

CZU: 544.142.3:546.56:547.576

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5702067>

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СМЕШАННОЛИГАНДНЫХ  
КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ(II)  
С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНИМИ ЗАМЕЩЕННЫХ  
САЛИЦИЛОВОГО АЛЬДЕГИДА**

*Янина УЛЬКИНА, Василий ГРАУР, Аурелиан ГУЛЯ*

*Молдавский государственный университет*

В данной статье представлен синтез 4-аллилтиосемикарбазонов 2,4-дигидроксибензальдегида ( $H_2L^1$ ), 3,5-дибромсалицилового альдегида ( $H_2L^2$ ) и шести координационных соединений меди(II) с исходными лигандами и гетероароматическими аминами. Новые синтезированные координационные соединения были изучены с применением элементного анализа, ИК-спектроскопии и молярной электропроводности. Для всех полученных веществ была исследована биологическая активность *in vitro* в отношении серии стандартных штаммов, таких как *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) и *Candida albicans* (ATCC 10231). Комплексы меди и комплексы с гетероароматическими аминами проявили более высокую активность по сравнению с исходными тиосемикарбазонами.

**Ключевые слова:** координационные соединения, 2,4-дигидроксибензальдегид, 3,5-дибромсалициловый альдегид, тиосемикарбазоны, противомикробная и противогрибковая активность.

**SINTEZA ȘI ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A COMPUȘILOR COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU  
LIGANZI MICȘTI CU 4-ALILTIOSEMICARBAZONE ALE ALDEHIDELOR SALICILICE SUBSTITUITE**

În lucrare este prezentată sinteza 4-aliltiosemicarbazonei 2,4-dihidroxibenzaldehydei ( $H_2L^1$ ) și aldehydei 3,5-dibromosalicilice ( $H_2L^2$ ) și a șase compuși coordinativi ai cuprului cu acești liganzi și amine heteroaromatice. Compușii noi obținuți au fost studiați cu ajutorul spectroscopiei IR, analizei elementale și al conductivității molare. Pentru toți compușii sintetizați a fost studiată *in vitro* activitatea antibacteriană și antifungică selectivă față de spectrul larg de tulpini standard de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) și *Candida albicans* (ATCC 10231). Compușii cuprului și compușii cu amine heteroaromatice au prezentat o activitate mai mare comparativ cu tiosemicarbazonele inițiale.

**Cuvinte-cheie:** compuși coordinativi, 2,4-dihidroxibenzaldehydă, aldehydă 3,5-dibromosalicilică, tiosemicarbazone, activitate antibacteriană, antifungică.

**SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF MIXED LIGAND COPPER(II) COORDINATION  
COMPOUNDS WITH 4-ALYLTHIOSEMICARBASONES OF SUBSTITUTED SALICYLALDEHYDE**

The paper presents the synthesis of the 2,4-dihydroxybenzaldehyde ( $H_2L^1$ ) and 3,5-dibromosalicyl aldehyde ( $H_2L^2$ ) 4-allylthiosemicarbazones and six coordination compounds of copper with these ligands and heteroaromatic amines. The newly obtained compounds were investigated by elemental analysis, IR spectroscopy and molar electric conductivity. For the synthesized compounds, the antibacterial and antifungal activities *in vitro* were studied on a series of standard strains, such as *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) and *Candida albicans* (ATCC 10231). Copper compounds and compounds with heteroaromatic amines showed a higher activity compared to the initial thiosemicarbazones.

**Keywords:** coordination compounds; 2,4-dihydroxybenzaldehyde; 3,5-dibromosalicylic aldehyde; thiosemicarbazone; antibacterial, antifungal activity.

**Введение**

Координационные соединения находят широкое применение в различных областях науки. Тиосемикарбазоны обычно действуют как хелатирующие агенты с ионами переходных и непереходных металлов, связанными через атомы серы и азота, и имеют огромное фармацевтическое применение. Исследование комплексов тиосемикарбазонов меди выявило их активное взаимодействие с ДНК, по сравнению с исходными тиосемикарбазонами без металла [1]. Среди металлов медь является важнейшим микроэлементом, необходимым для функционирования организмов в ряде важных биологических

процессов. При исследовании комплексов тиосемикарбазонов с медью(II) было выявлено, что данные комплексы проявляют противораковую, цитотоксическую, противомикробную и противогрибковую активность [2-4]. Так как в настоящее время разработка менее токсичных и более экономичных препаратов стала важной областью фармацевтических исследований, соединения, описанные в данной статье, представляют интерес.

Цель работы: нахождение условий синтеза координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами 2,4-дигидроксibenзальдегида ( $H_2L^1$ ) и 3,5-дибромсалицилового альдегида ( $H_2L^2$ ), содержащих в своём составе амины, а также установление их состава, физико-химических и биологических свойств.

### Экспериментальная часть

#### Материалы и методы

4-аллилтиосемикарбазид был получен в результате реакции аллилизотиоцианата с гидразингидратом [5]. 2,4-дигидроксibenзальдегид, 3,5-дибромсалициловый альдегид (Sigma-Aldrich), соли металлов и гетероароматические амины были использованы в полученном виде.

Инфракрасные спектры соединений записывались на спектрофотометре Bruker ALPHA FTIR при комнатной температуре в диапазоне 4000-400  $cm^{-1}$ .

Содержание меди в синтезированных координационных соединениях определяли методами титрования, аналогично литературным методикам [6-7].

Температуру плавления лигандов измеряли капиллярным методом [8].

Значения молярной электропроводности определяли в 10 мМ растворах диметилформамида с помощью мостика R-38.

#### Синтез 4-аллилтиосемикарбазона 2,4-дигидроксibenзальдегида ( $H_2L^1$ )

4-аллилтиосемикарбазон 2,4-дигидроксibenзальдегида ( $H_2L^1$ ) (Схема 1) был получен согласно методике, описанной в [9].

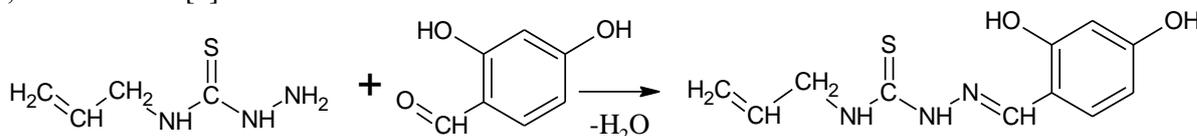


Схема 1. Синтез 4-аллилтиосемикарбазона 2,4-дигидроксibenзальдегида ( $H_2L^1$ ).

4-аллилтиосемикарбазид (1.31 г, 10 ммоль) растворяли в 20 мл этанола при постоянном перемешивании. Затем в реакционную смесь был добавлен этанольный раствор (15 мл) 2,4-дигидроксibenзальдегида (2.51 г, 10 ммоль) и смесь перемешивалась при температуре 80°C в течение двух часов. После охлаждения был выделен белый мелкокристаллический продукт, который был отфильтрован, промыт этанолом и высушен на воздухе. Белый мелкокристаллический порошок: выход 85%; т. пл. 186-188°C; М. 251.30 г/моль.

Основные пики ИК ( $cm^{-1}$ ):  $\nu(OH)$  3384, 3289,  $\nu(NH)$  3133, 3051,  $\nu(C=C$  аллил) 1644,  $\nu(C=N^I)$  1622,  $\nu(C=S)$  1319,  $\nu(C-O)$  1221, 1205.

#### Синтез 4-аллилтиосемикарбазона 3,5-дибромсалицилового альдегида ( $H_2L^2$ )

4-аллилтиосемикарбазон 3,5-дибромсалицилового альдегида ( $H_2L^2$ ) (Схема 2) был получен согласно модифицированной методике, описанной в [10].

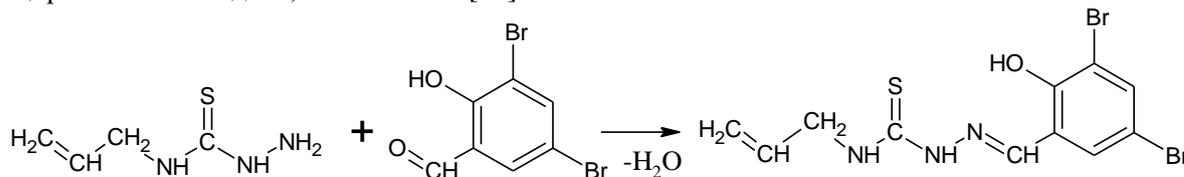


Схема 2. Синтез 4-аллилтиосемикарбазона 3,5-дибромсалицилового альдегида ( $H_2L^2$ ).

4-аллилтиосемикарбазид (1.31 г, 10 ммоль) был растворен в 20 мл этанола при постоянном перемешивании. После этого в реакционную смесь был добавлен этанольный раствор (15 мл) 3,5-дибром-

салицилового альдегида (3.93 г, 10 ммоль) и смесь перемешивалась при температуре 80°C в течение двух часов. После охлаждения был выделен желтый мелкокристаллический продукт, который был отфильтрован, промыт этанолом и высушен на воздухе. Желтый мелкокристаллический порошок: выход 84%; т. пл. 210-212°C; М. 393.10 г/моль.

Основные пики ИК (см<sup>-1</sup>): ν(OH) 3392, ν(NH) 3147, 3121, ν(C=C аллил) 1644, ν(C=N<sup>1</sup>) 1605, ν(C=S) 1324, ν(C-O) 1222.

### Синтез координационных соединений

Комплексы **I** и **IV** были получены смешиванием горячих этанольных растворов H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> и H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> соответственно с моногидратом ацетата меди(II) в молярном соотношении 1:1. Во время перемешивания образовались осадки коричневого цвета. Полученные соединения были отфильтрованы и высушены при комнатной температуре. Комплексы **II-III**, **V-VI** были получены растворением комплексов **I** и **IV** в этаноле с добавлением в реакционную смесь соответствующего гетероароматического амина: 4-пиколин (**II**, **V**) и 3-пиколин (**III**, **VI**). Полученные осадки были профильтрованы, промыты небольшим количеством этанола и высушены на воздухе.

### Биологические исследования

#### Противомикробная активность

Противомикробная активность лигандов и полученных комплексов изучалась *in vitro* в отношении *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ATCC 11778) и *Bacillus subtilis* (ATCC 6633). МПК (минимальная подавляющая концентрация) и МБК (минимальная бактерицидная концентрация) определяли методом серийных разведений в жидкой питательной среде [11-12]. Исследуемые вещества были растворены в ДМСО при концентрации 10 мг/мл. Затем было проведено еще одно разбавление, рН питательной среды 7.0.

#### Противогрибковая активность

Противогрибковые свойства синтезированных веществ исследовались *in vitro* в отношении штаммов *Candida albicans* (ATCC 10231). Активность изучалась в жидкой питательной среде Сабуро (рН 6.8). Инокулянты готовили из стеблей грибов, собранных в течение 3-7 дней. Их концентрация в суспензии (2-4)·10<sup>6</sup> КОЕ/мл. Посев на дрожжи и мицеллы инкубировали при 37°C в течение 7 и 14 дней соответственно.

### Результаты и обсуждения

Было синтезировано два тиосемикарбазона H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>, H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> и шесть новых координационных соединений металла. Комплексы **I** и **IV** были получены реакцией лиганда с моногидратом ацетата меди(II), остальные комплексы были получены при взаимодействии комплексов **I** и **IV** соответственно с гетероароматическими аминами. Синтезированные координационные соединения представляют собой мелкокристаллический порошок и стабильны на воздухе. На основе элементного анализа на медь были предложены общие формулы Cu(L<sup>1,2</sup>)H<sub>2</sub>O и Cu(A)(L<sup>1,2</sup>) (A=4-пиколин (4-Pic) и 3-пиколин(3-Pic)).

Таблица 1

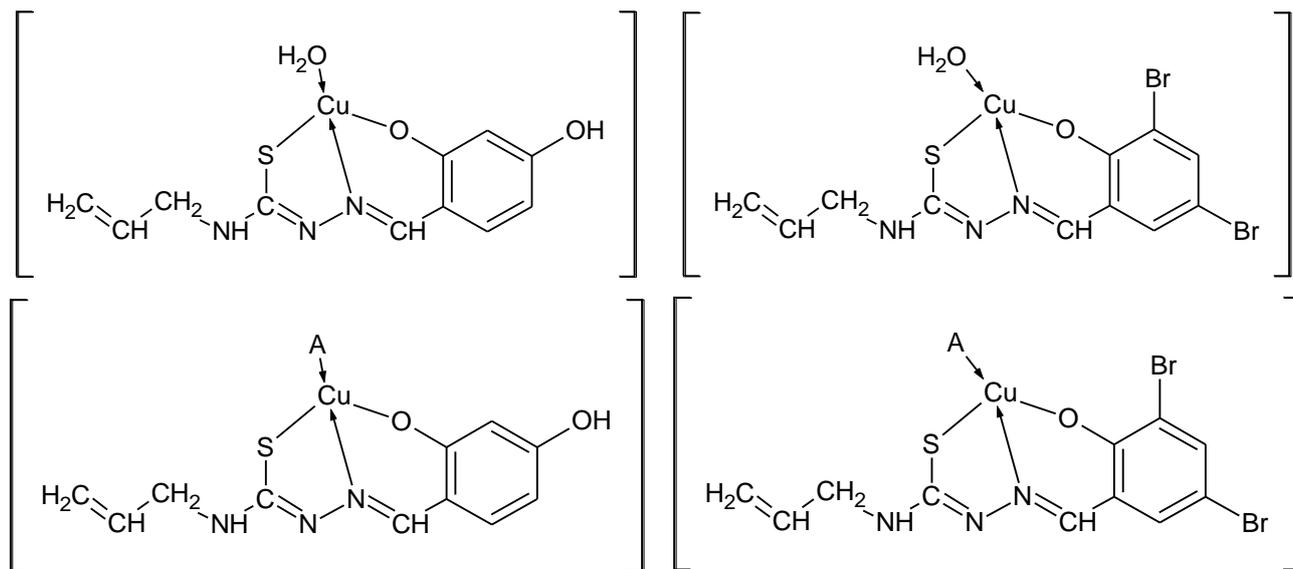
Характеристика синтезированных координационных соединений металлов (I-VI)

№	Вещество	Брутто-формула	η <sup>a</sup> , %	Найдено / вычислено, металл %	λ <sup>b</sup>
<b>I</b>	Cu(L <sup>1</sup> )H <sub>2</sub> O	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> CuN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	80	19.21/19.39	10
<b>II</b>	Cu(4-Pic)(L <sup>1</sup> )	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> CuN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	87	15.59/15.65	9
<b>III</b>	Cu(3-Pic)(L <sup>1</sup> )	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> CuN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	89	15.66/15.65	11
<b>IV</b>	Cu(L <sup>2</sup> )H <sub>2</sub> O	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>2</sub> CuN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	83	13.44/13.36	10
<b>V</b>	Cu(4-Pic)(L <sup>2</sup> )	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Br <sub>2</sub> CuN <sub>4</sub> OS	86	11.58/11.60	11
<b>VI</b>	Cu(3-Pic)(L <sup>2</sup> )	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Br <sub>2</sub> CuN <sub>4</sub> OS	88	11.50/11.60	8

a – выход; b – молярная электропроводность в диметилформамиде при комнатной температуре, Ом<sup>-1</sup>·см<sup>2</sup>·моль<sup>-1</sup>.

Значения молярной электропроводности синтезированных комплексов **I-VI** находятся в диапазоне 8-11 Ом<sup>-1</sup>·см<sup>2</sup>·моль<sup>-1</sup>, что означает, что комплексы **I-VI** являются неэлектролитами.

Тиосемикарбазоны **H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>**, **H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>** координируются как дважды депротонированные трехдентатные лиганды с ONS-набором донорных атомов. Способ координации лигандов к центральному атому был определен сравнительным анализом ИК-спектров координационных соединений **I-VI** и лигандов **H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>**, **H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>**. Тиосемикарбазоны координируются к центральному атому через депротонированный фенольный кислород, азотиновый азот и серу в тиольной форме, образуя пяти- и шестичленные металлоциклы. Предположительное распределение химических связей представлено на схеме 3.



A= 3-Pic, 4-Pic.

A= 3-Pic, 4-Pic.

Схема 3. Вероятное распределение химических связей в координационных соединениях меди(II).

Для всех синтезированных веществ была изучена противомикробная и противогрибковая активность *in vitro* в отношении серии стандартных штаммов. Изучение противомикробной и противогрибковой активности (Таблица 2) показало, что исходные лиганды и их координационные соединения проявляют бактериостатическую и бактерицидную активность. Активность синтезированных соединений менее выражена по отношению к грибам, чем к грамположительным микроорганизмам.

Таблица 2

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) и минимальная бактерицидная концентрация (МБК) (мкг/мл)

Соединение	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923		<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778		<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
<b>H<sub>2</sub>L<sup>1</sup></b>	15.63	31.25	- <sup>a</sup>	-	-	-	250.0	500.0
<b>I</b>	0.1221	0.2441	1.953	3.906	1.953	3.906	500.0	-
<b>II</b>	0.9765	1.9531	1.9531	3.906	-	-	125.0	250.0
<b>III</b>	0.9766	1.9531	1.9531	3.906	-	-	125.0	250.0
<b>H<sub>2</sub>L<sup>2</sup></b>	0.9766	1.9531	1.9531	3.906	-	-	500.0	-
<b>IV</b>	0.03052	0.9766	0.4883	0.9766	0.2441	0.4883	125.0	250.0
<b>V</b>	1.953	3.906	0.9766	1.953	0.9766	1.953	125.0	250.0
<b>VI</b>	1.953	3.906	0.9766	1.953	0.9766	1.953	125.0	250.0

a – не изучались.

Исходные тиосемикарбазоны  $H_2L^1$ ,  $H_2L^2$  и их координационные соединения меди(II) проявляют селективную противомикробную и противогрибковую активность в отношении серии стандартных штаммов *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) и *Candida albicans* (ATCC 10231) в диапазоне концентраций 0.03052-500.0 мкг/мл. Наибольшую активность проявил комплекс меди(II) 4-аллилтиосемикарбазона 3,5-дибромсалицилового альдегида. Сравнение антибактериальной и противогрибковой активности этих соединений по отношению к выбранным типам бактерий показывает, что комплексы металла и комплексы с гетероароматическими аминами являются более активными, чем исходные тиосемикарбазоны. Было также выявлено, что положение метильной группы в гетероароматических аминах не влияет на изменение активности.

### Выводы

Нами были синтезированы 4-аллилтиосемикарбазоны 2,4-дигидроксibenзальдегида и 3,5-дибромсалицилового альдегида и шесть новых комплексов меди(II). Полученные вещества изучались, используя ИК-спектроскопию, элементный анализ и молярную электропроводность. Было определено, что координационные соединения проявляют противомикробную и противогрибковую активность в диапазоне концентраций 0.03052-500.0 мкг/мл.

### Литература:

1. SARYAN, L.A., MAILER, K., KRISHNAMURTI, C., ANTHOLINE, W., PETERING, D.H. Interaction of 2-formylpyridine thiosemicarbazone copper(II) with. In: *Ehrlich ascites tumor cells. Biochemical pharmacology*, 1981, vol.30, no.12, p.1595-1604.
2. PAHONTU, E., FALA, V., GULEA, A., POIRIER, D., TAPCOV, V., ROSU, T. Synthesis and characterization of some new Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes with salicylidene thiosemicarbazones: Antibacterial, antifungal and *in vitro* antileukemia activity. In: *Molecules*, 2013, vol.18, no.8, p.8812-8836.
3. MATHEWS, N.A., KURUP, MRP. *In vitro* biomolecular interaction studies and cytotoxic activities of copper(II) and zinc(II) complexes bearing ONS donor thiosemicarbazones. In: *Appl Organomet Chem.*, 2021, no.35, p.e6056.
4. ANJUM, R., PALANIMUTHU, D., KALINOWSKI, D., LEWIS, W., PARK, K., KOVACEVIC, Z., IRFAN, U., RICHARDSON, D. Synthesis, Characterization, and *in vitro* Anticancer Activity of Copper and Zinc Bis (Thiosemicarbazone) Complexes. In: *Inorganic chemistry*, 2019, vol.58, no.20, p.13709-13723.
5. XIAN, Z., GEN, 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, p.681-684.
6. ПОДЧАЙНОВА, В.Н., СИМОНОВА, Л.Н. *Медь. Аналитическая химия элементов*. Москва: Наука, 1990, с.78-80.
7. БЕЛЯВСКАЯ, Т.А. *Практическое руководство по гравиметрии и титриметрии*. Москва: Издательство Московского университета, 1986, с.123.
8. Межгосударственный стандарт. ГОСТ 18995.4-73. *Методы определения интервала температуры плавления*, 1973.
9. 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, no.10, p.1767-1768.
10. GULEA, A., POIRIER, D., ROY, J., STAVILA, V., BULIMESTRU, I., TAPCOV, V., BIRCA, M., POPOVSCI, L. *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, no.6, p.806-818.
11. PAHONTU, E., USATAIA, I., GRAUR, V., CHUMAKOV, Y., PETRENKO, P., GUDUMAC, V., GULEA, A. Synthesis, characterization, crystal structure of novel Cu(II), Co(III), Fe(III) and Cr(III) complexes with 2-hydroxybenzaldehyde 4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone: Antimicrobial, antioxidant and *in vitro* antiproliferative activity. In: *Applied Organometallic Chemistry*, 2018, vol.32, no.12, p.4544.
12. PAHONTU, E., ILIEȘ, D., SHOVA, S., OPREAN, C., PĂUNESCU, V., OLARU, O., RĂDULESCU, F., GULEA, A., ROȘU, T., DRĂGĂNESCU, D. Synthesis, characterization, antimicrobial and antiproliferative activity evaluation of Cu(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) and Pt(II) complexes with isoniazid-derived compound. In: *Molecules*, 2017, vol.22, no.4, p.650.

Исследование выполнено согласно государственной программе, проект 20.80009.5007.10.

### Благодарности

Мы признательны О.Бурдунок и Г.Балан за определение биологической активности исследуемых нами химических соединений.

**Данные авторов:**

**Янина УЛЬКИНА**, докторант, докторальная школа химических наук, МолдГУ.

**E-mail:** yanauk@mail.ru

**ORCID:** 0000-0002-3345-7539

**Василий ГРАУР**, докт.хим.наук, исследователь, МолдГУ.

**E-mail:** vgraur@gmail.com

**ORCID:** 0000-0001-8153-2153

**Аурелиан ГУЛЯ**, докт.хаб., проф.унив., академик АН Молдовы.

**E-mail:** guleaurelian@gmail.com

**ORCID:** 0000-0003-2010-7959

*Prezentat la 15.10.2021*