

УДК 541.49+544.126.5+544.165+544.22+546.55/.59

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ(II) БЕНЗОИЛГИДРАЗОНА 2-(N-ТОЗИЛАМИНО)БЕНЗАЛЬДЕГИДА

© 2024 г. Б. В. Чальцев¹, А. С. Бурлов¹, *, В. Г. Власенко², Ю. В. Кошкин¹,
А. А. Зубенко³, А. И. Клименко³, В. А. Лазаренко⁴,
С. А. Машенко¹, Е. В. Коршунова¹, Т. В. Лифинцева⁵

¹НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия

²НИИ физики Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия

³Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт, Новочеркасск, Россия

⁴Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

⁵Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

*e-mail: anatoly.burlov@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.03.2024 г.

После доработки 24.04.2024 г.

Принята к публикации 03.05.2024 г.

Осуществлен синтез ряда новых комплексов меди(II) бензоилгидразона 2-(N-тозиламино)бензальдегида (H_2L) $CuLL^n$ ($n = 1-6$) с гетероциклическими донорными лигандами ($L^1 = 1$ -пропил-2-аминобензимидазол, $L^2 = 1$ -гексил-2-аминобензимидазол, $L^3 = 1$ -октил-2-аминобензимидазол, $L^4 = 2,2'$ -бипиридин, $L^5 = 1,10$ -фенантролин, $L^6 = 2$ -аминопиридин). Строение и состав полученных соединений установлены методом элементного анализа, 1H ЯМР, ИК-спектроскопии и магнетохимии. Молекулярное строение комплексов $CuLL^{1,2,4-6}$ определено с помощью PCA (CCDC № 2341480 ($CuLL^1$), 2341468 ($CuLL^2$), 2341478 ($CuLL^4$), 2341477 ($CuLL^5$), 2341479 ($CuLL^6$)). Исследована биологическая активность комплексов. Обнаружено, что аддукты с L^1 , L^2 и L^6 проявляют значительно более высокую протистотоксичную активность, чем препарат сравнения хлорохин.

Ключевые слова: бензоилгидразон, 2-(N-тозиламино)бензальдегид, комплексы меди(II), ИК-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0132344X24120026, **EDN:** LMGNPS

Гидразоны ароматических альдегидов — широкий класс лигандов, который представляет научный интерес в силу их вариативности строения и свойств. Такие органические лиганды, в зависимости от конкурентного связывания их донорных центров с атомом металла, позволяют получать комплексы с самым разнообразным строением и составом координационного полиэдра (низкосимметричные моноядерные, полиядерные и полимерные структуры), что обуславливает многообразие физико-химических свойств полученных соединений [1, 2].

Комплексы металлов на основе гидразонов обладают широким спектром биологической активности, что делает их перспективными для практического использования как лекарственных средств и зондов при диагностике различных заболеваний. В частности, комплексы гидразонов железа(II), железа(III) и меди(II)

демонстрируют высокую противоопухолевую активность [3, 4]. Как показано в работах [5, 6], подобные комплексы проявляют цитотоксические свойства в отношении аденокарциномы, что делает класс этих соединений перспективным для поиска противораковых препаратов. В работах [7, 8] продемонстрирована значительная антимикробная активность комплексов 3d-металлов на основе гидразонов. Например, комплексы 3d-металлов бензоилгидразона 5-бромсалицилового альдегида проявляют антибактериальную активность и демонстрируют способность неселективного связывания с ДНК с последующим ее разрушением [9].

Кроме биологической активности, данный класс соединений обладает широким спектром практически значимых химико-физических свойств. Комплексы Cu(II), Ni(II), Dy(III) проявляют интересные магнитно-активные

свойства, что делает класс этих соединений перспективным для поиска молекулярных магнетиков [10–13]. Ряд биядерных аддуктов Cu(II) с имидазолом демонстрируют величину константы обменного взаимодействия J от -17.2 до -19.7 см $^{-1}$ [14]. Комплексы гидразонов редкоземельных элементов обладают фотолюминесцентными свойствами и использовались в качестве эмиссионного слоя в OLED [15–17]. OLED-устройства на основе гидразонов Yb(III) излучали в инфракрасной области спектра и имели квантовый выход до 1.4%. Помимо этого, получены катализаторы окисления спиртов на основе ароилгидразонатов оксованадия(IV) [18]. Ароилгидразонаты ароматических альдегидов меди(II) могут использоваться как присадки для повышения износостойкости в узлах трения [19].

Несмотря на значительные успехи, которые достигнуты в химии комплексов полидентатных лигандов, имеется ограниченное количество систематических исследований, занимающихся изучением влияния природы донорных атомов, заместителей лигандной системы и условий реакции на формирование, строение и физико-химические свойства металлохелатов. Особо недостаточно освещен вопрос аддуктообразования с такими комплексами. В качестве редкого примера можно привести работы, где на основе замещенных гидразонов салицилового альдегида получен ряд аддуктов различных металлов [20, 21], структуры которых определены методом РСА и установлены их спектральные, магнитные и вольтамперометрические характеристики. Отмечается, что эти аддукты также имеют тенденцию к неизбирательному встраиванию к ДНК. Среди синтезированных и структурно охарактеризованных аддуктов гетероциклических оснований (2,2'-бипиридин, 1,10-фенантролин, бензимидазол, трифенилфосфин и т.д.) на основе металлохелатов тозилламинфункционализированных тридентатных оснований Шиффа [22–25] с различным сочетанием N, O и S донорных центров в координационном узле комплексы металлов с аминокетероциклами представляют наибольший интерес. Производные аминокетолов и аминокетозин входят в состав большинства жизненно важных биологических молекул: пуриновых оснований, ферментов, протеинов, нуклеиновых кислот и некоторых витаминов [26]. Поэтому аминокетероциклические лиганды являются легкодоступными соединениями для моделирования связывания металлов в природных объектах при изучении их роли в биохимических процессах [27–29]. Определение центров локализации координационной связи в таких системах представляется крайне важным для направленного синтеза фармацевтических препаратов для

диагностики, терапии и разработки методов иммобилизации биологических молекул на металлических поверхностях [30]. Аминогетероциклы, содержащие несколько потенциальных донорных центров — эндоциклических атомов азота, кислорода и экзоциклических атомов азота аминогруппы, являются удобными и простыми моделями для изучения проблемы конкурентной координации амбидентатных лигандных систем [31–38].

Цель настоящей работы — синтез бензоилгидразона 2-(N-тозиламино)бензальдегида и аддуктов комплексов Cu(II) на его основе с дополнительными гетероциклическими лигандами: 1-пропил-2-аминобензимидазолом, 1-гексил-2-аминобензимидазолом, 1-октил-2-аминобензимидазолом, 2,2'-бипиридином, 1,10-фенантролином, 2-аминопиридином, установление молекулярных структур полученных комплексов и исследование биологической активности полученных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступные бензоилгидразид (CAS No.: 613-94-5) (>98%), моногидрат ацетата меди(II) (CAS No.: 6046-93-1) (>99%), 2,2'-бипиридин (CAS No.: 366-18-7) (>99%), 1,10-фенантролин (CAS No.: 66-71-7) (>99%), 2-аминопиридин (CAS No.: 504-29-0) (>99%), все Alfa Aesar. 2-(N-тозиламино)бензальдегид получали по методике [39]. 1-Алкил-2-аминобензимидазолы синтезировали по методике [40].

N-[[2-[(4-метилфенил)сульфониламино]фенил] метилиденамино]бензамид (H₂L) получали конденсацией 2.75 г (0.01 моль) 2-N-тозиламинобензальдегида и 1.36 г (0.01 моль) бензгидразида в 50 мл этанола. Смесь кипятили в течение часа. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 10 мл этанола и перекристаллизовывали из этанола.

Белые кристаллы. Выход 3.35 г (85%). $T_{\text{пл}} = 194\text{--}195^\circ\text{C}$.

Найдено, %: C 63.85; H 4.90; N 10.73.

Для $C_{21}H_{19}N_3O_3S$

вычислено, %: C 64.11; H 4.87; N 10.68.

ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3193 сл (NH), 1667 с (C=O), 1655 с, 1634 с (CH=N), 1607 с, 1579 с, 1565 сл, 1494 с, 1463 с, 1377 с, 1336 с (asSO_2), 1290 с, 1207 сл, 1180 сл, 1155 ос (sSO_2), 1089 ср, 1048 ср, 1028 осл, 960 сл, 935 сл, 909 ср, 851 сл, 812 ср, 766 ср, 706 сл, 689 сл, 663 ср, 615 сл, 568 сл. Спектр ЯМР¹H (DMSO-d₆; δ , м.д.):

2.30 (3H, с, CH₃); 7.16–7.19 (1H, м, C_{ар}–H); 7.30–7.32 (4H, м, C_{Ар}–H); 7.55–7.63 (4H, м, C_{Ар}–H); 7.68 (2H, д, ³J = 7.4 Гц, C_{Ар}–H); 7.98 (2H, д, ³J = 7.4 Гц, C_{Ар}–H); 8.56 (1H, с, CH=N), 11.10 (1H, с, NH–Ts); 12.09 (1H, с, NH–CO).

Комплексы CuLLⁿ. К горячему раствору 0.39 г (0.001 моль) H₂L в 20 мл метилового спирта добавляли 0.2 г (0.001 моль) моногидрата ацетата меди(II) и 0.001 моль гетероциклического основания (Lⁿ, n = 1–6) (0.18 г 1-пропил-2-аминобензимидазола (L¹), или 0.22 г 1-гексил-2-аминобензимидазола (L²), или 0.25 г 1-октил-2-аминобензимидазола (L³), или 0.16 г 2,2'-бипиридина (L⁴), или 0.2 г 1,10-фенантролина (L⁵), или 0.1 г 2-аминопиридина (L⁶)) в 10 мл этанола. Смесь кипятили в течение 2 ч. Выпавшие после охлаждения осадки отфильтровывали, промывали 2 раза по 5 мл этанолом, перекристаллизовывали из смеси CH₂Cl₂–CH₃OH (1 : 2) и высушивали в сушильном шкафу при 100°C. Кристаллы для РСА выращивали из смеси хлористый метилен–метанол (1 : 2).

Аддукт CuLL¹ получали из 0.39 г (0.001 моль) бензоилгиразона 2-(N-тозиламино)бензальдегида, 0.18 г (0.001 моль) 1-пропил-2-аминобензимидазола и 0.2 г (0.001 моль) моногидрата ацетата меди(II). Зеленые кристаллы. Выход 0.53 г (80%). T_{пл} > 250°C.

Найдено, %: С 58.00; Н 5.22; N 12.71; Cu 9.70.
Для C₃₂H₃₄N₆O₄SCu
вычислено, %: С 58.04; Н 5.18; N 12.69; Cu 9.60.

ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3382 сл (NH₂), 3305 сл, 3216 о.сл, 1633 ср, 1614 ср (CH=N), 1556 сл, 1545 ср, 1504 с, 1492 с, 1467 о.с, 1441 с, 1398 сл, 1380 с, 1352 с, 1294 сл, 1279 ср (асSO₂), 1261 ср, 1243 ср, 1211 сл, 1133 о.с (сSO₂), 1086 о.с, 1036 сл, 959 ср, 928 сл, 911 о.сл, 876 сл, 859 сл, 836 о.сл, 813 сл, 789 о.сл, 749 ср, 710 ср, 666 ср, 594 о.сл.

μ_{эфф} = 1.80 М.Б. (295 К).

Аддукт CuLL² получали из 0.39 г (0.001 моль) H₂L, 0.22 г (0.001 моль) 1-гексил-2-аминобензимидазола, 0.2 г (0.001 моль) моногидрата ацетата меди(II). Коричневые кристаллы. Выход 0.46 г (69%). T_{пл} = 210–211°C.

Найдено, %: С 60.85; Н 5.50; N 12.47; Cu 9.61.
Для C₃₄H₃₆N₆O₃SCu
вычислено, %: С 60.74; Н 5.40; N 12.50; Cu 9.45.

ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3426 ср (NH₂), 3328 ср, 3247 осл, 3223 осл, 3180 осл, 3059 осл, 3022 осл, 1634 ос (CH=N), 1615 с, 1556 с 1502 ос, 1468 ос,

1441 ср, 1380 ос, 1351 ос, 1295 сл (асSO₂), 1262 ср, 1245 ср, 1210 сл, 1174 осл, 1133 ос (сSO₂), 1105 осл, 1083 ос, 1038 сл, 1019 сл, 958 ср, 948 ср, 872 сл, 858 ср, 835 осл, 810 сл, 788 сл, 762 сл, 751 ср, 707 с, 661 ср, 594 сл, 567 с.

μ_{эфф} = 1.82 М.Б. (295 К).

Аддукт CuLL³ получали из 0.39 г (0.001 моль) H₂L, 0.25 г (0.001 моль) 1-октил-2-аминобензимидазола, 0.2 г (0.001 моль) моногидрата ацетата меди(II). Коричневые кристаллы. Выход 0.49 г (70%). T_{пл} = 205–206°C.

Найдено, %: С 61.86; Н 5.84; N 12.09; Cu 9.14.
Для C₃₆H₄₀N₆O₃SCu
вычислено, %: С 61.74; Н 5.76; N 12.00; Cu 9.07.

ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3418 с (NH₂), 3302 сл, 3248 осл, 3174 ср, 1654 с (CH=N), 1613 с, 1597 ср, 1557 с, 1504 ос, 1492 с, 1463 о.с, 1440 ср, 1378 с, 1348 с, 1296 ср (асSO₂), 1264 ср, 1248 сл, 1211 сл, 1131 о.с (сSO₂), 1083 о.с, 1032 сл, 955 с, 862 с, 744 с, 708 с, 665 с, 596 сл, 567 с, 555 сл, 544 ср.

μ_{эфф} = 1.79 М.Б. (295 К).

Аддукт CuLL⁴ получали из 0.39 г (0.001 моль) H₂L, 0.16 г (0.001 моль) 2,2'-бипиридина, 0.2 г (0.001 моль) моногидрата ацетата меди(II). Темно-зеленые кристаллы. Выход 0.32 г (52%). T_{пл} > 250°C.

Найдено, %: С 61.65; Н 4.24; N 11.53; Cu 10.46.
Для C₃₁H₂₅N₅O₃SCu
вычислено, %: С 60.92; Н 4.12; N 11.46; Cu 10.40.

ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1616 ср (CH=N), 1605 сл, 1593 ср, 1556 сл, 1499 ос, 1490 с, 1475 ср, 1440 о.с, 1378 о.с, 1353 ср, 1294 ср (асSO₂), 1279 ср, 1247 сл, 1233 о.сл, 1210 о.сл, 1178 о.сл, 1157 о.сл, 1137 о.с (сSO₂), 1084 с, 1042 ср, 1026 сл, 1004 о.сл, 965 ср, 953 ср, 859 с, 827 сл, 765 с, 735 сл, 723 с, 696 сл, 665 с.

μ_{эфф} = 1.87 М.Б. (295 К).

Аддукт CuLL⁵ получали из 0.39 г (0.001 моль) H₂L, 0.2 г (0.001 моль) 1,10-фенантролина, 0.2 г (0.001 моль) моногидрата ацетата меди(II). Темно-зеленые кристаллы. Выход 0.32 г (50%). T_{пл} = 215–216°C.

Найдено, %: С 61.82; Н 4.50; N 10.85; Cu 9.78.
Для C_{33.5}H₂₇N₅O_{3.5}SCu
вычислено, %: С 61.79; Н 4.18; N 10.75; Cu 9.76.

ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1612 ср ($\text{CH}=\text{N}$), 1593 ср , 1556 сл , 1518 ср , 1488 о.сл , 1468 с , 1428 с , 1377 о.с , 1346 ср , 1274 с ($_{\text{ас}}\text{SO}_2$), 1226 сл , 1209 сл , 1173 сл , 1139 о.с ($_{\text{с}}\text{SO}_2$), 1086 с , 1035 ср , 960 ср , 948 ср , 858 с , 844 ср , 826 сл , 814 сл , 768 сл , 717 с , 697 о.сл , 667 с , 643 о.сл .

$\mu_{\text{эфф}} = 1.84$ М.Б. (295 К).

Аддукт CuLL⁶ получали из 0.39 г (0.001 моль) H_2L , 0.1 г (0.001 моль) 2-аминопиридина, 0.2 г (0.001 моль) моногидрата ацетата меди(II). Кристаллы зеленого цвета. Выход 0.41 г (75%). $T_{\text{пл}} > 250^\circ\text{C}$.

Найдено, %: С 56.82; Н 4.49; N 12.65; Cu 11.67.

Для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{SCu}$

вычислено, %: С 56.87; Н 4.22; N 12.75; Cu 11.57.

ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3489 ср (NH_2), 3395 с (NH), 1635 с ($\text{CH}=\text{N}$), 1612 ср , 1597 сл , 1561 сл , 1503 о.с , 1479 ср , 1454 ср , 1441 ср , 1380 ср , 1357 ср , 1279 с ($_{\text{с}}\text{SO}_2$), 1264 ср , 1244 ср , 1212 сл , 1184 о.сл , 1162 сл , 1132 с ($_{\text{ас}}\text{SO}_2$), 1089 с , 1054 о.сл , 1037 о.сл , 953 с , 930 о.сл , 866 с , 816 сл , 768 сл , 747 сл , 736 сл , 710 с , 667 с , 642 осл , 605 о.сл , 564 ср , 540 ср , 523 ср , 511 с .

$\mu_{\text{эфф}} = 1.76$ М.Б. (295 К)

Элементный анализ на С, Н, N выполняли на приборе Carlo Erba Instruments TCM 480. Анализ на металл проведен весовым методом. Температуру плавления измеряли на столике Кофлера. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Varian Unity-300 (300 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$. Химические сдвиги ядер ^1H приведены относительно остаточных сигналов дейтерорастворителя. ИК-спектры образцов регистрировали на приборе Varian 3100-FTIR Excalibur в области 4000–400 см^{-1} методом нарушенного полного внутреннего отражения. Удельную магнитную восприимчивость определяли относительным методом Фарадея. В качестве эталона для калибровки использовали $\text{Hg}[\text{Co}(\text{CNS})_4]$.

РСА монокристаллов $\text{CuLL}^{1,2,4-6}$ проведен на синхротронной станции “Белок/РСА” НИЦ “Курчатовский институт” [41, 42]. Дифракционные данные получены в прямой геометрии ($\theta = 0^\circ$) и в комбинации прямой и повернутой геометрии ($\theta = 0^\circ$ для первого набор данных и $\theta = 15^\circ$ для второго набора данных) с использованием 2D позиционно-чувствительного детектора Rayonix SX165 CCD ($\lambda = 0.80246 \text{ \AA}$, $T = 100 \text{ K}$, ф-сканирование с шагом 1.0°). Данные были проиндексированы и интегрированы с помощью программных пакетов XDS и XSCALE [43]. Кристаллографические

структуры решены прямыми методами (внутренняя фазировка) с помощью SHELXT [44]. Анализ и построение конечной модели проведены с помощью программы Olex2 [45] и SHELXL [46] с использованием полноматричного метода наименьших квадратов F^2 с анизотропными смещениями для всех неводородных атомов. Атомы водорода при атомах углерода и кислорода заданы геометрически и уточнены в модели “наездника”. Кристаллографические параметры и детали уточнения структур для $\text{CuLL}^{1,2,4-6}$ приведены в табл. 1.

Кристаллографические параметры для $\text{CuLL}^{1,2,4-6}$ депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC № 2341480 (CuLL^1), 2341468 (CuLL^2), 2341478 (CuLL^4), 2341477 (CuLL^5), 2341479 (CuLL^6) и их можно получить по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Фунгистатическую активность соединений определяли методом диффузии в агар на культуре грибов рода *Penicillium*, вида *Penicillium italicum* Wehmer (1894) (полевой изолят), коллекция микромицетов лаборатории микотоксикологии ФГБНУ Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт. Препарат сравнения — фундазол. На диски из фильтр-картона (НД-ПМП-1) производства ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера наносили водные растворы исследуемых соединений и препарат сравнения фундазол из расчета 15 мкг вещества на 1 диск диаметром 6 мм.

Протистоцидную активность изучали по методике [47–49] на простейших вида *Colpoda steinii* (полевой изолят, коллекция лаборатории паразитологии ФГБНУ СКЗНИВИ). Серийные разбавления растворов H_2L и комплексов CuLL^{1-6} , а также учет результатов проводился как описано в работах [47–49]. Препарат сравнения — хлорохин.

Антибактериальную активность изучали по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* P-209 и *Escherichia coli* 078 методом диффузии в агар по стандартным методикам [50–52]. Отрицательным контролем служила питательная среда без бактерий. В качестве препаратов сравнения использован фуразолидон, степень антибактериального действия определяли по зонам задержки. Учет результатов по антибактериальной активности производили через 18–20 ч, однако следует отметить, что соединения CuLL^1 и CuLL^6 в отношении *Staphylococcus aureus* P-209

Таблица 1. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структур аддуктов CuLL^{1,2,4–6}

Соединение	CuLL ¹	CuLL ²	CuLL ⁴	CuLL ⁵	CuLL ⁶
Брутто-формула	C ₃₁ H ₃₀ N ₆ O ₃ SCu · CH ₄ O	C ₃₄ H ₃₆ N ₆ O ₃ SCu	C ₃₁ H ₂₅ N ₅ O ₃ SCu	C ₃₃ H ₂₆ N ₅ O ₃ SCu · 0.5(CH ₄ O)	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₃ SCu
fw	662.25	672.29	611.16	652.21	550.10
T, К	100	100	100	100	100
Размер кристалла, мм	0.2 × 0.2 × 0.2	0.15 × 0.08 × 0.08	0.15 × 0.1 × 0.1	0.2 × 0.1 × 0.03	0.15 × 0.1 × 0.05
Сингония	Триклинная	Триклинная	Моноклиная	Моноклиная	Триклинная
Пр. группа	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>a</i> , Å	8.7300(18)	8.2683(16)	8.9179(18)	15.882(3)	8.0116(16)
<i>b</i> , Å	12.280(3)	14.118(3)	24.463(5)	22.744(5)	11.553(2)
<i>c</i> , Å	14.720(3)	14.260(3)	12.581(3)	16.366(3)	13.423(3)
α , град	79.07(3)	85.46(3)	90	90	105.18(3)
β , град	81.02(3)	81.70(3)	96.66(3)	95.41(3)	91.96(3)
γ , град	79.36(3)	76.18(3)	90	90	101.71(3)
<i>V</i> , Å ³	1510.8(6)	1597.7(6)	2726.2(10)	5885(2)	1169.1(5)
<i>Z</i>	2	2	4	8	2
ρ (выч.), г см ^{–3}	1.456	1.397	1.489	1.472	1.563
<i>F</i> (000)	690	702	1260	2696	568
μ , мм ^{–1}	1.17	1.10	1.28	1.19	1.48
θ диапазон, град	2.3–31.0	3.4–31.4	3.2–30.9	1.5–31.0	2.1–30.9
Диапазон индексов <i>hkl</i>	–11 ≤ <i>h</i> ≤ 11 –15 ≤ <i>k</i> ≤ 15 –18 ≤ <i>l</i> ≤ 18	–1 ≤ <i>h</i> ≤ 10 –17 ≤ <i>k</i> ≤ 17 –18 ≤ <i>l</i> ≤ 18	–11 ≤ <i>h</i> ≤ 11 –31 ≤ <i>k</i> ≤ 31 –1 ≤ <i>l</i> ≤ 16	–20 ≤ <i>h</i> ≤ 19 –29 ≤ <i>k</i> ≤ 29 –20 ≤ <i>l</i> ≤ 20	–10 ≤ <i>h</i> ≤ 10 –14 ≤ <i>k</i> ≤ 14 –17 ≤ <i>l</i> ≤ 17
Количество измеренных отражений	23940	16655	51585	75792	26471
Количество независимых отражений	6407	6628	5966	12969	5091
Количество отражений с <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	6264	3777	5546	11590	4974
Число параметров	402	409	372	798	327
<i>R</i> ₁	0.0326	0.146	0.0364	0.0379	0.0383
<i>wR</i> ₁ (<i>F</i> ²)	0.0912	0.3290	0.1018	0.1035	0.1055
GOOF	1.085	1.054	1.104	1.05	1.086
<i>Dr</i> _{max} / <i>Dr</i> _{min} , е Å ^{–3}	0.29/–0.48	1.95/–2.08	0.45/–0.60	0.85/–0.67	0.50/–0.65

сохраняли как размер, так и прозрачность зоны задержки в течение 48 ч (срок наблюдения).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ароилгидразоны 2-(N-тозиламино)бензальдегида — потенциальные тридентатные лиганды. Наличие в их молекулах нескольких “кислых” атомов водорода и существование нескольких таутомерных форм предполагает возможность получения различных типов комплексов металлов в зависимости от степени депротонирования гидразонов, природы металла и условий синтеза. Бензоилгидразон 2-(N-тозиламино)бензальдегида имеет широкое применение как хелатирующий и комплексообразующий агент вследствие его строения. Из-за склонности к образованию

таутомерных форм он может выступать как би- или тридентатный лиганд при образовании молекулярных комплексов. Таутомерия H₂L может реализовываться вследствие перехода протона в двух ключевых центрах лиганда — переход от гидразонного атома азота к тозильному атому азота и наоборот, а также переход кетонной формы в енольную и наоборот, по аналогии с салицилгидразоном 2-(N-тозиламино)бензальдегида, являющимся для него родственной структурой. В [2] описаны в основном ароилгидразоны 2-гидроксибензальдегидов, 2-гидрокси-1-нафталальдегидов, 3-метил-1-фенил-4-формилпиразол-5-она, в которых реализуются координационные узлы MN₂O₂. В настоящей работе получены разнолигандные комплексы меди(II) на основе H₂L и гетероциклических оснований, в которых

реализуются структуры с координационными узлами MN_3O или MN_4O .

Бензоилгидразон 2-(N-тозиламино)бензальдегида получали конденсацией спиртовых растворов 2-(N-тозиламино)бензальдегида и бензоилгидразида. В спектре ЯМР 1H 2-(N-тозиламино)бензальдегида проявляются сигналы протонов CH_3 групп при 2.33 м.д., ароматических протонов при 7.19–7.80 м.д., протонов альдегидной группы при 9.99 м.д. и NH-протонов при 10.54 м.д.

В ИК-спектре альдегида наблюдаются полосы поглощения (ν , cm^{-1}): 3286, 3210 (NH), 1666 ($C=O$), 1340 ($asSO_2$), 1160 (sSO_2).

В спектре ЯМР 1H H_2L по сравнению с исходным альдегидом наблюдаются сигналы (δ , м.д.): 2.37 (3H, с, CH_3), 7.16–7.98 ($C_{ar}-H$), появляется новый сигнал 8.56 (1H, с, $CH=N$) азометинового протона, 11.10 (1H, с, $NH-Ts$) и 12.09 (1H, с, $NH-CO$) амидного протона. Такой спектр характерен для гидразонной таутомерной формы H_2L , подтверждением этому является его ИК-спектр, в котором наблюдаются полосы поглощения (ν , cm^{-1}): 1667 с ($C=O$), 1655 с, 1634 с ($CH=N$), 1607 с, 1336 с ($asSO_2$), 1155 о.с (sSO_2). Структура калиевой соли H_2L установлена методом РСА [15]. Бензоилгидразон 2-(N-тозиламино)бензальдегида, содержащий хелатофорные группировки ($NH-Ts$, $NH-CO$) может проявлять тридентатный характер.

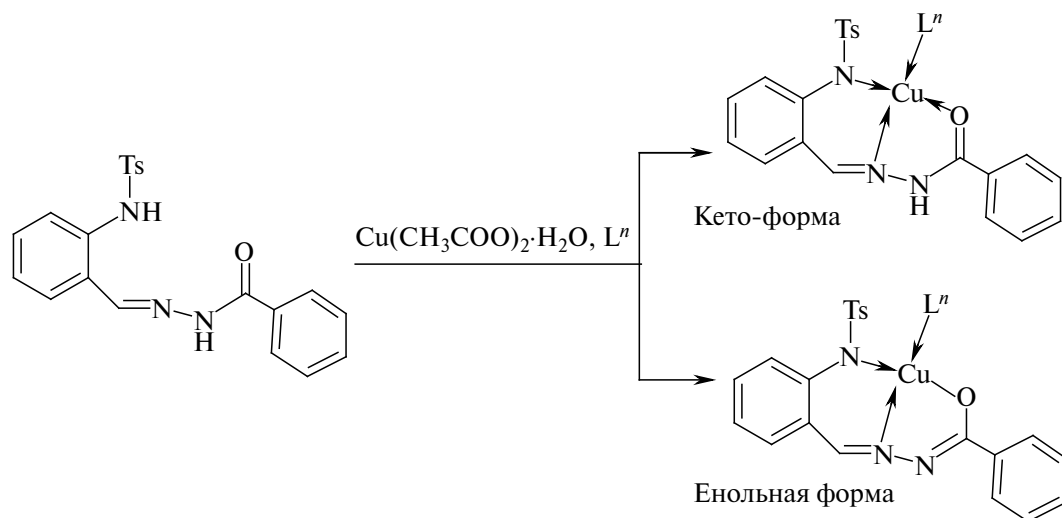
Комплексы $CuLL^{1-6}$ получены взаимодействием эквимольных количеств метанольных растворов H_2L , гетероциклических оснований L^{1-6} (L^1 = 1-пропил-2-аминобензимидазола, L^2 = 1-гексил-2-аминобензимидазола, L^3 = 1-октил-2-аминобензимидазола,

L^4 = 2,2'-бипиридина, L^5 = 1,10-фенантролина, L^6 = 2-аминопиридина) и моногидрата ацетата меди(II). В зависимости от условий синтеза образуются аддукты, в которых к иону меди(II) может координировать H_2L либо в кето-, либо в енольной форме, как показано на схеме 1. Согласно данным элементного анализа, все комплексы меди имеют состав $CuLL^{1-6}$.

В ИК-спектрах полученных комплексов меди(II) $CuLL^{1-6}$ по сравнению с H_2L наблюдаются изменения, характерные при образовании аддуктов: исчезает полоса поглощения 1667 см^{-1} $\nu(C=O)$, проявляются полосы поглощения при 1633 см^{-1} $\nu(CH=N)$ и 1614 см^{-1} ($CuLL^1$), 1634 и 1615 см^{-1} ($CuLL^2$), 1654 и 1613 см^{-1} ($CuLL^3$), 1616 и 1605 см^{-1} ($CuLL^4$), 1612 и 1593 см^{-1} ($CuLL^5$), 1635 и 1612 см^{-1} ($CuLL^6$). Также понижаются значения максимумов полос поглощения, отвечающих колебаниям $\nu(asSO_2)$ и $\nu(sSO_2)$, до 1279 и 1133 см^{-1} ($CuLL^1$), 1295 и 1133 см^{-1} ($CuLL^2$), 1296 и 1131 см^{-1} ($CuLL^3$), 1294 и 1137 см^{-1} ($CuLL^4$), 1274 и 1139 см^{-1} ($CuLL^5$), 1279 и 1132 см^{-1} ($CuLL^6$) относительно их значений 1336 см^{-1} ($asSO_2$) и 1155 см^{-1} (sSO_2) для H_2L . В ИК-спектрах поглощения комплексов $CuLL^{1-3,6}$ наблюдаются интенсивные полосы поглощения $\nu(NH_2)$ в области $3489-3328\text{ см}^{-1}$.

Комплексы $CuLL^{1-6}$ парамагнитны. Измеренная магнитная восприимчивость комплексов $CuLL^{1-6}$ при комнатной температуре составила (М.Б.) 1.80 ($CuLL^1$), 1.82 ($CuLL^2$), 1.79 ($CuLL^3$), 1.87 ($CuLL^4$), 1.84 ($CuLL^5$), 1.76 ($CuLL^6$) и не менялась при понижении температуры до 77 K , что указывает на их мономерное строение.

Кристаллическое и молекулярное строение комплексов меди(II) $CuLL^{1,2,4-6}$ установлено методом монокристаллической рентгеновской



дифракции. Кристаллическое строение CuLL^3 установить не удалось, так как не были получены монокристаллы необходимого качества для рентгеноструктурного эксперимента. Строение аддуктов $\text{CuLL}^{1,2,4-6}$ вместе со схемой нумерации атомов показано на рис. 1–5, избранные расстояния связей и углов между ними приведены в табл. 2.

Аддукты $\text{CuLL}^{1,2,6}$ с монодентатными дополнительными лигандами кристаллизуются в триклинной пространственной группе $P\bar{1}$, тогда как аддукты $\text{CuLL}^{4,5}$ с бидентатными дополнительными лигандами кристаллизуются в моноклинной пространственной группе $P2_1/c$. В элементарной ячейке аддуктов CuLL^1 (рис. 1) и CuLL^5 (рис. 4) присутствуют также молекулы метанола. Кроме того, следует отметить, что в элементарной ячейке аддукта CuLL^5 присутствуют две независимые молекулы с близкими геометрическими параметрами.

Для всех аддуктов один тридентатный бензоилгидразон 2-(N-тозиламино)бензальдегида координирован к иону Cu(II) через депротонированный азот N(3) тозиламинового фрагмента, атомы азота N(2) и кислорода O(1) гидразонового фрагмента, формируя соответственно пяти- и шестичленные хелатные кольца. В аддуктах $\text{CuLL}^{1,2,6}$ (рис. 1, 2, 5) четвертая координационная связь образуется с атомом азота N(4) 1-пропил-2-аминобензимидазола, 1-гексил-2-аминобензимидазола и 2-аминопиридина соответственно. Ион меди(II) находится в этих аддуктах в искаженном плоско-квадратном окружении. Параметры плоско-квадратного искажения для тетракоординированных комплексов τ_4 [53] равны 0.27, 0.31 и 0.31 соответственно, что может указывать на реализацию внутримолекулярной водородной связи. Ионы Cu(II) выходят из плоскости, проходящей через три донорных атома лиганда L, примерно на одинаковое расстояние 0.35 Å (CuLL^1), 0.34 Å (CuLL^2) и 0.33 Å (CuLL^6).

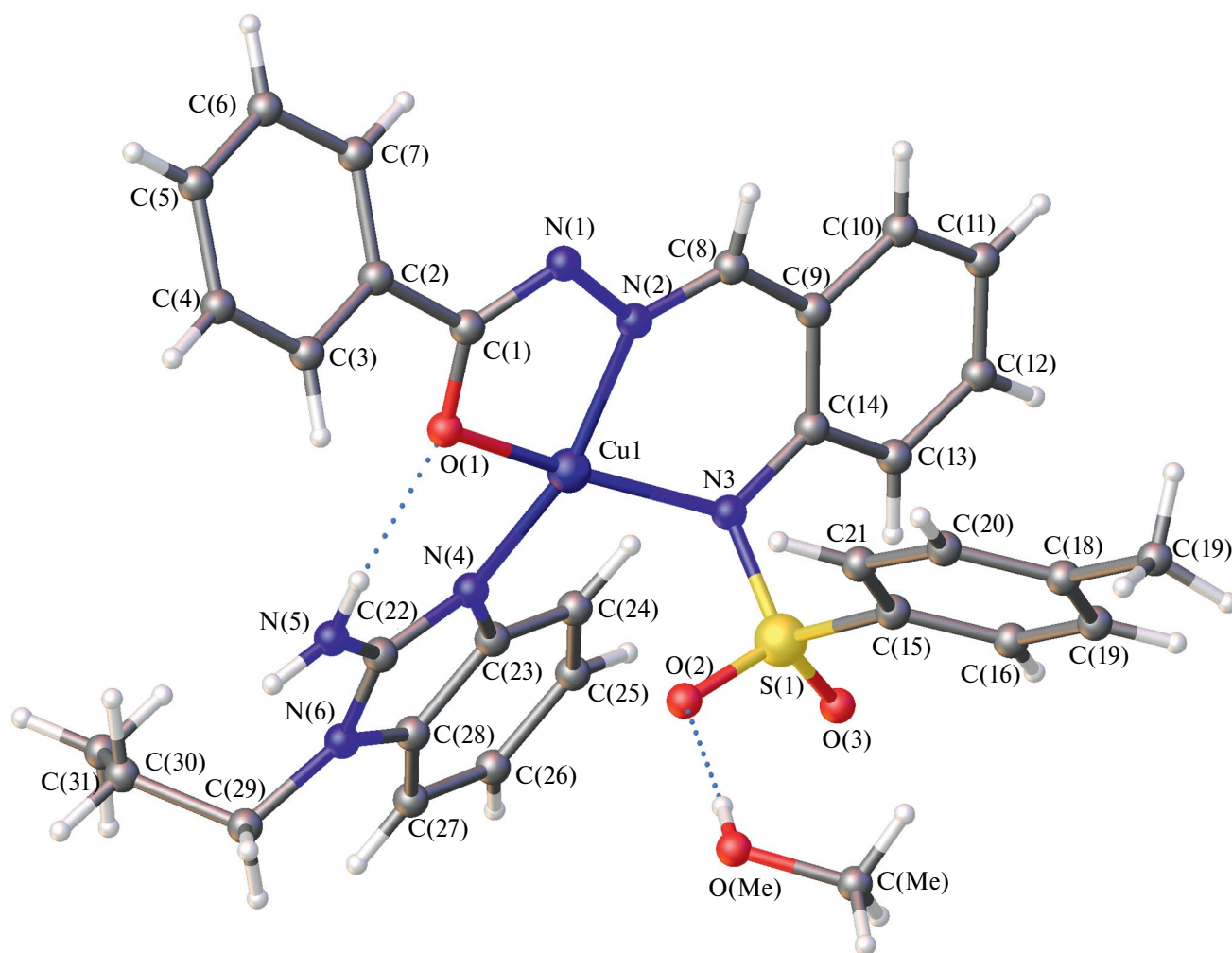


Рис. 1. Молекулярная структура CuLL^1 . Пунктиром показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи.

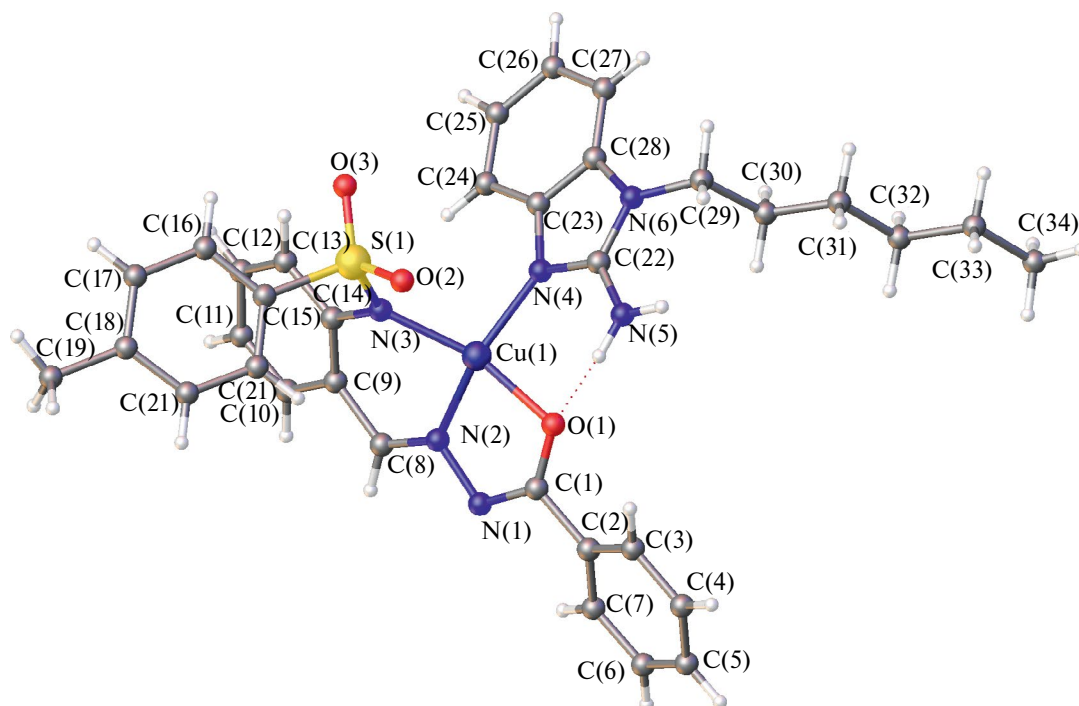


Рис. 2. Молекулярная структура CuLL^2 .

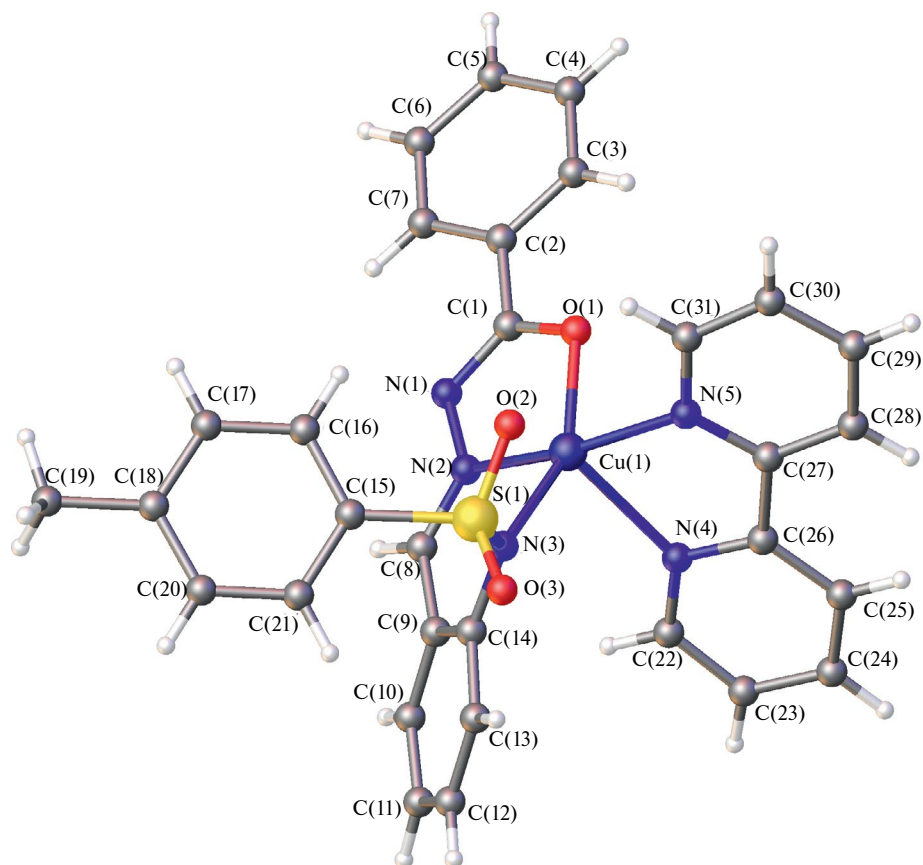


Рис. 3. Молекулярная структура CuLL^4 .

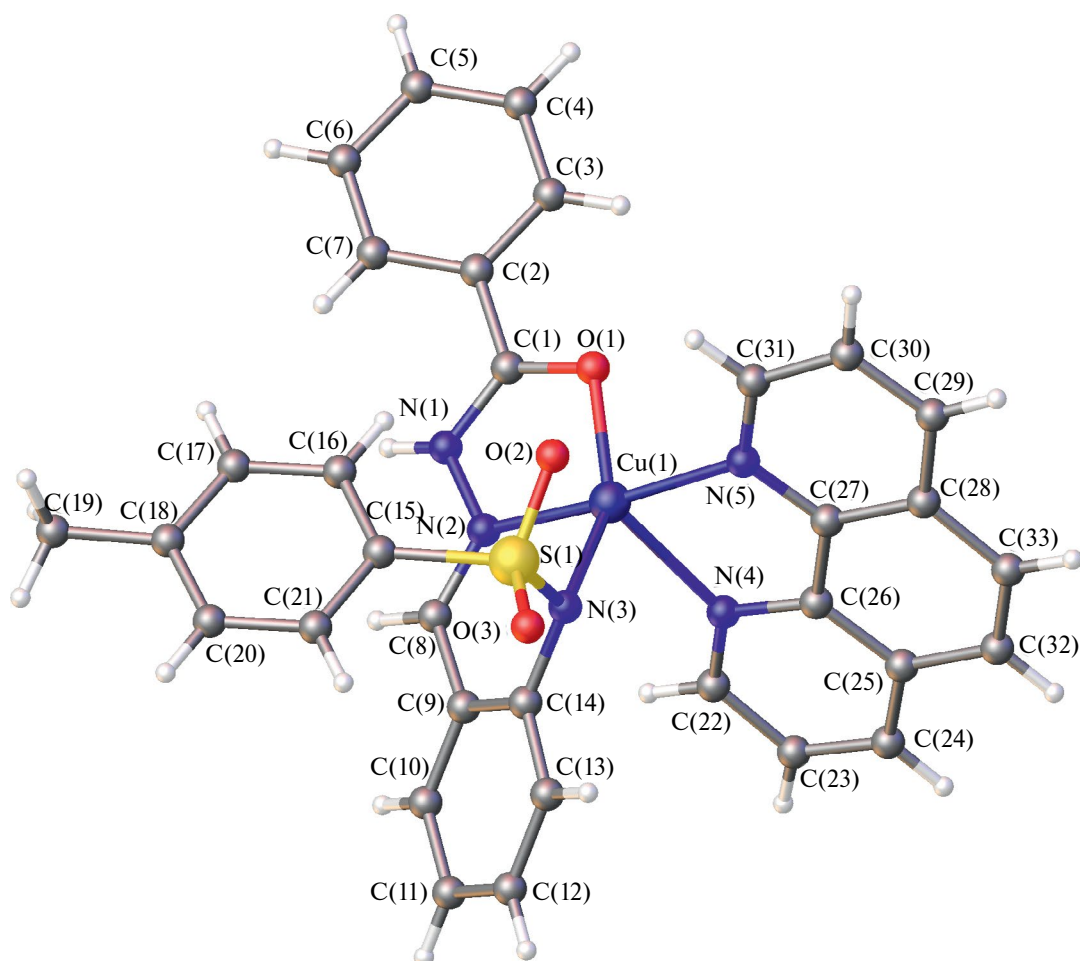
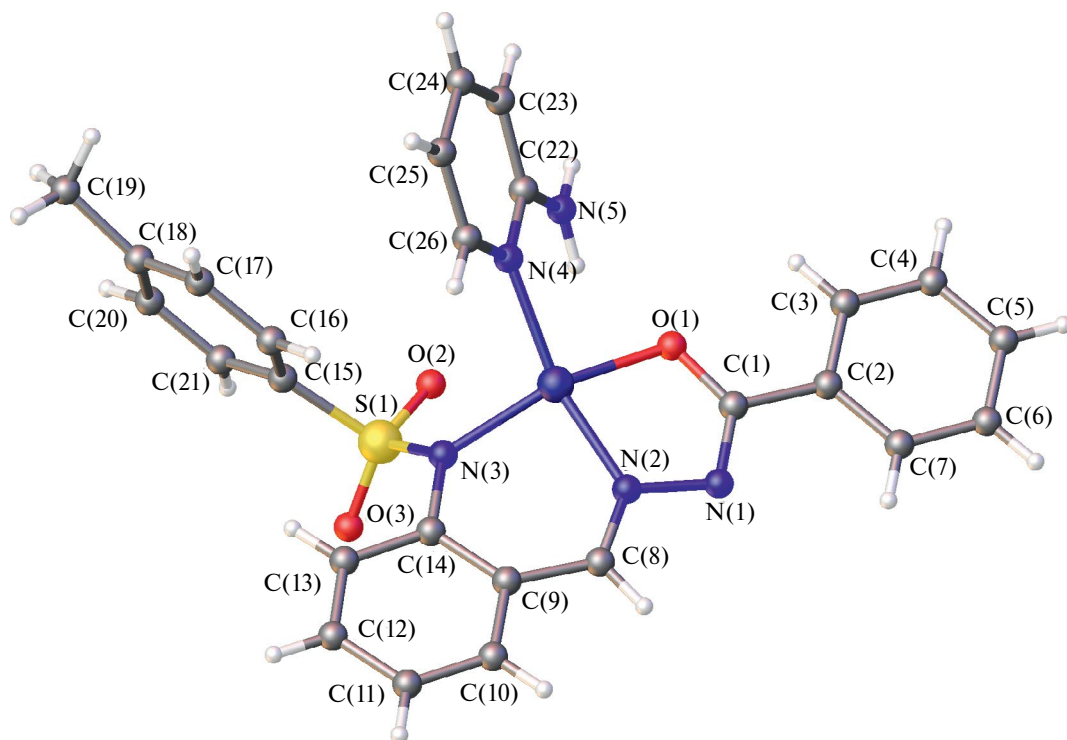
Рис. 4. Молекулярная структура CuLL⁵.Рис. 5. Молекулярная структура CuLL⁶.

Таблица 2. Избранные длины связей и углы в аддуктах CuLL^{1,2,4–6}

Связь	CuLL ¹	CuLL ²	CuLL ⁴	CuLL ⁵	CuLL ⁶
	<i>d</i> , Å				
Cu(1)–O(1)	1.951	1.953(7)	1.980	1.951, 1.974	1.928
Cu(1)–N(3)	1.970	1.962(10)	2.012	1.980, 1.999	1.973
Cu(1)–N(2)	1.959	1.904(12)	1.948	1.958, 1.951,	1.942
Cu(1)–N(4)	1.983	1.967(11)	2.013	2.027, 2.014	1.995
Cu(1)–N(5)			2.286	2.251, 2.256	
Cu(1)–O(2)	2.917	2.974	3.043	2.957	2.727
Cu(1)–O(3)	4.205	4.050	4.254	4.274	4.071
S(1)–O(2)	1.453	1.451	1.438	1.457	1.449
S(1)–O(3)	1.440	1.436	1.448	1.440	1.447
Угол	<i>ω</i> , град				
N(2) Cu(1) N(3)	89.3	89.6 (4)	87.7	88.7	90.7
O(1) Cu(1) N(4)	95.0	93.2 (3)	111.7	115.9	93.6
O(1) CuN(5)			88.0	93.7	
N(3) Cu(1) N(4)	100.1	101.5 (4)	93.7	92.4	101.1
N(3) Cu(1) N(5)			105.5	97.5	
N(2) Cu(1) O(1)	80.0	82.0 (3)	80.15	80.5	81.0
N(2) Cu(1) N(4)	163.7	156.71	101.7	102.3	156.3
N(2) Cu(1) N(5)			166.7	173.8	
O(1) Cu(1) N(3)	158.3	159.53	153.6	151.2	159.8

В аддуктах CuLL^{4,5}, помимо координации лиганда L, оба атома азота N(4) и N(5) дополнительные лиганды 2,2'-бипиридина (L⁴) и 1,10-фенантролина (L⁵) образуют связи с ионами меди, в результате чего координационный центр имеет пирамидальное окружение. Координационную геометрию ионов Cu(II) в этих аддуктах лучше всего определить через геометрический параметр Аддисона τ_5 [54]. Параметр τ_5 для CuLL⁴ (рис. 3) составил 0.22, а для CuLL⁵ равнялся 0.19 и 0.38 (для двух независимых молекул), указывая на искаженную квадратно-пирамидальную геометрию в обоих аддуктах.

Длины связей между атомами азота N(2), кислорода O(1) гидразонного фрагмента, атомом азота N(3) тозиламинового фрагмента и атомом меди(II) близки для всех аддуктов CuLL^{1,2,4–6} (табл. 2) и сопоставимы с другими тетра- и пентакоординированными аддуктами меди(II) с аналогичными гидразонными лигандами [9, 14, 21]. Длины связей между атомами азота N(4) и атомом меди(II) для тетракоординированных аддуктов CuLL^{1,2,6} изменяются от 1.967 Å (1-гексил-2-аминобензимидазол) до 1.995 Å (2-аминопиридин). В пентакоординированных аддуктах эти расстояния Cu(1)...N(4) несколько длиннее от 2.013 до 2.027 Å, однако пятая координационная связь Cu(1)...N(5) значительно длиннее всех остальных от 2.251 Å (CuLL⁵) до 2.286 Å (CuLL⁴).

Тозиламиновый фрагмент в каждом аддукте развернут таким образом, что один из атомов кислорода O(2) находится на более коротких расстояниях до координационного центра Cu(1) около 2.727–3.043 Å, тогда как другой атом кислорода имеет более длинные расстояния Cu(1)...O(3) около 4.050–4.274 Å. При этом двойные связи S(1)=O(2) и S(1)=O(3) имеют практически одинаковые расстояния (табл. 2).

Во всех аддуктах координированные дополнительные молекулы Lⁿ развернуты относительно плоскости лиганда L на углы, которые сильно зависят от их вида. Наименьшие углы разворота наблюдаются в CuLL¹ и CuLL² между плоскостями бензимидазола и лиганда L, 23.85° и 36.31° соответственно. В CuLL⁶ угол между 2-аминопиридином и L составляет около 53.79°, тогда как в CuLL⁴ и CuLL⁵ углы между плоскостью 2,2'-бипиридина или 1,10-фенантролина с плоскостью лиганда L максимальны в этом ряду аддуктов и равны 66.75° и 70.78° соответственно. Пространственная структура гидразонного лиганда L при его координации в аддуктах меняется мало. Угол между плоскостью толуольного кольца C(15)–C(21) тозиламинового фрагмента и плоскостью фенильного кольца C(9)–C(14) во всех аддуктах близок к значению около 71° в исходном гидразоне H₂L. Наибольшая вариация от 1.5° до 35.3° наблюдается для углов между

плоскостью фенильного кольца C(2)–C(7) и основной плоскостью O(1) C(1) N(1) N(2) гидразонного фрагмента.

Пространственная структура молекул и их упаковка в кристаллической решетке стабилизируются за счет внутри- и межмолекулярных связей, параметры которых приведены в табл. 3. Пример внутри- и межмолекулярных водородных связей в CuLL¹ показан на рис. 1. Также свой вклад в формирование супрамолекулярной архитектуры аддуктов вносят π–π-взаимодействия между бипиридиновыми, фенатролиновыми (рис. 6) кольцами в CuLL⁴, CuLL⁵ и фенильными кольцами гидразонного фрагмента в CuLL⁶. Более детальные параметры межмолекулярных π–π-взаимодействий и нумерация атомов сопряженных центроидов C_g(1) и C_g(2) приведены в табл. 4.

Полученный H₂L и аддукты CuLL^{1–6} были исследованы на антибактериальную, протистогонную и фунгистатическую активности. Результаты испытаний H₂L и комплексов представлены в табл. 5, из которой видно, что H₂L и все CuLL^{1–6} не обладают фунгистатической активностью. Аддукты меди(II) с 1,10-фенантролином CuLL⁵, 2-аминопиридином CuLL⁶ и 1-пропил-2-аминобензимидазолом CuLL¹ обладают бактериостатической активностью в отношении *Staphylococcus aureus*, однако она почти в 3 раза меньше по сравнению с применяющимся в медицинской практике фуразолидоном. Из всех соединений только аддукт CuLL⁶ активен в отношении *Escherichia coli*, но его бактериостатическая активность в 2 раза меньше в сравнении с референтным препаратом фуразолидоном. Наиболее значимый результат был получен при изучении протистогонных свойств изученных

Таблица 3. Геометрические параметры водородной связи в аддуктах CuLL^{1,2,4–6}

Соединение	D–H...A	A...H, Å	D–A, Å	D–H...A, град	Код симметрии
CuLL ¹	N(5)–H(5)...O(1)	1.955	2.713	143.51	x, y, z
	N(5)–H(5)...O(1)′	2.001	2.830	156.46	1 – x, 1 – y, z
CuLL ²	N(5)–H(5)...O(1)	2.099	2.763	131.62	x, y, z
	N(5)′–H(5)′...O(3)	2.555	3.160	126.60	1 – x, 1 – y, 1 – z
CuLL ⁴	C(4)–H(4)...N(1)′	2.455	3.383	169.12	x, 1/2 – y, –1/2 + z
	C(17)–H(17)...O(1)′	2.569	3.513	133.07	1 – x, –y, 1 – z
CuLL ⁵	O(Me)–H(Me)...O(2)	2.030	2.835	160.25	x, y, z
CuLL ⁶	N(5)–H(5)...O(3)′	2.455	3.123	133.07	1 – x, –y, 1 – z

Таблица 4. Параметры π–π-взаимодействий*

Соединение	C _g (1)–C _g (2), Å	Сдвиг, Å	Угол α, град
CuLL ⁴	3.721	1.527	5.317
CuLL ⁵	3.748	0.984	11.086
CuLL ⁶	3.590		

* CuLL⁴ C_g(1) = C(22)–C(26), N(4), C_g(2) = C(27)′–C(31)′, N(5)′, CuLL⁵ C_g(1) = C(27)–C(31), N(5), C_g(2) = C(25)′–C(28)′, C(32)′, C(33)′, CuLL⁶ C_g(1) = C(2)–C(7), C_g(2) = C(9)′–C(14)′.

Таблица 5. Протистогонная, фунгистатическая, бактериостатическая активность H₂L и аддуктов меди(II) CuLLⁿ

Соединение	<i>Colpoda steinii</i> , мкг/мл	<i>Penicillium italicum</i> , d зоны задержки, мм	<i>Escherichia coli</i> , 078, d зоны задержки, мм	<i>Staphylococcus aureus</i> , P-209, d зоны задержки, мм
H ₂ L	>500	0	0	0
CuLL ¹	0.97	0	0	8
CuLL ²	0.24	0	0	0
CuLL ⁴	125	0	0	0
CuLL ⁵	15.6	0	0	8
CuLL ⁶	0.48	0	9	9
Фуразолидон			20	25
Хлорохин	7.8			
Фундазол		35		

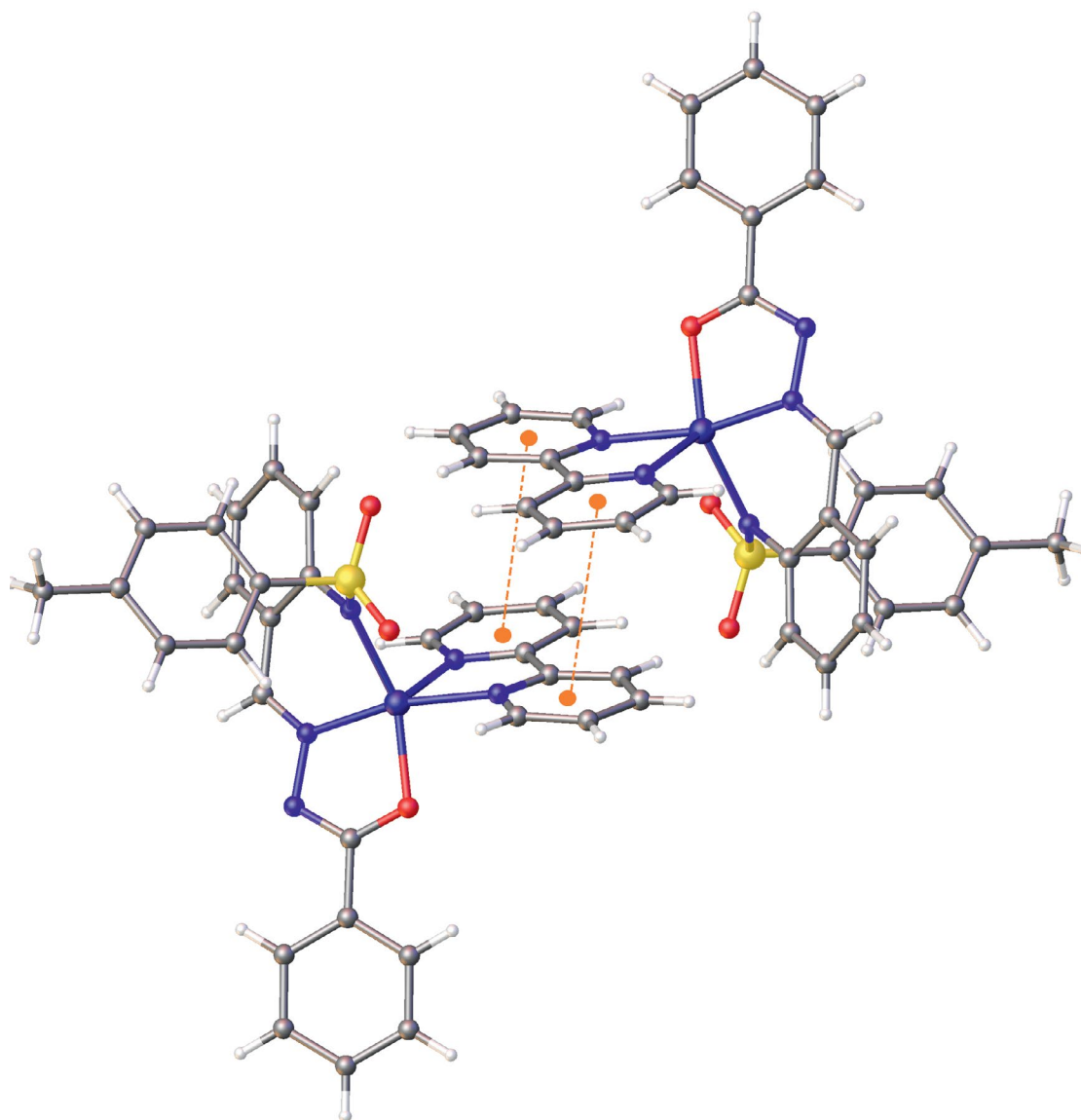


Рис. 6. π – π -взаимодействия в CuLL^4 .

соединений. Аддукт меди(II) с 1-гексил-2-аминобензимидазолом CuLL^2 проявил очень высокую протистоцидную активность в отношении *Colpoda steinii*, превышающую в 30 раз активность препарата сравнения хлорохина, доступного и широко применяющегося в медицинской практике в качестве антипротозойного лечебного средства. Протистоцидная активность аддуктов с 2-аминопиридином CuLL^6 и с 1-пропил-2-аминобензимидазолом CuLL^1 превышает активность хлорохина в 8 и 16 раз соответственно. Гидразон H_2L не обладает протистоцидной активностью в отношении *Colpoda steinii*. Поэтому можно сделать заключение о перспективности поиска антипротозойных препаратов в ряду комплексов металлов ароилгидразонов 2-(N-тозиламино)бензальдегида.

Таким образом, в данной работе был осуществлен синтез бензоилгидразона 2-(N-тозиламино)бензальдегида, строение которого охарактеризовано с помощью ИК- и спектроскопии ЯМР ^1H . Показано, что в молекуле H_2L реализуется таутомерная кето-форма. На основе H_2L и ряда гетероциклических оснований были синтезированы новые аддукты CuLL^{1-6} . По данным ИК-спектроскопии, было обнаружено, что во всех полученных комплексах, кроме CuLL^5 , лиганд H_2L координирует в енольной форме. В CuLL^5 лиганд координирует в кето-форме. Была измерена магнитная восприимчивость CuLL^{1-6} , которая подтверждает мооядерный характер молекулярного строения аддуктов. Методом РСА установлено молекулярное строение аддуктов. Исследована биологическая активность H_2L

и $\text{CuLL}^{1,2,4-6}$. Как H_2L , так и аддукты CuLL^{1-6} , имели слабые показатели бактериостатической активности в отношении грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* и грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и полное отсутствие фунгистатической активности в отношении *Penicillium italicum*. Установлено, что аддукт меди(II) с 1-гексил-2-аминобензимидазолом CuLL^2 проявил наиболее высокую протистоцидную активность в отношении *Colpoda steinii*, превышающую почти в 30 раз препарат сравнения хлорохин. Аддукты с 2-аминопиридином CuLL^6 и с 1-пропил-2-аминобензимидазолом CuLL^1 превышают активность хлорохина в 8 и 16 раз соответственно, что говорит о перспективности поиска антипротозойных препаратов в ряду аддуктов ароилгидразонов 2-(N-тозиламино) бензальдегида.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание в сфере научной деятельности 2023 г. № FENW-2023-0011).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стариков А.Г., Коган В.А., Луков В.В. и др. // Коорд. химия. 2009. Т. 35. № 8. С. 625 (Starikov A.G., Minkin V.I., Kogan V.A. et al. // Russ. J. Coord. Chem. 2009. V. 35. № 8. P. 616. <https://doi.org/10.1134/S1070328409080090>).
2. Бурлов А.С., Власенко В.Г., Чальцев Б.В. и др. // Коорд. химия. 2021. Т. 47. № 7. С. 391. <https://doi.org/10.31857/S0132344X2107001X> (Burlov A.S., Vlasenko V.G., Chal'tsev B.V. et al. // Russ. J. Coord. Chem. 2021. V. 47. № 7. С. 439. <https://doi.org/10.1134/S1070328421070010>).
3. Mohan M., Gupta N.S., Gupta M.P. et al. // Inorg. Chim. Acta. 1988. V. 152. № 1. P. 25. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)90726-6](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)90726-6)
4. Mohan M., Gupta N.S., Gupta M.P. et al. // Inorg. Chim. Acta. 1987. V. 135. № 3. P. 167. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)81295-5](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)81295-5)
5. Ainscough E.W., Brodie A.M., Denny W.A. et al. // J. Inorg. Biochem. 1999. V. 77. № 3–4. P. 125. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(99\)00131-2](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(99)00131-2)
6. Shiow Jin Tan, Mahasin Alam Sk, Peter Peng Foo Lee, et al. // Can. J. Chem. 2012. V. 90. № 9. P. 762. <https://doi.org/10.1139/v2012-053>
7. Singh V.P., Singh S., Katiyar A. // J. Enz. Inhib. Med. Chem. 2009. V. 24. № 2. P. 577. <https://doi.org/10.1080/14756360802318662>
8. Nejad F.K., Khosravan M., Ebrahimipour S.Y. et al. // Appl. Organometall. Chem. 2018. V. 32. Art e3907. <https://doi.org/10.1002/aoc.3907>
9. Patel R.N., Rawat S.P., Choudhary M., et al. // Inorg. Chim. Acta. 2012. V. 392. P. 283. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.03.040>
10. Tupolova Yu.P., Popov L.D., Lukov V.V. et al. // Z. Anorg. Allg. Chem. 2009. № 635. P. 530. <https://doi.org/10.1002/zaac.200801299>
11. Попов Л.Д., Туполова Ю.П., Левченко С.И. и др. // Коорд. химия. 2007. Т. 33. № 3. С. 216 (Popov L.D., Tupolova Y.P., Levchenkov S.I. et al. // Russ. J. Coord. Chem. 2007. V. 33. P. 208. <https://doi.org/10.1134/S1070328407030098>).
12. Schleife F., Rodenstein A., Kirmse R. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2011. V. 374. № 1. P. 521. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2011.02.064>
13. Kun Zhanga, Fu- Sheng Guoa, Yao-Yu Wanga et al. // Inorg. Chem. Commun. 2017. V. 76. P. 95. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2017.01.005>
14. Iskander M.F., Khalil T.E., Werner R. et al. // Polyhedron. 2000. V. 19. P. 1181. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)00366-1](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)00366-1)
15. Utochnikova V.V., Kovalenko A.D., Burlov A.S. et al. // Dalton Trans. 2015. V. 44. P. 12660. <https://doi.org/10.1039/C5DT01161B>
16. Kovalenko A.D., Bushmarinov I.S., Burlov A.S. et al. // Dalton Trans. 2018. V. 47. P. 4524. <https://doi.org/10.1039/C7DT04387B>
17. Kovalenko A., Rublev P.O., Tcelykh L.O. et al. // Chem. Mater. 2019. V. 31. P. 759. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.8b03675>
18. Sutradhara M., Martins L., Guedes da Silva F. et al. // Appl. Catalysis. A. 2015. V. 493. P. 50. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2015.01.005>
19. Jaiswal V., Gupta S.R., Rastogi R.B. et al. // J. Mater. Chem. A. 2015. V. 3. № 9. P. 5092. <https://doi.org/10.1039/c4ta05663a>
20. Liu Huiyan Wang Haiying, Gao Feng et al. // J. Coord. Chem. 2007. V. 60. № 24. P. 2671. <https://doi.org/10.1080/00958970701302404>
21. Xian-Fa Zhang, Shan Gao, Li-Hua Huo et al. // Acta Crystallogr. E. 2004. V. 60. Art m1675. <https://doi.org/10.1107/S1600536804026169>
22. Cassoux P., Valade L., Fabre P.L. // Comprehensive Coordination Chemistry II / Ed. Lever A.B.P. 2003. V. 1. P. 761.
23. Rodriguez A., Garcfa-Vazquez J.A. // Coord. Chem. Rev. 2015. V. 303. P. 42. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.05.006>
24. Bernal M., Garcfa-Vazquez J.A., Romero J. et al. // Inorg. Chim. Acta. 1999. V. 295. № 1. P. 39. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(99\)00304-7](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(99)00304-7)

25. *Garnovskii A.D., Burlov A.S., Garnovskii D.A. et al.* // Polyhedron. 1999. V. 18. № 6. P. 863.
[https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(98\)00372-6](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(98)00372-6)
26. *De Luca L.* // Current Med. Chem. 2006. V. 13. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.2174/0929867310607010001>
27. *Buncel E., Onyido I., Label J.* // Compd. Radiopharm. 2002. V. 45. P. 91.
<https://doi.org/10.1002/jlcr.528>
28. *Lippard S.J., Berg J.M.* Principles of Bioinorganic Chemistry. Mill Valley (California): University Science Books, 1994. 411 p.
29. Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry / Eds. Kraatz H.-B., Metzler-Nolte N. Wiley. VCH, 2006. 443 p.
30. *Matthews J.M., Loughlin F.E., Mackay J.P.* // Current Opin. Struct. Bio. 2008. V. 18. № 4. P. 484.
<https://doi.org/10.1016/j.sbi.2008.04.00>
31. *Гарновский Д.А., Гарновский А.Д., Садименко А.П. и др.* // Коорд. химия. 1994. Т. 20. № 1. С. 17 (*Garnovskii D.A., Garnovskii A.D., Sadimenko A.P. et al.* // Russ. J. Coord. Chem. 1994. V. 20. P. 83).
32. *Leigh-Anne De J., Strasser C.E., Raubenheimer H.G. et al.* // Polyhedron. 2009. V. 28. № 16. P. 3635.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2009.07.063>
33. *Kitamura H., Ozawa T., Jitsukawa K. et al.* // Inorg. Chem. 2000. V. 39. № 15. P. 3294.
<https://doi.org/10.1021/ic991200i>
34. *Bashirov D.A., Sukhikh T.S., Kuratieva N.V. et al.* // RSC Adv. 2014. V. 4. P. 28309.
<https://doi.org/10.1039/C4RA03342F>
35. *Pakhmutova E.V., Malkov A.E., Mikhailova T.B. et al.* // Russ. Chem. Bull. 2003. V. 52. № 1. P. 139.
<https://doi.org/10.1023/A:1022404617009>
36. *Stringfield T.W., Sheperd R.E.* // Inorg. Chem. Commun. 2001. V. 4. № 12. P. 760.
[https://doi.org/10.1016/S1387-7003\(01\)00318-5](https://doi.org/10.1016/S1387-7003(01)00318-5)
37. *Morkan I.A., Kutalmi G., Ozkar S.* // J. Organomet. Chem. 2004. V. 689. № 14. P. 2319.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2004.04.020>
38. *Stanfest-Hayser C.M., Mereiter K., Schmid R. et al.* // Dalton Trans. 2003. P. 2329.
<https://doi.org/10.1039/B302416D>
39. *Чернова Н.Н., Рябокобылко Ю.С., Брудзь В.Г. и др.* // Журн. неорган. химии. 1971. Т. 7. № 8. С. 1680 (*Chernova N.I., Ryabokobylko Y.S., Brudz V.G. et al.* // Zh. Neorg. Khim. 1971. P. 1680).
40. Очерки по химии азолов / Под ред. Назарова З.Н. Ростов-на-Дону: Изд-во РГУ, 1965.
41. *Lazarenko V.A., Dorovatovskii P.V., Zubavichus Y.V.* // Crystals. 2017. V. 7. P. 325.
<https://doi.org/10.3390/cryst7110325>
42. *Svetogorov R.D., Dorovatovskii P.V., Lazarenko V.A.* // Crystal. Res. Technol. 2020. V. 55. P. 1900184.
<https://doi.org/10.1002/crat.201900184>
43. *Kabsch W.* // Acta Crystallogr. D. 2010. V. 66. P. 125.
<https://doi.org/10.1107/S0907444909047337>
44. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. A. 2015. V. 71. P. 3.
<https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>
45. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J.* // J. Appl. Crystallogr. 2009. V. 42. P. 339.
<https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>
46. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. C. 2015. V. 71. P. 3.
<https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
47. *Khabriev, R.U.* Manual on Experimental (Preclinical) Study of New Pharmaceuticals, Moscow: Medicine, 2005.
48. *Fetisov L.N., Zubenko A.A., Bodryakov A.N. et al.* Proc. Int. Parasitol. Symp. "Modern Problems of General and Partial Parasitology". 2012. P. 70.
49. *Burlov A.S., Vlasenko V.G., Koshchienko Yu.V. et al.* // Polyhedron. 2018. V. 144. P. 249.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.01.020>
50. *Burlov A.S., Vlasenko V.G., Koshchienko Y.V. et al.* // Polyhedron. 2018. V. 154. P. 65.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.07.034>
51. A Guide to Preclinical Drug Research. Pt. 1 / Ed. Mironov A.N. Moscow: Grif i Ko., 2012.
52. Determination of the Sensitivity of Microorganisms to Antibacterial Drugs: Guidelines. MUK 4.2.1890–04. Moscow: Medicine, 2004.
53. *Yang L., Powell D.R., Houser R.P.* // Dalton Trans. 2007. P. 955.
<https://doi.org/10.1039/b617136b>
54. *Addison A.W., Rao T.N., Reedijk J. et al.* // Dalton Trans. 1984. № 7. P. 1349.
<https://doi.org/10.1039/DT9840001349>

Copper(II) 2-(N-Tosylamino)benzaldehyde Benzoylhydrazone Complexes: Synthesis, Structures, Properties, and Biological Activity

B. V. Chal'tsev^a, A. S. Burlov^a, *, V. G. Vlasenko^b, Yu. V. Koshchienko^a, A. A. Zubenko^c, A. I. Klimenko^c, V. A. Lazarenko^d, S. A. Mashchenko^a, E. V. Korshunova^a, and T. V. Lifintseva^e

^aResearch Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

^bResearch Institute of Physics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

^cNorth-Caucasian Zonal Scientific Research Veterinary Institute — Branch of the Federal State Budget Scientific Institution "Federal Rostov Agricultural Research Centre", Novocherkassk, Russia

^dNational Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia

^eSouthern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

*e-mail: anatoly.burlov@yandex.ru

A number of new copper(II) complexes of 2-(N-tosylamino)benzaldehyde benzoylhydrazone (H_2L) $CuLL^n$ ($n = 1-6$) with heterocyclic donor ligands ($L^1 = 1$ -propyl-2-aminobenzimidazole, $L^2 = 1$ -hexyl-2-aminobenzimidazole, $L^3 = 1$ -octyl-2-aminobenzimidazole, $L^4 = 2,2'$ -bipyridine, $L^5 = 1,10$ -phenanthroline, and $L^6 = 2$ -aminopyridine) is synthesized. The structures and compositions of the synthesized compounds are determined by elemental analysis, 1H NMR spectroscopy, IR spectroscopy, and magnetochemistry. The molecular structures of complexes $CuLL^{1,2,4-6}$ are determined by XRD (CIF files CCDC nos. 2341480 ($CuLL^1$), 2341468 ($CuLL^2$), 2341478 ($CuLL^4$), 2341477 ($CuLL^5$), and 2341479 ($CuLL^6$)). The biological activity of the complexes is studied. The adducts with L^1 , L^2 , and L^6 exhibit a significantly higher anti-protist activity than chloroquine used as the reference compound.

Keywords: benzoylhydrazone, 2-(N-tosylamino)benzaldehyde, copper(II) complexes, IR spectroscopy, XRD, biological activity