

**COMBINAȚII COORDINATIVE ALE CUPRULUI(II)
CU ((2 [(PIRIDIN-2-IL)METILIDEN]HIDRAZINCARBOTIOIL}
AMINO) ACETAT DE ETIL CU PROPRIETĂȚI ANTIOXIDATIVE**

**COORDINATION COMPOUNDS OF COPPER(II) WITH
({(2-[(PYRIDIN-2-YL) METHYLIDENE]HYDRAZINECARBOTHIOYL}
AMINO)ETHYL ACETATE WITH ANTIOXIDANT PROPERTIES**

Maria BÎRCĂ, ORCID: 0000-0001-5041-6520

Anna RUSNAC, ORCID: 0000-0002-2517-8927

Olga GARBUZ, ORCID: 0000-0001-8783-892X

Carolina EVTODIENCO, ORCID: 0009-0009-5798-2213

Aurelian GULEA, ORCID: 0000-0003-2010-7959

Universitatea de Stat din Moldova

CZU: 544.142.3:546.56:615.28

e-mail: maria.birca@usm.com

e-mail: ana.rusnac@usm.md

e-mail: olga.garbuz@usm.md

e-mail: evtodienco2000@mail.ru

e-mail: aurelian.gulea@usm.md

In this work, ethyl 2-isothiocyanatoacetate and [(hydrazinecarbonyl)amino]ethyl acetate, which are precursors of thiosemicarbazones, were synthesized. Based on these compounds, the synthesis of two new thiosemicarbazones ethyl 2-(2-(pyridin-2-ylmethylene)hydrazinecarbothioamido)acetate (HL¹) and ethyl 2-(2-(1-(pyridin-2-yl)-ethylidene)hydrazinecarbothioamide)acetate (HL²) with yields between 85-88%. The thiosemicarbazones obtained were confirmed using ¹H and ¹³C-NMR and FTIR spectroscopy. For the first time, 8 coordination compounds were obtained based on thiosemicarbazone (HL¹ - HL²) and Cu(II) salts: [Cu(L¹)Br], [Cu(L¹)(H₂O)Cl], [Cu(L¹)NO₃], [Cu(L¹)(H₂O)ClO₄], [Cu(L²)Br], [Cu(L²)(H₂O)Cl], [Cu(L²)NO₃], [Cu(L²)(H₂O)ClO₄]. The composition of the synthesized coordination compounds was determined by elemental metal analysis and IR spectroscopy. For the synthesized compounds, the antioxidant capacity was evaluated by means of the ABTS method. In which ethyl 2-(2-(pyridin-2-ylmethylene)hydrazinecarbothioamido)acetate (HL¹) and ethyl 2-(2-(1-(pyridin-2-yl)ethylidene)hydrazinecarbothioamido)acetate (HL²) were shown to exhibit the best results compared to the reference substance Trolox.

Cuvinte-cheie: activitate antioxidantivă, tiosemicarbazone, cupru(II), complecși, activitate antioxidantivă.

INDRODUCERE

Tiosemicarbazidele 1,4-substituite prezintă un larg interes datorită activității lor biologice [1]. Este cunoscut faptul că tiosemicarbazonele dețin o gamă largă de proprietăți farmaceutice, precum activitatea antitumorală, antivirală, antifungică, antibacteriană și antimalarică [2]. În mai multe lucrări [3,4] a fost dovedită capacitatea inhibitorie *in vitro* pentru anumiți compuși coordinativi tiosemicarbazonici de origine 2-benzoilpiridinică contra unui număr mare de culturi bacteriene, inclusiv contra speciilor care rezistă la antibiotice. S-a afirmat faptul, că prezența în poziția 4 a unor substituenți voluminoși îmbunătățește în mod semnificativ capacitatea antimicrobiană a tiosemicarbazonelor datorită lipofilicității crescute. Se remarcă activitatea antitumorală a combinațiilor de coordonare a cuprului(II) împreună cu tiosemicarbazona 2-benzoilpiridină și derivații ei [5,6].

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Metode de sinteză ale tiosemicarbazonelor și precursorilor

Sinteza tiosemicarbazonelor și precursorilor săi a avut loc, conform schemelor din figuri:

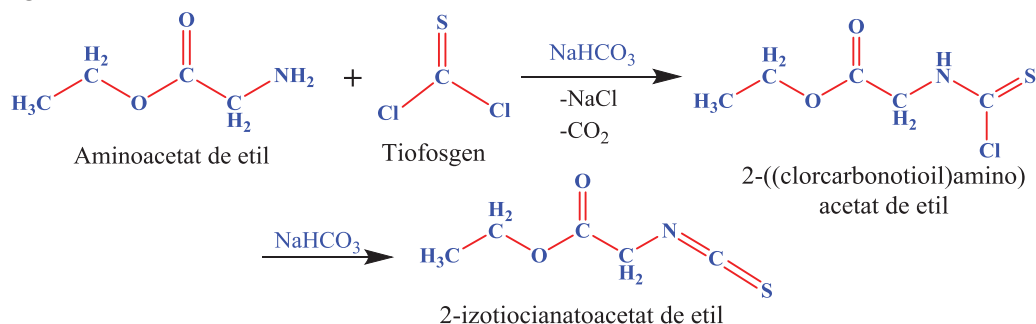


Figura 1. Sinteza 2-izotiocianatoacetatului de etil

Sinteza [(hidrazincarbotoil)amino]acetatului de etil și a liganzii HL¹ și HL² s-a efectuat conform schemelor

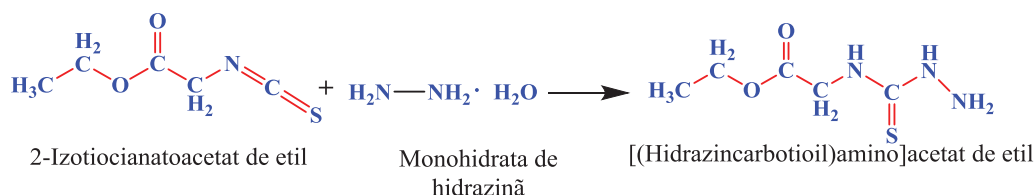


Figura 2. Schema sintezei [(hidrazincarbotoil)amino]acetatului de etil

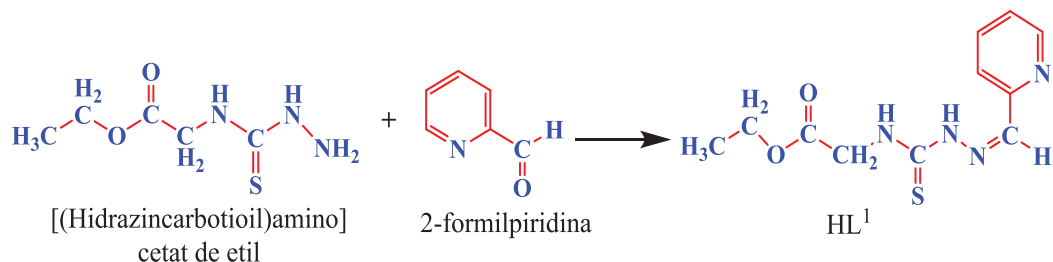


Figura 3. Sinteza 2-(2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotioamido)acetatului de etil

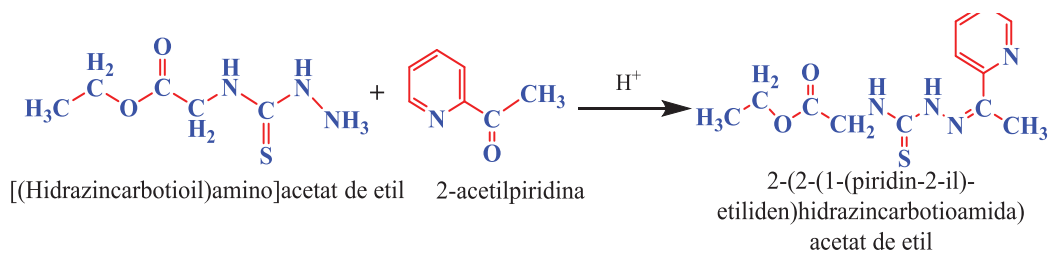


Figura 4. Sinteza 2-(2-(1-(piridin-2-il)-etiliden)hidrazincarbotioamida) acetatului de etil.

În urma sintezei dintre aminoacetat de etil și tiofosgen, în prezență de NaHCO_3 s-a obținut 2-izotiocianatoacetat de etil. Cu ajutorul cromatografiei în strat subțire s-a confirmat puritatea izotiocianatului. Prin intermediul spectroscopiei IR au fost determinate benzile de absorbție din grupările funcționale caracteristice pentru 2-izotiocianatoacetatului de etil. La interacțiunea izotiocianatului de etil și hidrazina, s-a obținut [(hidrazincarbotioil)amino]acetatului de etil. Pentru confirmarea purității a fost efectuată cromatografia în strat subțire.

Ulterior s-a obținut doi liganzi 2-(2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotioamido) acetat de etil (HL^1) și 2-(2-(1-(piridin-2-il)etiliden)hidrazincarbotioamida) acetat de etil (HL_2), prin reacția dintre [(hidrazincarbotioil)amino]acetatului de etil cu 2-formilpiridina și 2-acetilpiridina.

Pentru confirmarea structurii tiosmicarbazonelor (HL^1 - HL^2) sintetizate a fost efectuată spectroscopia de Rezonanță Magnetică Nucleară ^1H și ^{13}C -RMN.

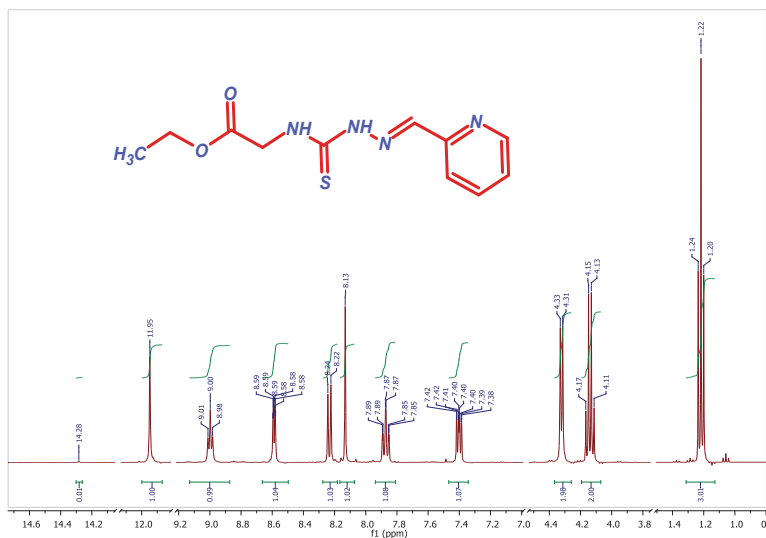


Figura 5. Spectrul de Rezonanță Magnetică Nucleară ^1H -RMN a 2-(2-(piridin-2-ilmetilen) hidrazincarbotioamido) acetat de etil (HL^1)

În soluția de dimetilsulfoxid deuterat (DMSO-d_6) în spectrele ^1H RMN a ligandului HL^1 regăsim două picuri caracteristice pentru tautomeria tiosemicarbazonelor. În spectrul RMN ^1H (Figura 3.2) regăsim două semnale caracteristice pentru două forme tautomere a tiosemicarbazonelor (Figura 3.3). Precum și la 14,28 ppm se regăsește protonul din gruparea tionică S-H, ceea ce constituie după integrale în jur de un %. Astfel rezultă că 99 % este forma tautomeră tionă, față de cealaltă tiolă, ce constituie un %.

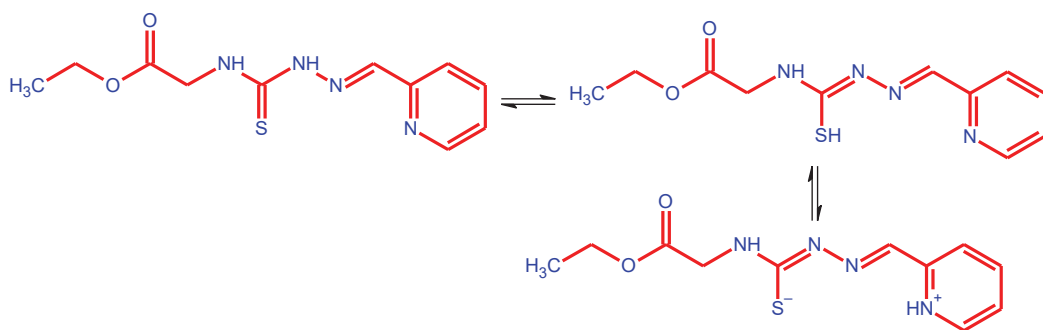


Figura 6. Forme tautomere a tiosemicarbazonei (HL^1)

În spectru ^{13}C RMN pentru ligandul HL^1 (Figura 3.4) se regăsesc picuri caracteristice structurii tiosemicarbazonei. La deplasarea chimică 178,96 ppm este caracteristic grupării C=S.

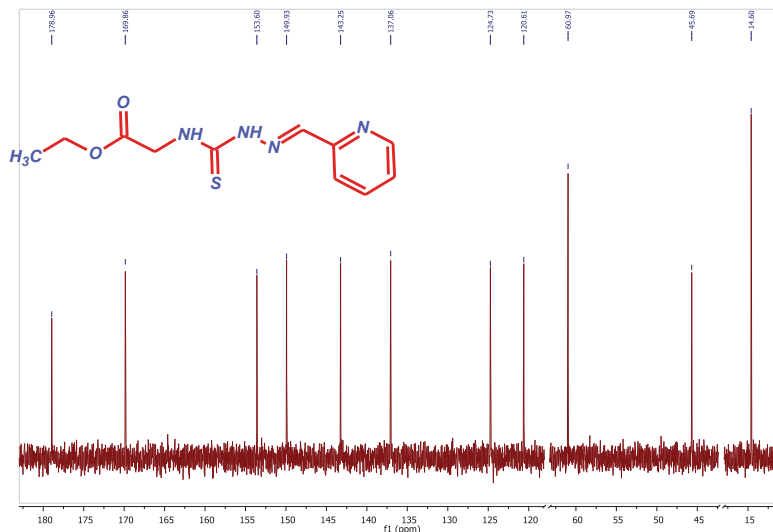


Figura 7. Spectrul ^{13}C -RMN a 2-(2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotioamido)acetat de etil (HL^1)

La deplasarea chimică 169,86 ppm este caracteristic grupării C=O și consecutive de la 153–120 ppm vom regăsi picuri caracteristice domeniului aromatic. La 60 ppm vom regăsi picuri caracteristice grupării alifatic. La deplasarea chimică 45-14 ppm este caracteristic grupările CH_3 și CH_2 din inelul tiosemicarbazonic.

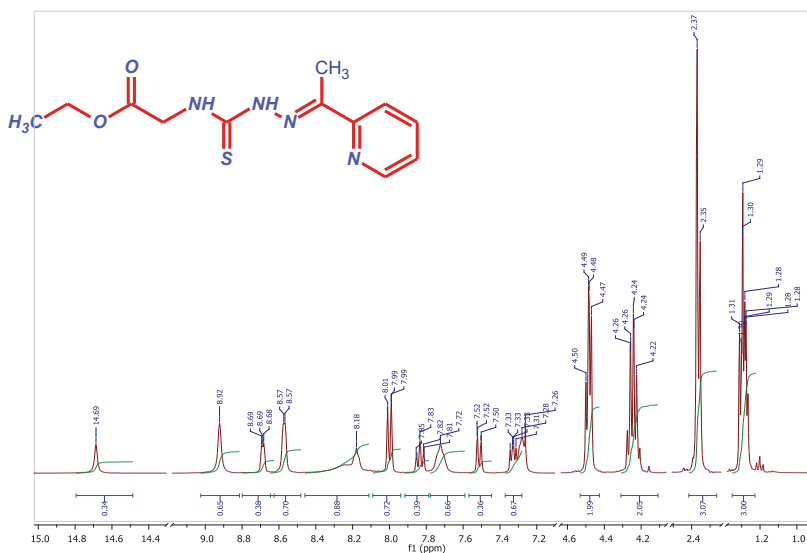


Figura 8. Spectrul ^1H -RMN a 2-(2-(1-(piridin-2-il)etiliden)hidrazincarbotioamida)acetat de etil (HL^2)

În spectrul ^1H RMN a ligandului HL^2 (Figura 3.5) regăsim benzi caracteristice pentru formula de structură a compusului dat.

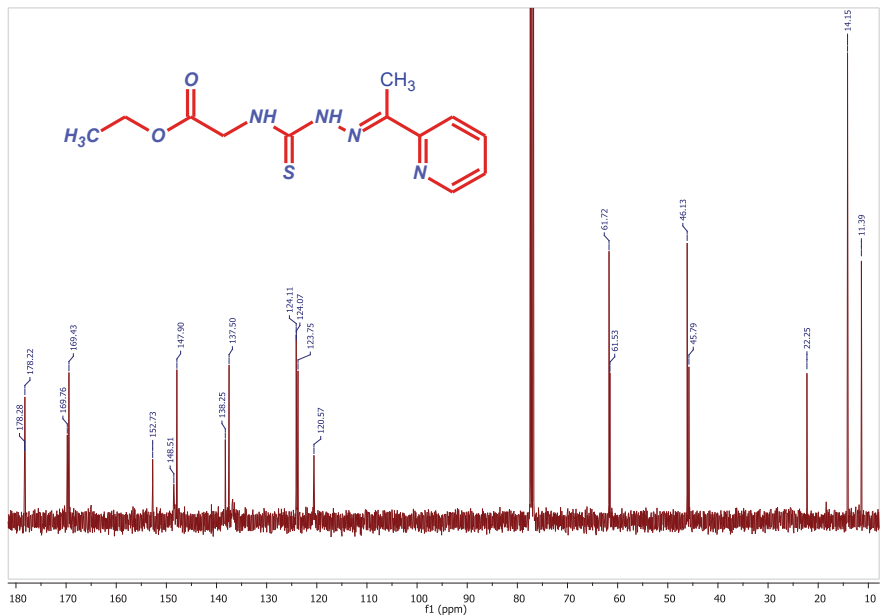


Figura 9. Spectrul ^{13}C -RMN a 2-(2-(1-(piridin-2-il)etiliden)hidrazincarbotoamida)acetat de etil (HL^2)

În spectrul ^{13}C RMN a ligandului HL^2 (Figura 3.6) regăsim două forme tautomere, precum și cea posibilă. Prima formă este cea tionică majoritară de 99 % (structura 2) și forma tiolică minoritară de 1 % .

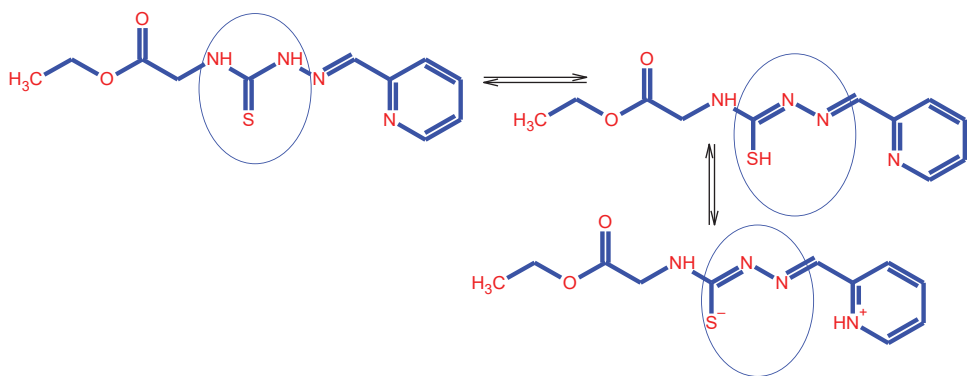


Figura 10. Forme tautomere a tiosemicarbazonei (HL^2)

Metode de sinteză ai compușilor coordinativi

Pe baza tiosemicarbazonelor (HL^1 - HL^2) și sărurilor de Cu(II) au fost obținuți 8 compuși coordinativi: $[Cu(L^1)Br]$, $[Cu(L^1)(H_2O)Cl]$, $[Cu(L^1)NO_3]$, $[Cu(L^1)(H_2O)ClO_4]$, $[Cu(L^2)Br]$, $[Cu(L^2)(H_2O)Cl]$, $[Cu(L^2)NO_3]$, $[Cu(L^2)(H_2O)ClO_4]$. Compoziția lor și schema proralbilă de repartizare a legaturilor chimice a acestor 8 compuși coordinativi a fost stabilită prin rezultatele analizei elementală la metal, spectroscopiei IR și a conductivității electrice.

Sinteza compușilor coordinativi cu liganzii HL^1 și HL^2 s-a efectuat conform schemelor:

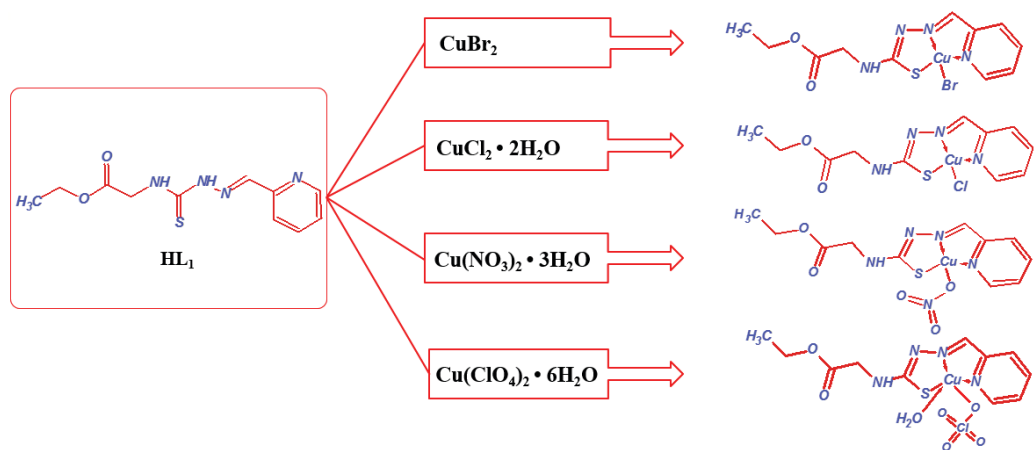


Figura 11. Sinteza combinațiilor coordinative în baza 2-(2-(piridin-2-il)metilen)hidrazin-carbotioamido)acetatului de etil

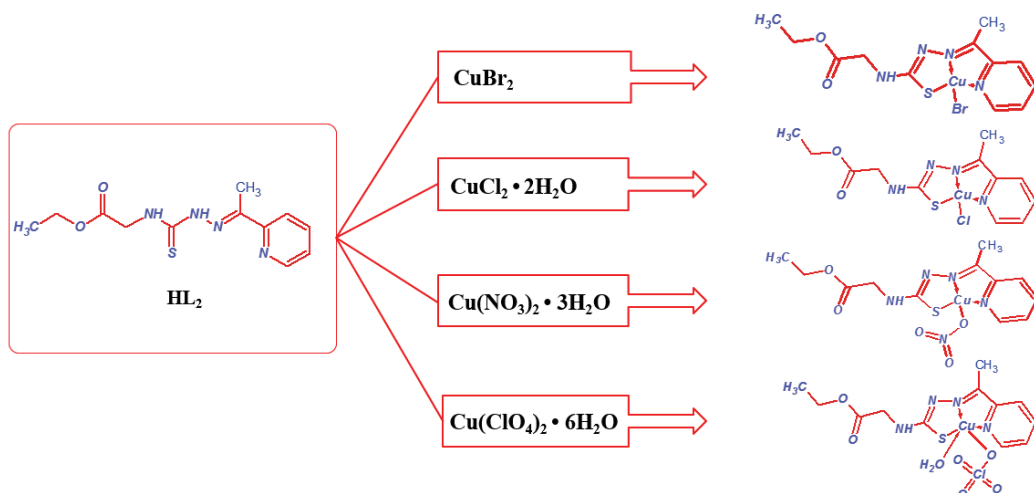


Figura 12. Sinteza compușilor coordinativi în baza 2-(2-(1-(piridin-2-il)etiliden)hidrazin-carbotioamida)acetat de etil

Pentru a cerceta posibila aplicare practică a compușilor coordinativi a fost studiată capacitatea antioxidantă a produșilor sintetizați. În calitate de substanță de referință a fost utilizat Troloxul.

Putem remarca faptul că compușii organici obținuți, manifestă un potențial antioxidant pronunțat cu IC_{50} de 1,63 și 3,48 corespunzător, ceea ce este de 20 de ori și 10 ori mai activ decât Troloxul. Din datele corespunzătoare pentru compușii coordinativi se observă, că odată ce tiosemicarbazonele coordonează la ionul central, apare o micșorare ușoară a capacităților antioxidative. Pentru compusul 4, vom observa, că activitatea antioxidantă este la nivelul martorului, puțin mai activ. Iar ceilalți compuși coordinativi sunt mai moderat activi. În seria combinațiilor coordinative putem evidenția influența anionilor asupra capacităților antioxidante. Cei mai pronunțați antioxidanți sunt complecșii ce conțin anionii acetat, nitrat, perclorat. Mai puțin activi sunt compuşii cu bromuri și cloruri.

CONCLUZII

1. Au fost sintetizați doi precursori ai tiosemicarbazonei și anume izotiocianatoacetat de etil și [(hidrazincarbotoil)amino]acetat de etil;
2. S-au obținut două tiosemicarbazone noi (HL^1) și (HL^2) cu randamente între 85-88% și confirmate cu ajutorul spectroscopiei 1H și ^{13}C -RMN și FTIR;
3. Pe baza tiosemicarbazonei (HL^1 - HL^2) și sărurilor de Cu(II) au fost obținuți 8 compuși coordinativi: $[Cu(L^1)Br]$, $[Cu(L^1)(H_2O)Cl]$, $[Cu(L^1)NO_3]$, $[Cu(L^1)(H_2O)ClO_4]$, $[Cu(L^2)Br]$, $[Cu(L^2)(H_2O)Cl]$, $[Cu(L^2)NO_3]$, $[Cu(L^2)(H_2O)ClO_4]$.
4. Pentru compuși sintetizați a fost evaluată capacitatea antioxidantă prin intermediul metodei ABTS⁺, care a demonstrat, că HL^1 și HL^2 manifestă cele mai bune rezultate de inhibiție a cation-radicalilor de ABTS⁺.

Referințe:

1. ANGELUSIU, M., NEGOIU, M., BARBUCEANU, S.F., ROSU, T. Coordination Compounds of Some 3d-Transition Metal Ions with N1-<4-(4-bromo-phenylsulfonyl)-benzoyl>-N4-(4-methoxyphenyl)-thiosemicarbazide. In: *Revista de Chimie*, nr. 7 (59), 2008, p. 726. <https://doi.org/10.37358/RC.08.7.1882>
2. WEST, DOUGLAS, X., PADHYE, SUBHASH, B., SONAWANE, PRAMILA, B. Structural and physical correlations in the biological properties of transition metal heterocyclic thiosemicarbazone and S-alkyldithiocarbazate complexes. In: *Complex Chemistry*, (76), 1991, p.
3. GUPTA, M., VAIDYA, D. To Study the Synthesis and Biological Activity of Thiosemicarbazone-2-Benzoylpyridine Schiff's Base ligand and Its Cu (II) Transition Metal Complexes. In: *International Research Journal of Pharmacy and Medical Sciences*, nr. 2 (2), 2019, ISSN: 2581-3277, pp. 39-41.

4. JOSEPH, M., SUNI, V., KURUP, M. R. P., NETHAJI, M., KISHORE, A., BHAT, S. G. Structural, spectral and antimicrobial studies of copper (II) complexes of 2-benzoylpyridine N (4)-cyclohexyl thiosemicarbazone. In: *Polyhedron*, nr. 23 (18), 2004, pp. 3069-3080. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2004.09.026>
5. CONNER, J. D., MEDAWALA, W., STEPHENS, M. T., MORRIS, W. H., DEWEESE, J. E., KENT, P. L., LISIC, E. C. Cu(II) benzoylpyridine thiosemicarbazone complexes: Inhibition of human topoisomerase II α and activity against breast cancer cells. In: *Open Journal of Inorganic Chemistry*, nr. 2 (6), 2016, pp. 146-154. <https://doi.org/10.4236/ojic.2016.62010>.
6. YANG, M., LU, Y. L., LI, M. X., XU, X. W., CHEN, L. Synthesis, crystal structures and biological evaluation of 2-benzoylpyridine N(4)-cyclohexyl-thiosemicarbazone and its binuclear copper (II) complex. In: *Inorganic Chemistry Communications*, (35), 2013, pp. 117-121. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2013.06.011>

Articol elaborat în cadrul proiectului „Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicină (biofarmaceutică). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii”, Cifrul 20.80009.5007.10.