КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ *3d* МЕТАЛЛОВ С ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ ЦИКЛОГЕКСИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ 2-ФОРМИЛХИНОЛИНА И 2-БЕНЗОИЛПИРИДИНА

Алина ЗАРОВНАЯ

CZU: 544.142.3 alina.zarovnaia@gmail.com

Two ligands (HL^B, HL^Q) and 29 complexes of Cu (II), Fe (III), Zn (II), Mn (II), Co (III) and Ni (II) were synthesized. A structure was obtained for 7 complexes. Complexes have been studied for various types of biological activity. In general, complexes based on HL^B are at least 2 times more active than those based on HL^Q. The complex $[Mn(L^B)_2]$ has the greatest antioxidant action.

Онкологические заболевания остаются одной из основных причин смерти в мире, поэтому необходима разработка новых препаратов с высокой противораковой активностью и уменьшенной токсичностью [1]. Их механизм действия все еще остается противоречивым во многих отношениях, но известно, что тиосемикарбазоны действуют путем ингибирования рибонуклеотидредуктазы – ключевого фермента в биосинтезе ДНК [2]. Тиосемикарбазоны, как отличные полидентатные хелатирующие агенты, обладают превосходной способностью координироваться со многими переходными металлами. Многие исследования доказывают, что биохимическая активность комплексов 3-*d* металлов с тиосемикарбазонами лучше, чем у самих тиосемикарбазонов. Таким образом, развитие тиосемикарбазоновых комплексов демонстрирует обнадеживающие перспективы.

Были синтезированы два лиганда: 4-циклогексилтиосемикарбазон-2-формилхинолина (HL^Q) и 4-циклогексил-тиосемикарбазона-2-бензоилпиридина (HL^B). Лиганды были синтезированы по классическому методу конденсации тиосемикарбазида с карбонильным соединением в этанольном растворе и рефлуксе в течении 5-и часов.

После рекристаллизации лигандов из этанола, были получены монокристаллы и, соответственно, с помощью рентгеноструктурного анализа была получена точная структура лигандов. Чистота

обоих лигандов была доказана с помощью температуры плавления, тонкослойной хроматографии, ИК-спектроскопии и рентгеноструктурным анализом. Структура HL^Q описывается впервые, структура HL^B раннее была описана в [3]. Оба лиганда находятся в тионной форме и являются *E* изомерами.

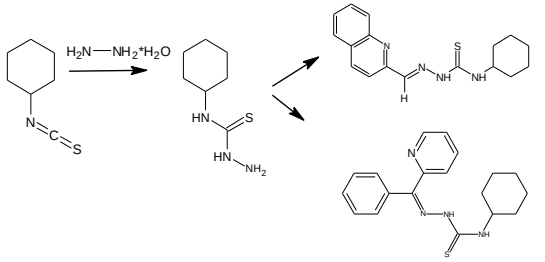


Рис.1. Общая схема синтеза 4-циклогексил-3-тиосемикарбазона-2-формилхинолина(HL^Q) и 2-бензоилпиридина(HL^B)

На основе полученных лигандов были синтезированы комплексы с некоторыми *3d* металлами. Варьируя условия синтеза, такие как температура, pH, время нагрева и перемешивания, соотношение лиганда к металлу, были получены 29 новых соединений: 10 комплексов меди(II), 4 комплекса никеля(II), 2 комплекса цинка(II), 2 комплекса марганца(II), 3 комплекса железа (III) и 8 комплексов кобальта (III). Ниже приведены схемы синтеза некоторых комплексов:

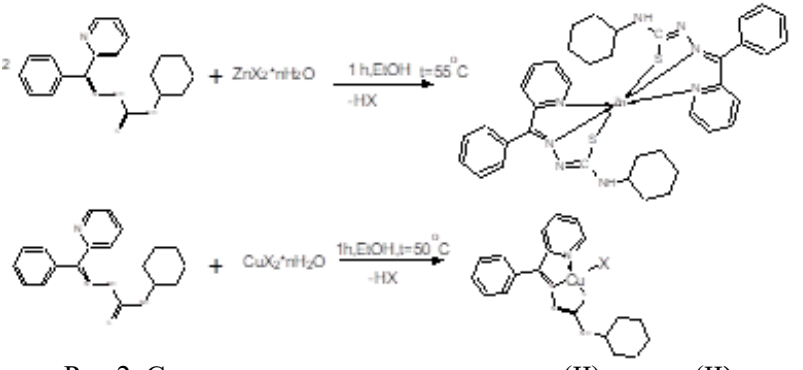


Рис.2. Схема синтеза комплексов цинка(II) и меди(II)

С помощью анализа на металл и основываясь на различных литературных источниках, была предположена структура данных комплексов. Для 7-и комплексов была получена структура и было замечено, что во всех случаях оба лиганда являются тридентатными и координируют к центральному атому металла с помощью азота азометинового, азота пиридинового и серы. Во многих случаях имеет место быть искаженный октаэдр. В ИК-спектроскопии комплексов заметно, что появляется пик в области 450-550 $см^{-1}$ (металл-азометиновая связь, металл-пиридиновая и металл-сера).

Комплексы были изучены на различные виды биологической активности. При изучении противомикробной активности комплексов на штамм *Staphylococcus aureus* были сделаны выводы, что $[CuL^{B}Br]_2$ проявляет наибольшую активность, в 8 раз больше, чем антибиотик ванкомицин. В ходе изучения антигрибковой активности коплексов на штаммы грибков *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans,* комплекс $[Fe(L^{B})_2]Cl$ проявил выраженную селективность на штамм *Cryptococcus neoformans* со значением *CMI 0.48*µg/mL, что в 4 раза лучше, чем у флуконазола. Комплекс $[CuL^{B}Br]_2$ проявил также высокую ингибирующую активность как на штамм *Cryptococcus neoformans,* так и на *Candida albicans*. Комплексы кобальта проявляют высокую селективную бактериостатическую и бактерицидную активность в отношении грамм-положительных микроорганизмов и противогрибковую активность к плесневым грибам. В целом, комплексы на основе 4-циклогексил-тиосемикарбазона-2-бензоилпиридина (HL^{B}) минимум в 2 раза активнее тех, что на основе 4-циклогексилтиосемикарбазон-2-формилхинолин (HL^{Q}).

Некоторые из комплексов были изучены на анитоксидантную активность по методу ABTS•+ и установлено, что комплекс $[Mn(L^{B})_2]$ является наиболее активным, превышая действие препарата Тролокс в 13 раз.

***Литература*:**

1. NATH, J., GHOSH, H., YELLA, R., &PATEL, B. Molecular iodine mediated preparation of isothiocyanates from dithiocarbamic acid salts. In: *European Journal of Organic Chemistry*, 2009, pp.1849-1851. https://doi.org/10.1002/ejoc.200801270

3. SUN, N., LI, B., SHAO, J., MO, W., HU, B., SHEN, Z., & HU, X. A general and facile one-pot process of isothiocyanates from amines under aqueous conditions. In: *Beilstein journal of organic chemistry*, 8(1), 2012, pp. 61-70. https://www.beilstein-journals.org/bjoc/articles/1860-5397-8-6
2. JANSSON, P.J., SHARPE, P.C., BERNHARDT, P.V., RICHARDSON, D.R. Novel thiosemicarbazones of the ApT and DpT series and their copper complexes: identification of pronounced redox activity and characterization of their antitumor activity. In: *Journal of medicinal chemistry*, 2010, 53(15), pp. 5759-5769. https://doi.org/10.1021/jm100561b