

**SINTEZA COMBINAȚIILOR COORDINATIVE ALE CUPRULUI(II)
ŞI NICHELULUI(II) ÎN BAZA N(4)-(p-BENZOAT DE ETIL)
TIOSEMICARBAZONELOR 5-Br (3,5-di Br) SALICILALDEHIDEI**

CZU: 544.142.3:547-304.6

Anna RUSNAC

*Şcoala Doctorală Ştiinţe Biologice, Geonomice, Chimice şi Tehnologice,
Universitatea de Stat din Moldova*

**SYNTHESIS OF THE COORDINATION COMPOUNDS OF
COPPER (II) AND NICKEL(II) BASED ON
N(4)-(p-ETHYL 4-BENZOATE) THIOSEMICARBAZONES
5-Br (3,5-di Br) SALICYLIC ALDEHYDE**

This article aims to synthesize 2 new organic substances N(4)-(p-ethyl-4-benzoate) thiosemicarbazone 5-Br (3,5-diBr) salicylaldehyde. Based on them, 15 coordination compounds of Cu (II) and Ni (II) were obtained. The organic compound was analysed by IR spectroscopy and characterized by ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance (NMR). The coordination compounds were chemically characterized by elemental analysis and IR spectroscopy. On the basis of IR spectroscopy and elemental analysis showed that the ligands were coordinated to the metal tridentate ligands the sulfur-thionic atom, the azomethine nitrogen atom and the oxygen-phenolic atom. After recrystallization $\{\text{Ni}(\text{HL}^1)\text{NO}_3\} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in a 1:3 binary solvent mixtures of N,N-dimethylformamide, ethanol. Single crystals have been obtained, and established the structure by X-ray analysis. Where the ligand is double deprotonated, due to the DMF which possesses basic properties and has favored its double deprotonation, coordinates to the central atom through the sulf-thionic atoms, azomethine nitrogen, oxygen-phenolic, the fourth position is occupied by oxygen from the DMF solvent molecule. The compound formed has a plane square geometry, in the outer sphere coordination compound: is a DMF, co-crystallization molecule.

Keywords: *synthesis, thiosemicarbazone, coordination compounds, structure.*

Introducere. Tiosemicarbazonele sunt o clasă importantă de compuși organici care au atras atenția semnificativă în industria farmaceutică datorită activității lor biologice bogate, cum ar fi antibacteriene, antifungice, antivirale, antimalarice, anti-tumorale și altele [1, p.1677]. 4-Aminobenzoatul de etil manifestă proprietăți anestetice, utilizat intern asupra unor patologii ca: gastralgie, esofagită, ulcer peptic al stomacului și duoden. Extern ca: la inflamație acută a urechii medii, dureri în canalul auditiv extern, urticarie, boli ale pielii însoțite de mâncărime, fisuri perianale, hemoroizi [2, p. 35].

Introducerea fragmentului 4-benzoat de etil în poziția N(4) a tiosemicarbazonelor permite posibilitatea de creare a noi compuși cu potențial antitumoral, scheletul cărora va fi alcătuit din două părți: pe de o parte – proprietăți antitumorale, iar pe de altă parte, proprietățile anestetice. Coordinarea tiosemicarbazonelor la metale 3d, de exemplu cuprul(II), este benefică, deoarece reduce doza concentrației minime de inhibiție (reduce doza aproximativ de 5-10 ori) în comparație cu tiosemicarbazonele necoordinate [3, p. 104].

Scopul lucrării: sinteza combinațiilor coordinative ale cuprului(II) și nichelului(II) în baza N(4)-(p-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor 5-Br salicilaldehidei și (3,5-diBr) salicilaldehidei.

Obiective:

- 1) sinteza N(4)-(p-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor 5-Br (3,5 diBr)salicilaldehidei;
- 2) sinteza combinațiilor coordinative ale cuprului(II) și nichelului(II) în baza acestor liganzi;
- 3) determinarea structurii compușilor noi sintetizați cu ajutorul spectroscopiei IR, spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$, analizei elementelor și analizei cu raze X pe monocristal.

Sinteza tiosemicarbazonelor:

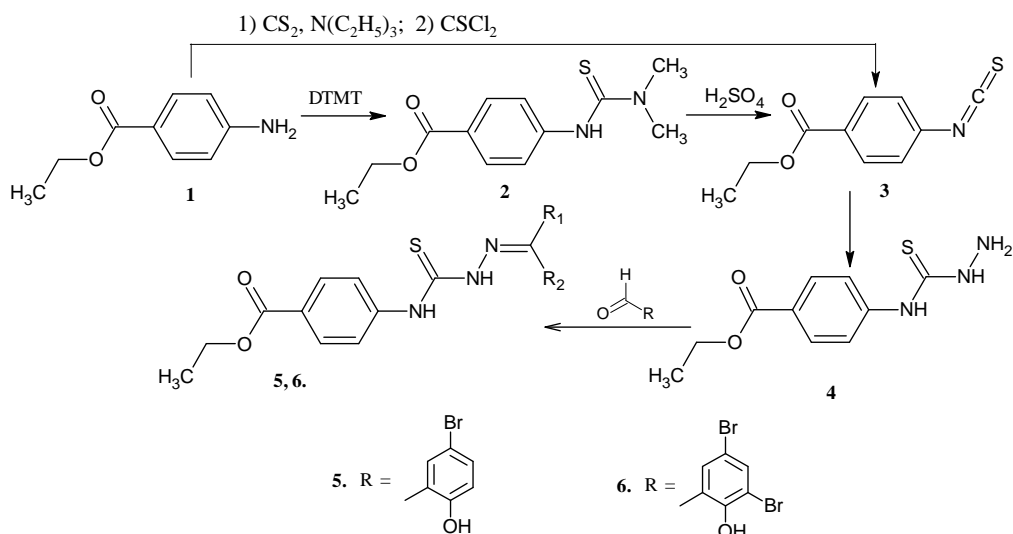


Fig. 1. Schema de sinteză a N(4)-(p-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor 5-Br (3,5 diBr)salicilaldehidelor

4-[(Hidrazinilcarbonotioil)amino]benzoatul de etil (**4**) a fost obținut conform următoarelor etape, 4-aminobenzoat de etil (**1**) a fost pus în reacție cu disulfura de tetrametiluram (DTMT) în raport molar de 1:1 la încălzire în N,N-dimetilformamidă, cu formarea 4-[(dimetilcarbamoil)amino]benzoatului de etil (**2**). În a II-a etapă compusul **2** a fost supus degradării termice în 1,4-dioxan cu acid sulfuric formând 4-izotiocianatobenzoatul de etil (**3**), conform metodei [4, p.122]. Izotiocianatul **3** poate fi obținut direct din amina **1** într-o singură etapă cu CSCI_2 sau CS_2 în prezență de trietilamină [5, p.203]. 4-[(Hidrazinilcarbonotioil)amino]benzoatul de etil (**4**) a fost obținut la picurarea soluției etanolice de izotiocianat **3** la soluție etanolică de monohidrat de hidrazină [6, p. 46].

Tiosemicarbazonele **5**, **6** au fost obținute în urma reacției de condensare dintre tiosemicarbazida **4** și 5-Br(3,5-diBr)aldehidele salicilice corespunzătoare în etanol cu 3-4 picături de acid acetic glacial. Amestecurile reactante au fost refluxate timp

de 4 ore, cromatografic a fost confirmat consumul total a tiosemicarbazidei **4**. Purity și formula structurală a fost confirmată cu ajutorul cromatografiei în strat subțire, spectroscopiei IR, spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară ^1H , ^{13}C -RMN. În Tabelul 1 sunt date caracteristicile tiosemicarbazonelor obținute:

Tabelul 1. Randamentul și caracteristicile fizice ale tiosemicarbazonelor

Codul	Abrevia-tura	Randa-Mentul, %	Punctul de topire, °C	R _f (eluent)
5	H ₂ L ¹	97	239-240	0,60 (benzen:etil acetat, 2:1)
6	H ₂ L ²	98	205-206	0,69 (benzen:etil acetat, 2:1)

H₂L¹

^1H RMN(δ , ppm)- 12.00(-NH- azometinic), 10.40(-NH), 8.50(=CH-), 8.40(-OH), 4.30(-CH₂-), 1.30(-CH₃); ^{13}C RMN(δ , ppm) - 176(-C=S), 166(-C=O), 156(=CH-), 61(-CH₂-), 14(-CH₃).

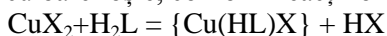
H₂L²

^1H RMN(δ , ppm)- 12.10(-NH- azometinic), 10.45(-NH), 8.45(=CH-), 8.30(-OH), 4.30(-CH₂-), 1.30(-CH₃); ^{13}C RMN(δ , ppm)- 177(-C=S), 166(-C=O), 153(=CH-), 61(-CH₂-), 14(-CH₃).

Spectrele ^1H RMN a N(4)-(p-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor 5-Br(3,5 diBr) salicilaldehidei confirmă că reacția a avut loc prin dispariția grupei -NH₂ la 4 ppm, care de asemenea ne arată că substanța este pură și în spectru sunt prezente doar picurile caracteristice compusului obținut.

Sinteza combinațiilor coordinative:

În baza tiosemicarbazonelor H₂L¹, H₂L² au fost obținute 15 combinații coordinative noi, la amestecarea soluțiilor etanolice ale sărurilor de Cu(II), Ni(II) cu soluțiile etanolice de ligand în raport de 1:1 și reflux timp de 0,5 h. Se obțin complecși microcristalini de culoare verde în cazul combinațiilor coordinative ale Cu(II) și ale Ni(II) de culoare roșie, conform reacțiilor scrise mai jos:



unde: X = Cl⁻, Br⁻, NO₃⁻, CH₃COO⁻, ClO₄⁻;

X = Cl⁻, Br⁻, NO₃⁻, CH₃COO⁻.

Combinațiile coordinative au fost analizate cu ajutorul analizei IR și analizei la metal.

Tabelul 2. Analiza la metal și analiza IR a combinațiilor coordinative ale Cu(II) și Ni (II) cu (H₂L¹ și H₂L²)

Nr.	Compusul	Analiza la metal Determinat/calculat, %	ν (O-Cu)/ (N→Cu)/ (S-Cu)	δ (C=S) de deformare	ν (C=S) de întindere	ν (C=N) azometinic	ν (N ² -H)	ν (O-H)
5	H ₂ L ¹	-----	----	789	1277	1604	3239	3482
1.1	{Cu(HL ¹)Cl}	12,21/21,48	655/488/436	795	1267	1592	3287	-
1.2	{Cu(HL ¹)Br}·H ₂ O	10,89/10,76	657/489/439	879	1267	1593	3285	-
1.3	{Cu(HL ¹)NO ₃ }	11,62/1153	654/487/438	795	1268	1595	3280	-

1.4	{Cu(HL ¹)}CH ₃ COO	11,68/11,36	658/486/437	794	1268	1592	3262	-
1.5	{Cu(HL ¹)ClO ₄ }	10,55/10,59	657/485/435	794	1268	1591	3278	-
1.6	{Ni(HL ¹)Cl}•H ₂ O	11,00/11,10	654/486/436	780	1269	1595	3279	-
1.7	{Ni(HL ¹)Br}•H ₂ O	10,16/10,22	655/488/439	783	1267	1591	3278	-
1.8	{Ni(HL ¹)NO ₃ }•H ₂ O	10,48/10,36	654/487/437	781	1268	1589	3281	-
1.9	{Ni(HL ¹)}CH ₃ COO•H ₂ O	10,54/10,49	659/486/438	780	1269	1590	3280	-
6	H ₂ L ²	----	----	761	1224	1588	3380	3487
2.1	{Cu(HL ¹)Cl}•H ₂ O	10,29/10,15	651/482/427	762	1212	1605	3217	-
2.2	{Cu(HL ¹)Br}	9,87/9,76	645/504/428	764	1215	1608	3219	-
2.3	{Cu(HL ¹)NO ₃ }	10,16/10,18	648/493/425	765	1219	1607	3217	-
2.4	{Cu(HL ¹)}CH ₃ COO	10,20/9,98	647/495/428	768	1220	1609	3218	-
2.5	{Cu(HL ¹)ClO ₄ }•H ₂ O	9,33/9,26	642/499/427	763	1217	1607	3220	-
2.6	{Ni(HL ¹)NO ₃ }•2H ₂ O	8,93/8,99	646/501/426	769	1213	1603	3223	-

Benzile de absorbție din domeniul IR al complexilor sintetizați ne sugerează că gruparea funcțională azometinică $\nu(\text{C}=\text{N}, 1590 \text{ cm}^{-1})$ se deplasează la numere de undă mai mici în comparație cu ligandul necoordinat $\nu(\text{C}=\text{N}, 1604 \text{ cm}^{-1})$, apar benzi noi $\nu(\text{O}-\text{Cu}, \text{N} \rightarrow \text{Cu}, \text{S}-\text{Cu}$ la $650, 480, 430 \text{ cm}^{-1}$) ce lipsesc în spectrul IR al ligandului, $\nu(\text{C}=\text{S}, 1260, \text{ cm}^{-1})$ se deplasează la numere de undă mai mici în comparație cu ligandul necoordinat $\nu(\text{C}=\text{S}, 1277, \text{ cm}^{-1})$. Banda de absorbție $\nu(\text{O}-\text{H}_{\text{fenolic}}, 3482 \text{ cm}^{-1})$ dispăre din spectrele combinațiilor coordinative, ceea ce vorbește despre deprotonarea acesteia.

Conform datelor obținute, putem presupune că ligandul coordonează tridentat la metal, prin atomul de sulf-tionic, atomul de azot azometinic și atomul de oxigen-fenolic.

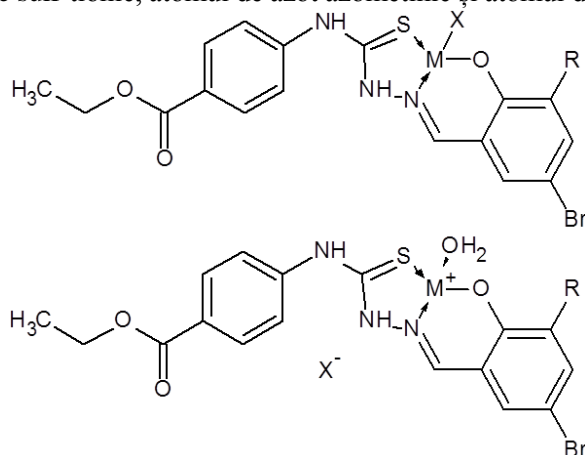


Fig. 2. Moduri de coordinare a tiosemicarbazoneilor 5, 6

La recristalizarea $\{\text{Ni}(\text{HL}^1)\text{NO}_3\} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ din soluția etanol:N,N-dimetilformamidă (3:1), au fost obținute monocristale de culoare roșie structura cărora a fost determi-

nată cu ajutorul analizei cu raze X pe monocristal, unde ligandul este dublu deprotonat datorită proprietăților slab bazice ale N,N-dimetilformamidei care a favorizat deprotonarea dublă a acestuia, ligandul coordinează la atomul central prin intermediul atomilor de sulf-tionic, azot azometinic, oxigen-fenolic, poziția a patra este ocupată de atomul de oxigen de la molecula DMF, geometria atomului central este un plan pătrat, în sfera externă se află o moleculă DMF în calitate de moleculă de *cocrystalizare*.

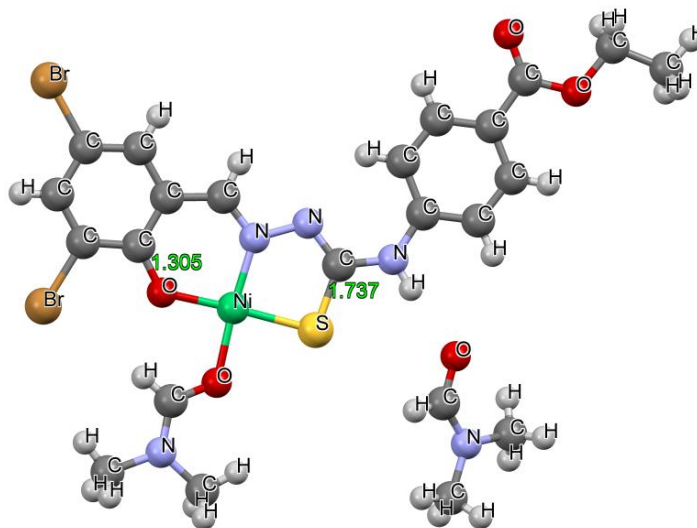


Fig. 3. Structura cristalină a compusului coordinativ $[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{DMF}]\cdot\text{DMF}$

Concluzii. Au fost obținute două substanțe organice noi N(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazona 5-Br (3,5-*diBr*)salicilaldehidei. În baza acestora au fost obținute 15 combinații coordinative ale Cu(II) și Ni(II). Substanțele organice au fost analizate cu ajutorul spectroscopiei IR și spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară ^1H -RMN, ^{13}C -RMN; Compușii coordinativi au fost analizați cu ajutorul analizei elementale și spectroscopiei IR. Conform datelor obținute ale spectroscopiei IR și analizei elementale, putem presupune că liganzii (H_2L^1 , H_2L^2) coordonează tridentat la ionul metalic, prin intermediul atomului de sulf-tionic, atomului de azot azometinic și atomului de oxigen-fenolic.

Referințe:

1. SHAKYA, B. et al. 2-Pyridineformamide N (4)-ring incorporated thiosemicarbazones inhibit MCF-7 cells by inhibiting JNK pathway. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2019, vol. 29, no.13.
2. АКСЕНОВА, Э. Н. и др. *Фармацевтическая химия*, 2004.
3. GULEA, A. Noi inhibitori de proliferare a celulelor de cancer. În: *Akademios*, martie 2013, nr.1(28).
4. BARBĂ, N., et al. Sinteza 3(4)-izotiocianatobenzoaților de etil din esterii acizilor 3(4)-N,N-dimetiltioureidobenzoici. În: *Anale științifice USM*, 2001.

5. RUSNAC, R. Et al. Metode de sinteză a unor izotiocianați alifatici, aromatici, heterociclici. În: *Conferința „Integrare prin cercetare și inovare”*. Științe ale naturii și exacte, 7-8 noiembrie 2019. Chișinău: CEP USM, 2019;
6. UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA. *Etil-4-[2-[(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino-carbotioil]amino]benzoat monohidrat care manifesta proprietăți de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane*. Brevet de invenție MD nr. 4613. Inventatori: Gulea A., Rusnac R., Rusnac A., Țapcov V. Publ. BOPI nr. 1/2019.