

**МИНИСТЕРСТВО ПРОСВЕЩЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
МОЛДАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

УДК: 54-386:546.47'56'72'73'74':547.497.1:615.28

ГРАУР ВАСИЛИЙ

**ДИЗАЙН И СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ 3d-МЕТАЛЛОВ С
4-АЛЛИЛХАЛЬКОГЕНСЕМИКАРБАЗОНАМИ И ИХ
ПРОИЗВОДНЫМИ**

141.02 – КООРДИНАЦИОННАЯ ХИМИЯ

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук**

КИШИНЁВ, 2017

Диссертация была выполнена на Факультете Химии и Химической Технологии, Департаменте Химии МолдГУ, научно-исследовательской лаборатории «Передовые материалы для биофармацевтики и техники».

Научный руководитель:

Гуля Аурелиан академик, доктор хабилитат химических наук, профессор, Заслуженный деятель науки РМ

Официальные оппоненты:

Чекал Александру доктор химических наук, почетный профессор, Университет “Alexandru Ioan Cuza”, Яссы, Румыния.

Драганча Диана доктор химических наук, конференциар исследователь, Институт Химии АНМ

Состав Специализированного совета по защите диссертации:

Гуцану Василе **председатель**, доктор хабилитат химических наук, профессор

Быркэ Мария **учёный секретарь**, доктор химических наук, конференциар университетар

Рудик Валериу академик, доктор хабилитат биологических наук, профессор, Заслуженный деятель науки РМ

Булместру Ион доктор химических наук, конференциар университетар

Котоя Алёна доктор химических наук, конференциар университетар

Булхак Ион доктор хабилитат химических наук, конференциар исследователь

Защита состоится 12 апреля 2017 в 14⁰⁰

на заседании специализированного совета по защите диссертаций D 30.141.02-01 в Молдавском Государственном Университете, г. Кишинёв, ул. А. Матеевич 60, корпус 4, каб. 222.

Ознакомиться с докторской диссертацией и авторефератом можно в библиотеке Молдавского Государственного Университета и на web-странице С.Н.А.А. (www.cnaa.md)

Автореферат разослан 10 марта 2017

Учёный секретарь Специализированного совета по защите диссертации

Быркэ Мария доктор химических наук, конференциар университетар

Научный руководитель

Гуля Аурелиан академик, доктор хабилитат химических наук, профессор, Заслуженный деятель науки РМ

Автор

Граур Василий

© Граур Василий 2017

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия большой интерес проявляется к металлсодержащим лекарственным средствам. Благодаря различным координационным числам, геометрии и кинетическим свойствам изменяются биологические свойства координационных соединений, что позволяет использовать координационные соединения в медицинской практике, в том числе и в химиотерапии [1]. Лигандное окружение металла обладает существенным влиянием на состав и свойства образующегося комплексного соединения, в то же время органические вещества, применяемые в качестве лекарственных средств, могут быть активированы ионами металлов [2].

Обнаружение противораковой активности цисплатины привело к усиленному изучению противораковых свойств координационных соединений. Часто такие препараты обладают значительными побочными эффектами. Для преодоления этих недостатков синтезируются новые комплексные соединения содержащие различные органические лиганды.

В связи с этим большое внимание уделяется синтезу и исследованиям свойств халькогенсемикарбазонов и комплексов биометаллов с данными лигандами. Большой интерес проявляется к данным соединениям благодаря их фармакологическим свойствам. Такие соединения обладают противомикробными, противогрибковыми, противовирусными, противораковыми и другими видами биологической активности [3].

Таким образом, изучение новых замещенных тиосемикарбазонов, комплексных соединений с данными лигандами с целью нахождения новых соединений, обладающих селективной противомикробной, противогрибковой и противораковой активностью, а также низкой токсичностью остается актуальным направлением современной химии.

Цели и задачи исследования. Целью данной работы является установление влияния введения различных заместителей в первом положении 4-аллилтиосемикарбазида, алкилирования атома серы, замещения атома серы на селен на биологическую активность синтезированных веществ; установление влияния природы центрального атома, природы лиганда, введения во внутреннюю сферу аминов на состав, строение, физико-химические и биологические свойства координационных соединений некоторых 3d металлов с 4-аллилхалькогенсемикарбазонами и их производными; нахождение веществ, обладающих селективной противораковой активностью и низкой токсичностью. Для этого были поставлены следующие задачи: синтез 4-аллилтиосемикарбазонов различных альдегидов и кетонов; алкилирование атома серы; синтез 4-аллилселеносемикарбазона; синтез координационных соединений некоторых 3d металлов с вышеуказанными лигандами; введение различных аминов во внутреннюю

сферу комплексов меди(II); установление состава и строения, противомикробной, противогрибковой и антипролиферативной активности синтезированных веществ.

Методологическая база исследования. Исследование состава, строения и физико-химических свойств производилось с использованием элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопических исследований, определения молярной электропроводности, магнетохимических измерений, рентгеноструктурного анализа. Биологические свойства были изучены в отношении серии стандартных штаммов микроорганизмов, грибов, раковых клеток HL-60, HeLa и нормальных клеток MDCK.

Научная новизна исследования заключается в синтезе и описании 74 новых органических и комплексных соединений с 4-аллилхалькогенсемикарбазами и их производными. введение аминов во внутреннюю сферу комплексов меди. Строение 28 органических веществ и комплексов было установлено методом РСА. Было изучено влияние заместителей в первом положении тиосемикарбазидов, алкилирования серы и замещения серы на селен на состав, строение, физико-химические и биологические свойства координационных соединений биометаллов, установлено влияние природы центрального атома и аниона кислотного остатка на противомикробную, противогрибковую и противораковую активность комплексных соединений биометаллов с данными лигандами, а также установлено влияние введения аминов во внутреннюю сферу комплексов меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазом салицилового альдегида на противомикробную, противогрибковую и противораковую активности. В результате были найдены вещества с селективной противораковой активностью, обладающие низкой токсичностью.

Решенная научная проблема. Синтезированы новые ингибиторы пролиферации раковых клеток, обладающие селективной активностью и низкой токсичностью.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в выявлении корреляции между различными структурными фрагментами тиосемикарбазонов, строением координационных соединений и их биологической активностью. Практическая значимость заключается в синтезе новых координационных соединений, проявляющих высокую противомикробную, противогрибковую и противораковую активности. Кроме того полученные результаты могут быть использованы для чтения спецкурсов I и II циклов (лиценциат и мастерат) обучения по специальностям Химия и Биофармацевтическая Химия.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

- Синтез 11 новых 4-аллилтиосемикарбазонов и их производных, а также 63 новых комплексных соединения цинка, меди, никеля, кобальта, железа.
- Установление строения 28 соединений методом рентгеноструктурного анализа.
- Исследование противомикробной, противогрибковой и противораковой активности синтезированных веществ. Установление влияния заместителей в первом положении тиосемикарбазида, алкилирования серы, замещения серы на селен, природы центрального атома, аниона кислотного остатка, введения аминов во внутреннюю сферу комплексов на биологическую активность.
- Выявление веществ, проявляющих высокую антипролиферативную активность в отношении раковых клеток и низкую токсичность в отношении нормальных клеток.

Внедрение результатов. Продемонстрирована селективная активность синтезированных веществ в отношении раковых клеток, одновременно с их низкой цитостатической активностью в отношении здоровых клеток.

Апробация результатов. Результаты работы были представлены в форме устного доклада и постеров на следующих конференциях: 8th Internatioanl Conference on materials science and condensed matter physics (Chişinau, 2016); The XVIIIth International Conference «Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry» (Chişinau, 2015); 2nd International Conference on Microbial Biotechnology (Chişinau, 2014); The International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova (Chişinau, 2014); The VIIth Internatioanl Conference on materials science and condensed matter physics (Chişinau, 2014); The XVIIth International Conference «Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry» (Chişinau, 2012); 2nd French-Romanian Colloquium on Medicinal Chemistry (Iaşi, România, 2012).

Публикации по теме диссертации. Результаты диссертации были опубликованы в четырех статьях (Studia Universitatis Moldaviae и Journal of Academy of Sciences of Moldova. Life Sciences), в том числе одна без соавторов, 12 тезисах докладов на международных конференциях и одном патенте на изобретение (ВОПИ).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, общих выводов и рекомендаций, списка литературы с 148 источниками, пяти приложений. Материал представлен на 120 страницах и содержит 31 таблицу, 53 рисунка и 20 схем.

Ключевые слова: координационные соединения, 3d металлы, 4-аллилхалькогенсемикарбазоны, 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоны, антипролиферативная активность, противомикробная активность, противогрибковая активность.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** описаны актуальность темы диссертации, поставленные цели и задачи, научная новизна исследования, решенная научная проблема, теоретическая и практическая значимость работы, апробация и внедрение результатов, а также структура и объем диссертации.

1. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 3d-МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ И ИХ ПРОИЗВОДНЫМИ

Данная глава представляет собой литературный обзор по синтезу, строению и биологическим свойствам координационных соединений некоторых тиосемикарбазонов, особенно 4-аллилтиосемикарбазонов, и их производных с 3d металлами [4]. В главе рассматриваются комплексы с алифатическими, ароматическими и гетероароматическими тиосемикарбазонами и их производными, а также смешаннолигандные комплексы с аминами и фосфинами.

2. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 3d-МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Вторая глава посвящена синтезу, строению и свойствам 4-аллилтиосемикарбазонов салицилового альдегида и его производных и координационных соединений некоторых металлов с данными лигандами. Некоторые из данных веществ уже описаны в специализированной литературе, однако в таких работах практически не изучается их биологическая активность.

2.1. Комплексы 3d-металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами салицилового альдегида и 2-гидроксиацетофенона.

Синтез 4-аллилтиосемикарбазонов салицилового альдегида и 2-гидроксиацетофенона производился путем взаимодействия этанольных растворов 4-аллилтиосемикарбазида с соответствующими карбонильными соединениями. ЯМР-спектроскопическое и рентгеноструктурное исследование показало, что как в твердом состоянии, так и в растворе данные тиосемикарбазоны находятся в тионной форме. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается пик при 177-179 ppm, характерный для углерода группы C=S.

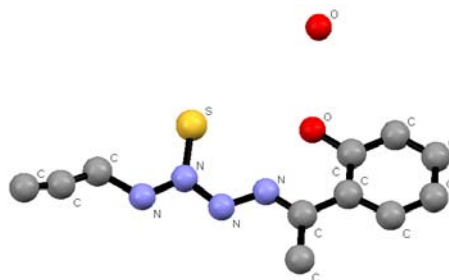


Рис. 1. Строение гидрата 4-аллилтиосемикарбазона 2-гидроксиацетофенона

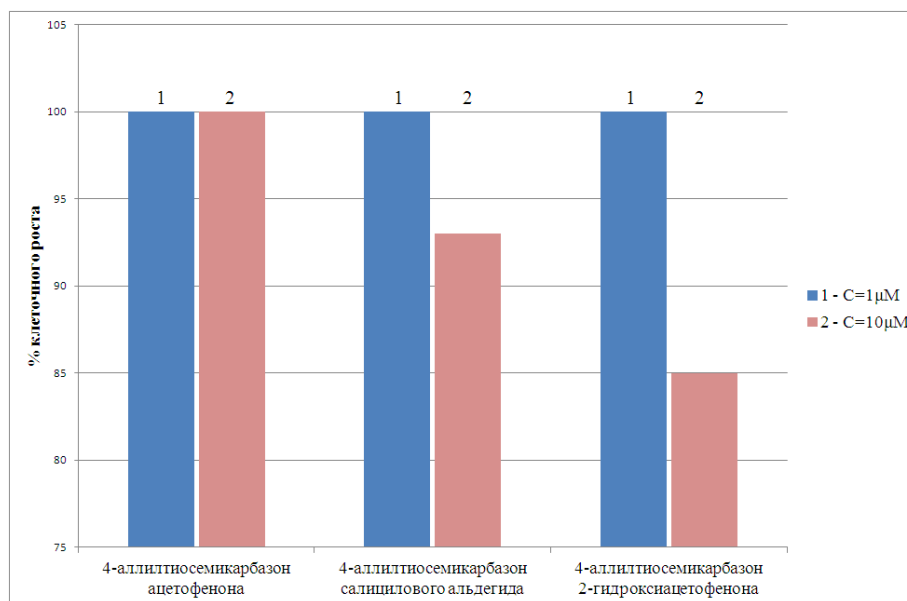


Рис. 2. Пролиферация клеток HL-60 миелоидной лейкемии человек в присутствии исследуемых веществ

Для установления биологической активности данных тиосемикарбазонов была изучена их противораковая активность в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека в сравнении с 4-аллилтиосемикарбазоном ацетофенона (Рис. 2). Из представленных данных видно, что отсутствие гидроксильной группы приводит к полной потере противораковой активности. Сравнение активности 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида и 2-гидроксиацетофенона показывает, что замещение атома водорода в азометиновой группе на метильную группу приводит к росту противораковой активности. Наиболее активный из данных тиосемикарбазонов ингибирует рост и размножение 15% клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека при концентрации 10 μM и активность полностью теряется при более низкой концентрации (1 μM). Такая же зависимость наблюдается и в случае пролиферации раковых клеток HeLa рака шейки матки [5].

В результате взаимодействия этанольных растворов данных тиосемикарбазонов с солями цинка, меди, никеля, кобальта и железа были получены координационные соединения, ИК-спектроскопическое исследование которых показало, что данные тиосемикарбазоны координируются к центральным атомам посредством депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового атома азота и атома серы, образуя пяти- и шестичленные металлоциклы [6]. При перекристаллизации комплекса нитрата меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида из диметилсульфоксида были получены монокристаллы зеленого цвета, строение которого было определено методом РСА (Рис. 3) [7].

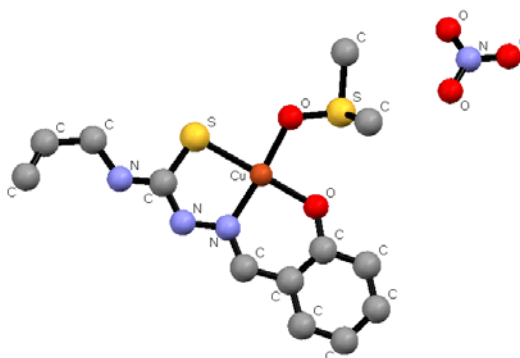


Рис. 3. Строение комплекса $[\text{Cu}(\text{DMSO})(\text{HL}^1)]\text{NO}_3$
(H_2L^1 – 4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида)

Комплекс обладает мономерным строением. Три координационных места занимают ONS-донорные атомы монодепротонированного лиганда H_2L^1 , а четвертое занимает атом кислорода молекулы диметилсульфоксида. Во внешней сфере находится нитрат-ион.

Изучение противомикробной и противогрибковой активности показало, что 4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида не проявляет противомикробной активности в отношении грам-отрицательных микроорганизмов и *Candida albicans*, но проявляет как бактериостатическую, так и бактерицидную активность в отношении грам-положительных микроорганизмов в интервале концентраций 7-60 мкг/мл. Координация к ионам кобальта приводит к полной потере активности. Комплексы меди обладают значениями минимальных подавляющих концентраций (МПК) по отношению к грам-отрицательным микроорганизмам в диапазоне 15-60 мкг/мл, а в отношении грам-положительных – 0.7-7 мкг/мл.

Координация 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида к иону меди(II) приводит к усилению противораковой активности в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека. При концентрации 10 μM происходит подавление роста и размножения 100% раковых клеток, однако активность теряется при меньших

концентрациях. Координация к иону кобальта приводит к полной потере его активности. Исследование ингибирующего действия данных комплексов на нормальные клетки MDCK показало, что хотя активность в отношении раковых клеток несколько выше, данные комплексы не обладает существенной селективностью в отношении раковых клеток.

2.2. Комплексы 3d-металлов с 4-аллилтиосемикарбазами замещенных салицилового альдегида

С целью изучения влияния введения различных заместителей в салицилиденный фрагмент на свойства тиосемикарбазонов и комплексов биометаллов с ними, были синтезированы шесть 4-аллилтиосемикарбазонов, содержащих в салицилиденном фрагменте в различных положениях заместители Br, NO₂, OH, OCH₃ [8]. Строение четырех из них было установлено методом рентгеноструктурного анализа [9]. ЯМР спектроскопическое исследование показало, что, как и в случае 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида, данные тиосемикарбазоны также находятся в тионной форме. ИК-спектроскопическое исследование комплексов меди и кобальта с данными лигандами показало, что введение заместителей не повлияло на способ координации: 4-аллилтиосемикарбазоны замещенных салицилового альдегида остаются трехдентатными лигандами с ONS-набором донорных атомов. Строение одного комплекса меди было установлено методом рентгеноструктурного анализа, который подтверждает выводы, сделанные на основе ИК-спектроскопического исследования.

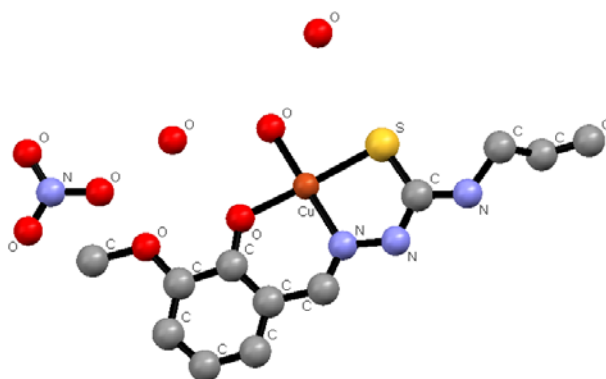


Рис. 4. Строение комплекса $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{HL}^8)]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
(H_2L^8 – 4-аллилтиосемикарбазон 3-метоксисалицилового альдегида)

Введение заместителей в салицилиденный фрагмент привело к изменению биологической активности как некоординированных тиосемикарбазонов, так и координационных соединений с ними [10]. Так, введение двух атомов брома в бензольное кольцо приводит к полной потере активности в отношении клеток HL-60 миелоидной

лейкемии человека. Наибольшая активность тиосемикарбазона наблюдается в случаях введения в салицилиденновый фрагмент азометина атома брома в пятое положение или метокси-группы в третье положение. Данные тиосемикарбазоны подавляют рост и размножение раковых клеток более чем на 50% при концентрации 10 μM . Комплексы меди проявляют более высокую активность по сравнению с соответствующими тиосемикарбазонами, а комплексы кобальта менее активны. Наиболее активным веществом данной серии является комплекс $\text{Cu}(\text{HL}^8)\text{Cl}$ (H_2L^8 – 4-аллилтиосемикарбазон 3-метоксисалицилового альдегида), который подавляет рост и размножение раковых клеток на 100% при концентрациях 10 μM и 1 μM , но полностью теряет активность при более низкой концентрации. Кроме того в большинстве случаев цитостатическое действие данного ряда веществ в отношении нормальных клеток MDCK в 10 и более раз слабее их действия в отношении раковых клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека, что указывает на селективность противораковой активности данных веществ.

2.3. Комплексы 3d-металлов с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-гидрокси-1-нафталальдегида

Было изучено влияние замещения салицилиденного фрагмента 4-аллилтиосемикарбазонов на 2-гидрокси-1-нафталиденный [11]. Замещение салицилиденного фрагмента на 2-гидрокси-1-нафталиеновый не привело к росту противомикробной активности тиосемикарбазона и комплексов биометаллов с ним, но усилило антипролиферативные свойства в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека. Селективность противораковой активности остается низкой, так как значения концентраций полумаксимального ингибирования (IC_{50}) в отношении раковых и нормальных клеток отличаются менее чем в 2 раза.

2.4. Аминсодержащие комплексы меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами салицилового альдегида и его замещенными

Так как исследование литературы показало, что введение аминов во внутреннюю сферу комплексов меди(II) приводит к изменению их биологической активности, был осуществлен синтез ряда смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллиптиосемикарбазонами салицилового альдегида (H_2L^1) и его замещенных и различными гетероароматическими аминами, такими как: пиридин, 3,5-дибромпиридин, пиколины, 2,5-лутидин, имидазол, 2,2'-бипиридил, 4,4'-бипиридил, 1,10-фенантролин.

Магнетохимическое исследование полученных координационных соединений меди (II) показало, что они могут обладать как полиядерным, так и мономерным

строением. Методом рентгеноструктурного анализа было установлено строение шести синтезированных смешаннолигандных комплексов [12, 13]. Они обладают димерным строением с мостиковыми фенольными атомами кислорода или мономерным строением в случае комплексов ацетата меди(II) и бидентатных аминов.

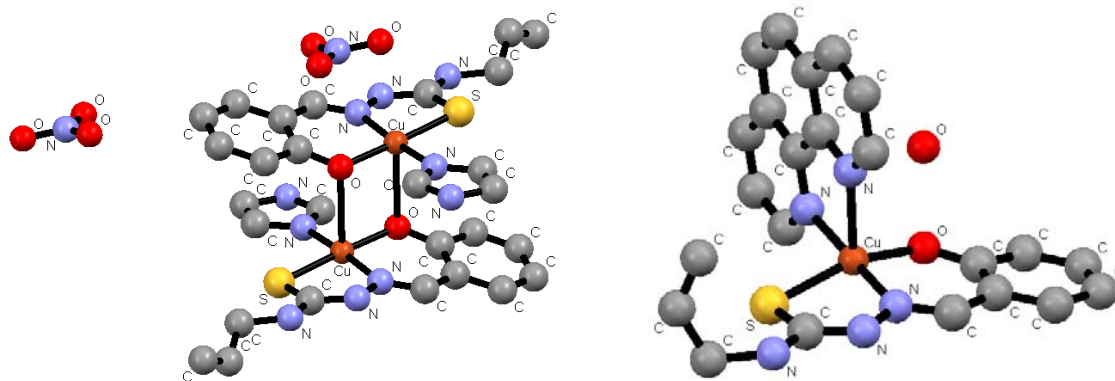


Рис. 5. Строение комплексов $[\text{Cu}_2(\text{Im})_2(\text{HL}^1)_2](\text{NO}_3)_2$ и $[\text{Cu}(1,10\text{-Phen})(\text{L}^1)] \cdot \text{H}_2\text{O}$
 $(\text{H}_2\text{L}^1 - 4\text{-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида};$
 $\text{Im} - \text{имидазол}; 1,10\text{-Phen} - 1,10\text{-фенантролин})$

Координационные полиэдры исследуемых веществ представляют собой искаженные квадратные пирамиды. Центральные атомы меди в них имеют координационное число 5. 4-аллилтиосемикарбазон выступает в качестве трехдентатного, монодепротонированного лиганда и координируется к центральному атому посредством депротонированного фенольного кислорода, азометинового азота и атом серы, находящегося в тионной форме (длина связи C=S равна 1.699-1.717 Å) или тиольной форме (длина связи C-S равна 1.741-1.742 Å). При этом образуются пяти- и шестичленные металлоциклы. Четвертое координационное место в основании пирамиды в случае димерных комплексов занимает атом азота соответствующего амина, а в апикальной позиции находится мостиковый фенольный атом кислорода соседнего лиганда. В случае мономерных комплексов, четвертые и пятые позиции заняты атомами азота соответствующего бидентатного амина.

Для исследования противораковой активности смешаннолигандных координационных соединений и их цитостатического действия в отношении здоровых клеток MDCK в таблице 1 представлены значения IC_{50} смешаннолигандных комплексов меди с аминами в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека, HeLa рака шейки матки и MDCK эпителия почек собаки. Из таблицы видно, что данные два аминсодержащих координационных соединения меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида H_2L^1 проявляют селективную активность в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека. Введение аминов привело к уменьшению значений

IC₅₀ более чем в 15 раз по сравнению с соответствующим комплексом без амина во внутренней сфере. Кроме того, значения IC₅₀ для данного вида раковых клеток в 30 раз меньше, чем для здоровых клеток, что указывает на то, что негативное влияние данных соединений на здоровые клетки намного ниже, чем на раковые клетки HL-60. Таким образом, введение аминов усилило противораковую активность и привело к усилению селективности ингибирующей активности.

Таблица 1. Значения IC₅₀ ряда синтезированных веществ в отношении клеток HL-60, HeLa и MDCK

Соединение	IC ₅₀ , μM		
	HL-60	HeLa	MDCK
H ₂ L ¹	>10	>100	>100
Cu(HL ¹)NO ₃ ·H ₂ O	5	1.3	6
Cu(Im)(HL ¹)NO ₃	0.32	7	12
Cu(3,5-Br ₂ Py)(HL ¹)NO ₃	0.28	5	9

Изучение противомикробной и противогрибковой активности проведено в отношении грам-положительных, грам-отрицательных микроорганизмов и *Candida albicans*. Установлено, что введение аминов в комплекс приводит к уменьшению минимальных подавляющих (МПК) и минимальных бактерицидных концентраций (МБК). При этом наибольшую противомикробную активность в отношении грам-отрицательных микроорганизмов проявляет комплекс, содержащий γ-пиклоин во внутренней сфере (Cu(γ-Pic)(HL¹)NO₃). Комплекс с бидентатным 1,10-фенантролином (Cu(1,10-Phen)(L¹)·H₂O) обладает наименьшей МПК в отношении грам-положительных микроорганизмов и *Candida albicans*. Замена 3,5-дибромпиридина на имидазол приводит к усилению активности в отношении всего спектра использованных микроорганизмов и грибов, а замена салицилиденового фрагмента на 3,5-дибросалицилиденовый в составе 4-аллилтиосемикарбазонов приводит к усилению активности в отношении грам-положительных микроорганизмов и *Candida albicans*.

3. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 3d-МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНИМИ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

3.1. Координационные соединения 3d-металлов с 4-аллилтиосемикарбазоном 5-нитрофурула

Фрагмент 5-нитрофурана встречается в некоторых противомикробных препаратах, таких как фурацилин, нитрофурантоин, фуразолидон и др. Поэтому представляло интерес изучить влияние введения нитрофуранового фрагмента в состав исследуемых тиосемикарбазонов. Для этого реакцией конденсации был получен 4-аллилтиосемикарбазон 5-нитрофурула, чистота и строение которого были установлены, используя ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопию [14]. Данный тиосемикарбазон образует с ионами меди(II) и никеля (II) комплексы в молярном отношении 2:1. На основании ИК-спектроскопического исследования можно сделать вывод, что данный тиосемикарбазон является бидентатным NS-лигандом. Исследование противораковых свойств данных веществ показало, что они ингибируют 50-70% раковых клеток HL-60 только при концентрации 10 μM . Также было установлено, что данные соединения не проявляют высокой противомикробной активности. Значения МПК и МБК находятся в интервале 0.12-2.0 мг/мл [15].

3.2. 4-аллилтиосемикарбазоны 2-, 3-, 4-формилпиридина и их замещенных

С целью нахождения наиболее активных 4-аллилтиосемикарбазонов формилпиридинов и их производных были синтезированы 4-аллилтиосемикарбазоны формилпиридина с различными положениями карбонильных групп в пиридиновом кольце, 2-ацетил- и 2-бензоилпиридинов, а также 2-формилхинолина и 6-бром-2-формилпиридина.

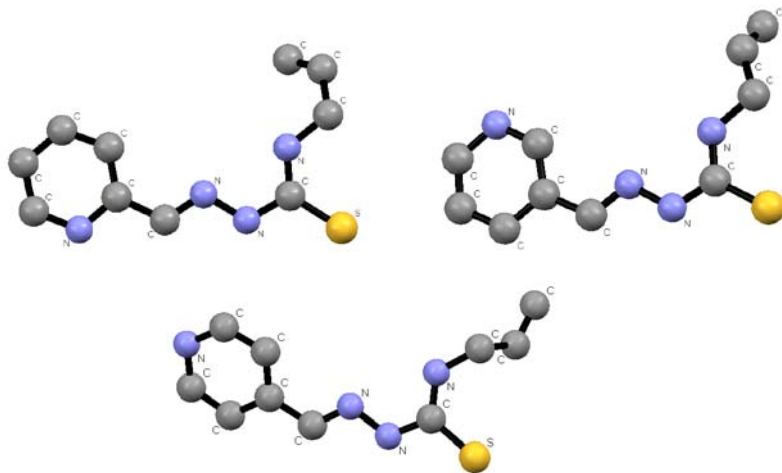


Рис. 6. Строение 4-аллилтиосемикарбазонов 2-, 3- и 4-формилпиридинов

Исследование противораковой активности 4-аллилтиосемикарбазонов 2-, 3- и 4-формилпиридинов в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека показало, что положение атома азота существенно влияет на активность данных соединений: 4-аллилтиосемикарбазон 2-формилпиридина (HL¹¹) подавляет рост и размножение клеток лейкемии человек на 100% при концентрациях 10 μM и 1 μM . Изменение положения азота в пиридиновом фрагменте приводит к полной потере противораковой активности.

Установлено, что введение атома брома в шестое положение пиридинового кольца приводит к потере противораковой активности. Таким образом, можно сделать вывод, что введение электроноакцепторных заместителей в пиридиновый фрагмент данных тиосемикарбазонов приводит к уменьшению противораковой активности. Введение хинолинового фрагментов также уменьшило активность. Поэтому дальнейшее исследование проводилось в отношении 4-аллилтиосемикарбазонов 2-формилпиридина и его замещенных. В качестве замещенных 2-формилпиридина были использованы 2-ацетилпиридин и 2-бензоилпиридин. Чистота и строение полученных тиосемикарбазонов были доказаны с помощью ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии.

Замещение азометинового водорода на метильную и фенильную группы привело к усилению противораковой активности. 4-аллилтиосемикарбазоны 2-ацетил- и 2-бензоилпиридина подавляют рост и размножение клеток HL-60 при концентрациях 10 μM , 1 μM и 0.1 μM почти на 100%. В связи с этим было проведено дополнительное исследование противораковой активности данных соединений и при концентрации 0.01 μM , при которой данные тиосемикарбазоны подавляют рост и размножение от 10 до 17% раковых клеток.

Исследование ингибирующей активности данных веществ в отношении нормальных клеток MDCK показало, что значения IC₅₀ для здоровых клеток более чем в 250 раз превышают соответствующие значения для раковых клеток HL-60, что указывает на селективность противоракового действия данных веществ. Определение полумлетальной дозы для 4-аллилтиосемикарбазона 2-ацетилпиридина дало значение LD₅₀ = 1050 мг/кг, что указывает на принадлежность данного вещества к классу малотоксичных веществ.

3.3. Координационные соединения 3d-металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами 2-формил-, 2-ацетил- и 2-бензоилпиридинов.

Синтез координационных соединений меди, никеля, железа и кобальта с 4-аллилтиосемикарбазонами 2-формил- и 2-ацетилпиридинов производился путем взаимодействия этанольных растворов соответствующего тиосемикарбазона и соли

металла. Синтез координационных соединений с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-бензоилпиридина производился темплатным путем. Это позволило сократить время синтеза, так как для синтеза данного тиосемикарбазона без матрицы ионов 3d металлов требуется длительный нагрев.

Магнетохимическое исследование синтезированных соединений показало, что большинство комплексов меди (II) обладают значением эффективного магнитного момента, характерным для одного неспаренного электрона, что указывает на отсутствие частичного спаривания неспаренных электронов атомов меди. В случаях комплексов ацетата меди(II) с данными лигандами найденные значения эффективных магнитных моментов занижены, что возможно в случае полиядерного строения данных комплексов. Комплексы кобальта диамагнитны, что указывает на октаэдрическое строение данных комплексов и нахождение кобальта в степени окисления +3. Сравнительный анализ ИК спектров комплексов и соответствующих тиосемикарбазонов показал, что тиосемикарбазоны координируются к центральным атомам посредством пиридинового и азометинового атомов азота, а также атома серы, находящегося в тиольной или тионной форме.

Строение пяти координационных соединений меди (II) и никеля (II) было установлено с помощью рентгеноструктурного анализа.

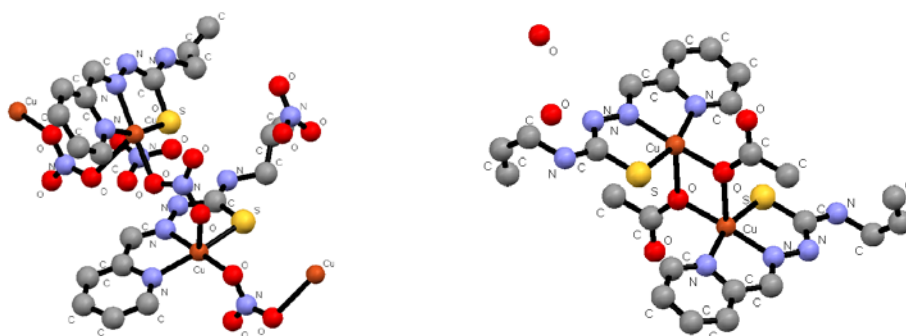


Рис. 7. Строение комплексов $[\text{Cu}(\text{HL}^{11})\text{NO}_3]_n(\text{NO}_3)_n$ и $[\text{Cu}_2(\text{L}^{11})_2(\text{CH}_3\text{COO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (HL^{11} – 4-аллилтиосемикарбазон 2-формилпиридина)

Комплекс $\text{Cu}(\text{HL}^{11})(\text{NO}_3)_2$ обладает полимерным строением (Рис. 7). Его координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. Тиосемикарбазон HL^{11} выступает в качестве трехдентатного недепротонированного лиганда в тионной форме (длина связи C-S 1.698 Å), который координируется к центральному атому посредством пиридинового и азотметинового атомов азота и атома серы. При этом образуется два пятичленных металлоцикла. Четвертое координационное место в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атомы кислорода двух

нитрат-ионов, которые выполняют роль мостиков между атомами меди. На каждый атом меди приходится один нитрат-ион во внешней сфере.

При проведении реакции между ацетатом меди(II) и 4-аллилтиосемикарбазоном 2-формилпиридина HL¹¹ в этанольной среде происходит переход тиосемикарбазона HL¹¹ в тиольную форму (длина связи C-S 1.736 Å) с последующей депротонизацией и образуется комплекс меди димерного строения. Четвертую позицию в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атомы кислорода двух ацетат-ионов, которые выполняют роль мостиков между атомами меди, координируясь посредством тех же атомов кислорода и к соседнему атому меди.

Изучение бактериостатической и бактерицидной активностей синтезированных веществ показало, что 4-аллилтиосемикарбазоны 2-формил- и 2-ацетилпиридина обладают значениями МПК и МБК от 1.5 до 1000 мкг/мл. Координация данных тиосемикарбазонов к иону меди(II) приводит к росту противомикробной и противогрибковой активности. Значения МПК и МБК для координационных соединений лежат в диапазоне 0.7-120 мкг/мл. Комплексы меди проявляют приблизительно одинаковую активность как в отношении грам-положительных, так и в отношении грам-отрицательных микроорганизмов и *Candida albicans*. Замещение нитрат-иона на хлорид-ион в составе комплексов меди(II) приводит к усилению активности.

Исследование противораковой активности в отношении клеток HL-60 показало, что основное влияние на противораковую активность оказывает природа центрального атома и для комплексов однопипного состава уменьшается в ряду Cu>Ni>Zn>Fe>Co. Комплексы меди и никеля проявляют более высокую активность, чем соответствующие тиосемикарбазоны. Если сравнивать однопипные комплексы меди(II) с данными лигандами, то активность увеличивается в зависимости от природы заместителя в азометиновой группе в ряду H<C₆H₅<CH₃. На противораковую активность исследуемых веществ оказывает влияние также и природа кислотного остатка. Однако влияние аниона выражена намного слабее, чем природы центрального атома и заместителя в азометиновом фрагменте. Для двух наиболее активных координационных соединений меди было проведено изучение противораковой активности и при концентрации 0.01 мМ. Их активность превышает активность доксорубина, применяемого в медицинской практике, при концентрациях 0.1 и 0.01 мМ, что указывает на перспективность дальнейшего исследования данных веществ с целью применения на практике.

Для определения селективности противораковой активности синтезированных соединений были также определены антипролиферативная активность в отношении

клеток HeLa рака шейки матки и цитостатическое действие данных веществ в отношении здоровых клеток MDCK (Таблица 2).

Таблица 2. Значения IC_{50} ряда синтезированных веществ в отношении клеток HL-60, HeLa и MDCK

Соединение	IC_{50} , μM		
	HL-60	HeLa	MDCK
HL ¹¹	0.38	>100	>100
Cu(HL ¹¹)(NO ₃) ₂	0.052	0.6	6
Cu(L ¹¹)(CH ₃ COO)·H ₂ O	0.25	0.35	3.5
Zn(L ¹¹)Cl	0.38	-	-
Ni(HL ¹¹) ₂ Cl ₂ ·H ₂ O	0.06	>100	>100
HL ¹⁴	0.035	4.5	>100
Cu(HL ¹⁴)(NO ₃) ₂	0.022	3.2	4.2
Cu(L ¹⁴)(CH ₃ COO)	0.04	0.32	3.6
HL ¹⁵	0.032	-	>100
Cu(L ¹⁵)Cl	0.04	0.038	2.4

Как видно из полученных значений IC_{50} данных трех видов клеток, наибольшую активность данные вещества проявляют в отношении клеток HL-60. Клетки HeLa менее чувствительны к данным веществам. Значения IC_{50} для здоровых клеток превосходят IC_{50} в отношении клеток HL-60 в 15 и более раз, таким образом, данные вещества обладают селективным действием в отношении раковых клеток. Для наиболее селективных веществ активность в отношении раковых клеток более чем в 100 раз превосходит активность в отношении здоровых клеток. Так комплекс Ni(HL¹¹)₂Cl₂·H₂O, проявляющий высокую противораковую активность, практически не влияет на рост и размножение здоровых клеток [16].

3.4. Синтез, строение и свойства 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона и 4-аллилселеносемикарбазона 2-формилпиридина и комплексов хлорида меди (II) с ними

Представляло интерес изучить, как повлияют на состав строение и свойства алкилирование атома серы в составе 4-аллилтотиосемикарбазона и замещение атома серы на селен. В результате исследования были найдены условия алкилирования

4-аллилтиосемикарбазидного фрагмента по атому серы и последующего замещения группы S-CH₃ на гидроселенид-ион [17].

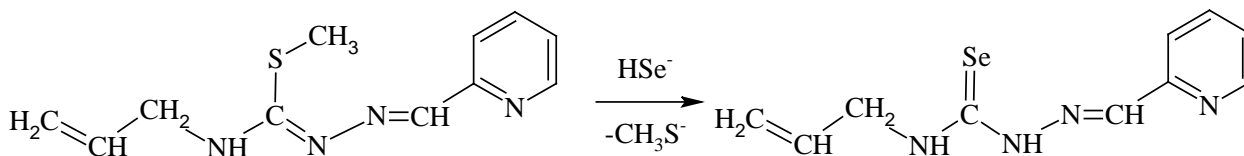


Схема 1. Синтез 4-аллилселеносемикарбазона 2-формилпиридина

Полученные соединения были изучены с помощью ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Исследование показало, что в растворе 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина присутствует в двух таутомерных формах. Алкилирование подтверждается исчезновением в спектре ЯМР ¹³C пика в области 177-179 ppm, характерного для углерода группы C=S, и появлением нового пика в области 163-167 ppm, характерного для C-S в изотиосемикарбазонах, а также появлением пика в области 12-14 ppm характерного для углерода метильной группы. Кроме того, в спектре ЯМР ¹H появляется синглет при 2.41-2.52 ppm, соответствующий водородам метильной группы. В спектре ЯМР ¹³C 4-аллилселеносемикарбазона 2-формилпиридина появляется пик при 176.35, характерный для углерода группы C=Se. Также строение данных соединений было установлено методом рентгеноструктурного анализа [18].

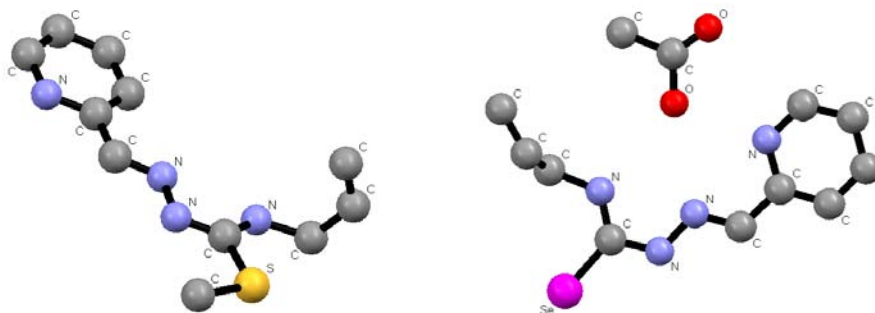


Рис. 8. Структуры 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона (HL¹⁸) и 4-аллилселеносемикарбазона (HL¹⁹) 2-формилпиридина

В результате взаимодействия этанольных растворов данных соединений с хлоридом меди были получены координационные соединения Cu(HL¹⁸)Cl₂ и Cu(L¹⁹)Cl, ИК-спектроскопическое исследование которых показало, что 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина координируется к центральному атому посредством NNN-набора донорных атомов, а 4-аллилселеносемикарбазон – с помощью NNSe-набора донорных атомов.

Исследование противораковой активности данных соединений в отношении клеток HL-60 показало, что 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина (HL¹⁸) не проявляет активности в отношении данного вида раковых клеток, а комплекс меди с данным лигандом (Cu(HL¹⁸)Cl₂) подавляет пролиферацию клеток миелоидной лейкемии человека HL-60 на 100% при концентрации 10 μM, на 30% при концентрации 1 μM и полностью теряет активность при более низкой концентрации [19].

Как некоординированный 4-аллилселеносемикарбазон 2-формилпиридина (HL¹⁹), так и комплекс меди(II) с данным лигандом проявляют противораковую активность в отношении клеток HL-60 при концентрациях 10 μM и 1 μM. Активность при более низкой концентрации (0.1 μM) практически исчезает. Как видно из гистограммы (Рис. 9), активность комплекса Cu(L¹⁹)Cl превышает активность селеносемикарбазона HL¹⁹ при концентрациях 1 μM и 10 μM. Если сравнивать противораковую активность данных веществ с их серусодержащими аналогами (HL¹¹, Cu(L¹¹)Cl), то можно сделать вывод, что замещение атома серы на селен приводит к небольшому снижению противораковой активности.

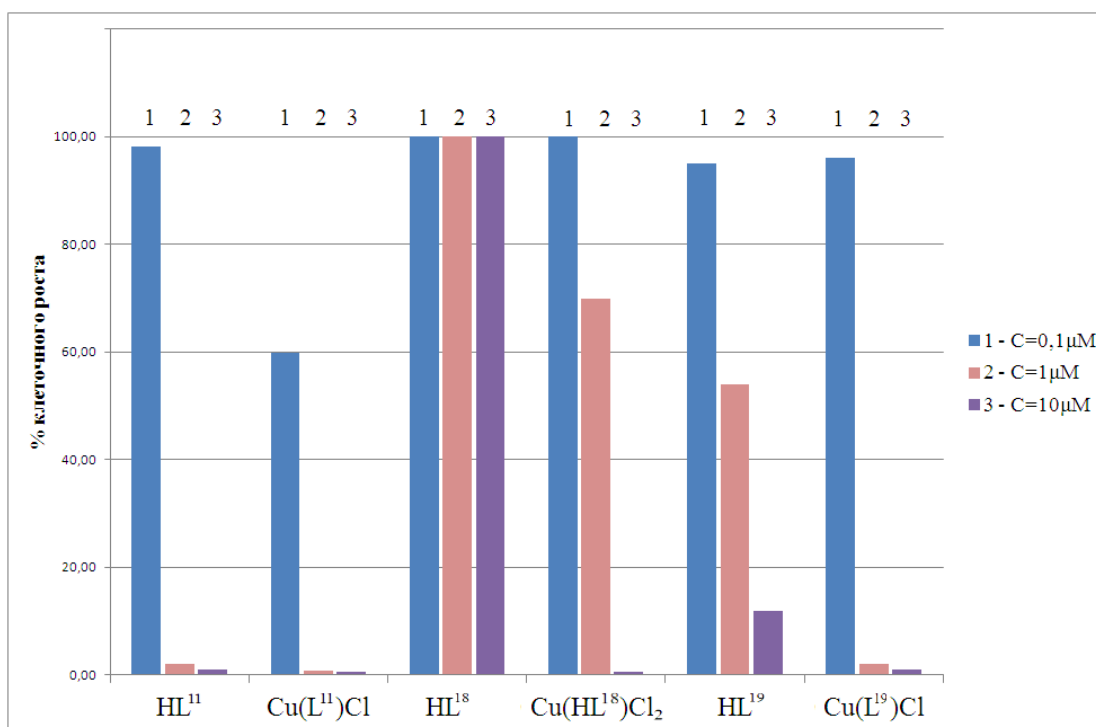


Рис. 9. Пролиферация клеток HL-60 в присутствии ряда синтезированных веществ

Противомикробная активность данных соединений по отношению к грам-отрицательным микроорганизмам выражена слабее, чем в отношении грам-положительных микроорганизмов и *Candida albicans*. Замещение атома серы на селен и

алкилирование серы приводит к значительному росту противомикробной активности в отношении грам-положительных микроорганизмов. При этом происходит снижение значений МПК и МБК в 10 и 40 раз, соответственно. Кроме того наблюдается увеличение фунгицидной активности в отношении *Candida albicans* при переходе от тиосемикарбазона к соответствующему селеносемикарбазону. Значения МПК и МБК уменьшаются в 2 и 4 раза, соответственно. Однако одновременно происходит снижение противомикробной активности в отношении грам-отрицательных микроорганизмов. Значения МПК и МБК увеличиваются в 33 и 2 раза, соответственно.

4. МЕТОДЫ СИНТЕЗА, АНАЛИЗА И ИССЛЕДОВАНИЯ

Четвертая глава содержит информацию о примененных исходных веществах, методах синтеза тиосемикарбазонов и их производных, координационных соединений, методах химического анализа, физических и физико-химических исследованиях, методик исследования биологических свойств синтезированных веществ. Методы исследования органических и комплексных соединений, использованные в данной работе, включают в себя элементный анализ на азот и металлы, определение температур плавления, магнетохимические исследования и определение молярной электропроводности, а также ИК и ЯМР спектроскопические исследования и рентгеноструктурный анализ. Исследование биологических свойств включает в себя определение противомикробной, противогрибковой, а также цитостатической активностей в отношении раковых клеток HL-60 и HeLa, а также нормальных клеток MDCK.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. В данной работе были синтезированы 11 новых 4-аллилтиосемикарбазонов и их производных, а также 63 новых комплексных соединения меди, никеля, кобальта, железа и цинка с данными лигандами. Были найдены условия алкилирования атома серы в составе тиосемикарбазонов, замещения атома серы на селен, а также введения во внутреннюю сферу комплексов меди(II) с данными лигандами различных гетероароматических аминов.
2. ЯМР спектроскопическое исследование синтезированных 4-аллилхалькогенсемикарбазонов показывает, что в растворе данные молекулы находятся в тионной форме. 4-Аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина в растворе находится в двух таутомерных формах.
3. Строение 28 синтезированных соединений было установлено методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Было установлено, что в твердом состоянии молекулы 4-аллилхалькогенсемикарбазонов также находятся в тионной форме. Молекулы тиосемикарбазонов являются практически плоскими за исключением аллильного фрагмента.
4. РСА синтезированных комплексных соединений показал, что комплексы меди обладают координационным числом 4 или 5, при этом комплексы могут обладать мономерным, димерным и полимерным строением. Координационные соединения никеля обладают октаэдрическим мер-строением. 4-Аллилтиосемикарбазоны в данных комплексах выступают в качестве трехдентатных лигандов с NNS- или ONS-набором донорных атомов и образуют пяти- и шестичленные металлоциклы.
5. Для комплексов, строение которых не было установлено методом рентгеноструктурного анализа, способ координации лиганда к центральному атому был установлен на основании сравнительного анализа ИК спектров комплексов и соответствующих лигандов, а также с помощью магнетохимического исследования. Магнетохимическое исследование показало, что комплексы меди могут обладать мономерным и полиядерным строением, комплексы никеля обладают октаэдрическим и квадратно-плоскостным строением, комплексы кобальта и железа находятся в октаэдрическом лигандном окружении, причем центральный атом кобальта находится в степени окисления +3.

6. Для синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов, их производных и координационных соединений биометаллов с данными лигандами была изучена противомикробная активность в отношении серии стандартных штаммов грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов, противогрибковая активность и противораковая активность в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека, клеток HeLa рака шейки матки, а также ингибирующее действие на нормальные клетки MDCK эпителия почек собаки. На основании полученных результатов было установлено влияние природы заместителя в первом положении 4-аллилтиосемикарбазонов, алкилирования серы, замещения атома серы на селен, природы центрального атома, кислотного остатка, введения аминов во внутреннюю сферу меди(II) на биологическую активность синтезированных соединений [20]. Установлено:

- замещение салицилиденового фрагмента в первом положении 4-аллилтиосемикарбазонов на 2-пиколиденовый фрагмент приводит к значительному росту биологической активности;
- изменение положения атома азота в пиколиденовом фрагменте приводит к полной потере противораковой активности 4-аллилтиосемикарбазонов;
- замещение атома водорода в азометиновой группе на метильный и фенильный радикалы приводит к усилению противомикробной, противогрибковой и противораковой активности 4-аллилтиосемикарбазонов ароматических и гетероароматических карбонильных соединений, а также образуемых ими координационных соединений;
- метилирование серы приводит к усилению противомикробной активности в отношении грам-положительных микроорганизмов, но при этом теряется противораковая активность;
- замещение атома серы на селен приводит к усилению противомикробной активности в отношении грам-положительных микроорганизмов, а также противогрибковой активности;
- координация синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов и их производных к ионам биометаллов приводит к изменению их биологической активности, которое прежде всего связано с природой центрального атома. Активность уменьшается в ряду $Cu > Ni > Zn > Fe > Co$;
- природа кислотного остатка также оказывает влияние на противомикробную, противогрибковую и противораковую активность

соединений. Наиболее высокая противомикробная и противогрибковая активность наблюдается в случае ионов Cl^- и Br^- . Влияние природы аниона на противораковую активность выражено слабее;

- введение аминов во внутреннюю сферу комплексов меди(II) приводит к усилению противомикробной, противогрибковой активности, а также к значительному росту противораковой активности;
- синтезированные 4-аллилтиосемикарбазоны и их производные, а также координационные соединения биометаллов во многих случаях проявляют селективную противораковую активность, оказывая намного меньшее влияние на рост и размножение нормальных клеток MDCK.

Решенной научной проблемой в данной диссертации является синтез новых ингибиторов роста и размножения раковых клеток, обладающих селективной активностью и низкой токсичностью.

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

- синтез новых тиосемикарбазонов гетероароматических кетонов с карбонильной группой, находящейся в α -положении к донорным гетероатомам;
- усиление биологической активности данных соединений за счет координации к ионам биометаллов, особенно меди(II) и никеля(II);
- введение аминов во внутреннюю сферу координационных соединений с тиосемикарбазонами с целью усиления селективности противораковой активности;
- использование в качестве противораковых веществ для дальнейших предклинических и клинических испытаний координационные соединения меди (II) с 4-аллилтиосемикарбазонами 2-формилпиридина и его производных, а также гидрат хлорида бис(N-аллил-2-(пиридин-2-илметилиден)гидразинкарботиоамид)-никеля(II), проявляющий высокую противораковую активность и одновременно практически не влияющий на рост и размножение здоровых клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bruijninx P., Sadler P. New trends for metal complexes with anticancer activity. In: *Current Opinion in Chemical Biology*, 2008, vol. 12(2), p. 197-206.
2. Hambley T. W. Developing new metal-based therapeutics: challenges and opportunities. In: *Dalton Transactions*, 2007, vol. 43, p. 4929-4937.
3. Gulea A., Poirier O., Roy J. et al. In vitro antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: chemical synthesis and structure - activity relationships. In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 23(6), p. 806-818.
4. **Graur V.** Synthesis, structure and biological activity of N(4)-allyl-3-thiosemicarbazones and their coordination compounds with some 3d metals. In: *Studia Universitatis Moldaviae*, 2015, vol. 86, p. 130-141.
5. **Graur V.**, Savcin S., Tsapkov V., Gulea A. Synthesis and antitumor activity of copper, nickel and cobalt coordination compounds with 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone N(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae*, 2015, vol. 81, p. 210-215.
6. **Graur V.**, Chiumakov Yu., Zariciuc E., Petrenko P., Tsapkov V., Gulea A. Coordination compounds of some 3d-metals with 4-allylthiosemicarbazones of salicylaldehyde and its derivatives. In: *The International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova*. Chişinau, May 28-30, 2014, p. 77.
7. Petrenko P., Chumakov Yu., **Graur V.**, Tsapkov V., Gulea A. The crystal structures of dimethylsulfoxide-N-allyl-2-(2-hydroxybenzylidene)hydrazinecarbothioamido)-copper(II) and dimethylformamide-N-allyl-2-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)methylen-hydrazinecarbothioamido)-copper(II) nitrates. In: *8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics*. Chişinau, September 12-16, 2016, p.169.
8. Gulea A., **Graur V.**, Zariciuc E., Jalba A., Tsapkov V., Sofroni L., Rudic V. Synthesis, antitumor, and antimicrobial activity of some 3d-metal complexes with 4-allylthiosemicarbazones of salicylaldehyde and its derivatives. In: *2nd French-Romanian Colloquium on Medicinal Chemistry*. Iaşi, Romania, October 03-05, 2012, p.59.
9. Chumakov Yu., Petrenko P., **Gaur V.**, Tsapkov V., Gulea A. The study of crystal structures of substituted salicyldehyde 4-allylthiosemicarbazones and their complexes with cobalt and copper. In: *7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics*. Chişinau, September 16-19, 2014. – p.181.
10. Gulea A., Zariciuc E., **Graur V.**, Tsapkov V., Rudic V. Antimicrobial effect of copper and cobalt coordination compounds with salicylidene-4-allylthiosemicarbazidate and its derivatives. In: *2nd International Conference on Microbial Biotechnology*. Chişinau, October 9-10, 2014, p. 136.
11. Gulea A., **Graur V.**, Zariciuc E., Tsapkov V. Synthesis, structure and biological activity of some 3d-metal complexes of some derivatives of salicylaldehyde

4-allylthiosemicarbazones. In: The XVII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry". Chişinău, October 24-26, 2012, p. 109-110.

12. Petrenko P., **Graur V.**, Chumakov Yu., Smaglie V., Tsapkov V., Crudu V., Eftodii S., Poirier D., Gulea A. The crystal structures of imidazole-[2-(2-hydroxy-benzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazincarbothioamide]-copper(II) and (3,5-dibromopyridine)-[2-(2-hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide]copper(II) nitrates. In: The XVIIIth International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry". Chişinău, October 8-9, 2015, p.120.

13. Petrenko P., Chumakov Yu., **Graur V.**, Smaglie V., Tsapkov V., Gulea A. The crystal structures of [(2-hydroxybenzylidene)-4-(prop-2-en-1-yl)thiosemicarbazido(2-)]-(2,2'-bipyridine)copper and [(2-hydroxybenzylidene)-4-(prop-2-en-1-yl)-thiosemicarbazido(2-)]-(1,10-phenanthroline)copper hydrates. In: 8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chişinău, September 12-16, 2016, p.184.

14. **Graur V.**, Zariciuc E., Tsapkov V., Gulea A. Synthesis and antimicrobial activity of cobalt, nickel, copper, and zinc coordination compounds with 5-nitro-2-furfurilidene-4-allylthiosemicarbazide. In: The International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova. Chişinău, May 28-30, 2014, p. 141.

15. **Graur V.**, Zariciuc E., Tsapkov V., Barba N., Gulea A. Synthesis and biological activity of nickel and copper coordination compounds of 5-nitro-2-furfuraldehyde N(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. In: Studia Universitatis Moldaviae, 2014, vol. 76, p. 119-123.

16. Brevet de invenție. 4407 B1, MD, C07D 213/48, C07F 15/04, C07C 337/08, A61K 31/4402, A61P 35/02. Inhibitor al celulelor HL-60 ale leucemiei umane mieloide în baza hidratului clorurii de bis[N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)-hidrazincarbotioamid]-nichel(II) / Aurelian Gulea, Vasilii Graur, Victor Tsapkov (MD). Cererea depusă 29.04.2015, BOPI nr 3/2016.

17. **Graur V.** Synthesis of 2-formylpyridine 4-allylselenosemicarbazone. In: The International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova. Chişinău, May 28-30, 2014, p. 79.

18. Petrenko P., Chumakov Yu., **Graur V.**, Pahontu E., Gulea A. The crystal structure of 2-formylpyridine 4-allylselenosemicarbazone acetic acid solvate. In: 8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chişinău, September 12-16, 2016, p.170.

19. **Graur V.**, Garbuz O., Zariciuc E., Gudumac V., Gulea A. Synthesis and biological activity of 2-formylpyridine N(4)-allyl-3-selenosemicarbazone and its copper coordination compound. In: Journal of Academy of Sciences of Moldova. Life Sciences, 2015, vol. 327, p. 135-142.

20. **Graur V.** Synthesis and structure of biologically active 3d-metal coordination compounds with 4-allylchalcogenosemicarbazones and their derivatives. In: 2nd International Conference on Microbial Biotechnology. Chişinău, October 9-10, 2014. – p. 57-59.

ADNOTARE

Graur Vasili: „*Designul și sinteza compușilor biologic activi ai metalelor 3d cu 4-alilcalcogensemicarbazone și derivații lor*”, teză de doctor în științe chimice, Chișinău, 2017. Teza constă din: introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie cu 148 surse, 5 anexe, 120 pagini, 53 figuri, 20 scheme și 31 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 17 lucrări științifice (patru articole, 12 teze la conferințe, un brevet de invenție).

Cuvintele-cheie: compuși coordinativi, metale 3d, 4-alilcalcogensemicarbazone, 4-alil-S-metiloziosemicarbazone, activitate antiproliferativă, activitate antimicrobiană, activitate antifungică.

Domeniul de studiu: științe ale naturii.

Scopul și obiectivele lucrării. În lucrare s-a urmărit scopul studiului influenței naturii atomului central și al liganzilor asupra compoziției, structurii, proprietăților fizico-chimice și biologice ale compușilor coordinativi ai metalelor 3d cu 4-alilcalcogensemicarbazone și derivații lor, precum și identificarea substanțelor ce posedă activitate antitumorală sporită și toxicitatea redusă. Pentru aceasta, s-au stabilit ca **obiective:** sinteza 4-aliltiosemicarbazonelor diferitor aldehide și cetone aromatice și heteroaromatice; alchilarea atomului de sulf din compoziția tiosemicarbazonei; substituția atomului de sulf din compoziția ligandului prin atom de selen; sinteza compușilor coordinativi ai metalelor 3d cu acești liganzi; introducerea aminelor în sfera interioară a complexilor cuprului(II); determinarea compoziției, structurii, activităților antimicrobiene, antifungice și antiproliferative pentru compușii sintetizați.

Noutatea și originalitatea științifică a lucrării constă în sinteza a 74 compuși organici și coordinativi noi cu potențiale proprietăți biologice. A fost studiată influența liganzilor, atomului central, anionului restului acid asupra compoziției, structurii, proprietăților fizico-chimice și biologice ale compușilor coordinativi.

Problema științifică importantă soluționată. Au fost sintetizați noi inhibitori moleculari a proliferării celulelor canceroase cu activitate selectivă și toxicitate redusă și substanțe noi cu proprietăți antimicrobiene și antifungice.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. A fost extins șirul de compuși organici și coordinativi cu activitate biologică sporită. A fost determinată influența diferitor fragmente structurale asupra proprietăților antimicrobiene, antifungice și anticancer.

Implementarea rezultatelor științifice. S-a demonstrat activitatea selectivă a compușilor sintetizați față de celulele canceroase și activitate citostatică scăzută față de celulele normale.

АННОТАЦИЯ

Граур Василий: „*Дизайн и синтез биологически активных координационных соединений 3d-металлов с 4-аллилхалькогенсемикарбазонами и их производными*”, диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук, Кишинёв, 2017. Диссертация состоит из: введения, 4-х глав, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 148 наименований, 5 приложений, 120 страниц, 53 рисунков, 20 схем и 31 таблицы. Результаты опубликованы в 17 научных работах (4 статьи, 12 тезисов докладов, 1 патент).

Ключевые слова: координационные соединения, 3d металлы, 4-аллилхалькогенсемикарбазоны, 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазоны, антипролиферативная активность, противомикробная активность, противогрибковая активность.

Область исследования: естественные науки.

Цель работы: установление влияния введения различных заместителей в первом положении 4-аллилтисемикарбазида, алкилирования атома серы, замещения атома серы на селен, природы центрального атома, аминов во внутренней сфере на биологическую активность координационных соединений 3d металлов; нахождение веществ с селективной противораковой активностью и низкой токсичностью. Для этого были поставлены **задачи:** синтез различных 4-аллилхалькогенсемикарбазонов и их производных; синтез комплексов 3d металлов с данными лигандами; введение аминов во внутреннюю сферу комплексов; установление состава и строения, противомикробной, противогрибковой и антипролиферативной активности синтезированных веществ.

Научная новизна и оригинальность: синтезированы и описаны 74 новых органических и комплексных соединений; изучено влияние заместителей в первом положении тиосемикарбазидов, алкилирования серы и замещения серы на селен, введения аминов на свойства координационных соединений некоторых биометаллов.

Решенная научная проблема: синтезированы новые ингибиторы роста и размножения раковых клеток, обладающие селективной активностью и низкой токсичностью.

Теоретическое и прикладное значение работы: расширен список биологически активных органических и комплексных соединений, установлено влияние различных фрагментов в их составе на противомикробные и противораковые свойства.

Внедрение полученных научных результатов: продемонстрирована селективная активность синтезированных веществ в отношении раковых клеток, одновременно с их низкой цитостатической активностью в отношении здоровых клеток.

ANNOTATION

Graur Vasilii, „*The design and synthesis of biologically active 3d metal coordination compounds of 4-allylchalcogensemicarbazones and their derivatives*”, thesis for Ph.D. in chemical sciences, Chişinău, 2017. The thesis consists of introduction, four chapters, general conclusions and recommendations, 148 references, 5 annexes, 120 pages, 53 figures, 20 schemes, 31 tables. The results are published in 17 scientific publications (4 articles, 12 theses at conferences, 1 patent).

Keywords: coordination compounds, 3d metals, 4-allylchalcogensemicarbazones, 4-allyl-S-methylisothiosemicarbazones, antiproliferative activity, antimicrobial activity, antifungal activity.

Field of study: Nature Sciences

The aim and the objectives of the thesis. The aim of this thesis consists in determination of the influence on the biological activity of different substituents in the first position of 4-allylthiosemicarbazide, alkylation of sulphur atom, and substitution of sulphur atom by selenium atom; determination of the influence of the nature of central atom, nature of ligands, introduction of amines in the inner sphere on composition, structure, physico-chemical and biological properties of the coordination compounds with these ligands; finding of new substances with selective antiproliferative activity against cancer cells and low toxicity. For achievement of these aims, the following objectives were set: synthesis of different 4-allylchalcogensemicarbazones; alkylation of sulphur atom; synthesis of complexes of some 3d metals with these ligands; introduction of amines in the inner sphere of complexes; determination of composition, structure and biological activity of the synthesized substances.

Novelty and relevance of the study consists in the synthesis of 74 new organic and coordination compounds, determination of the effect of substituents in the first position of thiosemicarbazides, alkylation of sulphur atom and substitution of sulphur by selenium atom, introduction of amines in the inner sphere on the properties of biometal coordination compounds.

Scientific problem solved in this thesis: new inhibitors of cancer cells proliferation with high selective activity and low toxicity were synthesized.

The theoretical importance and potential application value of the work. The list of biologically active organic and coordination compounds was enlarged. The influence of different fragments in their composition on the antimicrobial and antitumor properties was determined.

Implementation of scientific results. It was demonstrated that the synthesized substances manifest selective antiproliferative activity towards cancer cells, antimicrobial and antifungal activities and low cytostatic activity against normal cells.

ГРАУР ВАСИЛИЙ

**ДИЗАЙН И СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ 3d-МЕТАЛЛОВ С
4-АЛЛИЛХАЛЬКОГЕНСЕМИКАРБАЗОнами И ИХ
ПРОИЗВОДНЫМИ**

141.02 – КООРДИНАЦИОННАЯ ХИМИЯ

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук**

Аprobat spre tipar: 7.03.2017	Formatul hîrtiei 60x84 1/16
Hîrtie ofset. Tipar digital	Tiraj 50 ex.
Coli de tipar: 2,0	Comanda nr. 198

СЕР USM

Chişinău, str. Alexei Mateevici 60
tel: 0-22-57-74-14; fax: 0-22-57-74-40

**MINISTERUL EDUCAȚIEI AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA**

Cu titlu de manuscris

CZU: 54-386:546.47'56'72'73'74':547.497.1:615.28

GRAUR VASILII

**DESIGNUL ȘI SINTEZA COMPUȘILOR BIOLOGIC ACTIVI AI
METALELOR 3d CU 4-ALILCALCOGENSEMICARBAZONE ȘI
DERIVAȚII LOR**

141.02 – CHIMIE COORDINATIVĂ

Autoreferatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2017