

CZU: 544.142.3:547.576

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5702137>

SINTEZA COMBINAȚIILOR COORDINATIVE CU UNELE METALE 3d ÎN BAZA N(4)-(4-BENZOAT DE ETIL) TIOSEMICARBAZONE ALE DERIVAȚILOR ALDEHIDEI SALICILICE. PROPRIETĂȚI ANTIMICROBIENE, ANTIFUNGICE ȘI ANTIOXIDATIVE

Anna RUSNAC¹, Nina ȚURCANU¹, Olga BURDUNIUC^{2,3},
Greta BĂLAN^{2,3}, Olga GARBUZ^{1,4}, Aurelian GULEA¹

¹Universitatea de Stat din Moldova

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

³Agenția Națională pentru Sănătate Publică

⁴Institutul de Zoologie

În lucrare este descrisă sinteza a 4 substanțe organice noi N(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazone ale derivaților aldehidei salicilice și a 29 combinații coordinative ale Cu(II), Ni(II), Zn(II) și Co(III). Structurile substanțelor sintetizate au fost confirmate cu ajutorul spectroscopiei IR și RMN, analizei elementale, magnetochimiei și, în cazul [Ni(L²)DMF]·DMF, difracției cu raze X. Studiul activității antimicrobiene s-a dovedit a fi în limita concentrației 0,125-0,500 mg/mL, iar activitate antifungică a înregistrat cel mai bun rezultat pe *Cryptococcus neoformans* la complexul {Ni(HL¹)Cl}·C₂H₅OH·3H₂O, unde CMI=0,016 mg/mL, fiind mai activ decât substanța martor Nistatina. Cele mai bune rezultate ale testului ABTS au fost înregistrate la ligandul H₂L³ (7) și la complexul {Ni(HL³)NO₃}·H₂O (7.8), care la concentrația 100 μM inhibă 54,4% din radicali ABTS•+.

Cuvinte-cheie: combinații coordinative, tiosemicarbazone, activitate antibacteriană, antifungică, antioxidantivă.

SYNTHESIS OF COORDINATION COMPOUNDS OF CU(II) BASED ON N(4)-(ETHYL 4-AMINO BENZOATE) THIOSEMICARBAZONES SALICYLIC ALDEHYDE DERIVATIVES. ANTIMICROBIAL, ANTIFUNGAL AND ANTIOXIDATIVE PROPERTIES

This paper describes the synthesis of four new organic substances N(4)-(ethyl4-benzoate) thiosemicarbazone derivatives of salicylic aldehyde and 29 coordination compounds of Cu(II), Ni(II), Zn(II) and Co(III). The structures of the synthesized substances were confirmed using IR and NMR spectroscopy, elemental analysis, magnetochemical study and, in the case of [Ni(L²)DMF]·DMF single-crystal, X-ray analysis. The study of antimicrobial activity was found to be in the range of 0.125-0.500 mg/mL and antifungal activity recorded the best result on *Cryptococcus neoformans* the coordination compound of {Ni(HL¹)Cl}·C₂H₅OH·3H₂O, where MIC = 0.016 mg/mL being more active than the control substance Nystatin. The best results of the ABTS test were recorded at the ligand H₂L³ (7), and at the complex {Ni(HL³)NO₃}·H₂O (7.8) which at 100 μM inhibits 54.4% of ABTS•+ radicals.

Keywords: coordination compounds, thiosemicarbazones, antibacterial, antifungal, antioxidant activity.

Introducere

În prezent antibioticele constituie elementele-cheie ale medicinei moderne, fiind indispensabile în tratamentul bolilor bacteriene. De la descoperirea penicilinei și introducerea ei în practică medicală, antibioticele sunt utilizate nu doar în tratamentul bolilor cauzate de microorganismele patogene, ci și în prevenirea infecțiilor la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale, la cei cu statutul imun compromis ori care suferă de cancer.

O consecință directă a creșterii nivelului de utilizare a antibioticelor este rezistența la antibiotice. Printre cele mai periculoase pentru om și rezistente la medicamente microorganismele se numără MRSA – *Staphylococcus aureus* (la preparatul Meticilină) și tulpinile multirezistente de *Escherichia coli*. Sinteza de substanțe antimicrobiene noi este una dintre direcțiile prioritare în acest sens [1].

Deci, există o necesitate constantă de compuși chimioterapeutici noi cu activitate antibacteriană și antifungică înaltă și selectivă, care pot depăși rezistența bacteriilor și fungilor.

Tiosemicarbazonele sunt o clasă importantă de compuși organici care au atras atenție semnificativă în industria farmaceutică, cum ar fi Tioacetazon, Metisazon și altele, datorită activității lor biologice bogate, cum ar fi antibacteriană, antifungică, antivirală, antimalarială etc. [2]. 4-Aminobenzoatul de etil manifestă proprietăți anestezice, utilizat intern – asupra unor patologii: gastralgie, esofagită, ulcer peptic al stomacului și duoden; utilizat extern – la inflamație acută a urechii medii, dureri în canalul auditiv extern, urticarie, boli ale pielii însoțite de mâncărime, fisuri perianale, hemoroizi [3].

Introducerea 4-benzoatului de etil în poziția $N(4)$ a tiosemicarbazonelor permite posibilitatea de creare a compușilor noi cu potențial biologic, scheletul cărora va fi alcătuit din două părți: pe de o parte – proprietăți antimicrobiene, antifungice, antitumorale; pe de altă parte – proprietăți anestezice. Coordinarea tiosemicarbazonelor la ionii de metale 3d (de exemplu, cupru(II)) este benefică, deoarece reduce doza concentrației minime de inhibiție (reduce doza aproximativ de 5-10 ori) în comparație cu tiosemicarbazonele necoordinate [4].

Moleculele noi sintetizate au fost testate la proprietăți antibacteriene, antifungice și antioxidative.

Material și metode

Cercetările au avut loc în cadrul Laboratorului de cercetări științifice „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” al Universității de Stat din Moldova. Toți reactivii și solvenții utilizați au fost de puritate analitică, procurați de la firma “Aldrich”.

Metode de analiză și cercetare

1) *Specetrele de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) 1H și ^{13}C* au fost înregistrate la temperatura camerei utilizând spectrometrul Bruker DRX-400. Deplasările chimice sunt prezentate în ppm față de $SiMe_4$. În calitate de solvent a fost utilizat $DMSO-d_6$.

2) *Specrile IR* au fost înregistrate la spectrometrul Bruker Alpha, 4000-400 cm^{-1} .

3) *Studiul difracției cu raze X pe monocristal.*

Măsurătorile cristalografice au fost efectuate utilizând un difractometru de tip XCALIBUR E CCD Oxford-Diffraction cu monocromator de grafit înzestrat cu sursă de raze X de tip Mo- K_{α} . Cristalele au fost plasate la o distanță de 40 mm față de detectorul CCD. Procedeele de determinare a parametrilor celulei elementare și de integrare a datelor experimentale au fost efectuate cu ajutorul setului de programe “CrysAlis package Oxford Diffraction”. Pentru obținerea structurii soluțiile au fost determinate prin metoda directă cu ajutorul programului SHELXS-97 și fitate prin metoda pătratelor minimale pe bază de F_0^2 în cadrul programului SHELXL-97 în varianta anizotropică pentru toți atomii cu masă molară mai mare decât a atomului de hidrogen.

4) *Analiza titrimetrică a $Cu(II)$, $Ni(II)$, $Zn(II)$ și $Co(III)$*

În balonul Kjeldal se adaugă 0,05 g de compus coordinativ, amestec de 2-3 picături acid sulfuric și 5 mL acid azotic concentrat. Conținutul se încălzește până la distrugerea compusului coordinativ. După ce rezidul se răcește se adaugă apă distilată, după care excesul de acid se neutralizează cu $NaHCO_3$. Soluția obținută se trece cantitativ într-un balon cotat de 100 mL. Se ia o parte alicotă de 10 mL într-un balon de titrare, cu soluția amoniacală se aduce la $pH=8-9$, se adaugă murexid (în cazul $Zn(II)$ eriocrom) până la obținerea culorii galbene. Se titrează cu soluție 0,01 M Trilon B până la apariția culorii violet-pal.

6) *Metodica studierii activității antimicrobiene*

Activitatea antimicrobiană a fost determinată în mediul nutritiv lichid bulion peptonat din carne 2%, pH 7,0, prin metoda diluțiilor succesive. În calitate de cultură de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* G+), *Escherichia coli* (*E. coli* G-), *Acinetobacter baumannii* (*Ac. baumannii* G-), *Bacillus cereus* (*B. cereus* G+), *Bacillus subtilis* (*B. subtilis* G+). Dizolvarea substanței studiate în dimetilsulfoxid, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) și a concentrației minime bactericide (CMB), prezentate în Tabelul 1, au fost efectuate după metoda standard descrisă în [5].

7) *Metodica studierii activității antifungice*

Proprietățile antimicotice ale compușilor (IV-VI) au fost cercetate *in vitro* pe tulpini de laborator *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans*. Activitatea s-a determinat în mediul nutritiv lichid Sabouroud ($pH=6.8$). Inoculatele se pregătesc din tulpini de fungi recoltate în decurs de 3-7 zile. Concentrația lor în suspensie constituie $(2-4) \cdot 10^6$ unități formatoare de colonii într-un mililitru [6]. Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților antimicotice ale (IV-VI) sunt prezentate în Tabelul 2.

8) *Metodica studierii activității antioxidative*

Pentru determinarea activității antioxidative a fost folosită metoda spectrofotometrică, unde la soluțiile ce conțin radicali liberi colorați specific (radicalul cation ABTS (2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolină-6-sulfonat)) se adaugă substanța în concentrații diferite și se determină absorbanta. Astfel se măsoară capacitatea substanțelor de a interacționa cu radicali ABTS [7].

Rezultate și discuții

Reieșind din datele relatate anterior, scopul lucrării a fost: analiza literaturii de specialitate axate pe cercetarea $N(4)$ -(benzoat de etil)-tiosemicarbazonelor derivaților aldehidei salicilice în calitate de liganzi pentru

complexarea Cu(II), Ni(II), Zn(II) și Co(III) și formarea combinațiilor coordinative noi cu activitate biologică. Pentru verificarea prezenței sau lipsei formulilor s-au utilizat softurile Cambridge Structural Database, SciFinder și Reaxys.

Conform studiului literaturii, *N*(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazonele derivaților aldehidei salicilice și combinațiile coordinative ale acestora nu sunt descrise până în prezent în literatura de specialitate. Respectiv, sinteza și studiul proprietăților antiproliferative ale acestora prezintă interes.

Partea experimentală:

Au fost sintetizate 4 tiosemicarbazone în baza 4-aminobenzoatului de etil (Fig.1).

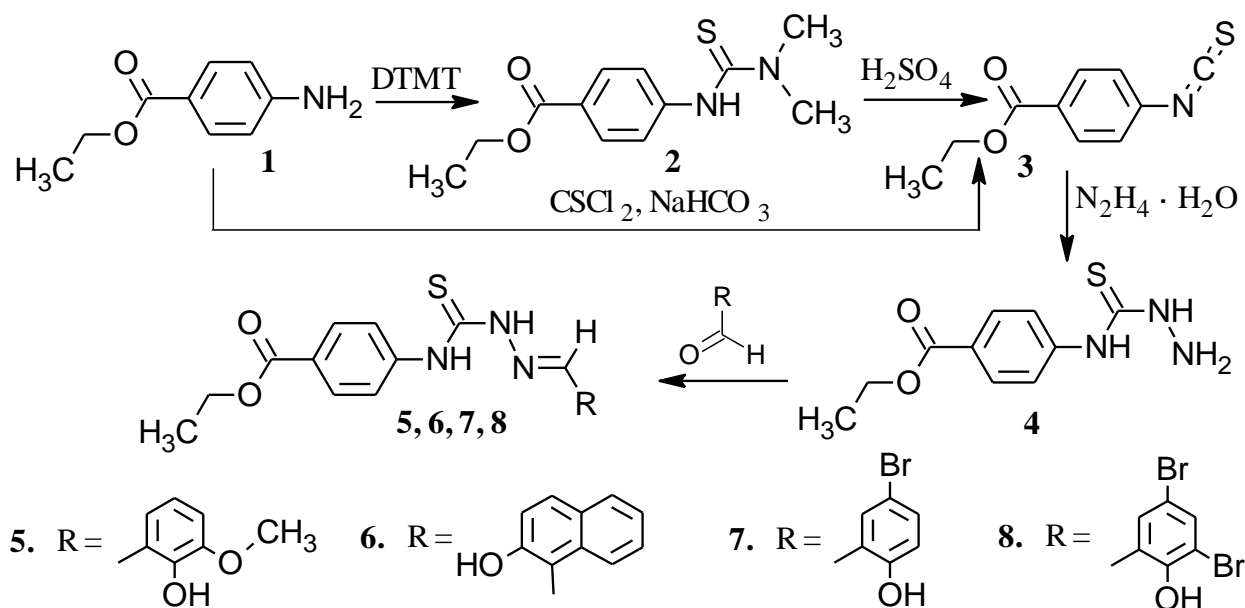


Fig.1. Schema de sinteză a *N*(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazonele derivaților aldehidei salicilice.

4-[(Hidrazinilcarbonotioil)amino]benzoatul de etil (**4**) a fost obținut conform următoarelor etape: 4-aminobenzoatul de etil (**1**) a fost pus în reacție cu disulfura de tetrametiluram (DTMT) în raport molar de 1:1 la încălzire în *N,N*-dimetilformamidă, cu formarea 4-[(dimetilcarbamotioil)amino]benzoatului de etil (**2**). În a doua etapă compusul **2** a fost supus degradării termice în 1,4-dioxan cu acidul sulfuric formând 4-izotiocianatobenzoatul de etil (**3**), conform metodei descrise în [8]. Izotiocianatul **3** poate fi obținut direct din amina **1** într-o singură etapă cu reagenții CSCl_2 în prezența hidrogenocarbonatului de sodiu sau CS_2 în prezența $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, și un agent de desulfurizare $\text{ClOCOC}_2\text{H}_5$ [9]. 4-[(Hidrazinilcarbonotioil)amino]benzoatul de etil (**4**) a fost obținut la picurarea soluției etanolice de izotiocianat **3** la soluție etanolică de hidrat de hidrazină [10].

Tiosemicarbazonele în baza 4-aminobenzoatului de etil **5-8** au fost obținute în urma reacției de condensare dintre tiosemicarbazida **4** și aldehidele corespunzătoare în etanol cu 3-4 picături de acid acetic glacial. Amestecurile reactante au fost refluxate timp de 2-4 ore, cromatografic a fost confirmat consumul total al tiosemicarbazidei **4**. Puritatea și formula structurală au fost confirmate cu ajutorul cromatografiei în strat subțire, spectroscopiei IR; spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară ^1H , ^{13}C -RMN. Mai jos (Tab.1) sunt prezentate caracteristicile tiosemicarbazonele obținute.

Tabelul 1

Timpul de reacție, randamentul, punctul de topire și R_f pentru *N*(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazonele derivaților aldehidei salicilice

Cod	Abrevia-tura	Timpul reacției	Randamentul %	Punctul de topire, °C	R_f (eluent)
5	H_2L^1	2h	84	204-205	0.56 (benzen:etil acetat, 3:1)
6	H_2L^2	3h	87	209-210	0.58 (benzen:etil acetat, 3:1)
7	H_2L^3	4h	97	239-240	0.60 (benzen:etil acetat, 2:1)
8	H_2L^4	4h	98	205-206	0.69 (benzen:etil acetat, 2:1)

Compoziția și structura N(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazonele derivaților aldehidei salicilice au fost confirmate cu ajutorul spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară ^1H , ^{13}C -RMN:

H_2L^1 , ^1H RMN (DMSO- d_6), δ , ppm: 11.98(NH), 10.21(NH), 9.37(OH), 8.54(N=CH), 4.31(CH_2), 3.81($\text{CH}_3\text{-O}$), 1.32(CH_3); ^{13}C RMN (DMSO- d_6), δ , ppm: 175.68(C=S), 163.93(C=O), 148.40(N=C), 61.12(CH_3), 56.37(CH_2), 14.66(CH_3).

H_2L^2 , ^1H RMN (DMSO- d_6), δ , ppm: 11.99(NH), 10.30(NH), 9.16(N=CH), 8.52(OH), 4.31(CH_2), 1.32(CH_3); ^{13}C RMN (DMSO- d_6), δ , ppm: 175.93(C=S), 165.88(C=O), 157.34(N=C), 61.05(CH_2), 14.66(CH_3).

H_2L^3 , ^1H RMN (DMSO- d_6), δ , ppm: 12.00(NH), 10.40(NH), 8.50(N=CH), 8.40(OH), 4.30(CH_2), 1.30(CH_3); ^{13}C RMN (DMSO- d_6), δ , ppm: 176.08(C=S), 165.88(C=O), 156.42(N=CH), 61.10(CH_2), 14.68(CH_3).

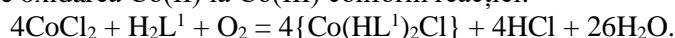
H_2L^4 , ^1H RMN (DMSO- d_6), δ , ppm: 12.10(NH), 10.45(NH), 8.45(N=CH-), 8.30(OH), 4.30(CH_2), 1.30(CH_3); ^{13}C RMN (DMSO- d_6), δ , ppm: 176.43(C=S), 165.84(C=O), 152.70(N=CH), 61.10(CH_2), 14.68(CH_3).

Spectrele ^1H RMN ale N(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazonele derivaților aldehidei salicilice confirmă că reacția a avut loc prin dispariția grupei $-\text{NH}_2$ la 4 ppm. În spectrele ^1H RMN, ^{13}C RMN sunt prezente toate picurile caracteristice tiosemicarbazonele obținute care confirmă structura acestora și puritatea înaltă.

În baza tiosemicarbazonele **5-8** au fost obținute 29 de combinații coordinative, la amestecarea soluțiilor etanolice ale sărurilor de Cu(II), Ni(II), Zn(II) cu soluțiile etanolice de ligand în raport de 1:1 și reflux timp de 0,5 h. Se obțin complecși microcristalini de culoare verde cu randamentul cuprins între 75 și 95%, conform reacțiilor:



Iar în cazul sintezei combinației coordinative cu generator de complex Co(II), compusul a fost obținut la amestecarea soluțiilor etanolice ale sării de Co(II) cu soluția etanolică de ligand H_2L^1 în raport de 1:2 și reflux timp de 0,5 h, unde are loc oxidarea Co(II) la Co(III) conform reacției:



Combinațiile coordinative au fost analizate cu ajutorul analizei IR și analizei la metal.

Cercetarea magnetochimică a fost efectuată cu ajutorul metodei Gouy [11], care a arătat că complecșii de cupru au structură monomerică pentru că momentele lor efective magnetice corespund unui electron necuplat $\mu_{\text{ef}} = 1,75\text{-}1,96$ m.B. Complecșii de nichel și de cobalt sunt diamagnetici și au structura, corespunzător, plan-pătratică și octaedrică.

Tabelul 2

Analiza la metal și analiza IR a combinațiilor coordinative ale metalelor 3d cu N(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazonele derivaților aldehidei salicilice

Nr. crt.	Compusul	Analiza la metal Determinat/ Calculat, %	ν (O-M)/ (N→M)/ (S-M)	δ (C=S) de defor./ ν (C=S) de întind.	ν (C=N ¹) azome-tinic/ ν (C=N ²)	ν (N ² - H)	ν (O-H)
5	H_2L^1	-	-	879/1265	1580/-	3185	3298
5.1	$\{\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{Cl}\} \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	10.00/10.38	596/565/445	849/1244	1593/-	3199	-
5.2	$\{\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{ClO}_4\} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	10.48/10.60	598/565/446	849/1193	1594/-	3188	-
5.3	$\{\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{NO}_3\} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	10.74/10.62	596/542/446	848/1179	1586/-	3242	-
5.4	$\{\text{Cu}(\text{L}^1)\text{H}_2\text{O}\} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	12.39/12.29	594/564/438	-/-	1597/1609	-	-
5.5	$\{\text{Ni}(\text{HL}^1)\text{Cl}\} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	10.48/10.36	588/564/436	862/1245	1584/-	3273	-
5.6	$\{\text{NiL}^1\text{H}_2\text{O}\} \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	10.61/10.51	591/567/438	-/-	1586/1600	-	-
5.7	$\{\text{Zn}(\text{HL}^1)\text{Cl}\} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	11.25/10.06	587/542/444	848/1175	1594/-	3254	-
5.8	$\{\text{Co}(\text{HL}^1)_2\text{Cl}\} \cdot \text{H}_2\text{O}$	6.70/6.87	589/565/448	846/1191	1584/-	3222	-
6	H_2L^2	-	-	860/1260	1592/-	3221	3343

6.1	{Cu(HL ²)Cl}•2C ₂ H ₅ OH•2H ₂ O	10.26/10.38	596/578/462	856/1175	1598/-	3224	-
6.2	{Cu(HL ²)NO ₃ }•4H ₂ O	10.83/10.77	598/568/438	853/1258	1593/-	3256	-
6.3	{CuL ² H ₂ O}•C ₂ H ₅ OH•2H ₂ O	11.83/11.88	589/567/438	-/-	1596/1612	-	-
6.4	{Cu(HL ²)ClO ₄ }•H ₂ O	11.08/11.15	600/566/446	854/1250	1598/-	3243	-
6.5	{Ni(HL ²)Cl}•4H ₂ O	10.51/10.39	609/569/438	852/1255	1597/-	3236	-
6.6	{Ni(L ²)H ₂ O}•C ₂ H ₅ OH•3H ₂ O	12.65/12.54	609/578/462	-/-	1597/1609	-	-
7	H ₂ L ³	----	-	789/1277	1604	3239	3482
7.1	{Cu(HL ³)Cl}	12,21/21,48	655/488/436	795/1267	1592	3287	-
7.2	{Cu(HL ³)Br}•H ₂ O	10.89/10.76	657/489/439	879/1267	1593	3285	-
7.3	{Cu(HL ³)NO ₃ }	11,62/1153	654/487/438	795/1268	1595	3280	-
7.4	{Cu(HL ³)CH ₃ COO}	11,68/11,36	658/486/437	794/1268	1592	3262	-
7.5	{Cu(HL ³)ClO ₄ }	10,55/10,59	657/485/435	794/1268	1591	3278	-
7.6	{Ni(HL ³)Cl}•H ₂ O	11,00/11,10	654/486/436	780/1269	1595	3279	-
7.7	{Ni(HL ³)Br}•H ₂ O	10,16/10,22	655/488/439	783/1267	1591	3278	-
7.8	{Ni(HL ³)NO ₃ }•H ₂ O	10,48/10,36	654/487/437	781/1268	1589	3281	-
7.9	{Ni(HL ³)CH ₃ COO}•H ₂ O	10,54/10,49	659/486/438	780/1269	1590	3280	-
8	H ₂ L ⁴	-	-	761/1224	1588	3380	3487
8.1	{Cu(HL ⁴)Cl}•H ₂ O	10,29/10,15	651/482/427	762/1212	1605	3217	-
8.2	{Cu(HL ⁴)Br}	9,87/9,76	645/504/428	764/1215	1608	3219	-
8.3	{Cu(HL ⁴)NO ₃ }	10,16/10,18	648/493/425	765/1219	1607	3217	-
8.4	{Cu(HL ⁴)CH ₃ COO}	10,20/9,98	647/495/428	768/1220	1609	3218	-
8.5	{Cu(HL ⁴)ClO ₄ }•H ₂ O	9,33/9,26	642/499/427	763/1217	1607	3220	-
8.6	{Ni(HL ⁴)NO ₃ }•2H ₂ O	8,93/8,99	646/501/426	769/1213	1603	3223	-

Benziile de absorbție din domeniul IR al complexilor sintetizați sugerează că gruparea funcțională azometinică $\nu(\text{C}=\text{N}, 1597 \text{ cm}^{-1})$ se deplasează la numere de undă mai mari în comparație cu ligandul necoordinat $\nu(\text{C}=\text{N}, 1580 \text{ cm}^{-1})$, apar benzi noi $\nu(\text{O}-\text{M}, \text{N}-\text{M}, \text{S}-\text{M}$ la $596, 565, 445 \text{ cm}^{-1})$ ce lipsesc în spectrul ligandului. Gruparea tionică $\nu(\text{C}=\text{S}, 1175, \text{ cm}^{-1})$ se deplasează la numere de undă mai mici în comparație cu ligandul necoordinat $\nu(\text{C}=\text{S}, 1260, \text{ cm}^{-1})$, ceea ce sugerează formarea legăturii coordinative S-M. Banda de absorbție $\nu(\text{O}-\text{H}, 3298 \text{ cm}^{-1})$ dispăre din spectrele combinațiilor coordinative, ceea ce denotă deprotonarea acestuia și formarea legăturii O-M. Conform datelor IR, ligandul coordonează tridentat la metal, prin atomul de sulf tionic, atomul de azot azometinic și atomul de oxigen fenolic.

În cazul combinațiilor coordinative în baza sărurilor de cupru și de nichel acetat se obțin $\{\text{Cu}(\text{L}^1)\text{H}_2\text{O}\} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\{\text{Ni}(\text{L}^1)\text{H}_2\text{O}\} \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\{\text{Cu}(\text{L}^2)\text{H}_2\text{O}\} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\{\text{Ni}(\text{L}^2)\text{H}_2\text{O}\} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, în care ligandul este dublu deprotonat, tridentat, confirmat prin apariția unei benzi de vibrație noi a grupării iminice $\nu(\text{C}=\text{N}^2)$, 1600 cm^{-1} și prin dispariția grupării tionice $\nu(\text{C}=\text{S})$.

În cazul combinațiilor coordinative cu anion de perclorat $\{\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{H}_2\text{O}\}\text{ClO}_4$, $\{\text{Cu}(\text{HL}^2)\text{H}_2\text{O}\}\text{ClO}_4$, apar benzi de vibrație noi $\nu_3(\text{Cl}-\text{O}$ din ClO_4 , $1170, 1150, \text{ cm}^{-1})$, ceea ce confirmă prezența ionului de perclorat. În cazul combinațiilor coordinative cu anion de nitrat: $\{\text{Cu}(\text{HL}^1)\text{NO}_3\}$, $\{\text{Cu}(\text{HL}^2)\text{NO}_3\}$, apar benzi de vibrație noi $\nu_1(\text{N}-\text{O}$ din NO_3 , $1275, \text{ cm}^{-1})$, ceea ce confirmă prezența anionului de nitrat care coordonează monodentat la metal.

Analiza comparativă a spectrelor IR ale tiosemicarbazonele inițiale și a compușilor coordinativi ai metalelor 3d cu acești liganzi a demonstrat că tiosemicarbazonele cercetate în complexii sintetizați se comportă

ca liganzi tridentați mono- sau dublodeprotonați, coordinându-se la atomii centrali prin atomul de oxigen fenolic, atomul de azot azometinic și atomul de sulf-tionic formând două metalocicluri din 6 sau 5 atomi (Fig.2).

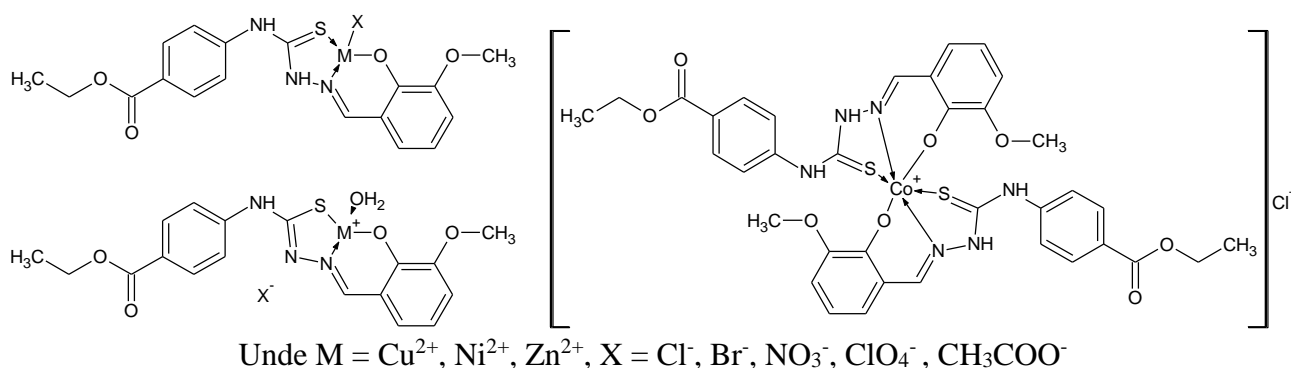


Fig.2. Moduri de coordonare a tiosemicarbazonei (ca exemplu a fost luat HL¹).

La recristalizarea $\{\text{Ni}(\text{HL}^1)\text{NO}_3\} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ din soluția etanol:N,N-dimetilformamidă (3:1) au fost obținute monocristale de culoare roșie, a căror structură a fost determinată cu ajutorul difracției cu raze X pe monocristal, unde ligandul este dublu deprotonat datorită proprietății slab bazice a N,N-dimetilformamidei care a favorizat deprotonarea dublă a acestuia. Ligandul coordonează la atomul central prin intermediul atomilor de sulf tionic, de azot azometinic și de oxigen fenolic; poziția a patra este ocupată de atomul de oxigen de la molecula DMF; geometria atomului central este un plan-pătrat; în sfera externă se află o moleculă DMF în calitate de moleculă de cocrystalizare.

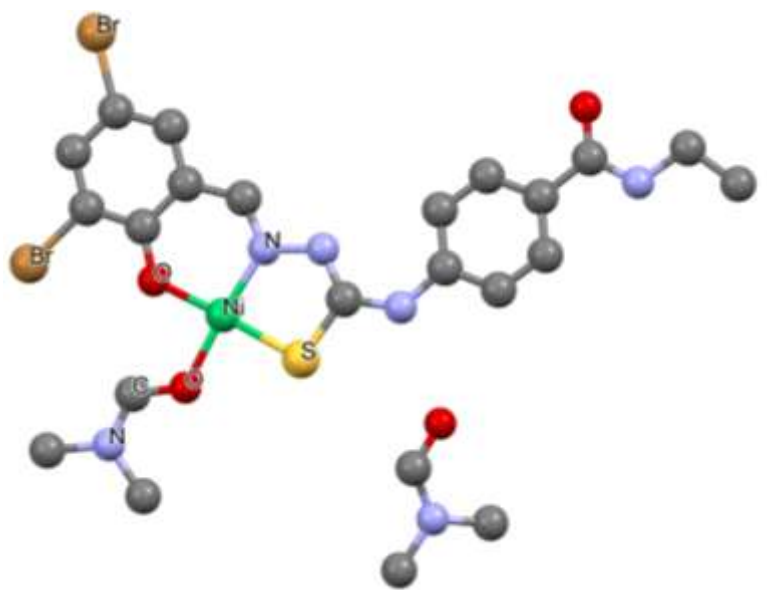


Fig.3. Structura cristalină a compusului coordinativ $[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{DMF}] \cdot \text{DMF}$.

Rezultatele activităților antimicrobiene ale combinațiilor coordinative ale Cu(II) și Ni(II) în baza N(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazonei 3-metoxi aldehydei salicilice (H_2L^1), ne arată că concentrația minimă de inhibiție și concentrația minimă bactericidă ale combinațiilor coordinative ale Cu(II) și Ni(II) în baza N(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazonei 3-metoxi aldehydei salicilice (H_2L^1) pe tulpinile *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Acinetobacter baumannii* (BAA-747) sunt în diapazonul 0,125-0,500 mg/mL.

Rezultatele activităților antifungice sunt în limita concentrației minime bactericide și a concentrației minime fungice ale combinațiilor coordinative ale Cu(II) și Ni(II) în baza N(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazonei 3-metoxi aldehydei salicilice (H_2L^1) pe tulpinile: *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida krusei* (ATCC 6258) și *Cryptococcus neoformans* (CECT 1043) sunt la fel în diapazonul 0,125-0500 mg/mL. Asupra

Cryptococcus neoformans se observă o selectivitate a complexului $\{Ni(HL^1)Cl\} \cdot C_2H_5OH \cdot 3H_2O$ a cărui CMI=0,016, CMF=0,031 mg/mL este de două ori mai activ decât substanța martor Nistatina ale cărei CMI=0,032, CMF=0,064 mg/mL.

Activitatea antioxidantă ABTS •+ a fost determinată prin metoda descrisă de Re și colab. Analizând rezultatele cercetării testului ABTS, putem observa că combinațiile coordinative au manifestat activitate moderată în comparație cu substanța martor Troloxul. Cele mai bune rezultate au fost înregistrate la ligandul H_2L^3 (7) și la complexul $\{Ni(HL^3)NO_3\} \cdot H_2O$ (7.8), care la concentrația 100 μM inhibă 54,4% din radicali ABTS •+. Rezultatele sunt prezentate în diagrama de mai din (Fig.4).

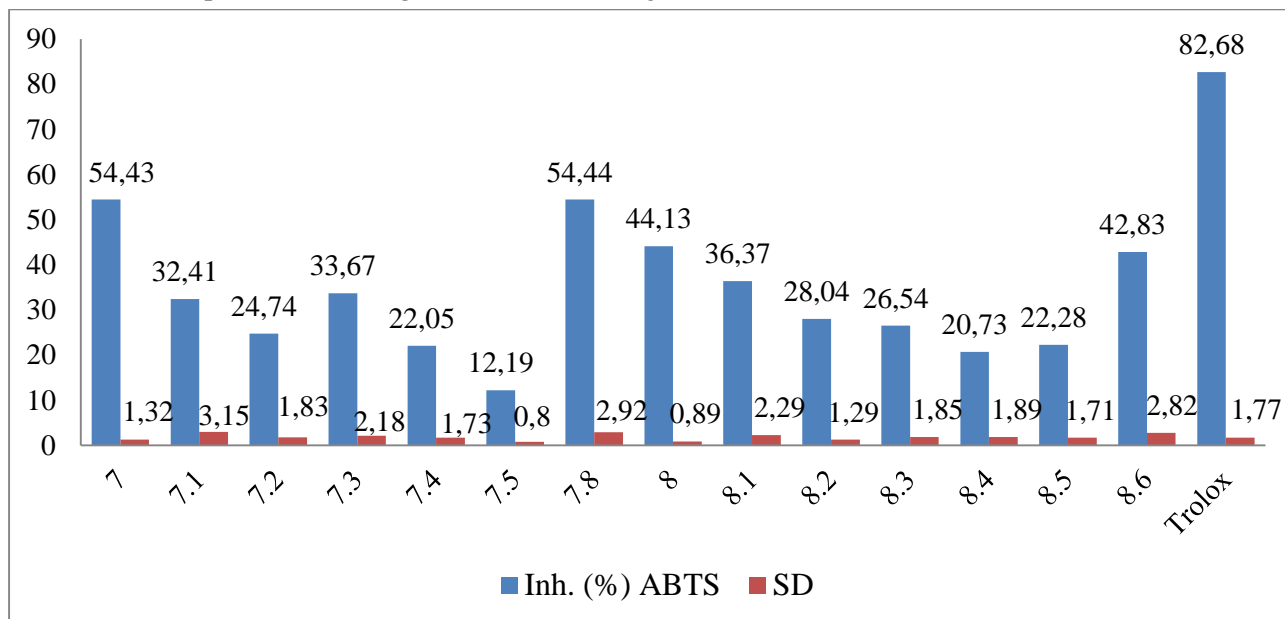


Fig.4. Rezultatele activității antioxidante ABTS •+ a combinațiilor coordinative Cu(II) și Ni(II) în baza N(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazonei 5-Br și (3,5 diBr) aldehidei salicilice. La concentrația 100 μM .

Concluzii

Au fost obținute patru liganzi noi ai N(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazonei derivaților aldehidei salicilice. În baza acestor liganzi au fost sintetizate 29 de combinații coordinative ale Cu(II), Ni(II), Zn(II) și Co(III). Structurile substanțelor sintetizate și puritatea au fost confirmate cu ajutorul spectroscopiei IR și al spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară 1H -RMN, ^{13}C -RMN, analizei elementale, magnetochimiei și, în cazul $[Ni(L^2)DMF] \cdot DMF$, analizei cu raze X pe monocristal.

Conform datelor din spectroscopia IR și analizei elementale, putem presupune că substanțele obținute se comportă ca liganzi tridentăți mono- sau dublodeprotonați, coordinându-se la atomii centrali prin atomul de oxigen fenolic, atomul de azot azometinic și atomul de sulf tionic formând două metalocicluri din 6 sau 5 atomi.

Activitatea antifungică pe *Cryptococcus neoformans* pentru complexul $\{Ni(HL^1)Cl\} \cdot C_2H_5OH \cdot 3H_2O$ are valoarea CMI=0,016, CMF=0,031 mg/mL și este de două ori mai mare decât substanța martor Nistatina, ale cărei valori CMI=0,032, CMF=0,064 mg/mL.

Rezultatele cercetării testului ABTS au arătat că combinațiile coordinative au manifestat activitate moderată în comparație cu substanța martor Troloxul. Cele mai bune rezultate au fost înregistrate la ligandul H_2L^3 (7) și la complexul $\{Ni(HL^3)NO_3\} \cdot H_2O$ (7.8), care la concentrația 100 μM inhibă 54,4% din radicali ABTS •+.

Referințe:

- LOZAN-TÎRȘU, C. *Efecte antimicrobiene ale unor substanțe chimice din produse autohtone*: Teză de doctor. Chișinău, 2016. 167 p.
- SHAKYA, B. et al. 2-Pyridineformamide N (4)-ring incorporated thiosemicarbazones inhibit MCF-7 cells by inhibiting JNK pathway. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2019, vol.29, no.13, p.1677-1681. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.04.031

3. АКСЕНОВА, Э.Н. и др. *Фармацевтическая химия*, 2004. ISBN 5- 9231-0438-5
4. GULEA, A. Noi inhibitori de proliferare a celulelor de cancer. În: *Akados*, 2013, nr.1(28), p.102-107. http://www.akados.asm.md/files/Akados_nr_1_2013.pdf.
5. PAHONȚU, E. et al. Synthesis, characterization, crystal structure of novel Cu (II), Co (III), Fe (III) and Cr (III) complexes with 2-hydroxybenzaldehyde-4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone: Antimicrobial, antioxidant and in vitro antiproliferative activity. In: *Appl. Organomet. Chem.*, 2018, no.32, p.1-19.
6. PAHONȚU, E. et al. Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Antiproliferative Activity Evaluation of Cu(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) and Pt(II) Complexes with Isoniazid-Derived Compound. In: *Molecules*, 2017, no.22(4), p.1-17. DOI: 10.3390/molecules22040650
7. RE, R. et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. In: *Free Rad. Biol. Med.*, 1999, no.26. p.1231-1237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10381194/> DOI: 10.1016/s0891-5849(98)00315-3.
8. BARBĂ, N. et al. Sinteza 3(4)-izotiocianatobenzoaților de etil din esterii acizilor 3(4)-N,N-dimetiltioureidobenzoici. În: *Anale Științifice ale USM*, 2001, p.221-223.
9. RUSNAC, R. et al. Metode de sinteză a unor izotiocianați alifatici, aromatici, heterociclici. În: *Materialele Conferinței „Integrare prin cercetare și inovare”*. Științe ale naturii și exacte. Chisinau: CEP USM, 2019, p.202-206. ISBN 978-9975-149-46-4
10. GULEA, A., RUSNAC, R., RUSNAC, A., ȚAPCOV, V. *Etil-4-[2-[(piridin-2-ilmetiliden)hidrazinocarbotioil]amino]-benzoat monohidrat care manifestă proprietăți de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloid umane*. Brevet de invenție MD nr.4613. Publ. BOPI, 2019, nr.1, p.46.
11. ГЭРБЭЛЭУ, Н.В. *Физико-химические методы исследования*. Кишинев: КТУ, 1997.

Date despre autori:

Anna RUSNAC, doctorandă, Școala doctorală Științe Biologice, Geonomice, Chimice și Tehnologice; cercetător științific stagiar în LCS Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică.

E-mail: zzannagg@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2517-8927

Nina ȚURCANU, masterandă, anul II, specialitatea: Materiale avansate în chimie și biofarmaceutică (120).

E-mail: turcanu.nina@bk.ru

Olga BURDUNIUC, doctor, conferențiar universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; Agenția Națională pentru Sănătate Publică.

E-mail: olgaburduniuc3@gmail.com

Greta BALAN, doctor, conferențiar universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; Agenția Națională pentru Sănătate Publică.

E-mail: greta.balan@usmf.md

Olga GARBUZ, doctor în biologie; cercetător științific în Laboratorul Sistemă și Filogenie Moleculară, Institutul de Zoologie; LCS Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: olhamos@mail.ru

ORCID: 0000-0001-8783-892X

Aurelian GULEA, doctor habilitat, profesor universitar, academician; cercetător științific principal, șef LCS Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: guleaaurelian@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2010-7959

Prezentat la 15.10.2021