

СИНТЕЗ ТА КОМПЛЕКСОУТВОРЮЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ ТІОВМІСНИХ КОМПЛЕКСОНІВ: S,S'-ЕТИЛЕНДИТІОДИАЛАНІНУ ТА S,S'-КАРБОКСИ-ЕТИЛЕНДИТІОДИАЛАНІНУ

О. К. Трунова*¹, О. В. Васін¹, Г. В. Артамонова^{1,2}, В. Г. Глушаков¹, М. Ю. Русакова³

¹Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського НАН України, просп. Академіка Палладіна, 32/34, Київ 03142, Україна

²Київський науково-дослідний інститут судових експертиз, вул. Смоленська, 6, Київ 03057, Україна

³Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, вул. Дворянська, 2, Одеса 65026, Україна

*e-mail: trelkon@gmail.com

Синтезовано два тіо-вмісних комплекси – етилендитіодіаланін та карбокси-етилендитіодіаланін на основі L-цистеїну. За даними рН-потенціометричного титрування та ЕСП визначено константи кислотної дисоціації комплексонів та запропоновано схему їхнього протонування залежно від рН. На основі даних ЯМР (¹H, ¹³C) показано, що комплекси мають згорнуту структуру, в якій бетаїнові атоми азоту утворюють 2 внутрішньомолекулярні п'ятичленні гліцинові цикли та міжмолекулярний етилендіоамінний цикл. Методами ІЧ-спектроскопії та термогравіметрії визначено будову комплексонів, їхній гідратний склад та термічні характеристики.

У водних розчинах у широкому діапазоні рН (1÷10) досліджено комплексоутворення тіо-комплексонів із Мо(VI) та Cu(II) за їхнього еквімолярного співвідношення. Показано утворення комплексів складу МоO₃CEDAL та CuEDAL в області рН 4–9 та запропоновано їхню будову.

Вивчено біологічну активність карбокси-етилендитіодіаланіну та його комплексів із Cu(II). Доведено, що сполуки проявляють фунгістатичні властивості відносно патогенних бактерій *Candida* spp (основних збудників грибкових інфекцій).

Ключові слова: синтез, тіовмісні комплекси, комплекси, купрум, молібден, біологічна активність.

ВСТУП. Серед поліфункціональних комплексоутворюючих сполук особливе місце посідають комплекси – багатоосновні хелатуючі органічні кислоти. Поряд із класичними амінополікарбонними комплексами дослідники приділяють увагу синтезу нових комплексів, молекули яких замість традиційних амінних центрів містять як основні центри донорні гетероатоми – сірку, селен, фосфор. Включення в аліфатичний ланцюг комплексу водночас атомів азоту та сірки дозволяє підвищити вибірковість комплексоутворення порівняно зі звичайними амінокарбоксілітними комплексами стосовно металів, котрі виявляють спорідненість до сірки. При комплексоутворенні донорний гетероатом ліганду надає пару електронів акцепторній орбіталі іона металу. Крім того, такі атоми як S, Se, P можуть бути акцепторами електронів при утворенні π -зв'язків.

Тіовмісні комплекси почали досліджувати з середини 50-х років ХХ століття з метою розширення спектра та асортименту нових хелатів-комплексів для створення сполук із заздалегідь заданим набором властивостей для вирішення як теоретичних, так і практичних проблем координаційної хімії. Типовими представниками тіоамінних комплексів є (карбоксилметилтіо)етил-імінодіоцтова, тіоди(2-аміноетил)тетраоцтова, меркаптоетил-амін-S,N,N-триоцтова кислоти. Основною вихідною сполукою для їхнього синтезу є тіогліколева кислота. Наприклад, етилендітіоцтову кислоту синтезовано взаємодією тіогліколевої кислоти з 1,2-дихлоретаном у лужному середовищі при кипінні [1, 2] з виходом близько 70%. Карбоксиметилтіоантарну кислоту одержано взаємодією

тіогліколевої кислоти з малеїною кислотою за присутності гідроксиду натрію [3]. Етилететра(тіооцтову) кислоту синтезовано взаємодією тіогліколевої кислоти з тетрачлоретаном [4]. Метилентри(тіооцтову) кислоту отримано при взаємодії тіогліколевої та мурашиної кислот у струмі газоподібного хлороводню [4]. Слід відзначити, що використання тіогліколевої кислоти для синтезу тіовмісних комплексів має низку недоліків, оскільки ця кислота є дуже токсичною та малостійкою речовиною через те, що вона легко окислюється з утворенням дитіооцтової кислоти [5], що ускладнює виділення кінцевих продуктів із реакційної суміші та суттєво знижує вихід комплексів. Реакцією конденсації тіосечовини з монохлороцтовою кислотою (або її натрієвою сіллю) отримано амідіотіооцтову кислоту або її циклічний аналог імінотіазолідон [5]. Принципово цей метод особливо не відрізняється від вищеописаного, оскільки при проведенні реакції у лужному середовищі реагенти кількісно гідролізують до тіогліколевої кислоти, яка й вступає у реакцію нуклеофільного заміщення. Подальший розвиток хімії S-вмісних хелатів було присвячено дослідженням щодо покращення синтезу відомих хелатів або отриманню серії нових сполук, а також з'ясуванню можливості їхнього використання. Так, у роботі [6] описано методи синтезу тіометиленкарбонних комплексів за реакцією нуклеофільного заміщення галогену у похідних хлорометоксіетану, де як джерело сірки використовують імідотіазолідон. (Карбоксилметилтіо)етилімінодіоцтову кислоту можна отримати взаємодією монохлороцтової кислоти з дихлоргідратом циста-

міну або моноетаноламіну з сірковуглецем із подальшим карбоксиметилуванням 2-меркаптоетіаміну. В роботі [7] досліджено тіо-вмісні карбонові комплекси – 2,9-діаміно-4,7-дитіодекандіонова, 2,11-діаміно-5,8-дитіодоксандіонова, 2,7-ди(3'-тіобутил)-3,6-діазаоктандіонова кислоти, які було отримано на основі (R,R)-цистеїну, (S,S)-гомоцистеїну та (S,S)-етилендіаміндіантарної кислоти відповідно. Синтез проводили в розчині аміаку з додаванням металічного натрію. В ролі нуклеофільного агента було використано 1,2-диброметан. Але цей метод є достатньо трудомістким і тривалим (синтез триває понад 12 год.). При цьому вихід комплексу не перевищує 50–60 %.

Таким чином, на сьогодні питання синтезу нових нетоксичних (або малотоксичних) тіо-комплексів із передбачуваними властивостями залишається актуальним.

Дитіокарбонові кислоти та їхні похідні належать до групи високоактивних реакційноздатних сполук, які, як правило, реагують у набагато м'якших умовах, ніж їхні діокси-аналоги. Дитіокарбонові кислоти у твердому стані або в розчині схильні до утворення олігомерів (димери або тримери) навіть за $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ [8]. У зв'язку з меншою електронегативністю σ -одновалентної сірки та її меншим ефективним перекриттям орбіталей із сусіднім атомом вуглецю, π -система тіокарбонільної групи є менш стабілізованою, ніж її карбонільний аналог. Ґрунтуючись на меншому перекритті орбіталей, слабкі та відносно нестабільні зв'язки $\text{C}=\text{S}$ мають тенденцію перебудовуватися у більш стабільні одинарні зв'язки $\text{C}-\text{S}$. Ось чому тіокарбонільні сполуки виявляють серію характерних реакцій, які в більшості

випадків невідомі або найменш вивчені для звичайних карбонільних сполук [9]. Незважаючи на те, що більшість дитіокарбових кислот є надто забарвленими речовинами, в літературі для них фактично немає даних щодо електронної спектроскопії поглинання.

Рентгеноструктурні дослідження S-вмісних кислот показали наявність в їхніх молекулах слабких $\text{S}\cdots\text{H}-\text{S}$ внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, які можуть утворювати або ланцюжки через зв'язки із сусідніми молекулами, або зв'язувати мотиви всередині однієї групи $\text{C}(=\text{S})\text{SH}$, що призводить до утворення 4-х-членного кільця HSCS і додаткових $\text{SH}\cdots\pi$ взаємодій. Крім цього, в деяких тіо-кислотах є можливим існування міжмолекулярного водневого зв'язку $\text{S}\cdots\text{H}-\text{S}$ [10–14].

Координаційні сполуки сірковмісних комплексів із металами різної природи в літературі вивчено дуже несистематично. В основному комплекси досліджено для їхнього подальшого практичного застосування (як правило, для виконання аналітичних завдань). Так, у роботах [15, 16] методами спектрофотометрії та кондуктометричного титрування у водних розчинах досліджено комплекси $\text{Pd}(\text{II})$, $\text{Cu}(\text{II})$, $\text{Hg}(\text{II})$ і $\text{Ag}(\text{I})$ («м'які» кислоти Льюїса) з етилтіогліколевою, тіодигліколевою, β -етилтіоетилтіогліколевою та етиленбіс(тіогліколевою) кислотами. Показано, що залежно від кислоти утворюються комплекси з різною стехіометрією (1:1, 1:2, 2:1). За результатами досліджень автори зробили висновок про перспективність застосування комплексів із β -етилтіоетилтіогліколевою та етиленбіс(тіогліколевою) кислотами як аналітичних агентів.

Комплекси перехідних металів (Co(II), Ni(II), Cu(II)) було отримано на основі шестидентатних сірковмісних амінокислот (S,S'-етиленбіс-R-цитеїн, S,S'-етиленбіс-S-гомоцистеїн та N,N'-етиленбіс-S-метіонін) та охарактеризовано спектроскопічними методами (ЕСП, ІЧ) та РСА [7]. Показано, що утворення комплексів кобальту відбувається лише з S,S'-етиленбіс-S-гомоцистеїном. За даними РСА встановлено, що в його молекулі атом Co(II) утворює зв'язки з атомами азоту та кисню аміно- та COO⁻-груп ліганду. При цьому замикаються два стійкі п'ятичленні цикли, розташовані в аксіальній площині хірального кільця. Крім того, в цьому комплексі Co(II) зв'язаний з двома атомами сірки за рахунок вакантних d-орбіталей Co(II) та неподілених електронних пар атомів S. При цьому утворюються два шестичленні цикли. Така структура, в якій як карбоксилатна, так і аміногрупи координовані, узгоджується з даними ІЧ-спектроскопії. В ЕСП кобальтового комплексу спостерігаються смуги d-d-переходу Co(II) в октаедричному оточенні $A_{1g} \rightarrow T_{1g}(O_h)$.

Дослідження комплексів Ni(II) з тіо-вмісними лігандами показали відсутність координації катіона з атомами сірки. При цьому комплекси шестикоординовані та полімерні з біфункціональними карбоксилатними групами, що з'єднують сусідні іони металів. Електронні спектри поглинання типові для октаедричних комплексів Ni(II).

У шестикоординованих комплексах Cu(II) з S,S'-етиленбіс-R-цитеїном та S,S'-етиленбіс-S-гомоцистеїном також відсутній зв'язок Cu-S, і координація іонів Cu²⁺ здійснюється лише через атоми азоту та кисню аміно- та карбоксильних груп лігандів.

Дослідження комплексів срібла з алкан-

дитіобіс(2-амінопропановими) кислотами були проведені у [17]. Методом потенціометричного титрування розраховано константи іонізації синтезованих тіо-кислот та показано, що довжина вуглецевого ланцюга суттєво не впливає на значення рК дисоціації кислот. З іоном Ag(I), незалежно від гомологу, утворюються комплекси зі співвідношенням M:L=1:1, в яких хелатоутворення відбувається при координації карбоксильного іона та аміногрупи. При подовженні алкільного ланцюга не виключено можливість наявності ковалентно зв'язаної сірки.

У [18] досліджено комплекси Pb²⁺ з тіодіацетатом та етилендитіодіацетатом та доведено утворення у розчинах двох комплексів PbL і PbHL⁺, константи утворення яких становлять 3.36 і 5.74 (для тіодіацетату) 3.62 та 6.30 (для етилендитіодіацетату) відповідно. Автори вважають, що в координації з Pb(II) беруть участь не тільки атоми кисню та азоту, а й атоми сірки, незважаючи на відносно низьку спорідненість іонів свинцю до атомів сульфуру. Ці дані близькі до результатів, отриманих у [4].

Синтезовано комплекси Zn(II), Cd(II) та Hg(II) з метиленбістіопропіоною та метиленбістіооцтовою кислотами та обговорено їхні можливі структури на основі елементного аналізу, магнітної сприйнятливості та інфрачервоних спектральних досліджень. Результати узгоджуються з тетраедричним розташуванням координаційної сфери досліджуваних іонів металу [19].

Термічний розклад комплексів Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(I) та Zn(II) з 1,5-біс(2-меркаптоетилтіо)пентаном на повітрі та в атмосфері азоту досліджено у [20]. Показано, що в азоті дегідратація комплексів

супроводжується розкладанням координованого ліганду з утворенням сульфїду металу. При цьому існує кореляція між температурами розкладання в атмосфері азоту та стабільністю комплексів іонів металу з лігандами-донорами сірки. На повітрі розкладання ініціюється за нижчої температури, ніж в азоті, шляхом окислення координованого ліганду. У комплексі Со(II) спостерігається окиснення металу до тривалентного стану.

Синтезовано комплекси Cr(III) і Mn(II) з лігандом, ароматичним похідним 3,3-тіодипропіонової кислоти, які охарактеризовано елементним аналізом, вимірюванням молярної провідності та магнітної сприйнятливості, спектральними дослідженнями (ІЧ, УФ та ЕПР). Встановлено, що комплекси мають склад $[Cr(L)X]X_2$ і $[Mn(L)X]X$, (L = п'ятидентатний ліганд, X = NO_3^- , Cl^- , OAc^-). Комплекси мають шестикоординовану октаедричну геометрію з мономерним складом і зв'язані з лігандом через NNSNN-донорні сайти. Параметри зв'язку враховують ковалентний характер зв'язку L→M. Скринінг фунгіцидної активності вільної кислоти та її металокомплексів показав, що сполуки мають помірну фунгіцидну активність. При цьому здатність інгібувати

грибки у комплексах була більш високою порівняно з лігандом, що зумовлено їхньою більш високою ліофільністю [21].

Практично в усіх роботах, в яких досліджено біологічну активність тіо-вмісних кислот та комплексів перехідних металів на їхній основі, встановлено їхню антимікробну дію [22–25]. Доведено, що металокомплекси є більш ефективними протимікробними агентами, ніж вихідні ліганди.

Метою роботи було розроблення методів синтезу тіовмісних комплексонів (S,S'-етилентіодіаланіну, S,S'-карбоксі-етилентіодіаланіну) та дослідження їхніх комплексоутворюючих властивостей на прикладі перехідних металів (купруму та молібдену), а також вивчення біологічної активності синтезованих сполук.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Синтез тіовмісних комплексонів S,S'-етилентіодіаланіну (EDAL) та S,S'-карбоксі-етилентіодіаланіну (CEDAL) базується на реакції алкілування L-цистеїну відповідними алкілен-полігалогенідами (дихлоретаном або дибромметаном) з використанням еквівалентної кількості лугу для зв'язування кислоти, що утворюється. Схему синтезу етилендіаланіну наведено на рис. 1.

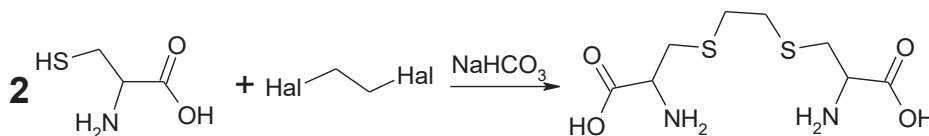


Рис. 1. Схема синтезу етилендіаланіну
Fig. 1. Synthesis scheme of ethylenedithiodialanine.

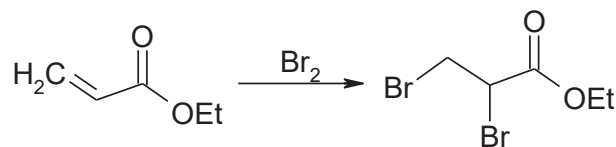
До водно-спиртового розчинника (800 мл води + 80 мл етанолу) послідовно додавали 24.2 г (200 ммоль) L-цистеїну, 16.8 г (200 ммоль) та 24.2 г (200 ммоль)

дибромметану. Реакційну суміш інтенсивно перемішували при нагріванні 70–90 °С протягом 3-х год. і залишали на 12 год. у темному місці. Після охолодження білий осад

відфільтровували та промивали холодною дистильованою водою і етиловим спиртом. Вихід цільового продукту – сирого H₄EDAL, становить 26.8 г (108 ммоль). Очищення етилендитіодіаланіну проводили пересадженням сирого продукту концентрованою HCl із лужного розчину комплексону (pH 8–10, NaOH). Розроблена методика має низку переваг порівняно з описаною у літературі [7], а саме: знижуються температура і час проведення реакції, не використовують металічний натрій та аміак, що значно спрощує методику, а також робить її більш екологічною; збільшується (до 95 %) вихід кінцевого цільового продукту.

S,S'-карбокси-етилендитіодіаланін (S,S'-карбоксиетилен-біс(цистеїн), що містить порівняно з EDAL додаткову карбоксильну групу, було синтезовано в три стадії за аналогічною методикою, виходячи з похідного

акрилової кислоти. Необхідний для синтезу CEDAL вихідний етиловий естер α,β-дибромакрилової кислоти було отримано з 94% виходом додаванням по краплях при перемішуванні до етилакрілату (5.82 г, 58 ммоль) еквівалентної кількості бром (9.40 г) за 5–10 °С із подальшим витриманням реакційної суміші протягом 5 год.:



Далі реакційну суміш витримували у вакуумі для видалення летких кислих домішок (Br₂, HBr) і рідкий неочищений естер (14.20 г, 54.6 ммоль) використовували для подальших перетворень.

Схему синтезу S,S'-карбокси-етилендитіодіаланіну наведено на рис. 2.

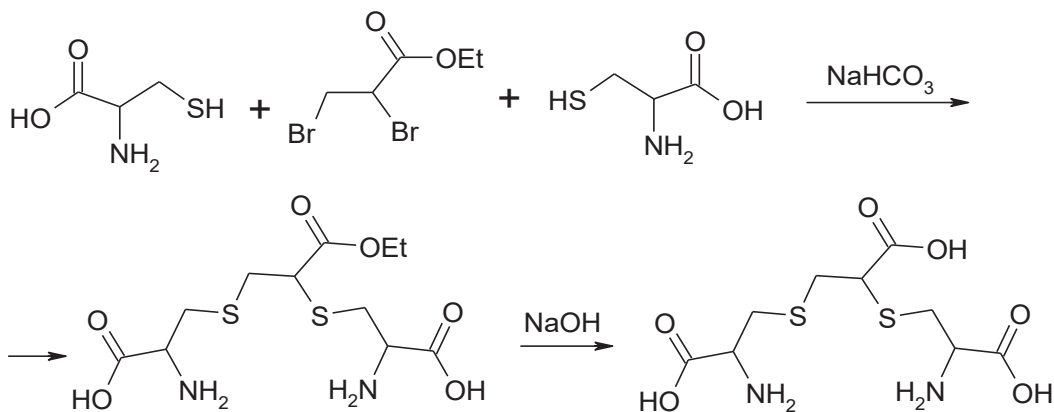


Рис. 2. Схема синтезу S,S'-карбокси-етилендитіодіаланіну
Fig. 2. Synthesis scheme of S,S'-carboxy-ethylenedithiodialanine.

До сирого дибромакрилату (14.20 г, 54.6 ммоль), розбавленого водно-спиртовою сумішшю (40 мл етанолу + 200 мл води), додавали при перемішуванні два еквіваленти L-цистеїну (13.24 г, 109.2 ммоль), а далі обережно, невеликими порціями на-

сичений розчин 9.17 г (109,2 ммоль) бікарбонату натрію. Суміш витримували протягом 2-х год. за 60–70 °С, а потім додавали полуторний надлишок твердого NaOH (3.28 г, 81.9 ммоль) для гідролізу утвореного етилового естеру. Після цього реакційну

суміш нагрівали 8 год. Утворений мутний розчин фільтрували через щільний паперовий фільтр і нейтралізували до рН 4 соляною кислотою (1:1). Рясний осад цільового продукту відфільтровували, ретельно промивали водою та висушували на повітрі. Вихід S,S'-карбокси-етилендитіодіаланіну склав 15.7г (50.3 ммоль – 92%).

Ідентифікацію та чистоту синтезованих комплексів проводили за даними елементного аналізу та ЯМР ^1H , ^{13}C (табл. 1). Спектри ЯМР записано на спектрометрі Bruker Avance 400 за 20 ± 20 С. Положення сигналів ^1H та ^{13}C визначено відносно сигналу ТМС (зовнішній стандарт). Хімічні зсуви вимірювали в шкалі δ . Експериментальна точність величини хімічного зсуву складала $\pm 0,001$ м.ч. Розчинник для ЯМР – дейтерована вода. Віднесення сигналів у ^1H ЯМР-спектрах проводили з використанням даних робіт [6, 26].

У ПМР-спектрах S,S'-етилендитіодіаланіну при ~ 2.7 м.ч. спостерігається дублет метиленових протонів груп SCH_2CH_2 та SCH_2CH із рівними віцинальними константами зв'язку ($^2J_{\text{HH}} = 14.5$ Гц). У слабких полях при 3.96 м.ч. та 5.15 м.ч. фіксуються сигнали метиного протона $-\text{CH}-$ та протона аміно-групи цистеїнового фрагменту молекули. При цьому спінова система при 3.96 м.ч. є результатом накладання гемінального дублетного щеплення протонів групи CHCOO ($^3J_{\text{HH}} = 0.9$ Гц) та відповідних спінових взаємодій карбоксильних і NH протонів між собою та атомом сульфуру цистеїнового фрагменту EDAL.

Спектр ^{13}C ЯМР етилендитіодіаланіну, знятий без пригнічення спин-спінової взаємодії $^{13}\text{C}-\text{H}$, має 4 сигнали, що відповідають магнітно нееквівалентним атомам

вуглецю. Сильнопольний дублет (~ 35 м.ч.) належить до метиленових атомів вуглецю групи $-\text{SCH}_2\text{CH}$, сигнали етиленового містка SCH_2CH_2 розташовані при 32.41 м.ч.; сигнал при 53.73 м.ч. відповідає метиновому атому вуглецю $-\text{CHCOO}$; в слабкому полі (171.08 м.ч.) фіксується синглет, який належить до карбоксильних груп EDAL.

Молекула CEDAL містить 5 сигналів нееквівалентних атомів вуглецю (рис. 3). У сильних полях розташовані сигнали метиленових атомів вуглецю $-\text{CH}_2$ при різних функціональних групах ліганду. Сигнал 1 (55 м.ч.), відповідає групі CH_2S -етиленовий місток, сигнал 4 (57 м.ч.) відноситься до $-\text{CH}_2$ -групи цистеїнового фрагмента. Сигнали метинових груп (2, 3) фіксуються при ~ 35 м.ч. у вигляді дублету та відповідають $-\text{CHS}$ -етиленовий місток (2) і $-\text{CH}$ цистеїнового фрагмента молекули (3). В слабкому полі (166–178 м.ч.) зафіксовано 2 сигнали нерівноцінних карбоксильних груп: дублетний сигнал (5) при 166 м.ч. відноситься до кінцевих COOH -груп цистеїнового угруповання, а сигнал (6) при 178 м.ч. – до COOH , розташованої при CHS -етиленовий місток.

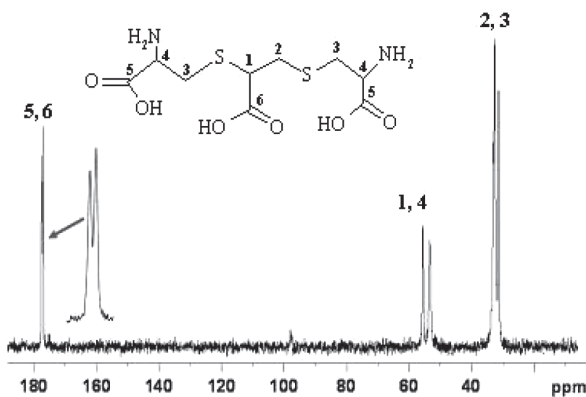


Рис. 3. Спектр ^{13}C ЯМР CEDAL
Fig. 3. Spectrum NMR ^{13}C for CEDAL.

Таблиця 1

Дані елементного аналізу та ЯМР S,S'-етилендитіодіаланіну та S,S'-карбокситіодіаланіну

Table 1.

Elemental analysis and NMR data of S,S'-ethylenedithiodialanine and S,S'-carboxyethylenedithiodialanine.

Сполука	Елемент (%), знайд./ розр.				¹ H, ¹³ C ЯМР (D ₂ O), δ (м.ч.)
	C	H	N	S	
S,S'-етилендитіодіаланін C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂ (M=268)	35.54/35.82	5.93/5.97	10.63/10.45	23.54/23.88	¹ H: 2.66 (1H, dd, ² J _{HH} = 14.5Hz, ³ J _{HH} = 0.9Hz, SCH ₂ CH) 2.71 (4H, s, SCH ₂ CH ₂); 2.73 (1H, dd, ² J _{HH} = 14.5Hz, ³ J _{HH} = 11.8Hz, SCH ₂ CH); 3.96 (1H, dd, ³ J _{HH} = 0.9Hz, ³ J _{HH} = 11.8Hz, CHCOO); 5.15 (br, NH, COOH) ¹³ C: 32.41 SCH ₂ CH ₂ ; 35.31 SCH ₂ CH; 53.73 CHCOO; 171.08 COO.
S,S'-карбокситіодіаланін C ₉ H ₁₇ N ₂ O ₆ S ₂ (M=312)	34.76/34.61	5.43/5.45	8.95/8.97	20.45/20.51	¹ H: 2.70 (2H, d, ³ J _{HH} = 7.0Hz CH ₂ S-етиленовий місток); 3.26 (1H, t, ³ J _{HH} = 7.0 Hz, CHS-етиленовий місток); 2.74 та 2.88 (4H, два dd, ² J _{HH} , ³ J _{HH} = 4.5, 15.0 та 7.1, 15.0Hz, CH ₂ -цистеїновий фрагмент); 4.05 (2H, dt ³ J _{HH} = 4.5 Hz, ³ J _{HH} = 10.0 Hz, CH-цистеїновий фрагмент); 7.00 (4H, d, ³ J _{HH} = 8.4Hz, NH).

Таким чином, за аналізом даних ЯМР-спектроскопії можна припустити, що як етилендитіодіаланін, так і карбокситіодіаланін, мають згорнуту структуру, рухливу по осі S-CH₂CHCOOH та N-CH-COOH, в якій бетаїнові атоми азоту утворюють два внутрішньомолекулярні п'ятичленні гліцинові цикли за рахунок швидкого обміну лабільних протонів COOH груп. Крім цього, в молекулі існує міжмолекулярний цикл, який включає етілентіоаміний фрагмент комплексу (рис. 4).

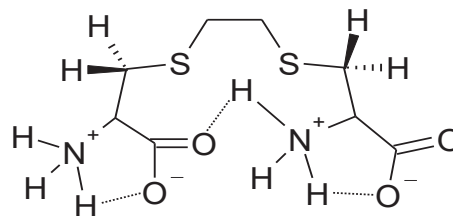


Рис. 4. Запропонована будова S,S'-етилендитіодіаланіну

Fig. 4. The proposed structure of S,S'-ethylenedithiodialanine.

Методом потенціометричного титрування проведено дослідження кислотно-основних властивостей синтезованих комплексонів (рис. 5). Значення рН реєстрували на рН-метрі Seven Easy фірми Mettler

Toledo (точність визначення $\pm 0,05$) за 20 ± 3 °С. Для титрування наважку певного комплексу розчиняли у воді з двома еквівалентами NaOH (рН~7,5). Як титрант використано 0,01 М розчин кислоти (HCl).

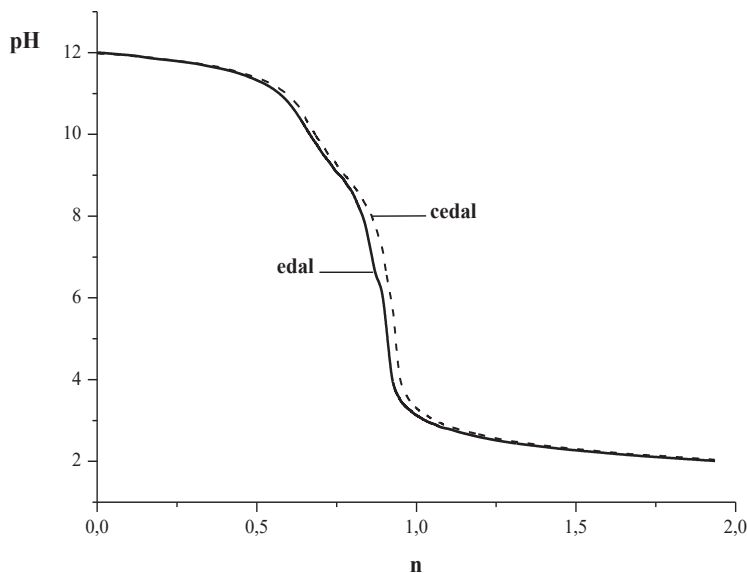


Рис. 5. Криві рН-потенціометричного титрування S,S'-етилендитіодіаланіну та S,S'-карбокситіодіаланіну ($C = 10^{-3}$ моль/л)

Fig. 5. Curves of pH-metric titration of S,S'-ethylenedithiodialanine and S,S'-carboxy-ethylenedithiodialanine ($C = 10^{-3}$ mol/l).

На кривій титрування комплексонів спостерігають три буферні області дисоціації протонів (рН ~ 9–10; 7–9 та 2–5). Перша та друга буферні області характеризують процес дисоціації бетаїнових протонів аміно-групи. Область $6 < \text{pH} < 2$ відповідає депротонуванню карбоксильних груп із близькими значеннями констант дисоціації для обох комплексонів. Теоретично не виключено можливість приєднання іонів водню до неподілених електронів атомів сірки у сильнокислому середовищі.

Методом ЕСП досліджено серії водних розчинів EDAL та CEDAL залежно від рН

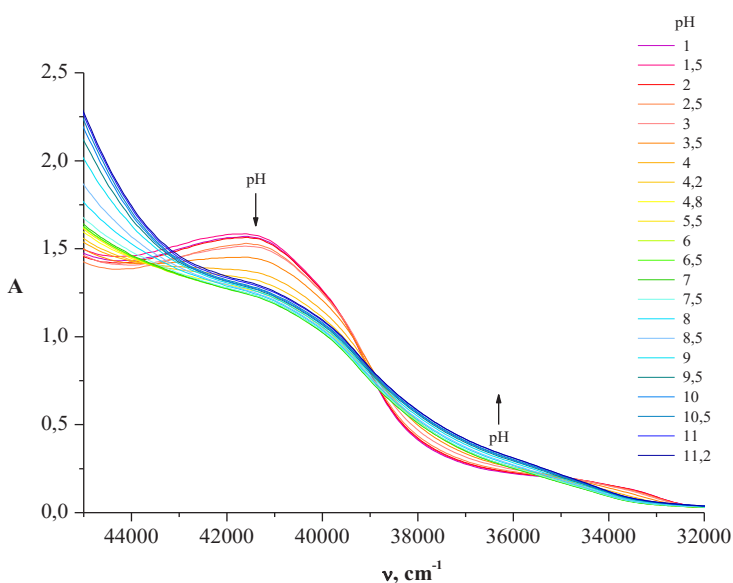
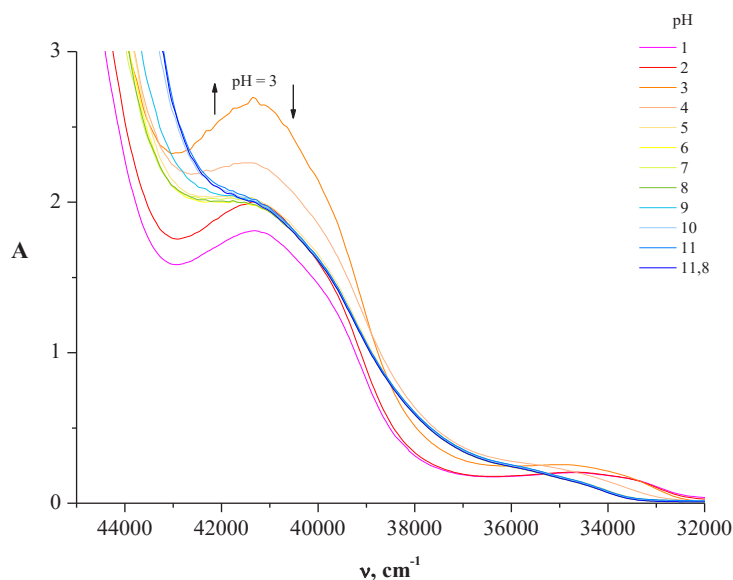
(рис. 6, а, б), для яких є характерним поглинання в ультрафіолетовій області спектра. Електронні спектри поглинання записували на спектрометрі Specord M-40 UV-VIS в області $50\,000\text{--}10\,000\text{ см}^{-1}$ у кварцевих кюветах ($l=1\text{ см}$) (відносна похибка вимірювання оптичної густини $\pm 0,005$).

Обидва комплексони мають максимуми поглинання при $\sim 41\,100\text{ см}^{-1}$. Довгохвильове зміщення максимуму поглинання ЕСП при збільшенні рН розчинів проявляється внаслідок часткового перекидання іонізації карбоксильної та аміно-груп комплексонів. Але для CEDAL ν_{max} менші за інтенсивністю,

ніж для EDAL, крім цього при $\text{pH} \geq 6$ для CEDAL значення ν_{max} залишаються майже постійними, що свідчить про існування в широкій області рН стабільної конформації зазначеного комплексону. Вочевидь, відмінність у спектрах поглинання тіовмісних комплексонів зумовлено наявністю в молекулі CEDAL додаткової карбоксильної гру-

пи, яка може утворювати з сусідньою аміно-групою стійкий 6-членний цикл.

За даними рН-потенціометричного титрування та ЕСП за допомогою програми CLINP 2.1 [27] розраховано константи кислотної дисоціації тіовмісних комплексонів (табл. 2.) та запропоновано схеми їхнього послідовного протонування (рис. 9).



а

б

Рис. 6. ЕСП розчинів S,S'-етилендитіодіаланіну (а) та S,S'-карбокси-етилендитіодіаланіну (б) залежно від рН розчину ($C = 10^{-3}$ моль/л)

Fig. 6. UV-VIS spectra of solutions of S,S'-ethylenedithiodialanine and S,S'-carboxy-ethylenedithiodialanine ($C = 10^{-3}$ mol/l).

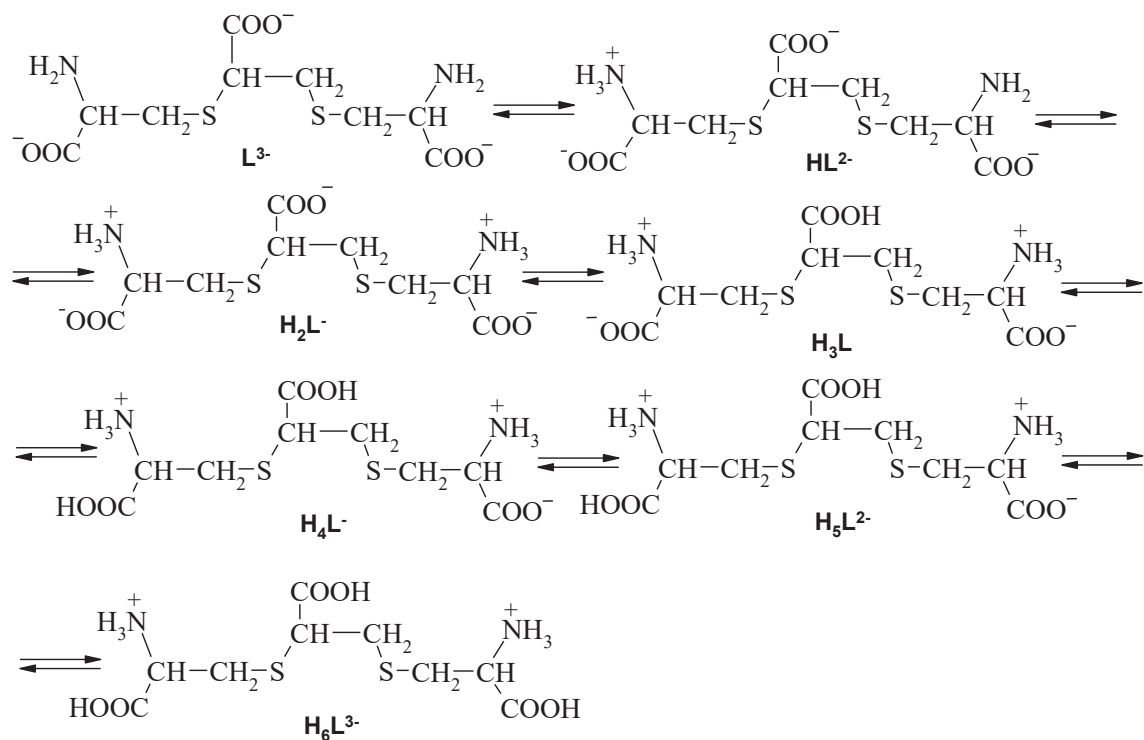
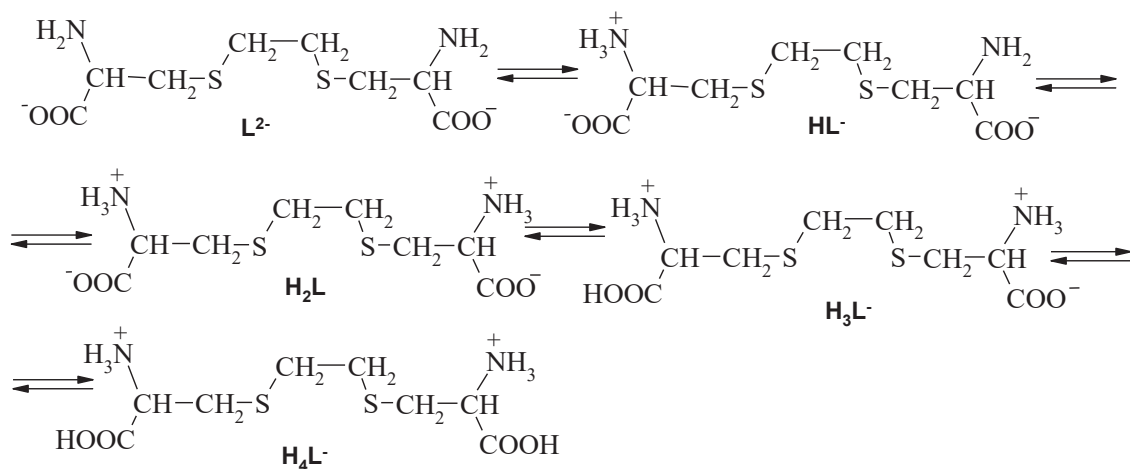


Рис. 7. Схеми протонування етилендитіодіаланіну (а) та карбокси-етилендитіодіаланіну (б)

Fig. 7. Schemes of protonation of ethylenedithiodialanin (a) and carboxy-ethylenedithiodialanin (b).

Таблиця 2
Значення констант дисоціації H_2EDAL
та H_3CEDAL ($C = 10^{-3}$ моль/л, $20\text{ }^\circ\text{C}$)

Table 2.
Values of the dissociation constants of
 H_2EDAL and H_3CEDAL ($C = 10^{-3}$ mol/l, $20\text{ }^\circ\text{C}$).

pK	H_2EDAL	H_3CEDAL
pK_{N1}	$9,79 \pm 0,3$	$9,81 \pm 0,1$
pK_{N2}	$8,47 \pm 0,1$	$8,17 \pm 0,3$
pK_{COO1}	$3,25 \pm 0,2$	$2,82 \pm 0,4$
pK_{COO2}	–	$3,34 \pm 0,3$

Розраховані нами значення pK дисоціації тіовісних комплексонів узгоджуються з даними роботи [28], в якій було визначено константи протонування 4-х сірковмісних карбоксилатів (2-метилтіоацетат, тіолактат, тіомалат, 3-меркаптопропіонат).

У сильнокислотному середовищі (рН 0–3) молекули комплексонів знаходяться у аніонній формі H_4EDAL^- та H_6CEDAL^{3-} внаслідок протонування аміно-груп. Подальше підвищення рН призводить до їхнього ступінчастого протонування з утворенням по-різному протонуваних форм: H_nL^m ($n=3\div 0$, $m=-2\div -1$ для EDAL; $n=5\div 0$, $m=-3\div -1$ для CEDAL). Слід зазначити, що ди- та монопротонувани аніони кислоти домінують у широкому діапазоні рН, що, ймовірно, зумовлено існуванням згорнутої конфорації тіовісних комплексонів, що сприяє утворенню стійких Н-циклів за участю лабільних протонів.

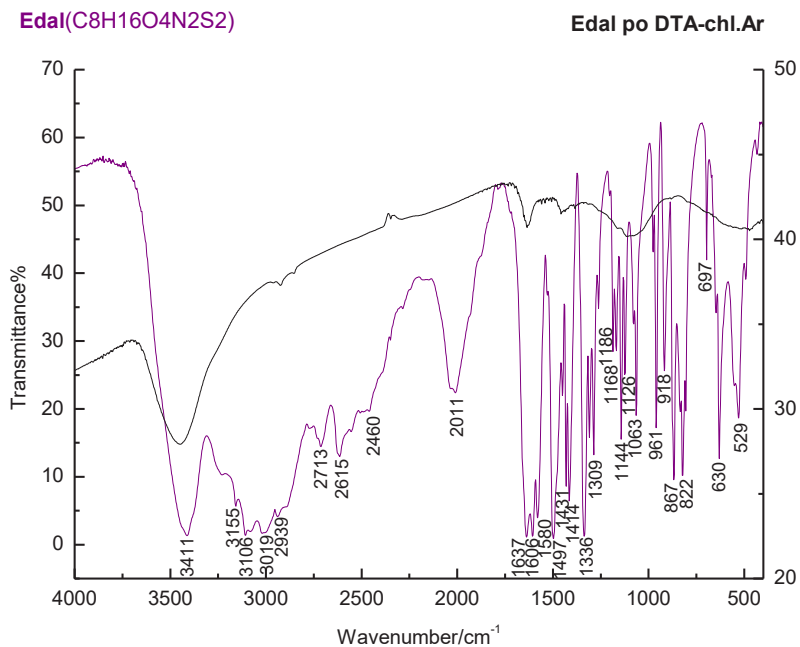
У твердому стані синтезовані EDAL та CEDAL досліджено методами ІЧ-спектроскопії і ДТА. ІЧ-спектри ($4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$) зареєстровано на спектрометрі FTIR Nicolet Nexus 670 у таблетках з KBr до та після термічних досліджень комплексів. Концентрація зразків становила 1,0–1,5 мг на 150 мг KBr. Термічний аналіз проведено

на приладі STA 409 NETZSCH на повітрі зі швидкістю нагріву $5\text{ }^\circ\text{C}/\text{хв}$ в області температур $20\text{--}900\text{ }^\circ\text{C}$ у тиглях з Al_2O_3 . Мас-спектрометричний склад газоподібних продуктів термолізу комплексонатів визначено водночас із диференціально-термічним аналізом досліджених зразків на квадропольному спектрометрі QMS 403/4 (Balzers). Дериватограф та мас-спектрометр з'єднані капіляром із нержавіючої сталі (внутрішній діаметр 0,1 мм).

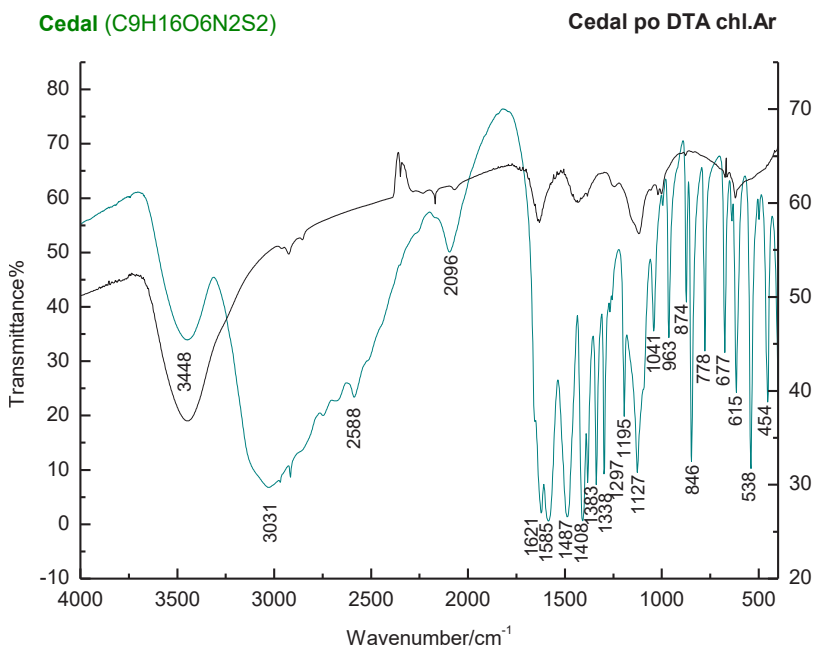
ІЧ-спектри комплексонів характеризуються набором смуг в області $400\text{--}1700\text{ см}^{-1}$ (рис. 8). Мультиплетні смуги коливань при $\sim 1640\text{--}1585\text{ см}^{-1}$ та $\sim 1430\text{--}1330\text{ см}^{-1}$ відносяться до асиметричних та симетричних (відповідно) валентних коливань карбоксильних груп лігандів. Причому для CEDAL смуга симетричних валентних коливань карбокси-груп проявляється у вигляді вузького дублету (1621 та 1585 см^{-1}), що свідчить про нееквівалентність COOH-груп в її молекулі.

У спектрах комплексонів добре проявляються смуги валентних коливань зв'язків C-S (в області $\sim 1195\text{--}1040\text{ см}^{-1}$), C-S-C (в області $\sim 870\text{--}778\text{ см}^{-1}$), а також деформаційних коливань $\delta(-CH_2-S-)$ при $\sim 1300\text{ см}^{-1}$.

У довгочастотній області спектра для EDAL та CEDAL спостерігають широкі розщеплені смуги в діапазоні $2700\text{--}2400\text{ см}^{-1}$, які належать до валентних коливань зв'язку S-H [6], а в області $3155\text{--}2939\text{ см}^{-1}$ у спектрі зафіксовано смуги зі складною морфологією, які належать до валентних коливань зв'язку C-H, що свідчить як про цвіттер-іонну будову комплексонів, так і про наявність в їхній молекулі розгалуженої сітки водневих зв'язків [29]. Також в ІЧ-спектрах наявні широкі інтенсивні смуги при $\sim 3400\text{ см}^{-1}$, які відносяться до ν -коливань молекул води.



a



б

Рис. 8. ІЧ-спектри EDAL(а) та CEDAL (б) до (-,-) і після (-) ДТА
 Fig. 8. The IR spectra of EDAL (a) and CEDAL (b) before (-,-) and after (-) DTA.

Стійкість комплексонів до термодеструкції є однією з найбільш важливих у практичному відношенні властивостей. Першою чергою інтерес до термічної стійкості пов'язаний з достатньо жорсткими умовами їхнього використання в деяких галузях (теплоенергетика, медицина, фармакологія, екологія та іш.). Особливу увагу приділяють продуктам їхнього термічного

розкладу, які можуть забруднювати навколишнє середовище та накопичуватися у повітрі, стічних водах, ґрунтах.

Результати дослідження термодеструкції тіо-комплексонів (табл. 3) показали, що їхній термічний розклад відбувається однотипно, тому на рис. 9 для прикладу наведено термограму S,S'-етилентіодіаланіну.

Таблиця 3

Термічна стійкість тіовісних комплексонів

Table 3.

Thermal stability of thio-containing complexones.

Сполука	Процес дегідратації			t деструкції, °C		
	t, °C/ термoeфект	Δm _г , %		n(H ₂ O)	t _{поч.}	t _{кінц.}
		Розрах.	Знайд.			
H ₂ EDAL·3H ₂ O	88/ендо	16,77	16,52	2	182	462
	149-168/ендо			1		
H ₃ CEDAL·4H ₂ O	100/ендо	18,75	18,89	2	206	468
	136-170/ендо			2		

Термоліз комплексонів має ступінчатий характер. На першій стадії в широкому діапазоні температур 88–170 °C відбувається їхня дегідратація, яка супроводжується ендотермічними ефектами за 88 і 154 °C (для EDAL), 100 і 170 °C (для CEDAL). За низьких температур відщеплюються дві кристалізаційні молекули H₂O, а при t>150 °C видаляються внутрішньосферні молекули H₂O, які, ймовірно, розташовані між молекулярними шарами та утворюють розгалужену систему водневих зв'язків, характерних для комплексонів [29].

В області температур ≈250–370 °C починається деструкція органічного ліганду, яка відбувається в 2 стадії і супроводжується видаленням газоподібних продуктів розкладу (CO₂, CO, N₂, SO₂) з відповідними термо-ефектами за 257, 323, 354°C. Пов-

ний розклад комплексонів закінчується за t~460 °C.

В ІЧ-спектрах продуктів термолізу EDAL та CEDAL (рис. 8) відсутні смуги поглинання карбоксильних і аміно-груп, однак простежується широкий діапазон абсорбційних піків в області 950–1600 см⁻¹, які відповідають коливанням різних угруповань. Смуги в області 1150–950 належать до симетричних коливань зв'язків C-S та S-O, смуги поглинання при ~1120 см⁻¹ пов'язані з коливанням сульфат-іонів; смуги при ~1585 та 3400 см⁻¹ відносяться до деформаційних та валентних коливань молекул води, адсорбованими на поверхні частинок, що утворилися після термолізу комплексонів [30] Ймовірно, кінцевими продуктами розкладу EDAL та CEDAL є нестехіометричні сульфати або сульфіді.

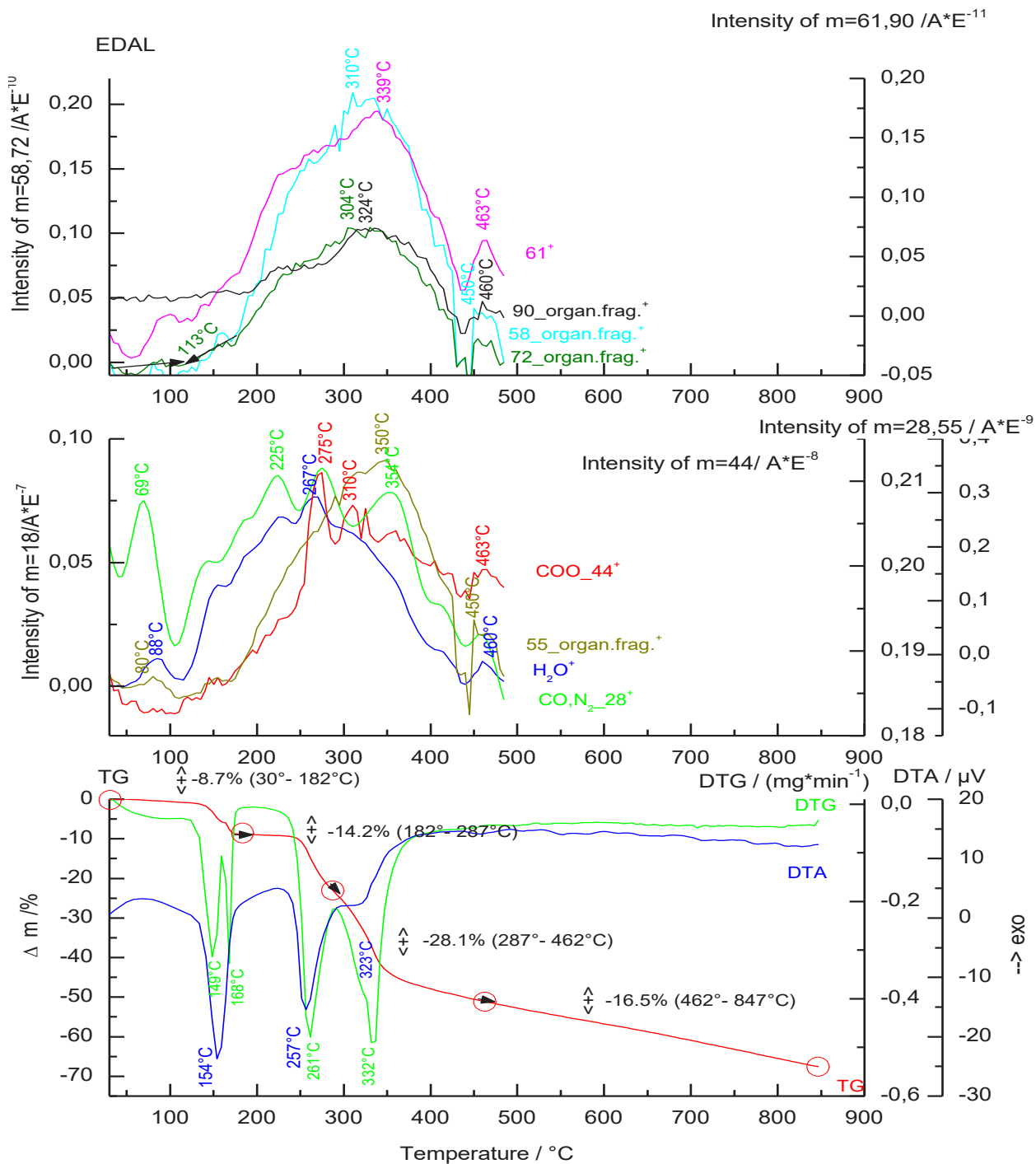


Рис. 9. Термограма S,S'-етилендитіодіаланіну
 Fig. 9. Thermogram of the S,S'-ethylenedithiodialanin.

Дослідження комплексоутворюючих властивостей синтезованих тіовісних комплексонів було проведено на прикладі еквімолярних систем Cu(II):EDAL та Mo(VI):CEDAL.

Вихідні розчини солей купруму або молібдену концентрації $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л готували розчиненням у 100 мл дистильованої води точно взятої наважки $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ або $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Аналогічно готували розчини комплексонів. Одержані системи M-комплексон залишали на 40 хв у темному місці для встановлення рівноваги. Серію розчинів комплексів різного протонного складу одержано при коригуванні рН досліджуваних систем розчинами NaOH ($C = 1 \div 0,01\text{M}$) або H_2SO_4 ($C = 1 \div 0,01\text{M}$). Значення рН реєстрували на рН-метрі рН-150МА (точність визначення $\pm 0,05$) за 20 ± 3 °C та постійній іонній силі $\mu = 0,1$ моль/л (KNO_3). Електронні спектри поглинання записували при різних значеннях рН на спектрофотометрі SpcordM-40 в області $50\,000 - 10\,000$ cm^{-1} у кварцевих кюветах ($l = 1$ см).

Дослідження комплексоутворення синтезованих тіо-комплексонів із Mo(VI) ускладнюється утворенням у кислому середовищі ізополімолібдатів та відсутністю (або утворенням лише одного типу комплексу) у лужному середовищі внаслідок високої стабільності MoO_4^{2-} -іонів. Тому найбільш повно процес утворення молібденових комплексів відбувається в області рН 5–8. На рис. 10 наведено криві рН-потенціометричного титрування в системах MoO_3 -EDAL та MoO_3 -CEDAL. Добре видно, що положення та протяжність буферних областей, які відповідають pK_{N_1} та pK_{N_2} для H_2EDAL і H_3CEDAL , не залежать від присутності Mo(VI). Водночас введення до розчинів молібдат-іонів суттєво знижує рК буферних областей комплексонів, які відповідають рК дисоціації карбоксильних груп. Добре відомо, що коли взаємодія багатозарядних катіонів із протонованими формами комплексонів призводить до утворення хелатів, то величина рН розчинів суттєво знижується.

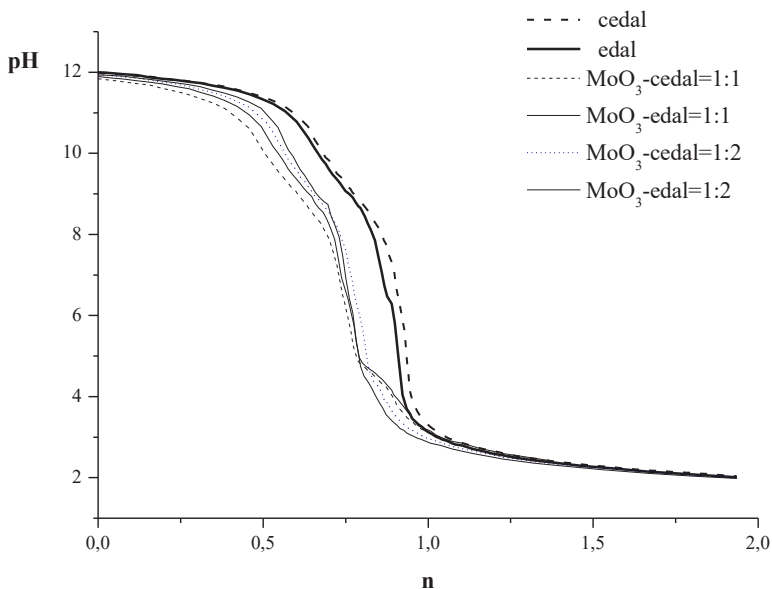


Рис. 10. Криві рН-потенціометричного титрування в системах MoO_3 -EDAL та MoO_3 -CEDAL ($C = 10^{-3}$ моль/л)

Fig. 10. Curves of pH-potentiometric titration in systems MoO_3 -EDAL and MoO_3 -CEDAL ($C = 10^{-3}$ mol/l).

Тому з ходу кривих титрування можна припустити, що в досліджуваних системах відбувається утворення комплексів, в яких молібдат-іон координує карбоксильні групи лігандів.

За зміною хімічних зсувів сигналів ЯМР ^{13}C у системі $\text{MoO}_3\text{-CEDAL}$ залежно від рН розчинів (рис.10) було показано, що до рН=4 всі сигнали ^{13}C не змінюють свого положення відносно відповідних сигналів

чистого ліганду (рис. 3), отже, в цій області рН не відбувається утворення комплексів. При рН>4 здійснюється зсув сигналів ^{13}C у слабке поле внаслідок збільшення електронної густини на атомах С і зменшення її на атомах Н і О за поляризації зв'язків $\text{C}\leftarrow\text{N}$ і $\text{C}\leftarrow\text{O}$ при депротонуванні ліганду. Найменший зсув сигналів спостерігається для атомів вуглецю метинової групи цистеїнового фрагмента (сигнал 3).

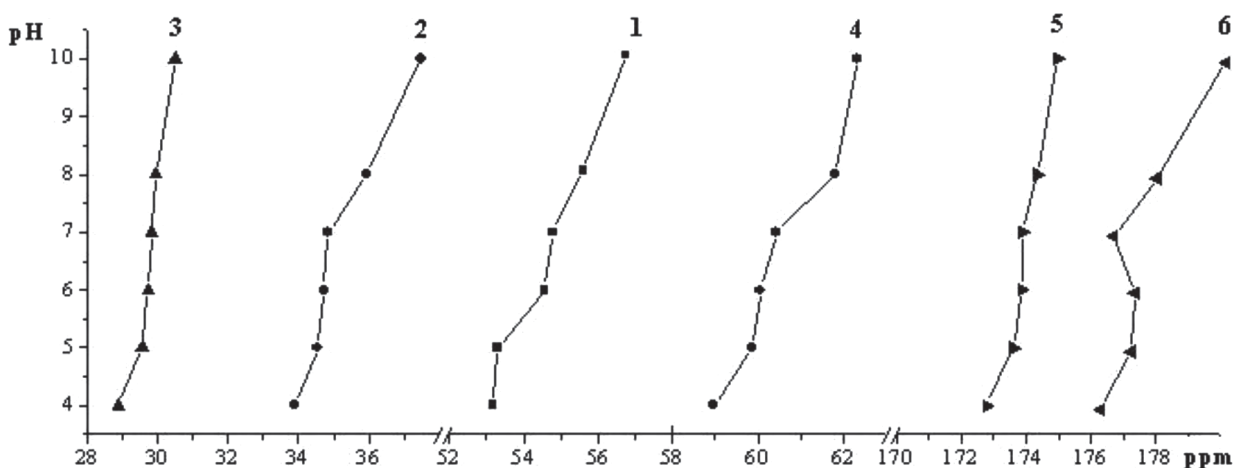


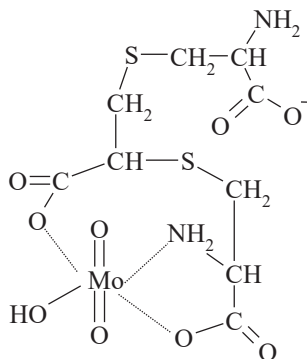
Рис. 10. Залежність сигналів хімічних зсувів (δ) ^{13}C ЯМР від рН для системи $\text{MoO}_3\text{-CEDAL}$
Fig. 10. Dependence of ^{13}C NMR chemical shift signals (δ) on pH for the $\text{MoO}_3\text{-CEDAL}$ system.

Аналогічну картину спостерігають і для сигналів 1 та 2, які до рН 6 майже не змінюють свого положення. В області рН>7 спостерігається симбатний слабкопольний зсув сигналів 2 і 6 та 1 і 4, що вказує на утворення зв'язку іонів молібдену з карбоксильними групами ліганду. При цьому, оскільки сигнал 6 зазнає більшого зсуву, ніж сигнал 5, то, ймовірно, в координації з MoO_4^{2-} -іоном одна з карбоксильних груп цистеїнового фрагмента не бере участі. При цих же рН невеликий зсув сигналів СН-групи (сигнал 3) та CH_2S -етиленовий

місток (сигнал 1) пояснюється зміною електронної густини на атомах вуглецю фрагмента ($-\text{SCH}-\text{CH}_2$) за рахунок координації ($-\text{NH}_2\text{CH}_2-\text{COO}^-$)- групи. Про координацію молібденом аміно-групи комплексу може свідчити суттєвий зсув сигналу 4 при рН>7, який відноситься до атома вуглецю метилової групи безпосередньо зв'язаної з атомом азоту.

Такі зсуви ядер ^{13}C в ЯМР-спектрах можуть свідчити про утворення комплексу несиметричної будови, в якому з молібденом взаємодіє тільки один цистеїновий

фрагмент та несиметрична карбоксильна група, яка бере участь в утворенні 5-членного гліцинового циклу:



Таким чином, при дослідженні комплексоутворення іонів Mo(VI) із карбоксиетилен-дитіодіаланіном показано утворення малостійких комплексів складу MoO_3CEDAL в області pH 5–9.

Дослідження комплексоутворення в системі $\text{Cu(II):EDAL}=1:1$ проводили методом ЕСП при концентрації $\text{Cu}^{2+}=1 \cdot 10^{-3}$

моль/л. В ЕСП розчинів досліджуваної системи (рис. 11) є наявною широка смуга з максимумом поглинання (ν_{max}) при $\sim 13300 \text{ cm}^{-1}$, який відповідає основному електронному переходу ${}^2E_g \rightarrow {}^2T_g$, характерному для октаедричних комплексів міді з хромофорами CuO_4 або CuN_4 [31]. Порівняно з поглинанням акваіона Cu^{2+} (12000 cm^{-1}) [32] спостерігається зміщення ν_{max} у довгохвильову область, що є ознакою проходження процесів комплексоутворення. При $\text{pH} > 5$ максимум поглинання розщеплений на дві компоненти, що пов'язано з розщепленням рівня ${}^2E_g = {}^2B_{1g} + {}^2A_{1g}$ внаслідок тетрагонального ян-теллерівського викривлення октаедричної структури комплексів. Слід відзначити, що при зростанні pH відбувається батохромний зсув ν_{max} та збільшення його інтенсивності, що вказує на утворення комплексів різного протонного складу.

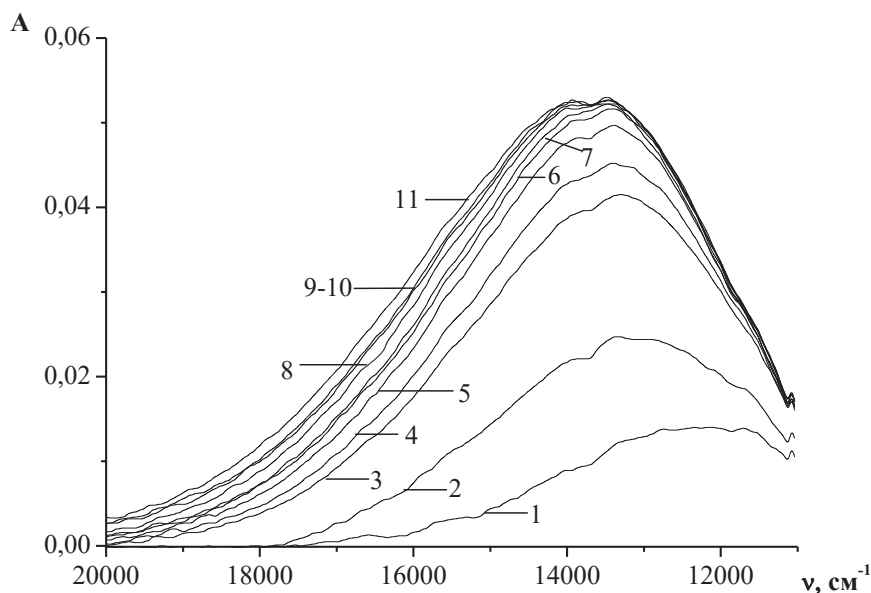


Рис. 11. ЕСП системи $\text{Cu}^{2+}:\text{EDAL}=1:1$ ($C_{\text{Cu(II)}}=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) залежно від pH розчинів; порядковий номер спектрів відповідає значенню pH розчину

Fig. 11. UV-VIS spectra of the system $\text{Cu}^{2+}:\text{EDAL}=1:1$ ($C_{\text{Cu(II)}}=1 \cdot 10^{-3}$ mol/l) depending on the pH of the solutions; the serial number of the spectra corresponds to the pH value of the solution.

За даними ЕСПІ за формулою $\lambda_{max} = 10^3 / \sum_{i=1}^4 n_i \bar{\nu}_i$ (де $\bar{\nu}_i$ показує індивідуальний внесок кожної донорної групи в полі ліган-

ду в комплексі, n_i – кількість донорних атомів [33]) визначено найближче оточення іона Cu^{2+} в екваторіальній площині комплексів (табл. 4).

Таблиця 4

Значення λ_{max} і гіпотетична будова екваторіальної площини для комплексів $Cu(II)$ з EDAL

Table 4.

The value of λ_{max} and the hypothetical structure of the equatorial plane for $Cu(II)$ complexes with EDAL.

Екваторіальні донорні групи	Комплекс	λ_{max} , нм розраховано	λ_{max} , нм знайдено	$\Delta \lambda/2$
CO, NH, 2H ₂ O	CuEDAL	717	751	-17
2CO, 2NH, H ₂ O		723		-14
CO, 2NH, H ₂ O		755		1,5
2CO, 2NH		788		18.5

У комплексі CuEDAL ($\lambda_{max} = 751$ нм) визначено 4 різних типи екваторіального оточення катіонів міді. У цьому випадку перевагу має комплекс, який містить в екваторіальній площині два аміні атоми азоту та дві групи CO, що зумовлено більш високим значенням батохромного зсуву зазначеної форми комплексу ($\Delta\lambda = 788 - 751 = 37$ нм). В аксіальних позиціях, ймовірно, знаходяться 2 молекули води, які доповнюють координаційну сферу центрального атома до 6.

Для комплексу CuEDAL було записано спектри ЕПР у заморожених розчинах за температури 77 К на ЕПР спектрометрі PS 100 X фірми ADANI при частоті 9480 МГц і концентрації комплексу 10^{-3} моль/л, яка забезпечує відсутність обмінних взаємодій між сусідніми парамагнітними частинками (рис. 12).

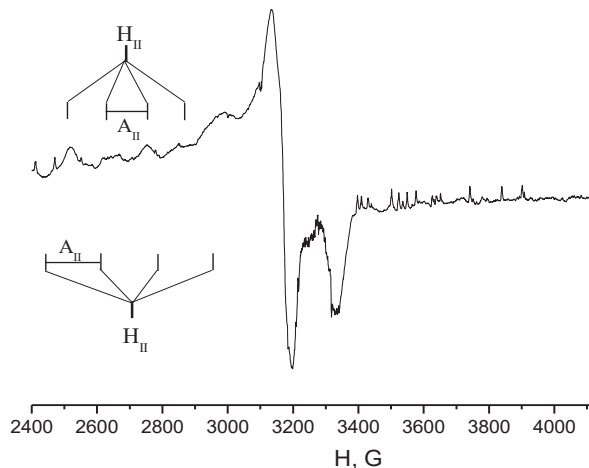
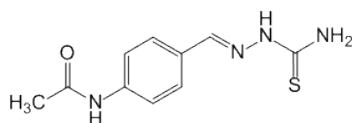


Рис.12. Спектр ЕПР комплексу CuEDAL, 77 К
Fig. 12. EPR spectrum of the CuEDAL complex, 77 K.

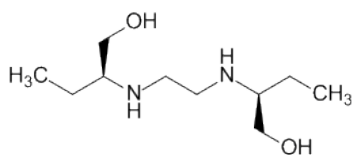
У спектрах ЕПР комплексу CuEDAL присутні лінії, які характерні для іона $Cu(II)$, з параметром $g_{II} = 2.3$ та константою надтонкої структури $A_{II} = 170$ Гс. Це свідчить про те, що комплекс CuEDAL має основний

стан $d_{x^2-y^2}$, що відповідає симетрії найближчого координаційного оточення D_{4h} та має форму викривленого октаедра, а координаційне оточення Cu^{2+} у комплексі складається з двох атомів азоту і двох атомів кисню, що збігається з даними ЕСП. Відсутність ліній в області низьких полів вказує на утворення моноядерного комплексу.

Оскільки етилендитіодіаланін містить у молекулі фрагменти сучасних протитуберкульозних препаратів – тіоцетазону та етамбутолу [34, 35],



Тіоцетазон ($LD_{50} = 60$ мг/кг)



Етамбутол ($LD_{50} = 50$ мг/кг)

то було припущено, що EDAL так само може проявляти протитуберкульозні властивості. Для підтвердження цього припущення разом зі співробітниками Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України проводили експерименти на лабораторних тваринах – білих мишах. Було сформовано 3 групи мишей, заражених внутрішньом'язовим введенням суспензії культури паличок Коха (паличок туберкульозу). Лікування EDAL ($LD_{50} = 120$ мг/кг) проводили за схемою: I група – 20 тварин – терапевтична доза 20 мг/кг маси, II група – 20 тварин – терапевтична доза 75 мг/кг маси, III група контрольна – 10 заражених нелікованих мишей.

Показано, що після ін'єкційного лікування тварин розчином EDAL протягом 1 місяця за даними патоморфологічного дослідження внутрішніх органів (легені, печінка, селезінка, нирки, міокард) етилендитіодіаланін проявляє яскраво виражений протитуберкульозний ефект: зменшення лімфоїдно-гістіоцитарної інфільтрації міжальвеолярних перегородок, зменшення кількості туберкульозних гранулом, розширення площі вентиляції, а саме відновлення гісто-архітектури легеневої паренхіми, зменшення ознак панбронхіту та перібронхіту. Але у тварин, яким вводили терапевтичну дозу етилендитіодіаланіну 75 мг/кг живої ваги, на відміну від групи тварин з дозою 25 мг/кг, спостерігали ознаки дистрофії та невротизації тканин печінки та нирок, що, ймовірно, пов'язано з великою терапевтичною дозою препарату.

Отримані результати свідчать про можливий імуномодулюючий вплив EDAL на дослідних тварин шляхом активації неспецифічних лімфоцитів та стимуляції комплексу імунної відповіді клітин на інфекційний агент. Крім цього, проведені дослідження можуть свідчити про чітко виражену антимікробну дію EDAL на бактерії грам-негативної групи, що можна використати в подальших дослідженнях дії препарату як штучного антибіотика.

Було проведено дослідження біологічної активності карбокси-етилендитіодіаланіну та його комплексів із міддю (II).

Грибкові інфекції – одне з актуальних і до кінця не вирішених завдань сучасної медицини. При цьому серед захворювань, які викликають патогенні гриби, тобто мікозів, одне з перших місць займають кандидози, збудниками яких є представники роду

Candida [36]. Для лікування мікозів застосовують комбіновані лікарські засоби, які містять у своєму складі антибіотики, протимікробні та протигрибкові речовини. До препаратів, що вибірково діють на мікотичні клітини, відносять сполуки, які інгібують найважливіші біохімічні процеси грибів. Однак останнім часом спостерігають посилення стійкості мікроорганізмів, зокрема роду *Candida*, до багатьох протигрибкових препаратів. Наприклад, ефективність використання препаратів на основі азолів – найбільш широко застосовуваних для терапії кандидозів – тільки лише за останнє десятиліття впала на 18%. Також існуючі антимікробні препарати мають широкий спектр побічних ефектів [37]. Така ситуація вимагає пошуку нових ефективних препаратів, які, з одного боку, характеризуються низьким рівнем резистентності у *Candida spp.*, а з іншого, не викликають розвитку перехресних форм стійкості мікроорганізмів до них [38]. Таким вимогам можуть відповідати тіо-вмісні комплексо-ни та їхні похідні, молекули яких містять функціональні групи (донорні атоми сірки, аміно- та карбокси-групи), що входять до складу препаратів, які використовують у сучасній медицині як антибіотики і антимікробні засоби [39].

Для виявлення впливу синтезованого тіо-вмісного комплексу CEDAL та його мідного комплексу на ріст патогенних бактерій *Candida* (основних збудників грибкових інфекцій) було використано два види дріжджоподібних грибів – *C. albicans* (*Candida albicans* ATCC 18804) і *C. utilis* (*Candida utilis* ATCC 9256), які були отримані з колекції культур мікроорганізмів кафедри мікробіології і вірусоло-

гії Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова. В експерименті використовували добові культури, вирощені в пробірках на скошеному м'ясо-пептонному агарі за 37 °С (*C. albicans*) або 25 °С (*C. utilis*) [40, 41]. Визначення антимікотичної активності сполук проводили після попередньої інкубації суспензії культур із речовинами, попередньо доданими в живильне середовище. Використовувана в експерименті концентрація для мікроорганізмів склала $1 \cdot 10^6$ клітин/мл, досліджуваних сполук – 0.5 ммоль/л. Інтенсивність росту дріжджоподібних грибів через 24, 48 і 72 години після початку інкубації оцінювали за зміною оптичної щільності зразків при довжині хвилі 520 нм. Як контроль використовували суспензію клітин, що не містить досліджуваних сполук.

При додаванні в суспензію з клітинами CEDALa через 24 год. після початку інкубації відбувалося деяке зниження приросту *C. albicans*. Найбільше пригнічення зростання зазначеного мікроорганізму було зафіксовано за першу і другу добу інкубації.

Зміна динаміки розвитку *C. utilis* у присутності комплексу була аналогічною: за перші 24 год. CEDAL сприяв дворазовому зменшенню приросту клітинної біомаси. Тобто, CEDAL викликає затримку розвитку дріжджоподібних грибів. Найбільш високий рівень його антимікотичної активності було зафіксовано за першу добу культивування мікроорганізмів.

На відміну від ліганду, комплекс CuCEDAL здійснював максимальний вплив на *C. albicans* через 48 год. після початку спільної інкубації (рівень оптичної густини суспензії в присутності CuL був на 38% меншим контрольного значення). З плином

часу кількість клітин, що розвиваються в середовищі з цим комплексом, практично не збільшилася. Що стосується *S. utilis*, то CuCEDAL сприяв зниженню приросту біомаси дріжджів протягом усього періоду культивування, викликаючи незворотну затримку розвитку культури, що призвело до практично незмінного з часом значення оптичної густини.

Таким чином, досліджувані синтетичні сполуки призводили до ~45 % загибелі клітин порівняно з контролем. Дріжджоподібна форма клітини *S. albicans* характеризувалася чутливістю до мідного комплексу, рівень якої у 2–3 рази був вищим, ніж його чутливість до чистого комплексу. Отримані дані дають можливість розглядати комплекс CuCEDAL як основу для створення антифунгіального біопрепарату для захисту рослин від захворювань різної етіології.

ВИСНОВКИ. Реакцією алкілування L-цистеїну диброметаном синтезовано два тіовісних комплекси – етилендитіодіаланін та карбокси-етилендитіодіаланін. Розроблена методика синтезу має низку переваг порівняно з описаними в літературі: відсутність аміаку і металічного натрію як реагентів синтезу, зниження температури і часу синтезу, збільшення виходу кінцевого продукту до ~95%. За даними рН-потенціометричного титрування та ЕСП визначено константи кислотної дисоціації комплексонів та запропоновано схему їхнього протонування залежно від рН. На основі даних ЯМР (^1H , ^{13}C) показано, що комплекси мають згорнуту структуру, в якій бетаїнові атоми азоту утворюють 2 внутрішньомолекулярні п'ятичленні гліцинові цикли та

міжмолекулярний етілентіоамінний цикл. У твердому стані EDAL та CEDAL охарактеризовано елементним аналізом, методами ІЧ-спектроскопії та ДТА. Показано, що комплекси утворюють кристалогідрати, в яких молекули H_2O елімінуються за 100–170 °С, при цьому внутрішньосферні молекули води розташовані між молекулярними шарами та утворюють розгалужену систему водневих зв'язків. Кінцева температура розкладу сполук – ~460 °С. Ймовірно, кінцевими продуктами розкладу EDAL та CEDAL є нестехіометричні сульфати або сульфіди.

У водних розчинах у широкому діапазоні рН (1÷10) досліджено комплексоутворення тіо-комплексонів з Mo(VI) та Cu(II) при їхньому еквімолярному співвідношенні. Показано утворення комплексів складу MoO_3CEDAL та CuEDAL в області рН 4-9 та запропоновано їхню будову.

Вивчено біологічну активність карбокси-етилендитіодіаланіну та його комплексів з Cu(II). Доведено, що сполуки проявляють фунгістатичні властивості відносно патогенних бактерій *Candidasp* (основних збудників грибкових інфекцій).



Роботу виконано за фінансової підтримки НАН України в межах держбюджетної теми «Створення нових гетерополіядерних та різнолігандних комплексів 3d- та 4f-металів із фосфор- та тіо-вмісними комплексонами, β -дикетонами для отримання композитних та гібридних матеріалів із біохімічними, електропровідними, люмінесцентними властивостями». Державний реєстраційний номер – 0115U002223.

SYNTHESIS AND COMPLEX-FORMING PROPERTIES OF THIO-CONTAINING COMPLEXONS: S,S'-ETHYLENEDITHIODIALANINE AND S,S'-CARBOXY-ETHYLENEDITHIODIALANINE.

**O.K. Trunova^{*1}, O.V. Vasin¹,
G.V. Artamonova^{1,2}, V.G. Glushakov¹,
M.Yu. Rusakova³**

¹*V.I. Vernadsky Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine,*

32/34 Academic Palladin ave., 03142 Kyiv, Ukraine

²*Scientific Research Institute of Forensic Expertise,*

6 Smolenska Street, 03057 Kyiv, Ukraine

³*I.I. Mechnikov National University of Odessa,*
2 Dvoryanska Street, 65026 Odessa, Ukraine

**e-mail: trelkon@gmail.com*

Two thio-containing complexones – S,S'-ethylenedithiodialanin (EDAL) and S,S'-carboxy-ethylenedithiodialanin (CEDAL) – were synthesized by the alkylation reaction of L-cysteine with dibromoethane. The developed technique has a number of advantages compared to those described in the literature: the absence of ammonia and metallic sodium as synthesis reagents, a decrease in the synthesis temperature and time, an increase in the yield of the final product to ~95%. The physicochemical properties of complexones were investigated using (¹H, ¹³C) NMR, pH-potentiometry, UV-VIS, IR-spectroscopy, DTA and non-quantitative mass spectrometry. The acid dissociation constants of EDAL ($pK_{N_1}=9.79$; $pK_{N_2}=8.79$; $pK_{COO_1}=3.25$) and CEDAL ($pK_{N_1}=9.81$; $pK_{N_2}=8.17$; $pK_{COO_1}=2.82$;

$pK_{COO_2}=3.34$) were calculated and the scheme of protonation of complexons depending on pH was proposed. On the basis of NMR spectroscopy data, it is shown that the complexons have a folded structure, mobile along the S-CN₂CHCOOH and N-CH-COOH axes, in which betaine nitrogen atoms form two intramolecular five-membered glycine cycles due to the rapid exchange of labile protons of COOH groups. In addition, there is an intermolecular cycle in the molecule, which includes an ethylenethioamine fragment.

DTA data show the presence of adsorbed and crystallization water in molecules of thio-complexons, which is eliminated at 100–170 °C. Intraspherical water molecules are located between molecular layers and form a branched system of hydrogen bonds. The final temperature of the decomposition of compounds is ~460°C. Probably, the end products of EDAL and CEDAL decomposition are non-stoichiometric sulfates or sulfides.

Complex formation of thio-complexons with Mo(VI) and Cu(II) at their equimolar ratio was investigated in aqueous solutions in a wide pH range (1÷10). The formation of complexes of the composition MoO₃CEDAL and CuEDAL in the range of pH 4–9 is shown and the structure of the complexes is proposed.

The biological activity of carboxy-ethylenedithiodialanin and its complexes with Cu(II) was studied. It has been proven that the compounds exhibit fungistatic properties against pathogenic bacteria *Candida spp.* (main causative agents of fungal infections).

Key words: synthesis, thio-containing complexones, complexes, cuprum, molybdenum, biological activity.

ЛІТЕРАТУРА

1. Podlaha J., Podlahová, J. Metal complexes of thiopolycarboxylic acids. IV. diethylenetri-thiodiacetic acid. *Inorganica Chimica Acta*, 1971. (5). P. 420.
[https://doi.org/10.1016/s0020-1693\(00\)95956-5](https://doi.org/10.1016/s0020-1693(00)95956-5).
2. Proshaskova O., Podlahová J., Podlaha J. Metal complexes of thiopolycarboxylic acids. VI. Zinc and cadmium. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1973. **38**. P. 1120.
<https://doi.org/10.1135/cccc19731120>.
3. Zienty P.B., Vineyard B.D., Schlepplink A.A. Base Catalyzed addition of thiols to a,p-unsaturated anhydrides. *J. Org. Chem.*, 1962. **27** (9). P. 3140.
4. Ritter J. J., Lover M. J. Mercaptocarboxylic Acids as Reagents for the Identification of Carbonyl Compounds. *J. American Chem. Soc.*, 1952. **74**(22). P. 5576.
4. Saxena R. S., Chaturvedi U. S. Polarographic study of the composition and stability constants of lead (II)-ethylthioglycolate complexes. *J. Inorganic and Nuclear Chemistry.*, 1971. **33**. (10): 3597.
[https://doi.org/10.1016/0022-1902\(71\)80689-9](https://doi.org/10.1016/0022-1902(71)80689-9).
5. Sen Gupta K.K., Sen Gupta S., Sen, P.K. Kinetics of chromic acid oxidation of thioglycolic, thiolactic & thiomalic acids. *Indian J. Chem.* 1977. **15A**. P. 1082.
6. Grote J., Friedrich F., Berthold K., Hericks L., Neumann B., Stammner H.-G., Mitzel N. W. Dithiocarboxylic Acids: An Old Theme Revisited and Augmented by New Preparative, Spectroscopic and Structural Facts. *Chemistry – A European Journal*, 2018. **24**(11). P. 2626.
<https://doi.org/10.1002/chem.201704235>.
7. Magee R. J., Mazurek W., O'Conner M. J., Philip A. T. Spectroscopic studies on some sulphur-containing amino acid complexes of cobalt, nickel and copper. *Australian Journal of Chemistry*, 1974. **27**(8). P. 1629.
<https://doi.org/10.1071/CH9741629>.
8. Hartke K. et al. Dithio- und Thionester, 59. Zur Reaktion von aliphatischen Dithiosäure-dianionen mit Schwefelkohlenstoff. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1993. **1993** (10). P. 1081.
9. Scheithauer S., Mayer R. Thio- and dithiocarboxylic acids and their derivatives. – Georg Thieme Verlag, 1979. **4**.
10. Tarassoli A., Asadi A., Hitchcock P. B. Synthesis and crystal structures of new complexes of di- and tribenzyltin N-ethyl and N-benzyl-2-amino cyclopent-1-ene-1-carbodithioates. *Journal of organometallic chemistry*, 2002. **645** (1–2). P. 105.
[https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(01\)01334-1](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(01)01334-1).
11. Tarassoli A., Asadi A., Hitchcock P. B. Synthesis and crystal structures of new complexes of di- and tribenzyltin 2-amino-1-cyclopentene-1-carbodithioates. *Journal of organometallic chemistry*, 2006. **691**(8). P. 1631.
<https://doi.org/10.1016/j.jorgchem.2005.11.060>.
12. Mikenda W., Steinwender E., Mereiter K. Hydrogen bonding in 2-hydroxybenzoic, 2-hydroxythiobenzoic, and 2-hydroxydithiobenzoic acid. A structural and spectroscopic study. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, 1995. **126** (5). P. 495.
<https://doi.org/10.1007/BF00807422>.
13. Hietsoi O., Dubceac C., Filatov A. S., Petrukhi-na M. A. Insulated copper (I) "wires": structural variations and photoluminescence. *Chemical Communications*, 2011. **47**(24): 6939.
<https://doi.org/10.1039/c1cc11000d>.
14. Bruno G., Randaccio L. A refinement of the benzoic acid structure at room temperature. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*. 1980. **36**(7). P. 1711.
<https://doi.org/10.1107/S0567740880007030>.
15. Pitombo L. R. M., Neto G. D. O. Analytical applications of thio, seleno and telluroethers: Part IV. Comparative behavior of some thioglycolic acid derivatives in aqueous solutions. *Analytica Chimica Acta*, 1975. **75**(2). P. 391.
[https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(01\)85364-2](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(01)85364-2).

16. Tagashira S., Kimoto S., Nozaki K., Murakami Y. Surfactant gel extraction of gold (III), palladium (II), platinum (II), and lead (II) as thiourea-complexes. *Analytical sciences*, 2009. **25**(5). P. 723. <https://doi.org/10.2116/analsci.25.723>.
17. Struhar M., Sirotkova L., Dvořáková E. Chelating agents derived from cysteine. Synthesis, dissociation constants and complexes with silver (I). *Chemical Papers*, 1975. **29**(6): 740.
18. Napoli A. Potentiometric investigation of complexes between lead(II) and ethylenedithiodiacetic acid. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, 1981. **112**(5). P. 547. <https://doi.org/10.1007/BF00899669>.
19. Tiwari S. K., Rathore D. P. S., Prakash R. Metal complexes of thiopolycarboxylic acids: spectral studies of Zn(II), Cd(II) and Hg(II) complexes with 3,3'-thiodipropionic acid. *Acta Cienc. Indica, (Ser.) Chem.*, 1980. **6**(3). P. 872.
20. Steger H. F. The influence of atmosphere on the thermal decomposition of the metal complexes of 1,5-bis (2-mercaptoethylthio) pentane. *J. Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1972. **34**(1). P. 175. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(72\)80376-2](https://doi.org/10.1016/0022-1902(72)80376-2).
21. Chandra S., Sharma A. K. Antifungal and Spectral Studies of Cr(III) and Mn(II) Complexes Derived from 3,3'-Thiodipropionic Acid Derivative. *Research Letters in Inorganic Chemistry*, 2009. **2009**. pp. 1–4. <https://doi.org/10.1155/2009/945670>.
22. Malik S., Kumari M., Chauhan S., Sharma D. K. Sulfur-Containing Schiff Base Complexes of Iron(III) and Lead(II): Synthesis, Characterization, Antimicrobial Activity, and Their Electrochemical Behaviors. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2010. **185**(8). pp. 1759–1771. <https://doi.org/10.1080/10426500903299869>.
23. Ozturk I. I. Gurgan M. Synthesis, Characterization, Anti-bacterial and Anti-inflammatory Activities of Bismuth(III) Complexes Based on 5-chloro-2-mercaptobenzothiazole. *Hittite Journal of Science and Engineering*, 2022. **9**(3). P. 225. <https://doi.org/10.17350/HJSE19030000275>.
24. Francioso A., Baseggio Conrado A., Mosca L., Fontana M. Chemistry and Biochemistry of Sulfur Natural Compounds: Key Intermediates of Metabolism and Redox Biology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. **2020**. P. 1. <https://doi.org/10.1155/2020/8294158>.
25. Niluvanji Matada M., Jathi K., Rangappa M. M., Geoffrey K., Ravi Kumar S., Nagarajappa R. B., Noor Zahara F. A new sulphur containing heterocycles having azo linkage: Synthesis, structural characterization and biological evaluation. *Journal of King Saud University – Science*, 2020. **32**(8). P. 3313. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.09.016>.
26. *Synthesis of cysteine sulfoxides and related compounds occurring in wild onions*. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.) dem Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von Mohammad Sadegh Feizabad aus Teheran / Iran Marburg/Lahn, 2019.
27. Холін Ю. В. Количественный физико-химический анализ комплексообразования в растворах и на поверхности химически модифицированных кремнеземов: содержательные модели, математические методы и их приложения. Харьков: Фолио, 2000. С. 264–281.
28. Bretti C., De Stefano C., Foti C., Giuffrè O., Sammartano S. Thermodynamic Protonation Parameters of some Sulfur-Containing Anion-sin NaCl_{aq} and $(\text{CH}_3)_4\text{NCl}_{\text{aq}}$ at 25°C . *Journal of Solution Chemistry*, 2009. **38** (10). P. 1225–1245. <https://doi.org/10.1007/s10953-009-9447-7>.
29. Школьникова Л. М., Порай-Кошиц М. А., Дятлова Н. М. Структура аминокислотных и аминокислотных комплексов. Роль водородных связей. Проблемы кристаллохимии. – М.: Наука, 1986.
30. Smidt E., Böhm K., Schwanninger M. The application of FT-IR spectroscopy in waste

- management. Fourier Transforms-New Analytical Approaches and FTIR Strategies. *Rijeka, Croatia: InTech*. 2011. PP. 405–430.
- Ливер Э. Электронная спектроскопия неорганических соединений. М.: Мир, 1987.
 - Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: Мир, 1976.
 - Prenesti E., Daniele P.G., Berto S., Toso S. Spectrum–structure correlation for visible absorption spectra of copper(II) complexes showing axial coordination in aqueous solution. *Polyhedron*, 2006. **25**(15). P. 2815. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2006.04.026>.
 - Машковский М. Д. Лекарственные препараты. М.: Новая волна, 2005.
 - Clarke's isolation and identification of drugs / Ed. A.C. Moffart. London, 1986.
 - Коляденко В. Г., Короленко В. В., Бондур В. В. Протигрибкові засоби: сучасне та майбутнє. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*, 2004. (3). С. 14.
 - Климко Н. Н., Васильева Н. В., Антонов В. Б. Проект рекомендаций по лечению кандидоза. *Проблемы медицинской микологии*, 2001. **3** (3). С. 12.
 - Mourer M., Duval R.E., Finance C. Functional organization and gain of activity: the case of the antibacterial paraganidinoethylcalix[4]arene. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006. **16**(11). P. 2960. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.02.072>.
 - Princy J., Shobana M. Lower-rim substituted calixarenes and their applications. *Bioinorg. Chem. and Appl.*, 2007. **2007**: 65815. <https://doi.org/10.1155/2007/65815>.
 - Franzo L. V., Mayer H. G., Wilson D. J. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 2013. **4**(2). P.119. <https://doi.org/10.4161/viru.22913>.
 - Jacobsen I. D., Wilson D., Wchtler B. *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. *Expert. Rev. Antiinfect. Ther.*, 2012. **10**. P. 85. <https://doi.org/10.1586/eri.11.152>.
 - Podlaha J., Podlahová J. Metal complexes of thiopolycarboxylic acids. IV. diethylenetri-thiodiacetic acid. *Inorganica Chimica Acta*. 1971. (5): 420. [https://doi.org/10.1016/s0020-1693\(00\)95956-5](https://doi.org/10.1016/s0020-1693(00)95956-5).
 - Proshaskova O., Podlahová J., Podlaha J. Metal complexes of thiopolycarboxylic acids. VI. Zinc and cadmium. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1973. **38**: 1120. <https://doi.org/10.1135/cccc19731120>
 - Zienty P.B., Vineyard B.D., Schlepplink A.A. Base Catalyzed addition of thiols to a,p-unsaturated anhydrides. *J. Org. Chem.* 1962. **27** (9): 3140.
 - Ritter J.J., Lover M.J. Mercaptocarboxylic Acids as Reagents for the Identification of Carbonyl Compounds. *J. American Chem. Soc.* 1952. **74**(22): 5576.
 - Saxena R.S., Chaturvedi U.S. Polarographic study of the composition and stability constants of lead (II)-ethylthioglycolate complexes. *J. Inorganic and Nuclear Chemistry*. 1971. **33**(10): 3597. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(71\)80689-9](https://doi.org/10.1016/0022-1902(71)80689-9).
 - Sen Gupta K.K., Sen Gupta S., Sen P.K. Kinetics of chromic acid oxidation of thioglycolic, thiolactic & thiomalic acids. *Indian J. Chem.* 1977. **15A**: 1082.
 - Grote J., Friedrich F., Berthold K., Hericks L., Neumann B., Stammler H.-G., Mitzel N.W. Dithiocarboxylic Acids: An Old Theme Revisited and Augmented by New Preparative, Spectroscopic and Structural Facts. *Chemistry. A European Journal*. 2018. **24**(11): 2626. <https://doi.org/10.1002/chem.201704235>.
 - Magee R.J., Mazurek W., O'Conner M.J., Philip A.T. Spectroscopic studies on some sulphur-containing amino acid complexes of cobalt, nickel and copper. *Australian Journal of Chemistry*. 1974. **27**(8): 1629. <https://doi.org/10.1071/CH9741629>.
 - Hartke K. et al. Dithio-und Thionester, 59. Zur

REFERENCES

- Reaktion von aliphatischen Dithiosäure-dianionen mit Schwefelkohlenstoff. *Liebigs Annalen der Chemie*. 1993. **1993** (10): 1081.
9. Scheithauer S., Mayer R. Thio- and dithiocarboxylic acids and their derivatives. Georg Thieme Verlag, 1979. **4**.
 10. Tarassoli A., Asadi A., Hitchcock P.B. Synthesis and crystal structures of new complexes of di- and tribenzyltin N-ethyl and N-benzyl-2-amino cyclopent-1-ene-1-carbodithioates. *Journal of organometallic chemistry*. 2002. **645**(1-2):105. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(01\)01334-1](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(01)01334-1).
 11. Tarassoli A., Asadi A., Hitchcock P. B. Synthesis and crystal structures of new complexes of di- and tribenzyltin 2-amino-1-cyclopentene-1-carbodithioates. *Journal of organometallic chemistry*. 2006. **691**(8):1631. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2005.11.060>
 12. Mikenda W., Steinwender E., Mereiter K. Hydrogen bonding in 2-hydroxybenzoic, 2-hydroxythiobenzoic, and 2-hydroxydithiobenzoic acid. A structural and spectroscopic study. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*. 1995. **126** (5): 495. <https://doi.org/10.1007/BF00807422>
 13. Hietsoi O., Dubceac C., Filatov A.S., Petrukhiina M.A. Insulated copper (I) "wires": structural variations and photoluminescence. *Chemical Communications*. 2011. **47**(24): 6939. <https://doi.org/10.1039/c1cc11000d>
 14. Bruno G., Randaccio L. A refinement of the benzoic acid structure at room temperature. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*. 1980. **36**(7): 1711. <https://doi.org/10.1107/S0567740880007030>
 15. Pitombo L.R.M., Neto G.D.O. Analytical applications of thio, seleno and telluroethers: Part IV. Comparative behavior of some thioglycolic acid derivatives in aqueous solutions. *Analytica Chimica Acta*. 1975. **75**(2): 391. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(01\)85364-2](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(01)85364-2).
 16. Tagashira S., Kimoto S., Nozaki K., Murakami Y. Surfactant gel extraction of gold (III), palladium (II), platinum (II), and lead (II) as thiourea-complexes. *Analytical sciences*. 2009. **25**(5): 723. <https://doi.org/10.2116/analsci.25.723>.
 17. Struhar M., Sirotkova L., Dvořáková E. Chelating agents derived from cysteine. Synthesis, dissociation constants and complexes with silver (I). *Chemical Papers*. 1975. **29**(6): 740.
 18. Napoli A. Potentiometric investigation of complexes between lead(II) and ethylenedithiodiacetic acid. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*. 1981. **112**(5): 547. <https://doi.org/10.1007/BF00899669>.
 19. Tiwari S.K., Rathore D.P.S., Prakash R. Metal complexes of thiopolycarboxylic acids: spectral studies of Zn(II), Cd(II) and Hg(II) complexes with 3,3'-thiodipropionic acid. *Acta Cienc. Indica, (Ser.) Chem.*, 1980. **6**(3): 872.
 20. Steger H.F. The influence of atmosphere on the thermal decomposition of the metal complexes of 1,5-bis (2-mercaptoethylthio) pentane. *J. Inorganic and Nuclear Chemistry*. 1972. **34**(1): 175. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(72\)80376-2](https://doi.org/10.1016/0022-1902(72)80376-2).
 21. Chandra S., Sharma A.K. Antifungal and Spectral Studies of Cr(III) and Mn(II) Complexes Derived from 3,3'-Thiodipropionic Acid Derivative. *Research Letters in Inorganic Chemistry*. 2009. **2009**: 1-4. <https://doi.org/10.1155/2009/945670>.
 22. Malik S., Kumari M., Chauhan S., Sharma D.K. Sulfur-Containing Schiff Base Complexes of Iron(III) and Lead(II): Synthesis, Characterization, Antimicrobial Activity, and Their Electrochemical Behaviors. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2010. **185**(8): 1759-1771. <https://doi.org/10.1080/10426500903299869>.
 23. Ozturk I.I., Gurgan M. Synthesis, Characterization, Anti-bacterial and Antiinflammatory Activities of Bismuth(III) Complexes Based on 5-chloro-2-mercaptobenzothiazole. *Hittite*

- Journal of Science and Engineering*. 2022. **9**(3): 225.
<https://doi.org/10.17350/HJSE19030000275>.
24. Francioso A., Baseggio Conrado A., Mosca L., Fontana M. Chemistry and Biochemistry of Sulfur Natural Compounds: Key Intermediates of Metabolism and Redox Biology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020. **2020**: 1. <https://doi.org/10.1155/2020/8294158>.
25. Niluvanji Matada M., Jathi K., Rangappa M.M., Geoffry K., Ravi Kumar S., Nagarajappa R.B., Noor Zahara F. A new sulphur containing heterocycles having azo linkage: Synthesis, structural characterization and biological evaluation. *Journal of King Saud University – Science*. 2020. **32**(8): 3313.
<https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.09.016>.
26. *Synthesis of cysteine sulfoxides and related compounds occurring in wild onions*. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.) dem Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von Mohammad Sadegh Feizabad aus Teheran / Iran Marburg/Lahn, 2019.
27. Kholin Yu.V. *Quantitative physicochemical analysis of complexation in solutions and on the surface of chemically modified silicas: meaningful models, mathematical methods and their applications*. Kharkiv: Folio, 2000 [in Russian].
28. Bretti C., De Stefano C., Foti C., Giuffrè O., Sammartano S. Thermodynamic Protonation Parameters of some Sulfur-Containing Anion-sin NaCl_{aq} and $(\text{CH}_3)_4\text{NCl}_{\text{aq}}$ at 25°C . *Journal of Solution Chemistry*, 2009. **38** (10): 1225–1245.
<https://doi.org/10.1007/s10953-009-9447-7>.
29. Shkolnikova L.M., Poray-Koshits M.A., Dyatlova N.M. *Investigation on coordination number and geometrical conformation of rare earth complexes with catenulate aminopolycarboxylic acid ligands. The role of hydrogen bonds, Problems of Crystal Chemistry*. Moscow: Science, 1986 [in Russian].
30. Smidt E., Böhm K., Schwanninger M. The application of FT-IR spectroscopy in waste management. Fourier Transforms-New Analytical Approaches and FTIR Strategies. *Rijeka, Croatia: InTech*. 2011. 405–430.
31. Liver E. *Electronic spectroscopy of inorganic compounds*. Moscow: Mir, 1987 [in Russian].
32. Gordon A., Ford R. *The Chemist's Companion*. Moscow: Mir, 1976 [in Russian].
33. Prenesti E., Daniele P.G., Berto S., Toso S. Spectrum-structure correlation for visible absorption spectra of copper(II) complexes showing axial coordination in aqueous solution. *Polyhedron*. 2006. **25** (15): 2815.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2006.04.026>.
34. Mashkovsky M. D. *Drugs*. Moscow: New wave, 2005 [in Russian].
35. *Clarke's isolation and identification of drugs / Ed. A.C. Moffart*. – London, 1986.
36. Kolyadenko V.G., Korolenko V.V., Bondur V.V. Antifungal agents: current and future. *Ukr. j. dermatology, venereology, cosmetology*. 2004. (3): 14.
37. Klimko N.N., Vasilyeva N.V., Antonov V.B. Draft guidelines for the treatment of candidiasis. *Problems of medical mycology*. 2001. **3** (3): 12.
38. Mourer M. Duval R.E., Finance C. Functional organization and gain of activity: the case of the antibacterial paraganidinoethylcalix[4]arene. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2006. **16**(11): 2960.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.02.072>.
39. Princy J., Shobana M. Lower-rim substituted calixarenes and their applications. *Bioinorg. Chem. and Appl*. 2007. **2007**: 65815.
<https://doi.org/10.1155/2007/65815>.
40. Franzo L.V., Mayer H.G., Wilson D.J. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*. 2013. **4**(2):119. <https://doi.org/10.4161/viru.22913>.
41. Jacobsen I.D., Wilson D., Wchtler B. *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. *Expert. Rev. Antiinfect. Ther*. 2012. **10**: 85.
<https://doi.org/10.1586/eri.11.152>.

Стаття надійшла 20.12.2022.