

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2023

Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicina (biofarmaceutică). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii.

Cifrul proiectului 20.80009.5007.10

Ro

La etapa de raportare au fost sintetizate **28** tiosemicarbazone substituie în poziția N(4) în baza N(4)-alil-, N(4)-fenil- și N(4)-fluorofenil- N-ciclohexil-, N-hexil- și N-terț-butiltiosemicarbazone ale 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzoilpiridinelor și aldehidei 5-sulfosalicilice; cu uni acizi minerali și organici: azotic, clorhidric, cloroacetic, dicloroacetic, tricloroacetic, sulfosalicilic. În baza liganzilor sus numiți au fost găsite condițiile optime de sinteză a 73 de combinații coordinative ai cuprului și nichelului. Cu ajutorul spectroscopiei RMN a fost stabilit că în compoziția sărurilor este protonat atomul de azot piridinic. Prin metoda difracției de raze X a fost dovedită structura cristalină pentru **12** tiosemicarbazone sub formă de săruri și pentru 16 combinații coordinative ale Cu(II) și Ni(II). A fost stabilit că protonarea tiosemicarbazonelor duce la creșterea activității antiradicalice. Calculul reaprtiției densității electronice în compușii sintetizați a arătat ca protonarea fragmentului piridinic induce modificări ale suprafeței potențialului electrostatic molecular și ale descriptorilor moleculari, inclusiv electronegativitatea, duritatea chimică și indicele electrofil. Aceste modificări fac ca fragmentul cationic al tiosemicarbazonelor să fie mai favorabil pentru acceptarea electronilor și, astfel, contribuie la o majorarea activităților antiradicalice. Pentru tiosemicarbazonele N-ciclohexil-, N-hexil- și N-terț-butil ale 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzoilpiridinelor a fost cercetată activitatea antioxidantă prin metoda ABTS⁺, rezultatele căreia au demonstrat că potențialul antioxidant cel mai pronunțat îl manifestă N-ciclohexiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei cu (IC₅₀=5.1 ± 0.8 μM), care este de 7 ori mai activ în comparație cu substanța de referință Trolox. Compușii coordinativi cu aceleași tiosemicarbazone au proprietăți antioxidative moderate, cel mai bun rezultat fiind constatat la complexii de Ni(II) (IC₅₀=6.7 ± 0.6 μM) și Cu(II) (IC₅₀=10.1 ± 0.3 μM). Activitatea antioxidantă descrește după cum urmează: -ionul central: Mn²⁺ > Ni²⁺ > Zn²⁺ > Cu²⁺ >> Fe³⁺ >>> Co³⁺; -restul acid: Br⁻ ~ Cl⁻ > CH₃COO⁻ > ClO₄⁻ > NO₃⁻; -substituentul în poziția N(4) a tiosemicarbazonelor 2-acetilpiridinei: fenilacetamidă > hexil > terț-butil > ciclohexil; -substituentul din poziția N(1) a tiosemicarbazonelor: CH₃ > H > C₆H₅.

Compușii coordinativi Cu(Sf¹⁻⁶)L¹⁻²·nH₂O în diapazonul concentrațiilor 10⁻⁵-10⁻⁷ M manifestă activitatea antioxidantă cu concentrația de inhibare semimaximală (IC₅₀) în diapazonul 1.45 - >100. Asupra IC₅₀ influențează natura tiosemicarbazonelor și sulfanialmidelor, și pentru complexii cu compoziția asemănătoare se modifică conform următorului șir: **H₂L¹ > H₂L²; Str > Nor > Sfdz > Sfc > Etz > Sfz.** Compuși heterometalici Cu(II) - Bi(III) cu liganzi polidentati micști, tiosemicarbazona - aminopolicarboxilat (APC), cu formulele generale: Cu(HL){Bi(APC)}₂·nH₂O și Cu(L)Bi(APC)·nH₂O (n = 1 - 13, APC = edta⁴⁻ și cda⁴⁻), în care 4-metil- și 4-etil-tiosemicarbazonele 2-acetil- și 2-benzoilpiridinei sunt în formă monodeprotonată (L) sau nedeprotonată (HL). A fost determinată activitatea antibacteriană a compușilor heterometalici împotriva tulpinilor *S.aureus* și *B.cereus* și tulpinilor *E. coli* și *A. baumannii*. Rezultatele au demonstrat că cea mai mare activitate antimicrobiană a manifestat-o compusul [Cu(AcPyTSC-4Et)Bi(edta)]·5H₂O, fiind de cca 76 și 19 ori mai activ decât Furacilina (CMI = 4,67 μg/mL) în cazul tulpinilor *S.aureus* și *B.cereus*. Iar față de tulpina *C.albicans*, cel mai activ agent antifungic a fost

compusul $\text{Cu}(\text{FoPyTSC-4Et})\text{Bi}(\text{edta})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, cu CMI = 1,95 $\mu\text{g}/\text{mL}$, care este de cca 16 de ori mai activ decât Nistatina (CMI = 32,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

En

At the reporting stage, 28 N(4)-substituted thiosemicarbazones were synthesized based on N(4)-allyl-, N(4)-phenyl-, N(4)-fluorophenyl-, N-cyclohexyl-, N-hexyl- and N-tert-butylthiosemicarbazones of 2-formyl-, 2-acetyl-, and 2-benzoylpyridines and 5-sulfosalicylaldehyde and some mineral and organic acids: nitric, hydrochloric, chloroacetic, dichloroacetic, trichloroacetic, sulfosalicylic. Based on the above-mentioned ligands, the optimal conditions for the synthesis of 73 coordination compounds of copper and nickel were found. NMR spectroscopy was used to establish that the pyridinic nitrogen atom is protonated in the composition of the salts. The crystal structure of 12 thiosemicarbazones in the form of salts and 16 coordination combinations of Cu(II) and Ni(II) was proven by the X-ray diffraction method. Protonation of thiosemicarbazones increased antiradical activity. The calculation of the electron density reassignment in the synthesized compounds showed that the protonation of the pyridinic fragment induces changes in the molecular electrostatic potential surface and molecular descriptors, including electronegativity, chemical hardness and electrophilic index. These modifications make the cationic fragment of thiosemicarbazones more favorable for accepting electrons and thus contribute to an increase in antiradical activities. For the 2-formyl-, 2-acetyl- and 2-benzoylpyridine N-cyclohexyl-, N-hexyl- and N-tert-butyl thiosemicarbazones, the antioxidant activity was investigated by the ABTS⁺ method, the results of which demonstrated that 2-acetylpyridine N-cyclohexylthiosemicarbazone possesses the most pronounced antioxidant potential ($\text{IC}_{50}=5.1 \pm 0.8 \mu\text{M}$), which is 7 times more active compared to the reference substance Trolox. The coordination compounds with these thiosemicarbazones have moderate antioxidant properties, the best result being found for the complexes of Ni(II) ($\text{IC}_{50}=6.7 \pm 0.6 \mu\text{M}$) and Cu(II) ($\text{IC}_{50}=10.1 \pm 0.3 \mu\text{M}$). The antioxidant activity decreases as follows: -central ion: $\text{Mn}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > > \text{Fe}^{3+} > >> > \text{Co}^{3+}$; - the acid residue: $\text{Br}^- \sim \text{Cl}^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{ClO}_4^- > \text{NO}_3^-$; - the substituent in the N(4) position of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones: phenylacetamide $>$ hexyl $>$ tert-butyl $>$ cyclohexyl; - the substituent in the N(1) position of thiosemicarbazones: $\text{CH}_3 > \text{H} > \text{C}_6\text{H}_5$.

The coordination compounds $\text{Cu}(\text{Sf}^{1-6})\text{L}^{1-2}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ show antioxidant activity in the range of concentrations 10^{-5} - 10^{-7} M with the half-maximal inhibition concentration (IC_{50}) in the range of 1.45 - >100 . The IC_{50} value is influenced by the nature of thiosemicarbazones and sulfanilamides, and for complexes with similar composition it changes according to the following sequence: $\text{H}_2\text{L}^1 > \text{H}_2\text{L}^2$; Str $>$ Nor $>$ Sfdz $>$ Sfc $>$ Etz $>$ Sfz. Heterometallic compounds Cu(II) - Bi(III) with mixed polydentate ligands, thiosemicarbazone - aminopolycarboxylate (APC), with the general formulas: $\text{Cu}(\text{HL})\{\text{Bi}(\text{APC})\}_2\cdot n\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Cu}(\text{L})\text{Bi}(\text{APC})\cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n = 1 - 13$, APC = edta^{4-} and cdta^{4-}), in which the 2-acetyl- and 2-benzoylpyridine 4-methyl- and 4-ethyl-thiosemicarbazones are in the monodeprotonated (L) or neutral (HL) form. The antibacterial activity of the heterometallic compounds against *S.aureus*, *B.cereus*, *E. coli*, and *A. baumannii* strains was determined. The results demonstrated that the compound $[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Et})\text{Bi}(\text{edta})]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ showed the highest antimicrobial activity, being about 76 and 19 times more active than Furacilin (MIC = 4.67 $\mu\text{g}/\text{mL}$) in the case of *S.aureus* and *B.cereus* strains. The compound $\text{Cu}(\text{FoPyTSC-4Et})\text{Bi}(\text{edta})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ was the most active antifungal agent against *C.albicans* strain, with MIC = 1.95 $\mu\text{g}/\text{mL}$, which is about 16 times more active than Nystatin (MIC = 32.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$).