COMPUȘI COORDINATIVI HOMO- ȘI HETEROMETALICI AI CU(II) ȘI BI(III) CU AMINOPOLICARBOXILAȚI ȘI TIOSEMICARBAZONE ALE 2-BENZOILPIRIDINEI

CZU: 544.142.3
DOI: https://doi.org/10.52673/18570461.23.4-71.03

Doctorandă **Elena NEGUȚA**[1]
E-mail: neguta26elena@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6120-6625
Doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar **Greta BĂLAN**[2]
E-mail: greta.balan@usmf.md
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3704-3584
Doctor în științe chimice, conferențiar universitar **Sergiu ȘOVA**[3]
E-mail: shova@icmpp.ro
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1222-4373
Academician **Aurelian GULEA**[1]
E-mail: aurelian.gulea@usm.md
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2010-7959
Doctor în științe chimice, conferenţiar universitar **Aliona COTOVAIA**[1]
E-mail: aliona.cotovaia@usm.md
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5299-2887
Doctor în științe chimice, conferenţiar universitar **Ion BULIMESTRU**[1]
E-mail: ion.bulimestru@usm.md
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5474-8458
[1]Universitatea de Stat din Moldova
[2]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
[3]Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași, România

HOMO- AND HETEROMETALLIC COORDINATIVE COMPOUNDS OF Cu(II) AND Bi(III) WITH AMINOPOLYCARBOXYLATES AND 2-BENZOYLPYRIDINE THIOSEMICARBAZONES

Summary. This article deals with the synthesis and study of three homometallic coordination compounds of Cu(II) and four Cu(II) - Bi(III) heterometallic compounds with mixed polydentate ligands, thiosemicarbazone - aminopolycarboxylate (APC), with the general formulas $Cu(L)_2Cu(APC)\cdot nH_2O$, $Cu(HL)\{Bi(APC)\}_2\cdot nH_2O$ and $Cu(L)Bi(APC)\cdot nH_2O$ (n = 0 - 13, APC = $edta^{4-}$ and $cdta^{4-}$), 4-methyl- and 4-ethyl-thiosemicarbazones of 2-benzoylpyridine are in the monodeprotonated (L) or nondeprotonated (HL) forms. The antibacterial activity of heterometallic compounds Cu(HBzPyTSC-4Me){Bi(edta)}$_2$ **(4)** and Cu(HBzPyTSC-4Et){Bi(edta)}$_2\cdot 7H_2O$ **(6)** was determined against Gram-positive strains *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) and *Bacillus cereus* (ATCC 11778) and two Gram-negative strains *Escherihia coli* (ATCC 25922) and *Acinetobacter baumannii* (BAA- 747). The compounds displayed high activity against *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), with the minimum inhibitory concentration MIC = 0.24 µg/mL, a value approximately 19 times higher than the activity of Furacilin (4.67 µg/mL). Both compounds have bactericidal activity against *Bacillus cereus* strain (ATCC 11778) with MIC = 0.97 µg/mL, which is about 4.8 times higher than the activity of Furacilin. The fungicidal activity of the compounds **4** and **6** against *Candida albicans* strain, expressed in MIC, was found to be 7.81 and 15.62 µg/mL, correspondingly, values of about 4 and 2 times higher than the one of Nystatin (32.0 µg/mL).

Keywords: copper(II), bismuth(III), coordination compounds, aminopolycarboxylate ions, thiosemicarbazones, 2-benzoylpyridine.

Rezumat. În acest articol este prezentată sinteza și studiul a trei compuși coordinativi homometalici ai Cu(II) și patru compuși heterometalici Cu(II) - Bi(III) cu liganzi polidentați micști, tiosemicarbazonă - aminopolicarboxilat (APC),

cu formulele generale: $Cu(L)_2Cu(APC)\cdot nH_2O$, $Cu(HL)\{Bi(APC)\}_2\cdot nH_2O$ și $Cu(L)Bi(APC)\cdot nH_2O$ (n = 0 - 13, APC = $edta^{4-}$ și $cdta^{4-}$), în care 4-metil- sau 4-etil-tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei sunt în formă monodeprotonată (L^-) sau neutră (HL). A fost determinată activitatea antibacteriană a doi compuși heterometalici împotriva tulpinilor Gram-pozitive *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) și *Bacillus cereus* (ATCC 11778) și tulpinilor Gram-negative *Escherihia coli* (ATCC 25922) și *Acinetobacter baumannii* (BAA-747). Compușii $Cu(HBzPyTSC\text{-}4Me)\{Bi(edta)\}_2$ **(4)** și $Cu(HBzPyTSC\text{-}4Et)\{Bi(edta)\}_2\cdot 7H_2O$ **(6)** au manifestat activitate înaltă față de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), cu concentrația minimă inhibitorie CMI = 0,24 μg/mL, valoare de aproximativ 19 ori mai mare decât activitatea Furacilinei (4,67 μg/mL). Compușii au avut activitate bactericidă și împotriva tulpinei *Bacillus cereus* (ATCC 11778) cu CMI = 0,97 μg/mL, ceea ce este de aproximativ 4,8 ori mai mare decât activitatea Furacilinei. Activitatea fungicidă a compușilor **4** și **6**, împotriva tulpinei *Candida albicans,* exprimată în CMI, a constituit 7,81 și 15,62 μg/mL, corespunzător, valori de aproximativ 4 și 2 ori mai înalte decât cea a Nistatinei (32,0 μg/mL).

Cuvinte-cheie: cupru(II), bismut(III), compuși coordinativi, ioni aminopolicarboxilat, tiosemicarbazone, 2-benzoilpiridina.

INTRODUCERE

Bolile maligne reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, fiind principala cauză a deceselor la nivel mondial în ultimele decenii [1]. Iată de ce este esențial să se dezvolte noi medicamente chimioterapeutice cu eficiență ridicată și toxicitate scăzută. Cisplatina, un agent anticancer, aprobat de Food and Drug Administration în 1978, a avut un impact major și de anvergură în domeniul chimioterapiei. Cisplatina a fost utilizată pe scară largă în clinică, fiind eficientă în tratarea unei game largi de celule canceroase, inclusiv cancerul ovarian, de prostată și de plămâni [2]. Complecșii cuprului(II) au fost studiați în mod sistematic pentru o varietate de aplicații, inclusiv pentru reglarea genelor, sondarea structurilor specifice ADN-ului, cartografierea interacțiunii dintre proteine și ADN, amprenta ADN-ului și terapia cancerului [3]. Mai recent, a fost demonstrat că tiosemicarbazonele și complecșii acestora de Cu(II) sunt chelatori potriviți pentru fier și au fost propuse ca medicamente pentru terapia bolilor cu supradozaj de fier și ca agenți antitumorali [4; 5].

Ionii de cupru sunt esențiali pentru multe procese fiziologice. Un număr mare de date clinice au demonstrat că nivelul seric de Cu(II) ar putea fi decisiv pentru dezvoltarea diferitelor tipuri de cancer. Mai mult decât atât, absorbția ionilor de cupru în țesutul canceros a fost surprinzător mai mare decât în țesutul normal și s-a descoperit că ionii de cupru au fost asociați cu angiogeneza, care ar putea oferi o mai bună aprovizionare cu sânge a celulelor canceroase, inclusiv cu oxigen [6]. Ca rezultat, în corpul uman, ionii de cupru pot coordina reziduul de guanină N-7 al ADN-ului, generând specii reactive de oxigen (ROS), ducând la deteriorarea ADN-ului și la apoptoza celulară. Toate aceste descoperiri confirmă că compușii pe bază de Cu(II) ar putea fi utilizați în calitate de agenți antitumorali promițători [7; 8; 9].

Bismutul este un metal greu și relativ netoxic. Datorită razei ionice mari (1,16 Å) și a perechii libere de electroni ($6s^2$), ionii Bi(III) pot să formeze complecși cu numere de coordinare mari, care sunt responsabili pentru eficiența biologică ridicată și toxicitatea scăzută în tratamentul unei varietăți de infecții microbiene, inclusiv sifilis, diaree, gastrită și colită [10; 11]. Eficacitatea terapiei triple pe bază de bismut, dezvoltată recent, în eradicarea *Helicobacter pylori*, a depășit valoarea normală pe bază de IPP (inhibitor de pompă de protoni) [12]. În afară de activitatea antimicrobiană, compușii de bismut prezintă și activitate anticancer. Compușii ^{212}Bi și ^{213}Bi au fost utilizați ca agenți radioterapeutici vizați pentru tratamentul cancerului și, în plus, au capacitatea de a reduce efectele secundare ale cisplatinei în terapia cancerului. Activitățile lor promițătoare pe rol de agenți antimicrobieni și antitumorali vor duce la dezvoltarea de medicamente noi și eficiente pe bază de bismut(III) pentru tratarea cancerului [13; 14].

Scopul lucrării a fost de a sintetiza și studia un nou șir de complecși coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni APC ($edta^{4-}$ sau $cdta^{4-}$) și 4-metil- sau 4-etil-tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei.

METODE DE CERCETARE

Analiza elementală a fost efectuată cu ajutorul analizatorului elemental GmbH Vario-EL-III-CHNOS Elemental Analyzer, în cadrul Centrului de Chimie Fizică și Anorganică, Institutul de Chimie, USM.

Spectrele IR au fost înregistrate la spectrometrul BRUKER ALPHA, în intervalul numerelor de undă 4000-400 cm^{-1}, în cadrul Laboratorului de cercetări științifice „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică", USM. Datele spectrale au fost interpretate cu ajutorul programului *Omnic*. Intensitățile sunt prezentate în paranteză ca: f.p = foarte puternic, p = puternic, m = mediu, s = slab, și u = umăr.

Difracția cu raze X pe monocristal. Structurile compușilor au fost determinate la Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni", Iași, România, fo-

losind difractometrul Bruker APEX II și Xcalibur E cu detector EOS CCD și radiație Mo-Kα.

Determinarea activității antimicrobiene și antifungice. Testările antimicrobiene au fost efectuate prin metoda diluțiilor succesive a unui mediu nutritiv bulion peptonat din carne 2 %, pH 7,0. Drept cultură de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite două tulpini Gram-pozitive – *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) și *Bacillus cereus* (ATCC 11778), și două tulpini Gram-negative – *Escherihia coli* (ATCC 25922) și *Acinetobacter baumannii* (BAA-747). Determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) și a concentrației minime bactericide (CMB) a fost efectuată după metode descrise în literatură [15-16]. În calitate de substanță de comparație a servit Furacilina (CMI = 4,6 μg/mL). Testările antifungice au fost efectuate pe tulpina de *Candida albicans* (ATCC 10231), folosind Nistatina (CMI = 32,0 μg/mL) ca referință.

Metoda de sinteză

Pentru obținerea compușilor homometalici ai Cu(II), la prima etapă a fost sintetizat $Cu_2APC{\cdot}4H_2O$, după metoda descrisă în literatura de specialitate [17]. La etapa a doua, la soluția apoasă de Cu_2APC au fost adăugate soluțiile metanolice de 4-metil- (HBzPyTSC-4Me) sau 4-etil- (HBzPyTSC-4Et) tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei (notate HL), conform ecuației reacției:

$2Cu_2APC{\cdot}4H_2O + 2HL \rightarrow \{Cu(L)\}_2Cu(APC) + CuH_2APC$

$\{Cu(BzPyTSC\text{-}4Me)\}_2Cu(edta){\cdot}3H_2O$ (1)

La soluția, obținută la dizolvarea a 0,097 g (0,2 mmol) $Cu_2edta{\cdot}4H_2O$ în 25 mL de apă distilată, la încălzire și agitare, au fost adăugate 0,054 g (0,2 mmol) de 4-metil-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei, dizolvată în 10 mL de metanol. Amestecul reactant a fost filtrat, iar soluția de culoare verde-închisă a fost lăsată pentru evaporare la temperatura camerei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde-închisă, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei.

Randament: 0,069 g, 65 %.

Calculat pentru $C_{38}H_{44}Cu_3N_{10}O_{11}S_2$ (M_r = 1069,05), %: C, 42,59; H, 4,14; N, 13,07; S, 5,98. Determinat, %: C, 42,08; H, 3,96; N, 12,89; S, 5,64.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: ν = 1581 (f.p), 1498 (s), 1471 (m), 1422 (s), 1368 (p), 1326 (p), 1255 (m), 1178 (p), 1158 (s), 1096 (p), 1033 (m), 998 (m), 973 (m), 922 (p), 886 (u), 857 (p), 827 (s), 774 (m), 708 (m), 661 (m), 629 (s), 602 (s), 568 (m), 504 (m).

$\{Cu(BzPyTSC\text{-}4Me)\}_2Cu(cdta){\cdot}12H_2O$ (2)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **1**. Cantități utilizate: 0,108 g (0,2 mmol) $Cu_2cdta{\cdot}4H_2O$ și 0,054 g (0,2 mmol) de 4-metil-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Peste 48 de ore din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei.

Randament: 0,085 g, 68 %.

Calculat pentru $C_{42}H_{68}Cu_3N_{10}O_{20}S_2$ (M_r = 1285,19), %: C, 39,17; H, 5,32; N, 10,88; S, 4,98. Determinat, %: C, 39,21; H, 5,43; N, 10,87; S, 4,99.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: ν = 1591 (f.p), 1517 (p), 1506 (u), 1487 (u), 1453 (p), 1440 (p), 1424 (u), 1393 (f.p), 1329 (m), 1297 (m), 1264 (u), 1241 (p), 1207 (u), 1160 (p), 1118 (s), 1088 (m), 1056 (s), 1029 (s), 997 (m), 968 (p), 936 (m), 916 (m), 883 (m), 784 (m), 745 (p), 698 (f.p), 673 (u), 643 (f.p), 595 (s), 559 (m), 521 (s), 441 (m).

$\{[Cu_2(BzPyTSC\text{-}4Et)_2Cu(cdta)]{\cdot}3{,}95H_2O\}_n$ (3)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **1**. Cantități utilizate: 0,108 g (0,2 mmol) $Cu_2cdta{\cdot}4H_2O$ și 0,057 g (0,2 mmol) de 4-etil-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Peste 48 de ore din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei.

Randament: 0,075 g, 65 %.

Calculat pentru $C_{44}H_{56}Cu_3N_{10}O_{12}S_2$ (M_r = 1169,14), %: C, 45,10; H, 4,82; N, 11,95; S, 5,47. Determinat, %: C, 45,18; H, 4,72; N, 12,37; S, 5,26.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: ν = 1594 (f.p), 1553 (m), 1509 (p), 1487 (u), 1463 (u), 1419 (f.p), 1373 (u), 1351 (s), 1326 (m), 1297 (f.p), 1240 (f.p), 1203 (u), 1151 (p), 1121 (s), 1085 (p), 1051 (m), 1030 (u), 990 (s), 969 (p), 932 (u), 912 (m), 886 (m), 829 (s), 789 (f.p), 745 (p), 718 (m), 700 (p), 674 (s), 647 (p), 598 (s), 557 (m), 512 (s), 477 (s), 457 (s).

Pentru sinteza compușilor heterometalici Cu(II)-Bi(III), cu liganzi micști, inițial au fost obținuți compușii coordinativi $Cu\{Bi(edta)\}_2{\cdot}9H_2O$ și $Cu\{Bi(cdta)\}_2{\cdot}5H_2O$ după metodele descrise în literatură [18; 19]. Ulterior, la soluțiile apoase ale acestora au fost adăugate soluțiile alcoolice ale tiosemicarbazonelor respective, iar reacțiile au decurs conform ecuațiilor:

$Cu\{Bi(APC)\}_2 + HL \rightarrow Cu(HL)\{Bi(APC)\}_2$ (pentru **4**, **5** și **6**)

$Cu\{Bi(APC)\}_2 + HL \rightarrow Cu(L)\{Bi(APC)\} + Bi(HAPC)$ (pentru **7**)

$Cu(HBzPyTSC\text{-}4Me)\{Bi(edta)\}_2$ (4)

0,122 g (0,1 mmol) de $Cu\{Bi(edta)\}_2{\cdot}9H_2O$ au fost dizolvate în 15 mL apă distilată la încălzire. Separat, în alt pahar, au fost dizolvate 0,027 g (0,1 mmol) de 4-metil-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei în 6 mL metanol. Soluția metanolică de tiosemicarbazonă a fost adăugat**ă** gradual la soluția apoasă de $Cu\{Bi(edta)\}_2{\cdot}9H_2O$. Amestecul reactant a fost filtrat, iar soluția de culoare verde-închisă a fost lăsat**ă** pentru evaporare la temperatura camerei. Peste 72 de ore, din soluție s-a

obținut un compus microcristalin de culoare verde, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei.

Randament: 0,086 g, 64 %.

Calculat pentru $C_{34}H_{38}Bi_2CuN_8O_{16}S$ (M_r = 1327,10), %: C, 30,74; H, 2,88; N, 8,44; S, 2,41. Determinat, %: C, 30,35; H, 2,98; N, 8,43; S, 3,30.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: ν = 1574 (f.p), 1526 (u), 1454 (m), 1441 (m), 1375 (p), 1320 (m), 1250 (p), 1212 (m), 1156 (p), 1089 (p), 1055 (s), 1027 (m), 993 (m), 968 (p), 922 (f.p), 854 (p), 829 (s), 780 (m), 741 (m), 702 (p), 650 (p), 602 (s), 566 (m), 499 (m).

Cu(HBzPyTSC-4Me){Bi(cdta)}$_2$·3H$_2$O (5)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **4**. Cantități utilizate: 0,126 g (0,1 mmol) Cu{Bi(cdta)}$_2$·5H$_2$O și 0,028 g (0,1 mmol) de 4-metil-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Produsul, obținut la vaporizarea soluției până la sec, a fost redizolvat în 3 mL alcool etilic. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei.

Randament: 0,093 g, 63 %.

Calculat pentru $C_{35}H_{54}Bi_2CuN_8O_{23}S$ (M_r = 1489,23), %: C, 33,84; H, 3,79; N, 7,88; S, 2,15. Determinat, %: C, 33,69; H, 3,62; N, 7,52; S, 2,18.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: ν = 1584 (f.p), 1528 (u), 1450 (p), 1388 (f.p), 1326 (u), 1298 (u), 1247 (m), 1162 (m), 1102 (s), 1083 (s), 1048 (s), 1017 (u), 1003 (m), 972 (m), 921 (p), 881 (p), 840 (s), 793 (m), 735 (p), 704 (p), 672 (u), 634 (m), 614 (s), 567 (m), 511 (m), 478 (m).

Cu(HBzPyTSC-4Et){Bi(edta)}$_2$·7H$_2$O (6)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **4**. Cantități utilizate: 0,122 g (0,1 mmol) Cu{Bi(edta)}$_2$·9H$_2$O și 0,028 g (0,1 mmol) de 4-etil-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Produsul, obținut la vaporizarea soluției până la sec, a fost redizolvat în 3-5 mL alcool etilic. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei.

Randament: 0,086 g, 59 %.

Calculat pentru $C_{35}H_{54}Bi_2CuN_8O_{23}S$ (M_r = 1467,19), %: C, 28,65; H, 3,64; N, 7,64; S, 2,19. Determinat, %: C, 28,81; H, 2,71; N, 7,55; S, 2,71.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: ν = 1578 (f.p), 1514 (m), 1497 (u), 1433 (p), 1367 (p), 1324 (p), 1247 (p), 1150 (p), 1091 (p), 1053 (s), 1032 (m), 997 (m), 971 (m), 923 (f.p), 859 (p), 835 (s), 789 (m), 740 (m), 700 (m), 665 (m), 644 (m), 623 (s), 561 (m), 502 (m), 475 (s).

{[Cu$_2$(Bzpytsc-4Et)$_2$Bi$_2$(cdta)$_2$(H$_2$O)$_2$]·13,25H$_2$O}$_n$ (7)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **4**. Cantități utilizate: 0,126 g (0,1 mmol) Cu{Bi(cdta)}$_2$·5H$_2$O și 0,028 g (0,1 mmol) de 4-etil-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Produsul, obținut la vaporizarea soluției până la sec, a fost redizolvat în 3-5 mL alcool etilic. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei.

Randament: 0,068 g, 76 %.

Calculat pentru $C_{58}H_{96}Bi_2Cu_2N_{12}O_{31}S_2$ (M_r = 2066,63), %: C, 33,71; H, 4,68; N, 8,13; S, 3,10. Determinat, %: C, 33,78; H, 4,75; N, 8,10; S, 3,43.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: ν = 1585 (f.p), 1533 (u), 1499 (u), 1432 (p), 1383 (p), 1352 (u), 1321 (m), 1299 (m), 1265 (m), 1239 (p), 1199 (u), 1147 (p), 1102 (m), 1087 (m), 1050 (s), 1016 (s), 1003 (m), 971 (m), 924 (p), 879 (p), 838 (s), 789 (p), 757 (u), 734 (p), 705 (p), 672 (s), 652 (s), 638 (s), 612 (s), 583 (s), 569 (m), 511 (m), 475 (m).

Difracția cu raze X pe monocristal

Complexul homometalic {[Cu$_2$(BzPyTSC-4Et)$_2$Cu(cdta)]·3,95H$_2$O}$_n$ **(3)** cristalizează în sistem monoclinic grupul spațial P2$_1$/n, cu parametrii celulei elemetare a=14,652; b=14,2117; c=26,865; β=100,317.

În structură se evidențiează fragmentul anionic {Cu(cdta)}$^{2-}$, în care la atomul central Cu3 coordinează hexadentat ligandul cdta^{4-} prin atomii de azot N1 și N2 și prin patru atomi de oxigen (O1, O3, O5 și O7) a patru grupări carboxilat, formând un poliedru de coordinare în formă de bipiramidă tetragonală distorsionat**ă** (figura 1). În structura compusului **3** pot fi distinși dimerii {Cu$_2$(BzPyTSC-4Et)$_2$}$^{2+}$, asamblați prin atomii de sulf-punte S1 și S2. Atomii Cu1 și Cu2 au numărul de coordinare cinci, iar poliedrele de coordinare reprezintă piramide tetragonale. La baza poliedrelor de coordinare se găsesc atomii NNS ai tiosemicarbazonei și atomii de oxigen O8 și O2 ai grupărilor carboxilat din fragmentul anionic {Cu(cdta)}$^{2-}$, iar în vârfuri se află câte un atom de sulf de la entitățile vecine {Cu(BzPyTSC-4Et)}$^{+}$. În acest compu**s**, 4-etil-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei se află în formă deprotonată (L$^-$), spre deosebire de tiosemicarbazonele în analogii heterometalici **4**, **5** și **6**, în care aceasta participă la formarea compușilor în forma sa neutră (HL). În cristal, dimerii {Cu$_2$(BzPyTSC-4Et)$_2$}$^{2+}$ sunt uniți la entitățile anionice {Cu(cdta)}$^{2-}$ prin intermediul atomilor de oxigen O2 și O8, generând lanțuri infinite 1D.

Complexul heterometalic {[Cu$_2$(BzPyTSC-4Et)$_2$Bi$_2$(cdta)$_2$(H$_2$O)$_2$]·13,25H$_2$O}$_n$ **(7)** cristalizează în sistem triclinic grupul spațial P$\bar{1}$, cu parametrii celulei elemetare a=14,3081; b=16,8577; c=19,136; α=106,242; β=106,068; γ=100,305. Compusul **7** constă din agregate anionice tetrametalice, {Bi$_2$(cdta)$_2$}$_2^{4-}$, generate prin simetrie, la care, de ambele părți, sunt coordinate frag-

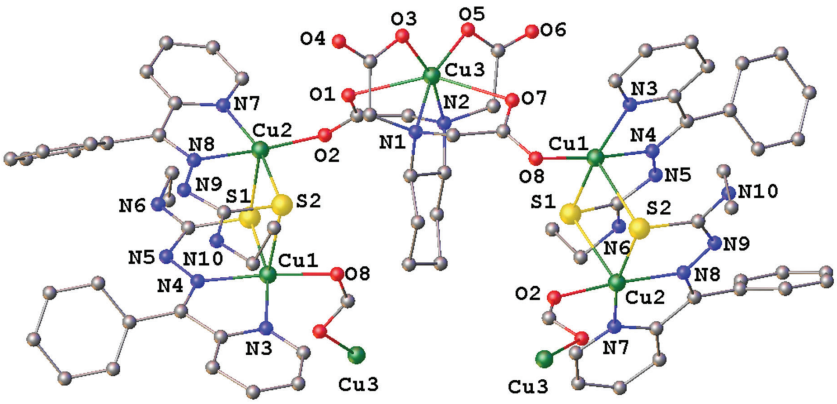

Figura 1. Un fragment din structura complexului homometalic 3.

mente cationice dimerice $\{Cu_2(4Et\text{-}Bzpytsc)_2\}^{2+}$ prin intermediul atomilor de oxigen O2 și O14 (figura 2).

Numărul de coordinare al celor doi atomi de bismut cristalografic independenți este opt, geometriile de coordinare fiind dodecaedrale. Poliedrele de coordinare sunt formate de atomii de azot și oxigen ce aparțin liganzilor $cdta^{4-}$. Ca urmare, atomii Bi1 și Bi2 coordinează câte un ligand $cdta^{4-}$ prin setul de atomi donori N_2O_4, poliedrele de coordinare fiind completate diferit: daca la Bi1 coordinează suplimentar doi atomi O5, ce aparțin grupărilor carboxilat a doi liganzi învecinați, atunci la Bi2 – un atom O9 ce aparține grupării carboxilat a unui ligand învecinat și un atom de oxigen Ow1 al unei molecule de apă.

Cei doi atomi de cupru au numere de coordinare diferite. Atomul Cu1, cu numărul de coordinare cinci, are poliedrul de coordinare în formă de o piramidă tetragonală puțin deformată, cu baza formată din atomii NNS ai tiosemicarbazonei și atomul de oxigen O14 al unei grupări carboxilat-punte. Vârful piramidei este ocupat de un alt atom de sulf, S1, ce aparține entității vecine $\{Cu(BzPyTSC\text{-}4Et)\}^{+}$ din dimer. Atomul Cu2 are numărul de coordinare șase, poliedrul de coordinare, în acest caz, fiind o bipiramidă tetragonală distorsionată. Planul ecuatorial al poliedrului de coordinare îl formează atomii N9, N10 și S1 ai tiosemicarbazonei și un atom de oxigen Ow2 al unei molecule de apă, iar în pozițiile apicale se află un atom de oxigen O2 al unei grupări carboxilat de la entitatea anionică vecină $\{Bi_2(cdta)_2\}_2^{4-}$ și atomul de sulf-punte S2 de la entitatea vecină $\{Cu(BzPyTSC\text{-}4Et)\}^{+}$ din dimer. Ca rezultat, în **7** se formează o structură de tip polimer coordinativ 1D prin intermediul atomilor O2 și O14 (figura 2).

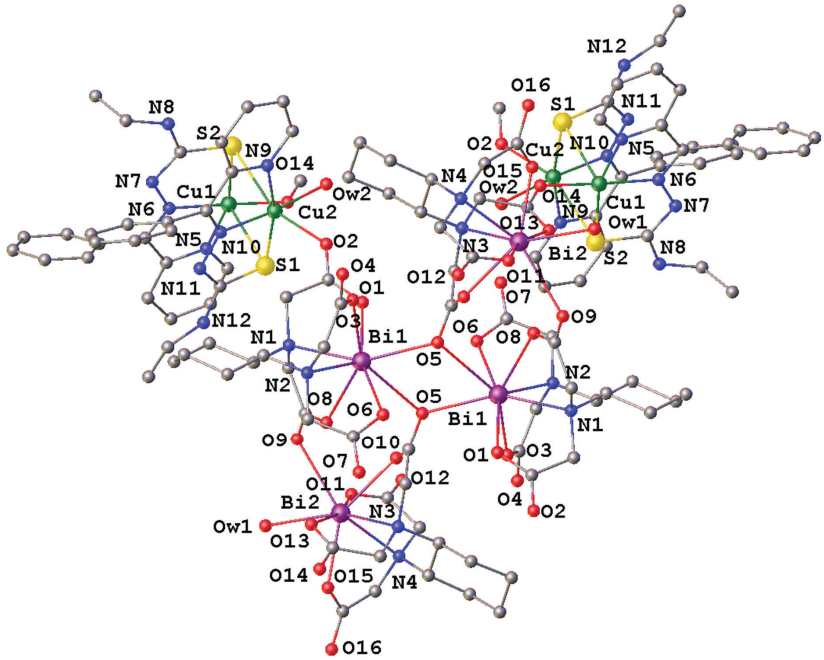

Figura 2. Un fragment din structura complexului heterometalic 7.

Tabelul 1

Rezultatele activității antimicrobiene a unor compuși sintetizați

Nr.	Compusul	*Staphylococcus aureus* ATCC 25923		*Bacillus cereus* ATCC 11778		*Escherichia coli* ATCC 25922		*Acinetobacter baumannii* BAA-747	
		CMI µg/mL	CMB µg/mL	CMI µg/mL	CMB µg/mL	CMI µg/mL	CMB µg/mL	CMI µg/mL	CMB µg/mL
1	$Cu_2edta{\cdot}4H_2O$	125,0	250,0	250,0	250,0	-	-	500,0	500,0
2	$Cu(HBzPyTSC\text{-}4Me)\{Bi(edta)\}_2$ (**4**)	0,24	0,24	0,97	0,97	62,50	62,50	31,25	31,25
3	$Cu(HBzPyTSC\text{-}4Et)\{Bi(edta)\}_2{\cdot}7H_2O$ (**6**)	0,24	0,24	0,97	0,97	62,50	62,50	31,25	31,25
	Furacilina	4,67	9,35	4,67	4,67	4,67	4,67	-	-

Tabelul 2

Rezultatele activității antifungice a unor compuși sintetizați

Nr.	Compusul	Candida albicans ATCC 10231	
		CMI, µg/mL	CMF, µg/mL
1	$Cu_2edta{\cdot}4H_2O$	250,0	500,0
2	$Cu(HBzPyTSC\text{-}4Me)\{Bi(edta)\}_2$ (**4**)	7,81	15,62
3	$Cu(HBzPyTSC\text{-}4Et)\{Bi(edta)\}_2{\cdot}7H_2O$ (**6**)	15,62	31,25
	Nistatina	32,0	64,0

Activitatea antimicrobiană și antifungică a unor compuși obținuți

Compușii $Cu(HBzPyTSC\text{-}4Me)\{Bi(edta)\}_2$ **(4)** și $Cu(HBzPyTSC\text{-}4Et)\{Bi(edta)\}_2{\cdot}7H_2O$ **(6)** au fost testați împotriva tulpinilor Gram-pozitive, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) și *Bacillus cereus* (ATCC 11778) și a două tulpini Gram-negative, *Escherichia coli* (ATCC 25922) și *Acinetobacter baumannii* (BAA-747) (tabelul 1), precum și împotriva speciei de fungi *Candida albicans* (ATCC 10231) (tabelul 2).

Rezultatele privind activitatea antibacteriană au demonstrat că, fără tiosemicarbazonă, complexul $Cu_2edta{\cdot}4H_2O$ nu manifestă activitate împotriva tulpinilor cercetate. S-a observat că compușii **4** și **6** posedă activitate mai înaltă împotriva tulpinilor Gram-pozitive, comparativ cu activitatea împotriva speciilor Gram-negative. Compușii au manifestat activitatea cea mai înaltă față de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), cu concentrația minimă inhibitorie CMI = 0,24 µg/mL, valoare de aproximativ 19 ori mai mare decât activitatea Furacilinei (4,67 µg/mL), folosită ca referință. Împotriva tulpinii *Bacillus cereus* (ATCC 11778) compușii au avut activitate bactericidă puțin mai joasă, cu CMI = 0,97 µg/mL, ceea ce este de aproximativ 4,8 ori mai înaltă decât activitatea Furacilinei (CMI = 4,67 µg/mL).

Compușii analizați au manifestat activitate antifungică înaltă împotriva speciei *Candida albicans* (ATCC 10231) cu CMI = 7,81 *(**4**)* și 15,62 µg/mL (**6**), valori de aproximativ 4 și 2 ori mai înalte, respectiv, decât Nistatina (32,0 µg/mL).

CONCLUZII

1. Au fost obținuți trei compuși coordinativi homometalici ai Cu(II) și patru complecși heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi polidentați micști, tiosemicarbazonă - aminopolicarboxilat, având formulele generale: $Cu(L)_2Cu(APC){\cdot}nH_2O$, $Cu(L)Bi(APC){\cdot}nH_2O$ și $Cu(HL)\{Bi(APC)\}_2{\cdot}nH_2O$ (n = 0 - 13, APC = $edta^{4-}$ și $cdta^{4-}$), în care 4-metil- sau 4-etil-tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei sunt în formă monodeprotonată (L^-) sau neutră (HL).

2. Studiul de difracție a razelor X pe monocristal a demonstrat că structurile reprezintă polimeri coordinativi 1D, asamblați cu ajutorul atomilor de oxigen-punte ai grupărilor carboxilat. Poliedrele de coordinare ale ionilor Cu(II) reprezintă o piramidă tetragonală sau o bipiramidă tetragonală deformată. Numărul de coordinare al ionilor Bi(III) este opt, iar geometria de coordinare dodecaedrală.

3. Rezultatele activității antibacteriene au demonstrat că compușii **4** și **6** posedă activitate înaltă față de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), cu concentrația minimă inhibitorie CMI = 0,24 μg/mL, valoare de aproximativ 19 ori mai mare decât activitatea Furacilinei (4,67 μg/mL). Activitatea bactericidă împotriva tulpinei *Bacillus cereus* (ATCC 11778) atinge voloarea CMI = 0,97 μg/mL, care este de aproximativ 4,8 ori mai înaltă decât activitatea Furacilinei (CMI = 4,67 μg/mL).

4. Compușii **4** și **6** au manifestat activitate fungicidă cu CMI egal cu 7,81 și 15,62 μg/mL, corespunzător, valori de aproximativ 4 și 2 ori mai înalte decât cea a Nistatinei (32,0 μg/mL).

BIBLIOGRAFIE

1. Li Y.P., Fekih I.B., Fru C.E., Moraleda-Munoz A., Li X., Rosen B.P., Yoshinaga M., Rensing C. Antimicrobial Activity of Metals and Metalloids. In: Annual Review of Microbiology, 2021, 75, 175-197, doi: 10.1146/annurev-micro-032921-123231

2. Azam M., Al-Resayes S.I., Soliman S.M., Trzesowska-Kruszynska A., Kruszynski R., Khan Z. A (salicylaldiminato)Pt(II) complex with dimethylpropylene linkage: Synthesis, structural characterization and antineoplastic activity. In: Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2017, 176, 150-156, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2017.10.005

3. Jansson P.J., Sharpe P.C., Bernhardt P.V., Richardson D.R. Novel Thiosemicarbazones of the ApT and DpT Series and Their Copper Complexes: Identification of Pronounced Redox Activity and Characterization of Their Antitumor Activity. In: Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, 5759-5769, doi: 10.1021/jm100561b

4. Kalinowski D.S., Richardson D.R. Future of Toxicology iron Chelators and Differing Modes of Action and Toxicity: The Changing Face of Iron Chelation Therapy. In: Chemical Research in Toxicology, 2007, 20, 715-720, doi: 10.1021/tx700039c

5. Richardson D.R., Sharpe P.C., Lovejoy D.B., Senaratne D., Kalinowski D.S., Islam M., Bernhardt P.V. Dipyridyl Thiosemicarbazone Chelators with Potent and Selective Antitumor Activity Form Iron Complexes with Redox Activity. In: Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49, 6510-6521, doi: 10.1021/jm0606342

6. Finney L., Vogt S., Fukai T., Glesne D. Copper and angiogenesis: unravelling a relationship key to cancer progression. In: Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2009, 36(1), 88-94, doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.04969.x

7. Knox J.J., Hotte S.J., Kollmannsberger C., Winquist E., Fisher B., Eisenhauer E.A. 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: Invest New Drugs, 2007, 25(5), 471-477, doi: 10.1007/s10637-007-9044-9

8. Yuan J., Lovejoy D.B., Richardson D.R. Novel di-2-pyridyl-derived iron chelators with marked and selective antitumor activity: in vitro and in vivo assessment. In: Blood, 2004, 104(5), 1450-1458, doi: 10.1182/blood-2004-03-0868

9. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: Some problems and concepts. In: Archives of Biochemistry and Biophysics, 1986, 246(2), 501-514, doi:10.1016/0003-9861(86)90305-x

10. Barnham K.J., Masters C.L., Bush A.I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. In: Neurodegenerative diseases and oxidative stress. Nature Reviews/Drug Discovery, 2004, 3(3), 205-214, doi: 10.1038/nrd1330

11. Andrews P.C., Ferrero R.L., Junk P.C., Kumar I., Luu Q., Nguyena K., and Taylor J.W. Bismuth(III) complexes derived from non-steroidal anti-inflammatory drugs and their activity against Helicobacter pylori. In: Dalton Transactions, 2010, 39, 2861-2868, doi: 10.1039/C000164C

12. Briand G.G., Burford N. Bismuth compounds and preparations with biological or medicinal relevance. Chemical Review, 1999, 99(9), 2601-2658, doi: 10.1021/cr980425s

13. Beales I.LP. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapies: a single centre observational study. In: BMC Gastroenterol, 2001, 1(7), 7-10, doi: 10.1186/1471-230X-1-7

14. Yang N., Sun H. Biocoordination chemistry of bismuth: Recent advances. In: Coordination Chemistry Reviews, 2007, 251(17-20), 2354-2366, doi: 10.1016/j.ccr.2007.03.003

15. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeats: Approved Standard; 3. ed.; Rex J. H., Clinical and Laboratory Standards Institute, Eds.; Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI: Wayne, Pa, 2008.

16. Weinstein M.P., Patel J.B. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically: M07-A11; 11. edition.; Documents/Clinical and Laboratory Standards Institute; Committee for Clinical Laboratory Standards: Wayne, PA, 2018.

17. Antsyshkina A.S., Sadikov G.G., Poznyak A.L., and Sergienko V.S. Crystal Structure of $[Cu_2(Edta)(Py)_2(H_2O)_2]\cdot 2H_2O$ and $[Cu(Im)_6]\{Cu(Im)_4[Cu(Edta)(Im)]_2\}\cdot 6H_2O$, Products of the Interaction of (Ethylenediaminetetraacetato) diaquadicopper(II) with Pyridine and Imidazole. In: Russian Journal of Inorganic Chemistry, 2006, 51 (2), 241-252.

18. Sobansca S., Wignacourt J.-P., Conflant P., Drache M., Bulimestru I., Gulea A. A New $CuBi_2O_4$ Precursor: Syntesis, Crystal Structure and Thermal Behaviour of $Cu(BiEdta)_2\cdot 9H_2O$. In: European Journal of Solid State and Inorganic Chemistry, 1996, 33(8), 701-711.

19.Bulimestru I., Shova S., Popa N., Roussel P., Capet F., Vannier R-N., Djelal N., Burylo L., Wignacourt, J-P.; Gulea A., Whitmire K.H. Aminopolycarboxylate Bismuth(III)-Based Heterometallic Compounds as Single-Source Molecular Precursors for $Bi_4V_2O_{11}$ and Bi_2CuO_4 Mixed Oxides. In: Chemistry of Materials, 2014, 26, 6092-6097, doi: 10.1021/cm502009y

NOTĂ. Materialul experimental prezentat în articol a fost elaborat în cadrul proiectului 20.80009.5007.10 *Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicină (biofarmaceutică). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii.*