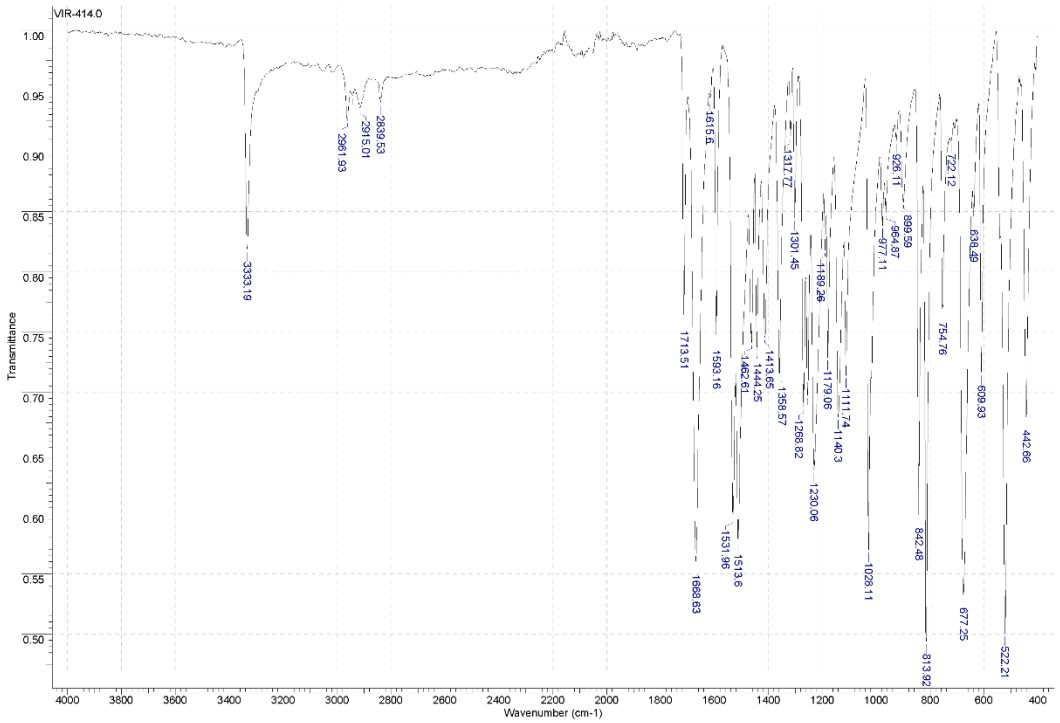


Рис. А2.1. FT-IR спектр *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида

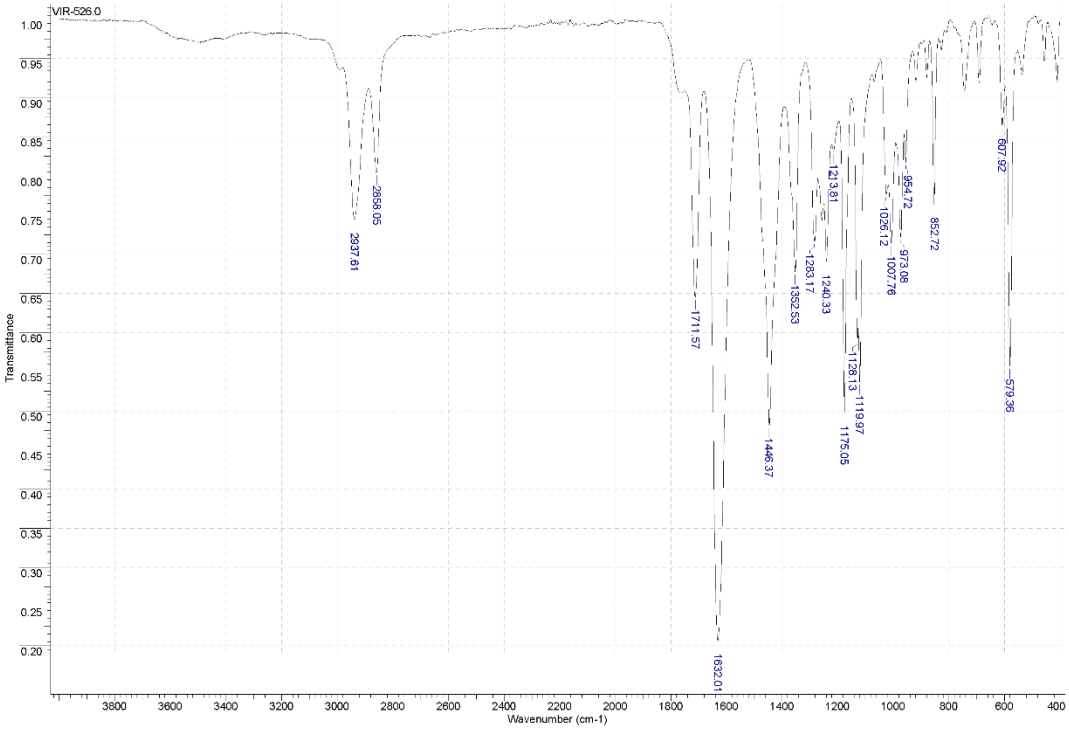


Рис. А2.2. FT-IR спектр 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона

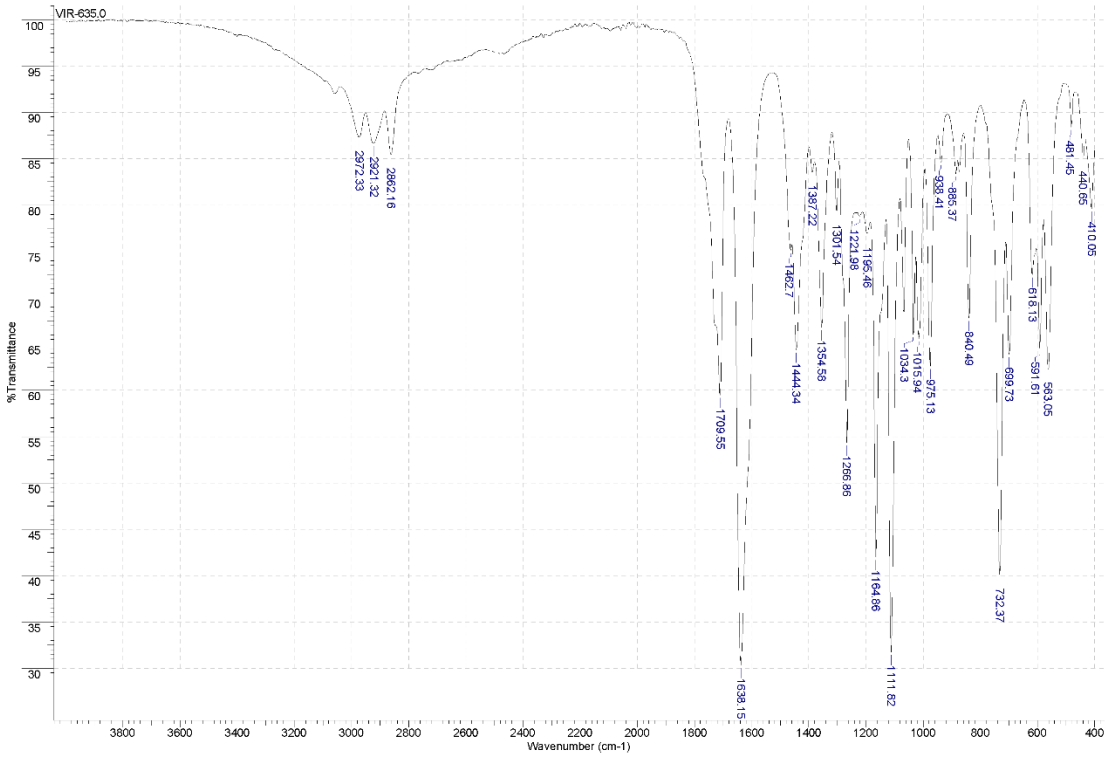


Рис. А2.3. FT-IR спектр 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона

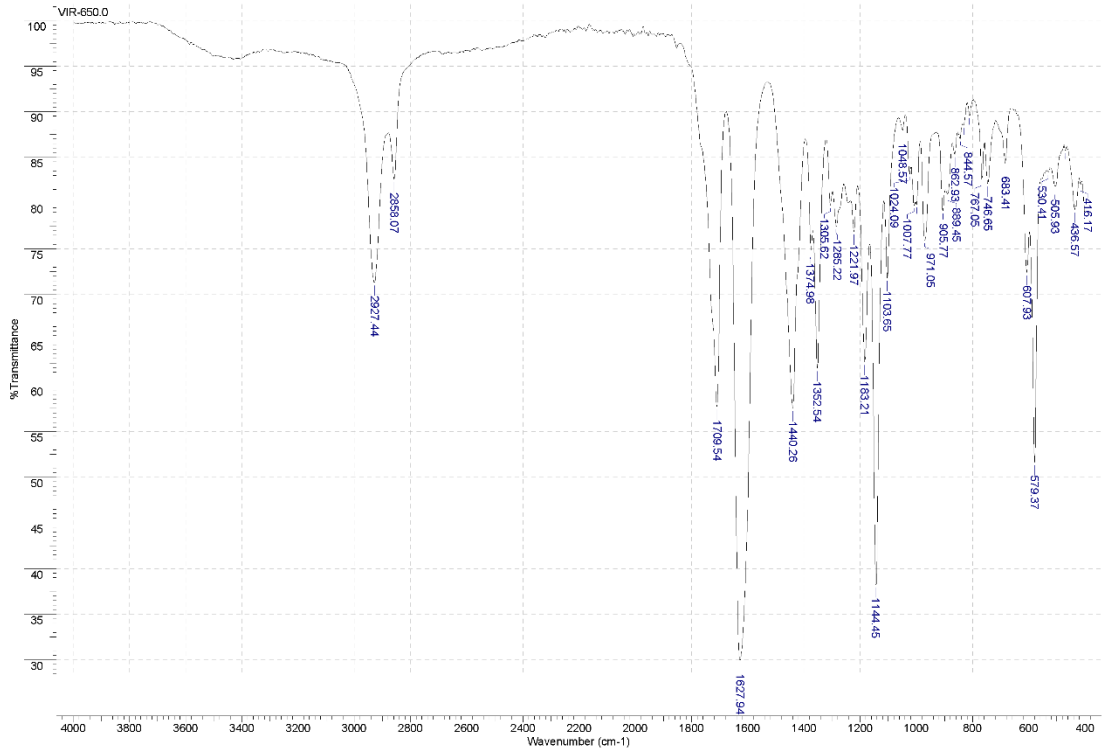


Рис. А2.4. FT-IR спектр 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона



Рис. А2.5. FT-IR спектр *N*-циклогесил-2-оксопропанамида

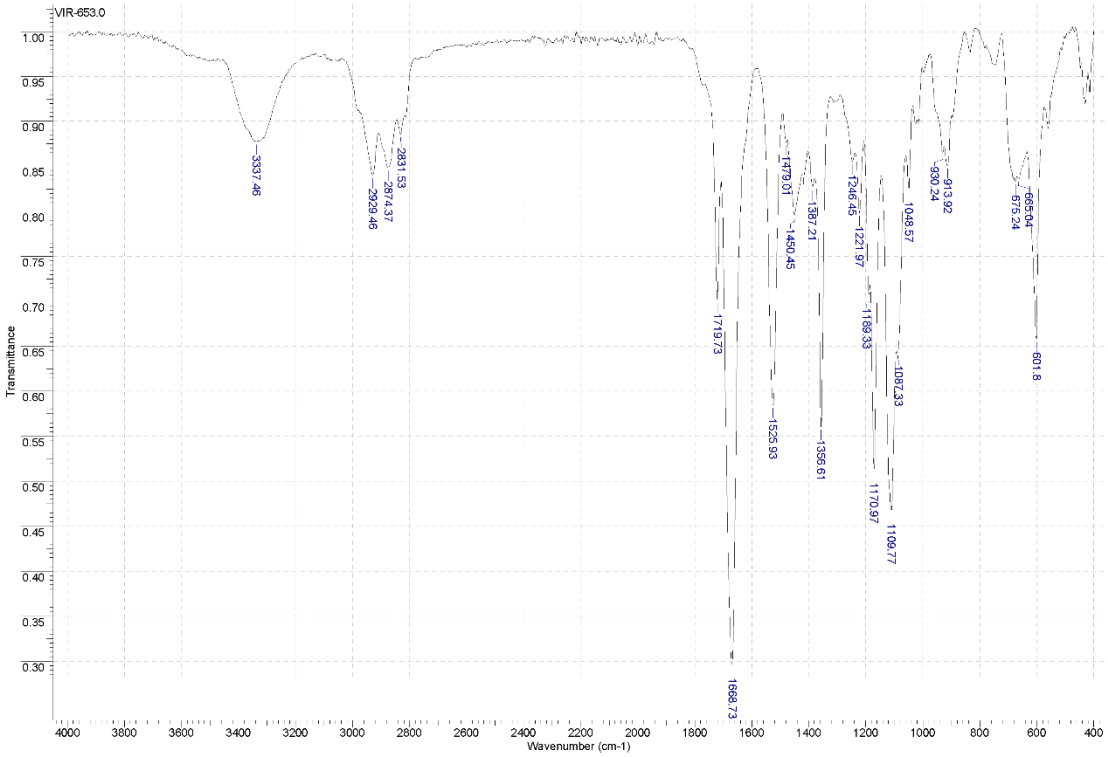


Рис. А2.6. FT-IR спектр *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида

Приложение 3. ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектры 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты (HL^{5-10})

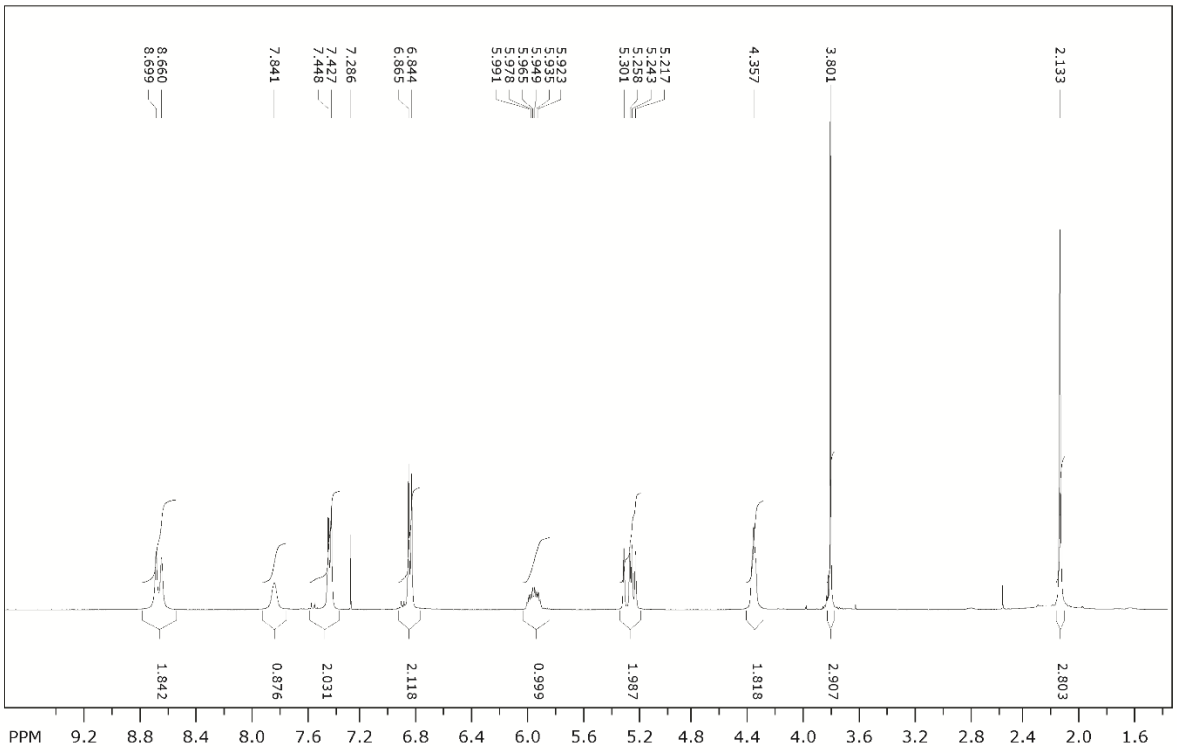


Рис. А3.1. ^{1}H ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида (HL^{5})

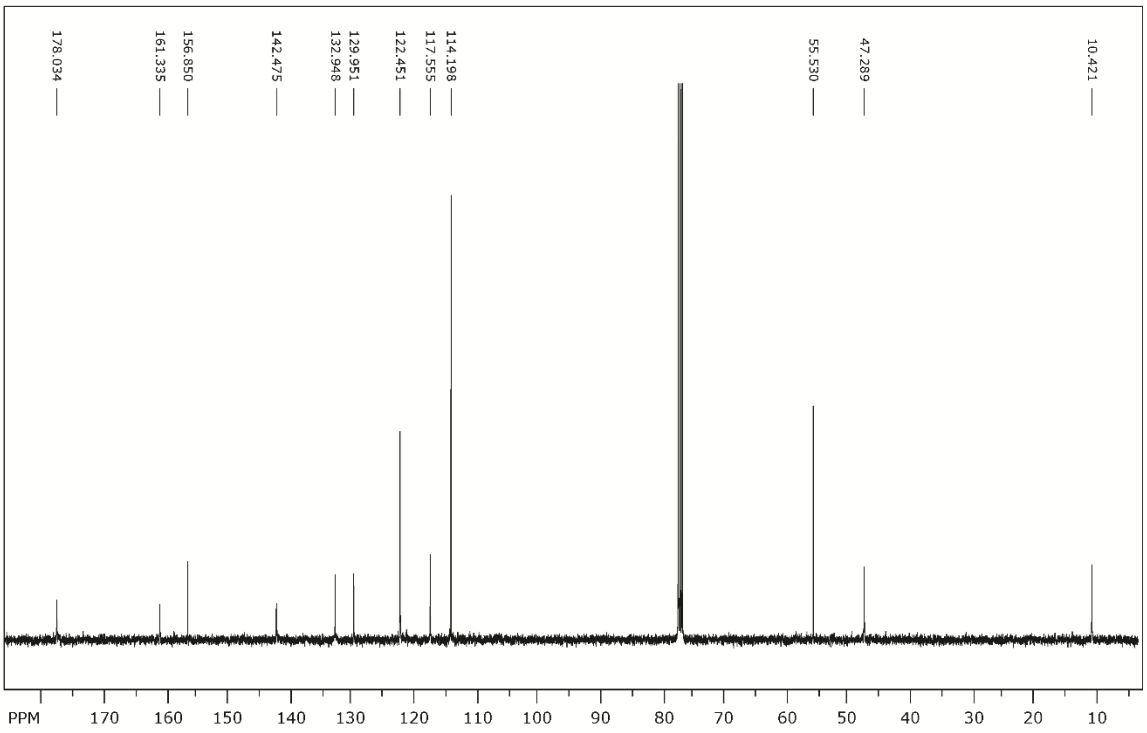


Рис. А3.2. ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида (HL^{5})

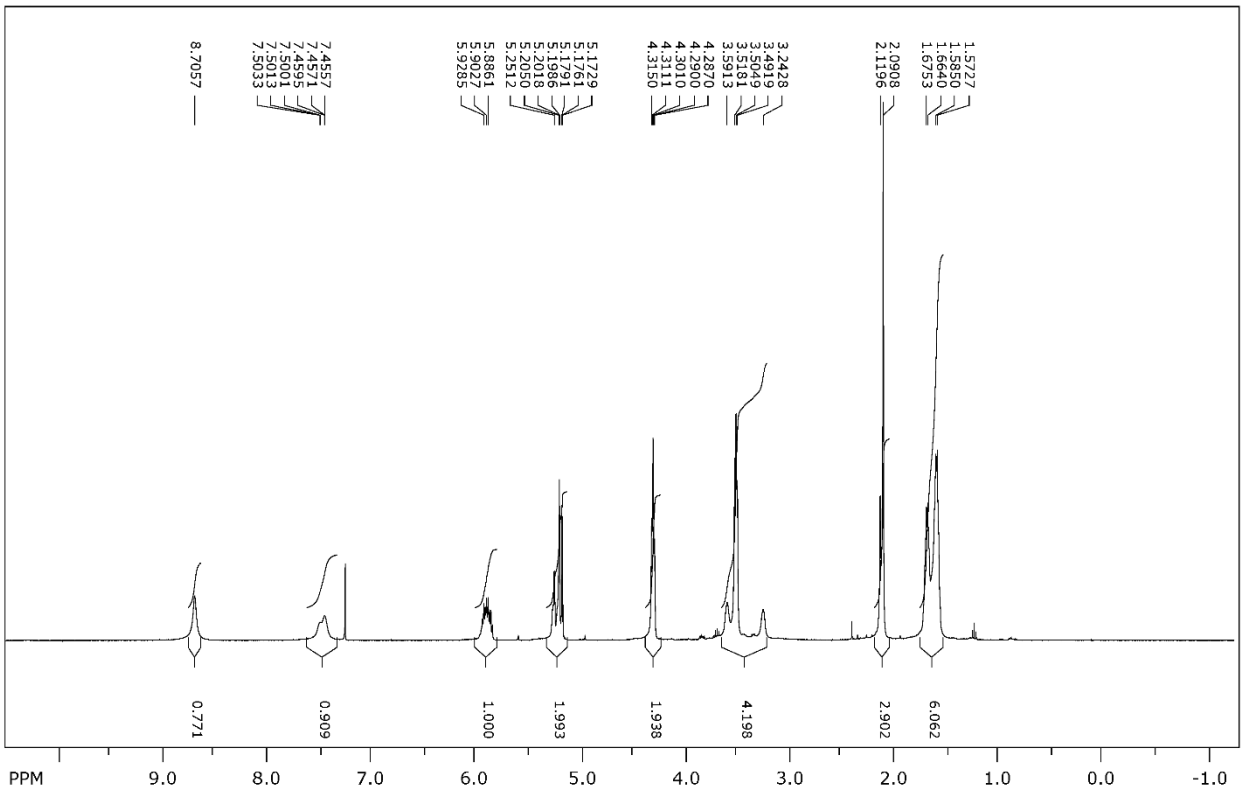


Рис. А3.3. ^{1}H ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^{6})

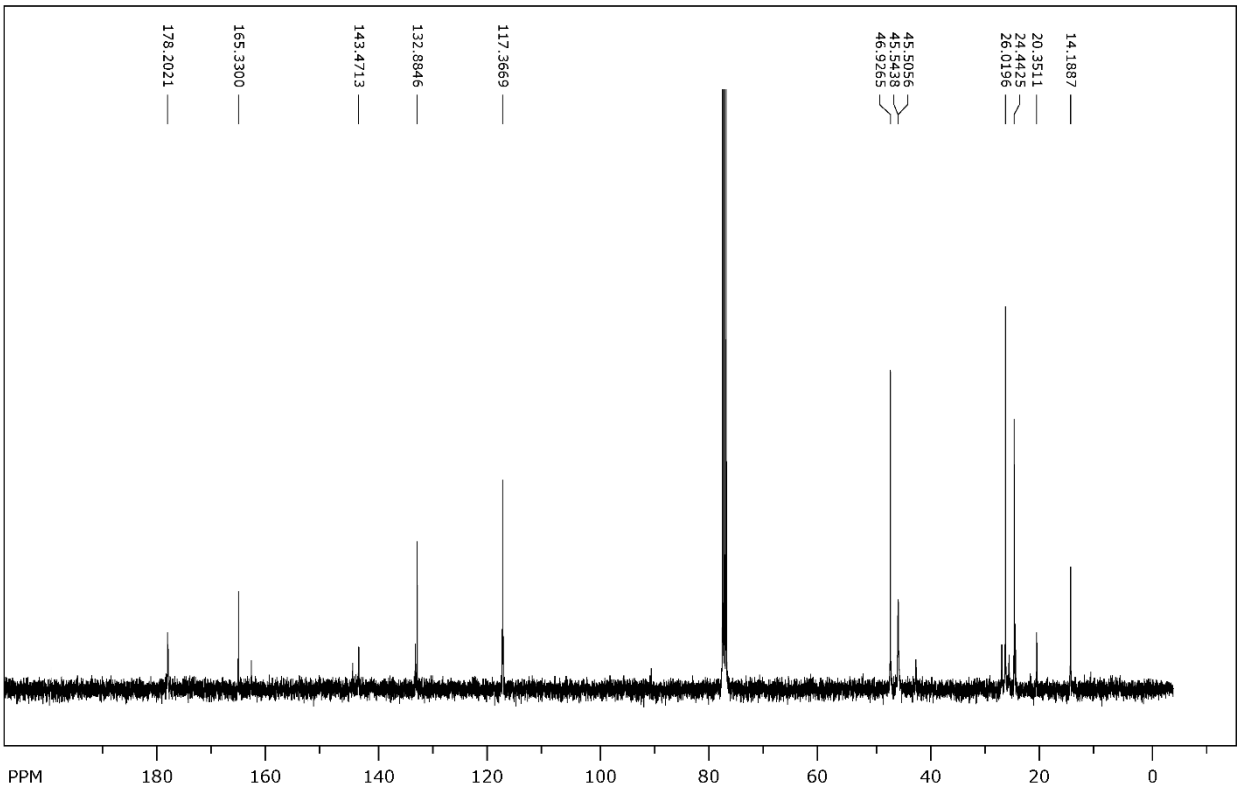


Рис. А3.4. ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^{6})

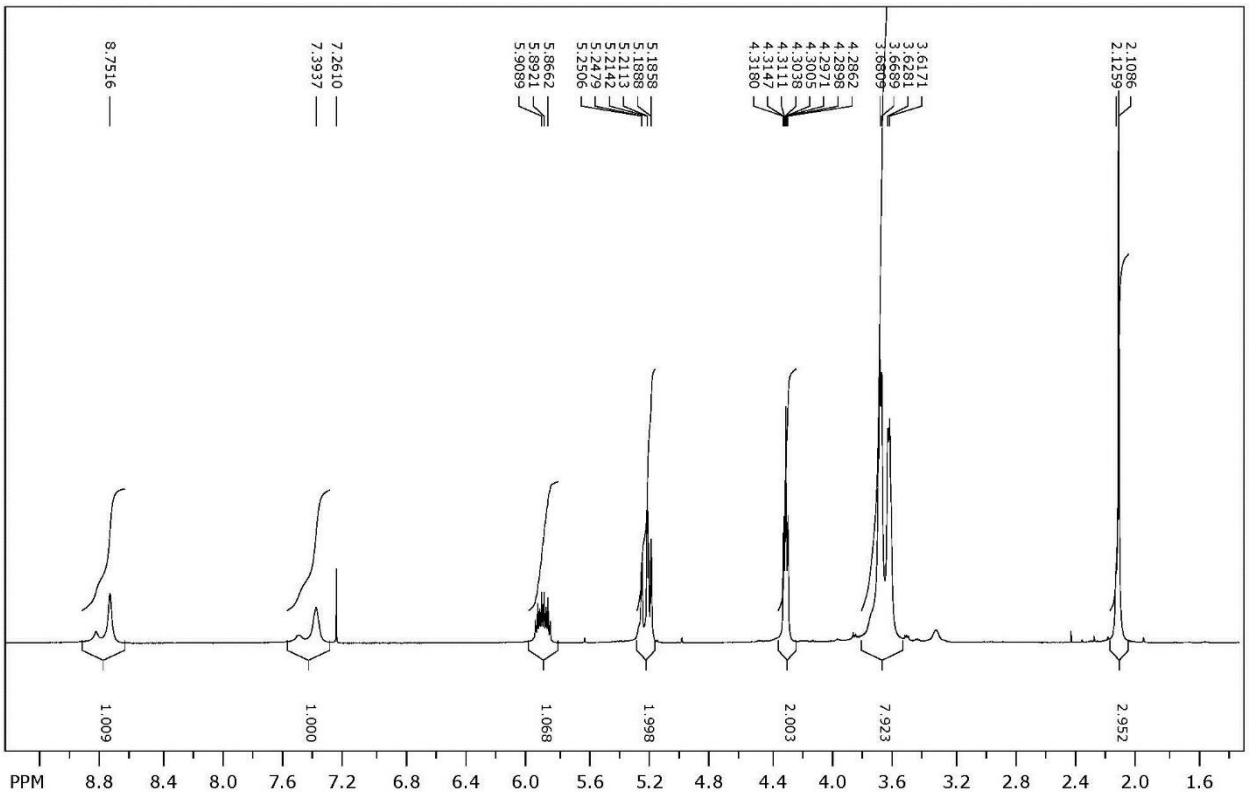


Рис. А3.5. ^{1}H ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона (HL^{7})

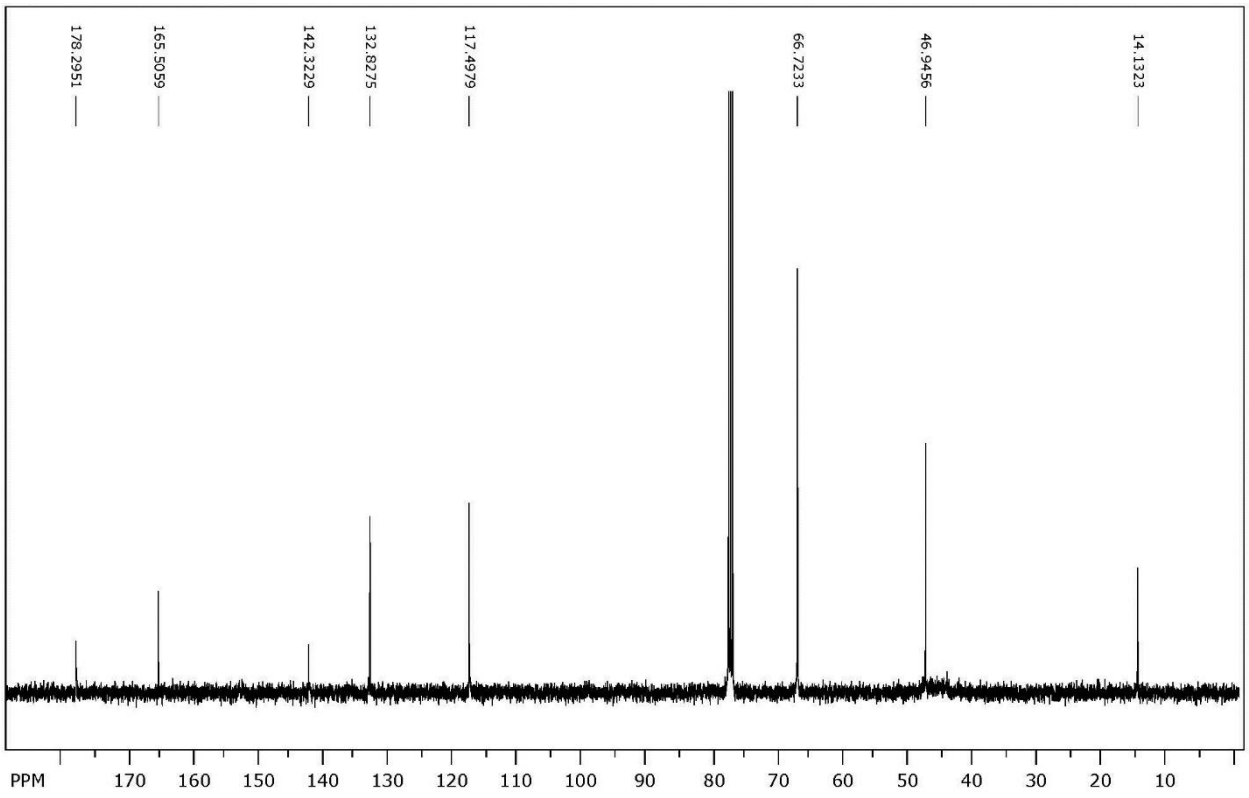


Рис. А3.6. ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона (HL^{7})

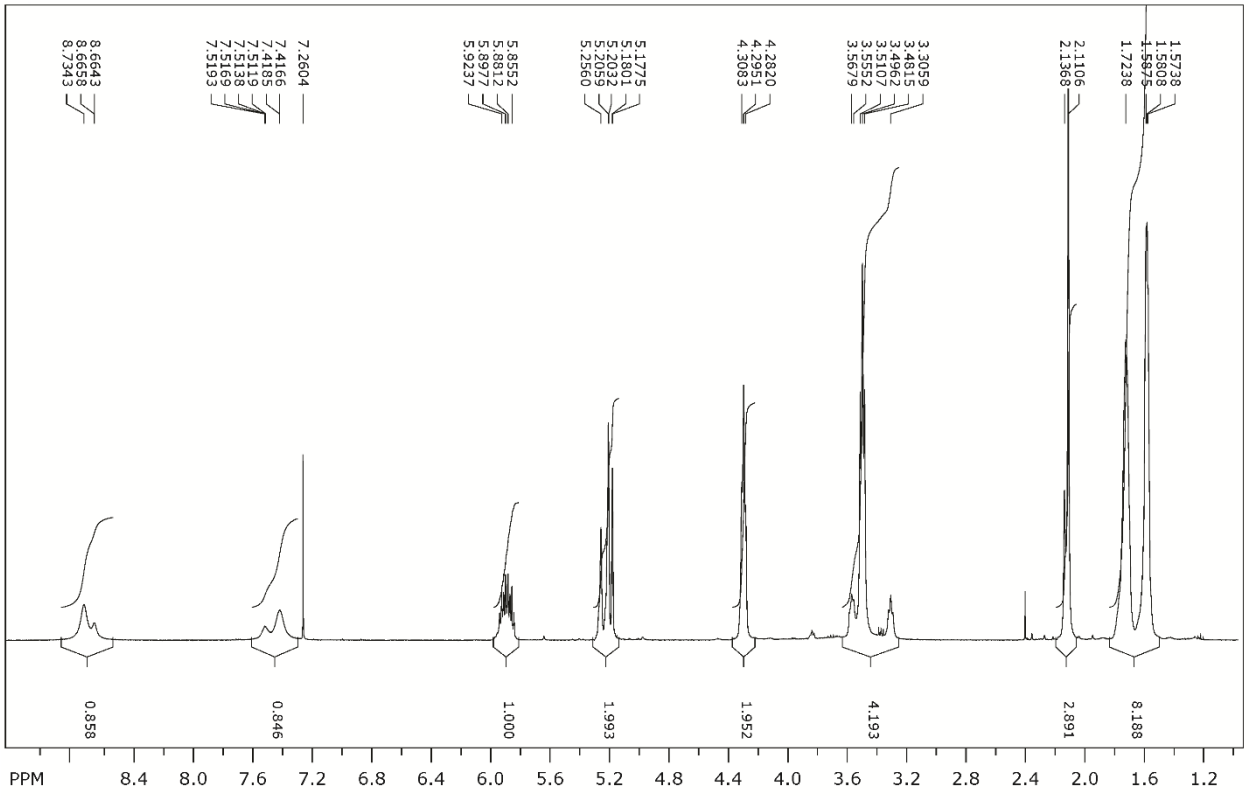


Рис. А3.7. ^{1}H ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^{8})

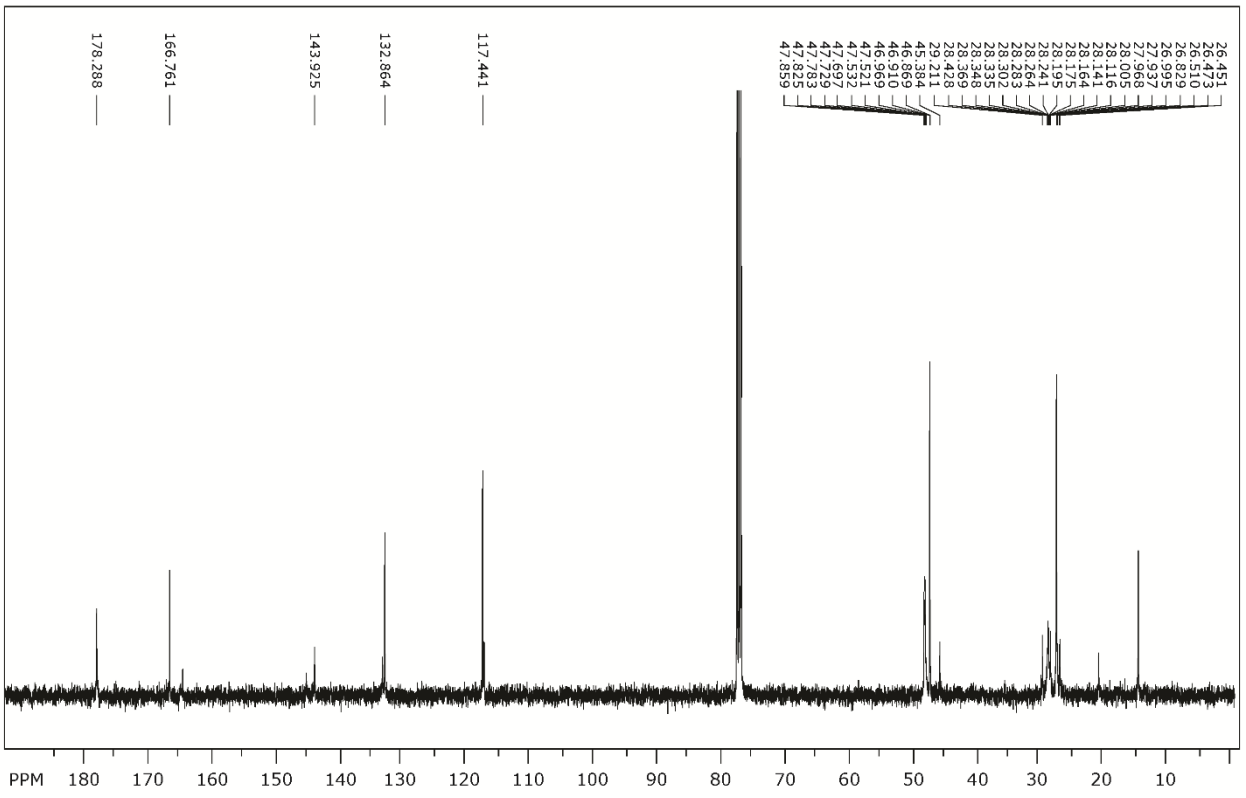


Рис. А3.8. ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (HL^{8})

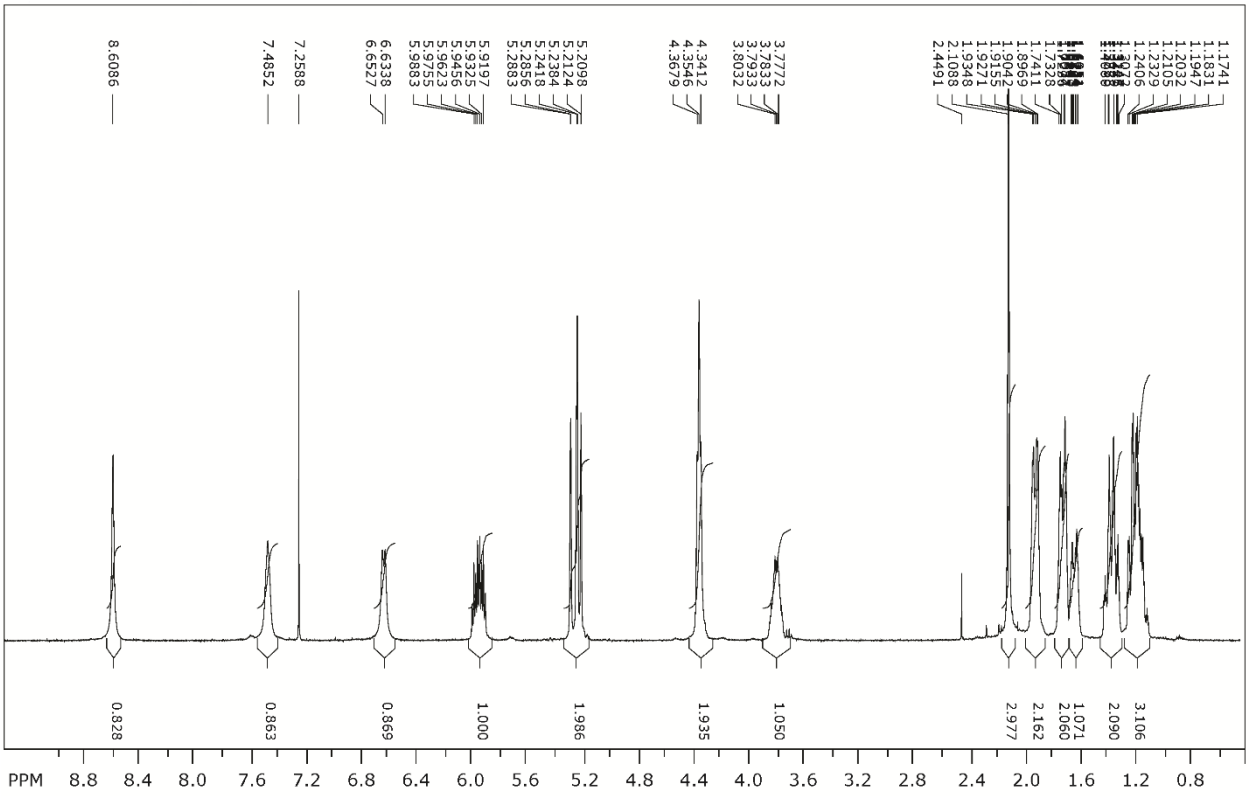


Рис. А3.9. ^{1}H ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-циклогесил-2-оксопропанамида (HL^{9})

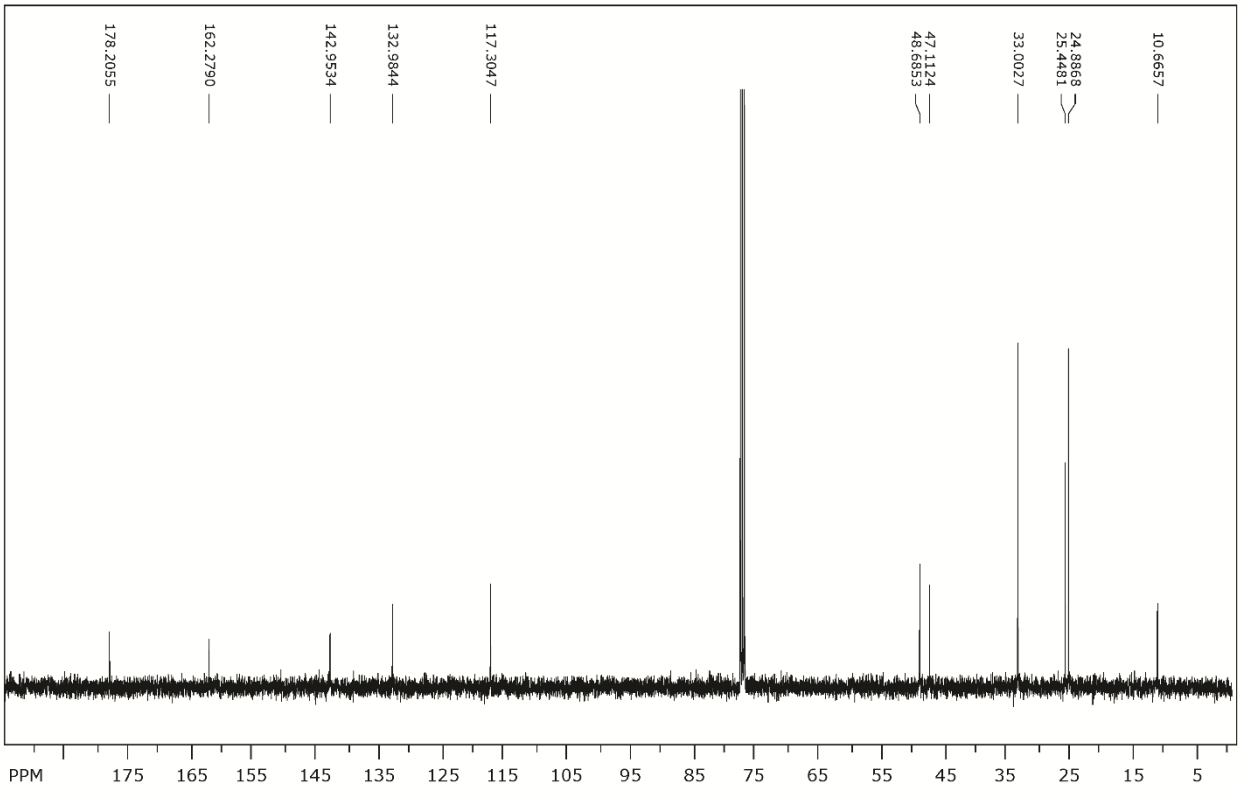


Рис. А3.10. ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-циклогесил-2-оксопропанамида (HL^{9})

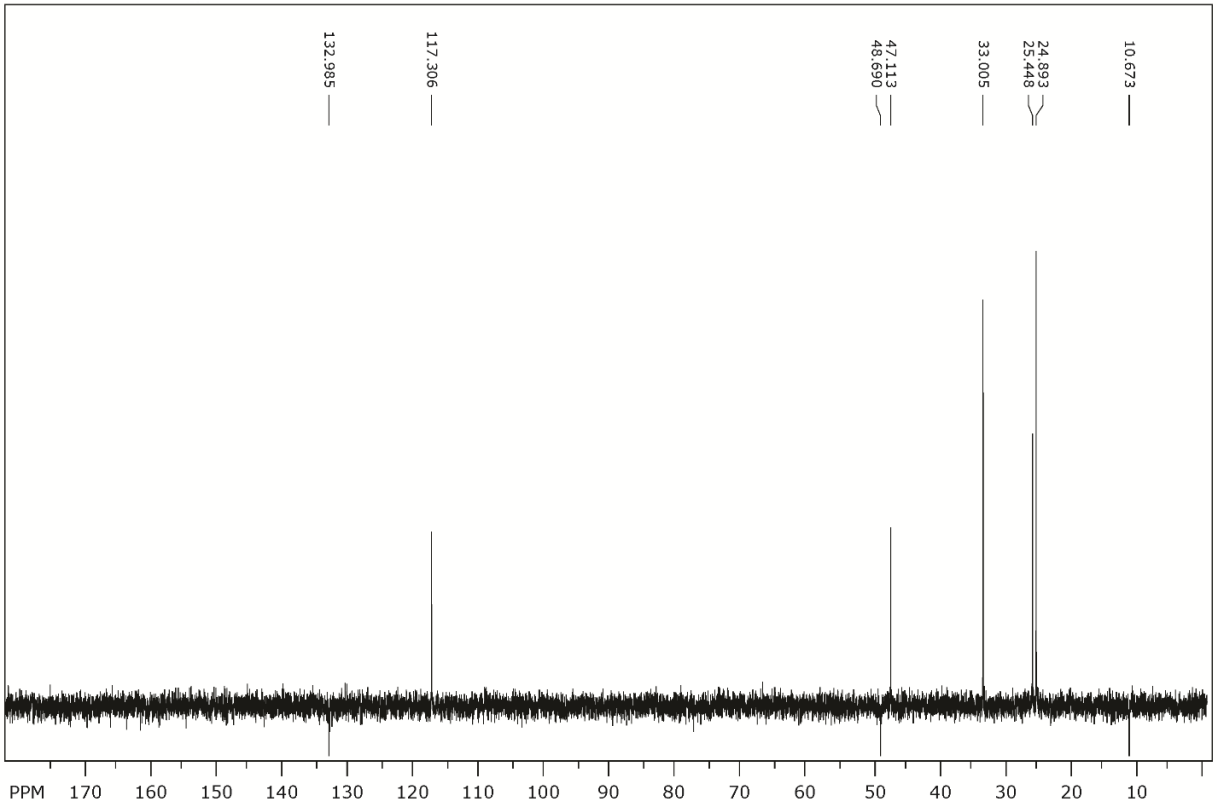


Рис. А3.11. DETP-135 ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-циклогексил-2-оксопропанамида (HL^{9})

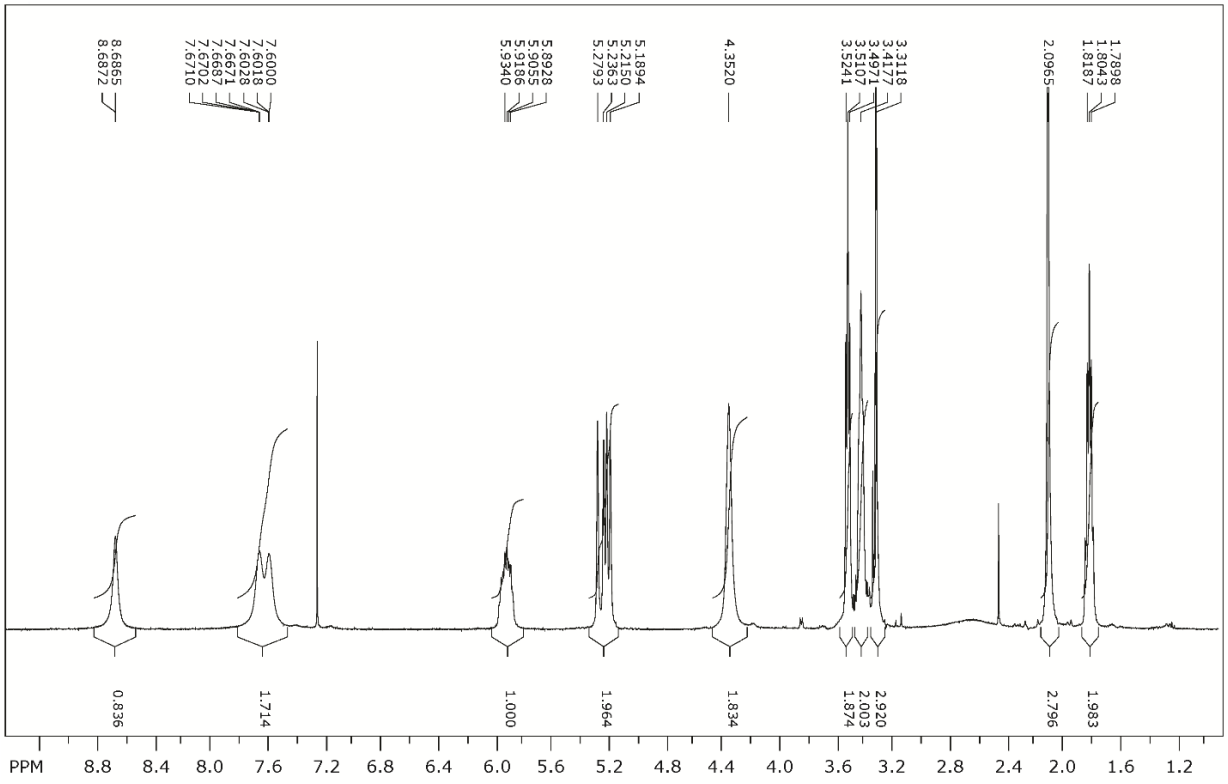


Рис. А3.12. ^{1}H ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида (HL^{10})

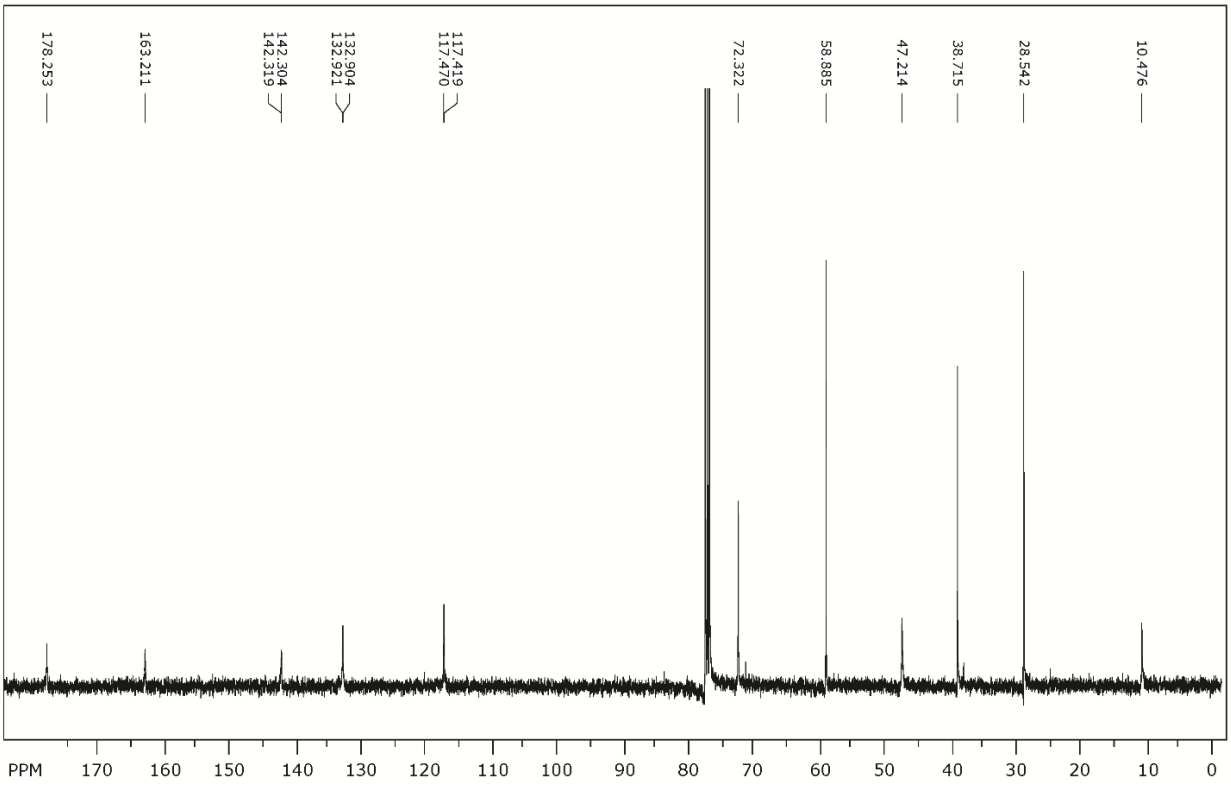


Рис. А3.13. ^{13}C ЯМР спектр 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида (HL^{10})

Приложение 4. Патент на изобретение

MD 4707 C1 2021.03.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4707** (13) **C1**

(51) **Int.Cl:** ***C07F 1/08*** (2006.01)
C07C 47/55 (2006.01)
C07C 47/56 (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01)
C07D 213/00 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE

(21) Nr. depozit: a 2019 0051
(22) Data depozit: 2019.06.20

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2020.08.31, BOPI nr. 8/2020

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD
(72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; BĂLAN Greta, MD; ULCHINA Ianina, MD; GRAUR Vasilii, MD; ŢAPCOV Victor, MD
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

MD 4707 C1 2021.03.31

(54) [*N*`-(3,5-dibromo-2-oxidobenziliden)-*N*-(prop-2-en-1-il)carbamohidrazonotioato]piridincupru, care manifestă activitate antimicrobiană faţă de bacteriile din speciile *Bacillus cereus* şi *Bacillus subtilis*

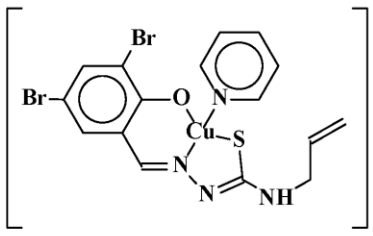
(57) Rezumat:

1

Invenţia se referă la chimie şi medicină, şi anume la un complex de cupru biologic activ din clasa tiosemicarbazonaţilor metalelor de tranziţie. Acest compus coordinativ manifestă activitate bacteriostatică şi bactericidă înaltă faţă de bacteriile din speciile *Bacillus cereus* şi *Bacillus subtilis*. Datorită acestor proprietăţi el poate găsi aplicare în medicină şi veterinărie în calitate de preparat antimicrobian.

Conform invenţiei, se revendică compusul [*N*`-(3,5-dibromo-2-oxidobenziliden)-*N*-(prop-2-en-1-il)carbamohidrazonotioato]piridincupru cu formula:

2



Rezultatul tehnic al invenţiei constă în stabilirea la compusul revendicat a activităţii antimicrobiene înalte faţă de bacteriile din speciile *Bacillus cereus* şi *Bacillus subtilis*.

Revendicări: 2

Приложение 5. Дипломы и медали



Nr. 1667.36/05.09.2020

Universitatea Ștefan cel Mare Suceava

EXCALIBUR

Innovation and Creative Education Fair for Youth ICE-USV – IVth Edition

GOLD MEDAL

For the project:

NEW ANTIBACTERIAL AGENT AGAINST BACILLUS CEREUS AND BACILLUS SUBTILIS

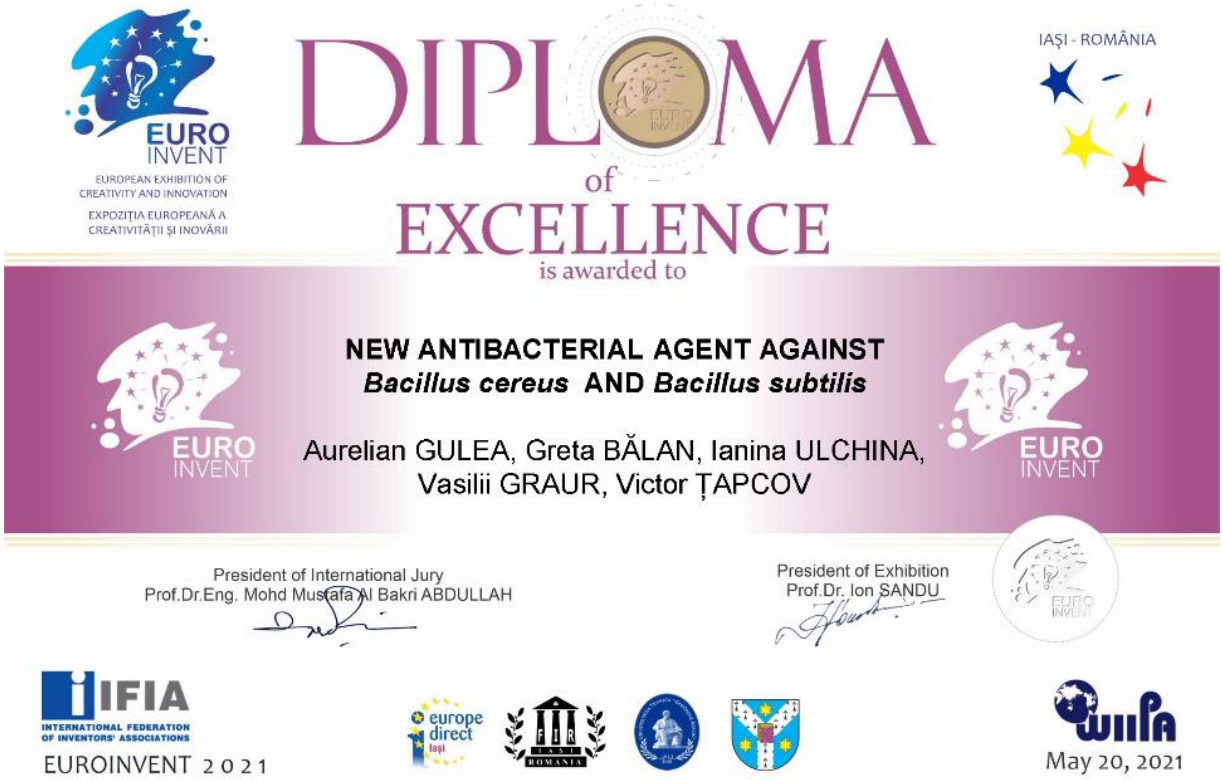
authors: Aurelian GULEA, Greta BĂLAN, Ianina ULCHINA, Vasilii GRAUR, Victor ȚAPCOV

from: Moldova State University

Committee Chairman, prof. Mihai DIMIAN

On behalf of Scientific Committee, prof. Dan Laurentiu MILICI

Suceava, September 2020



EURO INVENT

EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION

EXPOZIȚIA EUROPEANĂ A CREATIVITĂȚII ȘI INOVĂRII

DIPLOMA of EXCELLENCE

is awarded to

IAȘI - ROMÂNIA

NEW ANTIBACTERIAL AGENT AGAINST *Bacillus cereus* AND *Bacillus subtilis*

Aurelian GULEA, Greta BĂLAN, Ianina ULCHINA, Vasilii GRAUR, Victor ȚAPCOV

President of International Jury
Prof.Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Exhibition
Prof.Dr. Ion SANDU

IFIA INTERNATIONAL FEDERATION OF INVENTORS' ASSOCIATIONS

EUROINVENT 2021

May 20, 2021

DIPLOMA

CORNELIUGROUP research-innovation association
INVENTCOR
Power of Creative Mind

GOLD

AWARDED FOR

New antibacterial agent against Bacillus cereus and Bacillus subtilis

MD 4707/2020.08.31

TO

Aurelian GULEA, Greta BĂLAN, Ianina ULCHINA, Vasilii GRAUR, Victor ȚAPCOV

MOLDOVA STATE UNIVERSITY

INTERNATIONAL EXHIBITION INVENTCOR
DEVA 2020




"GHEORGHE ASACHI"
TEHNICAL UNIVERSITY, IAŞI
NATIONAL INSTITUTE
OF INVENTICS, IAŞI
Diploma of Achievement
MEDAL INVENTICA 2020
Offered to
AURELIAN GULEA, GRETA BĂLAN, IANINA ULCHINA,
VASILII GRAUR, VICTOR ŢAPCOV
Moldova State University
NEW ANTIBACTERIAL AGENT AGAINST BACILLUS
CEREUS AND BACILLUS SUBTILIS
in recognition of high scientific contribution and loyalty to
the XXIV-th INTERNATIONAL EXHIBITION OF INVENTICS
INVENTICA 2020
Iasi, Romania
29-31 July 2020
GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDIN PhD

Декларация об ответственности

Нижеподписавшийся, 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.

ГРАУР Янина

CURRICULUM VITAE



ФИО: Граур Янина Игоревна

Дата рождения: 03.10.1995

Гражданство: Республика Молдова

Образование:

01.11.2020-01.11.2023	докторантура по специальности 141.02 «Координационная Химия», Факультет Химии и Химической Технологии, Молдавский Государственный Университет
01.09.2017-30.06.2019	мастерат по специальности «Координационная Химия», Факультет Химии и Химической Технологии, Молдавский Государственный Университет
01.09.2014-30.06.2017	лиценциат по специальности «Биофармацевтическая Химия», Факультет Химии и Химической Технологии, Молдавский Государственный Университет

Стажировки:

2019-настоящее время	младший научный сотрудник, лаборатория «Передовые Материалы для Биофармацевтики и Техники», Молдавский Государственный Университет
2021-2022	учитель, Лаборатория Mendelevium
2017-2020	лаборант, Факультет Химии и Химической Технологии, Молдавский Государственный Университет

Область научных интересов:

- Координационная Химия
- Биологически активные соединения на основе *N*(4) замещенных тиосемикарбазонов

Участие в национальных и международных научных проектах:

2020-настоящее время	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 - **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**
2018-2019	Strategii de elaborare a inhibitorilor moleculari antitumorali de o nouă generaţie. Sinteză, proprietăţi şi mecanisme de acţiune - **15.817.02.24F**

Участие в научных семинарах и конференциях (национальных и международных):

- Antimicrobial Chemotherapy Conference 2023, 1-2 February 2023
- XXVI Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) 2023, Нижний Новгород, Россия,18-20 апреля 2023
- International scientific and practical conference on „MODERN PROBLEMS OF THE CHEMISTRY OF COORDINATION COMPOUNDS", Bukhara, Uzbekistan, 22-23-december 2022
- Conferinţa ştiinţifică naţională cu participare internaţională „Integrare prin cercetare şi inovare"dedicată Zilei internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare, Chișinău, 10-11 noiembrie 2022
- 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, Online, November 1-30, 2022
- Conferinţa Naţională de Chimie – CNChim – 2022, ediția a XXXVI – a, Călimăneşti-Căciulata, România, October 4 – 7, 2022
- The National Conference with international participation "Dialogul generațiilor-2022", Chişinău, 29-30 september 2022
- 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, Chișinău, 26 mai 2021
- "Sustainable Use And Protection Of Animal World In The Context Of Climate Change" dedicated to the 75th anniversary from the creation of the first research subdivisions and 60th from the foundation of the Institute of Zoology, Chișinău, 16-17 september 2021
- Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare", USM, Chișinău, 10-11 noiembrie 2021
- The 7th edition of ICIR EUROINVENT, Iasi, Romania, 2021
- Salonul Internațional INVENTCOR 2020, ed. I, Deva, România, 2020

- The 24th International Exhibition of Inventions Inventica, Iași, România, 2020
- Salonul Internațional de Invenții și Inovații „Traian Vuia”, ed. a VI-a, Timișoara, Romania, 2020
- The IVth International Fair of Innovation and Creative Education for Youth (ICE-USV 2020), Suceava, Romania, 2020
- International Conference “Achievements and perspectives of modern chemistry”, Chișinău, October 9-11, 2019

Опубликованные научные и научно-методические работы:

- Статьи: **9**
- Тезисы докладов на конференциях: **10**
- Патенты на изобретения: **1**

Награды и премии:

- Bursa de Excelență a Guvernului pentru anul 2023
- Золотые медали: **4**
- Дипломы: **2**

Уровень владения языками:

Русский – родной, румынский - C1, английский – B1

Контактные данные:

Адрес: Лаборатория «Передовые Материалы для Биофармацевтики и Техники», Департамент Химии, Факультет Химии и Химической Технологии, Молдавский Государственный Университет, ул. Алексей Матеевич, 60, MD 2009 Кишинэу (Республика Молдова), блок IV

Телефон: +37378781471

E-mail: ulchina.ianina@usm.md

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ

1. Статьи в научных журналах

1.1. В журналах из баз данных Web of Science и SCOPUS

1.1.1. CHUMAKOV, Y., GRAUR, V., **ULCHINA (GRAUR), Y.**, SMAGLII, V., GULEA, A., GARBUZ, O., TSAPKOV, V. Crystal structures of [*N*′-(2-oxidobenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)-carbamohydrazonothioato (2-)](1, 10-phenanthroline) copper and [N′-(2-oxidobenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)-carbamohydrazonothioato (2-)](2, 2′-bipyridine) copper hemihydrates. In: *Journal of Structural Chemistry*. 2022, vol. 63, nr. 6, pp. 905-913. ISSN 0022-4766. **IF 1.004** DOI: https://doi.org/10.1134/S0022476622060075

1.1.2. GULEA, A., GRAUR, V., **ULCHINA (GRAUR), IA.**, BOUROSH, P., SMAGLII, V., GARBUZ, O., TSAPKOV, V. Synthesis, Structure, and Biological Activity of Mixed-Ligand Amine-Containing Copper(II) Coordination Compounds with 2-(2-Hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2021, vol. 91, nr. 1, pp. 98–107. ISSN 1608-3350. **IF 0.716** DOI: https://doi.org/10.1134/S1070363221010114

1.1.3. GULEA, A., GRAUR, V., DIURICI, E., **ULCHINA (GRAUR), I.**, BOUROSH, P., BALAN, G., BURDUNIUC P., TSAPCOV V., RUDIC, V. (2020). Synthesis, Structure, and Biological Activity of Copper(II), Nickel(II), Cobalt(III), and Iron(III) Coordination Compounds with 2-{2-[(Prop-2-en-1-yl) carbamothioyl] hydrazinylidene} propanoic Acid. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2020, vol. 90, pp. 2120-2127. **IF 0.716** DOI: https://doi.org/10.1134/S107036322011016X

1.1.4. GULEA, A., TODERAS, I., GARBUZ, O., **ULCHINA (GRAUR), I**., GRAUR, V., RAILEAN, N. Biological Evaluation of a Series of Amine-Containing Mixed-Ligand Copper(II) Coordination Compounds with 2-(2-hydroxybenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl) hydrazinecarbothioamide. In: *Microscopy and Microanalysis*. 2022, vol. 28, nr. 5, pp. 1696 - 1702. ISSN 1431-9276 **IF 4.099** DOI: https://doi.org/10.1017/S1431927622000733

1.1.5. **ULCHINA (GRAUR), I**., GRAUR, V., TSAPKOV, V., CHUMAKOV, Y., GARBUZ, O., BURDUNIUC, P., CEBAN, E., GULEA, A. Introducing *N*-Heteroaromatic Bases into Copper(II) Thiosemicarbazon Complexes: A Way to Change their Biological Activity. In: *Chemistry Open*. 2022, vol. 11, nr.12, pp. 1-7. ISSN:2191-1363 **IF 2.63** DOI: https://doi.org/10.1002/open.202200208

1.1.6. GRAUR, V., MARDARI, A., BOUROSH, P., KRAVTSOV, V., USATAIA, I., **ULCHINA (GRAUR), I.**, GARBUZ, O., GULEA, A. Novel Antioxidants Based on Selected 3*d* Metal Coordination Compounds with 2-Hydroxybenzaldehyde 4,*S*-Diallylisothiosemicarbazone. In: *Acta Chimica Slovenica*. 2023, vol. 70, pp.122-130. **IF 1.524** DOI: https://doi.org/10.17344/acsi.2022.7885

1.1.7. GRAUR, V., USATAIA, I., **GRAUR, I.**, GARBUZ, O., BOUROSH, P., KRAVTSOV, V., LOZAN-TIRSU, C., BALAN, G., FALA, V., GULEA, A. Novel Copper(II) Complexes with N^4,*S*-Diallylisothiosemicarbazones as Potential Antibacterial/Anticancer Drugs. In: *Inorganics*. 2023, vol. 11, p. 195. **IF 3.149** https://doi.org/10.3390/inorganics11050195

1.2. Статьи категории B

1.2.1. **УЛЬКИНА (ГРАУР), Я**., ГРАУР, В., ГУЛЯ, А. Синтез и биологическая активность смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii)*. 2021, vol. 146, nr. 6, pp.126-131. ISSN 1814-3237 https://doi.org/10.5281/zenodo.5702067 (Baza de date: IBN (Instrumentul Bibliometric Naţional)*, categoria B)

1.2.2. **ULCHINA (GRAUR), I.**, TSAPKOV, V., GRAUR, V., GULEA, A. Synthesis and biological activity of copper(II) coordination compounds with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde *N*(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii)*. 2020, vol. 136, nr. 6, pp. 113-118. ISSN 1814-3237 https://doi.org/10.5281/zenodo.4431698 (Baza de date: IBN (Instrumentul Bibliometric Naţional)*, categoria B)

2. Патенты на изобретения

2.1.1. GULEA Aurelian, BĂLAN Greta, **ULCHINA (GRAUR) Ianina,** GRAUR Vasilii, ȚAPCOV Victor. *[N'-(3,5-dibromo-2-oxidobenziliden)-N-prop-2-en-1-ilcarbamo-hidrazontioato]piridincupru, care manifestă activitate bacteriostatică față de bacteriile din speciile Bacillus cereus și Bacillus subtilis.* Brevet de invenție 4707 (2006.01); C07C 47/55 (2006.01); C07C 47/56 (2006.01); C07C 337/08 (2006.01); (2006.01); A61K 31/30 (2006.01); A61K 31/175 (2006.01); A61P 31/04 (2006.01). Universitatea De Stat Din Moldova. Nr. deposit A2019 0051. Data deposit 20.06.2019. 2020. Publicat 2020.08.31. In: BOPI. 2020, nr. 8, pp. 52-53.