

CZU: 544.142.3:547-304.6

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4980891>

## COMPUȘI COORDINATIVI AI METALELOR DE TRANZIȚIE CU LIGANZI ÎN BAZA ALDEHIDEI SALICILICE

Angela SÎRBU

Universitatea de Stat din Moldova

Lucrarea conține studiul surselor bibliografice consacrate compușilor coordinativi ai metalelor de tranziție cu chalcogenemicarbazonele în baza aldehydei salicilice cu diferite proprietăți chimice, fizice, structurale, biologice. Tiosemicarbazonele aldehydei salicilice coordonează cu principalele metale de tranziție, în general, ca ligand tridentat prin atomii donori O, N, S, ca un ligand bidentat prin intermediul atomilor N și S cu formarea ciclurilor de chelat din cinci sau patru membri, precum și (în cazuri rare) legături N, S între atomii de metal sau ca un ligand monodentat prin atomul de sulf. Tioalchilarea derivaților de tiosemicarbazidă modifică chimia de coordonare a izotiosemicarbazonei sintetizate prin reacțiile de condensare ale izotiosemicarbazidelor cu aldehide sau cetone potrivite. Coordonarea izotiosemicarbazonei aldehydei salicilice și altor aldehide aromatice sau cetone potențial tridentate la metale 3d are loc prin atomii terminali, respectiv, atomul hidrazinic N<sup>1</sup> și izotioamidă / izotioimidă N<sup>3</sup>, în timp ce cel de-al treilea atom donator este furnizat de aldehida sau cetona care a fost utilizată pentru condensare.

Cu toate că o bună parte din tiosemicarbazonele cunoscute posedă o gamă largă de proprietăți biologice relevante (antibacteriene, antivirale, antitumorale etc.), coordonarea lor la metale de tranziție amplifică aceste proprietăți. Mai eficientă în acest aspect este coordonarea în sfera ionului de cupru(II).

**Cuvinte-cheie:** compuși coordinativi, tiosemicarbazonele aldehydei salicilice, metale de tranziție, modalitate de coordonare, proprietăți biologice.

### COORDINATION COMPOUNDS OF TRANSITION METALS WITH LIGANTS BASED ON SALICYLALDEHYDE

This paper contains the bibliographic study dedicated to the coordination compounds of transition metals with salicylaldehyde chalcogenemicarbazones which have different chemical, physical, structural and biological properties. Salicylaldehyde thiosemicarbazones coordinate with the main majority of transition metals, generally, as a tridentate ligand through ONS donor atoms, as a bidentate ligand through N and S atoms with the formation of five or four-membered chelated rings, as well as in rare cases N, S bonds between metal atoms or as a monodentate ligand through the sulphur atom. Thioalkylation of thiosemicarbazide derivatives changes the coordination chemistry of the resulted isothiosemicarbazone by the condensation reactions of isothiosemicarbazides with suitable aldehydes or ketones. Coordination of potentially tridentate isothiosemicarbazones of salicylaldehyde and of other aldehydes or ketones to 3d metals takes place through the terminal atoms, namely, N<sup>1</sup> hydrazine atom and N<sup>3</sup> isothioamide / isothioimide atoms, while the third donor atom is provided by the aldehyde or ketone, which was used for condensation.

Although a good part of the known thiosemicarbazones have a wide range of relevant biological properties (antibacterial, antiviral, antitumor, etc.), their coordination to transition metals amplifies these properties. In this aspect more efficient is the coordination in the copper(II) ion sphere.

**Keywords:** coordination compounds, salicylaldehyde thiosemicarbazones, transition metals, coordination mode, biological properties.

### Introducere

Tiosemicarbazonele formează cu metalele de tranziție compuși coordinativi cu diferite proprietăți chimice, fizice, structurale, biologice, de aceea ele prezintă un interes deosebit pentru cercetătorii chimiști. Compușii coordinativi pot fi diversificați prin schimbarea metalului, a naturii liganzilor, a seturilor de atomi coordinați, a naturii legăturilor chimice, a interacțiunilor intermoleculare, prin gama unităților structurale etc. Tiosemicarbazonele reprezintă produsele de condensare a tiosemicarbazidelor cu diferiți compuși carbonilici. Posibilitatea de a varia substituenții și pozițiile lor poate asigura diversitatea tiosemicarbazonei cu o anumită capacitate de coordonare și geometrie.

### Generalități

Bazele Schiff sunt produși de condensare a aminei primare cu compuși carbonilici și au fost raportate inițial de către Schiff în 1864 [1]. Caracteristica structurală comună a acestor compuși este gruparea azometină cu

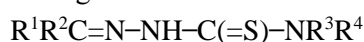
formula generală  $RCH=N-R_1$ , în care R și  $R_1$  sunt alchil, aril, cicloalchil sau grupări heterociclice cu diferiți substituenți. Mai multe studii [2,3] au demonstrat că prezența unei singure perechi de electroni pe orbitalul hibridizat  $sp^2$  al atomului de azot din grupa azometinică are o importanță chimică și biologică considerabilă. Datorită modului relativ ușor de preparare, flexibilității sintetice și proprietății speciale a grupării  $C=N$ , bazele Schiff sunt în general agenți de coordinare excelenți [4-7], în special atunci când o grupare funcțională precum  $-OH$  sau  $-SH$  este prezentă aproape de gruparea azometină, astfel încât să formeze cu ionul metalic un inel din cinci sau șase membri. Diversificarea liganzilor de tip baze Schiff și aplicațiile biologice, analitice și industriale ale compușilor coordinativi demonstrează o importanță deosebită în acest domeniu.

În prezent, domeniul de cercetare care include chimia coordinativă a bazelor Schiff s-a extins enorm. Importanța compușilor coordinativi cu bazele Schiff pentru chimia bioanorganică, aplicațiile biomedicale, chimia supramoleculară, cataliza și știința materialelor, procesele de separare și încapsulare și formarea materialelor cu proprietăți și structuri neobișnuite a fost bine recunoscută și revizuită [8]. Bazele Schiff, obținute din aldehidele aromatice orto-substituite cu o grupare hidroxil, au provocat inițial interesul cercetătorilor dată fiind capacitatea lor de a acționa ca liganzi bidentati pentru ionii metalici [9-11]. Mai târziu, din studiile privind relația cantitativă între structură și activitatea antitumorală a unei serii de baze Schiff, derivate din amine aromatice și diferite aldehide substituie, s-a demonstrat că azometinele, rezultate din aldehidele salicilice, au oferit cea mai bună corelație [12]. De asemenea, bazele Schiff, obținute din aldehide salicilice, au fost raportate ca regulatori de creștere a plantelor și compuși cu activitate antimicrobiană sau antimicotică [13]. Bazele Schiff sunt active împotriva unei game largi de microorganisme, de exemplu: *Candida Albicans*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus polymyxa*, *Trychophyton gypseum*, *Mycobacteria*, *Erysiphe graminis* și *Plasmopora viticola*.

Datorită capacității lor de coordinare, bazele Schiff sunt folosite ca reactivi în metodele de analiză spectrofotometrică a ionilor metalici. Bazele Schiff și complexii acestora sunt folosiți drept catalizatori în diverse procese industriale chimice și petrochimice [14-16].

Din grupa agenților de coordinare de tipul bazelor Schiff au fost intens studiate tiosemicarbazonele, datorită faptului că formează compuși coordinativi cu metalele de tranziție cu diferite proprietăți chimice, fizice, structurale, biologice, prezentând un interes deosebit pentru cercetători [17-19].

Tiosemicarbazonele reprezintă o clasă de compuși organici, care rezultă în urma condensării tiosemicarbazidelor cu aldehide sau cetone, cu formula generală:



Variind substituenții  $R^n$  pot fi obținute diverse tiosemicarbazone cu o anumită capacitate de coordinare și geometrie. Tiosemicarbazonele reacționează de obicei ca liganzi chelatanți cu ioni ai metalelor de tranziție, coordinând prin atomul de sulf și atomul de azot hidrazinic ( $-CH=N-$ ) cu formarea unui ciclu metalic din cinci atomi.

Tiosemicarbazonele aldehidelor și cetonelor heterociclice posedă un spectru larg de activități chimioterapeutice potențial utile, cum ar fi activitățile antimalariene, antibacteriene, antivirale [20,21]. Din punct de vedere chimic, tiosemicarbazonele heterociclice prezintă interes datorită diversității mari ca liganzi, care derivă din prezența mai multor atomi donori, flexibilității lor și capacității lor de a coordina în forme neutre sau deprotonate. Compușii coordinativi ai metalelor de tranziție cu tiosemicarbazonele prezintă deseori activități biologice sporite în comparație cu tiosemicarbazonele necomplexate.

Materialele consacrate tiosemicarbazonelelor heterociclice publicate până în anul 1989 au fost generalizate de către D. West și colaboratorii săi [22]. Proprietățile biologice au fost examinate nu doar în funcție de natura metalului, dar și în aspect stoechiometric și stereochemic. După o scurtă relatare despre activitatea biologică a tiosemicarbazonelelor heterociclice necoordinate, autorii generalizează metodele de sinteză, modurile lor de coordinare și fenomenele de izomerizare în compușii coordinativi. Toate acestea sunt urmate de o discuție multilaterală despre structura și proprietățile biologice ale compușilor coordinativi ai acestor agenți de complexare cu fierul(III), fierul(II), cuprul(II), cobaltul(III), cobaltul(II) și nichelul(II) [22].

Proprietățile catalitice ale compușilor coordinativi ai metalelor cu tiosemicarbazonele au fost evaluate pentru diferite procese chimice. De exemplu, compușii coordinativi ai paladiului cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice manifestă efect catalitic în reacțiile Heck [23] și Suzuki-Miyaura [24,25]. Proprietățile analitice ale tiosemicarbazonelelor și semicarbazonelelor au fost prezentate în [26,27].

Datorită tautomerizării tion-tiol a fragmentului tiosemicarbazidic, tiosemicarbazonelile sunt liganzi versatili în ambele forme neutre (HL) și anionice (L<sup>-</sup>) (Fig.1).

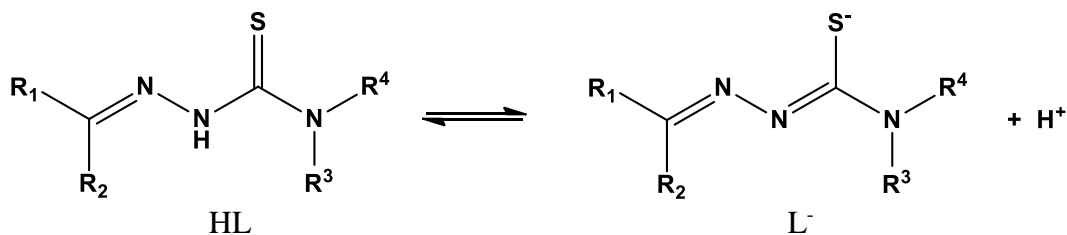


Fig.1. Liganzii în forma neutră (HL) și anionică (L<sup>-</sup>).

Fragmentul chalcogensemicarbazidic se condensează cu diferite componente carbonilice, formând chalcogensemicarbazonelile care există în două forme izomere *cis*- și *trans*- (Fig.2) [19, 28-30].

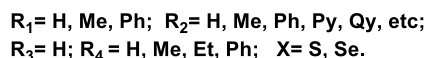
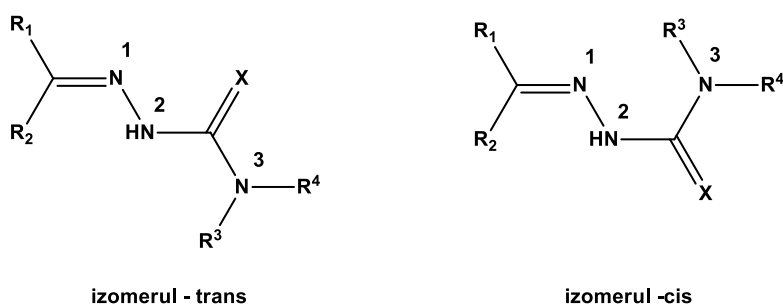


Fig.2. Formele *cis*- și *trans*- ale chalcogensemicarbazonelilor.

Pentru a mări numărul liganzilor derivați de la chalcogensemicarbazonelile se utilizează reacțiile template. Într-un șir de lucrări a fost elucidat aspectul cinetic și termodinamic al reacțiilor template, a fost acumulată informație despre legătura naturii templatului cu geometria de coordonare pe care o preferă, despre particularitățile structurii electronice cu parametrii principali ai ligandilor și produșii finali de condensare, despre corelarea mărimii matricii cu macrociclu sintetizat, despre posibilitatea realizării variantelor de compromis, despre modalitatea de a coordina în condițiile reacției de asamblare [28,31,32].

E cunoscut că fragmentul tiosemicarbazidic coordonează cu ionii de metale prin intermediul setului (N, S) ca ligand bidentat și doar când în ligand apare o grupare de coordonare adițională se diversifică modurile de coordonare. Prezența unei grupări funcționale în componența carbonilică în poziția potrivită mărește numărul de atomi ce pot forma legături cu metalul și ligandul devine tri-, tetra- sau polidentat, cu seturi diferite de atomi de coordonare.

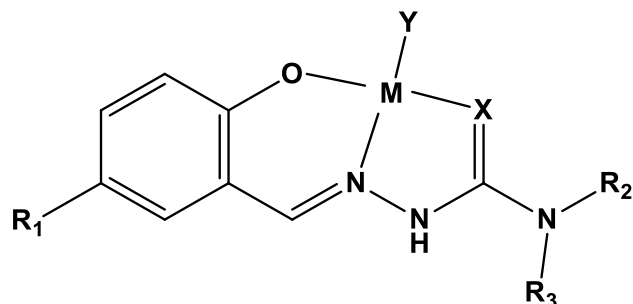
Alchilarea tiosemicarbazonelii la atomul de sulf schimbă atomii donori coordinați de la N, S la N, N. Acest procedeu duce la schimbarea setului de atomi folosiți pentru coordonare, a particularităților chimice și a proprietăților compușilor obținuți cu acești liganzi.

Stabilitatea compușilor coordinativi formați de tiosemicarbazonelile cu metalele depinde de un șir de factori, cum ar fi natura și caracterul ionului de metal, poziția și tipul substituenților din fragmentul tiosemicarbazidic, inclusiv atomul donor X din fragmentul adițional al ligandului. De exemplu, în compușii coordinativi cu metalele, tiosemicarbazonelile sunt antrenate ca liganzi tridentati ce coordonează prin setul de atomi (X, N, S), unde X poate fi O, S sau N [17-19].

### Compuși coordinativi cu chalcogensemicarbazonelile aldehydei salicilice

Liganzii derivați de la chalcogensemicarbazonelile aldehydei salicilice formează cu ionii metalelor de tranziție compuși coordinativi cu componență ce depinde de natura și gradul de oxidare a ionului de metal, de posibilitățile de deprotonare a ligandului. Ei pot fi descriși prin formula generală de tipul [M(H<sub>2</sub>L)<sub>2</sub>]X<sub>2</sub>, [M(HL)<sub>2</sub>], [M(HL)X], M(L)A sau [ML]<sub>2</sub>, în care M – ion de metal bivalent, X – monoanion; [M'(HL)<sub>2</sub>]X, [M'(HL)(L)] sau K[M'(L)<sub>2</sub>], unde M' – ion de metal trivalent.

La interacțiunea liganzilor  $H_2L$  de tipul tiosemicarbazonei aldehidei salicilice cu metale bivalente, cum ar fi  $Cu(II)$ ,  $Ni(II)$ ,  $Pd(II)$  etc., în medii neutre se obțin compuși coordinativi cu formula generală  $[ML(Y)]^n$  ( $Y$  – anion, solvent;  $n = 0, 1$ ), cu poliedrul de coordinare plan-pătratic (Fig.3) [33-36].



$R_1 = H, Cl, Br, Me, OMe, NO_2$ ;  $R_2 = H$ ;  $R_3 = H, Me, Et, Ph$ ;  
 $X = O, S, Se$ ;  $Y = Cl, NO_3, ClO_4, Ac, Py, NH_3$  etc.

Fig.3. Compuși coordinativi cu formula generală  $[MLY]^n$  ( $Y$  – anion, solvent).

La interacțiunea sărurilor de cupru(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituite în pozițiile 3 și 5 se formează compuși coordinativi cu componența  $[CuL(Y)]$ , care sunt asamblați în dimeri prin intermediul atomului de sulf al fragmentului tiosemicarbazidic. Fiecare atom de cupru este coordonat în plan prin intermediul setului de atomi donori O, N, S ai ligandului și oxigenul unei molecule de dimetilformamidă. În acest compus poliedrul de coordinare al cuprului este o piramidă tetragonală, vârful căreia este ocupat de atomul de sulf al moleculei vecine. Două piramide se asociază în dimer cu distanța  $Cu1 \cdots Cu1(a)$  egală cu 3,652 (5) Å (Fig.4) [37].

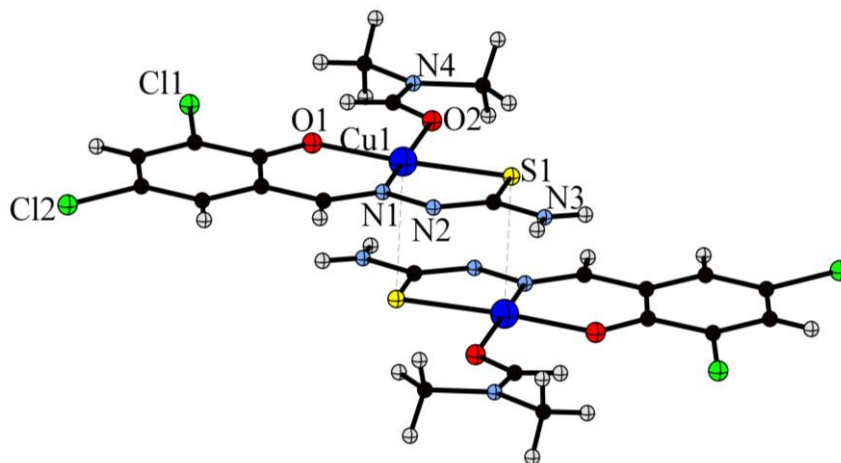


Fig.4. Structura moleculară a compusului  $[Cu(TSCAS)DMF]_2$ .

Tiosemicarbazonele aldehidei salicilice interacționează cu sărurile de nichel(II) în soluții alcaline, formând compuși coordinativi mononucleari cu poliedrul de coordinare plan-pătrată, asigurată de setul de atomi O, N, S ai ligandului și o moleculă de amoniac coordonată prin intermediul atomului de azot. Acești compuși se caracterizează prin solubilitate înaltă în diferiți solvenți și proprietăți biologice avansate [38].

În [39] sunt descriși compușii cuprului(II) și ai nichelului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituite în poziția azotului terminal cu substituenții metil, etil, fenil. Tipul de compuși obținuți cu acești liganzi nu diferă. Tiosemicarbazonele studiate coordonează cu ionii de metal prin setul de atomi donori O, N, S ai liganzilor, iar poziția a patra este ocupată de atomul de fosfor din trifenilfosfină sau atomul de azot din piridină (Fig.5) [39]. Substituenții din poziția azotului terminal nu afectează geometria poliedrelor de coordonare a compușilor de nichel(II), dar influențează aranjamentele de împachetare descrise în [39]. Grupa metil este antrenată la interacțiunile dintre componentele cristalului, în timp ce grupa etil nu a demonstrat nicio interacțiune. În final, ligandul trifenilfosfina  $PPh_3$  coordonează cu nichel(II), dar nu coordonează cu cupru(II).

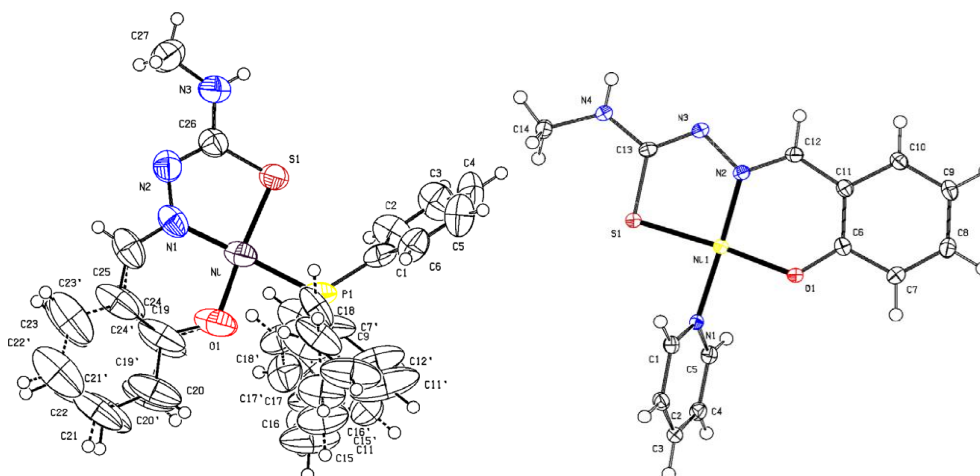
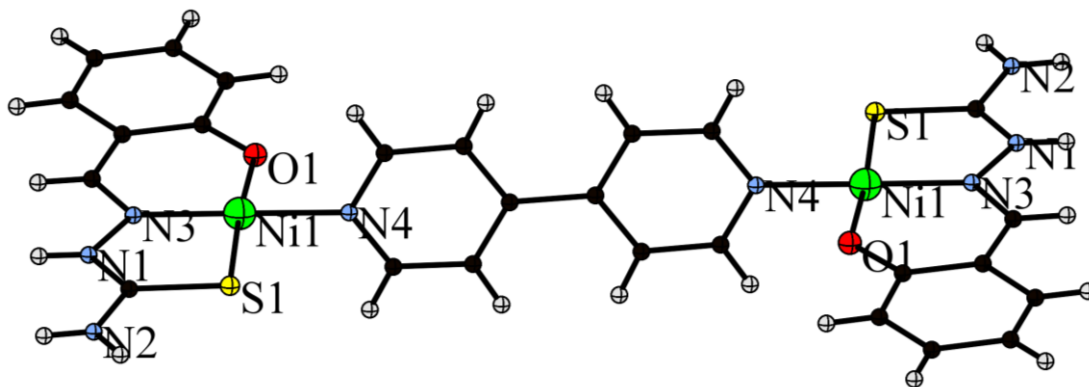


Fig.5. Structura moleculară a compușilor  $[\text{Ni}(\text{TSCAS-N-Me})\text{PPh}_3]$  și  $[\text{Ni}(\text{TSCAS-N-Me})\text{py}]$ .

Un șir de tiosemicarbazone ale aldehidei salicilice cu formula generală  $(\text{R}_1)\text{N-NH-C(S)-NH}(\text{R}_3)$  și compuși coordinativi ai cuprului(II), nichelului(II) și zincului(II) cu acestea au fost sintetizați și caracterizați în [40]. În rezultatul condensării aldehidei salicilice și derivaților ei (aldehidei 5-cloro-, 5-bromo-, 5-nitro-, 5-metil- și 3,5-diclorosalicilice) ( $\text{R}_1$ ) cu tiosemicarbazida sau 4-feniltiosemicarbazida ( $\text{R}_3 = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5$ ) s-au obținut baze Schiff, compoziția cărora a fost determinată cu ajutorul spectroscopiei IR,  $^1\text{H}$  RMN și  $^{13}\text{C}$  RMN. Toți liganzii și compușii coordinativi ai metalelor cercetați au fost testați ca inhibitori ai proliferării celulelor HL-60. Liganzii 4-feniltiosemicarbazona aldehidei salicilice, 4-feniltiosemicarbazona aldehidei 5-bromosalicilice și 4-feniltiosemicarbazona aldehidei 5-nitrosalicilice cu o concentrație de  $10 \mu\text{M}$  inhibă proliferarea celulelor respectiv 90%, 75% și 70%. Din cele prezentate se poate afirma că prezența radicalului fenil în componența bazelor Schiff este importantă. Compușii coordinativi ai cuprului(II), coordinați prin setul de atomi O, N, S ai ligandului organic și apă în sfera internă, posedă activitate antiproliferativă, antibacteriană și antifungică mai pronunțată decât cei care conțin amină în sfera internă, deoarece blochează centrul activ al metalelor. Activitatea antiproliferativă scade dramatic pentru compușii coordinativi ai nichelului și zincului [40].

Compușii coordinativi ai Ni(II) și Cu(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice de tipul  $[\text{ML}(\text{H}_2\text{O})]$  au fost utilizați în calitate de precursori în reacții de asamblare cu 4,4'-bipiridina (4,4'-bipy) [41]. Tiosemicarbazona coordonează prin trei legături la ionii de cupru(II) sau nichel(II), a patra poziție este ocupată de un fragment piridinic cu formarea dimerilor, iar în cazul cuprului fragmentele dimere se asociază în lanțuri polimerice (Fig.6). Două fragmente mononucleare sunt asamblate în binucleare prin intermediul atomilor de azot donori ai 4,4'-bipiridinei. La formarea acestor compuși, la bază este reacția de schimb a moleculei de apă coordonate cu 4,4'-bipiridină. Pentru compușii cuprului este caracteristic că extremitățile dimerului liniar se asociază cu moleculele vecine în dimeri stratiformi prin intermediul atomilor de sulf și formează în final lanțuri polimerice. În aceste sisteme, compușii Ni(II) au proprietăți de sorbent, adsorb până la  $0,32 \text{ mmol/g}$  de metanol ( $0,013 \text{ cm}^3/\text{g}$ ) la temperatura de 295 K. Acești compuși sunt recomandați pentru pregătirea materialelor poroase [41].



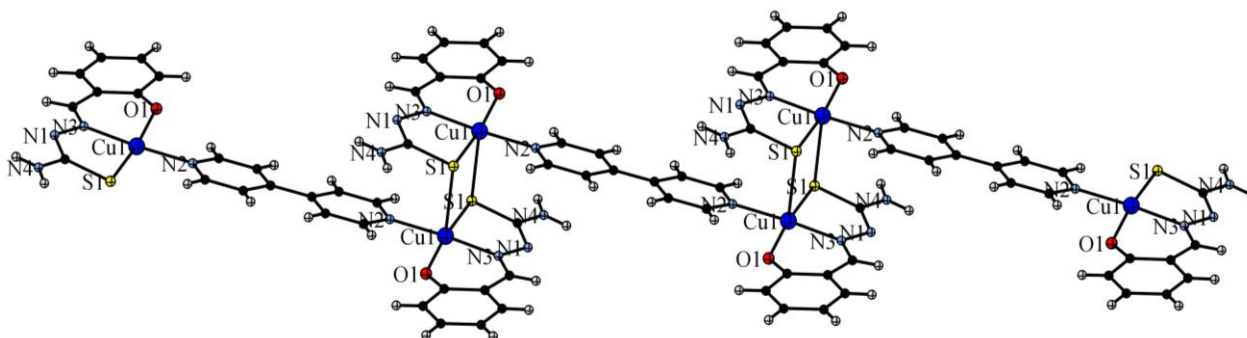


Fig.6. Structura moleculară a compușilor [(NiTSCAS)<sub>2</sub>(4,4'-bipy)] și [(CuTSCAS)<sub>2</sub>(4,4'-bipy)]<sub>n</sub>.

Pentru compușii cuprului un interes mai mare prezintă studiul proprietăților magnetice, care demonstrează o stare de spin pentru atomii de Cu(II) -  $S_T = 1/2$  și o comportare paramagnetică pe toată durata de temperaturi, iar la temperaturi joase o interacțiune de schimb antiferomagnetică slabă cu  $J/K_B = -9.7$  K pentru  $g = 2,07$  ( $H = -2JS_1S_2$ ) [41].

Noi compuși coordinațivi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazone ale aldehydelor 5-cloro-, 5-bromo-, 5-nitro-, 5-metil-, 3,5-dicloro- și 3,5-dibromo- salicilice au fost sintetizați și testați față de opt tulpini de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus vulgaris* [42]. Seria de compuși coordinațivi au fost preparați la interacțiunea soluțiilor alcoolice de clorură, bromură sau nitrat de cupru(II) cu tiosemicarbazonele aldehydei salicilice în raport molar 1:1. Utilizând procedee analoge de sinteză, bazate pe reacțiile dintre aceleași săruri de cupru și tiosemicarbazonele cercetate în prezența piridinei la pH = 7,0-7,5 s-au obținut compuși coordinațivi ce conțin piridină (Fig.7). Compoziția și structura compușilor sintetizați au fost determinate prin intermediul analizei elementale, tehnicilor magneto-chimice, IR și termogravimetrice.

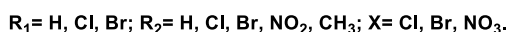
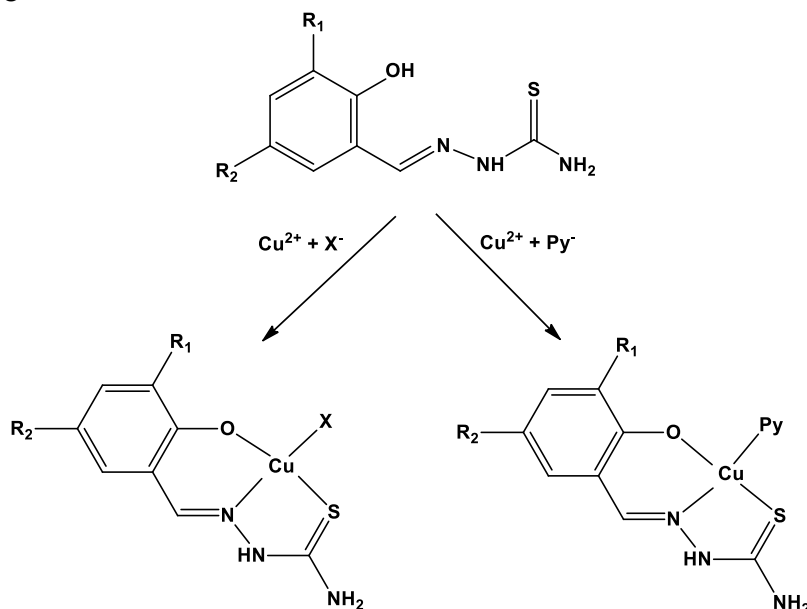
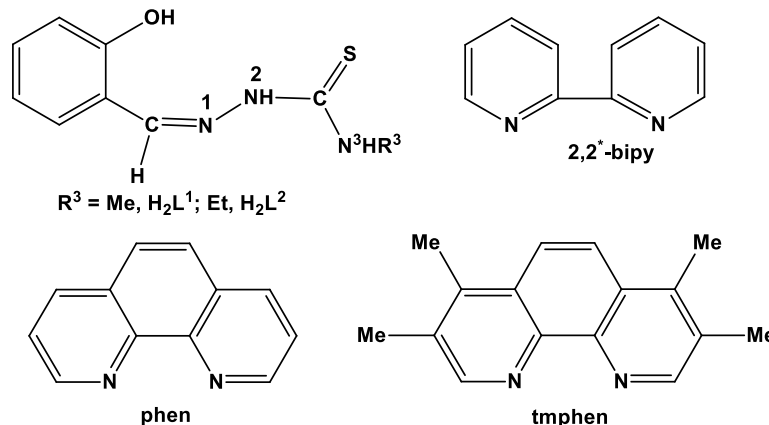


Fig.7. Schema de sinteză a compușilor coordinațivi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehydei salicilice substituite.

Acești compuși coordinațivi ai cuprului(II) prezintă activitate antimicrobiană mai pronunțată față de speciile gram-pozitive (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus faecalis*). Proprietățile antimicrobiene ale compușilor de cupru(II) depind de natura substituenților și de pozițiile lor în fragmentul salicilic. În seria de compuși ce conțin piridină activitatea scade în următoarea ordine a derivaților: 3,5-dibromo > 3,5-dicloro > 5-bromo > 5-cloro = 5-nitro > 5-metil. Natura restului acid din sfera internă a compusului coordinațiv, de asemenea, influențează activitatea antimicrobiană. Pentru același substituent, în molecula comple-

xului, efectul antibacterian maxim a fost observat pentru un complex de bromură, în timp ce activitatea minimă antibacteriană a fost demonstrată de un complex de clorură [42].

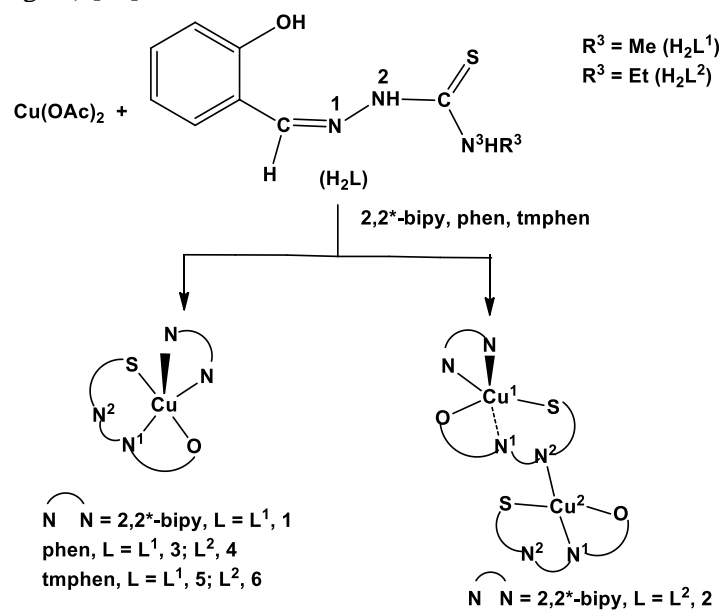
În [43] a fost descrisă prepararea și caracterizarea compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu N<sup>3</sup>-metil (sau etil) tiosemicarbazonele aldehidei salicilice în prezența 2,2'-bipiridinei (2,2'-bipy), 1,10-fenantrolinei (phen) și 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolinei (tmphen) (Fig.8).



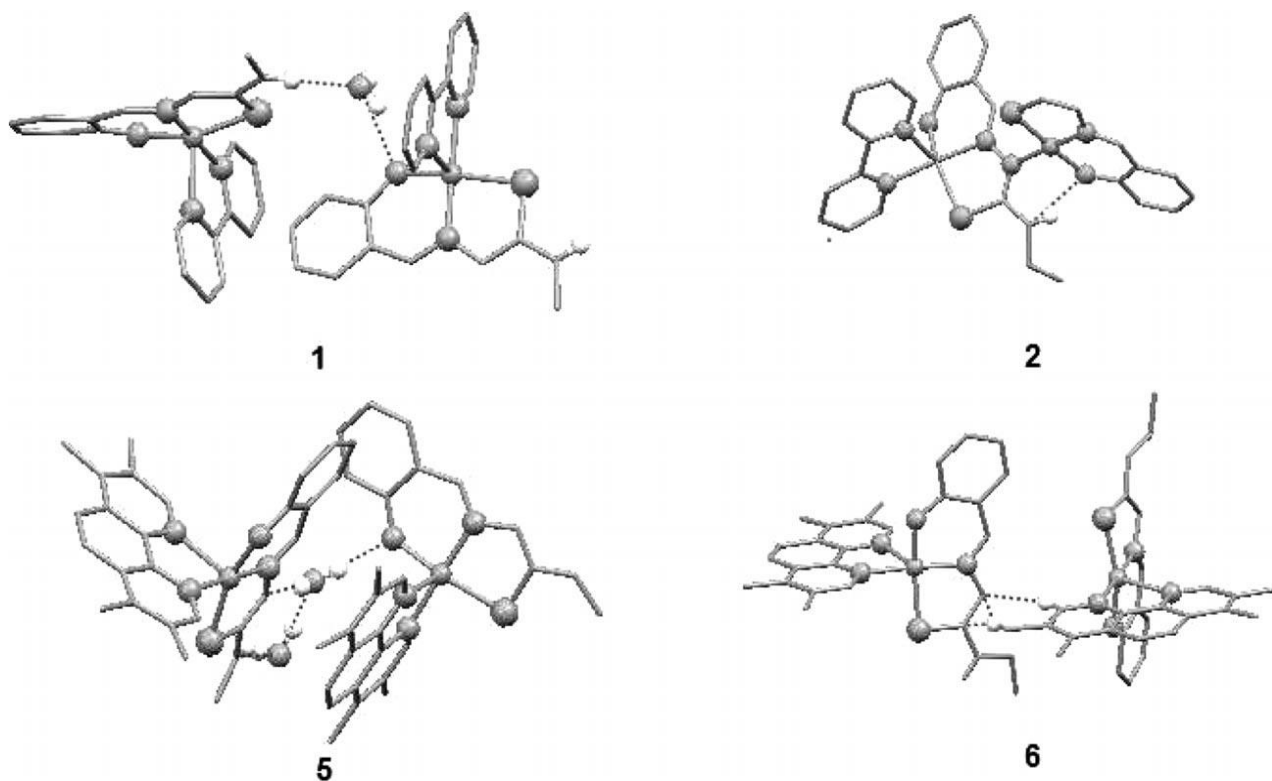
**Fig.8.** Formulele de structură ale tiosemicarbazonele aldehidei salicilice și N,N-liganzilor.

Tiosemicarbazonele bazate pe aldehydă salicilică ( $\text{H}_2\text{L}$ ) coordonează prin setul de atomi O, N, S cu ionii de cupru(II) ca un dianion, formând specii  $[\text{Cu}(\text{k}^3\text{-O,N,S-L})]$ , care, în prezența unui ligand monodentat, cum ar fi piridina, formează compuși coordinativi cu poliedrul de coordinare plan-pătratic [39]. În studiile prezentate în [43] s-a demonstrat că liganzii bidentati, cum ar fi 2,2'-bipiridina (2,2'-bipy), 1,10-fenantrolina (phen) și 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (tmphen), cu specii  $[\text{Cu}(\text{k}^3\text{-O,N,S-L})]$  formează compuși coordinativi cu structuri trigonal-bipiramidale sau tetragonal-piramidale (Fig.9).

Adăugarea 2,2'-bipiridinei la  $[\text{Cu}(\text{k}^3\text{-O,N,S-L})]$  a condus la formarea compușilor coordinativi cu stoechiometrie diferită (Fig.10). Pentru  $R^3 = \text{Me}$  în  $\text{H}_2\text{L}^1$  (Fig.8) s-a obținut un complex mononuclear cu forma poliedrului de coordinare piramidal pătrată  $[\text{CuL}^1(2,2'\text{-bipy})]$  (**1**) (Fig.10). De altfel, introducerea grupării etil la azotul N<sup>3</sup> ( $R^3 = \text{Et}$  în  $\text{H}_2\text{L}^2$ ) a favorizat formarea unui complex dinuclear, în care monomerii sunt uniți prin punte N<sup>2</sup>  $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(2,2'\text{-bipy})]$  (**2**), unde pentru Cu(1) numărul de coordinare este 5, iar pentru Cu(2) – 4. În schimb, la interacțiunea  $[\text{Cu}(\text{k}^3\text{-O,N,S-L})]$  (pentru  $L = L^1$  ( $R^3 = \text{Me}$ ),  $L = L^2$  ( $R^3 = \text{Et}$ )) cu tetrametilfenantrolină s-au obținut compuși coordinativi cu structură tetragonal-piramidală  $[\text{CuL}^1(\text{tmphen})] \cdot 0.11 \{(\text{CH}_3\text{OH})_6\} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (**5**) și  $[\text{CuL}^2(\text{tmphen})]$  (**6**) (Fig.10) [43].



**Fig.9.** Compuși coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice.

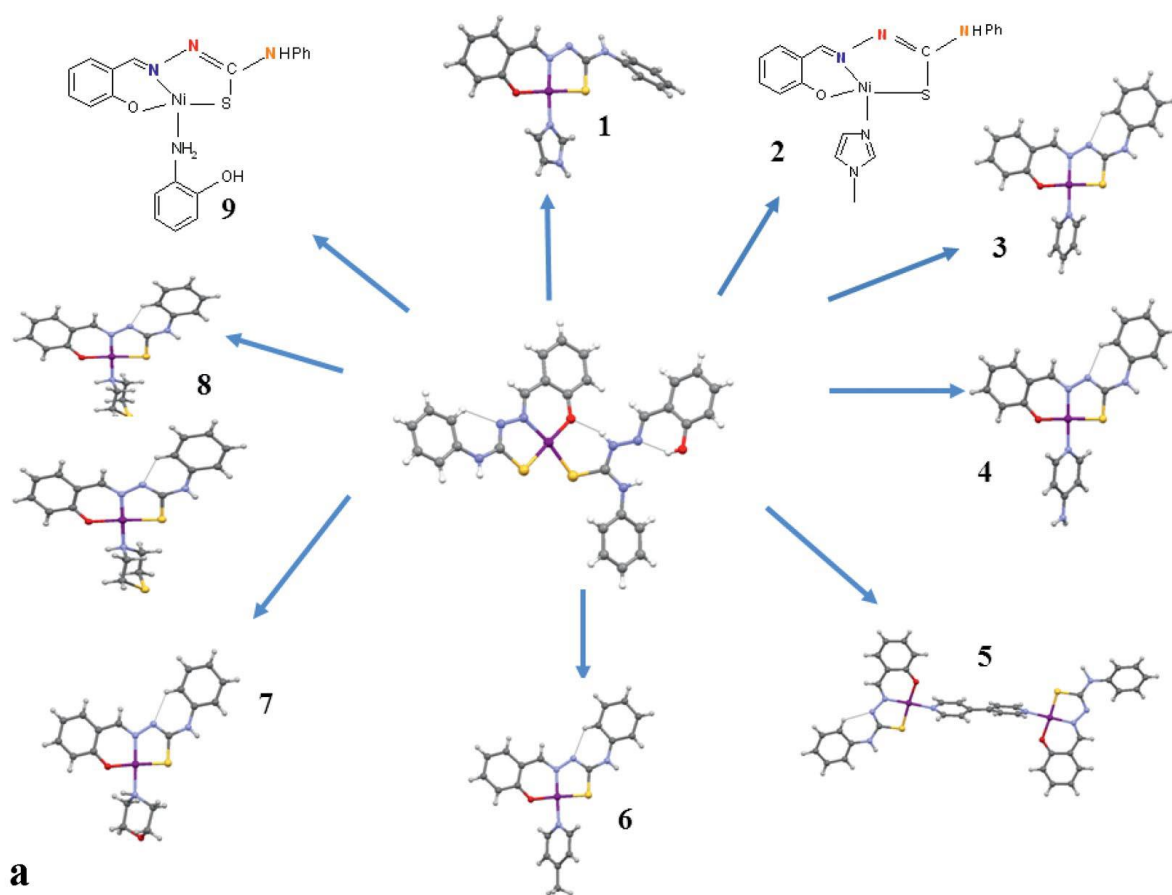


**Fig.10.** Interacțiuni inter- și intramoleculare în complexii  $[\text{CuL}^1(2,2'\text{-bipy})]$  (1),  $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(2,2'\text{-bipy})]$  (2),  $[\text{CuL}^1(\text{tmphen})] \cdot 0.11 \{(\text{CH}_3\text{OH})_6\} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5) și  $[\text{CuL}^2(\text{tmphen})]$  (6).

Formarea compușilor mono- și dinucleari s-ar putea datora prezenței unor interacțiuni intramoleculare și intermoleculare între două molecule vecine [43]. În complexul (1), apa prezentă în rețeaua cristalină este angajată în legături puternice de hidrogen între grupările  $\text{N}^3\text{H}$  și fenolato ale două molecule vecine. În complexul (2) nu există solvent de cristalizare, dar hidrogenul grupării  $\text{N}^3\text{H}$  din tioligand coordonat cu  $\text{Cu}(1)$  este implicat în legături de hidrogen cu gruparea fenolato a tioligandului coordonat la  $\text{Cu}(2)$  și aceasta a favorizat formarea unui complex dinuclear (Fig.10). La complexul (5) apa este prezentă în cristal și este implicată într-o interacțiune puternică cu azotul hidrazinic,  $\text{N}^2 \cdots \text{H}-\text{OH}$  cu distanța  $\text{N}^2 \cdots \text{H}$  2.023(4) Å. În rețeaua cristalină a complexului (6) nu există solvent, dar azotul hidrazinic este implicat în interacțiuni intermoleculare cu tetrametilfenantrolina,  $\text{N}^2 \cdots \text{H}-\text{C}$  (tmphen) cu distanța  $\text{N}^2 \cdots \text{H}$  2.610(2) și 2.723(5) Å. Aceste interacțiuni diferite ar putea fi responsabile pentru formarea compușilor coordinativi cu poliedrul de coordonare tetragonal-piramidal în (1), (5), (6) mai degrabă decât pentru complexul dinuclear (2). Prezența unei grupări etil la atomul marginal  $\text{N}^3$  induce proprietăți de fluorescență complexelor (2), (4) și (6). Datorită creșterii capacității de donor a tioliganzilor sporesc proprietățile fluorescente ale coliganzilor prin modul de îmbunătățire a duratei de viață a stării excitate. Valorile momentelor magnetice pentru compușii coordinativi cercetați  $\mu_{\text{eff}}$  sunt cuprinse între 1,79 și 1,83  $\mu\text{B}$  [43].

Investigațiile privind compușii coordinativi ai nichelului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice au fost evidențiate prin opt complecși mononucleari și unul dinuclear de tipul  $[\text{Ni}(4\text{-PhTSCAS})\text{D}]$  și  $\{[\text{Ni}(4\text{-PhTSCAS})_2\text{D}]\} \cdot 2\text{DMSO}$  [D = imidazol (1), metilimidazol (2), piridină (3), 4-aminopiridină (4), 4,4'-bipiridină (5), 4-metilpiridină (6), morfolină (7), tiomorfolină (8) și 2-aminofenol (9)] (Fig.11) [44]. Complexul cu configurația plan-pătrată  $[\text{Ni}(4\text{-PhTSCAS})(\text{H}_2\text{4-PhTSCAS})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$  a servit drept complex de bază în cadrul studiului privind influența bazelor heterociclice Lewis ca liganzi monodentați (sau punți de legătură în cazul complexului 5 în sfera de coordonare a nichelului(II)), în funcție de nucleofilitatea și stereochemia lor [45]. Investigațiile anterioare au confirmat caracterul labil al coordonării a 4-feniltiosemicarbazonei aldehidei salicilice cu ionul  $\text{Ni}(\text{II})$  printr-un atom donor S și au asigurat o oportunitate de a fi înlocuit cu ușurință cu diferite baze Lewis prin alt set donor -N, -N/O sau -N/S, introdus prin utilizarea diferitor baze heterociclice [44].





a

**Fig.11.** Prezentarea schematică a complexelor 1-9 obținuți prin reacția complexului  $[\text{Ni}(4\text{-PhTSCAS})(\text{H}_2\text{-4-PhTSCAS})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$  cu suspensia metanolică a bazei Lewis corespunzătoare.

Compușii au fost caracterizați prin spectroscopie RMN în soluție și IR, difracție cu raze X pe pulbere (PXRD) și monocristal (SCXRD). Analiza structurală cu raze X a șapte complexi preparați (**1** și **3-8**) a confirmat formarea produșilor cu ionul Ni(II), coordinat prin atomii donori O, N, S ai 4-feniltiosemicarbazonei aldehidei salicilice și atomul donator N al ligandului neutru D, cu poliedrul de coordinare plan-pătrată. Datele structurale și spectroscopice experimentale sunt în concordanță cu valorile calculate ale energiilor standard Gibbs de legătură [44]. Toate rezultatele au demonstrat o afinitate față de legătura preferată cu atomul donator N comparativ cu atomii donori O sau S și ar putea explica substituția ușoară a legăturii prin S în complexul de bază  $[\text{Ni}(4\text{-PhTSCAS})(\text{H}_2\text{-4-PhTSCAS})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ .

Stabilitatea complexelor este strâns legată de nucleofilitatea atomului donator N, dar și de polaritatea solvenților, deoarece stabilitatea tuturor complexelor este mai mică cu creșterea constantei dielectrice a solventului. O comparație dintre valorile calculate ale energiilor standard Gibbs de legătură și datele analizei cu raze X pe monocristal conduc la concluzia că complexii **1**, **3**, **4** și **6** sunt termodinamic mai stabili decât ceilalți și dimerizarea ciclică obținută fie prin legături intermoleculare de hidrogen de  $\text{N-H}\cdots\text{N}$  (în **1**), fie prin  $\text{N-H}\cdots\text{S}$  (**3**, **4** și **6**) contribuie la o stabilizare suplimentară în contextul împachetării moleculelor în cristal. Rezultatele analizelor structurale prezentate, ale celor spectroscopice și ale mecanicii cuantice demonstrează că acest tip de complexi pot fi utilizați ca modele pentru explicarea activității catalitice și biologice a Ni(II) datorită celui de-al patrulea loc de coordinare labil cu ligandul donator S, O sau N [44].

Pentru a elucidă efectul substituenților la atomii de  $\text{C}^1$  și  $\text{N}^3$  ai tioliganzilor au fost studiați un șir de compuși coordinați ai nichelului(II) cu tiosemicarbazone în baza aldehidei salicilice  $[(2\text{-OH-5-R}^1\text{-C}_6\text{H}_3)\text{-C}^1(\text{R}^2)=\text{NNHC}(=\text{S})\text{NHR}^3, \text{LH}_2; \text{R}^1 = \text{H, Me, NO}_2; \text{R}^2 = \text{H, Me}; \text{R}^3 = \text{H, Me, Et}]$  și prin utilizarea biperidinelor, fenantrolinelor ca liganzi auxiliari (Fig.12) [46].

Pentru liganzii în baza tiosemicarbazonei au fost documentate patru moduri diferite de coordonare, care implică inclusiv atomul  $\text{N}^2$  (Fig.12). Tipul I a fost observat în complexul tetranuclear de cupru și în doi

complecși hexanucleari de cupru și argint cu tiosemicarbazone bazate pe ferocen și aldehida salicilică [47], tipul II a fost confirmat numai într-un complex metallic mixt octanuclear Ru-Ni [48], iar tipul III de coordonare a fost realizat de bistiocarbohidrazone ce conțin radicali piridil- sau 2-hidroxi- [49-51]. Tipul IV de coordonare a fost documentat într-un complex dinuclear de cupru(II) cu N<sup>3</sup>-etiltiosemicarbazona aldehidei salicilice [43] și în mai mulți complecși ai nichelului(II), raportați în [46] (Fig.12).

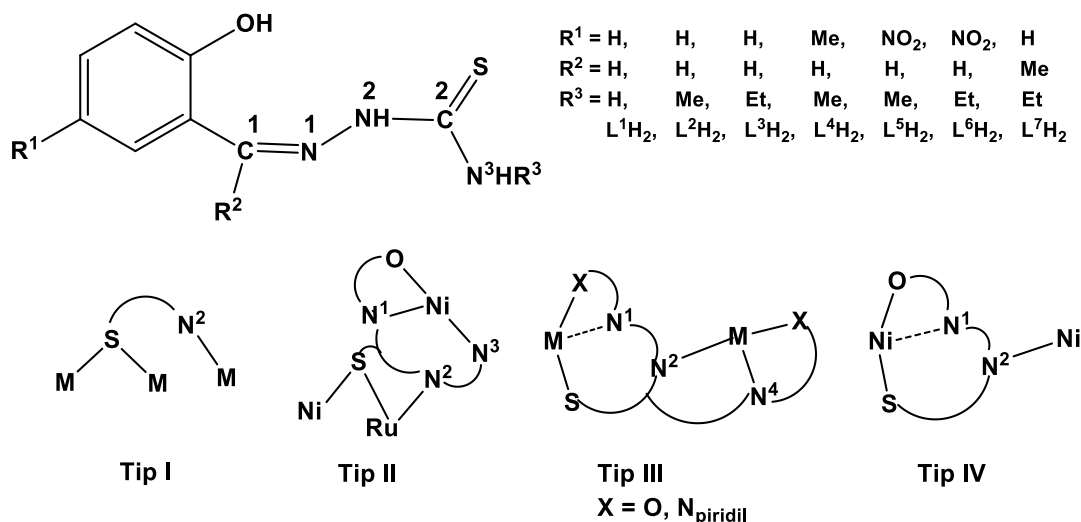


Fig.12. Tiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituie. Moduri de coordonare a tiosemicarbazonei ce implică atomul N<sup>2</sup>.

Metodologia utilizată pentru sinteza complecșilor presupune coordonarea inițială a nichelului(II) cu o tiosemicarbazona într-un solvent organic pentru a obține un produs insolubil cu compoziția [NiL], care a reacționat în continuare cu un ligand donor N, N (Fig.12,13) [46]. Ca urmare, au fost sintetizați o serie de compuși dinucleari și doi mononucleari cu compoziția [Ni<sub>2</sub>L<sub>2</sub>(2,2'-bipy)(D)] [2,2'-bipy = 2,2'-bipiridină, L = L<sup>1</sup> (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H), D = H<sub>2</sub>O (1); L = L<sup>2</sup> (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me), D = CH<sub>3</sub>OH (2); L = L<sup>3</sup> (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Et), D = CH<sub>3</sub>OH (4); L = L<sup>3</sup>, D = H<sub>2</sub>O (5); L = L<sup>4</sup> (R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me), D = CH<sub>3</sub>OH (6)], [Ni<sub>2</sub>L<sup>3</sup><sub>2</sub>(2,2'-bipy)] (3), [Ni<sub>2</sub>L<sup>3</sup><sub>2</sub>(dmbipy) (H<sub>2</sub>O)] (7, dmbipy = 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridină), [Ni<sub>2</sub>L<sup>5</sup><sub>2</sub>(2,2'-bipy)<sub>2</sub>] (8, R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me), [NiL<sup>6</sup>(2,2'-bipy)] (9, R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Et), [NiL<sup>7</sup>(2,2'-bipy)(H<sub>2</sub>O)] (10, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Et), [Ni<sub>2</sub>L<sup>3</sup><sub>2</sub>(4,4'-bipy)] (11, 4,4'-bipy = 4,4'-bipiridină) și [Ni<sub>2</sub>L<sup>7</sup><sub>2</sub>(4,4'-bipy)] (12) (Fig.13) [46].

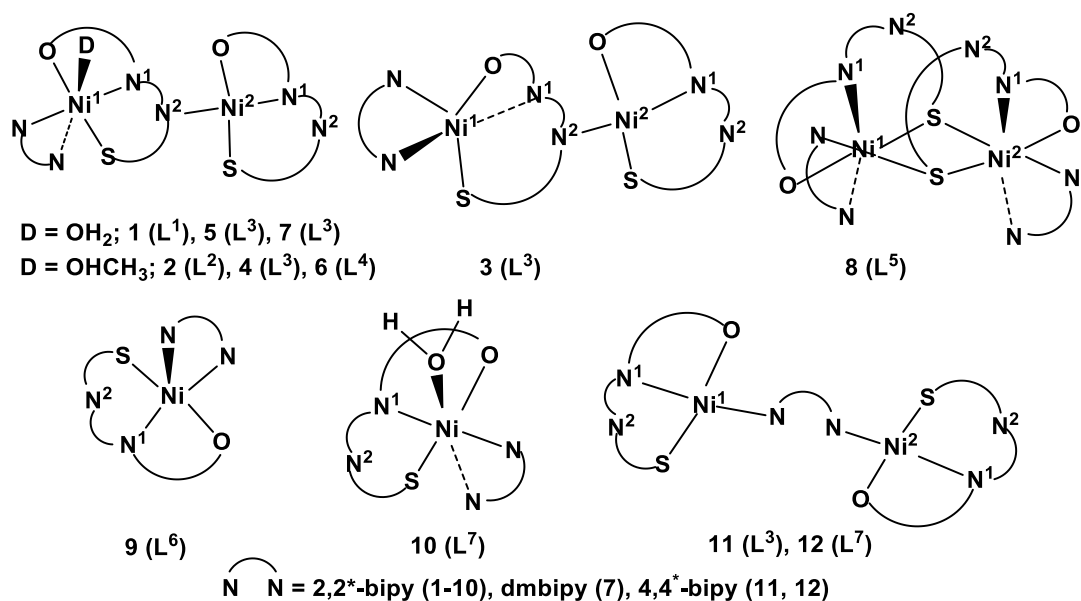


Fig.13. Formulele de structură a compușilor coordinativi ai Ni(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice în prezența liganzilor donori N, N.

Variația substituenților la atomii de C<sup>1</sup> și N<sup>3</sup> ai tiosemicarbazonelor aldehidei salicilice au condus la formarea complexelor mononucleare (**9** și **10**) și a celor dinucleare (**1-8**, **11** și **12**). Pentru R<sup>2</sup> = H, tioliganzii cu R<sup>1</sup> = H sau Me și R<sup>3</sup> = H, Me sau Et formează dimeri, în care un atom de nichel este pentacoordinat sau hexacoordinat, iar celălalt tetracoordinat, adică 5:4 sau 6:4 (**1-7**), legați prin punți de atomi donori N<sup>2</sup> (Fig.12,13). Prezența substituentului NO<sub>2</sub> în 2-hidroxifenil probabil a modificat capacitatea atomilor donori de oxigen din gruparea fenolato, a atomilor donori N<sup>2</sup> și N<sup>1</sup>, iar ligandul preferă să coordoneze prin atomul de S, care este o sursă bogată de densitate electronică. Această punte de S este favorizată de substituentul metil la azotul marginal N<sup>3</sup> în complexul **8** și este defavorizată prin prezența unei grupări voluminoase etil în complexul **9**. Introducerea unei grupări metil la atomul C<sup>1</sup> din nou a inhibat legătura cu atomul N<sup>2</sup> și în rezultat are loc formarea unui complex octaedric (**10**, R<sup>1</sup> = H; R<sup>3</sup> = Et). Prin urmare, prezența unei grupări metil la C<sup>1</sup> în loc de H asigură un efect steric mai pronunțat și defavorizează formarea legăturii între N<sup>2</sup> și atomul de Ni vecin în complexul **10** (Fig.14) [46].

Complexul dinuclear al nichelului(II) **3** implică coordonarea ligandului organic prin setul de atomi O, N<sup>1</sup>, S și prin punți de atomi de N<sup>2</sup> pentru a forma pentru atomul Ni(1) o bipiramidă trigonală cu planul ecuatorial N(1) bipiridinic, O, S și în pozițiile apicale atomii de N<sup>1</sup> azometinic și N(2) bipiridinic, iar alt atom de metal Ni(2) este tetracoordinat într-o configurație plan-pătrată (coordonare – 5:4) (Fig.13). Pentru complexii **1**, **2**, **4-7** se păstrează același set de coordonare O, N<sup>1</sup>, S și punți de N<sup>2</sup> ai ligandului, formând în jurul atomilor de nichel o configurație octaedrică și plan-pătrată (coordonare – 6:4). În compusul dinuclear **8**, fiecare atom de nichel este coordonat prin atomii donori O, N<sup>1</sup>, S ai tioligandului și atomii N, N ai 2,2'-bipiridinei. Atomii de nichel pentacoordinați dimerizează prin punți de atomi de S pentru a forma complexul **8** cu fragmentul Ni(μ-S)<sub>2</sub>Ni, cu forma poliedrului metalului octaedrică (coordonare – 6:6). În complexii **11**, **12** fiecare atom de nichel este coordonat prin atomii donori O, N<sup>1</sup>, S ai tiosemicarbazonei și atomii de azot ai 4,4'-bipiridinei, într-o înconjurare plan-pătrată, cu formarea unui complex dinuclear cu coordonare 4:4. Compușii coordinativi mononucleari coordonează prin O, N<sup>1</sup>, S și atomii de metal au geometrii piramidal-pătrate (**9**) și octaedrice (**10**) (Fig.13,14) [46]. Gruparea metil la atomul C<sup>1</sup> în complexul **10** inhibă coordonarea prin atomul N<sup>2</sup> (Fig.14).

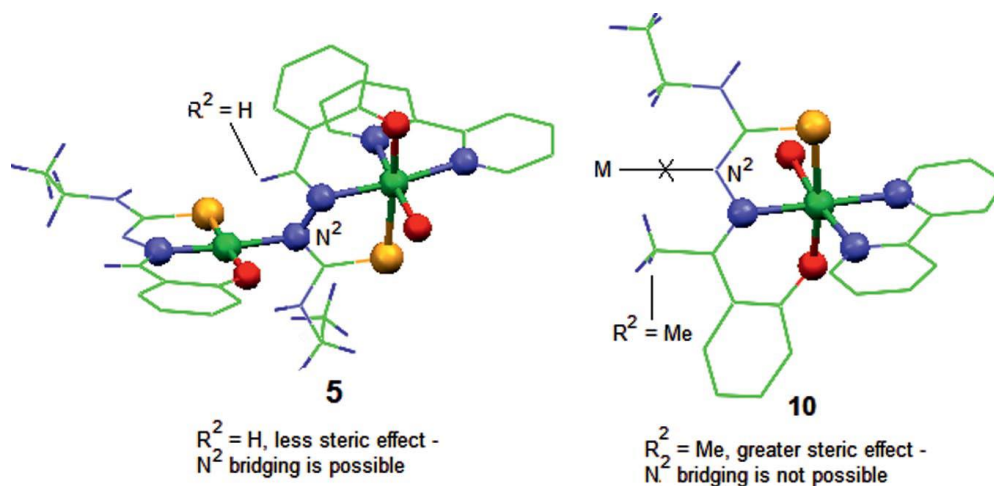


Fig.14. Structura compușilor 5 și 10 [46].

Complexii **1-10** sunt paramagnetici cu valorile momentului magnetic  $\mu_{\text{eff}}$  cuprinse în intervalul 2,97-3,38  $\mu\text{B}$ . Din toți compușii coordinativi obținuți, numai complexul **2** prezintă emisii de fluorescență la 384 și 480 nm și **3** prezintă emisii de fluorescență mai moderată la 398 nm [46].

Datorită faptului că compușii cuprului(II) manifestă diverse proprietăți biologice, numărul de publicații consacrate lor este destul de mare. În [52] autorii au prezentat formarea a opt compuși coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazone N<sup>3</sup>-substituite ale aldehidei 5-metoxisalicilice [5-MeO-2-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sup>1</sup>(H)=N<sup>1</sup>-N<sup>2</sup>H-C<sup>2</sup>(=S)-N<sup>3</sup>HR; R = Me, H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>; Et, H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>; Ph, H<sub>2</sub>L<sup>3</sup>; H, H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>] în prezența 2,2'-bipiridinei (2,2'-bipy) și 1,10-fenantrolinei (phen). De exemplu, acetatul de cupru Cu(OAc)<sub>2</sub> a reacționat cu tiosemicarbazona H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> în metanol, formând un compus brun cu compoziția [Cu(O,N<sup>1</sup>,S-L<sup>1</sup>)]. La adăugarea 2,2'-bipiridinei la precipitatul de [Cu(O,N<sup>1</sup>,S-L<sup>1</sup>)], dizolvat în amestec de metanol și acetonitril, a fost preparată o substanță de culoare verde-

închis cu formula  $[\text{Cu}(\text{O},\text{N}^1,\text{S}-\text{L}^1)(2,2'\text{-bipy})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$  (**1**). Tiosemicarbazonele  $\text{H}_2\text{L}^2$ ,  $\text{H}_2\text{L}^3$ ,  $\text{H}_2\text{L}^4$  au format complecși cu componenta  $[\text{Cu}(\text{O},\text{N}^1,\text{S}-\text{L})(2,2'\text{-bipy})]$  ( $\text{L} = \text{L}^2$ , **3**,  $\text{L}^3$ , **5**,  $\text{L}^4$ , **7**),  $[\text{Cu}(\text{O},\text{N}^1,\text{S}-\text{L})(\text{phen})]\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{L} = \text{L}^1$ , **2**;  $[\text{Cu}(\text{O},\text{N}^1,\text{S}-\text{L})(\text{phen})]$  ( $\text{L}^2$  **4**,  $\text{L}^3$ , **6**;  $\text{L}^4$ , **8**) (Fig.15). Toți compușii sintetizați din [52] sunt de culoare verde-închis și sunt solubili în diclormetan, metanol, acetonitril și dimetilsulfoxid.

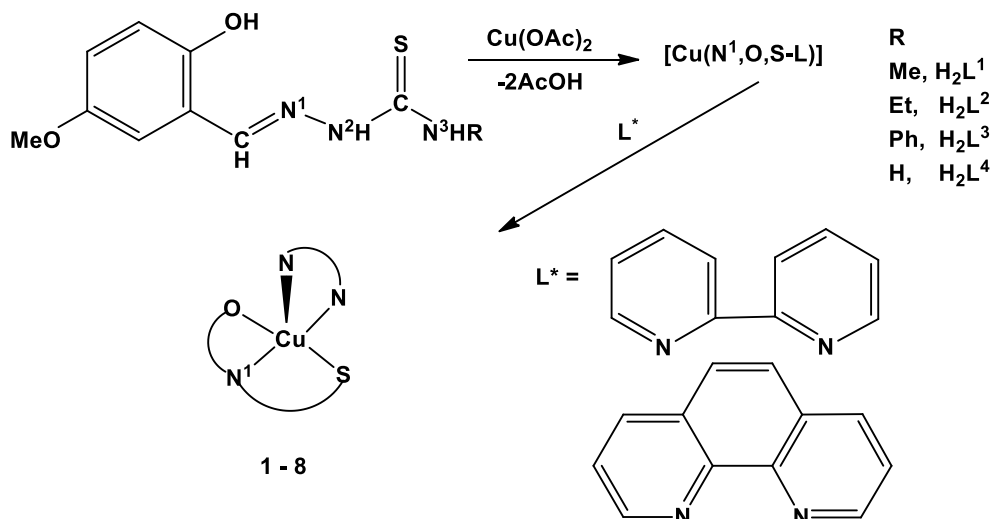


Fig.15. Schema de sinteză a complecșilor 1 – 8 [52].

Prođușii **1-8** sunt compuși mononucleari, în care atomul de metal este coordonat cu tiosemicarbazona prin setul de atomi donori O, N, S și atomii donori N, N ai 2,2'-bipiridinei sau 1,10-fenantrolinei. Forma poliedrului de coordinare al cuprului reprezintă o piramidă pătrată ușor distorsionată, în baza căreia se află tioligandul unit cu ionul central prin intermediul setului de atomi donori O, N, S și un atom de azot al bipiridinei sau fenantrolinei, iar poziția apicală este ocupată de celălalt atom donator de azot al coligandului [52]. Compușii coordinativi **2, 4, 5, 6, 8** ce conțin fenantrolină prezintă fluorescență în intervalul lungimilor de undă 375-475 nm [52]. Acești complecși de cupru(II) au prezentat o activitate inhibitorie semnificativă (activitate antimicrobiană) a creșterii *Staphylococcus aureus* (MTCC740), *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA), *Klebsiella pneumoniae* 1 (MTCC109), *Shigella flexneri* (MTCC1457), *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC741) și *Candida albicans* (MTCC227). Activitatea creșterii *Staphylococcus aureus* (MRSA) este o descoperire interesantă, fiindcă se constată că gentamicina disponibilă pe piață este inactivă împotriva acestei tulpini bacteriene. În special, complexul format din N-feniltiosemicarbazona aldehidei 5-metoxisalicilice a prezentat o activitate antimicrobiană mai bună împotriva diverselor bacterii și drojdii investigate, decât gentamicina [52].

Prezența grupei OH în tiosemicarbazona aldehidei salicilice ar putea oferi o coordinare diferită și mai favorabilă pentru ionii metalici care preferă atomul donator de oxigen în loc de atomul de azot piridinic din tiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Numeroși complecși metalici ai tiosemicarbazonei aldehidei salicilice și derivații săi cu ioni de metale Pd(II), Zn(II), Cu(II), Ni(II) și V(IV/V) au fost preparați [39, 53-58] și testați *in vitro* pe diferite tipuri de cancer și tuberculoză, precum paraziți și bacterii [54-56]. De exemplu, un complex mononuclear al cuprului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice a prezentat o activitate distinctă asupra unei linii de celule leucemice umane [59], iar compușii coordinativi ai Zn(II) cu diferiți derivați ai tiosemicarbazonei aldehidei salicilice posedă o activitate antimicrobiană considerabilă [60].

De obicei, caracterizarea complecșilor biologic activi se efectuează în fază solidă sau în solvenți organici, dar aceste tehnici nu pot furniza informații suficiente despre biotransformările medicamentelor ce conțin metale în fluidele biologice. Cu toate acestea, cunoașterea celor mai plauzibile forme chimice ale acestora în soluții apoase, în special la pH-ul fiziologic, este o condiție obligatorie pentru a înțelege mecanismul echilibrilor protolitice și ar putea fi util pentru obținerea celor mai eficiente și selective preparate chimioterapeutice. Foarte puțină informație este disponibilă în literatura de specialitate despre stabilitatea termodinamică a complecșilor tiosemicarbazonei aldehidei salicilice și a derivaților săi, cel mai probabil, datorită solubilității lor, în general scăzute în apă, care are ca rezultat limitări experimentale pentru studierea echilibrilor în soluție [61]. Utilizarea amestecurilor solvent organic/apă poate furniza informații de stabilitate, ceea ce este, fără

îndoială, util pentru compararea stabilității complexelor cu ioni metalici diferiți sau a unei serii de liganzi. În același timp, concluziile obținute nu pot fi transferate direct pentru comportamentul complexelor metalici în soluții apoase. Cu toate acestea, în lucrarea [62] s-a constatat că fenomenul de apariție a unor specii noi în prezența a 30% de dimetilsulfoxid este comparabil cu cel în apă pură.

Stoichiometria și stabilitatea complexelor de cupru(II), zinc(II), fier(II)/(III) și galiu(III) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice (TSCAS, H<sub>2</sub>L) au fost studiate în soluție apoasă cu 30% DMSO, evidențiind cele mai posibile specii care au apărut la un pH fiziologic [61]. Pe baza datelor pH-potențiometrice s-a constatat că ionii de Cu(II) și Zn(II) formează compuși coordinativi cu raportul molar metal-ligand 1:1, în timp ce Fe(II), Fe(III) și Ga(III) formează complexe cu raportul metal-ligand 1:2. Speciile obținute au fost confirmate prin diferite tehnici, cum ar fi spectroscopie <sup>1</sup>H RMN, spectrometrie UV-Vis, fluorimetrie și spectroscopie REP în funcție de natura ionului de metal. În compușii coordinativi protonați [MLH] sau [ML<sub>2</sub>H] este propus modul de coordonare (O<sup>-</sup>, N<sup>1</sup>, S), iar în compușii de tip [ML]<sup>-</sup> și [ML<sub>2</sub>]<sup>-</sup> se realizează coordonarea prin setul (O<sup>-</sup>, N<sup>1</sup>, S<sup>-</sup>). Modul de coordonare în complexul [Zn<sub>2</sub>(HL)(L)(OAc)EtOH] a fost confirmat prin difracție cu raze X (Fig.16). Doi atomi de Zn(II) coordonează prin setul de atomi donori O, N, S ai tiosemicarbazonei aldehidei salicilice și două punți de oxigen fenolic, formând un nucleu Zn<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Poziția a cincea a atomului de Zn1 este ocupată de o moleculă de alcool etilic, iar pentru Zn2 – acetat ionul, rezultând o geometrie piramidal-pătrată distorsionată pentru atomii de zinc [61].

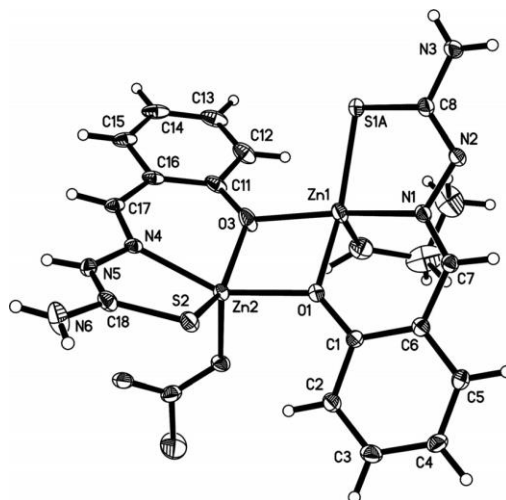


Fig.16. Structura complexului [Zn<sub>2</sub>(HL)(L)(OAc)EtOH].

În mediu bazic s-au format specii mixte de hidroxid pentru ionii de Zn(II), Cu(II) și Fe(II/III). Speciile predominante la pH = 7,4 sunt [CuL], [ZnL], [Fe<sup>II</sup>L<sub>2</sub>H]<sup>-</sup> și [Fe<sup>II</sup>L<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>, [Fe<sup>III</sup>L<sub>2</sub>], [Ga<sup>III</sup>L<sub>2</sub>H] și [Ga<sup>III</sup>L<sub>2</sub>]<sup>-</sup>. [CuL] posedă o stabilitate atât de mare, încât este capabilă să-și păstreze componența în timpul diluării. Totuși, complexii ionilor Zn(II), Fe(II), Fe(III) disociază parțial, și hidroliza completă are loc în cazul Ga(III) pentru o concentrație mai mică de 10 μmol/L. Astfel, eficacitatea coordinării TSCAS cu ionii metalici la pH = 7,4 crește în ordinea Ga(III) < Zn(II) < Fe(II) < Fe(III) < Cu(II) [61].

Capacitatea de coordonare a metalului în compușii cu TSCAS și compoziția complexelor formați a fost comparată cu cea a tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei. Au fost găsite diferențe semnificative în componența complexelor de Cu(II) și Zn(II), și anume: tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei au format complexe dinucleari ai cuprului(II), în timp ce aceste specii nu au fost găsite pentru compușii cu TSCAS. De asemenea, s-a subliniat că coordonarea prin atomul de oxigen fenolic al TSCAS față de atomul de azot piridinic al tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei conduce la o creștere a capacității de legare a metalului în cazul ionului de Ga(III). În orice caz, stabilitatea redusă a complexului Fe(II) cu TSCAS este, probabil, un motiv pentru a explica activitatea biologică inferioară a compușilor tiosemicarbazonei aldehidei salicilice în raport cu tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei [61].

Lucrarea [63] este consacrată sintezei și caracteristicii a două tiosemicarbazone conjugate cu prolină, enantiomeric pure, cu solubilitate apoasă îmbunătățită, și anume: tiosemicarbazona 2-hidroxi-3-metil-(S)-pirolidin-2-carboxilat-5-metilbenzaldehydei [L-Pro-STSC sau (S)-H<sub>2</sub>L] și tiosemicarbazona 2-hidroxi-3-

metil-(R)-pirolidin-2-metilbenzaldehydei [D-Pro-STSC sau (R)-H<sub>2</sub>L] (Fig.17). Reacțiile de formare a complexelor metalici cu L-Pro-STSC, stoechiometria și stabilitatea termodinamică a complexelor fierului(II), fierului(III), cuprului(II) și zincului(II) cu L-Pro-STSC în amestec de 30% de dimetilsulfoxid în H<sub>2</sub>O au fost studiate cu ajutorul pH-potențiometrii, spectrofotometriei UV-Vis, rezonanței electronice paramagnetice, spectroscopiei <sup>1</sup>H RMN și spectrofluorimetriei. La interacțiunea CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O cu (S)-H<sub>2</sub>L și (R)-H<sub>2</sub>L s-au preparat respectiv complexii [Cu{(S)-H<sub>2</sub>L}Cl]Cl și [Cu{(R)-H<sub>2</sub>L}]. Un studiu cu raze X al [Cu{(R)-H<sub>2</sub>L}Cl]Cl a demonstrat formarea unui complex de cupru(II) cu geometrie plan-pătrată, care se leagă în straturi cu o distanță interplanară de 3,3 Å. În soluții la ionii de Cu<sup>2+</sup> și Zn<sup>2+</sup> coordinează o moleculă de ligand, în timp ce Fe<sup>2+</sup> și Fe<sup>3+</sup> formează complexi cu raportul molar metal-ligand 1:1 și 1:2, în care ligandul tridentat este legat prin setul de atomi donori (O, N<sup>1</sup>, S). Complexii [Fe<sup>III</sup>L<sub>2</sub>]<sup>-</sup> și [CuL] posedă o stabilitate atât de mare, încât disocierea lor la un pH fiziologic are loc cu greu în domeniul de concentrații micromolare, mai relevante din punct de vedere biologic. Totodată, valorile gradului de disociere sunt semnificative pentru complexii cu ionii Zn<sup>2+</sup> și Fe<sup>2+</sup>, caracterizați prin stabilitate scăzută. Compușii coordinativi formați cu L-Pro-STSC prezintă un comportament destul de similar, în comparație cu TSCAS, în ceea ce privește tipul, stabilitatea și modul de coordonare a liganzilor în complexi, deși complexul Fe<sup>3+</sup> cu L-Pro-STSC se caracterizează prin stabilitate ridicată. Datorită influenței fragmentului de prolină al lanțului lateral crește solubilitatea în apă a ligandului și a complexului cu metalul [63].

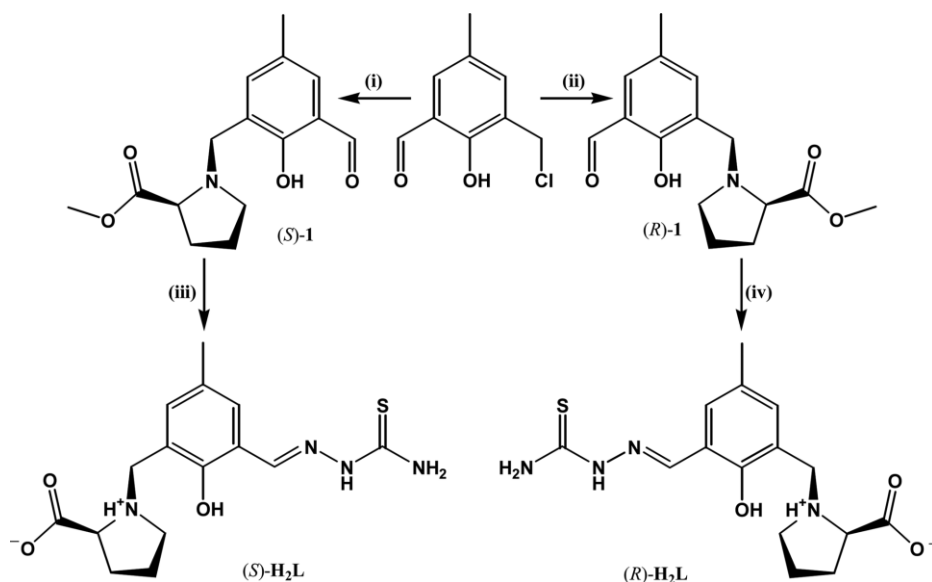


Fig.17. Sinteza tiosemicarbazonei conjugate cu prolină (S)-H<sub>2</sub>L și (R)-H<sub>2</sub>L

Activitatea antiproliferativă a doi liganzi chirali (S)-H<sub>2</sub>L și (R)-H<sub>2</sub>L și a complexelor corespunzătoare de cupru(II) a fost testată pe două linii celulare de cancer uman, și anume: SW480 (carcinom de colon) și CH1 (carcinom ovarian). Tiosemicarbazonele conjugate cu prolină L- și D-Pro-STSC prezintă numai activitate citotoxică moderată cu valori IC<sub>50</sub> de 62 μM și, respectiv, 75 μM în celule de CH1, iar în celule SW480 – IC<sub>50</sub> > 100 μM. Cu toate acestea, complexii de cupru(II) corespunzătoare sunt de 13 și de 5 ori mai activi în celule CH1, pe baza comparării valorilor IC<sub>50</sub>, iar în celulele SW480 creșterea activității antiproliferative este chiar mai mare. În ambele linii celulare testate, L-Pro-STSC și complexul de cupru(II) al acesteia prezintă o activitate antiproliferativă puțin mai pronunțată decât compușii cu un fragment D-Pro, obținând valori IC<sub>50</sub> de 4,6 și 5,5 μM pentru [Cu(L-Pro-STSC)Cl]Cl în celule CH1 și, respectiv, în SW480 [63].

Tiosemicarbazonele posedă o gamă largă de proprietăți biologice, inclusiv activități antitumorale, antimariene și antimicrobine [64]. Proprietățile biologice ale TSC sunt adesea dependente de coordonarea ionilor metalici [65] și, prin urmare, ar putea fi candidați buni ca inhibitori chelați ai virusului gripal de endonuclează. Tiosemicarbazonele pot coordona cu centrul metalic bidentat N, S, dar când este prezentă o grupare cu coordonare suplimentară, atunci sunt posibile diverse moduri de legătură [66]. În special, prezența grupei OH în derivații tiosemicarbazonei aldehidei salicilice ar putea oferi o coordonare mai favorabilă pentru ionii de metal,

precum  $Mg^{2+}$ , care preferă atomii donori de oxigen. Inhibitorii virusului polimerazei (PA) endonucleazei raportați sunt atribuiți chelatării ionilor bivalenți ( $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ) în poziția catalitică a enzimei, care este situată în partea N-terminală a polimerazei (PA-Nter). În lucrarea [67] autorii au sintetizat un șir de derivați ai tiosemicarbazonei aldehidei salicilice și au evaluat capacitatea lor de a inhiba activitatea catalitică a polimerazei PA-Nter. Compușii **1-6** (Fig.18) au fost evaluați împotriva virusului gripal, atât în testele enzimatiche cu PA-Nter, cât și în testele de creștere a virusului în celulele de rinichi canin Madin-Darby (MDCK). Pentru a stabili o relație structură-activitate, a fost de asemenea evaluată o hidrazonă analog cu cea mai activă tiosemicarbazonă. Compușii **2** și **4** (poziția 3-hidroxi- și 5-hidroxi- a inelului benzenic) au prezentat o activitate moderată în analiza enzimatică a polimerazei PA-Nter și activitate antivirală în ambele teste de cultură celulară utilizate în acest studiu. În particular, compusul **2**, cu două grupări OH în poziția 2 și 3 a inelului benzenic, este cel mai activ și acest lucru este în concordanță cu rezultatele recent raportate cu un inhibitor 2,3-dihidroxifenilamidă [68] privind utilizarea polifenolilor naturali pentru inhibarea virusului gripal [69]. Tiosemicarbazonele **1-5** pot să coordoneze cu ionul de magneziu, demonstrat prin analiza cu raze X pentru  $[Mg(HL^1)_2 \cdot (CH_3OH)_2]$  (Figura 19) [67]. Deoarece coordonarea poate exprima un mod de acțiune a moleculelor din această clasă, s-a studiat interacțiunea a două dintre acestea (**1** și **2**), una cu activitate biologică și alta fără activitate biologică versus enzimei de polimerază PA-Nter, cu  $Mg^{2+}$ , ion care, probabil, este implicat în activitatea endonucleazică a complexului gripal de polimerază [67].

În complexul  $[Mg(HL^1)_2 \cdot (CH_3OH)_2]$  ionul de magneziu este înconjurat de doi liganzi monodeprotonați ( $HL^1$ ), coordonați bidentat prin gruparea metoxil și gruparea hidroxil deprotonată, formând două cicluri planare din cinci atomi. Două molecule de metanol completează poliedrul de coordonare octaedric al magneziului (Fig.19) [67].

În final, studiile de inhibare a endonucleazei PA cu compușii **1** și **2** s-au efectuat pentru a elucida în continuare mecanismul posibil de acțiune a acestei clase de inhibitori [67].

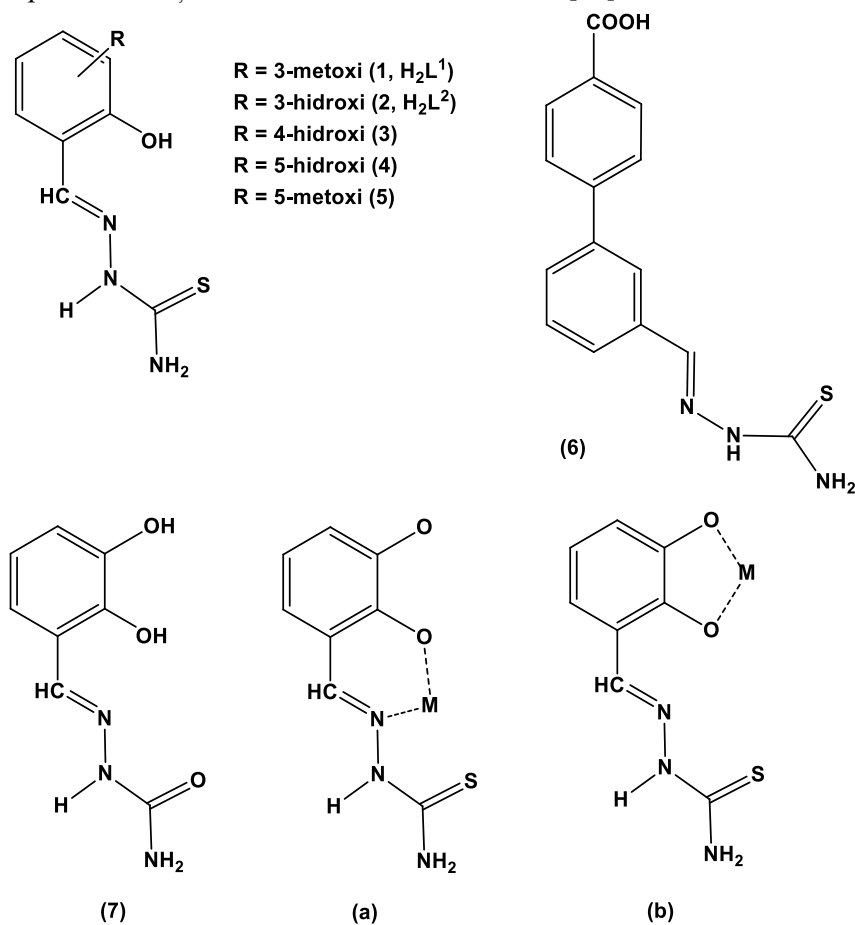
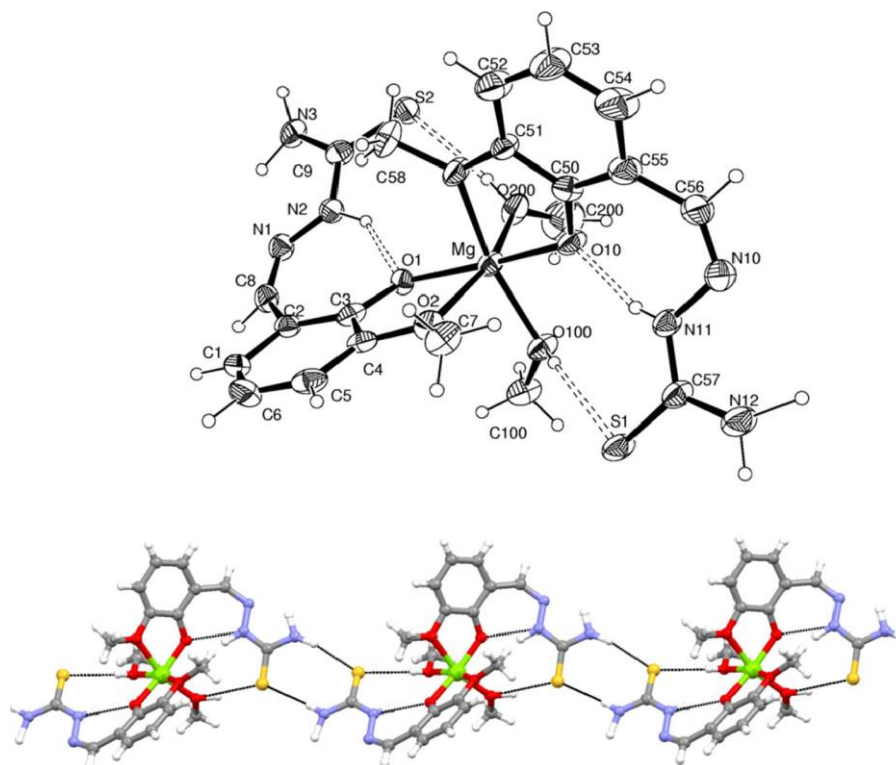


Fig.18. Formulele de structură a liganzilor 1-7 și modurile lor de coordonare.



**Fig.19.** Structura moleculară a complexului  $[Mg(HL)^1]_2 \cdot (CH_3OH)_2$  și împachetarea moleculelor în cristal.

### Compuși coordinativi cu chalcogensemicarbazonele tridentate coordonate ONN

Capacitatea de coordonare a izotiosemicarbazonelelor (S-derivați ai tiosemicarbazonelelor) poate fi mărită, dacă în reacțiile de condensare cu izotiosemicarbazidele sunt utilizate aldehide sau cetone, care conțin grupări funcționalizate suplimentar într-o poziție adecvată pentru coordonare [70]. În general, grupa terminală de amină (sau izotioamidă) nu participă în reacția de condensare cu aldehide sau cetone în condiții tipice pentru aceste tipuri de transformări organice. Cu atât mai mult, din izotiosemicarbazidele S-substituite care sunt stabile în majoritatea cazurilor ca săruri pot fi izolate izotiosemicarbazonele S-substituite în stare solidă într-o formă neprotonată ca bază.

Din seria chalcogensemicarbazonelelor aldehidei salicilice cu setul de coordonare O, N, N se evidențiază S-alkilizotiosemicarbazonele aldehidei salicilice. De exemplu, S-alkilizotiosemicarbazonele aldehidei salicilice, unde alchil = metil [71], etil, n-butil, n-nonil [72], S-alilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice [73], S-metil-4-fenilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice [74], S-etilizotiosemicarbazona aldehidei 3-metoxisalicilice [75], de asemenea S-n-butilizotiosemicarbazona aldehidei 2-hidroxi-naftalinei [72] sau derivatul imidazolului [76], S-metilzotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei [77] au fost caracterizate prin difracția cu raze X împreună cu câțiva compuși izolați ca săruri, și anume: iodura S-etilizotiosemicarbazonei 2-hidroxiacetofenonei [78], iodura S-metilzotiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei [79] sau iodura 4-alil-S-metilzotiosemicarbazonei aldehidei salicilice [80] și clorura S-metilzotiosemicarbazonei 8-formilchinolinei [81]. Alți liganzi potențial tridentati au fost raportați în lucrarea [70]. Aceste izotiosemicarbazone formează complecși în care acționează ca liganzi neutri, monoanionici și dianionici. Modul de protonare adoptat al liganzilor depinde de bazicitatea lor și de condițiile de preparare a complecșilor metalici. În medii apă-alcool au fost preparați complecși metalici cu izotiosemicarbazone neutre sau monoanionice, în timp ce în prezența bazelor tari are loc deprotonarea grupelor amine terminale și au fost sintetizați complecși metalici cu liganzi mono- sau dianionici [70]. Pentru S-metilzotiosemicarbazona aldehidei salicilice au fost determinate două constante de disociere în soluție apoasă, la 298 K, prin spectroscopie UV-Vis, și anume  $K'_a = 10^{-11.2}$  și  $K''_a = 10^{-13.2}$  [82].

De altfel, izotiosemicarbazonele pot adopta diferite forme tautomerice la formarea compușilor coordinativi metalici, și anume izotioamidă sau izotioimidă, numită scurt ca amidă și imidă; de exemplu, formele tautomere pentru S-metilzotiosemicarbazona aldehidei salicilice monoanionice (Fig.20) [70].



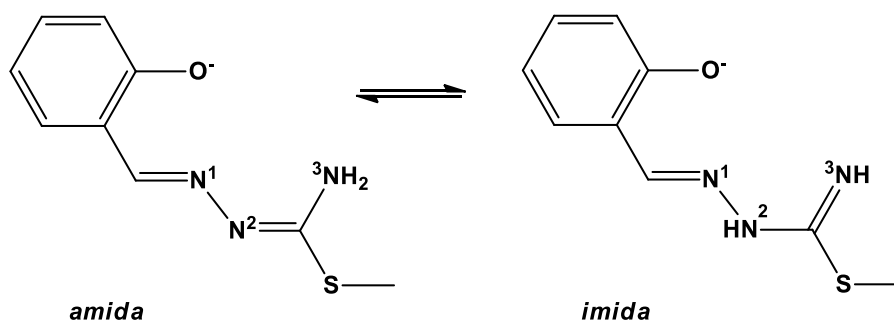


Fig.20. Formele tautomere ale izotiosemicarbazonelor adoptate în complexii metalici.

Într-adevăr, studiile difracției cu raze X pe monocristal au confirmat prezența atomilor de hidrogen la  $N^2$  și  $N^3$  în  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{HL}^{17})(\text{Py})_3][\text{Co}^{\text{II}}\text{Cl}_3(\text{Py})]$  ( $\text{HL}^{17}$  – S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice) [83],  $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Cl}_2(\text{HL}^{35})]$  ( $\text{HL}^{35}$  – S-metil- $N^1$ -[1-(2-hidroxifenil)etiliden] izotiosemicarbazona) [84]. În acești complecși ligandul este monoanionic și adoptă forma tautomeră imidică. În  $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{17})(\text{Him})]$  [85] și  $\text{NH}_4[\text{VO}_2(\text{L}^{17})\cdot\text{H}_2\text{O}]$  [86] ligandul este stabilizat, probabil, sub formă de amidă. Acest lucru este sugerat de prezența atomului de hidrogen la azotul terminal și de absența hidrogenului la atomul  $N^2$  în compusul  $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{17})(\text{Him})]$  [85]. În plus, lungimea legăturii C– $N^3$  este semnificativ mai mare decât C– $N^2$ . Prezența unei legături de hidrogen între atomul de azot din amoniu și  $N^2$  a confirmat indirect lipsa atomului de hidrogen la  $N^2$  [85].

Tiosemicarbazona aldehidei salicilice coordonează cu principalele metale de tranziție, în general, ca ligand tridentat prin atomii donori O, N, S [87-95], ca un ligand bidentat prin intermediul atomilor donori N și S cu formarea unui ciclu din cinci membri [96,97] sau cicluri chelate cu patru membri [98,99], precum și, în cazuri rare, legături N, S între atomii de metal [100] sau ca un ligand monodentat prin atomul de sulf [101]. În toate exemplele cunoscute, coordinarea tiosemicarbazonului aldehidei salicilice are loc cu implicarea atomului de sulf indiferent de denticitatea ligandului și mărimea ciclului format la coordinare. Singura excepție este complexul de molibden(VI) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice, în care coordinarea tridentată are loc prin intermediul atomilor donori O, N, N [102]. Tioalchilarea derivaților tiosemicarbazonici modifică chimia de coordinare a izotiosemicarbazonului sintetizate prin reacțiile de condensare ale izotiosemicarbazonidelor cu aldehide sau cetone potrivite. În comparație cu isothiosemicarbazonidele bidentate, coordinarea izotiosemicarbazonului aldehidei salicilice și altor aldehide aromatice sau cetone potențial tridentate la metale de tranziție 3d are loc prin atomii terminali, respectiv, atomul hidrazinic  $N^1$  și izotioamidă / izotioimidă  $N^3$ , în timp ce cel de-al treilea atom donator este furnizat de aldehida-mamă sau cetonă, de exemplu, în compușii V(V) [103,104], V(III), Cr(III) [105], Mn(IV) [106], Fe(III) [84,107], Co(III) [105,108,109], Ni(II) [110-112,76,113,114], Cu(II) [115,85,116-118] și Zn(II) [119].

Atomul de sulf nu este implicat în legătura cu metalul, chiar dacă un astfel de mod de coordinare este sugerat de configurația S-metilizotiosemicarbazonului aldehidei salicilice  $\text{H}_2\text{L}^{17}$  în stare solidă (Fig.21). Transformarea configurației Z a  $\text{H}_2\text{L}^{17}$ , cu atomul hidrazinic  $N^1$  și gruparea tiometil de aceeași parte a legăturii centrale C= $N^2$ , în configurația E, adoptată în complexii metalici enumerați mai sus, este facilitată, probabil, de echilibrul tautomer al izotiosemicarbazonului prezentat în Figura 20.

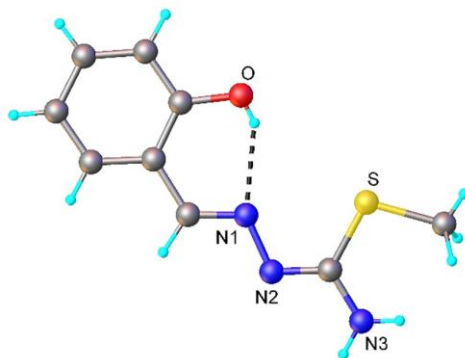


Fig.21. Structura moleculară a S-metilizotiosemicarbazonului aldehidei salicilice  $\text{H}_2\text{L}^{17}$ .

În cazul fierului(III) au fost preparați compuși coordinativi cu raport metal-ligand 1:1 și 1:2 [84,122]. În urma reacției  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  cu S-metilzotiosemicarbazona aldehidei salicilice  $\text{H}_2\text{L}^{17}$  în metanol și cu  $\text{H}_2\text{L}^{35}$  ( $\text{HL}^{35}$  - S-metil- $\text{N}^1$ -[1-(2-hidroxifenil)etiliden] izotiosemicarbazona) în etanol într-un raport molar 1:1 s-au obținut cristale negre pătrate de  $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Cl}_2(\text{HL}^{17})]$  și cristale negre-marou cu componența  $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Cl}_2(\text{HL}^{35})]$ , în timp ce tratamentul  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  cu 4 mol-echivalenți de  $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  în etanol, urmată de separarea NaCl precipitat și adăugarea a 2 mol-echivalenți de  $\text{H}_2\text{L}^{17}$ , a dat naștere unor cristale negre ale complexului  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L}^{17})(\text{HL}^{17})]$ . Dacă clorura de fier(III) reacționează mai întâi cu numai 1,5 mol-echiv de  $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  în etanol și procedura se repetă, se formează cristale negre aciforme ale complexului  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HL}^{17})_2]\text{Cl}$ . Din aceleași materii prime în raport molar 1:2, în metanol, în prezența excesului de amoniac se obțin cristale negre de  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HL}^{17})_2]\text{Br}$  și  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HL}^{17})_2](\text{NO}_3) \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ . Toți compușii au fost studiați prin spectroscopia Mössbauer.

În urma reacției S-metil-4-fenilzotiosemicarbazonei aldehidei salicilice  $\text{H}_2\text{L}^{38}$  cu  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  în etanol a fost obținut complexul  $[\text{Cu}(\text{HL}^{38})\text{H}_2\text{O}]\text{NO}_3$  [104]. Structurile obținute în urma analizei cu raze X ale compușilor  $[\text{Cu}(\text{HL}^{38})\text{H}_2\text{O}]\text{NO}_3$  și  $\text{H}_2\text{L}^{38}$  sunt prezentate în Figura 22. Compușul coordinativ a fost descris cu o geometrie tetragonal-piramidală, cu o interacțiune metal-anion de nitrat (Fig.22), distanța  $\text{Cu} \dots \text{O}3$  este de 2,418(5) Å. Izotiosemicarbazona este monoanionică și acționează ca ligand tridentat coordinând cu cupru(II) prin oxigenul fenolic și doi atomi de azot. Comparând structura  $\text{H}_2\text{L}^{38}$  cu cea a  $\text{H}_2\text{L}^{17}$  (Fig.21) a fost demonstrat că introducerea unei grupări voluminoase la atomul terminal  $\text{N}^3$  al izotiosemicarbazonei aldehidei salicilice nu afectează modul de coordinare sau capacitatea donorului de a forma complecși metalici.

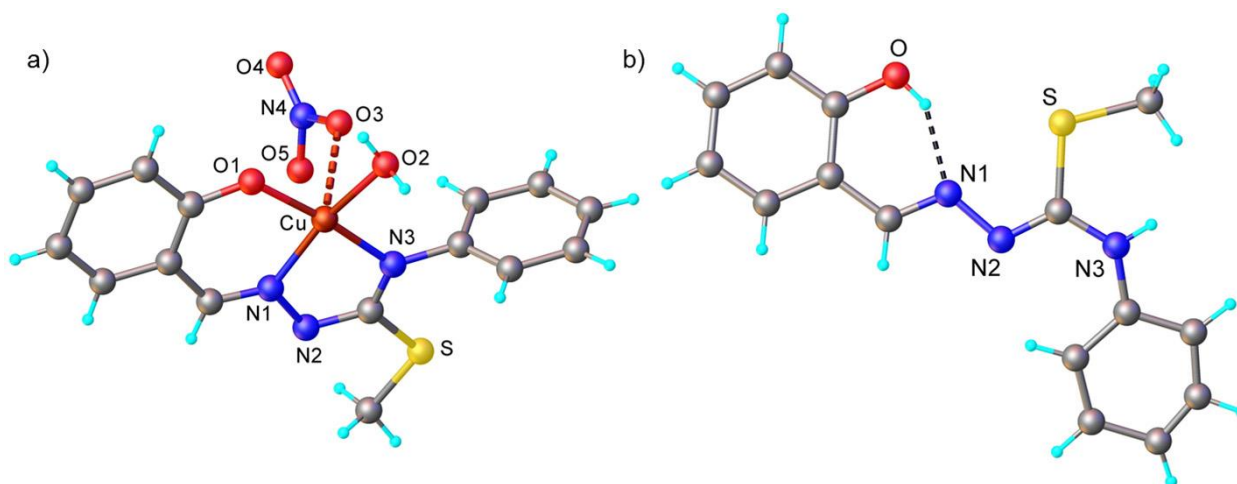
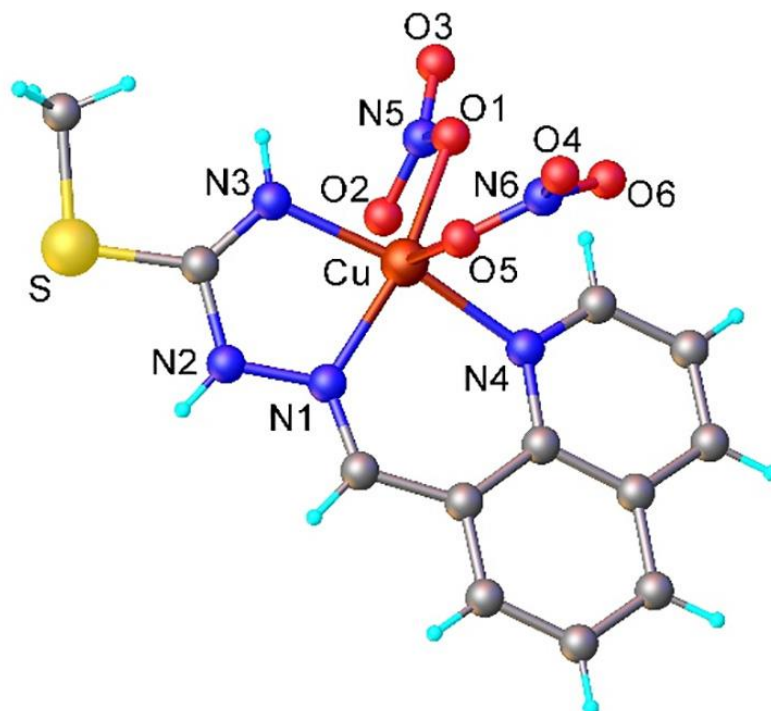


Fig.22. Structura compușilor  $[\text{Cu}(\text{HL}^{38})\text{H}_2\text{O}]\text{NO}_3$  și  $\text{H}_2\text{L}^{38}$ .

Complexul  $[\text{Cu}(\text{HL}^{52})\text{SO}_4(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$  a fost preparat din S-metilzotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei  $[\text{H}_2\text{L}^{52}]\text{I}$  și  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  în amestec de etanol- $\text{H}_2\text{O}$  3:1, în timp ce din aceleași materii prime folosind metanol ca solvent a fost obținut un complex dinuclear  $[\text{Cu}_2(\text{HL}^{52})_2(\mu\text{-SO}_4)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  [79]. Reacția  $[\text{H}_2\text{L}^{52}]\text{I}$  cu  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  în raport de 1:1.5 mol în metanol a decurs cu precipitarea iodurii de cupru  $\text{CuI}$ ; după separarea acesteia s-au adăugat  $\text{CH}(\text{OEt})_3$  și  $\text{NH}_4\text{SCN}$ . În final a fost izolat un compus cu componența  $[\text{Cu}(\text{HL}^{52})(\text{NCS})(\text{SCN})]$ . Acesta din urmă are o geometrie piramidal-pătrată, în care cupru(II) coordinează  $\text{HL}^{52}$  prin intermediul a trei atomi de azot, iar poziția a patra din baza piramidei este ocupată de un atom de N al grupei NCS. Cea de-a doua grupă NCS este legată apical cu atomul de metal prin intermediul atomului de S [120,121].

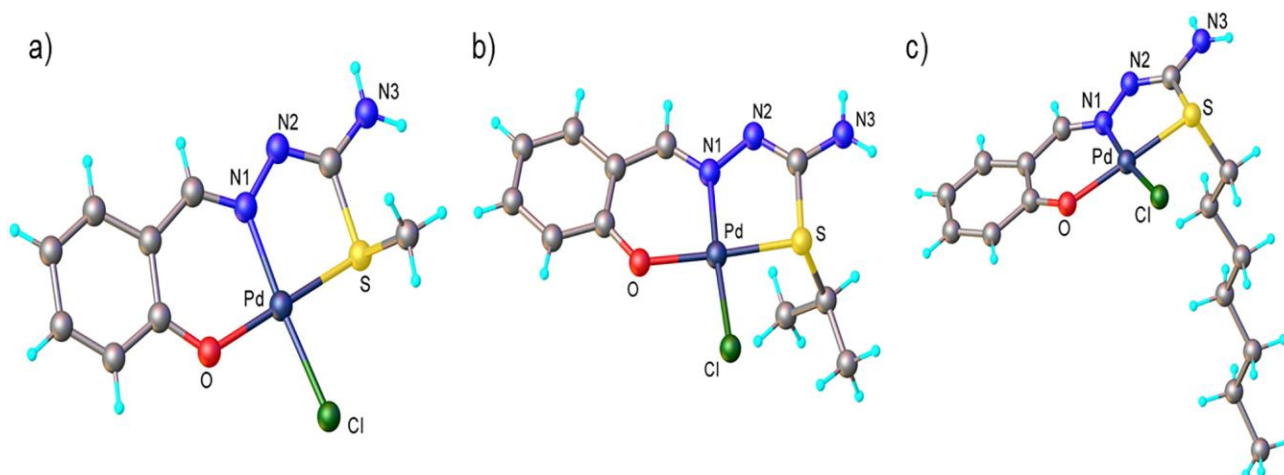
Din diferite săruri de cobalt și  $\text{HL}^{52}$  în metanol s-au preparat complecși de cobalt(III) cu compoziția  $[\text{Co}(\text{L}^{52})_2]\text{X} \cdot \text{MeOH}$ , în care  $\text{X} = \text{NO}_3^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $[\text{Co}(\text{L}^{52})_2][\text{Co}^{\text{II}}(\text{NCS})_4]$ ,  $[\text{Co}(\text{HL}^{52})(\text{L}^{52})]_2 \cdot 2\text{MeOH}$  și  $[\text{Co}(\text{HL}^{52})(\text{L}^{52})][\text{Co}^{\text{II}}\text{Cl}_4]$ , toți fiind caracterizați prin difracție cu raze X [77].

O serie de compuși coordinativi ai nichelului(II) și cuprului(II) cu S-metilzotiosemicarbazona 8-formilchinolinei ( $\text{HL}^{53}$ ), și anume  $-\text{Ni}(\text{HL}^{53})\text{X}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , în care  $\text{X} = \text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $[\text{Ni}(\text{L}^{53})(\text{NH}_3)]\text{NO}_3$ ,  $\text{Cu}(\text{HL}^{53})\text{X}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , în care  $\text{X} = \text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $1/2\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{Cu}(\text{HL}^{53})(\text{phen})(\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  și  $[\text{Cu}(\text{L}^{53})(\text{NH}_3)]\text{ClO}_4$  au fost sintetizați și caracterizați în [123]. Rezultatul unui studiu prin difracția cu raze X a cristalelor compusului  $[\text{Cu}(\text{HL}^{53})(\text{NO}_3)_2]$  [124] este prezentat în Figura 23.



**Fig.23.** Structura complexului  $[\text{Cu}(\text{HL}^{53})(\text{NO}_3)_2]$ .

Recent, prin reacția dintre soluția apoasă de  $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$  cu S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice  $\text{H}_2\text{L}^{17}$  în DMF/MeOH 1:1 s-au obținut cristale rombice  $[\text{PdCl}(\text{HL}^{17})]$  de culoare portocaliu-închis. Ionul de paladiu care este un tiofil puternic atrage perechea de electroni de la atomul de sulf și impune coordonarea ligandului prin setul de atomi O, N, S. Poliedrul de coordonare al ionului de paladiu plan-pătrat este completat de ionul de clor (Fig.24) [125]. Lungimea și ramificarea lanțului alchil la atomul de sulf nu a afectat modul de coordonare a ligandului la ionul de paladiu(II), în toate cazurile fiind antrenat atomul de sulf (Fig.24) [126].



**Fig.24.** Structura complecșilor: a)  $[\text{PdCl}(\text{HL}^{17})]$ , b)  $[\text{PdCl}(\text{HL}^{20})]$ , c)  $[\text{PdCl}(\text{HL}^{22})]$ .

Prezintă interesant faptul că atomul de sulf nu participă la coordonare cu paladiu(II), dacă la sinteză este folosită sarea  $\text{K}_2[\text{Pd}(\text{NO}_2)_4]$ . Într-adevăr,  $\text{K}_2[\text{Pd}(\text{NO}_2)_4]$  și S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice  $\text{H}_2\text{L}^{17}$  reacționează în apă-metanol în prezență de HCl 0,1 M cu formarea unui produs brun. Analiza cu raze X a demonstrat formarea unui complex al paladiului(II) cu un nou ligand rezultat din nitrozarea grupei terminale  $\text{NH}_2$  (Fig.25) [125].

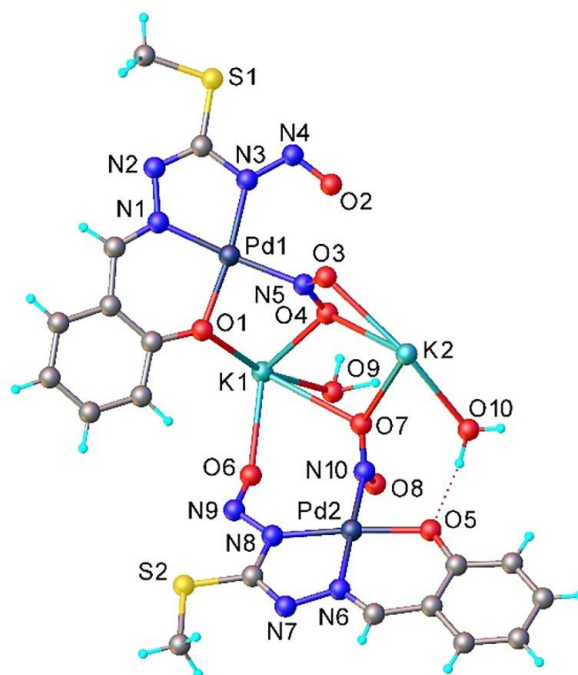


Fig.25. Fragment al structurii cristaline a complexului paladiului(II) cu un produs de nitrozare al  $H_2L^{17}$ .

### Concluzii

Studierea surselor bibliografice consacrate tiosemicarbazonei aldehidei salicilice și derivaților ei confirmă interesul cercetătorilor față de sinteza și proprietățile compușilor coordinativi cu metalele de tranziție.

Tiosemicarbazonele aldehidei salicilice coordonează cu principalele metale de tranziție, în general, ca ligand tridentat prin atomii donori O, N, S, ca un ligand bidentat prin intermediul atomilor N și S cu formarea unui ciclu din cinci membri sau cicluri de chelat din patru membri, precum și, în cazuri rare, legături N, S între atomii de metal sau ca un ligand monodentat prin atomul de sulf. În toate exemplele cunoscute, coordonarea tiosemicarbazonei aldehidei salicilice are loc cu implicarea atomului de sulf indiferent de denticitatea ligandului și ciclul format la coordonare. Singura excepție este complexul de molibden(VI) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice, în care coordonarea tridentată are loc prin intermediul atomilor donori O, N, N. Tioalchilarea derivaților de tiosemicarbazidă modifică chimia de coordonare a izotiosemicarbazonei sintetizate prin reacțiile de condensare ale izotiosemicarbazidelor cu aldehide sau cetone potrivite. Coordonarea izotiosemicarbazonei aldehidei salicilice și altor aldehide aromatice sau cetone potențial tridentate la metale 3d are loc prin atomii terminali, respectiv, atomul hidrazinic  $N^1$  și izotioamidă/izotioimidă  $N^3$ , în timp ce cel de-al treilea atom donor este furnizat de aldehida sau cetona care a fost utilizată pentru condensare.

Cu toate că o bună parte din tiosemicarbazonele cunoscute posedă o gamă largă de proprietăți biologice relevante (antibacteriene, antivirale, antitumorale etc.), coordonarea lor la metale de tranziție amplifică aceste particularități. Mai eficientă în acest aspect este coordonarea în sfera ionului de cupru(II).

Din cauza solubilității reduse în apă este limitată aplicarea tiosemicarbazonei și a complexelor de cupru(II) ai acestora ca agenți anticancerigeni. De aceea, complexii metalici ai tiosemicarbazonei cu solubilitate apoasă îmbunătățită sunt foarte doriți și așteptați. Publicarea studiilor despre tiosemicarbazonele aldehidei salicilice cuplate cu L- sau D-prolină au evidențiat formarea compușilor cu solubilitate mare în apă. Deși acești noi derivați TSC au exercitat numai efecte citotoxice moderate în celule de carcinom ovarian CH1, coordonarea lor cu cupru(II) a dus la creșterea semnificativă a citotoxicității.

### Referințe:

1. CIMERMAN, Z., MILJANIĆ, S. and GALIĆ, N. Schiff bases derived from aminopyridines as spectrofluorimetric analytical reagents. In: *Croatica Chemica Acta*, 2000, no73(1), p.81-95. ISSN-0011-1643
2. ELMALI, A., KABAK, M. and ELERMAN, Y. The rapid synthesis of Schiff's bases without solvent under microwave irradiation. In: *Journal Molecular Structure*, 2000, no477, p.151-163.

3. PATEL, P.R., THAKER, B.T. and ZELE, S. Preparation and characterisation of some lanthanide complexes involving a heterocyclic-diketone. In: *Indian Journal of Chemistry*, 1999, no38, p.563-567. <http://hdl.handle.net/123456789/15786>
4. METZLER, C.M., CAHILL, A. and METZLER, D.E. Equilibriums and absorption spectra of Schiff bases. In: *Journal of the American Chemical Society*, 1980, no102(19), p.6075-6082. DOI:10.1021/ja00539a017
5. DUDEK, G.O. and DUDEK, E.P. Spectroscopic study of keto-enol tautomerization in phenol derivatives. In: *Chemical Communications (London)*, 1965, no19, p.464-466. DOI: 10.1039/C19650000464
6. PATAI, S. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*. London; New York : Interscience Publishers, 1970.
7. JUNGREIS, E. and THABET, S. Analytical applications of Schiff bases. In: *Chelates in Analytical Chemistry*, 1969, no2, p.149-177.
8. SINGH, P., GOEL, R.L. and SINGH, B.P. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Schiff Bases. In: *Journal of Indian Chemical Society*, 1975, no52, p.958-959.
9. SACCONI, L.M.F.F.P., CIAMPOLINI, M., MAGGIO, F. and CAVASINO, F.P. Studies in Coordination Chemistry. IX. 1 Investigation of the Stereochemistry of Some Complex Compounds of Cobalt (II) with N-Substituted Salicylaldimines. In: *Journal of the American Chemical Society*, 1962, no84(17), p.3246-3248. DOI: 10.1021/ja00876a005
10. HOLM, R.H. and SWAMINATHAN, K. Studies on Nickel (II) Complexes. III. Bis-(N-arylsalicylaldimine) Complexes. In: *Inorganic Chemistry*, 1962, no1(3), p.599-607. DOI: 10.1021/ic50003a030
11. PERCY, G.C. and THORNTON, D.A. N-aryl salicylaldimine complexes: Infrared and PMR spectra of the ligands and vibrational frequencies of their metal (II) chelates. In: *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1972, no34(11), p.3357-3367. DOI: 10.1016/0022-1902(72)80230-6
12. HODNETT, E.M. and MOONEY, P.D. Antitumor activities of some Schiff bases. In: *Journal of medicinal chemistry*, 1970, no13(4), p.786-786. DOI: 10.1021/jm00298a054
13. SALIMON, J., SALIH, N., IBRAHEEM, H. and YOUSIF, E. Synthesis of 2-N-salicylidene-5-(substituted)-1, 3, 4-thiadiazole as potential antimicrobial agents. In: *Asian Journal of Chemistry*, 2010, no22(7), p.5289. <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=79951927003&partnerID=8YFLogxK>
14. GUPTA, K.C. and SUTAR, A.K. Catalytic Activities of Schiff Base Transition Metal Complexes. In: *Coordination Chemistry Reviews*, 2008, 252, no.12-14, p.1420-1450. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.09.005
15. KWIATKOWASKI, E., et al. Chiral dioxovanadium(V) complexes with single condensation products of 1,2-diaminocyclohexane and aromatic o-hydroxycarbonyl compounds: Synthesis, characterization, catalytic properties and structure. In: *Polyhedron*, 2007, no26, p.2559-2568. DOI: 10.1016/j.poly.2006.12.032
16. GRIVANI, G., et al. Polynuclear oxovanadium(IV) Schiff base complex [VOL<sub>2</sub>]<sub>n</sub> (L = (5-bromo-2-hydroxybenzyl-2-furylmethyl)imine): Synthesis, characterization, crystal structure, catalytic properties and thermal decomposition into V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> nano-particles. In: *Inorganic Chemistry Communications*, 2013, no27, p.82-87. DOI: 10.1016/j.inoche.2012.10.029
17. PADHYE, S., KAUFFMAN, G.B. Transition metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. In: *Coordination Chemistry Reviews*, 1985, no63, p.127-160. DOI: 10.1016/0010-8545(85)80022-9
18. WEST, D.X. et al. Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies. In: *Coordination Chemistry Reviews*, 1993, no123(1), p.49-71. DOI: 10.1016/0010-8545(93)85052-6
19. CAMPBELL, M.J.M. Transition metal complexes of thiosemicarbazide and thiosemicarbazones. In: *Coordination Chemistry Reviews*, 1975, no15(2-3), p.279-319. DOI: 10.1016/S0010-8545(00)80276-3
20. KLAYMAN, D.L. et al. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones XI: 2(α-hydroxyacetyl) pyridine thiosemicarbazones as antimalarial and antibacterial agents. In: *Journal of pharmaceutical sciences*, 1984, no73(12), p.1763-1767. DOI: 10.1002/jps.2600731226
21. DODD, R.H., OUANNES, C., ROBERT-GERO, M. and POTIER, P. Hybrid molecules: Growth inhibition of leishmania donovani promastigotes by thiosemicarbazones of 3-carboxy-Beta-carbolines. In: *Journal of medicinal chemistry*, 1989, no32(6), p.1272-1276. DOI:10.1021/jm00126a021
22. WEST, D.X., PADHYE, S.B., SONAWAN, P.B. Structural and physical correlations in the biological properties of transition metal heterocyclic thiosemicarbazone and S-alkyldithiocarbazate complexes. In: *Structure&Bonding*, 1991, no76, p.1-50. DOI:10.1007/3-540-53499-7\_1
23. KOVALA-DEMERTZI, D. et al. First use of a palladium complex with a thiosemicarbazone ligand as catalyst precursor for the Heck reaction. In: *Tetrahedron Letters*, 2004, no45, p.2923-2926. DOI:10.1016/j.tetlet.2004.02.062
24. KOSTAS, I.D. et al. Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of aryl bromides and chlorides with phenylboronic acid under aerobic conditions catalyzed by palladium complexes with thiosemicarbazone ligands. In: *Tetrahedron Letters*, 2005, no46, p.1967-1970. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.02.003
25. KOSTAS, I.D. Microwave-promoted Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl halides with phenylboronic acid under aerobic conditions catalyzed by a new palladium complex with thiosemicarbazone ligands. In: *Tetrahedron Letters*, 2006, no47, p.4403-4407. DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.04.088
26. GARG, B.S., JAIN, V.K. Analytical Application of Thiosemicarbazones and Semicarbazones. *Microchemical Journal*, 1988, no38, p.144-169.

27. SINGH, R.B., ISHII, H. Analytical Potentialities of Thiosemicarbazones and Semicarbazones. In: *Critical Rev. Analyt. Chem.*, 1991, no22(5), p.381-409. DOI: 10.1080/10408349108051640
28. РЕВЕНКО, М.Д. *Продукты взаимодействия солей ванадия, никеля, меди с тио-селеносемикарбазонами пировиноградной кислоты и салицилового альдегида*. Дис. канд. хим. наук. Кишинев, 1973.
29. AKAR, A.M., LIVINGSTON, S.E. Metal complexes of sulphen-nitrogen chelating agents. In: *Coord. Chem. Rev.*, 1974, no13, p.101-1332. DOI: 10.1016/S0010-8545(00)80253-2
30. РЕВЕНКО, М.Д. *Преобразования изохалькогенсемикарбазидного фрагмента на матрицах ионов переходных металлов*. Дис. докт. хим. наук. Одесса, 1991.
31. MALINOVSKII, T.I., SIMONOV, Yu.A., GERBELEU, N.V. et al. *Problems of crystal chemistry*. Moscow, Nauka, 1985, p.39-93.
32. GERBELEU, N.V., ARION V.B., BURGESS J. *Template Synthesis of Macrocyclic Compounds*. Wiley-VCH, 1999, p.566.
33. LEOVAC, V.M. et al. Metal complexes with Schiff-base ligands - pyridoxal and semicarbazide-based derivatives. In: *J. Serb. Chem. Soc.*, 2005, vol.70, no3, p.393-422. <http://vinar.vin.bg.ac.rs/bitstream/id/12337/2877.pdf>
34. GULYA, A.P. et al. Synthesis and antimicrobial activity of sulfanylamide – containing copper(II) and nickel(II) salicylidene-thiosemicarbazidates. In: *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2007, 41, no11, p.29 - 32. DOI: 10.1007/s11094-008-0023-z
35. RUBCIC, M. et al. Vanadium-induced formation of thiazole and thiazoline compounds. Mononuclear and binuclear oxovanadium(V) complexes with open-chain and cyclized thiosemicarbazone ligands. In: *Dalton Transactions*, 2009, p.9914-9923. DOI: 10.1039/B913653C
36. JOSEPH J. et al. Synthesis, characterization and antibacterial activity of the Schiff bases derived from thiosemicarbazide, salicylaldehyde, 5-bromosalicylaldehyde and their copper(II) and nickel(II) complexes. In: *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 2010, no40, p.930-933. DOI: 10.1080/15533174.2010.522661
37. WANG, Y., LIU, Z., and GAO, J.Y. (3,5-Dichlorosalicylaldehyde thiosemicarbazonato-k<sup>3</sup>S,N<sup>1</sup>,O)(N,N'-dimethylformamide-kO)copper(II) dimethylformamide solvate. In: *Acta Crystallographica*. Section E, E64, 2008, p. m633-m634. DOI: 10.1107/S1600536808008982
38. GYEPES, E. and GLOWIAK T. Amine(salicylaldehyde thiosemicarbazonato)nickel(II). In: *Acta Crystallographica*, 1989, C45, no3, p.391-392. DOI: 10.1107/S0108270188011886
39. LOBANA, T.S, KUMARI, P., HUNDAL, G., BUTCHER, R.J. Metal derivatives of N1-substituted thiosemicarbazones with divalent metal ions (Ni, Cu): Synthesis and structures. In: *Polyhedron*, 2010, no29, p.1130-1136. DOI: 10.1016/j.poly.2009.12.013
40. PAHONTU, E. et al. Synthesis and characterization of some new Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes with salicylidene thiosemicarbazones: antibacterial, antifungal and *in vitro* antileukemia activity. In: *Molecules*, 2013, no18, p.8812-8836. DOI: 10.3390/molecules18088812
41. KOLOTILOV, S.V. et al. Synthesis, structure, sorption and magnetic properties of Ni(II) and Cu(II) complexes with thiosemicarbazone of 2-hydroxybenzaldehyde, bridged by 4,4'-bipyridine. In: *Inorganica Chimica Acta*, 2007, no360(6), p.1883-1889. DOI: 10.1016/j.ica.2006.09.025
42. PRISAKAR, V.I. et al. Synthesis and antimicrobial activity of coordination compounds of copper with substituted salicylaldehyde thiosemicarbazones. In: *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2005, no39(6), p.30-32. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11094-005-0142-8.pdf>
43. LOBANA, T.S. et al. Metal derivatives of thiosemicarbazones: crystal and molecular structures of mono- and dinuclear copper(II) complexes with N<sup>1</sup>-substituted salicylaldehyde thiosemicarbazones. In: *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2012, no638, p.1861-1867. DOI: 10.1002/zaac.201200180
44. CINDRIĆ, M., PAVLOVIĆ, G., HRENAR, T. Donor abilities of heterocyclic neutral Lewis bases in a nickel(II) salicylaldehyde 4-phenylthiosemicarbazonato coordination environment. In: *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2013, p.563–571. DOI: 10.1002/ejic.201201050
45. CINDRIĆ, M. et al. Tree routes to nickel(II) salicylaldehyde 4-phenyl and 4-methylthiosemicarbazonato complexes: mechanochemical and electrochemical and conventional approach. In: *Cryst. Eng. Comm.*, 2012, no14, p.3039-3045. DOI: 10.1039/C2CE06611D
46. LOBANA, T.S, KUMARI, P., CASTINEIRAS, A., BUTCHER, R.J. The effect of C-2 substituents of salicylaldehyde-based thiosemicarbazones on the synthesis, spectroscopy, structures, and fluorescence of nickel(II) complexes. In: *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2013, p.3557-3566. DOI: 10.1002/ejic.201300209.
47. ASHFIELD, L.J., COWLEY, A.R., DILWORTH, J.R., DOMELLY, P.S. Functionalized thiosemicarbazone clusters of copper(I) and silver(I). In: *Inorganic Chemistry*, 2004, no43(14), p.4121–4123. DOI: 10.1021/ic035451+
48. PAL, I., et al. Synthesis, structure, and properties of a novel hetero-octametallic complex containing a cyclic Ru<sub>4</sub>Ni<sub>4</sub> core. In: *Angewandte Chemie*, 2001, no113, p.007-3009; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, no40, p.2923-2925. DOI: 10.1002/1521-3773(20010803)40:15%3C2923::AID-ANIE2923%3E3.0.CO;2-J
49. DRAGANCEA, D. et al. Dinuclear copper(II) complexes with bis-thiocarbohydrazone ligands. In: *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2008, p.2530-2536. DOI: 10.1002/ejic.200701187.

50. DRAGANCEA, D., ARION, V.B., SHOVA, S. et al. Azine-bridged octanuclear copper(II) complexes assembled with a one-stranded ditopic thiocarbohydrazone ligand. In: *Angew. Chem.*, 2005, 117, 8152; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, no44, p.7938-7942. DOI: 10.1002/anie.200501807.
51. MOUBARAKI, B. et al. Preparation, characterisation and structures of copper(II) complexes of an asymmetric anti-cancer drug analogue. In: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1999, p.3573-3578. DOI: 10.1039/A905020E
52. LOBANA, T.S. et al. Synthesis, structures, spectroscopy and antimicrobial properties of complexes of copper(II) with salicylaldehyde N-substituted thiosemicarbazones and 2,2'-bipyridine or 1,10-phenanthroline. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, no76, p.145-154. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.02.009
53. MANGALAM, N.A., KURUP, M.R.P. Synthesis and spectral investigations of vanadium(IV/V) complexes derived from an ONS donor thiosemicarbazone ligand In: *Spectrochim. Acta Part A.*, 2009, no71, p.2040-2044. DOI: 10.1016/j.saa.2008.07.043
54. CHELLAN, P. et al. Synthesis and in vitro evaluation of palladium(II) salicylaldiminato thiosemicarbazone complexes against *Trichomonas vaginalis*. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2011, no105, p.1562-1568. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2011.07.023
55. RAMACHANDRAN, E. et al. Synthesis, X-ray crystal structure, DNA binding, antioxidant and cytotoxicity studies of Ni(II) and Pd(II) thiosemicarbazone complexes. In: *Metallomics*, 2012, no4, p.218-227. DOI: 10.1039/C1MT00143D
56. KALAIVANI, P. et al. Influence of terminal substitution on structural, DNA, Protein binding, anticancer and antibacterial activities of palladium(II) complexes containing 3-methoxy salicylaldehyde-4(N) substituted thiosemicarbazones. In: *Dalton Trans.*, 2012, no41, p.2486-2499. DOI: 10.1039/C1DT11838B
57. LALY, S., PARAMESWARAN, G. Thermal, spectral, ESR and magnetic studies of some copper(II) thiosemicarbazone complexes. In: *Thermochim. Acta*, 1990, no168, p.43-51. DOI: 10.1016/0040-6031(90)80623-7
58. WEST, D.X., SALBERG, M.M., BAIN, G.A., LIBERTA, A.E., VALDES-MARTINEZ, J.V., HERNANDEZ ORTEGA, S. In: *Transition Met. Chem.*, 1996, no21, p.206-212. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00165968>
59. GULEA, A. et al. *In vitro* antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: Chemical synthesis and structure – activity relationships. In: *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2008, no23, p.806-818. DOI: 10.1080/14756360701743002
60. KHALIL, S.M.E., SHEBL, M.F., AL-GOHANI, S. Zinc(II) thiosemicarbazone complex as a ligand towards some transition metal ions: synthesis, spectroscopic and antimicrobial studies. In: *Acta Chim. Slov.*, 2010, no57, p.716-725. [https://www.researchgate.net/profile/Magdy\\_Shebl/publication/256984284\\_ZincII\\_Thiosemicarbazone\\_Complex\\_As\\_a\\_Ligand\\_Towards\\_Some\\_Transition\\_Metal\\_Ions\\_Synthesis\\_Spectroscopic\\_and\\_Antimicrobial\\_Studies/links/543c46220cf20af5cfbf5ae0.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Magdy_Shebl/publication/256984284_ZincII_Thiosemicarbazone_Complex_As_a_Ligand_Towards_Some_Transition_Metal_Ions_Synthesis_Spectroscopic_and_Antimicrobial_Studies/links/543c46220cf20af5cfbf5ae0.pdf)
61. ENYEDY, E.A. et al. Complex-formation ability of salicylaldehyde thiosemicarbazone towards Zn(II), Cu(II), Fe(II), Fe(III) and Ga(III) ions. In: *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2012, no25, p.4036-4047. DOI: 10.1002/ejic.201200360
62. ENYEDY, E.A. et al. Interaction of Triapine and related thiosemicarbazones with iron(III)/(II) and gallium(III): a comparative solution equilibrium study. In: *Dalton Transactions*, 2011, no40, p.5895-5905. DOI:10.1039/C0DT01835J
63. MILUNOVIC, M.N.M. et al. L- and D-proline thiosemicarbazone conjugates: coordination behavior in solution and the effect of copper(II) coordination on their antiproliferative activity. In: *Inorganic Chemistry*, 2012, no51, p.9309-9321. DOI: 10.1021/ic300967j
64. KNOX, J.J. et al. Phase II study of triapine® in patients with metastatic renal cell carcinoma: a trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC IND.161). In: *Inves New Drugs*, 2007, no25, p.471-477. DOI 10.1007/s10637-007-9044-9
65. TORTI, S.V., TORTI, F.M. Iron and cancer: more ore to be mined. In: *Nature Reviews Cancer*, 2013, no13, p.342-355. DOI: 10.1038/nrc3495
66. PELOSI, G. Thiosemicarbazone metal complexes: from structure to activity. In: *The Open Crystallography Journal*, 2010, no3, p.16-28. DOI: 10.2174/1874846501003010016
67. ROGOLINO, D. et al. Investigation of the salicylaldehyde thiosemicarbazone scaffold for inhibition of influenza virus PA endonuclease. In: *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2015, no20(7), p.1109-1121. DOI: 10.1007/s00775-015-1292-0
68. CARCELLI, M. et al. Metal-chelating 2-hydroxyphenyl amide pharmacophore for inhibition of influenza virus endonuclease. In: *Molecular Pharmaceutics*, 2014, no11(1), p.304-316. DOI: 10.1021/mp400482a
69. YANG, Z.F. et al. Comparison of in vitro antiviral activity of tea polyphenols against influenza A and B viruses and structure–activity relationship analysis. In: *Fitoterapia*, 2014, no93, p.47-53. DOI: 10.1016/j.fitote.2013.12.011
70. ARION, V.B. Coordination chemistry of S-substituted isothiosemicarbazides and isothiosemicarbazones. In: *Coordination Chemistry Reviews*, 2019, no387, p.348-397. DOI: 10.1016/j.ccr.2019.02.013

71. ARGAY, G. et al. Synthesis and molecular structure of salicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazone, C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS. In: *Monatsh. Chem.*, 1983, no114, p.1205-1211.
72. ILYUKHIN, A.B., SERGIENKO, V.S., ABRAMENKO, V.L. Crystal and molecular structures of salicylal-S-alkylisothiosemicarbazones, β-oxynaphthal-S-butylisothiosemicarbazone and their complexes with dioxomolybdenum(VI). In: *Kristallografiya*, 1994, no39, p.843-859. <https://ui.adsabs.harvard.edu/#abs/1994CryRp..39..765I/abstract>
73. BOUROSH, P.N. et al. Structure of salicylaldehyde S-allylisothiosemicarbazone. In: *Zh. Strukt. Khim.*, 1986, no27, p.95-99.
74. BOUROSH, P.N. et al. Synthesis and crystal structure of salicylaldehyde S-methyl-4-phenylisothiosemicarbazone H<sub>2</sub>L and its copper complex [Cu(HL)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>. In: *Zh. Neorg. Khim.*, 1987, no32, p.2482-2488.
75. TAKJOO, R. et al. Synthesis, spectroscopy DFT and crystal structure investigations of 3-methoxy-2-hydroxybenzaldehyde S-ethylisothiosemicarbazone and its Ni(II) and Mo(VI) complexes. In: *Polyhedron*, 2013, no55, p.225-232. DOI: 10.1016/j.poly.2013.02.078
76. TAKJOO, R. et al. An integrated experimental and theoretical investigation of the structural and spectroscopic properties of two nickel(II) isothiosemicarbazone complexes. In: *J. Coord. Chem.*, 2014, no67, p.1392-1404.
77. RODIC, M.V. et al. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands: Part 59. Synthesis, structures and electrochemical properties of cobalt(III) complexes with 2-acetylpyridine S-methylisothiosemicarbazone. *Polyhedron*. 2012, no46, p.124-132.
78. AHMADI, M. et al. New complexes of an unsymmetrical tetradentate isothiosemicarbazone: structural, spectral and thermogravimetric investigations, and their nanoparticles synthesis. In: *Polyhedron*, 2014, no81, p.115-122. DOI: 10.1016/j.poly.2014.05.075
79. LEOVAC, V.M. et al. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands. Part 56. Square-pyramidal complexes of copper(II) with 2-acetylpyridine S-methylisothiosemicarbazone. In: *Polyhedron*, 2009, no28, p.3570-3576.
80. CHUMAKOV, Y. Private communication. 2017.
81. BOTOSHANSKII, M. et al. Structure of quinoline-8-aldehyde S-methylthiosemicarbazone dihydrochloride. In: *J. Struct. Chem.*, 2009, no50, p.181-184. DOI:10.1007/s10947-009-0026-y.
82. CHUGURYAN, D.G., DZYUBENKO, V.I., GERBELEU, N.V. Complex formation of neptunium(V) with some thiosemicarbazide derivatives in aqueous solution. In: *Radiokhimiya*. 1987, no29, p.286-293.
83. DIVJAKOVIC, V. et al. Tetrahedral and octahedral cobalt(II) in the structure of tris(pyridine)(salicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazonato)cobalt(II) trichloro(pyridine)cobaltate(II). In: *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, 1982, no38, p.1738-1741. DOI: 10.1107/S0567740882007079
84. YAMPOLSKAYA, M.A. et al. Structure and properties of {S-methyl-N1-[1-(2-hydroxyphenyl) ethylidene]isothiosemicarbazidato-O, N1, N4}dichloroiron(III). In: *Zh. Neorg. Khim.*, 1985, no30, p.1221-1226.
85. SIMONOV, Yu.A. et al. Crystal and molecular structure of [S-methyl-N1-(salicylidene) isothiosemicarbazidato-O, N1, N4](imidazole)copper(II). In: *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1984, no275, p.1419-1424. <https://ui.adsabs.harvard.edu/#abs/1984SPhD...29..263S/abstract>
86. PETROVIC, A.F. et al. Synthesis, structure and spectra of ammonium (salicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazonato) dioxovanadate(V) monohydrate. In: *J. Coord. Chem.*, 1982, no11, p.239-245. DOI: 10.1080/00958978208079743
87. ZHANG, Z. et al. Four copper(II) compounds synthesized by anion regulation: structure, anticancer function and anticancer mechanism. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, no121, p.399-409. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.05.021
88. GYEPES, E., GLOWIAK, T. Ammine(salicylaldehyde thiosemicarbazonato)nickel(II). In: *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, 1989, no45, p.391-392. DOI: 10.1107/S0108270188011886
89. YEMELI, E.W.T. et al. Light-induced bistability in iron(III) spin-transition compounds of 5X-salicylaldehyde thiosemicarbazone (X = H, Cl, Br). In: *Chem. Eur. J.*, 2010, n/a-n/a. DOI: 10.1002/chem.201002100
90. VOJINOVIC-JESIC, L. et al. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands. Part 58. Synthesis, spectral and structural characterization of dioxovanadium(V) complexes with salicylaldehyde thiosemicarbazone. In: *J. Serb. Chem. Soc.*, 2011, no76, p.865-877.
91. SORIANO-GARCÍA, M. et al. Structure of bis[salicylaldehyde thiosemicarbazonato(1-)] chromium(III) perchlorate trihydrate, [Cr(C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>OS)<sub>2</sub>]ClO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O. In: *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, 1985, no41, p.500-502. DOI: 10.1107/S0108270185004425
92. HALDER, S. et al. Synthesis, structure, spectroscopic properties and cytotoxic effect of some thiosemicarbazone complexes of palladium. In: *New J. Chem.*, 2008, no32, p.105-114. DOI: 10.1039/B707448D
93. LOBANA, T.S. et al. The influence of substituents at C2 carbon atom of thiosemicarbazones {R(H)C<sub>2</sub>=N<sub>3</sub>-N<sub>2</sub>(H)-Cl(=S)-N1H<sub>2</sub>} on their dentacy in Pt<sup>II</sup>/Pd<sup>II</sup> complexes: synthesis, spectroscopy, and crystal structures. In: *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2008, no634, p.931-937. DOI: 10.1002/zaac.200700538
94. CASAS, J.S. et al. Diorganotin(IV) derivatives of salicylaldehyde thiosemicarbazone. The crystal structure of dimethyl- and diphenyl- (salicylaldehyde thiosemicarbazonato)tin(IV). In: *Inorg. Chim. Acta*, 1994, no216, p.169-175. DOI: 10.1016/0020-1693(93)03724-O



95. KALAIVANI, P. et al. Versatile coordination behavior of salicylaldehyde thiosemicarbazone in ruthenium(II) carbonyl complexes: synthesis, spectral, X-ray, electrochemistry, DNA binding, cytotoxicity, and cellular uptake studies. In: *Organometallics*, 2012, no31, p.8323-8332. DOI: 10.1021/om300914n
96. ABRAM, U. et al. Gold complexes with thiosemicarbazones: reactions of bi- and tridentate thiosemicarbazones with dichloro[2-(dimethylaminomethyl)phenyl-C1, N]gold(III), [Au(damp-C1,N)Cl<sub>2</sub>]. In: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, p.735-744. DOI: 10.1039/A908712E
97. PRABHAKARAN, R. et al. Synthesis, DNA/protein binding and in vitro cytotoxic studies of new palladium metallothiosemicarbazones. In: *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, no21, p.6742-6752. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.08.005
98. BASULI, F., PENG, S.-M., BHATTACHARYA, S. Steric control of the coordination mode of the salicylaldehyde thiosemicarbazone ligand. Syntheses, structures, and redox properties of ruthenium and osmium complexes. In: *Inorg. Chem.*, 1997, no36, p.5645-5647. DOI: 10.1021/ic9705094
99. LOBANA, T.S. et al. Synthesis of [2-(pyridin-20-yl)phenyl]-mercury(II) arylthiosemicarbazones: an unusual coordination mode of a deprotonated 2-formyl-(2-hydroxybenzene)-thiosemicarbazone. In: *Polyhedron*, 1998, no17, p.3701-3709. DOI: 10.1016/S0277-5387(98)00165-X
100. ASHFIELD, L.J. et al. Functionalized clusters of copper(I) and silver(I). In: *Inorg. chem.*, 2004, no43, p.4121-4123. DOI: 10.1021/ic035451+
101. LOBANA, T.S. et al. Coinage metal derivatives of salicylaldehyde thiosemicarbazones: Synthesis, structures, bond isomerism and H-bonded networks. In: *Polyhedron*, 2009, no28, p.1583-1593. DOI: 10.1016/j.poly.2009.03.019
102. CINDRIC, M. et al. Synthesis and characterization of some mono- and dinuclear molybdenum(VI) thiosemicarbazonato complexes. In: *Polyhedron*, 2005, no24, p.369-376. DOI: 10.1016/j.poly.2004.12.007
103. PETROVIC, A.F. et al. Synthesis structural and spectral investigations of new types of dioxovanadium(V) complexes with S-methylthiosemicarbazones derived from salicyl and 2,4-dihydroxybenzaldehydes. X-ray structure of ammonium (salicylaldehyde S-methylthiosemicarbazonato) dioxovanadate(V) monohydrate. In: *Trans. Met. Chem.*, 1986, no11, p.207-213. DOI: D10.1007/BF00619470
104. LEOVAC, V.M., PETROVIC, A.F. Synthesis, structure and spectra of ammonium (2,4-dihydroxybenzaldehyde S-methylthiosemicarbazonato)dioxovanadate(V). In: *Trans. Met. Chem.*, 1983, no8, p.337-340. DOI: 10.1007/BF00618566
105. LEOVAC, V.M., GERBELEU, N.V., CANIC, V.D. Coordination compounds of cobalt(III), chromium(III), and vanadium(III) with salicylaldehyde S-methylthiosemicarbazone. In: *Russ. J. Inorg. Chem.*, 1982, no27, p.514-517.
106. M.A. YAMPOLSKAYA, M.A. et al. Synthesis and structure of the coordination compound of manganese(IV) with salicylaldehyde S-n-propylisothiosemicarbazone. In: *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1989, no305, p.639-642.
107. TOMIC, Z.D. et al. Multi- $\pi$ ,  $\pi$  stacked interaction between planar chelate rings in the crystal structure of dichloro (2-hydroxy-1-naphthaldehyde-3-methylisothiosemicarbazonato) iron(III) hemiethanol solvate. In: *Inorg. Chem. Commun.*, 2006, no9, p.833-835. DOI: 10.1016/j.inoche.2006.04.030
108. BOGDANOVIC, G.A. et al. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands. Part XLI. Two crystal structures of cobalt(III) complexes with salicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazone and theoretical study on orientations of coordinated pyridines. In: *Polyhedron*, 2001, no20, p.2231-2240. DOI: 10.1016/S0277-5387(01)00819-1
109. TAKJOO, R. et al. Co(III) and Fe(III) complexes of Schiff bases derived from 2,4-dihydroxybenzaldehyde sallyisothiosemicarbazone hydrobromide. In: *J. Coord. Chem.*, 2013, no66, p.3915-3925. DOI: 10.1080/00958972.2013.856420
110. SIMONOV, Yu.A. et al. Structure of {S-methyl-N1-(salicylidene)isothiosemicarbazidato-O, N1, N4}(pyridine)nickel perchlorate methanolate. In: *Zh. Neorg. Khim.*, 1992, no37, p.790-795.
111. GÜVELI, S., ÜLKÜSEVEN, B. Nickel(II)-triphenylphosphine complexes of ONS and ONN chelating 2-hydroxyacetophenone thiosemicarbazones. In: *Polyhedron*, 2011, no30, p.1385-1388. DOI: 10.1016/j.poly.2011.02.041
112. TAKJOO, R. et al. Square planar nickel(II) complexes derived from 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde Sethylisothiosemicarbazone: Preparation, characterization and structural studies. In: *Polyhedron*, 2014, no80, p.243-249. DOI: 10.1016/j.poly.2014.04.055
113. GÜVELI, S. et al. Nickel(II)-PPh<sub>3</sub> complexes of S, N-substituted thiosemicarbazones - structure, DFT study, and catalytic efficiency. In: *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2016, p.538-544. DOI: 10.1002/ejic.201501227
114. GÜVELI, S. et al. Divalent nickel complexes of thiosemicarbazone based on 5-bromosalicylaldehyde and triphenylphosphine: Experimental and theoretical characterization. In: *Polyhedron*, 2016, no113, p.16-24. DOI: 10.1016/j.poly.2016.03.057
115. PETROVIC, D., LEOVAC, V.M., LAZAR, D. (Salicylaldehyde S-methylthiosemicarbazonato)(pyridine)copper(II) nitrate. In: *Cryst. Struct. Commun.*, 1981, 10, p.823-826.
116. LEOVAC, V.M. et al. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands, IV: Synthesis and molecular structure of 5-nitrosalicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazonato-piperidine-copper(II). In: *Monatsh. Chem.*, 1989, no120, p.181-186.

117. BOUROSH, P.N. et al. Crystal and molecular structure of [S-methyl-N1-(3-carboxysalicylidene)isothiosemicarbazidato-O, N1, N4(2-)](ammine)copper(II). In: *Koord. Khim.*, 1993, no19, p.864-867.
118. GALESIC, N. et al. Structure of (2,4-dihydroxybenzaldehyde S-methylisothiosemicarbazonato)isothiocyanatocopper(II)-dihydrate. In: *Z. Kristallog. – Cryst. Mater.*, 1993, no203, p.57-66. DOI: 10.1524/zkri.1993.203.12.57
119. YAMPOLSKAYA, M.A. et al. Multinuclear zinc isothiosemicarbazones. In: *Zh. Neorg. Khim.*, 1987, no32, p.1655-1660.
120. DREW, M.G.B. et al. Effect of H-bonding on the ambivalence of SCN<sup>-</sup> towards copper(II), In: *Inorg. Chim. Acta*, 2009, no362, p.1501-1505. DOI: 10.1016/j.ica.2008.07.007
121. CARRANZA, J. et al. Preparation, crystal structures and magnetic properties of three thiocyanato-bridged copper(II) complexes with 2,2'-biimidazole or 2-(2'-pyridyl)imidazole as terminal ligands. In: *Polyhedron*, 2009, no28, p.2249-2257. DOI: 10.1016/j.poly.2009.04.001.
122. GERBELEU, N.V. et al. Coordination compounds of iron(III) with S-methylthiosemicarbazone of salicylaldehyde. In: *Koord. Khim.*, 1980, no6, p.446-450.
123. GERBELEU, N.V., LEOVAC, V.M., REVENKO, M.D. Coordination compounds of nickel and copper(II) with 8-quinolinealdehyde S-methylthiosemicarbazone. In: *Zh. Neorg. Khim.*, 1978, no23, p.2452-2456.
124. PETROVIC, D. et al. The crystal structure of dinitrato-(S-methylthiosemicarbazone- 8-quinolinealdehyde)copper(II) complex. In: *Z. Kristallog. – Cryst. Mater.*, 1979, vol.150, p.3-11. DOI: 10.1524/zkri.1979.150.14.3
125. REVENKO, M.D. et al. Ambident nature and reactivity of salicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazone in palladium(II) complexes. In: *Zh. Neorg. Khim.*, 2009, no54, p.756-765.
126. REVENCO, M.D. et al. Specificity of salicylaldehyde S-alkylisothiosemicarbazones coordination in palladium(II) complexes. In: *Polyhedron*, 2014, no80, p.250-255. DOI: 10.1016/j.poly.2014.05.006

**Notă:** Lucrarea a fost efectuată în cadrul Proiectului *Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicina (biofarmaceutica). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii*, cifrul 20.80009.5007.10, Program de Stat.

**Date despre autor:**

**Angela SÎRBU**, doctor în științe chimice, conferențiar universitar; cercetător științific superior, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Universitatea de Stat din Moldova.

**E-mail:** sirbuleanca@gmail.com

**ORCID:** 0000-0003-3173-5176

*Prezentat la 06.05.2021*