COMPUŞI COORDINATIVI HOMO- ŞI HETEROMETALICI AI Cu(II) ŞI Bi(III) CU IONI AMINOPOLICARBOXILAT ŞI SEMI/TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI

Elena NEGUȚA, Gabriel LAZĂR, Ion BULIMESTRU
CZU: 544.142.3
neguta26elena@gmail.com

Tiosemicarbazonele prezintă interes considerabil pentru chimie și biologie datorită activităților lor antibacteriene, antimalariene, antineoplastice și antivirale, precum și capacității de inhibare a proliferării celulelor canceroase [1]. Ca rezultat al coordinării tiosemicarbazonelor la ionii metalelor, activitatea biologică a acestora, cel mai frecvent, crește [2, 3].

Tiosemicarbazonele 2-formil, în special derivații acestora funcționalizați cu substituienți în inelul piridinic sau în poziția patru a fragmentului tiosemicarbazidic, manifestă activitate citotoxică înaltă [4].

Cuprul este un element indispensabil vieţii noastre, care se găseşte în toate ţesuturile organismului, în special în ficat sub formă de ioni complecși. Acesta are un rol semnificativ în reducerea acţiunilor radicalilor liberi asupra ţesuturilor şi poate preveni anumite boli sau deficienţe. La fel, cuprul este important în funcţionarea câtorva enzime şi proteine care sunt implicate în metabolism, respiraţie şi sinteza ADN-ului. În plus, complecşii de cupru(II), în special cu Baze Schiff, posedă o gamă largă de activităţi biologice şi se numără printre cei mai puternici agenţi antivirali, antiinflamatori şi antitumorali [5, 6].

Compușii cu bismut (III) sunt folosiți pe scară largă în medicină de mai bine de două secole, datorită eficacității ridicate și toxicității scăzute. În domeniul antimicrobian, aplicațiile se datorează proprietăților antiseptice, astringente, protectoare, antiacide, antisecretorii și gastrointestinale. În biomedicină aceștia sunt utilizați în special în eradicarea *Helicobacter pylori*. S-a constatat că unii complecși ai Bi(III) prezintă mecanisme distincte de inhibare a ureazei, $Bi(edta)^-$ fiind unul eficient. Recent a fost stabilit efectul canceristatic al unei serii de tiosemicarbazonați de bismut(III), iar modul de acțiune a fost legat de inhibarea enzimelor. Activitățile anticancerigene ale complecșilor cu Bi(III) s-au

dovedit a fi mult mai mari în comparație cu liganzii liberi. Recent, un complex de bismut(III), solubil în apă, a prezentat efect citotoxic foarte ridicat împotriva celulelor de melanoma B16-BL6 cu o rată de inhibare de 82% la o concentrație de 0,25 μM după 48 de ore. IC_{50} al complexului este de 41 nM, care este de aproximativ 100 de ori mai eficient decât cel al *cis*-platinei [7].

Cercetările anterioare axate pe sinteza și studiul activității anticancer, efectuate la Departamentul Chimie (USM) în colaborare cu Universitatea Laval (Canada) au demonstrat că complecșii heterometalici de tip Cu(II)-Bi(III) posedă un efect de ~100% de inhibare a proliferării celulelor de leucemie umană HL-60 comparativ cu combinațiile coordinative homometalice ale Cu(II) cu aceleași tiosemicarbazone, pentru care eficiența este de 50% [8].

Ținând cont de cele menționate mai sus, scopul lucrării este sinteza și studiul noilor compuşi coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și 4-fenil semi- sau tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei.

Pentru atingerea scopului, a fost efectuat un studiu de sinteză şi cercetare fizico-chimică a acestor sisteme folosind următorii acizi aminopolicarboxilici: acidul etilendiamintetraacetic (H_4edta), acidul dietilentriaminpentaacetic (H_5dtpa) şi acidul 1,2-ciclohexandiamintetraacetic (H_4cdta) în calitate de agenți de chelatare ai cuprului(II) și bismutului(III). Ulterior, la aceste sisteme complexe au fost coordinate și 4-fenilsemi/tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei. Sinteza acestor combinaţii coordinative s-a efectuat modelând diferite condiţii de reacţie şi factori: solventul, temperatura, natura liganzilor aminopolicarboxilat şi a bazelor Schiff. Astfel, în urma cercetărilor efectuate, pentru prima dată a fost obţinută o serie de complecși homometalici ai Cu(II) și corespunzătorii complecși heterometalici Cu(II)-Bi(III) cu liganzi micști, având formulele generale $\{Cu(4PhFopytsc)\}_2Cu(APC)$ și $\{Cu(4PhFopytsc)\}Bi(APC)\cdot nH_2O$ (n = 1 - 9; APC = $edta^{4-}$ și $cdta^{4-}$) sau Cu(4PhHFopysc)Cu(APC) și $\{Cu(4PhHFopysc)\}Bi(dtpa)\cdot nH_2O$ (n = 3 sau 6), având în formă monodeprotonată 4-feniltiosemicarbazona (4PhFopytsc) sau nedeprotonată 4-fenilsemicarbazona (4PhFHopysc) 2-formilpiridinei.

Rezultatele studiului IR au confirmat coordinarea bazelor Schiff la ionii de cupru(II) prin intermediul atomilor de oxigen sau de sulf și atomilor de azot piridinic și iminic. Diferențele $\Delta\nu_{as}$ (COO)-ν_{sim}(COO) mai mari de 200 cm^{-1} din spectrle IR ale complecșilor indică coordinarea grupelor carboxilat predominant monodentat, iar diferențele mai mici de această valoare indică coordinarea preponderent bidentată sau bidentat-punte a fragmentelor carboxilat la ionii de metal, lucru confirmat ulterior de studiul de difracție a razelor X pe monocristale.

Structura complexului Cu(4PhFopytsc)Bi(cdta)·H_2O constă din agregate anionice dimerice $\{Bi_2(cdta)_2\}^{2-}_n$, asamblate în catene infinite 1-D cu ajutorul atomilor de oxigen ai grupărilor carboxilat și fragmente cationice $\{Cu(4PhFopytsc)\}^+$ care sunt coordinate de ambele părți ale catenelor $\{Bi_2(cdta)_2\}^{2-}_n$ prin intermediul atomilor de oxigen ai grupărilor carboxilat-punte. Numărul de coordinare al ionilor de Bi(III), care au geometrie dodecaedrală este opt, iar al ionilor Cu(II) – cinci, poliedrul de coordinare fiind o piramidă tetragonală puțin deformată.

Referințe:

1. BHUSHAN, S., PARAS, N.Y. Thiosemicarbazones as Potent Anticancer Agents and their Modes of Action. In: *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2020, 20(8), pp. 638-661.
2. MOMLE, R.G., VEDPATHAK, S.G., KAKADE, G.K. Antimicrobial potential of Schiff base metal complexes: An overview.In: *European Journal of Pharmaceutical And Medical Research*, 2018, 5(3), pp. 225-235.
3. SIDDIQUI, E.J., AZAD, I., KHAN, A.R., KHAN, T. Thiosemicarbazone Complexes as Versatile Medicinal Chemistry Agents: A Review. In: *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2019, 9(3), pp. 689-703.
4. KUNOS, C.A., CHU, E., MAKOWER, D., KAUBISCH, A., SZNOL, M., IVY, S.P. Phase I Trial of Triapine-Cisplatin-Paclitaxel Chemotherapy for advanced Stage or Metastatic Solid Tumor Cancers. In: *Front. Oncol*., 2017, 7.
5. SANTINI, C., PELLEI, M., GANDIN, V., PORCHIA, M., TISATO, F., MARZANO, C. Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents. In: *Chem. Rev*., 2014, 114, pp. 815-862.
6. TABTI, R., TOUNSI, N., GAIDDON, C., BENTOUHAMI, E., DÉSAUBRY, L. Progress in copper complexes as anticancer agents. In: *Med. Chem*., 2017, 7, pp. 875-879.

7. WANG, X.Y., ZHANG, X.M., LIN, J. et. al. DNA-binding property and antitumor activity of bismuth(III) complex with 1,4,7,10-tetrakis(2-pyridylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane. In: *J. Chem. Soc. Dalton Trans*., 2003, pp. 2379-2380.
8. GULEA, A., POIRIER, D., ROY, J., STAVILA, V., BULIMESTRU, I., TAPCOV, V., BIRCA, M., POPOVSCHI, L. In vitro antileukaemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: Chemical synthesis and structure – activity relationships. In: *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, 2008, 23 (6), pp. 806-818.