

CZU: 541.49:546.56:547.497

SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE COMPUȘILOR COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU DERIVAȚII TIOSEMICARBAZONEI 8-FORMILCHINOLINEI

Elena STRATULAT, Sergiu ȘOVA, Viorel PRISACARI*,
Ana DIZDARI*, Ion CORJA, Aurel PUI**, Oleg PALAMARCIUC

Universitatea de Stat din Moldova

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

**Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” din Iași

În acest studiu este descrisă sinteza și analiza cristalografică a compusului coordinativ al cuprului(II) cu tiosemicarbazona 8-formilchinolinei. În soluții diluate la temperatura camerei, reactivii organici reacționează cu ionii de cupru(II) formând compuși de culoare galbenă, cu raportul de combinare metal:ligand = 1:1. Compusul coordinativ al cuprului(II) cu 4-feniltiosemicarbazona 8-formilchinolinei este caracterizat spectral printr-un maxim de absorbție localizat la $\lambda = 390$ nm. Curba de calibrare are un caracter liniar în domeniul de concentrații ale cuprului $2,5 \cdot 10^{-6} \div 4 \cdot 10^{-5}$ M. 4-feniltiosemicarbazona 8-formilchinolinei a fost propusă în calitate de reactiv pentru determinarea spectrofotometrică a cuprului. Metoda de determinare cantitativă a cuprului este binevenită în cazul când randamentul reacțiilor de formare a compușilor coordinativi cu liganzi organici este mic. Compusul [CuLAc] manifestă activitate antibacteriană față de bacteriile *Staphylococcus aureus* (tulpina 209-P), *Enterococcus faecalis* și *Proteus vulgaris*.

Cuvinte-cheie: compus coordinativ, cupru(II), tiosemicarbazona, activitate biologică, proprietăți optice.

SYNTHESIS, STRUCTURE AND PROPERTIES OF COPPER(II) COORDINATION COMPOUNDS WITH 8-FORMYLQUINOLINE THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES

In this study we show the synthesis and crystallographic investigation of Cu(II) coordination compounds with 8-formylquinoline thiosemicarbazone. In dilute solutions the copper ions react with organic reagents at room temperature to form 1:1 = metal:ligand yellow coloured complexes. Complex of copper(II) with 8-formylquinoline 4-phenylthiosemicarbazone in aqueous ethanol solution is characterized by a maximum absorption located at $\lambda = 390$ nm. The calibration curve has a linear character in the range of copper concentrations $2.5 \cdot 10^{-6} \div 4 \cdot 10^{-5}$ M. The 8-formylquinoline 4-phenylthiosemicarbazone is proposed for the spectrophotometric determination of copper(II) ions in solution. The method has been successfully applied for the determination of copper when the yield of coordination reactions with organic ligands is small. Compound [CuLAc] exhibiting antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* (strain 209-P), *Enterococcus faecalis* and *Proteus vulgaris* bacteria.

Keywords: coordination compound, copper(II), thiosemicarbazones, biological activity, optical properties.

Introducere

Studiul surselor bibliografice consacrate tiosemicarbazonei 8-formilchinolinei și derivaților ei confirmă încă o dată interesul larg față de această clasă de reactivi organici și compușii coordinativi cu elementele de tranziție formați. În plan de generalizare este bine conturat comportamentul acestor compuși în calitate de liganzi tridentati, care formează cu metalele legături chimice, folosind setul de atomi N, N, S sau N, N, N. Efectul de coordinare amplifică proprietățile acido-bazice ale liganzilor. Deși au fost semnalate cazuri de coordinare a ambelor forme posibile (moleculară și ionică), tendința de deprotonare este favorizată atât de coordinare, cât și de natura substituentului din fragmentul tiosemicarbazidic; când ligandul este coordonat în stare moleculară este preferată forma tionică [1-4]. Raportul molar de combinare M : L depinde de natura metalului și, parțial, de cea a substituenților. Pentru cupru (ionul cel mai detaliat cercetat în acest aspect), se cristalizează tendințe de formare a compușilor cu raportul molar de combinare 1:1. Geometria acestor combinații este diversă, dar mai des se întâlnește configurația tetragonal-piramidală, cu aranjarea în planul bazal al ligandului tridentat. În ultimul timp s-a constatat că compușii cuprului cu liganzi derivați ai tiosemicarbazidei posedă proprietăți antineoplastice, bacteriostatice, antivirale și fungice [5-9].

Material și metode

Reactivii chimici de puritate înaltă (97-99,9%) utilizați au fost procurați de la companiile „Acros Organics”, „Alfa Aesar” și „Sigma Aldrich”, fiind folosiți pentru sinteze și studiu fără o purificare prealabilă. Sinteza tiosemicarbazonei 8-formilchinolinei a fost efectuată conform metodei descrise în [3].

Prepararea soluțiilor de lucru

Soluția sării de cupru a fost preparată prin dizolvarea probelor cântărite de nitrat de cupru(II) în apă distilată. Soluția a fost standardizată ulterior utilizând metoda titrării iodometrice [10]. Soluția inițială de ligand 4-feniltiosemicarbazona 8-formilchinolinei, cu concentrația $5 \cdot 10^{-5}$ mol/L, a fost pregătită din probă cântărită prin dizolvarea reactivului în alcool etilic. Concentrația constantă a ionilor de hidrogen la studiul proceselor de formare a compușilor coordinativi în soluție a fost asigurată prin adăugarea unei soluții tampon $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{COONa}$ cu $\text{pH}=6$ [11].

Analiza cu raze X

Monocristale de culoare verde aceforme pentru studii de difracție cu raze X au fost obținute prin evaporarea lentă a soluției etanolice.

Măsurătorile de difracție pe monocristal au fost efectuate utilizând un difractomeru de tip XCALIBUR CCD echipat cu o sursă de raze X Mo-K α . Monocristalul a fost fixat la o distanță de 40 mm față de detector colectând 388 de cadre fiecare, având timpul de expoziție 5 s, iar incrementul $\omega = 1^\circ$. Procedeele de determinare a parametrilor celulei elementare, precum și integrarea datelor experimentale, au fost efectuate cu ajutorul pachetului de programe CrysAlis de la Oxford Diffraction. Modelul structurii cristaline a fost stabilit prin metoda directă folosind pachetul de programe Olex 2 [12], metoda SHELXS fitată prin SHELXL-91 în varianta "full-matrix" pe bază de F_o^2 [13]. Deplasările termice ale tuturor atomilor, cu excepția atomilor de hidrogen, au fost fitate în baza modelului anizotrop. Atomii de hidrogen au fost aranjați în poziții fixe formând o geometrie rigidă cu atomii de carbon față de care sunt legați prin legături chimice. Atomii de hidrogen aparținând atomilor de azot au fost poziționați în rezultatul analizei Fourier în concordanță cu tipul de hibridizare și parametrii legăturilor de hidrogen corespunzătoare. Datele cristalografice sunt prezentate în Tabelele 1 și 2.

Tabelul 1**Parametrii cristalografici și detaliile de fitare a structurii compusului [CuLAC]**

Formula Empirică	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{CuN}_4\text{O}_2\text{S}$
M_r	351.87
Temperatura/K	173.00(10)
Sistemul cristalin	triclinic
Grupul spațial	P-1
$a/\text{Å}$	8.2633(6)
$b/\text{Å}$	10.0489(6)
$c/\text{Å}$	10.2125(6)
$\alpha/^\circ$	93.816(5)
$\beta/^\circ$	111.929(6)
$\gamma/^\circ$	113.831(6)
$V/\text{Å}^3$	695.57(8)
Z	2
$D_{\text{calc}}/\text{mg}/\text{mm}^3$	1.680
μ/mm^{-1}	1.729
Dimensiunea cristalului/ mm^3	$0.10 \times 0.20 \times 0.40$
$\theta_{\text{min}}, \theta_{\text{max}}(^\circ)$	4.44 - 52.74
Reflexe colectate	5741
Reflexe asimetrice	2839 [$R_{\text{int}} = 0.0323$]
Date/restraints/parametri	2839/0/191
$R_1^a(I > 2\sigma(I))$	0.0349
wR_2^b (toate datele)	0.0777
GOF ^c	1.035
Largest diff. peak/hole/ $e \text{ Å}^{-3}$	0.40/-0.39

Tabelul 2

Valorile lungimilor legăturilor (Å) și a unghiurilor (°) în compusul [CuLAc]

Legături	Valoarea (Å)	Unghiuri	Valoarea (°)
Cu1-N1	2.023(2)	N1-Cu1-S1	164.17(6)
Cu1-N2	1.9639(19)	N2-Cu1-N1	92.44(9)
Cu1-O1	1.9704(16)	N2-Cu1-O1	165.48(8)
Cu1-S1	2.2482(8)	N2-Cu1-S1	86.03(7)
N2-N3	1.381(3)	O1-Cu1-N1	92.48(8)
C7-C6	1.391(4)	O1-Cu1-S1	92.86(6)
C7-N1	1.339(3)	C7-N1-C8	117.7(2)
C6-C5	1.360(4)	C7-N1-Cu1	116.12(18)
C5-C9	1.416(3)	C8-N1-Cu1	125.25(15)
C9-C8	1.407(4)	C10-N2-Cu1	124.38(17)
C9-C4	1.416(4)	C10-N2-N3	114.84(19)
C8-C1	1.442(3)	N3-N2-Cu1	120.27(17)
C8-N1	1.382(3)	C11-N3-N2	114.29(19)
C1-C2	1.390(4)	C12-O1-Cu1	104.64(15)
C1-C10	1.441(4)	C11-S1-Cu1	94.81(10)
C2-C3	1.397(4)	N1-C7-C6	123.8(3)
C3-C4	1.368(3)	C5-C6-C7	119.5(2)
C10-N2	1.293(3)	C6-C5-C9	119.1(3)
C11-N3	1.323(3)	C5-C9-C4	120.7(3)
C11-N4	1.331(3)	C8-C9-C5	118.7(2)
C11-S1	1.743(2)	C8-C9-C4	120.6(2)
C12-C13	1.500(3)	C9-C8-C1	118.8(2)
C12-O1	1.286(3)	N1-C8-C9	121.2(2)
C12-O2	1.239(3)	N1-C8-C1	120.0(2)
		C2-C1-C8	117.9(2)
		C2-C1-C10	115.9(2)
		C10-C1-C8	126.1(2)
		C1-C2-C3	122.8(2)
		C4-C3-C2	119.6(3)
		C3-C4-C9	120.2(3)
		N2-C10-C1	127.3(2)
		N3-C11-N4	117.3(2)
		N3-C11-S1	124.37(19)
		N4-C11-S1	118.4(2)
		O1-C12-C13	117.3(2)
		O2-C12-C13	120.2(2)
		O2-C12-O1	122.6(2)

Studiul spectrofotometric

Spectrele electronice de absorbție au fost înregistrate la spectrofotometrul Cary 300 UV-Vis, în domeniul 200-600 nm, și utilizate cuve de cuarț cu l=1 cm.

*Procedee de sinteză***[CuLAc]**

Cantități echimolare de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,200 g) și tiosemicarbazonă a 8-formilchinolinei (0,230 g) se dizolvă separat în amestecul format din 8 ml soluție CH_3COOH cu concentrația molară 0,1 mol/l și 10 ml etanol. Compusul coordinativ se obține prin amestecarea soluțiilor fierbinți (50-60°C). Cristalele formate după

12 ore, de culoare verde aceforme, se filtrează, se spală cu apă acidulată cu CH_3COOH , cu cantități mici de etanol și eter dietilic.

Pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{CuN}_4\text{O}_2\text{S}$ s-a calculat, %: Cu 18.06; C 44.37; H 3.44; N 15.92; S 9.11

S-a determinat, %: Cu – 18.02; C – 44.25; H – 3.22; N – 15.75; S – 9.02.

Metode de testare a proprietăților antibacteriene

În calitate de test-microbieni pentru experimentele *in vitro* au fost folosite microorganismele gram-pozitive și gram-negative. Din grupa microbilor gram-pozitivi au fost incluși *Staphylococcus aureus* tulpina (209-P) și *Enterococcus faecalis*. Grupa microbilor gram-negativi folosiți este alcătuită din tulpinile *Escherichia coli* (t. ATCC 25922), *Proteus vulgaris* (t. HX 19222) și *Pseudomonas aeruginosa* (t. ATCC 27853). Pentru însămânțare a fost folosită cultura microorganismelor indicate crescută pe geloză peptonată timp de 18 ore, spălată cu soluție izotonică de clorură de sodiu. Doza de însămânțare a constituit 500000 de corpi microbieni la 1 ml de mediu nutritiv. După amestecarea inoculatelor de culturi bacteriene cu soluțiile substanței cercetate, tuburile au fost termostatare timp de 24 și 48 de ore la temperatura 37°C . Pentru control au fost folosite mediile nutritive însămânțate cu aceleași tulpini fără substanța studiată. Evaluarea s-a efectuat vizual conform metodei descrise în [14].

Toxicitatea acută (DL_{50}) a fost determinată conform metodei descrise în [15]. Pentru experiment au fost selectați șobolani albi cu masa corporală ~200 g (5 masculi și 5 femele). Suspensia obținută în rezultatul amestecării substanței date cu apă distilată s-a administrat șobolanilor „per os”, cu ajutorul seringii de 5 ml, câte 3 ml, în doză totală de 1000 mg/kg. Animalele s-au aflat sub observație pe parcursul a 14 zile. Au fost notate starea generală a animalelor, particularitățile de comportament, intensitatea și caracterul activității motorii, frecvența și intensitatea respirației, starea învelișului pielos, culoarea mucoaselor vizibile, caracterul alimentației și alți indicatori.

Rezultate și discuții

Rezultatul analizei cu raze X pe monocristal pentru compusul coordinativ obținut la interacțiunea acetatului de cupru(II) cu tiosemicarbazona 8-formilchinolinei a arătat că compusul are o structură cristalină moleculară formată din unități coordinative neutre $[\text{CuLAc}]$, unde L^- reprezintă forma anionică a tiosemicarbazonei 8-formilchinolinei. Atomul de cupru are o coordinare plan-pătrată N_2OS ușor distorsionată. Suma unghiurilor de valență pe lângă atomul de Cu este egală cu 333.81° . Tiosemicarbazona 8-formilchinolinei se manifestă ca un ligand tridentat în stare monodeprotonată. Sfera de coordinare a atomului de cupru se completează prin coordonarea anionului acetat. Având în vedere distanța interatomică Cu1-O1 egală cu $1.970(2)$ Å și separarea atomului O2 la o distanță de $2.602(2)$ Å față de atomul de cupru, se poate concluziona că anionul de acetat acționează ca un ligand monodentat. Totodată, atomul O2 participă în calitate de acceptor la formarea unei legături de hidrogen intermoleculare, în care gruparea NH_2 îndeplinește funcția de donator.

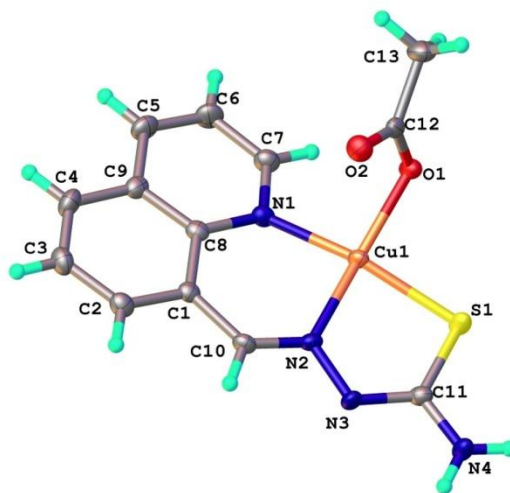


Fig.1. Structura moleculară a compusului $[\text{CuLAc}]$.

Această interacțiune, cumulată cu o altă legătură intermoleculară de hidrogen N-H...N, conduce la asocierea moleculelor [CuLAc] în rețeaua cristalină cu formarea unor benzi supramoleculare orientate paralel cu direcția cristalografică (001), după cum este prezentat în Figura 2. Parametrii legăturilor de hidrogen: N4-H...N3 [N4-H 0.88 Å, H...N3 2.16 Å, N4...N3(1 - x, 1 - y, 2 - z) 3.024(3) Å, N4-H...N3 166.7°]; : N4-H...O2 [N4-H 0.88 Å, H...O2 2.19 Å, N4...O2(-1 + x, y, z) 2.934(3) Å, N4-H...O2 142.0°].

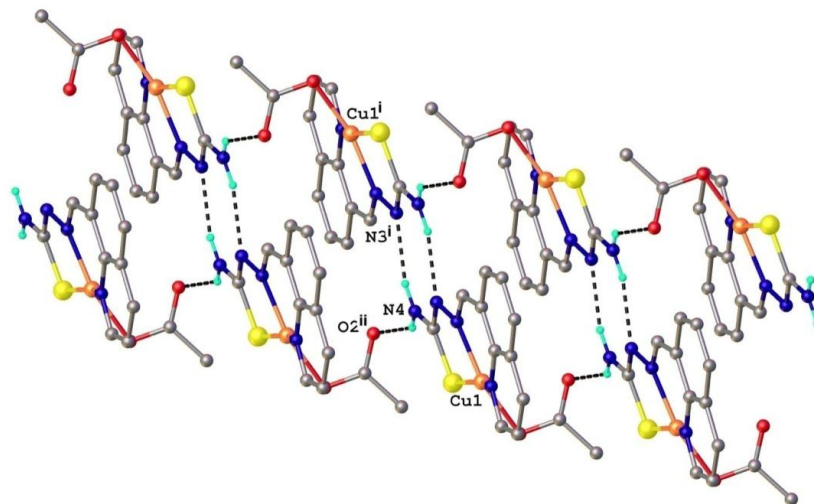


Fig.2. Formarea benzilor supramoleculare în structura cristalină.

Pentru elucidarea aplicării reacției de formare a compușilor complecși ai cuprului cu tiosemicarbazona 8-formilchinolinei și derivații ei în chimia analitică, a fost studiat comportamentul lor în soluție.

Analiza dependenței absorbanței sistemului Cu^{2+} +HQATSC de pH-ul soluției relatează că în domeniul de $\text{pH} > 5,5$ valoarea absorbanței variază cu schimbarea pH-ului, atinge maximumul și rămâne constantă pentru un domeniu de $\text{pH} > 5,5$ (Fig.3).

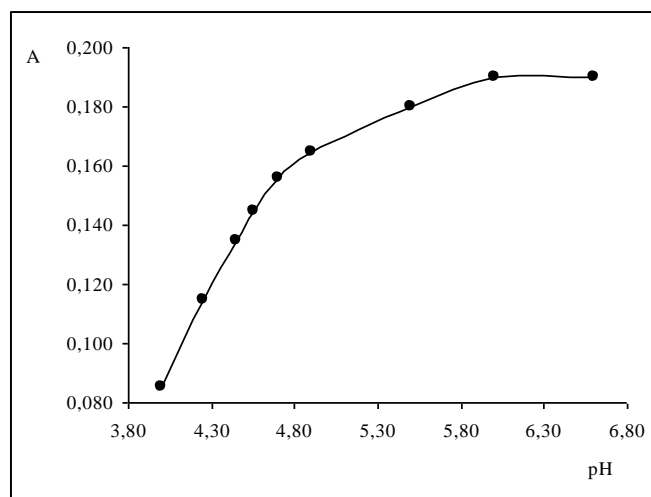
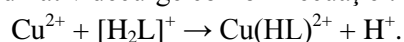


Fig.3. Variația $A=f(\text{pH})$, $\lambda=390 \text{ nm}$, $C(\text{Cu}^{2+})=1,75 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{HQATSC})=1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

Reprezentarea grafică $\lg \frac{A}{A_0 - A} = f(\text{pH})$ este o dreaptă, cu panta aproape de unitate (Fig.4). Aceasta

confirmă faptul că reacția de formare a compusului coordinativ este însoțită de eliberarea unui proton. Dat fiind faptul că în acest domeniu de pH reactivul organic există în forma $[\text{H}_2\text{L}]^+$, este rezonabil să se admită că reacția de formare a compusului coordinativ decurge conform ecuației:



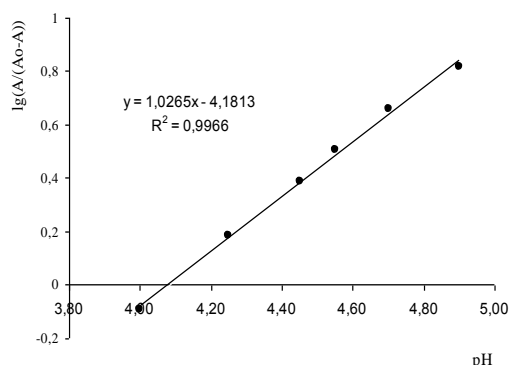


Fig.4. Variația $\lg(A/(A_0-A))=f(\text{pH})$, $\lambda=390 \text{ nm}$, $C(\text{Cu}^{2+})=1,75 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{HQATSC})=1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

În Tabelul 3 sunt prezentați parametrii procesului de formare a compușilor coordinativi ai cuprului cu derivații tiosemicarbazonei 8-formilchinolinei. Din studiul realizat este evident că substituenții din poziția 4 a fragmentului tiosemicarbazidic influențează comportamentul reactivului prin modificarea unor parametri, lăsând neschimbat raportul de combinare și domeniul optim de formare.

Tabelul 3

Parametrii de formare și de stabilitate ai compușilor coordinativi ai cuprului

Parametrul	Ligandul			
	HQATSC	EtHQATSC	PhHQATSC	HQASC
λ_{max} , nm (necoordinat)	330	325	340	320
λ_{max} , nm (compus coordinativ)	390	390	390	360
Raport de combinare	1:1	1:1	1:1	1:1
ϵ , $\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	10400	12250	15470	6600
pH optimal	5,8 – 6,8	5,5 – 7,0	5,5 – 6,5	5,6 – 6,5
$\lg\beta$ (condițional)	6,64	6,56	6,02	5,69

Analiza acestor date relatează despre păstrarea în toate cazurile a unui raport molar de combinare constant. Prezența substituenților, indiferent de natura lor, sporește absorbanta molară a compușilor. În cazul 4-fenil derivatului, intensitatea colorației compușilor coordinativi crește de 1,5 ori. Chiar dacă componența compusului format de semicarbazona 8-formilchinolinei cu cupru rămâne cea observată pentru tio-analog, absorbivitatea molară și stabilitatea scad vădit (Tab.3).

Formarea compușilor colorați cu o absorbantă relativ mare înzestreaază reactivii studiați cu proprietăți prețioase pentru a fi testați în calitate de reactivi spectrofotometrici pentru determinarea conținutului cuprului. Mai atractivă pare a fi 4-feniltiosemicarbazona 8-formilchinolinei.

Banda de la 340 nm caracteristică reactivului organic 4-feniltiosemicarbazona 8-formilchinolinei își reduce intensitatea și apare o bandă nouă, maximumul căreia se poziționează la 390 nm. Înregistrarea spectrului în varianta diferențială (PhHQATSC+Cu)/PhHQATSC la aceleași valori de pH conduce la separarea componente compusului coordinativ (Fig.5). La această lungime de undă reactivul organic nu posedă absorbantă, fapt ce simplifică studiul spectrofotometrică a procesului de formare a compușilor coordinativi cu aplicare în chimia analitică.

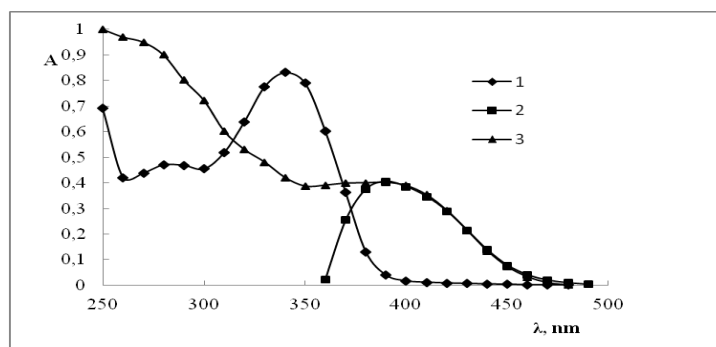


Fig.5. Spectrele de absorbție a ligandului PhHQATSC (3) și a complexului (1,2).

Determinarea conținutului de cupru în compușii coordinativi

O probă cântărită de compus coordinativ, care conține nu mai mult de 5 mg de cupru, se tratează cu 0,5-1 ml de acid sulfuric concentrat și cu 1-2 ml de soluție concentrată de peroxid de hidrogen într-un balon Kjeldahl. După mineralizare proba se transferă cantitativ într-un balon cotat de 250 ml și se aduce până la cotă cu apă distilată. Un volum de 5 ml din această soluție se trece într-un balon de 25 ml, se adaugă 5 ml de alcool etilic, 5 ml de soluție de PhHQATSC de $1,6 \cdot 10^{-4}$ mol/l, 5 ml de soluție tampon cu pH = 6 și se aduce până la cotă. Se măsoară absorbanta în cuve de 1 cm la lungimea de undă 390 nm, folosind soluția de comparație preparată conform prescripțiilor de mai sus, fără a se adăuga cupru. Concentrația soluției finale se determină din curba de calibrare (Fig.6).

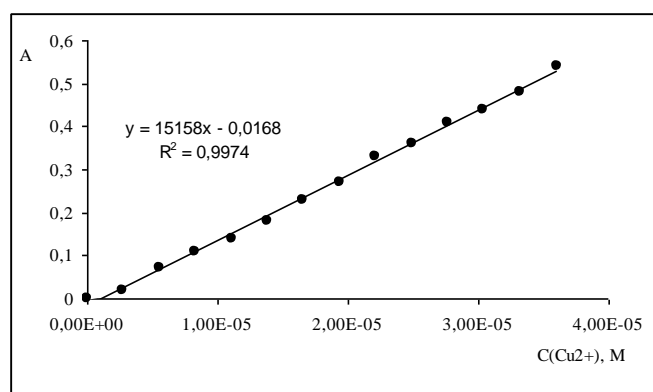


Fig.6. Curba de calibrare $C_{const}(\text{PhHQATSC})=1,6 \cdot 10^{-4}\text{M}$, pH=6, $\lambda=390\text{nm}$.

Pentru testare a fost analizat conținutul cuprului în 3 probe separate de bis(saliciliden)-S-metilizotiosemicarbazidatul de cupru, recristalizat din cloroform. Rezultatele analizei sunt prezentate în Tabelul 4. Rezultatul mediu găsit este $(16,94 \pm 0,10) \%$.

Tabelul 4

Rezultatele analizei cuprului în probe de bis(saliciliden)-S-metilizotiosemicarbazidatul de cupru

$m_{\text{probei}}, \text{g}$	$m(\text{Cu})_{\text{găsit}}, \text{mg}$	$\omega(\text{Cu})_{\text{calculat}}, \%$	$\omega(\text{Cu})_{\text{găsit}}, \%$
0,0124	2,10	17,00	16,93
	2,12		17,10
	2,10		16,93
0,0175	3,01		17,20
	2,96		16,91
	2,94		16,80
0,0143	2,41		16,85
	2,40		16,78
	2,43		16,99

$(16,94 \pm 0,10)$

Pentru controlul veridicității rezultatelor înregistrate a fost folosită metoda adaosurilor, pornind de la o soluție standard, care conținea 1000 ppm de cupru. Folosind acest standard, a fost pregătită o soluție de lucru cu concentrația 10 ppm ($C=1,5738 \cdot 10^{-4}$ M). În balonul cotat cu capacitatea de 25 ml se adaugă 1 ml de soluție cu concentrație necunoscută, 1 ml de soluție 4-PhHQATSC ($C=4 \cdot 10^{-3}$ M) și se aduce la cotă cu soluție tampon acetat pH=6. Concentrația C_x se determină folosind curba de calibrare. În al doilea balon cotat cu capacitatea de 25 ml se adaugă 3 ml de soluție de lucru ($C=1,5738 \cdot 10^{-4}$ M), 1 ml de soluție cu concentrație necunoscută, 1 ml de soluție 4-PhHQATSC ($C=4 \cdot 10^{-3}$ M) și se aduce la cotă cu soluție tampon acetat pH=6. Se măsoară absorbantele A_x și A_{x+st} și se determină concentrația de control C_{st} . O selecție de date experimentale este prezentată în Tabelul 5.

Tabelul 5

Rezultatele determinării veridicității analizelor conținutului de cupru prin metoda recuperării

A_x	$C_x \cdot 10^5, M$	A_{x+st}	$m_{introdus} \cdot 10^{-2}, mg$	$m_{găsit} \cdot 10^{-2}, mg$	R, %
0,3	2,0927	0,58	3,000	3,097	103,23
0,32	2,2249	0,62		3,313	110,44
0,42	2,8855	0,69		2,947	98,23
0,44	3,0176	0,70		2,831	94,37
0,24	1,6964	0,51		3,013	101,03
0,12	0,9037	0,37		2,991	99,70

Testarea biologică a compusului [CuLAc]

Furacilina este cunoscută în calitate de substanță cu proprietăți antimicrobiene [16]. Dezavantajul furacilinei constă în faptul că întrebuințarea ei este limitată, deoarece manifestă o activitate antibacteriană insuficientă. În calitate de cea mai apropiată soluție servesc compușii coordinați ai cuprului (II) tiosemicarbazona 8-formilchinolinei cu formula generală CuHLX, unde X este ionul clorură, nitrat sau perclorat [17]. Neajunsul compușilor sus-menționați este toxicitatea lor sporită.

Cea mai înaltă activitate antibacteriană a compusului acetato-(8-formilchinolintio-semicarbazono) cupru(II) se manifestă față de *Enterococcus faecalis*. Acțiunea lui bacteriostatică și bactericidă prevalează acțiunea furacilinei de 8 ori (CMI constituie 4,68 $\mu g/ml$; CMB-9,37 $\mu g/ml$) (Tab.6). Față de *Staphylococcus aureus* (tulpina 209-P) activitatea bacteriostatică a substanței prevalează acțiunea furacilinei de 2 ori și constituie 9,37 $\mu g/ml$, iar activitatea bactericidă de 4 ori (CMB – 9,37 $\mu g/ml$). Concentrația minimă de inhibiție și concentrația minimă bactericidă față de *Proteus vulgaris* constituie 75 $\mu g/ml$, ceea ce demonstrează că acțiunea bacteriostatică a substanței prevalează acțiunea furacilinei de 2 ori, acțiunea bactericidă – de 4 ori. Activitatea bacteriostatică și bactericidă a substanței față de *Pseudomonas aeruginosa* este la nivelul activității furacilinei (Tab.6).

Tabelul 6

Concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CMB) a compusului coordinațiv acetato-(8-formilchinolintio-semicarbazono) cupru(II) față de microorganisme-teste ($\mu g/ml$)

Microorganismele gram-pozitive				Microorganismele gram-negative					
<i>Staphylococcus aureus</i> (t. 209-P)		<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Escherichia coli</i> (t. ATCC 25922)		<i>Proteus vulgaris</i> (t. HX 19222)		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (t. ATCC 27853)	
CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
9,37	9,37	4,68	9,37	75	75	75	75	300	300

Studiul toxicității compusului coordinațiv a arătat că pe parcursul perioadei de observație atât în grupul animalelor supuse experimentului, cât și în grupul de control decese nu au fost observate. Lipsa deceselor demonstrează lipsa toxicității substanței cercetate pentru șobolani la o administrare unică de 1000 mg/kg (Tab.7). În rezultatul supravegherii semne de intoxicație n-au fost observate. Doza medie a letalității (DL_{50}) la administrarea perorală a substanței cercetate pe șobolani albi e mai mare de 1000 mg/kg. Astfel, substanța cercetată se referă la substanțe cu toxicitate joasă (ГОСТ 12.1.007-76).

Tabelul 7

Titarea DL_{50}

Doza, mg/kg	Numărul animalelor experimentale	Zilele de observație														Numărul animalelor decedate	Letalitatea (%)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
1000	*5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
1000	**5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0

*-femelă; ** - mascul

Concluzii

Tiosemicarbazona 8-formilchinolinei formează cu acetatul de cupru(II) un compus coordinativ în care ligandul este tridentat și coordonează cu setul de atomi donori N,N,S. Raportul molar de combinare metal-ligand este 1:1. Coordinarea influențează atât comportamentul atomului central, cât și cel al ligandului.

Metoda de determinare cantitativă a cuprului, propusă în prezenta lucrare, este binevenită în cazul când randamentul reacțiilor de formare a compușilor coordinativi cu liganzi organici este mic sau când cantitatea de substanță disponibilă este prea mică pentru a efectua analize clasice, iar tehnici sofisticate cu limită mică de detecție nu sunt în dotarea laboratoarelor. Compusul coordinativ studiat manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de bacteriile *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* și *Pseudomonas aeruginosa* și depășește de 2-8 ori activitatea antibacteriană a furacilinei, utilizată în medicină. Acest compus nu este toxic.

Referințe:

- CASAS J.S., GARCIA-TASENDE M.S., SORDO J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. In: *Coord. Chem.Rev.*, 2000, vol.209, p.197-261.
- WEST D.X., CHIKATE R.C., SONAWANE P. Thiosemicarbazone complexes of copper (II): structural and biological studies. In: *Coord. Chem.Rev.*, 1993, vol.123(1,2), p.49-71.
- BOUROSH, P.N., REVENKO, M.D., STRATULAT, E.F., WICHER, B., GDANIEC, M., KORZHA, I.D. Synthesis and structure of new copper(II) coordination compounds with 8-quinoline aldehyde semicarbazones and thiosemicarbazones. In: *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2014, vol.59, no.6, p.545-557.
- REVENKO, M.D., BOUROSH, P.N., STRATULAT, E.F., GDANIEC, M., LIPKOWSKI, YA., KORZHA, I.D., SIMONOV, YU.A. Synthesis and structure of copper(II) coordination compounds with 8-quinolinecarboxaldehyde thio- and 4-phenylthiosemicarbazones. In: *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2010, vol.55, no.9, p.1387-1397.
- BROWN J.N., AGRAWAL K.C. Crystal and molecular structure of α -(N)-heterocyclic Carboxaldehyde Thiosemicarbazones. I. Structure of 2-formyl- 4-phenylpyridine Thiosemicarbazone Dimethylformamide. In: *Acta. Cryst.*, 1977, vol.B33, p.980-984.
- GARG B.S., JAIN V.K. Analytical Application of Thiosemicarbazones and Semicarbazones. In: *Microchem. J.*, 1988, vol.38, p.144-169.
- LIBERTA A.E., WEST D.X. Antifungal and antitumor activity of heterocyclic thiosemicarbazones and their metal complexes: current status. In: *BioMetals.*, 1992, vol.5, p.121-126.
- WEST, D.X. et al. Copper(II) complexes of 6-methyl-2-formylpyridine ⁴N-substituted thiosemicarbazones. In: *Trans. Metal Chem.*, 1994, vol.19(2), p.195-200.
- ELO H. et al. Antimicrobial activity of two antitumor agents and ribonucleotide reductase inhibitors, pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and the acetate form of its copper(II) chelate. In: *Zeitschrift fur Naturforschung – Section C Journal of Biosciences*, 2007, vol.62(7-8), p.498-506.
- REVENCO, M., SÎRGI, I., CHETRUȘ, P. *Titrimetrie*. Chișinău, 1998, p.233-237.
- ЛЮРЬЕ, Ю.Ю. *Справочник по аналитической химии*. Москва: Химия, 1988. 238 с.
- DOLOMANOV, O.V., BOURHIS, L.J., GILDEA, R.J., J.HOWARD, A.K., PUSCHMANN, H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program, In: *J. Appl. Cryst.*, 2009, no42, p.339.
- SHELDRICK, G.M. SHELXS. In: *Acta Cryst.* A64, 2008, p.112.
- Методические рекомендации по определению чувствительности стрептококков к антибиотикам*. Москва, 1985, с.6-8.
- ПЕРШИН, Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. Москва: Медицина, 1971, с.100-106, 318-320, 509.
- МАШКОВСКИЙ, М.Д. *Лекарственные средства*. Часть 2. Кишинэу, 1990, с.264.
- REVENKO, M.D., PRISACARI, V., DIZDARI, A., STRATULAT, E., CORJA, I., PROCA, L. Synthesis, antibacterial, and antifungal activities of 8-quinolinealdehyde chalcogensemicarbazones and their copper(II) complexes. In: *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2011, vol.45, no6, p.351-354.

Notă: Lucrarea a fost efectuată în cadrul Proiectului Instituțional 11.817.04.18F.

Prezentat la 10.11.2017