

SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE UNOR N-(DIMETILFENIL)TIOSEMICARBAZONE ȘI ALE COMPUȘILOR COORDINATIVI AI ACESTORA CU BIOMETALE

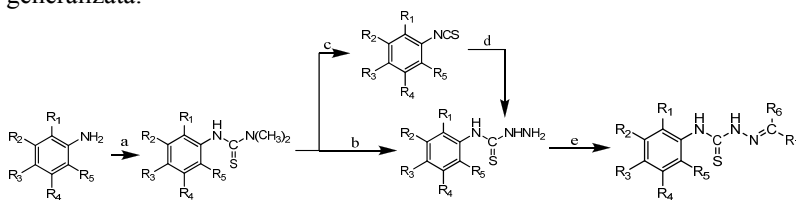
Artur SARGUN, Aurelian GULEA

Derivații tiosemicarbazidei găsesc o răspândire largă în medicină la tratarea diferitelor maladii, printre care cancerul, convulsiile, virusurile herpetice, malaria, toxoplasmoza și alte stări patologice, provocate de agenții patogeni din regnurile *Monera*, *Protista* și *Fungi*. De asemenea, în literatura de specialitate, sunt prezentate rezultatele unor cercetări asupra activității biologice a unor tiosemicarbazone împotriva tuberculozei asociate virusului HIV.

Atât tiosemicarbazidele, cât și derivații lor azometinici – tiosemicarbazonele posedă un set bogat de atomi donori, prin intermediul cărora formează cu ionii metalelor combinații coordinative diferite atât după structură, cât și după proprietăți [1]. Multe din aceste substanțe sunt active biologic, ceea ce permite utilizarea lor pentru generarea mediilor nutritive microbiologice selective, precum și studierea de mai departe în calitate de agenți dezinfectanți și antiseptici potențiali.

În scopul completării datelor referitoare la agenții cu o potențială activitate biologică performantă, clarificării rolului metalului și liganzilor la formarea poliedrelor de coordinare, au fost sintetizate 32 tiosemicarbazone ale N(4)-(dimetilfenil)tiosemicarbazidei cu 2-formilpiridina, 3-formilpiridina, 4-formilpiridina, 2-acetilpiridina, 2-benzoilpiridina, 2-formiltiofenul, 3-formiltiofenul, 2-formilchinolina, 2-hidroxibenzaldehida, 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehida, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida, 2,4-dihidroxibenzaldehida și 2-benziloxibenzaldehida, precum și 77 de combinații coordinative ale Cu(II), Ni(II), Co(III), Zn(II) și VO(II) cu unele din tiosemicarbazonele sintetizate.

Sinteza liganzilor organici a fost efectuată aplicând principiile și metodele sintezei organice fine și a fost realizată în conformitate cu următoarea schemă generalizată:



Schemă. Sinteza tiosemicarbazonelor

- a) disulfură de tetrametiluram (DTMT), benzen, 83°C, randament 93-98%;
- b) hidrat de hidrazină, benzen, 85°C, randament 90-95%;
- c) HCl-H₂O (1:1), toluen, 112°C, randament 82%;
- d) hidrat de hidrazină, eter dietilic, etanol, 30°C, randament 84%;
- e) compus carbonilic, etanol, acid acetic, 75°C, randament 85-98%.

În scopul determinării compoziției și structurii atât a liganzilor, cât și a combinațiilor coordinative sintetizate, au fost utilizate analiza elementală, cercetările magnetochimice, măsurarea conductibilității electrice molare, spectroscopia ^1H , ^{13}C RMN și IR, precum și difracția de raze X în monocristale.

Prin difracție de raze X au fost determinate structurile moleculare ale unei tiourei, două tiosemicarbazide și opt tiosemicarbazone. În toate cazurile compușii analizați se află în formă tiocetonă, valorile lungimilor de legătură carbon-sulf și carbon-azot(2) fiind apropiate de valorile teoretice pentru legătura dublă și simplă, corespunzător (Fig. 1):

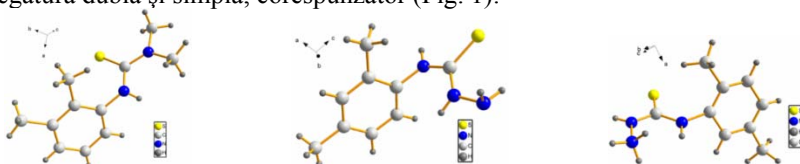


Fig.1. Structura moleculară a *N*-(2,3-dimetilfenil)tioureei (stânga), *N*-(2,4-dimetilfenil) tiosemicarbazidei (mijloc) și *N*-(2,5-dimetilfenil)tiosemicarbazidei (dreapta)

În cazul complexului nichelului(II) cu *N*-(3,4-dimetilfenil) tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (Fig.2), geometria de coordinare a ionului de Ni^{2+} este plan-tetragonală, tiosemicarbazona fiind ligand tridentat deprotonat, care prin coordinare formează două metalocicluri pentaatomice. Setul de atomi donori este constituit din azotul piridinic, azotul azometinic și sulful tienolic deprotonat, iar a patra poziție de coordinare este ocupată de un ion clorură:

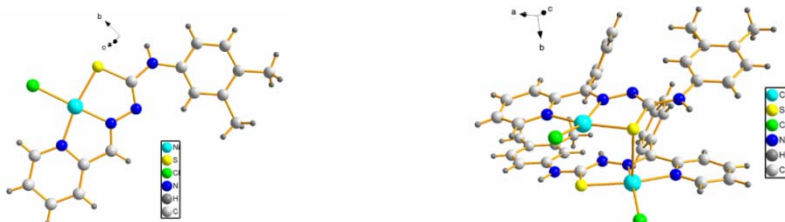


Fig.2. Structura moleculară a complexilor NiL^aCl (stânga) și $\{\text{CuL}^b\text{Cl}\}_2$ (dreapta), unde $\text{HL}^a = N$ -(3,4-dimetilfenil) tiosemicarbazona 2-formilpiridinei și $\text{HL}^b = N$ -(3,4-dimetilfenil) tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei

Poliedrul de coordinare al cuprul(II) coordinat cu *N*-(3,4-dimetilfenil) tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei prezintă o piramidă tetragonală. La baza piramidei sunt trei atomi donori de tiosemicarbazonă: azotul piridinic, azotul azometinic și sulful tienolic deprotonat, și un ion clorură. Poziția apicală a piramidei tetragonale este ocupată de atomul de sulf deprotonat al ionului complex adjacent, astfel realizându-se punți între fragmentele simetrice adiacente.

A fost studiată activitatea antimicrobiană *in vitro* a compușilor coordinați ai cuprului(II) în baza tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei (Tabel):

Tabel

Concentrațiile minime de inhibare și bactericide
a unor compuși sintetizați, μg/ml

Nr. d/o	Microorganisme gram-pozitive				Microorganisme gram-negative					
	<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923		<i>Bacillus cereus</i> , ГИСК 8035		<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922		<i>Shigella sonnei</i>		<i>Salmonella abony</i> , ГИСК 03/03	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Substanțe inițiale ^a	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
CuL ¹ NO ₃	0,009	0,009	0,018	0,018	9,37	37,5	0,009	0,009	9,35	9,37
CuL ² Cl	0,018	0,018	0,009	0,03	9,37	18,75	0,018	0,018	9,37	9,37
CuL ² NO ₃	0,018	0,018	0,03	0,03	37,5	75	0,07	0,029	37,5	75
CuL ³ Cl	0,009	0,018	0,009	0,018	9,37	37,5	0,07	0,07	9,37	9,37
CuL ³ NO ₃	0,58	2,34	0,58	1,17	37,5	75	0,58	0,58	37,5	75
CuL ⁴ NO ₃	0,009	0,03	0,009	0,018	37,5	75	0,009	0,009	9,35	18,75

^aSubstanțele inițiale – hidrații clorurii și nitratului de cupru(II), și tiosemicarbazonele HL¹⁻⁴ 2 formilpiridinei: **1** – N-(2,4-dimetilfenil)-, **2** – N-(2,5-dimetilfenil), **3** – N-(2,6-dimetilfenil)- și **4** N-(3,4-dimetilfenil) tiosemicarbazone

Conform rezultatelor obținute, sărurile de cupru(II) inițiale, precum și tiosemicarbazonele nu prezintă activitate față de microorganismele indicate, în timp ce complexii lor manifestă activitate selectivă bacteriostatică și bactericidă în diapazonul concentrațiilor 0,009-2,34 μg/ml (microorganisme gram-pozitive) și 0,009-75,0 μg/ml (microorganisme gram-negative). După cum au arătat cercetările, principala influență asupra concentrației minime de inhibare (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB) o exercită natura acido-ligandului și poziția substituenților (R) în azometine. Pentru complexi cu compoziție analoagă, activitatea antimicrobiană scade în seriile Cl⁻ > NO₃⁻ și HL¹ ≥ HL⁴ > HL² > HL³. Mai mult ca atât, valorile apropiate pentru CMI și CMB în cazul unor complexi indică asupra caracterului bactericid de acțiune al acestora.

Referințe:

- САМУСЬ, Н., ЧУМАКОВ, Ю., ЦАПКОВ, В., БОЧЕЛЛИ, Г., СИМОНОВ, Ю., ГУЛЯ, А. Координационные соединения кобальта, никеля, меди и цинка с бензоилгидразоном и тиосемикарбазоном 2-бром-3-фенилпропеналя. В: *Журнал общей химии*. 2009, т. 79, вып. 3, с. 439-444.