COMPUŞI COORDINATIVI AI UNOR METALE *3d* CU 4-(METOXIFENIL)TIOSEMICARBAZONE ALE ALDEHIDEI SALICILICE

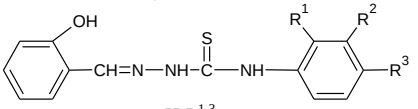
Ina DAMIAN, Facultatea de Chimie şi Tehnologie Chimică

Earlier at the Faculty of Chemistry and Chemical Technology, biometal coordination compounds of 4-phenyl substituted salicylaldehyde thiosemicarbazones were synthesized. It was established that the initial ligands and complex compounds based on their biometals exhibit selective anticancer and antimicrobial activity.

Anterior, la Facultatea de Chimie şi Tehnologie Chimică au fost sintetizaţi compuşi coordinativi ai biometalelor cu 4-feniltiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituite. S-a stabilit că liganzii iniţiali şi compuşii complecşi ai biometalelor în baza lor manifestă activitate anticanceroasă şi antimicrobiană selectivă.

În continuare a prezentat interes de a sintetiza noi compuşi coordinativi ai unor biometale cu liganzii de acest tip, care conţin în fragmentul fenilic al tiosemicarbazonei coordinate grupa metoxi- în diferite poziţii, de studiat compoziţia şi structura lor, precum şi proprietăţile fizico-chimice şi biologice.

Obiectivele lucrării date au constat în găsirea condiţiilor de sinteză, stabilirea structurii şi proprietăţilor fizico-chimice şi medico-biologice ale compuşilor coordinativi ai Cu(II), Ni(II) şi Co(II) cu 4-(2-, 3-, sau 4-metoxifenil)tiosemicarbazonele aldehidei salicilice:



H_2L^{1-3}

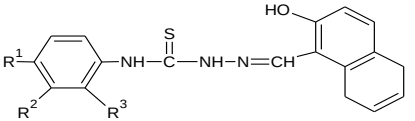
unde:

H_2L^1: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = R^3 = H$;

H_2L^2: $R^2 = OCH_3$, $R^1 = R^3 = H$;

H_2L^3: $R^3 = OCH_3$, $R^1 = R^2 = H$;

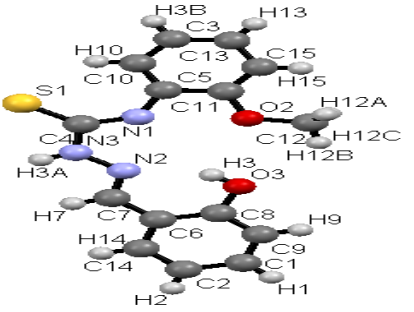
şi 4-(2-, 3-, sau 4-metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-hidroxi-1-naftaldehidei:



H_2L^{1-6}

unde:
H_2L^4: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = R^3 = H$;
H_2L^5: $R^2 = OCH_3$, $R^1 = R^3 = H$;
H_2L^6: $R^3 = OCH_3$, $R^1 = R^2 = H$;

Pentru realizarea scopului propus, mai întâi au fost sintetizate 4-(2-, 3, sau 4-metoxifenil)tiosemicarbazidele. Sinteza lor a fost realizată după metoda clasică, în baza reacţiei anezidinei corespunzătoare cu DTMT şi apoi reacţia tioureei formate cu hidrazina şi condensarea tiosemicarbazidei cu 2-hidroxibenzaldehida sau 2-hidroxi-1-naftdehida. Puritatea tiosemicarbazonelor finale şi a produşilor intermediari a fost confirmată în baza analizei chimice la metal şi investigaţiilor fizico-chimice, determinarea punctelor de topire şi în baza sprectrelor IR şi RMN la ^1H şi ^{13}C.



La recristalizarea din soluţia etanolică a tiosemicarbazonei H_2L^1, au fost obţinute monocristale, structura cărora a fost stabilită folosind analiza cu raze X. A fost stabilit că azometina dată reprezintă o moleculă complet planară cu distanţă interatomică şi unghiul de valenţă, caracteristice pentru compuşii asemănători. Sinteza compuşilor complecşi a fost realizată conform următoarei scheme:

$$\mathbf{MX_2 \bullet nH_2O + H_2L^{1-6} \rightarrow M\,(HL^{1-6})\,X + HX + nH_2O}$$

unde: M = Cu, Ni; X = Cl; NO_3^-; n = 2-6.

$$\mathbf{M(CH_3COO)_2 \bullet nH_2O + 2H_2L^{1-3} \rightarrow M(L^{1-3})_2 \bullet H_2O + 2CH_3COOH + (n\text{-}1)H_2O}$$

unde: M = Cu; Ni; n = 1-4.

$$4CoCl_2 \cdot 6H_2O + 8H_2L^{1,3} + O_2 \rightarrow Co(HL^{1,3})_2Cl + 4HCl + 26H_2O$$

Experimentul a demonstrat că la interacţiunea soluţiilor etanolice ale clorurii, nitratului sau acetatului de cupru(II), nichel(II) şi cobalt(II) cu liganzii sus-numiţi, luate în raport molar de 1:1 şi 1:2 se formează compuşi coordinativi microcristalini, pentru care în baza datelor analizelor la metal au fost propuse compoziţiile:

$Cu(HL^{1-6})X$ unde: X= Cl^-, NO_3^- ; $CuL^{1-3} \cdot H_2O$; $Co(L^{1,3})_2Cl$; $Ni(HL^{1-3})_2$; $NiL^{1-3} \cdot H_2O$.

Analiza compuşilor la metal a fost efectuată complexonometric, descompunând complecşii cu ajutorul amestecului de H_2SO_4 şi HNO_3 concentrat, cu titrarea ulterioară a soluţiilor obţinute în prezenţa soluţiilor-tampon cu Trilon B, folosind ca indicator murexidul. Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei a compuşilor coordinativi sintetizaţi a arătat, că complecşii cuprului cu toţi liganzii sunt paramagnetici, dar au momentele magnetice efective scăzute, în comparaţie cu valoarea pur spinică, caracteristică pentru un electron necuplat. Aceste date experimentale indică asupra faptului că între atomii centrali de cupru, care au configuraţia $3d^9$, apare interacţiunea electronică şi complecşii au structură dimerică. În cazul complecşilor obţinuţi în baza $Cu(NO_3)_2$ şi $CuCl_2$, fragmentul tiosemicarbazidic se află în formă tionică, iar în cazul complexului obţinut din $Cu(CH_3COO)_2$, liganzii se află în formă tiolică deprotonată. Complecşii cobaltului(II) sunt diamagnetici.

Aceste date experimentale vorbesc despre aceea că atomul central în componenţa complecşilor se află în stare de oxidare +3, în înconjurare octaedrică a liganzilor. În afară de aceasta datele experimentale indică faptul că liganzii $H_2L^{1,3}$ în complecşii sintetizaţi se comportă ca liganzi care creează câmp cristalin puternic. În cazul complexului $Ni(HL^{1-3})_2$ complecşii sunt paramagnetici şi după valorile momentelor efective magnetice atomii centrali în componenţa complecşilor se află în înconjurare octaedrică a liganzilor. Complexul $Ni(L^{1-3})H_2O$ este diamagnetic, aceste date vorbesc despre aceea, că atomul central de nichel în componenţa acestui complex se află în înconjurare plan-pătratică. Pentru determinarea modului de coordinare a ligandului la ionii de Cu(II), Ni(II) şi Co(II), a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compuşilor sintetizaţi cu spectrele tiosemicarbazonelor iniţiale.

Determinarea activităţii antimicrobiene şi antifungice ale compuşilor sintetizaţi a fost efectuată la Universitatea de Medicină şi Farmacie

„N.Testemiţanu” în mediu nutritiv lichid, în bulion peptonat din carne, de 2% la pH 7,0 prin metoda diluţiilor succesive. În calitate de cultură de referinţă în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile standard de *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococus aureus* şi *Candida albicans.* Dizolvarea substanţelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obţinerea suspensiei, determinarea concentraţiei minime de inhibare şi concentraţiei bactericide minimale au fost efectuate după metoda standard descrisă în literatura de specialitate.

Rezultatele studiului activităţii antimicrobiene au arătat că compuşii sintetizaţi posedă activitate bacteriostatică şi bactericidă în limita concentraţiilor 2-500 μg/ml. A fost stabilit că cea mai înaltă activitate biologică faţă de microorganismele studiate manifestă tiosemicarbazona H_2L^5 şi compuşii coordinativi obţinuţi în baza 4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazonele aldehidei salicilice (H_2L^1), cea mai înaltă sensibilitate faţă de compuşii studiaţi manifestă tulpinile de *Staphylococus aureus* şi *Candida albicans.* Poziţia radicalului metoxi- influenţează asupra activităţii tiosemicarbazonei: practic, în toate cazurile, meta-izomerii au manifestat cea mai înaltă activitate a tiosemicarbazonelor. Natura restului de acid practic nu influenţează asupra activităţii biologice a compuşilor sintetizaţi.

Tiosemicarbazona H_2L^5 după activitatea antimicrobiană faţă de stafilococi este comparabilă cu activitatea medicamentelor clasei nitrofuranice utilizate în medicină pentru tratarea şi profilaxia bolilor infecţioase.

Proprietăţile depistate ale compuşilor coordinativi sintetizaţi prezintă interes din punctul de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene şi antifungice şi pot găsi utilizare în cazul rezistenţei microorganismelor faţă de medicamentele tradiţionale.

Recomandat
Aliona COTOVAIA, dr., conf. univ.
Victor ŢAPCOV dr., conf. univ.