CZU: 544.142.3:546.562:547.497.1 https://doi.org/10.59295/mabt2026.16

COMPUȘI COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU TIOSEMICARBAZONA ȘI 4-FENILTIOSEMICARBAZONA 2,4-DIHIDROXIBENZALDEHIDEI ȘI SULFANILAMIDE

Maria BÎRCĂ, Aliona COTOVAIA, Victor ȚAPCOV,
Olga GARBUZ, Alexandra RANEȚCHI, Aurelian GULEA

Universitatea de Stat din Moldova

Rezumat

Compușii coordinativi ai metalelor 3d cu liganzi micști, de exemplu, o tiosemicarbazonă a aldehidei sau cetonei biologic active și încă un ligand, care este deja un medicament, prerezintă interes științific. Astfel, au fost sintetizați 12 compuși coordinativi de cupru(II) cu tiosemicarbazona (H_2L^1) sau 4-feniltiosemicarbazona (H_2L^2) 2,4-dihidroxibenzaldehidei și sulfanilamide precum streptocida (Sf^1), sulfacetamida (Sf^2), norsulfazol (Sf^3), etazol (Sf^4), sulfadiazina (Sf^5), sulfadimezina (Sf^6), pentru care în baza datelor analizei elementale și a spectroscopiei de absorbție în domeniul IR s-a stabilit compoziția $[CuSf^{1-6}L^{1-2}] \cdot nH_2O$. Studiul proprietăților antioxidative a arătat, că substanțele inițiale nu prezintă activitate antioxidantă, în timp ce compușii complecși finali prezintă activitate antioxidantă în intervalul concentrațiilor de inhibare semimaximală cuprinse între 3,45 - 63,03 μmol/L. Complecșii cu etazolul și streptocida manifestă o activitate antioxidantă mai pronunțată decât Troloxul, utilizat în biochimie ca substanță de referință.

Cuvinte-cheie: tiosemicarbazonă, sulfanilamide, 2,4-dihidroxibenzaldehidă, tiosemicarbazidă, 4-feniltiosemicarbazidă, antioxidanți, ligand, complex, sinteză, proprietăți.

COORDINATION COMPOUNDS OF COPPER(II) WITH THIOSEMICARBAZONE AND 4-PHENYLTHIOSEMICARBAZONE 2,4-DIHYDROXYBENZALDEHYDES AND SULFANILAMIDES

Abstract

Coordination compounds of 3d metals with mixed ligands, for example, a thiosemicarbazone of a biologically active aldehyde or ketone and another ligand that is already a drug, are of scientific interest. Thus, 12 coordination compounds of copper(II) with thiosemicarbazone (H_2L^1) or 4-phenylthiosemicarbazone (H_2L^2) of 2,4-dihydroxybenzaldehyde and sulfanilamides such as streptocide (Sf^1), sulfacetamide (Sf^2), norsulfazole (Sf^3), etazole (Sf^4), sulfazine (Sf^5), and sulfadimezine (Sf^6) were synthesized, for which the composition was established as $[CuSf^{1-6}L^{1-2}]\cdot nH_2O$ ased on the data of elemental analysis and IR absorption spectroscopy. The study of antioxidant properties showed that the initial substances do not exhibit antioxidant activity, while the compounds of the final complexes exhibit antioxidant activity in the range of half-maximal inhibition concentrations from 3.45 to 63.03 μmol/L. Complexes with etazol and streptocide exhibit a more pronounced antioxidant activity than Trolox, used in biochemistry as a reference substance.

Keywords: thiosemicarbazone, sulfanilamides, 2,4-dihydroxybenzaldehyde, thiosemicarbazide, 4-phenylthiosemicarbazide, antioxidants, ligand, complex, synthesis, properties.

Introducere

Sulfanilamidele (denumite și sulfamide sau sulfonamide) reunesc o clasă de antibiotice sintetice bacteriostatice, în a căror structură se regăsește grupa funcțională sulfonamidă. Această clasă de substanțe medicamentoase a avut cel mai mare succes chimioterapeutic datorită activități antimicrobiene ridicate și spectrului larg de acțiune asupra cocilor gram-pozitivi și gram-negativi. Ele au o acțiune în general bacteriostatică (dar în concentrații mari ele devin bactericide), împiedică multiplicarea și scad vitalitatea microorganismelor și astfel cauzează

moartea lor. În deceniile, care au urmat descoperirii sulfanilamidei, au fost sintetizați mii de derivați pentru a găsi compuși mai eficienți, cu proprietăți mai diverse și mai puțin toxici. Unele din ele, ca streptocida, norsulfazolul, sulfazina, sulfadimezina, etazolul, sulfapiridazina, sulfadimetoxina etc. se absorb relativ ușor și se acumulează rapid în sânge și organe în concentrații bacteriostatice sau penetrează barierele histohematice [1]. Astfel, și azi se menține un interes considerabil pentru compușii coordinativi ai metalelor 3d cu liganzi micști ce conțin o tiosemicarbazonă biologic activă, și un ligand care este un medicament ca o sulfanilamidă. S-a stabilit, că activitatea acestor preparate depinde de natura atomului central, a ligandului chelant și a sulfanilamidei conținute în complex. Prin urmare, sinteza de noi compuși coordinativi cu liganzi micști de acest tip continuă să prezinte un interes pentru noi studii.

Metode și materiale aplicate

Sinteza compușilor coordinativi de cupru(II), ce conțin tiosemicarbazona 2,4-dihidroxibenzaldehidei (H_2L^1) și sulfanilamide (Sf^{1-6}) se realizează conform schemei din fig.1.

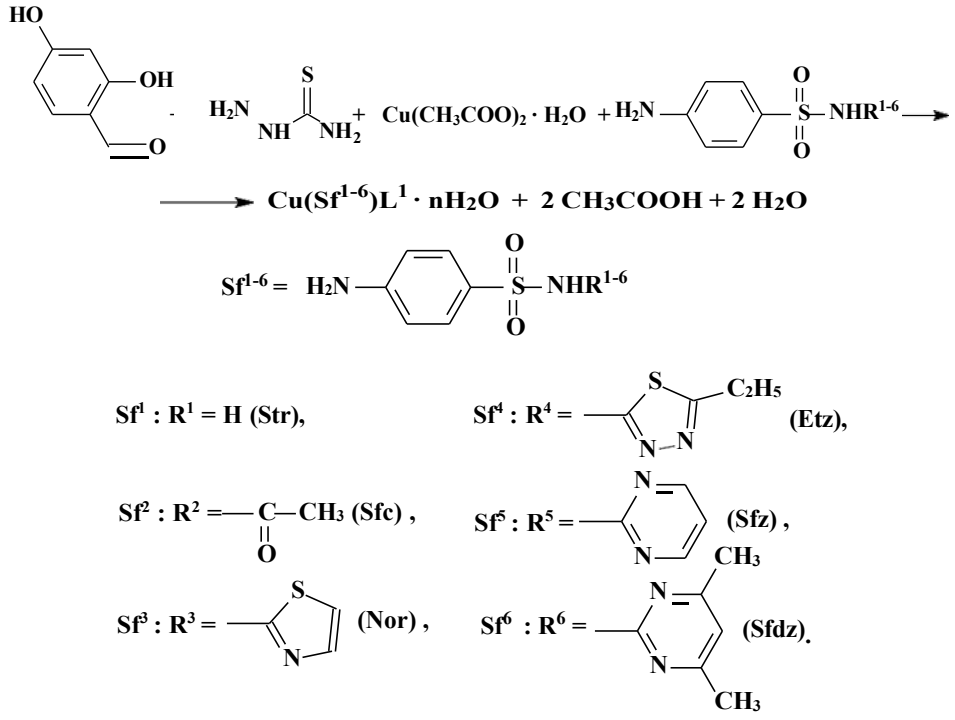
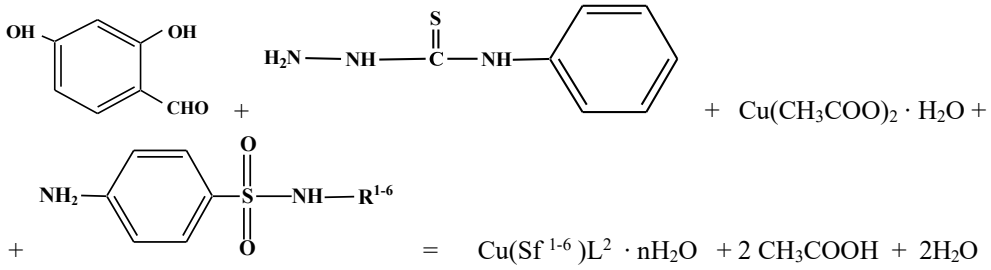
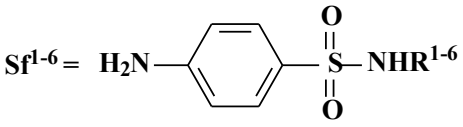


Figura 1. Schema de sinteza a compușilor coordinativi I -VI

Pentru a sintetiza compușii I -VI s-a utilizat următoarea metodă: la 2,2 mmol de 2,4-dihidroxibenzaldehidă se adăugă 2,2 mmol de tiosemicarbazidă și 2,2 mmol de $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$ în 30 mL de etanol. Amestecul rezultat se agită și se încălzește timp de 20 de minute până la dizolvarea precipitatului. Apoi, în mediul de reacție se adăugă 2,2 mmol de sulfanilamida (Sf^{1-6}) respectivă. Conținutul balonului se agită și se încălzește timp de aproximativ 60 de minute. După răcirea soluției până la temperatura camerei substanța maro rezultată a fost filtrată, spălată cu etanol și uscată la aer până la o masă constantă.



unde:



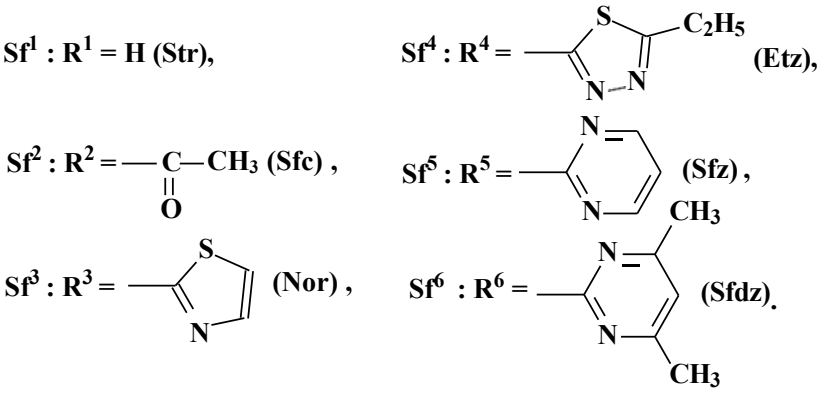


Figura 2. Schema de sinteză a compușilor coordinativi VII-XII

Pentru a sintetiza compușii VII-XII s-a utilizat următoarea metodă: laa 1,45 mmol de 2,4-dihidroxibenzaldehidă s-au adăugat 1,45 mmol de 4-feniltiosemicarbazidă și 1,45 mmol de $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$ în 20 mL de etanol. Amestecul rezultat a fost agitat și încălzit timp de 30 de minute până la dizolvarea precipitatului. Apoi, la amestec s-au adăugat câte 1,45 mol de sulfanilamida respectivă (Sf^{1-6}). Conținutul balonului a fost agitat și încălzit timp de aproximativ 60 de minute. După răcire până la temperatura camerei, substanța maro rezultată a fost filtrată, spălată cu etanol și uscată la aer până la o masă constantă.

Rezultate obținute și discuții

Compușii coordinativi ai metalelor de tranziție cu liganzi micști ca tiosemicarbazonele aldehidelor sau cetonelor și un alt ligand, cunoscut deja ca un medicament sunt biologic activi. Anterior, în laboratorul de cercetare „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică" USM, au fost sintetizați compuși coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști ca tiosemicarbazona aldehidei salicilice și sulfanilnamide [2]. S-a stabilit, că aceste substanțe manifestă o activitate antimicrobiană și antifungică ridicată, inhibă creșterea și proliferarea celulelor canceroase HL-60 de leucemie mieloidă umană și au, de asemenea, o activitate antioxidantă selectivă [3]. În acest sens, prezintă un interes studierea modului în care introducerea unei grupe hidroxil în poziția 4 a fragmentului saliciliden al tiosemicarbazonelor, care contribuie la creșterea

solubilității substanțelor, va afecta compoziția, structura, proprietățile fizico-chimice și biologice ale complecșilor sintetizați.

Pentru atingerea obiectivului stabilit, s-a efectuat sinteza template a compușilor coordinativi. În acest scop, acetatul de cupru(II) și sulfanilamida corespunzătoare, luate într-un raport molar de 1:1, au fost adăugate la o soluție alcoolică de 2,4-dihidroxibenzaldehidă și tiosemicarbazidă sau 4-feniltiosemicarbazidă, luate în același raport molar de 1:1. Reacțile decurg cu un randament de 50-60% în 45-60 de minute.

Compoziția substanțelor obținute a fost stabilittă pe baza datelor de analiză elementală la metal și apă. Conținutul de cupru a fost determinat prin descompunerea unei probe de complex, folosind un amestec de acizi sulfuric și azotic concentrați, urmată de neutralizarea amestecului rezultat cu o soluție de amoniac și titrarea unei părți alicote cu Trilon-B în prezența indicatorului murexid. Cantitatea de apă a fost determinată gravimetric prin încălzirea unei probe de complex într-o etuvă de uscare la 105ºC timp de 1 oră. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Caracteristica compușilor coordinativi sintetizați

Nr.	Compusul coordinativ	η, %	Formula brută	Conținutul de cupru, %		Conținutul de apă, %	
				Exper.	Calc.	Exper.	Calc.
I	$[Cu(Sf^1)L^1]\cdot 3H_2O$	58	$CuC_{14}H_{21}N_5O_7S_2$	13,32	12,82	10,32	10,82
II	$[Cu(Sf^2)L^1]\cdot 2H_2O$	56	$CuC_{16}H_{20}N_5O_7S_2$	13, 19	12,26	7,29	6,89
III	$[Cu(Sf^3)L^1]\cdot 4H_2O$	52	$CuC_{17}H_{24}N_6O_8S_3$	11, 15	10,66	11,6	12,00
IV	$[Cu(Sf^4)L^1]\cdot 2H_2O$	57	$CuC_{18}H_{21}N_7O_6S_2$	11, 22	10,79	6,47	6,07
V	$[Cu(Sf^5)L^1]\cdot 2H_2O$	51	$CuC_{20}H_{27}N_7O_7S_2$	12, 14	11,09	8,86	9,36
VI	$[Cu(Sf^6)L^1]\cdot 3H_2O$	59	$CuC_{18}H_{25}N_7O_7S_3$	11,37	10,58	8,53	8,93
VII	$[Cu(Sf^1)L^2]\cdot 2H_2O$	52	$CuC_{20}H_{23}O_6N_5S_2$	12,32	11,49	5,96	6,46
VIII	$[Cu(Sf^2)L^2]\cdot 4H_2O$	55	$CuC_{22}H_{29}O_9N_5S_2$	11,15	10,07	11,74	11,34
IX	$[Cu(Sf^3)L^2]\cdot 3H_2O$	58	$CuC_{23}H_{26}O_7N_6S_3$	10,65	9,73	7,71	8,21
X	$[Cu(Sf^4)L^2]\cdot 3H_2O$	54	$CuC_{24}H_{29}O_7N_7S_3$	10,28	9,32	8,36	7,86
XI	$[Cu(Sf^5)L2]\cdot 4H_2O$	56	$CuC_{24}H_{29}O_8N_7S_2$	10,46	9,54	10,23	10,73
XII	$[Cu(Sf^6)L^2]\cdot 3H_2O$	53	$CuC_{26}H_{31}O_7N_7S_2$	10,33	9,40	8,33	7,93

Spectrele IR au fost înregistrate în domeniul 4000-400 cm^{-1}. S-a stabilit, că în complecșii studiați, tiosemicarazonele H_2L^{1-2}, obținute pe matricea ionilor de cupru(II) funcționeaza ca liganzi tridentați, dublu deprotonați, legându-se la atomul central prin atomul de oxigen fenolic din poziția 2, azotul azometinic, atomul de sulf tiolic în forma tiolică deprotonată, formând metalocicluri cu cinci și șase atomi. Acest lucru este confirmat de dispariția benzilor de absorbție δ(OH), ν(NH), ν(C=S) în spectrele IR ale substanțelor studiate, care în spectrele 2,4-dihidroxibenzaldehidei, tiosemicarbazidei și 4-feniltiosemicarbazideidei se observă la 1245, 1240; 1540, 1535 și 1125, 1120 cm^{-1}. În spectrele de absorbție acomplecșilor studiați banda de absorbție ν(C-S) se regăsește în domeniul 750-740 cm^{-1}, iar banda ν(C=N) se deplasează cu 20-25 cm^{-1} spre domeniul de frecvențe mai joase în comparație cu poziția ν(C=N), caracteristică tiosemicarbazonelor libere. În compușii coordinativi această bandă de absorbție este scindată în două componente. În domeniul 1570, 1560 cm^{-1}, în spectrele tuturor compușilor se observă o bandă de absorbție, caracterictică vibrațiilor de valență a >C=N-N=C<. Această caracteristică a spectrelor IR indică enolizarea tiosemicarbazonei sub influența ionilor de acetat, care acționează ca acceptor de protoni. În domeniul 600-405 cm^{-1} în spectrele tuturor substanțelor se observă o serie de noi benzi de absorbție, care, conform datelor din literatură, se atribuie la ν(Cu-N), ν(Cu-O) și ν(Cu-S). Sulfanilamidele studiate în complecși se comportă ca liganzi monodentați, coordinând la generatorul de complex prin atomul de azot al grupării amine în cazul streptocidei

(Sf^1) și sulfacetamidei (Sf^2), atomii de azot tiazolici sau tiodiazolici în cazul norsulfazolului (Sf^3) și etazolului (Sf^4) și prin azotul piridazinic în cazul sulfadiazinei (Sf^5) și sulfadimezinei (Sf^6).

În baza cercetărilor efectuate și prin analogie cu datele din literatură, se poate presupune schema de distribuție a legăturilor chimice pentru substanțele sintetizate, prezentată în fig.3.

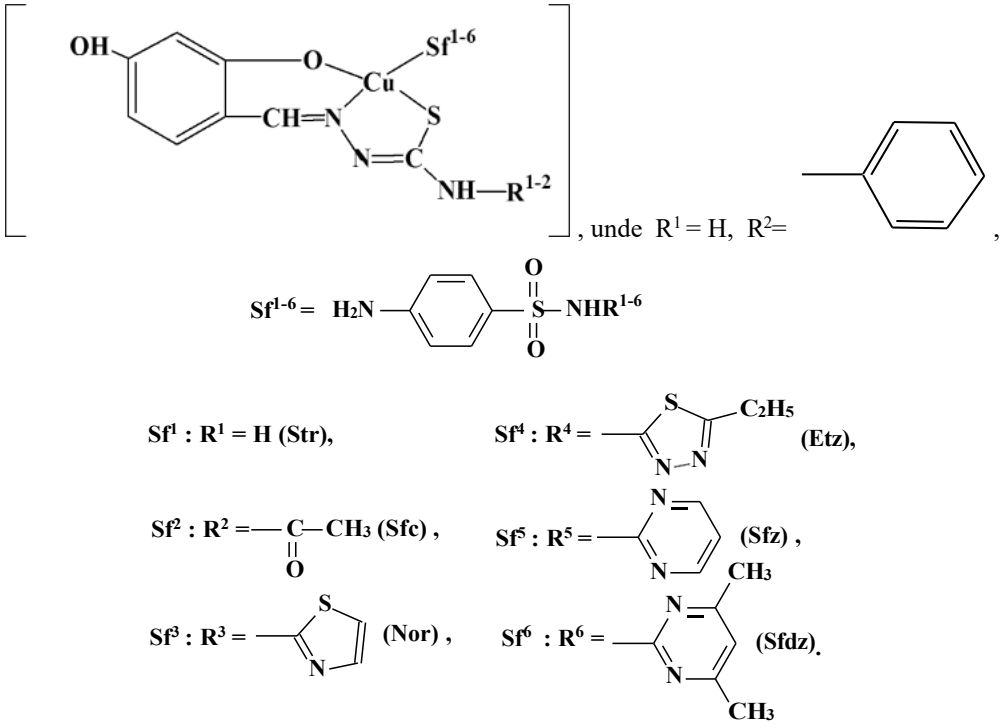


Figura 3. Schema distribuției legăturilor chimice în compușii coordinativi

În ultimii ani experții în biochimie acordă o atenție deosebită studiului activității antioxidante, datorită faptului, că radicalii liberi formați în diverse procese metabolice nu sunt întotdeauna neutri în corpul uman. Radicalii liberi sunt specii instabile, cu electroni neîmperecheați, rezultați din metabolism sau factori externi (poluare, tutun), care provoacă stresul oxidativ și îmbătrânirea celulară prin atacarea celulelor sănătoase. Activitatea antioxidantă constă în neutralizarea acestora prin donarea de electroni, protejând corpul de boli cronice precum cancerul sau diabetul [4]. Substanțele capabile să transforme radicalii liberi într-o formă inactivă se numesc antioxidanți. Cel mai des, în practica medicală se utilizează extracte din produse naturale (ceai, sucuri de fructe), care conțin vitaminele E și C. Cu toate acestea, cantitatea de antioxidanți din aceste produse naturale este limitată, deci au o eficiență scăzută. Troloxul, un analog al vitaminelor E și C, este utilizat ca standard pentru determinarea activității antioxidante a substanțelor naturale și sintetice în analiza biochimică.

Rezultatele studiului activității antioxidante a substanțelor sintetizate sunt prezentate în Tabelul 2, din care reiese că precursorii nu manifestă activitate antioxidantă (concentrația semimaximală de inhibare (IC_{50}) este cuprinsă în intervalul 58,85 - 100 μmol/L, în timp ce toți compușii complecși prezintă proprietăți antioxidante în intervalul de concentrație de 3,45 - 63,03 μmol/L.

Tabelul 2. Proprietățile antioxidative a liganzilor și compușilor I -VI

№	Substanța	M, g/mol	C, μM	(ABTS) % inh	SD	IC_{50}, μM	SD
1	Trolox					15.6	0.4
2	2,4-dihidroxibenzaldehida	138	100	55,54	0,88	58,85	5,29
			10	32,63	0,63		
			1	17,67	0,29		
3	tiosemicarbazona 2,4-dihidroxibenzaldehidei (H_2L^1)	291	100	88,29	0,26	12,85	0,12
			10	43,54	0,26		
			1	8,71	0,19		
4	streptocidă (Sf^1)	172	100	12,17	0,26	≥100	
			10	6,08	0,29		
			1	5,71	0,19		
5	$[Cu(Sf^1)L^1] \cdot 3H_2O$	445	100	87,21	0,14	10,20	0,21
			10	51,08	0,62		
			1	8,38	0,25		
6	sulfacetamidă (Sf^2)	214	100	10,33	0,31	≥100	
			10	7,04	0,14		
			1	4,00	0,25		
7	$[Cu(Sf^2)L^1] \cdot 2H_2O$	486	100	82,04	0,31	31,05	0,84
			10	18,42	0,75		
			1	4,54	0,07		
8	Sulfadiazină (Sf^5)	250	100	16,71	0,07	≥100	
			10	17,25	0,12		
			1	16,04	0,14		
9	$[Cu(Sf^5)L^1] \cdot 2H_2O$	523	100	92,04	0,29	19,60	0,62
			10	26,92	1,13		
			1	8,67	0,31		
10	sulfadimezină (Sf^6)	278	100	11,42	0,47	≥100	
			10	6,54	0,14		
			1	5,46	0,19		
11	$[Cu(Sf^6)L^1] \cdot 3H_2O$	551	100	60,33	0,64	63,03	2,58
			10	15,54	0,95		
			1	4,38	0,25		
12	norsulfazol (Sf^3)	255	100	40,13	0,63	≥100	
			10	19,42	0,19		
			1	13,50	0,00		
13	$[Cu(Sf^3)L^1] \cdot 4H_2O$	528	100	64,04	0,75	53,16	3,05
			10	17,38	1,57		
			1	5,50	0,22		
14	etazol (Sf^4)	284	100	9,58	0,07	≥100	
			10	11,58	0,72		
			1	12,00	0,33		
15	$[Cu(Sf^4)L^1] \cdot 2H_2O$	557	100	85,42	0,14	3,45	0,21
			10	78,33	1,51		
			1	20,08	0,76		

După cum se poate observa din rezultatele prezentate în tabelul 2, în unele cazuri, compușii complecși sintetizați au o activitate inferioară Troloxului, iar în unele cazuri îl depășesc. De exemplu, complexul CuL^1Etz este de 4,5 ori mai activ decât Troloxul, iar complexul cu streptocidă depășește activitatea Troloxului de 1,5 ori, în cazul altor sulfonamide, Troloxul le

depășește. Astfel, aceste rezultate arată că concentrația semimaximală de inhibare (IC_{50}) a complecșilor este influențată de natura sulfanilamidelor și se modifică conform seriei: $Sf^4 > Sf^1 > Sf^6 > Sf^2 > Sf^3 > Sf^5$.

Complexul $[Cu(Sf^4)L^1]\cdot 2H_2O$ prezintă interes pentru practica medicală în vederea unor cercetări ulterioare.

Concluzii

1. Au fost identificate condițiile pentru sinteza a 12 compuși coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști care conțin tiosemicarbazona sau 4-feniltiosemicarbazona 2,4-dihidroxibenzaldehidei (H_2L^{1-2}) și sulfanilamide precum streptocida (Sf^1), sulfacetamida (Sf^2), norsulfazol (Sf^3), etazol (Sf^4), sulfadiazina (Sf^5) și sulfadimezina (Sf^6) cu compoziția $[CuSf^{1-6}L^{1-2}] \cdot nH_2O$, unde n = 2-4.

2. Analiza comparativă a spectrelor IR ale precursorilor și a compușilor complecși sintetizați a arătat că tiosemicarbazonele H_2L^{1-2} se comportă ca liganzi tridentați dublu deprotonați, coordinându-se cu atomul central prin intermediul oxigenului fenolic, azotului azometinic și atomului de sulf, formând metalocicluri cu cinci și șase membri. Sulfanilamidele se comportă ca liganzi monodentați, coordinând prin atomul de azot.

3. Studiul proprietăților antioxidante a arătat, că substanțele organice inițiale nu prezintă activitate antioxidantă, în timp ce compușii complecși prezintă activitate antioxidantă cu concentrațiile semimaximale de inhibare cuprinse în intervalul 3,45 - 63,03 μmol/L, care depinde de natura sulfanilamidei și se modifică conform șirului: etazol > streptocidă > sulfadimezină > sulfacetamidă > norsulfazol > sulfadiazină.

Notă

Lucrarea dată a fost efectuată în cadrul subprogramei „Sinteza și studiul materialelor noi în baza combinațiilor complexe cu liganzi polifuncționali și cu proprietăți utile în medicină, biologie și tehnică” (SSMCCLP) (cod: 010602).

Referințe:

1. Cionga, E., Avram, L. Medicamente chimioterapice, secțiunea Sulfamide cu acțiune bacteriostatică. Cluj-Napoca: Dacia, 1978, 95–138.
2. Cotovaia, A., Țapcov, V., Darii, A., Gulea, A. Saliciliden-4-etiltiosemicarbazidații de Cu(II) care conțin sulfanilamide. In: Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare şi inovare”. 10–11 noiembrie 2022, Universitatea de Stat din Moldova.
3. Gulea, A., Lozan-Tirsu, C., Tapcov, V., Rudic, V. Antimicrobial effect of copper coordination compounds containing sulphanilamides and 4-phenylthiosemicarbazone pyridine-2-carboxyaldehyde. In: 1er Colloque Franco-Roumain de Chimie Medicinale. 07–08 octobre 2010, Iaşi: Univ. Alexandru Ioan Cuza, 48.
4. Garbuz, O., Gudumac, V., Toderas, I., Gulea, A. Antioxidant properties of synthetic compounds and natural products. Action mechanisms. Chișinău: CEP USM, 2023, 298 p. ISBN: 978-9975-62-516-6.

Date despre autori:



Maria BÎRCĂ, doctor în chimie, conferențiar universitar, cercetător științific superior, Universitatea de Stat din Moldova.
e-mail: maria.birca@usm.md
ORCID: 0000-0001-5041-6520



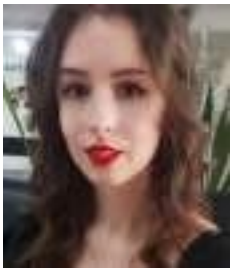
Aliona COTOVAIA, doctor în chimie, conferențiar universitar, cercetător științific superior, Universitatea de Stat din Moldova
e-mail: cotovaia@gmail.com
ORCID: 0000-00025299-2887



Victor ȚAPCOV, doctor în chimie, conferențiar universitar, cercetător științific coordonator, Universitatea de Stat din Moldova.
e-mail: vtsapkov@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1732-3116



Olga Garbuz, doctor în ştiinţe biologice,
Laboratorul de Sistematică și Filogenetică Moleculară,
Institutul de Zoologie, Universitatea de Stat din Moldova
e-mail: olga.garbuz@sti.usm.md
ORCID: 0000-0001-8783-892X



Alexandra RANEȚCHI, licențiat în chimia biofarmaceutică, Universitatea de Stat din Moldova,
e-mail: cbf20ranetchi.alexandra@gmail.com
ORCID: 0009-0009-4386-7038



Aurelian GULEA, doctor habilitat în ştiinţe chimice, profesor universitar, academician, Șef de laborator. Laboratorul Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, Chişinău, Republica Moldova
E-mail: guleaaurelian@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2010-7959