

М. Д. Ревенко<sup>1</sup>, В. И. Присакаръ<sup>2</sup>, А. В. Дыздарь<sup>2</sup>, Е. Ф. Стратулат<sup>1</sup>,  
И. Д. Коржа<sup>1</sup>, Л. М. Прока<sup>2</sup>

## СИНТЕЗ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ХАЛЬКОГЕНСЕМИКАРБАЗОНОВ 8-ХИНОЛИНАЛЬДЕГИДА И ИХ КОМПЛЕКСОВ С МЕДЬЮ(II)

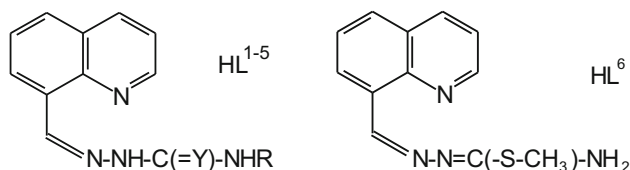
<sup>1</sup> Государственный университет Молдовы, Кишинев, Молдова;

<sup>2</sup> Государственный университет медицины и фармацевтики им. Н. Тестемицану, Кишинев, Молдова

Изучена антимикробная и противогрибковая активность ряда халькогенсемикарбазонов 8-хинолинальдегида. Показано, что только селеновый аналог проявляет активность по отношению к грамположительным бактериям. Тиосемикарбазон 8-хинолинальдегида становится заметно активным по отношению к указанной группе бактерий после координирования к ионам меди(II). Антибактериальная активность образующихся при этом соединений не зависит от природы аниона и формы (молекулярной или анионной) лиганда. Внесение электронно-акцепторных заместителей у амидного атома азота тиосемикарбазидного фрагмента приводит к значительному повышению молярной активности. Семикарбазон 8-хинолинальдегида, как и его соединения с медью(II), не проявляют заметной антибактериальной активности по отношению к изученным штаммам. Все изученные соединения не проявляют противогрибковую активность.

**Ключевые слова:** тиосемикарбазон 8-хинолинальдегида, синтез, комплексы с медью(II), антибактериальная и противогрибковая активность.

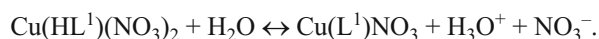
В последнее время наблюдается неуклонный рост приобретенной резистентности патогенных микроорганизмов к антибиотикам. В связи с этим большое внимание уделяется целенаправленному синтезу новых биологически активных соединений. Одной из групп таких препаратов являются производные тиосемикарбазонов и их координационные соединения с металлами, многие из которых обладают широким спектром биологической активности. Известна противоопухольевая [1], противовирусная [2], антибактериальная [3], антималярийная [4] и другие типы биологической активности тиосемикарбазонов. Во многих случаях эффект комплексообразования усиливает их биологическую активность [5, 6]. Среди исследованных в этом плане веществ особое место уделено тиосемикарбазонам гетероциклических карбонильных соединений производных пиридина [7 – 12]. В частности, антибактериальные и противогрибковые свойства тиосемикарбазона 2-пиридинальдегида и некоторых его комплексов изучены в работах [13 – 18]. С целью поиска новых соединений, обладающих антибактериальной активностью, в настоящей работе приведены экспериментальные данные по синтезу и исследованию бактериостатической и бактерицидной активности некоторых производных тиосемикарбазона 8-хинолинальдегида ( $HL^{1-5}$  и  $HL^6$ ),



$HL^1 - Y=S, R=H$ ;  $HL^2 - Y=S, R=C_6H_5$ ;  $HL^3 - Y=S, R=p-F-C_6H_4$ ;  
 $HL^4 - Y=O, R=H$ ;  $HL^5 - Y=Se, R=H$ ,

а также их медных координационных соединений состава  $Cu(HL^i)X_2 \cdot nH_2O$ , где  $X = NO_3, n = 2, I; Cl, n = 1, II ClO_4, n = 3, III; Cu(L^i)NO_3, IV; Cu(L^2)NO_3 \cdot 0,25H_2O, V; Cu(L^3)NO_3 \cdot H_2O, VI; Cu(HL^4)(NO_3)_2 \cdot 2H_2O, VII; Cu(HL^5)(NO_3)_2 \cdot 2H_2O, VIII; Cu(HL^6)(NO_3)_2 \cdot 2H_2O (IX)$ . Формально 8-хинолинальдегид близок по своей гетероциклической структуре к 2-пиридинальдегиду, но в то же время обладает рядом существенно отличающихся особенностей. Впервые медные комплексы  $HL^1$  описаны в [19]. С учетом процессов, происходящих во время очистки конечных продуктов, получаемых по [19], нами была усовершенствована методика синтеза координационных соединений меди с  $HL^1$  [20]. В работе изучено влияние различных факторов на биологическую активность указанных соединений, в том числе эффектов координации и депротонирования лиганда, природы атома халькогена (Y), заместителя у концевой атома азота (R), равно как и специфика аниона X.

**Состав и строение координационных соединений меди с  $HL^1$ .** При взаимодействии  $HL^1$  с нитратом меди в кислой среде образуется комплекс  $Cu(HL^1)(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$  (I). При смешивании растворов хлорида или перхлората меди(II) с раствором  $HL^1$  в соответствующей кислоте (соляной или хлорной) выделяются продукты  $Cu(HL^1)Cl_2 \cdot H_2O$  (II) и  $Cu(HL^1)(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$  (III). Соединения с подобным соотношением компонентов образуются и при взаимодействии тиосемикарбазона 2-пиридинальдегида с соответствующими солями меди(II) [21, 22]. При медленной кристаллизации из водного раствора I образуется соединение  $Cu(L^1)NO_3$  (IV), которое представляет собой продукт гидролиза соединения I согласно схеме:



Данные элементного анализа, % (найденно/вычислено) и значения эффективных магнитных моментов ( $\mu_{\text{эф}}$ ) для вновь синтезированных соединений II, III, VI и VIII

Соединение	Брутто-формула	C	H	N	Cu	$\mu_{\text{эф}}$ , М. Б.
II	$C_{11}H_{12}CuN_4OSCl_2$	34,38/34,52	3,09/3,16	14,72/14,64	16,47/16,60	1,82
III	$C_{11}H_{16}CuN_4O_{11}S_2Cl_2$	24,02/24,16	2,88/2,95	10,34/10,25	11,51/11,62	1,85
VI	$C_{17}H_{14}CuFN_5O_4S$	43,57/43,73	2,87/3,02	14,87/15,00	13,52/13,61	1,87
VIII	$C_{11}H_{14}CuN_6O_8Se$	26,25/26,38	2,75/2,82	19,61/16,78	12,61/12,69	1,79

Усиление протолитических свойств лиганда HL<sup>1</sup> является результатом эффекта координации. Как показало рентгеноструктурное исследование комплекса IV [20], органический лиганд является плоским и связывается с центральным атомом, как и следовало ожидать, через набор донорных атомов N, N, S. Образование координационной связи Cu-S сильно поляризует связь NH из пятичленного металлоцикла и создаются условия для ее разрыва с отщеплением протона. Смещению равновесия в правую сторону способствует и меньшая растворимость комплекса IV по сравнению с исходным I. В случае, когда в тиосемикарбазидном

фрагменте вводится у концевой атома азота электроноакцепторный заместитель ( $C_6H_5^-$  или  $p-F-C_6H_4^-$ ), кислотно-основные свойства усиливаются настолько, что получение комплексов с координированной нейтральной формой тиосемикарбазона становится невозможным и даже из кислой среды выделяются комплексы  $Cu(L^2)NO_3$  (V) и  $Cu(L^3)NO_3$  (VI), в которых в качестве лиганда выступает анионная форма соответствующего тиосемикарбазона. При замене атома серы на кислород или селен в тиосемикарбазидном фрагменте образуются соединения  $Cu(HL^4)(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$  (VII) и  $Cu(HL^5)(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$  (VIII), где органический лиганд

Таблица 2

## Противомикробная активность изученных веществ (МПК\*/МБК\*\*) (в мкг/мл)

Соединение	<i>S. aureus</i>					<i>S. saprophyticus</i>	<i>Str. gr. A</i>	<i>Str. gr. B</i>	<i>Str. gr. G</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i> (шт. 0 – 111)	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>Pr. vulgaris</i>	<i>Pr. mirabilis</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>
	<i>um. Wood</i>	<i>um. Smith</i>	<i>um. 209-P</i>	<i>um. gem.</i>	<i>um. от больного</i>												
HL <sup>1</sup>			> 300							> 300	> 300				> 300		> 300
			> 300							> 300	> 300				> 300		> 300
HL <sup>4</sup>			> 300							> 300	> 300				> 300		> 300
			> 300							> 300	> 300				> 300		> 300
HL <sup>5</sup>			2,34							1,17	> 300				300		> 300
			4,68							75	> 300				300		> 300
HL <sup>6</sup>			> 300							> 300	> 300				> 300		> 300
			> 300							> 300	> 300				> 300		> 300
I	2,34	2,34	4,68	2,34	2,34	4,68	4,68	1,17	0,29	< 4,68	150	300	150	150	75	75	400
	2,34	2,34	4,68	2,34	2,34	9,37	9,37	1,17	0,29	150	150	300	300	150	75	150	400
II	2,34	2,34	4,68	2,34	4,68	4,68	9,37	< 0,145	0,29	< 4,68	150	150	150	150	37,5	75	300
	2,34	2,34	4,68	2,34	4,68	4,68	37,5	< 0,145	1,17	150	150	150	300	150	37,5	75	300
III			4,68							4,68	75				150		300
			9,37							300	75				150		300
IV			4,68							4,68	37,5				300		300
			4,68							150	37,5				300		300
V	0,29		0,145							0,145	150	> 300	> 300	> 300	300	300	> 300
	0,58		0,290							150	150	> 300	> 300	> 300	300	300	> 300
VI	2,34		1,17							2,34	> 300	> 300	> 300	> 300	300	> 300	> 300
	2,34		2,34							300	> 300	> 300	> 300	> 300	300	> 300	> 300
VII			> 300							300	> 300				> 300		> 300
			> 300							300	> 300				> 300		> 300
VIII			2,34							9,37	300				300		300
			2,34							9,37	300				300		300
IX			9,37							37,5	75				37,5		150
			9,37							300	75				37,5		300
Фурацилин	9,35	9,35	18,7			9,35				37,5	18,7	> 300	75	9,35	150	150	> 300
X	18,7	9,35	37,5			18,7				75	37,5	> 300	150	9,35	300	300	> 300

\* МПК — минимальная концентрация вещества подавляющая рост и размножение бактерий (бактериостатическое действие)

\*\* МБК — минимальная бактерицидная концентрация (бактерицидное действие).

также координирован в нейтральной форме. В соединениях I–VIII лиганды являются тридентатными и координируются к иону меди, независимо от степени депротонирования, набором донорных атомов N, N, Y (Y=O, S, Se) [20, 23]. Метилированный по сере лиганд HL<sup>6</sup> в комплексе IX также является тридентатным, но координируется с 3 атомами азота, образуя 1 шестичленный и 1 пятичленный металлоциклы. Независимо от исходного взятого соотношения металл — лиганд и порядка смешивания растворов, всегда продуктом реакции является соединение с соотношением Cu — лиганд = 1:1. Значения эффективных магнитных моментов при комнатной температуре для синтезированных ранее [19, 20, 23, 24] и вновь синтезированных (табл. 1) находятся в пределах 1,79 – 1,85 МВ и свидетельствуют о том, что медь находится в степени окисления +2, а между парамагнитными центрами отсутствует обменное взаимодействие. Спектры ЭПР соединений I–III имеют двухосную анизотропию g-факторов, с g<sub>11</sub> 2,206, 2,194, 2,209 и g<sub>⊥</sub> 2,059, 2,052 и 2,057 соответственно. В параллельной ориентации g-фактора сверхтонкая структура не разрешается. Для VI спектр изотропен и имеет вид широкой линии с g<sub>iso</sub> = 2,114. Поскольку значения g<sub>11</sub> > g<sub>⊥</sub> > 2,0032, следует полагать, что основным состоянием является орбиталь d<sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub>.

#### Экспериментальная химическая часть

Все HL синтезировали по методике, использованной в [23], для получения семикарбазона 8-хинолинальдегида исходя из 8-хинолинальдегида и соответствующего халькогенсемикарбазида. Чистоту продуктов проверяли хроматографически на пластинках силуфол, по спектрам ЯМР <sup>1</sup>H и данным элементного анализа на C, H, N.

Соединения I, IV, V, VIII и IX получали по методикам, описанным соответственно в [20, 23, 24].

**Хлорид (8-хинолинидентиосемикарбазида)меди(II) — Cu(HL<sup>1</sup>)Cl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (II).** К раствору 0,34 г (2 ммоль) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O в 10 мл 0,1 М раствора соляной кислоты добавляли раствор 0,46 г (2 ммоль) HL<sup>1</sup> в 15 мл указанной выше кислоты. Через некоторое время из образовавшейся смеси выпадали темно-зеленые кристаллы, которые отфильтровывали, промывали водой, подкисленной HCl, этиловым спиртом и эфиром. Вещество хорошо растворимо в воде, диметилформамиде, слабее в этаноле, нерастворимо в эфире. Выход 0,7 г.

**Перхлорат (8-хинолинидентиосемикарбазида)меди(II) — Cu(HL<sup>1</sup>)(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O (III).** К раствору 0,37 г (1 ммоль) Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O в 7 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты добавляли 0,23 г (1 ммоль) HL<sup>1</sup> в 8 мл 0,1 М HClO<sub>4</sub>. Образовавшиеся темно-зеленые кристаллы отфильтровывали, промывали водой, подкисленной HClO<sub>4</sub>, этиловым спиртом и эфиром. Вещество хорошо растворимо в воде, этаноле, диметилформамиде, нерастворимо в эфире. Выход 0,36 г.

**Нитрат (8-хинолиниден-4-(3'-фторфенил)тиосемикарбазида)меди(II) — Cu(L<sup>3</sup>)(NO<sub>3</sub>)·H<sub>2</sub>O (VI).** Соединение получали при смешивании теплого (≈ 50 °C) раствора, содержащего 0,24 г Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O в 10 мл этанола, и 0,31 г (1 ммоль) HL<sup>3</sup> в смеси 10 мл HNO<sub>3</sub> и 30 мл этанола такой же температуры. При охлаждении выделялся кристаллический игловидный осадок зеленого цвета, который отфильтровывали, промывали этанолом, эфиром и сушили при комнатной температуре. Вещество умеренно растворимо в воде и этаноле, хорошо растворимо в диметилформамиде, нерастворимо в эфире. Выход 0,43 г.

**Нитрат (8-хинолиниденселеносемикарбазида)меди(II) — Cu(HL<sup>5</sup>)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (VIII).** Вещество получали при смешивании растворов 1 ммоль (0,28 г) HL<sup>5</sup> в 5 мл 0,1 М HNO<sub>3</sub> и 1 ммоль (0,24 г) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O в таком же объеме 0,1 М HNO<sub>3</sub>. Образовавшийся после 4 ч кристаллический осадок отфильтровывали, промывали водой, слабо подкисленной HNO<sub>3</sub>, этиловым спиртом и эфиром. Вещество хорошо растворимо в воде, диметилформамиде, слабее в этаноле, нерастворимо в эфире. Выход 0,42 г.

Данные элементного анализа и значения эффективных магнитных моментов твердых образцов вновь синтезированных комплексов представлены в табл. 1.

#### Экспериментальная биологическая часть

Антибактериальную активность изучали методом двукратных серийных разведений [25] в жидкой питательной среде в мясоептонном бульоне. Исследуемые соединения растворяли в диметилформамиде из расчета 10 мг/мл. Последующие разведения до желаемой концентрации делали мясоептонным бульоном.

В качестве тест-микробов в эксперименте *in vitro* служили грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. В группу грамположительных микробов были включены 5 штаммов *Staphylococcus aureus*, из них 3 стандартных штамма (Wood, Smith, 209-P) и 2 штамма от больных (гем+ и штамм от больного), стандартные штаммы *S. saprophyticus*, *Streptococcus* (гр. A, B, G) и *Enterococcus faecalis* (штамм от больного). Группа грамотрицательных микробов представлена стандартными штаммами: *Escherichia coli* (шт. 0 – 111), *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Пробирки с определенными концентрациями веществ в питательной среде засеивали тест-культурами. Для посева использовали 18-часовую агаровую культуру. Посевная доза — 500000 микробных тел на 1 мл среды. Микробную смесь готовили по оптическому стандарту мутности.

Активность соединений определяли по минимальной концентрации веществ, задерживающей рост и размножение микроорганизмов при экспозиции в течение 1 сут в термостате при 37 °C.

Противогрибковые свойства изучали методом двукратных серийных разведений в бульоне Сабуро на

стандартных штаммах грибов *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium* и *Candida albicans* (штамм от больного). Инокуляты готовили из семяночных культур грибов. Плотность взвеси грибов определяли по бактериальному стандарту мутности, учитывая, что величина грибковых тел примерно в 10 раз превышает величину бактерий.

Исследуемые соединения растворяли в диметилформамиде из расчета 10 мг/мл. Последующие разведения до желаемой концентрации делали в бульоне Сабуро. Фунгистатическую активность определяли визуально по отсутствию роста грибов в жидкой питательной среде в течение 14 сут при температуре 28 °С. О фунгицидной активности веществ судили по отсутствию роста после повторного высева грибов на агар Сабуро и последующей их инкубации в течение 7 сут при температуре 28 °С.

Как видно из табл. 2, тиосемикарбазон 8-хинолинальдегида (HL<sup>1</sup>) практически не проявляет антибактериальные свойства. Метилирование тиосемикарбазидного фрагмента по атому серы (HL<sup>6</sup>), равно как и замена атома серы на кислород (HL<sup>4</sup>), не улучшают их биологическую активность по отношению к изученным микроорганизмам. Существенная активность по отношению к грамположительным бактериям проявляется только при Y=Se (HL<sup>5</sup>).

Более существенно изменяется активность координированных тиосемикарбазонов HL. Как видно из табл. 2, перевод HL<sup>1</sup> в координационную сферу меди (соединения I – III) приводит к существенному росту антибактериальной активности по отношению к грамположительным бактериям. Эти вещества отличаются природой аниона (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>). Однако сравнительный анализ их антибактериальной активности не позволяет утверждать, что биологическая активность этой группы веществ зависит от природы аниона. На таком же уровне остается и активность вещества IV, которое отличается от I степенью протонирования лиганда. Учитывая указанное выше протолитическое равновесие и сходство антибактериальной активности соединений I и IV, можно допустить, что действующим началом является комплекс с анионной формой лиганда. Комплексы V и VI также содержат депротонированный лиганд, но характеризуются большей бактериостатической активностью по сравнению с незамещенным аналогом IV. Это свидетельствует о благоприятном влиянии электроноакцепторного заместителя у концевых атомов азота на биологическую активность, факт, о котором сообщалось ранее и для родственного тиосемикарбазона 2-пиридинальдегида [14]. В соединениях I – VI органический лиганд связывается с центральным ионом меди набором донорных атомов N, N, S. Представляло интерес проследить, как влияет изменение способа связывания органического лиганда на биологическую активность соответствующих медных комплексов. Удобным для этой цели объектом было координационное соединение IX, в котором сохраняется, как и в аналоге I, соотношение Cu — лиганд — нитрат анион = 1:1:2, с той

лишь разницей, что лиганд координирован посредством N,N,N-набора донорных атомов [24]. Как видно из табл. 2, бактериостатическое действие IX (по отношению к *S. aureus* (шт. 209-P) и *E. faecalis*) снижается по сравнению с I. Следует отметить, что на фоне уменьшения антибактериальной активности по отношению к грамположительным бактериям, для соединения IX характерно некоторое увеличение бактериостатического и бактерицидного действия по отношению к грамотрицательным бактериям.

Если биологическая активность HL<sup>1</sup> резко изменяется после комплексообразования с ионами меди(II), то соответствующий семикарбазон HL<sup>4</sup> (комплекс VII) остается неактивным.

Для селеносемикарбазона HL<sup>5</sup> комплексообразование с ионами меди(II) практически не меняет бактерицидное действие по отношению к *S. aureus* (шт. 209-P), но ингибирует в некоторой степени действие комплекса VIII по отношению к *E. faecalis* (табл. 2).

Исследование противогрибковой активности приведенного ряда халькогенсемикарбазонов HL<sup>1-6</sup> и их комплексов с медью I – X показало, что они малоактивны к грибам *Candida albicans*, *As. niger*, *As. fumigatus* и *Penicillium* (минимальная фунгицидная концентрация ≥ 600 мкг/мл).

## ЛИТЕРАТУРА

1. E. J. Blanz, F. A. French, *Cancer Research*, **28**, 2419 – 2422 (1968).
2. C. J. Logan, P. M. Fox, H. J. Morgan, et al., *J. Gen. Virol.*, **28**, 271 – 283 (1975).
3. A. S. Dobeck, D. L. Klayman, E. T. Dickson Jr., et al., *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, **18**, 27 – 36 (1980).
4. D. L. Klayman, J. E. Bartosovich, T. S. Griffin, et al., *J. Med. Chem.*, **22**, 855 – 862 (1979).
5. D. X. West, S. B. Padhye, P. B. Sonawana, *Struct. Bond.*, **76**, 1 – 50 (1991).
6. D. X. West, A. Liberta, S. B. Padhye, et al., *Coord. Chem Rev.*, **123**, 49 – 71 (1993).
7. F. A. French, E. J. Blanz, J. R. DoAmaral, et al., *J. Med. Chem.*, **13**, 1124 – 1130 (1970).
8. F. A. French, E. J. Blanz, S. C. Shaddix, R. W. Brockman, *J. Med. Chem.*, **17**, 172 – 181 (1974).
9. Y. Wang, M. C. Liu, T. S. Lin, A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, **35**, 3667 – 3671 (1992).
10. D. Kovala-Demertzi, M. A. Demertzi, *J. Inorg. Biochem.*, **86** (2 – 3), 555 – 556 (2001).
11. V. B. Arion, M. A. Jakupc, M. Galanski, et al., *J. Inorg. Biochem.*, **91**, 298 – 305 (2002).
12. Kovala-Demertzi, M. A. Demertzi, E. Filiou, et al., *BioMetals*, **16**(3), 411 – 418 (2003).
13. A. Maiti, A. K. Guha, S. Ghosh, *J. Inorg. Biochem.*, **33**(1), 57 – 65 (1988).
14. D. X. West, C. E. Ooms, J. S. Saleda, et al., *Transition Metal Chem.*, **19**, 554 – 558 (1994).
15. I. C. Mendes, J. P. Moreira, A. S. Mangrich, et al., *Polyhedron*, **26**(13), 3263 – 3270 (2007).
16. I. Kizilcikli, Y. D. Kurt, B. Akkurt, et al., *Folia Microbiol.*, **52**(1), 15 – 25 (2007).
17. S. Chandra, S. Raizada, M. Tyagi, P. K. Sharma, *Spectrochimica Acta, Part A*, **69**, 816 – 821 (2008).
18. S. Chandra, S. Parmar, Y. Kumar, *Bioinorg. Chem. Appl.*, doi:10.1155 / 2009 / 851316 (2009).
19. А. В. Аблов, Н. В. Гэрбэлэу, Б. Т. Олой, *Журн. неорган. химии*, **16**(1), 189 – 192 (1971).



20. М. Д. Ревенко, П. Н. Боурош, Е. Ф. Стратулат и др., *Журн. неорганической химии*, **55**(9), 1470 – 1481 (2010).
21. E. W. Ainscough, A. M. Brodie, J. D. Ranford, J. M. Waters, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, №. 8, 2125 – 2131 (1991).
22. J. Garcia-Tojal, J. Garcia-Jaca, R. Cortes, et al., *Inorgan. Chim. Acta*, **249**, 25 – 32 (1996).
23. М. Д. Ревенко, П. Н. Боурош, Е. Ф. Стратулат и др., *Журн. неорганической химии*, **54**(4), 584 – 592 (2009).
24. D. Petrovic, B. Ribar, S. Caric, et al., *Z. Kristallogr., Kristallgeom., Kristallphys., Kristallchem.*, **150**, 3 – 11 (1979).
25. *Методы экспериментальной химиотерапии*, Г. Н. Першин (ред.), Медицина, Москва (1971), сс. 100 – 106, 318 – 320, 509.

Поступила 12.02.10

## SYNTHESIS, ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES OF 8-QUINOLINALDEHYDE CHALCOGENSEMICARBAZONES AND THEIR COPPER(II) COMPLEXES

M. D. Revenko<sup>1</sup>, V. I. Prisacari<sup>2</sup>, A. V. Dizdari<sup>2</sup>, E. F. Stratulat<sup>1</sup>, I. D. Corja<sup>1</sup>, and L. M. Proca<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State University of Moldova, Chisinau, Moldova;

<sup>2</sup> N. Testemitsanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Moldova

The antibacterial and antifungal activities of a series of 8-quinolinealdehyde chalcogensemicarbazones have been studied. Only the selenium analog shows activity against Gram-positive bacteria. 8-Quinolinealdehyde thiosemicarbazone becomes active against indicated bacteria upon coordination to copper(II) ions. The antibacterial activity of the obtained complexes depends neither on the nature of the anion nor on the form (molecular or anionic) of the ligand. The introduction of electron-acceptor groups at the amide nitrogen atom of the thiosemicarbazide fragment leads to a substantial increase in the activity. 8-Quinolinealdehyde semicarbazone, as well as its copper(II) complexes, do not show appreciable antibacterial activity against the test species. All investigated compounds do not exhibit any antifungal properties.

**Key words:** 8-Quinolinealdehyde chalcogenthiosemicarbazone, synthesis, antimicrobial activity, antifungal activity