SINTEZA ŞI CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ A UNOR BIS-TIOSEMICARBAZONE NOI

CZU: 547.497:542.913

Diana CEBOTARI

Institut Lavoisier de Versailles, Univ. Versailles Saint Quentin en Yvelines, Université Paris-Saclay, (France)
Universitatea de Stat din Moldova

SYNTHESIS AND PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERIZATION OF SOME NEW BIS-THIOSEMICARBAZONES

Six new bis-thiosemicarbazones ligands were synthesized with rigid or flexible organic links between the two thiosemaicarbazones moieties. Such ligands have been designed for the synthesis of polymetallic coordination complexes. They were synthesized by the condensation reaction between aldehydes and substituted thiosemicarbazides in alcohol, using acetic acid as a catalyst. To determine the structure, composition and purity, the products were characterized using nuclear magnetic resonance spectoscopy, mass spectroscopy and elemental analysis.

Keywords: *bis-thiosemicarbazone, synthesis methods, NMR characterization, polymetallic complexes.*

Introducere. Tiosemicarbazonele reprezintă o clasă importantă de liganzi baze Schiff cu aplicare în diverse domenii, mai ales atunci când sunt asociaţi cu metalele de tranziţie [1, 2]. În chimia coordinativă, compuşii în baza tiosemicarbazonelor sunt buni inhibitori, care posedă o tendinţă metabolică importantă pentru dezvoltarea agenţilor chimioterapeutici împotriva cancerului [3,4], la fel manifestă proprietăţi antimicrobiene [5,6] şi antifungice [7,8]. Tiosemicarbazonele, de obicei, sunt liganzi chelaţi care coordonează la metalul de tranziţie prin atomul de sulf, azot şi/sau oxigen formând o familie foarte largă de complecşi care prezintă un interes considerabil.

Studiul bibliografic a demonstrat că activităţile biologice ale tiosemicarbazonelor (N)-heterociclice şi compuşilor metalici depind de natura ligandului şi metalului [9]. Rezultatele experimentale au arătat că modificările coloanei vertebrale ale ligandului pot modifica în mod semnificativ activitatea biologică a tiosemicarbazonelor şi a compuşilor [10]. Bis-tiosemicarbazonele posedă două ramuri de tiosemicarbazidă, permiţând acomodarea a două sau mai multe metale şi conduc la formarea compuşilor cu proprietăţi biologice importante.

În lucrarea dată, este relatat despre sinteza, caracterizarea fizico-chimică a şase noi liganzi bis-tiosemicarbazonici, variind natura legăturii chimice dintre cele două porţiuni tiosemicarbazonice (rigide sau flexibile) şi natura substituenţilor pe linker sau pe grupările amino terminale. O atenţie deosebită este, de asemenea, acordată caracterizărilor RMN şi ESI-MS ale liganzilor, notabile prin ^{15}N RMN, care este rar utilizată.

Rezultate şi discuţii

Sinteze. Sinteza bis-tiosemicarbazonelor substituite a fost studiată şi descrisă în literatură [11].

Primul ligand, **bis-(4-metil-3-tiosemicarbazona) al izoftalaldehidei**, menționat în continuare, $\mathbf{H_2L^1}$ a fost obținut cu un randament bun prin condensarea izoftalaldehidei cu 4-metil-3-tiosemicarbazonă, într-un raport molar de 1:2, în soluție alcoolică (Fig. 1).

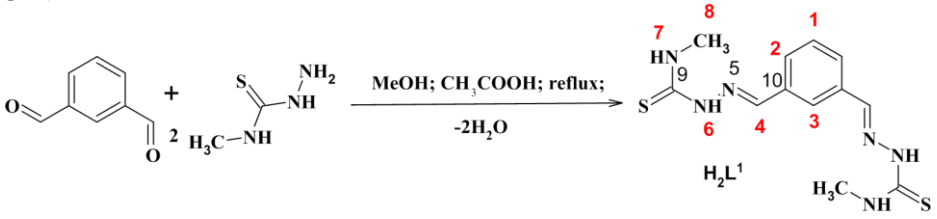


Fig. 1. Schema de sinteză a ligandului $\mathbf{H_2L^1}$

Compușii carbonilici utilizați pentru sintezele liganzilor $\mathbf{H_2L^2}$-$\mathbf{H_2L^6}$ au fost preparați folosind diferiți precursori. 5-terț-butilbenzen-1,3-dicarbaldehida a fost sintetizată în două etape, așa cum se arată în Fig. 2. Acidul 5-terț-butilizoftalic a fost utilizat ca precursor, care a fost redus la (5-(terț-butil)-1,3-fenilen)-dimetanol cu borohidrură de sodiu și $BF_3 \cdot OEt_2$. În a doua etapă, MnO_2 a fost utilizat ca oxidant și alcoolul a fost oxidat la compusul carbonilic.

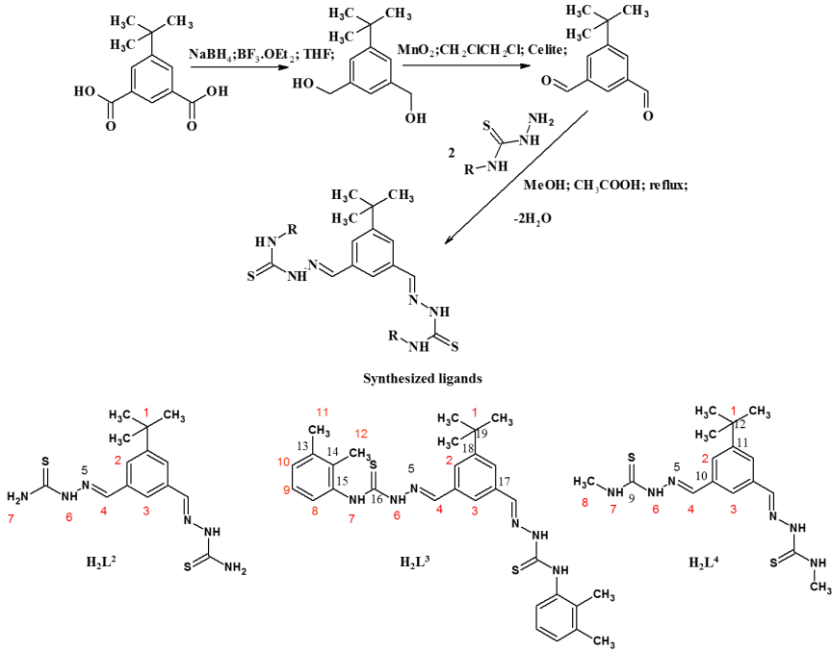


Fig.2. Schema de sinteză a liganzilor $\mathbf{H_2L^{2\text{-}4}}$

Pentru sinteza 2,2'-[butan-1,4-diilbis(oxi)]dibenzaldehidei, a fost utilizată aldehidă salicilică ca precursor, așa cum se arată în Figura 3. Ca urmare a interacțiunii cu 1,4-dibromobutan, obținem dibenzaldehidă, conținând o punte eterică flexibilă.

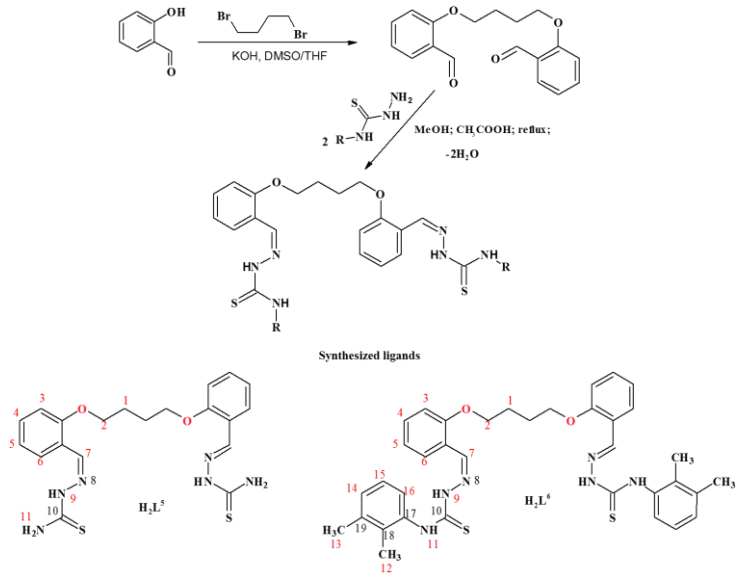


Fig. 3. Schema de sinteză a liganzilor $\mathbf{H_2L^{5\text{-}6}}$

Cei şase liganzi noi sunt izolaţi ca produşi solizi cu randamente bune şi au fost caracterizaţi prin FT-IR (ATR Diamond), analiză elementală, ESI-MS şi RMN (^{1}H, ^{13}C şi ^{15}N). Rezultatele analizei FT-IR şi elementale sunt date în secţiunea experimentală, în timp ce studiile ESI-MS şi RMN sunt discutate mai jos.

Spectroscopia de masă. Spectrometria de masă este o metodă distructivă, care permite atât accesul la măsurarea masei moleculare a unei substanţe, cât şi obţinerea de date structurale: substanţa ionizată se află într-o stare excitată care provoacă fragmentarea acesteia. Analiza acestor fragmente informează despre structura moleculei. Cei şase liganzi au fost analizaţi mai întâi prin ESI-MS în mod pozitiv în CH_3CN (10^{-4} M). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Rezultatele ESI-MS

Compuşi	Exp. m/z	Sarcini	Calc. m/z
$\mathbf{H_2L^1}$	310.09	$[C_{12}H_{16}N_6S_2]+H^+$	309.44
$\mathbf{H_2L^2}$	338.13	$[C_{14}H_{20}N_6S_2]+H^+$	337.49
$\mathbf{H_2L^3}$	546.26	$[C_{30}H_{36}N_6S_2]+H^+$	545.80
$\mathbf{H_2L^4}$	366.16	$[C_{16}H_{24}N_6S_2]+H^+$	365.54
$\mathbf{H_2L^5}$	446.15	$[C_{20}H_{24}N_6O_2S_2]+H^+$	445.59
$\mathbf{H_2L^6}$	654.28	$[C_{36}H_{40}N_6O_2S_2]\ H^+$	653.89

După cum se prezintă în Tabelul 1, vârfurile atribuite liganzilor sunt detectate ca specii majore asociate cu un proton (notat $[M + H]^+$) pentru a da specii pozitive. ESI-MS. Acesta demonstrează fără echivoc formarea liganzilor aşteptaţi. De exemplu, în cazul $\mathbf{H_2L^1}$ şi $\mathbf{H_2L^4}$, vârful detectat la m / z mai mic decât cel atribuit speciilor $[M + H]^+$ corespunde pierderii celor două grupări metil ale funcţiilor terminale ale aminei

sau unui fragment de aminometil; pentru $\mathbf{H_2L^2}$, vârful inferior poate fi atribuit lui [M + H] $^+$ cu pierderea funcțiilor unei amine terminale; sau pentru $\mathbf{H_2L^3}$, pierderea m/z de 122 poate fi atribuită pierderii unei grupări aromatice cu amina unei ramuri tiosemicarbazidice a ligandului.

Studiul RMN. Tehnica RMN este o tehnică importantă pentru caracterizarea liganzilor şi a compușilor în soluție. Cei șase liganzi sintetizați în această lucrare au fost studiați prin cele trei tehnici: ^{1}H, ^{13}C şi ^{15}N. Deplasarea chimică a fiecărui ligand este rezumată în Tabelul 2. Conform rezultatelor obținute în cazul ^{1}H RMN, a fost stabilit că grupările alchil sunt cele mai protejate. Toate semnalele de protoni care apar în spectrul stâng al DMF-d7 sau DMSO – d6 se referă la protoni din ce în ce mai puțin protejați, a căror absorbție are loc la frecvențe mai mici şi valori ale câmpului magnetic de intensitate slabă. Prin urmare, cel mai puțin protejat este protonul 6 în cazul H_2L^{1-4} şi protonul 9 în cazul H_2L^{5-6}. În cazul lui ^{13}C, cel mai puțin protejat este carbonul din grupul C = S, care are o deplasare chimică între 179,0-177,69 ppm. Aceste spectre afișează numai semnale așteptate pentru liganzi, uneori doar cu urme de solvenți. Prin urmare, putem concluziona că liganzii noştri au fost izolați cu o puritate bună sau foarte bună. În plus, am decis să investigăm ^{15}N RMN, care este mai puțin frecvent. Folosind HMBC, am identificat vârfurile corespunzătoare fiecărui atom de azot şi deplasările lor chimice. Așa cum se arată, spectrele ^{15}N RMN sunt cuprinse între -300 şi -50 ppm, iar cele trei tipuri de N atomi ai porțiunilor tiosemicarbazide sunt bine definite şi perfect identificate datorită corelației cu spectrele RMN protonice. ^{15}N confirmă încă o dată puritatea bună a celor șase noi liganzi studiați aici.

Tabelul 2. ^{1}H, ^{13}C şi ^{15}N RMN deplasările chimice ale H_2L^{1-6} în DMSO-d6 sau DMF-d7(*).

Experiment	Ligand	Deplasările chimice / ppm
^{1}H	H_2L^1	11.58(s, 2H); 8.58(m, 2H); 8.15(s, 1H); 8.07(s, 2H); 7.82(d, 2H); 7.45(t, 1H); 3.03 (d, 6H)
	H_2L^2	11.48(s, 2H); 8.23(s, 2H); 8.09-8.02(m, 5H); 7.75(s, 2H); 1.33 (s, 9H)
	H_2L^3	11.82(s, 2H); 9.93(s, 2H); 8.16(s, 2H); 8.14(s, 1H); 7.85(s, 2H); 7.09-7.14(m 6H); 2.26(s, 6H); 2.08(s, 6H); 1.31(s, 9H)
	H_2L^4	11.57(s, 2H); 8.52(m, 2H); 8.07(s, 2H); 8.07(s, 1H); 7.70(s 2H); 3.05(d, 6H); 1.34 (s, 9H)
	H_2L^5	11.45(s, 2H); 8.50(s, 2H); 8.11/7.90(s, 4H); 8.07(d, 2H); 7.35(t,2H) 7.06(d, 2H); 6.94(t, 2H); 4.11(s, 4H); 1.99 (s, 4H)
	H_2L^6	11.78(s, 2H); 9.90(s,2H); 8.60(s, 2H); 8.23(d, 2H); 7.37(t, 2H); 7.00-7.10(m, 8H); 6.94(t, 2H); 4.15(s, 4H); 2.23(s, 6H); 2.09(s, 6H); 2.03(s, 4H)
^{13}C	H_2L^1	177.70; 140.94; 134.79; 128.96; 128.33; 125.42; 30.82.
	H_2L^2	177.86; 151.79; 142.10; 134.40; 125.65; 123.24; 34.65; 31.00.

	H_2L^{3*}	178.06; 152.46; 142.86; 138.39; 137.23; 135.24; 134.27; 128.31; 126.53; 125.29; 124.00; 30.92; 19.91; 13.90.
	H_2L^{4*}	179.00; 152.50; 142.07; 135.31; 125.70; 123.50; 30.90.
	H_2L^5	177.69; 157.17; 138.22; 131.25; 125.97; 122.26; 120.47; 112.46; 67.64; 25.47.
^{15}N	H_2L^1	-273.7(7N); -207.7(6N); -59.8(5N).
	H_2L^2	-268.1(7N); -206.4(6N); -58.0(5N).
	H_2L^3	-251.61(7N); -205.9(6N); -60,7(5N).
	H_2L^4	-273.8(7N); -207.7(6N); -60.7(5N).
	H_2L^5	-269.2(11N); -205.2(9N); -61.0(8N).
	H_2L^6	-251.8(11N); -204.8(9N); -63.1(8N).

Sinteza liganzilor. Liganzii **H_2L^{1-6}** au fost preparaţi prin dizolvarea a 4,0 mmol a uneia dintre tiosemicarbazide, 4-metil-3-tiosemicarbazidă sau 4-(2,3-dimetilfenil)-3-tiosemicarbazidă, cu 2,0 mmol de izoftalaldehidă, 5-(terţ-butil)izoftalaldehidă sau 2,2'- [butan-1,4-diilbis(oxi)]dibenzaldehidă în 20 ml de metanol sau etanol. S-au adăugat cinci picături de acid acetic pentru a cataliza reacţia şi amestecul a fost refluxat la 75°C timp de 4 ore. După reflux, amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei. Precipitatul a fost colectat prin filtrare şi a fost spălat cu metanol, dietileter şi uscat sub vid.

Bis-(4-metil-3-tiosemicarbazona) izoftalaldehidei sau **H_2L^1** Pulbere albă (η =94.3 %). ***Anal. Elem.*** for $C_{12}H_{16}N_6S_2$ (găsit): C 46.73(46.84); H 5.23(5.09); N 27.25(26.32); S 20.79(20.89). ***Mass spectrum:*** m/z 310.09 ($[M+H]^+$); 331.07 ($[M+Na]^+$).

Bis-(tiosemicarbazona) al 5-(tert-Butil)izoftalaldehidei sau H_2L^2 Pulbere albă (η = 94.0%). ***Anal. Elem.*** for $C_{14}H_{20}N_6S_2(CH_4O)_{0.9}(H_2O)_{0.5}$(găsit): C 47.81(47.45); H 6.61(5.85); N 22.45(21.93); S 17.13(17.62) . ***Mass spectrum:*** m/z 338.13 ($[M+H]^+$); 359.11 ($[M+Na]^+$).

Bis-(4-(2,3-dimetilfenil)-3-tiosemicarbazona) al 5-(tert-Butil)izoftalaldehidei sau H_2L^3 Pulbere alba (η = 86.6%). ***Anal. Elem.*** for $C_{30}H_{36}N_6S_2\,(CH_4O)_{0.15}$(găsit): C 65.89(65.99); H 6.71(6.09); N 15.29(14.75); S 11.67(11.57) . ***Mass spectrum:*** m/z 546.25 ($[M+H]^+$).

Bis-(4-metil-3-tiosemicarbazona) al 5-(tert-Butil)izoftalaldehidei sau H_2L^4 Pulbere albă (η = 82.6 ***Anal. Elem.*** for $C_{16}H_{24}N_6S_2(CH_4O)_{0.19}$(găsit): C 52.47(52.92); H 6.73(5.91); N 22.68(22.22); S 17.30(17.74) . ***Mass spectrum:*** m/z 366.16 ($[M+H]^+$); 387.14 ($[M+Na]^+$).

Bis-(tiosemicarbazona) 2,2'-[butane-1,4-diilbis(oxi)]dibenzaldehidei sau H_2L^5 Pulbere albă (η = 86.5%). ***Anal. Elem.*** for $C_{20}H_{24}N_6O_2S_2(H_2O)_{0.7}(C_2H_5OH)_{0.1}$(găsit): C 52.54(52.58); H 5.67(5.10); N 18.2(17.69); S 13.89(14.24). **Mass spectrum:** m/z 446.15($[M+H]^+$).

Bis-(4-(2,3-dimetilfenil)-3-tiosemicarbazona) 2,2 '-[butane-1,4-diilbis(oxi)] dibenzaldehidei sau H_2L^6 Pulbere alb-gălbuie (η = 83.5%). ***Mass spectrum:*** m/z 654.28($[M+H]^+$).

Concluzii. În această lucrare, am prezentat sinteza a şase noi liganzi de bis-tio-semicarbazonă. Aceşti liganzi au fost pe deplin caracterizaţi prin diferite tehnici şi,

în special, prin ^{15}N RMN. Conform cunoștințelor, această tehnică este rar realizată pentru caracterizarea complecșilor de coordonare în soluție, iar datele obținute în acest studiu deschid calea către noi metode de studiere a compușilor de coordonare în baza tiosemicarbazonelor. Ne propunem acum să studiem reactivitatea acestor liganzi cu metalele 3d și 4d, în special cu grupuri $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$, despre care se știe că sunt modele biomimetice ale enzimelor pe bază de Mo.

Referințe:

1. FLOQUET, S., MUÑOZ, MC., GUILLOT, R., RIVIERE, E., BLAIN, G., REA,l J.-A., et al. A wide family of pyridoxal thiosemicarbazone ferric complexes: Syntheses, structures and magnetic properties. In: *Inorganica Chimica Acta*. 2009;362:56-64.
2. ГУЛЯ, А.П. и др. Синтез, строение и биологическая активность координационных соединений кобальта(II), никеля(II) и меди(II) с N-(метоксифенил)-2-[(5-нитрофуран)метилен]-гидразинкарботиоамидами. В: *Журнал общей химии*, 2019, том 89, №7, сс.11058-1068.
3. GULEA, A., ISTRATI, D., ȚAPCOV, V., GARBUZ, O., GUDUMAC, V., GROPPA, S. *Utilizarea di(μ-S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-{N-[fenil-2-(piridin-2-ilmetiliden)-hidrazin-1-carbotioamido)(1)]}cupru în calitate de inhibitor al proliferării celulelor cancerigene*: Brevet de invenție MD nr.4620. 31.01.2019.
4. GULEA, A., GUDUMAC, V., CEBOTARI, D., ș. a. Antiproliferative and antioxidant activity of nitro-[4-(3,4-dimethylphenyl)-2-(2-oxo-3-methoxybenzylidene)hydrazinecarbothioamido]copper. In: *International Research Journal*, № 2(68). Ecaterinburg, 2018, pp. 19-22.
5. WEST, D.X. et al. Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies. In: *Coordination Chemistry Reviews*, 1993, 123(1), pp.49-71.
6. PAHONTU E. et al. Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. In: *J Cell Mol Med*. 2015;19:865-78.
7. GULEA, A., et al. *Inhibitor al proliferării fungilor din specia Cryptococcus neoformans in baza hidratului de cloro-{[4 (2,4-dimetilfenil)-2-(oxo-3-metoxibenziliden)hidrazincarbotioamido(1-)]-O,N,S}-{[4-(2,4-dimetilfenil)-5-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion]-S}cupru*: Brevet de invenție MD. 2020, nr. 4675. Publicat: BOPI nr. 2/2020, pp. 48-50.
8. BULHAC, I., GULEA, A., BATÂR, D. *Coordination chemistry in the Republic of Moldova*. 2009;13.
9. LOBANA, T.S., SHARMA, R., BAWA, G., KHANNA, S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals – An overview. I: *Coordination Chemistry Reviews*. 2009; 253:977-1055.
10. KOWOL, C.R. et al. An Electrochemical Study of Antineoplastic Gallium, Iron and Ruthenium Complexes with Redox Noninnocent α-N-Heterocyclic Chalcogensemicarbazones. In: *Inorg Chem*. 2008; 47:11032-47.
11. PATERSON, B.M., DONNELLY, P.S. Copper complexes of bis(thiosemicarbazones): from chemotherapeutics to diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals. In: *Chem Soc Rev*. 2011; 40:3005.