ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A COMPUȘILOR COORDINATIVI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU IONI AMINOPOLICARBOXILAT ȘI TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMIL ȘI 2-ACETILPIRIDINEI

BIOLOGICAL ACTIVITY OF Cu(II) AND Bi(III) COORDINATIVE COMPOUNDS WITH AMINOPOLYCARBOXYLATE IONS AND THIOSEMICARBAZONES OF 2-FORMYL AND 2-ACETYLPYRIDINE

Elena NEGUȚA, ORCID: 0000-0001-6120-6625
Greta BALAN, ORCID: 0000-0003-3704-3584
Aurelian GULEA, ORCID: 0000-0003-2010-7959
Ion BULIMESTRU, ORCID: 0000-0002-5474-8458
Universitatea de Stat din Moldova,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

CZU: 544.142.3

e-mail: neguta26elena@gmail.com
e-mail: greta.balan@usmf.md
e-mail: guleaaurelian@gmail.com
e-mail: bulimestru@gmail.com

În ultimii ani tiosemicarbazonele și combinațiile complexe ale acestora cu diverși ioni metalici reprezintă o importanță majoră datorită activității lor antifungice, antioxidante, antibacteriene, anti-HIV și antitumorale [1]. Tiosemicarbazona 2-formilpiridinei și, în special, derivații acesteia cu substituenți în inelul piridic sau în fragmentul tiosemicarbazidic, manifestă activitate citotoxică înaltă [2]. TRIAPINA, cunoscută ca și 3-amino-2-formilpiridina sau 3-AP, este un inhibitor puternic al RNR cu efecte antiproliferative și citotoxice înalte [3].

Complecșii de cupru(II) sunt printre cei mai puternici agenți antivirali, antitumori și antiinflamatori. De exemplu, a fost demonstrat că un complex al cuprului(II) cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei inhibă ADN-polimerazele dependente de ARN și are capacitatea de transformare a virusului sarcomului Rous (RSV) [4].

Compușii de bismut(III) au fost utilizați în medicină datorită eficacității ridicate și toxicității scăzute în tratamentul unei varietăți de infecții ca sifilisul, diareea, gastrita și colita [5, 6]. Eficiența terapiei triple, bazată pe bismut, recent dezvoltată în eradicarea *Helicobacter pylori* [7]. În afară de activitatea antimicrobiană, compușii de bismut(III) prezintă, de asemenea, și activitate anticancer și pot fi utilizați ca agenți terapeutici pentru tratamentul cancerului [8].

Scopul lucrării este sinteza și studiul unor noi compuși coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și tiosemicarbazonele 2-formil și 2-acetilpiridinei. În calitate de liganzi capabili să prevină hidroliza ionilor de Bi(III), precum și cu scopul de a mări solubilitatea complecșilor homo- și heterometalici în apă

au fost folosiți acidul etilendiamintetraacetic (H_4edta) şi acidul 1,2-ciclohexandiamintetraacetic (H_4cdta), care fac parte din clasa acizilor aminopolicarboxilici.

Compușii homometalici ai Cu(II) și Bi(III) au fost obținuți ca rezultat al interacțiunii soluțiilor apoase ale aminopolicarboxilatocupraților(II) și aminopolicar boxilatobismutaților(III) cu soluțiile metanolice ale tiosemicarbazonelor corespunzătoare.

Pentru sinteza compușilor heterometalici Cu(II)-Bi(III) cu aceiași liganzi, au fost obținute mai întâi combinațiile coordinative $Cu\{Bi(edta)\}_2 \cdot 9H_2O$ [9] și $Cu\{Bi(cdta)\}_2 \cdot 5H_2O$[10]. La interacțiunea acestora cu soluțiile alcoolice de tiosemicarbazone au fost sintetizați complecșii heterometalici.

Ca rezultat, a fost obținută o serie de compuși coordinativi homometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu următoarele formule generale: $Cu(HL)Cu(APC) \cdot nH_2O$, și $\{Cu(L)\}_2Cu(APC) \cdot nH_2O$,$Bi(HAPC)(HL) \cdot nH_2O$ și $Bi(HAPC)\{HL\}_2 \cdot nH_2O$, și o serie de compuși heterometalici Cu(II)-Bi(III) cu formula generală: $Cu(L)Bi(APC) \cdot nH_2O$ (n = 0-8, și APC = $edta^{4-}$ și $cdta^{4-}$). Tiosemicarbazonele 2-formil, 2-acetilpiridinei și derivații lor se află în formă deprotonată pentru complecșii heterometalici și în formă nedeprotonată sau deprotonată pentru compușii homometalici.

Spectrofotometria IR a demonstrat că tiosemicarbazonele coordinează la ionii metalici prin atomi de azot piridinic, azot iminic și prin atomi de sulf tionic sau tiolic. Diferențele dintre $\Delta\nu_{as}$ (COO) și ν_{sim}(COO) mai mari de 200 cm^{-1} sugerează o coordinare predominant monodentată a grupelor carboxilat ale liganzilor APC, iar diferențele mai mici de 200 cm^{-1} indică la coordinarea preponderent bidentat-punte a fragmentelor carboxilat la ionii de metal.

Complecșii homometalici ai Cu(II) au structuri monomerice, dimerice și, într-un caz, s-a obținut un compus tetrameric. Ionii Cu(II), au numerele de coordinare 4, 5, 6 și, respectiv, geometrie tetragonală, piramidal-tetragonală sau octaedrală puțin deformate.

Compușii homometalici ai Bi(III) sunt polimerici și, într-un singur caz, s-a obținut un compus dimeric în care tiosemicarbazona este cocristalizată la fragmentul $\{Bi(HAPC)\}_n$. Numărul de coordinare al ionilor Bi(III) în toate cazurile este opt, iar geometria dodecaedrală.

Structurile compușilor heterometalici Cu(III)-Bi(III) cu liganzi micști sunt polimerice, în care ionul Cu(II) are numerele de coordinare 4,5 sau, iar ionii de Bi(III) au numărul de coordinare opt și geometria dodecaedrală.

Compușii coordinativi obținuți au fost testați împotriva a două tulpini gram-pozitive: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* ATCC 11778, două tulpini gram-negative: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Acinetobacter baumannii* (BAA-747) și împotriva tulpinii de fungi *Candida albicans (ATCC 10231)*.

Rezultatele activității antimicrobiene au demonstrat că valorile CMI și CMB pentru compușii homometalici ai Cu(II) sunt în diapazonul 0,00096 – 31,3$\mu\mu$g/mL, compușii homometalici ai Bi(III) au valorile 0,98 – 15,6$\mu\mu$g/mL, iar compușii hetero-

metalici au valori ale CMI și CMB în diapazonul 0,06 – 62, 5$\mu\mu$g/mL împotriva tulpinilor gram-pozitive. În general, compușii sintetizați au prezentat activități sporite împotriva tulpinii *Staphylococcus aureus*. Împotriva tulpinilor gram-negative, compușii homometalici ai Cu(II) au valori CMI și CMB în diapazonul 3,91 – 250$\mu\mu$g/mL, compușii homometalici ai Bi(III) au valori cuprinse între 62,5 și 500$\mu\mu$g/mL iar valorile CMI și CMB pentru complecșii heterometalici se încadrează în diapazonul1,96 – 250$\mu\mu$g/mL.

Compușii homo- și heterometalici sintetizați au prezentat activitate antifungică cu valori ale CMI și CMF în diapazonu l0,49 – 500$\mu\mu$g/mL.

Referințe:

1. HAMEED, A., AL-RASHIDAB, M., UROOSC, M. et. al. Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review. In: *Expert opinion on therapeutic patents*. 2017, no. 27/1, pp. 63-79.
2. LIU, M.-C., LIN, T.-S., SARTORELLI, A.C. Chemical and Biological Properties of Cytotoxic α-(N)-Heterocyclic Carboxaldehyde Thiosemicarbazones. In: *Progress in Medicinal Chemistry.* 1995, no. 32, pp. 1-35. https://doi.org/10.1016/S0079-6468(08)70451-X.
3. KUNOS, C.A. et al. Phase I Trial of Triapine-Cisplatin-Paclitaxel Chemotherapy for advanced Stage or Metastatic Solid Tumor Cancers. In: *Front. Oncol*. 2017, no. 7. pp. 1-8. https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00062.
4. DOUGLAS, X. et al. Thiosemicarbazone complexes of copper (II): structural and biological studies. In: *Coordination Chemistry Reviews*. 1993, vol. 123, pp. 49-71. DOI:10.1016/0010-8545(93)85052-6.
5. ODULARU, A.T. Bismuth and Its Wide Applications. In: *International Journal of Progressive Sciences and Technologies*. 2016, vol. 2, pp. 1-12. Disponibil : http://ijpsat.ijsht-journals.org
6. YANG, Y., OUYANG, R., XU, L. et. al. Review: Bismuth complexes: synthesis and applications in Biomedicine. In: *Journal of Coordination Chemistry*. 2015, vol. 68, pp. 379-397.DOI:10.1080/00958972.2014.999672
7. HUSEYIN, A., KOKSAL, A.R., BOGA S., SEN, I., CANAN, A. Role of Bismuth in the Eradication of Helicobacter pylori. In: *American Journal of Therapeutics*. 2016, pp. 1-7. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000389.
8. KOWALIK, M., MASTERNAK, J., BARSZCZ, B. Recent research trends on bismuth compounds in cancer chemo- and radiotherapy. In: *Current medicinal chemistry*. 2019, vol. 26, pp. 729-759. DOI: 10.2174/0929867324666171003113540
9. SOBANSCA, S. et al. A New $CuBi_2O_4$ Precursor: Synthesis, Crystal Structure and Thermal Behaviour of Cu(BiEDTA)2, $9H_2O$. In: *Eur. J. Solid State Inorg. Chem.* 1996, no. 33/8, pp. 701-711.

10. BULIMESTRU, I. et al. Aminopolycarboxylate Bismuth(III)-Based Heterometallic Compounds as Single-Source Molecular Precursors for Bi4V2O11 and Bi2CuO4 Mixed-Oxides. In: *Chem. Mater*. 2014, no. 26/21, pp. 6092-6103. https://doi.org/10.1021/cm502009y.

Rezultatele au fost elaborate în cadrul Proiectului: 20.80009.5007.10 „Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicină (biofarmaceutică). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentare a folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii”.