

CZU: 544.142.3:546.56:547-304.6

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4431717>

## COMPUȘI COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI

Elena NEGUȚA

Universitatea de Stat din Moldova

În articol este efectuată analiza literaturii de specialitate privind sinteza, caracterizarea structurală și proprietățile biologice ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) în baza tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și a derivaților ei. A fost stabilit că activitatea biologică a compușilor coordinativi depinde de compoziția și structura complexelor, în special de natura substituenților din fragmentul piridinic și a substituenților la atomul de azot N(4) ai tiosemicarbazonei.

**Cuvinte-cheie:** combinații coordinative, cupru(II), tiosemicarbazone, 2-formilpiridină, structură cristalină, activitate biologică.

### COPPER(II) COORDINATION COMPOUNDS WITH THIOSEMICARBAZONES OF 2-FORMYLPYRIDINE AND ITS DERIVATIVES

The paper focuses on the analysis of the literature on the synthesis, structural characterisation and biological properties of coordination compounds of copper (II) with 2-formylpyridine thiosemicarbazones and its derivatives. It has been established that biological activity of the coordination compounds depends on the composition and structure of the complexes, especially on the substituents in the pyridine fragment and on the N(4) nitrogen atom of the thiosemicarbazones.

**Keywords:** coordination compounds, copper (II), thiosemicarbazones, 2-formylpyridine, crystal structure, biological activity.

#### Introducere

Tiosemicarbazonele prezintă interes considerabil pentru chimie și biologie datorită activităților lor antibacteriene, antimalarice, antineoplastice și antivirale [1]. La fel, tiosemicarbazonele sunt considerate unii dintre cei mai puternici inhibitori ai proliferării celulelor canceroase [2].

În rezultatul coordinării tiosemicarbazonei la ionii metalelor, activitatea biologică a acestora, cel mai frecvent, crește. Ca rezultat, compușii coordinativi ai tiosemicarbazonei cu ioni ai metalelor pot fi folosiți în calitate de inhibitori antimicrobieni, antitumorali, antifungici și antivirali etc. [3-5].

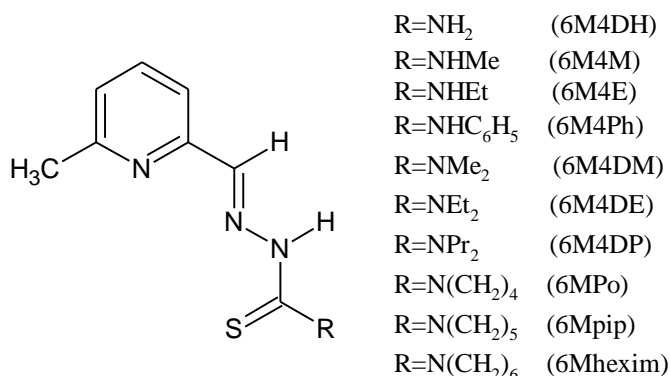
Tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, în special derivații acesteia funcționalizați cu substituenți în inelul piridinic sau în fragmentul tiosemicarbazidic, manifestă activitate citotoxică înaltă [6]. Dintre derivați, tiosemicarbazona 3-amino-2-formilpiridinei, cunoscută sub denumirea de TRIAPINĂ, este folosită cu succes ca preparat anticancer, utilizat deja în testări clinice [7,8].

Tiosemicarbazona 2-formilpiridinei și derivații ei sunt cunoscuți pentru posibilitatea lor de a funcționa ca liganzi polidentati, formând o diversitate de complecși cu ioni de metale [9].

Cuprul este și un element indispensabil vieții noastre, care se găsește în toate țesuturile organismului, în special în ficat sub formă de ioni complecși. Acesta are un rol semnificativ în reducerea acțiunilor radicalilor liberi asupra țesuturilor și poate preveni anumite boli sau deficiențe. Este important în funcționarea câtorva enzime și proteine ce sunt implicate în metabolism, respirație și sinteza ADN. Cuprul joacă un rol important în fiziologia celulei ca cofactor catalitic. În plus, complecșii de cupru(II) [10,11], în special cu baze Schiff [12,13], posedă o gamă largă de activități biologice și se numără printre cei mai puternici agenți antivirali, antiinflamatori și antitumorali. Dintre aceștia, o atenție deosebită au atras compușii coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei care manifestă proprietăți biologice deosebite, printre care pot fi evidențiate efectele citotoxice remarcabile asupra celulelor canceroase.

#### 1. Complecși ai Cu(II) cu substituenți în inelul piridinic al tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei

În lucrarea [14] au fost prezentate sinteza și caracterizarea fizico-chimică a complecșilor cuprului(II) cu tiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei și diferiți substituenți în poziția patru a fragmentului tiosemicarbazidic (R= 4N-metil-, 4N-etil-, 4N-fenil-, 4N-dimetil-, 4N-dietil-, 4N-dipropil, 3-pirolidinil, 3-piperidinil- și 3-hexametiliminil, Fig.1).



**Fig.1.** Notarea diferitor tiosemicarbazone cu substituenți la atomul de azot N4 al 6-metil-2-formilpiridinei.

Au fost efectuate testări antifungice (Tab.1) ale unor tiosemicarbazone, funcționalizate în inelul piridinic, și ale complexelor acestora cu ioni de Cu(II). Multe dintre tiosemicarbazone nu inhibă creșterea fungilor *Aspergillus niger*; 6M4DM fiind cea mai activă. Când a fost depistată activitatea, aceasta s-a dovedit a fi redusă pentru complexii de cupru(II), comparativ cu liganzii liberi.

Similar cu rezultatele pentru *Aspergillus niger*, niciuna dintre tiosemicarbazonele care au un atom sau doi de hidrogen la atomul de azot N4 (6M4DH, 6M4M 6M4E și 6M4Ph), precum și complexii lor, nu au prezentat activitate împotriva *Paecilomyces variotii*. Deși 6M4DM are o activitate inhibitoare considerabilă față de *P. variotii*, ordinea descreșterii activității 6Mpip > 6Mpo > 6MDP > 6Mhexim > 6M4DM este diferită de cea stabilită împotriva *A. niger*. La complexare, a fost stabilită o scădere a activității față de *P. variotii*, cu excepția [Cu(6M4DE)Cl<sub>2</sub>] și [Cu(6M4DP)Cl<sub>2</sub>]. Ultimul complex, cu 4-dipropiltiosemicarbazona, prezintă cea mai înaltă activitate dintre toți complexii la concentrații de 200 μg/cm<sup>3</sup>.

**Tabelul 1**

**Testări antifungice ale liganzilor și compușilor coordinativi cu ionii de cupru(II), exprimate prin diametrul zonei de inhibare (mm) (<sup>a</sup> μg/cm<sup>3</sup>)**

Compusul	200 <sup>a</sup>	400	600	1000	1600
<i>Aspergillus niger</i>					
6M4DM	7.8	13.8	19.5	20.8	26.7
[Cu(6M4DM)Cl <sub>2</sub> ]	6.0	6.0	8.2	10.2	17.2
6M4DE	6.0	6.0	6.5	10.3	13.5
6M4DP	6.0	6.0	6.3	8.4	9.9
[Cu(6M4DP)Cl <sub>2</sub> ]	6.0	6.0	6.3	7.3	8.3
6Mpip	6.0	6.0	6.0	10.5	11.7
6Mhexim	6.0	11.2	12.3	13.2	15.0
<i>Paecilomyces variotii</i>					
6M4DM	6.3	13.7	20.7	24.3	27.0
[Cu(6M4DM)Cl <sub>2</sub> ]	6.0	9.8	13.7	18.8	20.7
6M4DE	6.0	7.3	13.8	22.2	26.5
[Cu(6M4DE)Cl <sub>2</sub> ]	8.0	17.8	18.7	19.2	20.2
6M4DP	14.4	18.9	21.2	24.0	25.2
[Cu(6M4DP)Cl <sub>2</sub> ]	15.2	17.2	17.2	18.3	18.7
6Mpo	18.4	20.0	20.6	21.7	22.0
[Cu(6Mpo)Cl <sub>2</sub> ]	8.0	8.0	11.0	12.7	14.3
6Mpip	18.3	21.0	21.8	23.7	24.0
[Cu(6Mpip)Cl <sub>2</sub> ]	14.3	16.7	17.2	18.2	18.7
6Mhexim	9.2	17.5	19.8	22.8	22.2
[Cu(6Mhexim)Cl <sub>2</sub> ]	7.8	8.7	9.8	15.0	17.0

Este de menționat faptul că introducerea substituentului metil în poziția șase a 2-formilpiridinei duce la micșorarea activității antifungice a tiosemicarbazonei. Astfel, 6M4DP și H4DP (4N-dipropiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei) la concentrația de 200  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  prezintă zone de inhibare a creșterii de 14,4 cm și, respectiv, de 18,7 cm. Pentru  $[\text{Cu}(\text{6M4DP})\text{Cl}_2]$  și  $[\text{Cu}(\text{H4DP})\text{Cl}_2]$  zonele de inhibare la aceleași concentrații sunt de 15,2 cm și, respectiv, de 26,4 cm. Substituentul 6-metil al inelului piridinic duce la scăderea în activitatea de inhibare a compușilor față de *P. variotii*.

În rezultatul coordonării dintre clorura de cupru(II) și tiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei a fost obținut complexul  $[\text{Cu}(\text{6MeFopytsc})\text{Cl}]$  [15], care are o geometrie plan-pătrată distorsionată. Ionul de Cu(II) este poziționat aproximativ în planul celor patru atomi donori, dintre care trei (NNS) sunt ai tiosemicarbazonei 6-metil-2-formilpiridinei, al patrulea fiind ocupat de ionul clorură. Tiosemicarbazona monodeprotonată coordonează la ionul de Cu(II) prin intermediul atomilor de azot piridinic și iminic, precum și prin atomul de sulf tiolic.

Structurile cristaline ale complexelor Cu(II) cu tiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei și ioni acetat sau sulfat,  $[\text{Cu}(\text{6MeFopytsc})(\text{H}_2\text{O})(\text{CH}_3\text{COO})]$  și  $[\text{Cu}(\text{6MeHFopytsc})(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , au fost determinate cu ajutorul difracției razelor X pe monocristale și caracterizate în [16]. Complexul cu ioni acetat are o geometrie de piramidă-tetragonală distorsionată cu tiosemicarbazona monodeprotonată coordonată tridentat prin setul de atomi NNS. Pozițiile patru și cinci (apicală) din poliedrul de coordonare al ionului de cupru(II) sunt ocupate de un ion acetat și, respectiv, o moleculă de apă. Complexul cu ioni sulfat are, de asemenea, geometrie piramidal-tetragonală, în care, spre deosebire de complexul precedent, tiosemicarbazona coordonată prin setul NNS este nedeprotonată. Pozițiile patru și cinci (apicală) din poliedrul de coordonare al ionului de cupru(II) sunt ocupate de un atom de oxigen al ionului sulfat și, respectiv, de o moleculă de apă.

În rezultatul reacției dintre nitratul de cupru(II) și tiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei, în raport molar de 1:1 sau 1:2, au fost sintetizați doi complecși. În ambii complecși, tiosemicarbazona monodeprotonată este coordonată la ionul de Cu(II) prin atomii de azot piridinic și azometinic și prin atomul de sulf al grupării C=S [17].

Structura complexului cu ioni nitrat  $[\text{Cu}(\text{6MeFopytsc})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (C1) este monomerică, iar ionii de Cu(II) au număr de coordonare cinci. Tiosemicarbazona este tridentată și pune la dispoziție setul de atomi donori NNS. Pozițiile patru și cinci sunt ocupate de un ion nitrat monodentat și, respectiv, de o moleculă de apă în poziție apicală. Poliedrul de coordonare din jurul ionilor de Cu(II) este o piramidă tetragonală puțin deformată.

Complexul  $[\text{Cu}(\text{6MeFopytsc})_2]$  (C2) are structura moleculară monomerică, în care fiecare dintre cei doi liganzi monodeprotonați coordonează tridentat la ionul de cupru(II). Ca rezultat, poliedrul de coordonare este un octaedru deformat. Pozițiile axiale din poliedru sunt ocupate de un atom de azot piridinic și unul de sulf tiolic, în timp ce pozițiile ecuatoriale sunt ocupate de atomi donori de azot piridinici, doi atomi de azot iminici și de cel de al doilea atom de sulf tiolic. Cei doi liganzi din complex sunt aranjați într-o configurație *mer*, similară cu cea observată la alți complecși cu două molecule de tiosemicarbazone tridentate.

Rezultatele screening-ului biologic din lucrarea [17] al proprietăților fungice ale 4-(6-metilfenil) tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei (6MeHFopytsc = HL<sup>1</sup>) și al complexelor (C1) și (C2) cu acest ligand împotriva ciupercilor fitopatogene *A. alternata*, *F. equiseti* și *M. phaseolina*, prezentate în Tabelul 2, indică faptul că ligandul este fungicid împotriva tuturor acestor organisme, pe când cei doi complecși ai cuprului(II) sunt mai puțin activi decât ligandul liber.

Tabelul 2

## Rezultatele screening-ului proprietăților antifungice

Compusul	% de inhibare a creșterii miccelor		
	<i>A. alternata</i>	<i>F. equiseti</i>	<i>M. phaseolina</i>
HL <sup>1</sup>	65	59	60
C1	50	40	35
C2	43	36	58

Activitatea fungicidă mai mică a complexelor de cupru(II) analizați, în comparație cu ligandul liber, a fost explicată prin solubilitatea mai scăzută a acestora în dimetilformamidă, în care au fost dizolvate substanțele pentru pregătirea soluțiilor de analizat.

## 2. Complecși ai Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei și derivați cu substituenți în fragmentul tiosemicarbazidic

În lucrarea [18] a fost efectuată sinteza și determinate structurile a cinci complecși ai Cu(II) cu tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei cu diferiți substituenți în poziția N4 ( $[\text{Cu}(\text{Fopytsc4X})\text{A}]$ , unde A = Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, iar

X = metil (C3), fenil (C4), piperidin (C5), dimetil (C6), pirolidin (C7)). Astfel, complexii C3-C5 au geometrie plan-pătrată a ionilor de Cu(II), formată din setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și un ion halogenură sau un atom de oxigen al unui ion nitrat. Baza poliedrului de coordinare în complexii C6 și C7 este similară cu cea a complexilor C3-C5, dar în acest caz ionii de Cu(II) mai coordonează suplimentar o moleculă de metanol în poziția a cincea, completându-și geometria până la cea piramidal-tetragonală.

Pentru studiul *in vitro* al activității antitumorale a tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei cu diferiți substituenți în poziția N4 și a complexilor acestora cu ioni de Cu(II), au fost folosite cinci linii celulare, inclusiv o linie normală de celule hepatice (MGC80-3, HepG2, SK-OV-3, NCI-H460 și HL-7702) [19]. În rezultatul testării biologice s-a observat că complexii ionilor de Cu(II) cu tiosemicarbazonele analizate sunt mai citotoxice pentru celulele canceroase comparativ cu bazele Schiff libere (Tab.3).

Tabelul 3

Valorile IC<sub>50</sub> (μM) ale liganzilor L<sup>3</sup>-L<sup>7</sup> și ale complexilor C3-C7

Substanța	MGC80-3	NCI-H460	Hep-G2	SK-OV-3	HL-7702
HL <sup>3</sup>	19.04 ± 0.43	16.83 ± 0.79	12.52 ± 1.51	13.33 ± 0.97	19.85 ± 0.41
HL <sup>4</sup>	7.83 ± 0.65	6.71 ± 0.83	6.98 ± 0.36	7.03 ± 0.28	8.41 ± 0.27
HL <sup>5</sup>	4.12 ± 0.25	4.31 ± 0.47	4.95 ± 0.40	4.39 ± 0.23	6.21 ± 0.26
HL <sup>6</sup>	3.57 ± 0.17	3.98 ± 0.51	3.49 ± 0.33	3.75 ± 0.19	4.28 ± 0.37
HL <sup>7</sup>	4.32 ± 0.31	4.49 ± 0.72	5.58 ± 0.57	4.51 ± 0.41	7.15 ± 0.46
C3	12.11 ± 0.82	11.57 ± 1.25	6.81 ± 1.35	7.93 ± 0.73	13.37 ± 1.85
C4	1.30 ± 0.47	1.52 ± 0.48	1.78 ± 0.43	1.92 ± 0.45	2.39 ± 0.27
C5	1.09 ± 0.42	1.39 ± 0.37	1.60 ± 0.46	1.26 ± 0.47	1.76 ± 0.35
C6	0.84 ± 0.49	1.28 ± 0.46	1.31 ± 0.24	1.18 ± 0.44	1.68 ± 0.45
C7	1.11 ± 0.33	1.43 ± 0.34	1.69 ± 0.47	1.29 ± 0.48	2.08 ± 0.44
Cis-platina	16.84 ± 0.45	18.11 ± 0.38	17.23 ± 0.24	16.72 ± 1.25	10.79 ± 0.51

Toți complexii cuprului(II) au prezentat o activitate antitumorală considerabilă cu valori IC<sub>50</sub> de la 0,84 la 12,11 μM. În comparație cu C3, fără substituent în poziția N4, activitatea anticancer a complexilor față de celulele MGC80-3 a crescut de 9, 11 sau de 10 ori prin introducerea inelelor benzenic (C4), piperidinic (C5) sau pirolidinic (C6) în poziția N4. Introducerea a două grupe metil în poziția N4 a dus la creșterea activității anticancer mai mult de 14 ori. Rezultatele demonstrează că complexii cu substituenți în poziția N4 sunt mai activi și că activitatea anticancer depinde de natura acestor substituenți.

În altă lucrare [19] au fost descrise structurile cristaline ale doi compuși coordinați ai Cu(II) pentacoordinați. Unul dintre ei conține 4-ciclohexantiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HFopytsc4CHex). Ligandul coordonează prin intermediul atomilor de azot piridinic și iminic, de sulf tionice, ionii de Cu(II) completându-și geometria pătrat-piramidală cu doi ioni de clor, generând în final compusul [Cu(HFopytsc4CyHex)Cl<sub>2</sub>]. În rezultatul coordonării 4-(4-metilpiperazina)-tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei (HFopytsc4Mpz) cu CuCl<sub>2</sub>, a fost obținut complexul [Cu(Fopytsc4Mpz)Cl<sub>2</sub>], diferența majoră față de compusul [Cu(HFopytsc4CHex)Cl<sub>2</sub>] fiind forma tiolică a tiosemicarbazonei. În ambii complexi, cuprul(II) se găsește într-o înconjurare piramidal-pătratică cu liganzii Cl<sup>-</sup> atât în poziție axială, cât și ecuatorială, tiosemicarbazona în ambele cazuri fiind practic planară.

În lucrarea [20] a fost demonstrată prezența unor specii neobișnuite în sistemul HFopytsc/Cu(II)/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (HFopytsc = tiosemicarbazona 2-formilpiridinei) în mediu bazic. Procesul de desulfurizare decurge cu raport molar Cu:HL = 1:1, iar din amestecul reactant se separă un complex care conține liganzi micști [Cu(Fopytsc)(Fopytc)], Fopytc = C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>. Geometria ionilor de Cu(II) este pătrat-piramidală. Desulfurizarea tiosemicarbazonei a fost depistată chiar și la valoarea unui pH fiziologic. Speciile octaedrice [Cu(Fopytsc)<sub>2</sub>], cu tiosemicarbazona nedesulfurizată, au fost izolate în exces de tiosemicarbazona.

Un alt complex cu geometrie octaedrică a ionilor de Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei,  $[\text{Cu}(\text{HFopytsc})(\text{H}_2\text{O})(\text{ClO}_4)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , a fost caracterizat în [21]. Baza octaedrului este formată din setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și o moleculă de apă. Pozițiile apicale sunt ocupate de doi atomii de oxigen a doi ioni perclorat.

În complexul analog  $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{HFopytsc})(\text{OH}_2)](\text{NO}_3)$ , cu ioni nitrat, la fel este prezent un ion de Cu(II) în înconjurare octaedrică, diferența de structura precedentă constând în cea de-a patra poziție în baza octaedrului. În acest caz, aceasta este ocupată de un atom de azot hidrazinic, donat de speciile complexe ale Cu(II) cu geometrie piramidal-tetragonală. Atât speciile octaedrice, cât și cele piramidal-tetragonale sunt asamblate în agregate didimensionale cu ajutorul atomilor de oxigen ai ionilor nitrat coordinați bidentat-punte, precum și prin intermediul atomilor de azot azometinici [22].

În lucrarea [23] au fost caracterizați compușii coordinativi cu formula generală  $\text{Cu}(\text{Fopytsc})\text{X}$  ( $\text{X}=\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NCO}^-$  și  $\text{NCS}^-$ ). Structura complexului  $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{HFopytsc})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ , în care tiosemicarbazona este nedeprotonată, constă din speciile monomerice de Cu(II) în înconjurare piramidal-tetragonală. Ionii de Cu(II) coordonează setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei tridentate și un atom de oxigen al grupei nitrat în poziția ecuatorială. Atomul de oxigen al unei molecule de apă ocupă poziția apicală.

Structura complexului  $[\text{Cu}(\text{NCS})(\text{Fopytsc})]_2$  constă din entități dimerice în care ionii de Cu(II) se găsesc într-o geometrie piramidal-pătrată, fiind pentacoordinați. Tiosemicarbazona monodeprotonată și un atom de azot din ionul tiocianat sunt în poziție axială. Atomii de sulf ai liganzilor tridentate îndeplinesc rolul de punți între doi ioni complecși de Cu(II), ocupând pozițiile apicale în poliedrele de coordinare ale cuprului(II) [23].

Autorii lucrării [24] au obținut și au caracterizat structural complexul cuprului(II) cu (4-(2-clorofenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei ( $\text{HFopytsc4ClPh}$ ). Structura acestuia reprezintă dimeri centrosimetrice  $[\{\text{Cu}(\text{Fopytsc4ClPh})\text{Cl}\}]_2$ , asamblate cu ajutorul ionilor de  $\text{Cl}^-$  cu rol de punte. Poliedrul de coordinare al ionilor de metal este o piramidă tetragonală deformată.

Liganzii 4-(2-clorofenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei ( $\text{HL}^8$ ) și 4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei ( $\text{HL}^9$ ), precum și combinațiile coordinative ale Cu(II), **C8** și **C9**, cu acești liganzi, au fost testate la proprietățile antifungice pe speciile *Candida albicans*, *Geotrichum candidum*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium oxysporum*, *Scopulariopsis brevicaulis* și *Trichophyton rubrum*, precum și pe bactericide – *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* și *Serratia marcescens* (Tab.4 și 5). Ca etalon, în măsurarea proprietăților bactericide s-a utilizat cloramfenicolul, iar pentru proprietățile antifungice – clotrimazolul.

S-a constatat că activitatea biologică a complecșilor este mai înaltă decât a liganzilor. Totuși, compușii testați nu au prezentat activitate biologică mult superioară celei substanțelor standard utilizate [24].

Tabelul 4

**Activitatea antifungică a liganzilor și a complecșilor cuprului(II) cu acești liganzi, exprimată prin diametrul zonei de inhibare (mm)**

Specii de fungi	HL <sup>8</sup>	HL <sup>9</sup>	C8	C9	Clotrimazol
<i>Aspergillus flavus</i>	12	8	15	12	23
<i>Candida albicans</i>	12	12	25	17	28
<i>Fusarium oxysporum</i>	7	9	8	8	18
<i>Geotrichum candidum</i>	11	9	18	15	26
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	0	0	13	0	28
<i>Trichophyton rubrum</i>	0	0	13	0	38

Tabelul 5

**Activitatea bacterică a liganzilor și a complecșilor cuprului(II) cu acești liganzi, exprimată prin diametrul zonei de inhibare (mm)**

Specii de bacterii	HL <sup>8</sup>	HL <sup>9</sup>	C8	C9	Cloramfenicol
<i>Bacillus cereus</i> G(+)	0	0	3	3	10
<i>Escherichia coli</i> G(-)	0	0	6	5	14
<i>Micrococcus luteus</i> G(+)	4	0	7	8	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> G(-)	7	7	0	0	12
<i>Serratia marcescens</i> G(-)	6	7	6	6	20
<i>Staphylococcus aureus</i> G(+)	0	0	4	4	10

În lucrarea [25] a fost descrisă structura complexului ionilor de Cu(II) cu 3,5-dimetoxi-4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HFopytsc4Ph2,3dMet), care constă din unități dimerice, asamblate cu ajutorul ionilor de Cl<sup>-</sup> cu rol de punte. Ionii de Cu(II) au geometrie piramidal-tetragonală cu setul de atomi NNS și ionul Cl<sup>-</sup> în bază și cu un ion Cl<sup>-</sup> al altui ion de Cu(II), generat prin simetrie. Structura este similară cu cea precedentă.

În tabelele 6 și 7 sunt prezentate rezultatele studiului activității biologice a 3,5-dimetoxi-4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei (**HL<sup>10</sup>**), 3-nitro-4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei (**HL<sup>11</sup>**), complexelor acestora cu ioni de Cu(II) (**C10** și **C11**) și standardele împotriva tulpinilor fungice și bacteriene [25]. Liganzii s-au dovedit a fi biologic inactivi împotriva tuturor culturilor, pe când în rezultatul coordonării activitatea a trei complecși crește.

Tabelul 6

**Testări antifungice ale liganzilor și compușilor coordinativi cu ioni de Cu(II), exprimate prin diametrul zonei de inhibare (mm)**

Specii de fungi	HL <sup>10</sup>	HL <sup>11</sup>	C10	C11	Clotrimazol
<i>Aspergillus flavus</i>	0	0	8	0	23
<i>Candida albicans</i>	0	0	10	0	28
<i>Fusarium oxysporum</i>	0	0	12	0	18
<i>Geotrichum candidum</i>	0	0	15	0	26
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	0	0	20	0	28
<i>Trichophyton rubrum</i>	0	0	8	0	38

În testările antifungice (Tab.6) activ s-a dovedit a fi doar complexul **C10** cu 5-dimetoxi-4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. El a inhibat, într-o oarecare măsură, creșterea tuturor culturilor fungice testate și cel mai înalt efect de inhibare a fost detectat împotriva *Scopulariopsis brevicaulis*, care este aproape de inhibarea indusă de standardul clotrimazol.

Tabelul 7

**Testări antibacteriene ale liganzilor și compușilor coordinativi cu ionul de Cu(II), exprimate prin diametrul zonei de inhibare (mm)**

Specii de bacterii	HL <sup>10</sup>	HL <sup>11</sup>	C10	C11	Cloramfenicol
<i>Bacillus cereus</i> G(+)	0	0	8	0	10
<i>Escherichia coli</i> G(-)	0	0	7	8	14
<i>Micrococcus luteus</i> G(+)	0	0	8	7	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> G(-)	0	0	10	8	12
<i>Serratia marcescens</i> G(-)	0	0	8	10	20
<i>Staphylococcus aureus</i> G(+)	0	0	8	0	10

În testările antibacteriene (Tab.7), unde ca material de referință a fost implicat cloramfenicolul, cu excepția complexului **C11** împotriva *Bacillus cereus* și *Staphylococcus aureus*, ambii complecși **C10** și **C11** au provocat inhibarea culturilor bacteriene și, în unele cazuri, efectul de inhibare este comparabil cu cel observat pentru standard.

Asemănătoare cu structura complexului **C10** este și structura moleculară a complexului cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei și ioni acetat [26]. Rolul de punte, în baza căreia se formează dimerii în acest caz, îl joacă atomii de oxigen ai ionilor acetat.

În lucrarea [27] a fost descrisă structura monomerică a compusului coordinativ [Cu(HFopytsc)(ox)(H<sub>2</sub>O)]. Este de remarcat faptul că, în acest caz, ionul oxalat C<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>2-</sup> (ox) se comportă ca un ligand monodentat, care coordonează la ionul de Cu(II) doar print-un atom de oxigen donor în plan ecuatorial. La fel, setul de atomi NNS, ai fragmentelor piridinic și tiosemicarbazidic, formează legături coordinative cu ionul metalic generând baza piramidei pătrate. Poziția apicală de coordonare este ocupată de atomul de oxigen al unei molecule de apă. Datorită utilizării sintezei dirijate în prepararea combinațiilor complexe ale Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei și ioni oxalat, ulterior s-a reușit sinteza unui șir de compuși coordinativi, având compoziția [{Cu(Fopytsc)}<sub>2</sub>(ox)]·2H<sub>2</sub>O, [{Cu(HFopytsc)}<sub>2</sub>(ox)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> și [{Cu(HFopytsc)}<sub>2</sub>(ox)][Cu(ox)<sub>2</sub>]·2H<sub>2</sub>O. În aceste cazuri, structurile conțin entități dimerice, în care poliedrul de coordonare al ionului central reprezintă o geometrie piramidal-tetragonală deformată. Fragmentul tiosemicarbazidic se manifestă ca ligand tridentat prin atomii NNS, iar coligandul oxalat

coordonează bidentat la un ion de Cu(II) prin doi atomi de oxigen, manifestându-se ca un ligand tetradentat, formând punți între doi ioni de Cu(II) adiacenți. Tiosemicarbazona 2-formilpiridinei coordonată este atât în formă monodeprotonată, cât și în formă neutră. Structura complexului  $[\{Cu(HFopytsc)_2(ox)\}[Cu(ox)_2] \cdot 2H_2O$  diferă de analogii săi prin faptul că, în calitate de contra-ion, are specia anionică complexă  $[Cu(ox)_2]^{2-}$ .

Autorii lucrării [28] au obținut și caracterizat structural trei compuși coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei și anionii formiat, nitrit și propionat, cu formula generală  $[\{Cu(Fopytsc)X\}_2]$ , unde X –  $HCOO^-$ ,  $NO_2^-$ ,  $CH_3CH_2COO^-$ . Spre deosebire de structurile precedente, cu diferiți anioni pe rol de punte pentru asamblarea dimerilor, în cazul dat unitățile dimerice sunt formate de către atomii de sulf tiolici. Conform difracției razelor X, pentru toți trei complecși este caracteristică aranjarea planară a tiosemicarbazonei față de ionii metalici, la care coordonează prin atomii NNS. Pe de altă parte, atomul de sulf servește ca punte între ionii de Cu(II) de la fragmente diferite, generând dimeri. Ionii formiat și nitrit se manifestă ca liganzi monodentați, coordinând la ionul metalic prin atomi de oxigen ai moleculelor respective. A cincea poziție, axială, în poliedrul de coordonare al cuprului(II) este ocupată de atomul de sulf-punte de la o moleculă vecină. În final, se realizează o geometrie piramidal-pătrată deformată. În complexul  $[\{Cu(Fopytsc)CH_3CH_2COO\}_2]$  tiosemicarbazona 2-formilpiridinei monodeprotonată se comportă ca un ligand tridentat, coordinând prin atomii NNS, iar anionul propionat se manifestă ca ligand bidentat-punte, în care un atom de oxigen servește ca punte între doi ioni diferiți de Cu(II). Numărul de coordonare al ionului de Cu(II) este cinci, iar geometria – tetragonal-piramidală.

În lucrarea [29] au fost descrise structurile cristaline ale doi complecși ai Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei și anioni  $Cl^-$  și cu 4-metiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și anioni  $NO_3^-$ . Ambele structuri reprezintă niște dimeri asamblați prin intermediul atomului de sulf tiolici de la un fragment vecin  $[Cu(Fopytsc)X]$ , generat prin simetrie. Poliedrul de coordonare al ionilor Cu(II) reprezintă piramide tetragonale puțin deformat, cu setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și un ion  $Cl^-$  (sau un atom de oxigen al grupei  $NO_3^-$ ) în plan ecuatorial și un atom de sulf de la o unitate simetrică  $[Cu(Fopytsc)X]$  în poziție ecuatorială. Unica diferență constă în faptul că în complexul cu ioni nitrat, un al doilea atom de oxigen al ionului nitrat formează o legătură coordonativă slabă cu ionul de Cu(II), aducând numărul de coordonare al acestuia până la șase, iar poliedrul de coordonare poate fi privit ca un octaedru puternic deformat.

Rezultatele din lucrarea [29], axate pe studiul activității anticancer, au demonstrat că ionii de Cu(II), tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (**HL**<sup>12</sup>) și 4-metiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei (**HL**<sup>13</sup>) nu au activitate anticancer înaltă, pe când complecșii  $[Cu(Fopytsc)Cl]_2$  (**C12**) și  $[Cu(Fopytsc4Me)NO_3]_2$  (**C13**), obținuți în rezultatul coordinării acestora la ionii de Cu(II), manifestă o citotoxicitate ridicată împotriva diferitor celule canceroase (Tab.8).

Tabelul 8

**Valorile IC<sub>50</sub> (μM) pentru liganzi și compușii Cu(II) față de celulele canceroase**

Compusul	IC <sub>50</sub> (μM)			
	BEL-7404	A549	NCI-H460	HL-7702
CuCl <sub>2</sub>	>60	>60	>60	>60
HL <sup>12</sup>	18.756 ± 0.751	14.614 ± 0.233	17.753 ± 0.551	19.561 ± 0.122
HL <sup>13</sup>	6.266 ± 0.452	8.267 ± 0.524	5.262 ± 0.594	7.126 ± 0.245
C12	2.532 ± 0.052	2.665 ± 0.214	3.462 ± 0.112	4.216 ± 0.145
C13	1.261 ± 0.010	1.256 ± 0.064	2.236 ± 0.222	2.256 ± 0.123
Cis-platina	10.324 ± 0.520	17.364 ± 0.125	8.235 ± 0.010	9.166 ± 0.010

Activitatea anticancer mai înaltă a complexului **C13** a fost explicată prin creșterea lipofilicității acestuia ca rezultat al introducerii substituentului  $CH_3$  în poziția N4.

Autorii lucrării [30], modificând reagenții și condițiile de reacție, au reușit să obțină și să caracterizeze structural trei complecși cu tiosemicarbazona și 4-metiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Este de remarcă faptul că fiecare structură diferă de celelalte prin modul de asamblare. Complexul  $[Cu(Fopytsc4Me)(SO_4)]$  prezintă structură monomerică cu setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și un atom de oxigen al ionului sulfat în baza piramidei tetragonale. În poziție apicală este o moleculă de apă. Structura compusului  $[\{Cu(Fopytsc)(H_2O)Cu(Fopytsc)(SO_4)\}]_n$  (Fig.2a) este polimerică, asamblată prin intermediul atomilor de

sulf tiolați, care se poziționează în vârful piramidelor tetragonale. Baza poliedrului de coordinare al Cu(II) este formată din setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și un atom de oxigen al unui ion sulfat monodentat.

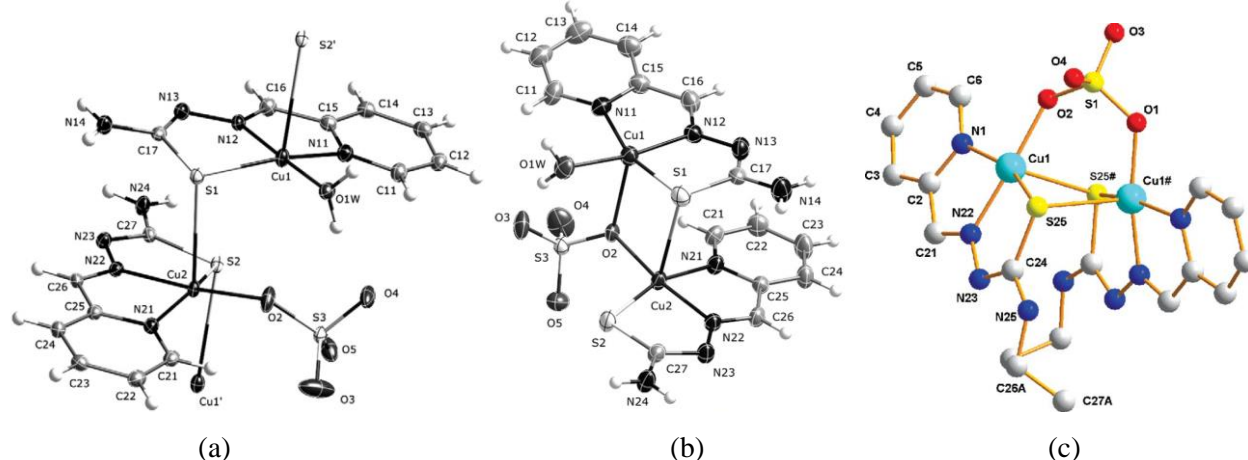


Fig.2. Structurile unor complecși ai Cu(II) cu tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și cu ioni  $\text{SO}_4^{2-}$ .

Structura complexului dimeric  $[\text{Cu}(\text{Fopytsc})(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cu}(\text{Fopytsc})]$  (Fig.2b) conține punți mixte, fiind asamblată atât cu ajutorul punților S-tiolate, cât și prin intermediul unui atom de oxigen-punte al ionului sulfat.

În lucrarea [31] autorii au sintetizat un compus coordinativ al cuprului(II) cu 4-etiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei cu formula  $[\text{Cu}_2(\text{Fopytsc4Et})_2\text{SO}_4]$  (Fig.2c). Complexul este format dintr-un dimer neutru, în care cei doi liganzi monoanionici antiparaleli sunt coordinați prin punți  $\mu_2$ -tiolate la ionii de Cu(II). Electro-neutralitatea sistemului este atinsă prin coordonarea bidentată a ionului sulfat  $\text{SO}_4^{2-}$  la doi atomi de Cu(II), formând o punte suplimentară prin doi atomi de oxigen. Acest mod de coordonare nu este caracteristic pentru ionul sulfat în complecșii cuprului(II).

Un complex descris în [32], care prezintă o structură similară cu cea din Figura 2c, având punți mixte (S, O) între ionii de Cu(II), este  $[\text{Cu}_2(\text{Fopytsc4Me})_2(\text{NO}_3)](\text{OH}) \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  cu 4-metiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Spre deosebire de structura precedentă, în cazul dat compusul este cationic. Acesta este un caz rar când ionul de  $\text{NO}_3^-$  se comportă ca un ligand bidentat-punte, coordonând la doi ioni de Cu(II) diferiți prin intermediul a doi dintre cei trei atomi de oxigen. Structura este formată din entități de  $[\text{Cu}(\text{Fopytsc})]^+$  legate prin doi atomi de oxigen de la ionul de  $\text{NO}_3^-$  și ionii de sulf de la fragmentul tiosemicarbazidic. În acest caz se realizează o simetrie neregulată a poliedrului de coordinare de piramidă pătrată distorsionată, unde numărul de coordinare al ionului de  $\text{Cu}^{2+}$  este cinci.

În lucrarea [33] au fost descrise sinteza și caracterizarea structurală a complecșilor care conțin entități  $[\text{Cu}(\text{Fopytsc})]^+$  și adenină (Hade), citozină (Hcyt) sau 9-metilguanină (9-HMgua). De menționat, că două dintre cele trei structuri cu adenină sunt asamblate în dimeri prin punți mixte (S, N), după un mod foarte asemănător cu structurile precedente cu ioni sulfat  $[\text{Cu}_2(\text{Fopytsc4Et})_2\text{SO}_4]$  și nitrat  $[\text{Cu}_2(\text{HFopytsc})_2(\text{NO}_3)](\text{OH}) \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

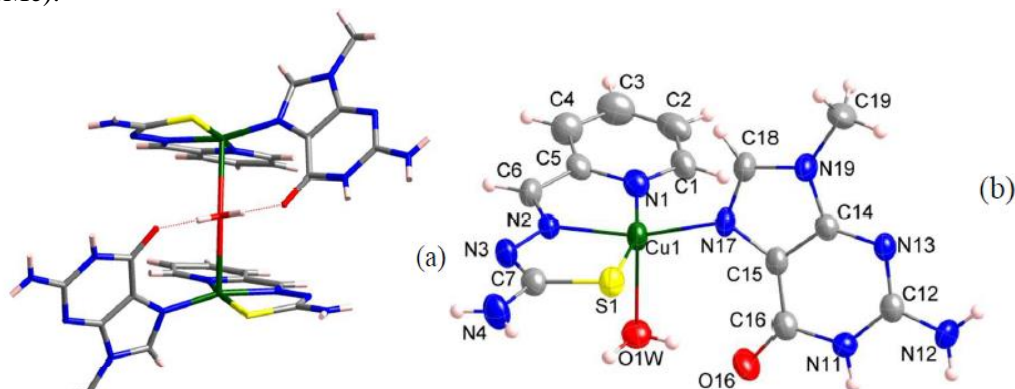
În structura cationilor  $\{[\text{Cu}(\text{Fopytsc})]\{(\text{Cu}(\text{Fopytsc})\text{L})(\text{OH}_2)\}(\text{ade})\}^+$  din complexul  $\{[\text{Cu}(\text{Fopytsc})]\{(\text{Cu}(\text{Fopytsc})(\text{OH}_2)\}(\text{ade})\}(\text{ClO}_4)$  dimerii sunt asamblați numai prin intermediul a doi atomi de azot ai moleculelor de adenină. Cei doi ioni de Cu(II) au geometrii de coordinare diferite. O parte din ionii de Cu(II) au numărul de coordinare cinci, iar poliedrul de coordinare este o piramidă tetragonală. În baza acesteia sunt setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și un atom de azot al adeninei. Vârful piramidei este ocupat de o moleculă de apă. Cel de al doilea ion de Cu(II) are geometrie pătrată deformată cu atomii NNS ai tiosemicarbazonei și un alt atom de azot al adeninei.

Structurile  $\{[\text{Cu}(\text{Fopytsc})]_2(\text{Hade})\}^{2+}$  și  $\{[\text{Cu}(\text{Fopytsc})]\{(\text{Cu}(\text{Fopytsc})(\text{ClO}_4)\}(\text{ade})\}$  sunt parțial similare, formate din dimeri cu punți mixte S, N, iar trei dintre cei patru ioni de Cu(II) au geometrii piramidale-tetragonale. În baza piramidei se poziționează setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și câte un atom de azot al adeninei. Vârful piramidei este ocupat de câte un atom de sulf tiolat de la fragmentele  $\text{Cu}(\text{HFopytsc})^{2+}$  vecine.

Structura complexului  $\{[\text{CuL}(9\text{-Mgua})]_2(\text{OH}_2)\}(\text{ClO}_4)_2$  este deosebită prin faptul că cei doi ioni de Cu(II) sunt asamblați în dimeri piramidali-tetragonali cu ajutorul unei molecule de apă (O1W) (Fig.3). Baza piramidelor este formată din setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și atomul de azot N17 al 9-metilguaninei.



În lucrarea [34] au fost obținuți și caracterizați structural câțiva complecși noi ai Cu(II) [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc4Me})\text{Cl}\}_2$ ], [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc4Me})\text{I}\}_2$ ], [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc})(\text{H}_2\text{O})\}_2(\text{SiF}_6) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ], [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc4Me})(\text{H}_2\text{O})\}_2$ ] [ $\text{Cu}(\text{Fopytsc4Me})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SiF}_6)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ],  $\text{Cu}(\text{Fopytsc})(\text{SiF}_6) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc4Me})(\text{H}_2\text{O})(\text{SiF}_6)\}_n \cdot n\text{H}_2\text{O}$  și  $\text{Cu}(\text{HFopytsc4Me})(\text{SiF}_6) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HFopytsc) și cu 4-metiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HFopytsc4Me).



**Fig.3.** Structura cristalină a cationilor [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc})(9\text{-Mgua})\}_2(\text{OH}_2)_2$ ] $^{2+}$  (a) și atribuirea atomilor în unitatea asimetrică (b) a [ $\{\text{CuL}(9\text{-Mgua})\}_2(\text{OH}_2)(\text{ClO}_4)_2$ ].

Cu toate că primii doi complecși au ioni de halogenură, asamblarea dimerilor în structuri este diferită. În complexul [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc4Me})\text{Cl}\}_2$ ] în rol de punte sunt atomii de sulf tiolici, care sunt poziționați în vârful piramidelor, pe când în cazul analogului cu ioni de I, [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc4Me})\text{I}\}_2$ ], dimerii sunt formați prin ionii de iodură de la complecșii generați simetric, care sunt în vârful piramidelor.

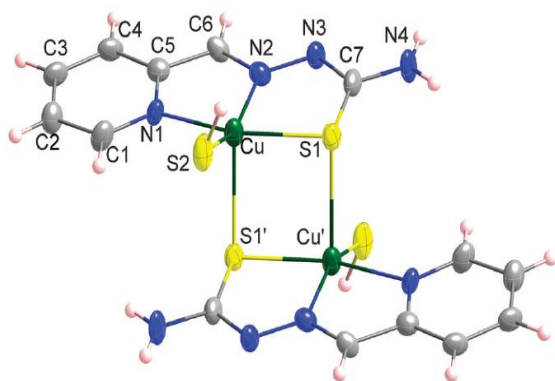
Structura complexului cu ioni hexafluorosilicat, [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc})(\text{H}_2\text{O})\}_2(\text{SiF}_6) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ], reprezintă niște dimeri centro-simetrice, formați prin intermediul atomilor S-tiolici cu rol de punte. Poliedrul de coordinare al fiecărui ion de Cu(II) este o piramidă tetragonală cu baza formată din setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și o moleculă de apă. Pozițiile apicale sunt ocupate de atomii de sulf tiolic al fragmentelor  $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc})(\text{H}_2\text{O})\}_2^{2+}$  generate prin simetrie.

În structura [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc4Me})(\text{H}_2\text{O})\}_2$ ][ $\text{Cu}(\text{Fopytsc4Me})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SiF}_6)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ] sunt prezente două unități structurale. Prima unitate structurală constă din cationi dimerici complecși [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc4Me})(\text{H}_2\text{O})\}_2$ ] $^{2+}$ , care au geometrii piramidale-tetragonale, similare cu cele din structura dimerilor cationici [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc})(\text{H}_2\text{O})\}_2$ ] $^{2+}$  în [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc})(\text{H}_2\text{O})\}_2(\text{SiF}_6) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ]. Cationul [ $\text{Cu}(\text{Fopytsc4Me})(\text{H}_2\text{O})_2$ ] $^{+}$  are structură monomerică cu geometrie piramidale-tetragonală, având în bază setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și o moleculă de apă, iar în vârf – o altă moleculă de apă.

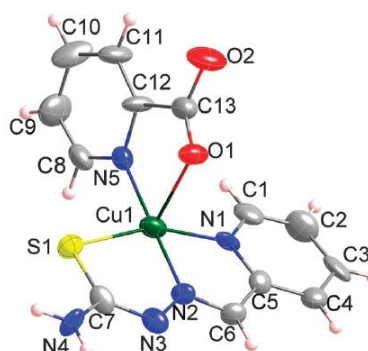
Structura complexului  $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc4Me})(\text{H}_2\text{O})(\text{SiF}_6)\}_n \cdot n\text{H}_2\text{O}$  se deosebește de celelalte din lucrarea [34] prin faptul că este formată din lanțuri polimerice unidimensionale, asamblate prin intermediul a doi atomi de fluor diferiți ai anionilor complecși  $\text{SiF}_6^{2-}$ . Geometria de coordinare a ionilor de Cu(II) este octaedrală deformată, cu setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și o moleculă de apă în bază. Vârfulurile octaedrului sunt ocupate de atomi de fluor ai două grupări  $\text{SiF}_6^{2-}$  diferite.

În lucrarea [35] au fost prezentate dovezi structurale pentru diferite procese de desulfurizare în soluții apoase ale ionilor complecși  $[\text{Cu}(\text{Fopytsc})]^+$  cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei deprotonată. Au fost stabilite structurile pentru complecșii [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc})(\text{SH})\}_2$ ],  $[\text{Cu}(\text{Fopytsc})(\text{pic})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Cu}(\text{Fopytsc})\text{Cl}]_2[\text{Cu}(\text{pic})_2]$  (pic = piridină-2-carboxilato),  $[\text{Cu}(\text{HFopytsc})(\text{NCS})]\text{NO}_3$ , precum și pentru un derivat al ultimului complex cu formula  $[\text{Cu}(\text{HFopytsc})(\text{NCS})][\text{Cu}(\text{HFopytsc})(\text{NCS})_{0,72}(\text{NO}_3)_{0,28}](\text{NO}_3)_2$ . Speciile  $\text{HS}^-$ , pic $^-$  și  $\text{NCS}^-$  au apărut ca rezultat al scindării oxidative a tiosemicarbazonei în diferite condiții de reacție și pH. Desulfurizarea parțială a tiosemicarbazonei coordonate ar putea afecta activitățile lor biologice, ceea ce este important în identificarea posibilelor utilizări terapeutice.

Structura complexului [ $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc})(\text{SH})\}_2$ ] (Fig.4) reprezintă niște dimeri centrosimetrice, având în vârfuri atomii de sulf tiolic ai unităților  $\{\text{Cu}(\text{Fopytsc})(\text{SH})\}$  generate prin simetrie. În baza piramidelor se află, tradițional, setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și, remarcabil, anionul  $\text{SH}^-$ .



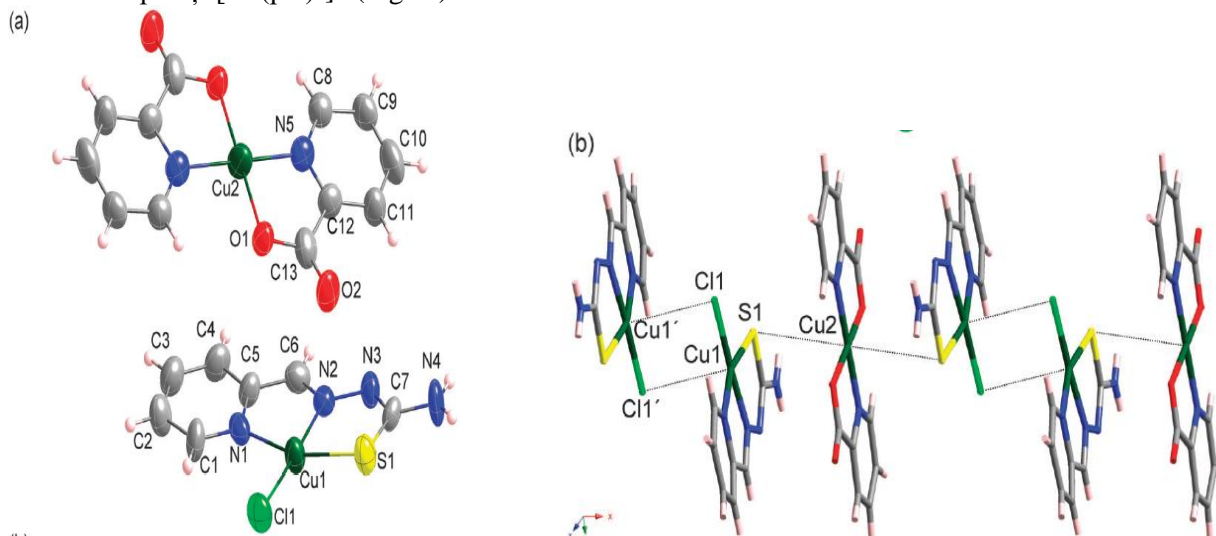
**Fig.4.** Structura moleculară a complexului dimeric  $[\{Cu(Fopytsc)(SH)\}_2]$ .



**Fig.5.** Structura moleculară a complexului  $[Cu(Fopytsc)(pic)] H_2O$ .

În structura complexului  $[Cu(Fopytsc)(pic)] H_2O$  (Fig.5) geometria de coordinare a ionilor Cu(II) este tetragonal-piramidală, cu setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și atomul N5 al ionului picolinat în bază piramidei și atomul de oxigen O1 în poziție apicală.

Structura moleculară a complexului  $[Cu(Fopytsc)Cl]_2[Cu(pic)_2]$  constă din cationi complecși  $[Cu(Fopytsc)Cl]^{2+}$  și anioni complecși  $[Cu(pic)_2]^{2-}$  (Fig.6a).

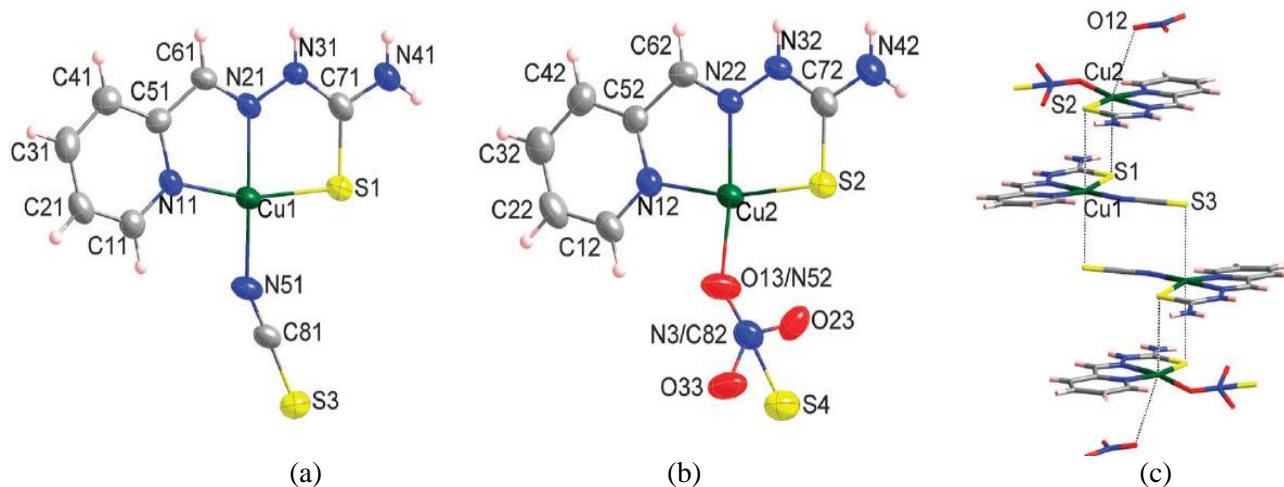


**Fig.6.** Structura moleculară (a) și împachetarea cristalină (b) a complexului  $[Cu(Fopytsc)Cl]_2[Cu(pic)_2]$ .

Cationii  $[Cu(Fopytsc)Cl]^{2+}$  au o geometrie plan-pătrată distorsionată, formată din setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și un ion de  $Cl^-$ . La fel, geometrie plan-pătrată au și anionii  $[Cu(pic)_2]^{2-}$ , generată de doi ioni picolinat coordinați bidentat prin atomii N, O. Cu ajutorul ionilor de  $Cl^-$  și atomilor de sulf se realizează niște legături slabe cu ionii de Cu(II) din cele două entități, rezultând lanțuri polimerice unidimensionale infinite. În acest caz geometria ionilor de Cu1 poate fi considerată pseudo-piramidal-tetraedrală, iar a ionilor Cu2 – pseudo-octaedrală (Fig.6b).

În complecșii cu ioni tiocianat,  $[Cu(HFopytsc)(NCS)]NO_3$  și  $[Cu(HFopytsc)(NCS)][Cu(HFopytsc)(NCS)_{0,72}(NO_3)_{0,28}](NO_3)_2$ , geometriile de coordinare ale ionilor de Cu(II) sunt plan-pătrate. Într-un caz poziția a patra este ocupată de atomul de azot N51 al ionului de  $NCS^-$ , iar în celălalt caz – de atomul de oxigen O13 al ionului de  $NO_3^-$ , sau atomul de azot N52 al ionului de  $NCS^-$ , așa cum acești doi ioni au factori de ocupare 0,28 și, respectiv, 0,72.

În structura complexului  $[Cu(HFopytsc)(NCS)][Cu(HFopytsc)(NCS)_{0,72}(NO_3)_{0,28}](NO_3)_2$  se realizează legături slabe cu atomii de sulf tiolic și cu ioni de  $NCS^-$ , care duc la formarea agregatelor tetrametalice (Fig.7c).



**Fig.7.** Structurile complexelor  $[\text{Cu}(\text{HFopytsc})(\text{NCS})]\text{NO}_3$  (a) și  $[\text{Cu}(\text{HFopytsc})(\text{NCS})]_{0.72}(\text{NO}_3)_{0.28}(\text{NO}_3)_2$  (b) și împachetarea cristalină (c).

### Concluzii

Tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei pot fi funcționalizate cu diferiți substituenți atât în inelul piridinic, cât și în fragmentul tiosemicarbazidic, din care cauză poate fi afectată solubilitatea acestora și lipofilitatea lor și, eventual, proprietățile lor chimice, fizice și biologice. Complecșii Cu(II) cu tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei cu substituenți în inelul piridinic formează, de preferință, structuri monomerice, iar cei cu substituenți în fragmentul tiosemicarbazidic generează atât monomeri, cât și dimeri sau polimeri. În dependență de substituenții din tiosemicarbazone, precum și de natura anionilor anorganici sau organici folosiți în sinteză, asamblarea dimerilor poate fi realizată prin intermediul a unui, doi sau patru atomi ai anionilor sau prin intermediul atomilor de sulf tiolici din fragmentul tiosemicarbazidic. Mai rar se întâlnesc și cazuri de punți mixte: sulf tiolic și atomi ai anionilor. Numărul de coordinare al ionilor de Cu(II) în complecșii cu tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei variază de la patru la șase, iar geometria de coordinare este plan-pătrată, octaedrică sau, cel mai frecvent, piramidal-tetragonală, care deseori este deformată. În rezultatul scindării oxidative a tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și a derivaților ei, în dependență de natura reagenților, temperatură și pH, se obțin speciile  $\text{HS}^-$ ,  $\text{NCS}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$  sau picolinat, care ulterior participă la coordinare. Complecșii cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei și derivații acesteia cu substituenți în poziția N4 sunt de zeci de ori mai activi decât cei fără substituenți. Activitatea biologică depinde de natura și numărul substituenților, derivații disubstituiți fiind mai activi. Introducerea substituenților în poziția șase a inelului piridinic duce la diminuarea proprietăților antifungice.

### Referințe:

- HAMEED, A., AL-RASHIDAB, M., UROOSC, M. et. al. Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review. In: *Expert opinion on therapeutic patents*, 2017, no.27(1), p.63-79. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1252752>
- BHUSHAN, S., PARAS, N.Y. Thiosemicarbazones as Potent Anticancer Agents and their Modes of Action. In: *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2020, no.20(8), p.638-661. <https://doi.org/10.2174/1389557519666191029130310>
- MOMLE, R.G., VEDPATHAK, S.G., KAKADE, G.K. Antimicrobial potential of Schiff base metal complexes: An overview. In: *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 2018, no.5(3), p.225-235.
- SIDDIQUI, E.J., AZAD, I., KHAN, A.R., KHAN, T. Thiosemicarbazone Complexes as Versatile Medicinal Chemistry Agents: A Review. In: *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2019, no.9(3), p.689-703. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i3.2888>
- MERLOT, A.M., KALINOWSKI, D.S., and RICHARDSON, D.R. Novel Chelators for Cancer Treatment: Where Are We Now? In: *Antioxid. & Redox Signaling*, 2013, no.18(8), p.1-34. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4540>
- LIU, M.-C., LIN, T.-S., SARTORELLI, A.C. Chemical and Biological Properties of Cytotoxic  $\alpha$ -(N)-Heterocyclic Carboxaldehyde Thiosemicarbazones. In: *Progress in Medicinal Chemistry*, 1995, no.32, p.1-35. [https://doi.org/10.1016/S0079-6468\(08\)70451-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6468(08)70451-X)
- FINCH, R.A., LIU, M.-C., GRILL, S.P., ROSE, W.C., LOOMIS, R., VASQUEZ, K.M., CHENG, Y.-C., SARTORELLI, A.C. Triapine (3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone): A Potent Inhibitor of Ribonucleotide Reductase Activity with Broad Spectrum Antitumor Activity. In: *Biochemical Pharmacology*, 2000, vol.59, p.983-991. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00419-0](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00419-0)

8. KUNOS, C.A., CHU, E., MAKOWER, D., KAUBISCH, A., SZNOL, M., IVY, S.P. Phase I Trial of Triapine-Cisplatin-Paclitaxel Chemotherapy for advanced Stage or Metastatic Solid Tumor Cancers. In: *Front. Oncol.*, 2017, 7. Articol on-line. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00062>
9. CASAS, J.S., GARCÍA-TASENDE, M.S., SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. In: *Coord. Chem. Rev.*, 2000, no.209(1), p.197–261. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)00363-5](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)00363-5)
10. SANTINI, C., PELLEI, M., GANDIN, V., PORCHIA, M., TISATO, F., MARZANO, C. Advances in Copper Complexes as Anticancer. *Agents. Chem. Rev.*, 2014, no.114, p.815-862. <https://doi.org/10.1021/cr400135x>.
11. TABTI, R., TOUNSI, N., GAIDDON, C., BENTOUHAMI, E., DÉSAUBRY, L. Progress in copper complexes as anticancer agents. *Med. Chem.*, 2017, 7, p.875-879.
12. GOU, Y., LI, J., FAN, B., XU, B., ZHOU, M., YANG, F. Structure and biological properties of mixed-ligand Cu(II) Schiff base complexes as potential anticancer agents. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol.134, p.207-217. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.026>
13. ROGOLINO, D., CAVAZZONI, A., GATTI, A., TEGONI, M., PELOSI, G., VERDOLINO, V., FUMAROLA, C., CRETELLA, D., PETRONINI, P., CARCELLI, M. Anti-proliferative effects of copper(II) complexes with hydroxyquinoline-thiosemicarbazone ligands. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol.128, p.140-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.01.031>
14. WEST, D.X., DIETRICH, S.L., THIENTANAVANICH, I., BROWN, C.A. Copper(II) complexes of 6-methyl-2-formylpyridine 4N-substituted thiosemicarbazones. In: *Transition Metal Chemistry*, 1994, no.19, p.195-200. <https://doi.org/10.1007/BF00161888>
15. ALI, M.A., DEY, K.K., NAZIMUDDIN, M., SMITH, F.E., BUTCHER R.J., et al. The preparation and characterization of some copper(II) complexes of the 6-methyl-2-formylpyridine thiosemicarbazone and the x-ray crystal structure of the chloro(6-methyl-2-formylpyridinethiosemicarbazonato)copper(II) complex. In: *Polyhedron*, 1996, no.15(19), p.3331-3339. [https://doi.org/10.1016/0277-5387\(96\)00003-4](https://doi.org/10.1016/0277-5387(96)00003-4)
16. ALI, M.A., IBRAHIM, N.E.H., BUTCHER, R.J., JASINSKI, J.P., JASINSKI, J.M., BRYAN, J.C. Synthesis and characterization of some four- and five-coordinate copper(II) complexes of 6-methyl-2-formylpyridinethiosemicarbazone (HNNS) and the X-ray crystal structures of the [Cu(NNS)(CH<sub>3</sub>COO)(H<sub>2</sub>O)] and [Cu(HNNS)(H<sub>2</sub>O)(SO<sub>4</sub>)]·H<sub>2</sub>O complexes. In: *Polyhedron*, 1998, no.17(11-12), p.1803-1809. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(97\)00531-7](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(97)00531-7)
17. ALI, M.A., MIRZA, A.H., MONSUR, A., HOSSAIN, S., NAZIMUDDIN, M. Synthesis, characterization, antifungal properties and X-ray crystal structures of five- and six-coordinate copper(II) complexes of the 6-methyl-2-formylpyridine-4N-dimethylthiosemicarbazone. In: *Polyhedron*, 2001, no.20, p.1045-1052. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(01\)00724-0](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(01)00724-0)
18. DENG, J., YU, P., ZHANG, Z., WANG, J., CAI, J., WU, N., SUN, H., LIANG, H., YANG, F. Designing anticancer copper(II) complexes by optimizing 2-pyridinethiosemicarbazone ligands. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, vol.158, p.442-452. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.020>
19. WEST, D.X., SWEARINGEN, J.K., ROMACK, T.J., BILLEH, I.S., JASINSKI, J.P., LI, Y., STAPLES, R.J. Crystal structures of copper(II) complexes of 2-formylpyridine substituted thiosemicarbazones; the first example of a coordinated thiosemicarbazone with a thiol function. In: *Journal of Molecular Structure*, 2001, no.570(1-3), p.129-136. [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(01\)00471-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(01)00471-9)
20. GOMEZ-SAIZ, P., GIL-GARCIA, R. et al. Unexpected Behaviour of Pyridine-2-carbaldehyde Thiosemicarbazonato-copper(II) Entities in Aqueous Basic Medium – Partial Transformation of Thioamide into Nitrile. In: *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2005, p.3409–3413. <https://doi.org/10.1002/ejic.200500326>
21. AINSCOUGH, E.W., BRODIE, A.M., RANFORD, J.D., WATERS, J.M. Preparation and characterization of complexes of the antitumour copper(II) 2-formylpyridine thiosemicarbazone (HL) system and the single-crystal X-ray structures of [Cu(HL)(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>][CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>]<sub>2</sub> and [Cu(HL)(H<sub>2</sub>O)(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]·2H<sub>2</sub>O. In: *Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1991, no.8, p.2125-2131. DOI: 10.1039/DT9910002125
22. GARCÍA-TOJAL, J., GIL-GARCÍA, R., FOUZ, V.I., MADARIAGA, G., LEZAMA, L., GALLETERO, M.S., et al. Revisiting the thiosemicarbazone-copper(II) reaction with glutathione. Activity against colorectal carcinoma cell lines. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2018, vol.180, p.69-79. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.12.005>
23. GARCIA-TOJALA, J., LEZAMAB, L., PIZARROC, J.L., INSAUSTIB, M., ARRIORTUAC, M.I. Spectroscopic and magnetic properties of copper(II) complexes derived from pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone. In: *Polyhedron*, 1999, no.18, p.3703–3711. doi:10.1016/s0277-5387(99)00310-1
24. IBRAHIM, A.B.M., FARH, M.K., EL-GYAR, S.A. Synthesis, structural studies and antimicrobial activities of manganese, nickel and copper complexes of two new tridentate 2-formylpyridine thiosemicarbazone ligands. In: *Inorg. Chem. Commun.*, 2018, vol.96, p.194-201. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2018.08.023>
25. IBRAHIM, A.B.M., FARH, M.K., MAYER, P. Copper complexes of new thiosemicarbazone ligands: Synthesis, structural studies and antimicrobial activity. In: *Inorg. Chem. Commun.*, 2018, vol.94, p.127-132. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2018.06.019>

26. BINGHAM, A.G., BÖGGE, H., MÜLLER, A., et al. Synthetic, Spectroscopic, and X-Ray Crystallographic Studies on Binuclear Copper(II) Complexes with a Tridentate NNS-bonding 2-Formylpyridine Thiosemicarbazone Ligand. The Characterization of Both Neutral and Deprotonated Coordinated Ligand Structures. In: *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1987, p.493-499. DOI: 10.1039/DT9870000493
27. GOMEZ-SAIZ, P., GARCIA-TOJAL, J., MAESTRO, M., MAHIA, J., LEZAMA, L., ROJO, T. Coordination Modes in a (Thiosemicarbazone)copper(II)/Oxalato System-Structures of  $[\{Cu(L)\}_2(ox)] \cdot 2H_2O$ ,  $[Cu(HL)(ox)(H_2O)]$ ,  $[\{Cu(HL)\}_2(ox)][Cu(ox)_2] \cdot 2H_2O$  and  $[\{Cu(HL)\}_2(ox)](NO_3)_2$  - Ferro- vs. Antiferromagnetic Behavior in Dinuclear Compounds. In: *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2003, p.2123-2132. <https://doi.org/10.1002/ejic.200200571>
28. GOMEZ-SAIZ, P., et al. Coordination Modes in a Tridentate NNS (Thiosemicarbazonato)copper(II) System Containing Oxygen-Donor Coligands - Structures of  $[\{Cu(L)(X)\}_2]$  (X = Formiato, Propionato, Nitrito). In: *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2003, p.518-527. <https://doi.org/10.1002/ejic.200390074>
29. QI, J., LIANG, S., GOU, Y., et al. Synthesis of four binuclear copper(II) complexes: Structure, anticancer properties and anticancer mechanism. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, no.96, p.360-368. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.031>
30. GIL-GARCÍA, R., GÓMEZ-SAIZ, P., DÍEZ-GÓMEZ, V., et al. Polymorphism and magnetic properties in thiosemicarbazonecopper(II)-sulfate compounds. In: *Polyhedron*, 2013, no.54, p.243-251. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2013.02.061>
31. PEDRIDO, R., ROMERO, M.J., BERMEJO, M.R., MARTINEZ-CALVO, M., et al. Coordinative trends of a tridentate thiosemicarbazone ligand: synthesis, characterization, luminescence studies and desulfurization processes. In: *Dalton Trans.*, 2009, p.8329-8340. <https://doi.org/10.1039/B908782F>
32. GOMES-SAIZ, P., et al. Indirect evidences of desulfurization of a thiosemicarbazonecopper(II) system in aqueous basic medium. In: *Inorg. Chem. Commun.*, 2005, vol.8, p.259-262. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2004.12.016>
33. GIL-GARCIA, R., UGALDE, M., BUSTO, N. Selectivity of a thiosemicarbazonatocopper(II) complex towards duplex RNA. Relevant noncovalent interactions both in solid state and solution. In: *Dalton Trans.*, 2016, no.45, p.18704-18718. <https://doi.org/10.1039/C6DT02907H>
34. GIL-GARCÍA, R., GÓMEZ-SAIZ, P., DÍEZ-GÓMEZ, V. Thiosemicarbazonecopper(II) compounds with halide/hexafluorosilicate anions: Structure, water clusters, non-covalent interactions and magnetism. In: *Polyhedron*, 2014, no.81, p.675-686. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2014.07.032>
35. GIL-GARCIA, R., FRAILE, R., DONNADIEU, B. Desulfurization processes of thiosemicarbazonecopper(II) derivatives in acidic and basic aqueous media. In: *New J. Chem.*, 2013, no.37, p.3568-3580. <https://doi.org/10.1039/C3NJ00321C>

**Date despre autor:**

**Elena NEGUȚA**, doctorandă, Școala doctorală Științe Chimice, Universitatea de Stat din Moldova.

**E-mail:** elena.negutza@gmail.com

*Prezentat la 09.11.2020*