

CZU: 544.142.3:546.56:547-304.6

DOI:<http://doi.org/10.5281/zenodo.4981593>

## COMPUȘI COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU TIOSEMICARBAZONE ALE 2-ACETIL/2-BENZOILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚII LOR

*Elena NEGUȚA*

*Universitatea de Stat din Moldova*

În articol este descrisă analiza literaturii de specialitate privind sinteza, caracterizarea structurală și proprietățile biologice ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) în baza tiosemicarbazonelor 2-acetil și 2-benzoilpiridinei și a derivaților lor. A fost stabilit că activitatea biologică a compușilor coordinativi depinde de compoziția și structura complexilor, în special de natura substituenților la atomul de azot N(4) al tiosemicarbazonelor.

**Cuvinte-cheie:** *compuși coordinativi, cupru(II), tiosemicarbazone, 2-acetilpiridină, 2-benzoilpiridină, structură cristalină, activitate biologică.*

### COORDINATIVE COPPER (II) COMPOUNDS WITH THIOSEMICARBASONES OF 2-ACETYL/2-BENZOILPYRIDINE AND THEIR DERIVATIVES

The article analyses the literature on the synthesis, structural characterisation and biological properties of copper(II) coordination compounds based on the thiosemicarbazones of 2-acetyl and 2-benzoylpyridine and their derivatives. It has been established that the biological activity of coordination compounds depends on the composition and structure of the complexes, in particular on the nature of the substituents on the N(4) nitrogen atom of thiosemicarbazones.

**Keywords:** *coordination compounds, copper(II), thiosemicarbazones, 2-acetylpyridine, 2-benzoylpyridine, crystal structure, biological activity.*

### Introducere

Tiosemicarbazonele sunt o clasă foarte importantă de compuși și prezintă interes considerabil pentru chimie, biologie și medicină datorită activităților lor antibacteriene, antimalarice, antineoplastice și antivirale [1].

Studiul literaturii de specialitate indică faptul că activitățile biologice ale tiosemicarbazonelor prezintă adesea o dependență ridicată de substituenții din compoziția lor. Modificări minore în tiosemicarbazone pot duce la modificări semnificative ale activităților biologice. Rapoartele anterioare asupra tiosemicarbazonelor substituie în poziția patru au dus la concluzia că prezența unei grupări voluminoase la azotul terminal crește considerabil activitatea biologică a substanțelor. Proprietățile biologice ale tiosemicarbazonelor sunt adesea legate de coordonarea ionilor metalici în moduri diferite, deoarece la unele dintre ele activitatea biologică crește datorită formării ciclurilor chelate cu ioni metalici [2]. Activitatea biologică a complexilor tiosemicarbazonelor diferă de cea a liganzilor sau a ionilor metalici și este crescută și/sau scăzută, în funcție de lipofilitate, care controlează rata de intrare a moleculelor sau a ionilor în celulă [3].

Tiosemicarbazonele sunt obiectul de bază al multor cercetări datorită proprietăților bune de complexare, activității biologice și aplicațiilor analitice. Acestea au fost analizate în calitate de agenți versatili care prezintă activitate antimicrobiană, antitumorală, antifungică, antivirală, enzimatică etc. Activitățile biologice ale complexilor tiosemicarbazonelor cresc considerabil în rezultatul complexării la ionii metalelor de tranziție [4].

Dintre complexii metalelor care posedă activitate biologică, speciile care conțin cupru(II) s-au dovedit a fi unele dintre cele mai puternice preparate antivirale, antitumorale și antiinflamatorii. Acest lucru poate fi explicat luând în considerare faptul că cuprul(II) este un ion biologic activ și esențial.

Complexii cuprului(II) cu tiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei posedă activitate antineoplazică puternică împotriva unui număr de diverse tumori [5].

### Complexii ai Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și derivații ei

În lucrarea [6] autorii au sintetizat trei noi compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei (Hacpytsc) substituie în poziția N(4): HAcpytsc4Me (metil) și HAcpytsc4dMe (dimetil). Structurile compușilor [Cu(Acpytsc)Cl], [Cu(Acpytsc4Me)Cl] și [Cu(Acpytsc4dMe)Cl] au fost determinate cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal (Fig.1). S-a observat că, deși liganzii au structură similară, structura compușilor coordinativi formați este diferită. În complexul [Cu(Acpytsc)Cl] ligandul este neutru și coordonează prin setul clasic de atomi (NNS), a cincea poziție, apicală, în poliedrul de coordonare al cuprului(II) este ocupată de atomul Cl2. Lungimea legăturii Cu-Cl2 este mai mare decât cea a legăturii Cu-Cl1 datorită efectului Jahn-Teller, iar ionii Cu(II) adoptă o geometrie piramidal-tetragonală, în timp ce compușii [Cu(Acpytsc4Me)Cl] și

[Cu(Acptysc4dMe)Cl] conțin liganzi anionici în care tiosemicarbazona este monodeprotonată, iar ionii Cu(II) au geometria plan-pătrată.



Fig.1. Structura moleculară a compușilor [Cu(Acptysc)Cl] (A), [Cu(Acptysc4Me)Cl] (B) și [Cu(Acptysc4dMe)Cl] (C).

În tabelele 1, 2 și 3 sunt prezentate rezultatele studiului activității biologice a liganzilor HAcptysc, HAcptysc4Me și HAcptysc4dMe și a compușilor acestora cu ionii de Cu(II): [Cu(Acptysc)Cl], [Cu(Acptysc4Me)Cl] și [Cu(Acptysc4dMe)Cl].

Tabelul 1

Valorile IC<sub>50</sub> (μM) ale liganzilor și ale complexelor lor cu ioni de Cu(II)

Compușii	IC <sub>50</sub> ±CD(μM)	
	A549	Caco-2
HAcptysc	11,7±0,78	86,89±0,24
HAcptysc4Me	8,04±0,22	1,36±0,27
HAcptysc4dMe	1,07±0,38	0,75±0,17
[Cu(Acptysc)Cl]	0,22±0,06	0,74±0,51
[Cu(Acptysc4Me)Cl]	0,42±0,15	1,07±0,29
[Cu(Acptysc4dMe)Cl]	0,20±0,04	0,68±0,14

Activitatea anticancer a ligandului HAcptysc4dMe a fost semnificativ mai mare decât activitatea liganzilor HAcptysc și HAcptysc4Me. După 48 de ore de incubare, activitatea antiproliferativă a compușilor de Cu(II) a fost mai mare decât cea a liganzilor individuali corespunzători, iar activitatea antitumorală a [Cu(Acptysc)Cl] a fost similară cu cea a [Cu(Acptysc4dMe)Cl].

Tabelul 2

Concentrația minimă inhibitoare (MIC) și concentrația bactericidă minimă (MBC) ale liganzilor și ale complexelor de Cu(II)

Compușii	MIC (MBC) (μM)			
	<i>S.aureus</i> 29213	<i>S.epidemicus</i> 14990	<i>P.aeruginosa</i> 27853	<i>E.coli</i> 25922
HAcptysc	>256(>256)	>256(>256)	>256(>256)	>256(>256)
HAcptysc4Me	>256(>256)	>256(>256)	>256(>256)	>256(>256)
HAcptysc4dMe	128(>256)	256 (>256)	256(>256)	128(>256)
[Cu(Acptysc)Cl]	128(256)	128(256)	128(256)	128(256)
[Cu(Acptysc4Me)Cl]	32(32)	32(32)	16(16)	16(32)
[Cu(Acptysc4dMe)Cl]	16(32)	16(32)	8(16)	8(16)

Tabelul 3

Activitatea antifungică a liganzilor și a complexelor de Cu(II) cu acești liganzi, exprimată prin diametrul zonei de inhibare (mm)

Compușii	<i>S.aureus</i> 29213	<i>E.coli</i> 25922
HAcptysc	0	0
HAcptysc4Me	0	12,22±0,11
HAcptysc4dMe	0	13,74±0,30
[Cu(Acptysc)Cl]	14,00±0,14	19,62±0,07
[Cu(Acptysc4Me)Cl]	14,94±0,03	21,68±0,15
[Cu(Acptysc4dMe)Cl]	15,52±0,21	25,78±0,18

Datele privind activitatea antibacteriană au arătat că, în condiții similare, activitatea complexelor metalice este mai mare decât cea a liganzilor corespunzători, iar liganzii au o inhibivitate redusă. Compușii de Cu(II) au prezentat activitate antimicrobiană mai mare față de bacteriile Gram-negative decât față de bacteriile Gram-pozitive. Acest lucru se datorează în principal complexității structurii peretelui celular al bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative.

Autorii lucrării [7] au caracterizat doi complecși noi  $[\text{Cu}(\text{Acpytsc4Me})(\mu\text{-SCN})_n(\text{NO}_3)_2]$  și  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-SCN})(\text{SCN})(\text{Acpytsc4Et})_2](\text{NO}_3)$  cu 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei (HAcpytsc4Me) și 4-etiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei (HAcpytsc4Et). Complexul  $[\text{Cu}(\text{Acpytsc4Me})(\mu\text{-SCN})_n(\text{NO}_3)_2]$  este monomeric, în timp ce complexul  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-SCN})(\text{SCN})(\text{Acpytsc4Et})_2](\text{NO}_3)$  este dimeric (Fig.2). Geometria de coordinare a ionului de Cu(II) este piramidal-pătrată, în care baza Schiff se comportă ca un ligand tridentat coordinând prin setul NNS și atomii N5 și S2 din anionul tiocianat.

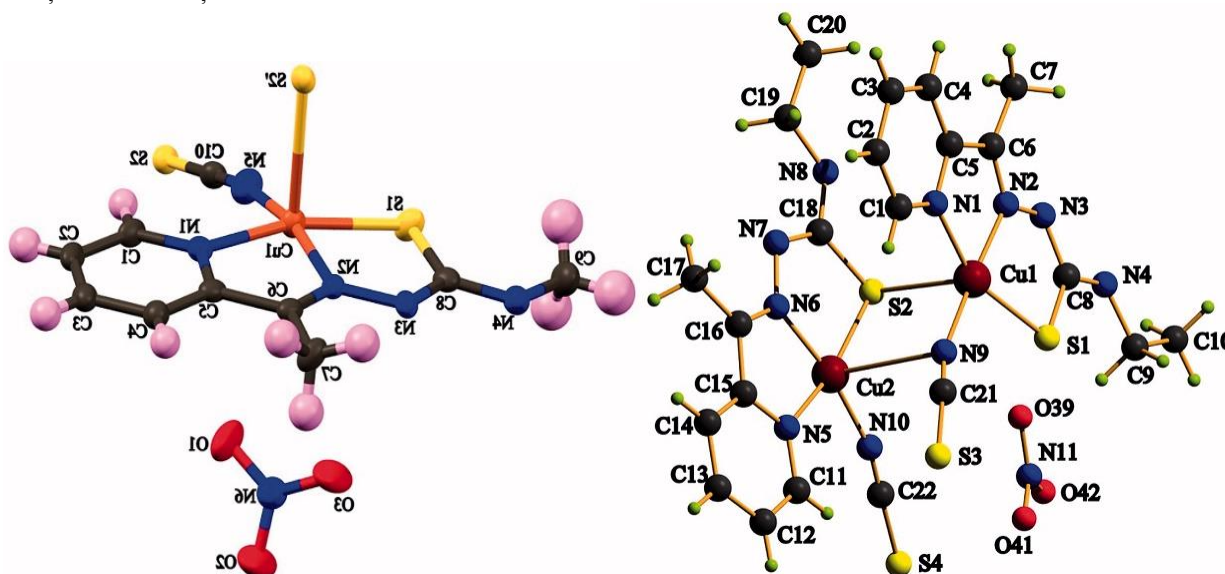


Fig.2. Structurile  $[\text{Cu}(\text{Acpytsc4Me})(\mu\text{-SCN})_n(\text{NO}_3)_2]$  și  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-SCN})(\text{SCN})(\text{Acpytsc4Et})_2](\text{NO}_3)$

Compusul  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-SCN})(\text{SCN})(\text{Acpytsc4Et})_2](\text{NO}_3)$  este dimeric și conține doi ioni centrali de Cu(II), ambii având geometria piramidal-tetragonală, iar ligandul coordinează prin setul clasic de atomi donori NNS și prin atomii de azot ai doi anioni tiocianat.

Testul MTT a arătat că citotoxicitatea complexului  $[\text{Cu}(\text{Acpytsc4Me})(\mu\text{-SCN})_n(\text{NO}_3)_2]$  față de celulele A549 și AGS este dependentă de concentrația lui. O rată de inhibare mai înaltă de 50% a fost observată la o concentrație de 5,0  $\mu\text{g/mL}$  pentru AGS și de 1,0  $\mu\text{g/mL}$  pentru A549. Complexul  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-SCN})(\text{SCN})(\text{Acpytsc4Et})_2](\text{NO}_3)$  prezintă concentrații mai mari de 50% pentru ambele linii celulare, adică aproximativ 1,0  $\mu\text{g/mL}$ . Ambii complecși au activitate antiapoptotică și rezultatele sugerează că complexul  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-SCN})(\text{SCN})(\text{Acpytsc4Et})_2](\text{NO}_3)$  este un agent antiapoptotic mai bun ca complexul  $[\text{Cu}(\text{Acpytsc4Me})(\mu\text{-SCN})_n(\text{NO}_3)_2]$ .

În rezultatul reacției dintre 4-metil- și 4-etiltiosemicarbazida cu 2-acetilpiridina și 2-acetil-4-metilpiridina au fost sintetizate două baze Schiff tridentate, care în urma interacțiunii cu zaharitul de Cu(II) au dus la formarea a doi noi complecși cu formula generală  $[\text{Cu}(\text{sac})(\text{HAcpytsc4Me})_2]$ ,  $[\text{Cu}(\text{sac})(\text{HAcpytsc4Et})_2]$ . Bazele Schiff coordinează la ionul de Cu(II) prin setul de atomi NNS. Astfel, ionul de Cu(II) are geometria piramidal-tetragonală. Toți compușii au citotoxicitate sporită împotriva celulelor de cancer MCF-7 și MDA-MB-231 comparativ cu bazele Schiff necoordinate, iar complexul cu ligandul substituit cu metil, HAcpytsc4Me, s-a dovedit a fi puțin mai citotoxic decât ligandul cu substituent etil, HAcpytsc4Et [8].

În lucrarea [9] au fost caracterizați compușii coordinativi ai Cu(II) cu 4-metil și 4-etiltiosemicarbazona a 2-acetilpiridinei (HAcpytsc4Me) și (HAcpytsc4Et). Analiza spectrală a demonstrat că liganzii coordinează la atomul central prin atomii de azot iminic, de azot piridinic și printr-un atom de sulf, a patra poziție de coordonare fiind ocupată de anionul  $\text{Cl}^-$ . A fost determinată activitatea antiproliferativă a liganzilor și a complecșilor lor (Tab.4).

Tabelul 4

Activitatea de inhibare (IC<sub>50</sub>) a Topo-II $\alpha$  și activitatea antiproliferativă (GI<sub>50</sub>) a liganzilor și a complexelor corespunzători

Compusul	Activitatea de inhibare a Topo-II $\alpha$ IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Proliferarea celulelor (GI <sub>50</sub> ) ( $\mu$ M)
		SK-BR-3
HAcpytsc4Me	92 $\pm$ 9	5,5 $\pm$ 0,7
HAcpytsc4Et	79 $\pm$ 4	5,9 $\pm$ 1,1
[Cu(HAcpytsc4Me)Cl]	5,4 $\pm$ 1,7	3,2 $\pm$ 0,9
[Cu(HAcpytsc4Et)Cl]	5,9 $\pm$ 1,2	0,9 $\pm$ 0,3

Este de menționat că complexii de Cu(II) sunt inhibitori ai Topo-II $\alpha$  mai puternici decât tiosemicarbazonele necomplexate.

În 2009 Kaushal și colab. au descris sinteza mai multor tiosemicarbazone ale 2-acetilpiridinei N4-substituite și a compușilor acestora cu Cu(II), care au prezentat activitate antimicrobiană remarcabilă împotriva *S. aureus*, *K. pneumoniae* și *C. albicans*. Complexii au prezentat valori MIC între 0,5 și 5  $\mu$ g/mL, comparabile cu amfotericina și gentamicina. Autorii au observat relația dintre structura și activitatea antimicrobiană a compușilor în funcție de substituția: R = H, Me, Et, și Ph și de ionii halogenură (X = Cl, Br, I). În general, pentru toți agenții patogeni, halogenii nu au influență preferențială, dar au apărut variații datorate substituțiilor R, cei cu etil și metil prezentând activitate ridicată [10].

În rezultatul reacției dintre tiosemicarbazonele HAcpytsc, HAcpytsc4Me, HAcpytsc4Et, HAcpytsc4Ph și iodura, bromura sau clorura de Cu(II) au fost obținuți și caracterizați compușii coordinați cu formulele generale: [Cu(Acptytsc)X], [Cu(Acptytsc4Me)X], [Cu(Acptytsc4Et)X], și [Cu(Acptytsc4Ph)X], în care X<sup>-</sup> = Cl, Br, I. Toți compușii au o geometrie plan-pătrată distorsionată. Ionii de cupru(II) sunt poziționați aproximativ în planul celor patru atomi donori, dintre care trei (NNS) sunt ai tiosemicarbazonei, al patrulea fiind ocupat de ionii Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, sau I<sup>-</sup>.

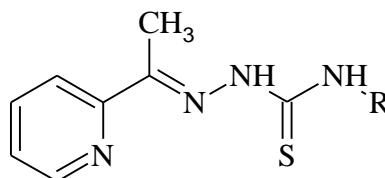


Fig.3. Schema generală a tiosemicarbazonei cu diferiți substituenți în poziția N4.

S-a constatat că toți complexii sunt activi împotriva diferitelor tulpini microbiene, și anume: *MRSA*, *Staphylococcus aureus* (MTCC740), *Klebsiella pneumoniae 1* (MTCC109), *Salmonella typhimurium 2* (MTCC1251) și *Candida albicans* (MTCC227). A fost demonstrat că activitatea împotriva speciei *Staphylococcus aureus* (MTCC 740) are o tendință generală Et>Me>Ph. Cei patru complexi [Cu(Acptytsc4Et)Cl], [Cu(Acptytsc4Me)Br], [Cu(Acptytsc4Et)Br] și [Cu(Acptytsc4Et)I] au avut zona de inhibare a tulpinei date (26-28 mm) cu valori MIC în intervalul 5-10 mg/mL. În cazul tulpinilor *Salmonella typhimurium 2* (MTCC1251) activitatea a variat în dependență de R după cum urmează: Et>Me>Ph. Cei trei complexi [Cu(Acptytsc4Et)Cl], [Cu(Acptytsc4Me)Br] și [Cu(Acptytsc4Me)I] au demonstrat zona de inhibare a tulpinii *Salmonella typhimurium 2* în intervalul 22-26 mm și cea mai mică valoare MIC de 10 mg/mL. Pentru toate cele trei halogenuri, activitatea împotriva tulpinilor *Klebsiella pneumoniae 1* (MTCC109) a fost similară. Tendința activității cu o schimbare a substituentului R la atomul N4 a fost Et>Me>Ph~H. Tendințele de activitate a complexelor împotriva speciilor *Candida albicans* (MTCC227) au variat după cum urmează: Et>Me>Ph [11].

Autorii altei lucrări au depistat cupluri Cu(II)/Cu(I) cvasireversibile pentru compușii [Cu(HAcptytsc4dMe)X], [Cu(HAcptytsc4dEt)X] și [Cu(HAcptytsc4dPr)X], unde X<sup>-</sup> = Cl sau Br. Potențialele de reducere ireversibile ale liganzilor tridentați (NNS) cresc odată cu creșterea dimensiunii substituentului N4-dialchil (dimetil, dietil și dipropil). Activitatea complexului împotriva *Paecilomyces variotii* (dar nu și a altor fungi testați) scade, de asemenea, odată cu creșterea dimensiunii ligandului, sugerând că ușurința reducerii ligandului este un factor semnificativ în activitatea împotriva fungilor [12].

În lucrarea [13] a fost prezentată sinteza și caracterizarea fizico-chimică a complexelor cuprului(II) cu tiosemicarbazona 6-metil-2-acetilpiridinei și diferiți substituenți în poziția patru a fragmentului tiosemicarbazidic (R = metil-, etil-, dimetil-, dietil-, dipropil, 3-piperidinil- și 3-hexametileniminil) (Fig.4).

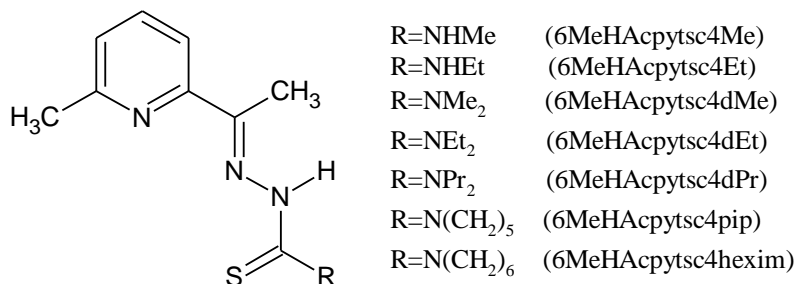


Fig.4. Schema diferitor tiosemicarbazone cu substituenți la atomul N4 ale 6-metil-2-acetilpiridinei.

Au fost efectuate testări antifungice ale unor tiosemicarbazone, funcționalizate în inelul piridinic și ale complexelor acestora cu ioni de Cu(II). Multe dintre tiosemicarbazone nu inhibă creșterea fungilor *Aspergillus niger*, compușii 6MeHAcpytsc4hexim și 6MeHAcpytsc4pip fiind cei mai activi. Toate tiosemicarbazonele și complexele lor, cu excepția [Cu(6MeHAcpytsc4Me)Cl<sub>2</sub>], prezintă activitate împotriva *Paecilomyces variotii*. Dintre tiosemicarbazone, 6MeHAcpytsc4Me are cea mai mare activitate inhibitoare împotriva *Paecilomyces variotii*, iar dintre complexele de cupru(II) activitate inhibitoare mai mare au speciile cu 6MeHAcpytsc4dPr, 6MeHAcpytsc4pip și 6MeHAcpytsc4hexim. Compușii coordinativi [Cu(6MeHAcpytsc4dPr)Cl], [Cu(6MeHAcpytsc4pip)Cl] și [Cu(6MeHAcpytsc4hexim)Cl] la o concentrație de 200 μg/cm<sup>-3</sup> prezintă următoarele zone de inhibare: 21,0, 22,3 și, respectiv, 25,8 cm de creștere a speciei *Paecilomyces variotii*.

Autorii lucrării [14] au obținut și caracterizat doi compuși coordinativi ai Cu(II) cu 4,4-dimetiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei HAcpytsc4dMe cu formulele generale: [Cu(Acpytsc4dMe)(OAc)] și [Cu(Acpytsc4dMe)<sub>2</sub>]. Conform difracției razelor X, pentru [Cu(Acpytsc4dMe)(OAc)] este caracteristică aranjarea planară a tiosemicarbazonei față de ionul metalic, la care coordonează prin atomii NNS și printr-un atom de oxigen al grupării acetat (OAc). Structura [Cu(Acpytsc4dMe)<sub>2</sub>] include două molecule în unitatea asimetrică, unde ambele prezintă aceleași lungimi și unghiuri de legătură. Geometria complexului este octaedrică alungită tetragonală.

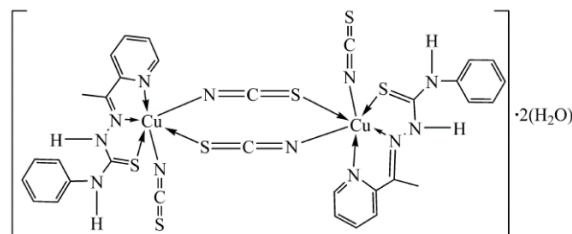
Ligandul (HAcpytsc4dMe) și complexele [Cu(Acpytsc4dMe)(OAc)], [Cu(Acpytsc4dMe)<sub>2</sub>] au fost examinați folosind celule de neuroepiteliom SK-N-MC. După o incubare de 24 de ore a fost stabilit că tiosemicarbazona HAcpytsc4dMe prezintă activitate antiproliferativă destul de înaltă (IC<sub>50</sub>=0,29±0,02 μM). În comparație cu ligandul, complexele de Cu(II) au prezentat activitate antiproliferativă sporită ( $p < 0,05$ ). După o incubare de 72 de ore, efectele liganzilor și ale complexelor de Cu(II) au fost și mai mari decât cele constatate după 24 de ore. Mai mult, valorile IC<sub>90</sub> (concentrația care inhibă proliferarea cu 90%) după o incubare de 24 și 72 de ore au relevat că compusul [Cu(Acpytsc4dMe)(OAc)] a fost mai activ ( $p < 0,01 - 0,001$ ) decât compusul [Cu(Acpytsc4dMe)<sub>2</sub>].

Autorii lucrării [15] au sintetizat și caracterizat compușii coordinativi ai Cu(II) cu formula generală [Cu(Acpytsc4dMe)X], în care X<sup>-</sup> = F, Cl, Br, I, OAc, NO<sub>3</sub>. Numărul de coordonare al ionilor de Cu(II) este patru, având o înconjurare plan-pătrată. Baza Schiff HAcpytsc4dMe coordonează prin setul clasic de atomi NNS, iar al patrulea loc de coordonare este ocupat de anionii F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, OAc<sup>-</sup> sau NO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

Autorii lucrării [16] au obținut și caracterizat complexele cu formula generală [Cu(Acpytsc4dMe)X], [Cu(Acpytsc4dEt)X], [Cu(Acpytsc4dPr)X], în care X<sup>-</sup> = Cl, Br. Tiosemicarbazonele coordonează la ionul de Cu(II) prin atomii de azot iminic, de azot piridinic și prin atomul de sulf tiolic.

Liganzii HAcpytsc4dMe, HAcpytsc4dEt și HAcpytsc4dPr, precum și combinațiile coordinative ale Cu(II) cu acești liganzi, au fost testate la proprietățile antifungice pe speciile *Aspergillus niger* și *Paecilomyces variotii*. Ca etalon, în măsurarea proprietăților antifungice s-a utilizat nistatina. Rezultatele indică faptul că, dintre N4-dialchiltiosemicarbazonele cercetate, HAcpytsc4dPr este cea mai activă, în special la concentrații mai mici. Complexele cu liganzii respectivi s-au dovedit a fi mai activi decât tiosemicarbazonele necoordonate, inclusiv nistatina, împotriva ambelor ciuperci. Ordinea creșterii activității împotriva fungilor *Paecilomyces variotii* este HAcpytsc4dMe>HAcpytsc4dEt>HAcpytsc4dPr.

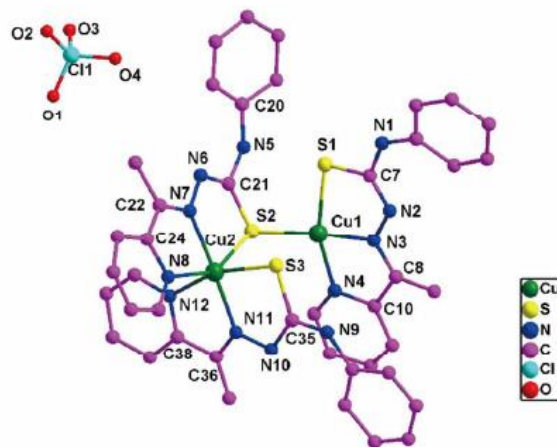
În rezultatul reacției dintre 4-feniltiosemicarbazidă și 2-acetilpiridină, autorii lucrării [17] au obținut 4-feniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei HAcpytsc4Ph. Ulterior, aceasta fost complexată la clorura de Cu(II) în prezența tiocianatului de potasiu, în rezultat obținându-se compusul  $\{[\text{Cu}(\text{HAcpytsc4Ph})(\text{SCN})](\text{NCS})_2\text{Cu}(\text{HAcpytsc4Ph})(\text{SCN})\} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  (Fig.5).



**Fig.5.** Reprezentarea schematică a legăturilor în  $[\text{Cu}(\text{HAcpytsc4Ph})(\text{SCN})](\text{NCS})_2\text{Cu}(\text{HAcpytsc4Ph})(\text{SCN})\} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ .

Reprezentarea schematică a legăturilor în complex a fost presupusă în urma analizei datelor spectrale IR, care au arătat că ligandul tidentat este coordonat la ionul central prin atomii de azot iminic, de azot piridinic și prin atomul de sulf. Bandă suplimentară de la  $1560 \text{ cm}^{-1}$   $\delta(\text{O} - \text{H})$  confirmă prezența unei molecule de apă în complex, iar banda scindată de la  $2150 \text{ cm}^{-1}$  se datorează prezenței a două moduri de coordonare a grupei  $\text{SCN}^-$  în complex. Numărul de coordonare al Cu(II) se presupune a fi șase, iar geometria de coordonare a ionilor de Cu(II) – octaedrică.

Autorii altei lucrări [18] au complexat același ligand, 4-feniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei HAcpytsc4Ph cu perchloratul de Cu(II), iar în rezultat s-a obținut complexul  $[\text{Cu}_2(\text{Acpytsc4Ph})_3]\text{ClO}_4$  care este format dintr-un cation dinuclear  $[\text{Cu}_2(\text{Acpytsc4Ph})_3]^+$ , în care atomul de sulf joacă rol de punte, și un anion liber de perchlorat (Fig.6).



**Fig.6.** Structura moleculară a complexului  $[\text{Cu}_2(\text{Acpytsc4Ph})_3]\text{ClO}_4$ .

În cationul dimeric  $[\text{Cu}_2(\text{Acpytsc4Ph})_3]^+$ , doi ioni de cupru(II) se găsesc în geometrii diferite. Ionul Cu1 are geometrie de coordonare plan-pătrată cu un ligand tridentat monobazic coordonând prin setul de atomi (N3, N4, S1), formând două cicluri din 5 atomi și atomul de sulf (S2) al unui alt ligand ocupă a patra poziție de coordonare. Ionul Cu2 are geometrie octaedrică  $\text{N}_4\text{S}_2$  distorsionată. Baza octaedrului este formată din doi atomi de azot (N7, N8) și un atom de sulf (S2) ai aceluiași ligand împreună cu atomul de azot iminic (N11) din cel de-al doilea ligand, iar pozițiile axiale sunt ocupate de atomii de sulf (S3) și de azot piridinic (N12) din cel de-al doilea ligand.

În aceeași lucrare a fost cercetată activitatea antibacteriană a 4-feniltiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei și a complexului cu ioni perchlorat, utilizând patru tulpini de bacterii Gram-pozitive (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* și *Sarcina lutea*) și patru tulpini de bacterii Gram-negative (*Escherichia coli*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Salmonella typhimurium* și *Pseudomonas aeruginosa*). Ca etalon s-a utilizat

antibioticul standard Kan (sulfat de kanamicină). S-a constatat că activitatea biologică a complexului este mai înaltă decât a ligandului. Concentrația minimă de inhibare a compusului  $[\text{Cu}_2(\text{Acpytsc4Ph})_3]\text{ClO}_4$  este de 10-21 mm și MIC (concentrația minimă de inhibare) este în diapazonul 62,5-500  $\mu\text{g/mL}$  împotriva *B. subtilis*, în timp ce HAcpytsc4Ph prezintă o activitate mai mică de 8 mm și MIC este de 1000  $\mu\text{g/mL}$  împotriva aceleiași tulpini.

Rezultatele activității antiproliferative a complexului  $[\text{Cu}_2(\text{Acpytsc4Ph})_3]\text{ClO}_4$  asupra *Carcinomului hepato-celular uman* HepG2 au arătat o potență inhibitoare semnificativă împotriva proliferării celulelor HepG2 la o concentrație scăzută ( $\text{IC}_{50} = 0,19 \pm 0,06 \mu\text{M}$ ). A fost demonstrat că compusul cuprului(II) este mai activ de 113 ori decât HAcpytsc4Ph și de 28 de ori mai citotoxic decât mitoxantrona, folosită în calitate de medicament antitumoral, care a servit în calitate de referință pentru comparație.

În lucrarea [19] a fost sintetizată și caracterizată p-clorofeniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei HAcpytsc4pClPh, obținută la condensarea 2-acetilpiridinei și p-clorofeniltiosemicarbazidei (pClPh), și complexul corespunzător  $[\text{Cu}(\text{Acpytsc4pClPh})\text{Cl}]$ . Studiul cu raze X pe monocristale a demonstrat că ionii de Cu(II) au geometrie de coordinare plan-pătrată (Fig.7).

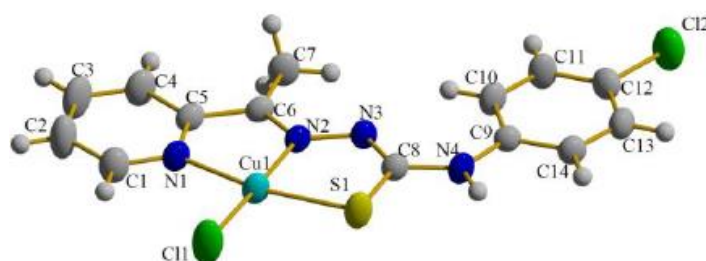


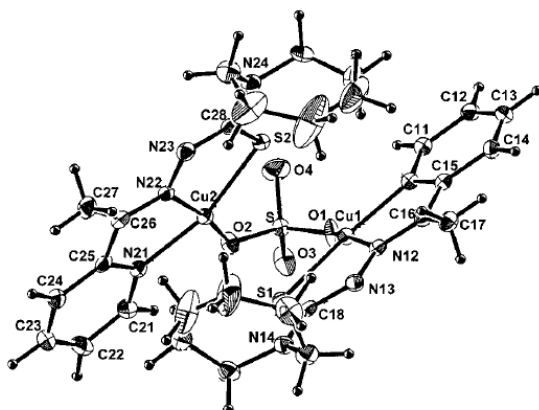
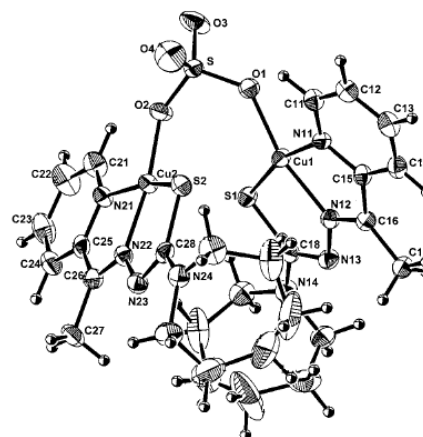
Fig.7. Structura complexului  $[\text{Cu}(\text{Acpytsc4pClPh})\text{Cl}]$ .

P-clorofeniltiosemicarbazida (pClPh), tiosemicarbazona HAcpytsc4pClPh, precum și compusul coordinativ al Cu(II) cu acest ligand,  $[\text{Cu}(\text{Acpytsc4pClPh})\text{Cl}]$ , au fost testate la proprietățile antibacteriene pe speciile *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Ca etalon, în măsurarea proprietăților bactericide s-a utilizat Penicilina G și Tetraciclina.

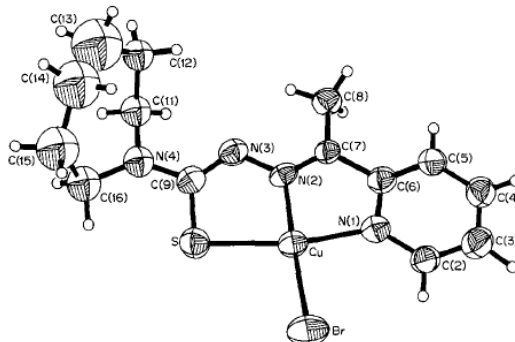
Rezultatele au arătat că tiosemicarbazida pClPh și tiosemicarbazona HAcpytsc4pClPh au prezentat activitate antibacteriană moderată împotriva tulpinilor Gram-pozitive și Gram-negative. Complexul  $[\text{Cu}(\text{Acpytsc4pClPh})\text{Cl}]$  a arătat o activitate antimicrobiană mai mare împotriva *M. luteus* ( $25 \pm 1$ ) și *S. aureus* ( $18,33 \pm 1,52$ ) comparativ cu HAcpytsc4pClPh și pClT. Cu toate acestea, bacteriile Gram-negative *E. coli* și *P. aeruginosa* au demonstrat cea mai mică sensibilitate la complexul  $[\text{Cu}(\text{Acpytsc4pClPh})\text{Cl}]$ . Activitatea ligandului HAcpytsc4pClPh și cea a complexului  $[\text{Cu}(\text{Acpytsc4pClPh})\text{Cl}]$  au fost în același interval sau mai înalte decât a Penicilinei G împotriva *B. subtilis*. Cea mai mare activitate antibacteriană împotriva *P. aeruginosa* ( $10,33 \pm 0,58$ ) și *E. coli* ( $12,33 \pm 0,58$ ) dintre toți compușii sintetizați și Penicilina G a fost stabilită pentru tiosemicarbazona necoordinată HAcpytsc4pClPh.

Autorii lucrării [20] au obținut și caracterizat compușii coordinativi ai Cu(II) cu N(4)-orto, N(4)-meta și N(4)-para-tolil- tiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei HAcpytsc4oT, HAcpytsc4mT și HAcpytsc4pT. Structura cristalină a tiosemicarbazonei N(4)-meta-tolil-2-acetilpiridinei (HAcpytsc4mT), precum și a complexului său de cupru(II),  $[\text{Cu}(\text{HAcpytsc4mT})\text{Cl}]$ , au fost determinate cu ajutorul difracției razelor X pe monocristale. Ligandul coordinează la ionul de Cu(II) prin setul clasic de atomi NNS, iar o poziție de coordinare este ocupată de un ion Cl. Pentru studiul *in vitro* al activității antimicrobiene a tiosemicarbazonelor și a complecșilor de Cu(II) au fost testate *Salmonella typhimurium* și *Candida albicans*. S-a observat că, după coordinare, scade substanțial concentrația minimă de inhibare, de la 225 la 1478  $\mu\text{mol/L}$  pentru tiosemicarbazone, la 5-30  $\mu\text{mol/L}$  pentru complecși împotriva creșterii *Salmonella typhimurium* și de la 0,7-26 la 0,3-7  $\mu\text{mol/L}$  împotriva creșterii *C. albicans*.

În lucrarea [21] au fost caracterizați structural doi compuși binucleari de cupru(II)  $[\{\text{Cu}(\text{Acpytsc4hexim})\}_2\text{SO}_4] \cdot \text{DMF}$  (Fig.8) și  $[\{\text{Cu}(\text{Acpytsc4pip})\}_2\text{SO}_4] \cdot \text{CHCl}_3$  (Fig.9), în care 3-azaciotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei monodeprotonată se comportă ca un ligand tridentat, coordonând prin atomii NNS, iar anionul sulfat se manifestă ca ligand bidentat-punte. Numărul de coordinare al ionului Cu(II) este patru, iar geometria – plan-pătrată.

Fig.8.  $[\{Cu(Acptysc4hexim)\}_2SO_4] \cdot DMF$ Fig.9.  $[\{Cu(Acptysc4pip)\}_2SO_4] \cdot CHCl_3$ 

Autorii lucrării [22] au caracterizat structura complexului de cupru(II) cu hexametileniminiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei HAcptysc4hexim cu formula generală  $[Cu(Acptysc4hexim)Br]$ . Tiosemicarbazona anionică acționează ca un ligand tridentat care coordonează la ionul central de Cu(II) prin atomul de azot piridinic N(1), de azot iminic N(2) și prin atomul de sulf tiolic. Al patrulea loc de coordonare este ocupat de un ion de brom, ionii de Cu(II) fiind în înconjurare plan-pătratică (Fig.10).

Fig.10. Structura complexului  $[Cu(Acptysc4hexim)Br]$ .

Autorii lucrării [23] au comparat proprietățile antifungice ale complexelor de Cu(II) cu 3-pirolidiniltiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei și N-oxid-2-acetilpiridinei, HAcptysc4po și HAcptysc4Opo. Analiza spectrală a demonstrat că HAcptysc4po coordonează la ionul de Cu(II) prin atomii de azot iminic, de azot piridinic și de sulf de tiolic. Spectrele IR au demonstrat că în complexii  $[Cu(Acptysc4Opo)Br]$  și  $[Cu(HAcptysc4Opo)Cl_2]$  ligandul HAcptysc4Opo posibil coordonează prin oxigenul N-oxid, nu prin azotul piridinic.

Liganzii HAcptysc4hexim, HAcptysc4pip, HAcptysc4po și HAcptysc4Opo și complexii lor de Cu(II) au fost testați împotriva *Aspergillus niger* și *Paecilomyces variotii*, precum și împotriva a două fungi umane patogene, *Penicillium rubrum* și *Aspergillus terreus*. Compușii de cupru(II) sunt în general mai activi decât tiosemicarbazonele necomplexate împotriva fiecărei specii de fungi. Activitatea antifungică a complexelor de Cu(II) împotriva *Aspergillus niger* descrește conform șirului  $[Cu(Acptysc4hexim)X] > [Cu(Acptysc4pip)X] > [Cu(Acptysc4po)X] = [Cu(Acptysc4Opo)X] = 0$ . Cu toate acestea, cei mai activi împotriva speciei de fungi *Paecilomyces variotii* s-au dovedit a fi complexii Cu(II) cu liganzii HAcptysc4hexim și HAcptysc4pip. Activitatea complexelor de Cu(II) împotriva *Penicillium rubrum* și *Aspergillus terreus* este similară cu activitatea lor față de *Aspergillus niger*. Deși tiosemicarbazonele necomplexate sunt relativ inactice, HAcptysc4po este cea mai activă și prezintă o activitate considerabilă împotriva ambelor specii de fungi, deși nu au fost active împotriva *Aspergillus niger*. S-a observat că complexii de Cu(II) ai azaciloltiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei cu substituenții cei mai voluminoși prezintă cea mai înaltă activitate. HAcptysc4Opo și complexii acesteia cu ionii de Cu(II) nu prezintă activitate.

În lucrarea [24] autorii au descris și caracterizat doi compuși coordinativi ai Cu(II) cu piperidinil- și hexameteniminiltiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei, respectiv, HAcptysc4pip și HAcptysc4hexim. Tiosemicarbazonele anionice acționează ca liganzi tridentati și coordonează la ionul central prin atomii de azot piridilic



N(1), de azot iminic N(2) și prin atomul de sulf tiolic, al patrulea loc de coordinare fiind ocupat de un atom de brom pentru fiecare complex. Liganzii necoordinați și compușii lor cu ionii de Cu(II) au fost testați la proprietățile antifungice pe speciile *Aspergillus niger* și *Paecilomyces variotii* (Tab.5).

Tabelul 5

Testări antifungice ale liganzilor și compușilor coordinativi cu cupru(II) și nichel(II), exprimate prin diametrul zonei de inhibare (<sup>b</sup>mm) (<sup>a</sup> μg /cm<sup>3</sup>) (6,0 = nu inhibă)

Compusul	200 <sup>a</sup>	400	600	1000	1600
<i>Aspergillus niger</i>					
HAcpytsc4pip	6,0 <sup>b</sup>	6,0	6,0	7,3	7,7
[Cu(Acptysc4pip)Br]	15,6	16,4	18,6	19,8	19,3
HAcptysc4hexim	7,7	8,3	9,5	10,5	10,8
[Cu(Acptysc4hexim)Br]	18,8	17,8	21,7	21,8	22,7
<i>Paecilomyces variotii</i>					
HAcptysc4pip	6,0	6,0	6,0	9,8	16,8
[Cu(Acptysc4pip)Br]	30,2	32,5	33,5	34,3	34,8
HAcptysc4hexim	7,8	12,2	16,5	17,3	19,2
[Cu(Acptysc4hexim)Br]	25,3	26,0	26,2	26,3	26,3

A fost stabilit că activitatea biologică a complexșilor este mai înaltă decât a tiosemicarbazonelor necoordinate.

În lucrarea [25] au fost obținuți și caracterizați compușii Cu(II) cu N(4)-ciclohexiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei HAcptysc4Chex. Acest ligand tridentat coordinează la ionii de Cu(II) prin azotul piridinic(N1), azotul azometinic(N2) și prin atomul de sulf tionic, iar al patrulea loc de coordinare este ocupat de un ion Cl<sup>-</sup>. Al doilea ion Cl<sup>-</sup> din [Cu(HAcptysc4Chex)Cl<sub>2</sub>] se află în poziție apicală, iar lungimea legăturii sale Cu-Cl este 2,72 Å, fiind mult mai mare decât lungimea legăturii cu ionul de clor din baza piramidei Cu-Cl (2,24 Å). Compusul Cu(II) cu N(4)-ciclohexiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei este pentacoordinat [Cu(HAcptysc4Chex)Cl<sub>2</sub>], în care ionii de Cu(II) se găsesc într-o geometrie piramidal-tetragonală.

Autorii lucrării [26] au obținuți compuși coordinativi ai Cu(II) cu 2-[1-(2-piridil)etiliden]hidrazonole acizilor ciclo[3.2.2]nonan-3-tiocarboxilic (**HL**<sup>1</sup>), 1H-hexahidroazepin-1-tiocarboxilic (**HL**<sup>2</sup>), 1H-octahidroazocin-1-tiocarboxilic (**HL**<sup>3</sup>). Ligandul coordinează prin intermediul atomilor de azot piridinic și iminic, sulful tionic, ionii de Cu(II) completându-și geometria plan-pătrată cu un atom de Cl<sup>-</sup> sau NCS<sup>-</sup>. Rezultatele axate pe studiul activității antimalarice pe specia *Plasmodium berghei* au demonstrat că liganzii liberi au prezentat activitate curativă (3/5 animale infectate) la doze cuprinse între 40 și 160 mg/kg. Doar unul dintre compușii metalici s-a apropiat de acest nivel de activitate, și anume – complexul Cu(II) cu ligandul **HL**<sup>1</sup>, care a vindecat 5/5 animale infectate la o doză de 160 mg/kg. Rezultatele activității antitumorale împotriva liniei celulare de leucemie P388 la șoareci au demonstrat că unii liganzi posedă activitate anticancer intrinsecă (T/C≈126%), ligandul **HL**<sup>2</sup> a fost inactiv (T/C=117% la doza de 6,25mg/kg), iar majoritatea complexșilor metalici investigați au prezentat activitate antitumorală semnificativă (T/C≥125%). S-a observat că complexarea duce la scăderea activității antimalarice, iar activitatea antitumorală crește la coordonarea tiosemicarbazonelor la ionii de Cu(II).

În lucrarea [27] a fost descrisă activitatea biologică a tiosemicarbazonelor 2-acetil-6-picolil-N(4)-substituie și a compușilor coordinativi ai Cu(II) cu acestea (Fig.11). Tiosemicarbazona coordinează prin setul de atomi NNS, iar a patra poziție în planul ecuatorial al Cu(II) este ocupată de ionul Cl<sup>-</sup>. Geometria ionilor de Cu(II) este plan-pătrată.

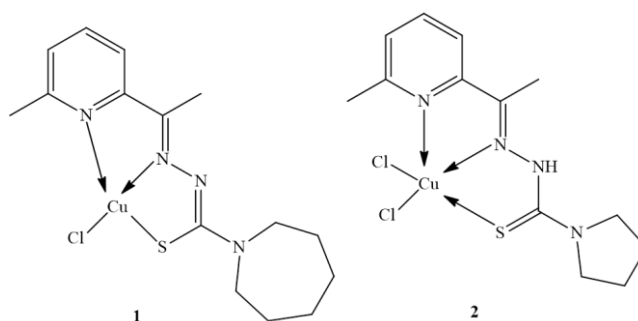


Fig.11. Modul de coordonare a ligandului la atomul de Cu(II) în compușii 1 și 2.

Tiosemicarbazonele și complecșii lor de cupru (II) s-au dovedit a fi agenți citotoxici puternici în liniile celulare tumorale murine și umane. Compușii **1** și **2** la concentrații de 2 mg/kg/zi au inhibat creșterea carcinomului *Ehrlich ascites* cu 99,5%, și, respectiv, cu 100%, ceea ce este comparabil cu efectele 6-mercaptopurinei și 5-fluorouracilului (99,9% la 1 mg/kg și 95% la 12,5 mg/kg). Valorile IC<sub>50</sub> pentru compușii **1** și **2** au fost de 11,8 μM și 12,4 μM, iar standardul VP-16 are valoarea de 22,5 μM.

#### Complecși ai Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei și derivați ei

În lucrarea [28] au fost obținuți compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei (HBzpytsc) cu formula generală Cu(Bzpytsc)X<sub>2</sub>, în care X = Cl<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 1/2SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>. În baza analizei spectrale IR, pentru complecșii de Cu(II) cu baza Schiff a fost propusă geometria octaedrică a ionilor de Cu(II). Ligandul și complecșii sintetizați au fost testați la activitatea antibacteriană și antifungică *in vitro* cu bacteria Gram-positivă *Staphylococcus aureus*, cu bacteria Gram-negativă *Escherichia coli* și cu două tulpini fungice *Candida parapsilosis* și *Candida krusei*.

Tabelul 6

#### Rezultatele screening-ului antibacterian al ligandului HBzpytsc și al complecșilor săi de Cu(II)

Compusul	Concentrația, μg/mL	<i>E. coli</i> , mm	<i>S. aureus</i> , mm
HBzpytsc	0.005	NA	10
	0.050	10	14
	0.500	14	17
Cu(Bzpytsc)OAc	0.005	NA	12
	0.050	19	19
	0.500	20	23
Cu(Bzpytsc)SO <sub>4</sub>	0.005	NA	22
	0.500	27	28
Cu(Bzpytsc)NO <sub>3</sub>	0.005	19	28
	0.500	27	23
Cu(Bzpytsc)Cl <sub>2</sub>	0.005	14	13
	0.500	18	17

Tabelul 7

#### Activitatea antifungică a ligandului HBzpytsc și a complecșilor săi de Cu(II)

Compusul	Concentrația, μg/mL	<i>C. krusei</i> , mm	<i>C. parapsilosis</i> , mm
HBzpytsc	0.005	10	R
	0.050	15	10
	0.500	17	17
Cu(Bzpytsc)OAc	0.005	12	12
	0.050	19	16
	0.500	21	18
Cu(Bzpytsc)SO <sub>4</sub>	0.005	10	11
	0.500	12	15
Cu(Bzpytsc)NO <sub>3</sub>	0.005	12	11
	0.500	20	18
Cu(Bzpytsc)Cl <sub>2</sub>	0.005	14	13
	0.500	18	17

S-a observat că complecșii sintetizați manifestă activitate antifungică și antibacteriană mai mare decât tiosemicarbazonele necomplexate.

Autorii lucrării [29] au sintetizat și caracterizat patru noi compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei (HBzpytsc) și 4-metiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei (HBzpytsc4Me), cu formulele generale: [Cu(Bzpytsc4Me)(Cl)]<sub>2</sub> (Fig.12A), [Cu(Bzpytsc4Me)Br]<sub>2</sub> (Fig.12B), [Cu(HBzpytsc)Cl] (Fig.12C) și

[Cu(HBzpytsc)Br] (Fig.12D). Analiza cu raze X a arătat că complexii [Cu(Bzpytsc4Me)(Cl)]<sub>2</sub> și [Cu(Bzpytsc4Me)Br]<sub>2</sub> au structuri dimerice, asamblate cu ajutorul ionilor de Cl cu rol de punte pentru compusul [Cu(Bzpytsc4Me)(Cl)]<sub>2</sub> și cu ajutorul ionilor de sulf ca rol de punte pentru compusul [Cu(Bzpytsc4Me)Br]<sub>2</sub>. În ambele structuri, ionii de Cu(II) au o geometrie piramidal-tetragonală distorsionată. Compușii [Cu(HBzpytsc)Cl] și [Cu(HBzpytsc)Br] sunt mononucleari, în care ionul de Cu(II) este tetracoordinat, prezentând o geometrie plan-pătrată ușor distorsionată, înconjurat de atomi de azot piridinic N(1), de azot iminic N(2), de sulf S(1) din ligandul HBzpytsc și de un atom de halogen (Fig.12).

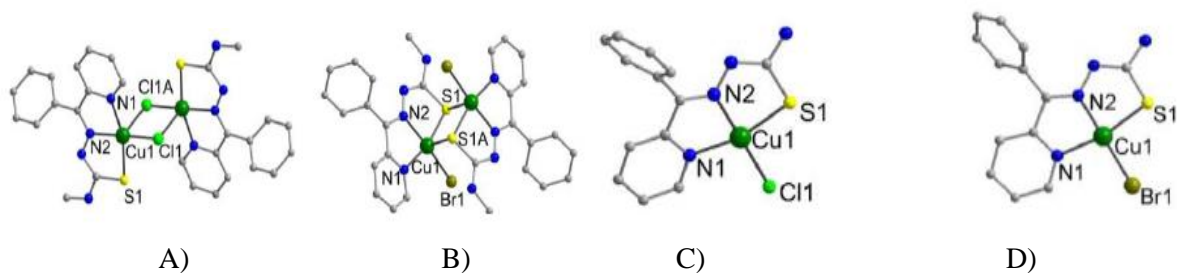


Fig.12. Structura compușilor coordinativi ai Cu(II) cu HBzpytsc și HBzpytsc4Me.

Studiul citotoxicității *in vitro* a complexelor împotriva HepG-2 (carcinom hepatocelular uman), NCI-H460 (carcinom pulmonar uman) și împotriva celulei HeLa (carcinom cervical uman) a indicat activitatea lor antitumorală promițătoare cu valori IC<sub>50</sub> destul de scăzute în intervalul 0,08 - 1,98 μM, care sunt de 83 de ori mai mici decât cele ale cisplatinei.

Autorii lucrării [30] au obținut și caracterizat compuși mono- și binucleari ai Cu(II) cu 4-metiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei (HBzpytsc4Me) cu formulele generale: [Cu(HBzpytsc4Me)(SO<sub>4</sub>)]H<sub>2</sub>O, [Cu(Bzpytsc4Me)(NO<sub>3</sub>)], [Cu<sub>2</sub>(Bzpytsc4Me)<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub>]H<sub>2</sub>O, [Cu(Bzpytsc4Me)Br]1/2H<sub>2</sub>O, [Cu<sub>2</sub>(Bzpytsc4Me)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, [Cu(Bzpytsc4Me)(N<sub>3</sub>)], [Cu(Bzpytsc4Me)(NCS)] și [Cu<sub>2</sub>(Bzpytsc4Me)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>].

Structura complexului binuclear [Cu<sub>2</sub>(Bzpytsc4Me)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] reprezintă un dimer non-centrosimetric, cu o geometrie piramidal-pătrată distorsionată, planul bazal fiind ocupat de tiosemicarbazonă și un ion de iod, în timp ce atomul de sulf din celălalt fragment de tiosemicarbazonă coordinată ocupă poziția apicală (Fig.13).

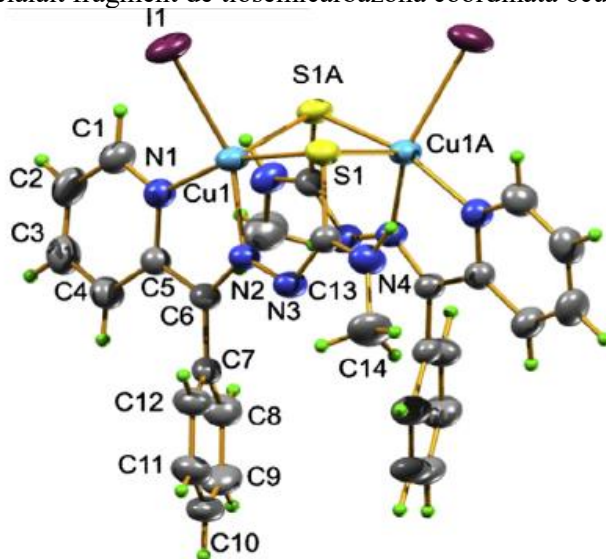
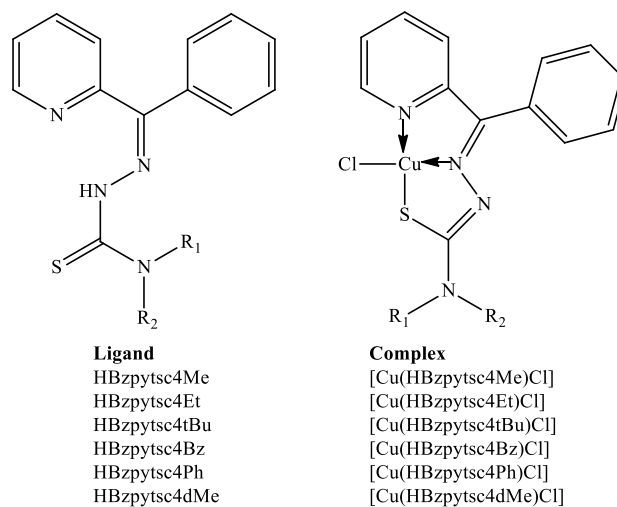


Fig.13. Structura complexului binuclear [Cu<sub>2</sub>(Bzpytsc4Me)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>].

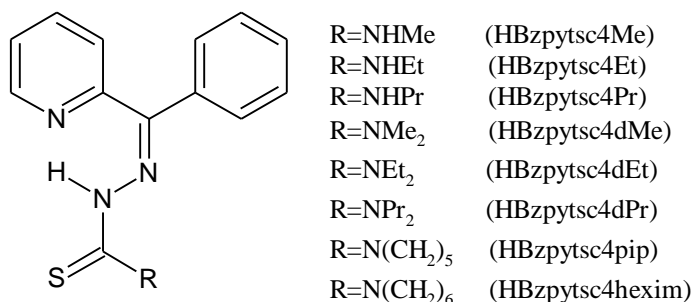
În urma interacțiunii clorurii de cupru(II) cu tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei cu diferiți substituenți în poziția patru, autorii lucrării [31] au obținut șase compuși coordinativi (Fig.14). Liganzii tridentati mono-anionici coordonează la ionul central de Cu (II) printr-un atom de azot piridinic, un atom de azot iminic și prin atomul de sulf, a patra poziție de coordinare fiind ocupată de un atom de clor. Astfel, ionul central obține înconjurare plan-pătrată (Fig.14).



**Fig.14.** Compușii Cu(II) cu tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei cu diferiți substituenți în poziția patru.

Rezultatele screening-ului din lucrare demonstrează că complexii de Cu(II) cu acești liganzi sunt mai buni inhibitori ai topoII $\alpha$  în comparație cu liganzii necoordinați, iar complexul [Cu(HBzpytsc4tBu)Cl] inhibă topoII $\alpha$  într-un mod dependent de doză. În plus, complexul [Cu(HBzpytsc4tBu)Cl] pare, de asemenea, a fi mai eficient împotriva MDA-MB-231 (1,01  $\mu$ M) și a liniei celulare a cancerului de sân MCF7 (0,248  $\mu$ M) în comparație cu ceilalți complecși.

În lucrarea [32] a fost prezentată sinteza și caracterizarea fizico-chimică a complecșilor cuprului(II) cu tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei și diferiți substituenți în poziția patru a fragmentului tiosemicarbazidic (R= metil-, etil-, propil-, dimetil-, dietil-, dipropil, 3-piperidinil- și 3-hexametileniminil) (Fig.15). Atât tiosemicarbazonele neutre, cât și cele anionice, se comportă ca liganzi tridentati și coordonează la ionul central de Cu(II) prin atomul de azot piridinic, de azot azometinic și prin atomul de sulf tionic/tiolic, iar al patrulea (și al cincilea) loc de coordonare este ocupat de atomi de clor.

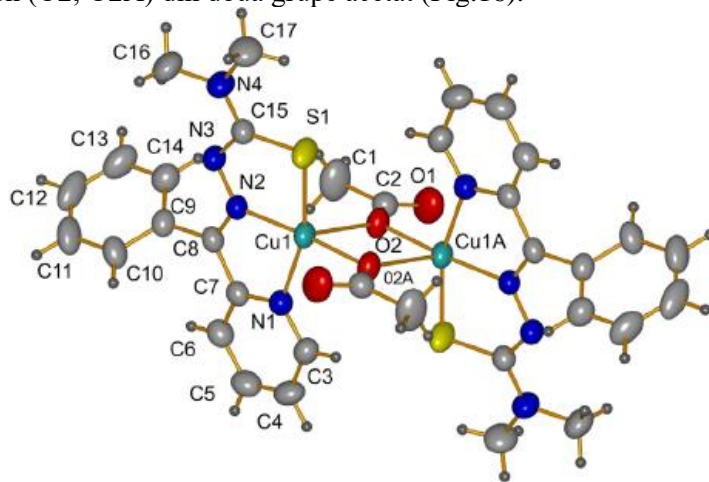


**Fig.15.** Schema diferitor tiosemicarbazone ale 2-benzoilpiridinei cu substituenți la N4.

Au fost efectuate testări antifungice ale unor tiosemicarbazone funcționalizate în inelul piridinic și ale complecșilor acestora cu ioni de Cu(II). Majoritatea dintre tiosemicarbazone nu inhibă creșterea fungilor *Aspergillus niger*; HBzpytsc4dMe și HBzpytsc4pip sunt cei mai activi dintre liganzi și [Cu(Bzpytsc4pip)Cl] și [Cu(Bzpytsc4hexim)Cl] sunt cei mai activi complecși de Cu(II). Este de menționat activitatea inhibitoare superioară a acestora împotriva *Paecilomyces variotii*. În unele cazuri, aceiași complecși de Cu(II) sunt activi, pe când tiosemicarbazonele sunt inactice (de exemplu, HBzpytsc4Me și HBzpytsc4Et). În schimb, unele tiosemicarbazone sunt active, iar complecșii lor de Cu(II) sunt inactivi (de exemplu, [Cu(Bzpytsc4dMe)Cl] și [Cu(Bzpytsc4dEt)Cl]).

Autorii lucrării [33] au obținut șase compuși coordinați ai Cu(II) cu 4,4-dimetiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei HBzpytsc4dMe cu formulele respective: [Cu<sub>2</sub>(Bzpytsc4dMe)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>]H<sub>2</sub>O, [Cu<sub>2</sub>(Bzpytsc4dMe)<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub>], [Cu(Bzpytsc4dMe)NO<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, [Cu(Bzpytsc4dMe)N<sub>3</sub>]·H<sub>2</sub>O, [Cu(Bzpytsc4dMe)NCS]H<sub>2</sub>O și [Cu(Bzpytsc4dMe)I]. Structura moleculară a compusului [Cu<sub>2</sub>(Bzpytsc4dMe)<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub>] a fost determinată utilizând studii de difracție a

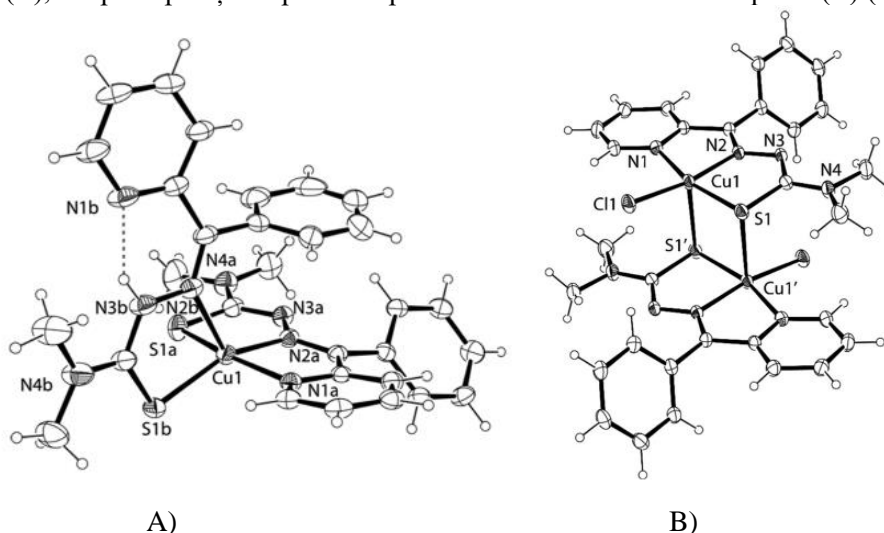
razelor X pe monocristale. Aceasta conține doi ioni de Cu(II), în care fiecare ion Cu(II) este pentacoordinat cu un atom de azot azometinic N2, unul de azot piridinic N1, un atom de sulf S1 al fragmentului tiosemicarbazidic și cu doi atomi de oxigen (O2, O2A) din două grupe acetat (Fig.16).



**Fig.16.** Structura moleculară a complexului  $[Cu_2(Bzpytsc4dMe)_2(OAc)_2]$ .

În lucrarea [34] au fost caracterizați doi compuși coordinați ai Cu(II) cu 4,4-dimetil-3-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei (HBzpytsc4dMe). Structura  $[Cu(HBzpytsc4dMe)(Bzpytsc4dMe)]ClO_4$  include patru cationi complecși în unitatea asimetrică, fiecare având aceeași geometrie de coordinare. Ionul de Cu(II) are înconjurare piramidal-tetragonală distorsionată, unde ligandul deprotonat acționează ca un chelat tridentat (N–N–S), în timp ce ligandul neutru acționează ca un chelat bidentat (N–S). Ligandul coordonat bidentat se găsește în forma sa izomerică Z care este incapabilă de coordinare ca ligand tridentat. Pozițiile inelelor fenil și piridil sunt inversate în comparație cu ligandul tridentat deprotonat, care se află în forma sa izomerică E (Fig.17A).

Structura complexului  $[Cu(Bzpytsc4dMe)Cl]$  constă din entități dimerice în care ionii Cu(II) se găsesc într-o geometrie piramidal-tetragonală, fiind pentacoordinați. Tiosemicarbazona monodeprotonată și un atom de clor sunt în poziție axială. Atomii de sulf ai liganzilor tridentați îndeplinesc rolul de punți între doi ioni complecși de Cu(II), ocupând pozițiile apicale în poliedrele de coordinare ale cuprului(II) (Fig.17B).



**Fig.17.** Structura compușilor  $[Cu(HBzpytsc4dMe)(Bzpytsc4dMe)]ClO_4$  (A) și  $[Cu(Bzpytsc4dMe)Cl]$  (B).

Rezultatele citotoxicității tiosemicarbazonei HBzpytsc4dMe asupra celulelor *Pgp* au demonstrat activitate antiproliferativă pronunțată contra celulelor KB31 ( $-Pgp$ ), cu o valoare a  $IC_{50}$  ( $p < 0,001$ ), și este de 13,2 ori

mai citotoxic față de celulele KBV1 (+Pgp) comparativ cu celulele KB31 (-Pgp). De remarcat că tiosemicarbazona HBzpytsc4dMe a arătat o activitate a Pgp-ATPazei de 7,9 ori mai mare decât martorul ( $p < 0.001$ ), iar compusul [Cu(Bzpytsc4dMe)Cl] a dus la o creștere a activității Pgp-ATPazei de 7,6 ori în raport cu martorul, valoare comparabilă cu HBzpytsc4dMe necoordinat.

În rezultatul coordinării dintre clorura de cupru(II) și 4-etiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei HBzpytsc4Et a fost obținut complexul [Cu(Bzpytsc4Et)Cl] [35], care are o geometrie plan-pătrată. Ionul de Cu(II) este poziționat aproximativ în planul celor patru atomi donori, dintre care trei (NNS) sunt ai HBzpytsc4Et, al patrulea loc de coordinare fiind ocupat de ionul clorură.

Studiul *in vitro* al activității antitumorale a HBzpytsc4Et și a complexului ei cu ioni de Cu(II) a fost realizat pe celulele de cancer A549 (celule canceroase pulmonare umane) și pe celulele normale L929, utilizând testul MTT, iar rezultatele au fost comparate cu activitatea cisplatinei. Astfel, compusul [Cu(Bzpytsc4Et)Cl] a prezentat activitate citotoxică semnificativă, dar mai mică decât cisplatina. Valorile IC<sub>50</sub> ale ambilor complecși sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8

Valorile IC<sub>50</sub> (μM) pentru compusul [Cu(Bzpytsc4Et)Cl]

Compusul	IC <sub>50</sub> μM	
	A549	L929
[Cu(BzPytsc4Et)Cl]	56.07	>800
Cisplatina	18	6

În altă lucrare [36] au fost obținuți și caracterizați compușii coordinativi ai Cu(II) cu N(4)-feniltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei (HBzpytsc4Ph), cu formula generală [Cu(Bzpytsc4Ph)X], în care X<sup>-</sup> = Cl, Br, NO<sub>3</sub>, NCS, N<sub>3</sub>. Structurile cristaline ale complecșilor [Cu(Bzpytsc4Ph)Cl] și [Cu(Bzpytsc4Ph)NCS] au fost determinate folosind difracția razelor X pe monocristale. Astfel, compusul [Cu(Bzpytsc4Ph)Cl] constă din entități dimerice, în care ionii de Cu(II) se găsesc într-o geometrie piramidal-tetragonală, fiind pentacoordinați. Atomul de clor îndeplinește rolul de punte între doi ioni de Cu(II), ocupând poziția apicală în poliedrul de coordinare al cuprului. Compusul [Cu(Bzpytsc4Ph)NCS] are o geometrie plan-pătrată, în care tiosemicarbazona coordinează prin setul clasic de atomi NNS, iar a patra poziție este ocupată de un atom de azot al grupării NCS<sup>-</sup>.

Ligandul și cei cinci complecși ai acestuia cu Cu(II) au fost testați la activitate antimicrobiană. Ca organisme de testare au fost utilizate două bacterii Gram-pozitive și trei bacterii Gram-negative: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus sp.* (Gram-pozitiv), *Escherichia coli*, *Salmonella paratyphi*, *Vibrio cholerae O1* (Gram-negative). S-a observat că ligandul HBzpytsc4Ph este activ împotriva *Staphylococcus aureus* și inactiv împotriva celorlalte specii. Din cei cinci complecși de Cu(II), patru s-au dovedit a fi activi împotriva unui singur tip de microorganism în studiu, și anume – *Vibrio cholerae O1*. Complexul [Cu(Bzpytsc4Ph)N<sub>3</sub>] s-a dovedit a fi activ împotriva *Vibrio cholerae* și *Salmonella paratyphi*.

Autorii lucrării [37] au obținut compuși coordinativi ai Cu(II) cu N(4)-o-, N(4)-m- și N(4)-p-clorofeniltiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei. S-a studiat activitatea bactericidă a liganzilor și complecșilor de Cu(II) cu acești liganzi (Tab.9).

Tabelul 9

Rezultatele screening-ului proprietăților antibacteriene, μg/cm<sup>3</sup> (6,0 – nu are activitate)

Compusul	1000 <sup>a</sup>	Compusul	1000 <sup>a</sup>
HBzpytsc4oClPh	8,0	[Cu(Bzpytsc4oClPh)Cl]	8,1
HBzpytsc4mClPh	7,1	[Cu(Bzpytsc4mClPh)Cl]	6,0
HBzpytsc4pClPh	6,0	[Cu(Bzpytsc4pClPh)Cl]	7,1

S-a constatat că atât tiosemicarbazonele, cât și complecșii lor cu ioni Cu(II) prezintă fie activitate de inhibare modestă, fie lipsa acesteia, împotriva *Paecilomyces variotii*. Totuși, N(4)-o-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei (HBzpytsc4oClPh) și compusul coordinativ al Cu(II) cu aceasta, [Cu(Bzpytsc4oClPh)Cl], s-au dovedit a fi mai activi decât ceilalți compuși. Ligandul HBzpytsc4oClPh a arătat activitate semnificativă contra celulelor de leucemie TG1 la concentrații de  $1,2 \cdot 10^{-8}$  M.

Autorii lucrării [38] au caracterizat opt compuși coordinativi ai Cu(II) cu N(4),N(4)-(butan-1,4-dii)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei (HBzpytsc4But) cu formula generală  $\text{Cu}(\text{Bzpytsc4But})\text{X}$ , în care  $\text{X}^- = \text{N}_3, \text{Cl}, \text{NO}_3, \text{NCS}, \text{ClO}_4, \text{Br}, \text{SH}$  și CN. Structurile compușilor  $\text{Cu}(\text{Bzpytsc4But})\text{Cl}$ ,  $\text{Cu}(\text{Bzpytsc4But})\text{Br}$  și  $\text{Cu}(\text{Bzpytsc4But})\text{SH}$  au fost determinate cu ajutorul difracției razelor X pe monocristale. Tiosemicarbazona se comportă ca ligand tridentat, coordinând prin atomii NNS. Complexul  $\text{Cu}(\text{Bzpytsc4But})\text{Cl}$  este un dimer centrosimetric cu punți de clor. Atomii de cupru sunt pentacoordinați, având geometria piramidal-tetragonală (Fig.18A). Compușii  $\text{Cu}(\text{Bzpytsc4But})\text{Br}$  și  $\text{Cu}(\text{Bzpytsc4But})\text{SH}$  sunt monomerici, ionul de Cu(II) având numărul de coordinare patru și o geometrie plan-pătrată (Fig.8B și C).

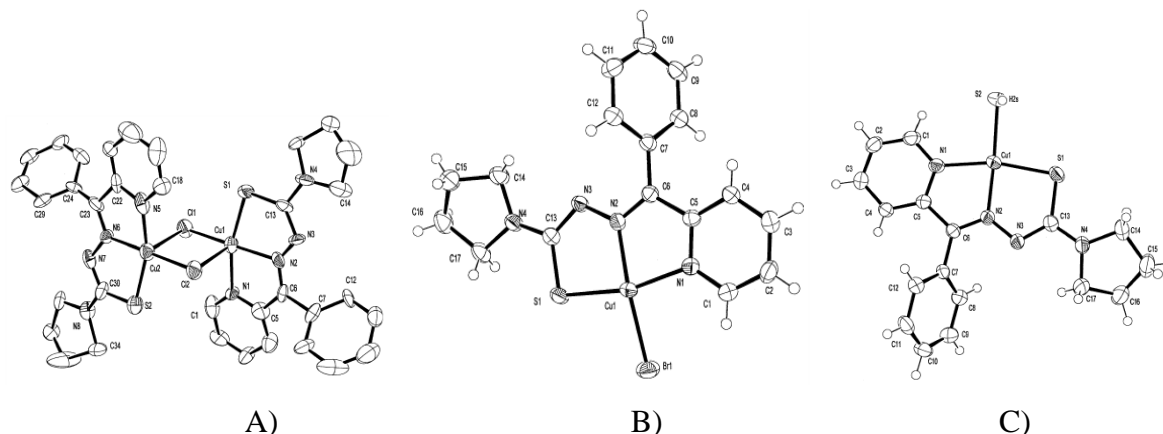


Fig.18. Structurile cristaline ale complexelor  $\text{Cu}(\text{Bzpytsc4But})\text{Cl}$  (A),  $\text{Cu}(\text{Bzpytsc4But})\text{Br}$  (B) și  $\text{Cu}(\text{Bzpytsc4But})\text{SH}$  (C).

În lucrarea [39] au fost obținuți și caracterizați șase noi complecși de Cu(II) cu N(4)-ciclohexiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei (HBzpytsc4Chex). Cinci dintre complecși au formula generală  $[\text{Cu}(\text{Bzpytsc4Chex})\text{X}]$ , în care  $\text{X}^- = \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_3, \text{NCS}, \text{N}_3$ . Complexul preparat din sulfat de cupru(II) are compoziția  $[\text{Cu}_2(\text{Bzpytsc4Chex})_2\text{SO}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . În toți compușii, ligandul HBzpytsc4Chex este deprotonat și anionii ( $\text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{NO}_3^-, \text{NCS}^-, \text{N}_3^-, \text{SO}_4^{2-}$ ) sunt coordinați la ionul de Cu(II). Datele magnetice și spectroscopice indică o geometrie plan-pătrată pentru compușii  $[\text{Cu}(\text{Bzpytsc4Chex})\text{Cl}]$ ,  $[\text{Cu}(\text{Bzpytsc4Chex})\text{NO}_3]$ ,  $[\text{Cu}(\text{Bzpytsc4Chex})\text{NCS}]$  și  $[\text{Cu}(\text{Bzpytsc4Chex})\text{N}_3]$ , în timp ce complecșii  $[\text{Cu}(\text{Bzpytsc4Chex})\text{Br}]$  și  $[\text{Cu}_2(\text{Bzpytsc4Chex})_2\text{SO}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  au înconjurare piramidal-tetragonală. Conform difracției razelor X, compusului  $[\text{Cu}(\text{Bzpytsc4Chex})\text{Br}]$  îi este caracteristică aranjarea planară a tiosemicarbazonei față de ionii metalici, la care coordonează prin atomii NNS. Pe de altă parte, atomul de sulf servește ca punte între ionii de Cu(II) de la fragmente diferite, generând dimeri. A cincea poziție, axială, în poliedrul de coordinare al cuprului(II) este ocupată de atomul de sulf-punte de la o moleculă vecină. În final, se realizează o geometrie piramidal-pătrată a atomilor de Cu(II).

N(4)-ciclohexiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei (HBzpytsc4Chex) și compușii săi cu Cu(II) au fost testați la activitate antimicrobiană pe următoarele specii Gram-pozitive: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus sp.* și Gram-negative: *Escherichia coli*, *Salmonella paratyphi*, *Vibrio cholerae O1*.

S-a constatat că ligandul HBzpytsc4Chex este inactiv, pe când compușii săi ai Cu(II) sunt activi. Complecșii  $[\text{Cu}(\text{Bzpytsc4Chex})\text{Cl}]$  și  $[\text{Cu}(\text{Bzpytsc4Chex})\text{NO}_3]$  s-au dovedit a fi activi împotriva *Bacillus sp.*, *V. cholerae O1* și *S. aureus*. Compusul  $[\text{Cu}_2(\text{Bzpytsc4Chex})_2\text{SO}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  a prezentat activitate împotriva *Bacillus sp.*, *V. cholerae O1* și *S. paratyphi*. Compusul  $[\text{Cu}(\text{Bzpytsc4Chex})\text{N}_3]$  a fost activ împotriva *V. Cholerae* și *S. Paratyphi*, iar compușii  $[\text{Cu}(\text{Bzpytsc4Chex})\text{Br}]$  și  $[\text{Cu}(\text{Bzpytsc4Chex})\text{NCS}]$  au prezentat activitate împotriva *V. cholerae O1*.

Structura complexului dimeric  $[\text{Cu}_2(\text{Bzpytsc4Chex})_2(\text{CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)$  conține fragmentul cationic  $[\text{Cu}_2(\text{Bzpytsc4Chex})_2(\text{CH}_3\text{COO})]^+$  și un anion perclorat [40]. Fiecare dintre cei doi ioni de Cu(II) este tetracoordinat și adoptă o geometrie plan-pătrată, asamblată din atomii de azot piridinici (N(4)/(N(8))), atomii de azot azometinici (N(3)/N(7)) și din atomi de sulf tiolici (S(1)/S(2)), iar al patrulea loc de coordinare este ocupat de atomii de oxigen carboxilici (O(1)/(2)) din grupări acetat.

Rezultatele din lucrarea [40], axate pe studiul activității anticancer, au demonstrat că N(4)-ciclohexiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei HBzpytsc4Chex nu are activitate anticancer ( $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$ ), pe când complexul  $[\text{Cu}_2(\text{Bzpytsc4Chex})_2(\text{CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)$ , obținut în rezultatul coordinării acesteia la ionii de Cu(II), manifestă o

citotoxicitate ridicată împotriva celulelor K562 de leucemie umană ( $IC_{50} = 0,37 \pm 0,028 \mu\text{M}$ ). În calitate de comparare s-a folosit și cisplatină ( $1,16 \pm 0,28 \mu\text{M}$ ).

Un complex descris în [25] cu formula generală  $[\text{Cu}(\text{Bzpytsc4Chex})\text{Cl}]$  a fost obținut la interacțiunea clorurii de  $\text{Cu}(\text{II})$  cu  $\text{N}(4)$ -ciclohexiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei ( $\text{HBzpytsc4Chex}$ ). Tiosemicarbazona  $\text{HBzpytsc4Chex}$  se comportă ca un ligand tridentat, care coordonează la ionul central de  $\text{Cu}(\text{II})$  prin atomul de azot piridinic  $\text{N}(1)$ , de azot azometinic  $\text{N}(2)$  și printr-un atom de sulf tiolic, iar al patrulea loc de coordonare îl ocupă un atom de clor.

Autorii lucrării [41] au sintetizat trei noi compuși coordinativi ai  $\text{Cu}(\text{II})$  cu  $\text{N}(4)$ -orto,  $\text{N}(4)$ -meta și  $\text{N}(4)$ -para-tolil- tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei ( $\text{HBzpytsc4oT}$ ,  $\text{HBzpytsc4mT}$  și  $\text{HBzpytsc4pT}$ ). Tiosemicarbazonele coordonează la ionul central prin setul clasic NNS, a patra poziție în poliedrul de coordonare fiind ocupată de un atom de clor.

În aceeași lucrare a fost analizată activitatea antifungică a liganzilor și a compușilor coordinativi ai  $\text{Cu}(\text{II})$  cu acești liganzi împotriva *Candida albicans* (Tab.10).

Tabelul 10

Testări antifungice ale liganzilor și compușilor coordinativi ai  $\text{Cu}(\text{II})$ 

Compusul	MIC		Compusul	MIC	
	( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )		( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )
$\text{HBzpytsc4oT}$	2	6	$[\text{Cu}(\text{HBzpytsc4oT})\text{Cl}_2]$	1	2
$\text{HBzpytsc4mT}$	8	23	$[\text{Cu}(\text{HBzpytsc4mT})\text{Cl}_2]$	0,3	0,5
$\text{HBzpytsc4pT}$	0,3	0,7	$[\text{Cu}(\text{HBzpytsc4pT})\text{Cl}_2]$	0,1	0,3
-	-	-	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	64	375

Pentru cele trei tiosemicarbazone s-a constatat că MIC este mai mic de  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$  ( $23 \mu\text{mol}/\text{L}$ ), iar pentru complecși – în diapazonul  $1 - 0,1 \mu\text{g}/\text{mL}$  ( $2 - 0,3 \mu\text{mol}/\text{L}$ ). Aceste valori sunt inferioare în comparație cu cele raportate în literatura de specialitate pentru medicamentele utilizate clinic, cum ar fi amfotericina B, cu MIC în intervalul  $2 - 25 \mu\text{g}/\text{mL}$ .

**Concluzii**

Complecșii  $\text{Cu}(\text{II})$  cu tiosemicarbazonele 2-acetil și 2-benzoilpiridinei și derivații lor generează atât monomeri, cât și dimeri. În dependență de substituenții din tiosemicarbazone, precum și de natura anionilor anorganici sau organici folosiți în sinteză, asamblarea dimerilor poate fi realizată prin intermediul a unui sau doi atomi ai anionilor sau prin intermediul atomilor de sulf tiolici din fragmentul tiosemicarbazidic. Mai rar se întâlnesc și cazuri de punți mixte: sulf tiolic și atomi ai anionilor. Numărul de coordonare al ionilor de  $\text{Cu}(\text{II})$  în complecșii cu tiosemicarbazonele 2-acetil/2-benzoilpiridinei variază de la patru la șase, iar geometria de coordonare este plan-pătrată, octaedrică sau, cel mai frecvent, piramidal-tetragonală, care deseori este deformată. Complecșii cu tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și derivații acesteia cu substituenți în poziția  $\text{N}4$  sunt mai activi decât cei fără substituenți. Activitatea biologică depinde de natura și numărul substituenților, derivații disubstituiți fiind mai activi.

**Referințe:**

1. KHAN, T., AHMAD, R., JOSHI, S., and KHAN, A.R. Anticancer potential of metal thiosemicarbazone complexes: A review. In: *Der Chem. Sin.*, 2015, vol.6, no.12, p.1–11. ISSN: 0976-8505
2. JAMAL, S.E., IQBAL, A., RAHMAN, K.A., and TAHMEENA, K. Thiosemicarbazone Complexes as Versatile Medicinal Chemistry Agents: A Review. In: *J. Drug Deliv. Ther.*, 2019, vol.9, no.3, p.689–703. doi: 10.22270/jddt.v9i3.2888.
3. SAU, D.K., BUTCHER, R.J., CHAUDHURI, S., and SAHA, N. Spectroscopic, structural and antibacterial properties of copper(II) complexes with bio-relevant 5-methyl-3-formylpyrazole  $\text{N}(4)$ -benzyl- $\text{N}(4)$ -methylthiosemicarbazone. In: *Mol. Cell. Biochem.*, 2003, vol.253, p.21–29. doi: 10.1023/A:1026041032078.
4. WEST D.X., et al. Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies. In: *Coord. Chem. Rev.*, 1993, vol.123, p.49–71. doi: 10.1016/0010-8545(93)85052-6.
5. SANTINI, C., PELLEI, M., GANDIN, V., PORCHIA, M., TISATO, F., and MARZANO, C. Advances in copper complexes as anticancer agents. In: *Chem. Rev.*, 2014, vol.114, p.815–862. doi: 10.1021/cr400135x.
6. QI, J., WANG, X., LIU, T., KANDAWA-SCHULZ, M., WANG, Y., and ZHENG, X. Synthesis, antiproliferative activity and mechanism of copper(II)-thiosemicarbazone complexes as potential anticancer and antimicrobial agents. In: *J. Coord. Chem.*, 2020, p.1–14. doi: 10.1080/00958972.2020.1768378.
7. BISWAS N. et al. Example of two novel thiocyanato bridged copper (II) complexes derived from substituted



- thiosemicarbazone ligand: structural elucidation, DNA/albumin binding, biological profile analysis, and molecular docking study. In: *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2018. doi: 10.1080/07391102.2018.1503564.
8. MOKHTARUDDIN, N.S.M., YUSOF, E.N.M., RAVOOF, T.B.S.A., TIEKINK, E.R.T., VEERAKUMARASIVAM, A. and TAHIR, M.I.M. Unusual saccharin-N,O (carbonyl) coordination in mixed-ligand copper(II) complexes: Synthesis, X-ray crystallography and biological activity. In: *J. Mol. Struct.*, 2017, vol.1139, p.1–9. doi: 10.1016/j.molstruc.2017.03.037.
  9. ZEGLIS, B.M., DIVILOV, V., and LEWIS, J.S. Role of Metalation in the Topoisomerase II $\alpha$  inhibition and anti-proliferation activity of a series of  $\alpha$ -heterocyclic-N 4-substituted thiosemicarbazones and their Cu(II) complexes. In: *J. Med. Chem.*, 2011, vol.54, p.2391–2398. doi: 10.1021/jm101532u.
  10. SOVARI, S.N., and ZOBI, F. Recent Studies on the Antimicrobial Activity of Transition Metal Complexes of Groups 6–12. In: *Chemistry (Easton)*, 2020, vol.2, p.418–452. doi: 10.3390/chemistry2020026.
  11. KAUSHAL, M., *et al.* Synthesis of 2-acetylpyridine-N-substituted thiosemicarbazones of copper(ii) with high antimicrobial activity against methicillin resistant *S. aureus*, *K. pneumoniae* 1 and *C. albicans*. In: *New J. Chem.*, 2019, vol.43, p.11727–11742. doi: 10.1039/c9nj01459d.
  12. [12] KUMBHAR, A.S., PADHYE, S.B., WEST, D.X., and LIBERTA, A.E. Electrochemical studies of copper(II) 2-acetylpyridine-4N-dialkylthiosemicarbazones. Relation to their spectral, magnetic, and biological properties. In: *Transit. Met. Chem.*, 1991, vol.16, p.276–279. doi: 10.1007/BF01032852.
  13. WEST, D.X., THIENTANAVANICH, I., and LIBERTA, A.E. Copper(II) complexes of 6-methyl-2-acetylpyridine N(4)-substituted thiosemicarbazones. In: *Transit. Met. Chem.*, 1995, vol.20, p.303–308. doi: 10.1007/BF00143498.
  14. JANSSON, P.J., SHARPE, P.C., BERNHARDT, P.V., and 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: *J. Med. Chem.*, 2010, vol.53, p.5759–5769. doi: 10.1021/jm100561b.
  15. JAIN, S.K., GARG, B.S., and BHOON, Y.K. Characterization of copper(II) complexes of N4,N4-disubstituted thiosemicarbazones of 2-acetylpyridine by combined evaluation of electronic and ESR parameters. In: *Spectrochim. Acta*, 1986, vol.42A, no.9, p.959–968. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(86\)80003-4](https://doi.org/10.1016/0584-8539(86)80003-4).
  16. WEST, D.X., CARLSON, C.S., GALLOWAY, C.P., LIBERTA, A.E., and DANIEL, C.R. Transition metal ion complexes of thiosemicarbazones derived from 2-acetylpyridine. Part 6. The chemical and antifungal properties of 2-acetylpyridine-4N-diethyl- and 4N-dipropylthiosemicarbazones and their copper(II) complexes. In: *Transit. Met. Chem.*, 1990, vol.15, p.91–95. doi: 10.1007/BF01023893.
  17. HABA, P. *et al.* Synthesis , structural study and X-ray structure determination of transition metal complexes of 4-phenyl-1-(1-(pyridin-2-yl) ethylidene) thiosemicarbazide. In: *J. Appl. Chem.*, 2019, vol.12, no.8, p.1–11. doi: 10.9790/5736-1208010111.
  18. WANG, Y.T., FANG, Y., ZHAO, M., LI, M.X., JI, Y.M., and HAN, Q.X. Cu(II), Ga(III) and In(III) complexes of 2-acetylpyridine: N (4)-phenylthiosemicarbazone: Synthesis, spectral characterization and biological activities. In: *Medchemcomm*, 2017, p.2125–2132. doi: 10.1039/c7md00415j.
  19. PIRI, Z., MORADI-SHOEILI, Z., and ASSOUD, A. New copper(II) complex with bioactive 2-acetylpyridine-4N-p-chlorophenylthiosemicarbazone ligand: Synthesis, X-ray structure, and evaluation of antioxidant and antibacterial activity. In: *Inorg. Chem. Commun.*, 2017, p.1–22. doi: 10.1016/j.inoche.2017.08.005.
  20. MENDES, I.C., MOREIRA, J.P., MANGRICH, A.S., BALENA, S.P., RODRIGUES, B.L., and BERARDO, H. Coordination to copper(II) strongly enhances the in vitro antimicrobial activity of pyridine-derived N(4)-tolyl thiosemicarbazones. In: *Polyhedron*, 2007, p.1–8. doi: 10.1016/j.poly.2007.03.002.
  21. WEST, D.X., JASINSKI, J.P., JASINSKI, J.M., and BUTCHER, R.J. Structural and spectral studies of binuclear copper(II) 2-acetylpyridine 3-azacyclothiosemicarbazones with sulfato bridges. In: *J. Chem. Crystallogr.*, 1999, vol.29, no.10, p.1089–1095. doi: 10.1023/A:1009501623403.
  22. BUTCHER, R.J., and WEST, D.X. Structure of the copper(II) complex of 2-acetylpyridine hexamethyl-eneiminylthiosemicarbazone, [Cu(Lhexim)Br]. In: *Transit. Met. Chem.*, 1993, vol.18, p.449–452. <https://doi.org/10.1007/BF00136601>
  23. WEST, D.X., CARLSON, C.S., and LIBERTA, A.E. Transition metal ion complexes of thiosemicarbazones derived from 2-acetylpyridine. Part 10. A comparison of the chemical and antifungal properties of the copper(II) complexes of 2-acetylpyridine 3-pyrrolidinyl-, 3-piperidinyl-, 3-hexamethyleneiminyl- and 3-azabicyclo[3,2, 2]-nonylthiosemicarbazones. In: *Transit. Met. Chem.*, 1991, vol.16, p.271–275. doi: 10.1007/BF01127871.
  24. WEST, D.X., GEBREMEDHIN, H., BUTCHER, R.J., JASINSKI, J.P., and LIBERTA, A.E. Structures of nickel(II) and copper(II) complexes of 2-acetylpyridine azacyclothiosemicarbazones. In: *Polyhedron*, 1993, vol.12, no.20, p.2489–2497. doi: 10.1016/S0277-5387(00)83074-0.
  25. WEST, D.X., BILLEH, I.S., JASINSKI, J.P., JASINSKI, J.M., & BUTCHER, R.J. Complexes of N(4)-cyclohexylthiosemicarbazones and N(4)-cyclohexylthiosemicarbazones derived from 2-formyl-, 2-acetyl- and 2-benzoylpyridine. In: *Transit. Met. Chem.*, 1998, vol.23, p.209–214. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1015730522452>.
  26. SCOVILL, J.P., KLAYMAN, D.L., and FRANCHINO, C.F. 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones. 4. Complexes with Transition Metals as Antimalarial and Antileukemic Agents. In: *J. Med. Chem.*, 1982, vol.25, p.1261–1264. doi: 10.1021/jm00352a036.
  27. MILLER, M.C., *et al.* The cytotoxicity of 2-formyl and 2-acetyl-(6-picolyl)-4N-substituted thiosemicarbazones and

- their copper(II) complexes. In: *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 1998, vol.331, p.121–127. doi: 10.1002/(SICI)1521-4184(199804)331:4<121::AID-ARDP121>3.0.CO;2-T.
28. GUPTA, M., VAIDYA, DR.V.K. To Study the Synthesis and Biological Activity of Thiosemicarbazone-2-Benzoylpyridine Schiff's Base ligand and Its Cu (II) Transition Metal Complexes. In: *Int. Res. J. Pharm. Med. Sci.*, 2019, vol.2, no.2, p.39–41. ISSN(online): 2581-3277
  29. LIU, YA-HONG, LI, ANG, SHAO, JIA, SONG, XUE-QING, XIE, CHENG-ZHI, BAO, WEI-GUO, XU, JING-YUAN. Four Cu(II) complexes based on antitumor chelators: synthesis, structure, DNA binding/damage, HSA interaction and enhanced cytotoxicity In: *Dalt. Trans.*, 2016, p.1–13. doi: 10.1039/b000000x.
  30. JAYAKUMAR, K., SITHAMBARESAN, M., AISWARYA, N., and KURUP, M.R.P. Synthesis and spectral characterization of mono- and binuclear copper(II) complexes derived from 2-benzoylpyridine-N4-methyl-3-thiosemicarbazone: Crystal structure of a novel sulfur bridged copper(II) box-dimer. In: *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2015, vol.139, p.28–36. doi: 10.1016/j.saa.2014.11.042.
  31. CONNER, J.D., *et al.* Cu(II) Benzoylpyridine Thiosemicarbazone Complexes: Inhibition of Human Topoisomerase II $\alpha$  and Activity against Breast Cancer Cells. In: *Open J. Inorg. Chem.*, 2016, vol.6, p.146–154. doi: 10.4236/ojic.2016.62010.
  32. WEST, D.X., *et al.* Copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine 4N-substituted thiosemicarbazones. In: *Polyhedron*, 1995, vol.14, no.15–16, p.2189–2200. doi: [https://doi.org/10.1016/0277-5387\(95\)00010-P](https://doi.org/10.1016/0277-5387(95)00010-P).
  33. JAYAKUMAR, K., SITHAMBARESAN, M., ARAVINDAKSHAN, A.A., and KURUP, M.R.P. Synthesis and spectral characterization of copper(II) complexes derived from 2-benzoylpyridine-N4,N4-dimethyl-3-thiosemicarbazone: Crystal structure of a binuclear complex. In: *Polyhedron*, 2014, vol.75, p.50–56. doi: 10.1016/j.poly.2014.02.042.
  34. STACY, A.E., PALANIMUTHU, D., BERNHARDT, P.V., KALINOWSKI, D.S., JANSSON, P.J., and RICHARDSON, D.R. Structure-Activity Relationships of Di-2-pyridylketone, 2-Benzoylpyridine, and 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones for Overcoming Pgp-Mediated Drug Resistance. In: *J. Med. Chem.*, 2016, vol.59, p.8601–8620. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01050.
  35. MURALISANKAR, M., HARIBABU, J., BHUVANESH, N.S.P., KARVEMBU, R., and SREEKANTH, A. Synthesis, X-ray crystal structure, DNA/protein binding, DNA cleavage and cytotoxicity studies of N(4) substituted thiosemicarbazone based copper(II)/nickel(II) complexes. In: *Inorganica Chim. Acta*, 2016, vol.449, p.82–95. doi: 10.1016/j.ica.2016.04.043.
  36. JOSEPH, M., KURIAKOSE, M., KURUP, M.R.P., SURESH, E., KISHORE, A., and BHAT, S.G. Structural, antimicrobial and spectral studies of copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine N(4)-phenyl thiosemicarbazone. In: *Polyhedron*, 2006, vol.25, p.61–70. doi: 10.1016/j.poly.2005.07.006.
  37. WEST, D.X., KOZUB, N.M., and BAIN, G.A. Copper(II) complexes of 2-formyl-, 2-acetyl- And 2-benzoylpyridine N(4)-o-, N(4)-m-, N(4)-p-chlorophenylthiosemicarbazones. In: *Transit. Met. Chem.*, 1996, vol.21, p.52–57. doi: 10.1007/BF00166013.
  38. SREEKANTH, A., and KURUP, M.R.P. Structural and spectral studies on four coordinate copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine N(4),N(4)-(butane-1,4-diyl)thiosemicarbazone. In: *Polyhedron*, 2003, vol.22, p.3321–3332. doi: 10.1016/j.poly.2003.07.011.
  39. JOSEPH, M., SUNI, V., KURUP, M.R.P., NETHAJI, M., KISHORE, A., and BHAT, S.G. Structural, spectral and antimicrobial studies of copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine N(4)-cyclohexyl thiosemicarbazone. In: *Polyhedron*, 2004, vol.23, p.3069–3080. doi: 10.1016/j.poly.2004.09.026.
  40. YANG, M., LU, Y.L., LI, M.X., XU, X.W., and CHEN, L. Synthesis, crystal structures and biological evaluation of 2-benzoylpyridine N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone and its binuclear copper(II) complex. In: *Inorg. Chem. Commun.*, 2013, vol.35, p.117–121. doi: 10.1016/j.inoche.2013.06.011.
  41. MENDES, I.C., MOREIRA, J.P., SPEZIALI, N.L., MANGRICH, A.S., TAKAHASHI, J.A., and BERALDO, H. N(4)-tolyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazones and their copper(II) complexes with significant antifungal activity. Crystal structure of N(4)-para-tolyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazone. In: *J. Braz. Chem. Soc.*, 2006, vol.17, no.8, p.1571–1577. doi: 10.1590/S0103-50532006000800013.

**Notă:** Lucrarea a fost realizată cu suportul financiar al 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*”.

**Date despre autor:**

**Elena NEGUȚA**, doctorandă, Școala doctorală Științe Chimice, Universitatea de Stat din Moldova.

**E-mail:** elena.negutza@gmail.com

Prezentat la 11.05.2021

