COMPUȘI COORDINATIVI AI FIERULUI(III) CU UNELE TIOSEMICARBAZONE $N^{(4)}$ – SUBSTITUITE ALE DERIVAȚILOR SALICIL ALDEHIDEI ȘI CINAM ALDEHIDEI

IRON(III) COORDINATION COMPOUND WITH SOME $N^{(4)}$ –SUBSTITUTED THIOSEMICARBAZONES OF SALICYL ALDEHYDE AND CINNAMIC ALDEHYDE DERIVATIVES

CZU: 544.142.3:547-304.6 **https://doi.org/10.59295/spd2024n.71**

Maria BÎRCĂ,
ORCID: 0000-0001-5041-6520
e-mail: maria.birca@usm.md
Universitatea de Stat din Moldova
Roman RUSNAC,
ORCID: 0000-0002-5713-5251
e-mail: roman.rusnac@usm.md
Universitatea de Stat din Moldova
Aurelian GULEA,
ORCID: 0000-0003-2010-7959
e-mail: aurelian.gulea@usm.md
Universitatea de Stat din Moldova

Summary. *In this paper, the purpose of synthesis of Fe(III) coordination compounds with some $N^{(4)}$-substituted thiosemicarbazones of salicyl aldehyde and cinnam aldehyde derivatives was pursued: which contain as a radical in the $N^{(4)}$ position: tert-butyl, cyclohexyl; allyl, methyl. The structure of thiosemicarbazones $H_nL^{1\text{-}5}$ was confirmed by FTIR spectroscopy and TLC analysis, melting point and NMR spectra. Based on the above-mentioned ligands, 5 coordination combinations were obtained, the research of which was carried out with the help of infrared spectroscopy. All synthesized compounds are being researched for their biological properties: antimicrobial and antifungal, as well as antioxidant capacities.*

Keywords: *coordinating compounds; iron(III) ions; thiosemicarbazones; salicylic/cinnamic aldehyde*

Cuvinte-cheie: *compuși coordinativi; ioni de fierul(III); tiosemicarbazone; salicil/cinam aldehida*

INTRODUCERE

Este cunoscut faptul, că majoritatea medicamentelor utilizate în practica medicală sunt substanțe organice. Dar sunt multe cazuri, când în urma coordinări acestor substanțe organice cu ionii metalelor de tranziție, se generează o gamă de compuși co-

ordinativi, ce posedă o varietate de activități biologice: antitumoral [1], antimicrobian [2-3], antifungic [4], etc. Astfel, tiosemicarbazonele, precum și compușii coordinativi ai fierului(III) cu liganzii respectivi, prezintă un interes semnificativ datorită diverselor lor aplicații biofarmaceutice [3-5]. Organismele vii acumulează și transportă ionii metalelor de tranziție, atât pentru a asigura concentrații adecvate pentru utilizarea în metaloproteine sau cofactori. Infecțiile microbiene sunt în prezent larg răspândite în spitale și în centrele de sănătate comunitare și reprezintă o cauză majoră de deces la nivel mondial. Tiosemicarbazidele şi tiosemicarbazonele prezintă interes deosebit datorită activității lor împotriva gripei, variolei, malariei, cancerului și tuberculozei. Coordinarea lor cu metalele tranziționale, uneori, sporesc spectaculos potențialul lor de activitate biologică. Acțiunea fungicidă a acestor compuși se datorează capacității lor de a forma chelați mai stabili cu metalele esențiale din compoziția micozelor [4,5-6].

În calitate de scop autori au avut **s**inteza compușilor coordinativi ai fierului(III) cu tiosemicarbazone în baza aldehidei cinamice, aldehidei salicilice și derivaților acestora, determinarea compoziției și proprietăților fizico-chimice ale lor.

MATERIALE ȘI METODE

2.1 Metode de sinteză a compușilor coordinativi

Pentru a atinge scopul de a obține compuși coordinativi ai fierului (III) cu unele tiosemicarbazone (**L**$^{1\text{-}5}$), au fost sintetizate tiosemicarbazone după cea mai convenabilă metodă:

- N-metil-3-(fenilaliliden)hidrazinecarbotioamidei (**HL**^{1})
- N-(*terț*-butil)-2-(3-etoxi-2-hidroxibenziliden)hidrazincarbotioamidei (**H$_2$L**^{2})
- N-ciclohexil-2-(2,4-dihidroxibenziliden)hidrazincarbotioamidei(**H$_2$L**^{3})
- N-(but-3-en-1-il)-2-(2-hidroxibenziliden)hidrazincarbotioamidei (**H$_2$L**^{4})
- N-ciclohexil-2-(4-(dietilamin)-2-hidroxibenziliden)hidrazincarbotiamidei (**H$_2$L**^{5})

reacțiile de condensare dinte tiosemicarbazide cu compușii carbonilici corespunzători. Aceste sinteze au fost realizate după procedura generală a reacțiilor date, descrise în literatura de specialitate [6]. Procedura de sinteză: se formează o emulsie dintre un echivalent de aldehidă și un echivalent de tiosemicarbazidă (Fig.1) care se adaugă într-un balon pentru sinteză (~50 mL), apoi se dizolvă în alcool etilic. La amestec se adaugă 3 picături (0,05%) de acid acetic glacial și se refluxează *n* (Tabelul 1*)* ore, iar după controlul cromatografic în strat subțire se determină consumul tiosemicarbazidei inițiale se oprește încălzirea. După răcire la temperatura camerei de observă formarea unui precipitat, care se filtrează și se recristalizează din izopropanol-acetonitril (3:1), produsul obținut se usucă într-un exsicator cu $CaCl_2$ anhidru până la o masă constantă.

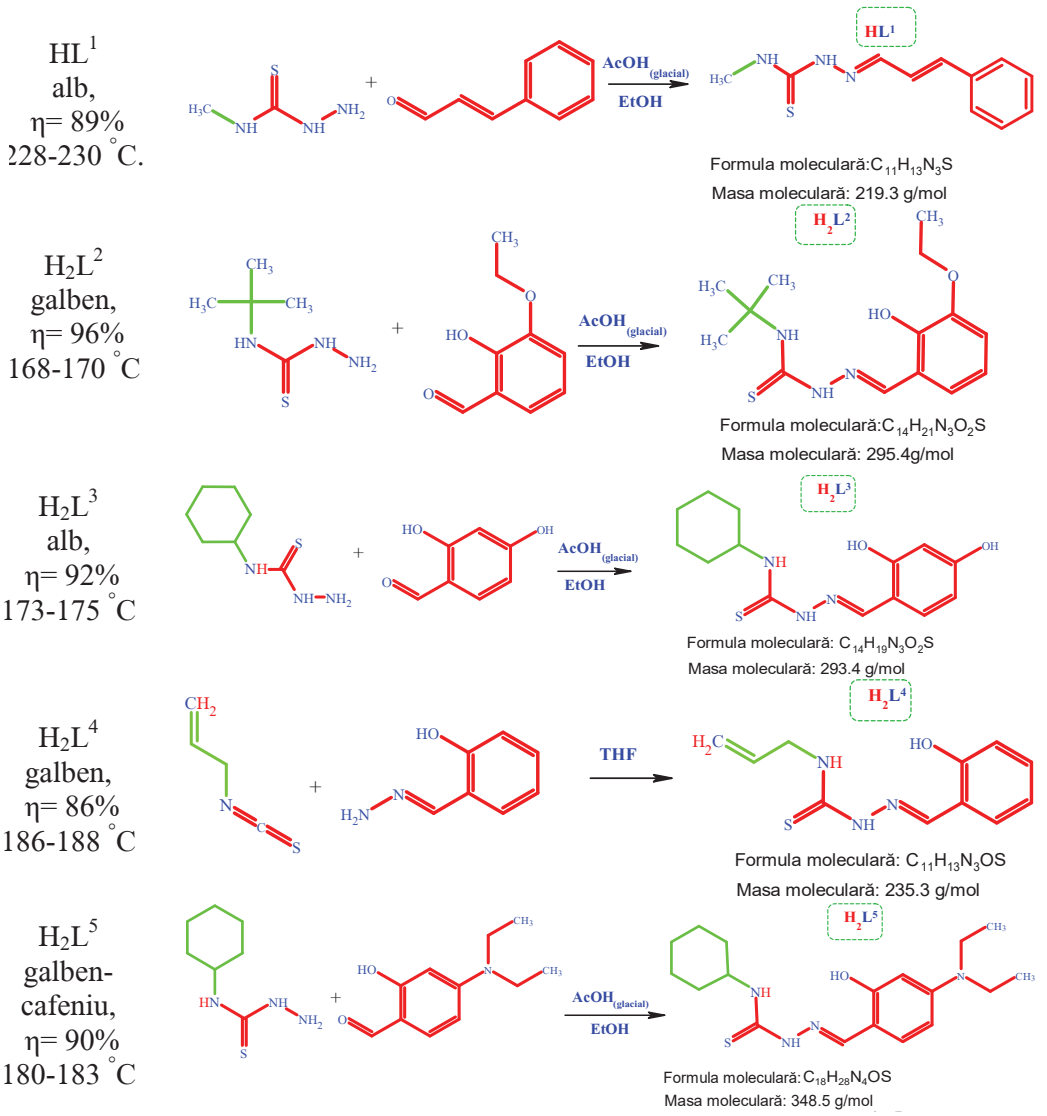


Figura 1. Scheme de obținere a liganzilor L^{1-5}

Sinteza compușilor coordinativi

Pentru sinteza compușilor coordinativi de Fe(III) s-a folosit un mod de lucru asemănător. Proba de ligand (2 echivalenți) cântărită se introduce într-un pahar de ~100 mL, se dizolvă în 15-20 mL alcool etilic și se adaugă (1 echivalent) g de clorură de fier(III) hexahidrat. Paharul cu soluția obținută se plasează pe un agitator magnetic, se încălzește la o temperatură de 80-85 °C, timp de 45-60 minute (după consumul cromatografic al liganzilor prin intermediul cromatografie în strat subțire). După răcire, precipitatul for-

mat se filtrează, se usucă într-un exsicator cu $CaCl_2$ anhidru până la o masă constantă (Fig.2).

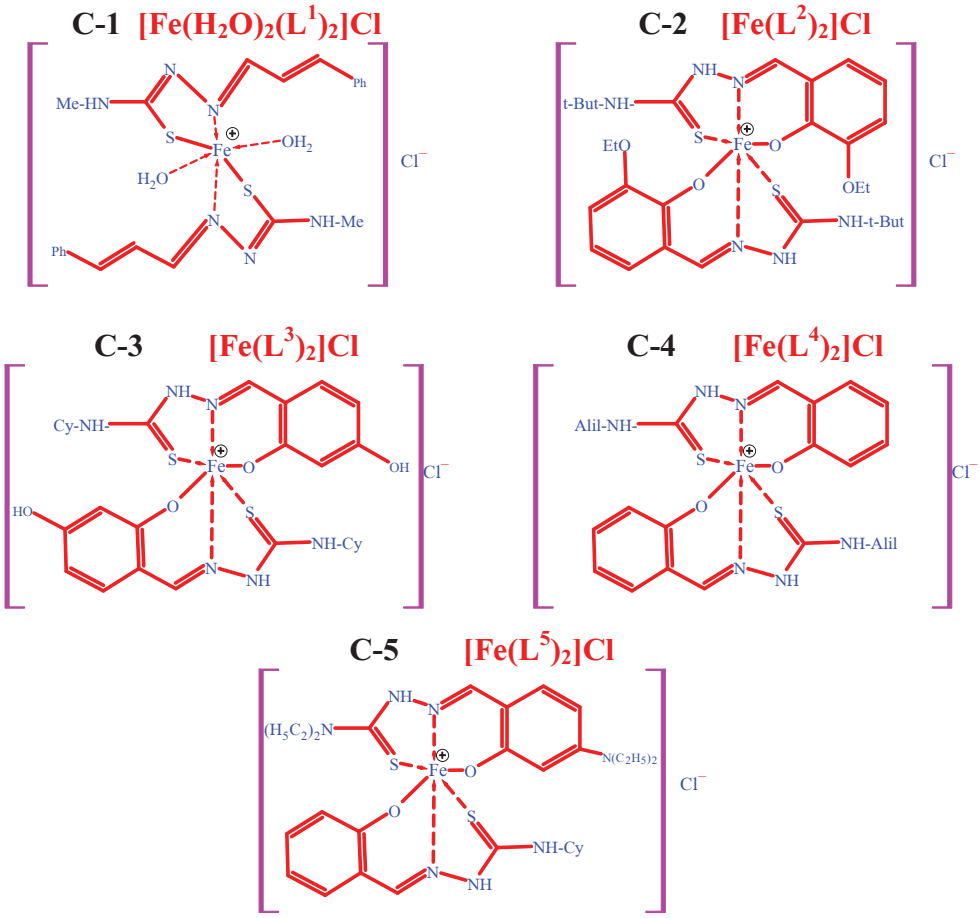


Figura 2. Schema de repartizare a legăturilor chimice în compușii coordinativi C 1-5.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

3.2. Proprietățile fizice ale compușilor obținuți

Obținerea complecșilor nu este suficientă pentru a-i folosi mai departe ca medicamente, ei au nevoie de a fi studiați din punct de vedere a proprietăților lor, prima etapă fiind studierea proprietăților fizice (Tabelul 1).

Tabelul 1. Proprietățile fizice ale compușilor sintetizați

	Nr.	Cod	Culoarea	Formula brută	η, %	Punctul de topire, ˚C
Tiosemicarbazone	1.	**HL^1**	alb	$C_{11}H_{13}N_3S$	89	228- 230
	2.	**H_2L^2**	galben	$C_{14}H_{21}N_3O_2S$	60	168- 170
	3.	**H_3L^3**	alb	$C_{14}H_{19}N_3O_2S$	72	173- 175
	4	**H_2L^4**	galben	$C_{12}H_{15}N_3OS$	86	186- 188
	5.	**H_2L^5**	galben	$C_{18}H_{28}N_4OS$	53	180- 183
Compușii coordinativi	6.	**C-1**	portocaliu	$C_{33}H_{43}ClFeN_9O_2S_3$	58	178- 180
	7.	**C-2**	sur	$C_{32}H_{46}ClFeN_6O_4S_3$	49	198- 200
	8	**C-3**	negru	$C_{26}H_{32}ClFeN_6O_4S_2$	51	189- 191
	9.	**C-4**	verde	$C_{24}H_{28}ClFeN_6O_4S_2$	53	163- 166
	10.	**C-5**	cafeniu	$C_{28}H_{36}ClFeN_6O_4S_2$	66	220- 222

3.3 Solubilitatea compușilor

Toți compușii obținuți sunt solizi, iar după analiza fizică a compușilor din sintezele efectuate, am observat diversitatea culorilor acestora. Aflarea punctului de topire a fiecărui compus a confirmat informația prezentată în partea teoretică, tiosemicarbazonele și semicarbazonele au un punct de topire destul de ridicat, la fel ca și compușii coordinativi obținuți.

Solubilitatea unui compus complex (Tabelul 2) poate afecta activitatea sa biologică. De exemplu, dacă un complex nu este solubil în mediul în care acersta ar fi introdus, este posibil să nu poată intra în celule sau să interacționeze eficient cu țintele biologice. În al doilea rând, solubilitatea unui complex poate influența, de asemenea, stabilitatea sa în soluție. Formarea de precipitate sau agregate insolubile poate afecta biodisponibilitatea și proprietățile farmacocinetice ale complexului.

Tabelul 2. Solubilitatea compușilor sintetizați

Nr.	Compusul	Apă	Etanol	N,N-Dimetilformamidă
1.	**HL^1**	**20**±3 mg în 100 mL	**250**±15 mg în 20 mL	**1000**±50 mg în 2 mL
2.	**H_2L^2**			
3.	**H_3L^3**			
4	**H_2L^4**			
5.	**H_2L^5**			
8.	**C-1**	**5**±0.5 mg în 100 mL	**10**±2 mg în 20 mL	**50**±5 mg în 2 mL
9.	**C-2**			
10.	**C-3**			
11.	**C-4**			
12.	**C-5**			

Prin studierea comportamentului de solubilitate al complecșilor studiați, cercetrtorii pot optimiza sinteza și formularea acestora pentru a le ombunrtrți stabilitatea și eficacitatea. On plus, solubilitatea unui complex poate avea un impact asupra toxicitrții sale on mediul onconjurrtor. Complecșii slab solubili pot avea o mobilitate limitatr on mediul onconjurrtor și se pot acumula on organismele vii, ducвnd la potențiale efecte adverse. Cunoașterea solubilitrții acestor complecși poate ajuta la evaluarea impactului lor asupra mediului și poate ghida dezvoltarea de materiale cвt mai ecologice.

Analiz2a conținutului de fier(III) în compușii coordinativi obținuți

Trilon B este un agent complexant puternic, care formează complecși stabili cu ioni de metal, inclusiv, cu fier(III), ceea ce îl face potrivit pentru titrarea acestora. După titrare, datele experimentale au fost comparate (Tabelul 3) cu cele teoretice, mai exact am comparat conținutul teoretic al fierului(III) determinat experimental cu conținutul practic al acestuia în compusul coordinativ. Această comparare permite și evaluarea gradului de puritate al probei analizate.

Tabelul 3. Datele analizei conținutului de fier(III) în compușii C-1 - C-5.

Nr.	**Cod**	**Conținutul teoretic, Fe(%)**	**Conținutul practic, Fe(%)**
1.	**C-1**	7,45	6,60
2.	**C-2**	8,19	7,28
3.	**C-3**	8,23	6,83
4	**C-4**	9,45	8,52
5.	**C-5**	6,49	5,60

Analiza spectrelor de absorbție IR

Rezultatele analizei poziței benzilor de absorbție ale spectrelor IR pentru liganzi sunt prezentate în (Tabelul 4), și pentru compușii complecși C-1 - C-5. Astfel, s-a stabilit cr, azometinele (HL^1-H_2L^5) on complecșii studiați se comportr ca liganzi bidentați monodeprotonați, coordinвndu-se la ionul central de Fe(III) prin atomul azometinic, atomul de S tiolic (on cazul HL^1-H_2L^5), formвnd metalo-ciclu din 5 atomi. Fapt dovedit de deplasarea on domeniul benzilor cu frecvențr joasr ν(C=N) cu 30-50 cm^{-1} . On liganzii inițiali ν(C=N) se observr la 1624-1641 cm^{-1}. Benzile de absorbție ν(C=S) și ν(C=O) care on spectrul precursorilor se observr on domeniul 1015-1115 și 1053-1117 - on spectrele IR ale complecșilor dispar.

Tabelul 4. Maximurile benzilor de absorbție ale spectrelor IR pentru liganzi

Cod	Principalele benzi de absorbție a liganzilor, cm^{-1}			
	ν(NH)	ν(C=N)	ν(C-OH) fenolic	ν(C-N)
HL^1	3152, 3361	1624		1074
H_2L^2	3140	1633	1259	1113
H_3L^3	3144, 3339	1625	1252, 1271	1105
H_2L^4	3131, 3378	1641	1285	1077
H_2L^5	3129, 3384	1625	1249	1013

Aceste date indicт enolizarea liganzilor on rezultatul complexrrii, ce provoacт apariția benzilor noi de absorbție on domeniul 730-760 cm^{-1}, care conform datelor din literaturт se detecteazт ca ν(C-S), ν(C-O). Acest mod de coordinare a liganzilor duce la apariția unui șir de benzi mari la 425- 580 cm^{-1}, care conform datelor din literaturт, se detecteazт ca ν(Fe-N), ν(Fe-S) și ν(Fe-O) (Tabelul 5). Deci liganzii se comportт ca liganzi tridentați monodeprotonați, care coordoneazт la ionul de Fe(III) prin atomul de oxigen fenolic deprotonat , atomul de N azometinic și atomul de S tiolic formвnd 2 metalo-cicluri din 5 și 6 atomi. Acest fapt confirmт dispariția benzii ν(C-OH) 1249-1285 cm^{-1} și deplasarea cu 30-50 cm^{-1} a benzilor ν(C=N), ν(C=S) și ν(C=O) on domeniul de frecvențт mai micт.

Tabelul 5. Frecvențele de întindere metal-ligand (cm^{-1})pentru complecși **C-1-5**

Cod	Principalele benzi de absorbție a complecșilor, cm^{-1}						
	ν(NH) hidrazinic	ν(C=N) iminic	ν(C=S)	ν(C-O) fenolic	ν(Fe-N)	ν(Fe-O)	ν(Fe-S)
C-1	3286	1588	C-S 761	-	580	-	477
C-2	3302	1581	1265	1082	562	510	489
C-3	3180	1583	1286	1090	587	506	475
C-4	3233	1536	1252	1088	546	502	466
C-5	3219	1579	1284	1091	532	500	469

3.6 Conductometria compușilor coordinativi

Conductivitatea electrică molară a soluțiilor de compuși coordinativi poate oferi informații despre gradul de ionizare sau disociere a compușilor în soluție (Fig.3).

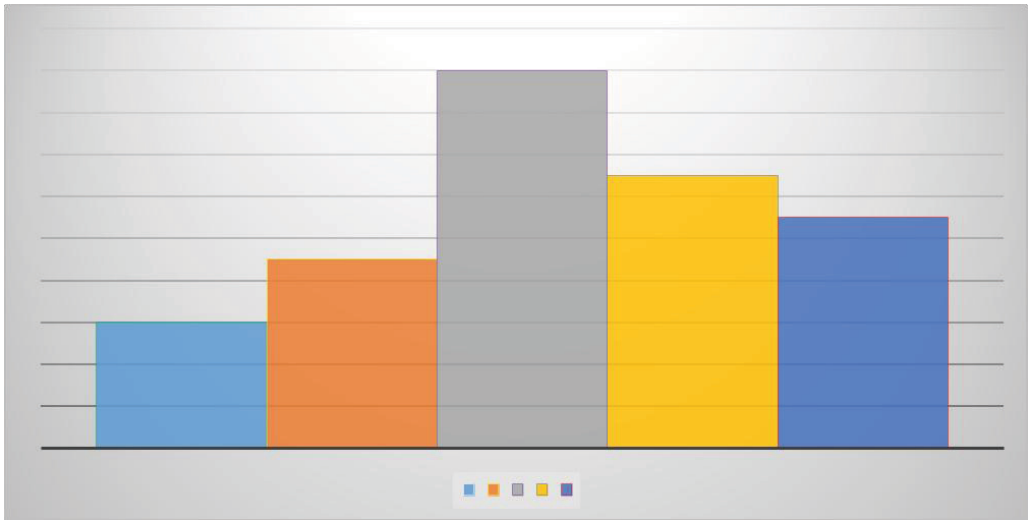


Figura 3. Conductivitatea compușilor coordinativi ai fierului(III) obținuți

Din datele obținute, se poate concluziona că compușii coordinativi ai fierului(III) disociază în ioni și soluțiile alcoolice ale acestora conduc curentul electric. Valorile conductivității electrice molare tind spre 100 μS, deci compușii obținuți sunt electroliți de tip 1:1, adică disociază, formând cationul complex și ionul de Cl^-.

CONCLUZII

1. Au fost sintetizate cinci tiosemicarbazone *(***HL**$^{1\text{-}5}$*)* pe baza aldehidei cinamice, salicilice și derivații acestora.
2. A fost realizată sinteza a cinci compușii coordinativi ai Fe(III) (*C-1 - C-5)* cu acești liganzi.
3. În baza rezultatelor analizei conținutului de fier, valorilor conductivității molare și a datelor comparative ale spectrelor FTIR a liganzilor și a compușilor analizați, s-a propus repartizarea legăturilor chimice în compușii coordinativi sintetizați *C-1 - C-7.*

REFERINȚE

1. GRAUR, Ianina, et al. Synthesis and Characterization of Copper (II) and Nickel (II) Complexes with 3-(Morpholin-4-yl) propane-2, 3-dione 4-Allylthiosemicarbazone Exploring the Antibacterial, Antifungal and Antiradical Properties. Molecules, 2024, 29.16: 3903.
2. GALANSKI, M. S., et al. Recent developments in the field of tumor-inhibiting metal complexes. Current Pharmaceutical Design, 2003, 9.25: 2078-2089.

3. BOONTOM, Sunisa, et al. Highly selective detection of Cu2+ based on a thiosemicarbazone triphenylacetylene fluorophore. Tetrahedron, 2017, 73.17: 2483-2487.
4. FABRA, David, et al. Proving the Antimicrobial Therapeutic Activity on a New Copper–Thiosemicarbazone Complex. Molecular Pharmaceutics, 2024, 21.4: 1987-1997.
5. KECK, J. Myles, et al. Clarifying the mechanism of copper (II) α-(N)-heterocyclic thiosemicarbazone complexes on DNA topoisomerase IIα and IIβ. Chemical Research in Toxicology, 2019, 32.10: 2135-2143.
6. PÎNTEA, Aliona, et al. Combinații coordinative ale cu(ii) în baza N-hexil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazine-1-carbotioamidei: proiectare, sinteză, evaluarea proprietăților antimicrobiene și antifungice. Studia Universitatis Moldaviae, 2024, nr. 1(171) p. 168-177.

NOTĂ. Materialul experimental prezentat în articol a fost elaborat în cadrul proiectului național „*Sinteza și studiul materialelor noi în baza combinațiilor complexe cu liganzi polifuncționali și cu proprietăți utile în medicină, biologie și tehnică*” (SSMCCLP) (cod: 010602); detalii la: https://ichem.md/SSMCCLP.

O altă parte din materialul acestui articol face parte în cadrul proiectului de cercetare internațională cu finanțare AUF întitulat „Synthèse et analyse de dérivés organiques à base de fluorénone pour des applications en biologie” (SAFLUO) detalii la: https://www.auf.org/nouvelles/actualites/projet-synthese-et-analyse-de-derives-organiques-base-de-fluorenone-pour-des-applications-en-biologie-safluo/ .