

**UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ
ȘTIINȚE BIOLOGICE, GEONOMICE, CHIMICE
ȘI TEHNOLOGICE**

Cu titlul de manuscris
C.Z.U.: 544.142.3:546.56:547.497(043)

RUSNAC ROMAN

**DESIGNUL ȘI SINTEZA COMPUȘILOR BIOLOGIC ACTIVI AI
UNOR METALE *3d* CU TIOSEMICARBAZONE
N(4)-SUBSTITUITE ALE DERIVAȚILOR 2-FORMILPIRIDINEI**

141.02 Chimie Coordinativă

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2022

Teza a fost elaborată în laboratorul de cercetării științifice ”Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică”, Universitatea de Stat din Moldova

Conducător științific:

Gulea Aurelian, academician, profesor universitar, doctor habilitat în științe chimice, Om Emerit al R. Moldova

Comisia de îndrumare:

Barbă Nicanor, doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar

Bulimestru Ion, doctor în științe chimice, conferențiar universitar

Bîrcă Maria, doctor în științe chimice, conferențiar universitar

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Bulimestru Ion, conferențiar universitar, doctor în științe chimice,
Universitatea de Stat din Moldova - *președinte*

Gulea Aurelian, academician, profesor universitar, doctor habilitat în științe chimice,
Universitatea de Stat din Moldova - *conducător științific, membru*

Pahonțu Elena Mihaela, doctor, profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie
"Carol Davila" din București, România - *referent*

Ungur Nicon, doctor habilitat în științe chimice, conferențiar universitar,
Institutul de Chimie - *referent*


Lozan Vasile, doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător,
Institutul de Chimie - *referent*

Sîrbu Angela, doctor în științe chimice, conferențiar universitar,
Universitatea de Stat din Moldova - *secretar*

Susținerea va avea loc la 07 aprilie 2022, ora 14⁰⁰ (bloc. IV, auditoriul 317), Universitatea de Stat din Moldova, str. Alexei Mateevici 60, MD-2009, Republica Moldova.

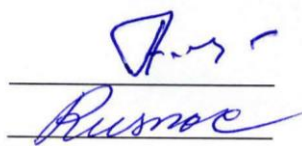
Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca Națională a Republicii Moldova, Biblioteca USM, pe pagina web a CNAA (<http://www.cnaa.md>) și (www.dspace.usm.md)

Rezumatul a fost expediat la 07.03.22

Secretar științific: **Sîrbu Angela**, doctor în științe chimice, conferențiar univesritar, 

Conducător științific: **Gulea Aurelian**, academician, profesor universitar,
doctor habilitat în științe chimice, Om Emerit al R. Moldova

Autor: **Rusnac Roman**



© Rusnac Roman, 2022

CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
1. COMBINAȚII COORDINATIVE ALE UNOR METALE 3d CU TIOSEMI-CARBAZONE N(4)-SUBSTITUITE ALE DERIVAȚILOR 2-FORMILPIRIDINEI.....	7
2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI CERCETARE.....	7
2.1 Sinteza tiosemicarbazonei N(4)-substituite HL ¹ -HL ¹⁰	7
2.2 Metode de sinteză a combinațiilor coordinative	11
2.3 Metode de cercetare	11
3. COMPUȘI COORDINATIVI AI UNOR ELEMENTE 3d CU N(4)-(ARIL/ALCHIL)-TIOSEMICARBAZONE ÎN BAZA DERIVAȚILOR 2-FORMILPIRIDINEI. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE.....	12
3.1 Structura și proprietățile biologice ale complexelor de cupru(II) cu N(4)-fenilacetamid-3-tiosemicarbazone.....	12
3.2 Combinații coordinative ale unor metale 3d cu N(4)-ciclohexil-3-tiosemicarbazone	13
3.3 Combinații coordinative ale cuprului(II) cu N(4)-hexil-3-tiosemicarbazone.....	15
3.4 Combinații coordinative ale cuprului(II) cu N(4)- <i>terț</i> -butil-3-tiosemicarbazone.....	17
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....	22
BIBLIOGRAFIE.....	24
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE.....	25
ADNOTARE	28
ANNOTATION.....	29
АННОТАЦИЯ	30

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei abordate. Chimia compușilor coordinativi se dezvoltă vertiginos pe măsura modernizării metodelor de investigație și creșterea necesităților zilnice de produse/materiale inovative noi. Majoritatea compușilor coordinativi manifestă stabilitate fizico-chimică înaltă și sunt greu solubili în apă. Introducerea grupelor ușor ionizabile în compoziția liganzilor care formează compușii coordinativi favorizează solubilizarea lor în solvenți polari protici cum ar fi apa, alcooli, etc, precum și în solvenți polari aprotici (CH_3CN , DMF, DMSO, etc). Tiosemicarbazonele manifestă un set larg de activități biologice precum antituberculoase, anticancer, antivirale, antimalarice, antifungice, anticonvulsante [1-5]. Interesul față de această familie de compuși a crescut semnificativ de-a lungul anilor de la primul raport din 1940 până la miile de lucrări care au fost publicate până în 2022. O manifestare deosebită a proprietăților biologice a tiosemicarbazonelelor este inhibarea sintezei ribonucliotid reductazei (RR) [2].

Primul medicament aprobat pentru testări clinice din această clasă de compuși, introdus la sfârșitul anilor 1940, a fost tiosemicarbazona *p*-acetamidobenzalhidei (*Tioacetazona*) care este utilizată pentru tratamentul tuberculozei multirezistente [1-2]. O altă tiosemicarbazonă cu denumirea de Triapină a fost obiectul de studiu a mai mult de 30 de cercetări clinice de fază I și II. Triapina[®] a demonstrat un potențial anticancerigen foarte înalt, precum și sporește efectele anticanceroase ale altor medicamente de același tip precum *cis*-Platina, Gemcitabina, Doxorubicina, Irinotecanul, minimalizând totodată efectele negative ale radioterapiei [2, 5].

Cu toate că tiosemicarbazonele manifestă activități biologice promițătoare, potențialul acestora este depășit de către compușii coordinativi ai metalelor în care tiosemicarbazonele joacă rolul de liganzi. În rezultatul coordinării în sistemul complex, cel mai frecvent, se manifestă efectul sinergic, mecanismul caruia este foarte complex și problematic de studiat. Modificarea substituentului cu grupări lipofilice în poziția *N*(4) a tiosemicarbazonelelor duce la creșterea activităților biologice [1-5]. Introducerea substituenților donori de electroni la atomul de azot *N*(4) din fragmentul tiosemicarbazidic are ca rezultat creșterea potențialului biologic [2].

Scopul tezei: sinteza și caracterizarea fizico-chimică a unor compuși coordinativi în baza ionilor Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) cu diferite *N*(4)-*ciclohexil* (*fenilacetamidă*; *terț-butil*) tiosemicabazone derivate de la 2-formilpiridină; screening-ul activităților antimicrobiene, antifungice, anticancer și antioxidative ale compușilor coordinativi sintetizați; analiza relației structură-activitate.

Obiectivele cercetării:

- Sinteza *N(4)-ciclohexil (fenilacetamidă; terț-butil)* tiosemicabazonelor derivate de la 2-formilpiridină;
- Sinteza compușilor coordinativi ai Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) cu tiosemicarbazone *N(4)*-substituie;
- Caracterizarea fizico-chimică a compușilor organici și coordinativi obținuți prin intermediul metodelor moderne de cercetare: conductometria în soluție; analiza elementală; spectroscopia ^1H , ^{13}C , ^{15}N -RMN; REP; FT-IR; spectrofotometria UV-vis; spectroscopia de masă; difracția cu raze X.
- Cercetarea proprietăților antimicrobiene, antifungice și antioxidative.
- Analiza corelației structură - activitate și propunerea celor mai activi compuși spre studiul avansat al proprietăților anticancer.

Ipoteza de cercetare presupune faptul că tiosemicarbazonele, ce conțin substituenți donori de electroni în poziția *N(4)* a fragmentului tiosemicarbazidic cu proprietăți lipofile, pot mări probabilitatea penetrării "moleculilor țintă" prin intermediul membranelor celulare ale diferitor bacterii și fungi precum și a celulelor tumorale. Asigurarea transportării tiosemicabazonelor prin intermediul compușilor coordinativi la nucleul celular va fi realizată prin disocierea hidrolitică a combinațiilor coordinative în ioni de metal și ligand liber, participând activ în chelatarea fierului care este elementul chee în sinteza ADN-ului celulelor tumorale.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor alese

Metodologia de cercetare presupune sinteza compușilor coordinativi prin metode cunoscute optimizate. Investigarea compușilor obținuți prin intermediul metodelor spectrale moderne de cercetare ^1H , ^{13}C -(Dept 135), RMN a fost efectuată la Institutul de Chimie. Înregistrarea spectrelor FT-IR a fost efectuată în cadrul laboratorului de cercetării științifice "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică" a Universității de Stat din Moldova. Difracția razelor X pe pulbere a fost efectuată în cadrul Centrului Regional Interdisciplinar Științifico-Educațional pentru Studiul Materialelor Avansate (CaRISMA) a Universității de Stat din Moldova. Analiza UVDR a fost efectuată în cadrul Departamentului Chimia Materialelor, Facultatea de Chimie, Universitatea Alexandru Ioan Cuza, Iași, România. Analiza cu raze X pe monocristal a fost efectuată în cadrul Institutului de Fizică Aplicată, Chișinău, Republica Moldova și Institutului de Chimie Macromoleculară "Petru Poni", Iași, România. Pentru o serie de compuși studiați a fost efectuată rezonanța electronică paramagnetică (REP) în cadrul Laboratorului de Chimie Coordinativă al Centrului Național de Cercetări Științifice, Toulouse, Franța. Spectrele de masă

cu electrospray (ESI-MS) au fost colectate folosind un instrument Q-TOF furnizat de WATERS, Chatenay-Malabry, Franța. Pentru compușii studiați a fost efectuată analiza elementală cu ajutorul analizatorului "PERKIN ELMER 2400" în laboratorul BioCIS la Chatenay-Malabry, Franța. Activitatea antimicrobiană și antifungică a fost efectuată în Laboratorul de Microbiologie al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică. Proprietățile anticancer, antioxidative și studiul *Eco-toxicității* a fost efectuat în cadrul Laboratorului de Sistematică și Filogenie Moleculară, Centrul de Cercetare a Invaziilor Biologice al Institutului de Zoologie și în Laboratorul de Biochimie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Problema științifică care a fost soluționată constă în determinarea condițiilor optime de sinteză a tiosemicarbazonelor *N*(4)-substituie în baza derivaților 2-formilpiridinei și a compușilor coordinativi cu unii ioni ai metalelor 3*d*; stabilirea corelației dintre structura compușilor coordinativi și activitatea biologică. Pentru prima dată a fost determinată *Eco-toxicitatea* unei serii de tiosemicarbazone *N*(4) substituie și a complexelor acestora.

Valoarea aplicativă constă în sinteza compușilor coordinativi ai unor metale 3*d* cu tiosemicarbazone *N*(4)-substituie în baza derivaților 2-formilpiridinei care manifestă un potențial antimicrobian la concentrații de ordinul nanogramelor pe mililitru.

Rezultatele prezentate în lucrare au constituit obiectul a **30** publicații științifice, inclusiv **7** articole științifice (**1** articol într-o revistă internațională și **6** articole în reviste naționale) și **23** rezumate la diferite conferințe naționale și internaționale; **2** brevete de invenție și o cerere de brevet de invenție. Publicații fără coautori – **1**.

Lucrarea constă din introducere, 3 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie cu 181 de titluri. Materialul tezei este expus pe 123 pagini de text de bază și conține 70 figuri, 33 tabele și 10 anexe.

Lucrarea a fost efectuată în cadrul *proiectului instituțional* "Strategii de elaborare a inhibitorilor moleculari antitumorali de o nouă generație. Sinteza, proprietăți și mecanisme de acțiune" 15.817.02.24F (2015-2019) și a *proiectului internațional* "Synthèse et caractérisation de nouveaux composés de coordination des métaux de transition pour des applications en biologie" finanțat de AUF 2020.

CONȚINUTUL TEZEI

Introducerea include actualitatea temei studiate, scopul, obiectivele cercetări, ipoteza de cercetare, fiind argumentată metodologia de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese. La finele fiecărui capitol se regăsesc concluziile care redau aspectul generalizat al informației elucidate, precum și cele mai importante rezultate expuse.

1. COMBINAȚII COORDINATIVE ALE UNOR METALE 3d CU TIO-SEMICARBAZONE N(4)-SUBSTITUITE ALE DERIVAȚILOR 2-FORMILPIRIDINEI

În Capitolul 1 sunt prezentate abordările teoretice și practice generale din domeniul de specialitate vizat. Aici sunt prezentate investigarea metodelor optime de sinteză a tiosemicarbazonelor prin intermediul reacțiilor de substituție sau adiție nucleofilă și de condensare. La fel, sunt descrise diferite căi de sinteză a compușilor coordinativi în baza ionilor metalelor 3d cu tiosemicarbazone N(4) substituie ale derivațiilor 2-formilpiridinei. Este analizată corelația structurii compușilor coordinativi cu activitatea biologică a acestora.

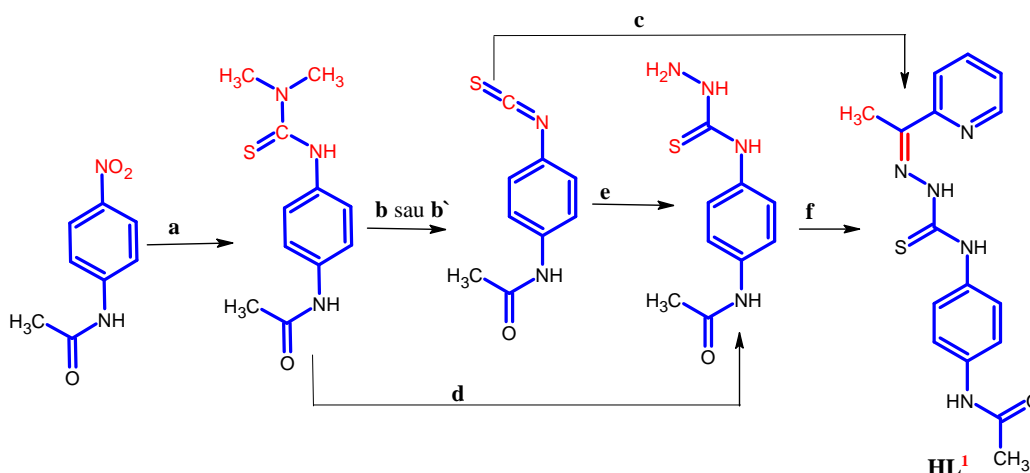
2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI CERCETARE

Capitolul 2 cuprinde descrierea metodelor de sinteză a tiosemicarbazonelor N(4)-substituie HL¹-HL¹⁰ și a combinațiilor coordinative cu unele metale 3d, metode fizico-chimice de cercetare precum FT-IR și de rezonanță magnetică nucleară ¹H, ¹³C, ¹⁵N ș.a. În lucrare au fost utilizați reactivi chimici de puritate înaltă procurați de la companiile Sigma-Aldrich[®], Acros Organics[®] și Alfa Aesar[®].

2.1 Sinteza tiosemicarbazonelor N(4)-substituie HL¹-HL¹⁰

Au fost obținute 10 tiosemicarbazone HL¹⁻¹⁰, dintre care 6 sunt noi, cu patru substituenți diferiți în poziția N(4) cum ar fi fenilacetamida; ciclohexil; hexil și *terț*-butil. Tiosemicarbazona **HL¹**, necunoscută în literatura de specialitate, a fost obținută din 4-nitroacetanilidă. A fost demonstrat că N-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamida poate fi obținută într-o singură etapă (**a**), fără izolarea intermediarului N-(4-aminofenil)acetamida, ținând sub control cromatografic transformarea totală a N-(4-aminofenil)acetamidei în N-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidă. Rezultate mai bune se obțin la tratarea N-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamidă (**b** sau **b'**) cu clorură de hidrogen în 1,4-dioxan sau cu anhidridă acetică. Astfel {4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamida a fost obținută prin reacția de adiție (**e**) a hidrazinei la N-(4-izotiocianatofenil)acetamidă sau prin intermediul metodei directe din N-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamidă prin reacția de substituție nucleofilă (**d**) (Figura 2.1). Tiosemicarbazona **HL¹** a fost obținută prin două metode: *condensare*

- la tratarea *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei cu 2-acetilpiridina și adiție - hidrazona 2-acetilpiridinei la *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidă. Tiosemicarbazona **HL¹** se obține cu randament mai mare prin metoda adiției (Figura 2.1).



Reagenți și condiții: (a) Zn, NH₄Cl, DMF-H₂O (1:1), disulfură de tetrametiltiuram, 1,5 ore, 93%; (b) HCl, 1,4-dioxan, o oră, 90%; (b[∘]) Ac₂O, 1,4-dioxan, o oră, 95%; (c) 2-[1-hidrazinilidenetil]piridină, etanol, 3 ore, 92%; (d) N₂H₄·H₂O, toluen, 2 ore, 86%; (e) N₂H₄·H₂O, benzen, o oră, 98%; (f) 2-acetilpiridina, AcOH glacial (4 picături), etanol, 9 ore, 86%.

Fig. 2.1. Schema de sinteză a tiosemicarbazonei HL¹

Prin intermediul cromatografiei în strat subțire a fost determinată puritatea și timpul de sinteză ale compusului organic HL¹ ($R_f = 0.59$ (etilacetat-benzen 2:1)). Prin intermediul spectrelor ¹H-RMN-DMSO-*d*₆, care au fost înregistrate la temperatura camerei, s-a constatat că tiosemicarbazona HL¹ se găsește în două forme tautomere *tiol-tionă*, forma tionică este predominantă 95%, iar forma tautomeră tiolică este de 5%. Structura moleculară a tiosemicarbazonei **HL¹**, cu geometrie planară, a fost confirmată cu difracția razelor X pe monocristal. A fost demonstrat că **HL¹** în stare solidă se găsește în forma tautomeră tionică cu lungimea legături C=S de 1.672 Å. În urma recristalizării **HL¹** din etanol a fost posibilă izolarea monocristalelor care au fost analizate cu ajutorul difracției razelor X, stabilindu-se structura moleculară (Figura 2.2).

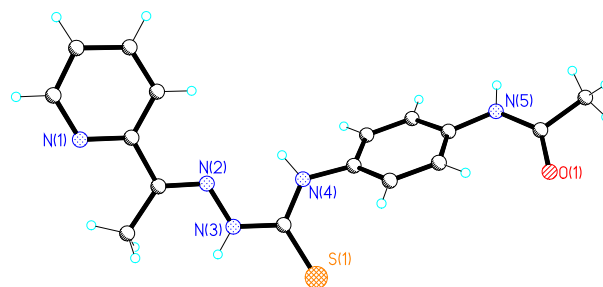
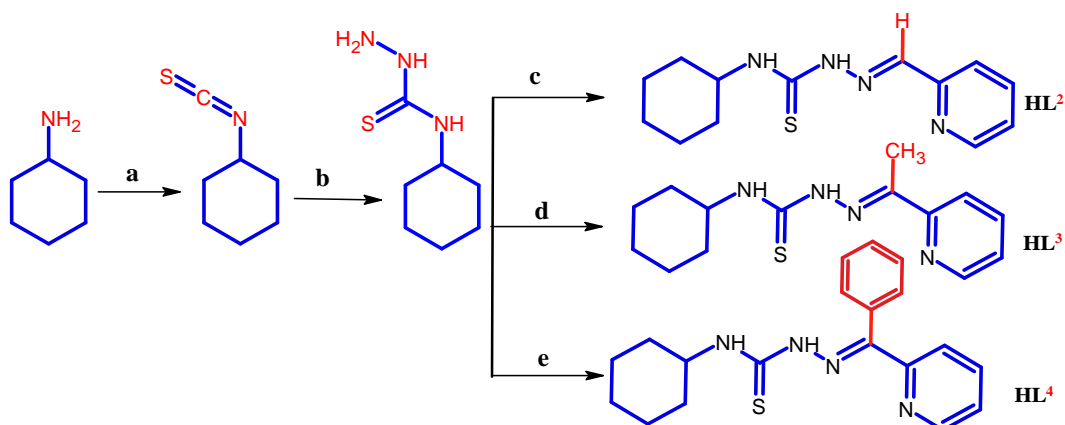


Fig. 2.2. Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL¹

Sinteza tiosemicarbazonelor *N*(4)-substituite **HL²**, **HL³**, **HL⁴** a fost efectuată prin metode clasice conform schemei din Figura 2.3 din ciclohexilamină și reactivi corespunzători. Puritatea acestora a fost confirmată prin intermediul cromatografiei în strat subțire pe plăci de silufol. Factori de retenție au constituit pentru **HL²** ($R_f = 0.71$ (eluent: benzen-izopropanol, 1:1)),

pentru **HL**³ ($R_f = 0.71$ (eluent: benzen-izopropanol, 1:1)) și pentru **HL**⁴ ($R_f = 0.82$ (eluent: benzen-etilacetat, 1:2)).

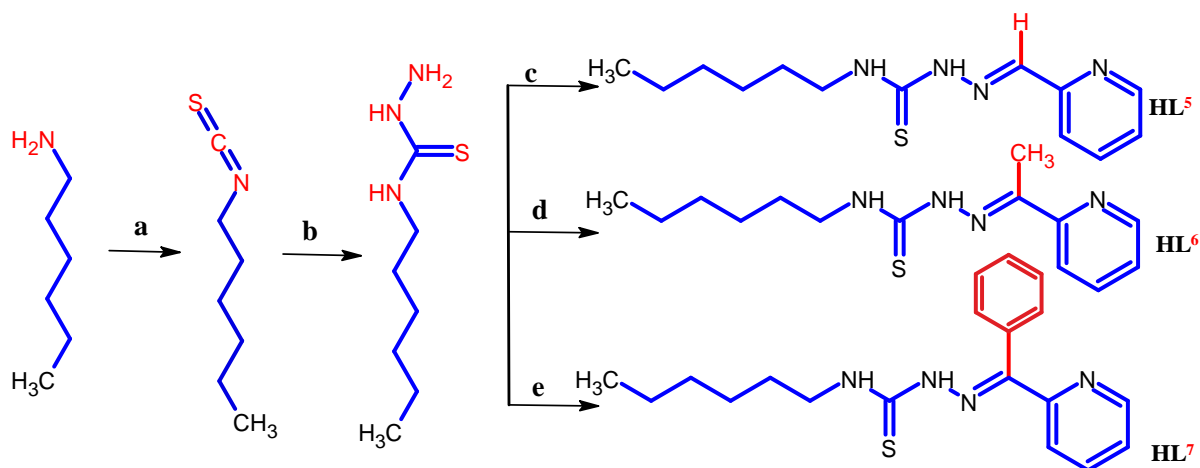


Reagenți și condiții: (a) CSCl_2 , $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, benzen, 3 ore, 97%; (b) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, etanol, o oră, 92%; (c) 2-formilpiridina, AcOH glacial (4 picături), etanol, 5 ore, 91%; (d) 2-acetilpiridina, AcOH glacial (4 picături), etanol, 7 ore, 94%; (e) 2-benzoilpiridina, AcOH glacial (4 picături), etanol, 9 ore, 84%.

Fig. 2.3. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor **HL²; **HL**³; **HL**⁴**

În spectrele $^1\text{H-RMN-DMSO-}d_6$ tiosemicarbazona **HL**² se regăsește în forma tiolică în proporție de 4.7% iar pentru **HL**³ forma tautomeră tiolică este de 1%. Pentru **HL**⁴, semnalul cu deplasarea chimică de 12.81 ppm poate fi atribuit protonilor grupării N-H, care formează legături intramoleculare de hidrogen cu atomi de azot piridinic, astfel accentuându-se proprietățile acide ale grupării hidrazinice. În literatura de specialitate sunt cunoscute cazuri când, în spectrele $^1\text{H-RMN}$ ale tiosemicarbazonelor pe baza 2-benzoilpiridinei, semnalele cu deplasarea chimică la 12.0-14.6 ppm sunt atribuite N-H(hidrazinic) din tiosemicarbazonă [1].

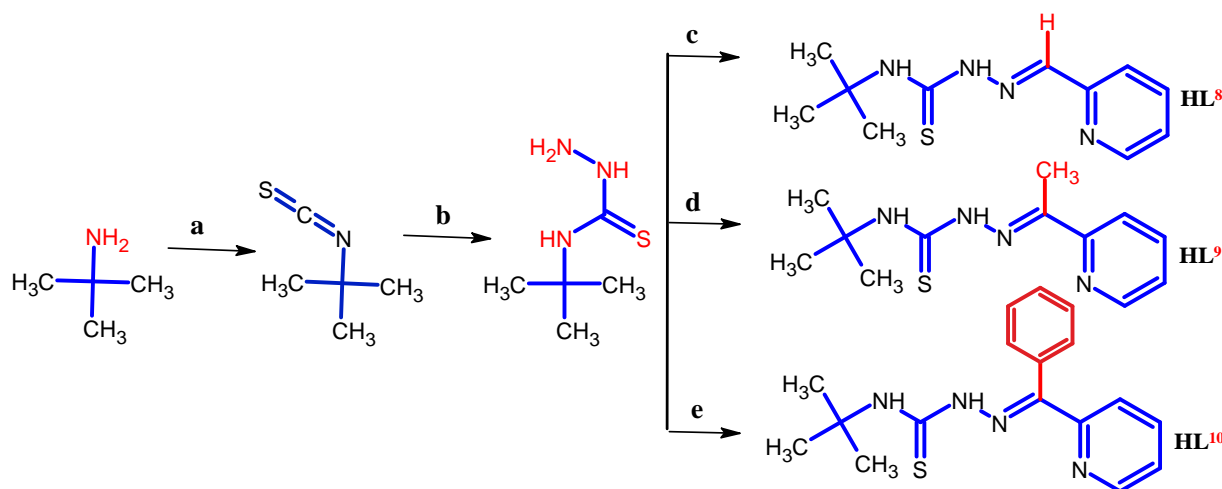
Sinteza tiosemicarbazonelor **HL**⁵⁻⁷ a avut loc conform metodelor clasice în rezultatul reacțiilor de condensare dintre tiosemicarbazida corespunzătoare și aldehida sau cetona heterocyclică. Astfel, au fost obținute tiosemicarbazonele **HL**⁵⁻⁷ și confirmate puritatea acestora prin intermediul cromatografiei în strat subțire: **HL**⁵ ($R_f = 0.65$ (eluent: benzen-etilacetat, 3:1)), **HL**⁶ ($R_f = 0.70$ (eluent: benzen-etilacetat, 3:1)) și **HL**⁷ ($R_f = 0.68$ (eluent: benzen-etilacetat, 3:1)). În spectrele $^1\text{H-RMN-DMSO-}d_6$, înregistrate la temperatura camerei, s-a constatat că tiosemicarbazona **HL**⁵ se află în două forme tautomere *tiol-tionă*, cu forma tionică predominantă de 96%, iar forma tautomeră tiolică este de 4 %. La deplasarea chimică de 14.17 ppm este prezent protonul caracteristic pentru fragmentele tiolice -SH din grupările carbotioamidice. Pentru **HL**⁶, forma tautomeră tiolică este mai accentuată fiind de 17 %, iar forma tionică este de 83 %. În cazul tiosemicarbazonei **HL**⁷ a fost posibilă confirmarea prin intermediul spectrele $^1\text{H-RMN}$ prezența formei Z la legătura azometinică prin atribuirea picului la 13.65 ppm pentru protonul din gruparea hidrazinică, care face legătura cu centrul bazic din inelul piridinic, astfel accentuându-se proprietatea tiosemicarbazonei de a forma legături de hidrogen intramoleculare.



Reagenți și condiții: (a) CSCl_2 , $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, THF, 45 minute, 97%; (b) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, etanol, o oră, 98%; (c) 2-formilpiridina, AcOH glacial (4 picături), etanol, 8 ore, 96%; (d) 2-acetilpiridina, AcOH glacial (4 picături), etanol, 12 ore, 97%; (e) 2-benzoilpiridina, AcOH glacial (4 picături), etanol, 15 ore, 92%.

Fig. 2.4. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor HL^5 , HL^6 , HL^7

Tiosemicarbazonele $N(4)$ -substituite HL^8 , HL^9 , HL^{10} , necesare pentru obținerea compușilor coordinativi, au fost obținute din 2-metilpropan-2-amină prin metode clasice conform schemei:



Reagenți și condiții: (a) CSCl_2 , NaHCO_3 , H_2O -Hexan (10:1), 2 ore, 96%; (b) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, etanol, o oră, 94%; (c) 2-formilpiridina, AcOH glacial (4 picături), etanol, 6 ore, 90%; (d) 2-acetilpiridina, AcOH glacial (4 picături), etanol, 8 ore, 88%; (e) 2-benzoilpiridina, AcOH glacial (4 picături), etanol, 11 ore, 96%;

Fig. 2.5. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor HL^8 , HL^9 și HL^{10}

Prin intermediul cromatografiei în strat subțire a fost determinată puritatea și timpul de sinteză a tiosemicarbazonelor HL^{8-10} . Pentru HL^8 $R_f = 0.51$ (eluent: benzen-etilacetat, 3:1) iar pentru HL^9 $R_f = 0.59$ (eluent: benzen-etilacetat, 3:1) și HL^{10} $R_f = 0.63$ (eluent: benzen-etilacetat, 3:1). În spectrul ^1H -RMN al HL^8 observăm 71% forma tautomeră tiolică și 29% forma tautomeră tionică. Pentru HL^9 forma tautomeră tiolică constituie 32% și 68% forma tautomeră tionică. Pentru HL^{10} preponderent se observă prezența formei tionice dar în conformația de

echilibru *cis/trans* față de legătura azometinică, de unde și apar semnale dublate ale NH-hidrazinic. În majoritatea cazurilor este prezentă configurația *E* a tiosemicarbazonei **HL**¹⁰.

2.2 Metode de sinteză a combinațiilor coordinative

În baza ionilor de cupru(II), nichel(II), cobalt(III), fier(III), mangan(II) și zinc(II) au fost obținute 55 de combinații coordinative, dintre care 42 sunt noi, inclusiv 6 compuși coordinativi binucleari și 49 de compuși coordinativi mononucleari.

Compușii coordinativi ai ionilor unor metale *3d* au fost obținuți la interacțiunea directă a sărurilor de metale respective cu tiosemicarbazonele *N*(4) substituie ale derivaților 2-formilpiridinei. Metoda clasică aplicată la sinteza tuturor compușilor coordinativi este refluxarea în soluție etanolică. Aplicând această metodă de sinteză au fost obținuți complecșii de Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III), Mn(II) și Zn(II).

Metodă generală de sinteză a combinațiilor coordinative în raport molar de 1:1 sau 1:2.

Complecșii au fost obținuți la interacțiunea sări de metal dizolvată în amestec alcool etilic-apă la o încălzire ușoară la baia de apă, urmată de adaugarea a 1 sau 2 mol de tiosemicarbazonă dizolvată în alcool etilic. Amestecurile obținute au fost omogenizate și refluxate la agitator magnetic. Din amestecurile reactante s-au depus substanțe solide microcristaline, care au fost filtrate la presiune redusă, apoi uscate într-un exicator cu vid în prezență de CaCl₂ anhidru până la o masă constantă. În cadrul sintezelor a fost monitorizat pH-ul soluțiilor. În cazul sărurilor de cupru(II) cu anioni Cl⁻; Br⁻; NO₃⁻; ClO₄⁻ pH-ul soluțiilor este în diapazonul 0.91-2.10, iar în cazul sărurilor cu ionul CH₃COO⁻ pH-ul este în domeniul 4.09-5.02.

2.3 Metode de cercetare

Spectroscopia RMN ¹H, ¹³C, ¹⁵N; spectroscopia FT-IR; difracția cu raze X pe monocristal; difracția razelor X pe pulbere (XRD); conductometria în soluție; determinarea punctului de topire; spectroscopia de masă; analiza elementală; spectroscopia REP; analiza cromatografică în strat subțire; cercetarea activității antimicrobiene și antifungice; cercetarea activității antioxidative prin metoda ABTS^{•+}; analiza anticancer; determinarea toxicității (*Paramecium caudatum*); determinarea Eco-toxicității *in vivo* (*Daphnia magna*).

3. COMPUȘI COORDINATIVI AI UNOR ELEMENTE 3d CU N(4)- (ARIL/ALCHIL)TIOSEMICARBAZONE ÎN BAZA DERIVAȚILOR

2-FORMILPIRIDINEI. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE

Proprietățile fizico-chimice pe care le manifestă tiosemicarbazonele în baza derivaților 2-formilpiridinei sunt potrivite atât pentru chelatarea ionilor de metale 3d cât și pentru alte aplicații utile. Tiosemicarbazonele manifestă un spectru larg de proprietăți biologice cum ar fi antifungice, antimicrobiene, antioxidative, anticancer, etc. În rezultatul complexării tiosemicarbazonei la ionii metalelor 3d se obțin structuri moleculare noi cu geometrii clasice sau mai puțin ordinare. Conform bazei de date cristalografice (The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)), combinațiile coordinative ale tiosemicarbazonei HL^1 - HL^{10} cu ionii metalelor de Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III), Mn(II) și Zn(II) sunt într-un număr redus sau chiar lipsesc. Astfel interesul nostru a fost axat pe obținerea unei serii de complecși ai ionilor metalelor 3d cu tiosemicarbazonele HL^{1-10} . Pentru a stabili compoziția și modul de chelatare a ionilor de metale 3d au fost determinate structurile cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal.

3.1 Structura și proprietățile biologice ale complecșilor de cupru(II) cu N(4)-fenilacetamid-3-tiosemicarbazone

În rezultatul reacției dintre sărurile de Cu(II) cu HL^1 au fost izolate și cercetate o serie de monocristale ale complecșilor, pentru care a fost determinată structura moleculară. Toți compușii coordinativi în baza Cu(II) cu HL^1 sunt monomeri (Figura 3.1).

Numărul de coordinare al Cu(II) este 4 sau 5 iar tiosemicarbazona HL^1 se comportă în toate cazurile ca ligand tridentat și monodeprotonat, coordinând prin intermediul atomilor donori de azot piridinic, de azot azometinic și de sulf tiolic. Lungimea legăturilor C-S din ligand în acești complecși este situată în diapazonul 1.745-1.758 Å, ce corespunde datelor din literatura de specialitate.

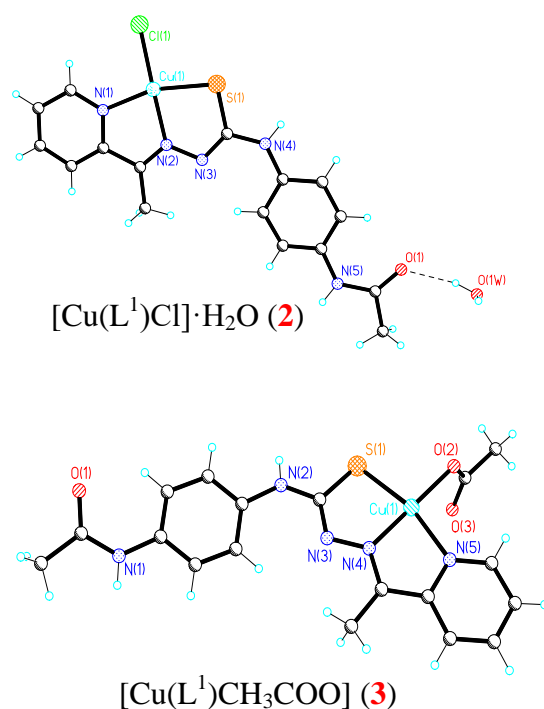
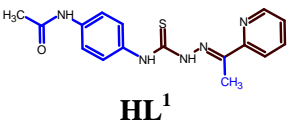


Fig. 3.1. Structurile moleculare ale
compușilor coordinativi în baza
Cu(II) cu HL^1

Studiul activității antioxidative a fost efectuat prin metoda ABTS pentru a identifica potențialul antioxidant al compușilor coordinativi sintetizați. Astfel, a fost stabilit că cel mai activ complex este $[Cu(L^1)(H_2O)_2]ClO_4$ (**5**), cu activitate antioxidantă de 3.3 ori mai înaltă în comparație cu substanța de referință Troloxul (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Activitatea antioxidantă și antimicrobiană a compușilor coordinativi (1-5) în baza *N*(4)fenilacetamida tiosemicarbazona-2-acetilpiridinei (HL^1)

Formula de structură a ligandului	Formula complexului	ABTS		<i>S.aureus</i>
		* IC_{50} , μM	<i>SD</i> , μM	CMI, $\mu g/mL$ (μM)
 HL^1	$[Cu(L^1)Br(H_2O)]$ (1)	47.44	1.06	3.90 (8.29)
	$[Cu(L^1)Cl]$ (2)	24.30	1.28	3.90 (8.80)
	$[Cu(L^1)CH_3COO]$ (3)	32.43	1.40	15.62 (34.79)
	$[Cu(L^1)(H_2O)]NO_3$ (4)	23.30	0.92	7.81 (16.62)
	$[Cu(L^1)(H_2O)_2]ClO_4$ (5)	10.11	0.30	3.90 (7.69)
	HL^1	8.5	1.4	250.0 (765.0)
Trolox		33.3	1.03	*4.67 (23.6)

Activitatea antioxidantă

* IC_{50} -concentrația semimaximală de inhibiție a cation-radicalilor de $ABTS^+$

** Trolox $IC_{50}=33.3\pm 1.03 \mu M$,

Activitatea antimicrobiană

*** Furacilina

Din Tabelul 3.1 se observă că majoritatea complexelor de cupru(II) cu tiosemicarbazona HL^1 manifestă activitate antioxidantă mai înaltă ca cea a substanței de referință. Analiza antimicrobiană asupra microorganismelor gram-pozitive *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (*Gr.*+) a fost studiată prin intermediul metodei moderne standard de determinare a sensibilității microorganismelor – metoda diluțiilor în serie. Cei mai activi compuși coordinativi sunt cei ai Cu(II) cu ioni de clor și brom precum și cu ioni perclorat cu IC_{50} 3.90 $\mu g/mL$, valoare ce depășește activitatea antimicrobiană a substanței de referință Furacilina.

3.2 Combinații coordinative ale unor metale 3d cu *N*(4)-ciclohexil-3-tiosemicarbazone

Sinteza compușilor coordinativi ai clorurilor unor metale 3d cu tiosemicarbazonele HL^2 - HL^4 a fost efectuată conform procedurilor clasice de sinteză la interacțiunea sării de metal cu soluția alcoolică de tiosemicarbazonă. Din soluțiile obținute sau în rezultatul recristalizării au fost izolate și caracterizate o serie de monocristale.

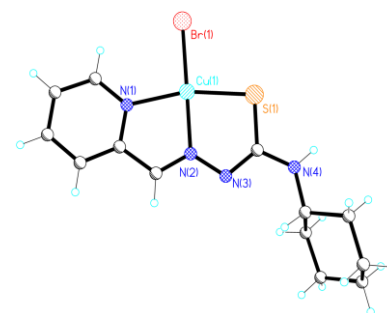


Fig. 3.2. Structura moleculară a $[Cu(L^2)Br]$ (6**) în baza HL^2**

Toți complecșii sunt mononucleari și au geometria plan-pătrată a ionului central, lungimea legături C-S alcătuind 1.734-1.753 Å. În seria compușilor coordinativi ai \mathbf{HL}^{2-4} cu sărurile ionilor metalelor 3d au fost obținute monocristale numai pentru complecșii de Cu(II), pentru celelalte metale acest lucru o fost imposibil din cauza solubilități înalte. Un caz deosebit este structura moleculară a complexului ionic (**16**), în care tiosemicarbazona este nedeprotonată. Un ion Br^- este situat în sfera externă și compensează sarcina complexului cationic, ligandul coordinează tridentat prin intermediul setului de atomi NNS, \mathbf{HL}^3 se comportă ca ligand neutru, lungimea legături C-S este de 1.696 Å.

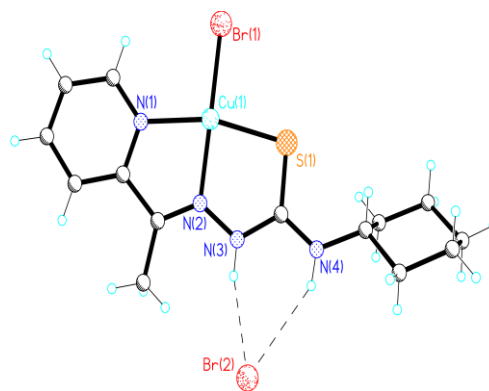


Fig. 3.3. Structura moleculară al $[\text{Cu}(\mathbf{HL}^3)\text{Br}]\text{Br}$ (16**) în baza \mathbf{HL}^3**

Majoritatea complecșilor în baza \mathbf{HL}^{2-4} sunt monomeri, excepție fiind compusul coordinativ (**24**) care este un dimer asamblat prin intermediul atomului de sulf- punte. Dintre tiosemicarbazonele funcționalizate în poziția N(4) cu inelul ciclohexanic, cel mai bun potențial antioxidativ a fost înregistrat la \mathbf{HL}^2 , care este de 7 ori mai înalt decât al Troloxului. Compușii coordinativi ai Mn(II), Zn(II) și Ni(II) cu \mathbf{HL}^2 au prezentat un potențial antioxidativ mai înalt de 2-5 ori față de Trolox. Activitatea antimicrobiană cea mai pronunțată a fost înregistrată pentru tiosemicarbazona \mathbf{HL}^3 (CMI 0.061 $\mu\text{g}/\text{mL}$), care este de 77 de mai activă decât Furacilina. Compusul coordinativ $[\text{Cu}(\mathbf{L}^2)\text{H}_2\text{O}]\text{ClO}_4$ (**10**) manifestă cea mai pronunțată activitate antimicrobiană cu valoarea concentrației minime de inhibiție de **0.060 $\mu\text{g}/\text{mL}$** și este de 78 de ori mai activ decât substanța de reper.

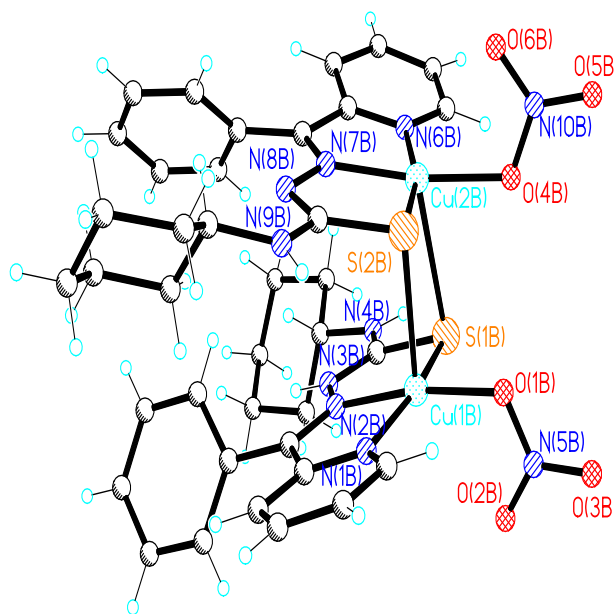
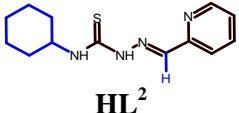
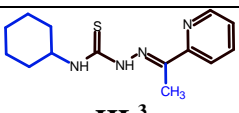
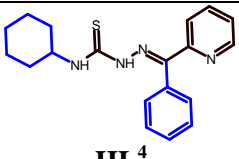


Fig. 3.4. Structura moleculară a $[\text{Cu}(\mathbf{L}^4)\text{NO}_3]_2$ (24**) în baza \mathbf{HL}^4**

Tabelul 3.2. Activitatea antioxidantivă și antimicrobiană a compușilor coordinativi ai unor metale 3d (6-25) în baza N(4)ciclohexil tiosemicarbazonelor (HL²⁻⁴)

Formula de structură a ligandului	Formula complexului	ABTS		<i>S.aureus</i>
		IC ₅₀ , μM	SD, μM	CMI, μg/mL(μM)
 HL ²	[Cu(L ²)Br] (6)	100	-	0.48 (1.20)
	[Cu(L ²)Cl(H ₂ O)](7)	25.12	2.23	0.48 (1.291)
	[Cu(L ²)CH ₃ COO] (8)	25.53	2.12	0.97 (2.542)
	[Cu(L ²)NO ₃] (9)	100	-	0.12 (0.315)
	[Cu(L ²)H ₂ O]ClO ₄ (10)	72.14	1.29	0.06 (0.138)
	[Ni(L ²)Cl](11)	11.73	0.66	62.50 (175.60)
	[Co(L ²) ₂]Cl (12)	100	-	0.97 (1.58)
	[Fe(L ²) ₂]Cl (13)	38.96	5.30	31.25 (50.90)
	[Mn(L ²) ₂] (14)	6.74	0.64	31.25 (54.07)
	[Zn(L ²)(H ₂ O)Cl] (15)	14.09	2.14	7.81 (20.55)
	HL ²	5.1	0.8	250.0 (765.0)
 HL ³	[Cu(HL ³)Br]Br (16)	100	-	0.24 (0.48)
	[Cu(L ³)Cl] (17)	100	-	0.24 (0.65)
	[Cu(L ³)CH ₃ COO] (18)	100	-	1.95 (4.90)
	[Cu(L ³)NO ₃] (19)	100	-	0.97 (2.43)
	[Cu(L ³)H ₂ O]ClO ₄ (20)	100	-	0.97 (2.14)
	HL ³	27.4	2.0	0.0610 (0.2328)
 HL ⁴	[Cu(L ⁴)Br] (21)	69.77	5.3	0.48 (1.01)
	[Cu(L ⁴)Cl] (22)	53.93	3.15	0.48 (1.11)
	[Cu(L ⁴)CH ₃ COO] (23)	100	-	1.95 (4.24)
	[{Cu(L ⁴)NO ₃ } ₂] (24)	18.08	1.96	0.97 (1.05)
	[Cu(L ⁴)H ₂ O]ClO ₄ (25)	100	-	0.24 (0.47)
	HL ⁴	82.5	6.5	*-
Trolox		33.3	1.03	
Furacilina				4.67 (23.60)

* nu are efect bactericid sau bacteriostatic la concentrația de 0.5 mg/mL

3.3 Combinații coordinative ale cuprului(II) cu N(4)-hexil-3-tiosemicarbazone

Combinațiile coordinative ale Cu(II) cu HL⁵-HL⁷ au permis elucidarea mecanismului de formare a compușilor coordinativi pe baza tiosemicarbazonelor derivate de la 2-formilpiridina N(4) substituită. Astfel, la prima etapă a sintezei are loc adiția tiosemicarbazonelor la ionul de metal rezultând izolarea cu succes a unei serii de monocristale ale compușilor coordinativi **26**, **32**, **36 A** și **37A**, care demonstrează decurgerea primei etape a mecanismului de sinteză propus (Figurile 3.5 și 3.6).

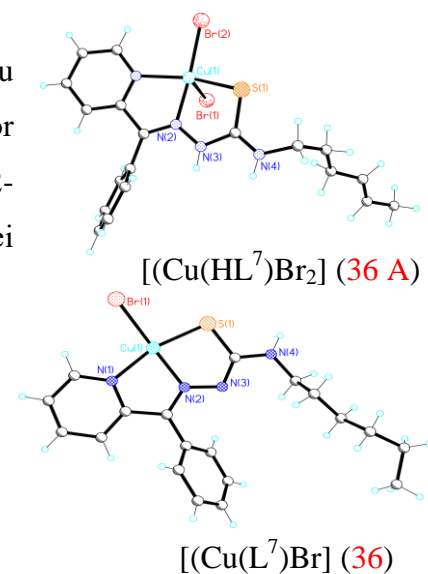


Fig. 3.5. Structurile moleculare ale complexelor de Cu(II) în baza HL⁷

Conform mecanismului propus (Figura 3.6), la etapa II are loc eliminarea restului acid concomitent cu deprotonarea tiosemicarbazonei corespunzătoare. Ca rezultat, pentru aceeași serie de complecși, a fost posibilă izolarea de monocristale după încălzire, ajustarea pH-ului sau recristalizarea din DMF (Figura 3.7).

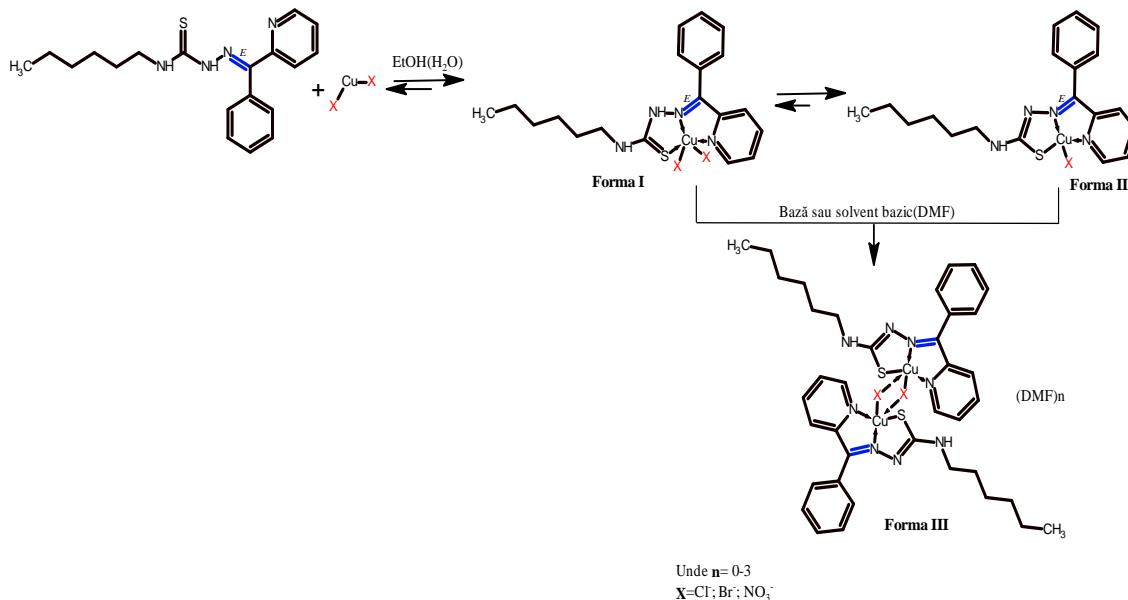


Fig. 3.6. Mecanismul ipotetic de formare a compușilor coordinativi

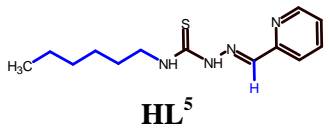
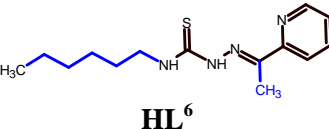
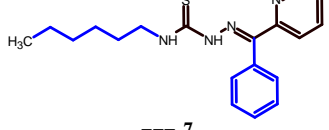
Tendența de formare a structurilor finale crește în cazul sintezelor în care temperatura este mai mare de 60-75 °C, prin utilizarea unui sistem de reflux. În astfel de condiții timpul optimal de sinteză variază de la 60 minute la 3 ore. Structura compușilor monomerici obținuți demonstrează că tiosemicarbazonele se comportă ca liganzi tridentați monodeprotonați, coordinând la ionul central prin intermediul grupurilor de atomi N-piridinic, N-azometinic și S-tiolic. Rezultatele analizei elementale a compușilor coordinativi au fost completate și de alte analize fizico-chimice care au confirmat prezența speciilor monomerice. Studiul difracției cu raze X pe monocristal a permis determinarea structurilor tuturor formelor intermediare și finale ale produșilor organici de adiție și sub formă de compuși coordinativi corespunzători.



Fig. 3.7. Structurile moleculare ale Cu(II) în baza HL⁷

Studiul proprietăților antioxidative ale complexelor în cauză a demonstrat că introducerea fragmentului hexil în poziția *N*(4) a tiosemicarbazonelor nu duce la îmbunătățirea activității antioxidative comparativ cu analogii cu fragment ciclohexil (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Activitatea antioxidantă și antimicrobiană a compușilor coordinativi ai Cu(II) (26-40) în baza *N*(4)hexil tiosemicarbazonelor (HL⁵⁻⁷)

Formula de structură a ligandului	Formula complexului	ABTS		<i>S.aureus</i>
		IC ₅₀ , μM	SD, μM	CMI, μg/mL(μM)
 HL ⁵	[Cu(HL ⁵)Br ₂] (26)	100	-	62.5(128.1)
	[Cu(HL ⁵)Cl ₂] (27)	100	-	31.25(78.321)
	[Cu(L ⁵)CH ₃ COO] (28)	91.3	8.0	1.95(5.05)
	[Cu(L ⁵)NO ₃] (29)	72.60	1.39	1.95(5.02)
	[Cu(L ⁵)(H ₂ O)]ClO ₄ (30)	100	-	0.48(1.09)
	HL ⁵	17.9	4.2	1.953(7.397)
 HL ⁶	[Cu(HL ⁶)Br ₂] (31)	100	-	31.25(62.25)
	[Cu(HL ⁶)Cl ₂] (32)	100	-	15.62(37.83)
	[Cu(L ⁶)(H ₂ O)CH ₃ COO] (33)	88.6	0.69	1.95(4.67)
	[{Cu(L ⁶)NO ₃] ₂] (34)	100	-	1.95(2.42)
	[Cu(L ⁶)(H ₂ O)]ClO ₄ (35)	100	-	0.97(2.13)
	HL ⁶	10.9	0.6	3.906(14.050)
 HL ⁷	[Cu(L ⁷)Br] (36)	100	-	*-
	[Cu(L ⁷)Cl] (37)	100	-	-
	[Cu(L ⁷)CH ₃ COO] (38)	100	-	-
	[Cu(L ⁷)NO ₃] (39)	100	-	1.95(4.20)
	[Cu(L ⁷)(H ₂ O)]ClO ₄ (40)	100	-	0.48(0.93)
	HL ⁷	23.3	0.4	-
Troxol		33.3	1.03	
Furacilina				4.67(23.60)

* nu are efect bactericid sau bacteriostatic la concentrația de 0.5 mg/mL

3.4 Combinații coordinative ale cuprului(II) cu *N*(4)-*terț*-butil-3-tiosemicarbazone

Sinteza compușilor coordinativi pe baza tiosemicarbazonelor HL⁸⁻¹⁰ a scos în evidență posibilitatea stereochemică a liganzilor de a forma dimeri prin intermediul perechilor de electroni neparticipanți ai atomului de sulf al ligandului vecin, care se stabilizează prin intermediul legăturilor de hidrogen.

Din Figura 3.6 se poate observa că în complexii 42-44 și 47 ionul central are o înconjurare pătrat-piramidală distorsionată. Liganzi monodeprotonați HL⁸ și HL⁹ coordonează tridentat, prin

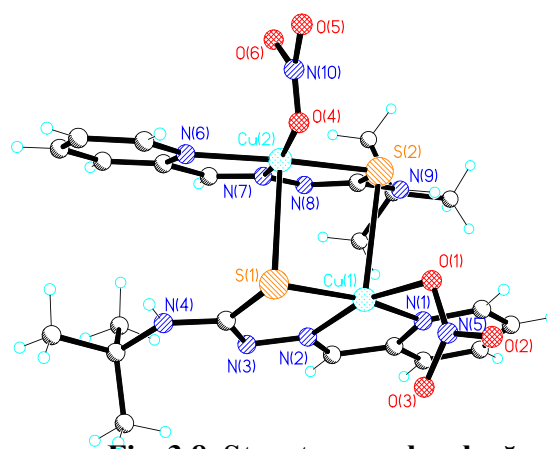


Fig. 3.8. Structura moleculară a complexului [{Cu(L⁸)NO₃]₂] (44)

setul de atomi NNS, în cazul complexelor **43** și **44** ionul acetat și, respectiv, nitrat coordinează monodentat la ionul de Cu(II).

Pentru compușii coordinativi **48** și **52** a fost posibilă izolarea monocristalelor, pentru care cu difracția razelor X pe monocristal a fost confirmată structura mononucleară în care ligandul monodeprotonat este coordonat tridentat la ionul de Cu(II). Numărul de coordinare al ionului central este patru, iar geometria plan-pătrată (Figura 3.10). Analiza conductivității molare (20-45 $\mu\text{S}/\text{cm}$), la fel, confirmă forma neelectrolitică a complexelor **48** și **52**. În spectrele FT-IR, benzile de vibrație asimetrică ale grupelor carboxilat, coordonate la ionul central, sunt prezente la 1601 cm^{-1} și cele pentru vibrațiile simetrice ale COO^- la 1362 cm^{-1} . Diferența dintre $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ și $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$ este de 239 cm^{-1} , ce corespunde coordonării monodentate a grupărilor carboxilat (Nakamoto, p. 258).

Studiul proprietăților antioxidative ale complexelor din seria dată a demonstrat că cei mai buni antioxidanți sunt complexii **47** și **49** în baza tiosemicarbazonei HL^9 cu ioni clorură sau nitrat, coordinați la ionii de metal

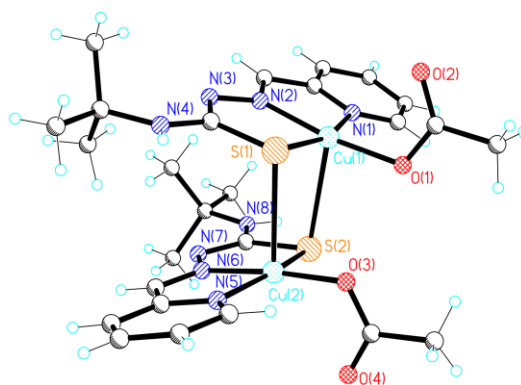


Fig. 3.9. Structura moleculară a compusului $[\{\text{Cu}(\text{L}^8)\text{CH}_3\text{COO}\}_2]$ (43**)**

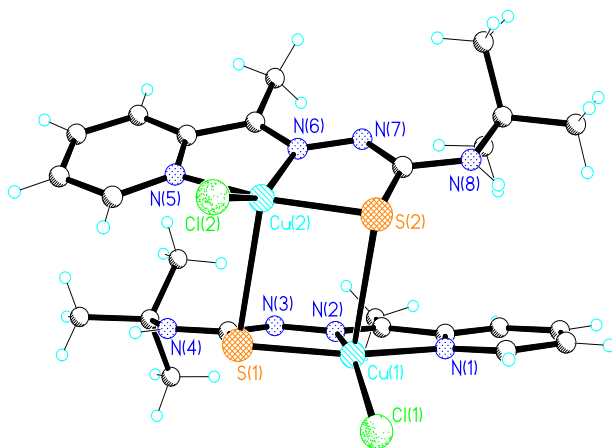


Fig. 3.10. Structura moleculară a compusului $[\{\text{Cu}(\text{L}^9)\text{Cl}\}_2]$ (47**)**

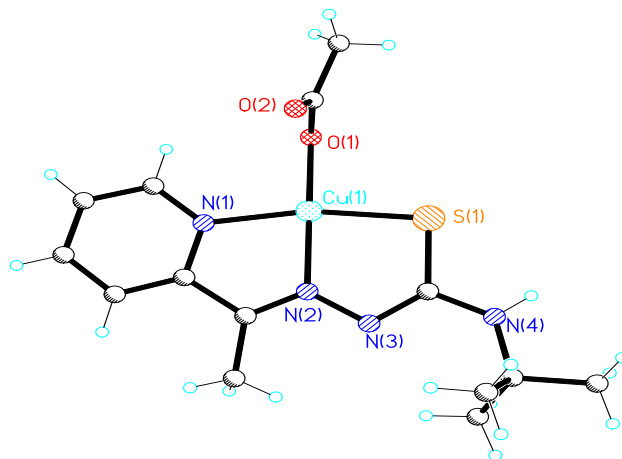
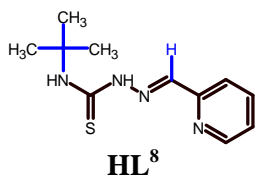
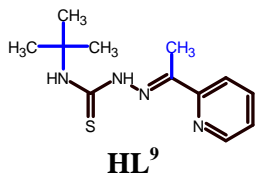
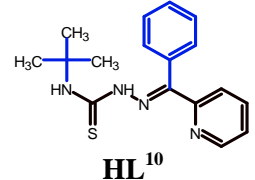


Fig. 3.11. Structura moleculară a compusului $[(\text{Cu}(\text{L}^9)\text{CH}_3\text{COO})]$ (48**)**

Tabelul 3.4. Activitatea antioxidantivă și antimicrobiană a compușilor coordinativi ai Cu(II) (41-55) în baza *N*(4)*tert*-butil tiosemicarbazonele (HL⁸⁻¹⁰)

Formula de structură a liganzilor	Codul complexului	ABTS		<i>S.aureus</i>
		IC ₅₀ , μM	SD, μM	CMI, μg/mL(μM)
 HL ⁸	[{Cu(L ⁸)Br} ₂] (41)	75.40	1.75	0.97 (1.28)
	[{Cu(L ⁸)Cl} ₂] (42)	89.90	1.55	1.95 (2.92)
	[{Cu(L ⁸)CH ₃ COO} ₂] (43)	71.10	2.80	1.95 (2.72)
	[{Cu(L ⁸)NO ₃] ₂] (44)	100	-	0.48 (0.67)
	[Cu(L ⁸)(H ₂ O)]ClO ₄ (45)	100	-	1.95 (4.69)
	HL ⁸	18.50	2.2	0.97 (3.71)
 HL ⁹	[{Cu(L ⁹)Br} ₂] (46)	100	-	1.95 (2.48)
	[{Cu(L ⁹)Cl} ₂] (47)	16.40	0.90	1.95 (2.80)
	[Cu(L ⁹)CH ₃ COO] (48)	48.90	1.80	1.95 (5.25)
	[Cu(L ⁹)NO ₃] (49)	23.80	1.90	0.48 (1.30)
	[Cu(L ⁹)(H ₂ O)]ClO ₄ (50)	100	-	1.95 (4.54)
	HL ⁹	12.20	0.70	3.90 (15.62)
 HL ¹⁰	[Cu(L ¹⁰)Br] (51)	97.70	7.70	0.97 (2.14)
	[Cu(L ¹⁰)Cl] (52)	98.90	12.70	0.97 (2.38)
	[Cu(L ¹⁰)CH ₃ COO] (53)	55.30	5.40	1.95 (4.50)
	[Cu(L ¹⁰)NO ₃] (54)	66.20	4.10	0.48 (1.11)
	[Cu(L ¹⁰)(H ₂ O)]ClO ₄ (55)	100	-	1.95 (3.97)
	HL ¹⁰	26.10	0.80	7.81 (25.03)
Trolox		33.30	1.03	
Furacilina				4.67 (23.60)

În seria complexilor cu tiosemicarbazonele HL⁸⁻¹⁰ nu s-a observat tendința de diferențiere a concentrației semimaximale de inhibiție a cation-radicalilor de ABTS⁺ pentru complexii mononucleari și binucleari.

În cadrul studiului asupra microorganismelor gram-pozitive și gram-negative, tiosemicarbazonele HL¹⁻¹⁰ au manifestat un comportament diferit de inhibare a multiplicării microorganismelor. Unul dintre factori delimitanți care afectează semnificativ activitatea antibacteriană este substituentul din poziția *N*(4) a tiosemicarbazonei.

Influența anionului în complexii studiați (1-55) este hotărâtoare asupra activităților biologice antimicrobiene și antifungice și descrește în următorul șir al resturilor acide: Br⁻ ~ Cl⁻ > ClO₄⁻ > NO₃⁻ > CH₃COO⁻.

Rezultatele activității anticancer prin metoda MTT, în raport cu tiosemicarbazonele inițiale sunt prezentate în Tabelele 3.5 și 3.6.

Tabelul 3.5 Activitatea anticancer a complexilor 5, 7 și HL¹

Compusul	MDCK	HeLa	BxPc-3	RD
	%, inhibiție	%, inhibiție	%, inhibiție	%, inhibiție
$[Cu(L^1)(H_2O)_2]ClO_4$ (5)	14.8±8.3	-5.5±9.4	18.9±6.8	14.4±3.4
$[Cu(L^2)(H_2O)Cl]$ (7)	0.4±3.2	7.6±0.5	14.6±4.6	-8.9±0.1
HL¹	93.7±6.5	84.0±6.2	60.4±3.6	99.6±1.0
DOX	56.0±2.6	49.8±6.6	76.6±0.9	47.3±1.6

Notă: valorile sunt reprezentate ca medie a experimentelor repetate de trei ori; Analiza a fost efectuată la concentrația de 100 μM; DOX- Doxorubicina

Tabelul 3.6 Activitatea anticancer a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza tiosemicarbazonelor (HL¹⁻²)

Compusul	HEp-2	BxPC-3
	%, inhibiție	%, inhibiție
$[Cu(L^1)Cl]$ (2)	44.1±1.8	58.1±5.1
$[Cu(L^1)(H_2O)]NO_3$ (4)	23.7±6.1	44.7±2.8
$[Cu(L^1)(H_2O)_2]ClO_4$ (5)	19.7±1.5	3.9±0.5
$[Cu(L^2)Br]$ (6)	18.6±1.5	13.3±0.6
$[Cu(L^2)(H_2O)Cl]$ (7)	16.0±2.1	3.4±0.7
$[Cu(L^2)(H_2O)]ClO_4$ (10)	18.9±3.2	21.9±1.1
HL¹	64.9±3.2	60.4±3.6
HL²	66.1±2.8	61.6±2.2
HL³	82.8±3.7	97.8±4.9
<i>cis</i> -platina	68.2±1.9	78.5±1.2

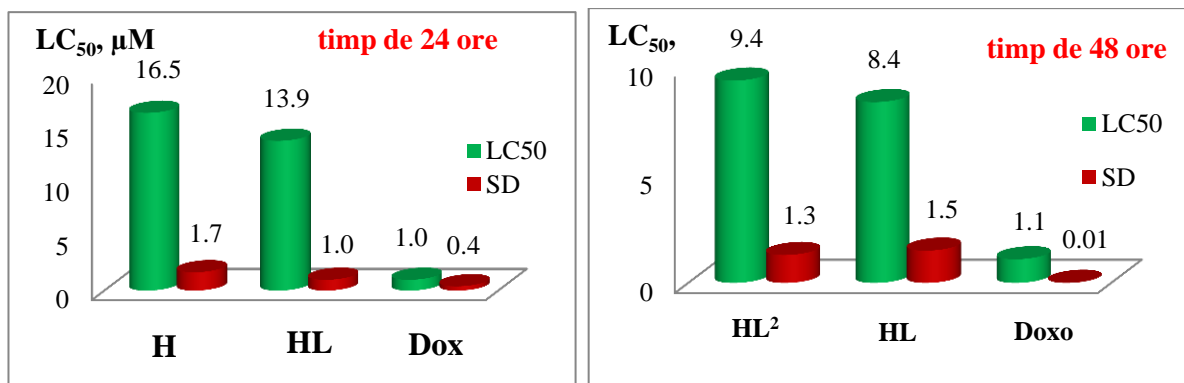
Concentrația 100 μM; * Valorile sunt medii (abaterile standard obținute din cel puțin trei experimente independente).

Șirul descreșteri activităților anticancer pentru seria compușilor coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazona **HL²** în funcție de restul acid este următorul: Cl>Br>NO₃>ClO₄.

Tabelul 3.7. Activitatea anticancer a compusului coordinativ $[Cu(L^3)Cl]$ (17)

Compusul	IC ₅₀ , μM				
	HEp-2	BxPC-3	RD	L20B	MDCK
$[Cu(L^3)Cl]$ (17)	1.09±0.01	0.170±0.002	0.70±0.02	0.30±0.10	1.00±0.50
<i>cis</i> -platina	60±9	11.2±1.2	13.4±2.0	16.3±1.8	30.9±1.1

Studiul toxicității compușilor organici este de importanță majoră pentru a putea face concluzii despre posibilitatea de a fi recomandați pentru practica preclinică. Astfel pot fi selectați cei mai activi compuși care manifestă activități antimicotice și antimicrobiene în studiile *in vivo* și potențial antioxidativ semnificativ în raport cu Troloxul.



LC₅₀-concentrația semimaximală letală de omorâre a 50 % din *Parametium caudatum*.

Fig. 3.12. Determinarea toxicității (*Parametium caudatum*) la 24 h și 48 h

Tabelul 3.8. Eco-toxicitatea tiosemicarbazonelor HL¹-HL¹⁰ și a unor compuși coordinațivi ai ionilor de metale 3d

Tiosemicarbazonă	LC ₅₀ , μM	SD
HL ¹	15.55	1.45
HL ²	0.12	0.05
HL ³	3.53	0.80
HL ⁴	0.29	0.01
HL ⁵	0.67	0.01
HL ⁶	0.16	0.01
HL ⁷	1.52	0.32
HL ⁸	1.23	0.08
HL ⁹	0.58	0.04
HL ¹⁰	3.27	0.10
Doxo	3.27	0.30

Complexul	LC ₅₀ , μM	SD
[Cu(L ¹)Cl] (2)	100	-
[Cu(L ¹)(H ₂ O)]NO ₃ (4)	100	-
[Cu(L ²)Br] (6)	4.40	0.96
[Cu(L ²)(H ₂ O)Cl](7)	3.50	0.91
[Cu(L ²)NO ₃] (9)	2.60	0.74
[Cu(L ²)(H ₂ O)]ClO ₄ (10)	1.40	0.24
[Co(L ²) ₂]Cl (12)	0.60	0.13
[Ni(L ²)Cl](11)	6.10	0.42
[Fe(L ²) ₂]Cl(13)	4.60	0.62
[Mn(L ²) ₂] (14)	0.090	0.001
[Zn(L ²)(H ₂ O)Cl] (15)	0.30	0.01
*DOXO	3.27	0.30

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. Au fost obținute **10** tiosemicarbazone **HL**¹⁻¹⁰, dintre care **6** sunt noi, cu patru substituenți diferiți în poziția *N*(4) cum ar fi fenilacetamida; ciclohexil; hexil și *terț*-butil. În baza ionilor de cupru(II), nichel(II), cobalt(III), fier(III), mangan(II) și zinc(II) au fost obținute **55** combinații coordinative, dintre care **42** sunt noi, inclusiv **6** compuși coordinativi binucleari și **49** de complecși mononucleari. Tiosemicarbazonele **HL**¹⁻¹⁰ coordonează la ionul central prin intermediul atomului de azot piridinic, de azot azometinic și atomului de sulf tionic sau tiolic, comportându-se ca ligand tridentat de tip **NNS**. În seria compușilor coordinativi ai Cu(II) au fost determinate și caracterizate **21** de structuri moleculare. În premieră, pentru **5** tiosemicarbazone a fost determinată structura moleculară prin difracția razelor X pe monocristal.
2. Practic pentru toate clorurile și bromurile de cupru(II) a fost demonstrată tendința de formare a compușilor mononucleari de tip neelectrolit în baza *N*(4)-hexiltiosemicarbazonelor, în care liganzii sunt nedeprotonați. Excepție face compusul coordinativ **16**, care este de tip cation-anion, având în sfera externă un ion bromură.
3. Pentru compușii coordinativi în baza *N*(4)-hexiltiosemicarbazonelor a fost demonstrată prezența unui mecanism de sinteză care decurge în două etape: adiția inițială a tiosemicarbazonei la ionul de metal și eliminarea ulterioară a restului acid.
4. Pentru prima dată a fost cercetată activitatea antioxidantă a seriei **HL**¹⁻¹⁰ de tiosemicarbazone prin metoda ABTS^{·+}, rezultatele căreia au demonstrat că potențialul antioxidant cel mai pronunțat îl manifestă ligandul **HL**² (IC₅₀=5.1±0.8μM), care este de 7 ori mai activ în comparație cu substanța de referință Trolox. Compușii coordinativi cu aceleași tiosemicarbazone au proprietăți antioxidative comparabile, cea mai înaltă activitate fiind depistată la complecșii **14** (IC₅₀=6.7 ± 0.6 μM) și **5** (IC₅₀=10.1 ± 0.3 μM). Activitatea antioxidantă corelată în funcție de cei patru factori analizați 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.
5. Analiza antimicrobiană a liganzilor a demonstrat faptul că cea mai activă tiosemicarbazonă este **HL**³, pe baza de ciclohexil cu 2-acetilpiridina (CMI de 0.061 μg/mL(0.2328 μM)), care este de 77 de ori mai activă decât Furacilina asupra *S. Aureus*, iar activitatea antifungică a **HL**³ este de 18 ori mai înaltă decât a Miconazol-ului. În seria tiosemicarbazonelor, activitatea antimicrobiană

asupra *S.aureus* descrește în următorul șir: $HL^3 > HL^8 > HL^5 > HL^6 = HL^9 > HL^{10} > HL^1 = HL^2 > HL^4 = HL^7$. Activitatea antimicrobiană a complecșilor cu aceste tiosemicarbazone în funcție de cei patru factori analizați descrește după cum urmează:

-ionul central: $Cu^{2+} > Co^{3+} > Zn^{2+} > Fe^{3+} \sim Mn^{2+} > Ni^{2+}$.

-restul acid: $Br^- \sim Cl^- > NO_3^- \sim ClO_4^- > CH_3COO^-$.

-substituentul în poziția *N*(4) a tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei:

cilohexil > *terț*-butil > hexil > fenilacetamidă

-substituentul din poziția *N*(1) a tiosemicarbazonei: $H \sim CH_3 > C_6H_5$.

6. Activitatea anticancer a complecșilor de cupru(II) în funcție de trei factori analizați scade după cum urmează:

-restul acid: $Cl^- > Br^- > ClO_4^- > NO_3^-$.

-substituentul în poziția *N*(4) a tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei:

cilohexil > fenilacetamidă

-substituentul din poziția *N*(1) a tiosemicarbazonei: $CH_3 > H > C_6H_5$.

7. Analiza toxicității a scos în evidență că cea mai puțin toxică este tiosemicarbazona HL^1 cu $LC_{50} = 15.5 \mu M$, în raport cu Doxorubicina $LC_{50} = 3.2 \mu M$. În seria tiosemicarbazonei toxicitatea crește în următorul șir: $HL^1 < HL^3 < HL^{10} < HL^7 = HL^8 < HL^5 < HL^9 < HL^4 < HL^6 < HL^2$.

Determinarea toxicității compușilor coordinativi în funcție de cei patru factori analizați crește după cum urmează:

-ionul central: $Ni^{2+} > Fe^{3+} > Cu^{2+} > Co^{3+} > Zn^{2+} \gg \gg Mn^{2+}$

-restul acid: $Br^- \gg \gg CH_3COO^- > NO_3^- > ClO_4^- > Cl^-$

-substituentul în poziția *N*(4) a tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei:

fenilacetamidă > cilohexil > *terț*-butil > hexil

-substituentul din poziția *N*(1) a tiosemicarbazonei: $H \sim CH_3 > C_6H_5$.

Recomandări

- Se propune de utilizat compușii coordinativi ai unor metale 3d cu tiosemicarbazone *N*(4)-substituite în baza derivaților 2-formilpiridinei, care manifestă un potențial antimicrobian la concentrații de ordinul nanogram pe mililitru.

- Implementarea rezultatelor celor 2 brevete precum și a cererii de brevet pentru e extinde arsenalul de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans* și inhibitori bacterilor gram-negative *Acinetobacter baumannii* cu activitate antimicotică și antimicrobiană înaltă.

- Se recomandă de a efectua un studiu mai aprofundat al activităților anticancer și antimicrobiene a substanțelor analizate în vederea excluderii unor efecte mutagenice, teratogenice *in vivo*.

- Rezultatele tezei pot fi utilizate în cadrul cursurilor normative la ciclul licență (Chimie Organică II, Compuși Heterociclici, Chimie Biofarmaceutică) și ciclul-masterat.

BIBLIOGRAFIE

1. DOUGLAS, W. X. *et al.*, "Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies". In: *Coord. Chem. Rev.*, vol. 123, pp. 49–71, 1993. Disponibil: DOI: [10.1016/0010-8545\(93\)85052-6](https://doi.org/10.1016/0010-8545(93)85052-6).
2. RICHARDSON, D. R. "Iron chelators as therapeutic agents for the treatment of cancer." In: *Critical reviews in oncology/hematology*. vol. 42, no. 3, pp. 267–281, Jun. 2002. Disponibil: DOI: [10.1016/S1040-8428\(01\)00218-9](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00218-9).
3. GULEA A. Noi inhibitori de proliferare a celulelor de cancer. In: *Akademios*, vol. 1, no. 28, pp. 102–107, 2013. Disponibil: http://www.akademios.asm.md/files/Noi_inhibitori_de_proliferare_a_celulelor_de_cancer.pdf.
4. PAHONTU, E. *et al.*, Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. In: *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 19, no. 4, pp. 865–878, 2015. Disponibil: DOI: [10.1111/jcmm.12508](https://doi.org/10.1111/jcmm.12508).
5. GULEA, A. *et al.*, In vitro antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: Chemical synthesis and structure – activity relationships. In: *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 23, no. 6, pp. 806–818, Jan. 2008. Disponibil: DOI: [10.1080/14756360701743002](https://doi.org/10.1080/14756360701743002).
6. GULEA A., RUSNAC R., RUSNAC A., Țapcov V. "Etil-4-{2-[(piridin-2-ilmetiliden)hidrazinocarbotioil]amino}benzoat monohidrat care manifestă proprietăți de inhibitor al proliferării celulelor HL- 60 ale leucemiei mieloidă umane," [MD 4613, 2019](https://doi.org/10.1016/j.mbs.2019.04.001)
7. RUSNAC, R. *et al.*, Sinteza unor tiosemicarbazone în baza N-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei. In: *Stud. Univ. Mold. - Științe R. și ale Nat.*, vol. 6, no. 96, pp. 189–194, 2016. Disponibil: <http://ojs.studiamsu.eu/index.php/real-nature/article/view/634/608>.
8. RUSNAC, R. *et al.*, Metode de sinteză a unor izotioceanați alifatici, aromatici, heterociclici. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională integrare prin cercetare și inovare 7-8 noiembrie, 2019*, pp. 202–206, ISBN 978-9975-149-47–1. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/202-206_4.pdf
9. RUSNAC, A. RUSNAC, R. *et al.*, Sinteza și studiul proprietăților antioxidative ale unor noi derivați ai benzoxazolilor. In: *Stud. Univ. Mold. - Științe R. și ale Nat.*, vol. 111, no. 1, pp. 125–132, 2018. Disponibil: http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/22.p.133-143_111.pdf.
10. RUSNAC, A.; RUSNAC, R. *et al.*, Sinteza și cercetarea proprietăților biologice ale unor derivați ai 4-amino-5-metil-4H-1,2,4-triazolului-3-tiol," *Stud. Univ. Mold. - Științe R. și ale Nat.*, vol. 6, no. 96, pp. 198–203, 2016. Disponibil: http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/30.p.195-203_96.pdf.
11. RUSNAC, R., *et al.*, "Sinteza unor derivați ai 1,2,4-triazolului în baza N-[4-(3-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]acetamidei," *Stud. Univ. Mold. - Științe R. și ale Nat.*, vol. 111, no. 1, pp. 133–143, 2018. Disponibil: http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/18.p.96-107_106.pdf.
12. RUSNAC, R., *et al.*, Synthesis and structure of copper (II) coordination compounds with 4-N- substitute-thiosemicarbazone of 4-benzoil-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihidro-3H-pyrazol-3-one. Antioxidant, antimicrobial and antitumor properties. In: *Econ. Transdiscipl. Cogn.*, vol. 22, no. 2, pp. 5–14, 2019. ISSN 2068 - 7389 - online edition. Disponibil: <https://www.ugb.ro/Downloads/Info%20Studenti/20192020/etc2019no2/index.htm>
13. RUSNAC, R. *et al.*, "Sinteza și proprietățile antibacteriene și antifungice ale compușilor coordinativi ai Fe(III) cu 4-ciclohexiltiosemicarbazona 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-

5-onă. In: *Stud. Univ. Mold.* ISSN 1814-3237, ISSN Online 1857-498x, vol. 131, no. 1, pp. 32–37, 2020. Disponibil: DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3953814>.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE

Articole în reviste științifice (DOAJ, OAJI, IBN, Index Copernicus; Cabell's; ProQuest; EBSCO; SCIPPIO; Cite Factor (Academic Scientific Journals)).

- 1. RUSNAC, Roman.** Combinații coordinative ale metalelor 3d cu tiosemicarbazone α -N-heterociclice cu proprietăți biologice. In: *Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică: conferință științifică națională cu participare internațională, dedicată aniversării a 75-a de la nașterea acad. A. Gulea și de la fondarea USM*. 26 mai 2021. Chișinău: 2021, pp. 234-254. ISBN 978-9975-89-216-2 (0.94 coli de autor) raport oral.
- 2. RUSNAC, Roman; BÎRCĂ, Maria; ȘOVA, Sergiu; COTOVAIA, Aliona; BALAN, Greta; BURDUNIUC, Olga; GULEA, Aurelian.** Sinteza și proprietățile antibacteriene și antifungice ale compușilor coordinativi ai Fe(III) cu 4-ciclohexiltiosemicarbazona 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-onă. In: *Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe ale Naturii*. 2020, nr. 1(131), pp. 32–37. ISSN 1814-3237. Disponibil: DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3953814>.
- 3. RUSNAC, Roman; GARBUZ, Olga; BARBA, Nicanor; GULEA, Aurelian; BĂLAN, Greta; Olga Bruduniuc.** Sinteza unor derivați ai 1,2,4-triazolului în baza N-[4-(3-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]acetamidei. In: *Studia Universitatis Moldaviae. Seria "Științe Reale și ale Naturii"*. 2018, nr.1(111), pp.133-143. ISSN 1814-3237. Disponibil: http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/22.p.133-143_111.pdf.
- 4. RUSNAC, Roman; RUSNAC, Anna; GARBUZ, Olga; GULEA, Aurelian.** Synthesis and structure of copper (II) coordination compounds with 4-N-substitute-thiosemicarbazone of 4-benzoil-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihidro-3H-pyrazol-3-one. Antioxidant, antimicrobial and antitumor properties. In: *Economy Transdisciplinarity Cognition*. 2019, nr. 2, vol. 22, pp. 5-14. ISSN 2067 – 5046. Disponibil: https://www.ugb.ro/Downloads/Info%20Studenti/20192020/etc2019no2/03_Rusnac,_Rusnac,_Garbuz,_Gulea.pdf.
- 5. RUSNAC, Anna; RUSNAC, Roman; GARBUZ, Olga; BARBA, Nicanor; GULEA, Aurelian.** Sinteza și studiul proprietăților antioxidative ale unor noi derivați ai benzoxazolilor. In: *Studia Universitatis Moldaviae. Seria "Științe Reale și ale Naturii"*. 2018, nr.1(111), pp.125-132. ISSN 1814-3237. Disponibil: http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/21.p.125-132Chimie_111.pdf.
- 6. RUSNAC, Roman; RUSNAC, Anna; GARBUZ, Olga; BARBA, Nicanor; GULEA, Aurelian.** Sinteza unor tiosemicarbazone în baza N-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei. In: *Studia Universitatis Moldaviae. Seria "Științe Reale și ale Naturii"*. 2016, nr.6(96), pp.189-194. ISSN 1814-3237. Disponibil: http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/29.p.189-194_96.pdf.
- 7. RUSNAC, Anna; RUSNAC, Roman; GARBUZ, Olga; BARBA, Nicanor; GULEA, Aurelian.** Sinteza și cercetarea proprietăților biologice ale unor derivați ai 4-amino-5-metil-4H-1,2,4-triazolului-3-tiol. In: *Studia Universitatis Moldaviae. Seria "Științe Reale și ale Naturii"*. 2016, nr.6(96), pp.198-203. ISSN 1814-3237. Disponibil: http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/30.p.195-203_96.pdf.

Rezumate în culegeri științifice, însoțite de postere, prezentate și publicate la Conferințe Naționale și Internaționale.

- 1. RUSNAC, Roman.** Combinații coordinative ale metalelor 3d cu tiosemicarbazone α -N-heterociclice cu proprietăți biologice. In: *Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică: conferință științifică națională cu participare internațională, dedicată aniversării a 75-a de la nașterea acad. A. Gulea și de la fondarea USM*. 26 mai 2021. Chișinău: 2021, pp. 234-254. ISBN 978-9975-89-216-2 (0.94 coli de autor) (raport).

2. ZAROVNAIA Alina; **RUSNAC Roman**; BÎRCĂ Maria; ȘOVA Segiu; GULEA Aurelian. Synthesis, structure of Zn(II) salts with *N*-cyclohexyl-2-[phenyl(pyridin-2-yl)methylidene]hydrazine-1-carbothioamide. In: *Sesiunea de comunicări științifice a studenților, masteranzilor și doctoranzilor "Chimia - Frontieră Deschisă spre Cunoaștere"*. ediția a X-a, 20-21 iunie 2019, Iași, România, p. 68-69 (poster).
3. BURDUNIC, Olga; **RUSNAC, Roman**; GULEA Aurelian. Antifungal activity of copper(II) complexes with *N*-cyclohexyl-2-[(2-hydroxyphenyl)methylidene]hydrazine-1-carbothioamide In: *VIII Annual International Scientific-Practical Conference «Medicine Pressing Questions» & "Satellite forum on Public Health & Healthcare Politics" "Simulation Training on Laparoscopic Surgery" April 10-12, 2019, Baku, Azerbaijan*. p.138-139 (poster).
4. **RUSNAC, Roman**; ILIESCU, Veronica; GULEA, Aurelian. Sinteza și analiza combinațiilor coordinative în baza metalelor 3d folosind în calitate de ligand *N*-(4-(2-((3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)(fenil)metilen)hidrazincarbotioamidofenil)acetamida. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională integrare prin cercetare și inovare 8-9 noiembrie 2018, Chișinău*, p. 231-234. ISBN 978-9975-142-49-6. (raport).
5. BURDUNIUC, Olga; BĂLAN Greta; **RUSNAC Roman**; GULEA, Aurelian. Antimicrobial activity of some copper (II) coordination compounds with *N*-(4-(2-((3-metil-5-oxo-1-fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol)methylene)hidrazincarbotioamido)phenyl)acetamide. International Conference on Microbial Biotechnology – 4th edition Chisinau 2018, October 11-12, p. 36. ISBN 978-9975-3178-8-7 (poster).
6. BURDUNIUC, Olga; BALAN, Greta; **RUSNAC Roman**; GULEA, Aurelian. Antifungal activity of some heterocyclic compounds. In: *International conference on microbial biotechnology – 4th edition, october 11-12, Chisinau 2018*, pp.37. ISBN 978-9975-3178-8-7, (poster).
7. **RUSNAC, Roman**; BARBA, Nicanor; GULEA, Aurelian. Procedeu de obținere a 4-(4-aminofenil)-5-(metil-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol. In: XXXV-th Romanian Chemistry Conference. October 2-5, 2018, Călimănești-Căciulata, Vâlcea România. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/106193.
8. **RUSNAC, Anna**; **RUSNAC, Roman**; BARBA, Nicanor; GULEA, Aurelian. Obținerea 5-izotiocianato-1,3-benzoxazol-2-tiol și 5-izotiocianato-*N,N*-dimetil-1,3-benzoxazol-2-amină. In: XXXV-th Romanian Chemistry Conference. October 2-5, 2018, p. 19. Călimănești-Căciulata, Vâlcea România.
9. **RUSNAC, Anna**; **RUSNAC, Roman**; PETRENKO, Piotr; CHUMAKOV, Yurii; GULEA, Aurelian. Structure of copper complexes with 4-benzoyl-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one *N*(4)-cyclohexylthiosemicarbazone. In: *9th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. September 25-28, 2018*. Chisinau, Moldova, pp. 131. ISBN 978-9975-142-35-9
10. PETRENKO, Piotr; CHUMAKOV, Yurii; **RUSNAC, Roman**; Gulea, Aurelian. The crystal structure of 2-[hydrazinylidene(phenyl)methyl]pyridine & 2-[hydrazinylidenemethyl]-6-methoxyphenol. In: *9th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. September 25-28, 2018*. Chisinau, Moldova, pp. 164-165. ISBN 978-9975-142-35-9
11. BĂLAN, Greta; BURDUNIUC, Olga; **RUSNAC, Roman**; **RUSNAC, Anna**; RUDIC, Valeriu; GULEA, Aurelian. Antifungal property of 2-acetylpyridine{*N*-(4-aminofenil)acetamid}thiosemicarbazone and salicylaldehyde{*N*-(4-aminofenil)-acetamid}thiosemicarbazone. In: *Balkan Fungus 2018. First Balkan Conference on Medical Mycology and Mycoyoxycology. September 13-15, 2018, Timișoara-România*. In: Revista Română de Medicină de Laborator Supliment 2 la Vol. 26, Nr. 3, Iulie, 2018, p.50
12. BĂLAN, Greta; BURDUNIUC, Olga; **RUSNAC, Anna**; **RUSNAC, Roman**; RUDIC Valeriu; GULEA, Aurelian. Antifungal and magnetic properties of new copper(II) complexes

- with 4-benzoyl-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one N(4)-ciclohexylthiosemicarbazone. In: *Balkan Fungus 2018. First Balkan Conference on Medical Mycology and Mycozoocology. September 13-15, 2018, Timișoara-România. In: Revista Română de Medicină de Laborator Supliment 2 la Vol. 26, Nr. 3, Iulie, 2018, p.51*
13. **RUSNAC, Roman; ILIESCU, Veronica; GULEA, Aurelian.** Sinteza și analiza combinațiilor coordinative în baza metalelor 3d folosind în calitate de ligand N-(4-(2-((3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)(fenil)metilen)hidrazincarbotoamidofenil)-acetamida. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională integrare prin cercetare și inovare 9-10 noiembrie 2018. Chișinău, p.231-234. ISBN 978-9975-142-49-6*
 14. **RUSNAC, Roman; GULEA, Aurelian.** Chemical modification amine group of the sulfasin by introducing N'-[1-(pyridin-2-yl)ethylidene]methanthiohydrazide fragment. In: *Al 4-lea Colocviu Franco-Român de Chimie Medicinală, 05-07 Octombrie 2017, România, p.299. DOI: 10.1515/achi-2017-0018*
 15. **RUSNAC, Anna; RUSNAC, Roman; GARBUZ, Olga and GULEA, Aurelian.** Antioxidant properties of coordination compounds of copper(II) and nickel(II) with 2-acetylpyridine 4-(4-(acetylamino)phenyl)thiosemicarbazone. In: *Al 4-lea Colocviu Franco-Român de Chimie Medicinală, 05-07 Octombrie 2017, România, p.300. DOI: 10.1515/achi-2017-0018*
 16. **RUSNAC, Anna; RUSNAC, Roman; GARBUZ, Olga; GULEA, Aurelian.** Derivatives of 3-methyl-5-(methylsulfanyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amine with antimicrobial properties. In: *The 6th International Conference Ecological & Environmental Chemistry-2017.*
 17. **RUSNAC, Roman; GARBUZ, Olga; GULEA, Aurelian.** Sinteza și evaluarea activităților antioxidative a derivaților N-{4-[(hidrazincarbotoil)amino]fenil}acetamidei. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională integrare prin cercetare și inovare 9-10 noiembrie 2017. Chișinău, p.184-186. ISBN 978-99-75-71-929-2,*
 18. **RUSNAC, Roman.** Sinteza unor inhibitori de proliferare a celulelor de cancer în baza derivaților 4'-aminoacetanilidei ce conțin sulf. In: *Sesiune națională de comunicări științifice studențești, Ediție dedicate aniversării a 70 de ani ai USM, 21-22 aprilie 2016. Chișinău, p. 23-25. ISBN 978-99-75-71-768-7*

Brevete și cereri de brevet

1. **GULEA, Aurelian; RUSNAC, Roman; BĂLAN, Greta; RUSNAC, Anna; NICOLENCO, Nicoleta; ȚAPCOV, Victor.** *Utilizarea nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*.* Brevet de invenție 4761(13)B1, Int. Cl.: A61K 31/30, A61K 31/4402, A61K 31/175, A61P 31/04, C07F 1/08, C07D 213/48, C07C 337/08. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit a 2020 0019. Data depozit 05.03.2020. Publicat 31.07.2021. In: BOPI. 2021, nr. 7, pp. 37. Disponibil: <http://www.db.agepi.md/Inventions/details/a%202020%200019>
2. **GULEA, Aurelian; BURDUNIUC Olga; BALAN, Greta; RUSNAC, Roman; ȚAPCOV Victor; RUDIC, Valeriu.** *Utilizare a N-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)]hidrazincarbotoamidei în calitate de inhibitor al proliferării microorganismelor gram-pozitive și fungilor *Candida albicans*.* Brevet de invenție 4648(13) B1, Int.Cl: A61K 31/175, A61K 31/4402, A61P 31/10, A61P 31/04, C07C 337/08, C07D 213/16. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit a 2018 0079. Data depozit 12.09.2018. Publicat 30.09.2019. In: BOPI. 2019, nr. 9, pp. 40-41. Disponibil: <http://www.db.agepi.md/Inventions/details/a%202018%200079>
3. **GULEA, Aurelian; RUSNAC, Roman; ȚAPCOV, Victor; BĂLAN, Greta.** Nitratul de bis{[(ciclohexilamino)fenil(piridin-2-il)metilidenhidrazono]metansulfinato-N,N',S} fier(III), care manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din specia *bacillus cereus*. Cerere de brevet. Nr. A 2021 0015 din 2021.03.29.

ADNOTARE

Rusnac Roman: "Designul și sinteza compușilor biologic activi ai unor metale 3d cu tiosemicarbazone *N(4)*-substituite ale derivaților 2-formilpiridinei", teză de doctor în științe chimice, Chișinău, 2022. Teza constă din: introducere, 3 capitole, concluzi generale și recomandări, referințe bibliografice cu 181 surse, 10 anexe, 123 pagini, 70 figuri, și 33 de tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 30 de lucrări științifice (6 articole în reviste naționale, 1 articol în revistă internațională, 23 teze la conferințe și 2 brevete de invenție și 1 cerere de brevet de invenție).

Cuvinte-cheie: tiosemicarbazone, compuși coordinativi, metale 3d, activitate biologică, RMN-FTIR, difracție cu raze X pe monocristal.

Domeniul de studiu: chimie coordinativă

Scopul și obiectivele tezei: sinteza și caracterizarea fizico-chimică a unor compuși coordinativi în baza ionilor Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) cu diferite *N(4)*-ciclohexil (*fenilacetamidă*; *terț-butil*) tiosemicabazone derivate de la 2-formilpiridină; *screening-ul* activităților antimicrobiene și antifungice, anticancer și antioxidative a compușilor coordinativi sintetizați precum și determinarea relației structură-activitate; sinteza *N(4)*-ciclohexil (*fenilacetamidă*; *terț-butil*) tiosemicabazonelor derivate de la 2-formilpiridină; sinteza compușilor coordinativi ai Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) cu tiosemicarbazone *N(4)*-substituite; caracterizarea fizico-chimică compușilor organici și anorganici obținuți prin intermediul metodelor moderne de cercetare: spectroscopia RMN ^1H , ^{13}C , ^{15}N , REP, FT-IR, spectrofotometria UV-vis, difracția cu raze X, spectroscopia de masă, coductometria în soluție, analiza elementală; cercetarea proprietăților antimicrobiene, antifungice și antioxidative ale compușilor atât intermediari cât și finali; Elucidarea corelației structură-activitate și propunerea unor compuși sintetizați spre studiul biologice avansat.

Noutatea și originalitatea științifică constă în sinteza a 55 compuși coordinativi, inclusiv 6 complecși binucleari și 49 de compuși coordinativi mononucleari. Pentru prima dată au fost propus un mecanism al formării combinațiilor coordinative în baza ionului de cupru(II) și studiate proprietățile antimicrobiene și antifungice ale tuturor compușilor sintetizați atât intermediari cât și finali.

Problema științifică soluționată. Au fost stabilite procedee optime de obținere a compușilor coordinativi prin metode clasice optimizate de sinteză. Au fost obținute tiosemicarbazone funcționazite cu diferiți substituenți în poziția *N(4)* cu lipofilitate majorată. Majoritatea compușilor coordinativi sintetizați manifestă o solubilitate bună în etanol și apă.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Teza data contribuie la: lărgirea clasei de substanțe biologic active pe baza tiosemicabazonelor *N(4)* substituite; identificarea influenței ionului central asupra proprietăților biologice; înțelegerea corelației dintre lipofilitatea radicalilor în poziția *N(4)* a tiosemicabazonelor derivate de la 2-formilpiridină. Aplicabilitatea acestei lucrări o reprezintă compușii coordinativi cu activitate antimicrobiană selectivă asupra microorganismelor gram-pozitive.

ANNOTATION

Rusnac Roman: "Design and synthesis of biologically active compounds of 3*d* metals with *N*(4)-substituted thiosemicarbazones of 2-formylpyridine derivatives", PhD thesis in chemical sciences, Chisinau, 2022. Thesis consists of introduction, 3 chapters, general conclusions and recommendations, bibliographic references with 181 sources, 10 annexes, 123 pages, 70 figures, and 33 tables. The results are published in 30 scientific papers (6 articles in national journals, 1 article in an international journal, 23 theses at conferences, 2 patents and 1 patent application).

Keywords: thiosemicarbazones, coordination compounds, 3*d* metals, biological activity, FTIR NMR, single crystal X-ray diffraction.

Field of study: Coordination Chemistry

The aim and objectives of the thesis: synthesis and physico-chemical characterization of some coordination compounds based on metal ions Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) with different *N*(4)-cyclohexyl(phenylacetamide; tert-butyl)thiosemicarbazones derived from 2-formylpyridine; screening of antimicrobial and antifungal, anticancer and antioxidant activities of the synthesized coordination compounds; elucidation of the structure-activity relationship; synthesis of *N*(4)-cyclohexyl (phenylacetamide; tert-butyl) thiosemicarbazones derived from 2-formylpyridine; synthesis of coordination compounds of Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) with *N*(4) -substituted thiosemicarbazones; physico-chemical characterization of the obtained organic and inorganic compounds by modern research methods: ¹H, ¹³C, ¹⁵N NMR spectroscopy; EPR; FT-IR; UV-vis spectrophotometry; X-ray diffraction; mass spectroscopy; conductometry in solution; elemental analysis. Investigation on the antimicrobial, antifungal and antioxidant properties of both intermediate and final compounds ; elucidation of the structure-activity relationship and the proposal of some of the synthesized compounds for the advanced study of biological activity.

The scientific novelty and originality consists in the synthesis of 55 coordination compounds, including 6 binuclear compounds and 49 mononuclear complexes. For the first time, a mechanism of the formation of coordination compounds based on copper(II) ion was proposed and the antimicrobial and antifungal properties of both intermediate and final , have been performed.

Scientific problem solved. Optimal conditions for obtaining the coordination compounds by classical synthesis methods have been established. Thiosemicarbazones functionalized with various substituents in *N*(4) position with increased lipophilicity have been obtained. Most of the synthesized coordination compounds show good solubility in ethanol and water.

Theoretical significance and applicative value of the paper. The thesis contributes to: the enlargement of biologically active compounds based on *N*(4) substituted thiosemicarbazones; identifying the influence of the central atom on biological properties; understanding the relationship between radical lipophilicity at *N*(4) position and 2-formylpyridine-derived thiosemicarbazones. The applicative value of the results of this thesis consists of a series of coordination compounds with selective antimicrobial activity on gram-positive microorganisms.

АННОТАЦИЯ

Руснак Роман: «Дизайн и синтез биологически активных соединений 3*d*-металлов с тиосемикарбазонами *N*(4)-замещенных производных 2-формилпиридина», диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук, Кишинев, 2022. Диссертация состоит из введения, трех глав, в которых представлены обзор исследований, имеющихся в литературе, и собственный вклад, основывающийся на экспериментально полученных результатах, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 183 наименований, 123 страницы основного текста, 33 таблиц, 10 приложений и 70 рисунков. Полученные результаты опубликованы в 30 научных работах (6 статей в национальных журналах, 1 статья в международном журнале, 23 тезиса конференций, 2 патента и 1 заявка на патенты).

Ключевые слова: тиосемикарбазоны, координационные соединения, 3*d*-металлы, биологическая активность, ИК-Фурье спектроскопия, ЯМР спектроскопия, дифракция рентгеновских лучей на монокристаллах.

Область исследования: Координационная Химия.

Цель и задачи работы: синтез и физико-химическая характеристика некоторых координационных соединений на основе ионов металлов Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) с различными *N*(4)-циклогексил (фенилацетамидом; *трет*-бутил) тиосемикарбазонами производных 2-формилпиридина; скрининг антимикробной, противогрибковой, противоопухолевой и антиоксидантной активности синтезированных координационных соединений; выявление взаимосвязи структура-активность; синтез *N*(4)-циклогексил (фенилацетамида; *трет*-бутил) тиосемикарбазонов, производных от 2-формилпиридина; синтез координационных соединений Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) с *N*(4)-замещенными тиосемикарбазонами; физико-химическая характеристика полученных органических и неорганических соединений современными методами анализа: спектроскопия ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N, ЭПР; ИК, УФ-видимая спектрофотометрия, дифракция рентгеновского излучения, масс-спектрометрия, кодуноктометрия в растворе, элементный анализ; исследование противомикробных, противогрибковых и антиоксидантных свойств как промежуточных, так и конечных полученных соединений; выявление корреляции структура-активность и предложение некоторых синтезированных соединений для углубленного изучения биологических исследований.

Научная новизна и оригинальность заключается в синтезе 55 координационных соединений, в том числе 6 биядерных координационных соединений и 49 одноядерных координационных соединений. Впервые предложен механизм образования координационных соединений на основе ионов меди(II) и изучены антимикробные и противогрибковые свойства всех синтезированных соединений, как промежуточных, так и конечных. **Научная проблема решена.** Установлены оптимальные условия получения координационных соединений классическими методами синтеза. Были получены тиосемикарбазоны, функционализированные различными заместителями в положении *N*(4) с повышенной липофильностью. Большинство синтезированных координационных соединений обладают хорошей растворимостью в этаноле и воде.

Теоретическая значимость и прикладное значение работы. Диссертация способствует выделению класса биологически активных веществ на основе замещенных тиосемикарбазонов *N*(4); выявление влияния центрального атома на биологические свойства; понимание корреляции между радикальной липофильностью в положении *N*(4) и тиосемикарбазонами, производными 2-формилпиридина.

Область применения этой статьи - координационные соединения с селективной антимикробной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов.

RUSNAC ROMAN

**DESIGNUL ȘI SINTEZA COMPUȘILOR BIOLOGIC ACTIVI AI UNOR METALE 3d
CU TIOSEMICARBAZONE
N(4)-SUBSTITUITE ALE DERIVAȚILOR 2-FORMILPIRIDINEI**

141.02 Chimie Coordinativă

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

Aprobat spre tipar: 04.03.2022

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Coli de tipar.: 1.9

Format hârtie 60x84¹/₁₆

Tiraj 50 ex.

Centrul Editorial-Poligrafic al USM

Str. A. Mateevici 60, Chișinău, MD-2009, Republica Moldova