

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

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

ГРАУР ЯНИНА

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

141.02 – КООРДИНАЦИОННАЯ ХИМИЯ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Диссертация была выполнена в рамках Докторской Школы Биологических, Геономических, Химических и Технологических Наук, на Факультете Химии и Химической Технологии, Департаменте Химии МолдГУ, научно-исследовательской лаборатории «Передовые материалы для биофармацевтики и техники».

Научный руководитель – ГУЛЯ Аурелиан, академик, доктор хабилитат химических наук, профессор университета, Заслуженный деятель науки Республики Молдова

Состав Специализированного совета по защите диссертации:

БУЛИМЕСТРУ Ион,	доктор химии, конференциар университета – <i>председатель</i> ;
ГУЛЯ Аурелиан,	академик, доктор хабилитат химических наук, профессор университета – <i>научный руководитель</i> ;
ЦАПКОВ Виктор,	доктор химии, конференциар университета- <i>рецензент</i> ;
МЕЛЬНИК Сильвия,	доктор химических наук, конференциар университета - <i>рецензент</i> ;
КОРОПЧАНУ Эдуард,	доктор химии, профессор университета – <i>рецензент</i> ;
ЧИОКИНЭ Валентина,	доктор биологических наук, конференциар черчетэтор <i>ученый секретарь</i> .

Защита состоится 20.10.2023 в 14:00 на заседании специализированного совета по защите диссертаций в ДШ БГХТН, Молдавский Государственный Университет (<http://www.usm.md>), по адресу г. Кишинёв, ул. А. Матеевич 60, корпус 4, каб. 317.

Ознакомиться с докторской диссертацией и авторефератом можно в Национальной Библиотеке Республики Молдова, Центральной Научной Библиотеке “Андрей Лупан” (Институт), Центральной Библиотеке Молдавского Государственного Университета (MD 2009, мун. Кишинэу, ул. Алексей Матеевич 60), на web-странице ANACEC (<http://www.cnaa.md>) и на web-странице МГУ (<http://www.usm.md>).

Автореферат разослан 19.09.2023.

Научный руководитель:



ГУЛЯ Аурелиан, академик,
доктор хабилитат химических наук, профессор университета, Заслуженный деятель науки Республики Молдова

Научный секретарь:



ЧИОКИНЭ Валентина, доктор биологии, конференциар черчетэтор

Автор:



ГРАУР Янина

© Граур Янина, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	4
СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.....	8
1. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ 3d МЕТАЛЛОВ С ТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ.....	8
2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА, АНАЛИЗА И ИССЛЕДОВАНИЙ	9
3. СМЕШАННОЛИГАНДНЫЕ КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕДИ(II) С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ ПРОИЗВОДНЫХ САЛИЦИЛОВОГО АЛЬДЕГИДА.....	9
3.1 Синтез и структура смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами производных салицилового альдегида, содержащих N-гетероароматические основания.....	10
3.2 Биологические свойства смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами производных салицилового альдегида H ₂ L ¹⁻⁴	12
4. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ 3d МЕТАЛЛОВ С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ АМИДОВ ПИРОВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТЫ.....	15
4.1 Синтез и структура 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты HL ⁵⁻¹⁰	15
4.2 Синтез и структура координационных соединений некоторых 3d металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты HL ⁵⁻¹⁰	18
4.3 Биологическая активность координационных соединений некоторых 3d металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты HL ⁵⁻¹⁰	20
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ	23
БИБЛИОГРАФИЯ	25
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	28
ADNOTARE	31
ANNOTATION.....	32
АННОТАЦИЯ	33

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность и важность исследования. Координационные соединения находятся на границе между медициной и неорганической химией и напрямую связаны с открытием новых лекарств [1]. Наш организм и биологическая система содержат сотни неорганических комплексов и металлов в виде различных ферментов и белковых кофакторов, необходимых для нормальных биологических процессов. Именно биологическое значение и их существенная роль в поддержании жизненно важных биологических процессов всегда привлекали химиков к работе в области синтеза и применения координационных соединений.

Тиосемикарбазоны и их координационные соединения обладают структурным разнообразием, различными моделями координации, а также потенциальными биологическими свойствами. Тиосемикарбазоны нашли применение в медицине начиная с XX-ого века. В 1950-х годах сообщалось об их действии против туберкулеза и проказы [2]. Противовирусные свойства тиосемикарбазонов привели к появлению на рынке Метисазона для лечения оспы [3]. Данные лиганды также проявляют и противоопухолевые свойства, на основе которых был разработан Триапин (3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон) противораковое средство, дошедшее до фазы II испытаний на многих линиях раковых клеток [4]. Координационные соединения металлов с тиосемикарбазонами обладают антиканцерогенными [5], антибактериальными [6], анти-ВИЧ [7], фунгицидными [8], противовирусными [9], противогрибковыми [10] и противоопухолевыми [11] свойствами. Вероятный механизм действия таких комплексов включает модификацию липофильности, регулирующую проникновение в клетку, которая изменяется при координации тиосемикарбазонов к ионам металлов. Поэтому в большинстве случаев координационные соединения являются более активными, чем исходные тиосемикарбазоны.

Аллилизотиоцианат это природное соединение, которое встречается в растениях семейства крестоцветных, таких как хрен и горчица и обладает противомикробным действием. Кроме того, он производится в промышленных масштабах, поэтому его использование не вызывает затруднений. Тиосемикарбазид, полученный на основе аллилизотиоцианата легко вступает в реакции конденсации с различными кетонами и альдегидами, образуя 4-аллилтиосемикарбазоны и их комплексы. В Лаборатории Передовых Материалов для Биофармацевтики и Техники в Молдавском Государственном Университете был синтезирован 4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида и его смешаннолигандные координационные соединения меди(II) [12, 13]. Комплексы проявили широкий спектр биологической активности: противораковую, противомикробную,

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

Пировиноградная кислота является природным соединением, содержится во всех живых организмах, а также в *Populus tremula*, *Macrobrachium nipponense* и др. растениях, которые произрастают на территории Республики Молдова. В Лаборатории Передовых Материалов для Биофармацевтики и Техники в Молдавском Государственном Университете был синтезирован 4-аллилтиосемикарбазон пировиноградной кислоты, его комплексы 3d металлов, а также смешаннолигандные комплексы меди(II) [14]. Изучение их противомикробной и противогрибковой активности показало, соединения обладают невысокой активностью, координация 4-аллилтиосемикарбазона пировиноградной кислоты к атомам металла приводит увеличению активности комплекса, а введение гетероароматических оснований во внутреннюю сферу комплексов меди(II) приводит к еще большему повышению активности. Растворимость в воде 4-аллилтиосемикарбазона пировиноградной кислоты более 10 мг/мл, однако его координация к атомам металлов приводит к снижению растворимости вплоть до ее полного отсутствия.

Амиды пировиноградной кислоты обладают различными видами биологической активности, например *N,N*-диэтил-2-оксопропанамид оказывает противовоспалительное и антиэкзитотоксическое действие [15]. Он эффективно блокирует нейтрофилы, которые накапливаются вокруг поврежденных тканей головного мозга и усугубляют повреждение тканей во время инсульта. *N,N*-диизопропил-2-оксопропанамид проявляет противовоспалительную и нейропротекторную активность [16]. Тиосемикарбазоны амидов пировиноградной кислоты и их комплексы мало описаны в литературе, а их биологическая активность практически не изучена [17-19]. Поэтому представляет интерес изучить биологическую активность 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты и их комплексов, установить влияние появления амидного фрагмента в составе

данного тиосемикарбазона, а также исследовать изменение растворимости в воде полученных соединений.

Цель исследования:

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

Задачи исследования:

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

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

Методология и обоснование выбранных методов исследования

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

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

Научная новизна и оригинальность

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

Теоретическая значимость работы

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

Практическая значимость работы заключается в получении новых потенциальных противомикробных, противогрибковых и антиоксидантных агентов. Результаты данного исследования вошли в **16 научных публикаций**, из которых **6 научных статей** (4 статьи в международные журналы с импакт-фактором и 2 научные статьи в журнал категории В), **10 тезисов** на международных и национальных

конференциях. Получен **1 патент** Республики Молдова: соединение, обладающее бактериостатическим действием в отношении *Bacillus cereus* и *Bacillus subtilis*. На салонах изобретений было получено **4** золотые медали.

Результаты, полученные автором, способствующие решению важной научной задачи

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

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

1. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ 3d МЕТАЛЛОВ С ТИОСЕМИКАРБАЗОНАМИ

Первая глава является литературным обзором, который состоит из четырех параграфов. В первом параграфе приведены общие сведения о тиосемикарбазонах, в особенности рассматриваются 4-аллилтиосемикарбазоны. Во втором параграфе описаны координационные соединения некоторых 3d металлов N^4 -замещенных тиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида, их строение, синтез и различные виды биологической активности. В третьем параграфе описаны смешаннолигандные координационные соединения с N^4 -замещенными тиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида, их получение, строение и влияние введение N-гетероароматического основания во внутреннюю сферу комплексов на их биологическую активность. В четвертом параграфе описаны координационные соединения некоторых 3d металлов с тиосемикарбазонами оксокислот, особое внимание уделяется пировиноградной

кислоте, ее тиосемикарбазонам и их комплексам. Также описаны амиды пировиноградной кислоты, тиосемикарбазоны амидов пировиноградной кислоты и их комплексы.

2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА, АНАЛИЗА И ИССЛЕДОВАНИЙ

Вторая глава состоит из 7 параграфов, в которых описаны исходные вещества, методы синтеза 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида, амидов пировиноградной кислоты, 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты, их координационных соединений $3d$ металлов и смешаннолигандных координационных соединений меди(II). Перечислены и описаны методы анализа полученных соединений на металл, спектральные методы анализа ЯМР и FT-IR, метод рентгеноструктурного анализа, определение молярной электропроводности в растворе, метод колоночной хроматографии, определение температуры плавления и определение растворимости веществ в воде.

Описаны методики определения противомикробной активности в отношении грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Acinetobacter baumannii* (ATCC BAA-747), *Enterobacter cloacae* (ATCC 13047), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 853), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Enterococcus faecium* (ATCC 6569) и противогрибковой активности в отношении *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida krusei* (ATCC 6258), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), *Cryptococcus neoformans* (ATCC 34877). Приведена методика изучения антиоксидантной активности в отношении ABTS⁺ катион радикалов. В качестве стандартов использовали противомикробные, противогрибковые средства и антиоксиданты, применяемые в медицине.

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

Третья глава состоит из 3 параграфов, и содержит описание синтеза, структуры и физико-химических свойств полученных 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида и их смешаннолигандных координационных соединений меди(II). Приведены результаты исследования противомикробной, противогрибковой и антиоксидантной активностей. Изучена зависимость биологической активности от природы *N*-гетероароматического основания во внутренней сфере комплексов меди(II), а также выявлены наиболее активные соединения.

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

4-Аллилтиосемикарбазоны 3-метоксисалицилового альдегида (H_2L^1) 2,4-дигидроксibenзальдегида (H_2L^2), 3,5-дибромсалицилового альдегида (H_2L^3), и 2-гидрокси-1-нафталальдегида (H_2L^4) были получены реакцией взаимодействия 4-аллилтиосемикарбазида и соответствующего альдегида в молярном отношении 1:1 при нагревании в этаноле (Рис. 3.1).

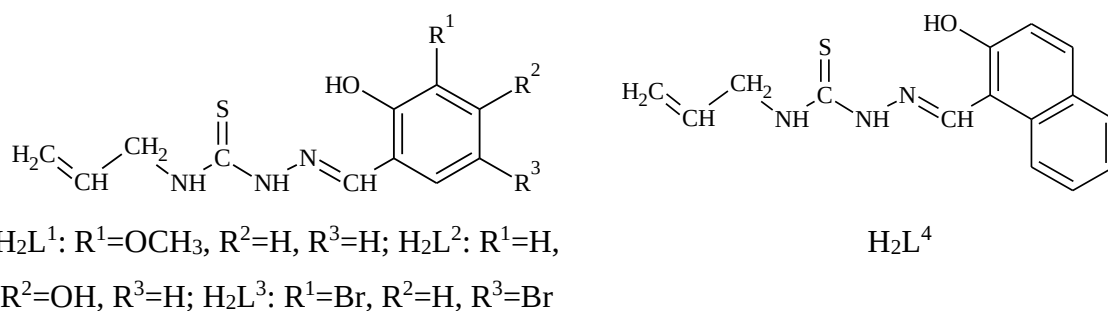


Рис. 3.1. Структурные формулы 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида (H_2L^1 - H_2L^4)

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

При взаимодействии этанольных растворов 4-аллилтиосемикарбазонов производных салицилового альдегида H_2L^{1-4} с моногидратом ацетата меди(II) в молярном отношении 1:1 образуются комплексы состава $Cu(L^{1-4}) \cdot H_2O$, а в случае аналогичного взаимодействия с тригидратом нитрата меди(II) были получены комплексы состава $Cu(HL^{1-4})NO_3 \cdot nH_2O$ ($n=0-3$). Полученные комплексы были отфильтрованы на фильтре Шотта и затем использованы для получения смешаннолигандных комплексов, содержащих во внутренней сфере помимо тиосемикарбазонного лиганда также и различные *N*-гетероароматические основания. Для этого комплексы $Cu(L^{1-4}) \cdot H_2O$ и $Cu(HL^{1-4})NO_3 \cdot nH_2O$ растворялись в этаноле и в реакционную смесь добавлялось соответствующее *N*-гетероароматическое основание (пиридин, 3-пиколин, 4-пиколин, 3,4-лутидин, имидазол, 2,2'-бипиридин, 1,10-фенантролин) в молярном соотношении 1:1.

Кроме выше описанного метода для получения ряда комплексов с бидентатными *N*-гетероароматическими основаниями использовался второй метод, который заключался во взаимодействии в этанольном растворе 4-аллилтиосемикарбазонов производных салицилового альдегида H_2L^{1-4} с моногидратом ацетата меди(II) или тригидратом нитрата

меди(II) с последующим добавлением в реакционную смесь 2,2'-бипиридина или 1,10-фенантролина в молярном соотношении 1:1:1. Для данных веществ на основании элементного анализа на медь был установлен состав $[\text{Cu}(\text{A})(\text{HL}^{2-4})]\text{NO}_3$ и $[\text{Cu}(\text{A})(\text{L}^{1-4})]$, где А - 1,10-фенантролин, 2,2'-бипиридин, 3,4-лутидин, 4-пиколин, 3-пиколин, пиридин и имидазол.

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

Для определения способа координации лигандов с центральными атомами меди(II) был проведен сравнительный анализ ИК спектров H_2L^{1-4} и всех синтезированных смешаннолигандных координационных соединений меди(II), на основе которого было определено, что 4-аллилтиосемикарбазон в составе данных комплексов проявляет себя как трехдентатный лиганд и координируется к атом меди с помощью ONS набора донорных атомов. В составе комплексов, полученных из ацетата меди(II) 4-аллилтиосемикарбазон дважды депротонирован, на что указывает исчезновение одной полосы поглощения $\nu(\text{O}-\text{H})$, отсутствие полосы поглощения $\nu(\text{C}=\text{S})$, и появление $\nu(\text{C}-\text{S})$, из чего можно сделать вывод, что лиганд перешел в тиольную форму. В составе комплексов, полученных из нитрата меди(II), 4-аллилтиосемикарбазон монодепротонирован, что подтверждается исчезновением одной полосы поглощения $\nu(\text{O}-\text{H})$ и присутствием полосы поглощения $\nu(\text{C}=\text{S})$ со смещением в высокочастотную область. Это указывает на то, что депротонизация лиганда происходит только через фенольную группу OH.

Методом рентгеноструктурного анализа было определено строение четырех смешаннолигандных координационных соединений меди(II), а также комплекса $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{HL}^3)](\text{NO}_3)$ (Рис. 3.2).

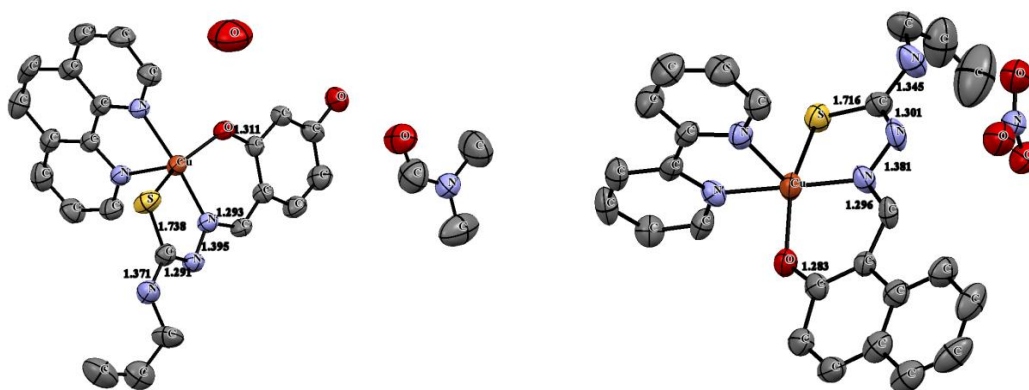


Рис. 3.2. Строение комплексов $[\text{Cu}(1,10\text{-Phen})(\text{L}^2)] \cdot \text{DMF} \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Cu}(2,2'\text{-Bpy})(\text{HL}^4)]\text{NO}_3$

Комплексы обладают мономерным строением. Координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. Центральный атом меди имеет координационное число 5. В комплексе $[\text{Cu}(\text{1,10-Phen})(\text{L}^2)] \cdot \text{DMF} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 4-аллилтиосемикарбазон 2,4-дигидроксibenзальдегида проявляет себя в качестве трёхдентатного, дважды депротонированного лиганда, координируясь к центральному атому меди с помощью O,N,S набора донорных атомов. Четвертое координационное место в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атомы азота 1,10-фенантролина. Во внешней сфере находятся молекула кристаллизационной воды и молекула растворителя диметилформамида, использованного при перекристаллизации. А в комплексе $[\text{Cu}(\text{2,2'-Bpy})(\text{HL}^4)]\text{NO}_3$ 4-аллилтиосемикарбазон 2-гидрокси-1-нафталъдегида H_2L^4 проявляет себя в качестве трёхдентатного монодепротонированного лиганда, координируясь к центральному атому меди с помощью O,N,S набора донорных атомов, и образуя один пятичленный и один шестичленный металлоциклы. Во внешней сфере комплекса находится нитрат-ион.

Комплекс без *N*-гетероароматического основания во внутренней сфере $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{HL}^3)]\text{NO}_3$ обладает практически плоским строением. Тиосемикарбазон H_2L^3 находится в монодепротонированной форме $(\text{HL}^3)^-$ и занимает три координационные места атома меди, в то время как четвертое координационное место занимает молекула воды. В результате образуется комплексный катион, для нейтрализации заряда которого во внешней сфере находится нитрат-ион. Депротонизация кислорода происходит за счет фенольного атома кислорода, при этом тиосемикарбазидный фрагмент остается в тионной форме, на что указывают длины связей: C-O 1.324 Å и C=S 1.692 Å.

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

Для всех синтезированных соединений была изучена противомикробная активность в отношении грам-положительных, грам-отрицательных микроорганизмов и грибов.

Из всех синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида наибольшую противомикробную активность в отношении грам-положительных микроорганизмов проявляет 4-аллилтиосемикарбазон 3,5-дибромсалицилового альдегида (H_2L^3), его значения концентраций находятся в интервале 0.9766 - 3.906 мкг/мл. В результате координации 4-аллилтиосемикарбазонов к атому меди, во всех случаях увеличивается активность полученных координационных соединений. На активность смешаннолигандных координационных соединений меди(II) оказывает влияние природа

N-гетероароматического основания во внутренней сфере комплекса. Введение бидентатных аминов (1,10-фенантролина и 2,2'-бипиридина) во внутреннюю сферу координационных соединений меди(II), полученных из нитрата меди(II), не привело к повышению биологической активности образованных в результате комплексов. В случае комплексов, полученных из ацетата меди(II), большинство комплексов с аминами во внутренней сфере, превосходят активность комплексов меди(II) без аминов. Полученные соединения являются более активными в отношении к грам-положительным микроорганизмам. В отношении к грам-положительным микроорганизмам, синтезированные соединения превосходят по активности Тетрациклин, который применяется в качестве антибиотика в медицине, а в отношении грибов только комплекс **[Cu(3,4-Lut)(L²)]** является более активным, чем Флуконазол, который является противогрибковым средством. Среди смешаннолигандных координационных соединений меди(II) наиболее активным в отношении грам-положительных микроорганизмов является комплекс **[Cu(Py)(L³)]**, а в отношении грибов комплекс **[Cu(3,4-Lut)(L²)]**.

Для комплекса **[Cu(3,4-Lut)(L²)]** был изучен более широкий спектр его активности. Наибольшую активность координационное соединение **[Cu(3,4-Lut)(L²)]** проявляет к *Enterococcus faecium*. Оно превышает активность Тетрациклина в отношении *Enterobacter cloacae*, а также активность Флуконазола в отношении *Cryptococcus neoformans*.

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

Для всех синтезированных соединений была изучена антиоксидантная активность в отношении ABTS^{•+} катион радикалов. Все синтезированные 4-аллилтиосемикарбазоны **H₂L¹⁻⁴** проявляют значения антиоксидантной активности в интервале концентраций 6.30-12.45 мкМ. Координация 4-аллилтиосемикарбазонов **H₂L¹⁻⁴** к атому меди не привела к увеличению активности, в большинстве случаев, как и введение *N*-гетероароматических оснований во внутреннюю сферу координационных соединений. Однако, в случае 4-аллилтиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида **H₂L¹** появление амина во внутренней сфере координационных соединений нитрата и ацетата меди(II) сделало эти комплексы более активными. На антиоксидантную активность комплексов оказывает

влияние природы *N*-гетероароматического основания. Для всех смешаннолигандных комплексов, полученных из ацетата меди(II) нет общей зависимости, поэтому необходимо рассматривать серию комплексов каждого 4-аллилтиосемикарбазона в отдельности. Антиоксидантная активность убывает согласно следующему ряду для аминсодержащих координационных соединений меди(II) 4-аллилтиосемикарбазона 3-метоксисалицилового альдегида **H₂L¹**: 1,10-Phen > Im > 3,5-Br₂Py > 2,2'-Bpy > 3,4-Lut > Py > 3-Pic > 4-Pic; для комплексов 4-аллилтиосемикарбазона 2,4-дигидроксibenзальдегида **H₂L²**: 3,4-Lut > 2,2'-Bpy > 3-Pic > 4-Pic > 1,10-Phen; для комплексов 4-аллилтиосемикарбазона 3,5-дибромсалицилового альдегида **H₂L³**: 1,10-Phen > 4-Pic > Py > 2,2'-Bpy > 3-Pic > 3,4-Lut; для комплексов с 4-аллилтиосемикарбазоном 2-гидрокси-1-нафталальдегидом **H₂L⁴**: 3,4-Lut > Py > 2,2'-Bpy > 3-Pic > 1,10-Phen > 4-Pic.

Наиболее активным является комплекс **[Cu(3,4-Lut)(HL¹)]NO₃**, значение IC₅₀ которого 3.15 мкМ. Практически все синтезированные соединения проявляют активность выше, чем Тролокс, который применяется в медицине в качестве антиоксиданта.

Для сравнения приведены значения антиоксидантной активности опубликованного в литературе 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида и его смешаннолигандных координационных соединений меди(II) (Рис. 3.3).

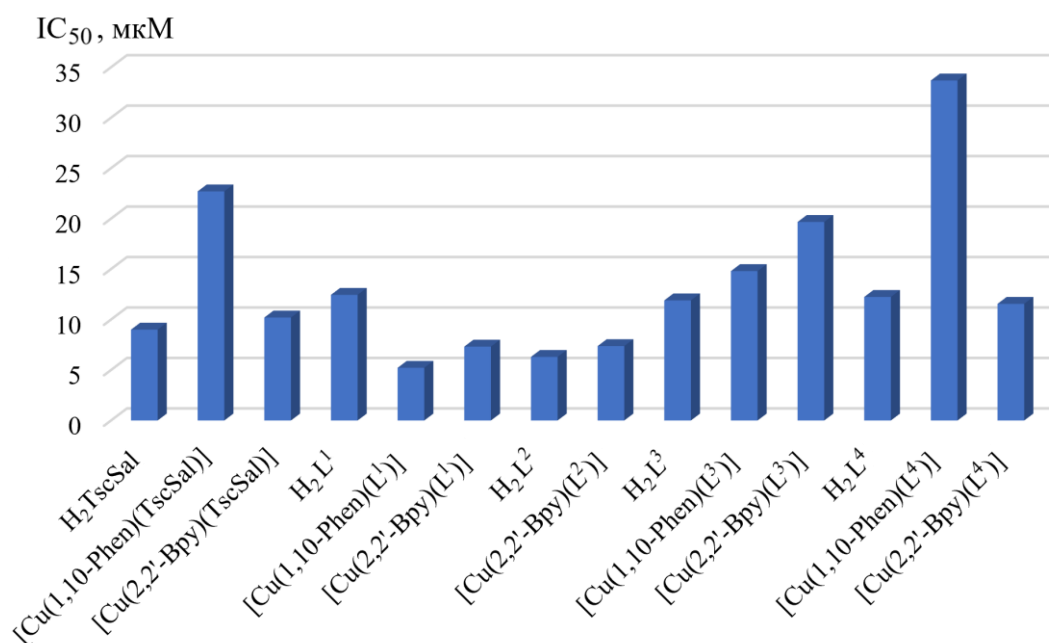


Рис. 3.3. Сравнение антиоксидантной активности в отношении ABTS⁺ некоторых синтезированных веществ с литературными данными

Из вышеприведенной диаграммы видно, что 4-аллилтиосемикарбазон 2,4-дигидроксibenзальдегида **H₂L²** проявляет антиоксидантную активность выше, чем 4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида H₂TscSal. Также активность

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

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

Четвертая глава состоит из 4 параграфов, в которых описаны амиды пировиноградной кислоты, синтез, структура и физико-химические свойства их 4-аллилтиосемикарбазонов и координационных соединений некоторых 3d металлов на их основе. Приведены результаты исследования противомикробной, противогрибковой и антиоксидантной активностей. Прослежена зависимость биологической активности и влияния природы центрально атома, кислотного остатка и *N*-гетероароматического основания во внутренней сфере комплексов меди(II), а также выявлены наиболее активные соединения и приведены их сравнения с веществами, которые использовались в качестве стандартов.

4.1 Синтез и структура 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты HL⁵⁻¹⁰

Амиды пировиноградной кислоты были получены взаимодействием пировиноградной кислоты с оксалил хлоридом в молярном отношении 1:1.2 в дихлорметане, в качестве растворителя. Реакция протекала в присутствии каталитических количеств *N,N*-диметилформамида. Механизм реакции включает в себя взаимодействие оксалил хлорида с диметилформамидом, образуя катионный интермедиат с высокой электрофильностью, который далее реагирует с пировиноградной кислотой, образуя хлорангидрид. По окончании реакции образования хлорангидрида пировиноградной кислоты, образовавшийся хлорангидрид по каплям при постоянном охлаждении и перемешивании добавляли в колбу, содержащей соответствующий амин (4-метоксианилин, пиперидин, морфолин, гексаметиленмин, циклогексиламин, 3-метоксипропан-1-амин) и безводный карбонат натрия, который добавляется с целью нейтрализации выделяющегося хлороводорода. Полученные амиды, за исключением *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида и *N*-циклогесил-2-оксопропанамида, представляют собой маслянистые жидкости.

Во всех случаях получение амидов пировиноградной кислоты было подтверждено сравнительным анализом FT-IR спектров исходных реагентов и продукта реакции. На спектрах видно появление в полученных амидах пировиноградной кислоты двух полос поглощения групп C=O, амидной и карбонильной, которые смещены в низкочастотную область по сравнению с полосами поглощения групп C=O из пировиноградной кислоты. В полученных FT-IR спектрах некоторых амидов пировиноградной кислоты наблюдается исчезновение полосы поглощения, характерной для группы NH, что указывает на образование амидной связи C-N. В случае *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида, *N*-циклогесил-2-оксопропанамида и *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида в сравнении с 4-метоксианилином, циклогексиламином и 3-метоксипропан-1-амином, соответственно, происходит исчезновение одной из двух полос поглощения $\nu(\text{N-H})$.

4-Аллилтиосемикарбазоны *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида (**HL**⁵), 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона (**HL**⁶), 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона (**HL**⁷), 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (**HL**⁸), *N*-циклогесил-2-оксопропанамида (**HL**⁹) и *N*-(3-метоксипропил)-2-оксопропанамида (**HL**¹⁰) были получены реакцией взаимодействия 4-аллилтиосемикарбазида и соответствующего амида пировиноградной кислоты в этаноле в молярном соотношении 1:1 (Рис. 4.1).

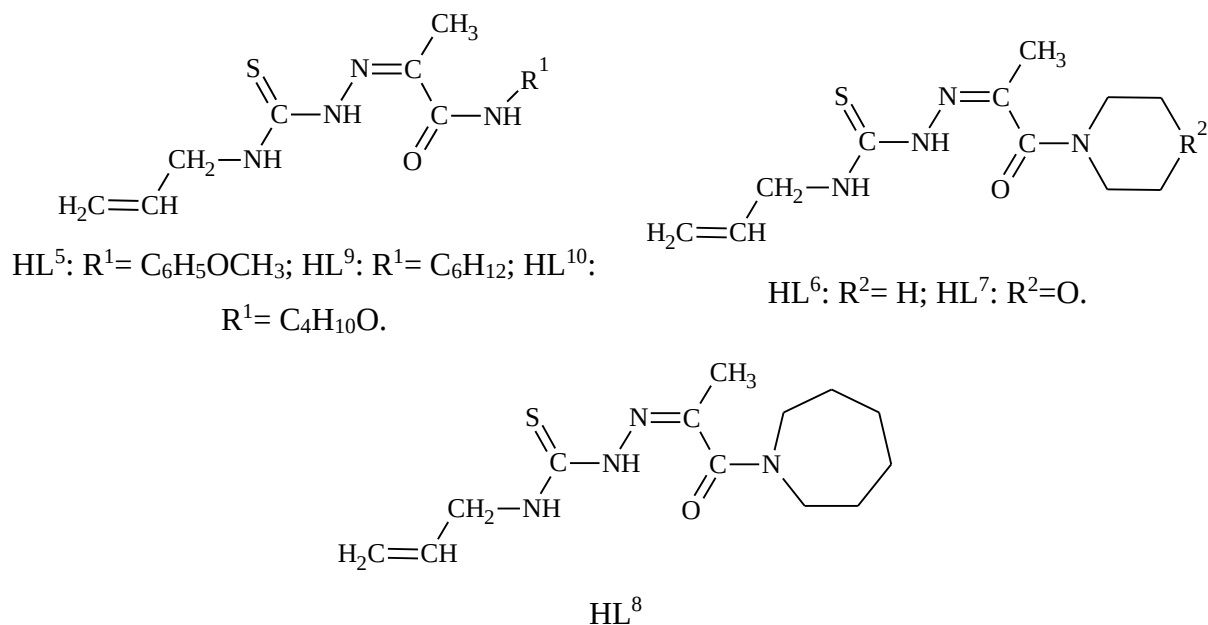


Рис. 4.1. Структурные формулы 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты (HL**⁵-**HL**¹⁰)**

Результат реакции конденсации был подтвержден сравнительным анализом FT-IR спектров реагентов и продукта реакции. На спектрах синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов появляются две полосы поглощения характерные для групп NH

из 4-аллилтиосемикарбазидного фрагмента. Также наблюдается исчезновение карбонильной полосы поглощения C=O и смещение полосы поглощения амидной группы C=O в низкочастотную область.

Строение и чистота синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов была определена методом ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. В спектре ЯМР ^1H 4-аллилтиосемикарбазонов присутствуют мультиплеты при 6.0 – 4.3 ppm, которые соответствуют аллильному фрагменту в молекуле 4-аллилтиосемикарбазонов. Также присутствуют синглеты при 8.8 – 7.4 ppm, которые соответствуют атомам водорода из группы NH тиосемикарбазидного фрагмента и пик при 2.11-2.13 ppm, который характерен для метильной группы в составе фрагмента пировиноградной кислоты. В спектре ЯМР ^{13}C присутствует характеристический пик при 178 ppm, который соответствует группе C=S, и указывает на то, что все 4-аллилтиосемикарбазоны амидов пировиноградной кислоты находятся в тионной форме.

Методом рентгеноструктурного анализа было изучено строение пяти 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты (**HL**^{5,6-10}) (Рис. 4.2).

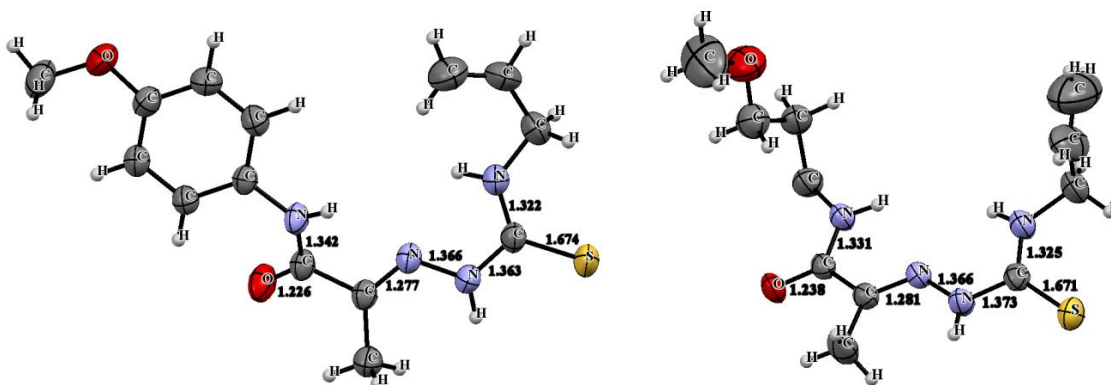


Рис. 4.2. Строение **HL**⁵ и **HL**¹⁰

Все 4-аллилтиосемикарбазоны находятся в тионной форме, на что указывает длина связи C=S в диапазоне 1.671-1.681 Å, и связь C-NH в диапазоне 1.312-1.373 Å.

Для всех синтезированных 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты **HL**⁵⁻¹⁰ была изучена растворимость в воде (Таблица 4.1).

Таблица 4.1. Растворимость 4-аллилтиосемикарбазонов **HL**⁵⁻¹⁰ в воде

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

На растворимость влияет природа амидного фрагмента в составе 4-аллилтиосемикарбазонов. Растворимость убывает согласно следующему ряду амидных фрагментов: 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-дион > N-(3-метоксипропил)-2-

оксопропанамид > 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-дион ~ 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-дион > *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамид > *N*-циклогесил-2-оксопропанамид.

4.2 Синтез и структура координационных соединений некоторых 3d металлов с 4-аллилтиосемикарбазами амидов пировиноградной кислоты HL⁵⁻¹⁰

Координационные соединения 4-аллилтиосемикарбазонов были получены в результате взаимодействия различных солей некоторых 3d металлов с соответствующими 4-аллилтиосемикарбазами. Комплексы меди(II) были получены реакцией 4-аллилтиосемикарбазона с солями меди(II) в молярном соотношении 1:1 в этаноле, а комплексы кобальта(III), железа(III) и цинка(II) были получены реакцией в молярном соотношении 2:1. Синтез комплексов никеля(II) был проведен как в молярном соотношении 1:1, так и 2:1. Смешаннолигандные координационные соединения меди(II) были получены как реакцией готового комплекса нитрата меди(II) с гетероароматическими аминами, так и темплатным путем. Общая формула синтезированных соединений: [M(L⁵⁻¹⁰)X] (M = Cu²⁺, Ni²⁺; X = NO₃⁻, Cl⁻, Br⁻, OAc⁻, Cl₂CHCOO⁻), [M(L⁵⁻¹⁰)₂]X (M = Co³⁺, Fe³⁺; X = Br⁻, Cl⁻, NO₃⁻, OAc⁻), Zn(L⁵)₂, [Ni(HL⁴⁻⁹)₂](NO₃)₂, [Cu(A)(L⁵⁻⁷)]NO₃ (A = 1,10-Phen, 2,2'-Bpy, 3,4-Lut, 4-Pic, 3-Pic, Py, Im).

Исследование молярной электропроводности в метаноле показало, что все синтезированные комплексы являются электролитами 1:1, кроме комплексов нитрата никеля(II), комплекса [Ni(HL⁵)₂]Cl₂ и [Cu(1,10-Phen)(HL⁶)](NO₃)₂ – они являются электролитами 1:2.

Для определения способа координации лигандов с центральными атомами некоторых 3d металлов был проведен сравнительный анализ ИК спектров HL⁵⁻¹⁰ и всех синтезированных координационных соединений. Установлено, что в составе комплексов 4-аллилтиосемикарбазоны проявляют себя как трехдентатные монодепротонированные лиганды, координируясь к центральному атому посредством атома кислорода амидной группы, атома азота азометиновой группы и атома серы. На что указывает исчезновение одной из двух полос поглощения групп NH, а также исчезновение полосы поглощения ν(C=S), и появление новой полосы поглощения ν(C-S) при 780-791 см⁻¹. Исчезновения полосы поглощения ν(C=S) означает переход 4-аллилтиосемикарбазона из тионной в тиольную форму. Исключение составляют комплексы нитрата никеля(II), комплексы [Ni(HL⁵)₂]Cl₂ и [Cu(1,10-Phen)(HL⁶)](NO₃)₂, в составе которых лиганды недепротонированы. В спектрах данных веществ не наблюдается исчезновение полос поглощения NH и ν(C=S), что означает что в составе данных комплексов 4-аллилтиосемикарбазон находится в тионной форме.

Методом рентгеноструктурного анализа было определено строение 10 координационных соединений меди(II) и никеля(II) с 4-аллилтиосемикарбазами **HL**^{5-7,9}. Координационные числа центральных атомов варьируются от четырех до шести.

Полученные комплексы обладают как димерным, так и мономерным строением (Рис. 4.3). В комплексе $[\{\text{Cu}(\text{L}^7)\text{Br}\}_2]$ центральный атом меди имеет координационное число 5. Координационный полиэдр представляет собой искаженную квадратную пирамиду. В основании пирамиды находятся донорные атомы ONS 4-аллилтиосемикарбазона. Четвертую позицию в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атомы брома, которые выполняют функцию мостика. Комплекс $[\text{Cu}(\text{L}^6)\text{Cl}]$ обладает мономерным, практически плоским строением. Центральный атом меди имеет координационное число 4. В комплексе 4-аллилтиосемикарбазон монодепротонирован, на что указывают длины связей C-S 1.738 Å, C=N 1.329 Å.

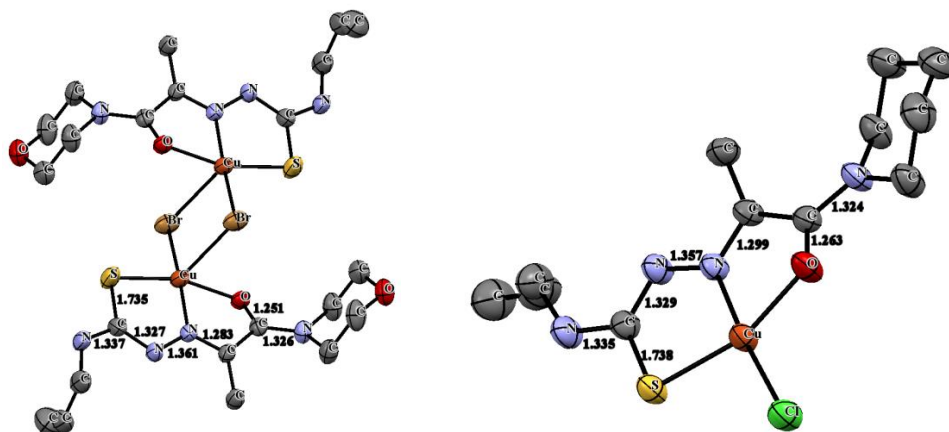


Рис. 4.3. Строение $[\{\text{Cu}(\text{L}^7)\text{Br}\}_2]$ и $[\text{Cu}(\text{L}^6)\text{Cl}]$

В составе смешаннолигандных координационных соединений меди(II), 4-аллилтиосемикарбазон также монодепротонирован и находится в тиольной форме (Рис. 4.4)

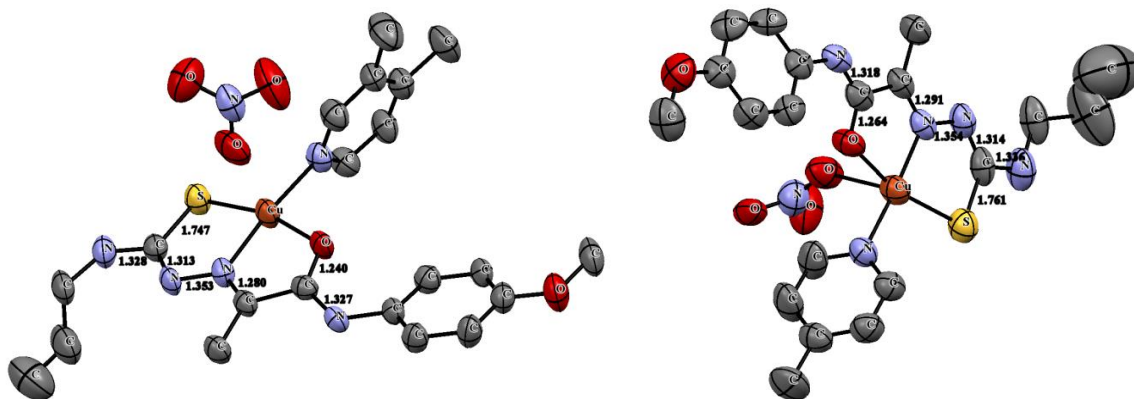


Рис. 4.4. Строение $[\text{Cu}(3,4\text{-Lut})(\text{L}^5)]\text{NO}_3$ и $[\text{Cu}(4\text{-Pic})(\text{L}^5)]\text{NO}_3$

Во всех случаях во внешней сфере находится нитрат ион для компенсации заряда. Исключение составляет комплекс $[\text{Cu}(\text{4-Pic})(\text{L}^5)\text{NO}_3]$, в котором нитрат ион находится во внутренней сфере. Координационное число центрального атома меди в случае комплексов с монодентатными аминами равняется четырем, кроме комплекса $[\text{Cu}(\text{4-Pic})(\text{L}^5)\text{NO}_3]$, в котором оно равно пяти, а в случае комплексов с бидентатными аминами (1,10-фенантролином и 2,2'-бипиридином) координационное число центрального атома меди равно пяти. В составе комплексов с бидентатными аминами 4-аллилтиосемикарбазон координируется к атому меди с помощью донорных атомов азота, кислорода и серы, образуя два пятичленных металлоцикла. Четвертое координационное место в основании пирамиды и апикальную позицию занимают атомы азота бидентатного амина.

Комплексы, полученные из хлорида и нитрата никеля(II) обладают мономерным строением, а 4-аллилтиосемикарбазон в составе данных комплексов координируется к центральному атому никеля в недепротонированной тионной форме. На это указывает длина связи C-S равная 1.678 Å в случае комплекса $[\text{Ni}(\text{HL}^5)_2]\text{Cl}_2$ и 1.676 Å для комплекса $[\text{Ni}(\text{HL}^9)_2](\text{NO}_3)_2$, что соответствует двойной связи и практически не отличается от длины данной связи в некоординированном тиосемикарбазоне. Во внешней сфере данных комплексов находятся по два иона кислотного остатка.

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

Для ряда синтезированных соединений была изучена противомикробная и противогрибковая активности в отношении грам-положительных, грам-отрицательных микроорганизмов и грибов. Исследуемые 4-аллилтиосемикарбазоны не проявляют противомикробной и противогрибковой активности в отношении тестируемых микроорганизмов. Среди координационных соединений меди(II) 4-аллилтиосемикарбазона *N*-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамида HL^5 наиболее активным является комплекс $[\text{Cu}(\text{L}^5)\text{Cl}]$ в отношении *Bacillus cereus*. На активность данных соединений оказывает влияние природа кислотного остатка, активность убывает согласно следующему ряду $\text{Cl}^- > \text{NO}_3^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}_2\text{CHCOO}^-$. Введение гетероароматических аминов во внутреннюю сферу координационного соединения нитрата меди(II) $[\text{Cu}(\text{L}^5)\text{NO}_3]$ не привело к увеличению активности образованных в результате веществ. В случае смешаннолигандных координационных соединений меди(II) на активность оказывает влияние *N*-гетероароматическое основание во внутренней сфере этого комплекса. Комплексы с бидентатными аминами проявляют более высокую активность, чем комплексы с монодентатными аминами.

Среди комплексов 4-аллилтиосемикарбазона 1-(пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диона (**HL**⁶) наиболее активным является его комплекс с хлоридом меди(II) в отношении грам-положительных микроорганизмов. Можно проследить активность координационных соединений меди(II) в зависимости от природы кислотного остатка. Среднюю активность проявил комплекс с бромидом меди(II), а наименьшую- комплекс, полученный из нитрата меди(II). Введение 1,10-фенантролина во внутреннюю сферу комплекса **[Cu(L**⁶**)NO₃]** привело к повышению активности образованного в результате координационного соединения **[Cu(1,10-Phen)(HL**⁶**)](NO₃)₂** в отношении *Bacillus cereus* и *Candida albicans*.

Из серии исследуемых веществ 4-аллилтиосемикарбазона 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона **HL**⁷ и его координационных соединений самым активным в отношении грам-положительных микроорганизмов является комплекс **[Cu(L**⁷**)(CH₃COO)]**.

Среди всех исследуемых веществ наиболее активным в отношении грам-положительных микроорганизмов является комплекс **[Cu(L**⁶**)Cl]**, а в отношении грибов- **[Cu(1,10-Phen)(L**⁷**)]NO₃**, их активность находится на одном уровне с Тетрациклином и Фурацилином, которые были использованы в качестве стандартов.

Полученные вещества также были исследованы на антиоксидантную активность в отношении ABTS⁺ катион радикалов. Наибольшую активность среди 4-аллилтиосемикарбазонов проявляет 4-аллилтиосемикарбазон 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (**HL**⁸), его значение IC₅₀ 3.85 мкМ. В большинстве случаев среди координационных соединений 3d металлов самыми активными являются комплексы Ni(II) и Fe(III). На активность смешаннолигандных координационных соединений меди(II) оказывает влияние природа N-гетероароматического основания во внутренней сфере комплекса. Координационное соединение меди(II) с 1,10-фенантролином **[Cu(1,10-Phen)(HL**⁶**)](NO₃)₂**, в составе которого 4-аллилтиосемикарбазон недепротонирован, является неактивным, а схожий по строению комплекс, но с монодепротонированным 4-аллилтиосемикарбазоном проявляет активность 89.55 мкМ. Для комплексов меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазоном 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона **HL**⁷ можно проследить зависимость активности от природы кислотного остатка. Наибольшую активность проявил комплекс, полученный из хлорида меди(II), комплексы бромиды и нитраты меди(II)- среднюю активность, а комплексы ацетата и дихлорацетата меди(II) являются неактивными.

Так как исходные 4-аллилтиосемикарбазоны в большинстве случаев являются более активными, чем их координационные соединения, на Рисунке 4.5 приведена диаграмма сравнения значений антиоксидантной активности **HL**⁵⁻¹⁰.

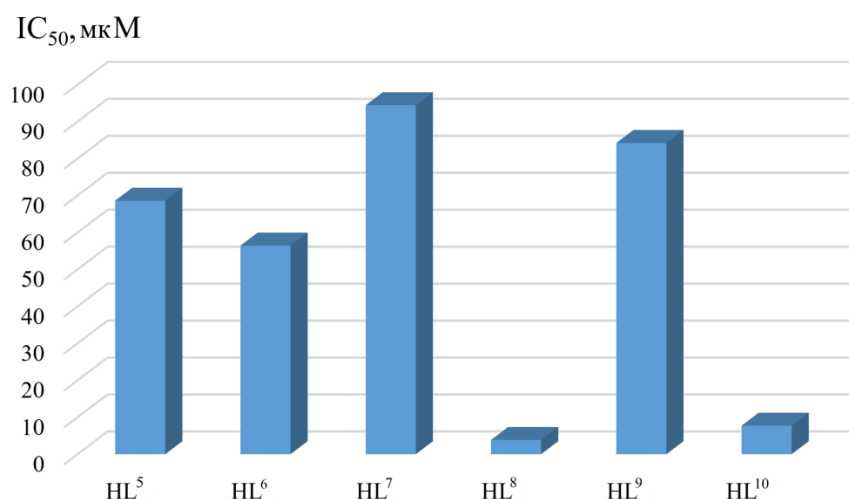


Рис. 4.5. Сравнение антиоксидантной активности 4-аллилтиосемикарбазонов HL⁵⁻¹⁰ в отношении ABTS^{•+}

По данной диаграмме можно проследить влияние амида в составе 4-аллилтиосемикарбазонов HL⁵⁻¹⁰ на их антиоксидантную активность. Наибольшую активность проявил 4-аллилтиосемикарбазон 1-(азепан-1-ил)пропан-1,2-диона (HL⁸), на втором месте по активности – HL¹⁰. Самым слабым антиоксидантом является 4-аллилтиосемикарбазон в составе которого присутствует морфолин.

ОБЩИЕ ВЫВОоды И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основе 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида (3-метоксисалицилового альдегида (H_2L^1), 2,4-дигидроксibenзальдегида (H_2L^2), 3,5-дибромсалицилового альдегида (H_2L^3) и 2-гидрокси-1-нафталъдегида (H_2L^4)) было получено 40 координационных соединений меди(II), в том числе и смешаннолигандных координационных соединений меди(II), для которых на основании анализа на медь был определен состав.
2. Была модифицирована методика синтеза амидов пировиноградной кислоты, по которой было получено 6 амидов пировиноградной кислоты, температура плавления и ИК спектры которых совпадают с литературными данными.
3. Были синтезировано 6 новых 4-аллилтиосемикарбазонов HL^{5-10} , для которых было проведено FT-IR и ЯМР (1H и ^{13}C) спектроскопическое исследование.
4. На основе 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты HL^{5-10} было получено 49 координационных соединений, для которых на основании анализа на металл был установлен состав.
5. Методом рентгеноструктурного анализа установлено:
 - строение 5 новых 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты;
 - все 4-аллилтиосемикарбазоны находятся в тионной форме;
 - строение 15 координационных соединений некоторых 3d металлов, в том числе и смешаннолигандных координационных соединений меди(II);
 - комплексы обладают как мономерным, так и димерным строением;
 - в составе комплексов 4-аллилтиосемикарбазоны координируются к центральным атомам с помощью ONS набора донорных атомов и может быть недепротонирован, или находится в монодепротонированной или дважды депротонированной форме;
 - координационное число центрального атома в составе комплексов варьируется от четырех до шести;
6. На основании сравнительного анализа ИК спектров лигандов и их комплексов, для которых не было определено строение методом PCA, был установлен ONS способ координации 4-аллилтиосемикарбазонов к центральному атому металла.
7. Исследование противомикробной активности показало:
 - координационные соединения 3d металлов являются более активными, чем исходные 4-аллилтиосемикарбазоны;
 - введение заместителей в бензилиденовый фрагмент в составе 4-аллилтиосемикарбазона салицилового альдегида приводит к увеличению биологической активности;

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

8. Исследование антиоксидантной активности показало:

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

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

1. продолжить поиск новых противомикробных, противогрибковых и антиоксидантных агентов среди смешаннолигандных координационных соединений меди(II), заменяя заместители в бензилиденовом фрагменте в составе 4-

аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида, а также амидный фрагмент в составе 4-аллилтиосемикарбазоноав амидов пировиноградной кислоты;

2. продолжить исследования координационных соединений со схожими 4-аллилтиосемикарбазонами для поиска биологически активных и в то же время растворимых в воде веществ;

3. продолжить внедрение природных соединений, которые могут производиться на территории Республики Молдова, в состав 4-аллилтиосемикарбазонов с целью создания отечественных биологически активных агентов;

4. дополнение результатами исследования материалов спецкурсов по Биофармацевтической Химии и Биохимии;

5. внедрение и применение запатентованного соединения с бактериостатической активностью в отношении *Bacillus cereus* и *Bacillus subtilis*.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. MOHAMMED, H., TRIPATHI, V. Medicinal applications of coordination complexes. In: *Journal of Physics: Conference Series*. 2020, nr. 1 (1664), p. 012070. ISSN 1742-6588 (print). ISSN 1742-6596 (online). DOI: [10.1088/1742-6596/1664/1/012070](https://doi.org/10.1088/1742-6596/1664/1/012070)

2. KOLA, I., LANDIS, J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? In: *Nature reviews Drug discovery*. 2004, nr. 8 (3), pp. 711-716. ISSN 1474-1776 (print). ISSN 1474-1784 (online). DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd1470>

3. BRAINERD, H., HANNA, L., JAWETZ, E. Methisazone in progressive vaccinia. In: *New England Journal of Medicine*. 1976, nr. 11 (276), pp. 620-622. ISSN 0028-4793 (print). ISSN 1533-4406 (online). DOI: [10.1056/NEJM196703162761106](https://doi.org/10.1056/NEJM196703162761106)

4. FINCH, R., LIU, M., GRILL, S., ROSE, W., LOOMIS, R., VASQUEZ, K., CHENG, Y., SARTORELLI, A. Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone): A potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity. In: *Biochemical pharmacology*. 2000, nr. 8 (59), pp. 983-991. ISSN 0006-2952 (print). ISSN 1873-2968 (online). DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00419-0](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00419-0)

5. HEFFETER, P., PAPE, V., ENYEDY, É., KEPPLER, B., SZAKACS, G., KOWOL, C. Anticancer thiosemicarbazones: chemical properties, interaction with iron metabolism, and resistance development. In: *Antioxidants & redox signaling*. 2019, nr. 8 (30), pp. 1062-1082. ISSN 1523-0864 (print). ISSN 1557-7716 (online). DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7487>

6. KIZILCIKLI, İ., KURT, Y., AKKURT, B., GENEL, A., BIRTEKSÖZ, S., ÖTÜK, G., ÜLKÜSEVEN, B. Antimicrobial activity of a series of thiosemicarbazones and their Zn II and Pd II complexes. In: *Folia microbiologica*. 2007, vol. 52, pp. 15-25. ISSN 0015-5632. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02932132>

7. MISHRA, V., PANDEYA, S., PANNECOUQUE, C., WITVROUW, M., DE CLERCQ, E. Anti-HIV Activity of Thiosemicarbazone and Semicarbazone Derivatives of ($\pm$)-3-Menthone. In: *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*. 2002, nr. 5 (335), pp. 183-186. ISSN 0365-6233 (print). ISSN 1521-4184 (online). DOI: [https://doi.org/10.1002/1521-4184\(200205\)335:5<183::AID-ARDP183>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-4184(200205)335:5<183::AID-ARDP183>3.0.CO;2-U)
8. PAIVA, R., KNEIPP, L., GOULAR, C., ALBUQUERQUE, M., ECHEVARRIA, A. Antifungal activities of thiosemicarbazones and semicarbazones against mycotoxigenic fungi. In: *Ciência e Agrotecnologia*. 2014, vol. 38, pp. 531-537. ISSN 1413-7054. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-70542014000600001>
9. PELOSI, G., BISCEGLIE, F., BIGNAMI, F., RONZI, P., SCHIAVONE, P., RE, M. C., CASOLI, C., PILOTTI, E. Antiretroviral activity of thiosemicarbazone metal complexes. In: *Journal of medicinal chemistry*. 2010, nr. 24 (53), pp. 8765-8769. ISSN 0022-2623 (print). ISSN 1520-4804 (online). DOI: <https://doi.org/10.1021/jm1007616>
10. BAJAJ, K., BUCHANAN, R., GRAPPERHAUS, C. Antifungal activity of thiosemicarbazones, bis (thiosemicarbazones), and their metal complexes. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2021, vol. 225, p. 111620. ISSN 0162-0134 (print). ISSN 1873-3344 (online). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111620>
11. ĐILOVIĆ, I., RUBČIĆ, M., VRDOLJAK, V., PAVELIĆ, S. K., KRALJ, M., PIANTANIDA, I., CINDRIĆ, M. Novel thiosemicarbazone derivatives as potential antitumor agents: Synthesis, physicochemical and structural properties, DNA interactions and antiproliferative activity. In: *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2008, nr. 9 (16), pp. 5189-5198. ISSN 0968-0896 (print). ISSN 1464-3391 (online). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.03.006>
12. GULEA, A., GRAUR, V., **ULCHINA (GRAUR), I.**, BOUROSH, P., SMAGLII, V., GARBUZ, O., TSAPKOV, V. Synthesis, structure, and biological activity of mixed-ligand amine-containing copper (II) coordination compounds with 2-(2-hydroxybenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl) hydrazinecarbothioamide. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2021, nr. 1 (91), pp. 98-107. ISSN 1070-3632 (print). ISSN 1608-3350 (online). DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070363221010114>
13. CHUMAKOV, Y., GRAUR, V., **ULCHINA (GRAUR), Y.**, SMAGLII, V., GULEA, A., GARBUZ, O., TSAPKOV, V. Crystal structures of [*N'*-(2-oxidobenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)-carbamohydrazonothioato (2-)](1, 10-phenanthroline) copper and [*N'*-(2-oxidobenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)-carbamohydrazonothioato (2-)](2, 2'-bipyridine) copper hemihydrates. In: *Journal of Structural Chemistry*. 2022, nr. 6 (63), pp. 905-913. ISSN 0022-4766 (print). ISSN 1573-8779 (online). DOI: <https://doi.org/10.1134/S0022476622060075>

14. GULEA, A., GRAUR, V., DIURICI, E., **ULCHINA (GRAUR), I.**, BOUROSH, P., BALAN, G., BURDUNIUC, O., TSAPKOV, V., RUDIC, V. Synthesis, Structure, and Biological Activity of Copper (II), Nickel (II), Cobalt (III), and Iron (III) Coordination Compounds with 2-{2-[(Prop-2-en-1-yl) carbamothioyl] hydrazinylidene} propanoic acid. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2020, nr. 11 (90), pp. 2120-2127. ISSN 1070-3632 (print). ISSN 1608-3350 (online). DOI: <https://doi.org/10.1134/S107036322011016X>
15. LEE, H., KIM, I., KIM, S., LEE, H., PARK, J., YOON, S., LEE, J. Anti-inflammatory and anti-excitotoxic effects of diethyl oxopropanamide, an ethyl pyruvate bioisoster, exert robust neuroprotective effects in the postischemic brain. In: *Scientific Reports*. 2017, nr. 1 (7), p. 42891. ISSN 2045-2322. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42891>
16. LEE, H., PARK, J., LEE, H., KIM, I., KIM, S., YOON, S., LEE, J. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of DIPOPA (N, N-Diisopropyl-2-Oxopropanamide), an ethyl pyruvate bioisoster, in the postischemic brain. In: *Neurotherapeutics*. 2019, vol. 16, pp. 523-537. ISSN 1933-7213 (print). ISSN 1878-7479 (online). DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00711-w>
17. РЕБРОВА, О., БИЮШКИН, В., БЕЛИЧУК, Н. Кристаллическая и молекулярная структура моногидрата тиосемикарбазона диэтиламида пировиноградной кислоты. В: *Доклады Академии наук*. 1981, № 3 (260), pp. 633-636. ISSN 0869-5652 (print). Disponibil: <https://www.mathnet.ru/links/b76e0cf617525f6457ab1b696ef191a7/dan44744.pdf>
18. KRYUKOVA, L., ZELENIN, K., ÉRTEVTSIAN, L., DOBREGO, V. Synthesis and bacteriostatic activity of thiosemicarbazones and isonicotinoylhydrazones of pyruvic acid. In: *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1977, nr. 12 (11), pp. 1609-1611. ISSN 0091-150X (print). ISSN 1573-9031 (online). DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00778278>
19. РЕБРОВА, О., БИЮШКИН, В., МАЛИНОВСКИЙ, Т., НЕЖЕЛЬСКАЯ, Л., БЕЛИЧУК, Н. Кристаллическая и молекулярная структура 4-фенилсемикарбазона диэтиламида пировиноградной кислоты. В: *Доклады Академии наук*. 1983, № 6 (273), pp. 1386-1389. ISSN 0869-5652 (print). Disponibil: <https://www.mathnet.ru/links/a9031ce1f2bd3e711b9329b399e823b2/dan46422.pdf>

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах из баз данных Web of Science и SCOPUS

1. CHUMAKOV, Y., GRAUR, V., **ULCHINA (GRAUR), Y.**, SMAGLII, V., GULEA, A., GARBUZ, O., TSAPKOV, V. Crystal structures of [N'-(2-oxidobenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)-carbamohydrazonothioato (2-)](1, 10-phenanthroline) copper and [N'-(2-oxidobenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)-carbamohydrazonothioato (2-)](2, 2'-bipyridine) copper hemihydrates. In: *Journal of Structural Chemistry*. 2022, nr. 6 (63), pp. 905-913. ISSN 0022-4766. **IF 1.004** DOI: <https://doi.org/10.1134/S0022476622060075>
2. GULEA, A., GRAUR, V., **ULCHINA (GRAUR), IA.**, BOUROSH, P., SMAGLII, V., GARBUZ, O., TSAPKOV, V. Synthesis, Structure, and Biological Activity of Mixed-Ligand Amine-Containing Copper(II) Coordination Compounds with 2-(2-Hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2021, nr. 1 (91), pp. 98–107. ISSN 1608-3350. **IF 0.716** DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070363221010114>
3. GULEA, A., TODERAS, I., GARBUZ, O., **ULCHINA (GRAUR), I.**, GRAUR, V., RAILEAN, N. Biological Evaluation of a Series of Amine-Containing Mixed-Ligand Copper(II) Coordination Compounds with 2-(2-hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide. In: *Microscopy and Microanalysis*. 2022, nr. 5 (28), pp. 1696 - 1702. ISSN 1431-9276 **IF 4.099** DOI: <https://doi.org/10.1017/S1431927622000733>
4. **ULCHINA (GRAUR), I.**, GRAUR, V., TSAPKOV, V., CHUMAKOV, Y., GARBUZ, O., BURDUNIUC, P., CEBAN, E., GULEA, A. Introducing N-Heteroaromatic Bases into Copper(II) Thiosemicarbazone Complexes: A Way to Change their Biological Activity. In: *Chemistry Open*. 2022, nr. 12 (11), pp. 1-7. ISSN 2191-1363. **IF 2.63**. DOI: <https://doi.org/10.1002/open.202200208>

Статьи категории В

1. **УЛЬКИНА (ГРАУР), Я.**, ГРАУР, В., ГУЛЯ, А. Синтез и биологическая активность смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2021, nr. 6 (146), pp. 126-131. ISSN 1814-3237. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5702067>
2. **ULCHINA (GRAUR), I.**, TSAPKOV, V., GRAUR, V., GULEA, A. Synthesis and biological activity of copper(II) coordination compounds with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde N(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2020, nr. 6 (136), pp. 113-118. ISSN 1814-3237. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4431698>

Тезисы в научных сборниках, сопровождаемые постерами, представленные и опубликованные на международных конференциях:

1. GARBUZ, O., TODERAS, I., **ULCHINA (GRAUR), I.**, GRAUR, V., RAILEAN, N., GULEA, A. The antiproliferative, antioxidant activities and toxicity of mixed-ligand amine-containing copper(II) coordination compounds with 2-(2-hydroxybenzylidene)-n-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide. In: *X-th International Conference of Zoologists. "SUSTAINABLE USE AND PROTECTION OF ANIMAL WORLD IN THE CONTEXT OF CLIMATE CHANGE" dedicated to the 75th anniversary from the creation of the first research subdivisions and 60th from the foundation of the Institute of Zoology*, 16-17 sept. 2021. Chişinău: S. n., 2021, pp. 123-129. ISBN 978-9975-157-82-7. DOI: <https://doi.org/10.53937/icz10.2021.20>
2. **ULCHINA (GRAUR), I.**, GRAUR, V., TSAPKOV, V., BESPALOVA, T., GARBUZ, O., GULEA, A. Synthesis and characterization of novel coordination compounds with 1-(piperidin-1-yl)propane-1,2-dione 4- allylthiosemicarbazone. In: *Conferința Națională de Chimie – CNChim – 2022, ediția a XXXVI – a*, October 4 – 7, 2022, Călimănești-Căciulata, România, p. 97. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/97-97_43.pdf
3. **ULCHINA (GRAUR), I.**, GRAUR, V., GARBUZ, O., TSAPKOV, V., GULEA, A. Coordination Compounds of Cu(II) and Ni(II) with 1-(Morpholin-4-yl) propane-1, 2-dione 4-allylthiosemicarbazone: A Protection from Free Radical Damage. In: *8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry*, November 1-30, 2022, Online, p. 32. ISSN 2673-9992. DOI: <https://doi.org/10.3390/ECMC2022-13252>
4. **ULCHINA (GRAUR), I.**, GRAUR, V., TSAPKOV, V., GARBUZ, O., GULEA, A. Synthesis and antioxidant activity of mixed-ligand copper(II) coordination compounds with 1-(piperidin-1-yl)propane-1,2-dione 4- allylthiosemicarbazone. In: *"International scientific and practical conference on „MODERN PROBLEMS OF THE CHEMISTRY OF COORDINATION COMPOUNDS"*, December 22-23, 2022, Bukhara, Uzbekistan, pp. 67-68. Disponibil: https://uniwork.buxdu.uz/resurs/13317_1_A655CEA9E5140E872A6DAFD62B5B16919F2C5F7B.pdf
5. **ULCHINA (GRAUR), I.**, GRAUR, V., BALAN, G., TSAPKOV, V., GULEA, A. Biological investigation of copper mixed ligand coordination compounds with 3,5-dibromosalicylaldehyde 4-allylthiosemicarbazone and N-heteroaromatic bases in the search of new antimicrobial agents. In: *Antimicrobial Chemotherapy Conference 2023*, February 1-2, 2023, Online. Disponibil: <https://az659834.vo.msecnd.net/eventsairwesteuprod/production-bsac-public/7c38451a4f864ab1bda1979e621db410>
6. **ULCHINA (GRAUR), I.**, GRAUR, V., TSAPKOV, V., BESPALOVA, T., GARBUZ, O., GULEA, A. Antioxidant activity of some 3d metal coordination compounds with 1-(piperidin-1-yl)propane-1,2-dione 4-allylthiosemicarbazone. In: *XXVI Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) 2023*, 18-20 april. 2023, Nijni Novgorod, Rusia, p. 246. ISBN 978-5-91326-796-2. Disponibil: <http://www.youngchem-conf.unn.ru/wp->

<content/uploads/2023/04/%D1%81%D0%B1%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA2023.pdf>

7. **ULCHINA (GRAUR), I.** Синтез, строение и биологическая активность смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с птиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида. In: *Conferință științifică națională cu participare Internațională MATERIALE AVANSATE ÎN BIOFARMACEUTICĂ ȘI TEHNICĂ. Dedicată aniversărilor a 75-a de la nașterea academicianului AURELIAN GULEA și de fondare a Universității de Stat din Moldova*, 26 mai 2021. Chișinău: S. n., 2021, pp. 424-440 ISBN 978-9975-89-216-2. Disponibil: <https://usm.md/wp-content/uploads/Invitatie-Program-A.Gulea-75-ani.pdf>

8. **УЛЬКИНА (ГРАУР), Я.** Синтез, противомикробная и противогрибковая активности смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилптиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”*, USM, 10-11 noiembrie 2021. Chișinău: CEP USM, 2021, pp.176-178. ISBN 978-9975-62-469-5. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/176-178_18.pdf

9. **УЛЬКИНА (ГРАУР), Я.** Синтез и противомикробные свойства координационных соединений некоторых 3d металлов с 4-аллилптиосемикарбазоном N-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамидом. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare” dedicată Zilei internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare*, 10-11 noiembr. 2022. Chișinău: CEP USM, 2022, pp. 212-214. ISBN 978-9975-158-60-2. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/212-214_13.pdf

10. **ULCHINA (GRAUR), Ia., GRAUR, V., TSAPCOV, V., CELAC, M., GARBUZ, O., GULEA, A.** Cu(II) complexes with 4-allylthiosemicarbazone as possible antioxidant agents. In: *The National Conference with international participation “Dialogul generațiilor-2022”*, 29-30 sept. 2022. Chișinău : Editura USM, 2022., p. 227. ISBN 978-9975-159-80-7. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/227_6.pdf

Патенты на изобретения:

1. GULEA Aurelian, BĂLAN Greta, **ULCHINA (GRAUR) Ianina**, GRAUR Vasiliu, ȚAPCOV Victor. *[N'-(3,5-dibromo-2-oxidobenziliden)-N-prop-2-en-1-ilcarbamohidrazontioato]piridincupru, care manifestă activitate bacteriostatică față de bacteriile din speciile Bacillus cereus și Bacillus subtilis*. Brevet de invenție 4707 (2006.01); [C07C 47/55](#) (2006.01); [C07C 47/56](#) (2006.01); [C07C 337/08](#) (2006.01); (2006.01); [A61K 31/30](#) (2006.01); [A61K 31/175](#) (2006.01); [A61P 31/04](#) (2006.01). Universitatea De Stat Din Moldova. Nr. deposit A2019 0051. Data deposit 20.06.2019. 2020. Publicat 2020.08.31. In: BOPI. 2020, nr. 8, pp. 52-53. Disponibil: https://www.agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_08_2020.pdf

ADNOTARE

Graur Ianina, “Sinteza, structura și proprietățile biologice ale complexilor cuprului cu liganzi polidentati în baza 4-aliltiosemicarbazonelelor solubile în apă”, Teză de doctor în științe chimice, Chișinău, 2023

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

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

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

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

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

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

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

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

ANNOTATION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

АННОТАЦИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GRAUR IANINA

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

141.02 – CHIMIE COORDINATIVĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2023

ГРАУР ЯНИНА

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

141.02 – КООРДИНАЦИОННАЯ ХИМИЯ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Аprobat spre tipar: 18.09.2023

Formatul hârtiei 60x84¹/₁₆

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tiraj 10 ex.

Coli de tipar.: 2.0

Comanda № 179
