

CZU: 544.142.3

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6695866>

SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE UNOR BIS-TIOSEMICARBAZONE ȘI ALE COMPUȘILOR COORDINATIVI ÎN BAZA ACESTOR LIGANZI

Diana CEBOTARI

Universitatea de Stat din Moldova;
Institut Lavoisier de Versailles

Lucrarea prezintă analiza literaturii de specialitate privind sinteza și structura unor bis-tiosemicarbazone și compararea proprietăților biologice, în special antioxidante, cu cele ale complexelor în baza acestor liganzi rigizi. A fost stabilit că activitatea biologică a bis-tiosemicarbazonei depinde de natura tiosemicarbazidei și a compusului carbonilic folosit în reacția de condensare, iar proprietățile combinațiilor coordinative sunt influențate de natura atomului central, restului acid și de natura ligandului, în special de natura substituenților din poziția N(4) al bis-tiosemicarbazonei.

Cuvinte-cheie: bis-tiosemicarbazone, compuși coordinativi, proprietăți antioxidante, DPPH, CUPRAC, ABTS^{•+}.

SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF SOME BIS-TIOSEMICARBAZONS AND COORDINATIVE COMPOUNDS BASED ON THESE LIGANDS

This paper presents the analysis of the literature on the synthesis and structure of bis-thiosemicarbazones and the comparison of biological properties, especially antioxidant with that of complexes based on these rigid ligands. It has been established that the biological activity of bis-thiosemicarbazones depends on the nature of the thiosemicarbazide and the carbonyl compound used in the condensation reaction, and the properties of the coordinative combinations are influenced by the nature of the central atom, the acid residue and the nature of the ligand, in particular the nature of the substituents in position N (4) of bis-thiosemicarbazones.

Keywords: bis-thiosemicarbazones, coordination compounds, antioxidant properties, DPPH, CUPRAC, ABTS radical cation.

Introducere

Bis-tiosemicarbazonele reprezintă compuși organici, care conțin două fragmente de =N-NH-C(=S)-NH-R, având interes de studiu datorită proprietăților biologice, în special atunci când sunt coordonate la metalele de tranziție. S-a stabilit că tiosemicarbazonele ce conțin un singur fragment de =N-NH-C(=S)-NH- manifestă numeroase proprietăți: magnetice, medicale și activități biologice, precum: antituberculoasă, anticancer, anti-convulsivantă, antiinflamatoare, antivirală, antimicrobiană și antioxidantă [1–4]. Prin urmare, studiul bis-tiosemicarbazonei, care conțin două fragmente tiosemicarbazidice, prezintă interes, deoarece existența a două =N-NH-C(=S)-NH- ar contribui la creșterea activităților biologice.

Investigația bibliografică indică faptul că proprietățile biologice ale liganzilor liberi depind de substituții din poziția N(4) (a se vedea Fig.1): cu cât gruparea de la azotul terminal este mai mare, cu atât activitatea crește considerabil. La fel s-a stabilit că coordonarea bis-tiosemicarbazonei la metalele de tranziție contribuie la creșterea activităților biologice, față de liganzii liberi.

În [5] autorii relatează despre sinteza și studiul proprietăților antioxidante a patru bis-tiosemicarbazone (3a-d), care au fost obținute prin reacția de condensare în mediul alcoolic, în prezența acidului acetic, la temperatura camerei.

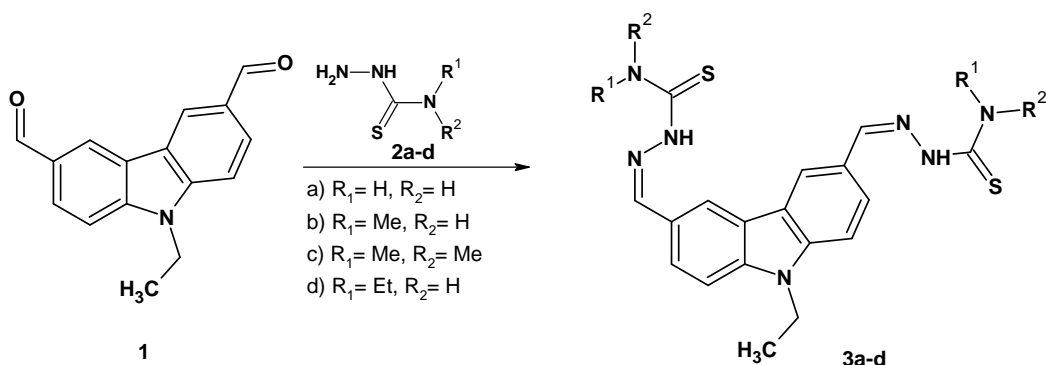


Fig.1. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonei 3a-d.

Activitatea antioxidantă a bis-tiosemicarbazonelor a fost studiată prin 3 metode: DPPH, ABTS⁺ și CUPRAC.

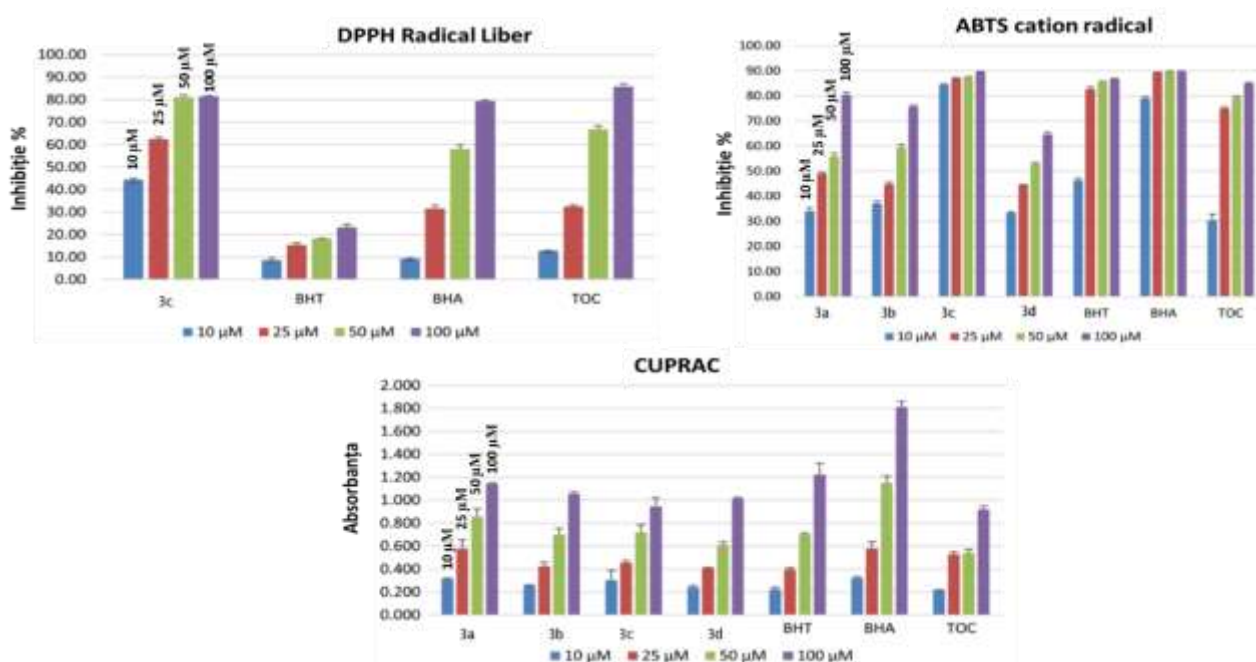


Fig.2. Inhibiția (%) radicalilor liberi DPPH de către bis-tiosemicarbazona **3c**; inhibiția (%) ABTS⁺ de către **3a-d**; valorile absorbantei, pentru studiul CUPRAC, a bis-tiosemicarbazonelor **3a-d** și control: **BHT**(di-terț-butil-hidroxitoluen), **BHA**(terț-butil-hidroxianizol) și **α-Toc**(α -tocoferol).

Rezultatele obținute au demonstrat că bis-tiosemicarbazonele studiate, cu diferiți substituenți la atomul de N(4), sunt promițătoare pentru proiectarea de noi compuși antioxidanți. Prin urmare, s-a stabilit că ele sunt mai puțin efective pentru testul DPPH, în timp ce testul cu ABTS⁺ s-a dovedit a fi cea mai sensibilă metodă datorită valorilor mai mari de inhibare. Deci, bis-tiosemicarbazona **3c** a prezentat cea mai bună activitate antioxidantă atât conform testului DPPH, cât și ABTS. Iar în cazul testului CUPRAC, toți liganzii prezintă activitate similară, respectiv prezența grupării alchil la atomul de N(4) influențează asupra activității antioxidante. Rezultatele obținute au demonstrat că bis-tiosemicarbazona **3c** la concentrația de 10 μ M posedă o inhibiție de 85%, care este de 2 sau de 3 ori mai mare decât standardele **BHT** și **α -Toc**. În domeniul de concentrații 25-100 μ M, ligandul **3c** a prezentat o inhibiție mai mare decât standardul **BHT** de aproape 90%. Prezența a două grupe de Me în poziția N(4) contribuie la creșterea inhibiției. Datorită activității mai mari a bis-tiosemicarbazonei **3c**, testul ABTS⁺ a fost repetat la concentrațiile mai mici pentru a determina valoarea IC₅₀ (concentrația semimaximală). În Tabelul 1 sunt prezentate rezultatele obținute pentru bis-tiosemicarbazona **3c** și standarde.

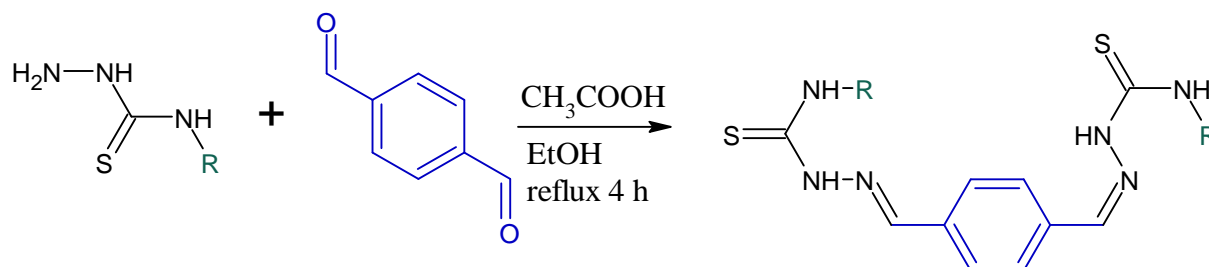
Tabelul 1
Valorile IC₅₀(μ g/mL) ale bis-tiosemicarbazonei **3c, **BHT**, **BHA** și **α -Toc** prin metoda ABTS⁺**

Substanță	IC ₅₀ (μ g/mL)
3c	5,52±0,18
BHA	5,50±0,05
α-Toc	20,95±0,41
BHT	8,45±0,31

Astfel, se observă că bis-tiosemicarbazona **3c** este de 3,7 ori mai activ decât **α -Toc** și, respectiv, de 1,5 ori față de **BHT**. Ca perspectivă prezintă interes sinteza și studierea proprietăților biologice ale complexilor în baza bis-tiosemicarbazonei **3c**.

În [6] autorii relatează despre sinteza noilor bis-tiosemicarbazone în baza tereftalaldehidei și diferitor tiosemicarbazide substituie. Liganzii au fost analizați cu ajutorul FT-IR, ¹H RMN, ¹³C RMN, UV-Vis și analiza elementală. Rezultatele studiului activității antioxidative au demonstrat că bis-tiosemicarbazonele sintetizate posedă activitate mai mică decât acidul ascorbic, folosit în calitate de standard. Prin urmare, liganzii posedă

valori IC_{50} cuprinse între $3,81 \pm 0,01$ și $29,05 \pm 0,11$ μM . A fost stabilit că activitatea antioxidantă depinde de doi factori: de capacitatea / abilitatea compușilor de a pierde atomi de hidrogen și de stabilitatea radicalului format. Prin urmare, activitatea bis-tioșemicarbazonelor respective este moderată comparativ cu cea a acidului ascorbic.



R		R	
2-OCH ₃ -C ₆ H ₅	4	3-F-C ₆ H ₅	9
3-OCH ₃ -C ₆ H ₅	5	4-F-C ₆ H ₅	10
4-NO ₂ -C ₆ H ₅	6	-C ₆ H ₅ CH ₂	11
3-Cl-C ₆ H ₅	7	-C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	12
2-F-C ₆ H ₅	8	-C ₆ H ₁₁	13

Fig.3. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonelor 4-13.

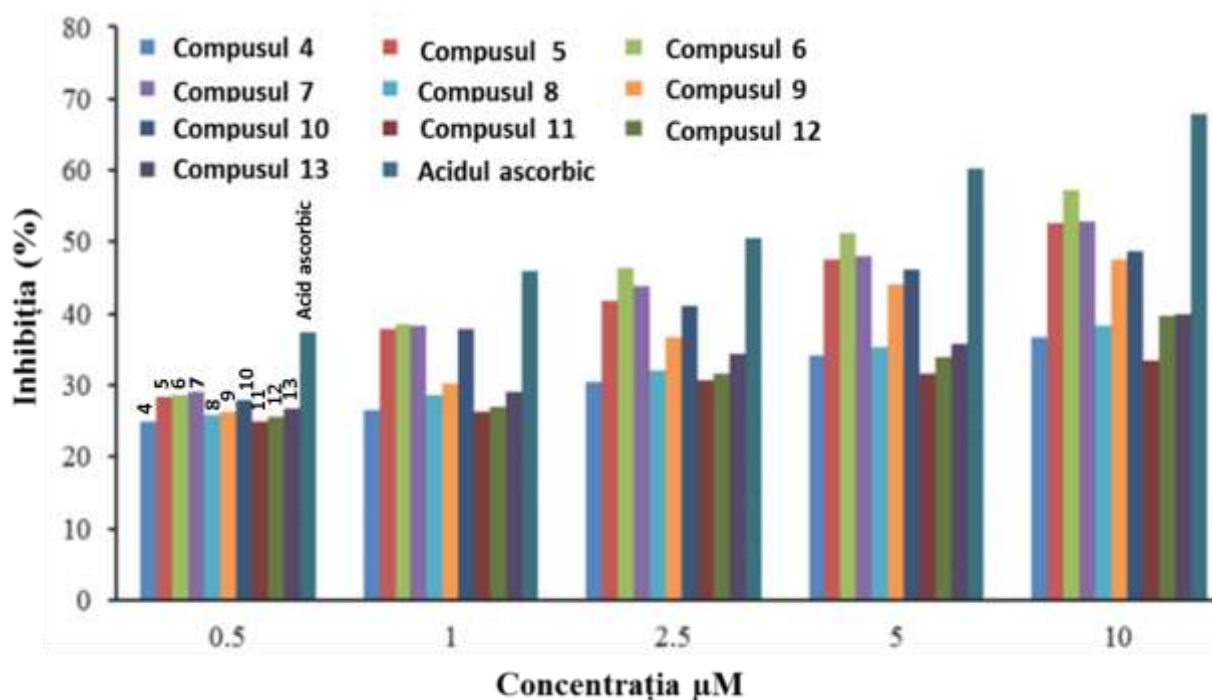


Fig.4. Procentul de inhibiție calculat prin metoda DPPH a acidului ascorbic și liganzilor 4-13.

Bis-tiosemicarbazonele sunt liganzi chelați care, coordinând la metalele de tranziție, formează compuși coordinativi de diferite culori și proprietăți.

În [7] autorii relatează despre sinteza, caracterizarea și proprietățile antioxidante a 5 complecși ai Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II) și U(VI) în baza bis-tiosemicarbazonei tereftalaldehidei, care aparține seriei de liganzi descriși anterior. Pentru cei 5 complecși a fost studiată activitatea antioxidantă prin metoda de captare a radicalilor DPPH. Toate combinațiile coordinative prezintă o activitate comparabilă sau puțin mai mică decât di-terț-butil-hidroxitoluen **BHT**. În același timp, complexul de cupru prezintă o activitate dominantă de neutralizare a DPPH. Comparând proprietățile, s-a constatat că asupra activității influențează natura atomului central; activitatea descrește conform șirului: Cu > Co > Ni > U > Ligand > Zn.

Ciclohexan-1,2-bis(tiosemicarbazona)(CHTSC) a fost obținută prin reacția de condensare a ciclohexan-1,2-dionei și tiosemicarbazidei. Autorul raportează serii de compuși metalici ale ligandului sintetizat, cu formula generală $[M(\text{CHTSC})(\text{NO}_3)_2]$, $M = \text{Co}(\text{II}), \text{Ni}(\text{II}), \text{Cu}(\text{II})$ și cu structura octaedrică. S-a stabilit că bis-tiosemicarbazonele în componența complexelor se comportă ca liganzi tetradentați nedeprotonați, coordinând prin intermediul atomului de azot azometinic și atomului de sulf în formă tionică [8].

Utilizând în calitate de compus carbonilic 2,6-diacetilpiridina sau 2,6-diformilpiridina, au fost sintetizate bis-tiosemicarbazonele heterociclice, liganzi neutri, care, în dependență de sarea utilizată, coordinează la metalul central ca bis-tiosemicarbazona tetradentată sau pentadentată, monodeprotonată, dublodeprotonată sau nedeprotonată [9]. Compușii de $\text{Fe}(\text{II}), \text{In}(\text{III}), \text{Sn}(\text{IV}), \text{Bi}(\text{III})$ implică bis-tiosemicarbazona care coordinează ca ligand pentadentat N_3S_2 . Însă complexii cu $\text{Zn}(\text{II})$ sunt adesea binucleari, unde tiosemicarbazona unei bis-tiosemicarbazone coordinează la doi centri de $\text{Zn}(\text{II})$. De asemenea, a fost realizată sinteza compusului coordinativ în baza $\text{Ni}(\text{II})$, în componența căruia ligandul coordinează tetradentat prin atomul de azot piridinic, azometinic, atomul de sulf tiolic și atomul de azot hidrazinic.

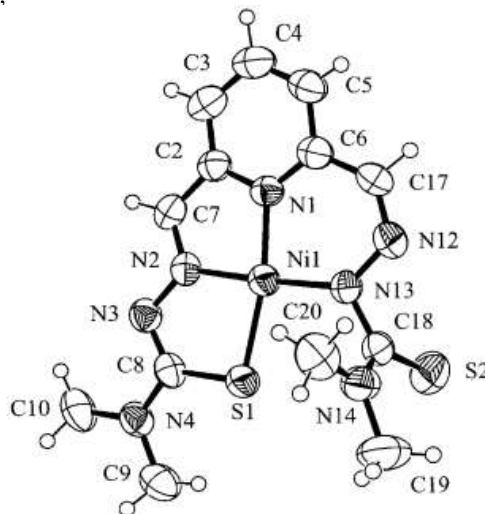


Fig.5. Structura cristalină a compusului $[\text{Ni}(2,6\text{Fo4DMe})]$.

Bis-tiosemicarbazona 2,6-diacetilpiridinei poate fi sintetizată prin două metode; prima metodă directă constă în condensarea dintre compusul carbonilic și tiosemicarbazidă, cum a fost menționat mai sus, și a doua este o metodă de alternativă [10].

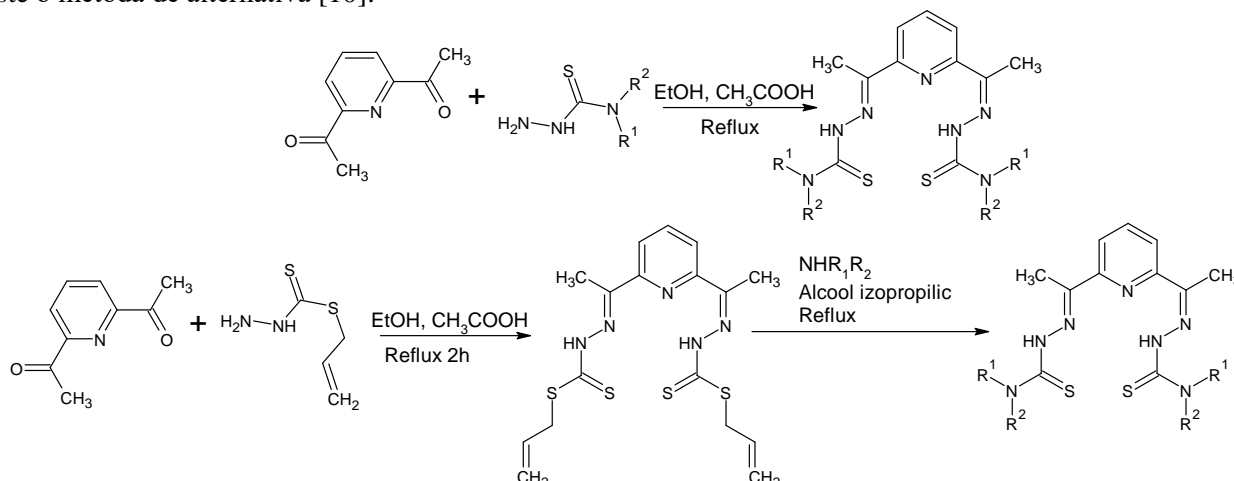


Fig.6. Schema de sinteză directă și de alternativă a bis-tiosemicarbazonei 2,6-diacetilpiridinei.

Autorii au sintetizat o serie de liganzi analizând influența naturii arenei și a substituenților de la atomul de N(4) (Fig.7).

Liganzii sintetizați au fost studiați *in vitro* împotriva tulpinii **NF54** (*Plasmodium falciparum* – malarie), iar toxicitatea lor a fost evaluată preliminar pe liniile de fibroblaste pulmonare umane **MRC-5**. Din datele obținute (Tab.2) s-a stabilit că bis-semicarbazona **19** este inactivă, iar bis-tiosemicarbazona **20** posedă activi-

tate slab-moderată. Nici bis-semicarbazona **16** și bis-tiosemicarbazona **14** nu prezintă activitate, lipsa activității biologice se observă pentru toată seria diacetilbenzenului. Pe când bis-tiosemicarbazonele în baza diacetilpiridinei prezintă activitate antimalarică, care depinde de natura substituenților de la atomul N terminal. Pentru a determina corelația structură-activitate, în calitate de substituenți au fost utilizați: sisteme alifacice mici, mai mari, alifacice ramificate și ciclice, aromatice și heteroaromate. Încorporarea a mai mult de un singur substituent alifatic lung (**28**) sau substituent aromatic ori heteroaromatic la atomul de N terminal (**18**, **27**) a prezentat o activitate moderată, deci prezența substituenților de tipul dat defavorizează activitatea antimalarică. Înlocuirea substituentului din poziția atomului N terminal cu un singur sau doi substituenți alifacici mici, fie flexibili, fie asociați sub forma unui ciclu, a contribuit la creșterea activității (**21**, **22**, **23**, **26**).

Pentru a determina citotoxicitatea seriei de liganzi, s-a evaluat impactul lor asupra fibroblastului pulmonar **MRC-5**. Testul constă în tratamentul medicamentos la trei concentrații (50 μ M, 20 μ M, 10 μ M). S-a considerat că supraviețuirea peste 90% a fibroblastelor este în cazul ligandului lipsit de citotoxicitate. Orice bis-tiosemicarbazonă care a contribuit la supraviețuirea fibroblastelor mai puțin de 90% la cea mai mică concentrație studiată s-a considerat a fi prea toxică.

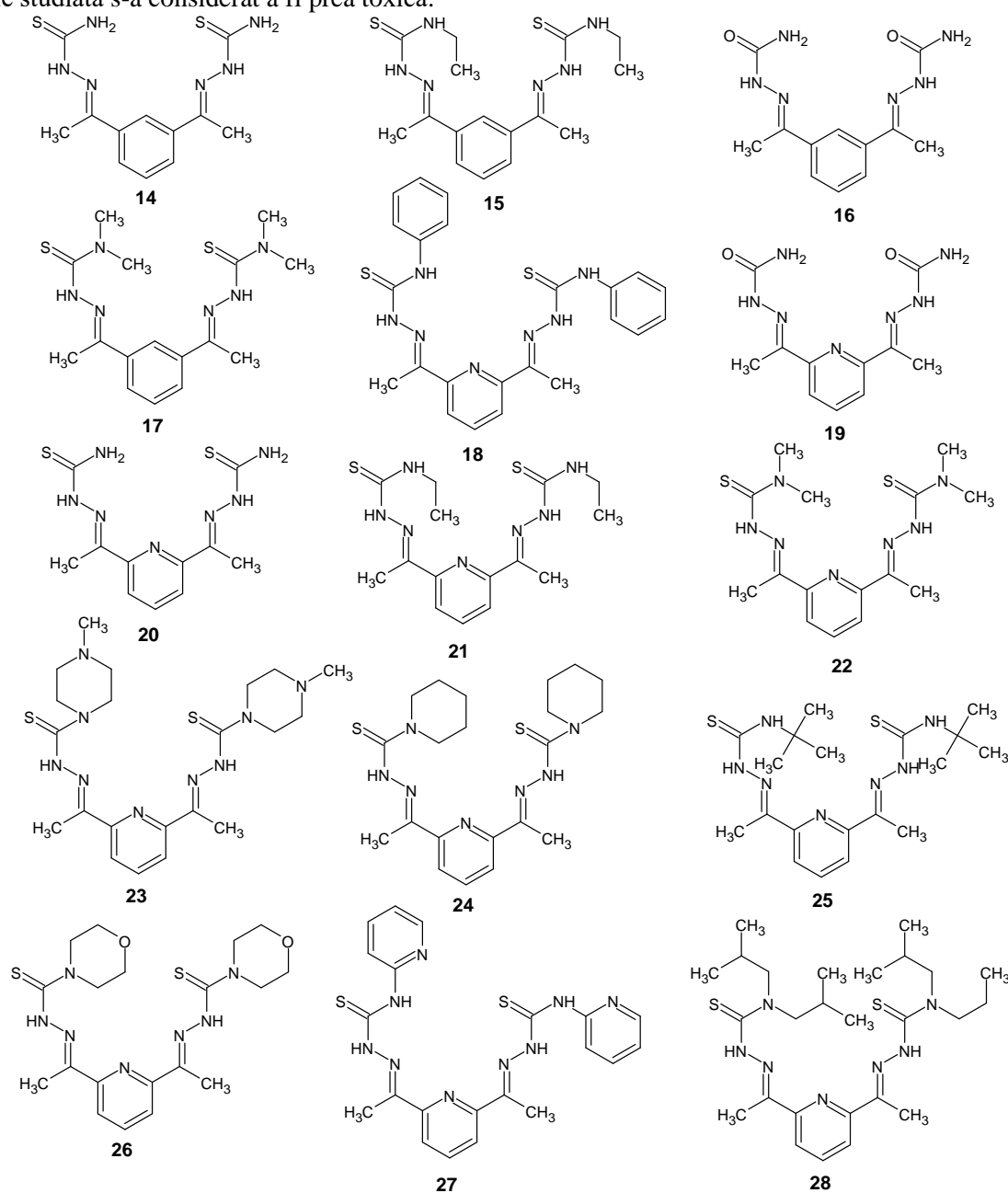


Fig.7. Structura bis-tiosemicarbazonelor substituie 14-28.

Dintre liganzii antimalerici considerați mai sus cu potențial, două bis-tiosemicarbazone (**21**, **22**) au prezentat toxicitate pentru o analiză ulterioară și, în acest caz, a fost raportată supraviețuirea **MRC-5** la cea mai mică concentrație de medicament evaluată. Rezultatele de toxicitate obținute au demonstrat că o mică substituție alifatică la capătul N-terminal poate conduce la creșterea toxicității. Cu toate acestea, prezența substituenților și ciclurilor mai voluminoase contribuie ca citotoxicitatea să fie mai satisfăcătoare, sugerând că ea nu este sistematică în cadrul acestei serii de liganzi. Prin urmare, această serie poate fi privită ca fiind potențialii chelatori cei mai eficienți raportați până în prezent împotriva malariei, fiind de 10 ori mai eficienți decât agenții raportați anterior.

Tabelul 2

Activitatea antimalarică a bis-tiosemicarbazonelor sintetizate (a se vedea Fig.7)

<i>Substanță</i>	<i>NF54: IC50 (μM)</i>	<i>MRC-5 90% supraviețuire (μM)</i>
14	>2.5	50
15	>2.5	50
16	>2.5	50
17	2,33±0,38	50
18	0,514±0,028	50
19	>2.5	50
20	1,90±0,20	50
21	0,075±0,019	<10(60%)
22	0,170±0,035	<10(60%)
23	0,122±0,032	50
24	0,290±0,047	50
25	0,371±0,024	20
26	0,163±0,031	20
27	1,17±0,031	20
28	0,525±0,109	50
Artesunate	<0,010	-
Cloroquina	0,011±0,005	-

În [11] autorii relatează despre sinteza a cinci bis-tiosemicarbazone: **H₄DAPTsz** sau bis-tiosemicarbazona-2,6-diacetilpiridinei; **H₄DAPTsz-Me** sau bis(4-N-metiltiosemicarbazona)-2,6-diacetilpiridinei; **H₄DAPTsz-tBu** sau bis(4-N-tert-butiltiosemicarbazona)-2,6-diacetilpiridinei; **H₄DAPTsz-Ph** sau bis(4-N-feniltiosemicarbazona)-2,6-diacetilpiridinei și **H₄DAPTsz-Et₂** sau bis(4,4-N-etiltiosemicarbazona)-2,6-diacetilpiridinei și a cinci compuși coordinativi pentru care în baza analizei cu raze X s-au stabilit compozițiile: [Zn(H₂DAPTsz)]₂ notat **C1**; [Zn(H₂DAPTsz-Me)]₂ notat **C2**; [Zn(H₂DAPTsz-tBu)]₂ notat **C3**; [Zn(H₃DAPTsz-Ph)Cl] notat **C4**; [Zn(H₂DAPTsz-Et₂)]₂ notat **C5**. Acești complecși au fost testați pentru activitatea anticancer, la fel au fost investigate și alte proprietăți biologice ale acestora. Pentru dezvoltarea agentului metalic anticancer, cu un efect farmaceutic „1 + 1 > 2”, au fost sintetizați cinci compuși ai Zn(II). Investigându-se relațiile structură-activitate a compușilor sintetizați, s-a constatat că complexul binuclear al Zn(II) (**C5**) acționează împotriva celulelor canceroase ale vezicii umane (**T-24**) cu citotoxicitate semnificativă. La fel, cercetătorii au determinat multiple mecanisme anticanceroase ale **C5** față de **T-24**, inclusiv inhibarea activității topoizomerazei I, blocarea ciclului celular în faza S și inducerea apoptozei și autofagiei în celulele **T-24**. Prin urmare, **C5** inhibă migrarea celulelor **T-24** și a prezentat un efect citostatic semnificativ față de **T-24**, modelul 3D sferoid.

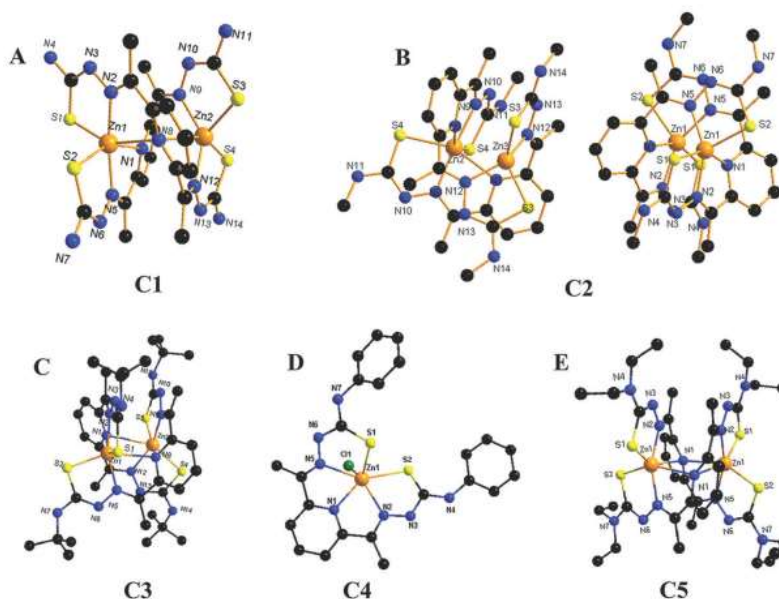


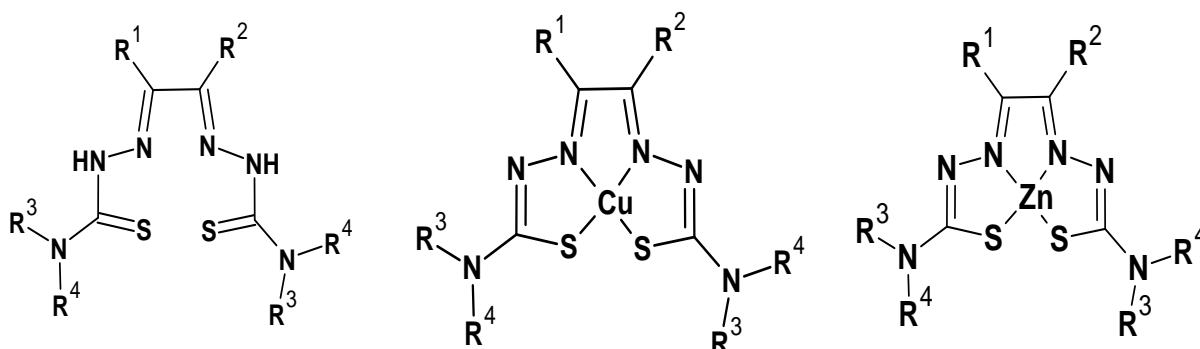
Fig.8. Structura compușilor coordinativi ai Zn(II) cu bis-tiosemicarbazone.

Tabelul 3

Valorile IC_{50} (μ M) ale liganzilor și ale compușilor de Zn(II) față de diferite linii celulare

Substanță	IC_{50}				
	T24	HeLa	SKOV-3	7402	WI38
H₄DAPTSz 	>100	>100	>100	>100	>100
H₄DAPTSz-Me 	82,14	85,21	90,23	82,34	>100
H₄DAPTSz-tBu 	75,43	80,34	86,14	79,46	>100
H₄DAPTSz-Ph 	72,62	73,26	80,25	75,65	>100
H₄DAPTSz-Et₂ 	56,31	57,46	60,24	58,32	77,49
C1 [Zn(H₂DAPTSz)]₂	48,40	50,16	51,56	49,94	70,16
C2 [Zn(H₂DAPTSz-Me)]₂	43,71	46,12	45,15	43,91	65,13
C3 [Zn(H₂DAPTSz-tBu)]₂	39,54	38,82	41,3	40,43	78,12
C4 [Zn(H₃DAPTSz-Ph)Cl]	70,35	70,13	67,9	65,2	>100
C5 [Zn(H₂DAPTSz-Et₂)]₂	10,08	16,75	22,02	13,28	23,73
Cis-platin	22,21	17,84	20,32	18,57	20,14

Rukhsana Anjum și col. [12] au sintetizat și caracterizat opt liganzi bis-tiosemicarbazonici substituiți și 16 complecși (8 ai Cu(II) și 8 ai Zn(II), *a se vedea* Fig.9).



GTSMe₂ ; R ₁ =R ₂ =H; R ₃ =R ₄ =CH ₃	Cu(GTSMe ₂)	Zn(GTSMe ₂)
GTSCMe ; R ₁ =R ₂ =H; R ₃ =CH ₃ ; R ₄ =C ₆ H ₁₁	Cu(GTSCMe)	Zn(GTSCMe)
ATSM₂ ; R ₁ =R ₂ =CH ₃ ; R ₃ =R ₄ =CH ₃	Cu(ATSM ₂)	Zn(ATSM ₂)
PyTSM₂ ; R ₁ =R ₂ =C ₅ H ₄ N; R ₃ =R ₄ =CH ₃	Cu(PyTSM ₂)	Zn(PyTSM ₂)
MeGTSM₂ ; R ₁ =H; R ₂ =CH ₃ ; R ₃ =R ₄ =CH ₃	Cu(MeGTSM ₂)	Zn(MeGTSM ₂)
EtMeTSM₂ ; R ₁ =CH ₃ ; R ₂ =C ₂ H ₅ ; R ₃ =R ₄ =CH ₃	Cu(EtMeTSM ₂)	Zn(EtMeTSM ₂)
PhGTSM₂ ; R ₁ =H; R ₂ =C ₆ H ₅ ; R ₃ =R ₄ =CH ₃	Cu(PhGTSM ₂)	Zn(PhGTSM ₂)
PhGTSCMe ; R ₁ =H; R ₂ =C ₆ H ₅ ; R ₃ =CH ₃ ; R ₄ =C ₆ H ₁₁	Cu(PhGTSCMe)	Zn(PhGTSCMe)

Fig.9. Structura compușilor sintetizați ai Cu(II) și Zn(II) în baza bis-tiosemicarbazonelor.

Compușii **Cu(GTSMe₂)**, **Cu(GTSCMe)**, **Cu(PyTSM₂)**, **Cu(EtMeTSM₂)** și **Cu(PhGTSM₂)** posedă o geometrie plan-pătrată distorsionată, în timp ce compușii **Zn(ATSM₂)(DMSO)**, **Zn(PyTSM₂)(DMSO)** și **Zn(PhGTSM₂)(H₂O)** – o geometrie piramidală pătrată distorsionată. Investigația detaliată a proprietăților fizice și biochimice a permis determinarea relației structură-activitate pentru compușii respectivi.

Dintre agenți, Cu(II) glioxal bis(4,4-dimetil-3-tiosemicarbazona) [**Cu(GTSMe₂)**] și Cu(II) diacetil bis(4,4-dimetil-3-tiosemicarbazona) [**Cu(ATSM₂)**] au demonstrat cea mai mare activitate antiproliferativă împotriva celulelor tumorale. Prezența substituenților din poziția diiminei și la atomul N terminal cu porțiuni hidrofobe a scăzut activitatea lor antiproliferativă. Complexarea bis-tiosemicarbazonelor la metalul Zn(II) a scăzut în general activitatea antiproliferativă, sugerând că complexul Zn(II) nu a acționat ca un șaperon pentru a transporta ligandul intracelular, în contrast cu compușii similari de bis-tiosemicarbazonă în baza cobaltului (III). Cu toate acestea, cinci din cei opt complecși ai Cu(II) au menținut și/sau intensificat activitatea antiproliferativă, față de ligandul liber.

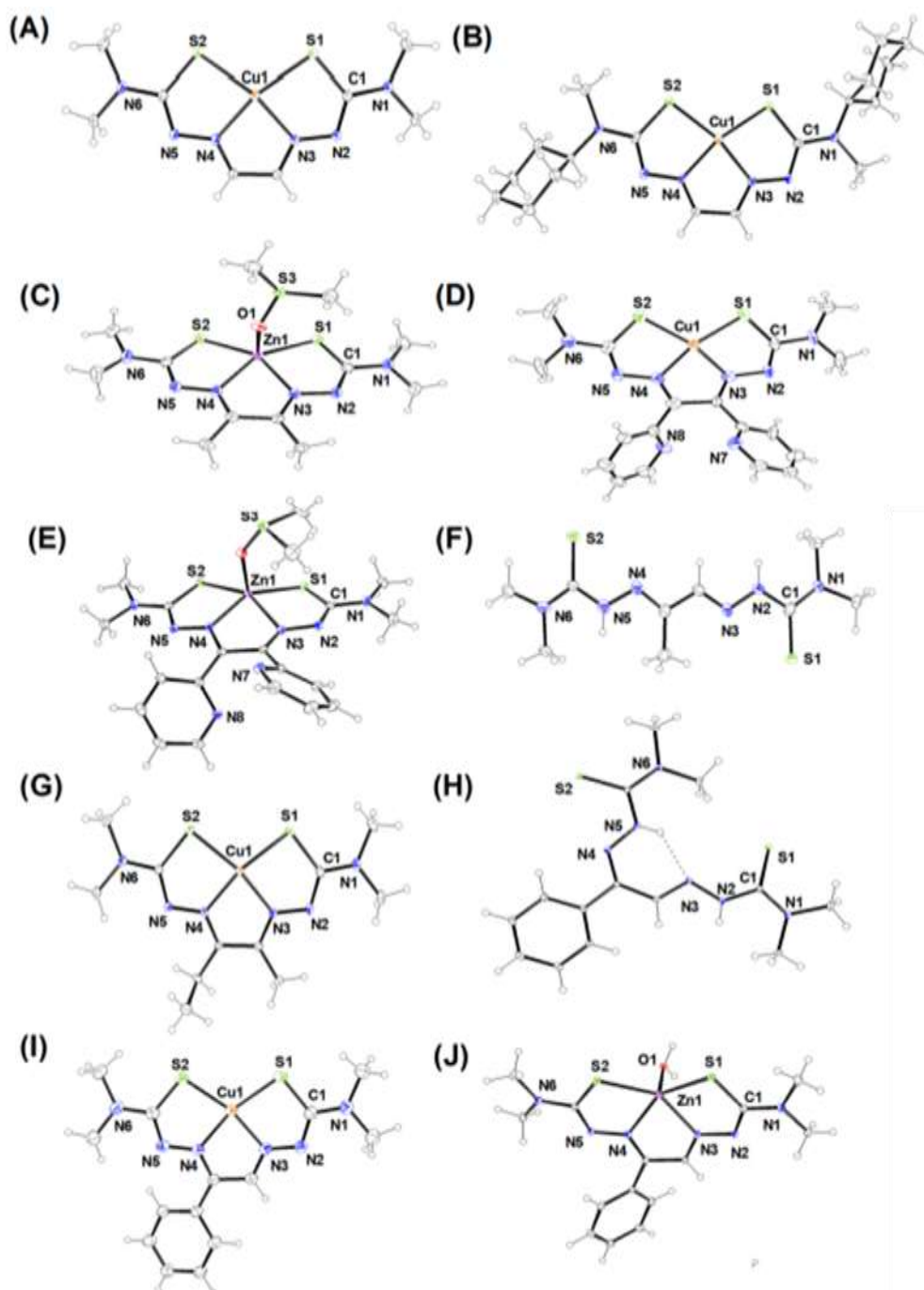


Fig.10. Structura (A) Cu(GTSM₂), (B) Cu(GTSCMe), (C) Zn(ATSM₂)(DMSO), (D) Cu(PyTSM₂), (E) Zn(PyTSM₂)-(DMSO), (F) MeGTSM₂, (G) Cu(EtMeTSM₂), (H) PhGTSM₂, (I) Cu(PhGTSM₂), (J) Zn(PhGTSM₂)(H₂O).

În baza ligandului **H₄DAPtsz-Me**, autorii [13] relatează în anul 2005 sinteza compușilor coordinativi ai Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Cd și Pb, în acetonitril sau acetonă cu compoziția generală M(H₂DAPtsz-Me)(H₂O)_n. Utilizând metoda de recristalizare sau evaporarea lentă din soluțiile mamă au fost obținute cristale pentru compușii [Mn(H₂DAPtszMe)(EtOH)₂], [Pb(H₂DAPtsz-Me)] și [Zn(H₂DAPtszMe)]₂ · EtOH · 2H₂O. S-a stabilit că complexul în baza Mn posedă structură bipiramidă pentagonală, compusul în baza Pb este pentagon distorsionat, în timp ce complexul de Zn este un dimer ce prezintă o înconjurare octaedrică și tetraedrică a centrilor metalici. O astfel de varietate de structuri confirmă versalitatea liganzilor pentadentați bis-tiosemi-carbazonici.

Utilizând precursorul dioxidomolibdenului (VI) $[\text{Mo}^{\text{VI}}\text{O}_2(\text{acac})_2]$, în [14] cercetătorii relatează sinteza în baza ligandului $\text{H}_3\text{dfmp}(\text{tsc})_2$ în metanol generând compusul $[\text{Mo}^{\text{VI}}\text{O}_2\{\text{Hdfmp}(\text{tsc})_2\}(\text{H}_2\text{O})]$, în componența căruia bis-tiosemicarbazona se comportă ca ligand tridentat dibazic, unde un fragment tiosemicarbazonic nu coordonează.

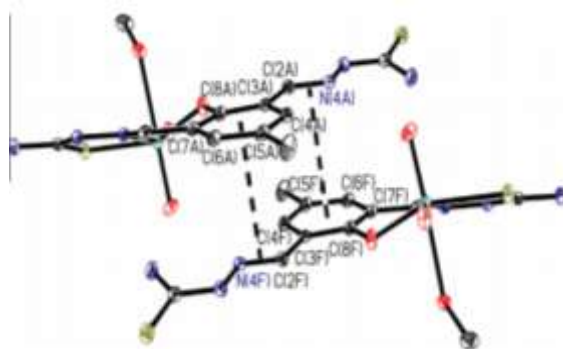


Fig.11. Structura cristalină a compusului $[\text{Mo}^{\text{VI}}\text{O}_2\{\text{Hdfmp}(\text{tsc})_2\}(\text{H}_2\text{O})]$.

Complexul s-a dovedit a fi un bun precursor catalizând reacția de oxidare a stirenului și ciclohexenei. În prezența bicarbonatului de sodiu, folosind H_2O_2 de 30%, stirenul se oxidează până la fenilacetaldehidă, în calitate de produs major (cca 93%) și oxidul de stiren ca produs minor (cca 7%). În cazul oxidării ciclohexenei, se obține selectiv 2-ciclohexan-1-ol. Respectiv, nu s-a obținut nicio conversie, în absența NaHCO_3 , a substratelor, demonstrându-se astfel importanța NaHCO_3 pentru catalizatori de tipul respectiv. La tratarea complexului cu NaHCO_3 și H_2O_2 în metanol se generează instantaneu în soluții specii de oxidoperoxido, considerați intermediari, responsabili de transferul de oxigen pe substraturi în timpul oxidării catalitice.

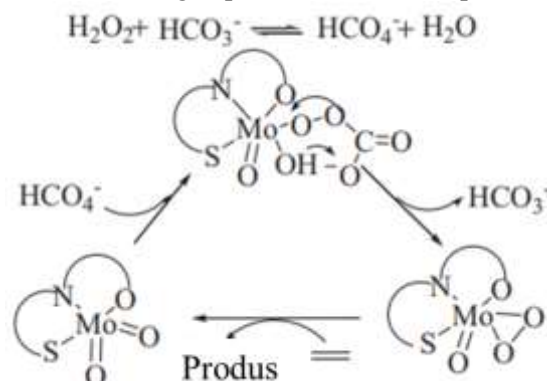


Fig.12. Mecanismul propus pentru reacția de oxidare catalitică a alchenelor.

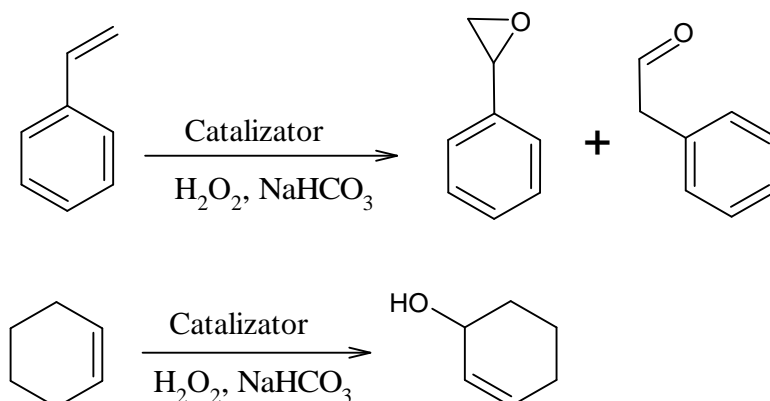


Fig.13. Reacția de oxidare catalitică a stirenului și ciclohexenei utilizând H_2O_2 în calitate de oxidant.

Așa reacție anterior a fost realizată folosindu-se în calitate de catalizator compusul coordinativ în baza vanadiului. Iar autorii [14] au observat că adăugarea NaHCO_3 în mediul de reacție contribuie la activarea

procesului de oxidare catalitică, atunci când se utilizează catalizatorul $[\text{Mo}^{\text{VI}}\text{O}_2\{\text{Hdfmp}(\text{tsc})_2\}(\text{H}_2\text{O})]$. Prin studierea detaliată a cinci parametri diferiți, și anume: efectul cantităților de oxidant (H_2O_2), catalizator, NaHCO_3 și solvent, precum și temperatura amestecului de reacție, autorii au optimizat condițiile de reacție pentru oxidarea maximă a compușilor organici anterior menționați.

Concluzii

Bis-tiosemicarbazonele reprezintă liganzi organici ce conțin două fragmente $=\text{N-NH-C(=S)-NH-R}$; activitatea lor biologică depinde de natura compusului carbonilic și de natura substituenților **R** din poziția N(4) al tiosemicarbazidei. Prin urmare, coordinarea liganzilor la metalele de tranziție contribuie la asamblarea monomerilor sau dimerilor, a căror activitate biologică se intensifică față de liganzii liberi. De menționat și faptul că compușii coordinativi în baza bis-tiosemicarbazonelor sunt mai puțin studiați comparativ cu cei în baza tiosemicarbazonelor, deci ei prezintă interes de cercetare din punct de vedere biologic, și anume – studierea activității antituberculoase, antiinflamatoare, antivirale, antimicrobiene și anticancer. Efectuând studiul bibliografic s-a stabilit că prezența substituenților din poziția diiminei și la atomul N terminal de natură hidrofobă a scăzut activitatea antiproliferativă a compușilor. Iar activitatea antioxidantă depinde de doi factori: de capacitatea / abilitatea compușilor de a pierde atomi de hidrogen, iar al doilea fiind stabilitatea radicalului format. La fel, complexii în baza bis-tiosemicarbazonelor pot fi investigați din punct de vedere catalitic, în chimia organică, cu posibilitatea de a obține selectiv produsul de reacție.

Referințe:

1. FLOQUET, S., MUÑOZ, M. C., GUILLOT, R., RIVIÈRE, E., BLAIN, G., RÉAL, J. and BOILLOT, M.-L. A wide family of pyridoxal thiosemicarbazone ferric complexes: Syntheses, structures and magnetic properties. In: *Inorganica Chimica Acta*, 2009, vol.362, no.1, p.56-64. DOI 10.1016/j.ica.2008.02.057
2. CASAS, J.S., GARCÍA-TASENDE, M.S. and SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. In: *Coordination Chemistry Reviews*, 2000, vol.209, no.1, p.197-261. DOI 10.1016/S0010-8545(00)00363-5
3. PAHONTU, E., JULEA, F., ROSU, T., PURCAREA, V., CHUMAKOV, Y., PETRENCO, P. and GULEA, A. Antibacterial, antifungal and *in vitro* antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. In: *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2015, vol.19, no.4, p.865-878. DOI 10.1111/jcmm.12508
4. GULEA, A., GUDUMAC, V., GARBUZ, O., CEBOTARI, D., SPINU, I., PIRVU, O., SARDARI, V., TAGADIUC, O., GOSTEV I., SPINU C. and SCOFERTA P. Antiproliferative And Antioxidant Activity of Nitrate-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-2-(2-Oxo-3-Methoxybenzylidene)hydrazinecarbo-thioamido]copper. In: *Международный научно-исследовательский журнал*, 2018, №2(68), c.19-22. DOI 10.23670/IRJ.2018.68.005
5. BINGUL, M. ŞENKUYTU, E., SAGLAM, M. F., BOGA, M., KANDEMIR, H. and SENGUL, I.F. Synthesis, photo-physical and antioxidant properties of carbazole-based bis-thiosemicarbazones. In: *Research on Chemical Intermediates*, 2019, vol.45, no.9, p.4487-4499. DOI 10.1007/s11164-019-03844-x
6. YAKAN, H. Preparation, structure elucidation, and antioxidant activity of new bis(thiosemicarbazone) derivatives. In: *Turk J. Chem.*, 2020, vol.44, no.4, p.1085-1099. DOI: 10.3906/kim-2002-76
7. REDDY, K., LEE, S., SESHIAH, K. and BABU, R. Synthesis, characterization of thiosemicarabzone metal complexes and antioxidant activity in different *in vitro* model systems. In: *Journal of the Serbian Chemical Society*, 2013, vol.78, no.2, p.229-240. DOI 10.2298/JSC120325099K
8. AL-AMEEN BARIZ, O.A. Synthesis, Characterization and Kinetic Study of Monomeric Complexes of Cyclohexane-1, 2- bis (Thiosemicarbazone) with Cobalt (II), Nickel (II) and Copper (II). In: *Journal of Science*, 2017, vol.28, p.48-54. DOI: 10.23851/mjs.v28i2.xxx
9. BROWN, C.A., KAMINSKY, W., CLABORN, K.A., GOLDBERG, K.I. and WEST, D.X. Structural Studies of 2,6-Diacetyl- and 2,6-Diformylpyridine Bis(thiosemicarbazones). In: *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2002, vol.13, no.1, p.10-18. DOI 10.1590/S0103-50532002000100003
10. FADY, N.A., SCOTT, D.A. SAMANTHA, J.B., CARMEN, de K., RICHARD, K.H. and CHRISTOPHER, J.P. The Evaluation of Metal Co-ordinating Bis-Thiosemicarbazones as Potential Anti-malarial Agents. In: *Medicinal Chemistry*, 2019, vol.15, no.1, p.51-58.

11. YU, P., DENG, J., CAI, J., ZHANG, Z., ZHANG, J., HAMID KHAN, M., LIANG, H. and YANG, F. Anticancer and biological properties of a Zn-2,6-diacetylpyridine bis(thiosemicarbazone) complex. In: *Metallomics*, 2019, vol.11, no.8, p.1372-1386. DOI 10.1039/C9MT00124G
12. ANJUM, R., PALANIMUTHU, D., KALINOWSKI, D.S., LEWIS, W., PARK, K.C., KOVACEVIC, Z., KHAN, I.U. and RICHARDSON, Des R. Synthesis, Characterization, and in Vitro Anticancer Activity of Copper and Zinc Bis (Thiosemicarbazone) Complexes. In: *Inorganic Chemistry*, 2019, vol.58, no.20, p.13709-13723. DOI 10.1021/acs.inorgchem.9b01281
13. PEDRIDO, R., BERMEJO, M.R., ROMERO, M.J., VÁZQUEZ, M., GONZÁLEZ-NOYA, A.M., MANEIRO, M., RODRÍGUEZ, M.J. and FERNÁNDEZ, M.I. Syntheses and X-ray characterization of metal complexes with the pentadentate thiosemicarbazone ligand bis(4-N-methylthiosemicarbazone)-2,6-diacetylpyridine. The first pentacoordinate lead(II) complex with a pentagonal geometry. In: *Dalton Trans*, 2005, no.3, p.572-579. DOI 10.1039/B416296J
14. MAURYA, M.R., SARKAR, B., KUMAR, A., RIBEIRO, N., MILIUTE, A. and PESSOA, J.C. New thiosemicarbazide and dithiocarbamate based oxidovanadium(IV) and dioxidovanadium(V) complexes. Reactivity and catalytic potential. In: *New Journal of Chemistry*, 2019, vol.43, no.45, p.17620-17635. DOI 10.1039/C9NJ01486A

Date despre autor:

Diana CEBOTARI, doctorandă, Școala doctorală Științe Biologice, Geomice, Chimice și Tehnologice, Universitatea de Stat din Moldova; Institut Lavoisier de Versailles.

E-mail: cebotaridiana1995@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0305-9548

Prezentat la 13.04.2022