

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 541.49+544.18+547.9

doi: 10.26907/2542-064X.2023.3.357-373

## НОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПРОИЗВОДНОГО ИЗОНИАЗИДА С 3d-МЕТАЛЛАМИ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ

М.А. Ахмед<sup>1, 2</sup>, В.Г. Штырлин<sup>1</sup>, А.Т. Губайдуллин<sup>3</sup>, М.С. Бухаров<sup>1</sup>,  
Н.Ю. Серов<sup>1</sup>, В.А. Бурилов<sup>1</sup>, А.В. Ермолаев<sup>1</sup>, А.М. Фатыхова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

<sup>2</sup>Университет Даманхур, г. Даманхур, 22511, Египет

<sup>3</sup>Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова ФИЦ «Казанский научный центр РАН», г. Казань, 420088, Россия

### Аннотация

Исследование направлено на разработку способов синтеза и описание структуры и свойств новых комплексов переходных металлов, способных проявлять противотуберкулезную и иные виды биологической активности. Для этого впервые синтезированы пять бис-комплексов лиганда N'-1-(6-метилпиридин-2-ил)этилиден)изоникотиногидразида (LH) с ионами 3d-металлов – Cu(II), Mn(II), Co(II), Ni(II) и Zn(II) (ML<sub>2</sub>). Структуры всех синтезированных комплексов в кристаллическом виде установлены методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Полученные соединения охарактеризованы методами ЯМР, масс-спектрологии и электронной спектроскопии. Методом DFT в модели поляризованного континуума рассчитаны структуры пяти гидроксо-комплексов состава ML(OH), образующихся при гидролизе комплексов состава ML<sub>2</sub> в водной среде в физиологическом диапазоне pH. Методом молекулярного докинга рассчитаны энергии связывания комплексов ML(OH) с биомишенью, белком InhA штамма *Mycobacterium tuberculosis*. На основе полученных данных можно предположить, что изученные комплексы обладают высокой биологической активностью и заслуживают дальнейших медико-биологических исследований.

**Ключевые слова:** комплекс, производный изониазида, 3d-металл, синтез, структура, молекулярный докинг, биологическая активность.

### Введение

Гидразоны, особенно ацил- и ароилгидразоны, представляют собой универсальные лиганды, обладающие выраженной химической и биологической активностью. Ароилгидразоны представляют собой тип оснований Шиффа с сильным электронодонорным N,O-хелатирующим центром для ионов металлов. Интересы координационной химии таких лигандов сосредоточены на введении дополнительных координационных центров за счет использования как альдегидных, так и гидразидных предшественников. Гидразоны выполняют физиологические и биологические функции при лечении различных заболеваний, включая онкологические и инфекционные [1–4].

Среди всех инфекционных заболеваний туберкулез является одной из основных причин смертности населения [5]. Эффективность медикаментозного лечения туберкулеза снижается, поскольку постоянно развиваются штаммы, устойчивые к новым противотуберкулезным препаратам, вплоть до появления особых типов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [5, 6]. Однако одним из

первых и до сих пор популярных противотуберкулезных препаратов остается изониазид. Перспективным представляется повышение эффективности противотуберкулезных лекарственных средств путем конверсии изониазида в пролекарственные вещества, например, в изоникотиноил-гидразоны [7]. В этой связи в Казанском (Приволжском) федеральном университете были синтезированы и исследованы на антимикобактериальную активность новые пиридоксиновые производные изоникотиноилгидразонов, один из которых (**L13**) оказался перспективным кандидатом для разработки на его основе противотуберкулезных препаратов [4]. В дальнейшем были синтезированы и охарактеризованы структурными методами комплексы Ni(II), Co(II), Zn(II) и Cu(II) с лигандом **L13**, которые являются потенциальными противотуберкулезными лекарственными средствами [8]. Следует также подчеркнуть, что комплексы переходных металлов с производными гидразонов могут использоваться в составе химических сенсоров, в частности в биосистемах [9, 10].

В продолжение предыдущих исследований [8] в настоящей работе синтезированы и охарактеризованы различными методами комплексы ряда 3d-металлов (Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) и Zn(II)) с N'-1-(6-метилпиридин-2-ил)этилиден)изоникотиногидразидом (**LH**) (рис. 1).

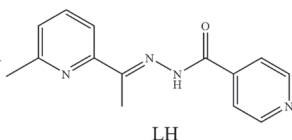


Рис. 1. Структура N'-1-(6-метилпиридин-2-ил)этилиден)изоникотиногидразида

## 1. Материалы и методы

**1.1. Реактивы.** 1-(6-метилпиридин-2-ил)этан-1-он (98.0%, Win-Win Chemical CO., Limited, Китай), гидразид изоникотиновой кислоты (99.9%, Win-Win Chemical CO., Limited, Китай),  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$  (99.9%, ООО «Вектон», Россия),  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  (99.9%, ООО «Вектон», Россия),  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  (99.9%, ООО «Вектон», Россия),  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$  (99.9%, ООО «Вектон», Россия),  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  (99.9%, ООО «Вектон», Россия),  $CH_3OH$  (99%, ООО «Вектон», Россия) и  $Et_2O$  (99%, ООО «Вектон», Россия) использовались без дополнительной очистки.  $Et_3N$  перегоняли и абсолютировали согласно литературному методу [11].

**1.2. Методы исследования.** Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$ , а также  $^2D$   $^1H$ - $^1H$  NOESY регистрировали на приборе Bruker Avance 400 Nanobay (Bruker Corporation, США) с сигналами остаточных протонов от  $CDCl_3$  или дейтерированного диметилсульфоксида ( $DMFSO-d_6$ ) в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры ( $500$ - $4000$   $cm^{-1}$ ) твердых образцов в таблетках KBr регистрировали на спектрометре Bruker Vector-22 (Bruker Corporation, США). Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (HRESI MS) были получены на Agilent iFunnel 6550 Q-TOF LC/MS (Agilent Technologies, США) в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Газом-носителем являлся азот. Спектры поглощения получены на спектрофотометре Lambda EZ-210 (PerkinElmer Inc., США) в кварцевых кюветках  $1.0$  см. Оптическую плотность измеряли с точностью до 1%.

Монокристалльные рентгеноструктурные данные для кристаллов комплексов получены на рентгеновском дифрактометре Bruker D8Quest (Bruker AXS Inc., США), оснащенном микрофокусным источником Incoatec  $I\mu S$  ( $Mo$   $K\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$  Å), многослойным оптическим монохроматором и детектором PHOTON III в режимах  $\omega$  и  $\phi$ -сканирования при  $100(2)$  К для всех образцов. Проведен полуэмпирический учет поглощения с использованием программы SADABS [12]. Структуры решены

прямым методом с использованием программы SHELXS и уточнены методом наименьших квадратов с использованием программы SHELXTL [13]. Все неводородные атомы уточнены анизотропно. Координаты атомов водорода установлены на основании стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям «наездника». Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарных ячеек выполнены в программе APEX2 [14]. Все расчеты проводились на персональном компьютере с использованием пакета программ WinGX [15]. Анализ межмолекулярных взаимодействий проводили с помощью программы PLATON [16]. Для подготовки рисунков использовался пакет программ Mercury [17]. Кристаллографические данные и параметры уточнения структур приведены в разделе 2.4.

**1.3. Молекулярный докинг.** Для проведения расчетов методом молекулярного докинга с комплексами ML(OH) из базы данных Protein Data Bank [18] была выбрана структура протеина InhA (PDB ID 2X22), из которой были удалены ингибитор и молекулы воды.

Расчеты молекулярного докинга проводились по программе AutoDock Vina [19]. Область поиска представляла собой куб размерами  $24\text{\AA} \times 24\text{\AA} \times 24\text{\AA}$  с центром, рассчитанным как среднее арифметическое координат ингибитора в исходной структуре белка. Характерные взаимодействия между молекулами и белком были выявлены с помощью онлайн-сервиса PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) [20].

**1.4. Синтез лиганда.** Лиганд ЛН получен смешиванием 1-(6-метилпиридин-2-ил)этан-1-она (0.135 г, 1 ммоль) и гидразида изоникотиновой кислоты (0.137 г, 1 ммоль) в 50 мл метанола с последующим кипячением с обратным холодильником в течение 2 ч (схема синтеза представлена на рис. 2). После восстановления растворителя и охлаждения до комнатной температуры выпавшее в осадок белое твердое вещество отфильтровано, промыто смесью метанол/вода (1:1) и высушено в вакуумном эксикаторе над безводным  $\text{CaCl}_2$ . Перекристаллизацией из метанола получено чистое белое твердое вещество. Выход составил 89%.

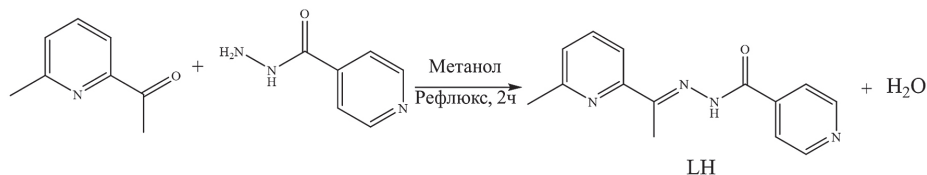


Рис. 2. Схема синтеза лиганда ЛН

**1.5. Синтез комплексов 3d-металлов с лигандом ЛН.** Комплекс меди(II) был получен реакцией  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0.2 ммоль, 0.034 г) с лигандом ЛН (0.2 ммоль, 0.048 г) в метаноле – к 10 мл раствора лиганда по каплям прибавляли раствор соли металла общим объемом 10 мл. Спустя один день после смешения из раствора выпали темно-коричневые кристаллы, которые были отфильтрованы, промыты смесью этанола и метанола и высушены на воздухе. Выход по лиганду составил 70%.

Комплекс марганца(II) синтезирован добавлением по каплям 10 мл раствора  $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (0.2 ммоль, 0.039 г) в абсолютном метаноле к раствору лиганда ЛН (0.2 ммоль, 0.048 г) такого же объема, содержащему несколько капель триэтиламина. Через 2 ч из реакционной среды выпали кристаллы комплекса, пригодные для РСА. Фильтрованием и многократным промыванием этанолом получено чистое вещество с выходом по лиганду 65%.

Комплекс кобальта(II) получен приливанием смеси лиганда ЛН (0.2 ммоль, 0.048 г) и трех капель триэтиламина в 10 мл метанола к 10 мл раствора  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0.2 ммоль, 0.047 г) в метаноле. Спустя час перемешивания при комнатной тем-

пературе образовался осадок, который был отделен, трижды промыт этанолом и диэтиловым эфиром и высушен в вакуумном эксикаторе над безводным  $\text{CaCl}_2$ . Кристаллы, пригодные для РСА, были получены медленным упариванием матричного раствора. Выход по лиганду составил 70%.

Для синтеза комплекса никеля(II) к раствору лиганда LH (0.2 ммоль, 0.048 г) в 10 мл абсолютированного метанола было внесено несколько капель триэтиламина, а затем при перемешивании по каплям добавлен раствор  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0.2 ммоль, 0.047 г) общим объемом 10 мл в безводном метаноле в течение 1 ч. Фильтрованием и промыванием безводным метанолом получен чистый осадок. Пригодные для РСА кристаллы получены газовой диффузией изо-пропанола в концентрированный раствор комплекса в ДМСО. Выход по лиганду составил 75%.

Комплекс цинка(II) получен медленным прибавлением при перемешивании 10 мл водного раствора  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0.2 ммоль, 0.059 г) к 10 мл раствора лиганда LH (0.2 ммоль, 0.048 г) в метаноле, содержащем несколько капель триэтиламина. Осадок отделен фильтрованием и промыт метанолом. При медленном упаривании матричного раствора спустя пять дней были получены желтые кристаллы, пригодные для РСА. Выход по лиганду составил 65%.

## 2. Результаты и обсуждение

**2.1. Спектры ЯМР.** В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  лиганда LH (рис. 3) обнаружены синглеты при  $\delta$  2.52, 2.66 и 16.19 м.д., соответствующие атомам водорода двух метильных групп и атому водорода иминопольной формы, а также ароматическим протонам в виде трех дублетных и одного мультиплетного сигналов при  $\delta$  7.28, 7.48, 8.78 и 7.83 м.д. соответственно. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (рис. 4) содержит сигналы 12 атомов углерода: амидного углерода ( $\text{C}=\text{O}$ ) при  $\delta$  162.8 м.д., иминного углерода ( $\text{C}=\text{N}$ ) при 156.5 м.д.,  $\text{Ar}-\text{C}$  и  $\text{Ar}-\text{CH}$  при 152.8, 150.7, 145.1, 141.5, 138.5, 124.5, 122.0, 121.6 м.д. и сигналы, соответствующие двум метильным группам ( $\text{CH}_3$ ), при 24.6 и 22.8 м.д.

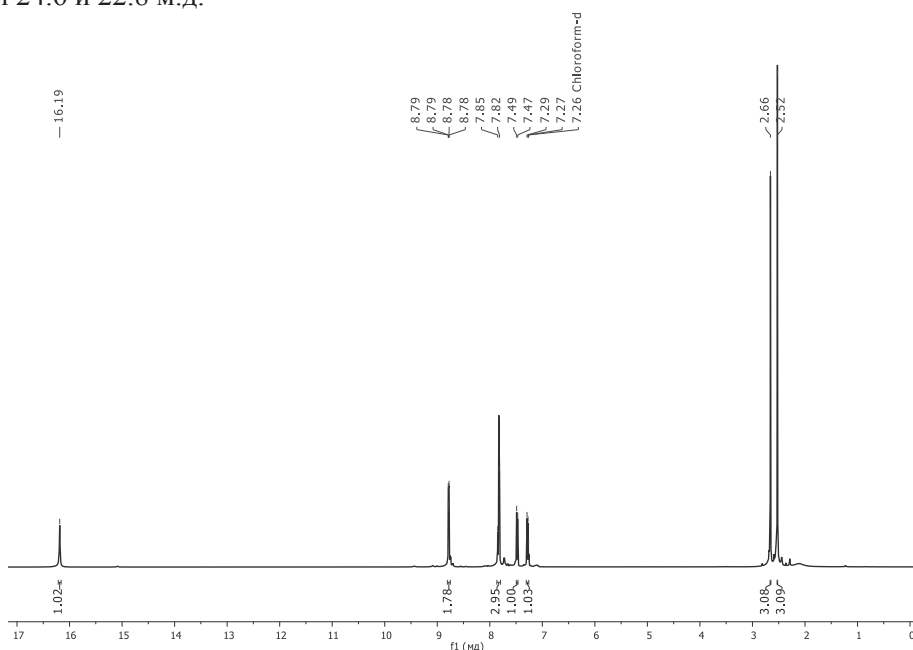


Рис. 3. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  лиганда LH ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц, 25 °С)

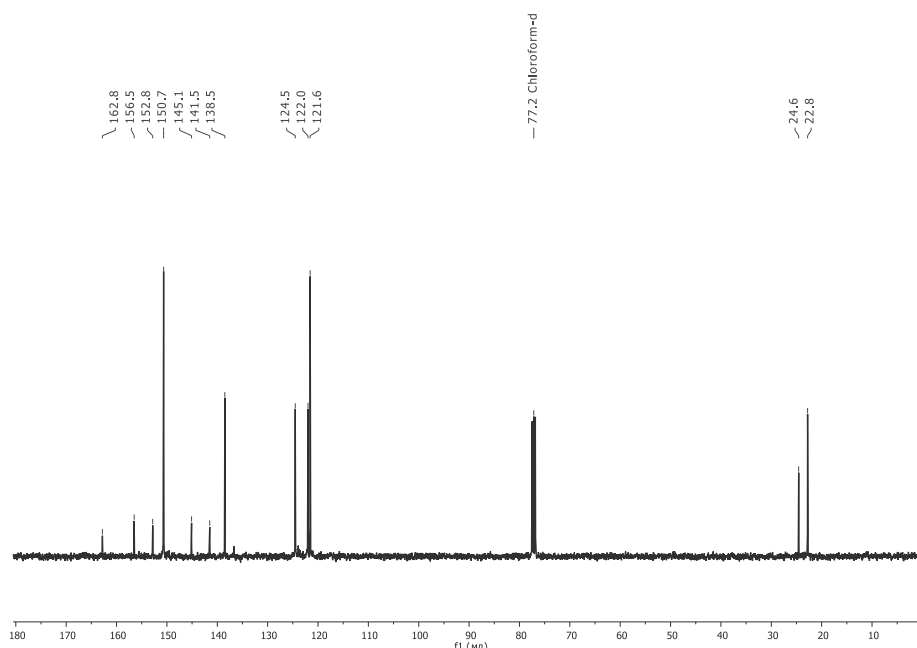
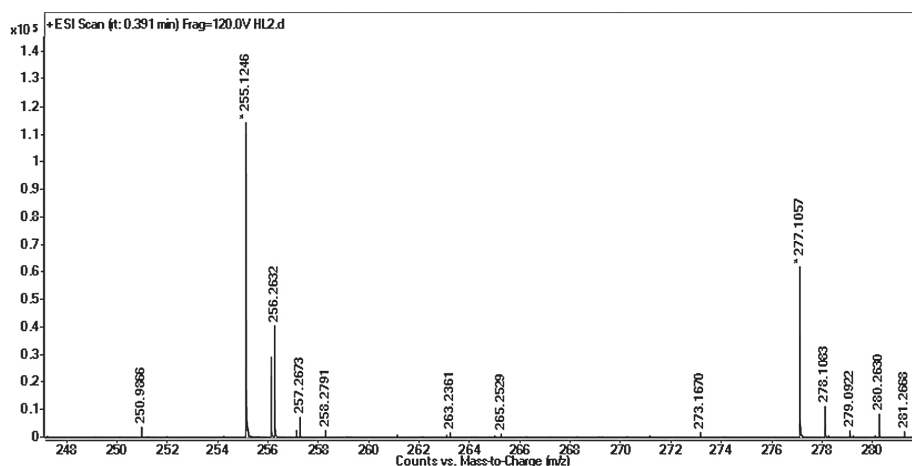

 Рис. 4. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  лиганда LH (ДМСО- $d_6$ , 101 МГц, 25 °С)


Рис. 5. Масс-спектр HRESI лиганда LH

**2.2. Масс-спектрометрия.** В масс-спектрах HRESI лиганда LH (рис. 5) основные пики соответствуют  $[\text{HL}^2+\text{H}^+]$  с  $m/z = 255.1246$  (рассчитано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}^+ = 255.1246$ ) и  $[\text{HL}^1+\text{Na}^+]$  с  $m/z = 277.1057$  (рассчитано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NaN}_4\text{O}^+ = 277.1065$ ). В случае комплексов наиболее интенсивные пики обнаружены при  $m/z = 571.1537$ ,  $570.1545$ ,  $565.1605$  и  $565.1498$  для комплексов Zn(II), Cu(II), Ni(II) и Co(II) соответственно (пример – на рис. 6).

Рассчитанные молекулярные массы бис-комплексов цинка(II), меди(II), никеля(II) и кобальта(II) –  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ZnN}_8\text{O}_2^+$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{CuN}_8\text{O}_2^+$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NiN}_8\text{O}_2^+$  и  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{CoN}_8\text{O}_2^+$  – составляют  $571.1543$ ,  $570.1547$ ,  $565.1605$  и  $565.1583$  соответственно, поэтому можно утверждать, что структуры  $\text{ML}_2$  являются реальными, что было подтверждено рентгенографией монокристаллов. Для масс-спектра Mn(II)–LH самый тяжелый пик  $m/z$  равен  $1145.2976$ , что соответствует димерно-

му *бис*-комплексу. Расчетная молекулярная масса  $C_{56}H_{52}Mn_2NaN_{16}O_4^+$  составляет 1145.3011. Найденный пик  $m/z = 562.1635$  представляет собой *бис*-комплекс мономера  $MnL_2$  (вычисленное значение  $m/z = 562.1632$ ), что согласуется с рентгеновской дифракцией монокристалла.

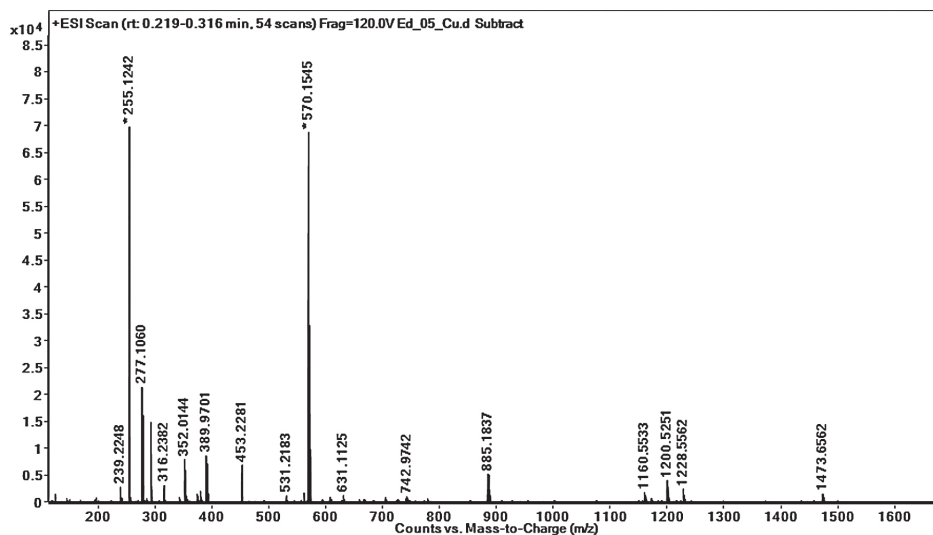


Рис. 6. Масс-спектр HRESI комплекса меди(II)

**2.3. Электронные спектры.** УФ-видимые спектры поглощения лиганда ( $10^{-5}$  М) регистрировали в среде метанола. Переход азометинового хромофора  $n-\pi^*$  отвечает за полосу при 303 нм, наблюдаемую в гидразоне. Переход  $\pi-\pi^*$  ароматического кольца относится к полосе с более высокой энергией (272 нм). Электронные спектры (рис. 7) в растворе комплексов ( $10^{-5}$  М) в метаноле не похожи на спектр свободного лиганда. В спектрах комплексов азометиновый хромофорный  $n-\pi^*$ -переход смещен в сторону более высоких длин волн (359, 365, 366, 368 и 371 нм для Co(II), Mn(II), Zn(II), Cu(II) и Ni(II) соответственно), что указывает на участие азота имино-группы в координации с ионом металла. Частоты поглощения, приписываемые  $\pi-\pi^*$ -переходу ароматического кольца лиганда (272 нм), для комплексов различаются незначительно и находятся в интервале 277–280 нм.

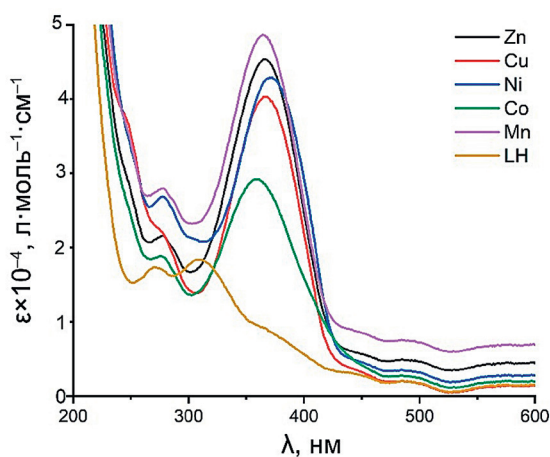


Рис. 7. Электронные спектры поглощения лиганда LH и его комплексов ( $MnL_2$ ). Коэффициенты экстинкции представлены по концентрации лиганда

**2.4. Кристаллические структуры комплексов.** Структуры всех синтезированных комплексов установлены методом рентгеноструктурного анализа (РСА) монокристаллов при температуре 100 К, что позволяет надежно сравнивать геометрию молекул в кристаллах этих соединений. Согласно полученным данным, комплексы состава  $ML_2 - MnL_2$ ,  $CoL_{2(R)}$ ,  $CuL_2$  и  $ZnL_2$  – изоструктурны, образуют ромбические кристаллы с очень близкими параметрами ячеек, расшифрованы в пространственной группе  $Aba2$ , где комплекс находится в частном положении – на поворотной оси второго порядка, так что симметрически независимыми являются один лиганд и половина центрального атома металла (рис. 8). Сам лиганд неплоский, плоскости двух пиридиновых фрагментов заметно развернуты друг относительно друга, при этом угол разворота не сильно различается для разных комплексов (табл. 1).

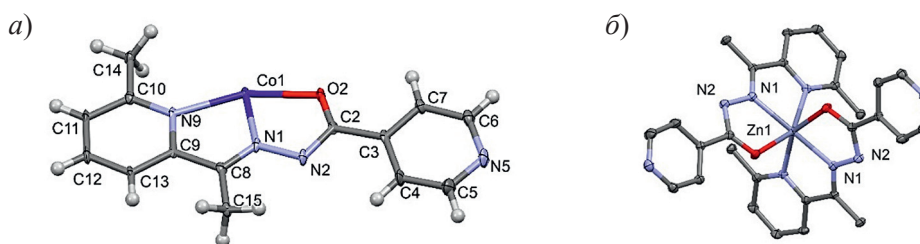


Рис. 8. а) Геометрия симметрически независимого фрагмента в комплексе  $CoL_{2(R)}$  со схемой нумерации; б) геометрия комплекса в кристалле  $ZnL_2$ , атомы водорода не показаны. Неводородные атомы представлены вероятностными эллипсоидами тепловых колебаний ( $p = 50\%$ ), а атомы водорода – сферами фиксированного радиуса

Табл. 1

Параметры рентгеноструктурных экспериментов для кристаллов комплексов  $ML_2$

Соединение, формула	$ZnL_2$ , $C_{28}H_{26}N_8O_2Zn$	$CoL_{2(R)}$ , $C_{28}H_{26}N_8O_2Co$	$CoL_{2(M)}$ , $C_{28}H_{26}N_8O_2Co$
1	2	3	4
$M$ (г/моль)	571.94	565.50	565.50
Температура, К	100(2)	100(2)	100(2)
Кристаллический класс	орторомбический	орторомбический	моноклинный
Пространственная группа	$Aba2$	$Aba2$	$P2_1/c$
Размер кристалла, мм	0.054×0.230×0.277	0.040×0.500×0.521	0.056×0.139×0.358
$Z, Z'$	4, 0.5	4, 0.5	4, 1
Параметры ячейки	$a = 13.0544(4)\text{Å}$ $b = 20.4115(7)\text{Å}$ $c = 9.3698(3)\text{Å}$	$a = 12.9890(7)\text{Å}$ $b = 20.2402(11)\text{Å}$ $c = 9.4362(5)\text{Å}$	$a = 8.7288(11)\text{Å}$ $b = 16.448(2)\text{Å}$ $c = 17.745(2)\text{Å}$ $\beta = 94.309(5)^\circ$
$V, \text{Å}^3$	2496.68(14)	2480.8(2)	2540.4(6)
$F(000)$	1184	1172	1172
$\rho_{\text{calc}}, \text{г/см}^3$	1.522	1.514	1.479
$\mu, \text{см}^{-1}$	10.29	7.37	7.20
Диапазон $\theta$ , град.	$2.533 \leq \theta \leq 29.167$	$2.551 \leq \theta \leq 30.084$	$1.690 \leq \theta \leq 29.382$
Измеренные рефлексy	29401	16203	49924
Независимые рефлексy / $R_{\text{int}}$	3353 / 0.0532	3462 / 0.1243	6878 / 0.1423
Параметр / ограничение	179 / 1	180 / 1	356 / 0

Продолжение табл. 1

1	2	3	4
Рефлексы [ $I > 2\sigma(I)$ ]	3198	3055	5345
$R_1 / wR_2$ [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0.0226 / 0.0636	0.0950 / 0.2267	0.0571 / 0.1487
$R_1 / wR_2$ (все рефлексы)	0.0244 / 0.0647	0.1017 / 0.2328	0.0756 / 0.1647
Качество фиттинга в $F^2$	1.006	1.092	1.001
$\rho_{\max} / \rho_{\min}$ ( $e\text{\AA}^{-3}$ )	0.269 / -0.252	3.433 / -4.568	1.419 / -1.007
Диэдральный угол Pyr...Pyr, град.	9.61(10)	10.3(3)	Mol. A 16.16(12) Mol. B 1.33(11)
Связи: $d(\text{Me-N1})$ , $\text{\AA}$ $d(\text{Me-O2})$ , $\text{\AA}$ $d(\text{Me-N9})$ , $\text{\AA}$	2.1621(19) 2.0748(16) 2.2524(16)	2.117(6) 2.052(4) 2.212(4)	Mol. A 2.0991(17) 2.033(2) 2.232(2) Mol. B 2.1329(17) 2.0397(18) 2.1714(18)
H...Cg, $\text{\AA}$	2.74	2.76	2.56
Cg...Cg, $\text{\AA}$	4.15–5.56	4.13–5.65	3.51–5.43
Пустоты, $\text{\AA}^3$	–	–	–
KPI, %	72.9	72.9	71.2

Следует отметить лабильность комплекса кобальта(II), для которого оказалось характерным одновременное образование двух полиморфных форм – ромбической ( $\text{CoL}_{2(\text{R})}$ ) и моноклинной ( $\text{CoL}_{2(\text{M})}$ ), в последней из которых комплекс оказывается в общем положении элементарной ячейки и, таким образом, является симметрически независимой частью ячейки, где взаимное расположение лигандов не подчиняются никакой симметрии (рис. 9, а). Более того, один из лигандов оказывается плоским (табл. 1) (диэдральный угол между плоскостями пиридиновых циклов равен  $1.33(11)^\circ$ ), а второй лиганд более похож по конформации на лиганд из ромбического кристалла, но угол между пиридиновыми циклами равен  $16.16(12)^\circ$  (рис. 9, б).

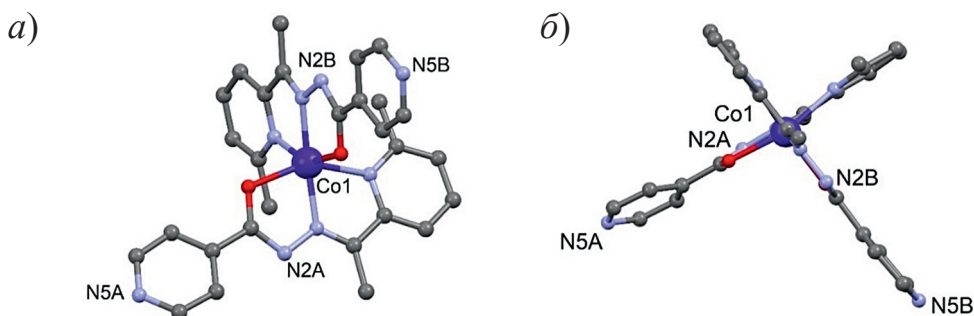


Рис. 9. Две проекции комплекса в моноклинном полиморфе  $\text{CoL}_{2(\text{M})}$  в шаро-стержневом представлении

В отсутствие классических водородных связей супрамолекулярная организация в кристаллах всех исследованных комплексов определяется совокупным влиянием взаимодействий различного типа и, в первую очередь,  $\text{C-H}\cdots\pi$  и  $\pi\cdots\pi$  контактов,  $\text{C-H}\cdots\text{O}$  и  $\text{C-H}\cdots\text{N}$  водородных связей, параметры основных взаимодействий которых представлены в табл. 2.



Табл. 2

Основные геометрические параметры водородных связей в кристаллах комплексов  $ZnL_2$ ,  $CoL_{2(R)}$  и  $CoL_{2(M)}$

Взаимодействие	Межатомные расстояния (Å)		Угол X–H...O' (град.)	Операции симметрии
	$d(H\cdots O')$	$d(X\cdots O')$		
$ZnL_2$				
C12–H12...N5	2.57	3.511(3)	168	$1/2 - x, -1/2 + y, 1 + z$
C13–H13...O2	2.43	3.225(2)	142	$-1/2 + x, 1 - y, 1/2 + z$
$CoL_{2(R)}$				
C12–H12...N5	2.61	3.553(8)	170	$3/2 - x, 1/2 + y, -1 + z$
C13–H13...O2	2.47	3.249(7)	139	$1/2 + x, 1 - y, -1/2 + z$
$CoL_{2(M)}$				
C6B–H6B...O2A	2.56	3.389(3)	146	$-1 + x, y, z$
C12A–H12A...N5B	2.61	3.354(3)	136	$-x, -1/2 + y, 3/2 - z$

Их реализация приводит к водородному связыванию молекул в трехмерную сетку, в которой практически не остается свободного пространства для сольватных молекул. Коэффициент упаковки для всех изученных кристаллов оказывается ближе к верхнему диапазону значений, характерных для кристаллов органических соединений (0.65–0.75), их значения приведены в табл. 1.

**2.5. Структуры комплексов в растворах.** При гидролизе комплексов состава  $ML_2$  в условиях их низкой концентрации в водной среде с физиологическим диапазоном pH образуются гидроксо-комплексы состава  $ML(OH)$ . Структуры пяти исследуемых комплексов  $ML(OH)$  были оптимизированы методом DFT по программе ORCA [21] на уровне B3LYP/def2-TZVPP [22–26] с учетом эффектов растворителя в модели C-PCM [27] и коррекцией дисперсии по схеме Беке-Джонсона (D3BJ) [28, 29]. Выбор расчетного уровня обоснован оптимальным временем расчета и хорошим соответствием его результатов с многочисленными данными проведенных ранее экспериментов (см., например, [8, 30, 31]). Результаты расчетов представлены на рис. 10.

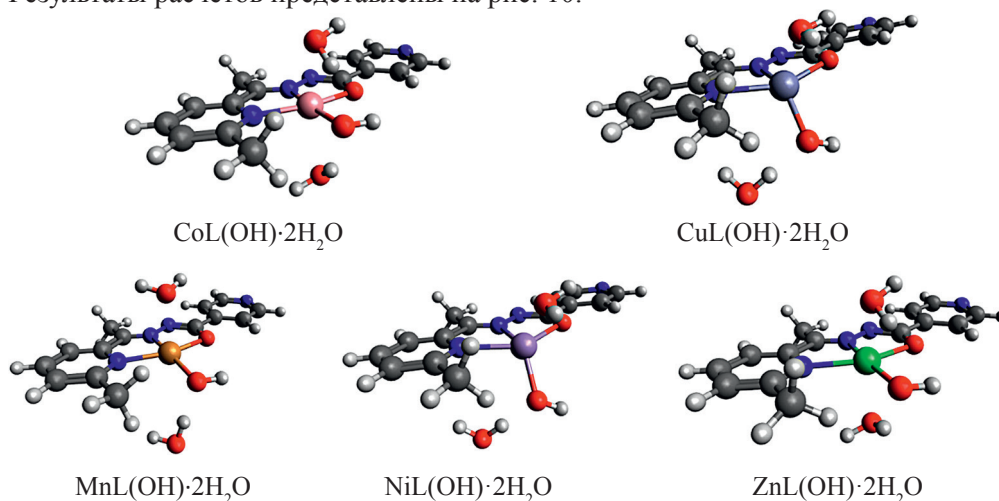


Рис. 10. Структуры комплексов, оптимизированные в программе ORCA на уровне B3LYP/def2-TZVPP с учетом эффектов растворителя в модели C-PCM и коррекцией дисперсии по схеме Беке-Джонсона (D3BJ)

**2.6. Молекулярный докинг.** Для оценки возможной биологической активности комплексов 3d-металлов с LH проведены расчеты молекулярного докинга с белком InhA штамма *Mycobacterium tuberculosis*. Данный белок участвует в синтезе миколовых кислот (компонентов клеточной стенки микобактерий) и является конечной мишенью лекарственного препарата изониазида. Несмотря на наличие мутаций, приводящих к резистентности микобактерий к изониазиду, поиск противотуберкулезных препаратов, непосредственно ингибирующих белок InhA, представляет большой интерес [32].

В табл. 3 представлены энергии сродства (значения скоринг-функции) изученных комплексов к белку InhA по данным докинга. Достаточно высокие по абсолютной величине значения энергий связывания предполагают высокую биологическую активность данных соединений.

Табл. 3

Энергии сродства (значения скоринг-функции) исследованных комплексов с белком InhA

Комплекс	$E_{\text{vina}}$ , ккал/моль
MnL(OH)	-8.3
CoL(OH)	-8.7
NiL(OH)	-8.6
CuL(OH)	-8.5
ZnL(OH)	-8.6

На рис. 11, а в качестве примера показано расположение комплекса CoL(OH) в активном центре белка по данным докинга. Данный комплекс образует водородную связь с гидроксильной группой Tyr158, играющей важную роль при связывании InhA с природным субстратом [33]. Связывание с Tyr158 также указывает на возможную высокую ингибирующую активность данных соединений. Расположения остальных четырех комплексов ML(OH) в активном центре InhA аналогичны комплексу CoL(OH) и показаны на рис. 11, б.

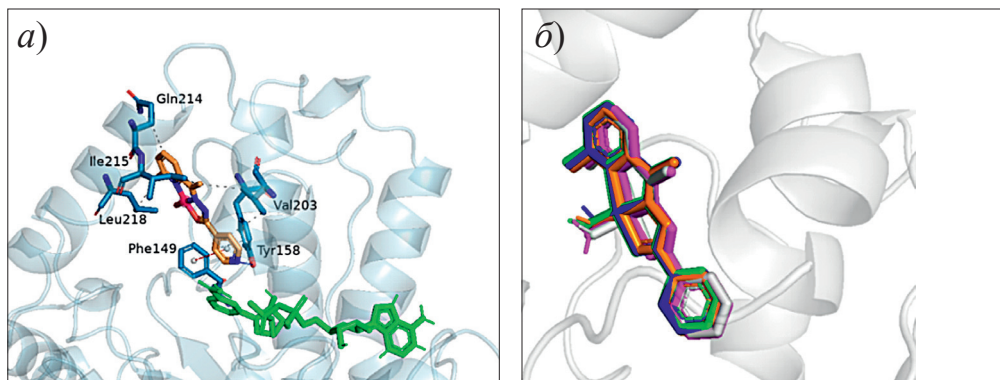


Рис. 11. а) Расположение комплекса CoL(OH) в активном центре белка InhA. Атомы углерода комплекса обозначены оранжевым цветом, аминокислотных остатков белка – синим, атомы молекулы НАД<sup>+</sup> – зеленым. Обозначение взаимодействий: синяя линия – водородная связь, красный пунктир –  $\pi$ -стэкинг, серый пунктир – гидрофобные взаимодействия; б) наложение полученных в молекулярном докинге комплексов для пяти изученных металлов: атомы комплекса с Mn<sup>2+</sup> обозначены пурпурным цветом, с Co<sup>2+</sup> – оранжевым, с Ni<sup>2+</sup> – зеленым, с Cu<sup>2+</sup> – синим, с Zn<sup>2+</sup> – белым

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют предположить высокую биологическую активность изученных соединений.

### Заключение

В результате синтеза и детального исследования с помощью совокупности методов установлены структуры и спектральные характеристики пяти новых бис-комплексов лиганда N<sup>1</sup>-(1-(6-метилпиридин-2-ил)этилиден)изоникотиногидразида с ионами пяти 3d-металлов (ML<sub>2</sub>) в твердом состоянии и в растворах. По данным расчетов методом молекулярного докинга выявлены достаточно высокие энергии связывания пяти гидроксо-комплексов состава ML(OH) с биомшенью белка InhA штамма *Mycobacterium tuberculosis*, что предполагает высокую биологическую активность данных комплексов.

### Литература

1. Vicini P., Incerti M., Doytchinova I.A., La Colla P., Busonera B., Loddo R. Synthesis and antiproliferative activity of benzo[d]isothiazole hydrazones // Eur. J. Med. Chem. 2006. V. 41, No 5. P. 624–632. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.01.010>.
2. Xu J., Zhou T., Xu Z.-Q., Gu X.-N., Wu W.-N., Chen H., Wang Y., Jia L., Zhu T.-F., Chen R.-H. Synthesis, crystal structures and antitumor activities of copper(II) complexes with a 2-acetylpyrazine isonicotinoyl hydrazone ligand // J. Mol. Struct. 2017. V. 1128. P. 448–454. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.09.016>.
3. Popiolek Ł. Hydrazide–hydrazones as potential antimicrobial agents: Overview of the literature since 2010 // Med. Chem. Res. 2017. V. 26, No 2. P. 287–301. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1756-y>.
4. Shtyrlin N.V., Khaziev R.M., Shtyrlin V.G., Gilyazetdinov E.M., Agafonova M.N., Usachev K.S., Islamov D.R., Klimovitskiy A.E., Vinogradova T.I., Dogonadze M.Z., Zabolotnykh N.V., Sokolovich E.G., Yablonskiy P.K., Shtyrlin Yu.G. Isonicotinoyl hydrazones of pyridoxine derivatives: Synthesis and antimycobacterial activity // Med. Chem. Res. 2021. V. 30, No 4. P. 952–963. <https://doi.org/10.1007/s00044-021-02705-w>.
5. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: W. H. O., 2022. 68 p.
6. Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е., Ваниев Э.В., Баласанянц Г.С., Васильева И.А. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, № 1. С. 54–61. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61>.
7. Asif M. Pharmacologically potentials of hydrazone containing compounds: A promising scaffold // Int. J. Adv. Chem. 2014. V. 2, No 2. P. 85–103. <https://doi.org/10.14419/ijac.v2i2.2301>.
8. Ahmed M.A., Zhernakov M.A., Gilyazetdinov E.M., Bukharov M.S., Islamov D.R., Usachev K.S., Klimovitskii A.E., Serov N.Y., Burilov V.A., Shtyrlin V.G. Complexes of Ni<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup>, Zn<sup>II</sup>, and Cu<sup>II</sup> with promising antituberculosis drug: Solid-state structures and DFT calculations // Inorganics. 2023. V. 11. Art. 167. <https://doi.org/10.3390/inorganics11040167>.
9. Gamov G.A., Zavalishin M.N., Petrova M.V., Khokhlova A.Y., Gashnikova A.V., Kiselev A.N., Sharnin V.A. Interaction of pyridoxal-derived hydrazones with anions and Co<sup>2+</sup>, Co<sup>3+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> cations // Phys. Chem. Liq. 2021. V. 59, No 5. P. 666–678. <https://doi.org/10.1080/00319104.2020.1774878>.
10. Alsharif M.A., Naeem N., Mughal E.U., Sadiq A., Jassas R.S., Kausar S., Altaf A.A., Zafar M.N., Mumtaz A., Obaid R.J., Alsantali R.I., Ahmed S., Ahmed I., Altass H.M., Ahmed S.A. Experimental and theoretical insights into the photophysical and electrochemical properties of flavone-based hydrazones // J. Mol. Struct. 2021. V. 1244. Art. 130965. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130965>.
11. Armarego W.L.F., Perrin D.D. Purification of Laboratory Chemicals. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000. 529 p.
12. Sheldrick G. SADABS. Program for Empirical X-ray Absorption Correction. Delft, Netherlands: Bruker-Nonius, 2004.

13. *Sheldrick G.* SHELXTL, Version 6.12. Structure Determination Software Suite. Madison, WI, USA: Bruker AXS, 2000.
14. APEX2, Version 2.1, SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program, Version 7.31A. Madison, WI, USA: Bruker AXS, 2006.
15. *Farrugia L.J.* WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography // *J. Appl. Crystallogr.* 1999. V. 32, No 4. P. 837–838. <https://doi.org/10.1107/S0021889899006020>.
16. *Spek A.L.* Single-crystal structure validation with the program PLATON // *J. Appl. Crystallogr.* 2003. V. 36, No 1. P. 7–13. <https://doi.org/10.1107/S0021889802022112>.
17. *Bruno I.J., Cole J.C., Edgington P.R., Kessler M., Macrae C.F., McCabe P., Pearson J., Taylor R.* New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* 2002. V. 58, No 3-1. P. 389–397. <https://doi.org/10.1107/S0108768102003324>.
18. *Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E.* The Protein Data Bank // *Nucleic Acids Res.* 2000. V. 28, No 1. P. 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>.
19. *Trott O., Olson A.J.* AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading // *J. Comput. Chem.* 2010. V. 31, No 2. P. 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.
20. *Adasme M.F., Linneman K.L., Bolz S.N., Kaizer F., Salentin S., Haupt V.J., Schroeder M.* PLIP 2021: Expanding the scope of the protein-ligand interaction profiler to DNA and RNA // *Nucleic Acids Res.* 2021. V. 49, No W1. P. W530–W534. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab294>.
21. *Neese F.* The ORCA program system // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2012. V. 2, No 1. P. 73–78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>.
22. *Becke A.D.* Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // *J. Chem. Phys.* 1993. V. 98, No 7. P. 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
23. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density // *Phys. Rev. B.* 1988. V. 37, No 2. P. 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
24. *Schäfer A., Huber C., Ahlrichs R.* Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr // *J. Chem. Phys.* 1994. V. 100, No 8. P. 5829–5835. <https://doi.org/10.1063/1.467146>.
25. *Weigend F., Ahlrichs R.* Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005. V. 7, No 18. P. 3297–3305. <https://doi.org/10.1039/B508541A>.
26. *Weigend F., Häser M., Patzelt H., Ahlrichs R.* RI-MP2: Optimized auxiliary basis sets and demonstration of efficiency // *Chem. Phys. Lett.* 1998. V. 294, No 1–3. P. 143–152. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(98\)00862-8](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(98)00862-8).
27. *Cossi M., Rega N., Scalmani G., Barone V.* Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model // *J. Comput. Chem.* 2003. V. 24, No 6. P. 669–681. <https://doi.org/10.1002/jcc.10189>.
28. *Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H.* A consistent and accurate *ab initio* parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu // *J. Chem. Phys.* 2010. V. 132, No 15. Art. 154104. <https://doi.org/10.1063/1.3382344>.
29. *Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L.* Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory // *J. Comput. Chem.* 2011. V. 32, No 7. P. 1456–1465. <https://doi.org/10.1002/jcc.21759>.
30. *Serov N.Yu., Shtyrlin V.G., Bukharov M.S., Ermolaev A.V., Gilyazetdinov E.M., Urazaeva K.V., Rodionov A.A.* Complex structures, formation thermodynamics and substitution reaction kinetics in the copper(II) – glycylglycyl-L-tyrosine – L/D-histidine systems // *Polyhedron.* 2022. V. 228. Art. 116176. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.116176>.

31. Штырлин В.Г., Серов Н.Ю., Бухаров М.С., Гилязетдинов Э.М., Жернаков М.А., Ахмед М.А., Гарифзянов А.Р., Мирзаянов И.И., Ермолаев А.В., Аксенин Н.С., Уразаева К.В., Захаров А.В. Стереоселективные эффекты, термодинамика образования, кинетика реакций замещения и структуры комплексов переходных металлов с биолигандами и ароматическими N-донорами // Известия Академии наук. Серия химическая. 2023. Т. 72, № 7. С. 1485–1498.
32. Kamsri P., Hanwarinroj C., Phusi N., Pornprom T., Chayajarus K., Punkvang A., Suttipanta N., Srimanote P., Suttisintong K., Songsiriritthigul C., Saparpakorn P., Hannongbua S., Rattanabunyong S., Seetaha S., Choowongkamon K., Sureram S., Kittakoop P., Hongmanee P., Santanirand P., Chen Z., Zhu W., Blood R.A., Takebayashi Y., Hinchliffe P., Mulholland A.J., Spencer J., Pungpo P. Discovery of new and potent InhA inhibitors as antituberculosis agents: Structure-based virtual screening validated by biological assays and X-ray crystallography // J. Chem. Inf. Model. 2020. V. 60, No 1. P. 226–234. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00918>.
33. Rozwarski D.A., Vilchèze C., Sugantino M., Bittman R., Sacchettini J.C. Crystal structure of the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-ACP reductase, InhA, in complex with NAD<sup>+</sup> and a C16 fatty acyl substrate // J. Biol. Chem. 1999. V. 274, No 22. P. 15582–15589. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.22.15582>.

Поступила в редакцию 29.08.2023

Принята к публикации 20.09.2023

**Ахмед Мохамед Али**, аспирант кафедры неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова; ассистент кафедры химии, факультет науки

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

Университет Даманхур  
Даманхур 22511, Египет  
E-mail: [ch.mohamedaly88@yahoo.com](mailto:ch.mohamedaly88@yahoo.com)

**Штырлин Валерий Григорьевич**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, доцент кафедры неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: [Valery.Shtyrlin@gmail.com](mailto:Valery.Shtyrlin@gmail.com)

**Губайдуллин Айдар Тимергалиевич**, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории дифракционных методов исследований

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ «Казанский научный центр РАН»

ул. Академика Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия  
E-mail: [aidar@iopc.ru](mailto:aidar@iopc.ru)

**Бухаров Михаил Сергеевич**, кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: [mikhail.bukharov@gmail.com](mailto:mikhail.bukharov@gmail.com)

**Серов Никита Юрьевич**, кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: [Serov.Nikita@gmail.com](mailto:Serov.Nikita@gmail.com)

**Бурилов Владимир Александрович**, кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: [Vladimir.Burilov@kpfu.ru](mailto:Vladimir.Burilov@kpfu.ru)

**Ермолаев Антон Валерьевич**, аспирант кафедры неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [anton-hitchhiker@yandex.ru](mailto:anton-hitchhiker@yandex.ru)

**Фатыхова Айгуль Мидхатовна**, инженер лаборатории исследований органических соединений отдела органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [aigulfatykhova@gmail.com](mailto:aigulfatykhova@gmail.com)

ISSN 2542-064X (Print)

ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI

(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2023, vol. 165, no. 3, pp. 357–373

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2023.3.357-373

### New Complexes of Isoniazid Derivative with 3d Metals: Synthesis, Structure and Molecular Docking

M.A. Ahmed <sup>a,b\*</sup>, V.G. Shtyrlin <sup>a\*\*</sup>, A.T. Gubaidullin <sup>c\*\*\*</sup>, M.S. Bukharov <sup>a\*\*\*\*</sup>,  
N.Yu. Serov <sup>a\*\*\*\*\*</sup>, V.A. Burilov <sup>a\*\*\*\*\*</sup>, A.V. Ermolaev <sup>a\*\*\*\*\*</sup>, A.M. Fatykhova <sup>a\*\*\*\*\*</sup>

<sup>a</sup>Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

<sup>b</sup>Damanhour University, Damanhour, 22511 Egypt

<sup>c</sup>Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, 420088 Russia

E-mail: \*[ch.mohamedaly88@yahoo.com](mailto:ch.mohamedaly88@yahoo.com), \*\*[Valery.Shtyrlin@gmail.com](mailto:Valery.Shtyrlin@gmail.com), \*\*\*[aidar@iopc.ru](mailto:aidar@iopc.ru),  
\*\*\*\*[mikhail.bukharov@gmail.com](mailto:mikhail.bukharov@gmail.com), \*\*\*\*\*[Serov.Nikita@gmail.com](mailto:Serov.Nikita@gmail.com), \*\*\*\*\*[Vladimir.Burilov@kpfu.ru](mailto:Vladimir.Burilov@kpfu.ru),  
\*\*\*\*\*[anton-hitchhiker@yandex.ru](mailto:anton-hitchhiker@yandex.ru), \*\*\*\*\*[aigulfatykhova@gmail.com](mailto:aigulfatykhova@gmail.com)

Received August 29, 2023; Accepted September 20, 2023

#### Abstract

This article reports the results of our study aimed at synthesizing and describing the structure and properties of new transition metal complexes with potential anti-tuberculosis and other related activities. For the first time, five *bis*-complexes of the ligand N'-(1-(6-methylpyridine-2-yl)ethylidene)isonicotinohydrazide (LH) with ions of five 3d metals (Cu(II), Mn(II), Co(II), Ni(II), and Zn(II)) were synthesized. The structures of all synthesized complexes in crystalline form were identified by X-ray diffraction (XRD) analysis. The resulting compounds were characterized by NMR, mass spectrometry, and electron spectroscopy. DFT/PCM calculations were performed on the structures of the five ML(OH) hydroxo-complexes formed during the hydrolysis of ML<sub>2</sub> complexes in an aqueous medium within the physiological pH range. The binding energies of the ML(OH) complexes with the biotarget, the InhA protein of the *Mycobacterium tuberculosis* strain, were determined by molecular docking. The data obtained suggest that the studied complexes have high biological activity and warrant further biomedical research.

**Keywords:** complex, isoniazid derivative, 3d metal, synthesis, structure, molecular docking, biological activity

#### Figure Captions

Fig. 1. Structure of N'-(1-(6-methylpyridine-2-yl)ethylidene)isonicotinohydrazide (LH).

Fig. 2. Scheme for the synthesis of the LH ligand.

- Fig. 3.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the LH ligand ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).
- Fig. 4.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of the LH ligand ( $\text{DMSO}-d_6$ , 101 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).
- Fig. 5. HRESI mass spectrum of the LH ligand.
- Fig. 6. HRESI mass spectrum of the copper(II) complex.
- Fig. 7. Electronic absorption spectra of the LH ligand and its complexes ( $\text{ML}_2$ ). Extinction coefficients are given for the ligand concentration.
- Fig. 8. *a*) Geometry of a symmetrically independent fragment in the  $\text{CoL}_{2(\text{R})}$  complex with a numbering scheme; *b*) geometry of the complex in the  $\text{ZnL}_2$  crystal; hydrogen atoms are not shown. Non-hydrogen atoms are represented by probabilistic ellipsoids of thermal vibrations ( $p = 50\%$ ), while hydrogen atoms are represented by spheres of a fixed radius.
- Fig. 9. Two projections of the complex in the monoclinic polymorph  $\text{CoL}_{2(\text{M})}$  in the ball-and-stick view.
- Fig. 10. Structures of complexes optimized in the ORCA program at the B3LYP/def2-TZVPP level, taking into account solvent effects in the C-PCM model and dispersion correction according to the Becke-Johnson (D3BJ) scheme.
- Fig. 11. *a*) Location of the  $\text{CoL}(\text{OH})$  complex in the active site of the InhA protein. The carbon atoms of the complex are marked in orange, the amino acid residues of the protein are blue, the atoms of the  $\text{NAD}^+$  molecule are green. Designation of interactions: blue line – hydrogen bond, red dotted line –  $\pi$ -stacking, gray dotted line – hydrophobic interactions; *b*) overlay of the complexes obtained in docking for five studied metals: the atoms of the complex with  $\text{Mn}^{2+}$  are marked in purple, with  $\text{Co}^{2+}$  – orange, with  $\text{Ni}^{2+}$  – green, with  $\text{Cu}^{2+}$  – blue, and with  $\text{Zn}^{2+}$  – white.

### References

- Vicini P., Incerti M., Doytchinova I.A., La Colla P., Busonera B., Loddo R. Synthesis and anti-proliferative activity of benzo[*d*]isothiazole hydrazones. *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, vol. 41, no. 5, pp. 624–632. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.01.010>.
- Xu J., Zhou T., Xu Z.-Q., Gu X.-N., Wu W.-N., Chen H., Wang Y., Jia L., Zhu T.-F., Chen R.-H. Synthesis, crystal structures and antitumor activities of copper(II) complexes with a 2-acetylpyrazine isonicotinoyl hydrazone ligand. *J. Mol. Struct.*, 2017, vol. 1128, pp. 448–454. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.09.016>.
- Popiołek Ł. Hydrazide–hydrazones as potential antimicrobial agents: Overview of the literature since 2010. *Med. Chem. Res.*, 2017, vol. 26, no. 2, pp. 287–301. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1756-y>.
- Shtyrlin N.V., Khaziev R.M., Shtyrlin V.G., Gilyazetdinov E.M., Agafonova M.N., Usachev K.S., Islamov D.R., Klimovitskii A.E., Vinogradova T.I., Dogonadze M.Z., Zabolotnykh N.V., Sokolovich E.G., Yablonskiy P.K., Shtyrlin Yu.G. Isonicotinoyl hydrazones of pyridoxine derivatives: Synthesis and antimycobacterial activity. *Med. Chem. Res.*, 2021, vol. 30, no. 4, pp. 952–963. <https://doi.org/10.1007/s00044-021-02705-w>.
- Global Tuberculosis Report 2022*. Geneva, W. H. O., 2022. 68 p.
- Burmistrova I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E., Vaniev E.V., Balasanyants G.S., Vasilyeva I.A. Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge). *Tuberk. Bolezni Legk.*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 54–61. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61>. (In Russian)
- Asif M. Pharmacologically potentials of hydrazone containing compounds: A promising scaffold. *Int. J. Adv. Chem.*, 2014, vol. 2, no. 2, pp. 85–103. <https://doi.org/10.14419/ijac.v2i2.2301>.
- Ahmed M.A., Zhernakov M.A., Gilyazetdinov E.M., Bukharov M.S., Islamov D.R., Usachev K.S., Klimovitskii A.E., Serov N.Y., Burilov V.A., Shtyrlin V.G. Complexes of  $\text{Ni}^{\text{II}}$ ,  $\text{Co}^{\text{II}}$ ,  $\text{Zn}^{\text{II}}$ , and  $\text{Cu}^{\text{II}}$  with promising antituberculosis drug: Solid-state structures and DFT calculations. *Inorganics*, 2023, vol. 11, art. 167. <https://doi.org/10.3390/inorganics11040167>.
- Gamov G.A., Zavalishin M.N., Petrova M.V., Khokhlova A.Y., Gashnikova A.V., Kiselev A.N., Sharnin V.A. Interaction of pyridoxal-derived hydrazones with anions and  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  cations. *Phys. Chem. Liq.*, 2021, vol. 59, pp. 666–678. <https://doi.org/10.1080/00319104.2020.1774878>.
- Alsharif M.A., Naeem N., Mughal E.U., Sadiq A., Jassas R.S., Kausar S., Altaf A.A., Zafar M.N., Mumtaz A., Obaid R.J., Alsantali R.I., Ahmed S., Ahmed I., Altass H.M., Ahmed S.A. Experimental

- and theoretical insights into the photophysical and electrochemical properties of flavone-based hydrazones. *J. Mol. Struct.*, 2021, vol. 1244, art. 130965. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130965>.
11. Armarego W.L.F., Perrin D.D. *Purification of Laboratory Chemicals*. 4th ed. Oxford, Butterworth-Heinemann, 2000. 529 p.
  12. Sheldrick G. SADABS. Program for Empirical X-ray Absorption Correction. Delft, Netherlands: Bruker-Nonius, 2004.
  13. Sheldrick G. SHELXTL, Version 6.12. Structure Determination Software Suite. Madison, WI, USA: Bruker AXS, 2000.
  14. APEX2, Version 2.1, SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program, Version 7.31A. Madison, WI, USA: Bruker AXS, 2006.
  15. Farrugia L.J. *WinGX* suite for small-molecule single-crystal crystallography. *J. Appl. Crystallogr.*, 1999, vol. 32, no. 4, pp. 837–838. <https://doi.org/10.1107/S0021889899006020>.
  16. Spek A.L. Single-crystal structure validation with the program *PLATON*. *J. Appl. Crystallogr.*, 2003, vol. 36, no. 1, pp. 7–13. <https://doi.org/10.1107/S0021889802022112>.
  17. Bruno I.J., Cole J.C., Edgington P.R., Kessler M., Macrae C.F., McCabe P., Pearson J., Taylor R. New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.*, 2002, vol. 58, no. 3-1, pp. 389–397. <https://doi.org/10.1107/S0108768102003324>.
  18. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.*, 2000, vol. 28, no. 1, pp. 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>.
  19. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem.*, 2010, vol. 31, no. 2, pp. 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.
  20. Adasme M.F., Linneman K.L., Bolz S.N., Kaizer F., Salentin S., Haupt V.J., Schroeder M. PLIP 2021: Expanding the scope of the protein-ligand interaction profiler to DNA and RNA. *Nucleic Acids Res.*, 2021, vol. 49, no. W1, pp. W530–W534. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab294>.
  21. Neese F. The ORCA program system. *WIREs Comput. Mol. Sci.*, 2012, vol. 2, no. 1, pp. 73–78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>.
  22. Becke A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*, 1993, vol. 98, no. 7, pp. 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
  23. Lee C., Yang W., Parr R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B*, 1988, vol. 37, no. 2, pp. 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
  24. Schäfer A., Huber C., Ahlrichs R. Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr. *J. Chem. Phys.*, 1994, vol. 100, no. 8, pp. 5829–5835. <https://doi.org/10.1063/1.467146>.
  25. Weigend F., Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2005, vol. 7, no. 18, pp. 3297–3305. <https://doi.org/10.1039/B508541A>.
  26. Weigend F., Häser M., Patzelt H., Ahlrichs R. RI-MP2: Optimized auxiliary basis sets and demonstration of efficiency. *Chem. Phys. Lett.*, 1998, vol. 294, nos. 1–3, pp. 143–152. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(98\)00862-8](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(98)00862-8).
  27. Cossi M., Rega N., Scalmani G., Barone V. Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model. *J. Comput. Chem.*, 2003, vol. 24, no. 6, pp. 669–681. <https://doi.org/10.1002/jcc.10189>.
  28. Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. A consistent and accurate *ab initio* parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *J. Chem. Phys.*, 2010, vol. 132, no. 15, art. 154104. <https://doi.org/10.1063/1.3382344>.
  29. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J. Comput. Chem.*, 2011, vol. 32, no. 7, pp. 1456–1465. <https://doi.org/10.1002/jcc.21759>.
  30. Serov N.Yu., Shtyrln V.G., Bukharov M.S., Ermolaev A.V., Gilyazetdinov E.M., Urazaeva K.V., Rodionov A.A. Complex structures, formation thermodynamics and substitution reaction kinetics



- in the copper(II) – glycyglycyl-L-tyrosine – *l*/D-histidine systems. *Polyhedron*, 2022, vol. 228, art. 116176. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.116176>.
31. Shtyrlin V.G., Serov N.Yu., Bukharov M.S., E.M. Gilyazetdinov, Zhernakov M.A., Ahmed M.A., Garifzyanov A.R., Mirzayanov I.I., Ermolaev A.V., Aksenin N.S., Urazaeva K.V., Zakharov A.V. Stereoselective effects, formation thermodynamics, substitution reaction kinetics, and structures of transition metal complexes with bioligands and aromatic N-donors. *Russ. Chem. Bull.*, 2023, vol. 72, no. 7, pp. 1485–1498. <https://doi.org/10.1007/s11172-023-3926-7>.
  32. Kamsri P., Hanwarinroj C., Phusi N., Pornprom T., Chayajarus K., Punkvang A., Suttipanta N., Srimanote P., Suttisintong K., Songsiriritthigul C., Saparpakorn P., Hannongbua S., Rattanabunyong S., Seetaha S., Choowongkamon K., Sureram S., Kittakoop P., Hongmanee P., Santanirand P., Chen Z., Zhu W., Blood R.A., Takebayashi Y., Hinchliffe P., Mulholland A.J., Spencer J., Pungpo P. Discovery of new and potent InhA inhibitors as antituberculosis agents: Structure-based virtual screening validated by biological assays and X-ray crystallography. *J. Chem. Inf. Model.*, 2020, vol. 60, no. 1, pp. 226–234. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00918>.
  33. Rozwarski D.A., Vilchèze C., Sugantino M., Bittman R., Sacchettini J.C. Crystal structure of the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-ACP reductase, InhA, in complex with NAD<sup>+</sup> and a C16 fatty acyl substrate. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, no. 22, pp. 15582–15589. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.22.15582>.

**Для цитирования:** Ахмед М.А., Штырлин В.Г., Губайдуллин А.Т., Бухаров М.С., Серов Н.Ю., Бурилов В.А., Ермолаев А.В., Фатыхова А.М. Новые комплексы производного изониазида с 3d-металлами: синтез, структура и молекулярный докинг // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. 2023. Т. 165, кн. 3. С. 357–373. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2023.3.357-373>.

**For citation:** Ahmed M.A., Shtyrlin V.G., Gubaidullin A.T., Bukharov M.S., Serov N.Yu., Burilov V.A., Ermolaev A.V., Fatykhova A.M. New complexes of isoniazid derivative with 3d metals: Synthesis, structure and molecular docking. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 3, pp. 357–373. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2023.3.357-373>. (In Russian)