

**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

**Диссертация на соискание ученой степени
доктора химических наук**

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

Автор: **Граур В. О.**

КИШИНЁВ, 2017

**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

Teză de doctor în științe chimice

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

Autor: **Graur Vasilii**

CHIȘINĂU, 2017

© Граур Василий, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

АННОТАЦИЯ	7
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	10
ВВЕДЕНИЕ	12
1. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 3d-МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНИМИ И ИХ ПРОИЗВОДНЫМИ	19
1.1. Алифатические 4-аллилтиосемикарбазоны и координационные соединения 3d-металлов с данными лигандами.....	20
1.2. Ароматические 4-аллилтиосемикарбазоны и координационные соединения 3d-металлов с данными лигандами.....	24
1.3. Гетероароматические тиосемикарбазоны, их производные и координационные соединения 3d-металлов с данными лигандами	30
1.4. Смешаннолигандные координационные соединения 3d-металлов с тиосемикарбазонами	38
1.5. Выводы по главе 1.....	43
2. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 3d-МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНИМИ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	46
2.1. Комплексы 3d-металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами салицилового альдегида и 2-гидроксиацетофенона.	46
2.2. Комплексы 3d-металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида.....	55
2.3. Комплексы 3d-металлов с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-гидрокси-1-нафталальдегида.....	62
2.4. Аминсодержащие комплексы меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами салицилового альдегида и его замещенными	67
2.5. Выводы по главе 2.....	74

3. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 3d-МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНИИ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	76
3.1. Координационные соединения 3d-металлов с 4-аллилтиосемикарбазоном 5-нитрофурфура.....	76
3.2. 4-Аллилтиосемикарбазоны 2-, 3-, 4-формилпиридина и их замещенных.....	80
3.3. Координационные соединения 3d-металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами 2-формил-, 2-ацетил- и 2-бензоилпиридинов.	84
3.4. Синтез, строение и свойства 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона и 4-аллилселеносемикарбазона 2-формилпиридина и комплексов хлорида меди (II) с ними	96
3.5. Выводы по главе 3.....	103
4. МЕТОДЫ СИНТЕЗА, АНАЛИЗА И ИССЛЕДОВАНИЯ	105
4.1. Исходные вещества.....	105
4.2. Синтез лигандов.	105
4.3. Методы синтеза координационных соединений.....	107
4.4. Методы анализа.....	112
4.5. Методы физических и физико-химических исследований.....	115
4.6. Методы исследования биологической активности.....	116
4.7. Выводы по главе 4.....	117
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121
ПРИЛОЖЕНИЯ	137
Приложение 1. Структурные формулы синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов и их производных.....	138
Приложение 2. Характеристики синтезированных органических веществ	141
Приложение 3. Расшифровки ЯМР спектров.....	142
Приложение 4. Некоторые частоты (см ⁻¹) ИК спектров синтезированных тиосемикарбазонов и координационных соединений	146

Приложение 5. Вероятное распределение химических связей в составе синтезированных комплексных соединений.	156
ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ	164
CV	165

ADNOTARE

Graur Vasilii: „*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, аликилирования 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.

Список сокращений

H ₂ L ¹	4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида
H ₂ L ²	4-аллилтиосемикарбазон 2-гидроксиацетофенона
H ₂ L ³	4-аллилтиосемикарбазон 5-бромсалицилового альдегида
H ₂ L ⁴	4-аллилтиосемикарбазон 3-нитросалицилового альдегида
H ₂ L ⁵	4-аллилтиосемикарбазон 3,5-дибромсалицилового альдегида
H ₂ L ⁶	4-аллилтиосемикарбазон 2,4-дигидроксибензальдегида
H ₂ L ⁷	4-аллилтиосемикарбазон 2,3-дигидроксибензальдегида
H ₂ L ⁸	4-аллилтиосемикарбазон 3-метоксисалицилового альдегида
H ₂ L ⁹	4-аллилтиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафтальдегида
HL ¹⁰	4-аллилтиосемикарбазон 5-нитрофурфурола
HL ¹¹	4-аллилтиосемикарбазон 2-формилпиридина
HL ¹²	4-аллилтиосемикарбазон 3-формилпиридина
HL ¹³	4-аллилтиосемикарбазон 4-формилпиридина
HL ¹⁴	4-аллилтиосемикарбазон 2-ацетилпиридина
HL ¹⁵	4-аллилтиосемикарбазон 2-бензоилпиридина
HL ¹⁶	4-аллилтиосемикарбазон 2-формилхинолина
HL ¹⁷	4-аллилтиосемикарбазон 6-бром-2-формилпиридина
HL ¹⁸	4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина
HL ¹⁹	4-аллилселеносемикарбазон 2-формилпиридина
Im	Имидазол
3,5-Br ₂ Py	3,5-дибромпиридин
Py	пиридин
α-Pic	2-метилпиридин
β-Pic	3-метилпиридин
γ-Pic	4-метилпиридин
2,5-Lut	2,5-диметилпиридин
1,10-Phen	1,10-фенантролин
2,2'-Bpy	2,2'-бипиридил
4,4'-Bpy	4,4'-бипиридил
DMCO	диметилсульфоксид
DMFA	диметилформаид
РСА	рентгеноструктурный анализ

η	выход продукта реакции
λ	молярная электропроводность
$\mu_{эфф}$	эффективный магнитный момент
МПК	минимальная подавляющая концентрация
МБК	минимальная бактерицидная концентрация
МФК	минимальная фунгицидная концентрация
IC ₅₀	концентрация полумаксимального ингибирования
LD ₅₀	полулетальная доза
с	синглет
уш. с	уширенный синглет
д	дублет
т	триплет
м	мультиплет

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Практически все лекарственные средства, существующие на рынке, представляют собой органические вещества и природные соединения [1]. Однако в последние десятилетия большой интерес проявляется к металлсодержащим лекарственным средствам [2-9]. Благодаря различным координационным числам, геометрии и кинетическим свойствам возрастает интерес к использованию координационных соединений в химиотерапии. Обнаружение противораковой активности цисплатины в 1969 г. привело к усиленному изучению противораковых свойств координационных соединений [10, 11]. Кроме цисплатины еще ряд координационных соединений был принят для осуществления противораковой терапии: карбоплатин, надаплатин, оксалиплатин и др. [12-15]

Тем не менее, противораковые вещества на основе платины могут быть использованы для лечения лишь ограниченного числа видов раковых клеток [16]. Кроме того, данные препараты обладают значительными побочными эффектами, такими как желудочно-кишечной и гематологической токсичностями. Для преодоления этих недостатков синтезируются новые комплексные соединения содержащие различные органические лиганды. Несмотря на то, что для химиотерапии пока не были утверждены комплексные соединения неплатиновых металлов, такие соединения широко изучаются и проходят предклинические и клинические испытания [17, 18]. Часто против применения металлсодержащих соединений выдвигается аргумент об их токсичности, однако токсичность комплексных соединений связана не только с природой металла, но и с природой лиганда и типом образующегося комплекса.

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. Предсказание и контроль за этим влиянием являются вызовами для современного дизайна комплексных лекарственных средств.

На биологическую активность комплексных соединений могут влиять тип и число лигандов, геометрия комплекса, сила связей между металлом и донорными атомами лиганда, степень окисления центрального атома, способность лигандов к обмену, внешняя сфера комплекса. Видоизменяя эти параметры можно добиться изменения биологической активности комплекса [19].

Многие 3d-элементы являются биометаллами, главной особенностью которых является высокая склонность к комплексообразованию. Ионы данных биометаллов входят в состав многих металлопротеинов. В последние десятилетия большое внимание уделяется синтезу и исследованиям свойств халькогенсемикарбазонов и комплексов биометаллов с данными лигандами [20-22].

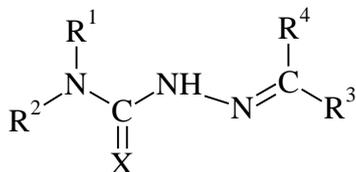


Рис. 1. Структурная формула семикарбазонов (X=O),
тио- и селеносемикарбазонов (X=S, Se)

Большой интерес проявляется к данным соединениям благодаря их фармакологическим свойствам [23, 24]. Из литературы известно, что такие соединения обладают противомикробными [25, 26], противогрибковыми [27-29], противовирусными [30, 31], противораковыми [32-35] и другими видами биологической активности [36-39]. Вещества данного класса предложены для лечения туберкулеза, малярии [40], ВИЧ [41], различных видов рака [42].

Ранее в Лаборатории Координационной Химии Молдавского Государственного Университета изучались координационные соединения семикарбазонов и тиосемикарбазонов с 3d-металлами [43-50]. Из исследований противораковых свойств данных веществ было установлено, что комплексы семикарбазонов не проявляют существенной противораковой активности [51, 52]. На некоторые комплексы тиосемикарбазонов с переходными металлами, которые обладают высокой противомикробной, противогрибковой, противораковой активностями, были получены патенты [53-68].

Таким образом, изучение новых замещенных тиосемикарбазонов, комплексных соединений с данными лигандами, установление их строения, физико-химических и биологических свойств с целью установления влияния различных факторов на биологическую активность и нахождение 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:

- систематическое изучение 4-аллилхалькогенсемикарбазонов и их производных, а также координационных соединений с некоторыми 3d-металлами;
- установление влияния 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 достижения данных целей были поставлены следующие задачи:

- синтез 4-аллилтиосемикарбазонов различных ароматических и гетероароматических карбонильных соединений;
- алкилирование атома серы в составе 4-аллилтиосемикарбазона и синтез 4-аллилселеносемикарбазона;
- синтез координационных соединений некоторых 3d-металлов с вышеуказанными соединениями в качестве лигандов;
- введение различных аминов во внутреннюю сферу синтезированных координационных соединений меди(II);
- установление состава и строения синтезированных соединений;
- установления противомикробной, противогрибковой и антипролиферативной активности синтезированных веществ.

Научная новизна исследования

- синтезированы и описаны 74 новых органических и комплексных соединений; изучено влияние введения аминов во внутреннюю сферу на физико-химические и биологические свойства комплексных соединений;
- установлено методом РСА строение 28 органических веществ и комплексов;
- 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;
- установлено влияние введения аминов во внутреннюю сферу комплексов меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида на противомикробную, противогрибковую и противораковую активность;
- найдены вещества с селективной противораковой активностью, обладающие низкой токсичностью.

Решенная научная проблема:

Были синтезированы новые ингибиторы роста и размножения 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.

Апробация и внедрение результатов

Результаты работы были представлены в форме устного доклада и постеров на следующих конференциях:

- 8th International Conference on materials science and condensed matter physics (Chişinau, Moldova, 2016);
- The XVIIIth International Conference «Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry» (Chişinau, Moldova, 2015);

- 2nd International Conference on Microbial Biotechnology (Chişinau, Moldova, 2014);
- The International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova (Chişinau, Moldova, 2014);
- 7th International Conference on materials science and condensed matter physics (Chişinau, Moldova, 2014);
- The XVIIth International Conference «Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry» (Chişinau, Moldova, 2012);
- 2nd French-Romanian Colloquium on Medicinal Chemistry (Iaşi, România, 2012).

Некоторые результаты диссертации были опубликованы в следующих статьях и патенте на изобретение:

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.

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.

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.

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

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)hidrazincarbotoamid]-nichel(II) / Aurelian Gulea, Vasiliu Graur, Victor Țapcov (MD). Cererea depusă 29.04.2015, BOPI nr 3/2016.

Структура и объем диссертации

Работа 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.

Первая глава представляет собой литературный обзор по синтезу, строению и биологическим свойствам координационных соединений некоторых тиосемикарбазонов, особенно 4-аллилтиосемикарбазонов, и их производных с 3d-металлами.

Вторая глава посвящена синтезу, изучению строения и свойствам 4-аллилтиосемикарбазонов ароматических карбонильных соединений (салицилового альдегида и его производных) и координационных соединений некоторых металлов с данными лигандами. Данная глава состоит из пяти подглав. Сначала рассматриваются 4-аллилтиосемикарбазоны салицилового альдегида и 2-гидроксиацетофенона и комплексные соединения с данными лигандами, демонстрируется влияние гидроксильной группы в салицилиденовом фрагменте, а также замещение водорода азометиновой группы на метильный радикал на противораковую активность данных соединений. Кроме того, также описываются результаты исследования противомикробной и противогрибковой активностей и влияние природы центрального атома на данные виды биологической активности. Далее описываются 4-аллилтиосемикарбазоны различных замещенных салицилового альдегида и комплексы меди и кобальта с данными лигандами. Демонстрируется влияние природы заместителя в бензольном кольце салицилиденового фрагмента на биологическую активность как некоординированных тиосемикарбазонов, так и комплексов. После чего салицилиденовый фрагмент замещается на 2-гидрокси-1-нафталиденовый. Кроме того описываются координационные соединения меди (II) с данными лигандами с введением во внутреннюю сферу различных аминов. Представлены данные об изменении противомикробной, противогрибковой и противораковой активности при введении аминов во внутреннюю сферу.

Третья глава состоит из пяти подглав, в которых описываются различные гетероароматические 4-аллилтиосемикарбазоны. Глава начинается с описания комплексов 4-аллилтиосемикарбазона 5-нитрофурфурола. Далее описываются производные формилпиридинов и их замещенных, изучается влияние положения карбонильной группы в карбонильном компоненте на противораковые свойства образующихся тиосемикарбазонов, влияние замещения азометинового азота на различные углеводородные радикалы на биологическую активность данных органических веществ. После выявления наиболее активных тиосемикарбазонов данной серии, описываются координационные соединения некоторых 3d-металлов с данными лигандами. Представлены данные по противораковой активности наиболее высокоактивных соединений в сравнении с их цитостатическим действием в отношении здоровых клеток. Глава завершается представлением результатов об алкилировании серы и замещении серы

на селен в составе 4-аллилтиосемикарбазона 2-формилпиридина. Демонстрируется влияние данных структурных изменений в составе органических молекул на изменение их биологических свойства, а также биологических свойства комплексов меди с данными лигандами.

Четвертая глава состоит из семи подглав и содержит информацию о примененных исходных веществах, методах синтеза тиосемикарбазонов и их производных, координационных соединений, методах химического анализа, физических и физико-химических исследованиях, методиках исследования биологических свойств синтезированных веществ.

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

Тиосемикарбазоны представляют собой класс органических веществ, который обладает различными видами биологической активности и медицинскими свойствами. Тиосемикарбазоны содержат в своем составе широкий спектр донорных атомов и образуют с ионами переходных металлов координационные соединения с различным составом, строением и свойствами [20].

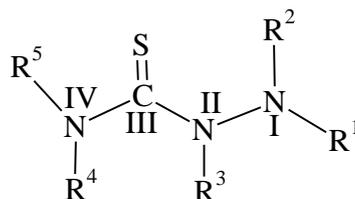


Рис. 1.1. Нумерация цепи в тиосемикарбазидах

Тиосемикарбазиды могут быть легко получены из соответствующих изотиоцианатов, после чего реакциями конденсации с различными альдегидами и кетонами могут быть превращены в тиосемикарбазоны [69].

Аллилизотиоцианат представляет собой органическое вещество, которое встречается в природе в таких растениях как хрен, горчица [70]. Оно также используется в качестве ароматизатора в пищевой промышленности. Для применения в качестве пищевой добавки аллилизотиоцианат выделяют из однолетнего травянистого растения Горчица сарептская (*Brassica juncea*). Данное вещество используется в пищевой промышленности в качестве консерванта. Также оно применяется в медицине в качестве соединения, вызывающего гиперемию кожи, фумиганта, в мазях, горчичных пластырях, в качестве адьюванта, фунгицида [71]. Так как аллилизотиоцианат может быть легко превращен в 4-аллилтиосемикарбазид и впоследствии в 4-аллилтиосемикарбазоны, представляет интерес изучить и проанализировать существующую информацию в специализированной литературе по этому вопросу.

В литературе хорошо изучены строение, физико-химические и биологические свойства незамещенных в четвертом положении тиосемикарбазонов и их координационные соединения. Также изучаются и замещенные в четвертом положении тиосемикарбазоны, но в таких работах в основном представлены тиосемикарбазоны с ароматическими и алкильными радикалами. Алкенильные радикалы встречаются реже. В таких работах чаще всего изучается влияние заместителей в четвертом, реже во втором

положениях тиосемикарбазонов при неизменном заместителе в первом положении тиосемикарбазида на их свойства. Намного меньше работ в специализированной литературе, где изучаются свойства координационных соединений с данными лигандами. Исходя из этого, представляет интерес изучить влияние различных заместителей в первом положении 4-аллилтиосемикарбазона, алкилирования атома серы, замещения серы на селен на свойства данных 4-аллилтиосемикарбазонов и их производных, а также особое внимание уделить синтезу, установлению состава и свойств координационных соединений с данными лигандами.

1.1. Алифатические 4-аллилтиосемикарбазоны и координационные соединения 3d-металлов с данными лигандами

4-аллилтиосемикарбазоны алифатических альдегидов и кетонов сравнительно редко встречаются в литературе. В качестве алифатических карбонильных соединений чаще всего используются диальдегиды и дикетоны, что позволяет получать тетраэдратные бис(тиосемикарбазоны) симметричного строения [72]. Синтез бис(4-аллилтиосемикарбазонов) глиоксаля и бутан-2,3-диона описан в работе [73]. Эти симметричные бис(4-аллилтиосемикарбазоны) были получены путем взаимодействия 4-аллилтиосемикарбазида с соответствующим дикарбонильным соединением в молярном отношении 2:1. В случае глиоксаля синтез производился в диоксане, а в случае бутан-2,3-диона использовался водный раствор с каталитическим количеством уксусной кислоты. Кроме симметричных бистиосемикарбазонов, в литературе описаны методы получения и несимметричных бис(тиосемикарбазонов) бутан-2,3-диона [74].

Наличие двух электронодонорных радикалов в данном дикетоне уменьшает вероятность протекания различных побочных реакций циклизации.

Ключевым моментом в синтезе асимметричного бис(тиосемикарбазона) является выделение промежуточного монокетотиосемикарбазона. Для этого на первом этапе к водному раствору тиосемикарбазида при 0⁰C быстро добавляют 120% 2,3-бутандиона от эквимольного количества и несколько капель концентрированной соляной кислоты в качестве катализатора. В отсутствие каталитических количеств соляной кислоты выход монокетотиосемикарбазона составляет менее 10% за 24ч. Избыток дикетона добавляется для предотвращения образования симметричного бис(тиосемикарбазона). Очистка монокетотиосемикарбазона осуществляется путем многократной перекристаллизацией полученного продукта из горячего этанола. Далее для получения асимметричного бис(тиосемикарбазона) к очищенному монокетотиосемикарбазону, растворенному в

этанол, добавлялся соответствующий тиосемикарбазид и 10% соляная кислота в качестве катализатора. Синтез производится при нагревании в течение 5 часов. В случае использования незамещенного тиосемикарбазида, появляется возможность получить продукт взаимодействия концевой аминогруппы с моносахаридами.

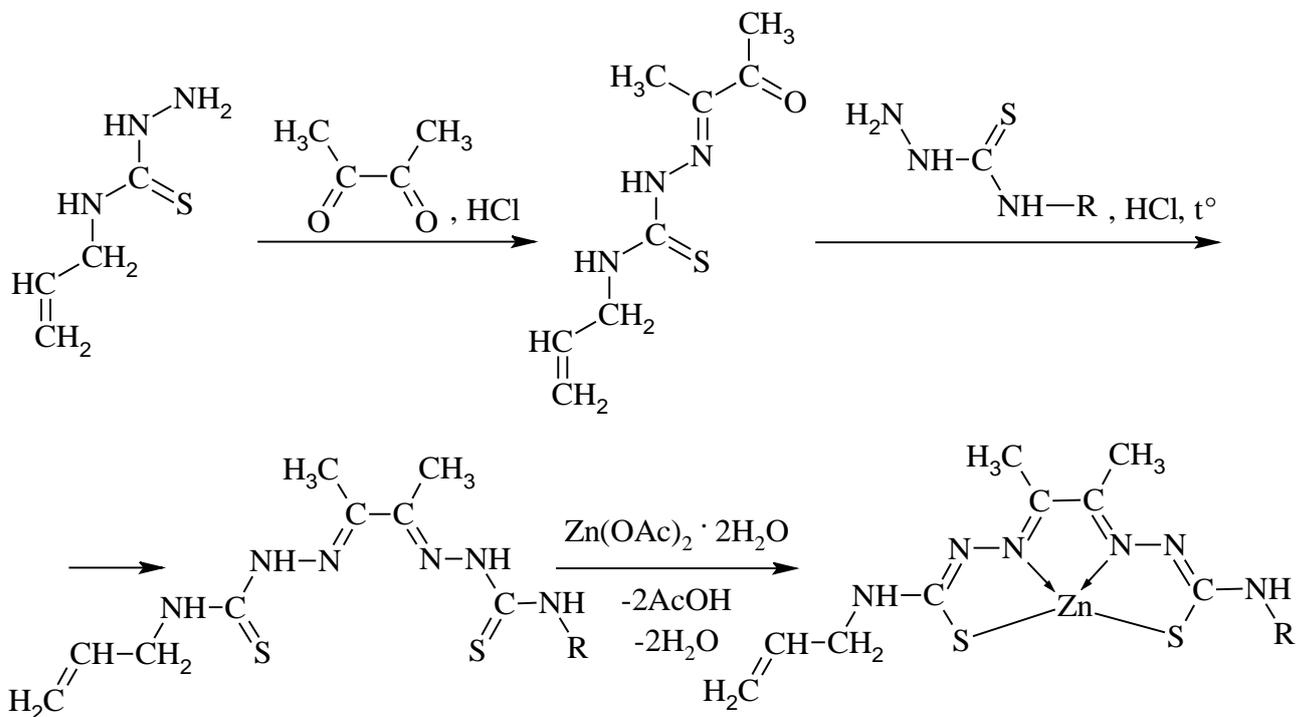


Схема 1.1. Синтез несимметричных бис(тиосемикарбазонов) и координационных соединений цинка с данными лигандами (R=H, CH₃, C₂H₅)

Синтез цинкового комплекса осуществлялся в метаноле с использованием ацетата цинка.

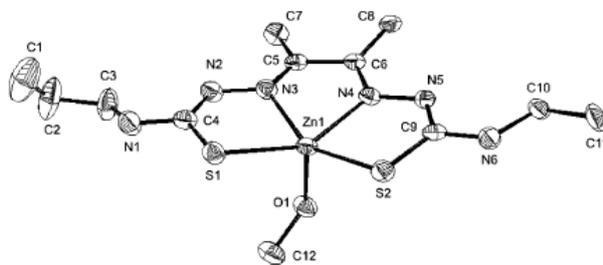


Рис. 1.2. Строение комплекса цинка с несимметричным бис(тиосемикарбазоном) бутан-2,3-диона.

Синтез медных комплексов производился по такой же схеме с использованием ацетата меди(II) в качестве соли меди. Также синтез медных комплексов может быть осуществлен путем замещения атома цинка в комплексе на атом меди в водной среде.

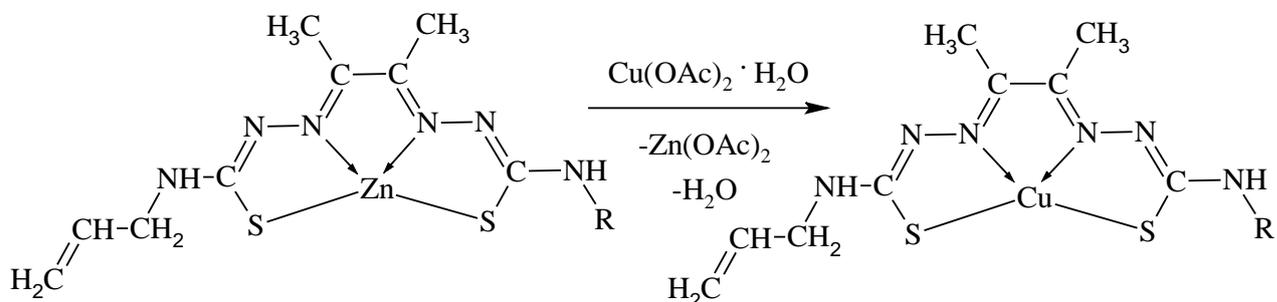


Схема 1.2. Реакция трансметаллирования (R=H, CH₃, C₂H₅)

Этот вариант синтеза может использоваться в тех случаях, когда прямой синтез медного комплекса сопровождается различными побочными окислительно-восстановительными реакциями. Кроме того, использование реакций трансметаллирования позволяет получать координационные соединения с мечеными атомами металла, что широко применяется в синтезе радиофармацевтиков [75, 76].

Комплексы цинка с данными лигандами обладают флуоресцентными свойствами, что позволяет использовать их для наблюдения за внутриклеточным распределением в различных клетках, в том числе и раковых с помощью флуоресцентной микроскопии. Это важно для понимания механизма противораковой активности данных координационных соединений.

В 2004 г. [77] был синтезирован ряд замещенных тиосемикарбазонов α -кетоглутаровой кислоты, в том числе и 4-аллилтиосемикарбазон, а также координационные соединения меди с данным лигандом. Синтез соответствующих тиосемикарбазонов производился по следующей общей схеме 1.3.

В случае 4-аллилтиосемикарбазона α -кетоглутаровой кислоты синтез проводился в водной среде. Состав и строение полученных тиосемикарбазонов были установлены с помощью элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопий, а также масс-спектрологии.

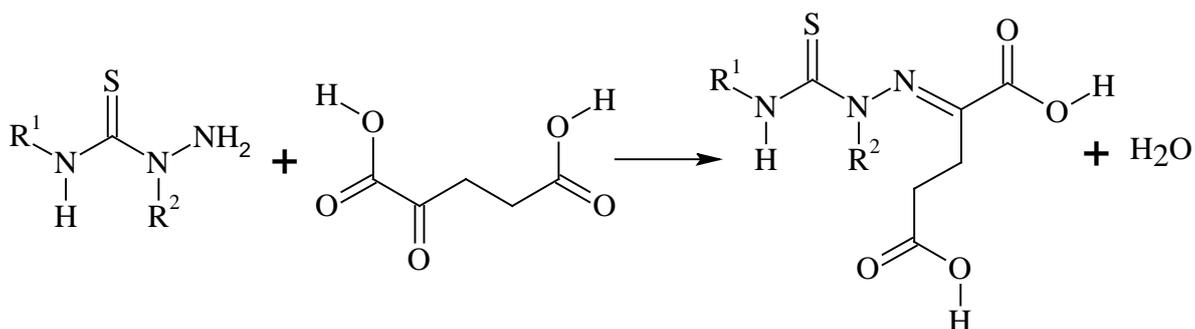


Схема 1.3. Синтез тиосемикарбазонов α -кетоглутаровой кислоты

В случае 4-аллилтиосемикарбазона строение было доказано и с помощью метода РСА:

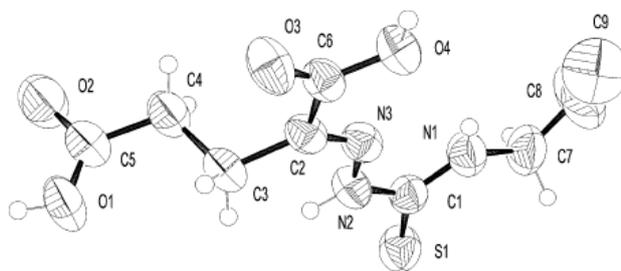


Рис. 1.3. Строение 4-аллилтиосемикарбазона α -кетоглутаровой кислоты

Синтез комплексных соединений с этим лигандом осуществлялся путем взаимодействия эквимольных количеств хлорида меди(II) и соответствующего тиосемикарбазона в среде метанола, этанола или ТГФ. Для соединений был произведен элементный анализ, а также исследованы ИК спектры. В одном случае были получены монокристаллы, расшифровка строения которых подтвердила, что координационное число меди равно 5 и координационный полиэдр центрального атома представляет собой искаженную квадратную пирамиду. В её основании находится молекула тиосемикарбазона, которая координируется к центральному атому меди посредством атома серы, азометинового атома азота и атома кислорода одной из карбоксильных групп. Четвертое координационное место в основании пирамиды занимает атом кислорода второй карбоксильной группы соседнего лиганда, благодаря чему комплекс обладает полимерным строением. Апикальную позицию занимает молекула воды, а во внешней сфере находятся еще две кристаллизационные молекулы воды.

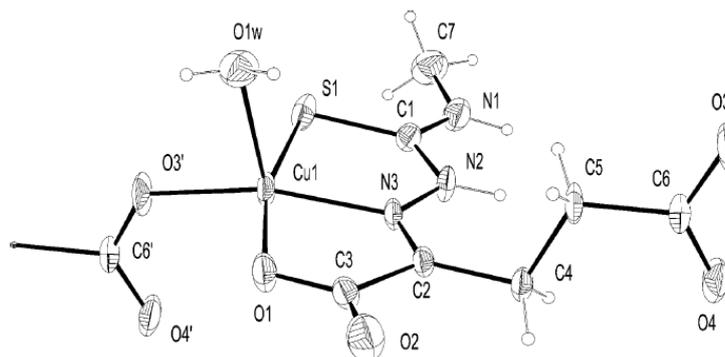


Рис. 1.4. Структура фрагмента полимерного комплекса меди(II) с 4-метилтиосемикарбазоном α -кетоглутаровой кислоты

Для полученных соединений была исследована противораковая активность в отношении клеток лейкемии человека U937. Было установлено, что данные вещества обладают противораковой активностью. Значение IC_{50} для представленных в работе комплексных соединений меди в большинстве случаев на порядок меньше значений IC_{50} для соответствующих лигандов. Исследования показали, что механизм противоракового действия синтезированных веществ не связан с ранее предполагаемым ингибированием рибонуклеотидредуктазы за счет связывания атомов железа [78]. Предположение, что активность медных комплексов связана с их способностью генерировать ОН радикалы, что приводит к окислительному разрушению ДНК, также не нашло подтверждения.

1.2. Ароматические 4-аллилтиосемикарбазоны и координационные соединения 3d-металлов с данными лигандами

Ряд 4-аллилтиосемикарбазонов ароматических карбонильных соединений также описан в специализированной литературе. Первое упоминание 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида относится к 1894 г. [79] 4-Аллилтиосемикарбазоны моно- и дигидроксibenзальдегидов в 1945 г. были предложены в качестве реагентов для осаждения ионов Vi^{3+} и Cu^{2+} [80].

ЯМР 1H и ^{13}C , а также ИК спектроскопические исследования 4-аллилтиосемикарбазонов салицилового и 3-метоксисалицилового альдегидов представлены в работе [81]. Также описан 4-аллилтиосемикарбазон 5-бромсалицилового альдегида [82]. В спектре ЯМР 1H данных тиосемикарбазонов присутствуют три сигнала, соответствующие атомам водорода аллильного фрагмента: 5.65 (м, 1H, $-CH=$), 4.89 (д-д, 2H, $=CH_2$), 3.96 (д, 2H, $N-CH_2-$).

Кристаллическая структура 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида расшифрована и хранится в Кембриджской кристаллографической базе данных (CCDC 755884) и описана в 2012 г. [83]

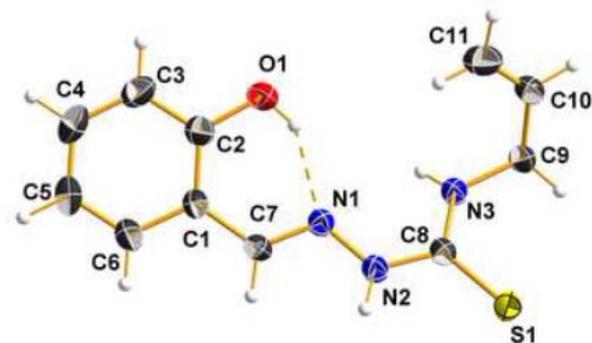


Рис. 1.5. Строение 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида (H_2L^1)

Кроме того, в данной работе синтезированы палладиевые комплексы с H_2L^1 . Кроме данной статьи, Orysyk et al. опубликовали еще две работы, посвященные комплексам железа, кобальта, никеля и меди с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида [84] и комплексам цинка с 4-фенил- и 4-аллилтиосемикарбазонами салицилового альдегида [85]. В данных работах изучены кристаллические структуры данных комплексных соединений методом рентгеноструктурного анализа. Было установлено, что 4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида в данных соединениях проявляет себя в качестве трехдентатного лиганда и координируется к центральным атомам посредством фенольного кислорода, азометинового азота и атома серы.

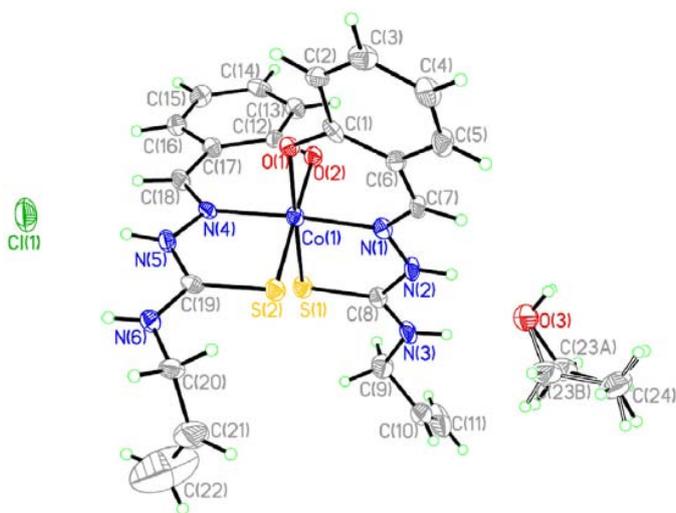


Рис. 1.6. Строение комплекса $[Co(HL^1)_2]Cl \cdot C_2H_5OH$

Кроме того данные соединения изучены спектральными методами. Однако их биологическая активность не изучалась. Предлагается применение 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида для разделения платиновых металлов.

В 2011 г. была описана структура трехъядерного комплекса меди(II), полученного путем взаимодействия сульфата меди (II) с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида [86]. Состав данного координационного соединения можно выразить следующей формулой $[\text{Cu}_3(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS})_3(\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OS})]\text{SO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Было выявлено, что при длительном хранении водно-спиртового раствора реакционной смеси происходит катализируемое ионами меди(II) окислительная циклизация тиосемикарбазона (Схема 1.4).

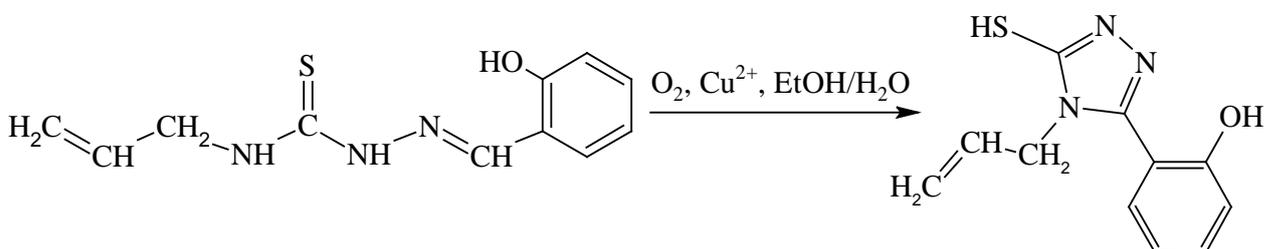


Схема 1.4. Окислительная циклизация 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида.

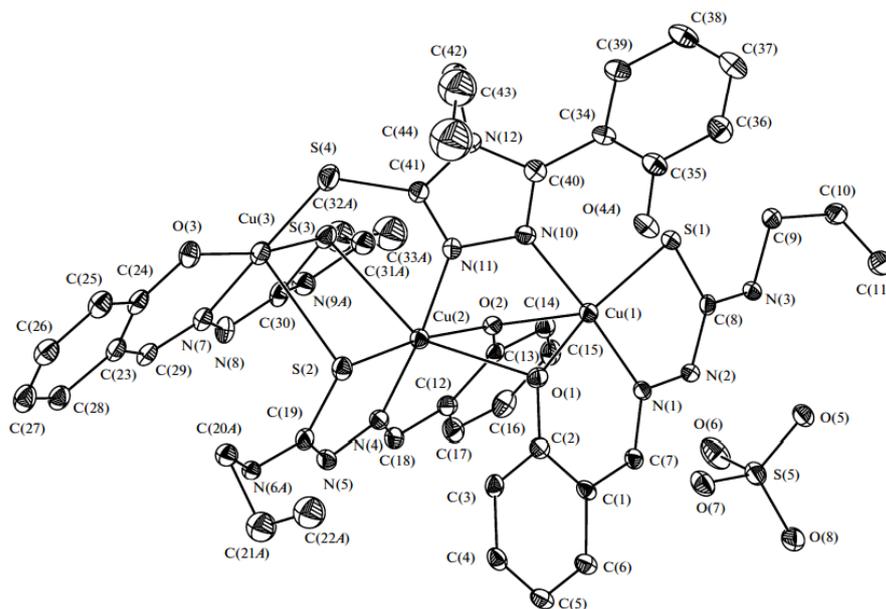


Рис. 1.7. Структура комплекса $[\text{Cu}_3(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS})_3(\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OS})]\text{SO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Полученный в результате данного процесса триазол координируется к трем различным атомам меди тремя разными донорными атомами, образуя трехъядерное

координационное соединение. Кроме того, к каждому из трех атомов меди координируется по одному незациклизованному 4-аллилтиосемикарбазону. Таким образом, координационные числа всех атомов меди равны четырем. Все четыре лиганда монодепротонированы, а во внешней сфере находится сульфат-ион и три кристаллизационные молекулы воды.

В 2010 году [87] была описана структура первого квадратноплоскостного комплекса меди с двумя 4-аллилтиосемикарбазонами салицилового альдегида, которые различными способами координируются к центральному атому меди (Рис 1.8). Одна из молекул тиосемикарбазона является трехдентатным ONS-лигандом, а вторая – монодентатным лигандом, который координируется к атому меди посредством атома серы. Система стабилизируется за счет образования внутримолекулярной водородной связи с образованием шестичленного псевдо-металлоцикла. Трехдентатный лиганд находится в виде E-изомера, а монодентатный – в виде Z-изомера.

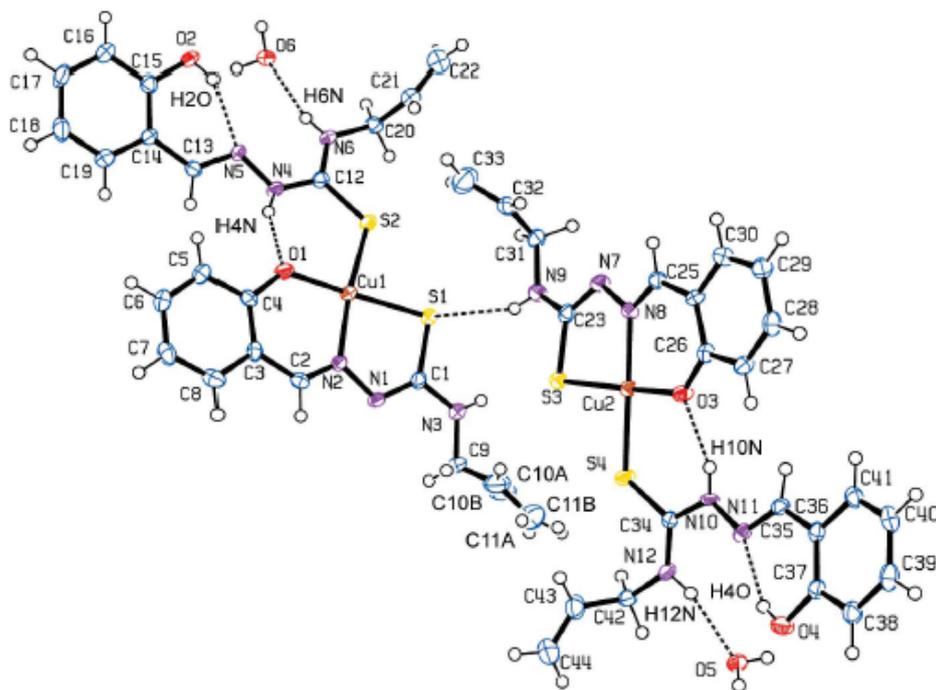


Рис. 1.8. Строение комплекса $[\text{Cu}(\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS})(\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS})]\cdot\text{H}_2\text{O}$

Синтез данного комплекса производился путем взаимодействия водного раствора ацетата меди и спиртового раствора 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида, взятых в молярном отношении 1:2. При медленном упаривании в темноте при комнатной

температуре образовались фиолетовые монокристаллы, для которых и был произведен рентгеноструктурный анализ.

Как и в случаях [83-85], биологическая активность данных двух медных комплексов не изучалась.

David B. Lovejoy и Des R. Richardson в 2012 г. [88] представили результаты изучения противораковых свойств большого ряда тиосемикарбазонов 2-гидрокси-1-нафталяльдегида, в том числе и 4-аллилтиосемикарбазона, в отношении клеток нейроэпителиомы SK-N-MC, а также некоторых других видов раковых клеток. Тиосемикарбазоны отличались заместителями в четвертом положении. В качестве заместителей в четвертом положении использовались группы метил, этил, фенил и аллил. Кроме того для сравнения был изучен один семикарбазон 2-гидрокси-1-нафталяльдегида, а также введена метильная группа во второе положение тиосемикарбазона (Рис. 1.9).

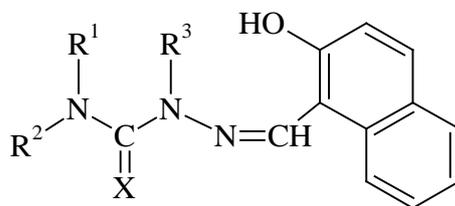


Рис. 1.9. Общая формула изученных соединений
($R^{1,2} = H, CH_3, C_2H_5, C_6H_5, C_3H_5$; $R^3 = H, CH_3$; $X = O, S$)

Полученные значения IC_{50} в отношении раковых клеток SK-N-MC для данных соединений лежат в диапазоне 0.5-5.2 μM . Введение метильной группы во второе положение тиосемикарбазона приводит к полной потере противораковой активности соединения. Введение двух заместителей в четвертое положение тиосемикарбазона приводит к ослаблению ингибирующей активности. Замена алифатического заместителя в четвертом положении на фенильный радикал, а также замена атома серы на кислород приводят к снижению противораковой активности.

Противораковую активность данных соединений авторы связывают со способностью данных лигандов связывать ионы железа и ингибировать рибонуклеотидредуктазу, что нарушает процесс биосинтеза ДНК.

Кроме исследования ингибирования роста раковых клеток, также были представлены результаты ингибирования фибробластов MRC-5 для небольшого количества изученных тиосемикарбазонов. Значения IC_{50} в отношении данных здоровых клеток более 25 μM . Таким образом, данный ряд веществ проявляет селективную противораковую активность. В качестве причины проявления селективности

предполагается более высокая потребность в железе для синтеза ДНК в быстро растущих раковых клетках по сравнению с медленно растущими нормальными клетками. Поэтому введение синтезированных тиосемикарбазонов, которые способны связывать атомы железа в прочные комплексы, приводит к селективному подавлению роста раковых клеток.

Комплексы никеля и цинка с бис(4-аллилтиосемикарбазоном) аценафтенхинона [89] были получены темплатным способом в ледяной уксусной кислоте при 120⁰С с четырехкратным избыток 4-аллилтиосемикарбазида. В дальнейшем цинковый комплекс был превращен в медный путем трансметаллирования с использованием ацетата меди в метаноле. Реакция трансметаллирования позволила в дальнейшем получить комплекс меди с изотопом ⁶⁴Cu при использовании ⁶⁴Cu(OAc)₂.

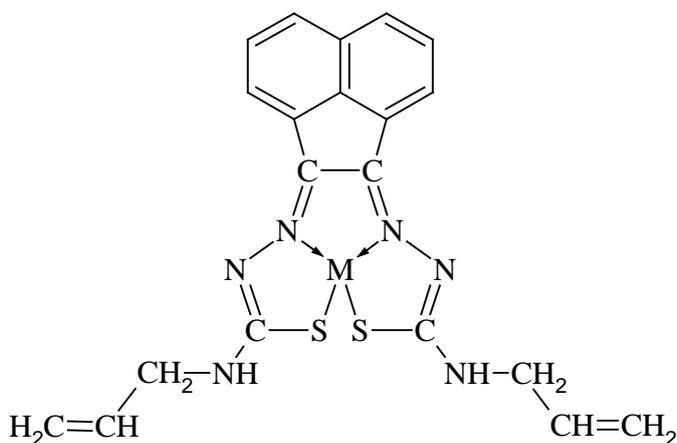


Рис. 1.10. Общая структурная формула комплексов бис(4-аллилтиосемикарбазоно) аценафтенхинона (M=Zn, Ni, Cu)

Данные комплексы были исследованы с использованием ЯМР-спектроскопии (только для диамагнитных цинкового и никелевого комплексов), масс-спектроскопии, ИК-спектроскопии. Также были получены монокристаллы данных соединений и определено их строение методом РСА. Данные комплексы проявляют флуоресценцию, что можно использовать для наблюдения за биологическими процессами в клетках. Было исследовано действие данных веществ на раковые клетки молочной железы MCF-7 и яичников IGROV. Было установлено, что координационные соединения распределяются по цитоплазме, однако точки локализации не были установлены.

1.3. Гетероароматические тиосемикарбазоны, их производные и координационные соединения 3d-металлов с данными лигандами

В 2011г. [90] были опубликованы результаты исследования противораковых свойств 33 N(4)-замещенных тиосемикарбазонов изатина. Синтезировались данные соединения путем взаимодействия соответствующих тиосемикарбазидов с изатином в этаноле в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты.

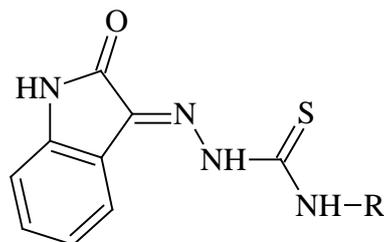


Рис. 1.11. Общая формула синтезированных N(4)-замещенных тиосемикарбазонов изатина.

Исследовались противораковые свойства данных соединений в отношении клеток аденокарциномы, рака молочной железы и колоректального рака. Данные соединения проявляют противораковую активность. Значения IC_{50} лежат в диапазоне 1-37 μM .

Различные 4-аллилтиосемикарбазоны фуран-2-карбальдегида и тиофен-2-карбальдегида [91] были синтезированы по следующей схеме:

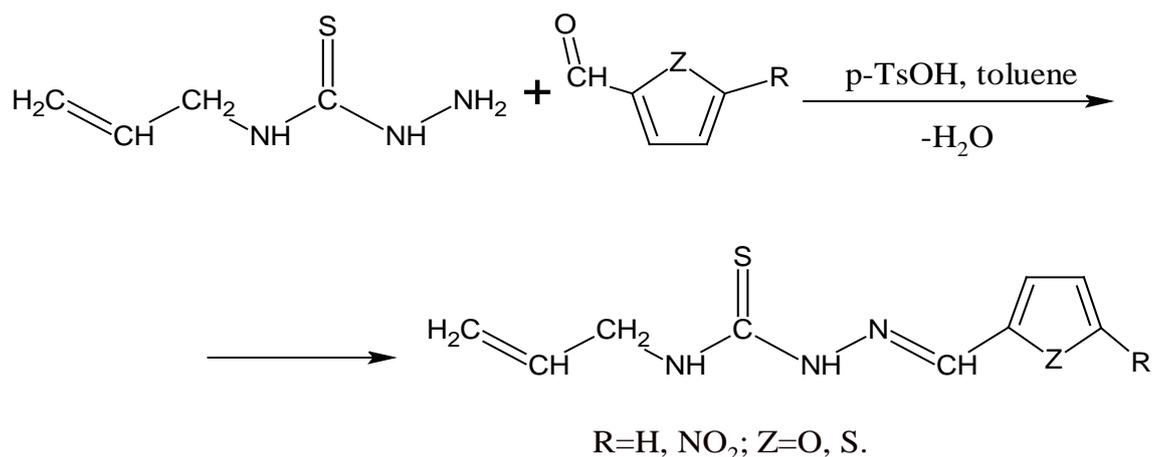


Схема 1.5. Синтез 4-аллилтиосемикарбазонов производных тиофена и фурана

Синтез осуществлялся путем взаимодействия 4-аллилтиосемикарбазида с соответствующими альдегидами в толуоле в присутствии каталитических количеств п-толуолсульфоновой кислоты при постоянном перемешивании при комнатной

температуре. Окончание реакции определяли по исчезновению альдегида в реакционной смеси. Полученные твердые продукты отфильтровывались и промывались небольшими количествами н-гексана. Синтезированные органические вещества были изучены с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопии и масс-спектроскопии.

Наиболее активными в отношении *Trypanosoma cruzi*, возбудителя болезни Шагаса, оказались 4-аллилтиосемикарбазоны 5-нитрофуран-2-карбальдегида и 5-нитротиофен-2-карбальдегида ($\text{IC}_{50} = 1.9$ и $6,4 \mu\text{M}$, соответственно). Значения IC_{50} для 4-аллилтиосемикарбазона фуран-2-карбальдегида значительно выше ($\text{IC}_{50} > 25 \mu\text{M}$). С другой стороны, нитропроизводные проявляют большую токсичность по сравнению с незамещенными аналогами. Было установлена необходимость наличия нитрогруппы в соединениях для аккумуляции сквалена, важного биологического прекурсора для биосинтеза стероидов. Исследование противогрибковой активности в отношении широкого ряда стандартных штаммов показало, что данные органические вещества не проявляют высокой противогрибковой активности (МПК и МФК более $250 \mu\text{g/ml}$).

α -(N)-гетероциклические тиосемикарбазоны, образующиеся в результате конденсации тиосемикарбазидов с соответствующими гетероциклическими альдегидами и кетонами, представляют собой NNS тридентатные лиганды и во многих случаях обладают высокой биологической активностью [92-93].

Richardson et al. [94] синтезировали и описали свойства различных замещенных тиосемикарбазонов ди-2-пиридил кетона, в том числе и 4-аллилтиосемикарбазона (HDp4aT), а также комплексов железа с ними.

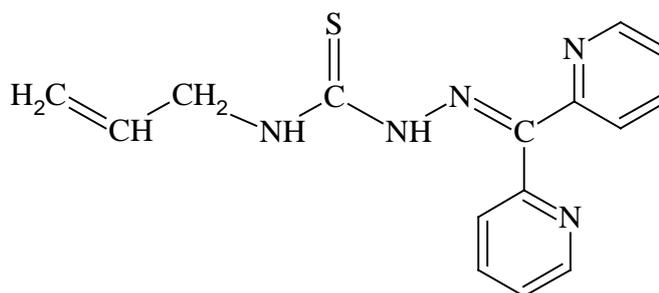


Рис. 1.12. Структурная формула
4-аллилтиосемикарбазона ди-2-пиридил кетона (HDp4aT)

Состав и строение данных тиосемикарбазонов было определено с использованием элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопий. Было установлено, что синтезированные тиосемикарбазоны обладают селективной противораковой активностью в отношении

клеток нейроэпителиомы SK-N-MC. В проведенных исследованиях наименьшую активность проявляет незамещенный тиосемикарбазон ди-2-пиридил кетона ($IC_{50}=5.20 \mu M$), в то время как замещенные 4,4-диметил-, 4-фенил-, 4-аллил, 4-этил-тиосемикарбазоны ди-2-пиридил кетона проявляют близкую активность ($IC_{50}=0,01-0,05 \mu M$). Образование комплексов железа(II) и железа(III) с данными лигандами приводит к уменьшению противораковой активности по сравнению с соответствующими тиосемикарбазонами в 6-42 раза, причем не наблюдается значительного отличия в значениях IC_{50} для комплексов Fe(II) и Fe(III). Авторы данной статьи предполагают, что снижение активности комплексов связано с их меньшей способностью проникать через мембраны клеток. Состав синтезированных комплексов может быть представлен следующими формулами: $[Fe(DpT)_2] \cdot nH_2O$ и $[Fe(DpT)_2](ClO_4) \cdot nH_2O$, где DpT – различные замещенные монодепротонированные тиосемикарбазоны ди-2-пиридил кетона, $n=0-4$. Для синтезированных комплексов предполагается октаэдрическое тег-строение.

В продолжение данной работы в 2009 г. [95] были опубликованы результаты исследования комплексов меди(II), марганца(II), цинка и никеля(II) с этими лигандами. Полученные комплексы обладали одинаковой противораковой активностью с соответствующими тиосемикарбазонами, исходя из чего было высказано предположение, что комплексы служат лишь для транспортировки лиганда, который высвобождается при диссоциации комплекса и уже связывает атомы железа находящиеся в клетке. Исследования проводились на клетках HL-60 лейкемии человека. Наименьшую активность проявляет незамещенный и 4-метилтиосемикарбазон ди-2-пиридилкетона ($IC_{50}=2,2$ и $1,41 \mu M$, соответственно). 4,4-диметил, 4-фенил-, 4-аллил, 4-этил-тиосемикарбазоны ди-2-пиридилкетона проявляют близкую активность ($IC_{50}=0,01-0,05 \mu M$). Соответствующие координационные соединения указанных выше металлов обладают значениями $IC_{50}=0.01-4.2 \mu M$. Наибольшее снижение активности наблюдается в случае комплексов кобальта и железа.

В 2007 г. Kalinowski et al. [96] описали результаты исследования комплексов железа с замещенными тиосемикарбазонами 2-бензоилпиридина и 2-(3-нитробензоил)пиридина. Авторами было установлено, что синтезированные вещества обладают селективной противораковой активностью в отношении клеток нейроэпителиомы SK-N-MC. В работе была установлена корреляция между значениями окислительно-восстановительных потенциалов и противораковой активностью. С уменьшением окислительно-восстановительного потенциала усиливаются восстановительные свойства комплексов

железа и усиливаются противораковые свойства. Кроме клеток SK-N-MC исследование проводилось и в отношении фибробластов MRC-5. Полученные значения IC_{50} для 4-аллилтиосемикарбазона 2-бензоилпиридина составило более $6,25\mu\text{M}$ в случае фибробластов и $0,004\ \mu\text{M}$ в случае клеток нейроэпителиомы. Для 4-аллилтиосемикарбазона 2-(3-нитробензоил)пиридина получены значения $2,39$ и $0,013\ \mu\text{M}$, соответственно. Таким образом, данные соединения селективно подавляют рост и размножение клеток нейроэпителиомы SK-N-MC, причем селективность в случае 4-аллилтиосемикарбазона 2-бензоилпиридина выше. Введение электроноакцепторного заместителя в состав лиганда привело к увеличению окислительно-восстановительного потенциала и снизило противораковую активность, а также уменьшило селективность действия.

В 2011 г. Debebe et al. [97] обнаружили, что указанные выше тиосемикарбазоны ди-2-пиридилкетона и 2-бензоилпиридина ингибируют транскрипцию ВИЧ-1. Незамещенные тиосемикарбазоны, а также 2-метилтиосемикарбазоны данных кетонов не проявили существенной ингибирующей активности. Наиболее активными и наименее токсичными из изученных в данной статье замещенных тиосемикарбазонов оказались 4-аллил- и 4-этилтиосемикарбазоны 2-бензоилпиридина. IC_{50} для 4-аллилтиосемикарбазона 2-бензоилпиридина составила $127\ \text{nM}$. Авторы связывают активность данных соединений с их способностью к образованию устойчивых хелатов с ионами железа [98].

В продолжение данных исследований было изучено влияние введения электронодонорных заместителей в составе 2-бензоилпиридина на активность замещенных тиосемикарбазонов [99]. В состав 2-бензоилпиридина в α -положение к пиридиновому атому азоту была введена метильная группа, а в бензольное кольцо – метокси-группы.

Было установлено, что введение метокси-групп в бензольное кольцо приводит к уменьшению противораковой активности и одновременно приводит к увеличению прочности комплексов с железом, а также увеличивает на $56\text{-}121\text{mV}$ редокс-потенциал Fe^{III} , по сравнению с описанными ранее тиосемикарбазонами незамещенного 2-бензоилпиридина.

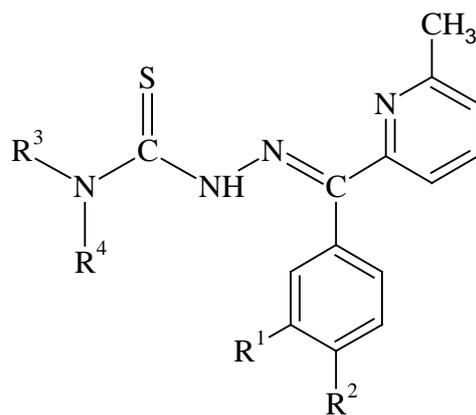


Рис. 1.13. Структурная формула тиосемикарбазонов замещенных 2-бензоилпиридина ($R^1, R^2=H, OCH_3$; $R^3=H, CH_3, C_2H_5, C_3H_5, C_6H_5$; $R^4=H, CH_3$)

Stefani et al. в 2011 г. [100] описали серию замещенных в четвертом положении тиосемикарбазонов 2-бензоилпиридина, в бензольный фрагмент которого были введены галогены. Введение галогенов привело к значительному усилению противораковой активности в случае незамещенного тиосемикарбазона. Авторы связывают данное усиление активностью с увеличением липофильности лиганда. Активность увеличивалось в ряду $F < Cl < Br < I$. Введение галогенов в случае замещенных в четвертом положении тиосемикарбазонов (4-метил; 4-этил-; 4,4-диметилтиосемикарбазоны) дало менее значительное усиление активности в большинстве случаев. Было сделано предположение, что в случае данных замещенных тиосемикарбазонов уже было достигнуто оптимальное значение липофильности, необходимое для проникновения через мембраны клеток. Для замещенных тиосемикарбазонов значения IC_{50} в отношении клеток нейроэпителиомы SK-N-MC составили 0,007-0,024 μM , а для фибробластов MRC-5 – 0,4-2,3 μM . Таким образом, терапевтический индекс (отношение значений IC_{50} для здоровых клеток к значениям для раковых клеток) для данного ряда веществ составляет 46-148. В случае незамещенных в четвертом положении тиосемикарбазонов, значениями терапевтического индекса меньше (26-47), что указывает на меньшую селективность их действия.

Ряд замещенных тиосемикарбазонов 2-ацетилпиридина был описан в 2009 г. [101] В частности был описан синтез 4-аллилтиосемикарбазона 2-ацетилпиридина и представлено строение данного тиосемикарбазона, определенное методом рентгеноструктурного анализа:

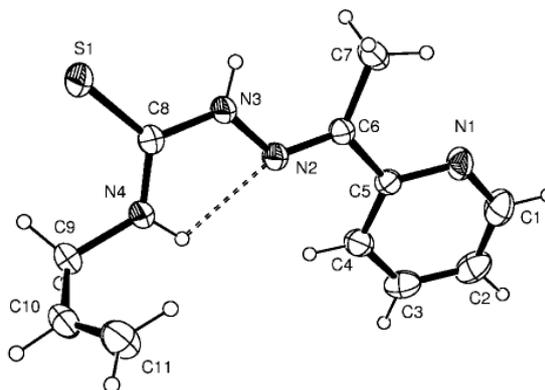


Рис. 1.14. Строение 4-аллилтиосемикарбазона 2-ацетилпиридина

Данная работа была посвящена изучению противораковых свойств данных соединений. Большинство исследованных замещенных тиосемикарбазонов 2-ацетилпиридина, представленных в этой работе, проявляли высокую селективную противораковую активность в отношении клеток нейрозителиомы SK-N-MC ($IC_{50}=0.001-0.011 \mu M$). Заместитель в четвертом положении (CH_3 , C_2H_5 , C_3H_5 , C_6H_5) не оказывает существенного влияния на противораковую активность, однако отсутствие заместителя в четвертом положении приводит к значительному ослаблению активности. Как и в предыдущих двух работах, авторы данной статьи исследовали окислительно-восстановительный потенциал комплексов железа(III)/железа(II) с данными лигандами, и полученные значения оказались наименьшими. Наименьшие значения потенциалов полученные в системах данного типа и наибольшая противораковая активность подтверждают выдвинутое ранее предположение авторов данных работ о наличии корреляции между окислительно-восстановительным потенциалом и противораковой активностью. Синтезированные комплексы железа с данными лигандами, как и в предыдущих случаях, обладают значительно меньшей активностью и незначительной разностью между активностями комплексов железа(II) и железа(III), за исключением случая комплексов железа с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-ацетипиридина. В последнем случае значение IC_{50} для комплекса железа(II) в 6 раз меньше, чем для комплекса железа(III).

Клауман et al. дали описание для 173 тиосемикарбазонов, семикарбазонов, тиосемикарбазидов [69]. Было определено, что многие синтезированные тиосемикарбазоны проявляют противомаларийные свойства. Соответствующие семикарбазоны не обладали подобным действием. Исходя из этого, было определено, что

наличие атома серы в строении молекулы является необходимым условием для проявления данным классом веществ противомаларийных свойств.

В 1983г [102] Klayman et al. запатентовали большое количество различных замещенных тиосемикарбазонов 2-ацетил- и 2-пропионилпиридина в качестве веществ, обладающих противомаларийными свойствами, а также активностью в отношении других патогенных микроорганизмов. Данные соединения также были предложены в качестве средств против гонореи [103].

В 2011 г. Zeglis et al. [104] представили результаты исследования противораковых свойств замещенных тиосемикарбазонов α -гетероциклических карбонильных соединений и ряда координационных соединений, в том числе и комплексов хлорида меди с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-ацетилпиридина и 2-формилпиридина. Синтез комплексов осуществлялся путем нагревания эквимольных количеств хлорида меди и соответствующего тиосемикарбазона в этаноле при перемешивании.

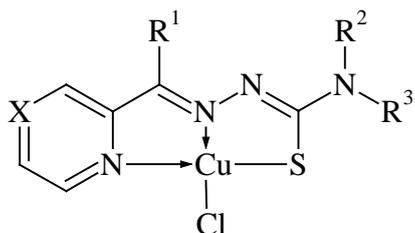


Рис. 1.15. Общая структурная формула синтезированных координационных соединений меди(II)

Исследование показало, что координационные соединения меди(II) проявляют более высокую противораковую активность в отношении раковых клеток молочной железы SK-BR-3 и MCF-7 по сравнению с соответствующими тиосемикарбазонами (Таблица 1.1).

Таблица 1.1. Значения IC_{50} в отношении клеток SK-BR-3 и MCF-7 рака молочной железы

	IC_{50} , μM SK-BR-3	IC_{50} , μM MCF-7
HFp4alT (4-аллилтиосемикарбазон 2-формилпиридина)	8.1 \pm 1.0	-
Cu(Fp4alT)Cl	0.8 \pm 0.3	4.6 \pm 0.5
HAp4alT (4-аллилтиосемикарбазон 2-ацетилпиридина)	6.1 \pm 0.8	-
Cu(Ap4alT)Cl	1.3 \pm 0.4	2.5 \pm 0.2

Авторами статьи было установлено, что противораковое действие данных комплексов связано с ингибированием топоизомеразы IIa. Координация тиосемикарбазонов к ионам меди (II) приводит к усилению противораковой активности в 5-10 раз. Среди N(4)-замещенных тиосемикарбазонов и координационных соединений меди не наблюдается значительной зависимости противораковой активности от природы заместителя в четвертом положении.

В литературе [105] также представлены способы синтеза и активность селеносемикарбазонов в сравнении с соответствующими тиосемикарбазонами. Авторами был использован способ синтеза [106], представленный на следующей схеме:

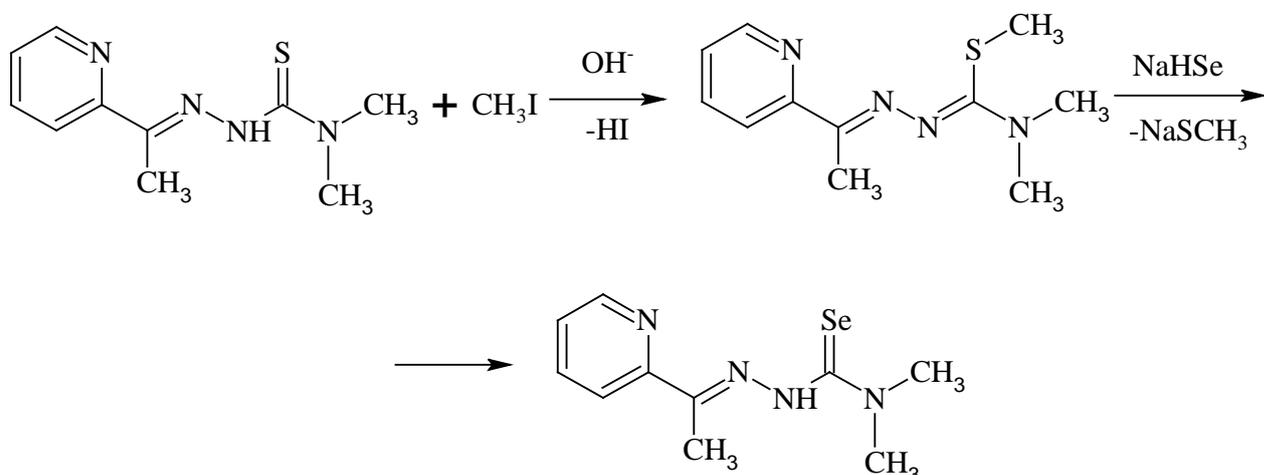
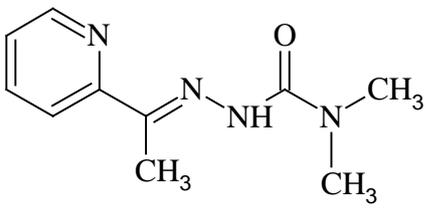
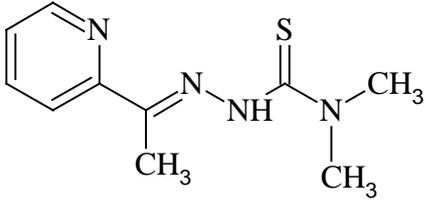
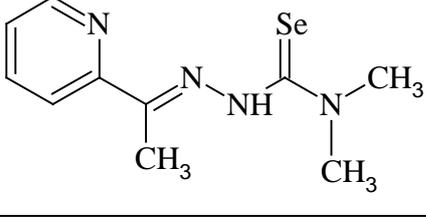


Схема 1.6. Синтез селеносемикарбазонов из тиосемикарбазонов

На первом этапе тиосемикарбазон алкилировался иодметаном, а затем тиометильная группа замещалась гидроселенид-ионом. Строение полученного 4,4-диметилселеносемикарбазона 2-ацетилпиридина было установлено с помощью ЯМР-спектроскопического и рентгеноструктурного анализа. В результате сравнительного исследования противораковой активности N,N-диметилсемикарбазона, N,N-диметилтиосемикарбазона и N,N-диметилселеносемикарбазона 2-ацетилпиридина в отношении клеток рака яичников 41M и рака молочной железы SK-BR-3, было установлено, что замена атома кислорода на атом серы приводит к значительному увеличению активности. В свою очередь замена атома серы на атом селена также приводит к увеличению активности, однако это увеличение не такое резкое, как в случае перехода от атома кислорода к атому серы.

Таблица 1.2. Значения IC₅₀ ряда халькогенсемикарбазонов в отношении клеток 41М и SK-BR-3

	IC ₅₀ для клеток 41М, нМ	IC ₅₀ для клеток SK-BR-3, нМ
	5800	8500
	0.22	2.7
	0.010	0.21

Большое количество замещенных селеносемикарбазонов и их комплексов была запатентована [107] в качестве лекарственных веществ для лечения лейкемии и малярии.

1.4. Смешаннолигандные координационные соединения 3d-металлов с тиосемикарбазонами

Во внутреннюю сферу халькогенсемикарбазонных комплексов кроме молекулы халькогенсемикарбазона можно ввести другие молекулы, например молекулы аминов и фосфинов [108-112]. Введение аминов приводит к изменению биологической активности данных соединений [25].

В литературе описаны синтезы ряда смешаннолигандных комплексов цинка и кобальта с 4-аллилтиосемикарбазонами салицилового альдегида, 5-бром-, 3-метокси-салициловых альдегидов и N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамином (tmen) [81, 113].

Общая схема синтеза цинковых комплексов может быть представлена следующим образом:

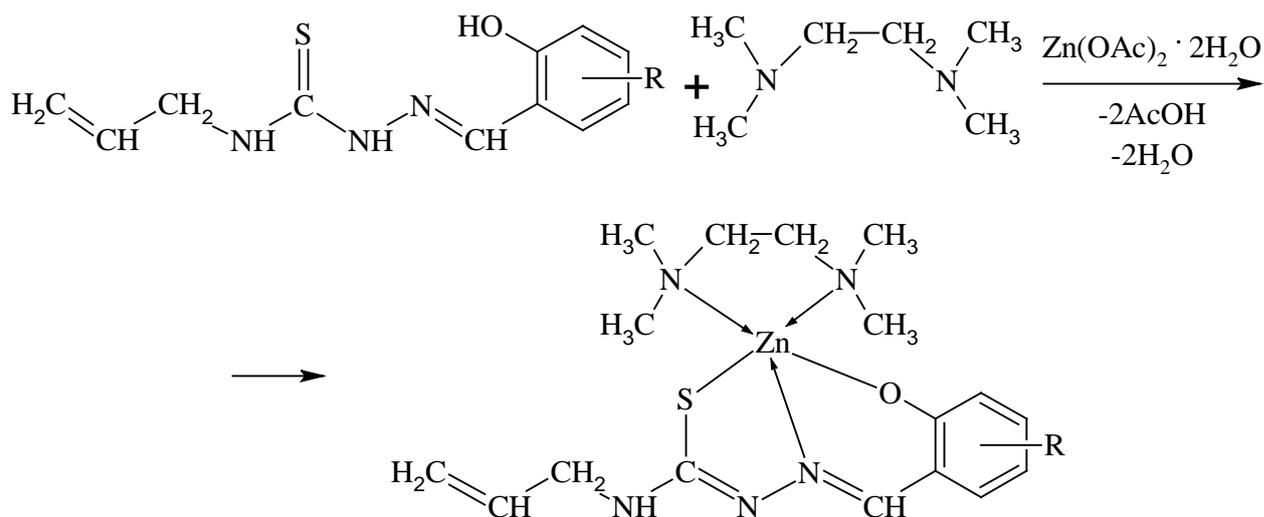


Схема 1.7. Образование комплексов [Zn(L)tmen]

Состав и строение данных комплексов были изучены с помощью элементного анализа, определения молярной электропроводности, исследования ИК и ЯМР спектров данных соединений. Также строение одного из комплексов было установлено методом РСА. Кристаллическая структура комплекса цинка с 4-аллилтиосемикарбазоном 5-бромсалицилового альдегида (L) представлена на следующем рисунке:

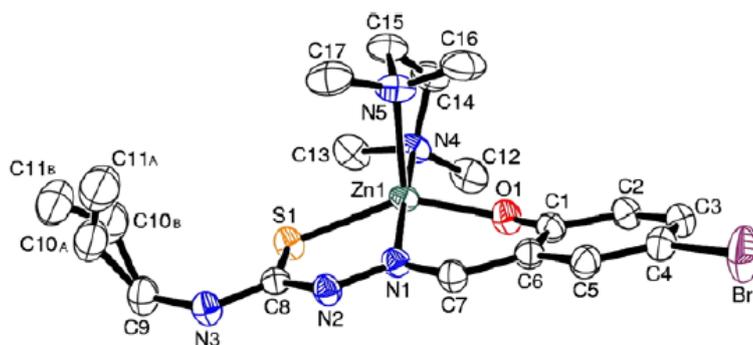


Рис. 1.16. Строение комплекса [Zn(L)tmen]

Координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. Тиосемикарбазон выступает в качестве трехдентатного лиганда, координируясь к центральному атому цинка посредством депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового атома азота и депротонированного атома серы в тиольной форме. Оставшиеся два координационных места занимают два атома азота молекулы N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина. Депротонизация лиганда была доказана с помощью

спектроскопии ЯМР ^1H . В спектре комплекса отсутствовали пики водородов OH и одной из NH групп, которые в спектре соответствующего тиосемикарбазона проявлялись при 11,19 ppm и 10,30 ppm, соответственно. Координация через азометиновую группу приводит к смещению пика водорода азометиновой группы на 0,2 ppm.

Комплексы кобальта [81] были синтезированы в результате реакции между ацетатом кобальта(II), соответствующим тиосемикарбазоном, N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин и азидом натрия, взятыми в молярном отношении 1:1:1:5. В присутствии кислорода воздуха происходит окисление кобальта(II) до кобальта(III). Рентгеноструктурный анализ одного из синтезированных комплексов показал, что в составе комплекса к центральному атому координируется одна молекула соответствующего тиосемикарбазона (L) (трехдентатный дважды депротонированный ONS-лиганд в тиольной форме), одна молекула N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина и один азид-ион. В результате координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную бипирамиду (Рис 1.17).

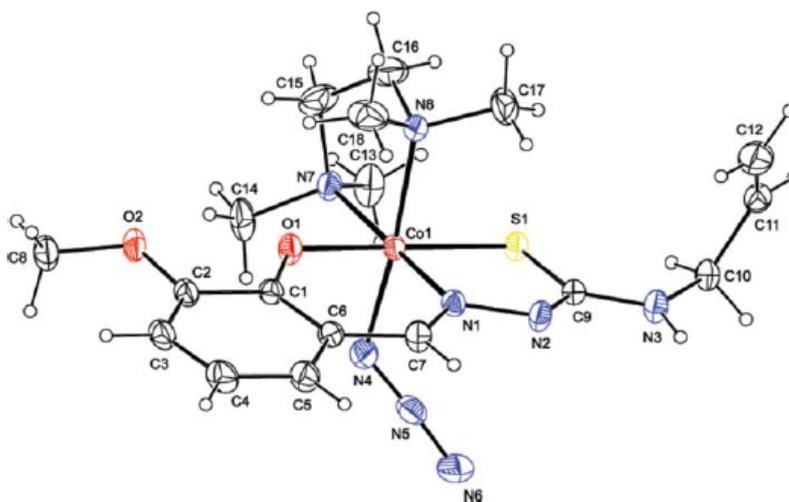


Рис. 1.17. Структура комплекса $[\text{Co}(\text{L})(\text{tmen})(\text{N}_3)]$

Противомикробные, противогрибковые, противораковые и другие биологические свойства данных смешаннолигандных комплексов цинка и кобальта в данных работах не исследовались.

В литературе также описан комплекс никеля с 4-аллилтиосемикарбазонами салицилового альдегида и 5-бромсалицилового альдегида, содержащие во внутренней сфере также трифенилфосфин [82]. В качестве исходных веществ для синтеза этих комплексов использовался дихлоро-бис(трифенилфосфин)никель и соответствующий

тиосемикарбазон. Синтез проводился в молярном отношении 1:1. В качестве растворителей использовались дихлорметан и абсолютный этанол. Реакция проводилась в атмосфере азота. В результате образуются квадратноплоскостные комплексы красного цвета, в которых тиосемикарбазон выступает в качестве трехдентатного лиганда с ONS набором донорных атомов, а четвертое координационное место занимает оставшаяся молекула трифенилфосфина. Соответствующие тиосемикарбазоны в составе комплексов дважды депротонированы. Состав и строение комплексов определялись с помощью элементного анализа, исследования ИК и ЯМР спектров данных соединений. Строение одного никелевого комплекса было доказано методом рентгеноструктурного анализа.

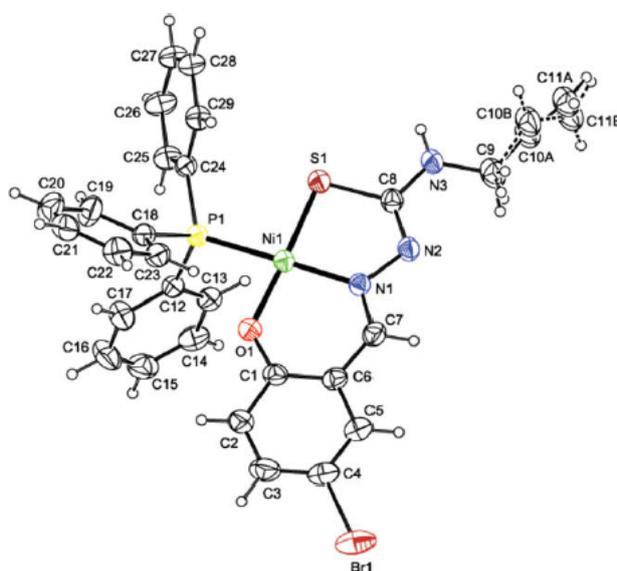


Рис. 1.18. Строение комплекса $[\text{Ni}(\text{L})(\text{PPh}_3)]$

В случае некоторых других тиосемикарбазонов в литературе описано и влияние введения аминов во внутреннюю сферу таких комплексов на их биологическую активность.

Так в 2013г. [27] были описаны комплексы меди(II), никеля (II) и цинка(II) с тиосемикарбазонами и 4-фенилтиосемикарбазонами 2-гидроксibenзальдегида и их замещенными, а также данных комплексов с введенными во внутреннюю сферу аминам: аммиаком, пиридином, 2-, 3-, 4-метилпиридином, этазолом, сульфадимезином, норсульфазолом. Состав полученных соединений можно представить в общем виде следующей формулой: $\text{Cu}(\text{L}-\text{H})\text{A}$, где L – соответствующие тиосемикарбазон; A – соответствующий амин. Распределение химических связей в комплексов было изучено методами магнетохимии, ИК-спектроскопии. Комплексы, в состав которых

входит аммиак, пиридин, 2-, 3-, 4-метилпиридин обладают эффективным магнитным моментом, характерным для одного неспаренного электрона, на основании чего был сделан вывод об их мономерном строении. Комплексы с этазолом, сульфадимезином, норсульфазолом обладают эффективным магнитным моментом 1,22-1,45 М.Б., что указывает на из полиядерное строение.

Большое внимание в данной статье уделяется изучению биологической активности синтезированных соединений и сравнению биологической активности комплексов с аминами и без аминов. Так были представлены результаты исследования противомикробной, противогрибковой и противораковой активностей синтезированных веществ. Координация тиосемикарбазонов к ионам меди приводит к усилению противораковой активности, по сравнению с некоординированными тиосемикарбазонами. В отношении клеток HL-60 лейкемии человека синтезированные комплексы без аминов проявляют активность при концентрациях 10^{-5} и 10^{-6} моль/л и теряют активность при концентрации 10^{-7} моль/л, в то время как комплексы, в состав которых входит и амин, проявляют активность в ряде случаев, в том числе и при концентрации 10^{-7} моль/л.

Представленные в данной работе комплексы также проявляют противомикробную активность в отношении грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов в интервале концентраций 0,03-4000 мкг/мл. На значения минимальных ингибирующих концентраций и минимальных бактерицидных концентраций оказывает влияние как природа тиосемикарбазона, так и амина, находящегося во внутренней сфере комплекса. Противогрибковую активность синтезированные вещества проявляют в интервале концентраций 9,3-600 мкг/мл. Полученные результаты намного превосходят активности фурацилина и нистатина, применяемых в медицине для борьбы с микроорганизмами и грибами. Поэтому было проведено также исследование токсичности данных соединений. Наиболее активные комплексы из описанных в данной статье обладают значением $LD_{50}=1420-4250$ мг/кг, что в 8,6-25,5 превышает значения LD_{50} для фурацилина. Таким образом, полученные вещества могут применяться в качестве противомикробных и противогрибковых веществ.

Rohith P. John et al. [114] изучили структуры, электрохимические свойства и противомикробную активность семи новых координационных соединений меди(II) N(4)-замещенных тиосемикарбазонов 2-гидроксиацетофенона и бидентатными 2,2'-бипиридиллом и 1,10-фенантролином. Для проведения синтеза в этаноле при нагревании растворялся соответствующий тиосемикарбазон и амин. Затем к полученному раствору добавлялся ацетат меди и в течение 2-3 часов производился нагрев при

постоянном перемешивании. При охлаждении полученного раствора образовывался мелкокристаллический осадок соответствующего комплекса меди (II) коричневого или зеленого цвета. Было установлено, что тиосемикарбазон в составе комплекса ведет себя как дважды депротонированный O,N,S-лиганд. Строение одно комплекса с 2,2'-бипиридом было установлено методом рентгеноструктурного анализа. Кроме депротонизации фенольного атома кислорода, происходит депротонизация и серы, находящейся в тиольной форме, что доказывается длиной связи C-S равной 1,7402 Å.

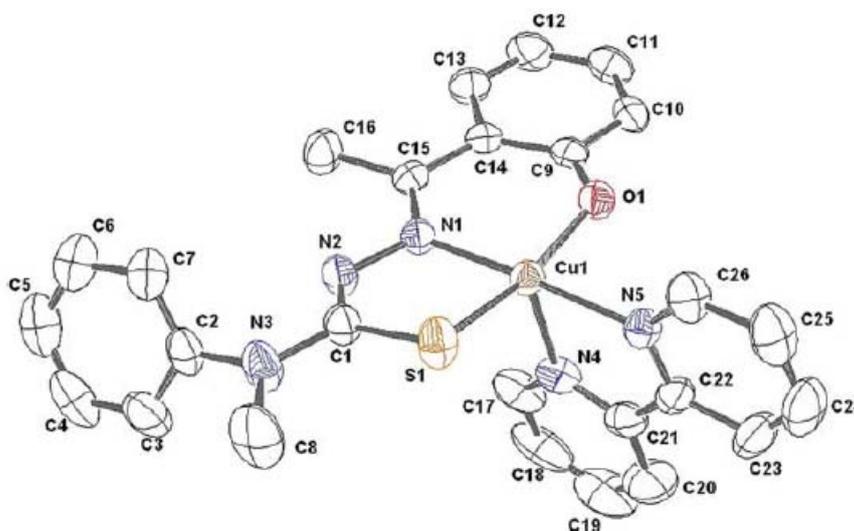


Рис. 1.19. Строение комплекса [Cu(L-2H)(2,2'-BPY)]

Биологические исследования синтезированных комплексов и тиосемикарбазонов показало, что комплексы обладают бактериостатической и бактерицидной активностью в отношении ряда микроорганизмов, и их активность превосходит активность соответствующих тиосемикарбазонов. В случае N(4)-метил-N(4)-фенилтиосемикарбазона 2-гидроксиацетофенона, активность координационных соединений ниже, чем в случае монозамещенных и дизамещенных алифатических тиосемикарбазонов.

1.5. Выводы по главе 1.

Ряд 4-аллилтиосемикарбазонов алифатических, ароматических и гетероароматических альдегидов и кетонов и комплексов цинка, меди, железа и кобальта описан в специализированной литературе. Тиосемикарбазоны координируются к ионам 3d-металлов посредством атома серы, азометинового атома азота, а также могут координироваться через донорный атом остатка карбонильного компонента, если при этом образуются пяти- или шестичленные металлоциклы. Таким образом,

4-аллилтиосемикарбазоны могут выступать, по крайней мере, в качестве бидентатного лиганда. Наряду с этим, в специализированной литературе описаны случаи, когда данные тиосемикарбазоны выступают в качестве монодентатных лигандов, координируясь только с помощью атома серы.

Многие тиосемикарбазоны и координационные соединения с данными лигандами проявляют противораковую, противомикробную, противогрибковую и противовирусную активности. Тиосемикарбазоны, содержащие остаток алифатического карбонильного соединения, проявляют более слабую биологическую активность. Наиболее активные тиосемикарбазоны содержат в своем составе гетероароматический остаток карбонильного компонента. Координация тиосемикарбазонов к ионам железа обычно приводит к ослаблению биологической активности. Комплексы меди(II) проявляют более высокую противораковую активность, чем соответствующие некоординированные тиосемикарбазоны.

В литературе хорошо изучены строение, физико-химические и биологические свойства незамещенных в четвертом положении тиосемикарбазонов и их координационные соединения. Также изучаются и замещенные в четвертом положении тиосемикарбазоны, но в этих работах в основном представлены тиосемикарбазоны с ароматическими и алкильными радикалами. В таких работах чаще всего изучаются влияния заместителей в четвертом, реже во втором положениях тиосемикарбазонов при неизменном заместителе в первом положении тиосемикарбазида на их свойства.

Намного меньше работ в специализированной литературе, где изучаются свойства координационных соединений с данными лигандами. Во многих работах, в которых описаны 4-аллилтиосемикарбазоны салицилового альдегида и его замещенных и координационные соединения 3d-металлов с данными лигандами, не исследуются их биологические свойства.

Исходя из этого, **научной проблемой**, которую предстоит решить в данной работе, является синтез новых ингибиторов роста размножения раковых клеток, обладающих селективной активностью и низкой токсичностью, а также установление влияния заместителей в первом и третьем положении тиосемикарбазидов и их производных на данные свойства.

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-аллильтиосемикарбазонов различных ароматических и гетероароматических карбонильных соединений; алкилирование атома серы в составе 4-аллильтиосемикарбазона, замещение атома серы на селен;
- синтез координационных соединений некоторых 3d-металлов с вышеуказанными соединениями в качестве лигандов;
- введение различных аминов во внутреннюю сферу синтезированных координационных соединений меди(II);
- установление состава и строения синтезированных соединений; установление противомикробной, противогрибковой и антипролиферативной активности синтезированных веществ.

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

Тиосемикарбазоны альдегидов и кетонов содержат в своем составе широкий спектр донорных атомов и образуют с ионами переходных металлов разнообразные по составу, строению и свойствам координационные соединения. Многие из них обладают особыми свойствами, которые позволяют применять их в аналитической химии. Некоторые из этих соединений проявляют противомикробные, противогрибковые и противораковые свойства, что позволяет применять их в медицине.

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

Синтез 4-аллилтиосемикарбазонов салицилового альдегида (H_2L^1) и 2-гидроксиацетофенона (H_2L^2) производился путем взаимодействия этанольных растворов 4-аллилтиосемикарбазида с салициловым альдегидом и 2-гидроксиацетофеноном, соответственно. В случае кетона электронная плотность на атоме углерода карбонильной группы повышается за счет большего положительного индуктивного эффекта со стороны метильной группы в кетоне по сравнению с положительным индуктивным эффектом атома водорода в карбонильной группе альдегида. В результате этого скорость реакции конденсации 4-аллилтиосемикарбазида с 2-гидроксиацетофеноном значительно ниже. Поэтому в случае синтеза 4-аллилтиосемикарбазона 2-гидроксиацетофенона в реакционную смесь также добавлялось каталитическое количество ледяной уксусной кислоты, что приводит к увеличению скорости реакции.

Строение синтезированных тиосемикарбазонов H_2L^1 и H_2L^2 , а также их чистота были определены с использованием 1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии (приложение 2).

В результате перекристаллизации из этанола были получены монокристаллы тиосемикарбазона H_2L^2 , и его строение было также подтверждено методом РСА. Строение H_2L^1 ранее было опубликовано Orsyk S.I. et al. [83]

Установлено, что в твердом виде молекулы тиосемикарбазонов H_2L^1 и H_2L^2 являются практически плоскими за исключением аллильного фрагмента. Обе молекулы находятся в тионной форме: длины связей $C=S$ равны 1.657 Å и 1.673 Å, соответственно.

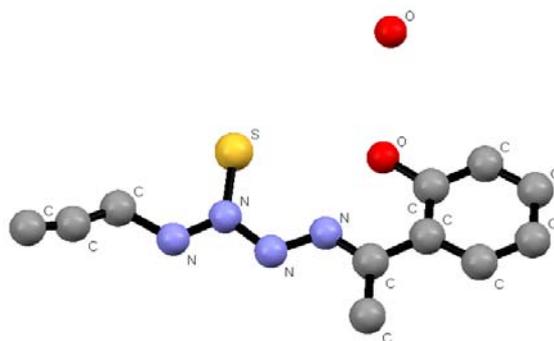


Рис. 2.1. Строение H_2L^2

Эксперимент показал, что при взаимодействии этанольных растворов солей меди с тиосемикарбазонами H_2L^1 и H_2L^2 в молярном отношении 1:1 образуются мелкокристаллические вещества зеленого цвета. Комплексы кобальта, железа, никеля образуются при взаимодействии соответствующей соли металла с данными лигандами в молярном отношении 1:2. Некоторые характеристики синтезированных веществ приведены в таблице 2.1, из которой видно, что комплексы ацетата и нитрата меди (II) с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида обладают заниженными значениями эффективного магнитного момента. Это указывает на их полиядерное строение. Все комплексы меди (II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-гидроксиацетофенона и галогенидов меди (II) с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида мономерны, поскольку обладают значениями эффективного магнитного момента, характерными для одного неспаренного электрона. Комплексы кобальта диамагнитны, что указывает на то, что центральный атом кобальта находится в октаэдрическом лигандном окружении в степени окисления +3. Комплекс железа обладает эффективным магнитным моментом, характерным для пяти неспаренных электронов. Таким образом, в случае кобальта стабилизируется низкоспиновое состояние, а в случае железа – высокоспиновое. Следовательно, данные тиосемикарбазоны являются лигандами среднего поля. Комплекс никеля обладает значением эффективного магнитного момента, который соответствует чисто спиновому значению для двух неспаренных электронов, что указывает на октаэдрическое лигандное окружение никеля.

Найденные значения молярной электропроводности показали, что данные вещества, за исключением $Cu(L^1) \cdot H_2O$, $Ni(HL^2)_2$, представляют собой бинарные электролиты типа 1:1. Комплексы $Cu(L^1) \cdot H_2O$ и $Ni(HL^2)_2$ являются неэлектролитами.

Таблица 2.1. Характеристики синтезированных координационных соединений с H_2L^1 и H_2L^2

№	Соединение	Формула	η , %	λ , $OM^{-1} \cdot CM^2 \cdot MOLE^{-1}$	Найдено/вычислено, %		$\mu_{эфф}$, М.Б. (290К)
					металл	азот	
1	$Cu(HL^1)NO_3 \cdot H_2O$	$C_{11}H_{14}CuN_4O_5S$	71	103	16.97/16.82	15.02/14.83	1.50
2	$Cu(HL^1)Cl \cdot H_2O$	$C_{11}H_{14}ClCuN_3O_2S$	73	120	17.87/18.09	11.80/11.96	1.89
3	$Cu(HL^1)Br$	$C_{11}H_{12}BrCuN_3OS$	81	115	16.58/16.82	11.38/11.12	1.81
4	$Cu(L^1) \cdot H_2O$	$C_{11}H_{13}CuN_3O_2S$	84	12	20.16/20.18	13.56/13.35	1.32
5	$Zn(HL^1)Cl$	$C_{11}H_{12}ClN_3OSZn$	65	102	19.34/19.52	12.49/12.54	диа
6	$Co(HL^1)_2NO_3$	$C_{22}H_{24}CoN_7O_5S_2$	78	87	10.26/10.00	16.44/16.63	диа
7	$Co(HL^1)_2Cl \cdot 2H_2O$	$C_{22}H_{28}ClCoN_6O_4S_2$	81	92	9.63/9.84	14.36/14.03	диа
8	$Fe(HL^1)_2NO_3 \cdot 2H_2O$	$C_{22}H_{28}FeN_7O_7S_2$	73	82	9.03/8.97	15.56/15.75	5.95
9	$Cu(HL^2)Cl \cdot H_2O$	$C_{12}H_{16}ClCuN_3O_2S$	74	113	17.58/17.39	11.65/11.50	1.82
10	$Cu(HL^2)Br \cdot H_2O$	$C_{12}H_{16}BrCuN_3O_2S$	65	120	15.79/15.51	10.59/10.25	1.79
11	$Cu(HL^2)NO_3 \cdot 2H_2O$	$C_{12}H_{18}CuN_4O_6S$	68	126	15.23/15.50	13.58/13.67	1.78
12	$Cu(HL^2)ClO_4 \cdot 2H_2O$	$C_{12}H_{18}ClCuN_3O_7S$	79	108	14.48/14.20	9.63/9.39	1.88
13	$Ni(HL^2)_2$	$C_{24}H_{28}N_6NiO_2S_2$	73	13	10.86/10.57	15.02/15.13	2.92
14	$Co(HL^2)_2NO_3$	$C_{24}H_{28}CoN_7O_5S_2$	76	137	9.32/9.54	15.55/15.88	диа

Для определения способа координации лиганда с центральными атомами был проведен сравнительный анализ ИК спектров $H_2L^{1,2}$ и синтезированных комплексов (приложение 4). В ИК спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в областях $3400-3000\text{ см}^{-1}$, $1650-1590\text{ см}^{-1}$, $1400-1100\text{ см}^{-1}$, которые характеризуют валентные колебания координированных молекул соответствующих лигандов. В области $3400-3300\text{ см}^{-1}$ ИК спектров всех комплексов исчезает полоса поглощения $\nu(O-H)$, что указывает на разрыв связи OH в молекулах лигандов. Такой же вывод можно сделать по изменению колебаний $\nu(C-O)$, которые в лигандах наблюдаются в диапазоне $1219-1216\text{ см}^{-1}$. В комплексах ее положение смещается на $11-65\text{ см}^{-1}$ в низкочастотную область. Кроме того, в спектрах наблюдается смещение полосы поглощения $\nu(C=N)$ в низкочастотную область на $17-27\text{ см}^{-1}$ и полосы поглощения $\nu(C=S)$ в высокочастотную область на $10-30\text{ см}^{-1}$. Это указывает на координацию 4-аллилтиосемикарбазонов к центральным атомам посредством депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового атома азота и атома серы в тионной форме. В случае комплекса ацетата меди с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида отсутствует пик поглощения $\nu(C=S)$ и появляется еще один пик поглощения $\nu(C=N)$, что указывает на переход 4-аллилтиосемикарбазона в тиольную форму.

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. 2.2).

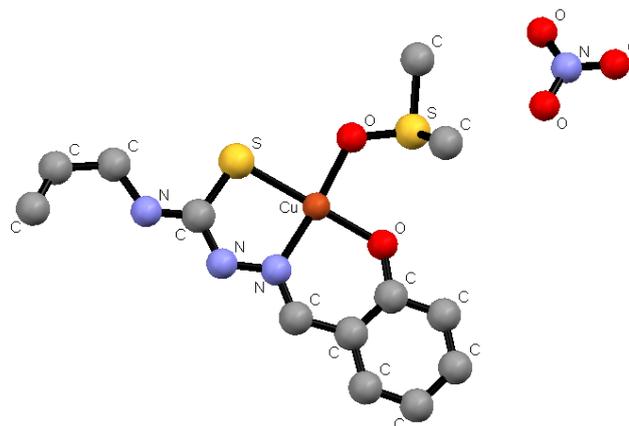


Рис. 2.2. Строение комплекса $[Cu(DMSO)(HL)]NO_3$

Таким образом, можно предположить, что в процессе перекристаллизации из диметилсульфоксида происходит превращение полиядерного комплекса в мономерный, в котором координационное число меди равно четырем. 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.

Кроме того в литературе уже описаны структуры координационных соединений $Cu(HL^1)Cl \cdot H_2O$, $Co(HL^1)_2Cl \cdot 2H_2O$ и $Fe(HL^1)_2NO_3 \cdot 2H_2O$ [84]. Авторами установлено, что данные комплексы кобальта и железа обладают октаэдрическим *mer*-строением. Лиганды монодепротонированы и координируются к центральному атому через фенольный кислород, азометиновый азот и атом серы, образуя по одному пятичленному и одному шестичленному металлоциклу. Во внешней сфере находятся хлорид и нитрат ионы, соответственно. Комплекс меди обладает практически плоским строением. Координационное число меди равно четырем. Три координационных места занимает ONS-набор донорных атомов тиосемикарбазона, а четвертое координационное место занимает атом хлора. Во внешней сфере находится кристаллизационная молекула воды.

С целью изучения биологической активности данных тиосемикарбазонов была изучена их противораковая активность в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека в сравнении с 4-аллилтиосемикарбазоном ацетофенона. Результаты исследования представлены на гистограмме (Рис 2.3).

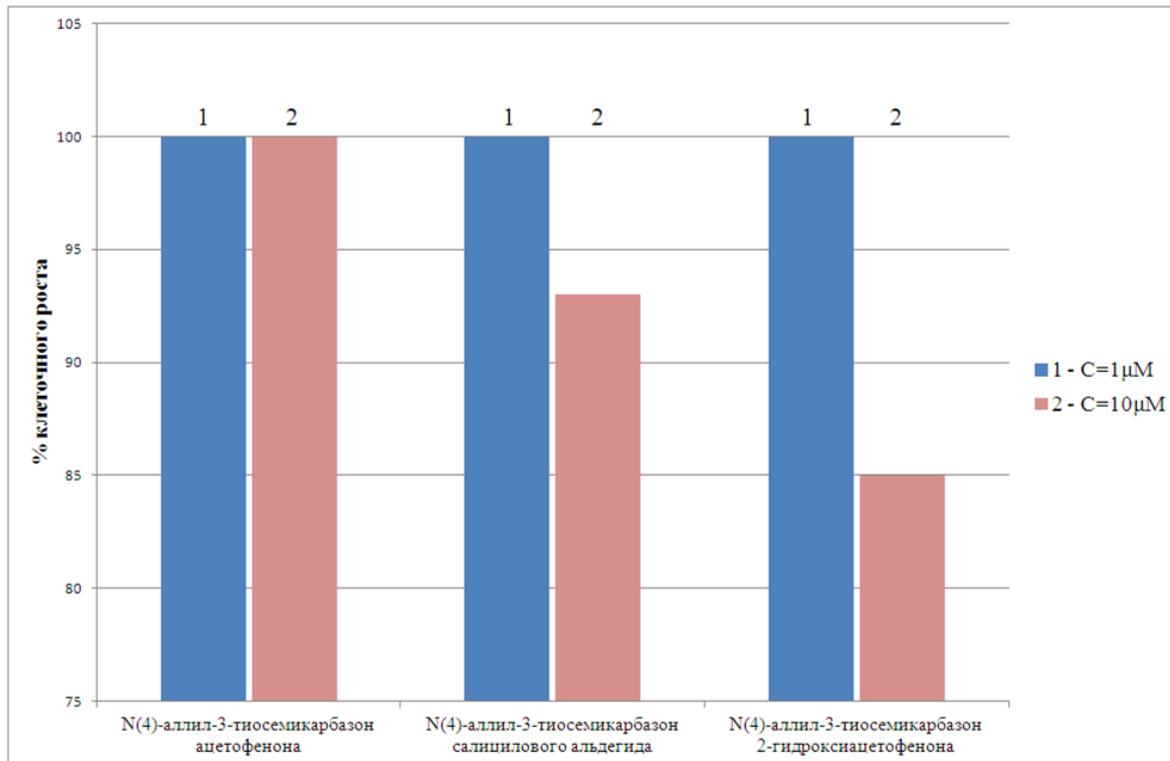


Рис. 2.3. Пролиферация клеток HL-60 миелоидной лейкемии человек в присутствии исследуемых веществ

Как видно из гистограммы H_2L^1 и H_2L^2 ингибируют рост и размножение от 7 до 15% данного вида раковых клеток при концентрации $10\mu M$. 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 H_2L^2 ингибирует рост и размножение 15% клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека при концентрации $10\mu M$. Активность полностью теряется при более низкой концентрации ($1\mu M$).

Также была изучена противораковая активность тиосемикарбазонов H_2L^1 и H_2L^2 в отношении клеток рака шейки матки HeLa. Результаты представлены на гистограмме (Рис 2.4)

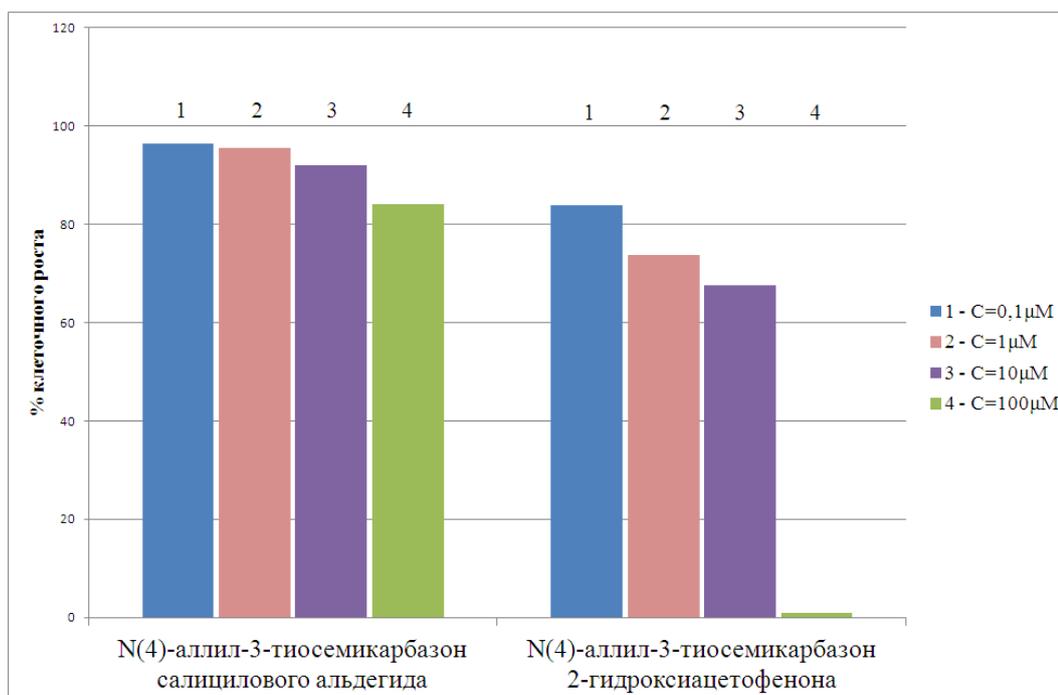


Рис. 2.4. Пролиферация клеток HeLa в присутствии исследуемых веществ

Полученные данные и в этом случае подтверждают, что замещение азометинового атома водорода на метильную группу приводит к росту противораковой активности в отношении клеток HeLa. 4-аллилтиосемикарбазон 2-гидроксиацетофенона (H_2L^2) ингибирует рост и размножение 100% клеток HeLa при концентрации $100\mu M$. При концентрациях $10\mu M$, $1\mu M$, $0.1\mu M$ H_2L^2 ингибирует 32, 26 и 16% клеток HeLa, соответственно. 4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида (H_2L^1) проявляет

меньшую активность и ингибирует 16, 8, 4 и 3% клеток при концентрациях 100 μM , 10 μM , 1 μM и 0.1 μM , соответственно. Противораковая активность данных тиосемикарбазонов в отношении клеток HeLa выражена сильнее, чем к клеткам HL-60.

Так как для веществ с противораковыми свойствами главным недостатком является их токсичность, то для синтезированных веществ необходимо определить селективность их действия на раковые клетки. Для этого было изучено цитостатическое действие данных веществ на здоровые клетки MDCK. Эксперимент показал, что H_2L^2 ингибирует на 16% рост и размножение данных клеток только при концентрации 100 μM . Это указывает на то, что значение IC_{50} для H_2L^2 в отношении клеток MDCK более 100 μM , в то время как IC_{50} в отношении HeLa равно 12 μM . Исходя из этого, можно предположить, что H_2L^2 будет обладать меньшим цитостатическим действием в отношении здоровых клеток человека. H_2L^1 подавляет рост клеток MDCK на 31 и 29% при концентрациях 100 и 10 μM . Исходя из этого, можно сделать вывод, что H_2L^1 проявляет большее ингибирующее действие в отношении здоровых клеток.

Поскольку из литературы известно [66-68], что комплексы d-металлов с тиосемикарбазонами различных альдегидов и кетонов проявляют цитостатическую активность в отношении широкого спектра раковых клеток, представляло интерес изучить противораковую активность синтезированных координационных соединений. Результаты исследования противораковой активности ряда соединений данной серии в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека представлены в таблице 2.2, из которой видно, что данная серия веществ в интервале концентраций 0.1-10 μM подавляет рост и размножение от 11.7 до 100% раковых клеток.

Таблица 2.2. Доля ингибированных клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека, %

Соединение	Концентрация, μM		
	10	1	0.1
H_2L^1	7.0	0	0
$\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	100	0	0
$\text{Co}(\text{HL}^1)_2\text{NO}_3$	0	0	0
$\text{Fe}(\text{HL}^1)_2\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	21.4	13.3	0
$\text{Zn}(\text{HL}^1)\text{Cl}$	23.1	17.3	11.7

*Средние результаты трех экспериментов, $\text{SEM} < \pm 4\%$

Следует отметить, что тиосемикарбазон H_2L^1 незначительно подавляет пролиферацию раковых клеток только при концентрации 10 μM . Введение его в состав комплексных соединений в большинстве случаев приводит к увеличению противораковой активности. Как видно из таблицы 2.2, основное влияние на противораковую активность комплекса оказывает природа центрального атома. Так координация к иону меди(II) приводит к подавлению роста и размножения 100% раковых клеток при концентрации 10 μM . Однако данный комплекс полностью теряет активность при меньших концентрациях. Координация тиосемикарбазона H_2L^1 к иону кобальта приводит к полной потере его активности. Следует отметить, что комплексы железа и цинка значительно менее активны при концентрации 10 μM , чем комплекс меди, однако они сохраняют небольшую активность и при более низких концентрациях.

Исследование ингибирующего действия данных комплексов на здоровые клетки MDCK показало, что комплекс меди $\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ подавляет пролиферацию данных клеток на 96 и 73% при концентрациях 100 и 10 μM , соответственно. Таким образом, значение IC_{50} для данного вещества составляет около 6 μM . Хотя активность в отношении раковых клеток несколько выше, данное вещество не обладает селективностью в отношении раковых клеток.

Кроме того были изучены противомикробные и противогрибковые свойства ряда синтезированных веществ. Полученные экспериментальные данные приведены в таблице 2.3, из которой видно, 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Комплексные соединения кобальта с данным лигандом не проявляют противомикробной активности ни к одному из исследованных штаммов микроорганизмов в изученном интервале концентраций. Таким образом, координация H_2L^1 к атому кобальта приводит к потере противомикробной активности.

Из таблицы видно, что комплексные соединения меди проявляют как противомикробную, так и противогрибковую активности. Значения МПК по отношению к грам-отрицательным микроорганизмам находятся в диапазоне 15-60 $\mu\text{g}/\text{ml}$, а в отношении грам-положительных – 0,7-7 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Следует отметить, что МБК в отношении грам-отрицательных микроорганизмов находятся в диапазоне 30-120 $\mu\text{g}/\text{ml}$, а в отношении грам-положительных – 3-30 $\mu\text{g}/\text{ml}$, что указывает на бактериостатический характер действия данных комплексов.

Таблица 2.3. Минимальные подавляющие (МПК) и бактерицидные (МБК) концентрации координационных соединений 3d-металлов с H_2L^1 по отношению к тест-микробам (в мкг/мл).

Соединение	<i>Escherichia coli</i>		<i>Salmonella abony</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Bacillus cereus</i>		<i>Candida albicans</i>	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
H_2L^1	>1000	>1000	>1000	>1000	7	60	7	60	>1000	>1000
$Co(HL^1)_2Cl \cdot 2H_2O$	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
$Co(HL^1)_2NO_3$	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
$Cu(HL^1)Cl$	30	60	30	60	0.7	3	0.7	3	60	120
$Cu(HL^1)Br$	60	120	60	120	1.5	7	7	30	15	60
$Cu(L^1) \cdot H_2O$	15	30	30	120	1.5	7	3	30	7	60

Candida albicans и грам-отрицательные микроорганизмы наиболее чувствительны к комплексу ацетата меди с H_2L^1 , а грам-положительные микроорганизмы проявляют наибольшую чувствительность в отношении комплекса $Cu(HL^1)Cl$.

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

В продолжение исследования представляло интерес изучить влияние введения различных заместителей в бензольное кольцо салицилиденового фрагмента 4-аллилтиосемикарбазонов. Для этого были синтезированы шесть 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида H_2L^{3-8} , содержащие дополнительно в различных положениях такие заместители, как Br, NO_2 , OH, OCH_3 .

Строение и чистота полученных 4-аллилтиосемикарбазонов H_2L^{3-8} доказаны, используя результаты 1H и ^{13}C ЯМР спектроскопического исследования (приложение 2, 3).

Кроме того для четырех 4-аллилтиосемикарбазонов строение установлено методом РСА (Рис. 2.5-8). В этом случае, также как и для $H_2L^{1,2}$, молекулы тиосемикарбазонов H_2L^{3-8} являются практически плоскими за исключением аллильного фрагмента. Длины связей $C=S$ находятся в диапазоне 1,673-1,694 Å, а длины связей $C-O$ в диапазоне 1,347-1,371 Å и близки к соответствующим значениям для H_2L^1 .

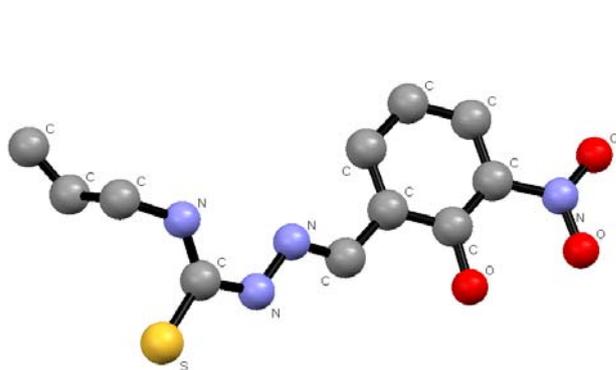


Рис. 2.5. Строение H_2L^4

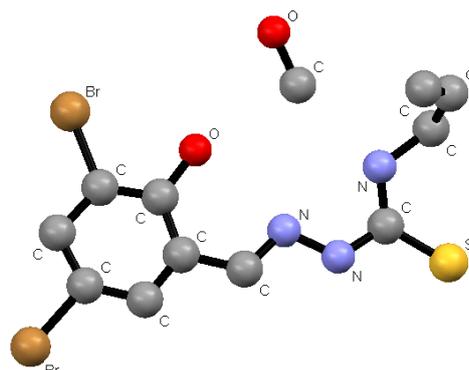


Рис. 2.6. Строение H_2L^5

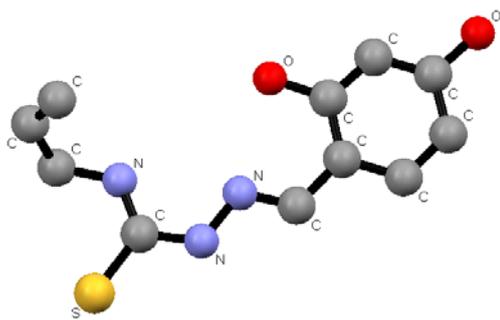


Рис. 2.7. Строение H_2L^6

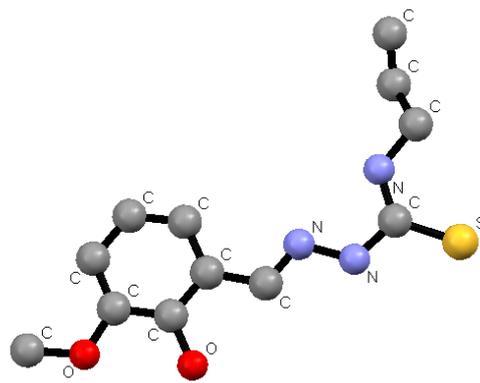


Рис. 2.8. Строение H_2L^8

Эксперимент показал, что при взаимодействии хлорида и нитрата меди (II) со спиртовыми растворами 4-аллилтиосемикарбазонов H_2L^{3-8} образуются мелкокристаллические вещества различных оттенков зеленого цвета. С солями кобальта в аналогичных условиях образуются вещества коричневого цвета. На основании элементного анализа установлен состав комплексов, представленный в таблице 2.4. Магнетохимическое исследование показало, что полученные координационные соединения меди обладают эффективным магнитным моментом, характерным для чисто спинового значения для одного неспаренного электрона, что указывает на их мономерное строение. Комплексы кобальта диамагнитны, что характерно для центрального атома кобальта, находящегося в степени окисления +3 в октаэдрическом лигандном окружении.

Для определения способа координации лиганда с центральными атомами проведен сравнительный анализ ИК спектров H_2L^{3-8} и синтезированных комплексов (приложение 5). В ИК спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в областях $3450-3100\text{ см}^{-1}$, $1660-1580\text{ см}^{-1}$, $1400-1100\text{ см}^{-1}$, которые характеризуют валентные колебания координированных молекул соответствующих лигандов. В области $3450-3100\text{ см}^{-1}$ ИК спектров всех комплексов исчезает полоса поглощения ($\nu(O-H)$), что указывает на разрыв связи OH в молекулах лигандов. Такой же вывод можно сделать по изменению колебаний $\nu(C-O)$, которые в лигандах наблюдаются в диапазоне $1260-1190\text{ см}^{-1}$. В комплексах ее положение смещается на $40-50\text{ см}^{-1}$ в низкочастотную область. Кроме того, в спектрах наблюдается смещение полосы поглощения ($\nu(C=N)$) в низкочастотную область на $20-30\text{ см}^{-1}$ и полосы поглощения ($\nu(C=S)$) в высокочастотную область на $25-40\text{ см}^{-1}$. Это указывает на координацию 4-аллилтиосемикарбазонов к центральным атомам посредством депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового атома азота и атома серы в тионной форме.

Таблица 2.4. Характеристики синтезированных координационных соединений

№	Соединение	Формула	η , %	λ , $\text{Ом}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$	Найдено/вычислено, %		$\mu_{\text{эфф}}$, М.Б. (290К)
					металл	азот	
1	$\text{Cu}(\text{HL}^3)\text{Cl}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrClCuN}_3\text{OS}$	80	98	15.18/15.42	10.22/10.19	1.75
2	$\text{Cu}(\text{HL}^4)\text{Cl}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClCuN}_4\text{O}_3\text{S}$	77	105	16.58/16.80	15.10/14.81	1.79
3	$\text{Co}(\text{HL}^5)_2\text{NO}_3$	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Br}_4\text{CoN}_7\text{O}_5\text{S}_2$	75	91	6.42/6.51	10.77/10.83	диа
4	$\text{Cu}(\text{HL}^5)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{CuN}_4\text{O}_5\text{S}$	82	102	11.98/11.86	10.57/10.46	1.82
5	$\text{Cu}(\text{HL}^6)\text{Cl}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClCuN}_3\text{O}_2\text{S}$	78	115	18.41/18.19	12.21/12.03	1.92
6	$\text{Cu}(\text{HL}^6)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{CuN}_4\text{O}_6\text{S}$	69	107	16.34/16.13	13.92/14.22	1.83
7	$\text{Cu}(\text{HL}^7)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{CuN}_4\text{O}_6\text{S}$	67	120	15.95/16.13	13.96/14.22	1.81
8	$\text{Cu}(\text{HL}^8)\text{Cl}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClCuN}_3\text{O}_2\text{S}$	73	103	17.26/17.49	11.64/11.57	1.78
9	$\text{Cu}(\text{HL}^8)\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{CuN}_4\text{O}_8\text{S}$	69	112	14.67/14.31	12.76/12.62	1.87
10	$\text{Co}(\text{HL}^8)_2\text{Cl}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClCoN}_6\text{O}_4\text{S}_2$	72	83	9.28/13.42	13.42/13.49	диа

Для комплекса $\text{Cu}(\text{HL}^8)\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в результате перекристаллизации из этанола получены монокристаллы и методом РСА установлено строение (Рис 2.9).

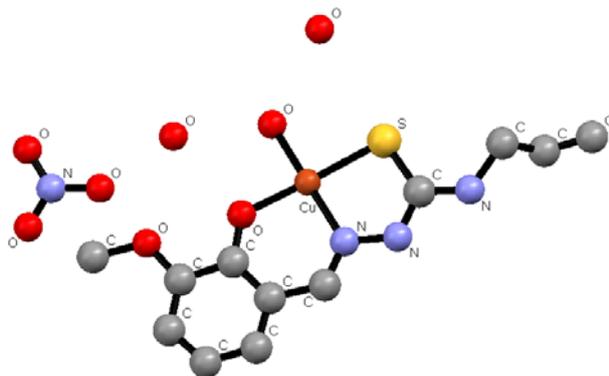


Рис. 2.9. Строение комплекса $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{HL}^8)]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Данный комплекс обладает практически плоским строением. Координационное число меди равно четырем. Тиосемикарбазон H_2L^8 в его составе выступает в качестве трехдентатного монодепротонированного лиганда, который координируется к центральному атому посредством депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового атома азота и атома серы в тионной форме (длина связи $\text{C}=\text{S}$ равна $1,697\text{Å}$; длина связи $\text{C}-\text{O}$ $1,307\text{Å}$), образуя при этом один пятичленный и один шестичленный металлоциклы. Четвертое координационное место занимает атом кислорода молекулы воды. Во внешней сфере комплекса находятся один нитрат-ион и две молекулы воды.

Для выявления биологической активности синтезированных соединений проведено исследование противомикробной и противогрибковой активностей в отношении ряда грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов и *Candida albicans*. Результаты исследования приведены в таблице 2.5, из которой видно, что 4-аллилтиосемикарбазоны 5-бром-, 3,5-дибромсалициловых альдегидов и 2,4-дигидроксибензальдегида проявляют активность только к грам-положительным микроорганизмам и грибам. В остальных случаях активность в отношении грам-отрицательных микроорганизмов меньше, чем к грам-положительным микроорганизмам. В большинстве случаев координация данных тиосемикарбазонов к ионам меди (II) приводит к усилению активности, особенно в отношении грам-отрицательных микроорганизмов. В случае кобальта комплексообразование не приводит к усилению активности ни в отношении грам-положительных, ни в отношении грам-отрицательных микроорганизмов. Активность комплекса кобальта в отношении *Candida albicans* при этом остается неизменной.

Таблица 2.5. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные бактерицидные (МБК) концентрации некоторых синтезированных веществ в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл).

Соединение	<i>Escherichia coli</i> , АТСС 25922		<i>Salmonella abony</i> ГИСК 03/03		<i>Staphylococcus aureus</i> , АТСС 25923		<i>Bacillus cereus</i> ГИСК 8035		<i>Candida albicans</i>	
	МПК	МБК	МПК	МПК	МБК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
H ₂ L ³	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	15	60	1.5	15	3	3
Cu(HL ³)Cl	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	3	15	1.5	3	3	30
H ₂ L ⁴	120	500	120	500	60	250	15	120	3	30
Cu(HL ⁴)Cl	15	120	120	120	15	120	1.5	15	3	15
H ₂ L ⁵	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	1.5	3	1.5	3	1.5	3
Co(HL ⁵) ₂ NO ₃	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	3	7	> 1000	> 1000	1.5	3
Cu(HL ⁵)NO ₃ ·H ₂ O	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	1.5	1.5	1.5	3	1.5	3
H ₂ L ⁶	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	3	15	30	60	3	15
Cu(HL ⁶)Cl	500	500	250	500	7	15	7	15	3	7
Cu(HL ⁶)NO ₃ ·H ₂ O	12	250	12	60	3	7	3	7	3	7
H ₂ L ⁷	120	250	250	500	15	30	30	60	30	120
Cu(HL ⁷)NO ₃ ·H ₂ O	30	60	60	120	7	15	7	15	7	7
H ₂ L ⁸	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
Cu(HL ⁸)Cl	30	120	15	60	7	60	7	30	15	60
Cu(HL ⁸)NO ₃ ·3H ₂ O	500	500	500	500	7	7	120	120	7	7

Результаты изучения противораковой активности некоторых из выше приведенных веществ в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6. Доля ингибированных клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека, %

Соединение	Концентрация, μM		
	10	1	0.1
H_2L^3	54.2	5.6	0
$\text{Cu}(\text{HL}^3)\text{Cl}$	92.2	43.8	0
H_2L^4	26.0	0	0
$\text{Cu}(\text{HL}^4)\text{Cl}$	91.0	69.0	0
H_2L^5	0	0	0
$\text{Co}(\text{HL}^5)_2\text{NO}_3$	6.2	2.3	2.0
$\text{Cu}(\text{HL}^5)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	100	0	0
H_2L^6	11.6	0	0
$\text{Cu}(\text{HL}^6)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	23.2	16.3	23.0
H_2L^7	21.0	0	0
$\text{Cu}(\text{HL}^7)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	100	0	0
H_2L^8	57.8	0	0
$\text{Cu}(\text{HL}^8)\text{Cl}$	100	100	0
$\text{Co}(\text{HL}^8)_2\text{Cl}$	17.9	19.4	17.6

*Средние результаты трех экспериментов, SEM \leq ±4%

Как и в случае с комплексами 3d-металлов с H_2L^1 , данная серия веществ проявляет противораковую активность в интервале концентраций 0.1-10 μM . Следует отметить, что введение заместителей в бензольное кольцо салицилиденового фрагмента приводит к изменению активности как тиосемикарбазона, так и координационных соединений с ним.

Так, введение двух атомов брома в бензольное кольцо приводит к полной потере активности. Наибольшая активность тиосемикарбазона наблюдается в случаях введения в салицилиденный 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 с этими двумя лигандами также проявляют самую большую активность по сравнению с другими комплексами данной серии. Как видно из таблицы, противораковая активность координационных соединений сильно зависит от природы центрального атома. Комплексы меди проявляют более высокую активность по сравнению с соответствующими тиосемикарбазонами, а комплексы кобальта менее активны. Наиболее активным веществом данной серии является комплекс $\text{Cu}(\text{HL}^8)\text{Cl}$, 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, для определения селективности антипролиферативного действия данных веществ была определена их ингибирующая активность в отношении раковых клеток HeLa и здоровых клеток MDCK. В таблице 2.7 представлены значения IC_{50} данных веществ в отношении клеток HL-60, HeLa и MDCK.

Как видно из табличных данных, в большинстве случаев цитостатическое действие данного ряда веществ в отношении здоровых клеток в 10 и более раз слабее их действия в отношении раковых клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека. Активность в отношении клеток HeLa рака шейки матки в большинстве случаев ниже активности по отношению к клеткам HL-60. Таким образом, данная серия веществ проявляет селективность в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека.

Таблица 2.7. Значения IC₅₀ ряда синтезированных веществ в отношении клеток HL-60, HeLa и MDCK

Соединение	IC ₅₀ , μM		
	HL-60	HeLa	MDCK
H ₂ L ³	8.0	>100	>100
Cu(HL ³)Cl	1.8	3.5	18
H ₂ L ⁴	>10	>100	>100
Cu(HL ⁴)Cl	0.56	-	-
H ₂ L ⁵	>10	>100	>100
Cu(HL ⁵)NO ₃ ·H ₂ O	3.8	95	92
H ₂ L ⁶	>10	>100	>100
Cu(HL ⁶)NO ₃ ·H ₂ O	>10	45	50
H ₂ L ⁷	>10	-	-
Cu(HL ⁷)NO ₃ ·H ₂ O	3.8	0.32	4.8
H ₂ L ⁸	7.2	>100	>100
Cu(HL ⁸)Cl	0.40	-	-

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

Из литературы известно [115-116], что замещение салицилиденового фрагмента азометина на 2-гидрокси-1-нафталиденовый в ряде случаев приводит к усилению биологической активности комплексных соединений. В связи с этим, представляло интерес изучить, как повлияет на состав, строение и свойства данное замещение в случае 4-аллилтиосемикарбазонов. Для этого был синтезирован 4-аллилтиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафталальдегида (H₂L⁹), чистота и строение которого была установлена с помощью ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопического исследования (приложение 2).

При взаимодействии этанольных растворов солей меди и кобальта с H_2L^9 получены мелкокристаллические вещества зеленого или коричневого цвета. На основании элементного анализа установлен состав данных комплексов, представленный в таблице 2.8.

Магнетохимическое исследование показало, что комплекс $Cu(HL^9)NO_3 \cdot H_2O$ обладает эффективным магнитным моментом, заниженным по сравнению с чисто спиновым значением для одного неспаренного электрона, что указывает на его полиядерное строение. Эффективный магнитный момент комплекса $Cu(HL^9)Cl$ соответствует чисто спиновому значению для одного неспаренного электрона, что указывает на его мономерное строение. Комплекс кобальта имеет октаэдрическое лигандное окружение, поскольку он диамагнитен и содержит в своем составе центральный атом в степени окисления +3. В ИК спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в областях $3450-3050\text{ см}^{-1}$, $1650-1590\text{ см}^{-1}$, $1400-1100\text{ см}^{-1}$, которые характеризуют валентные колебания координированных молекул соответствующих лигандов. В области $3450-3050\text{ см}^{-1}$ ИК спектров всех комплексов исчезает полоса поглощения ($O-H$) и смещается полоса поглощения ($C-O$), что указывает на разрыв связи OH в молекулах лигандов. Кроме того, в спектрах наблюдается смещение полосы поглощения $\nu(C=N)$ в низкочастотную область на $20-30\text{ см}^{-1}$ и полосы поглощения $\nu(C=S)$ в высокочастотную область на $25-40\text{ см}^{-1}$. Это указывает на координацию 4-аллилтиосемикарбазонов к центральным атомам посредством депротонированного фенольного кислорода, азометинового азота и атома серы в тионной форме.

При перекристаллизации комплекса нитрата меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-гидрокси-1-нафталальдегида из диметилформамида были получены монокристаллы, строение которых было определено методом РСА (Рис. 2.10).

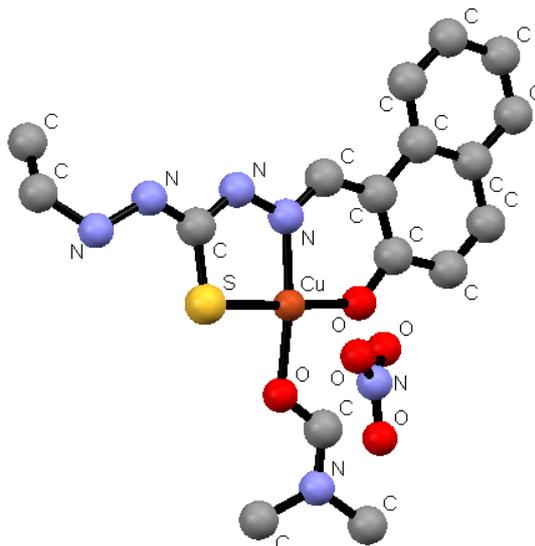


Рис. 2.10. Структура комплекса $[\text{Cu}(\text{DMF})(\text{HL}^9)]\text{NO}_3$

Можно предположить, что в процессе перекристаллизации из диметилформаида происходит превращение полиядерного комплекса в мономерный, в котором координационное число меди равно четырем. Три координационных места занимают ONS-донорные атомы монодепротонированного лиганда H_2L^9 , а четвертое занимает атом кислорода молекулы диметилформаида. Во внешней сфере находится нитрат-ион.

Для полученных соединений изучена противомикробная и противогрибковая активности. Результаты исследования противомикробной активности представлены в таблице 2.9, из которой видно, что H_2L^9 проявляет бактериостатическую и бактерицидную активность только в отношении грам-положительных микроорганизмов в интервале концентраций 7-60 мкг/мл и не проявляет активности в отношении к грам-отрицательным микроорганизмам и *Candida albicans* при исследованных концентрациях. Комплекс $\text{Cu}(\text{HL}^9)\text{Cl}$ проявляет небольшую активность по отношению к грам-отрицательным микроорганизмам (250-500 мкг/мл) и более высокую по сравнению с лигандом активность в отношении грам-положительных микроорганизмов (0.7-3 мкг/мл), но остается неактивным в отношении *Candida albicans*. Таким образом, координация лиганда к центральному атому меди привела к усилению противомикробной активности. Комплекс кобальта, как и свободный лиганд, не проявляет активности в отношении грам-отрицательных микроорганизмов и менее активен по отношению к грам-положительным микроорганизмам, чем H_2L^9 .

Таблица 2.8. Характеристики синтезированных координационных соединений

№	Соединение	Формула	η, %	λ, Ом ⁻¹ ·см ² ·моль ⁻¹	Найдено/вычислено, %		μэфф, М.Б. (290К)
					металл	азот	
1	Cu(HL ⁹)Cl	C ₁₅ H ₁₄ ClCuN ₃ OS	80	103	16.32/16.58	11.23/10.96	1.75
2	Cu(HL ⁹)NO ₃ ·H ₂ O	C ₁₅ H ₁₆ CuN ₄ O ₅ S	72	98	15.07/14.85	13.36/13.09	1.32
3	Co(HL ⁹) ₂ NO ₃	C ₃₀ H ₂₈ CoN ₇ O ₅ S ₂	69	86	8.48/8.55	14.10/14.22	диа

Таблица 2.9. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные бактерицидные (МБК) концентрации некоторых синтезированных веществ в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл).

Соединение	<i>Escherichia coli</i> , АТСС 25922		<i>Salmonella abony</i> ГИСК 03/03		<i>Staphylococcus aureus</i> , АТСС 25923		<i>Bacillus cereus</i> ГИСК 8035		<i>Candida albicans</i>	
	МПК	МБК	МПК	МПК	МБК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
H ₂ L ⁹	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	7	30	7	60	> 1000	> 1000
Cu(HL ⁹)Cl	250	500	250	500	0.7	3	0.7	3	> 1000	> 1000
Cu(HL ⁹)NO ₃ ·H ₂ O	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	1.5	3	250	> 1000	60	500
Co(HL ⁹) ₂ NO ₃	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	3	15	250	> 1000	60	500

Результаты исследования противораковой активности этих вещества в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10. Доля ингибированных клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека, %

Соединение	Концентрация, μM		
	10	1	0.1
H_2L^9	67.8	11.4	0
$\text{Cu}(\text{HL}^9)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	100	0	0
$\text{Co}(\text{HL}^9)_2\text{NO}_3$	4.4	17.7	23.8

*Средние результаты трех экспериментов, $\text{SEM} < \pm 4\%$

Установлено, что 4-аллилтиосемикарбазон H_2L^9 проявляет более высокую противораковую активность в отношении клеток HL-60 по сравнению с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида. Комплекс $\text{Cu}(\text{HL}^9)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ проявляет большую активность, чем свободный лиганд, однако, как и в случае с комплексом $\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, подавляет 100% раковых клеток при концентрации 10 μM и полностью теряет активность при более низких концентрациях. Комплекс кобальта проявляет более низкую активность, чем соответствующий тиосемикарбазон, однако сохраняет такую слабую активность при всех исследованных концентрациях.

Кроме раковых клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека было изучено цитостатическое действие комплекса $\text{Cu}(\text{HL}^9)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в отношении раковых клеток HeLa шейки матки и здоровых клеток MDCK. Полученные значения IC_{50} для данных клеток составило 4,6 и μM ,5 М. Таким образом, замена салицилиденового фрагмента на 2-гидрокси-1-нафтальдегидный приводит к усилению противораковой активности, однако комплекс меди с данным лигандом обладает близкой ингибирующей активностью как в отношении раковых клеток, так и в отношении здоровых клеток, что указывает на отсутствие селективности в его антипролиферативной активности.

2.4. Аминсодержащие комплексы меди(II) с

4-аллилтиосемикарбазонами салицилового альдегида и его замещенными

Из литературы известно [27, 116], что введение аминов во внутреннюю сферу комплексов меди(II) с различными азометинами приводит к изменению их биологической активности. Для того чтобы изучить влияние введения аминов на биологическую активность салицилиден-4-аллилтиосемикарбазидатов меди(II), был осуществлен синтез ряда смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллтиосемикарбазонами салицилового (H_2L^1) и 3,5-дибромсалицилового альдегидов (H_2L^5), содержащих пиридин, 3,5-дибромпиридин, пиколины, 2,5-лутидин, имидазол, 2,2'-бипиридил, 4,4'-бипиридил и 1,10-фенантролин.

Эксперимент показал, что при взаимодействии этанольных растворов 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида с солями меди(II), взятых в молярном отношении 1:1, и последующем добавлении в реакционную смесь различных аминов образуются мелкокристаллические вещества различных оттенков зеленого или коричневого цвета. Для данных веществ на основании элементного анализа на медь и азот установлен состав $CuA(HL^1)X$, где А – имидазол (Im), пиридин (Py), 3,5-дибромпиридин (3,5-Br₂Py), 2,2'-бипиридил (2,2'-BPy), 1,10-фенантролин (1,10-Phen), α -Pic, β -Pic, γ -Pic, 2,5-Lut; X – Cl⁻, NO₃⁻.

Магнетохимическое исследование полученных координационных соединений меди (II) показало, что они обладают полиядерным строением, так как эффективный магнитный момент меньше теоретического значения для одного неспаренного электрона.

Отсутствие полос поглощения колебаний $\nu(O-H)$, смещение полос $\nu(C-O)$, $\nu(C=N)$, $\nu(C=S)$ указывает на депротонизацию 4-аллилтиосемикарбазонов в составе данных аминсодержащих комплексов и их координацию к центральным атомам меди посредством фенольного атома кислорода, азометинового атома азота и атома серы в тионной форме.

При перекристаллизации из этанольных растворов были получены монокристаллы трех координационных соединений данной серии. Их строение было установлено методом РСА. Результаты рентгеноструктурного исследования подтвердили их полиядерное строение.

Таблица 2.11. Характеристики синтезированных координационных соединений

№	Соединение	Формула	η , %	λ , $\text{Ом}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$	Найдено/вычислено, %		$\mu_{\text{эфф}}$, М.Б. (290К)
					металл	азот	
1	$\text{Cu}(\text{Im})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{CuN}_6\text{O}_4\text{S}$	72	97	14.63/14.85	19.84/19.64	1.47
2	$\text{Cu}(\text{Im})(\text{HL}^1)\text{Cl}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClCuN}_5\text{OS}$	78	81	15.56/15.83	17.80/17.45	1.58
3	$\text{Cu}(\text{Py})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{CuN}_5\text{O}_4\text{S}$	83	108	14.72/14.44	15.48/15.92	1.32
4	$\text{Cu}(3,5\text{-Br}_2\text{Py})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{CuN}_5\text{O}_4\text{S}$	85	96	10.53/10.63	11.16/11.72	1.42
5	$\text{Cu}(3,5\text{-Br}_2\text{Py})(\text{HL}^1)\text{Cl}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{ClCuN}_4\text{OS}$	82	106	11.35/11.14	10.18/9.83	1.33
6	$\text{Cu}(2,2'\text{-BPy})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{CuN}_6\text{O}_4\text{S}$	76	114	11.93/12.29	15.90/16.25	1.58
7	$\text{Cu}(1,10\text{-Phen})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{CuN}_6\text{O}_4\text{S}$	84	115	11.88/11.74	15.33/15.53	1.01
8	$\text{Cu}_2(4,4'\text{-Bpy})(\text{HL}^1)_2(\text{NO}_3)_2$	$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{Cu}_2\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}_2$	77	110	14.78/14.48	15.48/15.95	1.74
9	$\text{Cu}(\alpha\text{-Pic})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{CuN}_5\text{O}_4\text{S}$	72	97	14.49/14.03	15.17/15.46	1.35
10	$\text{Cu}(\beta\text{-Pic})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{CuN}_5\text{O}_4\text{S}$	78	103	14.38/14.03	15.25/15.46	1.45
11	$\text{Cu}(2,5\text{-Lut})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{CuN}_5\text{O}_4\text{S}$	79	95	14.22/13.61	14.80/15.00	1.56
12	$\text{Cu}(\gamma\text{-Pic})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{CuN}_5\text{O}_4\text{S}$	83	92	14.36/14.03	15.85/15.46	1.50
13	$\text{Cu}(2,2'\text{-BPy})(\text{L}^1) \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{CuN}_5\text{O}_2\text{S}$	87	10	13.78/13.49	15.28/14.87	1.92
14	$\text{Cu}(1,10\text{-Phen})(\text{L}^1) \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{CuN}_5\text{O}_2\text{S}$	90	8	13.02/12.84	14.58/14.15	1.88
15	$\text{Cu}(2,2'\text{-Bpy})(\text{L}^5)$	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{CuN}_5\text{OS}$	88	12	10.20/10.40	11.57/11.47	1.75

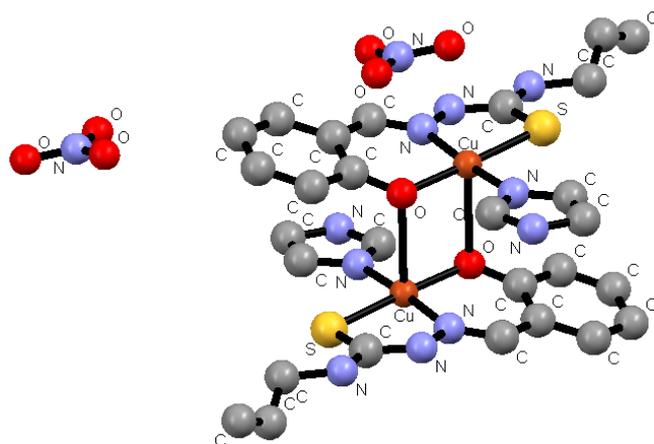


Рис. 2.11. Структура комплекса $[\text{Cu}_2(\text{Im})_2(\text{HL}^1)_2](\text{NO}_3)_2$

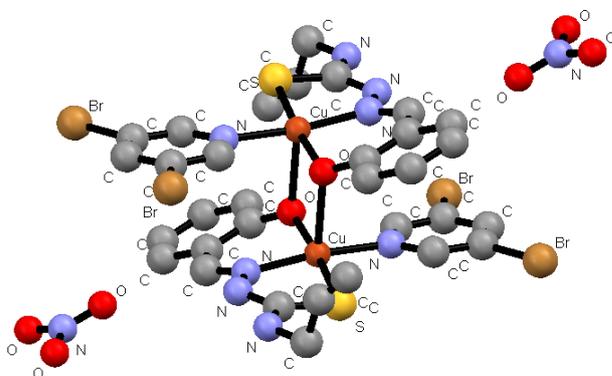


Рис. 2.12. Структура комплекса $[\text{Cu}_2(3,5\text{-Br}_2\text{Py})_2(\text{HL}^1)_2](\text{NO}_3)_2$

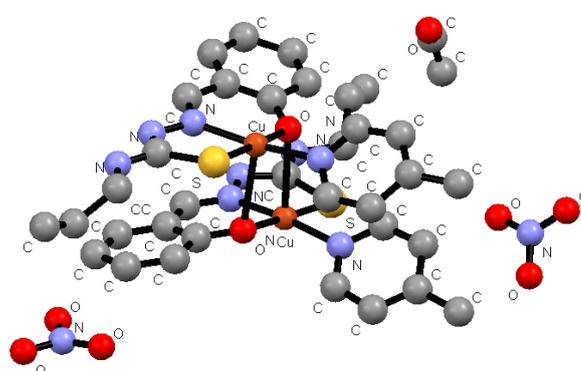


Рис. 2.13. Структура комплекса $[\text{Cu}_2(\gamma\text{-Pic})_2(\text{HL}^1)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

Комплексы $\text{Cu}(\text{Im})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$, $\text{Cu}(3,5\text{-Br}_2\text{Py})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$, $\text{Cu}(\gamma\text{-Pic})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$ обладают димерным строением (Рис. 2.11-13). Их координационные полиэдры представляют собой искаженные квадратные пирамиды. Центральные атомы меди в них имеют координационное число 5. В составе всех трех комплексов 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 $\text{C}=\text{S}$ равна 1,699-1,717Å). При этом образуются пяти- и шестичленные металлоциклы. Четвертое координационное место в основании пирамиды занимает атом азота имидазола, 3,5-дибромпиридина и γ -пиколина, соответственно. В апикальной позиции находится мостиковый фенольный атом кислорода соседнего лиганда. Во внешней сфере биядерных комплексных катионов находятся по два нитрат-иона.

Кроме того, были синтезированы три координационных соединения путем взаимодействия комплексов ацетата меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами салицилового и 3,5-дибромсалицилового альдегидов с бидентатными аминами (2,2'-BPy, 1,10-Phen) в молярном отношении 1:1. Магнетохимическое исследование данных соединений показало, что они обладают магнитным моментом, характерным для одного неспаренного электрона, что указывает на их мономерное строение.

Для данных трех комплексов путем перекристаллизации из различных органических растворителей были получены монокристаллы и установлено строение методом РСА. Результаты рентгеноструктурного исследования подтвердили их мономерное строение.

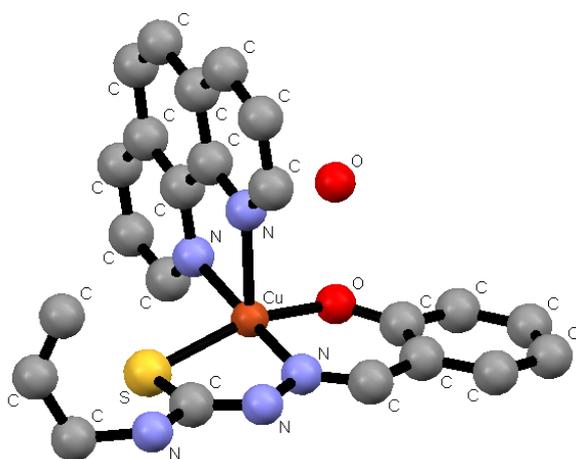


Рис. 2.14. Строение комплекса
[Cu(1,10-Phen)(L¹)]·H₂O

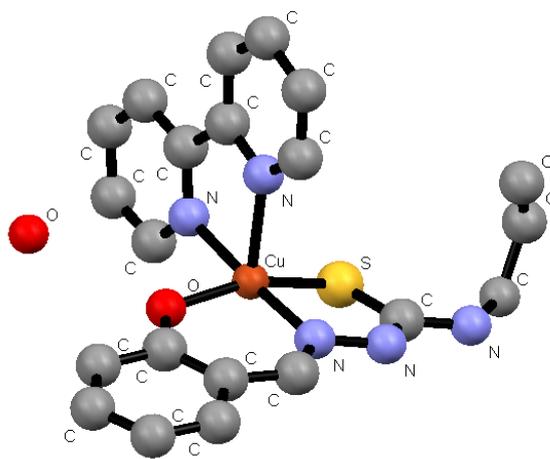


Рис. 2.15. Строение комплекса
[Cu(2,2'-BPy)(L¹)]·H₂O

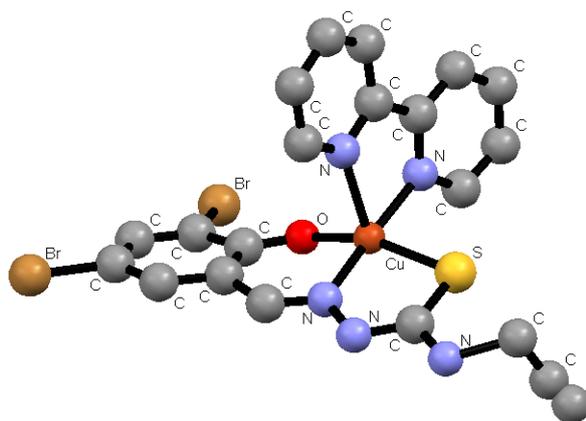


Рис. 2.16. Строение комплекса [Cu(2,2'-BPy)(L⁵)]

Комплексы Cu(2,2'-BPy)(L¹)-H₂O, Cu(1,10-Phen)(L¹)-H₂O и Cu(2,2'-BPy)(L⁵) обладают схожим мономерным строением (Рис. 2.14-2.16). Их координационные

полиэдры представляют собой искаженные квадратные пирамиды. Центральные атомы меди имеют координационное число 5. В составе комплекса 4-аллилтиосемикарбазоны H_2L^1 и H_2L^5 выступают в качестве трехдентатных, дважды депротонированных лигандов и координируются к центральному атому посредством депротонированного фенольного кислорода, азометинового азота и депротонированного атома серы, находящегося в 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 и апикальную позиции занимают атомы азота 2,2'-бипиридила или 1,10-фенантролина. Во внешней сфере комплексов с H_2L^1 находится по кристаллизационной молекуле воды.

Изучение противомикробной и противогрибковой активности синтезированных веществ проведено в отношении грам-положительных (*Staphylococcus aureus*), грам-отрицательных (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) микроорганизмов и *Candida albicans*. Результаты исследования приведены в таблице 2.12, из которой видно, что 4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида и комплекс данного лиганда с нитратом меди обладают более низкой активностью по сравнению с синтезированными комплексами, содержащими амины. При этом наибольшую противомикробную активность в отношении грам-отрицательных микроорганизмов проявляет комплекс $Cu(\gamma\text{-Pic})(HL^1)NO_3$. Координационное соединение $Cu(1,10\text{-Phen})(L^1)\cdot H_2O$ 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. Замещение нитрат-иона на хлорид ион приводит к уменьшению противомикробной активности. Замена салицилиденового фрагмента на 3,5-дибросалицилиденовый в составе 4-аллилтиосемикарбазонов приводит к усилению активности в отношении грам-положительных микроорганизмов и *Candida albicans*. По сравнению с комплексом без амина во внутренней сфере, $[Cu(2,2'\text{-Bpy})(L^5)]$ обладает более высокой активностью в отношении грам-отрицательных микроорганизмов.

Изучение противораковой активности ряда синтезированных соединений данной серии показало, что введение имидазола и 3,5-дибромпиридина во внутреннюю сферу медного комплекса приводит к значительному росту противораковой активности в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека (Таблица 2.13).

Таблица 2.12. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные бактерицидные (МБК) концентрации некоторых синтезированных веществ в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл).

Соединение	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Candida albicans</i>	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
H ₂ L ¹	> 1000	> 1000	-	-	7	60	> 1000	> 1000
Cu(HL ¹)NO ₃	> 1000	> 1000	-	-	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
Cu(Im)(HL ¹)NO ₃	30	60	500	500	30	30	30	30
Cu(Im)(HL ¹)Cl	120	120	250	500	250	250	30	30
Cu(3,5-Br ₂ Py)(HL ¹)NO ₃	120	120	250	500	250	250	30	30
Cu ₂ (4,4'-Bpy)(HL ¹) ₂ (NO ₃) ₂	30	30	120	120	30	30	60	60
Cu(1,10-Phen)(HL ¹)NO ₃	30	30	250	500	30	60	30	30
Cu(2,2'-BPy)(L ¹)·H ₂ O	500	500	250	500	30	30	30	30
Cu(1,10-Phen)(L ¹)·H ₂ O	500	500	500	500	1.5	30	1.5	30
Cu(γ-Pic)(HL ¹)NO ₃	3	3	120	250	30	60	30	30
H ₂ L ⁵	> 1000	> 1000	-	-	1.5	3	1.5	3
Cu(HL ⁵)NO ₃	> 1000	> 1000	-	-	1.5	3	1.5	3
Cu(2,2'-Bpy)(L ⁵)	500	500	500	500	1.5	3	1.5	3

Таблица 2.13. Доля ингибированных клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека, %

Соединение	Концентрация, μM		
	10	1	0.1
H_2L^1	7.0	0	0
$\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	100	0	0
$\text{Cu}(\text{Im})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	97.6	96.6	7.6
$\text{Cu}(3,5\text{-Br}_2\text{Py})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	96.8	94.9	25.4

*Средние результаты трех экспериментов, SEM $\leq\pm 4\%$

Как видно из полученных данных, 4-аллилтиосемикарбазон H_2L^1 практически не проявляет противораковой активности в отношении клеток HL-60, подавляя рост и размножение данных клеток только на 7% при концентрации 10 μM . Комплекс $\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ подавляет рост и размножение раковых клеток на 100% при концентрации 10 μM и полностью теряет активность при концентрациях 1 и 0,1 μM . При введении амина во внутреннюю сферу образующиеся комплексы подавляют рост и размножение раковых клеток почти на 100% при концентрациях 10 и 1 μM и на 7-25% при концентрации 0.1 μM .

Таким образом, введение аминов в состав комплекса нитрата меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида приводит к значительному усилению противораковой активности в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека.

Результаты исследования противораковой активности в отношении клеток HeLa рака шейки матки представлены в таблице 2.14, из которой видно, что введение аминов в состав комплекса не приводит к усилению противораковой активности координационных соединений меди.

Для сравнения противораковой активности синтезированных соединений и их цитостатического действия в отношении здоровых клеток MDCK в таблице 2.15 представлены значения IC_{50} данных веществ в отношении клеток HL-60, HeLa и MDCK.

Таблица 2.14. Доля ингибированных клеток рака шейки матки HeLa, %

Соединение	Концентрация, μM			
	100	10	1	0.1
H_2L^1	15.9	8.0	4.4	3.6
$\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	100	100	13.6	11.9
$\text{Cu}(\text{Im})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	100	88.3	0	0
$\text{Cu}(3,5\text{-Br}_2\text{Py})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	100	100	0	0

*Средние результаты трех экспериментов, SEM $\leq\pm 4\%$

Таблица 2.15. Значения IC₅₀ ряда синтезированных веществ в отношении клеток HL-60, HeLa и MDCK

Соединение	IC ₅₀ , μM		
	HL-60	HeLa	MDCK
H_2L^1	>10	>100	>100
$\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	5.0	1.3	6.0
$\text{Cu}(\text{Im})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	0.32	7.0	12
$\text{Cu}(3,5\text{-Br}_2\text{Py})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	0.28	5.0	9.0

Из таблицы 2.15 видно, что данные два аминсодержащих координационных соединения меди с H_2L^1 проявляют селективную активность в отношении клеток миелоидной лейкемии человека. 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.

2.5. Выводы по главе 2.

1. Синтезированы девять 4-аллилтиосемикарбазонов салицилового альдегида и его замещенных и 42 координационных соединения железа, кобальта, никеля, меди и цинка с данными лигандами.

2. Строение тиосемикарбазонов установлено с помощью ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии и РСА. Молекулы тиосемикарбазонов находятся в тионной форме и практически плоские за исключением аллильного фрагмента.

3. ИК-спектроскопическое исследование показало, что данные тиосемикарбазоны в составе комплексов координируются к центральным атомам с помощью ONS-набора донорных атомов.

4. Магнетохимически установлено, что комплексы меди обладают мономерным или полиядерным строением, кобальт и железо находятся в степени окисления +3 в октаэдрическом лигандном окружении.

5. Методом РСА установлено строение девяти комплексов меди, которые обладают мономерным или димерным строением. Координационное число меди равно 4 или 5.

6. Установлено, что синтезированные вещества проявляют селективную противомикробную, противогрибковую и противораковую активности. Данная серия веществ проявляет более высокую активность в отношении грам-положительных микроорганизмов, чем в отношении грам-отрицательных микроорганизмов. Введение в салицилиденовый фрагмент различных заместителей приводит к изменению противомикробной активности. Введение дополнительных гидроксильных групп приводит к появлению активности в отношении грам-отрицательных микроорганизмов. Замещение салицилиденового фрагмента на 2-гидрокси-1-нафталиеновый не привело к росту противомикробной активности. Введение аминов во внутреннюю сферу комплексов меди(II) усиливает бактериостатические и бактерицидные свойства данных комплексов.

7. Наличие гидроксильной группы во втором положении бензольного кольца необходимо для проявления противораковой активности. Замещение атома водорода в азометиновой группе на метильную группу приводит к росту антипролиферативной активности. Противораковая активность комплексных соединений зависит от природы центрального атома и уменьшается в ряду $Cu > Zn > Fe > Co$. Введение аминов во внутреннюю сферу комплекса меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном салицилового альдегида приводит к значительному росту противораковой активности, а также к росту селективности их действия.

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

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

Из литературы известно [117], что 5-нитрофурановый фрагмент встречается в некоторых противомикробных препаратах, таких как фурацилин, нитрофурантоин, фуразолидон и др. Поэтому представляло интерес изучить влияние введения нитрофуранового фрагмента в состав исследуемых тиосемикарбазонов.

В связи с этим реакцией конденсации 4-аллилтиосемикарбазида с 5-нитрофурфуrolом был получен 4-аллилтиосемикарбазон 5-нитрофурфуrolа, чистота и строение которого были доказаны с использованием ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии (приложение 2, 3).

Перекристаллизацией из диметилсульфоксида получены монокристаллы данного азометина, и методом РСА установлено их строение (Рис. 3.1). Молекула тиосемикарбазона является практически плоской за исключением аллильного фрагмента. В кристаллическую решетку также входит молекула диметилсульфоксида.

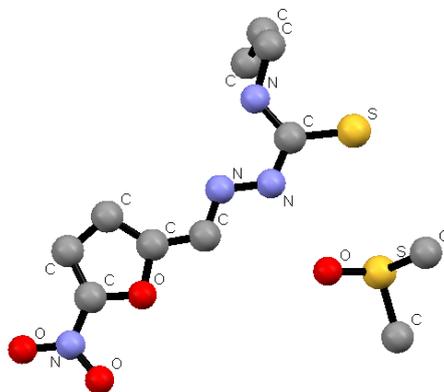


Рис. 3.1. Строение HL^{10}

Комплексы меди и никеля с данным лигандом синтезированы путем взаимодействия этанольных растворов HL^{10} с соответствующей солью металла. Полученные координационные соединения представляют собой мелкокристаллические вещества, устойчивые на воздухе. Общая формула синтезированных соединений $\text{M}(\text{HL}^{10})_2\text{X}_2$ ($\text{M}=\text{Cu}^{2+}, \text{Ni}^{2+}$; $\text{X}=\text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{NO}_3^-, \text{ClO}_4^-, \frac{1}{2}\text{SO}_4^{2-}$) и $\text{Ni}(\text{L}^{10})_2$.

Таблица 3.1. Характеристики синтезированных координационных соединений меди и никеля с HL¹⁰

№	Соединение	Формула	η, %	λ, Ом ⁻¹ ·см ² ·моль ⁻¹	Найдено/вычислено, %		μ _{эфф} , М.Б. (290К)
					металл	азот	
1	Cu(HL ¹⁰) ₂ Cl ₂	C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ CuN ₈ O ₆ S ₂	86	204	9.69/9.88	17.15/17.43	1.81
2	Cu(HL ¹⁰) ₂ Br ₂	C ₁₈ H ₂₀ Br ₂ CuN ₈ O ₆ S ₂	87	195	8.73/8.68	15.52/15.31	2.20
3	Cu(HL ¹⁰) ₂ (NO ₃) ₂	C ₁₈ H ₂₀ CuN ₁₀ O ₁₂ S ₂	78	191	9.32/9.13	20.17/20.12	1.78
4	Cu(HL ¹⁰) ₂ SO ₄	C ₁₈ H ₂₀ CuN ₈ O ₁₀ S ₃	82	103	9.44/9.51	16.58/16.77	1.82
5	Cu(HL ¹⁰) ₂ (ClO ₄) ₂	C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ CuN ₈ O ₁₄ S ₂	84	188	8.65/8.24	14.77/14.53	1.92
6	Ni(HL ¹⁰) ₂ Cl ₂	C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₈ NiO ₆ S ₂	81	168	9.37/9.20	17.58/17.56	диа
7	Ni(HL ¹⁰) ₂ (NO ₃) ₂	C ₁₈ H ₂₀ N ₁₀ NiO ₁₂ S ₂	88	173	8.58/8.49	20.51/20.26	диа
8	Ni(L ¹⁰) ₂	C ₁₈ H ₂₀ N ₈ NiO ₆ S ₂	90	8	9.97/10.35	19.81/19.75	диа

Значения эффективных магнитных моментов для синтезированных комплексов меди характерны для чисто спинового значения для одного неспаренного электрона, что указывает на их мономерное строение. Комплексы никеля имеют квадратно-плоскостное строение, поскольку они диамагнитны.

Значения молярной электропроводности указывают на то, что соединения $M(HL^{10})_2X_2$ ($M=Cu^{2+}$, Ni^{2+} ; $X=Cl^-$, Br^- , NO_3^- , ClO_4^-) являются электролитами типа 1:2, $Cu(HL^{10})_2SO_4$ является электролитом типа 1:1, а $Ni(L^{10})_2$ является неэлектролитом. Сравнительный анализ ИК спектров некоординированного тиосемикарбазона HL^{10} и полученных координационных соединений, показывает, что HL^{10} координируется к центральным атомам посредством азометинового атома азота и атома серы в тионной форме, так как происходит смещение соответствующих полос поглощения (приложение 4). В случае комплекса $Ni(L^{10})_2$ исчезает полосы $\nu(N-H)$ и $\nu(C=S)$, что указывает на переход тиосемикарбазона HL^{10} в тиольную форму.

Результаты изучения противомикробной и противогрибковой активностей данных соединений представлены в таблице 3.2.

Установлено, что тиосемикарбазон HL^{10} не проявляет противомикробной и противогрибковой активности в изучаемом интервале концентраций. С другой стороны, координационные соединения меди и никеля с данным лигандом проявляют противомикробную и противогрибковую активность по отношению к серии стандартных штаммов *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (GISK 8035), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Salmonella abony* (GISK 03/03) и *Candida albicans* в интервале концентраций 120-2000 мкг/мл. Природа кислотного остатка влияет на противомикробную активность комплексов. Для одностипных комплексов МПК и МБК уменьшаются в ряду: $ClO_4^- \approx SO_4^{2-} > NO_3^- > Cl^- > Br^-$.

Таблица 3.2. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные бактерицидные (МБК) концентрации некоторых синтезированных веществ в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл).

Соединение	<i>Escherichia coli</i> , АТСС 25922		<i>Salmonella abony</i> ГИСК 03/03		<i>Staphylococcus aureus</i> , АТСС 25923		<i>Bacillus cereus</i> ГИСК 8035		<i>Candida albicans</i>	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
HL ¹⁰	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Cu(HL ¹⁰) ₂ Cl ₂	500	1000	50	500	250	500	250	500	500	2000
Cu(HL ¹⁰) ₂ Br ₂	250	500	250	250	250	500	250	500	500	500
Cu(HL ¹⁰) ₂ (NO ₃) ₂	500	1000	250	500	250	500	500	1000	500	500
Cu(HL ¹⁰) ₂ SO ₄	1000	2000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	2000
Cu(HL ¹⁰) ₂ (ClO ₄) ₂	1000	2000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	2000
Ni(HL ¹⁰) ₂ Cl ₂	250	500	500	500	500	1000	500	1000	500	1000
Ni(HL ¹⁰) ₂ (NO ₃) ₂	1000	1000	1000	2000	1000	500	1000	1000	1000	1000
Ni(L ¹⁰) ₂	120	500	250	500	120	250	250	500	120	250

Кроме того, для двух соединений (тиосемикарбазона HL¹⁰ и комплекса Cu(HL¹⁰)₂(NO₃)₂) была изучена противораковая активность в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека. Доля ингибированных клеток представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Доля ингибированных клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека, %

Соединение	Концентрация, μМ		
	10	1	0.1
HL ¹⁰	57.7	0	0
Cu(HL ¹⁰) ₂ (NO ₃) ₂	66.5	0	0

*Средние результаты трех экспериментов, SEM<±4%

Как показал эксперимент, тиосемикарбазон HL¹⁰ и комплекс Cu(HL¹⁰)₂(NO₃)₂ подавляют рост и размножение данного вида раковых клеток только при концентрации 10μМ. Образование комплекса меди приводит к усилению противораковой активности. При концентрациях 1 и 0.1μМ данные соединения полностью теряют свою противораковую активность.

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

Для изучения влияния положения атома азота в пиридиновом фрагменте реакцией конденсации были синтезированы 4-аллилтиосемикарбазоны 2-, 3- и 4-формилпиридина. Чистота и строение полученных продуктов были установлены с использованием ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии (приложения 2, 3).

Кроме того были получены монокристаллы всех трех тиосемикарбазонов HL¹¹⁻¹³ и установлено их строение методом РСА (Рис. 3.2-4). Независимо от положения атома азота в пиридиновом фрагменте молекулы являются практически плоскими и в твердом состоянии находятся в тионной форме (длины связей C=S находятся в диапазоне 1.671-1.684 Å).

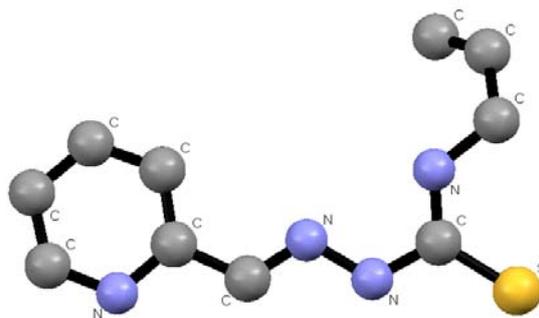


Рис. 3.2. Строение HL¹¹

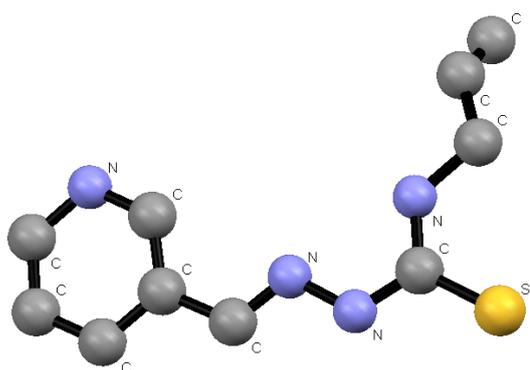


Рис. 3.3. Строение HL¹²

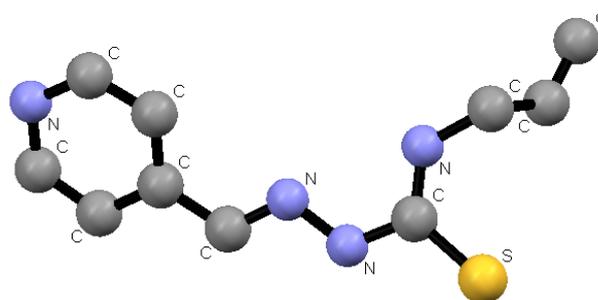


Рис. 3.4. Строение HL¹³

Исследование противораковой активности в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека данных трех тиосемикарбазонов показало, что положение атома азота существенно влияет на активность данных соединений (Таблица 3.4).

Таблица 3.4. Доля ингибированных клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека, %

Соединение	Концентрация, μM		
	10	1	0.1
HL ¹¹	100	100	1.8
HL ¹²	0	0	0
HL ¹³	0	0	0

*Средние результаты трех экспериментов, SEM $\leq\pm 4\%$

Как видно из полученных результатов, 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.

Для исследования также были получены 4-аллилтиосемикарбазоны 6-бром-2-формилпиридина и 2-формилхинолина. Они были изучены с помощью ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа (Рис. 3.5).

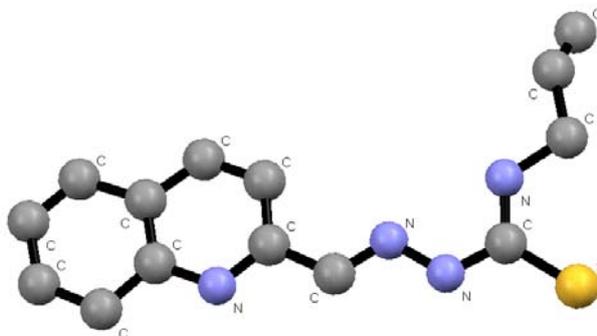


Рис. 3.5. Строение HL¹⁶

Таблица 3.5. Доля ингибированных клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека, %

Соединение	Концентрация, μM		
	10	1	0,1
HL ¹⁶	14.0	0	1.5
HL ¹⁷	2.7	0	0

*Средние результаты трех экспериментов, SEM \leq 4%

Установлено, что введение атома брома в шестое положение пиридинового кольца (HL¹⁷) 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 фрагмента 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. Строение полученных тиосемикарбазонов было доказано с помощью ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии (приложение 2, 3).

Кроме того были получены монокристаллы и установлено строение 4-аллилтиосемикарбазона 2-бензоилпиридина (HL¹⁵) методом РСА (Рис. 3.6). В данном случае только тиосемикарбазидный фрагмент является правитчески плоским, а

аллильный, фенильный и пиридиновый фрагменты выходят из плоскости. Тиосемикарбазидный фрагмент находится в тионной форме (длина связи C=S 1.670 Å). Строение 4-аллилтиосемикарбазона 2-ацетилпиридина ранее определено Richardson D.R. и сотр. методом рентгеноструктурного анализа [101] (CCDC 713027).

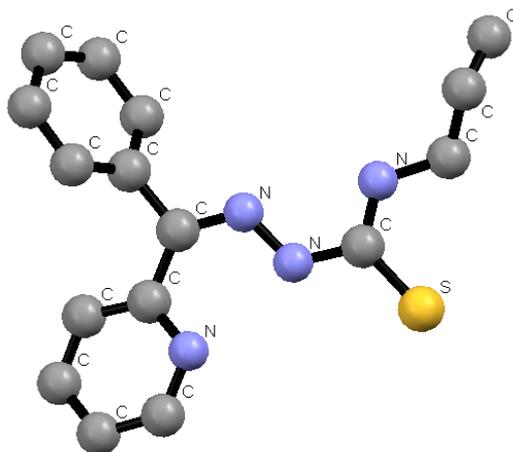


Рис. 3.6. Строение HL¹⁵

Результаты исследования противораковой активности в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека для 4-аллилтиосемикарбазонов 2-формилпиридина и его замещенных представлено в таблице 3.6, из которой видно, что 4-аллилтиосемикарбазоны HL^{11,14,15} проявляют высокую противораковую активность в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека в интервале концентраций 0.1-10 μM.

Таблица 3.6. Доля ингибированных клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека, %

Соединение	Концентрация, μM			
	10	1	0.1	0.01
HL ¹¹	100	100	1.8	-
HL ¹⁴	91.7	97.0	100	9.7
HL ¹⁵	96.7	96.7	100	16.6

*Средние результаты трех экспериментов, SEM<±4%

Замещение азометинового водорода на метильную и фенильную группы привело к усилению противораковой активности. Тиосемикарбазоны HL^{14,15} подавляют рост и размножение данных клеток при концентрациях 10, 1 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 . Тиосемикарбазоны HL^{14,15} подавляют рост и размножение от 10 до 17% раковых клеток.

Кроме того, с целью изучения селективности действия данных соединений, было изучено антипролиферативное действие данных тиосемикарбазонов на клетки HeLa рака шейки матки и здоровые клетки MDCK. В таблице 3.7 представлены значения IC₅₀ данных веществ в отношении клеток HL-60, HeLa и MDCK.

Таблица 3.7. Значения IC₅₀ 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
HL ¹²	>10	>100	>100
HL ¹³	>10	>100	>100
HL ¹⁴	0.035	4.5	>100
HL ¹⁵	0.032	-	>100
HL ¹⁶	>10	>100	>100

Из таблицы видно, что 4-аллилтиосемикарбазоны 2-формил-, 2-ацетил- и 2-бензоилпиридинов проявляют селективную активность в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека. Значения IC₅₀ для данного вида раковых клеток более чем в 250 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. Определение полулетальной дозы (LD₅₀) для 4-аллилтиосемикарбазона 2-ацетилпиридина (HL¹⁴) 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.

В продолжение исследования представляло интерес найти условия синтеза, изучить состав, строение и свойства координационных соединений биометаллов с 4-аллилтиосемикарбазонами 2-формилпиридина (HL¹¹) и его замещенных (HL^{14,15}).

Синтез координационных соединений меди, никеля, железа и кобальта с HL^{11,14} производился путем взаимодействия этанольных растворов соответствующего тиосемикарбазона и соли металла. Синтез координационных соединений с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-бензоилпиридина (HL¹⁵) производился темплатным путем. Это позволило сократить время синтеза, так как для синтеза данного тиосемикарбазона без матрицы ионов 3d-металлов требуется длительный нагрев.

На основании элементного анализа для полученных координационных соединений был установлен состав, представленный в таблице 3.8. Магнетохимическое исследование синтезированных соединений показало, что большинство комплексов меди (II) обладают значением эффективного магнитного момента, характерным для одного неспаренного электрона, что указывает на отсутствие обменного взаимодействия неспаренных электронов атомов меди. В случае комплексов ацетата меди(II) с данными лигандами найденные значения эффективных магнитных моментов занижены, по сравнению с чисто спиновым значением для одного неспаренного электрона. Это указывает на наличие частичного спаривания электронов атомов меди, что возможно в случае полядерного строения данных комплексов. Комплексы кобальта диамагнитны, что указывает на октаэдрическое строение данных комплексов и нахождение кобальта в степени окисления +3. Следовательно, в ходе синтеза происходит окисление кобальта (II) до кобальта (III) кислородом воздуха. Комплекс железа является парамагнитным с эффективным магнитным моментом, характерным для 5 неспаренных электронов. Это указывает на нахождение центрального атома железа в степени окисления +3 в октаэдрическом лигандном окружении. Так как комплексы кобальта диамагнитны, а комплекс железа высокоспиновый, то можно сделать вывод, что тиосемикарбазон HL¹¹ является лигандом среднего поля. Комплексы никеля обладают эффективным магнитным моментом, характерным для чисто спинового значения для двух неспаренных электронов, что указывает на октаэдрическое строение данных комплексов. Значения молярной электропроводности указывают на то, что соединения Cu(HL^{11,14})(NO₃)₂ и Ni(HL^{11,15})₂X₂ (X=Cl⁻, NO₃⁻) являются электролитами типа 1:2; комплексы M(L^{11,14,14})X (M=Cu²⁺, Zn²⁺; X=Cl⁻, Br⁻, CH₃COO⁻) и M(L¹¹)₂X (M=Co³⁺, Fe³⁺; X=Cl⁻, NO₃⁻) являются электролитами типа 1:1, а Ni(L¹¹)₂ является неэлектролитом.

В ИК спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в областях 3400-3100 см⁻¹, 1650-1540 см⁻¹, 1400-700 см⁻¹, которые характеризуют валентные колебания координированных молекул соответствующих лигандов. При переходе соответствующего тиосемикарбазона в тиольную форму и последующей координации к

центральному атому с депротонизацией в области $3400-3100\text{ см}^{-1}$ исчезают полосы поглощения $\nu(\text{NH})$ и $\nu(\text{C}=\text{S})$ в области $1350-1300\text{ см}^{-1}$ и одновременно появляется полоса в области $780-740\text{ см}^{-1}$, характерная для связи C-S. Кроме того, наблюдается смещение полос $\nu(\text{C}=\text{N})$ в низкочастотную область на $15-30\text{ см}^{-1}$. В случае отсутствия депротонизации тиосемикарбазона при координации к центральному атому наблюдается смещение полос поглощения $\nu(\text{C}=\text{N})$ в низкочастотную область на $10-20\text{ см}^{-1}$ и полосы поглощения $\nu(\text{C}=\text{S})$ в высокочастотную область на $40-50\text{ см}^{-1}$. Таким образом, 4-аллилтиосемикарбазоны 2-формипиридина (HL^{11}) и его замещенных ($\text{HL}^{14,15}$) выступают в исследованных комплексах в качестве NNS-лигандов.

В результате перекристаллизации из этанола были получены монокристаллы пяти координационных соединений меди, строение которых установлено методом РСА.

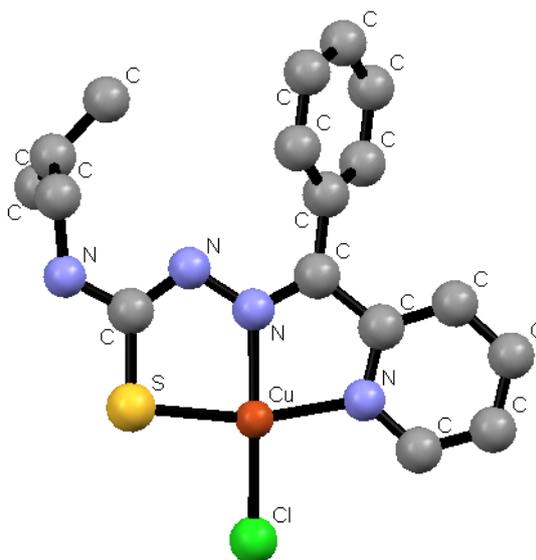


Рис. 3.7. Строение комплекса $[\text{Cu}(\text{L}^{15})\text{Cl}]$

Таблица 3.8. Характеристики синтезированных координационных соединений

№	Соединение	Формула	η , %	λ , $\text{Ом}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$	Найдено/вычислено, %		$\mu_{\text{эфф}}$, М.Б. (290К)
					металл	азот	
1	$\text{Cu}(\text{HL}^{11})(\text{NO}_3)_2$	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{CuN}_6\text{O}_6\text{S}$	78	186	15.24/15.58	20.47/20.61	1.92
2	$\text{Cu}(\text{L}^{11})(\text{CH}_3\text{COO}) \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{CuN}_4\text{O}_3\text{S}$	82	107	18.02/17.66	16.02/15.57	1.25
3	$\text{Cu}(\text{L}^{11})\text{Cl}$	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClCuN}_4\text{S}$	81	93	19.72/19.97	17.82/17.60	1.85
4	$\text{Cu}(\text{L}^{11})\text{Br}$	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrCuN}_4\text{S}$	85	112	17.60/17.52	15.28/15.45	1.81
5	$\text{Co}(\text{L}^{11})_2\text{NO}_3$	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{CoN}_9\text{O}_3\text{S}_2$	75	92	10.40/10.53	22.82/22.53	диа
6	$\text{Co}(\text{L}^{11})_2\text{Cl}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClCoN}_8\text{S}_2$	83	90	11.23/11.06	21.34/21.02	диа
7	$\text{Zn}(\text{L}^{11})\text{Cl}$	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{SZn}$	74	109	20.07/20.43	17.21/17.50	диа
8	$\text{Fe}(\text{L}^{11})_2\text{NO}_3$	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FeN}_9\text{O}_3\text{S}_2$	68	105	10.28/10.04	22.34/22.66	5.94
9	$\text{Ni}(\text{HL}^{11})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{NiOS}_2$	71	184	9.71/9.98	18.90/19.05	2.84
10	$\text{Ni}(\text{L}^{11})_2$	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{NiS}_2$	77	12	11.62/11.80	22.67/22.53	2.92
11	$\text{Cu}(\text{HL}^{14})(\text{NO}_3)_2$	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{CuN}_6\text{O}_6\text{S}$	83	172	15.13/15.06	20.08/19.92	1.89
12	$\text{Cu}(\text{L}^{14})(\text{CH}_3\text{COO})$	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{CuN}_4\text{O}_2\text{S}$	84	107	18.04/17.85	15.93/15.74	1.18
13	$\text{Cu}(\text{L}^{14})\text{Cl}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClCuN}_4\text{S}$	79	113	19.31/19.12	17.15/16.86	1.92
14	$\text{Cu}(\text{L}^{14})\text{Br}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrCuN}_4\text{S}$	82	106	16.80/16.87	15.02/14.87	1.88
15	$\text{Cu}(\text{L}^{15})\text{Cl}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClCuN}_4\text{S}$	76	98	16.06/16.11	14.43/14.21	1.86
16	$\text{Ni}(\text{HL}^{15})(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_{10}\text{NiO}_7\text{S}_2$	79	181	7.28/7.40	17.84/17.65	2.89

Координационное соединение $[\text{Cu}(\text{L}^{15})\text{Cl}]$ представляем собой мономерное соединение (Рис. 3.7). Строение комплекса практически плоское. Координационное число меди равно четырем. 4-аллилтиосемикарбазон 2-бензоилпиридина в его составе выполняет роль трехдентатного монодепротонированного лиганда, который находится в тиольной форме, на что указывает длина связи C-S (1.739\AA), которая больше, чем длина связи C=S в недепротонированных молекулах тиосемикарбазонов ($1.67\text{-}1.70\text{\AA}$). HL^{15} координируется к центральному атому посредством пиридинового и азометинового атомов азота, а также атома серы. Четвертое координационное место занимает атом хлора.

Комплекс $\text{Cu}(\text{HL}^{11})(\text{NO}_3)_2$ обладает полимерным строением (Рис. 3.8). 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\AA), который координируется к центральному атому посредством пиридинового и азометинового 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.

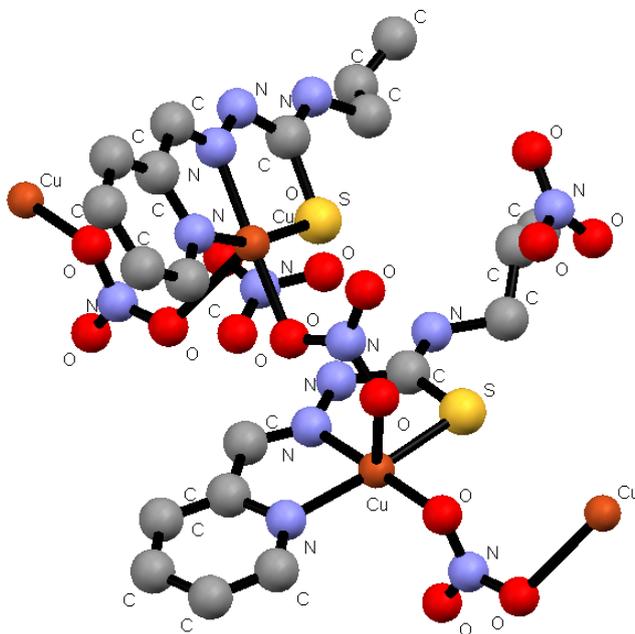


Рис. 3.8. Строение комплекса $[\text{Cu}(\text{HL}^{11})\text{NO}_3]_n(\text{NO}_3)_n$

Комплекс $\text{Cu}(\text{HL}^{14})(\text{NO}_3)_2$ обладает схожим полимерным строением (Рис. 3.9). Тиосемикарбазон HL^{14} в его составе находится в тионной форме (длина связи C=S 1.686\AA).

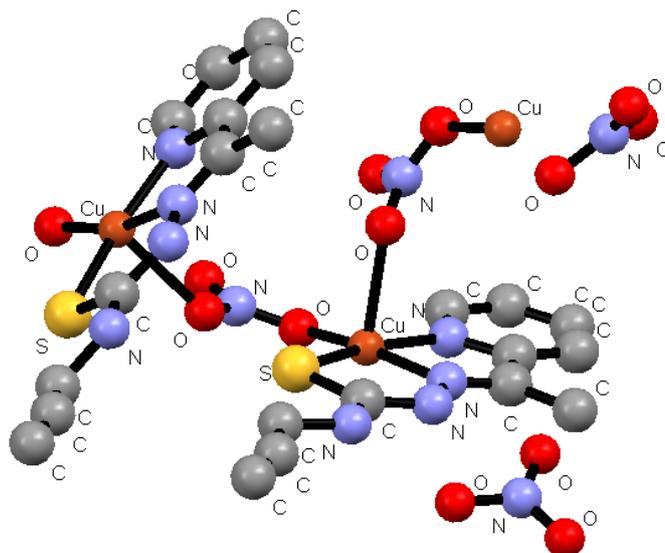


Рис. 3.9. Строение комплекса $[\text{Cu}(\text{HL}^{14})\text{NO}_3]_n(\text{NO}_3)_n$

При проведении реакции между ацетатом меди(II) и 4-аллилтиосемикарбазоном 2-формилпиридина HL^{11} в этанольной среде происходит переход тиосемикарбазона HL^{11} в тиольную форму (длина связи C-S 1.736 Å) с последующей депротонизацией и образуется комплекс меди димерного строения (Рис. 3.10). Координационный полиэдр этого комплекса представляет собой искаженную квадратную пирамиду, в основании которой три координационных места занимают NNS-набор донорных атомов тиосемикарбазона, образуя два пятичленных металлоцикла. 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.

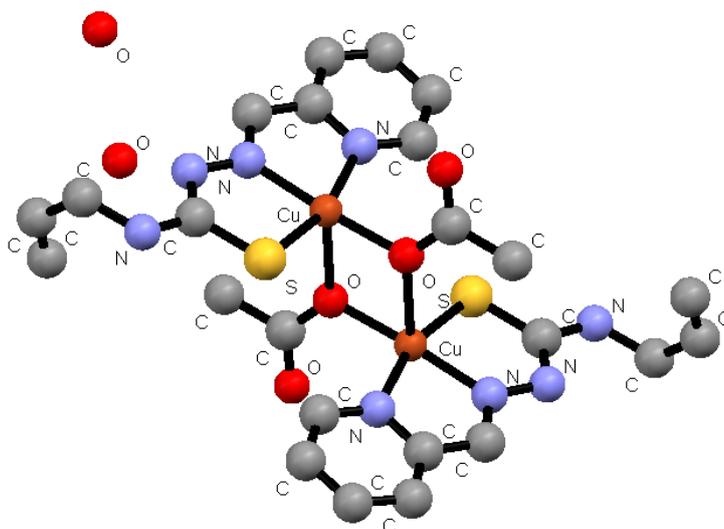


Рис. 3.10. Строение комплекса $[\text{Cu}_2(\text{L}^{11})_2(\text{CH}_3\text{COO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Переход тиосемикарбазона HL¹¹ в тиольную форму и его депротонизацию можно осуществить не только используя в качестве соли меди ацетат, но и введением в реакционную смесь органических оснований, например, пиридина. Так при проведении реакции между нитратом меди(II) и 4-аллилтиосемикарбазоном HL¹¹ в присутствии пиридина, взятых в молярном отношении 1:1:1, происходит депротонизация HL¹¹ в тиольной форме (длина связи C-S 1.756 Å) и образование димерного комплекса, в котором роль мостиков выполняют атомы серы тиосемикарбазонов (Рис. 3.11). Четвертые позиции в основании пирамиды занимают нитрат-ионы.

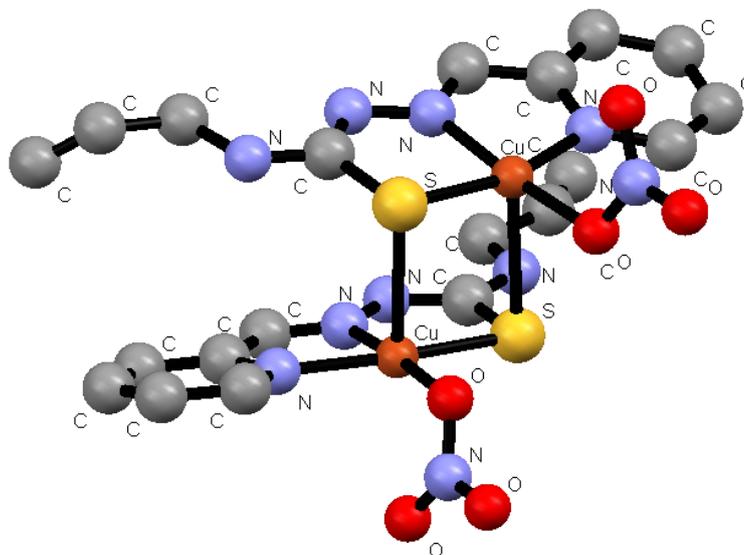


Рис. 3.11. Структура комплекса $[Cu_2(L^{11})_2(NO_3)_2]$

Кроме комплексов меди установить строение методом РСА удалось для двух комплексов никеля.

Комплексы $[Ni(HL^{11})_2]Cl_2 \cdot H_2O$ (Рис. 3.12) и $[Ni(HL^{15})_2](NO_3)_2 \cdot H_2O$ (Рис. 3.13) обладают схожим октаэдрическим мер-строением. Тиосемикарбазоны HL^{11,15} выступают в качестве трехдентатных NNS-лигандов и образуют с центральным атомом по два металлоцикла. Тиосемикарбазоны находятся в тионных формах (длины связей C=S 1.682-1.693 Å). Во внешней сфере комплексов находятся по два аниона: хлорид-ионы в первом случае и нитрат-ионы во втором. Во внешней сфере этих двух комплексов находится по одной кристаллизационной молекуле воды.

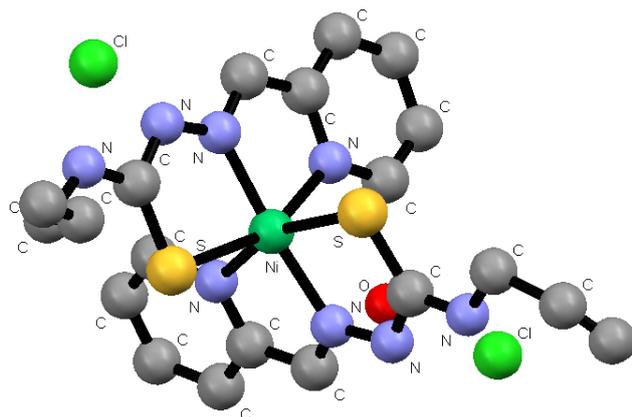


Рис. 3.12. Структура комплекса $[\text{Ni}(\text{HL}^{11})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

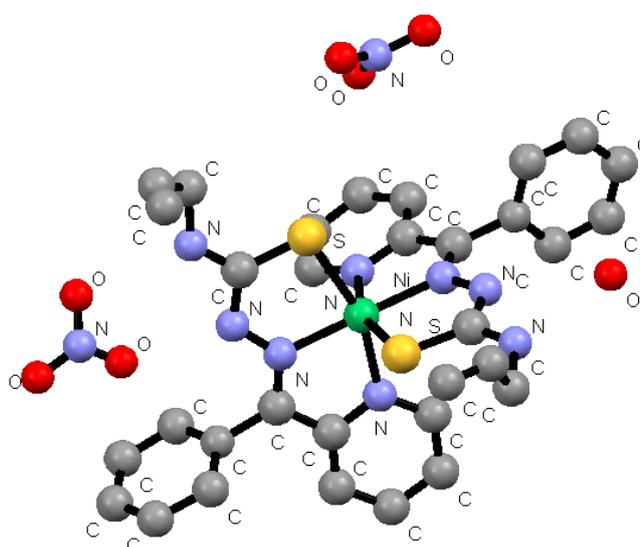


Рис. 3.13. Структура комплекса $[\text{Ni}(\text{HL}^{15})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Изучение бактериостатической и бактерицидной активностей синтезированных веществ показало (Таблица 3.9), что 4-аллилтиосемикарбазоны 2-формил- и 2-ацетилпиридина обладают значениями МПК и МБК от 1.5 до 1000 мкг/мл. 4-аллилтиосемикарбазон 2-бензоилпиридина не проявил противомикробной и противогрибковой активности в исследованном интервале концентраций. Координация 4-аллилтиосемикарбазонов $\text{HL}^{11,14,15}$ 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.

Таблица 3.9. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные бактерицидные (МБК) концентрации некоторых синтезированных веществ в отношении тест-микробов и *Candida albicans* (мкг/мл).

Соединение	<i>Escherichia coli</i>		<i>Salmonella abony</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Bacillus cereus</i>		<i>Candida albicans</i>	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
HL ¹¹	15	250	15	120	7	60	15	120	30	120
Cu(HL ¹¹)(NO ₃) ₂	30	30	15	15	60	60	60	60	30	30
Cu(L ¹¹)Cl	1.5	7	15	30	3	15	0.7	0.7	7	15
HL ¹⁴	1000	>1000	120	250	1.5	7	3	7	1.5	7
Cu(HL ¹⁴)(NO ₃) ₂	30	30	30	30	15	30	60	60	15	15
Cu(L ¹⁴)Cl	3	7	1.5	7	1.5	7	1.5	3	1.5	7
HL ¹⁵	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Cu(L ¹⁵)Cl	3	15	3	120	0.7	3	0.7	7	30	120

Результаты исследования противораковой активности синтезированных комплексов 3d-металлов с 4-аллилтиосемикарбазами HL^{11,14,15} в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека при концентрациях 10, 1 и 0.1 μM представлены в таблице 3.10 в сравнении с соответствующими 4-аллилтиосемикарбазами.

Таблица 3.10. Доля ингибированных клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека, %

Соединение	Концентрация, μM		
	10	1	0.1
HL ¹¹	100	100	1.8
Cu(HL ¹¹)(NO ₃) ₂	96.0	96.2	60.9
Cu(L ¹¹)(CH ₃ COO)·H ₂ O	100	99.8	32.0
Cu(L ¹¹)Cl	99.4	99.2	40.2
Cu(L ¹¹)Br	100	100	24.5
Co(L ¹¹) ₂ NO ₃	24.5	0	0
Co(L ¹¹) ₂ Cl	24.1	7.9	4.1
Zn(L ¹¹)Cl	100	100	0
Fe(L ¹¹) ₂ NO ₃	18.3	16.7	9.7
Ni(HL ¹¹) ₂ Cl ₂ ·H ₂ O	100	94.9	54.5
Ni(L ¹¹) ₂	100	97.4	33.1
HL ¹⁴	91.7	97.0	100
Cu(HL ¹⁴)(NO ₃) ₂	95.5	98.1	100
Cu(L ¹⁴)(CH ₃ COO)	100	97.7	92.3
Cu(L ¹⁴)Cl	100	86.0	82.5
Cu(L ¹⁴)Br	100	96.9	91.8
HL ¹⁵	96.7	96.7	100
Cu(L ¹⁵)Cl	100	100	93.5
Ni(HL ¹⁵)(NO ₃) ₂ ·H ₂ O	69.6	80.0	31.0

*Средние результаты трех экспериментов, SEM<±4%

Как видно из таблицы, основное влияние на противораковую активность оказывает природа центрального атома и для комплексов одноподобного состава уменьшается в ряду

Cu>Ni>Zn>Fe>Co. Комплексы меди проявляют более высокую активность, чем соответствующие тиосемикарбазоны. В случае комплексов никеля с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-формилпиридина активность комплексов выше активности тиосемикарбазона, в случае комплекса цинка их активность одинакова. Комплексы железа и кобальта, содержащие центральные атомы в степени окисления +3, теряют активность по сравнению с соответствующим некоординированным тиосемикарбазоном.

На активность комплексных соединений оказывает влияние природа заместителя в азометиновой группе. Активность тиосемикарбазонов увеличивается при замещении азометинового атома водорода на группы метил и фенил. Если сравнивать однотипные комплексы меди(II) с данными лигандами, то активность увеличивается в зависимости от природы заместителя в ряду $H < C_6H_5 < CH_3$.

На противораковую активность исследуемых веществ оказывает влияние также и природа кислотного остатка. Наиболее активными являются комплексы меди(II), содержащие нитрат-ион. Комплексы, содержащие хлорид, бромид и ацетат ионы обладают меньшей активностью. 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 μM . Результаты показаны на следующем графике (Рис 3.14).

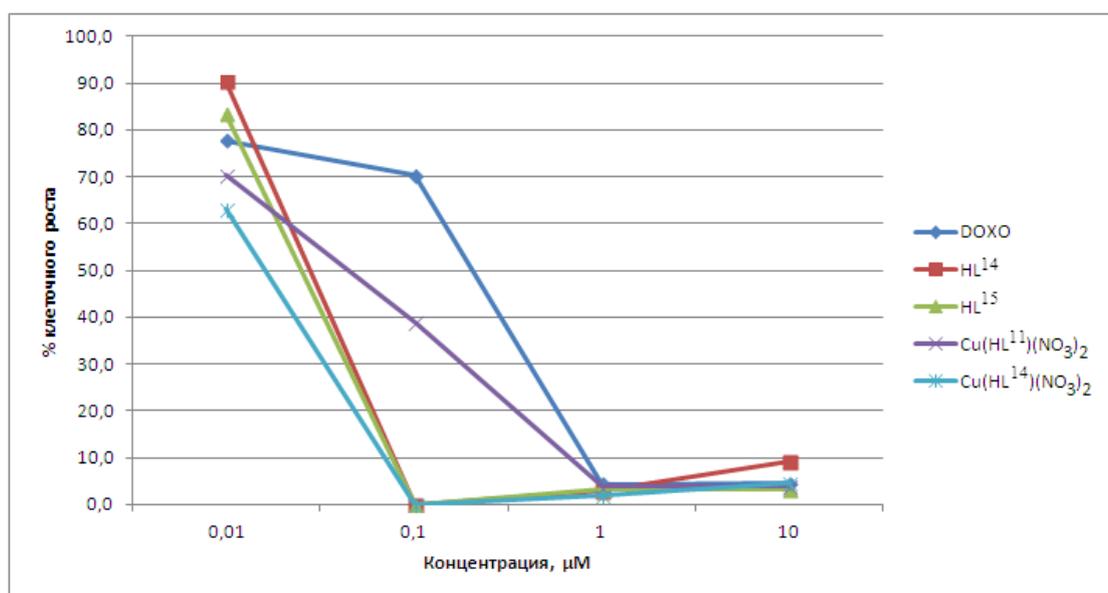


Рис. 3.14. Сравнительный анализ противораковой активности синтезированных соединений по отношению к клеткам HL-60 миелоидной лейкемии человека

Как видно из графика, активность 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных 2-формилпиридина превышает активность доксорубина, применяемого в медицинской практике, при концентрации 0.1μM, а медные комплексы обладают большей активностью и при концентрации 0.01 μM. Это указывает на перспективность дальнейшего исследования данных веществ с целью применения на практике.

Для определения селективности противораковой активности синтезированных соединений была также определена антипролиферативная активность в отношении клеток HeLa рака шейки матки и цитостатическое действие данных веществ в отношении здоровых клеток MDCK (Таблица 3.11).

Таблица 3.11. Значения IC₅₀ 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	6.0
Cu(L ¹¹)(CH ₃ COO)·H ₂ O	0.25	0.35	3.5
Cu(L ¹¹)Cl	0.20	0.38	3.6
Cu(L ¹¹)Br	0.28	0.38	4.0
Co(L ¹¹) ₂ Cl	>10	8.0	>100
Zn(L ¹¹)Cl	0.38	-	-
Ni(HL ¹¹) ₂ Cl ₂ ·H ₂ O	0.060	>100	>100
Ni(L ¹¹) ₂	0.25	>10	>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)	0.040	0.32	3.6
Cu(L ¹⁴)Cl	0.045	0.65	0.70
Cu(L ¹⁴)Br	0.040	0.36	0.70
HL ¹⁵	0.032	-	>100
Cu(L ¹⁵)Cl	0.040	0.038	2.4
Ni(HL ¹⁵)(NO ₃) ₂ ·H ₂ O	0.31	-	-

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 $Ni(HL^{11})_2Cl_2 \cdot H_2O$, проявляющий высокую противораковую активность, практически не влияет на рост и размножение здоровых клеток.

Для наиболее активного координационного соединения $Cu(HL^{14})(NO_3)_2$ была определена полулетальная доза. Полученное значение $LD_{50} = 100$ мг/кг, указывает на его принадлежность к умеренно токсичным веществам.

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

Из литературы известно [105, 106], что атом серы в составе тиосемикарбазонов может быть замещен на атом селена. Это часто приводит к изменению биологических свойств данных соединений. В связи с этим представляло интерес изучить, как повлияет на состав, строение и свойства замещение атома серы в составе 4-аллильтиосемикарбазона 2-формилпиридина на атом селена.

Из различных способов синтеза селеносемикарбазонов и их замещенных [107] выбор был сделан в пользу схемы метилирования тиосемикарбазона с последующим замещением метилмеркапто-группы S-CH₃ на гидроселенид-ион.

Для этого было произведено алкилирование 4-аллильтиосемикарбазида йодметаном по методике, описанной в главе 4. После алкилирования в реакционную смесь добавляется 2-формилпиридин. Полученный йодгидрат 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона нейтрализуется раствором соды и затем экстрагируется хлороформом.

Для полученного изотиосемикарбазона HL¹⁸ была определена температура плавления, выполнены анализ на азот, ¹H и ¹³C ЯМР и ИК спектроскопические исследования, которые подтвердили строение и чистоту полученного продукта (приложения 2-5). Интересным является тот факт, что в растворе все пики в ЯМР спектрах сдвоены, что указывает на наличие равновесия между двумя таутомерными формами в

растворе (цис-транс таутомерия относительно связи $N^2=C^3$). Алкилирование подтверждается исчезновением в спектре ЯМР ^{13}C пика в области 177-179 ppm, характерного для углерода группы $C=S$, и появление нового пика в области 163-167 ppm, характерного для пика $C-S$ 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,

В результате перекристаллизации из этанола были получены монокристаллы данного изотиосемикарбазона (HL^{18}) и определено строение методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 3.15). Молекула в твердом состоянии является практически плоской за исключением аллильного фрагмента. Длины связей $C-S$ находятся в диапазон 1.75-1.78 Å.

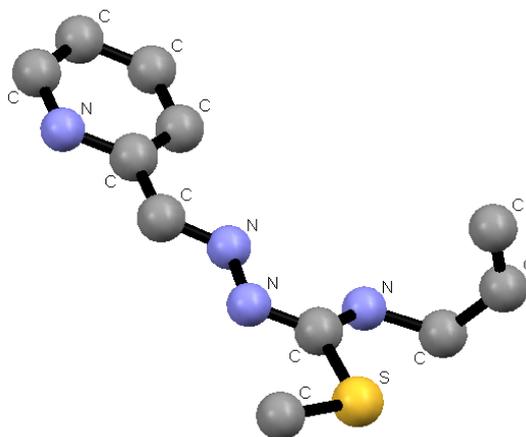


Рис. 2 Строение 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина (HL^{18})

Далее было произведена реакция замещения CH_3S^- на HSe^- в водно-спиртовой среде в атмосфере аргона. Для полученного в результате синтеза 4-аллилселеносемикарбазона 2-формилпиридина (HL^{19}) была определена температура плавления, выполнены анализ на азот, 1H и ^{13}C ЯМР и ИК спектроскопические исследования, которые подтвердили строение и чистоту полученного продукта.

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C данного соединения мало отличаются от соответствующих спектров 4-аллилтисемикарбазона 2-формилпиридина (HL^{11}). Происходит смещение соответствующих пиков до 0.1 ppm в спектре ЯМР 1H , за исключением пиков атомов водорода NH -групп, и до 3 ppm в спектре ЯМР ^{13}C . Это соответствует описанным в литературе спектрам подобных селеносемикарбазонов [118].

В результате перекристаллизации 4-аллилселеносемикарбазона 2-формилпиридина из уксуснокислого хлороформного раствора были получены монокристаллы $HL^{19} \cdot CH_3COOH$. Структура данного соединения представлена на рисунке (Рис 3.16). Длина связи $C=Se$ равна 1.822 \AA , что указывает на нахождение атома селеносемикарбазона в кето-форме.

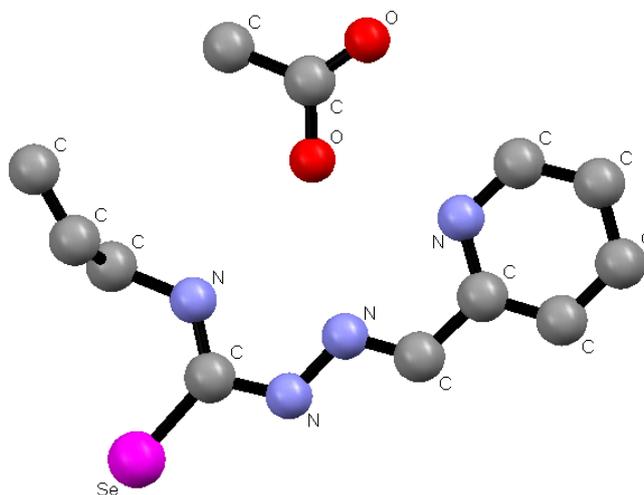


Рис. 3.16. Строение $HL^{19} \cdot CH_3COOH$

Полученные изотиосемикарбазон HL^{18} и селеносемикарбазон HL^{19} были использованы для получения координационных соединений с хлоридом меди(II). Синтез осуществлялся путем взаимодействия в этанольном растворе эквимольных количеств дигидрата хлорида меди(II) с HL^{18} и HL^{19} , соответственно. На основании элементного анализа был определен состав данных соединений: $Cu(HL^{18})Cl_2$ и $Cu(L^{19})Cl$. Исследование молярной электропроводности показало, что комплекс $Cu(L^{19})Cl$ представляет собой электролит типа 1:1, а комплекс $Cu(HL^{18})Cl_2$ – электролит типа 1:2. Магнетохимические исследования показали, что значение эффективного магнитного момента $Cu(L^{19})Cl$ соответствует чисто-спиновому значению для одного неспаренного электрона, что указывает на его мономерное строение, а для комплекса $Cu(HL^{18})Cl_2$ значение эффективного магнитного момента занижено по сравнению с чисто-спиновым значением, что указывает на его полиядерное строение.

Таблица 3.12. Характеристики синтезированных координационных соединений

№	Соединение	Формула	η , %	λ , $\text{Ом}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$	Найдено/вычислено, %		$\mu_{\text{эфф}}$, М.Б. (290К)
					металл	азот	
1	$\text{Cu}(\text{HL}^{18})\text{Cl}_2$	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{S}$	87	172	17.60/17.23	14.98/15.19	1.48
2	$\text{Cu}(\text{L}^{19})\text{Cl}$	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClCuN}_4\text{Se}$	85	87	17.12/17.40	15.52/15.34	1.84

Таблица 3.13. Минимальные подавляющие (МПК) и минимальные бактерицидные (МБК) концентрации синтезированных веществ в отношении тест-микробов и грибов (мкг/мл).

Соединение	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Candida albicans</i>	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
HL^{18}	500	500	500	500	0.7	1.5	250	500
$\text{HL}^{18} \cdot \text{HI}$	250	250	500	1000	1.5	3	500	1000
$\text{Cu}(\text{HL}^{18})\text{Cl}_2$	60	60	60	60	0.7	0.7	30	30
HL^{19}	500	500	500	500	0.7	1.5	15	15
$\text{Cu}(\text{L}^{19})\text{Cl}$	3	3	15	15	0.7	0.7	7	7

Сравнительный анализ ИК спектров синтезированных комплексов меди и соответствующих лигандов указывает на то, что HL¹⁸ в составе комплексного соединения проявляет себя как трехдентатный лиганд с NNN-набором донорных атомов, а HL¹⁹ депротонирован и координируется к центральному атому меди посредством атома селена, азометинового и пиридинового азотов. Так в Cu(HL¹⁸)Cl₂ происходит смещение полос поглощения $\nu(\text{NH})$, $\nu(\text{C}=\text{N})$, а в случае Cu(L¹⁹)Cl в области 3400-3100 см⁻¹ исчезают полосы поглощения $\nu(\text{NH})$ и $\nu(\text{C}=\text{Se})$ при 989 см⁻¹ и одновременно появляется полоса поглощения при 673 см⁻¹, характерная для связи C-Se, и смещаются полосы $\nu(\text{C}=\text{N})$ в низкочастотную область на 10-25 см⁻¹.

Для установления биологических свойств синтезированных веществ была изучена их противомикробная, противогрибковая и противораковая активности. Результаты исследования противомикробной и противогрибковой активностей представлены в таблице 3.13.

Как видно из полученных данных, как 4-аллилселеносемикарбазон HL¹⁹ и 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон HL¹⁸, так и комплексы меди(II) с данными лигандами обладают бактериостатической и бактерицидной активностями. Активность данных соединений в отношении грам-отрицательных микроорганизмов выражена слабее, чем в отношении грам-положительных микроорганизмов и *Candida albicans*. Если сравнивать противомикробную активность 4-аллилселеносемикарбазона (HL¹⁹), 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона (HL¹⁸) 2-формилпиридина и соответствующего тиосемикарбазона HL¹¹ (Таблица 3.9), то по полученным данным видно, что 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.

Из таблицы видно, что координация HL¹⁹ к центральному атому меди(II) приводит к значительному росту противомикробной активности в отношении грам-отрицательных микроорганизмов по сравнению с некоординированным селеносемикарбазоном. Значения МПК и МБК снижаются в 167 раз. В отношении грам-положительных микроорганизмов и *Candida albicans* активность усиливается. По сравнению с комплексом хлорида меди с

4-аллилтиосемикарбазоном 2-формилпиридина $\text{Cu}(\text{L}^{11})\text{Cl}$, комплекс $\text{Cu}(\text{L}^{19})\text{Cl}$ с 4-аллилселеносемикарбазоном обладает более высокой противомикробной активностью в отношении грам-положительных микроорганизмов, а активность в отношении грам-отрицательных микроорганизмов и *Candida albicans* усиливается менее значительно. Координация S-метилизотиосемикарбазона HL^{18} к иону меди(II) также приводит к усилению активности по сравнению с некоординированным HL^{18} . Однако в сравнении с соответствующими тио- и селеносемикарбазонными комплексами активность ниже в 2-40 раз.

Противораковая активность данных соединений была изучена на клетках HL-60 миелоидной лейкемии человека и HeLa рака шейки матки.

Результаты изучения пролиферации клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека в присутствии HL^{19} и $\text{Cu}(\text{L}^{19})\text{Cl}$ представлено на следующей гистограмме (Рис 3.17).

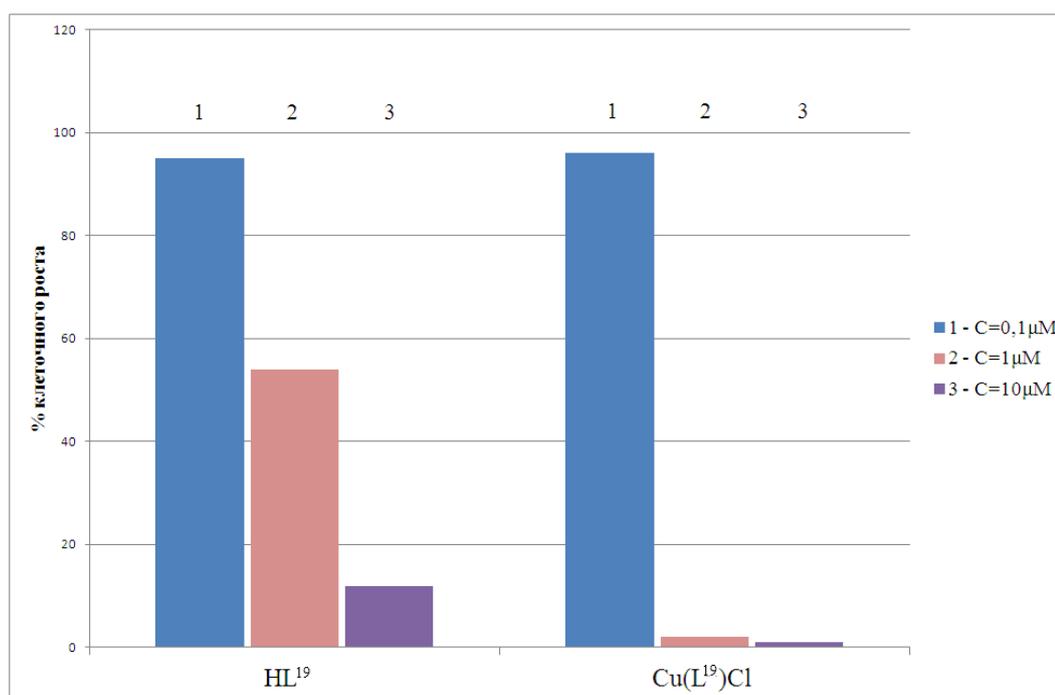


Рис. 3.17. Пролиферация клеток HL-60 в присутствии HL^{19} и $\text{Cu}(\text{L}^{19})\text{Cl}$

Как некоординированный селеносемикарбазон HL^{19} , 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, активность комплекса $\text{Cu}(\text{L}^{19})\text{Cl}$ превышает активность селеносемикарбазона HL^{19} при концентрациях 1 μM и 10 μM. Если сравнивать противораковую активность данных веществ с их серосодержащими

аналогами (HL^{11} , $\text{Cu}(\text{L}^{11})\text{Cl}$), то можно сделать вывод, что замещение атома серы на селен приводит к снижению противораковой активности. Так комплекс $\text{Cu}(\text{L}^{19})\text{Cl}$ подавляет рост раковых клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека почти на 100% при концентрациях 10 μM и 1 μM и лишь на 4% при концентрации 0.1 μM , в то время как комплекс $\text{Cu}(\text{L}^{11})\text{Cl}$ при той же активности при концентрациях 10 μM и 1 μM подавляет на 40% пролиферацию раковых клеток при концентрации 0.1 μM . 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазон 2-формилпиридина (HL^{18}) не проявляет активности в отношении данного вида раковых клеток, а комплекс меди с данным лигандом ($\text{Cu}(\text{HL}^{18})\text{Cl}_2$) 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.

Исследование противораковой активности данных веществ в отношении клеток рака шейки матки HeLa показало, что селеносемикарбазон HL^{19} ингибирует пролиферацию этих клеток на 17% только при концентрации 100 μM , а S-метилизотиосемикарбазон HL^{18} на 14% при данной концентрации, а при более низких концентрациях не проявляют противораковой активности.

Координация HL^{18} к иону меди(II) приводит к значительному росту противораковой активности в отношении клеток рака шейки матки HeLa. Данный комплекс подавляет рост и размножение данных клеток на 100% при концентрации 10 μM и на 55% при концентрации 1 μM . Полученное значение IC_{50} равно 0.96 μM .

Для сравнения противораковой активности синтезированных соединений и их цитостатического действия в отношении здоровых клеток MDCK в таблице 3.14 представлены значения IC_{50} данных веществ в отношении клеток HL-60, HeLa и MDCK.

Таблица 3.14. Значения IC_{50} ряда синтезированных веществ в отношении клеток HL-60, HeLa и MDCK

Соединение	IC_{50} , μM		
	HL-60	HeLa	MDCK
HL^{18}	>10	>100	>100
$\text{HL}^{18} \cdot \text{HI}$	>10	-	-
$\text{Cu}(\text{HL}^{18})\text{Cl}_2$	2.6	0.96	5.0
HL^{19}	1.6	>100	>100
$\text{Cu}(\text{L}^{19})\text{Cl}$	0.60	-	-

Из таблицы видно, что селеносемикарбазон HL¹⁹ обладает селективным действием на раковые клетки HL-60, при этом практически не влияя на пролиферацию здоровых клеток MDCK. Активность HL¹⁹ в отношении клеток HeLa выражена намного слабее, чем в отношении клеток HL-60.

3.5. Выводы по главе 3.

1. Синтезированы десять 4-аллилтиосемикарбазонов 5-нитрофурфурола, формилпиридинов и их производных, а также 26 координационных соединений меди, никеля, кобальта, железа и цинка с данными лигандами.

2. Строение тиосемикарбазонов установлено с помощью ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии и РСА для ряда соединений.

3. ИК-спектроскопическое исследование показало, что данные тиосемикарбазоны в составе комплексов координируются к центральным атомам с помощью NNS-набора донорных атомов.

4. Магнетохимически установлено, что комплексы меди обладают мономерным или полиядерным строением, кобальт и железо находятся в степени окисления +3 в октаэдрическом лигандном окружении.

5. Методом РСА установлено строение 7 комплексов меди и никеля. Координационное число меди равно 4 или 5. Комплексы меди обладают мономерным, димерным и полимерным строением. Комплексы никеля обладают октаэдрическим пег-строением.

6. Установлено, что синтезированные вещества проявляют селективную противомикробную, противогрибковую и противораковую активности. Наиболее активными тиосемикарбазонами данной серии являются производные 2-формилпиридина. Изменение положения карбонильной группы в пиридиновом фрагменте приводит к полной потере активности. Замещение азометинового атома водорода на метильную и фенильную группы приводит к повышению противораковой активности. Координация данных тиосемикарбазонов к ионам 3d-металлов приводит к изменению противораковой активности, которая в зависимости от природы центрального уменьшается в ряду Cu>Ni>Zn>Fe>Co. Природа кислотного остатка оказывает меньшее влияние на противораковую активность. В ряде случаев противораковая активность превосходит противораковую активность доксорубина, применяемого в медицинской практике, что указывает на перспективность дальнейшего исследования данных веществ с целью применения на практике.

7. Замещение атома серы на селен в составе 4-аллилтиосемикарбазона не приводит к усилению противораковой активности как свободного лиганда, так и комплекса меди (II) с ним, но усиливает бактериостатическую и бактерицидную активность в отношении грамположительных микроорганизмов.

4. МЕТОДЫ СИНТЕЗА, АНАЛИЗА И ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Исходные вещества.

В ходе синтезов 4-аллилтиосемикарбазонов использовались альдегиды и кетоны категорий «ч», «ч.д.а», «х.ч» производства «Sigma-Aldrich», «Acros Organics» без предварительной очистки.

Аллилизотиоцианат производства «Shijiazhuang Donglian Nankai Aroma Chemicals Co.,Ltd» перед использованием в синтезе 4-аллилтиосемикарбазида подвергался очистке перегонкой.

Соли 3d-металлов, за исключением нитрата и перхлората меди(II), карбонат натрия, селен, гидразин-гидрат, ароматические амины категорий «ч», «ч.д.а», «х.ч» производства «Реахим» применялись без предварительной очистки. Иодметан производства «Реахим» предварительно очищался перегонкой.

Нитрат и перхлорат меди(II) были получены из малахита и соответствующих кислот производства «Реахим».

4.2. Синтез лигандов.

Синтез 4-аллилтиосемикарбазида

К водному раствору (15 мл воды), содержащему 12г (0.24 моль) гидразингидрата (40⁰С), добавляется по каплям при постоянном перемешивании 6.5г (0.66 моль) аллилизотиоцианата. Во время перемешивания образуется белый осадок. После охлаждения раствора белые кристаллы отфильтровываются. Осадок промывается дистиллированной водой до нейтральной среды фильтрата, после чего сушится на воздухе.

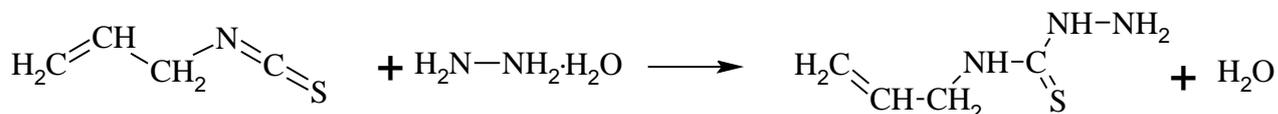


Схема 4.1. Синтез 4-аллилтиосемикарбазида

Синтез 4-аллилтиосемикарбазонов

К этанольному раствору, содержащему 2г (0.015 моль) 4-аллилтиосемикарбазида, добавляется 0.015 моль соответствующего альдегида или кетона (салицилового альдегида, 5-бром-, 3-нитро-, 3,5-дибром-, 3-метоксисалициловых альдегидов, 2,3-, 2,4-

дигидроксibenзальдегидов, 2-гидроксиацетофенона, 2-гидрокси-1-нафтальдегида, 2-, 3-, 4-формилпиридина, 2-ацетилпиридина, 2-бензоилпиридина, 2-формилхинолина, 6-бром-2-формилпиридина, 5-нитрофурфурола). Полученный раствор перемешивается при постоянном нагревании до 70⁰С в течение 1 часа в случае альдегидов и 3-6 часов в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты в случае кетонов. После охлаждения выпадает осадок соответствующего тиосемикарбазона. Осадок отфильтровывается, промывается этанолом и сушится на воздухе.

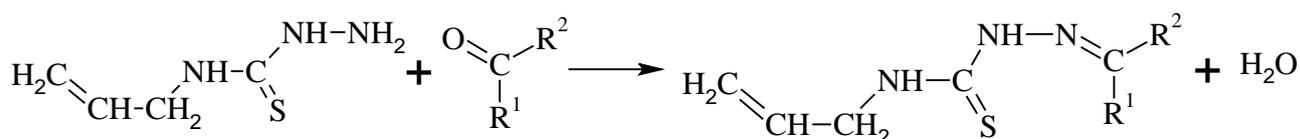


Схема 4.2. Синтез 4-аллилтиосемикарбазонов H₂L¹⁻⁹ и HL¹⁰⁻¹⁷

Синтез 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина

К этанольному раствору, содержащему 1г (7.6ммоль) 4-аллилтиосемикарбазида, добавляется 1.1г (7.7ммоль) иодметана при комнатной температуре и перемешивается в течение 2 часов. Затем в реакционную смесь добавляется 7.6ммоль 2-формилпиридина. Раствор перемешивается при нагревании в течение 30 минут.

Полученный иодгидрат 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина нейтрализуются карбонатом натрия до слабощелочной среды pH=7-8. Полученное вещество желтого цвета отфильтровываются на фильтре Шотта под вакуумом и промывается этанолом и сушится на воздухе.

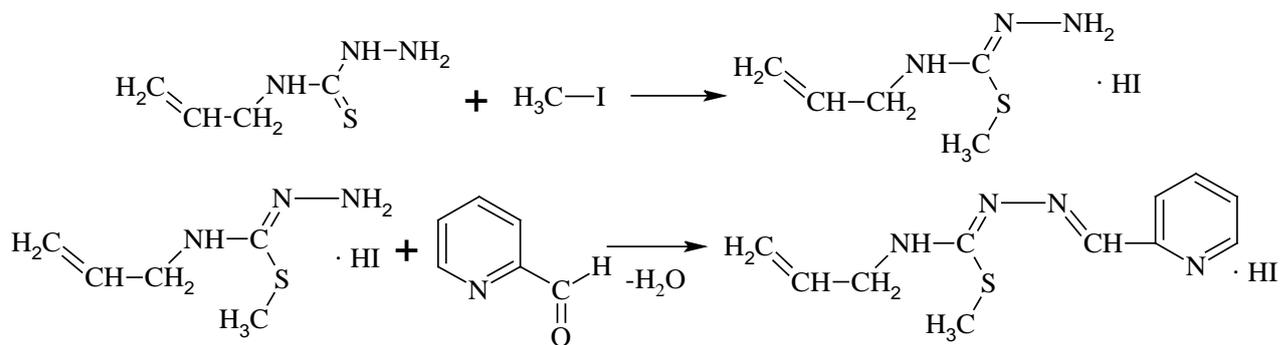


Схема 4.3. Синтез иодгидрата 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина

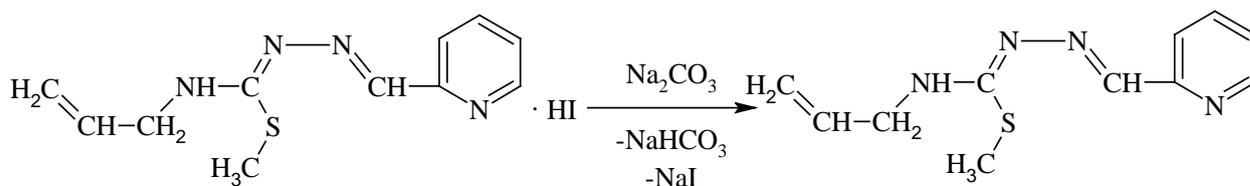


Схема 4.4. Нейтрализация иодгидрата 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина

Синтез 4-аллилселеносемикарбазона 2-формилпиридина

0.151г боргидрида натрия (4.0 ммоль) и 0.119г порошка селена (1.5 ммоль) смешиваются в водно-этанольном растворе в атмосфере аргона. В результате протекающей реакции образуется раствор гидроселенида натрия [119].



Оптимальное значение pH=8-9 для реакции нуклеофильного замещения поддерживается введением в реакционную смесь аммиачного буферного раствора.

После растворения всего селена в раствор добавляется этанольный раствор 0.234г 4-аллил-S-метилизотиосемикарбазона 2-формилпиридина (1 ммоль). Полученный раствор нагревается и перемешивается на магнитной мешалке в течение 30 часов в атмосфере аргона. После этого раствор охлаждается и нейтрализуется концентрированной уксусной кислотой. Целевой продукт реакции экстрагируется тремя порциями хлороформа по 10 мл. В результате упаривания хлороформа выделяется оранжевое мелкокристаллическое вещество, которое отфильтровывается и сушится на воздухе.

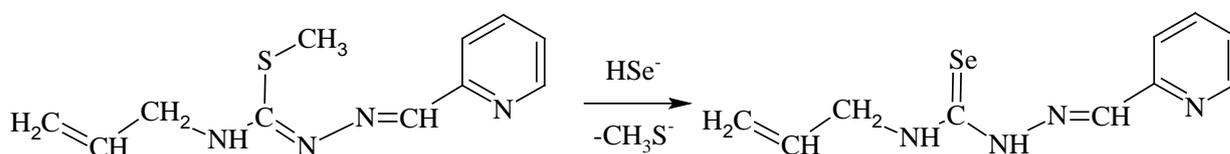


Схема 4.5. Синтез 4-аллилселеносемикарбазона 2-формилпиридина

4.3. Методы синтеза координационных соединений.

Синтез координационных соединений меди и цинка

К этанольному раствору соответствующего 4-аллилтисемикарбазона (H_2L^{1-9} , $\text{HL}^{10,11,14}$) или его производного ($\text{HL}^{18,19}$) добавляется соль меди(II) или цинка (CuBr_2 ,

$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2), взятая в молярном соотношении 1:1 (1:2 в случае HL^{10}). Полученная смесь перемешивается при помощи магнитной мешалки при нагревании до 50-60⁰С в течение 40-50 минут. После охлаждения образуемый осадок фильтруется, промывается небольшим количеством этанола, высушивается на воздухе.

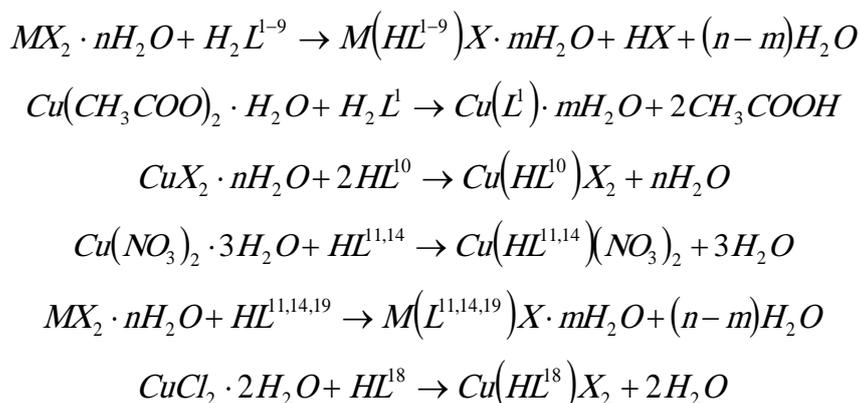


Схема 4.6. Синтез координационных соединений меди(II) и цинка
($\text{M}=\text{Cu}^{2+}$, Zn^{2+} ; $\text{X}=\text{Cl}^-$, Br^- , NO_3^- , ClO_4^- , SO_4^{2-} ; $n=0-6$; $m=0-3$)

Синтез координационных соединений никеля, железа

К этанольному раствору соответствующего 4-аллилтиосемикарбазона ($\text{H}_2\text{L}^{1,2}$, $\text{HL}^{10,11}$) добавляется соль никеля(II) или железа(III) ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), взятая в молярном соотношении 1:2. Полученная смесь перемешивается при помощи магнитной мешалки при нагревании до 50-60⁰С в течение 40-50 минут. После охлаждения образуемый осадок фильтруется, промывается небольшим количеством этанола, высушивается на воздухе.

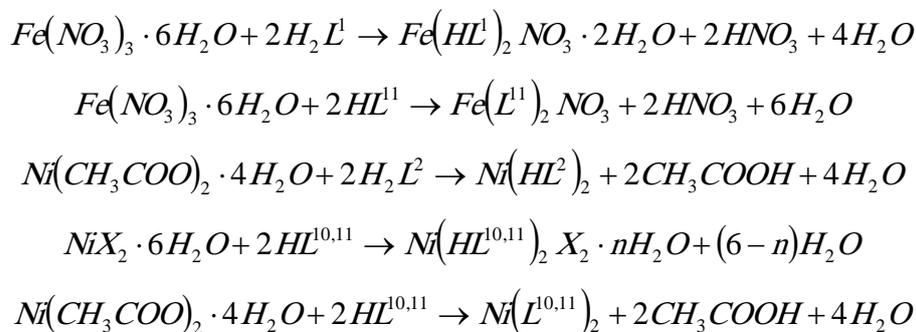


Схема 4.7. Синтез координационных соединений железа(III) и никеля(II)
($\text{X}=\text{Cl}^-$, NO_3^- ; $n=0-1$)

Синтез координационных соединений кобальта

К этанольному раствору соответствующего 4-аллилтиосемикарбазона ($H_2L^{1,2,5,8,9}$, HL^{11}) добавляется соль кобальта (II) ($Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $CoCl_2 \cdot 6H_2O$), взятая в молярном соотношении 1:2. Полученная смесь перемешивается при помощи магнитной мешалки при нагревании до $50-60^\circ C$ в течение 80-90 минут. После охлаждения образуемый осадок фильтруется, промывается небольшим количеством этанола, высушивается на воздухе.

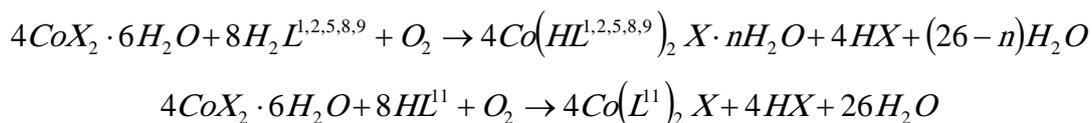


Схема 4.8. Синтез координационных соединений кобальта(III)



Темплатный синтез

К этанольному раствору 4-аллилтиосемикарбазида добавляется 2-бензоилпиридин и дигидрат хлорида меди(II) ($CuCl_2 \cdot 2H_2O$) в молярном отношении 1:1:1 или гексагидрат нитрат никеля(II) ($Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$) в молярном отношении 2:2:1. Полученная смесь перемешивается при помощи магнитной мешалки при нагревании до $50-60^\circ C$ в течение 50-60 минут. После охлаждения образуемый осадок фильтруется, промывается небольшим количеством этанола, высушивается на воздухе.

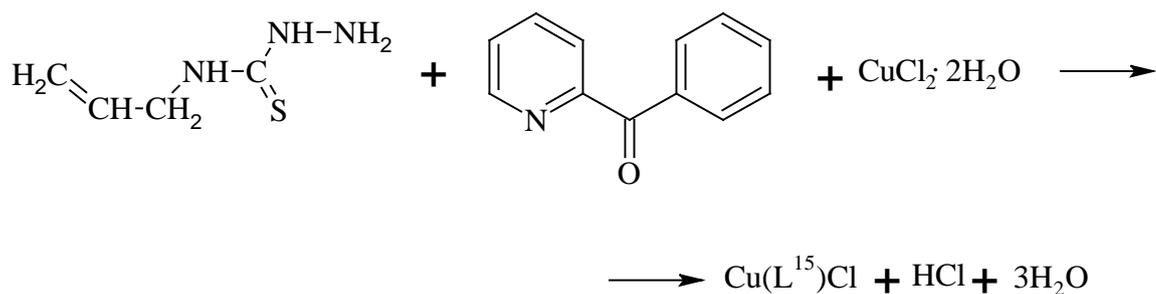


Схема 4.9. Темплатный синтез $Cu(L^{15})Cl$

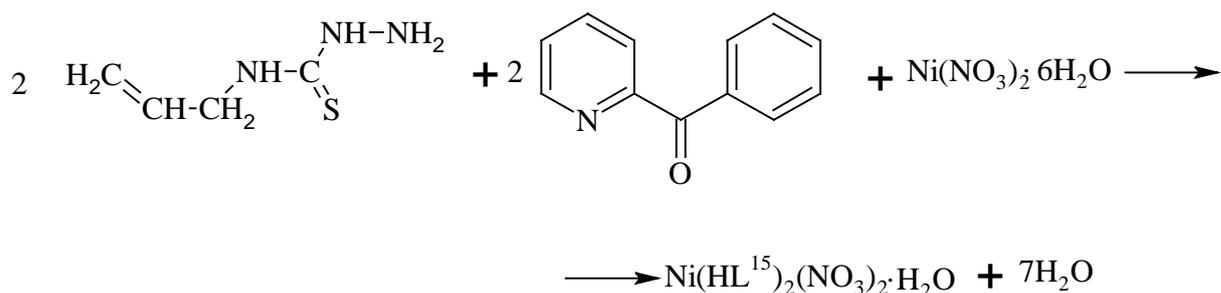


Схема 4.10. Темплатный синтез $\text{Ni}(\text{HL}^{15})_2(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Синтез смешаннолигандных аминсодержащих комплексов

Схема синтеза комплексов хлорида и нитрата меди с 4-аллилтиосемикарбазонами и аминами

К этанольному раствору 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида добавляется соль меди ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), взятая в молярном соотношении 1:1. Полученная смесь перемешивается при помощи магнитной мешалки при нагревании до $50\text{-}60^\circ\text{C}$ в течение 40-50 минут.

К полученному раствору добавляется спиртовой раствор амина в молярном отношении 1:2. Полученная смеси нагревается до $50\text{-}60^\circ\text{C}$ в течение 30 минут.

После охлаждения образуемый осадок фильтруется, промывается небольшим количеством этанола, высушивается на воздухе.

Схема синтеза:

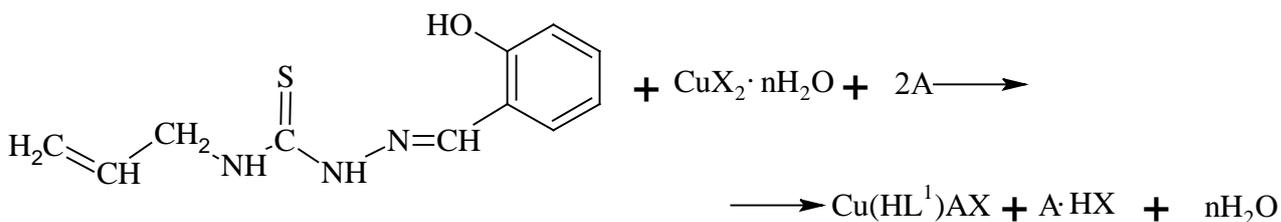


Схема 4.11. Синтез аминсодержащих комплексов меди (II)

($\text{X}=\text{Cl}^-$, NO_3^- ; $n=2\text{-}3$; $\text{A}=\text{Py}$, Im , $3,5\text{-Br}_2\text{Py}$, $2,2'\text{-BPY}$, $1,10\text{-Phen}$)

Схема синтеза комплексов нитрата меди с 4-аллилтиосемикарбазонами и метил- и диметилпиридинами

К этанольному раствору метилпиридина или диметилпиридина добавляется нитрат меди (II) в соотношении 2:1. Реакционная смесь перемешивается при помощи магнитной

мешалки при нагревании до 50-60⁰С в течение 30 минут. После этого в реакционную смесь добавляется 4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида или 2-ацетилпиридина. Полученный раствор продолжает перемешиваться на магнитной мешалке при умеренном нагреве в течение часа.

После охлаждения образуются осадки тёмно-зелёного цвета, которые отфильтровываются, промываются небольшим количеством этанола и высушиваются на воздухе.

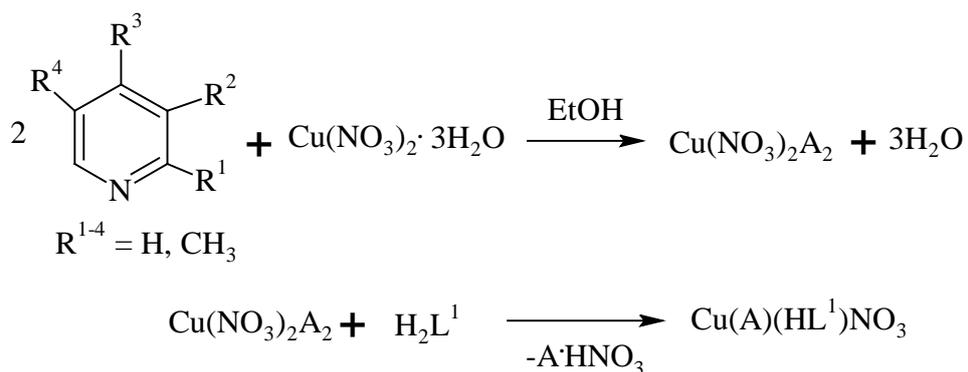


Схема 4.12. Синтез аминсодержащих комплексов меди (II)

(A=α-Pic; β-Pic; γ-Pic; 2,5-Lut)

Схема синтеза комплексов ацетат меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами и бидентатными аминами

По данному методу сначала производится синтез промежуточного комплексного соединения на основе 4-аллилтиосемикарбазона салицилового или 3,5-дибромсалицилового альдегидов и ацетата меди (II), которое можно легко выделить при их взаимодействии в этанольной среде, как описано выше. Затем после высушивания данного вещества состава Cu(L^{1,5})·H₂O, оно растворяется в смеси метанола и ацетонитрила и добавляется бидентатный гетероциклический амин в молярном отношении 1:1. Реакционная смесь перемешивается в течение 30 минут. Образующийся осадок отфильтровывается и промывается небольшим количеством метанола.

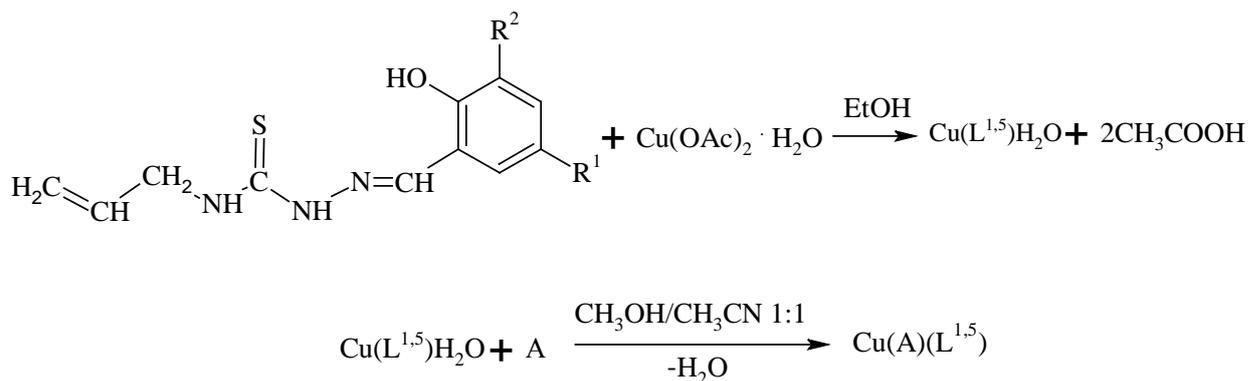


Схема 4.13. Синтез смешаннолигандных комплексов ацетата меди (II) с бидентатными аминами ($\text{R}^1=\text{H}, \text{Br}; \text{R}^2=\text{H}, \text{Br}; \text{A}=2,2' \text{-BPy}; 1,10\text{-Phen}$)

4.4. Методы анализа

Определение цинка

Массовая доля цинка в полученных соединениях определялась комплексонометрическим методом [120]. 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:

$$\% \omega(\text{Zn}) = \frac{V_{\text{ЭДТА}} \cdot C_{\text{ЭДТА}}}{V_{\text{ал}} \cdot m_{\text{навески}} \cdot 10} V_{\text{к}} \cdot M(\text{Zn}) \quad (4.1)$$

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

Определение меди

Массовая доля меди в полученных соединениях определялась титриметрическим методом [121]. Навеска вещества окисляется при нагревании смесью концентрированных азотной и серной кислот. Образовавшееся твердое вещество (сульфат меди(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 – мурексид

(аммиачная соль 5,5'-нитрилодибарбитуровой (пурпуровой) кислоты). Титрование производят раствором ЭДТА до изменения окраски с желтой до фиолетовой.

Вычисление массовой доли меди в веществе осуществляется по формуле:

$$\% \omega(Cu) = \frac{V_{ЭДТА} \cdot C_{ЭДТА}}{V_{ал} \cdot m_{навески}} V_k \cdot M(Cu) \quad (4.2)$$

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_k - объем колбы (мл); $M(Cu)$ - молярная масса меди (г/моль); $m_{навески}$ - масса навески вещества (г).

Определение никеля

Массовая доля никеля в полученных соединениях определялась титриметрическим методом [122]. 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:

$$\% \omega(Ni) = \frac{V_{ЭДТА} \cdot C_{ЭДТА}}{V_{ал} \cdot m_{навески}} V_k \cdot M(Ni) \quad (4.3)$$

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_k - объем колбы (мл); $M(Ni)$ - молярная масса никеля (г/моль); $m_{навески}$ - масса навески вещества (г).

Определение кобальта

Массовая доля кобальта в полученных соединениях определялась титриметрическим методом [123]. 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:

$$\% \omega(\text{Co}) = \frac{V_{\text{ЭДТА}} \cdot C_{\text{ЭДТА}}}{V_{\text{ал}} \cdot m_{\text{навески}} \cdot 10} V_{\text{к}} \cdot M(\text{Co}) \quad (4.4)$$

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

Определение железа

Массовая доля железа в полученных соединениях определялась титриметрическим методом [124]. 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:

$$\% \omega(\text{Fe}) = \frac{V_{\text{ЭДТА}} \cdot C_{\text{ЭДТА}}}{V_{\text{ал}} \cdot m_{\text{навески}} \cdot 10} V_{\text{к}} \cdot M(\text{Fe}) \quad (4.5)$$

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

Определение азота

Определение массовой доли азота в синтезированных соединениях осуществлялось по методу Дюма, сжиганием навески исследуемого соединения в кварцевой трубке, в атмосфере оксида углерода(IV) [125]. Углекислый газ пропускают через кварцевую трубку перед анализом (для вытеснения из нее воздуха) и в процессе разложения вещества - для вытеснения из трубки продуктов сгорания: азота, оксидов азота, воды, диоксида углерода и др. Источником углекислого газа может быть аппарат Киппа или газовый баллон. Часть кварцевой трубки имеет постоянное наполнение: слой оксида меди, слой восстановленной меди (для восстановления оксидов азота в азот), затем опять слой оксида меди.

Вычисление массовой доли азота производилось по следующей формуле:

$$\% \omega(N) = \frac{P \cdot V_{мл}}{R \cdot T \cdot m_{навески}} \cdot M(N_2) \cdot 10^{-4} \quad (4.6)$$

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

4.5. Методы физических и физико-химических исследований

ИК спектроскопия

ИК спектры в диапазоне 4000-400 см⁻¹ для образцов были сняты на ИК-спектрометре Bruker ALPHA FT-IR. Обработка ИК-спектров проводилась в программе OPUS 7.5.

ЯМР спектроскопия

¹H, ¹³C ЯМР спектры исследуемых органических веществ были получены с помощью ЯМР-спектрометра Bruker DRX-400 в Институте Химии Академии Наук Молдовы. Исследуемые вещества растворялись в дейтерированных хлороформе, ацетоне или диметилсульфоксиде. Обработка спектров проводилась в программе SpinWorks 3.1.

Рентгеноструктурный анализ

Рентгеноструктурный анализ исследуемых органических соединений и комплексов проведен доктором физико-математических наук Петренко П. А. на дифрактометре Xcalibur от Oxford Diffraction в Институте Прикладной Физики Академии Наук Молдовы.

Электропроводность

Электропроводность метанольных растворов синтезированных веществ с концентрацией 0,001 моль/л определялась в электрохимической ячейке с платиновыми электродами с помощью реохордного моста P-38 [126].

Магнетохимическое исследование

Определения эффективного магнитного момента осуществлялось по методу Гуи [127]. В качестве стандарта использовали пентагидрат сульфата меди (II) (CuSO₄·5H₂O). Из средних значений магнитной восприимчивости определялась молярная восприимчивость [128].

Формула расчета магнитной восприимчивости:

$$\chi_g = A \cdot \frac{\overline{\Delta m}}{m_{\text{пробы}}} \quad (4.7)$$

Формула расчета молярной восприимчивости:

$$\chi_M = M \cdot \chi_g \quad (4.8)$$

Формула расчета с учетом поправок Паскаля:

$$\chi_M^I = \chi_M + \chi_{dia} \quad (4.9)$$

Формула расчета эффективного магнитного момента:

$$\mu_{эфф} = 2,84 \cdot \sqrt{\chi_M^I \cdot T} \quad (4.10)$$

4.5.6. Определение температуры плавления

Определения температуры плавления [129] осуществлялось капиллярным методом. Использовались капилляры с внутренним диаметром в пределах 0.5-0.8 мм и длиной в пределах 70-90 мм. Один из концов капилляра запаян. Для заполнения капилляра открытый конец погружается в измельченное вещество, затем капилляр переворачивается и постукиванием порошок смещается в нижнюю часть капилляра. Операция повторяется до образования в нем столбика вещества не менее 4-5 мм. Перед опусканием в прибор для определения температуры плавления капилляр прикрепляют к термометру; нижний конец капилляра и резервуар термометра должны находиться на одном уровне.

4.6. Методы исследования биологической активности.

Противомикробная и противогрибковая активности

Определение противомикробной и противогрибковой активностей синтезированных соединений было выполнено методом двукратных серийных разведений Заричук Еленой на Кафедре Микробиологии, Вирусологии и Иммунологии Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану. Для исследования использованы *Staphylococcus aureus* (АТСС 25923), *Escherichia coli* (АТСС 25922), *Salmonella abony* (ГИСК 03/03), *Bacillus cereus* (ГИСК 8035), *Klebsiella pneumoniae* и *Candida albicans*. Растворение синтезированных веществ в диметилсульфоксиде, культивирование микроорганизмов, определение минимальной подавляющей (МПК) и минимальной бактерицидной (МБК) концентраций были выполнены с помощью стандартного метода описанного в литературе [130, 131].

Цитостатическая активность

Исследование противораковой активности в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека было проведено доктором химических наук Donald Poirier с сотрудниками в Университете Лавалья, Канада. Инкубирование клеток и изучение пролиферации (MTS-тест) в присутствии исследуемых веществ производилось по описанным методикам [52].

Исследование противораковой активности синтезированных веществ в отношении клеток HeLa рака шейки матки и исследование цитостатической активности в отношении здоровых клеток MDCK эпителия почек собаки было проведено Гарбуз Ольгой в Государственном Университете Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану с помощью AlamarBlue-теста [132, 133].

4.7. Выводы по главе 4

1. На основании известных методов и их модификаций были синтезированы 19 4-аллилтиосемикарбазонов и их производных и 68 координационных соединений.

2. Чистота, состав и строение синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов и их производных были установлены на основании температур плавления, элементного анализа, ЯМР-спектроскопических исследований, а также метода РСА для ряда соединений.

3. Для синтезированных комплексных соединений были выполнены анализы на металл, азот, определена электропроводность, проведено магнетохимическое и ИК спектроскопическое исследование, а также определено строение ряда комплексов методом РСА.

4. По описанным методам были изучены противомикробные, противогрибковые и цитостатические свойства синтезированных соединений.

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 [134], 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 [135, 136]. Молекулы тиосемикарбазонов являются практически плоскими за исключением аллильного фрагмента [137].
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 [138]. 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 [139].
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 [140].

6. Для синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов, их производных и координационных соединений биометаллов сданными лигандами была изучена противомикробная активность в отношении серии стандартных штаммов грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов [141], 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 [142], природы центрального атома, кислотного остатка [143], введения аминов во внутреннюю сферу меди(II) на биологическую активность синтезированных соединений. 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 [144];
- 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 [145], 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^- [146]. 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 [147];
- 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.

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

1. синтез новых тиосемикарбазонов гетероароматических кетонов с карбонильной группой, находящейся в α -положении к донорным гетероатомам;
2. усиление биологической активности данных соединений за счет координации к ионам биометаллов, особенно меди(II) и никеля(II);
3. введение аминов во внутреннюю сферу координационных соединений с тиосемикарбазонами с целью усиления селективности противораковой активности;
4. 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 [148].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kleemann A., Engels J. Encyclopedia of Pharmaceutical Substances 4th Edition. Thieme Medical Publishers, 2001. 2488 p.
2. Alessio E. Bioinorganic Medicinal Chemistry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2001. 422 p.
3. Farrell N. Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1989. 291 p.
4. Ott I., Gust R. Non platinum metal complexes as anti-cancer drugs. In: Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences, 2007, vol. 340(3), p. 117-126.
5. Bruijninx P., Sadler P. J. New trends for metal complexes with anticancer activity. In: Current Opinion in Chemical Biology, 2008, vol. 12(2), p. 197-206.
6. Zhang C. X., Lippard S. J. New metal complexes as potential therapeutics. In: Current Opinion in Chemical Biology, 2003, vol. 7(4), p. 481-489.
7. Sanchez-Delgado R. A., Lizardi K., Rincon L. et al. Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases. 1. Enhancement of the efficacy of clotrimazole against *Trypanosoma cruzi* by complexation to ruthenium in $\text{RuCl}_2(\text{clotrimazole})_2$. In: Journal of Medicinal Chemistry, 1993, vol. 36 (14), p. 2041-2043.
8. Sanchez-Delgado R. A., Navarro M., Perez H. et al. Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases. 2. Synthesis and Antimalarial Activity in Vitro and in Vivo of New Ruthenium and Rhodium-Chloroquine Complexes. In: Journal of Medicinal Chemistry, 1996, vol. 35(5), p. 1095-1099.
9. Navarro M., Perez H., Sanchez-Delgado R.A. Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases. 3. Synthesis and Antimalarial Activity in Vitro and in Vivo of the New Gold-Chloroquine Complex $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{CQ})]\text{PF}_6$. In: Journal of Medicinal Chemistry, 1997, vol. 40(12), p. 1937-1939.
10. Lia W., Gust R. Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. In: Chemical Society Reviews, 2013, vol. 42(2), p. 755-773.
11. Cleare M. J. Transition metal complexes in cancer chemotherapy. In: Coordination Chemistry Reviews, 1974, vol. 12(4), p. 349-405.
12. Gielen M., Tiekink E. R. T. Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine. John Wiley & Sons, Ltd., 2005. 598 p.
13. Hacker M. P., Duple E. B., Krakoff I. H. Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy. Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishing, 1984. 387 p.

14. Rosenberg B. Noble metal complexes in cancer chemotherapy. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1978, vol. 91, p. 129-150.
15. Wheate N. J., Walker S., Craig G. E., Oun R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. In: *Dalton Transactions*, 2010, vol. 39(35), p. 8113-8127.
16. Galanski M., Arion V. B., Jakupec M. A. et al. Recent developments in the field of tumor-inhibiting metal complexes. In: *Current Pharmaceutical Design*, 2003, vol. 9(25), p. 2078-2089.
17. Hindi K. M., Panzner M. J., Tessier C. A. et al. The medicinal applications of imidazolium carbene-metal complexes. In: *Chemical Reviews*, 2009, vol. 109(8), p. 3859-3884.
18. Paschke R., Paetz C., Mueller T. et al. Biomolecules linked to transition metal complexes - new chances for chemotherapy. In: *Current Medicinal Chemistry*, 2003, vol. 10(19), p. 2033-2044.
19. Hambley T. W. Developing new metal-based therapeutics: challenges and opportunities. In: *Dalton Transactions*, 2007, vol. 43, p. 4929-4937.
20. Yu Y., Kalinowski D. S., Kovacevic Z. et al. Thiosemicarbazones from the old to new: iron chelators that are more than just ribonucleotide reductase inhibitors. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 52, p. 5271-5294.
21. Beraldo H., Gambino D. The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. In: *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2004, vol. 4(1), p. 31-39.
22. Campbell M. J. M. Transition metal complexes of thiosemicarbazide and thiosemicarbazones. In: *Coordination Chemistry Reviews*, 1975, vol. 15(2), p. 279-319.
23. Saryan L.A., Ankel E., Krishnamurti C. et al. Comparative cytotoxic and biochemical effects of ligands and metal complexes of alpha-N-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 1979, vol. 22(10), p. 1218-1221.
24. Pelosi G. Thiosemicarbazone metal complexes: from structure to activity. In: *The Open Crystallography Journal*, 2010, vol. 3, p. 16-28.
25. Prisakari V. I., Tsapkov V. I., Buracheeva S. A. et al. Synthesis and antimicrobial activity of coordination compounds of copper with substituted salicylaldehyde thiosemicarbazones. In: *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2005, vol. 39(6), p. 313-316.

26. Dobek A. S., Klayman D. L., Dickson E. T. et al. Inhibition of clinically significant bacterial organisms in vitro by 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1980, vol. 18(1), p. 27-36.
27. Pahontu E., Fala V., Gulea A. et al. Synthesis and characterization of some new Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes with salicylidene thiosemicarbazones: antibacterial, antifungal and in vitro antileukemia activity. In: *Molecules*, 2013, vol. 18(8), p. 8812-8836.
28. Liberta A. E., West D.X. Antifungal and antitumor activity of heterocyclic thiosemicarbazones and their metal complexes: current status. In: *Biometals*, 1992, vol. 5(2), p. 121-126.
29. Das M., Livingstone S. E. Cytotoxic action of some transition metal chelates of Schiff bases derived from S-methyldithiocarbamate. In: *British Journal of Cancer*, 1978, vol. 37(3), p. 466-469.
30. Turk S. R., Shipman C. Jr., Drach J. C. Structure-activity relationships among alpha-(N)-heterocyclic acyl thiosemicarbazones and related compounds as inhibitors of herpes simplex virus type 1-specified ribonucleoside diphosphate reductase. In: *Journal of General Virology*, 1986, vol. 67, p. 1625-1632.
31. Shipman C. Jr., Smith S. H., Drach J. C. et. al. Thiosemicarbazones of 2-acetylpyridine, 2-acetylquinoline, 1-acetylisquinoline, and related compounds as inhibitors of herpes simplex virus in vitro and in a cutaneous herpes guinea pig model. In: *Antiviral Research*, 1986, vol. 6(4), p. 197-222.
32. Kalinowski D. S., Quach P., Richardson D. R. Thiosemicarbazones: the new wave in cancer treatment. In: *Future Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 1(6), p. 1143-1151.
33. Afrasiabi Z., Sinn E., Padhye S. et al. Transition metal complexes of phenanthrenequinone thiosemicarbazone as potential anticancer agents: synthesis, structure, spectroscopy, electrochemistry and in vitro anticancer activity against human breast cancer cell-line, T47D. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2003, vol. 95(4), p. 306-314.
34. Philip V., Suni V., Prathapachandra Kurup M. R. et al. Copper(II) complexes derived from di-2-pyridyl ketone N(4),N(4)-(butane-1,4-diyl)thiosemicarbazone: Crystal structure and spectral studies. In: *Polyhedron*, 2006, vol. 25(9), p. 1931-1938.

35. French F. A., Blanz E. J. The Carcinostatic Activity of Thiosemicarbazones of Formyl Heteroaromatic Compounds. III. Primary Correlation. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 1966, vol. 9(4), p. 585-589.
36. Güzel Ö., Karalı N., Salman A. Synthesis and antituberculosis activity of 5-methyl/trifluoromethoxy-1H-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazone derivatives. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 16(19), p. 8976–8987.
37. Beraldo H., Gambino D. The Wide Pharmacological Versatility of Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes. In: *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2004, vol. 4(1), p. 31-39.
38. Huang H., Chen Q., Ku X. et al. A series of α -heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones inhibit topoisomerase II α catalytic activity. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 53(8), p. 3048-3064.
39. West D. X., Liberta A. E. Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies. In: *Coordination Chemistry Reviews*, 1993, vol. 123(1), p. 49-71.
40. Usman A., Razak I. A., Chantrapromma S. et al. Bis[1-(pyridin-2-yl)ethanone- κ N 4-phenylthiosemicarbazonato- κ^2 N⁴,S]manganese(II). In: *Acta Crystallographica Section C*, 2002, vol. 58(9), p. m461-m463.
41. El-Sawaf A. K., West D. X., El-Bahnasawy R. M. et al. Synthesis, magnetic and spectral studies of iron(III) and cobalt(II,III) complexes of 4-formylantipyrine N(4)-substituted thiosemicarbazones. In: *Transition Metal Chemistry*, 1998, vol. 23(3), p. 227-232.
42. Sanchez-Delgado R. A., Anzellotti A. Metal complexes as chemotherapeutic agents against tropical diseases: trypanosomiasis, malaria and leishmaniasis. In: *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2004, vol. 4(1), p. 23-30.
43. Pahontu E., Julea F., Tudor R. et al. Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. In: *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2015, vol. 19(4), p. 865-878.
44. Chumakov Yu., Petrenko P., Codita T. et al. Crystal structures of 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde, 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde and 2-hydroxynaphthalene-1-carbaldehyde 4-(2-Pyridyl)-thiosemicarbazones. In: *Crystallography Reports*, 2014, vol. 59(2), p. 207-212.

45. Pahontu E., Tsapkov V., Poirier D. et al. Coordination compounds of copper and nickel with N,N'-[4,4'-(Perfluoro-1,4-phenylene)bis(oxy)bis(4,1-phenylene)] bis[2-(pyridine-2-ylmethylidene)hydrazinecarbothioamide] and its derivatives. In: Russian Journal of General Chemistry, 2014, vol. 84(6), p. 1198-1201.
46. Ilies D. C., Pahontu E., Shova S. et al. Synthesis characterization and crystal structures of nickel (II), palladium (II) and copper (II) complexes with 2-furaldehyde-4-phenylthiosemicarbazone. In: Polyhedron, 2013, vol. 51, p. 307-315.
47. Gulea A. P., Lozan-Tyrshu K. S., Tapcov V. I. et al. Coordination compounds of copper with 2-formylpyridine 4-(dimethylphenyl)thiosemicarbazones. In: Russian Journal of General Chemistry, 2012, vol. 82(11), p. 1869-1872.
48. Chumakov Yu. M., Tapkov V. I., Antosyak B. Ya. et al. Crystal structures of 2-formyl-6-methyl- and 6-bromo-2-formylpyridine 4-phenylthiosemicarbazones. In: Crystallography reports, 2011, vol. 56(1), p. 136-140.
49. Chumakov Yu. M., Janneau E., Bejenari N. P. et al. Crystal structure of copper sulfate and thiocyanate complexes with 5-bromo- and 5-nitrosalicylaldehyde thiosemicarbazones. In: Russian Journal of Coordination Chemistry, 2008, vol. 34(1), p. 44-52.
50. Gulya A. P., Spynu S. N., Tsapkov V. I. et al. Sulfanylamide-containing coordination compounds of 3d-elements with 2,4-pentanedione bis-thiosemicarbazone and bis-4-phenylthiosemicarbazone. In: Russian Journal of General Chemistry, 2008, vol. 78(5), p. 984-990.
51. Gulya A. P., Gynzhu D., Bairak N. N. et al. Synthesis, structure and properties of complex compounds of cobalt, nickel, copper and zinc with 2-formylpyridine semicarbazone. In: Russian Journal of General Chemistry, 2009, vol. 79(7), p. 1499-1503.
52. Gulea A., Poirier D., 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.
53. Brevet de invenție. 3890 F1, MD, C07F 1/08, C07C 47/56, C07C 337/08, A61K 31/30, A61K 31/175, A61P 35/02. Inhibitori ai leucemiei mieloidice umane în baza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu saliciliden-tiosemicarbazide / Aurelian Gulea (MD), Donald Poirier (CA), Elena-Mihaela Pahonțu (RO), Victor Țapcov (MD), Natalia Bejenari (MD), Jenny Roy (CA). Cererea depusă 8.09.2008, BOPI nr 4/2009.

54. Brevet de invenție. 3995 B1, MD, C07F 1/08, C07C 47/55, C07C 47/56, C07C 311/43, C07C 337/08, A61K 31/175, A61K 31/30, A61K 31/63, A61P 35/00. Utilizare a di(μ -Ofenoxi)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadizol]-3,5-dibromosalicilidentiosemi carbazonato(-1)-cupru} în calitate de inhibitor al proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar / Aurelian Gulea (MD), Victor Țapcov (MD), Donald Poirier (CA), Valeriu Rudic (MD). Cererea depusă 11.05.2009, BOPI nr 12/2009.
55. Brevet de invenție. 3996 B1, MD, C07F 1/08, C07C 337/08, C07C 47/55, C07C 47/56, A61K 31/175, A61K 31/055, A61K 31/06, A61K 31/11, A61K 31/30, A61P 13/08, A61P 35/00. Perclorați de 5-R-saliciliden-4-feniltiosemicarbazono(1-)-aquacupru(II) ce posedă proprietăți de inhibitori ai activității enzimei 17 β -HSD (tipul 1) / Aurelian Gulea (MD), Victor Țapcov (MD), Donald Poirier (CA), Elena Pahonțu (RO). Cererea depusă 25.05.2009, BOPI nr 12/2009.
56. Brevet de invenție. 4112 B1, MD, C07F 1/08, C07C 337/08, A61K 31/30, A61P 31/04, C07D 213/48. Compuși coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei / Carolina Lozan-Tîrsu, Aurelian Gulea, Victor Țapcov, Valeriu Rudic (MD). Cererea depusă 17.05.2010, BOPI nr 5/2011.
57. Brevet de invenție. 4126 B1, MD, C07C 337/08, C07C 25/13, C07C 25/24, C07D 213/48, A61K 31/175, A61K 31/03, A61P 35/00, A61P 35/04, A61P 13/08. N,N'-[4,4'-(perfluoro-1,4-fenilendioxi)-bis(4,1-fenilen)]-bis[2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotoamidă] și utilizarea ei în calitate de inhibitor al proliferării celulelor LNCaP ale cancerului prostatei / Aurelian Gulea (MD), Angela Jalbă (MD), Nicanor Barbă (MD), Victor Țapcov (MD), Larisa Sofroni (MD), Donald Poirier (CA). Cererea depusă 15.11.2010, BOPI nr 9/2011.
58. Brevet de invenție. 4127 B1, MD, C07D 213/50, C07C 337/08, C07F 1/08, A61K 31/30, A61P 31/04. Utilizare a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazono(1-)]cupru} în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de Staphylococcus aureus / Aurelian Gulea, Carolina Lozan-Tîrșu, Victor Țapcov (MD). Cererea depusă 6.10.2010, BOPI nr 9/2011.
59. Brevet de invenție. 4132 B1, MD, C07C 337/08, C07D 213/50, C07C 49/303, C07F 1/08, A61K 31/175, A61K 31/30, A61P 35/00, A61P 35/04. Di(μ -S)-bis{cloro-[fenil(piridin-2-il)metanon-tiosemicarbazono(1-)]cupru} care manifestă proprietatea de inhibare a proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar / Aurelian Gulea (MD), Victor Țapcov (MD), Tatiana Straistari (MD), Donald Poirier (CA). Cererea depusă 13.12.2010, BOPI nr 10/2011.

60. Brevet de invenție. 4133 B1, MD, C07F 1/08, C07C 337/08, C07C 59/19, C07C 311/39, A61K 31/175, A61K 31/63, A61K 31/30, A61P 31/04. [(2-Carbamotioilhidrazon)-propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru, care manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile de genul *Bacillus cereus* / Aurelian Gulea, Victor Țapcov, Carolina Lozan-Tîrșu, Valeriu Rudic (MD). Cererea depusă 19.07.2010, BOPI nr 10/2011.
61. Brevet de invenție. 4179 B1, MD, C07F 1/08, C07C 337/08, C07D 213/48, C07C 311/38, C07C 311/39, C07C 311/43, A61K 31/30, A61K 31/63, A61P 31/04. Compuși coordinativi ai cuprului(II), care conțin 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și sulfanilamide, care manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din specia *Bacillus cereus* / Aurelian Gulea, Carolina Lozan-Tîrșu, Victor Țapcov, Aliona Cotovaia, Victor Ghicavii (MD). Cererea depusă 23.05.2011, BOPI nr 7/2012.
62. Brevet de invenție. 4215 B1, MD, C07C 251/82, C07C 337/08, C07D 231/06, A61K 31/33, A61P 35/02. Inhibitor al leucemiei mieloidă umane în bază de N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidra- zincarbotioamidă / Nicanor Barbă, Aurelian Gulea, Ana Popușoi, Angela Jalbă(MD). Cererea depusă 9.07.2012, BOPI nr 4/2013.
63. Brevet de invenție. 4194 B1, MD, C07C 47/55, C07C 47/56, C07F 1/08, A61K 31/055, A61K 31/175, A61K 31/30, A61P 31/10. Compus coordinativ trinuclear al cuprului: tris{ μ -[3,5-dibromo-2-hidroxibenziliden-4'-(piridin-2-il)-tiosemicarbazido(2-)]cupru}hidrat, care manifestă activitate antimicrobică față de *Candida albicans* / Aurelian Gulea, Tatiana Căpăfînă, Iurie Ciumacov, Carolina Lozan-Tîrșu, Petr Petrenko, Gheorghe Codiță, Victor Țapcov, Valeriu Rudic (MD). Cererea depusă 23.01.2012, BOPI nr 1/2013.
64. Brevet de invenție. 4252 B1, MD, C07F 1/10, C07C 337/08, C07C 47/565, A61K 31/175, A61K 31/28, A61P 31/04. Catena-(μ -nitrato)[μ -(2-hidroxibenziliden)-4-prop-2-en-1-iltiosemicarbazon-S] argint cu activitate antimicrobiană față de bacteriile *Salmonella abony* / Aurelian Gulea, Victor Țapcov, Vasile Graur, Ecaterina Buzatu-Balachin, Petru Petrenko, Iurie Ciumacov (MD). Cererea depusă 31.05.2012, BOPI nr 10/2013.
65. Brevet de invenție. 4258 B1, MD, A61K 31/30, A61K 31/175, A61P 31/10, C07F 1/08, C07C 337/08, C07D 213/50, C07C 49/303. Utilizarea compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu 4-(metoxifenil)tiosemicarbazonele-2-benzoilpiridinei în calitate de inhibitori ai *Candida albicans* / Aurelian Gulea, Angela Jalbă, Victor Țapcov, Ecaterina Buzatu-Balachin, Aliona Cotovaia, Valeriu Rudic (MD). Cererea depusă 31.05.2012, BOPI nr 11/2013.

66. Brevet de invenție. 4300 B1, MD, C07F 15/04, C07C 49/303, C07C 49/323, C07C 337/08, A61K 31/175, A61K 31/31, A61P 1/16, A61P 35/00. Inhibitor al proliferării celulelor HepG2 în cancerul hepatic în bază de cloro-[2-fenil(piridin-2-il)metanon-4-(3-metoxifenil) tiosemicarbazono] nichel / Aurelian Gulea (MD), Angela Jalbă (MD), Victor Țapcov (MD), Sergiu Șova (MD), Donald Poirier (CA), Aliona Cotovaia (MD). Cererea depusă 28.12.2012, BOPI nr 8/2014.
67. Brevet de invenție. 4349 B1, MD, C07C 337/08, C07D 213/48, C07C 49/543, A61K 31/175, A61P 35/00. Compusul N-(3-metoxifenil)-2-(piridin-2-ilmatilen)-hidrazincarbotoamidă-inhibitor al proliferării celulelor MeW-164 ale melanomului uman / Aurelian Gulea (MD), Andrzej Lipkowski (PL), Olga Garbuz (MD), Joanna Matalinska, (PL), Victor Țapcov (MD). Cererea depusă 23.06.2014, BOPI nr 5/2015.
68. Brevet de invenție. 4393 B1, MD, C07D 405/12, C07F 1/08, C07C 337/08, C07C 47/56, A61K 31/30, A61K 31/175, A61P 35/02. Inhibitor al celulelor HL-60 ale leucemiei umane mioeloide în baza nitrato-[N'-(1-piridin-2-ilmetiliden)morfolin-4-carbotiohidrazido(1-)]cupru / Aurelian Gulea (MD), Anastasia Paholnițaia (MD), Donald Poirier (CA), Victor Țapcov (MD). Cererea depusă 04.09.2015, BOPI nr 1/2016.
69. Klayman D. L., Bartosevich J. F., Scott Griffin T. et al. 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones. 1. A New Class of Potential Antimalarial Agents. In: Journal of Medicinal Chemistry, 1979, vol. 22(7), p. 855-862.
70. Scientific Opinion on the safety of allyl isothiocyanate for the proposed uses as a food additive. In: EFSA Journal, 2010, vol. 8(12), p. 1943-1983.
71. Allyl isothiocyanate. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1999, vol. 73, p. 37-48.
72. Christlieb M., Dilworth J. R. Ligands for molecular imaging: the synthesis of bis(thiosemicarbazone) ligands. In: Chemistry - A European Journal, 2006, vol. 12(24), p. 6194 – 6206.
73. Wenxian Z., Minggen Z. Synthesis and characterization of some multi-substituted thiosemicarbazones as the multi-dental ligands of metal ions. In: Chinese Journal of Organic Chemistry, 2001, vol. 21(9), p. 681-684.
74. Holland J.P., Aigbirhio F.I., Betts H.M. et al. Functionalized bis(thiosemicarbazonato) complexes of zinc and copper: synthetic platforms toward site-specific radiopharmaceuticals. In: Inorganic Chemistry, 2007, vol. 46(2), p. 465-485.

75. Matsumoto K , Fujibayashi Y , Arano Y. et al. ⁶²Cu-labeled bifunctional radiopharmaceuticals with metabolizable ester groups. In: Nuclear Medicine and Biology, 1992, vol. 19(1), p. 33-38.
76. Saji H., Saiga A., Iida Y. et al. Synthesis and in vivo behavior of a copper-64-labeled dithiosemicarbazone derivative coupled to a dihydropyridine carrier. In: Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1993, vol. 33(2), p. 127-135.
77. Baldini M., Belicchi-Ferrari M., Bisceglie F. et al. Copper(II) complexes with substituted thiosemicarbazones of α -ketoglutaric acid: synthesis, X-ray structures, DNA binding studies, and nuclease and biological activity. In: Inorganic Chemistry, 2004, vol. 43(22), p. 7170-7179.
78. Richardson D.R., Milnes K. The potential of iron chelators of the pyridoxal isonicotinoyl hydrazone class as effective antiproliferative agents II: the mechanism of action of ligands derived from salicylaldehyde benzoyl hydrazone and 2-hydroxy-1-naphthylaldehyde benzoyl hydrazone. In: Blood, 1997, vol. 89(8), p. 3025-3038.
79. Pulvermacher G. Ueber einige abkömmlinge des thiosemicarbazids und umsetzungsproducte derselben. In: Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1894, vol. 27(1), p. 613–630.
80. Scott A. W., McCall M. A. 4-Allylthiosemicarbazide derivatives and some of their analytical properties. In: Journal of the American Chemical Society, 1945, vol. 67(10), p. 1767-1768.
81. Bal-Demirci T., Akkurt M., Yalçın, Ş.P. et al. 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, vol. 35(1), p. 95-102.
82. Ülküseven B., Bal-Demirci T., Akkurt M. et al. Chelate structures of 5-(H/Br)-2-hydroxybenzaldehyde-4-allyl-thiosemicarbazones (H₂L): Synthesis and structural characterizations of [Ni(L)(PPh₃)] and [Ru(HL)₂(PPh₃)₂]. In: Polyhedron, 2008, vol. 27(18), p. 3646-3652.
83. Orysyk S.I., Bon V.V., Zholob O.O. et al. Novel Pd(II) coordination compounds involving 2-[(2-hydroxyphenyl)methylene]hydrazine-N-(2-propenyl)-carbothioamide as a ligand or pro-ligand: synthesis, crystal structures and analytical application. In: Polyhedron, 2013, vol. 51, p. 211–221.

84. Orysyk S.I., Repich G.G., Bon V.V. et al. Novel Fe(III), Co(III), Ni(II), Cu(II) coordination compounds involving 2-[(2-hydroxyphenyl)methylene]hydrazine-N-(2-propenyl)-carbothioamide as ligand: Synthesis, crystal structures and spectral characteristics. In: *Inorganica Chimica Acta*, 2014, vol. 423, p. 496–503.
85. Orysyk S.I., Bon V.V., Obolentseva O.O. et al. Synthesis, structural and spectral characterization of Zn(II) complexes, derived from thiourea and thiosemicarbazide. In: *Inorganica Chimica Acta*, 2012, vol. 382, p. 127–138.
86. Bon V. V., Orysyk S. I., Pekhnyo V. I. $[\text{Cu}_3(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS})_3(\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OS})]\text{SO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, a trinuclear heteroleptic copper(II) complex with N-allyl-N'-salicylidene-thiosemicarbazone and its cyclization product: Synthesis and X-ray diffraction study. In: *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 2011, vol. 37(2), p. 149-152.
87. Bon V. V. The first square-planar copper(II) 1:2 complex with differently coordinated 2-hydroxybenzaldehyde 4-allylthiosemicarbazone ligands. In: *Acta Crystallographica Section C*, 2010, vol. 66(10), p. m300-m302.
88. Lovejoy D. B., Richardson D.R. Novel “hybrid” iron chelators derived from aroylhydrazones and thiosemicarbazones demonstrate selective antiproliferative activity against tumor cells. In: *Blood*, 2002, vol. 100(2), p. 666-676.
89. Pascu S. I., Waghorn P. A., Conry T. D. et al. Designing Zn(II) and Cu(II) derivatives as probes for in vitro fluorescence imaging. In: *Dalton Transactions*, 2007, vol. 43, p. 4988–4997.
90. Hall M.D., Brimacombe K. R., Varonka M. S. et al. Synthesis and structure–activity evaluation of isatin- β -thiosemicarbazones with improved selective activity toward multidrug-resistant cells expressing P-glycoprotein. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 54(16), p. 5878-5889.
91. Gerpe A., Álvarez G., Benítez D. et al. 5-Nitrofuranes and 5-nitrothiophenes with anti-*Trypanosoma cruzi* activity and ability to accumulate squalene. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 17(21), p. 7500-7509.
92. Kalinowski D. S., Richardson D. R.. Future of toxicology - iron chelators and differing modes of action and toxicity: the changing face of iron chelation therapy. In: *Chemical Research in Toxicology*, 2007, vol. 20(5), p. 715-720.

93. Lukmantara A. Y., Kalinowski D. S., Kumar N. et al. Synthesis and biological evaluation of 2-benzoylpyridine thiosemicarbazones in a dimeric system: Structure–activity relationship studies on their anti–proliferative and iron chelation efficacy. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2014, vol. 141, p. 43-54.
94. Richardson D.R., Sharpe P. C., Lovejoy D.B. et al. Dipyriddy thiosemicarbazone chelators with potent and selective antitumor activity form iron complexes with redox activity. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, vol. 49(22), p. 6510-6521.
95. Bernhardt P. V., Sharpe P. C., Islam M. et al. Iron chelators of the dipyriddyketone thiosemicarbazone class: precomplexation and transmetalation effects on anticancer activity. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 52(2), p. 407-415.
96. Kalinowski D.S., Yu Y., Sharpe P.C. et al. 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, vol. 50(15), p. 3716-3729.
97. Debebe Z., Ammosova T., Breuer D. et al. Iron chelators of the di-2-pyridylketone thiosemicarbazone and 2-benzoylpyridine thiosemicarbazone series inhibit HIV-1 transcription: identification of novel cellular targets—iron, cyclin-dependent kinase (CDK) 2, and CDK9. In: *Molecular Pharmacology*, 2011, vol. 79(1), p. 185-196.
98. Debebe Z., Nekhai S., Ashenafi M. et al. Development of a sensitive HPLC method to measure in vitro permeability of E- and Z-isomeric forms of thiosemicarbazones in Caco-2 monolayers. In: *Journal of Chromatography B*, 2012, vol. 906, p. 25-32.
99. Lukmantara A. Y., Kalinowski D. S., Kumar N. et al. Synthesis and biological evaluation of substituted 2-benzoylpyridine thiosemicarbazones: novel structure–activity relationships under pinning their anti-proliferative and chelation efficacy. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013, vol. 23(4), p. 967-974.
100. Stefani C., Punnia-Moorthy G., Lovejoy D. B. et al. Halogenated 2'-benzoylpyridine thiosemicarbazone (XBpT) chelators with potent and selective anti-neoplastic activity: relationship to intracellular redox activity. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 54(19), p. 6936-6948.
101. Richardson D. R., Kalinowski D. S., Richardson V. et al. 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, vol. 52(5), p. 1459-1470.

102. United States Patent 4385055. A61K 27/00, A61K 31/495, A61K 31/435, A61K 31/445. 2-acetyl- and 2-propionylpyridine thiosemicarbazones as antimalarials / Daniel L. Klayman, John P. Scovill, Joseph F. Bartosevich, Carl J. Mason, T. Scott Griffin. Date of Patent: 24.05.1983.
103. United States Patent 4493930. C07D 401/12, A61K 31/495. Medicinal 2-acetyl- and 2-propionylpyridine thiosemicarbazones and preparation thereof / Daniel L. Klayman, John P. Scovill, Joseph F. Bartosevich, Carl J. Mason, T. Scott Griffin. Date of Patent: 15.01.1985.
104. Zeglis B. M., Divilov V., Lewis J. S. Role of metalation in the topoisomerase II α inhibition and antiproliferation activity of a series of α -heterocyclic-N⁴-substituted thiosemicarbazones and their Cu(II) complexes. In: Journal of Medicinal Chemistry, 2011, vol. 54(7), p. 2391-2398.
105. Kowol C. R., Eichinger R., Jakupec M. A. et al. Effect of metal ion complexation and chalcogen donor identity on the antiproliferative activity of 2-acetylpyridine N,N-dimethyl(chalcogen)semicarbazones. In: Journal of Inorganic Biochemistry, 2007, vol. 101, p. 1946-1957.
106. Klayman D. L., Shine R. J. A New Synthesis of Selenoureas and Selenothiocarbamic Esters from Thioureas. In: The Journal of Organic Chemistry, 1969, vol. 34(11), p. 3549-3551.
107. United States Patent 4657903. A61K 31/44, C07F 15/00, C07F 1/08. Transition metal complexes of the selenium analogs of 2-acetyl- and 2-propionylpyridine thiosemicarbazones useful for treating malarial infections and leukemia / John P. Scovill, Daniel L. Klayman, Charles F. Franchino. Date of Patent: 14.04.1987.
108. Samusi N. M., Gulya A. P., Tsapkov V.I. et al. Coordination compounds of cobalt, nickel, copper and zinc with thiosemicarbazone and 3-phenylpropenal semicarbazone. In: Russian Journal of General Chemistry, 2006, vol. 76(7), p. 1100-1105.
109. Seena E. B., Prathapachandra Kurup M. R. Spectral and structural studies of mono- and binuclear copper(II) complexes of salicylaldehyde N(4)-substituted thiosemicarbazones. In: Polyhedron, 2007, vol. 26(4), p. 829-836.
110. Naik A.D., Reddy P.A. N., Nethaji M. et al. Ternary copper(II) complexes of thiosemicarbazones and heterocyclic bases showing N₃OS coordination as models for the type-2 centers of copper monooxygenases. In: Inorganica Chimica Acta, 2003, vol. 349, p. 149-158.

111. Reddy K.H, Reddy P. S., Babu P.R. Synthesis, spectral studies and nuclease activity of mixed ligand copper(II) complexes of heteroaromatic semicarbazones/thiosemicarbazones and pyridine. In: Journal of Inorganic Biochemistry, 1999, vol. 77, p. 169-176.
112. Bindu P., Prathapachandra Kurup M.K., Satyakeerty T.R. EPR, cyclic voltammetric and biological activities of copper(II) complexes of salicylaldehyde N(4)-substituted thiosemicarbazone and heterocyclic bases. In: Polyhedron, 1999, vol. 18(3-4), p. 321-331.
113. 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 [ZnL₂(tmen)] compound. In: Polyhedron, 2008, vol. 27(1), p. 440-446.
114. John R. P., Sreekanth A., Rajakannan V. et al. New copper(II) complexes of 2-hydroxyacetophenone N(4)-substituted thiosemicarbazones and polypyridyl co-ligands: structural, electrochemical and antimicrobial studies. In: Polyhedron. 2004, vol. 23(16), p. 2549-2559.
115. Gulea A., Codita T., Lozan-Tirsu C. et al. Cobalt, nickel, copper, and zinc coordination compounds of salicylaldehyde and 2-hydroxynaphthalene-1-carbaldehyde 4-(pyrid-2-yl)thiosemicarbazones. In: The International conference dedicated of the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova, Chişinău, 2014, p. 130.
116. Brevet de invenție. 3032 F1, MD, C07C 337/06, C07C 311/37, C07C 47/57, C07F 1/08, A61K 31/30, A61P 31/04. Naftalidentiosemicarbazidați de cupru (II) care conțin sulfamide / Aurelian Gulea, Viorel Prisacari, Victor Țapcov, Svetlana Buraciova, Stela Spînu, Natalia Bejenari (MD). Cererea depusă 31.10.2005, BOPI nr 4/2006.
117. Miura K., Reckendorf H.K. The Nitrofurans. In: Progress in Medicinal Chemistry, 1967, vol. 5, p. 320-381.
118. Pizzo C., Faral-Tello P., Salinas G. et al. Selenosemicarbazones as potent cruzipain inhibitors and their antiparasitic properties against Trypanosoma cruzi. In: Medicinal Chemistry Communications, 2012, vol. 3, p. 362-368.
119. Klayman D. L., Griffin T. S. Reaction of Selenium with Sodium Borohydride in Protic Solvents. A Facile Method for the Introduction of Selenium into Organic Molecules. In: Journal of the American Chemical Society, 1973, vol. 95(1), p. 197-199.
120. Живописцев В.П., Селезнева Е.А. Аналитическая химия цинка. Москва: Наука, 1975. 55 с.

121. Подчайнова В. Н., Симонова Л. Н. Медь. Аналитическая химия элементов. Москва: Наука, 1990. 78 с.
122. Пешкова В. М., Савостина В. М. Аналитическая химия никеля. Москва: Наука, 1966. 83 с.
123. Пятницкий И. В. Аналитическая химия кобальта. Москва: Наука, 1965. 119 с.
124. Белявская Т.А. Практическое руководство по гравиметрии и титриметрии. Москва: Издательство Московского Университета, 1986. стр. 123 с.
125. Гельман Н.Э., Терентьева Е.А., Шанина Т.М. и др. Методы количественного органического элементного микроанализа. Москва: Химия, 1987. 296 с.
126. Конькова А.В. Электропроводность растворов электролитов: практическое руководство. Северск: Изд-во СТИ НИЯУ МИФИ, 2010. 15 с.
127. Ракин Ю. В., Калинин В. Т. Современная магнетохимия. СПб.: Наука, 1994. 276 с.
128. Гэрбэлэу Н.В. Физико-химические методы исследования координационных соединений. Кишинёв: КГУ, 1977. 96 с.
129. ГОСТ 18995.4-73 Продукты химические органические. Методы определения интервала температуры плавления. Москва: Изд-во стандартов, 1974. 5 с.
130. Хабриев Р.У. Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов. Москва: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. 944 с.
131. Нетрусов А. И., Егорова М. А., Захарчук Л. М. и др. Практикум по микробиологии: учеб. пособие для студ. высших учеб. заведений. Москва: Изд. центр «Академия», 2005. 608 с.
132. Clothier R., Starzec G., Stipho S. et al. Assessment of initial damage and recovery following exposure of MDCK cells to an irritant. In: Toxicology in Vitro, 1999, vol. 13(4-5), p. 713-717.
133. Schoonen W. G. E. J., de Roos J. A. D. M., Westerink W. M. A. et al. Cytotoxic effects of 110 reference compounds on HepG2 cells and for 60 compounds on HeLa, ECC-1 and CHO cells.: II Mechanistic assays on NAD(P)H, ATP and DNA contents. In: Toxicology in Vitro, 2005, vol. 19(4), p. 491-503.
134. 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. Chişinau, May 28-30, 2014, p. 79.

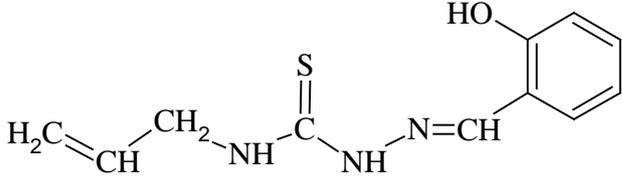
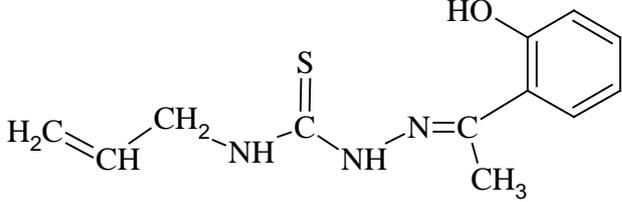
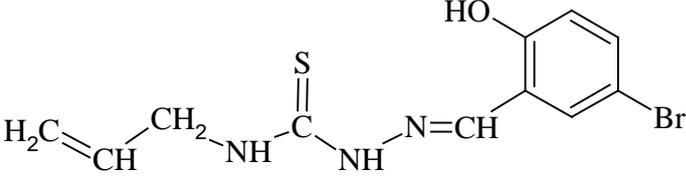
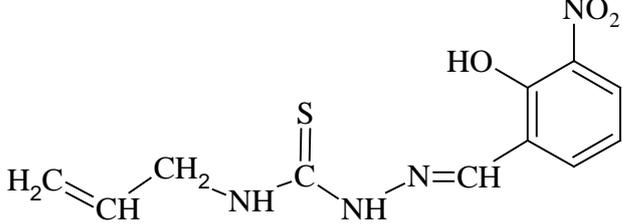
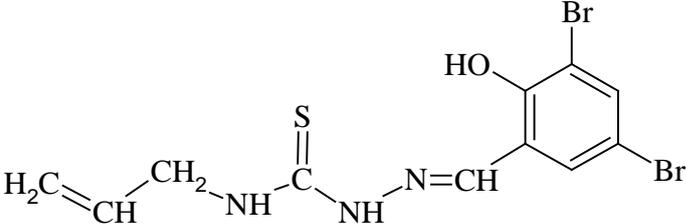
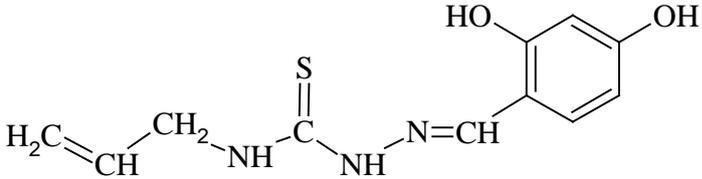
135. Petrenko P., Chumakov Yu., Graur V., Pahontu E., Gulea A. The crystal structure of 2-formylpyridine 4-allylselenosemicarbazone acetic acid solvate. In: 8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chişinau, September 12-16, 2016, p.170.
136. Graur V., Chiumakov 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.
137. Chumakov Yu., Petrenko P., Graur V., Tsapkov V., Gulea A. The study of crystal structures of substituted salicylaldehyde 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.
138. Petrenko P., Chiumakov 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. Chişinau, September 12-16, 2016, p.184.
139. 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)methylenehydrazinecarbothioamido)-copper(II) nitrates. In: 8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chişinau, September 12-16, 2016, p.169.
140. Graur V. Synthesis and structure of biologically active 3d-metal coordination compounds with 4-allylchalcogensemicarbazones and their derivatives. In: 2nd International Conference on Microbial Biotechnology. Chişinau, October 9-10, 2014. – p. 57-59.
141. 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.

142. 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.
143. 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. Iași, Romania, October 03-05, 2012, p.59.
144. 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.
145. 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, 2014, vol. 76, p. 119-123.
146. 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. Chișinău, May 28-30, 2014, p. 141.
147. Petrenko P., Graur V., Chumakov Yu., Smagliei 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)hydrazinocarbothioamide]-copper(II) and (3,5-dibromopyridine)-[2-(2-hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazinocarbothioamide]copper(II) nitrates. In: The XVIIIth International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry". Chișinău, October 8-9, 2015, p.120.
148. 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)-hidrazinocarbotioamid]nichel(II) / Aurelian Gulea, Vasiliu Graur, Victor Tsapkov (MD). Cererea depusă 29.04.2015, BOPI nr 3/2016.

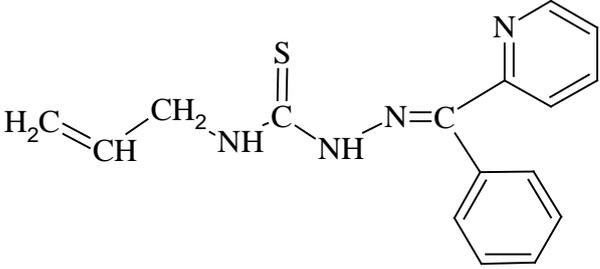
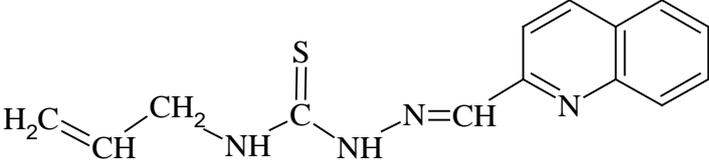
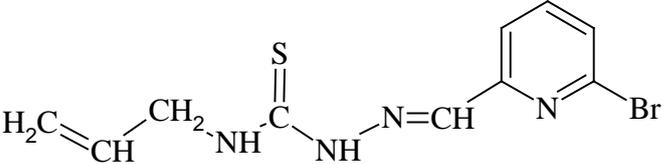
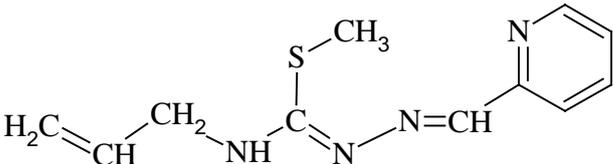
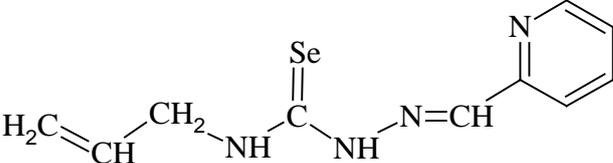
ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Структурные формулы синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов и их производных

Таблица А1. Структурные формулы синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов и их производных

Обозначение	Структурная формула
H ₂ L ¹	
H ₂ L ²	
H ₂ L ³	
H ₂ L ⁴	
H ₂ L ⁵	
H ₂ L ⁶	

H ₂ L ⁷	
H ₂ L ⁸	
H ₂ L ⁹	
HL ¹⁰	
HL ¹¹	
HL ¹²	
HL ¹³	
HL ¹⁴	

HL ¹⁵	
HL ¹⁶	
HL ¹⁷	
HL ¹⁸	
HL ¹⁹	

Приложение 2. Характеристики синтезированных органических веществ

Таблица А2. Характеристики синтезированных органических веществ

Соединение	Выход, %	Брутто-формула	$\omega(N)$,% Вычислено,	$t_{пл}$, °C
			% Найдено/вычислено	
H ₂ L ¹	85	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ OS	17.57/17.86	153-155
H ₂ L ²	88	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ OS	16.72/16.85	105-106
H ₂ L ³	87	C ₁₁ H ₁₂ BrN ₃ OS	13.21/13.37	172-174
H ₂ L ⁴	85	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	20.24/19.99	151-153
H ₂ L ⁵	90	C ₁₁ H ₁₁ Br ₂ N ₃ OS	10.93/10.69	210-212
H ₂ L ⁶	78	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	16.56/16.72	186-188
H ₂ L ⁷	75	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	16.44/16.72	198-200
H ₂ L ⁸	92	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	15.77/15.84	225-227
H ₂ L ⁹	82	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ OS	14.82/14.73	200-202
HL ¹⁰	84	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₃ S	22.28/22.03	169-171
HL ¹¹	89	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ S	25.52/25.43	157-159
HL ¹²	87	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ S	25.58/25.43	180-182
HL ¹³	86	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ S	25.64/25.43	163-165
HL ¹⁴	82	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ S	24.17/23.91	105-107
HL ¹⁵	78	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ S	18.88/18.90	125-127
HL ¹⁶	84	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ S	20.46/20.72	164-166
HL ¹⁷	90	C ₁₀ H ₁₁ BrN ₄ S	18.79/18.73	167-169
HL ¹⁸	83	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ S	23.64/23.91	75-77
HL ¹⁹	65	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ Se	20.85/20.97	210-212

Приложение 3. Расшифровки ЯМР спектров

Таблица А3. Расшифровки ЯМР спектров синтезированных органических веществ

Тиосеми-карбазон	ЯМР ^1H , м.д.	ЯМР ^{13}C , м.д.
H_2L^{1*}	10.47 (уш. с, 1H, OH); 9.28 (уш. с, 1H, NH); 8.47 (с, 1H, CH=N); 8.27 (уш. с, 1H, NH); 7.62(д, 1H, CH аром.); 7.29 (т, 1H, CH аром.); 6.93 (д, 1H, CH аром.); 6.91 (т, 1H, CH аром.); 5.99 (м, 1H, CH аллильный); 5.17 (м, 2H, CH ₂ =C); 4.37 (м, 2H, CH ₂ -N)	178.28 (C=S); 156.84, 131.37, 129.24, 119.80, 119.26, 116.29 (C аром.); 143.31 (CH=N); 134.74 (CH аллильный); 115.26 (CH ₂ =); 46.42 (CH ₂ -N)
$\text{H}_2\text{L}^{2***}$	10.84 (уш. с, 1H, OH); 8.93 (уш. с, 1H, NH); 7.49(д, 1H, CH аром.); 7.33 (т, 1H, CH аром.); 6.99 (д, 1H, CH аром.); 6.96 (т, 1H, CH аром.); 6.92 (уш. с, 1H, NH); 5.97 (м, 1H, CH аллильный); 5.28 (м, 2H, CH ₂ =C); 4.39 (м, 2H, CH ₂ -N); 2.42 (с, 3H, CH ₃)	177.87 (C=S); 157.50, 132.02, 128.45, 119.79, 119.31, 117.64 (C аром.); 153.96 (C=N); 132.73 (CH аллильный); 117.56 (CH ₂ =); 47.40 (CH ₂ -N); 14.17 (CH ₃)
H_2L^{3*}	10.56 уш. с (1H, OH); 9.41 уш. с (1H, NH); 8.47 уш. с (1H, NH); 8.45 с (1H, CH=N); 7.90 д (1H, CH аром.); 7.38 м (1H, CH аром.); 6.91 д (1H, CH аром.); 5.97 м (1H, CH аллильный); 5.15 м (2H, CH ₂ =C); 4.35 м (2H, CH ₂ -N).	177.42 (C=S); 155.74, 133.52, 129.87, 122.24, 118.30, 111.44 (C аром.); 139.48 (CH=N); 134.73 (CH аллильный); 115.24 (CH ₂ =); 46.37 (CH ₂ -N).
H_2L^{4*}	10.80 уш. с (1H, OH); 10.69 уш. с (1H, NH); 8.52 уш. с (1H, NH); 8.58 с (1H, CH=N); 8.37, 8.16, 7.13 м (3H, CH аром.); 5.98 м (1H, CH аллильный); 5.16 м (2H, CH ₂ =C); 4.36 м (2H, CH ₂ -N).	178.56 (C=S); 161.61, 135.83, 133.55, 126.21, 119.85, 116.74 (C аром.); 152.76 (CH=N); 134.63 (CH аллильный); 115.33 (CH ₂ =); 46.31 (CH ₂ -N).
H_2L^{5*}	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 аллильный); 5.16 м (2H, CH ₂ =C); 4.37 м (2H, CH ₂ -N).	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 аллильный); 115.41 (CH ₂ =); 46.58 (CH ₂ -N).

H_2L^{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, CH аром.); 6.45 д (1H, CH аром.); 6.41 с (1H, CH аром.); 5.98 м (1H, CH аллильный); 5.15 м (2H, CH ₂ =C); 4.35 м (2H, CH ₂ -N).	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 аллильный); 115.15 (CH ₂ =); 46.41 (CH ₂ -N).
H_2L^{7*}	10.48 уш. с (1H, OH); 8.73 уш. с (1H, OH); 8.47 с (1H, CH=N); 8.27 уш. с (2H, NH); 7.15 д (1H, CH аром.); 6.91 д (1H, CH аром.); 6.76 т (1H, CH аром.); 5.99 м (1H, CH аллильный); 5.17 м (2H, CH ₂ =C); 4.36 м (2H, CH ₂ -N).	178.32 (C=S); 145.31, 145.06, 142.92, 119.66, 119.61, 116.79 (C аром.); 142.96 (CH=N); 134.75 (CH аллильный); 115.26 (CH ₂ =); 46.40 (CH ₂ -N).
H_2L^{8**}	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.); 5.92 м (1H, CH аллильный); 5.13 м (2H, CH ₂ =C); 4.22 м (2H, CH ₂ -N); 3.82 с (1H, CH ₃).	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 аллильный); 115.94 (CH ₂ =); 56.35 (CH ₃); 46.22 (CH ₂ -N).
H_2L^{9*}	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 аллильный); 5.20 (м, 2H, CH ₂ =C); 4.41 (м, 2H, CH ₂ -N).	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 аллильный); 115.33 (CH ₂ =); 46.65 (CH ₂ -N).
HL^{10*}	10.93 (уш. с, 1H, NH), 8.52 (уш. с, 1H, NH), 8.12 (с, 1H, CH=N), 7.62(д, 1H, CH фуранового фрагмента), 7.21 (д, 1H, CH фуранового фрагмента), 5.97 (м, 1H, CH аллильный), 5.18 (м, 2H, CH ₂ =C), 4.35 (м, 2H, CH ₂ -N)	178.47 (C=S); 152.27, 152.20, 115.60, 113.36 (C аром.); 129.28 (CH=N); 134.26 (CH аллильный); 113.82 (CH ₂ =); 46.33 (CH ₂ -N)
HL^{11*}	10.78 (уш. с, 1H, NH); 8.60 (д, 1H, CH аром.); 8.59 (уш. с, 1H, NH); 8.23 (с, 1H, CH=N); 8.11 (д, CH аром.); 7.80(т, 1H, CH аром.); 7.36 (т, 1H, CH аром.); 5.99 (м, 1H, CH аллильный); 5.17 (м, 2H, CH ₂ =C); 4.37 (м, 2H, CH ₂ -N).	178.73 (C=S); 153.64, 149.56, 136.32, 123.98, 119.95 (C аром.); 142.43 (CH=N); 134.60 (CH аллильный); 115.36 (CH ₂ =); 46.28 (CH ₂ -N)

HL ^{12**}	11,70 (уш. с, 1H, NH); 8.97 (с, 1H, CH аром.); 8.85 (уш. с, 1H, NH); 8.57 (д, 1H, аром.); 8,26(д, 1H, CH аром.); 8.08 (с, 1H, CH=N); 7.44 (м, 1H, CH аром.); 5.91 (м, 1H, CH аллильный); 5.13 (м, 2H, CH ₂ =C); 4.23 (м, 2H, CH ₂ -N)	177,84 (C=S); 150,73, 149.18, 135,44, 130,67, 124,20 (C аром.); 139,52 (CH=N); 134.39 (CH аллильный); 116,03 (CH ₂ =); 46.29 (CH ₂ -N)
HL ^{13**}	11,82 (уш. с, 1H, NH); 8.93 (уш. с, 1H, NH); 8,61(д, 2H, CH аром.); 8.02 (с, 1H, CH=N); 7,79 (д, 2H, CH аром.); 5.91 (м, 1H, CH аллильный); 5.14 (м, 2H, CH ₂ =C); 4.23 (м, 2H, CH ₂ -N)	178,03 (C=S); 150,48, 141,95, 121,61 (C аром.); 139,69 (CH=N); 135,28 (CH аллильный); 116,12 (CH ₂ =); 46.33 (CH ₂ -N)
HL ^{14*}	9.45 (уш. с, 1H, NH); 8.61 (д, 1H, CH аром.); 8.59 (уш. с, 1H, NH); 8.24 (д, CH аром.); 7.78(т, 1H, CH аром.); 7.37 (т, 1H, CH аром.); 5.99 (м, 1H, CH аллильный); 5.17 (м, 2H, CH ₂ =C); 4.37 (м, 2H, CH ₂ -N); 2.54 (с, 3H, CH ₃)	179.06 (C=S); 155.02, 148.67, 136.16, 123.79, 120.34 (C аром.); 147.72 (C=N); 134.58 (CH аллильный); 115.31 (CH ₂ =); 46.36 (CH ₂ -N); 10.78 (CH ₃)
HL ^{15*}	13.49 (уш. с, 1H, NH); 8.88 (д, 1H, CH аром.); 8.59 (уш. с, 1H, NH); 8.02 (т, CH аром.); 7.60(м, 3H, CH аром.); 7.47 (м, 3H, CH аром.); 7,39 (д, 1H, CH аром.); 5.99 (м, 1H, CH аллильный); 5.17 (м, 2H, CH ₂ =C); 4.37 (м, 2H, CH ₂ -N)	178.89 (C=S); 152.37, 142.63, 137.80, 137.80, 137.73, 129.09, 129.01, 128.77, 128.36, 126.23, 124.62 (C аром.); 148.63 (C=N); 134.50 (CH аллильный); 115.46 (CH ₂ =); 46.24 (CH ₂ -N)
HL ^{16*}	10.99 (уш. с, 1H, NH); 8.75 (уш. с, 1H, NH); 8.38 (с, 1H, CH=N); 8.30(м, 2H, CH аром.); 8.05 (д, 1H, CH аром.); 7.95(т, 1H, CH аром.); 7.78 (д, 1H, CH аром.); 7.62 (т, 1H, CH аром.); 6.02 (м, 1H, CH аллильный); 5.20 (м, 2H, CH ₂ =C); 4.40 (м, 2H, CH ₂ -N)	178.73 (C=S); 153.93, 148.01, 136.32, 129.86, 129.20, 128.28, 127.87, 127.20, 117.77 (C аром.); 142.43 (C=N); 134.58 (CH аллильный); 115.42 (CH ₂ =); 46.35 (CH ₂ -N)
HL ^{17*}	10.61 (уш. с, 1H, NH); 8.57 (уш. с, 1H, NH); 8.35 (д, 1H, CH аром.); 8.08 (д, CH аром.); 7.79 (т, 1H, CH=N); 7.57(д, 1H, CH аром.); 6.00 (м, 1H, CH аллильный); 5.18 (м, 2H, CH ₂ =C); 4.37 (м, 2H, CH ₂ -N).	178.36 (C=S); 158.65, 144.68, 136.41, 126.27, 120.16 (C аром.); 141.92 (CH=N); 134.52 (CH аллильный); 115.39 (CH ₂ =); 46.36 (CH ₂ -N)

HL ¹⁸ ***	<p>8.44 (с, 1H, CH=N); 8.64 (д, 1H, CH аром.); 7.94 (д, 1H, CH аром.); 7.70 (т, 1H, CH аром.); 7.25 (т, 1H, CH аром.); 6.81 (уш. с, 1H, NH); 5.92 (м, 1H, CH аллильный); 5.27 (м, 2H, CH₂=C); 3.96 (м, 2H, CH₂-N); 2.52 (с, 3H, CH₃)</p> <p>8.38 (с, 1H, CH=N); 8.60 (д, 1H, CH аром.); 8.07 (д, 1H, CH аром.); 7.68 (т, 1H, CH аром.); 7.22 (т, 1H, CH аром.); 5.99 (м, 1H, CH аллильный); 5.23 (м, 2H, CH₂=C); 4.56 (уш. с, 1H, NH); 4.14 (т, 2H, CH₂-N); 2.41 (с, 3H, CH₃)</p>	<p>165.15 (C-S); 152.78, 154.32, 149.51, 123.64, 121.30 (C аром.); 136.37 (CH=N); 134.38 (CH аллильный); 116.63 (CH₂=); 45.75 (CH₂-N); 12.91 (CH₃).</p> <p>163.65 (C-S); 154.84, 153.16, 149.35, 123.43, 120,78 (C аром.); 136.11 (CH=N); 134.01 (CH аллильный); 117.25 (CH₂=); 46.13 (CH₂-N); 13.18 (CH₃).</p>
HL ¹⁹ **	<p>12.07 (уш. с, 1H, NH); 9.28 (уш. с, 1H, NH); 8.59 (д, CH аром.); 8.31 (д, CH аром.); 8.22 (с, 1H, CH=N); 7.90(т, 1H, CH аром.); 7.44 (т, 1H, CH аром.); 5.93 (м, 1H, CH аллильный); 5.16 (м, 2H, CH₂=C); 4.33 (м, 2H, CH₂-N)</p>	<p>176.35 (C=Se); 153.16, 149.44, 137.70, 124.94, 121.35 (C аром.); 143.41 (CH=N); 135.04 (CH аллильный); 116.45 (CH₂=); 48.88 (CH₂-N)</p>

Примечание: * – в ацетоне-d₆; ** – в ДМСО-d₆; *** - в CDCl₃.

Приложение 4. Некоторые частоты (см⁻¹) ИК спектров синтезированных тиосемикарбазонов и координационных соединений

Таблица А4. Некоторые частоты (см⁻¹) ИК спектров синтезированных тиосемикарбазонов и координационных соединений

№	Соединение	$\nu(\text{OH})_{\text{фенол.}}$	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{аллил.}}$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{фенол.}}$	$\nu(\text{C}-\text{S})$
1	H_2L^1	3381	3136 3089	1641	1621	1327	1216	-
2	$\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	-	3142 3067	1646	1597	1353	1205	-
3	$\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	-	3139 3073	1645	1599	1357	1201	-
4	$\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{Br}$	-	3186 3105	1641	1598	1356	1202	-
5	$\text{Cu}(\text{L}^1) \cdot \text{H}_2\text{O}$	-	3220	1642	1608 1596	-	1201	763
6	$\text{Zn}(\text{HL}^1)\text{Cl}$	-	3220 3051	1646	1597	1348	1205	-
7	$\text{Co}(\text{HL}^1)_2\text{NO}_3$	-	3202 3050	1645	1597	1350	1201	-

8	$\text{Co}(\text{HL}^1)_2\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	-	3172 3079	1642	1604	1346	1200	-
9	$\text{Fe}(\text{HL}^1)_2\text{NO}_3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	-	3208 3049	1644	1597	1351	1204	-
10	$\text{Cu}(\text{Im})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	-	3171, 3146 3081	1646	1594 1530	1354	1203	-
11	$\text{Cu}(\text{Im})(\text{HL}^1)\text{Cl}$	-	3193, 3138 3074	1642	1600 1537	1358	1203	-
12	$\text{Cu}(\text{Py})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	-	3213 3064	1637	1607 1596	1341	1203	-
13	$\text{Cu}(3,5\text{-Br}_2\text{Py})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	-	3215 3100	1644	1596 1535	1346	1208	-
14	$\text{Cu}(3,5\text{-Br}_2\text{Py})(\text{HL}^1)\text{Cl}$	-	3202 3067	1642	1594 1552	1352	1195	-
15	$\text{Cu}(2,2'\text{-BPy})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	-	3220 3113	1641	1603, 1590 1570	1356	1201	-
16	$\text{Cu}(1,10\text{-Phen})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	-	3226 3089	1642	1621, 1607 1574	1356	1202	-

17	$\text{Cu}_2(4,4'\text{-Bpy})(\text{HL}^1)_2(\text{NO}_3)_2$	-	3215 3088	1644	1601, 1574 1552	1352	1201	-
18	$\text{Cu}(\alpha\text{-Pic})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	-	3235 3093	1645	1612 1599	1353	1200	-
19	$\text{Cu}(\beta\text{-Pic})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	-	3235 3105	1644	1619 1597	1354	1198	-
20	$\text{Cu}(2,5\text{-Lut})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	-	3216 3064	1641	1607 1596	1341	1203	-
21	$\text{Cu}(\gamma\text{-Pic})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$	-	3235 3062	1645	1618 1600	1354	1205	-
22	$\text{Cu}(2,2'\text{-BPy})(\text{L}^1)\cdot\text{H}_2\text{O}$	-	3202	1642	1603, 1594 1577, 1562	-	1192	757
23	$\text{Cu}(1,10\text{-Phen})(\text{L}^1)\cdot\text{H}_2\text{O}$	-	3209	1642	1621, 1596 1577, 1557	-	1195	755
24	H_2L^2	3326	3224 3057	1642	1619	1314	1219	-
25	$\text{Cu}(\text{HL}^2)\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$	-	3242 3089	1644	1599	1342	1154	-

26	$\text{Cu}(\text{HL}^2)\text{Br}\cdot\text{H}_2\text{O}$	-	3243 3089	1644	1598	1339	1154	-
27	$\text{Cu}(\text{HL}^2)\text{NO}_3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	-	3201 3019	1645	1592	1366	1173	-
28	$\text{Cu}(\text{HL}^2)\text{ClO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	-	3260 3053	1644	1596	1351	1179	-
29	$\text{Ni}(\text{HL}^2)_2$	-	3259 3081	1645	1597	1372	1162	-
30	$\text{Co}(\text{HL}^2)_2\text{NO}_3$	-	3172 3041	1644	1596	1363	1178	-
31	H_2L^3	3405	3131 3087	1643	1618	1320	1219	-
32	$\text{Cu}(\text{HL}^3)\text{Cl}$	-	3243 3205	1643	1595	1349	1186	-
33	H_2L^4	3356	3138 3091	1641	1611	1339	1204	-
34	$\text{Cu}(\text{HL}^4)\text{Cl}$	-	3253 3145	1643	1592	1373	1177	-

35	H_2L^5	3392	3147 3121	1644	1605	1324	1222	-
36	$Co(HL^5)_2NO_3$	-	3259 3154	1644	1580	1361	1161	-
37	$Cu(HL^5)NO_3 \cdot H_2O$	-	3232 3184	1650	1578	1363	1161	-
38	$Cu(2,2'-Bpy)(L^5)$	-	3212	1643	1602, 1590 1570, 1554	-	1206	762
39	H_2L^6	3384 3289	3127 3044	1644	1621	1319	1221 1205	-
40	$Cu(HL^6)Cl$	3288	3214 3117	1646	1598	1338	1224 1187	-
41	$Cu(HL^6)NO_3 \cdot H_2O$	3292	3160 3111	1645	1595	1344	1226 1172	-
42	H_2L^7	3472 3404	3132 3066	1646	1610	1323	1226 1196	-
43	$Cu(HL^7)NO_3 \cdot H_2O$	3424	3273 3156	1648	1594	1352	1221 1166	-

44	H_2L^8	3306	3192 3088	1644	1605	1345	1207 1237	-
45	$Cu(HL^8)Cl$	-	3260 3166	1644	1597	1359	1176 1238	-
46	$Cu(HL^8)NO_3 \cdot 3H_2O$	-	3234 3144	1646	1593	1353	1178 1246	-
47	$Co(HL^8)_2Cl$	-	3190 3117	1643	1584	1372	1171 1248	-
48	H_2L^9	3420	3181 3079	1645	1621	1329	1219	-
49	$Cu(HL^9)Cl$	-	3218 3128	1643	1599	1366	1194	-
50	$Cu(HL^9)NO_3 \cdot H_2O$	-	3198 3084	1646	1601	1366	1195	-
51	HL^{10}	-	3344 3137	1644	1583	1313	-	-
52	$Cu(HL^{10})_2Cl_2$	-	3348 3137	1640	1559	1355	-	-

53	$\text{Cu}(\text{HL}^{10})_2\text{Br}_2$	-	3334 3139	1642	1559	1355	-	-
54	$\text{Cu}(\text{HL}^{10})_2(\text{NO}_3)_2$	-	3407 3145	1646	1566	1348	-	-
55	$\text{Cu}(\text{HL}^{10})_2\text{SO}_4$	-	3360 3137	1644	1574	1352	-	-
56	$\text{Cu}(\text{HL}^{10})_2(\text{ClO}_4)_2$	-	3348 3141	1642	1567	1353	-	-
57	$\text{Ni}(\text{HL}^{10})_2\text{Cl}_2$	-	3344 3137	1644	1574	1348	-	-
58	$\text{Ni}(\text{HL}^{10})_2(\text{NO}_3)_2$	-	3348 3137	1644	1574	1349	-	-
59	$\text{Ni}(\text{L}^{10})_2$	-	3334	1646	1574 1559	-	-	789
60	HL^{11}	-	3365 3140	1642	1602 1583	1313	-	-
61	$\text{Cu}(\text{HL}^{11})(\text{NO}_3)_2$	-	3342 3091	1644	1585 1562	1357	-	-

62	$\text{Cu}(\text{L}^{11})(\text{CH}_3\text{COO})\cdot\text{H}_2\text{O}$	-	3286	1644	1584, 1563 1538	-	-	765
63	$\text{Cu}(\text{L}^{11})\text{Cl}$	-	3188	1637	1588, 1567 1560	-	-	765
64	$\text{Cu}(\text{L}^{11})\text{Br}$	-	3203	1640	1592, 1570 1560	-	-	769
65	$\text{Co}(\text{L}^{11})_2\text{NO}_3$	-	3205	1643	1603, 1577 1556	-	-	771
66	$\text{Co}(\text{L}^{11})_2\text{Cl}$	-	3122	1642	1603, 1578, 1556	-	-	776
67	$\text{Zn}(\text{L}^{11})\text{Cl}$	-	3184	1642	1596, 1578 1556	-	-	755
68	$\text{Fe}(\text{L}^{11})_2\text{NO}_3$	-	3182	1644	1601, 1580 1558	-	-	762
69	$\text{Ni}(\text{HL}^{11})_2\text{Cl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$	-	3207 3170	1643	1588, 1566	1362	-	-
70	$\text{Ni}(\text{L}^{11})_2$	-	3251	1644	1598, 1561 1548	-	-	773
71	HL^{14}	-	3361 3217	1645	1611 1579	1304	-	-

72	$\text{Cu}(\text{HL}^{14})(\text{NO}_3)_2$	-	3349 3080	1648	1591 1563	1344	-	-
73	$\text{Cu}(\text{L}^{14})(\text{CH}_3\text{COO})$	-	3217	1643	1615, 1592 1562	-	-	744
74	$\text{Cu}(\text{L}^{14})\text{Cl}$	-	3166	1646	1626, 1597 1560	-	-	747
75	$\text{Cu}(\text{L}^{14})\text{Br}$	-	3165	1644	1628, 1598 1558	-	-	746
76	HL^{15}	-	3368 3135	1642	1611 1583	1314	-	-
77	$\text{Cu}(\text{L}^{15})\text{Cl}$	-	3175	1643	1621, 1598 1575	-	-	753
78	$\text{Ni}(\text{HL}^{15})(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	-	3312 3092	1645	1589 1567	1353	-	-
79	HL^{18}	-	3252	1639	1614, 1586 1560	-	-	1093 747
80	$\text{Cu}(\text{HL}^{18})\text{Cl}_2$	-	3104	1644	1592, 1566 1540	-	-	1096 747

81	HL ¹⁹	-	3262 3125	1642	1607 1588	989 (C=Se)	-	-
82	Cu(L ¹⁹)Cl	-	3197	1639	1604, 1583 1562	-	-	673 (C-Se)

Приложение 5. Вероятное распределение химических связей в составе синтезированных комплексных соединений.

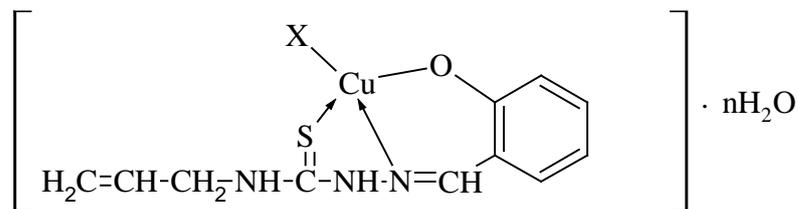


Рис. А5.1 Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{X}\cdot n\text{H}_2\text{O}$
($\text{X}=\text{Cl}^-, \text{Br}^-$; $n=0-1$)

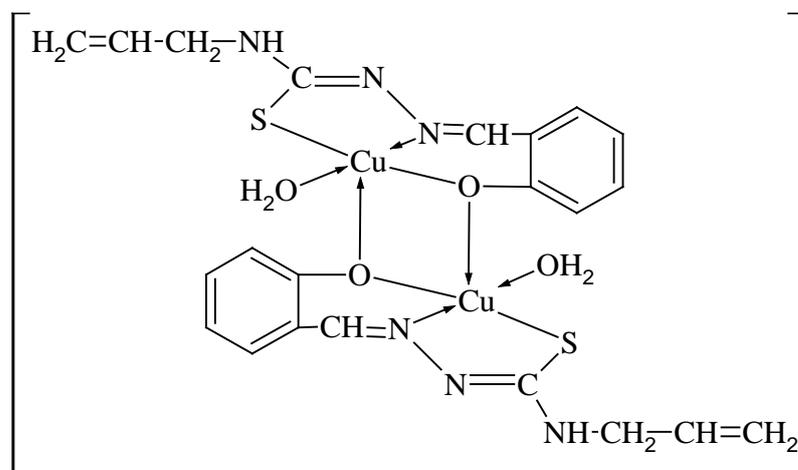


Рис. А5.2. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Cu}(\text{L}^1)\cdot\text{H}_2\text{O}$

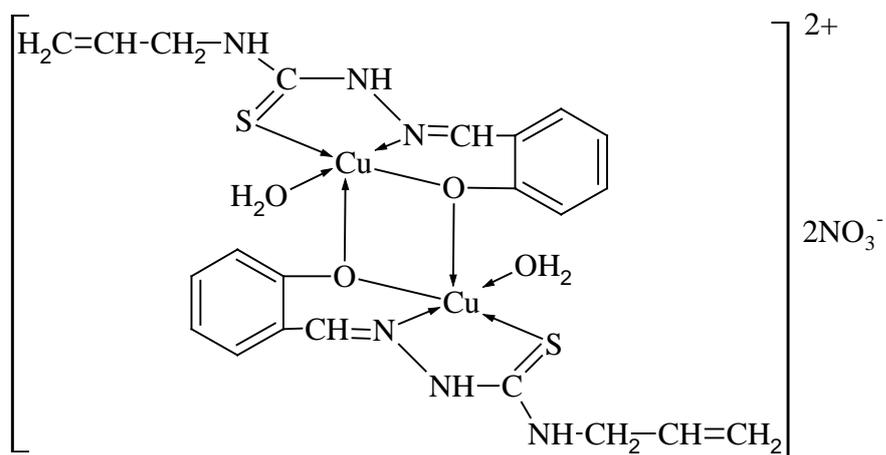


Рис. А5.3. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$

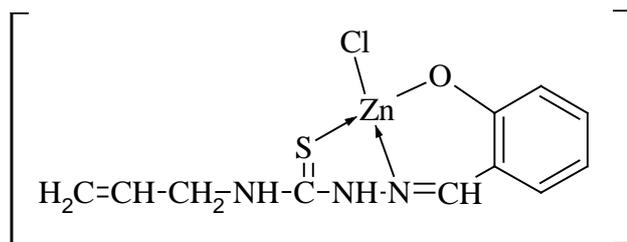


Рис. А5.4. Вероятное распределение химических связей в составе $Zn(HL^1)Cl$

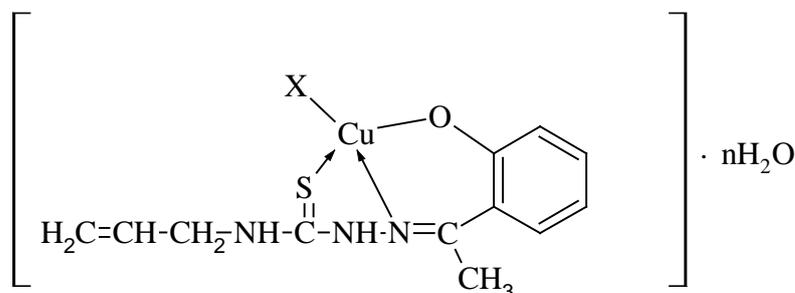


Рис. А5.5. Вероятное распределение химических связей в составе $Cu(HL^2)X \cdot nH_2O$
($X=Cl^-, Br^-, NO_3^-, ClO_4^-$; $n=1-2$;))

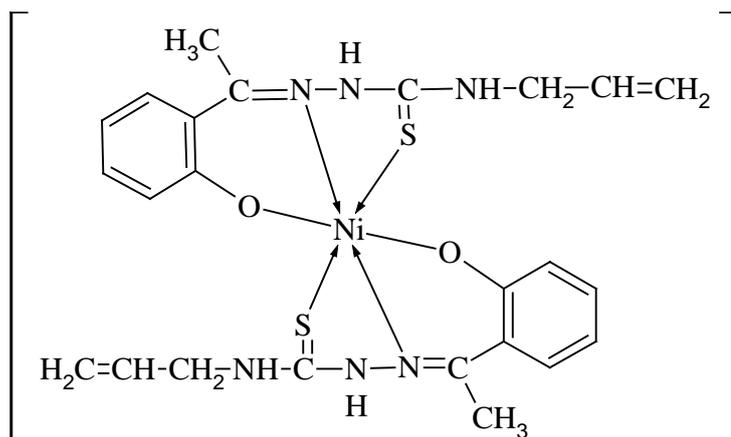


Рис. А5.6. Вероятное распределение химических связей в составе $Ni(HL^2)_2$

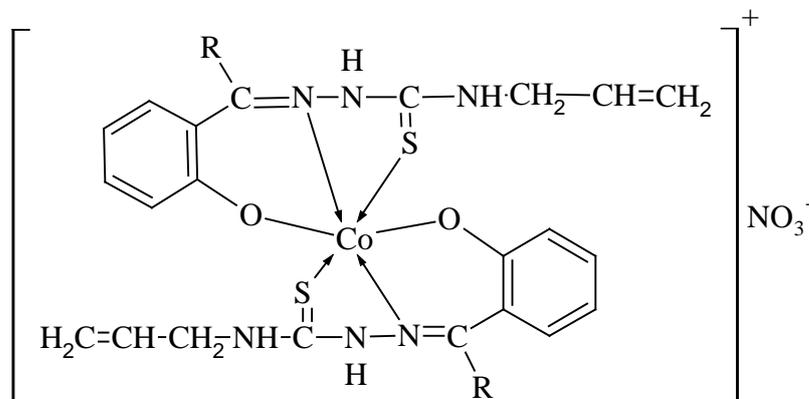


Рис. А5.7. Вероятное распределение химических связей в составе $Co(HL^{1,2})_2NO_3$
($R=H, CH_3$))

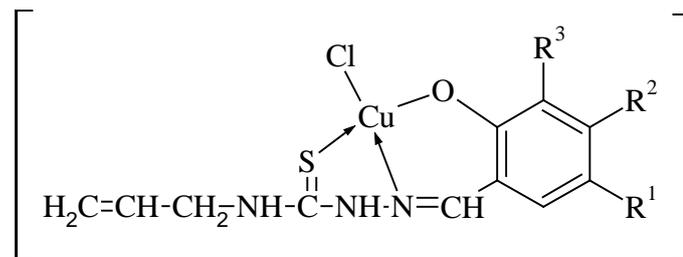


Рис. А5.8. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Cu}(\text{HL}^{3,4,8,8})\text{Cl}$
 $(\text{R}^1 = \text{H}, \text{Br}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{OH}; \text{R}^3 = \text{H}, \text{OCH}_3, \text{NO}_2)$

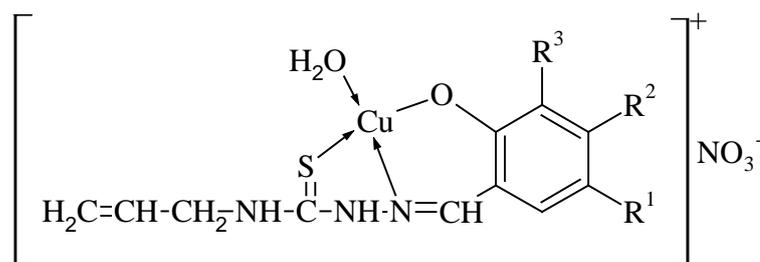


Рис. А5.9. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Cu}(\text{HL}^{5,8})\text{NO}_3$
 $(\text{R}^1 = \text{H}, \text{Br}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{OH}; \text{R}^3 = \text{H}, \text{OH}, \text{Br})$

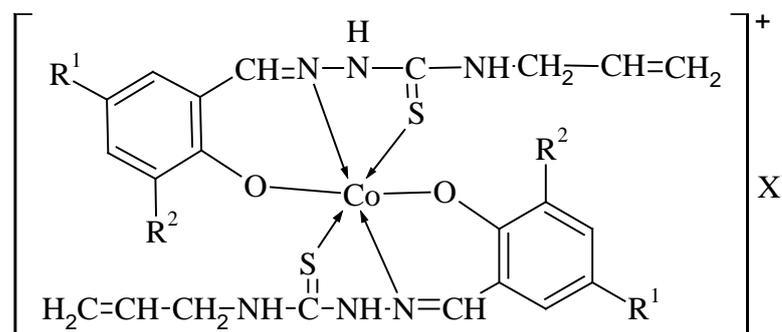


Рис. А5.10. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Co}(\text{HL}^{5,8})_2\text{X}$
 $(\text{R}^1 = \text{H}, \text{Br}; \text{R}^2 = \text{Br}, \text{OCH}_3; \text{X} = \text{Cl}^-, \text{NO}_3^-)$

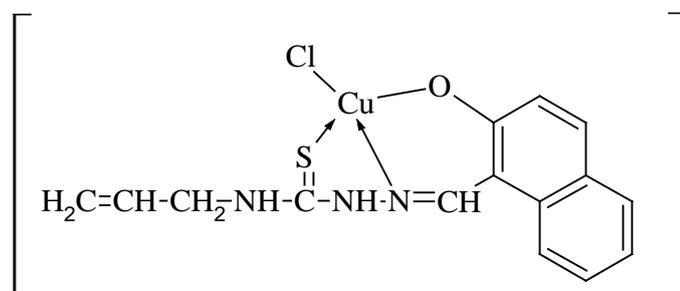


Рис. А5.11. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Cu}(\text{HL}^9)\text{Cl}$

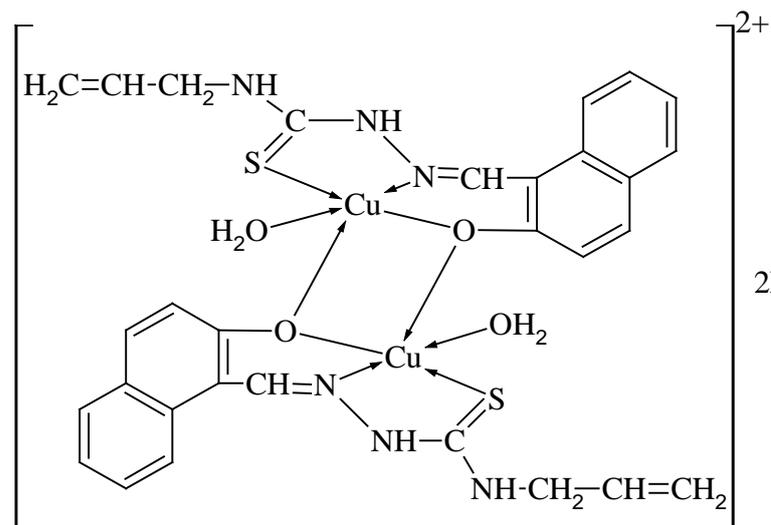


Рис. А5.12. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Cu}(\text{HL}^9)\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

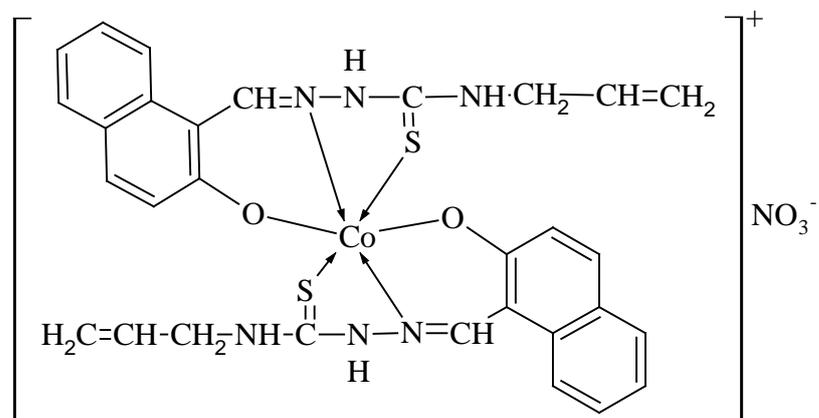


Рис. А5.13. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Co}(\text{HL}^9)_2\text{NO}_3$

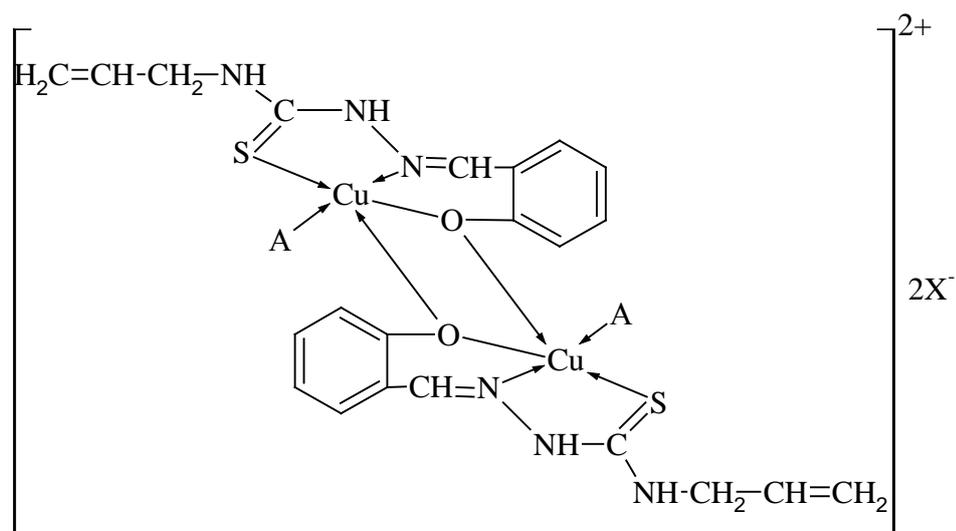


Рис. А5.14. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Cu}(\text{A})(\text{HL}^1)\text{X}$
 (A=Im, Py, 3,5-Br₂Py, α-Pic, β-Pic, 2,5-Lut; X=Cl⁻, NO₃⁻)

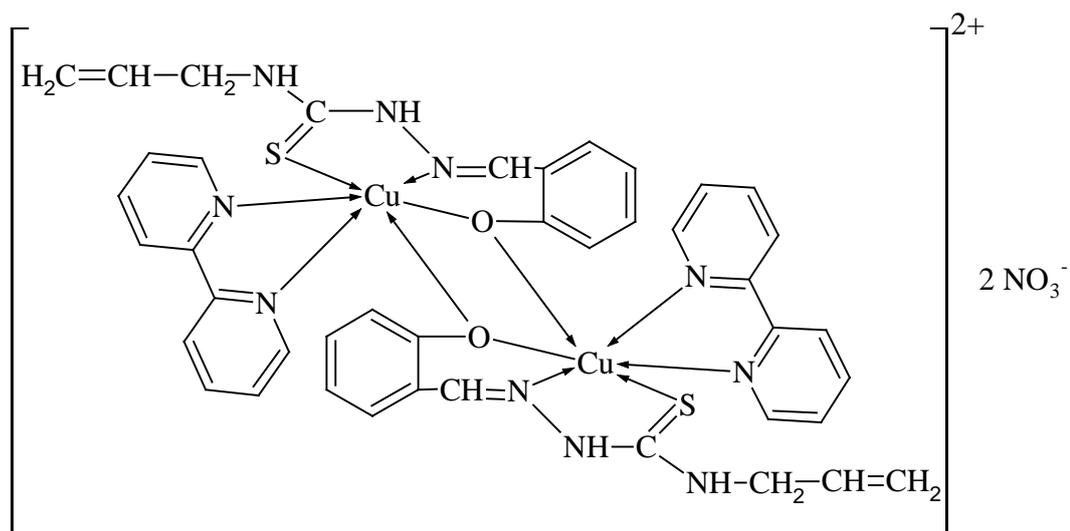


Рис. А5.15. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Cu}(2,2'\text{-Bpy})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$

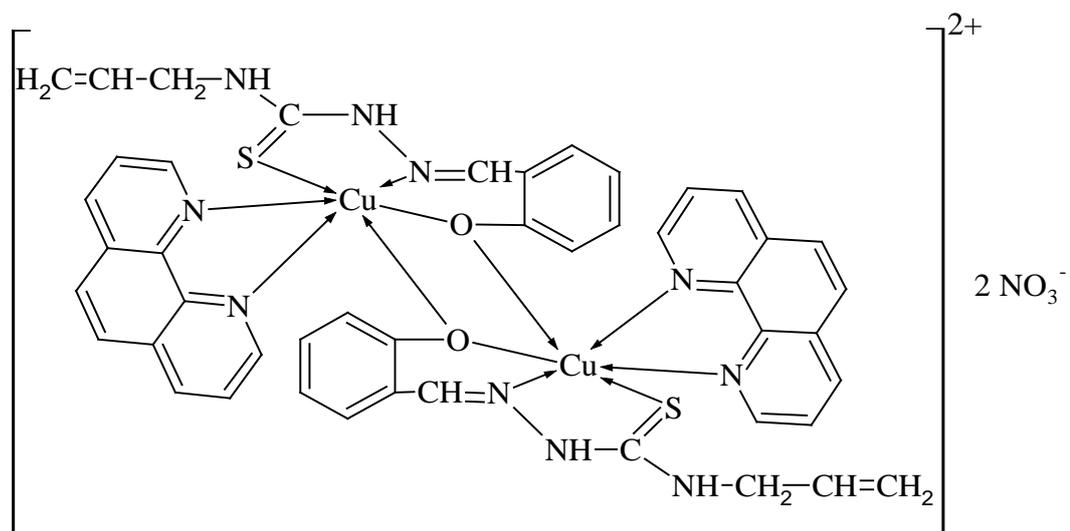


Рис. А5.16. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Cu}(1,10\text{-Phen})(\text{HL}^1)\text{NO}_3$

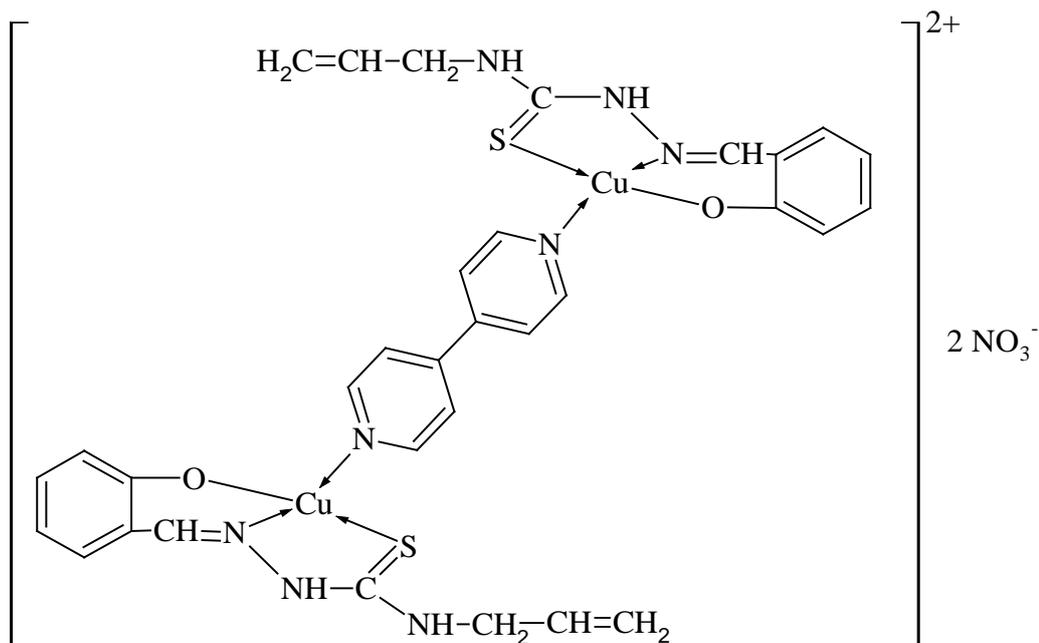


Рис. А5.17. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Cu}_2(4,4'\text{-Bpy})(\text{HL}^1)_2(\text{NO}_3)_2$

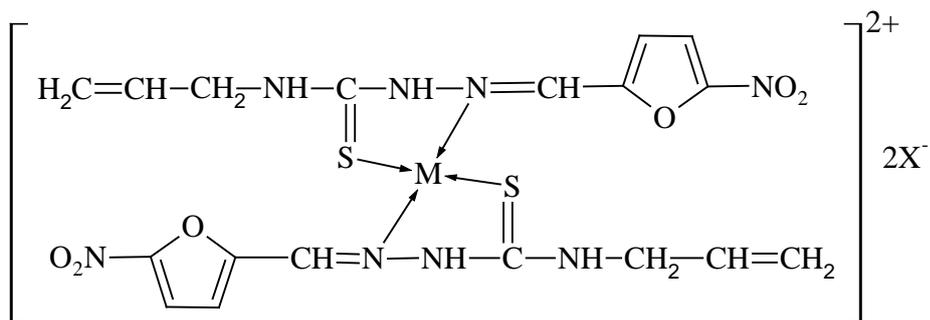


Рис. А5.18. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{M}(\text{HL}^{17})_2\text{X}_2$
($\text{M}=\text{Cu}^{2+}, \text{Ni}^{2+}$; $\text{X}=\text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{NO}_3^-, \text{ClO}_4^-, \frac{1}{2}\text{SO}_4^{2-}$)

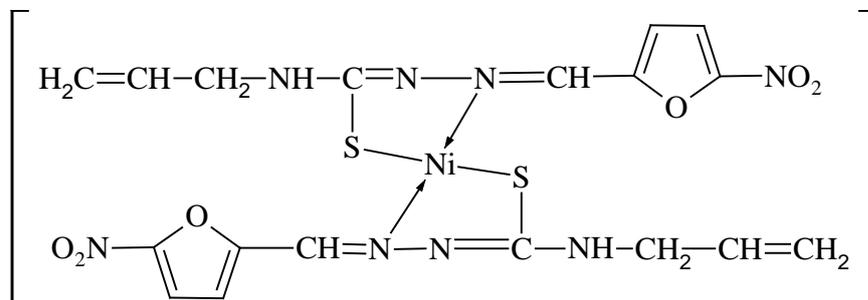


Рис. А5.19. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Ni}(\text{L}^{10})_2$

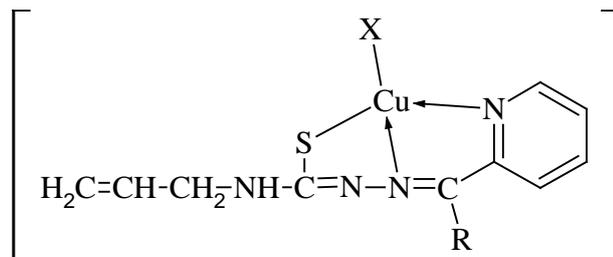


Рис. А5.20. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Cu}(\text{L}^{11,14})\text{X}$
($\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3$; $\text{X}=\text{Cl}^-, \text{Br}^-$)

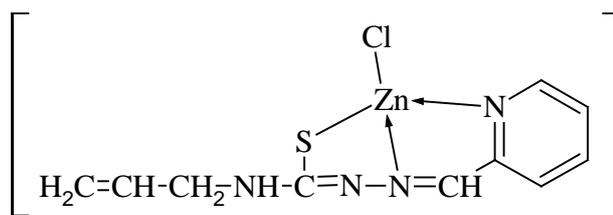


Рис. А5.21. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Zn}(\text{L}^{11})\text{Cl}$

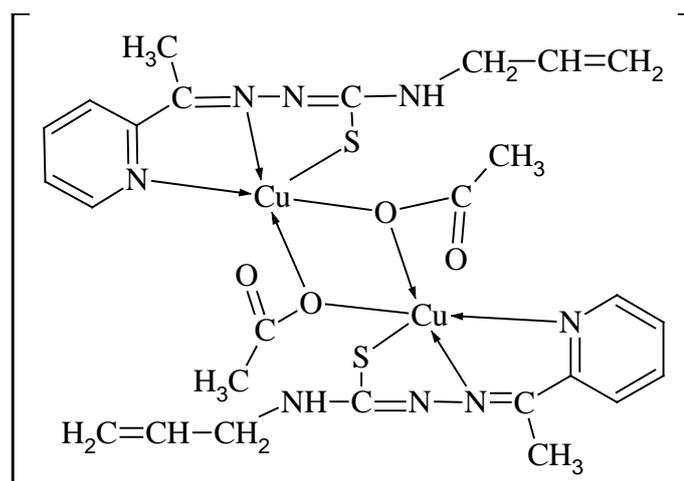


Рис. А5.22. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Cu}(\text{L}^{14})\text{CH}_3\text{COO}$

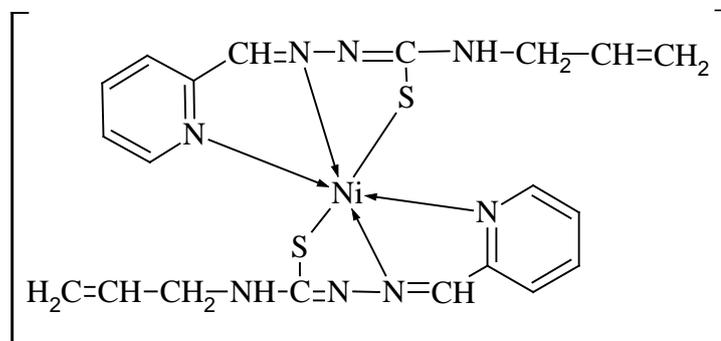


Рис. А5.23. Вероятное распределение химических связей в составе $\text{Ni}(\text{L}^{11})_2$

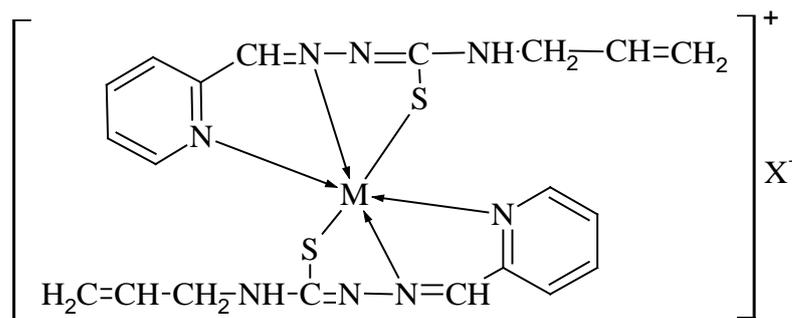


Рис. А5.24. Вероятное распределение химических связей в составе $M(L^{11})_2X$
 ($M = Fe^{3+}, Co^{3+}$; $X = Cl^-, NO_3^-$)

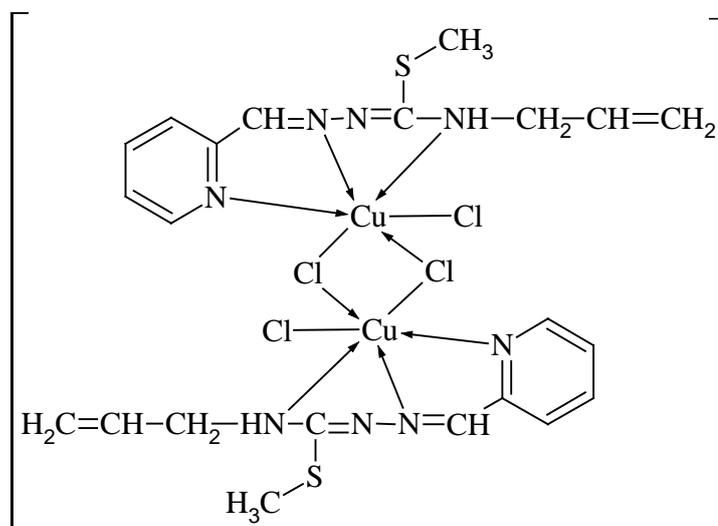


Рис. А5.25. Вероятное распределение химических связей в составе $Cu(HL^{18})Cl_2$

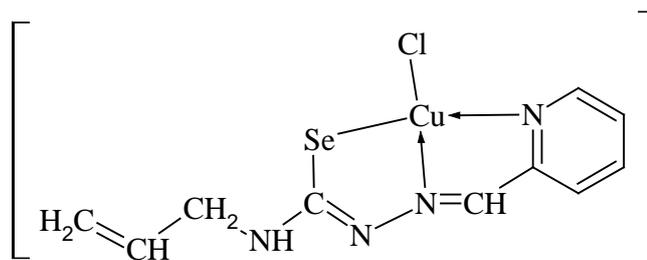


Рис. А5.26. Вероятное распределение химических связей в составе $Cu(L^{19})Cl$

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 Василий

6.03.2017

CV

Ф.И.О.: Граур Василий Олегович

Дата и место: 11 января 1989, г. Петропавловск-Камчатский,
Камчатская область, РСФСР, СССР.

Гражданство: Республика Молдова

Образование:

2012-2015 – докторантура по специальности 141.02

“Координационная Химия”, Факультет Химии и Химической Технологии, Молдавский Государственный Университет.

2010-2012 – мастерат по специальности “Координационная химия”, Факультет Химии и Химической Технологии, Молдавский Государственный Университет.

2007-2010 – лицензиат по специальности “Химия”, Факультет Химии и Химической Технологии, Молдавский Государственный Университет.

Область научных интересов: координационные соединения переходных металлов с полифункциональными лигандами.

Участие в национальных и международных проектах:

11.817.08.48A – «Design-ul și sinteza dirijată a inhibitorilor moleculari de proliferarea a celulelor de cancer cu aplicare ulterioară în oncologie»

15.817.02.24F – «Strategii de elaborare a inhibitorilor moleculari antitumorali de o nouă generație. Sinteză, proprietăți și mecanisme de acțiune»

13.820.08.01/RoF – «Designul și sinteza chimică a inhibitorilor moleculari cu proprietăți biomedicale»

Участие в национальных и международных научных конференциях – 14

Опубликованные научные работы:

Статьи – 7

Тезисы докладов на конференциях – 33

Патенты на изобретения – 7

Знание языков: Русский – родной язык

Английский – C1

Румынский – B1

Контактная информация:

Адрес: г. Кишинёв, ул. А. Матеевича 60, корпус 4, лаборатория 213.

Тел.: 022 57 75 41

e-mail: vgraur@gmail.com

