## UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA ŞCOALA DOCTORALĂ ŞTIINȚE BIOLOGICE, GEONOMICE, CHIMICE ŞI 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

Teză de doctor în științe chimice 141.02 Chimie Coordinativă

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

Autor:\_\_\_\_\_

CHIŞINĂU, 2022

© Rusnac Roman, 2021

#### Mulțumiri

*Cu plecăciune aduc sincere mulțumiri celor care m-au încurajat și mi-au oferit suport constant pentru realizarea tezei de doctor.* 

Mulțumesc conducătorului științific domnului Academician, doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar Gulea Aurelian, pentru îndrumare și promovare pe parcursul realizării tezei de doctor.

De asemenea, mulțumesc colegilor din Laboratorul de cercetări științifice "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică" al USM, în special domnului doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar Barbă Nicanor, domnului doctor în științe chimice, conferențiar universitar Bulimestru Ion, domnului doctor în științe chimice, conferențiar universitar Victor Țapcov, domnei doctor în științe chimice, conferențiar universitar Bîrcă Maria, care mi-au oferit consultații pe parcursul anilor de doctorat.

Mulțumesc domnului doctor în științe chimice Alic Barbă, pentru înregistrarea spectrelor RMN a substanțelor sintetizate, domnului doctor, conferențiar cercetător Peter Petrenko și domnului doctor conferențiar universitar Sergiu Șova pentru studiul structurii compușilor sintetizați prin metoda difracției cu raze X pe monocristal.

Rezultatele cercetărilor biologice ale acestei tezei nu ar fi fost posibile fără ajutorul și contribuțiile valoroase ale colegilor noștri din cadrul Universități de Stat de Medicină și Farmacie "N,Testemițanu"; doamnei doctor, conferențiar univesitar Greta Bălan pentru testarea activității antimicrobiene a compușilor sintetizați. Agenției Naționale pentru Sănătate Publică cu care am avut colaborări fructuoase, și anume doamnei doctor, conferențiar univesitar Olga Burduniuc pentru testarea activității antifungice a compușilor sintetizați și doamnei doctor în științe biologice, Olga Garbuz pentru testarea activității antioxidative și toxicități compușilor sintetizați.

Țin să mulțumesc FAMILIEI mele dragi pentru susținere pe parcursul anilor de doctorat.

С	uprins
ADNOTARE	Ошибка! Закладка не определена.
ANNOTATION	Ошибка! Закладка не определена.
АННОТАЦИЯ	Ошибка! Закладка не определена.
LISTA TABELELOR	
LISTA FIGURILOR	
LISTA ABREVIATURILOR	
INTRODUCERE	
1. COMBINAȚII COORDINATIVE ALE BAZONE <i>N</i> (4)-SUBSTITUITE ALE DE	UNOR METALE 3d CU TIOSEMICAR- RIVAȚILOR 2-FORMILPIRIDINEI19
1.1 Sinteza și structura generală a tiosemica	rbazonelor19
1.2 Proprietăți biologice ale unor tiosemicar	bazone heterocilice25
1.3 Compuși coordinativi, sinteză și proprie	tăți biologice30
1.4 Concluzii la capitolul 1	
2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI 🤅	CERCETARE
2.1 Sinteza tiosemicarbazonelor N(4)-substi	tuite HL <sup>1</sup> -HL <sup>10</sup> 54
2.2 Metode de sinteză a combinațiilor coord	linative67
2.3 Metode de analiză și cercetare	
2.4 Concluzii la capitolul 2	
3. COMPUȘI COORDINATIVI AI UNOR TIOSEMICARBAZONE ÎN BAZA DEF PROPRIETĂTI BIOLOGICE	ELEMENTE 3d CU N(4)-(ARIL/ALCHIL) RIVAȚILOR 2-FORMILPIRDINEI. 95
<ol> <li>3.1 Structura şi proprietățile biologice ale co tiosemicarbazone</li> </ol>	omplecșilor de cupru(II) cu <i>N</i> (4)-fenilacetamid-3- 
3.2 Combinații coordinative ale unor metale	elor 3 <i>d</i> cu <i>N</i> (4)-cilohexil-3-tiosemicarbazone98
3.3 Combinații coordinative ale cuprului(II)	cu N(4)-hexil-3-tiosemicarbazone103
3.4 Combinații coordinative ale cuprului(II)	cu N(4)- <i>terț</i> -butil-3-tiosemicarbazone108
3.5 Concluzii la capitolul 3	
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMAN	<b>DĂRI</b> 125
BIBLIOGRAFIE	
ANEXE	
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA R	<b>ĂSPUNDERII</b> 177
CURRICULUM VITAE	

#### 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 3*d*, 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; screeningul 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 tiosemicabazone N(4)-substituite; caracterizarea fizico-chimică compușilor organici și anorganici obținuți prin intermediul metodelor moderne de cercetare: spectroscopia RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, REP, FT-IR, spectrofotometria UV-vis, difracția cu raze X, spectroscopia de masă, codunctometria în soluție, analiza elementală; cercetarea proprietăților antimicrobiene, antifungice și antioxidative ale compușilor atât intermediari cât și finali ; Elucidarea corelației structură-activitate și propunerea unor compușii 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 formări combinațiilor coordinative în baza ionuluii de cupru(II) și studiate proprietățile antimicrobiene și antifungice ale tuturor compușior 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 tiosemicarbazonelor N(4) substituite; identificarea influenței ionului central asupra proprietăților biologice; înțelegerea corelației dintre lipofilitatea radicalilor în poziția N(4) a tiosemicarbazonelor derivate de la 2-formilpiridină. Aplicabilitatea acestei lucrări o reprezintă compușii coordinativi cu activitate antimicrobiană selectivă asupra microorganismelor grampozitive.

#### ANNOTATION

**Rusnac Roman:** "Design and synthesis of biologically active compounds of 3d 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, 3d 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)thiosemicabazones 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) thiosemicabazons 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: <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N NMR spectroscopy; EPR; FT-IR; UV-vis spectrophotometry; X-ray diffraction; mass spectroscopy; codunctometry 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 enlargment 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 3d-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, 3d-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) тиосемикабазонами производных 2-формилпиридина; скрининг антимикробной. противогрибковой, противоопухолевой и антиоксидантной активности синтезированных координационных соединений; выявление взаимосвязи структура- активность; синтез N(4) -циклогексил (фенилацетамида; *трет*-бутил) тиосемикабазонов, производных от 2формилпиридина; синтез координационных соединений Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), -замещенными тиосемикарбазонами; физико-химическая Zn(II), Mn(II) с N(4) характеристика полученных органических и неорганических соединений современными методами анализа: спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, ЭПР; ИК, УФ-видимая спектрофотометрия, дифракция рентгеновского излучения, масс-спектроскопия, кодунктометрия 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 растворимостью в этаноле и воде.

**Теоретическая значимость и прикладное значение работы**. Диссертацияспособствует: 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.

## LISTA TABELELOR

<b>Tabelul1.1.</b> ActivitateaN(4)-R <sup>1</sup> -tiosemicarbazonelor2-acetilpiridineiîmpotriva	n 26
Macrofilariei	p.20
<b>Tabelul 1.2.</b> Valorile IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) ale tiosemicarbazonei 3-aminopiridin-2-carboxaldehidei	
(3-AP), ale desferrioxaminei (DFO) și ale chelatorilor din seria HDpT precum și a	p.29
compușilor coordinativi ai Fe <sup>II</sup> și Fe <sup>III</sup> la inhibarea creșterii celulelor SK-N-MC după 96 h	
<b>Tabelul 1.3.</b> Valorile constantelor de protonare și coeficientul de repartiție (octanol-apă),	20
(log P) pentru analogi HDpT	p.29
<b>Tabelul 1.4.</b> Activitatea anticancer a compusilor coordinativii ai Zn(II) asupra diferitor linii	22
celulare timp de 48 de ore	p.32
<b>Tabelul 1.5.</b> Analiza activități de inhibitie a cresterii Aspergillus niger și Paecilomyces	
variotii de către $N(4)$ -alchiltiosemicarbazonele 2-benzoilniridinei și compusilor	n 34
coordinativi ai cuprului(II)	P.5 1
<b>Tabelul 1.6</b> Concetratia minimă de inhibitie (CMI) a compusului coordinativ	
$[Cu_2(I)_2]C[O_1 si N(A)]$ fegiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei (HPbTSC-2-Acpv) în raport	n 36
cu martorul sulfatul da Kanamyaină A în 10% DMSO	p.50
Tabalul 17. A stivitatas sistavisă a communilar studisti osurre calulalar HarC2	m 26
<b>Tabelul 1.7.</b> Activitatea cictoxica a compușnoi studiați asupra celuleloi hepoz	p.30
<b>Tadelul 1.8.</b> Analiza activitați de innibiție a creșterii Aspergulus niger și Paecuomyces	27
<i>variotit</i> de catre <i>N</i> (4)-alchiltiosemicarbazonele 2-acetilpiridinel și compușilor coordinativi	p.37
<b>Tabelul 1.9</b> Activitatea activitatea anti-MTB (MIC), citotoxicitatea ( $IC_{50}$ ) precum și	p.39
indicele de selectivitate (IS)	1
Tabelul 1.10. Analiza RMN a complecșilor de Co(III) în DMSO-d6	p.42
Tabelul         1.11.         Activitatea         antimicrobiană         și         anticancer         a         compușilor         coordinativi	
[Ni(CyTSC-2-Acpy) <sub>2</sub> ], [Mn(CyTSC-2-Acpy) <sub>2</sub> ] în baza tiosemicarbazonei HCyTSC-2-	p.44
Асру	
<b>Tabelul 1.12.</b> Activitatea antioxidativă a tiosemicarbazonelor HAcBzSH și HAcBzNMe	p.46
<b>Tabelul 1.13.</b> Analiza anticancer a tiosemicarbazonei HacTT (la 100 µM) asupra celulelor	
de carcinom epidermoid laringianal linia celulară Hep-2; linia celulară de adenocarcinoame	p.47
pancreatice BxPC-3	
<b>Tabelul 1.14.</b> Analiza tiosemicarbazonelor HAcTSH și HAcTSAc <i>in vitro</i> (la 100 µM) pe	
celule Hep-2 și BxPC-3 dar proprietățile atioxidative prin metodele-ABST și DPPH	p.48
<b>Tabelul 1.15.</b> Activitaea anticancer a tiosemicarbazonelor HFoPyTSC și H <sub>2</sub> salTSC	p.49
<b>Tabelul 1.16.</b> Activitatea antiproliferativă a complesilor de Cu(II) în baza	
tiosemicarbazonei H <sub>2</sub> CvTSC	p.50
<b>Tabelul 1.17.</b> Activitatea antibacteriană asupra <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923) a	
compusilor coordinativi ai cuprului(II)	p.51
<b>Tabelul 1.18.</b> Activitatea antibacteriană și antifungică a compusilor coordinativi ai Fe(III)	n 51
<b>Tabelul 3.1</b> Activitatea antioxidativă a compusilor coordinativi (1-5) în raport cu martorul	p.91
<b>Tabelul 3.2</b> Activitatea antioxidativa a compusitor coordinativi (1-3) in raport ed martorul	p. 70
<b>Tabelul 3.3</b> Activitatea antioxidativă a compușilor coordinativi (0-25)	p.103
<b>Tabelul 3.4.</b> A etivitatea antioxidativă a compușilor coordinativi (20-40)	p.107
<b>Tabelul 3.4.</b> Activitatea antioxidativa a compușitor coordinativi (41-55) <b>Tabelul 3.5.</b> Analiza antimianchiană și antifun zică a tiogamianthezendar III <sup>1-10</sup>	p.112
<b>Tabelul 3.5.</b> Analiza antimicrobiană și antifungică a troseniicarbazonelor HL Tabelul 2.6. Analiza antimicrobiană și antifungică a compusilar acardinativi în haza	p.115
<b>Labelui 5.6.</b> Analiza antimicrobiana și antifungica a compușilor coordinativi în baza $N(A)$ funite stanți dă dinative de stanți antifungica a compușilor coordinativi în baza	p.114
N(4) fenilacetamida tiosemicarbazona-2-acetilpiridinei (HL)	-
<b>Labelul 3.7.</b> Analiza antimicrobiana și antifungica a compușilor coordinativi cu unele	p.115
saruri ai metalor $3d$ in baza $IV(4)$ ciclohexil tiosemicarbazonelor (HL <sup>-</sup> )	•
<b>I abeiui 3.8.</b> Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor coordinativi ai Cu(II) în	p.116
baza /v(4)hexil tiosemicarbazonelor (HL <sup>-'</sup> )	• -
<b>Tabelul 3.9.</b> Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor coordinativi ai Cu(II) în	p.117
baza $N(4)$ tert-butil tiosemicarbazonelor (HL <sup>5-10</sup> )	r
Tabelul 3.10. Activitatea antioxidativă a tiosemicarbazonelor HL	p.118

<b>Tabelul 3.11.</b> Activitatea anticancer a ligandului HL <sup>1</sup> prin intermediul metodei MTT	p.119
Tabelul 3.12. Analiza anticancer a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza	n 110
tiosemicarbazonelor (HL <sup>1-2</sup> )	p.119
<b>Tabelul 3.13.</b> Activitatea anticancer a compusului coordinativ $[Cu(L^3)Cl]$ (17)	p.120
<b>Tabelul 3.14.</b> <i>Eco</i> -toxicitatea tiosemicarbazonelor HL <sup>1</sup> -HL <sup>10</sup>	p.121
<b>Tabelul 3.15.</b> <i>Eco</i> -toxicitatea unor compuși coordinativi cu tiosemicarbazonele HL <sup>1</sup> -HL <sup>10</sup>	n 100
(24 ore)	p.122

## LISTA FIGURILOR

Fig. 1.1. Formula generală a tiosemicarbazonelor și izotiosemicarbazonelor	p.19
Fig. 1.2. Schema generală de izomerizare și tautomerizare a tiosemicarbazonelor [1],	n 20
[2][1], [2]]unde R <sup>1</sup> și R <sup>2</sup> -orice substituent organic	p.20
<b>Fig. 1.3.</b> Schema de izomerizare a tiosemicarbazonelor din confirgurația <i>trans</i> ( <i>E</i> ) în	p.20
configurația $cis(Z)$ . Unde R <sup>+</sup> și R <sup>2</sup> -orice substituent organic	F
<b>Fig.1.4.</b> Scheme de sinteză a tiosemicarbazonelor $N(4)$ substituite cu diferiți carbonili: (a)- aditie-eliminare. (b)-aditie. (c)aditie-substitutie unde $\mathbb{R}^{1-3}$ -radicali organici	p.22
<b>Fig. 1.5.</b> Mecanismul plauzibil de sinteză a unei tiosemicarbazone	p.23
<b>Fig. 1.6.</b> Structura cristalină a unui <i>hemiaminal N-substituit</i>	p.23
Fig. 1.7. Reprezentarea celor mai des întâlnite formule de structură a compusilor	I · ·
coordinativi cu metale 3 <i>d</i> (biometale). Moduri de coordinare a unor tiosemicarbazone ale 2-formilpridinei și derivaților ei. Unde R <sup>1-2</sup> =orice substituent/radical organic. Iar M <sup>n+</sup> poate fi: $Zn^{2+};Cu^{2+};Ni^{2+};Co^{2+/3+};Fe^{2+/3+};Mn^{2+}.$	p.24
<b>Fig. 1.8.</b> Constantele de disociere pentru (2 <i>E</i> )-2-({5-[(morfolin-4-il)metil]piridin-2-il}metiliden)hidrazin-1-carbotioamida	p.25
<b>Fig. 1.9.</b> Repere generale privind relația structură-activitate a tiosemicarbazonelor în calitate de inhibitor al tirozinazei	p.27
Fig. 1.10. Formulele structurale ale unor tiosemicarbazone	p.28
<b>Fig. 1.11.</b> Etape generale de (de) protonare ale unui ligand $\alpha$ -N-piridil tiosemicarbazonă HL unde R <sup>1-2</sup> -substituenți organici	p.30
Fig. 1.12. Mecanismul ipotetic de formare a compuşilor coordinativi	p.31
Fig. 1.13. Structuri cristaline ale compușilor coordinativi ai Zn(II)	p.32
Fig. 1.14. Formula de structură a unor tiosemicarbazone utilizate în calitate de chelatori ai	n 32
ionilor de Zn(II)	p.52
<b>Fig. 1.15.</b> Structura cristalină a compușilor coordinativi ai cuprului(II)	p.34
<b>Fig.1.16</b> Structura cristalină a compuslui coordinativ al cuprului(II) cu tiosemicarbazona HAm4M. Formula structurală a ligandului. Graficul dependenței $IC_{50}(\mu M)$ în funcție de	p.35
linia celulara, $SD \pm 0.9-6$ Fig. 1.17 Structurile existence also computed and institution of Ni(II) on N(4)	
<b>Fig. 1.17.</b> Structurne cristanne ale compușnor coordinativi al Ni(11) cu N(4)-	p.38
<b>Fig 1 18</b> Schema de sinteză compusilor coordinativi ai Co(III) ne baza tiosemicarbazonei-	
2-acetilniridinei N(4) sushtituită	p.38
<b>Fig. 1 19</b> Diagrama activități anti-MTB (CMI) a tiosemicarbazonelor-2-acetilniridinei $N(4)$	
sushtituite asupra Mycobacterium tuberculosis H37 Ry ATCC 27294	p.39
<b>Fig. 1.20.</b> Formule de structură a complecielor de Co(III)	n.40
<b>Fig. 1.22.</b> Spectrele de masă pentru Co(atc-Ph) <sub>2</sub> Cl și Co(atc-Me) <sub>2</sub> Cl	p.41
<b>Fig. 1.23.</b> Tiosemicarbazonele hetericclice folosite de Ming Xue Li și colegi săi în calitate	10
de inhibitori ai K562 celule leucemice	p.42
Fig. 1.22. Structuri chimice ale tiosemicarbazonelor cercetate clinic sau aprobate pentru	- 12
testări clinice, cu evidențierea atomi donatori (Bold-albastru)	p.43
Fig. 1.23. Structuri chimice ale tiosemicarbazonelor cercetate clinic sau aprobate pentru	n 11
testări clinice, cu evidențierea atomi donatori (Bold)	p.41
Fig. 1.24. Interacțiunea complexului de fier III cu tiosemicarbazona nesubstituită la N4 cu	n /3
sistemul de porfirină al hemoglobinei	р5
Fig. 1.25. Structuri cristaline a tiosemicarbazonei HCyTSC-2-Acpy și a compușilor	n 44
coordinativi [Ni(CyTSC-2-Acpy) <sub>2</sub> ]; [Mn(CyTSC-2-Acpy) <sub>2</sub> ]	P. 14
Fig. 1.26. Formula generală a tiosemicarbazonelor $N(4)$ substituite	p.45
<b>Fig. 1.2</b> /. Formule structurale ale 2-[1-(piridin-2-il)etiliden]- <i>N</i> -(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-	
5-11)nidrazincarbotioamida (HAcBzSH); <i>N</i> -[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-11]-2-[1- (piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamida (HAcBzNMe)	p.45

Fig. 1.28. Structura cristalină a N-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[1-(piridin-2-	n 46
il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamida (HAcBzNMe)	p.+0
<b>Fig. 1.29.</b> Fragment structural al tiosemicarbazonei (HAcTT) din poziția $N(4)$ . Formula structurală a tiosemicarbazonei HAcTT	p.47
Fig. 1.30. Formule structurale ale tiosemicarbazonelor HAcTSH și HAcTSAc	p.47
Fig. 1.31. Formula structurală a unor medicamente cu fragment <i>N</i> -fenilacetamidă	p.48
Fig. 1.32. Formula structurală a tiosemicarbazonelor	p.49
<b>Fig. 1.33.</b> Formula structurală a tiosemicarbazonelor H <sub>2</sub> PhAcTSC si H <sub>2</sub> CyTSC	p.50
Fig. 1.34. Structurii moleculare ale Cu(II) cu tiosemicarbazone pirazolice	p.50
<b>Fig. 1.35.</b> Structura cristalină a [Fe(HCyTSC) <sub>2</sub> ]Br·2H <sub>2</sub> O; [Fe(HCyTSC) <sub>2</sub> ]Cl·H <sub>2</sub> O si	1 - 4
[Fe(HCvTSC) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	p.51
<b>Fig. 2.1.</b> Schema de sinteză a N-{4-[({2-[1-(piridin-2-il)etilidene]hidrazinil}carbonotioil)-	
aminolfenil}acetamidă ( $HL^1$ )	p.54
<b>Fig. 2.2.</b> Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor $HL^2$ : $HL^3$ : $HL^4$	p.58
<b>Fig. 2.3.</b> Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor $HL^5$ : $HL^6$ : $HL^7$	p.61
<b>Fig. 2.4.</b> Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor $HL^8$ , $HL^9$ si $HL^{10}$	p.64
<b>Fig. 3.1.</b> Structura moleculară a <i>N</i> -(4- <i>Izotiocianatofenil)acetamidei</i> (IV)	p.01
<b>Fig. 3.2.</b> Structura moleculară a <i>N</i> -{4-[(hidrazini]carbonotioi])amino]feni]}acetamidă (V)	p.96
Fig. 3.3. Structura moleculară a $N_{1}$ {4 [(induziniedi bonotion)/animo]iemi/dectaniad (V)	p.70
(2  [1])	p.96
<b>Fig. 3.4</b> Structura moleculară a compusului coordinativ $[Cu(I^{-1})Cl] \cdot H_{2}O(2)$	n 97
Fig. 3.5. Structura moleculară a compusului coordinativ $[Cu(I^{-})CI_{-}]$ $II_{2}O(2)$	p.97
Fig. 3.6. Structura moleculară a compusului coordinativ $[Cu(1^{-1})(H_{2}O)O_{1}O_{2}O_{2}O_{3}O_{3}O_{3}O_{3}O_{3}O_{3}O_{3}O_{3$	p.97
Fig. 3.0. Structura moleculară a tiosemicarbazonei HI $^2$	p.90
Fig. 3.8. Structure moleculară a compusului coordinativ $[Cu(I^2)Pr]$ (6)	p.90
Fig. 3.0. Structura moleculară a compusului coordinativ [ $(Cu(L) BI$ ] (0) Fig. 3.0. Structura moleculară a compusului coordinativ [ $(Cu(H) ^3)$ Br]Br (16)	p.99
<b>Fig. 3.10</b> Structure moleculară a compusului coordinativ [{Cu(IIL )DI]DI (10)	p.99
Fig. 3.10. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L )Cl] (17) Fig. 3.11. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L $^4$ )Dr] (21)	p.100
<b>Fig. 3.11.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L ) $BF$ ] (21)	p.100
<b>Fig. 3.12.</b> Structura moleculara a compusului coordinativ [Cu(L)CI] (22)	p.101
<b>Fig. 5.15.</b> Structura moleculara a unul din compușii complecși moleculari binucleari sistele surfis indexendenti (D) $[(Cre(L^4)NO)] + [(24) Cre(L^2) - 2741]$ i 2.851 Å	p.102
cristalografic independenți (B) [{Cu(L) $NO_3$ }] (24) CuS 2./41 și 2.851 A	- 102
Fig. 3.14. Miccanismul ipoletic de formare a compușilor coordinativi $\mathbf{F}_{\mathbf{r}} = 2.15$ . Structure nu la culture e compușilor coordinativi	p.105
Fig. 3.15. Structura moleculara a compusului coordinativ [Cu(HL')Br <sub>2</sub> ] (26)	p.104
Fig. 3.16. Structura moleculara a compusului coordinativ [Cu(HL )Cl <sub>2</sub> ] (32)	p.104
Fig. 3.17. Structura moleculara a compusului coordinativ $[Cu(L^*)NO_3]$ (34)	p.105
<b>Fig. 3.18.</b> Structura moleculară a unui din din cei doi compușii coordinativi moleculari $I(C_{2}(U T))$	p.105
$[(Cu(HL)BF_2] (30 \text{ A})]$ Fig. 2.10. Structure melecularity community is conditional (Cu(L <sup>7</sup> )Drl (26))	- 106
Fig. 3.19. Structura moleculara a compusului coordinativ $[(Cu(L)Br](50)]$	p.100
Fig. 3.20. Structura moleculara a compusului coordinativ $[(Cu(L)CI] (37)$	p.106
Fig. 3.21. Structura moleculara a compusului coordinativ $[(Cu(HL)Cl_2] (3/A)$	p.107
Fig. 3.22. Structura moleculara a tiosemicarbazonei HL	p.108
<b>Fig. 3.23.</b> Structura moleculara a compusului coordinativ $[{Cu(L^3)Cl}_2]$ (42)	p.108
<b>Fig. 3.24.</b> Structura moleculara a compusului coordinativ [{ $Cu(L^{\circ})CH_{3}COO_{2}$ ] (43)	p.109
Fig. 3.25. Structura moleculara a compusului coordinativ $[{Cu(L)NO_3}_2]$ (44)	p.109
Fig. 3.26. Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL	p.110
Fig. 3.27. Structura moleculară a compusului coordinativ $[{Cu(L')Cl}_2]$ (47)	p.110
Fig. 3.28. Structura moleculară a compusului coordinativ $[(Cu(L^{\prime})CH_{3}COO] (48)$	p.111
Fig. 3.29. Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL <sup>10</sup>	p.111
Fig. 3.30. Structura moleculară a compusului coordinativ $[Cu(L^{10})Cl]$ (52)	p.112
Fig. 3.31. Determinarea toxicități ( <i>Paramecium caudatum</i> ) la 24 h	p.120
Fig. 3.32. Determinarea toxicități (Paramecium caudatum) la 48 h	p.120

#### LISTA ABREVIATURILOR

**h**-ore s-slab sau singlet **m**-mediu sau multiplet **p**-puternic **t**-triplet **q**-(in english- quartet) cvartet **DMSO** – dimetil sulfoxid **EtOH** – alcool etilic MeOH-alcool metilic MeCN- acetonitril **Bpy**-2,2'-bipiridina (Anexa 1) **DCM**-diclorometan Ac<sub>2</sub>O-anhidrida acetică (Anexa 1) AcOH gl.,-acid acetic glacial DMF – N.N-dimetilformamidă **TCT**-2,4,6-tricloro-1,3,5-triazin (Anexa 1) CMI-concentrația minimă de inhibiție CMB-concentrația minimă bactericidă ROS-(in english) reactive oxygen species **RNR**- ribonucleotid reductaza 5-HP- tiosemicarbazona 5-hidroxi-2-formilpiridinei (Anexa 1) **3-AP**, (Triapină)- tiosemicarbazona 3-amino-formilpiridinei (Anexa 1) **DTMT**-disulfură de tetrametiltiuram (Anexa 1) **CCDC-** Cambridge Crystallographic Data Centre  $\delta$ -deplasare chimică sau vibrație de deformare RMN-rezonanță magnetică nucleară FT-IR- Fourier-transform infrared spectroscopy MMP-(in english) mitochondrial membrane potential v, (cm<sup>-1</sup>)-număr de undă ppm-părti per milion C. albicans - Candida albicans ATCC 10231(fungă) S.aureus-Staphylococcus aureus ATCC 25923 (Gr.+) **B. cereus**-Bacillus cereus ATCC 11778 (Gr.+) E. coli-Escherichia coli ATCC 25922 (Gr.-) A. bamannii - Acinetobacter baumannii ATCC 11778 (Gr.-) **ABTS**- acidul 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sulfonic)) (Anexa 1) MTB- (sau bacilul Koch) este bacteria care cauzează cele mai multe cazuri de tuberculoză, din engleză Mycobacterium tuberculosis MDCK-celule epiteliale renale de câine (normale) HeLa-celule de cancer cervical **BxPc-3**-celule de cancer pancreatic IC<sub>50</sub>- concentratia semimaximală de inhibiție SD-devierea standard

#### **INTRODUCERE**

Actualitatea si importanta temei abordate. Chimia compusilor coordinativi se dezvoltă vertiginos pe măsura modernizări 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 structura liganzilor care formează compușii coordinativi favorizează solubilizarea lor în solvenți polari protici cum ar fi: apă, alcooli, etc, precum și solvenți polari aprotici: CH<sub>3</sub>CN, DMF, DMSO, etc. Tendința modernă de a sintetiza compuși coordinativi cu proprietăți biologice a apărut prin anii 1913 când i s-a acordat Premiul Nobel pentru Chimie savantului Alfred Werner (1866-1919). Chimia compusilor coordinativi se dezvoltă în liniaritate continuă pe măsura descoperirilor axate pe un compus numit *cis*-platina, care în anul 1845 a fost sintetizat pentru prima dată, cu ulterioara confirmare structurală. Alfred Werner a descris că compusul manifestă structura planară și manifestă prezența izomerului trans, care fiind preventiv descrisă de către Reiset în anul 1844. Deci toate datele sunt o temelie a bazelor teoretice. Aplicarea practică a compusului sa dovedit a fi în anul 1965 când sa determinat pentru prima dată activitatea biologică a cis-platinei și anume de inhibare a multiplicări microorganismelor Escherichia coli [1]-[5]. Cis-platina este unul dintre cei mai puternici agenți chimioterapeutici utilizați în medicina umană și veterinară. Utilizarea sa în medicina veterinară a început în urmă cu mai bine de două decenii și a fost determinată de succesul *cis*-platinei în tratarea malignităților umane. Din nefericire, administrarea de *cis*-platină a fost asociată cu numeroase efecte secundare, inclusiv nefrotoxicitate, greață și vărsături severe, mielosupresie, ototoxicitate și neurotoxicitate. Dintre acestea, toxicitatea cea mai semnificativă și cea mai frecventă din punct de vedere clinic este nefrotoxicitatea. În ciuda nefrotoxicității, mulți oncologi veterinari sunt de părere că cisplatina este mai puternică decât ceilalți omologi ai săi, în ceea ce privește activitatea sa antineoplazică; cu toate acestea, nu există o bază științifică actuală pentru această opinie în oncologia veterinară [6]. Multe argumente contra cis-platinei au fost raportate în literatura de specialitate și ca urmare a cercetărilor în domeniu savanți au descoperit o clasă nouă de substanțe organice care manifestă efecte promitătoare de inhibare a multiplicări celulelor canceroase. Clasa de compuși numită: tiosemicarbazone [7], având formula generală:



Unde R<sup>1-4</sup>=pot fi diferiți radicali(substituenți) organici

Tiosemicarbazonele manifestă un set larg de activități biologice precum: antituberculoase [8]–[11], anticancer [12]–[21],[22], antivirale [23], antimalarice [24]–[26], antifungice [27], [28], anticonvulsante [29]. 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. Un rol deosebit al proprietăților biologice pe care tiosemicarbazonele îl manifestă este inhibarea sintezei ribonucliotid reductazei (RR) [30].

Primul medicament aprobat pentru testări clinice din această clasă de compuşi (introdus la sfârșitul anilor 1940) a fost tiosemicarbazona *p*-acetamidobenzaldehidei (*Tioacetazona*, care este la fel este utilizată și pentru tratamentul tuberculozei multirezistente [11]. Care cu părere de rău dar manifestă toxicitate înaltă și se evită utilizarea Tioacetazonei precum și activitate slabă față de *Mycobacterium tuberculosis* dar poate fi util numai în prevenirea rezistenței la medicamente mai puternice: izoniazida și rifampicina [31]. Tiosemicarbazona derivată de la 6-aminopiridin-2-carbaldehideă cu denumirea comercială de Triapină, a intrat în mai mult de 30 de studii clinice de fază I și II. Triapina<sup>®</sup> a demonstrat un potențial anticancerigen excelent, precum și capacitatea de a spori efectele anticanceroase ale altor medicamente de acelaș tip, precum *cis*-Platina, Gemcitabina, Doxorubicina, Irinotecanul, precum și efectele radioterapiei [2].

Tiosemicarbazona *N*-metilizatinei (Metisazona), investigată (comercializată în anii 1960) în calitate de agent antiviral, prin inhibarea ARN mesager și sinteza proteică mai ales cu virusurile variolei și adenovirusurile. Soluția de "Izatizon" care conține un ameste de Metisazonă, DMSO și polietilenglicol este un medicament antiviral, antitumoral, antimicrobian și imunocorectiv cu un spectru larg de acțiune. Metisazona a fost dezvoltată împotriva variolei, care cu toate acestea, nu se administrează datorită apariției vaccinului împotriva variolei.

Cu toate că tiosemicarbazonele manifestă activtăți biologice promițătoare și sunt în testări clinice sunt preponderent urmărite de altă clasă de compuși potențiali mai de perspectivă: "molecule țintă": *compușii coordinativi* cei care activează proprietățile biologice ale liganzilor și împreună formează sinergismul acțiuni, care este foarte complex din punct de vedere structural precum și problematic de studiat. Modificarea substituentului în poziția N(4) cu potențial lipofil duce la creșterea activităților biologice [28], [32].

Un aport semnificativ în cercetarea compuşilor coordinativi cu tiosemicarbazone care manifestă proprietăți anticancer sunt lucrările prof. A. Gulea, [15], [17], [33]–[37] prin determinarea substituenților în inelul pridin-2-il (analogic Triapinei) pentru identificare potențialului antitumoral de zeci sau chiar sute de ori mai activ decât Doxorubicina [38].

Indetificarea fragmentelor semnificative din punct de vedere biologic este axată și pe posibilitatea apropieri acestora către produse naturale așa precum a fost cercetată influeța fragmentului alilic în poziția N(4) a tiosemicabazonelor derivate de la 2-formilpiridină [39].

Astfel fiind determinată activitatea cea mai pronunțată anticancer a derivaților 2formilpiridinei-în poziția N(4) păstrând fragmentul alilic [25], [38]–[40] iar în poziția N(1) fiind alternanța de la atomul de azot în poziția 2-4:

- a) N-(prop-2-enă-1-il)-2-[(**piridin-2-il**)metiliden]hdrazin-1-carbotioamidă(IC<sub>50</sub>=0.01-10  $\mu$ M).
- b) N-(prop-2-enă-1-il)-2-[(**piridin-3-il**)metiliden]hdrazin-1-carbotioamidă(IC<sub>50</sub>=>100  $\mu$ M).
- c) N-(prop-2-enă-1-il)-2-[(**piridin-4-il**)metiliden]hdrazin-1-carbotioamidă(IC<sub>50</sub>=>100  $\mu$ M).

Studierea mecanismului de interacțiune cu celulele tumorale dintre Doxorubicină și Dp44mT/DpC a fost studiat de către prof. Des R Richardson indică eficacitatea doxorubicinei (DOX), asupra celulelor care exprimă P-glicoproteina P(Pgp) rezistentă la medicamente. Atât Dp44mT și DpC omoară tumorile care exprimă Pgp, în timp ce DOX ucide în mod eficient celulele canceroase care nu exprimă Pgp. Astfel, combinația acestor agenți trebuie considerată ca o terapie raționalizată eficientă pentru tratarea eficientă a tumorilor avansate și rezistente, care sunt adesea eterogene în ceea ce privește expresia Pgp [41].

Introducerea substituenților electorodonori la azotul N(4) din fragmentul tiosemicarbazidic care ar corespunde regulei *Lipinski* sau regulei *Veeber* favorizează selecția spre un potențial biologic sporit [24], [42]. Jinxu Qi și colegi săi au publicat un articol în anul 2020 în care se menționează corelația dintre activitatea biologică a ligandului și a compușilor coordinativi pe baza liganzilor cercetați: dacă un tiosemicarbazonă manifestă activitate citotoxică înaltă atunci compusul coordinativ la fel va manifesta activitate citostatică înaltă [43].

Înbunătățirea solubilități tiosemicarbazonelor (în comparație cu Triapina care este foarte puțin solubilă în apă, precum și foarte toxică) în apă fiind un obiectiv de cercetare pentru unii din cercetători moderni, care consideră că ar putea fi admistrate mai ușor în formă de soluție injectabilă la tratarea *in vivo* a cancerului, dar acest lucru s-a dovedit a fi nu prea benefic deoarece duce la scăderea drastică a citotoxicități acestora în cele mai dese cazuri [44].

**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 2formilpiridină;

- -Sinteza compușilor coordinativi ai Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) cu tiosemicarbazone *N*(4)-substituite;
- -Caracterizarea fizico-chimică a compuşilor organici şi coordinativi obținuți prin intermediul metodelor moderne de cercetare: conductometria în soluție; analiza elementală; spectroscopia <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>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 compușii 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 "moleculelor țintă" prin intermediul membranelor celulare ale diferitor bacterii și fungi precum și a celulelor tumorale. Asigurarea transportării tiosemicarbazonelor 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 coordinativii prin metode cunoscute optimizate. Investigarea compusilor obtinuti prin intermediul metodelor spectrale moderne de cercetare <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-(Dept 135), RMN a fost efectuată la Institutul de Chimie. Înregistrarea spectrelor FT-IR a fost efectuată în cadrul laboratorului de cercetării stiintifice "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică" a Universități 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 Universități 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, Chisinău, Republica Moldova si 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)-substituite în baza derivaților 2-formilpiridinei și a compușilor coordinativi cu unii ionii ai metalelor 3d; stabilirea corelației dintre structura compușilor coordinativi și activitatea biologică. Pentru prima data a fost determinată *Eco*toxicitatea unei serii de tiosemicarbazone N(4) substituite și a complecșilor acestora.

Valoarea aplicativă constă în sinteza compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu tiosemicarbazone N(4)-substituite 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 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.

#### Sumarul capitolelor tezei

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.

În **Introducere** este descrisă actualitatea temei studiate, scopul, obiectivele cercetări, ipoteza de cercetare, fiind argumentată metodologia de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese.

În **Capitolul 1** sunt prezentate abordările teoretice și practice generale din domeniul de specialitate. Precum metode de sinteză a liganzilor organici prin diferite căi cu destinația finală fiind obținerea *tiosemicarbazonelor*. La fel este raportat în acest capitol și sinteza unor compuși coordinativi ale metalelor 3d cu tiosemicarbazone N(4) substituite cu derivați ai 2-formilpiridinei. Activitatea biologică corelată cu structura compușilor coordinativi este legătura dintre planificare și potențiale aplicați ale unor compuși care se evidențiază printre milioanele de sinteze efectuate pe întreg mapamondul.

În **Capitolul 2** sunt descrise metodicile de sinteză a tiosemicarbazonelor  $HL^{1-10}$  care sunt baza de compuși chelați utilizați în cadrul tezei de doctorat ca precursori în sinteza compușilor coordinativi ai unor metale 3*d*. Sunt descrise și metodele de analiză și cercetare a compușilor sintetizați precum- analize fizico-chimice, cercetarea biologică a unor compuși sintetizați.

În **Capitolul 3** sunt desrise rezultatele anlizelor efectuate a compusilor coordinativi în baza unor metale 3d cu liganzi HL<sup>1-10</sup>, dar și nu în ultimul rând sctruturile cristaline ale unor intermediari care certifică mecamismul sintezei și dovedește etapele de sinteză a compușilor finali. Sunt raportate practice toate datele fizice măsurate în cadrul monocristalelor supuse difracției razelor X pe monocristal. În total sunt descrise și caracterizate 7 structuri cristaline al liganzilor HL<sup>1-4; 8-10</sup>, sunt descrise 19 structuri cristaline al compusilor coordinativi ai Cu(II), 5 structuri cristaline al compusilor coordinativi ai Ni(II), 4 structuri cristaline al compusilor coordinativi ai Co(III), 3 structuri cristaline al compusilor coordinativi ai Fe(III), o structură cristalină a compusului coordinativ al Mn(II) și 2 structuri cristaline al compușilor coordinativi ai Zn(II). Sunt desrise rezultatele analizelor biologice elucidate în formă de tabele, digrame, grafice, care favorizează o înterpretare mai comodă a datelor experimentale obține. Sunt descrise rezultatele screeningului *in vitro* în urma determinări proprietăților antimicrobiene și antifungice raportate la substanțele utilizate în medicină pentru comparție. Rezultatele screeningului in vitro la determinarea potențialului antioxidativ, anticancer. Sunt relatate rezultatele eco-toxicități și toxicități unor substante asupra organismelor vii cum ar fi: Paramecium caudatum și Daphnia magna.

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 TIOSEMICARBAZONE 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 optimale 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) substituite ale derivaților 2-formilpiridinei. Este analizată corelația structurii compușilor coordinativi cu activitatea biologică a cestora.

#### 1.1 Sinteza și structura generală a tiosemicarbazonelor

Tiosemicarbazonele reprezintă clasa de compuși organici care conțin în structura sa atomi de C, N și S. Majoritatea cazurilor descrise în literatura de specialitate se vorbește despre tiosemicarbazone N-substituite, adică în loc de hidrogen se atașeză un radical sau substituient organic. Sunt cunoscute și o subclasă de compuși organici derivate de la tiosemicarbazone în urma alchilări atomului de sulf, numinduse *izotiosemicarbazone* unde atomul de sulf fiind trecut din gruparea tionică la gruparea tiolică. Formula generală a unei tiosemicarbazone prezentată în (Figura 1.1):



TiosemicarbazonăUnde  $R^{1-5}$  = orice radical organic



IzotiosemicarbazonăUnde R<sup>1-5</sup> = orice radical organic

#### Fig. 1.1. Formula generală de structură a tiosemicarbazonelor și izotiosemicarbazonelor [45]

Un interes mai deosebit îl dețin tiosemicarbazonele heterociclice și anume pe baza derivaților piridinici. Datorită spectrul larg de proprietăți biologice înregistrat precum și abilitatea de a putea fi folosit în calitate de chelatori ai ionilor metalici [1], [46]. Din punct de vedere structural tiosemicabazonele prezintă câteva centre de izomerizare (precum și tautomerizare) cea ce le permite să migreze de la o formă la alta în dependență de pH și de solventul în care sunt solubilizate.





Structura cristalină a unei tiosemicarbazone în forma amfion (zwitterion). <u>CCDC-1317137</u> Corespunzând geometriei *EZ (tiolat)* 

### Fig. 1.2. Schema generală de izomerizare[47] și tautomerizare a tiosemicarbazonelor [1], [2], unde R<sup>1</sup> și R<sup>2</sup>-orice substituent organic

Lungimea legături C3-S1 din gruparea tiolică, este de 1.704 Å ce corespunde legături simple, lungimea legătrui C3-N3(hidrazinic) este de 1.361 Å corepunde legătrui duble. Atfel se stabilizează forma amfion al tiosemicarbazonei **HAchexim**.

Pe baza ionilor de metal în calitate de matrice tiosemicrabazonele pot suferi o transformare geometrică din forma izomerică E în forma sa izomerică Z. Asta și este explicația de unde apar în compușii coordinativi formele izomere ale liganzilor opuse celor inițiale, fiind stabilizate prin energii minime de formațiune. Prezența tiosemicarbazonelor într-un solvent protic permite mai ușor izomerizarea (Figura 1.3).





Izomerizarea tiosemicarbazonelor are loc de obicei la un pH~ de 6.5. Confirmarea unor asfel de izomerizări poate fi observată în spectrele <sup>1</sup>H-RMN la derivați 2-formilpiridinei, asfel atomul de H-adicent grupări azinice în configurația Z suportă o deplasarea chimică la 8.80 ppm și atomul H-din configurația *E* se găseșete la deplasarea chimică de 8.60 ppm, cea ce face ușor determinarea formelor izomere [48] cu ajutorul rezonanței magnetice nucleare <sup>1</sup>H-RMN. *Metode de sinteză a tiosemicarbazonelor*  Există 4 metode cunoscute de sinteză a tiosemicarbazonelor cu randamente bune, cu reactivi și condiți de sinteză accesibile. Alte metode posibile de sinteză integrează reactivi costisitori și condiți speciale de sinteză, ce face impracticarea acestora precum și majorarea sinecostului per produs final. Așa deci cele 4 metode au la bază următoarele etape: a) adiție-eliminare b) adiție c) adiție-substituție (Figura 1.4).

În cazul metodei (**a**) poate fi efectuată condensarea prin reacția clasică dintre tiosemicarbazida corespunzătoare și compusul carbonilic catalizată de un acid organic sau mineral [49]–[51] (refluxare cu eliminarea unei molecule de apă) sau prin aplicarea unor surse suplimentare de cataliză cum ar fi: activarea prin iradiere cu microunde (300 W), în solvent sau lipsa acestuia [52], [53].

Metoda (**b**) are la bază adiția nucleofilă a hidrazonei la gruparea R-**NCS** (izotiocianat), de obicei este o reacție exotermică. Sinteza izotiocianaților are loc la interacțiunea aminei inițiale cu tiofosgen în prezență de hidroxid de sodiu în diclormetan fiind o reacție bifazică [54]. Radamentul sintezei se consideră de multe ori a fi cantitativ deoarece produșii secundari practic nu se întâlnesc.

Metoda (c) este mai rar întâlnită în literatura de specialitate deoarece impune condiți mai sensibile de sinteză și o atenție sporită la etapa de obținere a *S*-alchil ditiocarbamaților care sunt mai puțin stabili precum și se descompun ușor la temperaturi mai ridicate de 20-50 °C. Randamentul sintezei la această etapă este mai scăzut în limetele 20-60 %.

Metoda (**d**) este cel mai puțin aplicată deoarece nu mereu compușii carbonili sunt lipsiți de grupe funcționale active care fiind un motiv în plus de a evita astfel de metodă de sinteză. Astfel probabilitatea de obținere a produsului secundar numit azină (condensarea pe ambele grupe ale hidrazinei) este mărită. Cercetători de obicei folosesc metodele (a) și (b) fiindcă sunt mai rapide și mai puțin toxice.



## Fig.1.4. Scheme de sinteză a tiosemicarbazonelor *N*(4) substituite cu diferiți carbonili: (a)adiție-eliminare, (b)-adiție, (c)adiție-substituție [40] unde R<sup>1-3</sup>-radicali organici

Mecanismul de obținere a tiosemicarbazonelor

Mecanismul de obținere a tiosemicarbazonelor este bazat pe activitatea grupei carbonil, cu cât gruparea carbonil este mai activă (conține substituenți în poziția  $\alpha$  electronodonori) cu atât reacția de condensare decurge mai ușor. Cu cât gruparea carbonil este dezactivată (conține substituenți electronoacceptori) cu atât echilibrul este deplasat în partea reactanților inițiali. Un mecanism plauzibil poate fi redat (Figura 1.5) prin următoarele componete: a) etapa de activare a carbonilului, de obicei în mediul acid, b) etapa de adiție și faza finală c) eliminarea unei molecule de apă în urma reacției de condensare [55].



Fig. 1.5. Mecanismul plauzibil de sinteză a unei tiosemicarbazone

În etapa inițială de adiție intermediarul poate fi inzolat și caracterizat. Un caz neordinar fiind raportat de către grupul de autori condus de Prathapachandra Kurup [56] în anul 2011, cu evidențierea unui produs intermediar care după mecanismul reacției de adiție nucleofilă fiind izolat un intermediar (Figura 1.6) *hemiaminal N-substituit* [57] sau mai este numit simplu *hemiaminal* (R<sup>3</sup>HN)-C(OH)(R<sup>2</sup>,R<sup>1</sup>) [58]. Lungimea legăturilor în compusul organic numit hemiaminal N-substituit constituie: C-O este de 1.410 Å, gruparea azo NH-NH, 1.410 Å, C=S, 1.700 Å.



Fig. 1.6. Structura cristalină a unui hemiaminal N-substituit

Confirmarea structurală a fost completată și de alte analize cum ar fi: spetrele  ${}^{1}H{-}^{1}H$ COSY-RMN și  ${}^{1}H{-}^{13}C$  HMQC-RMN, IR, etc. Confirmarea unor deplasări chimice neordinare ale H-N(hidrazinic) la 13-15 ppm [59], care fiind corelate bine prin atribuirea tripletelor la protoni –NH și validat prin intermediul corelației  ${}^{1}H{-}^{13}C$ . Absența cuplării tripletelor la 7.84 ppm cu vârfurile  ${}^{13}C$  în experimentele HMQC au autentificat atribuirea protonilor de tip -NH. Tripletul este în conformitate cu divizarea 2I+1 (I=1 pentru  ${}^{14}N$ ) a vârfului de rezonanță al protonului atașat la nucleul  ${}^{14}N$ . Moduri de coordinare a unor tiosemicarbazone în baza derivaților 2-formilpiridinei

Modurile de coordinare cel mai des întâlnite în literatura de specialitate la chelatarea ionilor de metale 3d sunt reprezentate în (Figura 1.7) cu elucidarea atomilor donori de electroni în formarea legăturilor covalente.



Fig. 1.7. Reprezentarea celor mai des întâlnite formule de structură a compușilor coordinativi ale metalelor 3*d* (biometale). Moduri de coordinare a unor tiosemicarbazone ale 2-formilpridinei și derivaților ei. Unde R<sup>1-2</sup>=orice substituent/radical organic. Iar M<sup>n+</sup> poate fi: Zn<sup>2+</sup>;Cu<sup>2+</sup>; Ni<sup>2+</sup>; Co<sup>2+/3+</sup>; Fe<sup>2+/3+</sup>; Mn<sup>2+</sup>.

În Figura 1.7 modul de coordinare I este realizat prin intermediul atomilor de sulf tionic, atomului de azot azometinic și atomului de azot piridinic. Formânduse două metalocicluri a câte cinci atomi. Modul II de coordinare este deosebit de modul I numai prin faptul deprotonări ligandului. Tiosemicarbazona suferă o transformare tautomeră cu eliminarea protonului hidrazinic prin intermediul formei tiolat. Asfel ligandul devine monobazic coordinând la ionul central prin intermediul atomului de sulf tiolic. Pentru modurile ulterioare coordinarea la ionul central este practic similară.

Kateryna Ohui și alți [44] au analizat prin intermediul analizei <sup>1</sup>H-RMN a comportamentului tiosemicabazonei în dependență de pH-ul soluției (pH-0.75-12.50 (10 %,  $D_2O/H_2O$ )). Deplasările chimice sunt foarte bine vizibile și detaliate precum anume migrarea celor patru tipuri de protoni din câmp slab spre câmp mai puternic ecranat. Deplasarea chimică a protonului din gruparea azometinică de la 9.0 ppm la pH-ul=1 la 8.5 ppm la pH-ul=12. Precum și cei trei protoni din inelul piridinic au loc deplasarea lor chimică de la 8.6-8.2 la 8.1-7.6 ppm [44]. Cu ajutorul titrări potențiometrice (pH) și titrări <sup>1</sup>H-RMN au fost determinate constantele de disociere pentru HTSC-2-FopyMorf din Figura 1.8.





Structura cristalină a HTSC-2-FopyMorf <u>CCDC- 1850575</u>

#### Fig. 1.8. Constantele de disociere pentru (2*E*)-2-({5-[(morfolin-4-il)metil]piridin-2il}metiliden)hidrazin-1-carbotioamida (HTSC-2-FopyMorf) [44]

#### 1.2 Proprietăți biologice ale unor tiosemicarbazone heterocilice

Sunt cunoscute două enzime care sunt responsabile de sinteza AND-ului, și anume ribonucleotid reductaza (*RNR*) și topoizomeraza II (*topo II*). Din acest motiv și sunt studiate predominant ca ținte în mecanismele de bază. A fost determinat precum că dereglarea activității enzimei (*RNR* și / sau *topoII*) duce indirect la apoptoza celulară.

Interesul față de tiosemicarbazone a crescut o dată cu testarea acestora în calitate de inhibitori al diferitor microorganisme gram-pozitive, gram-negative [60], în calitate de inhibitor al malariei [40], activitatea antipaludică [61], activitate antivirală [23] (împotriva Virusul Herpes Simplex *HSV-1* și *HSV-2*). Elucidarea activități antitumorale ale tiosemicarbazonelor pe baza 2-formilpiridinei a fost axat încă din anul 1946 când savantul Behnisch și colegi săi din Germania au testat un șir de compuși heterociclici din clasa tiadiazolilor obținuți pe baza produșilor intermediari și anume –tiosemicarbazone, demostrând o activitate tuberculostatică înaltă *in vivo* [62].

Daniel L. Klayman și colegi săi au cercetat un șir de tiosemicarbazone *N*(4) substituite cu diferiți susbtituenți organici. Pentru obținerea tiosemicarbazonelor fiind folosită metoda (c) descrisă în schema din (Figura 1.4). În continuare este prezentat rezultatul analizei biologice împotriva *Macrofilariei* [61].

	Concontratia	%, de inhibiție			
R <sup>1</sup>	mg/kg/zi (5 zile)	B. pahangi	A.viteae		
NIL	100	toxic	-		
-1112	50	53	42		
HaNNH	100	26	72		
	50	-3	-40		
NH	100	97	25		
	50	17	44		
	100	100	100		
NH <sub>2</sub>	50	100	100		
мн нсі	100	100	100		
NH <sub>2</sub>	50	100	100		
	100	17	43		
H <sub>2</sub> N	50	-	-		
Нам	100	39	34		
	50	5	9		
	100	15	9		
NH NH CH.	50	-	-		

 Tabelul 1.1. Activitatea N(4)-R<sup>1</sup>-tiosemicarbazonelor 2-acetilpiridinei împotriva

 Macrofilariei [61]

*B. pahangi - Brugia pahangi; A.viteae- Acanthocheilonema viteae; Microfilaria-*este un stadiu incipient al ciclului de viață al anumitor nematode parazite din familia *Onchocercidae* 

Din rezultatele prezentate în Tabelul 1.1 putem observa că cel mai bun procent de inhibiție a nematodelor *B. Pahangi* și *A.viteae* îl prezintă N(4)fenil și 2-aminofenil-N(4)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și sarea acestei clorhidrat. Modificarea poziției substituentului electrono-donor (+M) în fragmentul fenil din 2 în poziția 3 sau 4 duce la micșorarea procentului de inhibiție (scade activitatea biologică). Iar schimbarea inelului piridinic cu inelul benzylic duce la scăderea cardinală activități biologice. Astfel se poate deduce concluzia importanței fragmentului piridin-2-il pentru activitatea biologică a tiosemicarbazonelor [61] din perspectiva anticancer, antimicrobian/antimicotic și antioxidativ.

Tirozinaza este ținta cea mai studiată pentru inhibiția melanogenezei. Catalizând etapa de limitare a ratei de sinteză a melaninei, tirozinaza a devenit una dintre cele mai importante ținte pentru dezvoltarea agenților anti-hiperpigmentare. Literatura de specialitate prezintă un număr mare de studii dedicate tiosemicarbazonelor care posedă o capacitate imensă de inhibare a enzimei tirozinazei.



Fig. 1.9. Repere generale privind relația structură-activitate a tiosemicarbazonelor în calitate de inhibitor al tirozinazei [63]

Conform structurii generale a tiosemicarbazonelor (Figura 1.7.) unele repere generale privind relația structură-activitate se pot face pe baza de mai sus. Fragmentul tiosemicarbazidic este grupul crucial în procesul de inhibare a tirozinazei. În special atomul de sulf are capacitatea de a chelata ionii de cupru *in situs*-ul activ al tirozinazei. Cei mai favorabili substituenți în poziția  $R^5$  sunt inelul fenil sau atomul hidrogen. Cele mai bune rezultate au prezentat tiosemicarbazonele în calitate de inhibitor al Tirozinazei, derivați de benzaldehidă sau acetofenonă ceea ce indică faptul că hidrogenul sau gruparea metil este favorabilă în poziția  $R^2$ . Inelul fenil în această poziție pare, de asemenea, să aibă un impact pozitiv în unele cazuri. Cel mai important lucru este că dacă are loc alungirea sau ramificarea lanțului pe poziția  $R^2$  duce la pierderea activității biologice.

Activitate antiproliferativă în corelație cu lipofilitatea tiosemicarbazonelor (chelator) prezintă teoretic un avantaj față de liganzii care sunt mai puțin solubili în lipide [64], deoarece acestea pot intra cu ușurință în celule și apoi leagă fierul din rezervele intracelulare necesare pentru încorporarea fierului în subunitatea R2. Alternativ, acești liganzi pot interacționa direct cu centrul hidrofob de fier al RR [65]. Dovezile anterioare au demonstrat o creștere a activității antiproliferative odată cu creșterea proprietăților hidrofobe al chelatorului [66]. Această tendință este atribuită capacității tiosemicarbazonelor lipofile de a trece prin membrane astfel, de a avea acces la rezervele de fier intracelular care fiind critic pentru proliferarea celulară [67].



Cum ar fi: tiosemicarbazona di-2-piridilcetonei (HDpT); N(4)-metil-3-tiosemicarbazona di-2-piridil cetonei (HDp4mT); N(4)-etil-3-tiosemicarbazona di-2-piridil cetonei (HDp4eT); N(4,4)-dimetil-3-tiosemicarbazona di-2piridil cetonei (HDp44mT); N(4)-fenil-3-tiosemicarbazona di-2-piridil cetonei (HDp4pT); 4-alil-3tiosemicarbazona di-2-piridilcetonei (HDp4aT) [68]

Fig. 1.10. Formulele structurale ale unor tiosemicarbazone

Sinteza chelatorilor de fier (Fe) pentru tratamentul cancerului este o adevărată provocare ce ține de sinteza și analiza compușilor organici. Seria de tiosemicarbazone cu di-2piridilcetona (Figura 1.10) (HDpT) care manifestă activitate antitumorală marcată și selectivă *in vitro* și *in vivo* fiind dezvoltată de către prof. Des R. Richardson în anul 2006 (Figura 1.10). În acest context s-a examinat proprietățile chimice a liganzilor de tip HDpT, analiza electrochimică a acestora pentru determinarea capacității redox. Eficacitatea antiproliferativă mai mare a seriei de chelatori HDpT în raport cu analogii de tip izonicotinoil hidrazona di-2-piridilcetonei. Potențialul redox al compușilor coordinativi ai Fe duc la generarea speciilor reactive de oxigen care și sporesc activitatea antiproliferativă. Cei mai eficienți liganzi HDpT, în calitate de agenți antiproliferativi, posedă o lipofilitate considerabilă și s-au dovedit a fi neutri din punct de vedere al sarcinilor (electrostatic) la un pH fiziologic, penetrând membranele celulare pentru a avea accesul la rezervele intracelulare de Fe și chelatândul asfel blocând multiplicarea celululelor de tumoare.

Chelator/Complex	$IC_{50}(\mu M)$
H <sub>3</sub> DFO	8.58±1.65
[Fe <sup>III</sup> DFO]	>25
H3-AP	$0.39{\pm}0.03$
$[Fe^{II}(3-AP)_2]$	$0.74 \pm 0.29$
$[\text{Fe}^{\text{III}}(3-\text{AP})_3]$	$0.40{\pm}0.03$
HDpT	5.20±0.05
$[Fe^{II}(DpT)_2]$	>6.25
[Fe <sup>III</sup> (DpT) <sub>2</sub> ]ClO <sub>4</sub>	>6.25
HDp4mT	$0.18 \pm 0.02$
[Fe <sup>II</sup> (HDp4mT) <sub>2</sub> ]	$1.53 \pm 0.21$
[Fe <sup>III</sup> (HDp4mT) <sub>2</sub> ]ClO <sub>4</sub>	$1.02 \pm 0.28$
HDp4eT	$0.05 \pm 0.03$
$[Fe^{II}(HDp4eT)_2]$	$1.21 \pm 0.47$
[Fe <sup>III</sup> (HDp4eT) <sub>2</sub> ]ClO <sub>4</sub>	$0.46 \pm 0.16$
HDp44mT	$0.01 \pm 0.01$
[Fe <sup>II</sup> (HDp44mT) <sub>2</sub> ]	$0.42 \pm 0.08$
$[Fe^{III}(HDp44mT)_2]ClO_4$	$0.35 \pm 0.02$
HDp4aT	$0.02{\pm}0.01$
[Fe <sup>II</sup> (HDp4aT) <sub>2</sub> ]	$0.69 \pm 0.24$
[Fe <sup>III</sup> (HDp4aT) <sub>2</sub> ]ClO <sub>4</sub>	0.68±0.15
HDp4pT	$0.\overline{01\pm0.01}$
[Fe <sup>II</sup> (HDp4pT) <sub>2</sub> ]	$0.21 \pm 0.05$
$[Fe^{III}(HDp4pT)_2]ClO_4$	$0.15 \pm 0.09$

Tabelul 1.2. Valorile IC<sub>50</sub> (μM) ale tiosemicarbazonei 3-aminopiridin-2-carboxaldehidei (3-AP), ale desferrioxaminei (DFO) și ale chelatorilor din seria HDpT precum și a compușilor coordinativi ai Fe<sup>II</sup> și Fe<sup>III</sup> la inhibarea creșterii celulelor SK-N-MC după 96 h [68]



Pentru o corelație mai bună a activităților biologice cu structura compușilor studiați au fost determinate constantele de aciditate a tiosemicarbazonelor Tabelul 1.3. Rezultatele sunt medii  $\pm$  SD a trei experimente. Proliferarea a fost determinată prin intermediul metodei MTT, [69]–[71].

	_		
Ligand	p <i>K</i> <sub>a</sub> 1	p <i>K</i> <sub>a</sub> 2	Log P
HDpT	9.88(0.02)	3.91(0.05)	0.78
HDp4mT	11.14(0.02)	3.92(0.04)	3.18
HDp4eT	11.09(0.02)	3.92(0.05)	1.23
HDp44mT	9.55(0.05)	4.29(0.1)	2.19
HDp4aT	11.01(0.02)	3.88(0.04)	1.68
HDp4pT	-	-	1.96

(log P) pentru analogi HDpT [68]

Tiosemicarbazonele  $\alpha$ -*N*-piridinice manifestă proprietăți bazice pe măsura prezenței în structura acestora unor centre bazice cu exces de electroni. Unul dintre aceste centre este atomul de azot piridinic care manifestă o constantă de bazicitate mai mare decât restul centrelor bazice. Asfel la interacțiunea soluțiilor acide cu molecula de tiosemicarbazonă cu fragment  $\alpha$ -*N*-piridinic ca produs de protonare se obține forma H<sub>2</sub>L<sup>+</sup> (Figura 1.12.).

Caz similar se evidențiază și în structura ligandului  $[H_2Dp4eT]ClO_4$  (CCDC-608889), unde protonul fiind stabilit pe atomul de azot pridinic.



Fig. 1. 11. Etape generale de (de) protonare ale unui ligand α-N-piridil tiosemicarbazonă (notat HL) [46] unde R<sup>1-2</sup>-substituenți organici

#### 1.3 Compuși coordinativi, sinteză și proprietăți biologice

Compușii coordinativi în ultima perioadă de timp au atras atenția tot mai multor cercetători datorită spectrului larg de proprietăți biologice promițătoare, care în raport cu medicamentele utilizate sunt de zeci sau chiar sute de ori mai activi. Acest fapt și a determinat creșterea liniară de lucră științifice în ultimi zece ani pe arena literaturi de specialitate în domeniul chimiei și medicinei. Astfel studierea diferitor liganzi în calitate de chelatori ai ionilor de metale tranziționale sa dotorat a fi utilă prin determinarea unor aplicați cum ar fi: chelatori ai ionilor metalelor grele din organismul uman, utilizarea liganzilor în calitate de moleculă transportator la ținta inflamaților celulare, etc. Întrucât se stabilesc limite noi ale concetrațiilor nanomolare împotriva cancerului este necesar de a studia mecanismul de formare a compușilor coordinativi pentru a putea înțelege care sunt formele structurale posibile pentru a fi ulterior indentificate și separate ca într-un final să fi testate proprietățile biologice ale acestora.

#### Mecanismul de formare a compușilor coordinativi:

1. La prima etapă cel mai important rol îl deține aciditatea ligandului, adică este vorba despre pKa a tiosemicarbazonei cu cât valoarea pka este mai mică cu atât tiosemicarbazona mai ușor disociază și manifestă proprietăți acide mai pronunțate. Conform datelor din literatura de specialitate putem clasifica următorii liganzi după tări acidități adică după  $pK_a$ . De unde rezultă că tăria acidități scade în seria:  $pK_{a1} > pK_{a2} > pK_{a3} > pK_{a4}$ .



**2.** Rolul solventului este la fel primordiar mai ales în cazul solvenților protici cum ar fi: EtOH, MeOH, H<sub>2</sub>O, care favorizează ionizarea substanțelor. **3.** În prima etapă a mecanismului are loc adiția la ionul metalic a unei forme *Z* sau *E* în care se regăsește ligandul (de obicei în forma necoordinată se află în forma *E (90 % din liganzi)*, dar în urma coordinări la ionul central se stabilizează forma *Z*). Adiția are loc prin intermediul perechilor de electroni liberi de la atomul de azot și sulf la orbitali vacanți ai ionul de metal. În urma obțineri legăturilor covalente dintre M-N și M-S (după mecanismul legături coordinative) are loc stabilizarea formei I (Figura 1.12).



 $R^1 = R^2 = CH_3$ ; Ph;

Fig. 1.12. Mecanismul ipotetic de formare a compuşilor coordinativi

Compusul coordinativ din **forma I** se prezintă cu proprietăți hidrofile mai mari în comparație cu **forma II** care este în corelație cu prezicerile efectuate în "VCCLAB, Virtual Computational Chemistry Laboratory" [72]. Din Figura 1.12 se poate vedea schema de obținerea **formei III** a compusului coordinativ ai cuprului(II) care se datorează acționări asupra **formei I** sau **II** cu o bază dizolvată în EtOH sau utilizarea *N*,*N*-dimetilformamidei în calitate de solvent care manifestă proprietăți slab bazice ( $pK_b=3.99$ ) duce la deprotonarea ligandului cu ulterioara eliminare a moleculei de HCl care poate fi captată de bază sau se evaporă din sistem. Forma II este caracterizată printr-o solubilitate mărită (de 2-3 ori mai mare) în solvenți cum ar fi: EtOH, MeOH, CHCl<sub>3</sub>, DMSO, DMF, MeCN. Puntea  $\mu,\mu'(Cl)$  în este formată dintre o pereche de electroni liberi ai ionului de clor care se adiționează la orbitali vacanți ai ionului de cupru(II).

#### Combinații coordinative ale zincului (II) cu tiosemicarbazone

Gena homologică TP53, [73][18] este cea mai frecventă genă mutantă a cancerului uman pentru care nu există un medicament anticanceros eficient. Majoritatea mutațiilor TP53 (> 70%) sunt mutații cu sens greșit care generează o proteină defectă care se găsește în general la niveluri ridicate în celulele canceroase din cauza pierderii feedback-ului negativ cu MDM2. Restabilirea funcției proteinei p53 la șoareci din cadrul studiului de tratare a cancerului este un factor terapeutic. Reactivarea mutantului p53 folosind molecule mici de compușii coordinativi ale zincului(II) cu tiosemicarbazone este o cercetare actuală și rămâne un obiectiv evaziv în dezvoltarea terapiei împotriva cancerului [74].

J. Shao și colegi săi au publicat un articol privitor la compuși coordiativi ai Zn(II) cu deferiți anioni cum ar fi: Br<sup>-</sup>; Cl<sup>-</sup>; CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>, folosind în caliatate de ligand tiosemicarbazona HAm4M (Figura 1.13). Compușii coordinativi în bază de acetat și brumură de zinc au fost

investigați cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal unde a fost stabilită structura binucleară iar în baza cloruri de zinc sunt mononucleari.



Toți compuși studiați au fost afost evaluați asupra viabilități celulare care au indicat că compuși zincului sunt mai puțin eficienți, dat fiind faptul că zincul(II) nu participă activ la reacția redox din cauza lipsei valenței variabile. Find demonstrat că nu există nicio diferență distinctă pentru activitățile citotoxice ale complecșilor de Zn(II), ceea ce este în concordanță cu datele spectroscopiei de masă care sugerează aceleași structuri pentru complecși de Zn(II), în soluție.

Compus	IC <sub>50</sub> ,µM							
Compus	HeLa	HepG-2	SGC-7901	LO2				
HAm4M	>50	24.2±5.8	>50	-				
[Zn(HAm4M)Cl <sub>2</sub> ]	20.5±1.9	11.2±0.9	16.1±2.5	24.3±6.4				
$[Zn_2(Am4M)_2Br_2]$	42.9±6.1	>50	>50	-				
$[Zn_2(Am4M)_2(AcO)_2]$	31.6±4.3	>50	>50	-				
<i>cis</i> -platina	10.0±2.2	>50	<6.5	-				

Tabelul 1.4. Activitatea anticancer a compușilor coordinativii ai Zn(II) asupra diferitor linii celulare timp de 48 de ore [75]

Grupul de autori sub conducerea prof. Des R Richardson a publicat un articol în care se relatează sinteza liganzilor Dp44mT, Ap44mT și DpC (Figura 1.14) care au fost utilizați în calitate de chelatori ai ionilor de zinc (II) pentru a obține compuși coordinativi cu potențial atitumoral [76].



Fig. 1.14. Formula structurală a unor tiosemicarbazonelor utilizate în calitate de chelatori ai ionilor de Zn(II) [76]

Studierea compușilor coordinativi ai Zn(II) (cu *bis*-tiosemicarbazone care conțin în structura sa inelul de piren în calitate de cromofor puternic [77], sau cu fragment acenaftilen-1,2dionă [78]) cu scopul obțineri mecanismului de acțiune, pe măsura manifestări fluorecenței care ar permite studierea distribuției intracelulare.

Compușii coordinativi ai zincului (II) cu *N*(4)metil-tiosemicarbazona-2formilchinolinei manifestă activitate mai pronunțată (33 mm) asupra microorganismelor (*B. Subtilis*) decât compuși coordinativi cu sărurile de cupru(II) (29 mm) [79].

#### Combinații coordinative ale cuprului(II) cu tiosemicarbazone

Compuși coordinativi ai cuprului(II) pot induce o citotoxicitate a celulelor canceroase dependente de p53 SRMMP fiind descrisă în brevetul de invenție de Hartmut Luecke și alți [80]. Celula canceroasă cuprinde o proteină p53R175H, funcția p53R175H este cel puțin una dintre cele care inhibă proliferarea celulelor canceroase și crează o inducere a apoptozei în celula canceroasă. O astfel de metode implică etapele tratări cancerului prin determinarea prezenței unei mutații p53 și administrarea unei doze terapeutice de complex. Prezența p53 SRMMP în aproximativ o treime din toate cazurile de cancer uman oferă o oportunitate de terapie direcționată pentru potențialele medicamente anticancer.

Compuşi coordinativi ai cuprului (Figura 1.15) manifestă proprietăți antimicrobiene asupra *Aspergillus niger și Paecilomyces variotii* cercetați de către prof. DOUGLAS, X. West în anul 1995 [81]. În seria 2-benzoil tiosemicarbazonei cu substituenți în poziția *N*(4) cum ar fi: *N*(4)HMe; *N*(4)Het; *N*(4)HPr; *N*(4)(Me)<sub>2</sub>; *N*(4)(Et)<sub>2</sub>; *N*(4)(Pr)<sub>2</sub>; *N*(4)piperidina; *N*(4)azepan, toți compuși studiați manifestă activitate antimicrobiană asupra *Aspergillus niger și Paecilomyces variotii*. În Tabelul 1.5 este reprezentată activitatea împotriva *Aspergillus niger și Paecilomyces variotii* a compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi sus numiți [81]. Compusul coordinativ [Cu(HBz4**Pr**)Cl<sub>2</sub>] reprezintă un monomer cu numărul de coordinare al atomului central egal cu 5, geometria generatorului de complex fiind o piramidă patrulateră. Legătura C=S, corespunde legături duble de 1.698 Å. Ligandul coordineză la ionul central prin intermediul atomului de azot piridinic, atomului de azot azometinic și atomului de sulf tionic.

Pentru [Cu(HBz4Azepan)Cl] fiind caracterizat cu o geometrie planară a atomului central cu numărul de coordinare 4. Ligandul în acest caz fiind monodeprotonat. Coordinează prin setul de atomi N,N,S-tiolic.



Conform datelor prezentate în Tabelul 1.5 putem afirma că, cu cât compusul este mai polar cu atât activitatea biologică este mai mică și viceversa cu cât compusul este mai puțin polar cu atât activitatea biologică crește deci fiind într-o dependeță practic liniară cu indicele de polaritate care se poate calcula theoretic (programe chimice) și determina experimental (octanol-apă).

		CMI, µg/mL								
	20	200 4		00 60		)0	1000		1600	
Compusul	<i>A</i> .	<i>P</i> .	<i>A</i> .	<i>P</i> .	<i>A</i> .	<i>P</i> .	<i>A</i> .	<i>P</i> .	<i>A</i> .	<i>P</i> .
	niger	vari.	niger	vari.	niger	vari.	niger	vari.	niger	vari.
HBz4 <b>Pr</b>	7.5 <sup>a</sup>	6.7	8.2	8.2	8.6	9.0	8.4	10.2	9.5	12.7
HBz4Azepan	7.8	10.3	8.0	9.2	9.0	10.3	10.7	11.7	13.7	12.3
$[Cu(HBz4Pr)Cl_2]$	6.0	8.2	6.0	10.0	6.0	11.7	6.0	13.5	6.2	14.3
[Cu(HBz4Azepan)Cl]	7.8	12.2	8.7	12.0	9.2	13.0	9.3	12.7	9.5	13.0
Nystatin [82]	9.0	12.8	10.7	14.5	12.8	16.7	17.3	25.2	19.2	26.0
<sup>a</sup> diamentrul(mm), zonei de inhibiție, (6.0 mm - nu inhibă)										

Tabelul 1.5. Analiza activități de inhibiție a creșterii Aspergillus niger șiPaecilomyces variotii de către N(4)-alchiltiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei șicompușilor coordinativi ai cuprului(II) [81]

Cercetarea compuşilor coordinativi ai cuprului(II) în calitate de inhibitor al liniei celulare de cancer de col uterin epitelial uman (HeLa), linia celulară de carcinom hepatocelular hepatic uman (HepG-2) și linia celulară de cancer gastric uman (SGC-7901) fiind cercetată în anul 2014. Valoarea IC<sub>50</sub> (11.2  $\pm$  0.9  $\mu$ M) a complexului [Cu(Am4M)(OAc)]·H<sub>2</sub>O împotriva celulelor HepG-2 a fost de aproape 0.5 ori mai mare decât cea a liniilor celulare hepatice umane LO2, prezentând o toxicitate mai mică pentru celulele hepatice umane.

În plus, a prezentat o inhibare mai puternică a viabilității celulelor HepG-2 decât cisplatina (IC<sub>50</sub> =  $25 \pm 3.1 \mu$ M), sugerând că complexul [Cu(Am4M)(OAc)]·H<sub>2</sub>O ar putea fi un potențial agent antitumoral eficient. Mai mult, observarea microscopică a fluorescenței și analiza citometrică a fluxului au arătat că complexul [Cu(Am4M)(OAc)]·H<sub>2</sub>O ar putea suprima semnificativ viabilitatea celulei HepG-2 și induce apoptoza (mecanismul de distrugere programată a celulei, descoperit de *John E. Sulston*-premiul Nobel în anul 2002 [83]).

Mai mulți indicatori, precum scindarea ADN-ului, generarea speciilor reactive de oxigen (ROS), testarea cometei și analiza ciclului celular au indicat că mecanismul antitumoral al complexului [Cu(Am4M)(OAc)]·H<sub>2</sub>O pe celulele HepG-2 ar putea fi prin calea apoptozei declanșată de ROS [75].



Fig.1.16 Structura cristalină a compuslui coordinativ al cuprului(II) cu tiosemicarbazona HAm4M. Formula structurală a ligandului. Graficul dependenței IC<sub>50</sub>(μM) în funcție de linia celulară, SD ± 0.9-6.0 [75]

Astfel, a fost depistat că leziunile în ADN sunt induse de antioxidanți în prezența Cu (II) activ redox pentru a genera ROS, și care ar putea fi o cale importantă a apoptozei celulare, iar elementul de cupru acționează un rol cheie [75].

Yu-Ting Wang și alții în 2017 au reușit sinteza și caracterizarea compușilor coordinative ai percloratului de cupru(II) [Cu<sub>2</sub>(**PhTSC-2-Acpy**)<sub>3</sub>]ClO<sub>4</sub> cu N(4)–feniltiosemicarbazona 2acetilpiridinei (**HPhTSC-2-Acpy**), confirmarea acestora a fost efectuată, incluzând analiza elementară, analiza spectrelor (IR, UV-vis, RMN) și difracția razelor X pe monocristal. Compusul coordinativ [Cu<sub>2</sub>(**PhTSC-2-Acpy**)<sub>3</sub>]ClO<sub>4</sub> conține un compus binuclear, având o punte de legătură prin intermediul atomului de sulf al molecule de ligand vecine. Unde unitatea [Cu<sub>2</sub>(**PhTSC-2-Acpy**)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> are doi atomi de cupru(II) și reprezintă diverse geometrii de coordinare: geometria planară și cealaltă geometrie octaedrică (Figura 1.19).

#### Tabelul 1.6. Concetrația minimă de inhibiție (CMI) a compusului coordinativ [Cu<sub>2</sub>(L)<sub>3</sub>]ClO<sub>4</sub> și N(4)–feniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei (HPhTSC-2-Acpy) în raport cu martorul sulfatul de *Kanamycină* A, în 10% DMSO [84]

	CMI, µg/mL							
Compus	B. subtilis	B. cereus	S. aureus	S. lutea	A. tumefa- ciens	E. coli	P. aerugi- nosa	S. typhi- murim
Kanamycină A	250	250	250	250	250	250	250	250
HPhTSC-2-Acpy	1000	1000	1000	1000	1000	1000	>1000	1000
[Cu <sub>2</sub> ( <b>PhTSC-2-Acpy</b> ) <sub>3</sub> ]ClO <sub>4</sub>	62	125	125	250	500	500	125	>1000

Studiile biologice au demonstrat că toți complecșii posedă un spectru larg de activitate antibacteriană modestă în raportul cu substanța de referință *Kanamycină* A.

Activitatea antibacteriană a fost evaluată împotriva tulpinilor standard ale mai multor bacterii reprezentative Gram-pozitive (*Bacillus cereus, Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus şi Sarcina lutea*) și bacterii Gram-negative (*Escherichia coli, Agrobacterium tumefaciens, Salmonella typhimurium, Pseudomonas aeruginosa*).

Citotoxicitate remarcabilă împotriva celulelor HepG2 a compusului coordinativ  $[Cu_2(L)_3]ClO_4$ , în special, cu o valoare  $IC_{50}$  de  $0.19 \pm 0.06 \mu$ M, este de 113 ori și de 28 de ori mai citotoxic decât HL și, respectiv, medicamentul antitumoral mitoxantrona [84].

Tabelul 1.7. Activitatea cictoxică a comp	uşilor studiați asupra	celulelor HepG2 [84]
-------------------------------------------	------------------------	----------------------

Compus	IC <sub>50</sub> , μM
Compus	HepG2
Mitoxantronă	$5.30 \pm 2.38$
HPhTSC-2-Acpy	21.55±2.41
$[Cu_2(PhTSC-2-Acpy)_3]ClO_4$	$0.19{\pm}0.06$

Activitatea antimicrobiană și antifungică

Necesitatea de obține a substanțelor antibiotice noi este datorată creșteri infecțiilor precum: bacteriene sau micozice. Studiul substanțelor antibiotice antifungice este un domeniu în plină dezvoltare, datorită necesității de a combate infecțiile micotice, în ultimii ani apar în terapie noi compuși chimici, cu toxicitate mai mică, dar cu acțiune antifungică semnificativă, cum ar fi: Voriconazolul, Micafunginul, Caspofunginul, formulările lipidice ale Amfotericinei B [85].

Cercetători americani de la Universitatea de Stat din Illinois în frunte cu profesorul West, Douglas X. au studiat o serie de tiosemicarbazone și combinații coordinative ale sărurilor de
cupru(II). Cercetările sau axat pe analiza antifungică a compușilor sintetizați și anume pe: *Aspergillus niger și Paecilomyces variotii*. Au fost testate atât tiosemicarbazonele necoordinate cât și compușii coordinativi ai bromuri și cloruri de cupru(II). Rezultatele sunt prezentate în tabelul ce urmează Tabelul 4.1[86].

Tabelul 1.8. Analiza activități de inhibiție a creșterii *Aspergillus niger și Paecilomyces variotii* de către N(4)-alchiltiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei și compușilor coordinativi ai cuprului(II)

	<b>200 μ</b>	g/mL	<b>400 μ</b>	g/mL	600 μg/mL		1000 µ	ıg/mL	1600 μg/mL	
Compusul	<i>A</i> .	<i>P</i> .	<i>A</i> .	<i>P</i> .	<i>A</i> .	Р.	<i>A</i> .	Р.	<i>A</i> .	<i>P</i> .
	niger	vari.	niger	vari.	niger	vari.	niger	vari.	niger	vari.
HCyTSCAcpy	6.0 <sup>a</sup>	10.3	6.0	13.5	6.0	14.5	6.5	18.0	6.7	20.5
HHexTSCAcpy	6.0	16.6	6.0	19.8	6.0	20.6	6.0	21.8	6.0	22.5
Htert-ButTSCAcpy	6.0	14.3	11.0	20.3	17.0	25.3	19.7	30.2	21.0	30.5
{Cu( <b>CyTSCAcpy</b> )Br}	6.0	16.3	7.0	20.3	7.6	22.3	11.6	24.8	12.0	27.6
{Cu( <b>HCyTSCAcpy</b> )Cl <sub>2</sub> }	6.0	15.8	8.2	17.3	11.0	18.7	13.3	20.0	14.0	20.6
{Cu( <b>HexTSCAcpy</b> )Br}	9.5	15.5	11.3	17.0	13.8	18.3	14.5	20.0	15.0	18.2
{Cu( <b>HHexTSCAcpy</b> )Cl <sub>2</sub> }	8.3	18.2	10.5	19.0	3.5	20.6	15.0	21.3	15.5	27.7
{Cu( <i>tert</i> -ButTSCAcpy)Br}	6.0	6.0	6.0	6.0	7.8	6.0	9.2	12.5	9.3	18.2
{Cu( <b>H</b> tert-ButTSCAcpy)Cl <sub>2</sub> }	6.0	11.5	6.0	20.8	6.0	24.2	6.0	27.8	6.0	27.7
Nystatina [82]	9.0	12.8	10.7	14.5	12.8	16.7	17.3	25.2	19.2	26.0
$a_{1}$ , $(-1)$ , $(-1)$ , $(-1)$ , $(-1)$	(( )		· 1 · 1 · · · · ·	0.01						

diamentrul(mm), zonei de inhibiție, (6.0 mm - nu inhibă) [86]

R-N(4)-alchiltiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei; unde R=Cy= ciclohexil; Hex=hexil; tert-But= tert-butil

#### Combinații coordinative ale nichelului(II) cu tiosemicarbazone

Compușii coordinativi ai Ni(II) și Mn(II) sunt înrudiți din punct de vedere structural, care s-au dovedit a fi mai activi *in vitro* decât Co(III) analogic. Acest fapt poate fi explicat prin polaritatea crescută a compușilor ionici de Co(III) în raport cu compușii de Ni(II) neutri și complexi Mn(II), care poate influența permeabilitatea prin stratul lipidic al membranei bacteriene rezultând un flux celular mai mic al speciei active. În caz contrar, complecși de cobalt(III) sunt foarte selectivi și, de asemenea, mai solubili în apă decât complecși de nichel(II) sau mangan(II), care ar putea spori absorbția lor *in vivo*, compensând eventuala permeabilitate celulară mai mică [87].

Cercetarea *N*(4)-piperidiltiosemicarbazona 2-piridinformamidei de către prof. Douglas X. West și alți a dus la obținerea unor compuși coordinativi noi ai Ni(II), confirmându-se modurile de cooordinare la atomul central cu ajutorul metodelor spectrale de analiză, a fost cercetată susciptibilitatea magnetică precum și analiza cu raze X pe monocristal [88].



Fig. 1.17. Structurile cristaline ale compușilor coordinativi ai Ni(II) cu ligandul N(4)piperidiltiosemicarbazona 2-piridinformamidei [88]

În Figura 1.17. este prezentat un fragment de tiosemicarbazonă care este co-planar cu planul de coordinare, legându-se la ionul central de nichel(II) prin setul de atomi NNS, conjugat. *Combinații coordinative ale cobaltului (II și III) cu tiosemicarbazone heterociclice* 

Cobaltul este un element esențial pentru viață fiind componenta principală a vitaminei B12, care este un micronutrient esențial, fiind necesar pentru sănătatea umană. Cel mai important lucru este necesitatea acestuia în cantități mari pentru celulele care reproduc ADN înainte de divizarea celulară. În plus, o mulțime de compuși noi ai cobaltului au demonstrat că posedă anumite activități biologice, cum ar fi antitumorale și antibacteriene *Mycobacterium tuberculosis*.

Carolina G. Oliveira și alții au studiat combinațiile coordinative ale Co(III) cu N(4)-R tiosemicarbazone ale 2-acetilpiridinei (Hatc-R, unde R= alchil, aril) reprezentată în Figura 1.7.1.



R=H (1); Me-metil (2); Et-etil(3); Cy-ciclohexil(4); Ph-fenil(5)

### Fig. 1.18. Schema de sinteză compușilor coordinativi ai Co(III) pe baza tiosemicarbazonei-2-acetilpiridinei N(4) susbtituită

Tiosemicarbazonele-2-acetilpiridinei N(4) susbtituite se comportă ca liganzi tridentați monobazici. Ionul de cobalt fiind oxidat de +2 la cobalt +3 de oxidegul din aer. Pentru compuși coordinativi (**1-5**) au fost cercetată activitatea anti-MTB (CMI), citotoxicitatea (IC<sub>50</sub>) precum și indicele de selectivitate (SI) [89].

Communa	C	MI	IC <sub>50</sub> (celu	le VERO)	IS
Compus	μg/mL	µmol/L	μg/mL	µmol/L	-
$[Co(atc-H)_2]Cl \cdot H_2O(1)$	>25	>50	434.3	872.0	-
$[Co(atc-Me)_2]Cl(2)$	>25	>49	483.5	950.6	-
$[Co(atc-Et)_2]Cl(3)$	>25	>46	95.9	178.8	-
$[Co(atc-Cy)_2]Cl(4)$	1.56	2.41	11.8	18.3	7.5
$[Co(atc-Ph)_2]Cl(5)$	6.25	9.87	105.3	166.5	17
$CoCl_2 \cdot 6H_2O$	>25	>105	368.4	3409.2	-
Izoniazida	0.03	0.21	-	-	-

 Table 1.9 Activitatea activitatea anti-MTB (MIC), citotoxicitatea (IC<sub>50</sub>) precum și indicele de selectivitate (IS) [87]

CMI-concetrația minimă de inhibiție; IS- indice de selectivitate, calculat ca raport al IC<sub>50</sub><sup>VERO</sup>/CMI;

Celule epiteliale normale VERO



Fig. 1.19 Diagrama actvități anti-MTB (CMI), a tiosemicarbazonelor-2-acetilpiridinei *N*(4) susbtituite asupra *Mycobacterium tuberculosis* H37 Rv ATCC 27294 [87]

În seria de compuşi coordinativi ai Co(III) cu tiosemicarbazona-2-acetilpiridinei N(4) susbtituită cu H, metil, etil, ciclohexil și fenil au manifestat rezultate bune împotriva *M. tuberculosis*. Una dintre confirmările experimentale este: modificarea N(4) cu diferiți radicali pot afecta în mod semnificativ activitatea împotriva *M. tuberculosis*, precum și citotoxicitatea acestora. Compusul coordinativ **5** a prezentat cele mai bune rezultate biologice potențiale, chiar dacă nu este cel mai activ asupra agentului patogen, acționează selectiv și prezentă un interes mai mare ca agenți *anti-M*. Când *N*(4) este ciclohexil activitatea împotriva *M. tuberculosis* este cea mai înaltă în comparație cu ceilalți susbtituenți utilizați. O remarcă în acest sens este faptul manifestarea activități înalte împotriva *M. tuberculosis* a ligandului liber în raport cu complexi de Co(III) au fost de aproximativ 32 de ori mai activi [87].

Se cunosc numeroase metale de tranziție (precum cobaltul) care manifestă o gamă largă de numere de coordonare, geometrii, stări de oxidare și afinități de legare cu liganzi care pot fi exploatați în dezvoltarea medicamentelor terapeutice inovatoare [90]. Până în prezent, singurul

produs terapeutic pe bază de cobalt care a ajuns la studii clinice este *Doxovir*, un complex de Co(III) cu o bază Schiff, care este eficient împotriva herpesului simplex 1 (HSV-1) care fiind rezistent la medicamente [90], [91]. *Doxovir* a fost testat recent într-un studiu clinic de fază II pentru-tratamentul viral [92]. *Doxovirul* prezintă proprietăți biologice antivirale pentru virusul herpes simplex (HSV) și pentru tratamentul a două infecții oculare virale (conjunctivită adenovirală și cheratită herpetică oftalmică). Studiile *in vitro* și *in vivo* au explicat activitatea *Doxovirului* împotriva HSV prin interacțiunile complexului cu membrana învelișului viral, care în consecință împiedică intrarea virusului în celule, dar mecanismul exact nu este pe deplin înțeles până ce [93]. Structura compusului coordinativ pe bază de cobalt(III) cu denumirea comercială Doxovir<sup>TM</sup>.



Compuşi coordinativi ai cobaltului (III) cu N(4)-Me şi Ph tiosemicarbazona 2acetilpiridinie au fost testați asupra activităților antibacteriene și antivirale. Determinarea valorile CMI și CMB precum și potențialul antiviral al complexilor de Co(III) asupra infecției cu virusul chikungunya (CHIKV) *in vitro* au sugerat o viabilitatea celulară. [Co(atc-Ph)<sub>2</sub>]Cl a demostrat valori promițătoare ale CMI și CMB care au variat între 0.39 și 0.78 µg/mL în două tulpini testate și prezentate potențial ridicat împotriva CHIKV prin reducerea replicării virale cu până la 80%.



Fig. 1.20. Formule de structură a complexilor de Co(III) [94]

Investigațiile RMN și spectrele de masă au contribuit la determinarea purități compușilor coordinativi ai Co(III).

	Deplasarea chimică (δ, ppm)											
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	1
Co(atc-Ph) <sub>2</sub> Cl	149.2	127.4	139.9	125.5	156.7	158.7	15.8	175.5	140.1	120.4	128.7	123.3
Co(atc-Me) <sub>2</sub> Cl	148.7	126.6	139.9	124.6	155.4	157.2	15.0	178.2	32.1	-	-	-

Tabelul 1.10. Analiza RMN a complecsilor de Co(III) în DMSO-d6,

În baza analizei spectrelor de masă a fost confirmată compoziția Co(atc-Ph)<sub>2</sub>Cl și Co(atc-Me)<sub>2</sub>Cl (Figura 1.21).



Fig. 1.21. Spectrele de masă pentru Co(atc-Ph)<sub>2</sub>Cl și Co(atc-Me)<sub>2</sub>Cl [94]

Rezultatele activităților biologice au demostrat o influență puternică a substituentului în poziția N(4) tiosemicarbazonei-2-acetilpridinice. Astfel compusul coordinativ **Co(atc-Ph)<sub>2</sub>Cl** manifestă cea mai bună activitatea antivirală în comparație cu **Co(atc-Me)<sub>2</sub>Cl** [94]. Acest lucru poate fi explicat prin creșterea lipofilități ionului central în legătură cu substituentul N(4). *Combinatii coordinative ale fierului (II si III) cu tiosemicarbazone* 

Concentrația ionilor de metal tranzițional în plasma sanguină: Fe-2230; Zn-1720; Cu-1650; Co-0.0025; Mn-10.9; Ni-4.4(M·10<sup>8</sup>). Cel mai important sunt datele care confirmă cantitatea de ioni de metal în plasma sanguină, cea ce indică că fierul ocupă primul loc în clasamentul concentrației 10<sup>8</sup> M.

Danuta Sandra Kalinowski și prof. Des R Richardson a publicat o serie de articole cu cercetări biologice dar și de sinteză a compușilor coordinativi axate mai mult pe ioni de Fe(III) și Cu(II) în urma complexări cu tiosemicarbazone heterocilice [95].

Prezența în organism a fierului +2 [96], este în mai mare măsură decât fierul +3[97]. De aceia pentru a studia activitatea compușilor fierului (II) este necesară un sistem inert pentru a evita oxidarea acestuia de la +2 la +3. Un mecanism de oxidare a ionilor de Fe(II) la ioni de Fe(III) este propus de grupul de autori în frunte cu Miguel A. Gonzálvez care raportează rezultatele sale prin calcule teoretice (din engleză DFT- density functional theory).

În prima etapă a fost studiat oxidarea Fe(II) în funție de pH, care s-a dovedit a fi cu viteză mai mare la pH acid. La etapa a doua are loc adiția unei molecule de  $O_2$  în poziție apicală cu formarea speciilor reactive de oxigen (grupări peroxidice și hidroperoxidice) care sunt și sursa de oxidare o Fe(II) la Fe(III) care fiind deja chelatat de tiosemicarbazona  $\alpha$ -*di*piridilcetonei [181].

#### Combinații coordinative ale manganului (II)

Compușii coordinativi ai manganului (II) au fost testați cu succes în cadrul analizei de andocare moleculară cu proteaza principală a SARS-CoV-2 în comparație cu dodecamerul B-ADN. S-a constatat de asemenea, că potențialul de legare al complexului de mangan cu proteaza principală SARS-CoV-2 este mai mare decât cel al clorochinei și hidroxiclorochinei [98].

Lipofilitatea unor compuși este rata de penetrare a moleculelor în celulă, care este modificată prin coordinarea liganzilor la ioni de metal, astfel încât complexul poate deveni mai activ decât ligandul liber [99].

Cercetătorul Ming Xue Li și colegi săi au studiat o serie tiosemicarbazone heterociclice (Figura 1.28) care în urma complexării cu ionii de magan(II) au dus la formarea compușilor coordinativi în raport de 1:2. Analiza anticancer a compușilor inițiali și precum și celor finali a fost testă pe linia de celule K562.



\*-linia de celule canceroase de leucemie mieloidă umană



Din rezultatele analizei se poate face concluzia că tiosemicarbazona N(4) metil al 2benzoilpiridinei manifestă cea mai bună activitate conform IC<sub>50</sub>.

Activitatea antiproliferativă a tiosemicarbazonelor a fost atribuită inițial capacității sale de chelatare a ionilor de metal (de ex., Fe<sup>2+</sup>) și inactivării ribonucleotid reductazei (RNR), enzima care transformă ribonucleotidele în dezoxiribonucleotide, a căror activitate se corelează cu proliferarea celulară. Una dintre primele tiosemicarbazone testate în studiile clinice din faza I a fost tiosemicarbazona 5-hidroxi-2-formilpiridinei (5-HP) (Figura 1.22). În urma analizelor

efectuate au relevat efecte secundare severe (în special toxicitate gastrointestinală) și inactivare rapidă prin conversia metabolică (glucuronidare) a 5-HP. Cercetările ulterioare au condus la dezvoltarea tiosemicarbazonei 3-amino-formilpiridinei (3-AP, Triapină) [101]. a cărei eficiență este în prezent testată în faza a II-a clinică. Acest compus demonstrează o activitate promițătoare împotriva tulburărilor hematologice, dar nu este un antitumoral bun.



Fig. 1.23. Structuri chimice ale tiosemicarbazonelor cercetate clinic sau aprobate pentru testări clinice, cu evidențierea atomi donatori (Bold-albastru) [46], [102]

Au fost efectuate studii clinice de faza I pentru testarea Triapinei în terapia combinată cu alte medicamente anticanceroase, începând cu anul 2015, fiind studiate de asemenea și alte tiosemicarbazone cum ar fi COTI-2 și DpC, asupra activități antiproliferative, care au prezentat o activitate puternică și selectivă împotriva unei varietăți de tumori solide agresive *in vitro* și *in vivo*.



Fig. 1.24. Interacțiunea complexului de fier III cu tiosemicarbazona nesubstituită la N4 cu sistemul de porfirină al hemoglobinei [102]

Combinațile coordinative ale cuprului și nichelului, s-au dovedit a prezenta proprietăți farmacologice interesante incluzând activitatea antiretrovirală, inhibarea creșterii a diferitor bacteri și fungi; activități antiproliferative care fiind specifice liniei de celule tumorale. Un mod

multi-țintă de acțiunea pare să se aplice și la combinațile coordinative ale tiosemicarbazonelor, care par a fi mai puternice și mai antineoplastice agenți selectivi decât tiosemicarbazone necoordinate. Mai multe studii au demonstrat convingător dezregularea a expresiei proteinelor legate de fier la maligne.

Ming-Xue Li și colegi săi au cercetat în 2010 ligandul *N*(4)ciclohexil-tiosemicarbazona-2-acetilpiridinei(**HCyTSC-2-Acpy**) [59] (Figura 1.24). Sinteza compușilor coordinativi având la bază sarea de perclorat de nichel sau mangan în raport stoichiometric de 1:2 în EtOH în prezență de acetat de sodiu în calitate de bază pentru deprotonarea tiosemicarbazonei.



### coordinativi [Ni(CyTSC-2-Acpy)<sub>2</sub>]; [Mn(CyTSC-2-Acpy)<sub>2</sub>] [99]

Proprietățile antimicrobiene ale compușilor coordinativi  $[Ni(CyTSC-2-Acpy)_2]$ ,  $[Mn(CyTSC-2-Acpy)_2]$  precum și a tiosemicarbazonei necoordinate fiind studiate asupra microorganismului gram-pozitiv *B. Subtilis* și microorganismului gram-negativ *P. Aeruginosa*. Activitatea antimicrobiană a coomplexilor de Ni(II) și Mn(II) este de acelaș ordin cu ligandul inițial și chiar cu susbtanțele de referință.

Din Tabelul 1.11 se poate observa că compușii coordinativi manifestă activitate anticancer mult mai pronunțată după volorile concentrație semimaximale de inhibiție și anume complexul de mangan(II) de 192 de ori mai activ decât tiosemicarbazona inițială. În cazul complexului de nichel(II) e de 154 de ori mai mai activ decât tiosemicarbazona inițială.

# Tabelul 1.11. Activitatea antimicrobiană și anticancer a compușilor coordinativi [Ni(CyTSC-2-Acpy)<sub>2</sub>], [Mn(CyTSC-2-Acpy)<sub>2</sub>] în baza tiosemicarbazonei HCyTSC-2-

Ac	nv	[99]	1
110	P.7	11	L

Compus	СМ	IC50,µM	
<b>r</b> and	<b>B.</b> subtilis (Gr+)	P. Aeruginosa (Gr-)	(celule K562)
HCyTSC-2-Acpy	15.6	15.6	100.0
[ <b>Ni</b> (CyTSC-2-Acpy) <sub>2</sub> ]	15.6	62.5	0.65
$[Mn(CyTSC-2-Acpy)_2]$	15.6	15.6	0.52

B. subtilis- Bacillus subtilis (bacterie gram pozitivă) P. Aeruginosa- Pseudomonas aeruginosa (bacterie gram negativă) **K562-** celule de leucemie mieloidă (cancer al sângelui) Pentru ciclul de lucrări conduse de prof. A. Gulea s-a evidențiat un șir de tiosemicarbazone care au formula generală:



unde:

 $R^{1}=[1,2,4]$ triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazin tiadiazin; 1,3-benzoxazol; 4*H*-1,2,4-triazol; *N*-fenilacetamida; cilohexil; hexil; *tert*-butil.  $R^{2}=H, CH_{3}, C_{6}H_{5}.$  $R^{3}=$  piridin-2-il; pirazol-4-il.

#### Fig. 1.26. Formula generală a tiosemicarbazonelor N(4) substituite

Introducerea inelului benzoxazolic în poziția N(4) a tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei este axată pe seria de medicamente nesteroidale cum ar fi: **Flunoxaprofen și Benoxaprofen** – **acțiune** *anti-inflamatorie;* în caliatate de antibiotic **Calcimycin**; activitate *antibacterină*— **Boxazomycin B**, relaxant muscular —**Chloroxazone**. Compușii care conțin inel *benzoxazolic* manifestă o varietate de proprietăți medicinale promițătoare: antibacteriene, antifungice, anticancer, anti-inflamator, antimicobacterian, antihistamin, antiparkinson, inhibition al hepatitei C, etc.

Screenigului efectuat precum: antioxidativ, antimicrobian, antifungic și anticancer, elucidează cauza-efect, cu introducerea în poziția N(4) a unor susbtituenți electrono acceptori care ar duce la creșterea polarități moleculare pentru majorarea solubilități în solvenți polari (protici și aprotici).

Pentru elucidarea relației *structură-activitate* au fost sintetizate o serie de tiosemicarbazone *N*(4) substituite pe baza 2-acetilpiridinei, pornind de la publicațiile de specialitate care evidențiază o serie de proprietăți biologice pronunțate cum ar fi: antivirale [23], antimalariene [25], antibacteriane și antifungice [60],[103]. Sinteza 2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-N-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)hidrazin-1-carbotioamida (**HAcBzSH**) și *N*-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamida (**HAcBzNMe**)



Fig. 1.27. Formule structurale ale 2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-*N*-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)hidrazincarbotioamida (HAcBzSH); *N*-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-

il]-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamida (HAcBzNMe)

Activitatea antioxidativă a fost studiată prin metoda ABTS și DPPH (Figura 2.4) pentru care s-a dovedit a fi mai mare decât la substanțele de comparație Rutin și Trolox [104]. La recristalizare au fost obținute monocristale de culoare albă sub formă de plăci patrulatere. Pentru tiosemicarbazona **HAcBzNMe** (Figura 1.27) a fost confirmată structura compusului organic cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal în urma recristalizări pulberi din 1,4-dioxan.



Fig. 1.28. Structura cristalină a *N*-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[1-(piridin-2il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamida (HAcBzNMe) <u>CCDC-1832569</u> [104]

Analiza fizico-chimică a tiosemicarbazonei (HAcBzNMe) sunt descrise în sursa bibliografică [104].

Analiza rezultatelor activități antioxidative ale tiosemicarbazonelor **HAcBzSH** și **HAcBzNMe** în (Figura 1.26) ne indică capacitatea acestora de a inhiba radicalii liberi, astfel accentuîndu-se proprietățile antioxidative.

Tabelul 1.12. Activi	tatea antioxidativă a	tiosemicarbazonelor	HAcBzSH si HAcBzNMe
			,

Communa	IC <sub>50</sub> ,μM				
Compus	ABTS	DPPH			
HAcBzSH	17.1±0.9	33.4±3.6			
HAcBzNMe	20.1±0.9	100			
Trolox	33.3±1.03	48.9±0.8			
Rutin	20.7±0.1	64.8±2.1			

[104]

Studierea în continuare a substituiri atomului de azot N(4) cu fragment heterociclic condensat cum ar fi: <u>3-metil-6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazin</u> care ar duce la creșterea potențialului biologic a fost urmărită de grupul autorii [105].



Fig. 1.29. Fragment structural al tiosemicarbazonei (HAcTT) din poziția N(4). Formula structurală a tiosemicarbazonei HAcTT [105]

Întroducerea substituentului 3-metil-6-fenil-7H-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazin în poziția N(4) la tiosemicarbazona al 2-acetilpiridinei nu duce la creștere proprietăților anticancer. Un factor care ar putea exlica lipsa potențialului biologic ar fi capacitatea prea mare a *tiosemicarbazonei HacTT* de a forma legături de hidrogen cu stratul dublu(fosfolipide) al membranelor celulare.

Tabelul 1.13. Analiza anticancer a tiosemicarbazonei HacTT (la 100 μM) asupra celulelor de carcinom epidermoid laringianal linia celulară Hep-2 [106]; linia celulară de adenocarcinoame pancreatice BxPC-3 [107].

Compus	% de Inhibiție				
Compus	Hep-2	BxPC-3			
HacTT	24.1±3.3	14.0±0.9			
cis-platina	78.5±2.1	86.3±1.3			

Modificarea substituentului în poziția N(4) la tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei cu 5metil-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (Figura 1.29), cu scopul măriri solubilități liganzilor în solvenți polari cum ar fi apa și corelația sinergetică cu unii din derivații triazolici utilizați ca medicamente cum ar fi *Fluconazol* [108]–[110] nu duce la creșterea proprietățile antioxidative [111] și anticancer [111] (Tabelul 1.14).



Fig. 1.30. Formule structurale ale tiosemicarbazonelor HAcTSH și HAcTSAc [111]

Cercetarea proprietăților anticancer *in vitro* a tiosemicarbazonelor **HAcTSH și HAcTSAc** asupra celulelor Hep-2 și BxPC-3 pentru a putea elucida influența substituentului în poziția N(4). Paralel cu cercetarea anticancer au fost efectuate și teste care demostrează capacitatea de a inhiba radicali liberi pentru a putea preveni stresul oxidativ din organismul uman ca factor de declanșare a tumorilor.

Compus	IC <sub>50</sub> , μΜ		Inhibare (%)		
Compus	ABTS DPPH		Hep-2	BxPC-3	
Trolox	26.3	48.9			
Rutin	20.7	64.8		-	
HAcTSH	7.0	29.0	58.9	85.5	
HAcTSAc	11.0	78.0	22.4	-6.5	
cis-platina		-	_ <sup>a</sup>	78.5	

Tabelul 1.14. Analiza tiosemicarbazonelor HAcTSH și HAcTSAc *in vitro* (la 100 μM) pe celule Hep-2 și BxPC-3 dar proprietățile atioxidative prin metodele-ABST și DPPH [111]

<sup>a</sup> nu a fost studiat.

Introducerea în poziția *N*(4) a tiosemicarbazonelor 2-acetilpiridinei a unui fragment de tipul 5-metil-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (Figura 1.29), a fost stabilit că duce la micșorarea solubilități compușilor organici în solvenți polari cum ar fi: alcooli, apă; dar solubili în DMF și DMSO. Activitățile biologice ale tiosemicarbazonelor **HAcTSH și HAcTSAc** sunt puțin mai scăzute sau la un nivel cu substanțele de referință. Compușii coordinativi în baza **HAcTSH și HAcTSAc** se obțin cu solubilitate extrem de scăzută în DMF și DMSO chiar și la fierbere. Motivul fiind structura polimerică a complecșilor.

Întroducerea în poziția N(4) a tiosemicarbazidei a unui fragment de tipul *N*-fenilacetamidă care este prezent în medicamente cum ar fi: Paracetamol [112], [113], Fenacetin [114] și Tioacetazon [115], [116] conform literaturii de specialitate, duce la intensificarea proprietățile biologice a tiosemicarbazonelor (Figura 1.30) [117].



Fig. 1.31. Formula structurală a unor medicamente cu fragment N-fenilacetamidă

Paracetamol și Fenacetina manifestă proprietăți analgezice, antipiretice. Tiacetazona este un antibiotic oral, care este utilizat în tratamentul tuberculozei.



N-[4-({[2-(Piridin-2-ilmetilidene)hidrazinil]carbonotioil}amino)fenil]acetamida (HFoPyTSC) N-[4-({[2-(2-Hidroxibenziliden)hidrazinil]carbonotioil}amino)fenil]acetamida (H<sub>2</sub>salTSC)

#### Fig. 1.32. Formula structurală a tiosemicarbazonelor

În continuare au fost testate tiosemicarbazonele **HFoPyTSC** și  $H_2$ salTSC asupra diferitor tipuri de celule de cancer precum și celule normale (MDCK).

Tabelul 1.15. Activitaea anticancer a tiosemicarbazonelor HFoPyTSC și H<sub>2</sub>salTSC

Communa	% de Inhibiție						
Compus	HeLa	BxPC-3	RD	Hep-2	MDCK		
HFoPyTSC	15.6±5.2	<b>-11.7</b> ±3.3	9.1±0.1	33.6±2.5	33.7±1.0		
H <sub>2</sub> salTSC	$10.1 \pm 1.2$	20.7±2.6	3.6±0.2	20.0±4.3	21.2±1.8		
DOXO	91.1±15.6	77.3±1.2	77.4±6.1	60.6±2.9	61.9±5.6		

Activitatea anticancer în cazul tiosemicarbazonelor HFoPyTSC și H<sub>2</sub>salTSC este destul de scăzută în comparație cu substanța de referiță Doxorubicina. Tiosemicarbazona HFoPyTSC cercetată asupra celulelor BxPC-3 manifestă efect de proliferativ, în timp ce H<sub>2</sub>salTSC inhibă celulele de BxPC-3 cu un procent nesemnificativ de 20.7 % față de martor. Dacă se face o raportare HFoPyTSC și H<sub>2</sub>salTSC atunci se poate zice promt că tiosemicarbazona HFoPyTSC este mai activă anticancer decât tiosemicarbazona H<sub>2</sub>salTSC. Ce ține de citotoxicitatea acestora la fel tiosemicarbazona HFoPyTSC este mai citotoxică.

Investigarea susbitiuiri atomului de azot N(4) cu fragmentul ciclohexil favorizeză creșterea lipofilități compușilor finali [118], [119]. Combinarea fragmentului tiosemicarbazonic cu inelul pirazolic favorizează posibilitatea de sinergism a celor două fragmente biologice [120], [121]. Fragmetul pirazolic reprezintă un schelet farmacofor și se regăsește în diferite medicamente cum ar fi: *Celecoxib*-antiinflamator [122], *Difenamizol*-analgezic [123], care manifestă proprietăți anticancer [124] ș.a. Introducere fragmentului (5-hidroxi-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)(fenil)metanonă în poziția N(1) în scheletului tiosemicarbazonic duce la creșterea activităților biologice. În soluție de DMSO- $d_6$  sunt prezente două forme tautomere din punct de vedere enolic în raport cu cel cetonic predominând forma enolică confirmată prin <sup>1</sup>H-RMN [16] care este similar practic cu medicamentul *Antipirin* [125].



Fig. 1.33. Formula structurală a tiosemicarbazonelor H<sub>2</sub>PhAcTSC și H<sub>2</sub>CyTSC [126], [127]

În baza tiosemicarbazonelor  $H_2PhAcTSC$  și  $H_2CyTSC$  au fost sintetizate combinații coordinative ale Cu(II) și Fe(III), compușii sintetizați au fost confirmați cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal (Figura 1.33) [126], [127]



Fig. 1.34. Structurii moleculare ale Cu(II) cu tiosemicarbazone pirazolice [126], [127]

Structurile cristaline a compleșilor de cupru(II) în cazul [Cu(**HPhAcTSC**)Br] reprezintă unități homonucleare, la recristalizarea din DMF se obțin compușii binucleari care se stabilizează prin formarea legăturilor punte, prin intermediul atomului de oxigen enolic al moleculei vecine.

În toate cazuri tiosemicarbazonele  $H_2PhAcTSC$  și  $H_2CyTSC$  se comportă ca liganzi monodeprotonați, coordinând la ionul central tridentat.

Tabelul 1.16. Activitatea antiproliferativă a compleșilor de Cu(II) în baza tiosemicarbazonei H<sub>2</sub>CyTSC [126]

Compus			IC <sub>50</sub> , μM		
Compus	L20B	BxPC-3	RD	Hep-2	MDCK
[Cu( <b>HCyTSC</b> )Br]	4.8	4.7	13.0	8.8	13.5
[Cu( <b>HCyTSC</b> )Cl]	5.0	12.7	12.5	24.5	12.6

Activitatea antibacteriană asupra *Staphylococcus aureus* a compușilor coordiantivi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele  $H_2$ PhAcTSC și  $H_2$ CyTSC (Figura 1.32).

Compus	Staphylococcus aureus (ATCC 25923) mg/mL		
	CMI	CMB	
H <sub>2</sub> PhAcTSC	0.500	0.500	
H <sub>2</sub> CyAcTSC	0.500	0.500	
[Cu(HPhAcTSC)Br]	0.063	0.125	
[Cu(HCyTSC)]Br	0.250	0.500	
[Cu(HCyTSC)]Cl	0.250	0.500	
Furacilina	0.00467	0.00467	

Tabelul 1.17. Activitatea antibacteriană asupra Staphylococcus aureus(ATCC 25923) a<br/>compușilor coordinativi ai cuprului(II) [126]

Compușii coordinativi ai (bromuri/cloruri și nitratului de Fe(III) cu  $H_2CyTSC$  au fost sintetizați și analizați cu ajutorul metodelor moderne de analiză cum ar fi: analiza la metal, FT-IR, difracția razelor X pe monocristal.



Fig. 1.35. Structura cristalină a [Fe(HCyTSC)<sub>2</sub>]Br·2H<sub>2</sub>O; [Fe(HCyTSC)<sub>2</sub>]Cl·H<sub>2</sub>O și [Fe(HCyTSC)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O [127]

Activitatea biologică a fost efectuată asupru microorganismelor *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Acinetobacter bamannii* BAA-747 și *Candida albicans* ATCC 10231, *Cryptococcus neoformans* CECT 1043, *Candida krusei* ATCC 6258, (Tabelul 1.18).

Tabelul 1.18. Activitatea antibacteriană și antifungică a compușilor coordinativi ai
<b>Fe(III)</b> [127]

	CMI, mg/mL						
Compus	<i>S</i> .	В.	Е.	А.	С.	С.	С.
	aureus	cereus	coli	bamannii	albicans	neoformans	krusei
H <sub>2</sub> PhAcTSC	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.0312	0.500
H <sub>2</sub> CyAcTSC	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.0312	0.500
[Fe(HCyTSC) <sub>2</sub> ]Br	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.003	0.500
[Fe(HCyTSC) <sub>2</sub> ]Cl	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.050	0.500
[Fe(HCyTSC) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub>	0.250	0.500	0.500	0.250	0.0312	0.001	0.016
Furacilina	0.00467	0.00467	0.00467	0.00467	-	-	-
Miconasol	-	-	-	-	0.016	0.016	0.016

Activitea atimicrobiană și antifungică din Tabelele 1.17 și 1.18 sunt destul de modeste în comparație cu martori aplicați în tratamentul maladiilor respective în medicină. Solubilitatea tiosemicarbazonelor H<sub>2</sub>PhAcTSC și H<sub>2</sub>CyTSC este redusă în EtOH. Astfel în urma coordinării la atomul central formează polimeri coordinativi, care sunt greu solubili în DMF, DMSO. Polimeri coordinativi având lipofilitatea scăzută, nu sunt capabili să penetreze mebrana celulară ce face imposibil studierea mecanismul de interacțiune. Coeficieți de repartiție după regula *Lipinski* sau regula *Veeber* depășesc semnificativ valorile nominale ce face imposib de studiat în continuare acești produși.

Astfel studierea tiosemicarbazonelor derivate de la 2-formilpiridină cu substituenți diferiți în poziția N(4): *N*-fenilacetamida; cilohexil; hexil; *tert*-butil prezintă perspectivă și permite formularea ipotezei, introducerea substituenților lipofili sporește proprietățile antimicrobiene.

### 1.4 Concluzii la capitolul 1

- Majoritatea cazurilor raportate în literatura de specialitate indică faptul coordinări tiosemicarbazonelor cu derivați ai 2-formilpiridinei N(4) susbtituite prin intermediul atomilor donori de electroni: azot și sulf. Comportându-se ca liganzi tridentați monobazici, dar se întâlnesc și excepții când astfel de tiosemicarbazone pot coordina ca ligand bidentat neutru sau monodentat neutru.
- 2. Deobicei combinațiile coordinative ale metalelor 3d cu tiosemicarbazone heterociclice manifestă o activitate biologică sporită în majoritatea cazurilor față de liganzi inițiali necoordianți la ioni de metal. Desigur sunt şi excepția de la astfel de ipoteze că unele tiosemecarbazone depăşesc activitatea biologică a compuşilor coordinativi printr-un factor simplist *solubilitate* şi lipofilitatea crescută care şi permite să treacă bariera lipidică uşor şi asigură o activitate fie acticancer sau atimicrobiană sporită.
- 3. Printre cele mai active biologic combinații coordinative cu tiosemicarbazone derivate de la 2formilpiridină se enumeră compuşii coordinativi ai ionilor de cupru, nichel, cobalt, fier, zinc, mangan. Odată cu creşterea polarități compuşilor coordinativi scade activitatea biologică. Cea ce conferă compuşilor coordinativi ionici o problemă în manifestarea proprietăților biologice sporite, dar are un avantaj majorea probabilitatea solubilizări acestora în apă, ce le conferă un alt aspect aplicativ.
- 4. Conform datelor din literatura de specialitate este de menționat perspectiva de stabilire detaliată a compușilor biologic activi ai unor metale 3d cu tiosemicarbazone N(4) susbtituite.

# 2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI CERCETARE

**Capitolul 2** cuprinde descrierea metodelor de sinteză a tiosemicarbazonelor N(4)-sbstituite  $HL^{1}-HL^{10}$  și a combinațiilor coordinative cu unele metale 3*d*, metode fizico-chimice de cercetare precum FT-IR și de rezonanță magnetică nucleară <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N ș.a. În lucrare au fost utilizați reactivi chimici de puritate înaltă procurați de la companiile Sigma-Aldrich<sup>®</sup>, Acros Organics<sup>®</sup> si Alfa Aesar<sup>®</sup>.

### 2.1 Sinteza tiosemicarbazonelor N(4)-substituite HL<sup>1</sup>-HL<sup>10</sup>

*Obținerea tiosemicarbazonei*  $HL^{1}$ . Tiosemicarbazona  $HL^{1}$ , necunoscută în literatura de specialitate, a fost obținută din 4-nitroacetanilidă [128] în rezultatul următoarelor transformări chimice:



Fig. 2.1. Schema de sinteză a *N*-{4-[({2-[1-(piridin-2-il)etilidene]hidrazinil}carbonotioil)amino]fenil}acetamidă (HL<sup>1</sup>)

Cercetările noastre au demonstrat că N-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamida (III) poate fi obținută într-o singură etapă, fără izolarea intermediarului N-(4-aminofenil)acetamida (II), ținând sub control cromatografic transformarea totală a acetamidei (II) în acetamida (III).

*N-{4-[(Dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamidă* (III). a) Amestecul alcătuit din 9.0 g (50 mmol) 4-nitroacetanilidă (I), 5.35 g clorură de amoniu în 25 mL de DMF, 15 mL apă se întroduce într-un balon pentru sinteză cu trei gâturi. La balon se ajustează un agitator mecanic, termometrul digital și o pâlnie, prin care se adaugă periodic pulbere de zinc (6.5 g) sub agitare, în așa mod, ca temperatura amestecului să nu depășească 50-55 °C. După adăugarea zincului amestecul se încălzește timp de 15 min, la temperatura de 65-70 °C se verifică consumul reactanților inițiali cu ajutorul cromatografiei în strat subțire pe plăci de silufol (control cromatografic), apoi se filtrează solidul; în soluție rămâne *N*-(4-aminofenil)acetamida (II).

b) În continuare la soluție se adaugă 12.0 g (50 mmol) disulfură de tetrametiltiuram (DTMT), se refluxează timp de 1.5 ore (control cromatografic) și se distilă solventul la presiune redusă. Restul organic se refluxează 5 min. cu 25 mL de benzen, apoi se răcește la 25 °C. Sulful

rămâne în soluție, iar solidul, se recristalizează din propan-1-ol. Se obțin: 11.02 g (93 %), *N*-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamida (**III**) (cristale aceforme incolore),  $R_f = 0.65$  (benzen-izopropanol 3:1), p.t.= 185-186 °C coincide cu cel din literatură [129]. Datele spectrale *FT-IR ( v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):* 3295 m, (N-H); 3217, m, (N-H, tioamidă); 3128, m, (N-H, amidă II); 3023, s, (C-H, aril); 2928, s, (C-H, din CH<sub>3</sub>); 1661, p, (C=O, amidă II) [130]; 1599, p, (C=C, aril); 1553, m, ( $\delta$ , N-H); 1524, m, (C=C, aril); 1404, m, ( $\delta$ , CH<sub>3</sub>, *as*); 1369, m, ( $\delta$ , CH<sub>3</sub>, *si*); 1309, s,(C-N); 1289, m, (C=S); 859, p, (1,4-sub,); 828, m, (C=S); 728, m, (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). *RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) \delta (ppm)* <sup>1</sup>*H*, 400 *MHz:* 2.03, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 3.26, s, 6H{(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N}; 7.16; 7.18; 7.47; 7.49, m, 4H (H-Aril); 8.93, s, 1H {HNC(S)}; 9.91, s, 1H {HNC(O)}. *RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) \delta (ppm)* <sup>13</sup>*C 100 MHz:* 24.4, (CH<sub>3</sub>CO); 41.2, {N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}; 119.0; 126.9; 136.5; 136.6 (fenil) 168.5, (C=O) 181.8, (C=S).

*N-(4-Izotiocianatofenil)acetamida* (IV). În literatură sunt descrise mai multe metode de obținere a *N-*(4-izotiocianatofenil)acetamidei (IV). Rezultate mai bune se obțin la tratarea *N-*{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamidei (III) cu clorură de hidrogen în 1,4-dioxan sau cu anhidridă acetică [111]:



a) Amestecul cu un continut de 9.48 g (40)mmol) *N*-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamidei (III), 50 mL 1,4-dioxan absolut și 1.46 g (40 mmol) clorură de hidrogen se încălzeste într-o fiolă termorezistentă sudată timp de o oră la temperatura de ~ 100 °C. În fiolă se observă depunerea clorhidratului de N-metilmetanamină insolubil în 1,4-dioxan. După răcire, fiola se deschide, se decantează soluția, precipitatul se spală cu 1,4-dioxan fierbinte, apoi din soluțiile unite se distilă solventul. Se obțin: 6.91 g (90 %) N-(4izotiocianatofenil)acetamida (IV), (cristale aceforme de culoare albă mată), care se recristalizează din etilacetat;  $R_f = 0.36$  (benzen-etilacetat 1:2 ), p.t.=193-195 °C corespunde cu datele din literatură [133].

b) Amestecul continut de 11.85 (50 *N*-{4cu g mmol) un [(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamidă (III) și 5.10 g (50 mmol) anhidridă acetică și 30 mL dioxan se încălzeste 1 oră la temperatura de ~100 °C. În continuare se distilează o parte din 1,4-dioxan (~70 %), iar restul se diluează cu apă și se răcește (în soluție rămâne N,Ndimetilacetamida și acidul acetic). Precipitatul se filtrează și se recristalizează din etilacetat. Se obțin: 9.12 g (95%) N-(4-izotiocianatofenil)acetamida (IV) (cristale aceforme de culoare albă mată), R<sub>f</sub> = 0.36 (benzen-etilacetat 1:2), p.t.= 193-195 °C. Datele spectrale ale N-(4izotiocianatofenil)acetamidei (**IV**): **FT-***IR*(*v*<sub>max</sub>, *cm*<sup>-1</sup>): 3249, 3185, 3116 (N-H); 3065(C-H, aril); 2857(C-H, din CH<sub>3</sub>); 2180, 2082 (NCS); 1661 (C=O); 1596(C=C, aril); 1535(C=C, aril); 1316(C-N, amid II); 1262(C=S), 830(1,4-sub,); 818(C=S). *RMN* (*DMSO-d<sub>6</sub>*) δ(*ppm*)<sup>1</sup>*H*, 400 *MHz*: 2.05, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 7.35; 7.37; 7.62; 7.65, m, 4H (H-Aril); 10.17, s, 1H {HNC(O)}; *RMN* (*DMSO-d<sub>6</sub>*) δ (*ppm*) <sup>13</sup>*C* 100 *MHz*: 24.5, (CH<sub>3</sub>CO); 120.1; 124.5; 126.9; 132.9, (fenil); 169.1, (C=O). Datele spectrale corespund structuri *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidei (**IV**).

 $N-\{4-[(Hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil\}acetamidă$  a fost obținută prin reacția de adiție a hidrazinei la N-(4-izotiocianatofenil)acetamidă (a) și direct din  $N-\{4-i(dimetilcarbamotioil)$ amino]fenil $\}$ acetamidă prin reacția de substituție (b):



N-{4-[(Hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamida se obține mai pură și cu randament mai mare prin metoda (a).

a) La amestecul format din 2.5 g (50 mmol) hidrat de hidrazină și 35 mL benzen se picură sub agitare 9.60 g (50 mmol) *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidă dizolvată în 30 mL de benzen și se menține la tempertura de 20-25 °C timp de 1 h. Sedimentul se filtrează și se recristalizează din etanol. Se obțin: 10.97 g (98 %), *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamida, (cristale aceforme de culoare galben pal) p.t.= 195-196 °C;  $R_f = 0.65$  (etilacetat).

b) Amestecul cu un conținut de 5.76 g (30 mmol) *N*-{4-[(dimetilcarbamotioi])amino]fenil}acetamidă (**III**), 2.50 g (50 mmol) hidrat de hidrazină și 50 mL de toluen se încălzește la 100 °C timp de două ore, apoi se răcește la temperatura camerei. În continuare se diluează cu 5 mL de eter dietilic și se lasă peste noapte în frigider. Produsul solid se filtrează și se recristalizează din etanol. Se obțin: 5.78 g (86 %), *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidă (**V**), (cristale aceforme de culoare galben pal);  $R_f$ =0.65 (etilacetat), p.t.= 195-196 °C corespunde cu datele din literatură [131]. Date spectrale: *FT-IR( v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)*: 3244(NH din NH<sub>2</sub> *as*); 3198(N4-H, N2-H, N-H amid II, NH din NH<sub>2</sub> *si*); 3037(C-H aril); 2961(C-H din CH<sub>3</sub>); 1655 (C=O); 1618 (N-H); 1509(C=C, aril); 1407(C=C, aril); 1319(C-N), 1268(C=S) alungire; 1058(N-N); 827(1,4-sub,); 813(C=S). *RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz*: 2.03, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 4.75, s, 2H (NH<sub>2</sub>); 7.48, s 4H (fenil); 9.05, s, 1H {HNC(S)}; 9.91, s, 1H {HNC(O)}; *RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz*: 24.4, (CH<sub>3</sub>CO); 119.2; 124.7; 124.8; 134.8, (fenil); 168.6, (C=O); 179.9, (C=S). Datele spectrale corespund cu structura *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioi])amino]fenil}acetamidei.

# $N-\{4-[(\{2-[1-(Piridin-2-il)etilidene]hidrazinil\}carbonotioil)amino]fenil\}acetamidei (HL<sup>1</sup>)$

Tiosemicarbazona  $HL^1$  nu este descris în literatură. Noi am obținut acest compus prin două metode: a) la tratarea *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei cu 2acetilpiridină și b) prin adiția hidrazonei 2-acetilpiridinei la *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidă:



Ligandul  $HL^1$  se obține cu randament mai mare prin metoda (b).

a) Amestecul format din 11.2 g (50 mmol) *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidă, 6.05 g (50 mmol) 1-(piridin-2-il)etanonă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 25 mL etanol se refluxează timp de 9 ore, apoi se răcește. Cristalele sedimentate se filtrează și se recristalizează din etanol. Se obțin: 14.07 g (86%) HL<sup>1</sup> (cristale aceforme de culoare galben pal), p.t.= 188-190 °C; R<sub>f</sub>= 0.59 (etilacetat-benzen 2:1).

b) Amestecul format din 4.80 g (25 mmol) N-(4-izotiocianatofenil)acetamidă, 3.38 g (25 mmol) 2-[1-hidrazinilidenetil]piridină și 35 mL de THF se agită la 50 °C timp de 3 h. Se distilează solventul, apoi solidul se recristalizează din etanol. Se obțin: 7.53 g (92 %); HL<sup>1</sup> (cristale aceforme de culoare galben pal), p.t.= 188-190 °C R<sub>f</sub>= 0.59 (etilacetat-benzen 2:1). Analiza elementală pentru C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS, (%): C, 58.7; N, 21.4; Găsit, (%): C, 58.6; N, 21.3. FT-*IR(v<sub>max.</sub> cm<sup>-1</sup>):* 3252 (N-H, amid II); 3196(N4-H); 3043(C-H, aril/py); 2996(C-H,CH<sub>3</sub>din py); 2967 (C-H din CH<sub>3</sub> amid II); 1657 (C=O, amid II); 1611 (N-H); 1578 (C=N, azometinic); 1513 (C=C, aril); 1486 (C=C, aril); 1463, 1403(C=C, din py); 1366(C-N); 1299 (C=S) alungire; 1041(N-N); 841(C=S); 830 (1,4-sub,); 620 (py în plan), (Anexa 3, Figura A.24.). RMN (DMSO $d_6$ )  $\delta$  (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz: 2.05, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 2.51, s, 3H (CH<sub>3</sub>C=N); 7.41; 7.42; 7.56; 7.58, m, 4H (fenil); 8.52; 8.54; 8.59; 8.60, m, 4H (piridin); 10.00, s, 1H {HNC(S)}; 10.14, s, 1H {HNC(O)}; 10.60, s, 1H (NH-N=), (Anexa 2, Figura A.1). RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 *MHz:* 12.9, (CH<sub>3</sub>C=N); 24.4, (CH<sub>3</sub>CO); 119.1; 126.1; 132.6; 134.5; 137.4; 144.8 (fenil); 148.9, (azometinic) 121.7; 127.1; 136.9; 149.5; 154.9, (piridin); 168.7, (C=O); 177.8, (C=S), (Anexa 2, Figura A.2). Analizele <sup>15</sup>N-RMN; <sup>1</sup>H-RMN-DOSY (ROESY <sup>1</sup>H) și NOESY <sup>1</sup>H, corelația <sup>15</sup>N-<sup>1</sup>H-HMBC, sunt descrise în surs [134].

Identitatea proprietăților fizice, spectrale și analiza elementală a compusului  $C_{16}H_{17}N_5OS$ , obținut prin două metode, confirmă structura N-{4-[({2-[1-(piridin-2-il)etilidene]hidrazinil}carbonotioil)amino]fenil}acetamidei (**HL**<sup>1</sup>).

Sinteza tiosemicarbazonelor N(4)-substituite  $HL^2$ ,  $HL^3$ ,  $HL^4$ , necesare pentru sinteza compușilor coordinativi, au fost obținute din ciclohexilamină prin metode clasice [135]–[139] conform schemei:



Fig. 2.2. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor HL<sup>2</sup>; HL<sup>3</sup>; HL<sup>4</sup>

*Ciclohexilizotiocianatul* (VI). La un amestec de 9.9 g (0.1 mol) de ciclohexilamină, 10.1 g (0.1 mol) trietilamină și 15 mL benzen se adaugă 11.5 g (0.1 mol) de tiofosgen. Amestecul se agită 3 ore la temperatura camerei, apoi 30 minute la temperatura de 40-55 °C. După puțin timp se observă formarea unui sediment alb-gălbui. Solventul se distilă la presiune redusă ~ 70 % din volumul inițial, apoi sedimentul se filtrează prin pânia Büchner la presiune redusă. Soluția obținută se concentrează, apoi se trece prin coloana cu silicagel (63-200 µm). Coloana se eluează cu hexan până la confirmarea cromatografică a dispariției produsului de reacție. Din soluția obținută se distilă solventul, rămănând un ulei de culoare gălben-pai. Se obțin: 97 % ciclohexilizotiocianatul (VI).  $R_f$ = 0.65 (hexan), p.f.= 218-221 °C ce corespunde datelor din literatură [115].

*N-Ciclohexilhidrazincarbotioamida.* Acest intermediar a fost obținut din ciclohexilizotiocianat și hidrat de hidrazină conform metodelor clasice [56] de sinteză a tiosemicarbazidelor.

Într-un balon conic se plasează 5.0 g (0.1 mol) monohidrat de hidrazină și 25 mL de alcool etilic apoi acesta se răcește într-o baie cu gheață și apă. În continuare se include agitatorul

magnetic se adaugă 14.1 g (0.1 mol) de ciclohexilizotiocianat dizolvat în cantitate minimală de alcool etilic apoi agitarea continuă timp de o oră la temperatura camerei (control cromatografic). *N*-Ciclohexilhidrazincarbotioamida (cristale aciforme incolore) a fost izolată cu un randament de 92 %,  $R_f$ = 0.66 (benzen-etilacetat, 2:1), p.t. = 140-141 °C și corespunde datelor din literatură [121]. *FTIR(v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):* 3333, m, as, (N-H din NH<sub>2</sub>); 3294, m, si, (N-H din NH<sub>2</sub>); 3136, m, lat, (N<sup>4</sup>-H/N<sup>2</sup>-H); 2927, p, as, (C-H din CH<sub>3</sub>); 2852, m, si, (C-H din CH<sub>3</sub>); 1621, p, lat, (δ, N-H); 1517, p; 1492, p; 1446, p; 1347, s; 1310, s; 1299, s; 1269, m; 1255, m; 1231, p; 1193, s; 1152, m; 1111, m; 1063, s, (N-N); 1052, s; 1026, s; 984, s; 930, s, lat; 893, m; 849, m; 813, p; 781, p; 730, m; 661, p, lat; 616, m; 586, p; 522, s; 476, s; 461, s; 436, s. *RMN (DMSOd<sub>6</sub>) δ (ppm)<sup>1</sup>H, 400 MHz:* 8.56, s, 1H(NH-hidrazinic); 7.53, s, 1H(N(4)H); 4.45, q, 2H(NH<sub>2</sub>); 4.03 (s, 1H, CH-Cy), 1.81 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.55 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24 (s, 4H), 1.13 (s, 1H). *RMN (DMSOd<sub>6</sub>) δ (ppm)* <sup>13</sup>*C 100 MHz:* 180.4, (C=S); 51.8, (C-H Cy); 32.7,(CH<sub>2</sub>-Cy); 25.5, (CH<sub>2</sub>-Cy); 25.1(CH<sub>2</sub>-Cy).

#### *N*-Ciclohexil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă ( $HL^2$ )

Amestecul format din 8.65 g (50 mmol) N-cilohexilhidrazincarbotioamidă, 5.35 g (50 mmol) piridin-2-carbaldehidă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 20 mL etanol se refluxează timp de 5 ore și se verifică cromatografic sfârșitul reacției. După confirmarea consumului Ncilohexilhidrazincarbotioamidei se distilă o parte din solvent (~70%) apoi se răcește. Sedimentul se filtrează, se spală cu apă și se recristalizează din etanol. Se obțin: 11.92 g (91%), N-ciclohexil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>2</sup>) (microcristalie albe), p.t.= 142-143 °C  $R_{f}=0.71$  (eluent: benzen-izopropanol, 1:1) [146]. Analiza elementală pentru  $C_{13}H_{18}N_{4}S$ , (%): C, 59.5; N, 21.3; Găsit, (%): C, 59.4; N, 21.3. FTIR(v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3367, m, (N2-H); 3122, m, (N4-H); 3043, s, (C-H, py); 2941, m; 2920, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, cy); 2833, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, cy); 1586, m, (C=N, azometin); 1566, s, (N-H); 1535, m; 1515, p, (C=C, py); 1466, m; 1435, m, (C-C, py); 1334, s; 1308, s; 1295, m; 1265, m, (C=S); 1247, m; 1210, p; 1183, m; 1146, m; 1112, p; 1072, m, (N-N); 999, m; 983, m; 927, m; 884, m; 850, m, (C=S); 821, s; 774, p; 743, m; 667, s; 637, m; 626, m, (γ, py, în plan); 601, m; 538, p; 511, p; 466, m; 447, m; 424, m; 409, m, (Anexa 2, Figura A.2). **RMN** (**DMSOd**<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz: 14.02, 11.66, 8.55, 8.54, 8.27, 8.25, 8.22, 8.12, 7.86, 7.84, 7.82, 7.39, 7.37, 7.36, 4.20, 4.18, 1.88, 1.87, 1.83, 1.74, 1.71, 1.61, 1.59, 1.49, 1.46, 1.43, 1.31, 1.27, 1.24, 1.21, 1.16, 1.12, 1.09, 1.06, 1.03, 1.01, (Anexa 2, Figura A.2). RMN (DMSOd<sub>6</sub>) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz: 176.3, 153.6, 149.8, 142.8, 137.0, 124.6, 120.9, 53.3, 32.1, 25.5, 25.4, (Anexa 2, Figura A.2).

#### *N-Ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>3</sup>)*

Amestecul format din 8.65 g (50 mmol) *N*-cilohexilhidrazincarbotioamidă, 6.05 g (50 mmol) 1-(piridin-2-il)etan-1-onă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 20 mL etanol se refluxează

timp de 7 ore (control cromatografic), se purifică produsul de reacție ca în cazul ligandului HL<sup>2</sup>. Se obțin: 12.99 g (94 %), *N*-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidei (**HL**<sup>3</sup>) (cristale aciforme de culoare galben pal)  $R_f$ = 0.64 (eluent: benzen-etilacetat, 1:2) p.t.= 157-158 °C corespunde cu cel din literatura [146]. Analiza elementală pentru C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 60.8; N, 20.2; Găsit, (%): C, 60.8; N, 20.1. *FTIR(v<sub>max</sub>, cm*<sup>-1</sup>): 3329, m, (N2-H); 3193, m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3043, s, (C-H, py); 2975, s; 2929, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, cy); 2848, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, cy); 1581, m, (C=N, azometinic); 1563, ( $\delta$ , N-H); 1521, p, lat, (C=C, py); 1495, p; 1467, p; 1434, m; 1357, s; 1303, m, lat; 1250, s, (C=S); 782, p; 760, s; 741, m; 657, m; 619, m; 584, p; 556, p; 470, s; 440, s; 409, s (Anexa 2, Figura A.2). *RMN (DMSOd<sub>6</sub>) δ (ppm)* <sup>1</sup>*H*, 400 *MHz*: 14.02, s, 1H(S-H(1%)), 11.66, s, 1H(N<sup>2</sup>-H(99%)), 8.55 (d, *J*=4.6, 1H), 8.24 (t, *J*=8.5, 2H), 7.84 (t, *J*=7.7, 1H), 4.19 (d, *J*=8.0, 1H), 1.86 (t, *J*=8.8, 5H), 1.72 (d, *J*=11.7, 3H), 1.60 (d, *J*=11.2, 1H), 1.52 – 1.37 (m, 3H), 1.26 (dd, *J*=25.4, 13.1, 3H), 1.17 – 1.08 (m, 1H) (Anexa 2, Figura A.2). *RMN* (*DMSOd<sub>6</sub>) δ (ppm)* <sup>13</sup>*C* 100 *MHz*: 177.1(C=S), 155.0(C=N), (C-py):149.0, 148.7, 136.9, 124.4, 121.2, C-Cy: 53.3, 32.0, 25.5, 25.3, 12.7, (Anexa 2, Figura A.2).

### N-Ciclohexil-2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hdrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>4</sup>)

Amestecul format din 8.65 g (50 mmol) N-cilohexilhidrazincarbotioamida, 9.15 g (50 mmol) fenil(piridin-2-il)metanonă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 35 mL etanol se refluxează timp de 9 ore (izolarea și purificarea produsului de reacție - se efecuează analogic ligandului HL<sup>2</sup>). Se obtin: 14.22 g (84 %) N-ciclohexil-2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hdrazin-1carbotioamidă (HL<sup>4</sup>), cristale aciforme de culoare galben pal,  $R_f = 0.82$  (eluent: benzen-etilacetat, 1:2) p.t.= 171-172 °C corespunde datelor din literatura [146]. Analiza elementală pentru C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 67.4; N, 16.5; Găsit, (%): C, 67.4; N, 16.5. *FTIR*(*v<sub>max</sub>*, *cm*<sup>-1</sup>): 3333, m, (N2-H); 3156, s, lat, (N4-H); 3057, s, (C-H, py); 3020, s, (C-H, aril); 2939, s; 2915, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, cy); 2837, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, cy); 1582, s, (C=N, azometinic); 1516, p, lat, (C=C, aril/(δ, N-H)); 1469, p, (C=C, py); 1453, m; 1441, m; 1420, m; 1360, s; 1345, s; 1315, s, lat; 1247, m; 1203, m, (C=S); 1173, m; 1149, s; 1114, p; 1087, s; 1072, m, (N-N); 1045, s; 1026, s; 998, s; 983, s; 947, s; 925, s; 891, s; 862, m, (C=S); 831, m; 796, p, 770, p, (torsiunea inelului, monosub,); 748, s; 702, p; 663, s; 641, m, lat; 606, m, (p, py); 578, m; 530, m; 476, m; 436, s; 428, s. **RMN** (**DMSOd**<sub>6</sub>)  $\delta$  (**ppm**) <sup>1</sup>**H**, 400 MHz: 12.82 (s, 1H), 8.86 (ddd, J=4.9, 1.7, 0.9, 1H), 8.86 (ddd, J=4.9, 1.7, 0.9, 1H), 8.54 (d, J=10.9, 1H), 8.69 - 8.43 (m, 1H), 8.46 (ddd, J=4.9, 2.6, 1.6, 1H), 8.24 (d, J=8.5, 1H), 8.24 (d, J=8.5, 1H), 8.02 (td, J=7.8, 1.8, 1H), 8.08 - 7.87 (m, 1H), 7.60 (tdd, J=11.8, 8.1, 3.5, 2H), 7.48 (dd, J=5.1, 1.9, 2H), 7.48 (dd, J=5.1, 1.9, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 4.18 (dd, J=7.6, 3.3, 1H), 1.72 (d, J=13.2, 2H), 1.60 (d, J=12.8, 1H), 1.46 (dd, J=11.6, 3.0,

1H), 1.27 (t, J=10.4, 2H). *RMN (DMSOd<sub>6</sub>) δ (ppm)* <sup>13</sup>*C* 100 MHz: 176.5, 151.9, 149.3, 143.5, 138.6, 137.4, 129.6, 129.4, 128.9, 126.5, 125.3, 53.6, 32.8, 32.0, 25.5, 25.3, 25.1.

Sinteza tiosemicarbazonelor N(4)-substituite **HL**<sup>5</sup>, **HL**<sup>6</sup>, **HL**<sup>7</sup>. Tiosemicarbazonele HL<sup>5</sup>-HL<sup>7</sup>, necesare pentru sinteza compușilor coordinativi, au fost obținute din hexilamină conform schemei:



Fig. 2.3. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor HL<sup>5</sup>; HL<sup>6</sup>; HL<sup>7</sup>

*Hexilizotiocianatul* (VIII). La un amestec format din 10.1 g (0.1 mol) hexilamină, 20.2 g (0.2 mol) trietilamină și 50 mL THF, răcit cu amestec de gheață și sare, se adaugă cu picătura 11.5 g (0.1 mol) tiofosgen în 20 mL THF timp de 45 min., apoi agitarea continuă la temperatura cameri timp de 3 h. După verficarea cromatografică a consumului aminei inițiale sedimentul format (clorhidratul de trietilamoniu) se filtrează și se spală de 2 ori cu THF. Stratul organic se agită cu soluție de hidrogenocarbonat de sodiu apoi se ursucă cu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru. După distilarea THF-lui și produsului de reacție se obțin:13.87 g (97%), hexilizotioceantul (VII) lichid incolor cu nuață gălbue p.f.= 135-137 °C corespunde datelor din literatură [147]. *FTIR (v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):* 2955, 2928, p, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex); 2857, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex); 2173, 2080, p, lat, (NCS); 1453, m,  $\delta$ , (CH<sub>2</sub>); 1345, m,  $\delta$ , (CH<sub>3</sub>); 726, s, (balansare), 685, s; 641, s; 454, s,

*N-Hexilhidrazincarbotioamida* (IX). Într-un balon conic răcit cu gheață se plasează 5.0 g (0.1 mol) monohidrat de hidrazină și 25 mL de alcool etilic apoi se include agitatorul magnetic se adaugă 17.5 g (0.1 mol) de hexilizotiocianatul (VIII), dizolvat în cantitate minimală de alcool etilic timp de 10 min. apoi agitarea continuă timp de o oră la temperatura camerei. După verficarea cromatografică a consumului hexilizotiocianatului balonul se răcește în frigider timp de 36 ore. Produsul cristalizat se separă prin filtrare și se spală cu eter dietilic rece de 2 ori. Se obțin: 17.10 g (98%), *N*-hexilhidrazincarbotioamidă (IX), cristale albe, p.t.= 50-52 °C corespunde sursei [148]. *FTIR (v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):* 2955, 2928, p. as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex); 2857, m, si,

(C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex); 2173, 2080, p, lat, (NCS); 1453, m, δ, (CH<sub>2</sub>); 1345, m, δ, (CH<sub>3</sub>); 726, s, (balansare), 685, s; 641, s; 454, s.

### *N*-Hexil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>5</sup>)

Amestecul format din 8.75 g (50 mmol) N-hexilhidrazincarbotioamida (IX), 5.35 g (50 mmol) piridin-2-carbaldehidă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 25 mL etanol se refluxează timp de 8 ore (control cromatografic). După confirmarea consumului N-hexilhidrazincarbotioamidei (IX) se distilă solventul, iar produsul de reactie se recristalizează din etanol. Se obtin: 12.69 g (96 %), N-hexil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamida (HL<sup>5</sup>), cristale de culoare alb-pal, p.t.= 102-103 °C R<sub>f</sub>= 0.65 (eluent: benzen-etilacetat, 3:1). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 59.0; N, 21.1; Găsit, (%): C, 59.1; N, 21.1. FTIR(v<sub>max</sub>. cm<sup>-1</sup>): 3376, m, (N2-H); 3141, s, lat, (N4-H); 3043, s, (C-H, py); 2939, s; 2914, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex,); 2852, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex,); 1585, s, (C=N, azometinic); 1514, p, lat, (C=C, aril/( $\delta$ , N-H)); 1465, p, (C=C, py); 1434, p; 1367, s; 1345, s; 1316, s; 1289, m; 1242, p; 1213, p, lat; 1203, m; 1146, m; 1113, m; 1078, m; 1046, s; 1030, m, (N-N); 996, m; 926, m; 886, m; 812, m (C=S); 777, m; 743, m, 722, s; 668, s; 627, p, lat; 604, s, (p, py); 535, m; 514, m; 483, m; 423, s; 408, m. RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ (ppm)<sup>1</sup>H, 400 MHz: 14.17, s, 1H(S-H(4%), 8.60 (ddd, J=4.9, 1.7, 1.0, 1H), 8.09 (dt, J=8.0, 1.0, 1H), 7.91 – 7.73 (m, 1H), 7.37 (ddd, J=7.5, 4.9, 1.2, 1H), 3.70 (dt, J=7.4, 6.0, 1H), 1.70 (t, J=7.4, 1H), 1.49 – 1.23 (m, 3H), 1.01 – 0.75 (m, 2H). **RMN** ((**CD**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**CO**)  $\delta$  (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz: 178.4(C=S), 153.6(C=N), C-py: 149.5, 141.8, 136.3, 123.9, 120.0, C-Hex: 44.0, 31.4, 26.4, 22.3, 13.4.

#### *N-Hexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>6</sup>)*

Amestecul format din 8.75 g (50 mmol) N-hexilhidrazincarbotioamidă (IX), 6.05 g (50 mmol) 1-(piridin-2-il)etan-1-onă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 20 mL etanol se refluxează timp de 12 ore (control cromatografic). După confirmarea consumului *N*hexilhidrazincarbotioamidei (IX) se distilă solventul, iar produsul de reacție se recristalizează din etanol. Se obțin: 13.5 g (97 %) N-hexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (**HL**<sup>6</sup>), cristale de culoare alb-pal, p.t.= 64-65 °C;  $R_f = 0.70$  (eluent: benzen-etilacetat, 3:1). Analiza elementală pentru C14H22N4S, (%): C, 60.4; N, 20.1; Găsit, (%): C, 60.3; N, 20.0. FTIR(v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3330, m, (N2-H); 3268, s; 3112, s, lat, (N4-H); 3063, s, (C-H, py); 2950, s; 2926, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex,); 2855, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex,); 1612, s, (δ, N-H); 1579, s, (C=N, azometinic); 1564, s; 1528, p, lat, (C=C, aril); 1432, p, (C=C, py); 1360, m; 1287, m; 1257, s; 1237, s; 1216, m; 1192, s; 1148, s; 1098, s; 1088, s; 1069, s; 1046, s, (N-N); 1028, s; 992, s; 985, s; 965, s; 890, m; 846, m; 777, p; 759, s; 741, p; 723, s; 666, s; 654, s; 620, s; 574, m; 550, m, lat; 482, s; 432, s; 407, m. **RMN** ((**CD**)<sub>2</sub>**CO**)  $\delta$  (**ppm**) <sup>1</sup>**H**, 400 MHz: 14.35 s, 1H(S-H(17%)), 9.38 (s, 1H), 8.60 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.4, 4.8, 1.1 Hz, 2H), 3.71 (dt, J = 7.3, 6.1 Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.70 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.56 – 1.22 (m, 5H), 0.99 – 0.81 (m, 3H), *RMN* ((*CD*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>*CO*)  $\delta$  (*ppm*) <sup>13</sup>*C* 100 *MHz*: 178.7(C=S), 155.0(C=N), C-py: 152.9, 148.6, 147.7, 147.3, 137.9, 136.8, 136.1, 124.3, 124.2, 123.7, 120.3, C-Hex: 44.1, 43.7, 31.4, 26.4, 22.4, 21.3, 13.4, 10.7.

### *N-Hexil-2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>7</sup>)*

Amestecul format din 8.75 g (50 mmol) N-hexilhidrazincarbotioamida (IX), 9.15 g (50 mmol) fenil(piridin-2-il)metanonă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 25 mL etanol se refluxează de 15 ore (control cromatografic). După confirmarea consumului *N*timp hexilhidrazincarbotioamidei (IX) se distilă solventul iar produsul de reacție se recristalizează din etanol. Se obțin: 15.66 g (92 %) N-hexil-2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (**HL**<sup>7</sup>), cristale de culoare galbenă-pal, p.t.= 99-100 °C  $R_f$ = 0.68 (eluent: benzen-etilacetat, 3:1). Analiza elementală pentru C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 67.0; N, 16.4. Găsit, (%): C, 67.0; N, 16.3. FTIR(v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3330, m, (N2-H); 3229, s, lat, (N4-H); 3044, s, (C-H, py); 2954, s; 2924, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex,); 2849, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex,); 1594, s, (\delta, N-H); 1561, s, (C=N, azometinic); 1532, p, lat, (C=C); 1475, m; 1454, p; 1426, p; 1308, m; 1266, s; 1220, p; 1176, m; 1146, m; 1110, m; 1094, s; 1067, m; 1025, s; 989, p; 887, s; 827, m; 795, m; 770, s; 746, s; 728, s; 697, p; 671, s; 658, m; 622, s; 601, s; 516, m; 457, s; 441, s; 405, s. **RMN** (**CDCl**<sub>3</sub>) δ (ppm)<sup>1</sup>H, **400** MHz: 13.6, s, 1H (<sup>+</sup>N-H), 7.78 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.76 (ddd, J = 20.4, 13.5, 6.8Hz, 2H), 1.72 (dq, J = 22.2, 7.3 Hz, 2H), 1.50 – 1.24 (m, 5H), 0.91 (t, J = 6.1 Hz, 3H). *RMN* (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz: 178.1 (C=S), 152.4 (C=N), C-Ph/C-py: 148.69, 142.39, 137.74, 137.15, 129.17, 129.12, 128.63, 128.52, 126.10, 124.14, C-Hex: 44.42, 31.56, 31.50, 29.15, 28.89, 26.68, 26.61, 22.62, 22.57, 14.09, 14.01.

Analiza elementală și datele spectrale (FT-IR și RMN) confirmă formula structurală a tiosemicarbazonelor HL<sup>5</sup>; HL<sup>6</sup>; HL<sup>7</sup>obținute (Figura 2.3).

Sinteza tiosemicarbazonelor N(4)-substituite  $HL^8$ ,  $HL^9$ ,  $HL^{10}$ . Tiosemicarbazonele  $HL^8$ - $HL^{10}$ , necesare pentru sinteza compușilor coordinativi, au fost obținute din 2-amino-2metilpropan prin metode clasice conform schemei din Figura 2.4.



Fig. 2.4. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor HL<sup>8</sup>, HL<sup>9</sup> și HL<sup>10</sup>

*terț-Butilizotiocianatul* (**X**). La un amestec de 7.3 g (0.1 mol) de 2-metilpropan-2amină, 8.4 g (0.1 mol) hidrogenocarbonat de sodiu și 10 mL apă se picură cu agitare 11.5 g (0.1 mol) de tiofosgen dizolvat în 10 mL hexan. Amestecul se agită 2 ore la temperatura camerei, apoi 20 minute la temperatura de 40-50 °C. Stratul organic se separă se usucă și se distilă o parte de solvent (~80%). Soluția concentrată se introduce în coloana cu silicagel, apoi se eluează cu hexan. Eluția continuă până când ultemele picături nu mai conțin produs de reacție (control cromatografic). Din soluția obținută se distilă solventul din produsul de reacție, se obțin: 11.04 g (96 %), *terț*-butilizotiocianatul (**X**), un ulei de culoare slab gălbuie,  $R_f$ = 0.75 (eluent: benzen), p.f.=86-87 °C corespunde datelor spectrale din literatura de specialitate [112].

*N-terț-Butilhidrazincarbotioamida* (XI). Într-un balon conic se plasează 5.0 g (0.1 mol) monohidrat de hidrazină (98 %) și 25 mL de alcool etilic, apoi acesta se răcește într-o baie cu gheață și apă. În continuare se include agitatorul magnetic, se adaugă 11.5 g (0.1 mol) de *terț*-butilizotiocianat (X), dizolvat în cantitate minimală de alcool etilic timp de 10 min. apoi agitarea continuă timp de o oră la temperatura camerei. După verificarea cromatografică a consumului *terț*-butilizotiocianatului (X) balonul se răcește în frigider timp de 25 ore. Produsul căzut se separă prin filtrare și se spală cu eter dietilic rece de 2 ori. Se obțin: 13.81 g (94%), *N-terț*-butilhidrazincarbotioamida (XI), cristale albe, p.t.=138-140, corespunde sursei [149]. *FTIR(v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):* 3336 m (N-H, as, NH<sub>2</sub>), 3309 m (N-H, si, NH<sub>2</sub>); 3194 lat, m, legătrui de hidrogen (N4-H, N2-H); 2964 (C-H, as CH<sub>3</sub>), 2923 (C-H, si CH<sub>3</sub>); 1614 s ( $\delta$ , N-H,); 1501 p ( $\delta$ , CH<sub>3</sub>); 1395 m; 1358 p (CH<sub>3</sub>, îndoire); 1276 m; 1230 p (C=S); 1059 m (N-N); 1005 m; 870 p (CH<sub>3</sub> în afara

planului); 810 p (C=S); 718 m; 565 p; 484 s. *RMN* (*CDCl<sub>3</sub>*) δ (*ppm*) <sup>1</sup>*H*, 400 *MHz*: 1.5, s, 9H(CH<sub>3</sub>); 3.89, s, 2H (NH<sub>2</sub>); 7.52, s, 1H {HNC(S)}; 7.98, s, 1H (NH-N=). *RMN* (*CDCl<sub>3</sub>*) δ (*ppm*) <sup>13</sup>*C* 100 *MHz*: 29.15 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; 52.84 C(Me)<sub>3</sub>; 180.30, (C=S).

### *N-terț-Butil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>8</sup>)*

Amestecul format din 7.35 g (50 mmol) N-tert-butilhidrazincarbotioamidă (XI), 5.35 g (50 mmol) piridin-2-carbaldehidă, 1 mL de acid acetic glacial și 25 mL etanol se refluxează timp de 6 ore (control cromatografic). Sedimentul se filtrează și se recristalizează din etanol. Se obtin: 10.63 g (90%) *N-terț*-butil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamida (**HL**<sup>8</sup>), cristale aciforme de culoare galben pal, p.t.= 122-123 °C; R<sub>f</sub>= 0.51 (eluent: benzen-etilacetat, 3:1). Analiza elementală pentru C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 55.9; N, 23.7; Găsit, (%): C, 55.8; N, 23.7. FTIR(v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3329, m, (N4-H); 3148, m, lat, (N2-H); 3054, s, (C-H, aril); 2996, s; 2903, s, as (C-H, din CH<sub>3</sub>); 2926, s, si, (C-H, din CH<sub>3</sub>); 1581, s, (N-H); 1564, s, (C=N, azometinic); 1529, m, (C=C, aril); 1513, p, (C=C); 1467, p; 1447, p; 1435, m; 1410, m, lat; 1369, s; 1358, s; 1321, s; 1295, s; 1260, m, lat, (C=S); 1213, s; 1177, p, lat; 1148, s; 1102, m; 1079, m, (N-N); 1047, s; 1007, s; 987, s; 961, s; 937 s; 889, s; 878, m, (C=S); 818, s; 776, p; 742, m; 722, s; 670, m; 619, p; 571, p; 533, s; 513, p: 452, p; 410, p. **RMN** (**CDCl**<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz: 1.62, s, 9H(CH<sub>3</sub>); 7.04, s, 1H, (HC=N); 7.31, t, 1H, J=5.0 Hz (C-H, py); 7.40, d, 1H, J=7.8 Hz, (C-H, py); 7.82, m, 1H, dd, J=15.6 Hz și 7.8 Hz(C-H, py); 8.65, s, 1H, (N4-H); 8.73, s, (C-H, py); 9.38, s, 1H, (N2-H); 14.15, s, 1H, (S-H, 71%). **RMN** (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz: 176.8, 176.0, 152.2, 149.0, 148.5, 137.1, 131.4, 125.2, 124.2, 123.6, 120.7, 54.0, 53.4, 28.9, 28.8.

#### *N-tert-Butil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>9</sup>)*

Amestecul format din 8.82 g (60 mmol) N-terţ-butilhidrazincarbotioamidă (**XI**), 7.26 g (60 mmol) 1-(piridin-2-il)etan-1-onă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 35 mL etanol se refluxează timp de 8 ore, apoi se răceşte. Sedimentul se filtrează, se recristalizează din etanol. Se obțin: 13.22 g (88%), *N-terţ*-butil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (**HL**<sup>9</sup>), cristale aciforme de culoare galben pal, p.t.= 130-131 °C; R<sub>f</sub>= 0.59 (eluent: benzen-etilacetat, 3:1). Analiza elementală pentru C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 57.5; N, 22.3; Găsit, (%): C, 57.5; N, 22.2. *FTIR(v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):* 3293, m, (N4-H); 3180, m, lat, (N2-H); 3048, s, (C-H, py); 3000, s; 2968, m, as, (C-H, din CH<sub>3</sub>); 2919, s, si, (C-H, CH<sub>3</sub>); 1577, m, (N=C, azometin); 1566, s, (δ, N-H); 1532, p, C=C, py; 1500, p; 1465, p, C=C, py; 1438, m; 1394, p; 1361, p; 1312, p; 1284, s; 1258, m; 1213, m; 1175, p; 1152, s; 1117, s; 1101, s; 1065, s; 1044, m, (N-N); 1014, s; 991, s; 925, s; 887, s; 836, m, (C=S); 775, p; 736, m; 719, s; 663, m, lat; 622, s, deformare, inel py; 600, m; 557, m; 527, m; 463, s; 433, s; 412, s; 402, s. *RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)*<sup>11</sup>*H*, 400 *MHz:* <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 14.33, 8.74, 8.73, 8.61, 8.60, 8.51, 7.91, 7.89, 7.85, 7.80, 7.75, 7.73, 7.71, 7.53, 7.51, 7.34, 7.31, 7.29, 2.38, 2.37, 1.62, 1.61. *RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)* <sup>13</sup>*C* 100 *MHz:* 176.1, 154.4,

152.9, 148.7, 147.9, 137.3, 136.5, 136.3, 123.9, 123.8, 123.5, 120.0, 53.7, 53.1, 28.9, 28.8, 22.3, 11.3.

# N-terț-Butil-2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă ( $HL^{10}$ )

Amestecul format din 5.88 g (40 mmol) N-tert-butilhidrazincarbotioamidă (XI), 7.32 g (40 mmol) fenil(piridin-2-il)metanonă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 30 mL etanol se refluxează timp de 11 ore (se verifică cromatografic sfârsitul reactiei). După confirmarea consumului N-tert-butilhidrazincarbotioamidei (XI) amestecul reactant se răcește, sedimentul se filtrează se recristalizează din etanol. Se obțin: 11.99 g (96%) N-terț-butil-2-[fenil(piridin-2il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>10</sup>), cristale aciforme de culoare galben pal, p.t.= 141-142 °C;  $R_f = 0.63$  (eluent: benzen-etilacetat, 3:1). Analiza elementală pentru  $C_{17}H_{20}N_4S$ , (%): C, 65.3; N, 17.9; Găsit, (%): C, 65.2; N, 17.8. FTIR(v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3322, p, (N<sup>4</sup>-H); 3148, m, lat, (N<sup>2</sup>-H); 3052, s, (C-H, py); 2986, s, (C-H, Ar); 2962, m, as, (C-H, CH<sub>3</sub>); 2923, s, si, (C-H, CH<sub>3</sub>); 1583, m, (C=N, azometin); 1570, s, (δ, N-H); 1521, p, lat, (C=C, py, Ar); 1460, m, (C=C, Ar); 1448, m; 1440, m, (C-C, Aril); 1427, m; 1392, m; 1361, m; 1317, s; 1302, s; 1272, s; 1251, s, (C=S); 1217, m; 1200, m; 1165, p lat; 1156, p; 1105, p; 1089, m; 1070, m, (N-N); 1046, m, (C-H, în plan); 1028, m; 1000, m; 949, m; 921, s; 904, s; 832, p, (C=S); 798, p, (Aril, mono substituit); 775, p, (Aril, mono substituit); 746, s; 718, s; 698, p; 665, m; 640, p; 628, m, py; 605, m; 582, p; 489, m; 472, p; 439, m; 411, s; 405, s; 397, s; 378, s. **RMN** (**CDCl**<sub>3</sub>) δ (ppm)<sup>1</sup>H, 400 *MHz*:13.30, 8.86, 8.85, 8.74, 8.62, 8.59, 8.58, 7.88, 7.85, 7.83, 7.81, 7.80, 7.80, 7.78, 7.78, 7.76, 7.74, 7.74, 7.58, 7.56, 7.53, 7.52, 7.51, 7.50, 7.46, 7.46, 7.45, 7.45, 7.40, 7.39, 7.39, 7.38, 7.37, 7.32, 7.30, 7.29, 1.66, 1.62. **RMN** (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz: 176.5, 175.9, 154.8, 152.4, 149.4, 148.7, 147.5, 141.5, 137.7, 137.0, 136.4, 130.8, 130.1, 129.6, 129.1, 128.9, 128.6, 128.52, 125.9, 124.0, 123.7, 121.8, 53.8, 53.4, 28.9, 28.8.

Analiza elementală și datele spectrale (FT-IR, RMN) confirmă structura tiosemicarbazonelor  $HL^8$ ,  $HL^9$ ;  $HL^{10}$ , menționate în (Figura 2.4).

#### 2.2 Metode de sinteză a combinațiilor coordinative

Sinteza tiosemicarbazonelor  $HL^{1}-HL^{10}$  a fost efectuată conform metodelor clasice de condensare a tiosemicarbazidelor corespunzătoare cu compușii carbonilici conform schemelor de sinteză (Figura 2.1-2.7). Compușii coordinativi ai unor metale 3*d* au fost obținuți la interacțiunea directă a sărurilor de metale respective cu tiosemicarbazonele *N*(4) susbtituite 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.

Într-un balon cu fund rotund, dotat cu refrigerent ascendent, se adaugă (1 echivalent) de sare de metal dizolvată în amestec de apă și etanol la o încălzire ușoară la baia de apă, apoi se adaugă (1 echivalent/2 echivalenți) de tiosemicarbazonă dizolvată în EtOH. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează la agitator magnetic. Din amestecul reactant se depune o substanță solidă microcristalină, care se filtrează prin intermediul pâlniei Schott la presiune redusă, apoi se usucă într-un exicator cu vid în prezență de CaCl<sub>2</sub> anhidru până la o masă constantă. În cadrul sintezelor a fost măsurat pH-ul soluției. În următorul șir va fi prezentat pH-soluțiilor: în cazul Cl<sup>-</sup>; Br<sup>-</sup>; NO<sub>3</sub><sup>-</sup>; ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> regăsinduse în diapazonul 0.91-2.10; în cazul sărurilor de CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> pH fiind în diapazonul 4.09-5.02.

# Sinteza [ $Cu(L^1)Br$ ] (1)

Compusul coordinativ (1) a fost sintetizat conform metodicii generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol) CuBr<sub>2</sub> dizolvate în 2 mL EtOH la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3274 g (1 mmol) **HL**<sup>1</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire usoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Se obține: 0.3903 g,  $\eta$ = 80 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg - 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg - 0.5 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{16}H_{18}BrCuN_5O_2S$ : C(40.90/40.85%) calculat/determinat pentru H(3.43/3.48%) Cu(13.52/13.41%) N(14.91/14.86%) S(6.82/6.70%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 13.2 µS·cm<sup>-1</sup>[150]; **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm*<sup>-1</sup>): 3516, s, lat, (O-H, legături de hidrogen); 3318, m, (N-H, amid II)/(N<sup>4</sup>-H); 3158, s; 3071, s, (C-H, aril); 2993, s, as, (C-H, din CH<sub>3</sub>); 2960, s, si, (C-H, din CH<sub>3</sub>); 1667, m, (C=O, amid II); 1630, s, (C=N, azometin); 1607, s, (δ, N-H); 1593, s; 1555, p, (C=C, aril); 1511, p; 1502, p; 1454, p: 1399, p; 1372, m; 1338, s; 1324, s; 1312, m; 1238, m, lat; 1192, s; 1169, s; 1155, m; 1128, s; 1108, m; 1084, m, (=N-N=) [151]; 1024, s; 830, p, lat, (1,4-sub, aril); 776, p; 742, s; 670, s; 652, s; 631, s, (p, py); 608, s; 600, s; 564, s; 536, s; 517, p; 481, s; 446, s; 415, m. Sinteza  $[Cu(L)^{T}Cl]$  (2)

Compusul coordinativ (2) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O dizolvate în 3 mL EtOH la o încălzire usoară la baia de apă, apoi se adaugă 0.3274 g (1 mmol) HL<sup>1</sup> în 5 mL EtOH. Din filtrat peste ~ 4 zile se obțin monocristale de culoare verde. Se obține: 0.3743 g,  $\eta$ = 88 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 4.5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{32}H_{34}Cl_2Cu_2N_{10}O_3S_2$ : calculat/determinat C(45.17/45.10%) pentru H(3.79/3.70%) Cu(14.94/14.87%) N(16.46/16.51%) S(7.54/7.60%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 10.6  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. *FT-IR*, ( $v_{max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3509 s, 3330 m, 3155 s, 3072 s, 2972 s, 1667 m, 1629 s, 1593 s, 1557 p, 1502 p, 1399 p, 1243 m, lat, 1193 s, 1169 s, 1155 m, 1128 m, 1085 m 1025 s, 831 p, 778 p, 671 s, 652 s, 631 s, 564 s, 536 s, 517 m, 446 s, 414 s. La recristalizarea din soluție hidroalcoolică se obțin monocristaleu care au fost anlizate prin difracția razelor X pe moncristal confirmând structura mononucleară a compusului coordinative  $[Cu(L^1)Cl] \cdot H_2O$  (Figura 3.4, Anexa 1). Datele cristalografice sunt descrise în Anexa 1.

#### Sinteza [ $Cu(L)^{l}CH_{3}COO$ ](3)

Într-un balon cu fund rotund, dotat cu refrigerent ascendent, se adaugă 0.1996 g (1 mmol) Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O dizolvate în 4 mL apă și 6 mL EtOH la o încălzire usoară la baia de apă, apoi se adaugă 0.3274 g (1 mmol) **HL**<sup>1</sup> în 5 mL EtOH. Amestecul obtinut se omogenizează și se refluxează 2 ore la agitator magnetic. Din amestecul reactant se depune o substanță solidă microcristalină, care se filtrează prin intermediul pâlniei Schott la presiune redusă, apoi se usucă într-un exicator cu vid în prezență de CaCl<sub>2</sub> anhidru până la o masă constantă. Din filtrat, peste ~ 6 zile, se obțin monocristale de culoare verde-deschisă, care au fost analizate cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal. Se obține: 0.3816 g,  $\eta$ = 85 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg -4 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{18}H_{19}CuN_5O_3S$ : calculat/determinat pentru C(48.15/48.10 %) H(4.27/4.36 %) Cu(14.15/14.29%) N(15.60/15.64 %) S(7.14/7.19 %). Conductivitate specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 15.6  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. *FT-IR*, ( $v_{max}$  cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>): 3289 m, 3262 m, 3151 s, 3054 s, 3000 s, 2926 s, 2835s , 1667 p, 1604 m, 1585 p, 1563 p, 1495 p, 1451m, 1386 p, 1331 p, 1276 m, 1249, 1193s, 1162 p, 1150 m, 1083s, 1018 s, 834 p, 778 p, 742 m, 675 m, 620 s, 562 s, 522 s, 447 s, 410 s. Structura cristalină a compusului coordinativ  $[Cu(L)^{l}CH_{3}COO](3)$ , a fost confirmată cu ajutorul difracție razelor X pe monocristal, (Figura 3.5). Datele cristalografice sunt descrise în Anexa 1. Sinteza  $[Cu(L^1)(H_2O)]NO_3(4)$ 

Compusul coordinativ (**4**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O dizolvate în 5 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3274 g (1 mmol)  $\mathbf{HL}^1$  în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă, Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Solidul obținut a fost recristalizat din DMF, iar din filtrat peste ~ 40 de ore se obțin monocristale de culoare verde închisă. Solidul obținut se usucă într-un exicator cu vid în prezență de CaCl<sub>2</sub> anhidru până la o masă constantă. Se obține: 0.3692 g,  $\eta$ = 68 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 3 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.5 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>CuN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: calculat/determinat pentru C(42.02/42.10%) H(4.64/4.68 %) Cu(11.70/11.85 %) N(18.05/18.14 %) S(5.90/5.94 %). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 54.5  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3521, s, lat (O-H); 3267, s, (N-H, amid II); 3105, s, (N<sup>4</sup>-H); 3059, s, (C-H, aril); 2964, s, as, (C-H, CH<sub>3</sub>); 2926 s, si, (C-H, CH<sub>3</sub>); 1667, m, (C=O, amid II); 1643, p, lat, (C=O, din DMF); 1612, m, (C=N, azometin); 1563, s (C=C, aril); 1531, m; 1508, p, ( $\delta$ , N-H); 1451, p; 1423, s; 1408, s; 1361, p; 1309, p; 1276, m; 1251, m; 1191, s; 1165, s; 1155, s; 1118, s; 1102, s; 1078, s, (N-N); 1042, s; 965, s; 837, p, lat, (1,4-sub, aril); 818, s, (C=S); 792, s; 769, p; 739, m; 712, s; 688, p; 652, m; 612, s,  $\rho$ (py) [152]; 566, s; 518, p; 481, s; 447, s; 415, m. **ESI-MS(pozitiv):** *m/z* 389; 457. Sinteza /*Cu*(*L*<sup>1</sup>/(*H*<sub>2</sub>*O*)*2*/*ClO*<sub>4</sub> (**5**)

Compusul coordinativ (**5**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol) Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3274 g (1 mmol) **HL**<sup>1</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Solidul obținut se usucă într-un exicator cu vid în prezență de CaCl<sub>2</sub> anhidru până la o masă constantă. Se obține: 0.4453 g,  $\eta$ = 82 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.5 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>CuN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: calculat/determinat pentru C(35.36/35.39%) H(4.08/4.10%) Cu(11.69/11.71%) N(12.89/12.92%) S(5.90/5.91%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 43.4 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3595, s, lat (O-H); 3331, s, (N-H, amid II); 3156, s, (N<sup>4</sup>-H); 3113, s, (C-H, aril); 3089, s, as, (C-H, CH<sub>3</sub>); 3035 s, si, (C-H, CH<sub>3</sub>); 1652, m, (C=O, amid II); 1608, m, (C=N, azometin); 1567, s (C=C, aril); 1511, m; ( $\delta$ , N-H); 1491, m; 1451, p; 1401, s; 1361, p; 1309, p; 1276, m; 1251, m; 1191, s; 1165, s; 1155, s; 1118, s; 1102, s; 1068, s (v<sub>3</sub>, ClO<sub>4</sub>) [153]; 1019, m, (=N-N=); 965, s; 837, p, lat, (1,4-sub, aril); 818, s, (C=S); 792, s; 769, p; 739, m; 712, s; 688, p; 652, m; 612, s,  $\rho$ (py); 566, s; 518, p; 481, s; 447, s; 415, m.

### Sinteza [ $Cu(L^2)Br$ ] (6)

Compusul coordinativ (6) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol) CuBr<sub>2</sub> dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2624 g (1 mmol)  $HL^2$  în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă care la recristalizare din EtOH peste aproximativ 3 zile se obțin monocristale de culoare verde în formă de prisme. Se obține: 0.5918 g,  $\eta$ = 86 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrCuN<sub>4</sub>S:

calculat/determinat pentru C(38.57/38.52%) H(4.23/4.21%) Cu(15.70/15.73%) N(13.84/13.86%) S(7.92/7.96%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 46.4 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, ( $v_{max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3204, m, (N<sup>4</sup>-H); 3100, s, 3042, s, (C-H, py); 2924, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2852, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1613, s ( $\delta$ , N-H); 1598, s, (C=N, azometin); 1573, p, lat, (C=C, py); 1563, p; 1538, m; 1471, p, (C-C); 1446, p; 1424, s; 1368, s; 1336, m; 1320, s; 1297, s; 1272, m; 1255, s; 1230, p; 1194, m; 1161, s; 1141, s; 1079, m (N-N); 1053, s; 1017, s; 975, s; 938, m; 883, s; 849, s; 772, m; 738, m; 720, m; 694, m; 643, m; 575, m, 510, m; 479, s; 455, s; 425, s; 416, s; 409, s.

# Sinteza $[Cu(L^2)(H_2O)Cl](7)$

Compusul coordinativ (7) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2624 g (1 mmol) HL<sup>2</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă, care la recristalizare din EtOH peste aproximativ 3 zile se obțin monocristale de culoare verde în formă de prisme. Se obține: 0.3368 g,  $\eta = 89$  %. Solubilitatea în EtOH=10 mg - 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg - 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{13}H_{19}ClCuN_4OS$ : calculat/determinat pentru C(41.27/41.22%) H(5.06/5.01%) Cu(16.79/16.70%) N(14.81/14.88%) S(8.47/8.42%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 87.4 µS·cm<sup>-1</sup>. FT-IR, (v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3209, m, lat (H-OH); 3104, s,( N<sup>4</sup>-H); 3045, s, (C-H, py); 2983, s, as, (C-H, (CH<sub>3</sub>); 2960, s, si, (C-H, (CH<sub>3</sub>); 2927, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2853, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1612, s (δ, N-H); 1596, (δ, H-OH); 1574, p, (C=N, azometin); 1564, p, lat, (C=C, py); 1540, p; 1471, p; 1446, p, (C-C); 1413, s; 1335, s; 1319, m; 1297, s; 1272, m; 1254, s; 1230, p; 1193, m; 1162, s; 1141, s; 1077, m (N-N); 1054, s; 1017, s; 976, s; 940, m; 907, s; 883, s; 844, s; 775, p; 738, p, lat; 723, m; 694, m; 643, m; 576, m; 511, m; 478, s; 454, s; 419, m; 410, m.

# Sinteza [ $Cu(L^2)CH_3COO$ ] (8)

Compusul coordinativ (**8**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol) Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL H<sub>2</sub>O, apoi se adaugă 0.2624 g (1 mmol) **HL**<sup>2</sup> în 8 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3302 g,  $\eta$ = 86 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>15</sub>H<sub>2</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: calculat/determinat pentru C(46.92/46.95%) H(5.25/5.30%) Cu(16.55/16.54%) N(14.59/14.52%) S(8.35/8.38%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 34.1 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3176, m, (N<sup>4</sup>-H); 3055, s, (C-H, py); 2920, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2847, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1587, p, lat (COO)/( $\delta$ , N-H); 1564, m, (C=N, azometin); 1515, p, (C=C, py); 1475, m; 1441, m; 1384, m, (C-C); 1370, m; 1351, m; 1332, p; 1313, s; 1273, p; 1252, p; 1237, p, as(COO); 1218, p; 1188, s; 1170, s; 1152, s; 1135, p; 1105, m; 1091, p, lat, si(COO); 1047, s (N-N); 1017, s; 976, s; 952, s; 927, s; 895, m; 879, m; 845, s; 784, s; 759, p; 741, p; 728, p; 701, s; 674, p; 638, p; 622, s; 568, p; 517, p; 488, s; 456, s; 436, s; 414, s.

# Sinteza [ $Cu(L^2)NO_3$ ] (9)

Compusul coordinativ (9) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2624 g (1 mmol) **HL<sup>2</sup>** în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3134 g,  $\eta$ = 81 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>CuN<sub>5</sub>OS: calculat/determinat pentru C(40.35/40.39%) H(4.43/4.40%) Cu(16.42/16.49%) N(18.10/18.15%) S(8.29/8.20%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 69.2 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3200, m, (N<sup>4</sup>-H); 3022, s, (C-H, py); 2931, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2852, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1587, p, lat ( $\delta$ , N-H)/(C=N, azometin); 1536, m, (C=C, py); 1475, m; 1445, m; 1401, m, (C-C); 1346, p; 1273, p, lat, (v<sub>1</sub>NO<sub>3</sub>); 1229, m; 1188, s; 1154, s; 1141, s; 1075, m, (v<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>); 1010, m (N-N); 974, s; 923, s; 885, m; 821, s; 805, s; 771, m; 738, m; 644, m; 572, m, 514, m; 415, m.

# Sinteza $[Cu(L^2)H_2O]ClO_4$ (10)

Compusul coordinativ (C15) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol) Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2624 g (1 mmol) **HL**<sup>2</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă. Se obține: 0.3804 g,  $\eta$ = 86 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>CuN<sub>5</sub>OS: calculat/determinat pentru C(35.30/35.35%) H(4.33/4.39%) Cu(14.36/14.31%) N(12.66/12.69%) S(7.25/7.20%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 89.1 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3518, s, (O-H, din H<sub>2</sub>O); 3262, m, (N<sup>4</sup>-H); 3044, s, (C-H, py); 2933, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2856, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1599, p, lat ( $\delta$ , N-H)/(C=N, azometin); 1568, m, (C=C, py); 1536, p, lat; 1478, m; 1448, s; 1424, m, (C-C); 1362, m; 1247, s; 1322, m; 1307, s; 1280, s; 1256, s; 1233, m; 1191, s; 1163, s, (N-N); 1073, p; 1042, p, lat (v<sub>3</sub>, Cl-O, din ClO<sub>4</sub>); 977, s; 928, m, (v<sub>4</sub>, Cl-O, din ClO<sub>4</sub>) monodentat; 887, m; 775, m; 744, m; 732, s; 645, s; 620, m, 578, s; 516, m, 467, s; 441, s; 413, s.

Sinteza  $[Ni(L^2)Cl](11)$ 

Compusul coordinativ (**11**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2377 g (1 mmol) NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2624 g (1 mmol) **HL**<sup>2</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare bordo. Se obține: 0.3093 g,  $\eta$ = 87%. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>NiS: calculat/determinat pentru C(43.92/43.95%) H(4.82/4.80%) N(15.76/15.70%) Ni(16.51/16.58%) S(9.02/9.10%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 84.1 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3217, m, (N<sup>4</sup>-H); 3169, s; 3140, s; 3109, s; 3051, s, (C-H, py); 3007, s, as, (C-H, ald.); 2980, s, si, (C-H, ald.); 2933, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2848, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1610, m, ( $\delta$ , N-H); 1598, s, (C=N, azometin); 1564, p; 1547, p; 1472, p; 1446, m; 1395, s; 1321, m; 1266, m; 1253, m; 1235, p; 1218, m; 1197, m; 1152, m; 1104, s; 1091, m; 1052, s, (N-N); 1016, s; 975, m; 930, m; 890, m; 883, m; 768, m; 744, m; 706, p, lat; 654, s; 641, s; 623, s; 595, s; 573, s; 518, m; 474, s; 458, s; 426, m; 414, m.

Sinteza [ $Co(L^2)_2$ ]Cl (12)

Compusul coordinativ (**12**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:2. Se iau 0.2379 g (1 mmol) CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 3 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.5247 g (2 mmol) **HL**<sup>2</sup> în 6 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din filtrat se obțin un solid microcristalin de culoare roșie. Se obține: 0.5278 g,  $\eta$ = 82 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1.5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.5 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClCoN<sub>8</sub>OS<sub>2</sub>: calculat/determinat pentru C(49.17/49.11%) H(5.71/5.62%) Co(9.28/9.19%) N(17.64/17.84%) S(10.10/10.19%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 174.2 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm*<sup>-1</sup>): 3329, m, (H<sub>2</sub>O); 3147, m, (N<sup>4</sup>-H); 3003, s, (C-H, py); 2925, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2850, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1603, m, ( $\delta$ , N-H); 1569, m, (C=N, azometin); 1548, m; 1524, s; 1484, m; 1448, p; 1422, p; 1366, s; 1344, s; 1247, s; 1218, m; 1189, s; 1147, p; 1119, m; 1106, s; 1071, s; 1007, s; 909, s; 885, m; 861, s; 760, m; 740, s; 686, s; 654, s; 639, s; 624, s, 563, m; 530, s; 505, s; 468, s; 448, m; 425, m; 404, s.

# Sinteza $[Fe(L^2)_2]Cl$ (13)

Compusul coordinativ (**13**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:2. Se iau 0.2703 g (1 mmol) FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 6 mL EtOH, apoi se adaugă 0.5248 g (2 mmol) **HL<sup>2</sup>** în 8 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă. Se obține: 0.4993 g,  $\eta$ = 79 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClFeN<sub>8</sub>S<sub>2</sub>:
calculat/determinat pentru C(49.41/49.46%) H(5.74/5.70%) Fe(8.84/8.89%) N(17.73/17.78%) S(10.15/10.26%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 129.4  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, ( $v_{max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3399, m, lat, (H<sub>2</sub>O); 3198, m, (N<sup>4</sup>-H); 3055, s, (C-H, py); 2928, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2852, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1666, s, ( $\delta$ , N-H); 1599, s, (C=N, azometin); 1568, p, (C=C, py); 1529, p; 1468, m; 1447, m; 1346, m; 1283, m; 1256, m; 1150, m; 1073, m; 1008, m; 889, m; 850, m; 772, m; 740, m; 707, m; 696, m; 655, s; 641, s; 619, s; 597, s; 568, s; 505, s; 444, s; 419, s; 414, s; 405, s.

#### Sinteza $[Mn(L^2)_2]$ (14)

Compusul coordinativ (14) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:2. Se iau 0.1979 g (1 mmol) MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.5248 g (2 mmol) HL<sup>2</sup> în 8 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă. Se obține: 0.5775 g,  $\eta$ = 90 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>MnN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: calculat/determinat pentru C(52.40/52.47%) H(6.60/6.69%) Mn(8.56/8.50%) N(17.46/17.61%) S(9.99/9.81%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 12.1 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3498, m, lat, (H<sub>2</sub>O); 3445, m, (O-H din C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH); 3368, m, (N<sup>4</sup>-H); 3190, s, as, (C-H, CH<sub>3</sub>); 3137, s, si, (C-H, CH<sub>3</sub>); 3047, s, (C-H, py); 2923, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2849, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1601, s, ( $\delta$ , N-H); 1587, s, (C=N, azometin); 1537, m, (C=C, py); 1519, p; 1467, m; 1449, s; 1436, m; 1401, m; 1366, s; 1335, s; 1312, s; 1297, m; 1269, s; 1248, s; 1236, s; 1211, p; 1185, m; 1146, m; 1114, m; 1074, m, (=N-N=); 1000, s; 985, s; 928, s; 885, m; 850, s; 823, s; 776, p; 743, m; 668, s; 637, m; 628, s; 603, s; 541, m; 514, s; 479, s; 466, s; 447, s; 425, s; 408, s.

Sinteza  $[Zn(L^2)(H_2O)Cl]$  (15)

Compusul coordinativ (**15**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1363 g (1 mmol) ZnCl<sub>2</sub> dizolvate în 6 mL EtOH, apoi se adaugă 0.5248 g (2 mmol) **HL**<sup>2</sup> în 8 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă. Se obține: 0.5775 g,  $\eta$ = 90 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>OSZn calculat/determinat pentru C(41.06/41.16%) H(5.04/5.19%) N(14.73/14.61%) S(8.43/8.31%) Zn(17.20/17.58%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 10.1 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3280, m, lat, (H<sub>2</sub>O); 3171, s, (N<sup>4</sup>-H); 3150, s; 3022, s, (C-H, py); 2932, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2853, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1623, s, ( $\delta$ , N-H/H<sub>2</sub>O); 1599, s, (C=N, azometin); 1566, p; 1538, p; 1472, p; 1445, p; 1416, m; 1340, m; 1310, s; 1299, s; 1273, m; 1254, m; 1295, p; 1195, m; 1157, s; 1079, m; 1051, s; 1014, s; 975, m; 941, m; 883, m; 845, s; 778, p; 742, p; 697, s; 666, m; 639, m; 604, s; 583, s; 513, m; 464, s; 418, s; 409, m; 379, s; 365, s.

#### Sinteza [ $Cu(HL^3)Br$ ]Br (16)

Compusul coordinativ (16) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol) CuBr<sub>2</sub> dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2764 g (1 mmol) HL<sup>3</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire usoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă. După recristalizarea solidului obtinut din solutie hidroalcoolică se obtin peste aproximativ 5 zile monoscristale de culoare verde deschisă în formă de prisme. Se obține: 0.4447 g,  $\eta = 89$  %. Solubilitatea în EtOH=10 mg - 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg - 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{14}H_{20}Br_2CuN_4S$ : calculat/determinat pentru C(33.65/33.71%)H(4.03/4.38%) Cu(12.72/12.49%) N(11.21/11.34%) S(6.42/6.49%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 46.1 µS·cm<sup>-1</sup>. FT-IR, (v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3338, p, (N2-H, hidrazinic); 3185, m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3070, s, (C-H, py); 3015, s, (C-H, din CH<sub>3</sub>) 2930, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2852, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1627, s, (δ, N-H); 1602, m, (C=N, azometin); 1560, p, (C=C, py); 1524, s; 1505, m; 1492, m; 1472, m; 1438, p, (C-C); 1365, m; 1338, m; 1316, m; 1297, m; 1250, m; 1235, m; 1206, s; 1192, m; 1168, s; 1158, s, 1103, m; 1072, m; 1048, m; 1019, s; 969, s; 898, s; 889, s; 848, s; 832, s; 818, s; 788, p; 777, s; 765, p; 741, m; 682, m, lat; 648, m; 614, s; 580, s; 565, s; 530, s; 478, s; 455, s; 412, p.

# Sinteza [ $Cu(L^3)Cl$ ] (17)

Compusul coordinativ (**17**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2764 g (1 mmol) **HL**<sup>3</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. După recristalizarea solidului obținut din N,N-dimetilformamidă se obțin peste aproximativ 30 de zile monoscristale de culoare verde în formă de prisme dreptunghiulare. Se obține: 0.5190 g,  $\eta$ = 58 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>Cl<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: calculat/determinat pentru C(45.63/45.69%) H(5.86/5.80%) Cu(14.20/14.29%) N(15.65/15.68%) S(7.17/7.28%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 40.0 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3246, m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3075, s, (C-H, py); 3031, s, (C-H, din CH<sub>3</sub>) 2924, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2851, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1655, p, (C=O, din DMF); 1598, s, (ô, N-H); 1562, m, (C=N, azometin); 1518, p, (C=C, py); 1470, m; 1437, m; 1385, p; 1354, m; 1336, m; 1314, m; 1279, p; 1252, m; 1239, m; 1192, s; 1179, s; 1158, s; 1144, s; 1119, s; 1096, s; 1073, p, (N-N); 1041, m; 999, s; 968, s; 886, s; 845, s; 827, s; 764, p; 729, s; 671, m; 657, s; 646, s; 563, s; 514, s; 491, s; 453, s; 439, s; 409, p. În urma recristalizări produsului microcristalin din DMF s-au obținut monocristale de culoare verde dechisă în formă de plăci paralepipidice. În baza analizei cu raze X s-a stabilit strutura moleculară reprezintă un dimer cu formula:  $[{Cu(L^3)Cl}_2] \cdot 2DMF$ . Distanțele interatomice ale unor atomi participanți la formare complexului, (Å): C-S, 1.720; (C-S, 1.734); N5-Cu2, 2.017, (N1-Cu1, 1.998); N6-Cu2, 1.956, (N2-Cu1, 1.954); S2-Cu2, 2.260, (S1-Cu1, 2.253).

#### Sinteza [ $Cu(HL^3)CH_3COO$ ] (18)

Compusul coordinativ (**18**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol) Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL H<sub>2</sub>O, apoi se adaugă 0.2764 g ( mmol) **HL**<sup>3</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3183 g,  $\eta$ = 80 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: calculat/determinat pentru C(48.29/48.36%) H(5.57/5.69%) Cu(15.97/15.84%) N(14.08/14.15%) S(8.06/8.12%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 13.5  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3227, m, lat (N<sup>4</sup>-H); 3117, s; 3014, s, (C-H, py)/(CH, din CH<sub>3</sub>); 2932, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2852, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1591, p, lat (COO)/( $\delta$ , N-H); 1558, m, (C=N, azometin); 1519, p, (C=C, py); 1492, m; 1426, m; 1385, p, (C-C); 1335, p; 1266, s; 1249, s; 1225, p, as(COO); 1188, p; 1164, m; 1146, s; 1108, m; 1091, p, lat, si(COO); 1045, s (N-N); 1019, s; 1001, s; 965, s; 927, s; 890, s; 875, s; 833, p; 800, s; 781, s; 762, p; 732, p; 675, p; 648, s; 615, m; 565, m; 512, s; 475, s; 460, s; 408, s.

# Sinteza [ $Cu(HL^3)NO_3$ ](19)

Compusul coordinativ (**19**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2764 g (1 mmol) **HL**<sup>3</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3896 g,  $\eta$ = 93 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>CuN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: calculat/determinat pentru C(40.14/40.19%) H(5.05/5.01%) Cu(15.17/15.06%) N(16.72/16.61%) S(7.65/7.57%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 35.9 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3341, s, (HOH); 3218, m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3051, s, (C-H, py); 3028, s, (C-H, din CH<sub>3</sub>) 2935, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2847, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1628, s, ( $\delta$ , N-H); 1563, m, (C=N, azometin)/(C=C aril); 1474, s; 1409, p, lat; 1351, m; 1305, p, lat, (v1, NO<sub>3</sub>); 1278, p; 1235, s; 1202, s; 1160, m; 1143, s; 1102, m; 1073, s; 1048, s; 1038, s; 1022, s; 970, s; 884, s; 848, s; 798, m; 778, m; 742, m; 694, s; 672, m; 651, m; 617, s; 585, s; 566, m; 515, s; 474, s; 456, s; 420, m.

Sinteza [ $Cu(HL^3)(H_2O)$ ] $ClO_4$  (20)

Compusul coordinativ (**20**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol) Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2764 g (1 mmol) **HL**<sup>3</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.4108 g,  $\eta$ = 90 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>ClCuN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: calculat/determinat pentru C(36.84/36.89%) H(4.64/4.58%) Cu(13.92/13.06%) N(12.28/12.22%) S(7.03/7.09%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 65.4 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3565, 3496, s, (HOH); 3272, m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3056, s, (C-H, py); 2935, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2857, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1632, s, ( $\delta$ , N-H/ H<sub>2</sub>O); 1580, p, (C=N, azometin)/(C=C aril); 1483, s; 1446, s; 1409, s; 1375, s; 1345, s; 1321, s; 1271, s; 1257, s; 1232, m; 1051, p, lat, (v<sub>3</sub>, Cl-O, din ClO<sub>4</sub>), 1025, p; 970, s; 925, m, (v<sub>4</sub>, Cl-O, din ClO<sub>4</sub>) monodentat; 890, s; 846, s; 821, s; 779, m; 742, m; 677, s; 652, s; 619, p; 577, s; 566, s; 486, s; 454, s.

#### Sinteza [ $Cu(L^4)Br$ ] (21)

Compusul coordinativ (**21**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol) CuBr<sub>2</sub> dizolvate în 2 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3385 g (1 mmol) **HL**<sup>4</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din filtrat se obțin monocristale de culoare verde, în formă de plăci. Se obține: 0.4183 g,  $\eta$ = 87 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1.5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.5 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>Br<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>N<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: calculat/determinat pentru C(47.45/47.40%) H(4.40/4.38%) Cu(13.21/13.54%) N(11.65/11.41%) S(6.67/6.60%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 58.7 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3239, s, (N<sup>2</sup>-H); 3153, m, (N<sup>4</sup>-H); 3074, s, (C-H, py); 3032, s, (CH, din Ar); 2940, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2853, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1640, s, ( $\delta$ , N-H); 1615, s; 1597, m, (C=N, azometin); 1563, p, (C=C, py); 1514, m; 1468, m; 1443, m; 1385, s; 1341, m; 1265, s; 1252, s; 1229, m; 1217, m; 1185, s; 1159, s; 1072, s, (N-N); 1048, s, (C-H, Aril, în plan); 1023, s; 997, m; 886, s; 850, s; 810, s; 789, p; 761, m; 744, p(C-H, Aril, în afara planului); 737, s; 708, s; 684, s; 657, s; 649, s; 589, s; 504, s; 471, s; 416, m.

## Sinteza [ $Cu(L^4)Cl$ ] (22)

Compusul coordinativ (22) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O dizolvate în 1 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3385 g (1 mmol)  $HL^4$  în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din filtrat se obțin monocristale de culoare verde închisă, în formă de plăci. Se obține: 0.4190 g,  $\eta$ = 96 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg - 1.5 mL; în DMSO/DMF=10 mg - 0.5 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClCuN<sub>4</sub>S: calculat/determinat pentru C(52.28/52.13%) H(4.85/4.96%) Cu(14.56/14.48%) N(12.84/12.76%) S(7.35/7.30%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 63.4 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3391, 3318, m, (N<sup>4</sup>-H); 3079, s, (C-H, py); 3055, s, (CH, din Ar); 2920, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2848, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1590, s, ( $\delta$ , N-H); 1543, m, (C=N, azometin); 1515, m; 1494, p; 1480, p; 1425, p, lat, (C=C, aril); 1338, s; 1296, s; 1268, s; 1234, p; 1196, s; 1183, s; 1149, m; 1129, s; 1071, s, (N-N); 1050, s, (C-H, Aril, în plan); 1021, s; 972, m; 889, s; 845, s; 794, m; 783, p; 743, m; 697, p, (C-H, Aril, în afara planului); 651, m; 640, s; 562, s; 505, s; 483, s; 462, s; 446, s; 412, m.

#### Sinteza [ $Cu(L^4)CH_3COO$ ] (23)

Compusul coordinativ (23) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol) Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL H<sub>2</sub>O, apoi se adaugă 0.3385 g (1 mmol) **HL**<sup>4</sup> în 10 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.4094 g,  $\eta$ = 89 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: calculat/determinat pentru C(54.83/54.89%) H(5.26/5.29%) Cu(13.81/13.19%) N(12.18/12.28%) S(6.97/6.90%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 54.8 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3250, m, (N<sup>4</sup>-H); 3052, s, (C-H, py); 3025, s, (CH, din Ar); 2924, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2850, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1713, s, ( $\delta$ , N-H); 1650, s; 1519, m, (C=N, azometin); 1548, p, (COO); 1515, p, (C=C); 1463, m; 1440, p; 1421, p; 1319, m; 1252, m; 1233, p, (COO, as); 1125, m, (COO, si); 1057, s; 1017, m, (N-N); 953, s; 916, s; 890, s, 837, s; 788, m; 766, m; 746, m; 734, m; 697, p; 672, m; 649, m; 613, m; 577, s; 560, s; 544, s; 507, s; 487, s; 448, s; 418, s; 393, s; 376, s; 372, s; 364, m.

#### Sinteza $[{Cu(L^4)NO_3}_2]$ (24)

Compusul coordinativ (24) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O dizolvate în 1 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3385 g (1 mmol) **HL<sup>4</sup>** în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea a 0.5 ore, din amestecul reactant se depune un solid cristalin de culoare verde închisă. Solidul se filtrează prin intermediul pâlnie de sticlă cu ajutorul presiunii reduse. Din filtrat peste  $\sim 48$  de ore se obțin monocristale de culoare verde închisă. Solidul 1 obținut se usucă într-un exicator cu vid în prezentă de CaCl<sub>2</sub> anhidru până la o masă constantă. Se obtine: 0.3796 g, n= 82 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg - 3.5 mL; în DMSO/DMF=10 mg - 0.6 mL. Analiza elementală pentru  $C_{38}H_{42}Cu_2N_{10}O_6S_2$ : calculat/determinat pentru C(49.29/49.35%) H(4.57/4.43%) Cu(13.72/13.60%) N(15.13/15.05%) S(6.93/6.81%). Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H<sub>2</sub>O): 126.9 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3333, m, (N<sup>4</sup>-H); 3045, s, (C-H, py); 2996, s, (CH, din Ar); 2922, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2851, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1593, s, ( $\delta$ , N-H); 1544, m, (C=N, azometin); 1513, m; 1497, m; 1461, m; 1432, p, (C=C); 1368, s; 1339, s; 1300, p; 1279, p, ( $v_1$ , NO<sub>3</sub>); 1252, s; 1235, p; 1196, s; 1184, s; 1148, s; 1131, s; 1101, s; 1076, s, (N-N); 1012, ( $v_2$ , NO<sub>3</sub>); 972, m; 964, m; 888, s; 809, m; 782, p; 756, s; 743, p; 704, m; 694, p; 682, s; 650, m; 641, s; 569, m, lat; 481, s; 457, s; 417, m.

#### Sinteza [ $Cu(L^4)H_2O$ ] $ClO_4$ (25)

Compusul coordinativ (25) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol) Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 1 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3385 g (1 mmol) **HL<sup>4</sup> în 4 mL EtOH**, la o încălzire usoară la baia de apă. După refluxarea a 0.5 ore, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Solidul se filtrează prin intermediul pâlnie de sticlă cu ajutorul presiunii reduse. Solidul 1 obținut se usucă într-un exicator cu vid în prezentă de CaCl<sub>2</sub> anhidru până la o masă constantă. Se obține: 0.3952 g,  $\eta$ = 70 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 3.5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.6 mL. Analiza elementală pentru C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>ClCuN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: calculat/determinat pentru Cu(11.26/11.38%) N(9.92/9.79%) S(5.68/5.75%). C(44.68/44.60%) H(5.18/5.04%) Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 148.9  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, ( $v_{max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3434, s, (H-OH); 3415, s; 3284, m, (N<sup>4</sup>-H); 3079, s, (C-H, py); 3008, s, (C-H, Ph); 2919, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2850, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1655, m, (δ, H-OH)/(δ, N-H); 1584, m, (C=N, azometin); 1498, m; 1484, m; 1430, p, (C=C, Ar); 1361, s; 1301, s; 1268, s; 1239, s; 1197, s; 1150, m; 1134, s; 1091, p, lat, (v<sub>3</sub>, Cl-O, din ClO<sub>4</sub>)[154], 1062, p; 963, s; 891, s; 795, s; 780, m; 755, s; 743, s; 698, m; 683, s; 638, s; 620, m, (p, py); 576, s; 467, s; 418, s; 364, m.

## Sinteza [ $Cu(HL^5)Br_2$ ] (26)

Compusul coordinativ (26) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol) CuBr<sub>2</sub> dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2644 g (1 mmol) HL<sup>5</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. La recristalizarea substanței din soluție hidroalcoolică, se formează monocristale în formă de plăci alungite de culoare verde. Se obține: 0.4438 g,  $\eta$ = 91 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg - 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg - 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{13}H_{20}Br_2CuN_4S$ : calculat/determinat pentru C(32.01/32.14%) H(4.13/4/18%) Cu(13.03/13.19%) N(11.49/11.58%) S(6.57/6.61%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 258.0 μS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm*<sup>-1</sup>): 3248, s, 3175, m, (N<sup>4</sup>-H); 3082, s, (C-H, py); 2985, s, as, (CH<sub>3</sub>); 2953, s, si, (CH<sub>3</sub>); 2927, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2869, 2845, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1617, s, (δ, H-OH); 1600, s, (δ, N-H); 1571, p, (C=N, azometin); 1522, p, (C=C, py); 1473, m; 1466, m; 1444, m; 1408, s; 1374, s; 1361, s; 1330, s; 1310, s; 1297, m; 1262, m;

1228, p; 1182, m; 1159, m; 1121, s, 1103, s; 1066, s; 1049, s; 1017, m; 935, m; 904, s; 883, s; 774, p; 745, s; 720, m; 680, m; 644, m; 614, s; 538, s; 513, p; 418, p.

Sinteza [ $Cu(HL^5)Cl_2$ ] (27)

Compusul coordinativ (27) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2644 g (1 mmol)  $HL^5$  în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3479 g,  $\eta$ = 96 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>CuN<sub>4</sub>S: calculat/determinat pentru C(39.15/39.04%) H(5.05/5.14%) Cu(15.93/15.81%) N(14.05/14.25%) S(8.04/8.17%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 215.0 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): identic **26**.

Sinteza [ $Cu(L^5)CH_3COO$ ] (28)

Compusul coordinativ (**28**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol) Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL apă, apoi se adaugă 0.2644 g (1 mmol) **HL**<sup>5</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.3512 g,  $\eta$ = 91 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: calculat/determinat pentru C(46.68/46.60%) H(5.75/5.79%) Cu(16.46/16.38%) N(14.52/14.55%) S(8.31/8.27%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 9.6 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3281, m, (N<sup>4</sup>-H); 3057, s, (C-H, py); 2955, 2922, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2871, 2851, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1607, s, ( $\delta$ , N-H); 1577, p, (as, COO/C=N, azometin); 1516, p, (C=C, py); 1485, m; 1457, m; 1446, m; 1432, m; 1421, m, si (COO); 1382, s; 1344, s; 1330, m; 1297, s; 1254, s; 1228, p; 1202, s; 1140, m; 1119, m; 1099, s, (N-N); 1039, s; 1011, s; 962, s; 918, m; 901, s; 834, s; 770, p; 745, m; 723, s; 668, p; 639, s; 618, m; 521, s; 483, s; 415, m.

Sinteza [ $Cu(L^5)NO_3$ ] (29)

Compusul coordinativ (**29**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2644 g (1 mmol) **HL**<sup>5</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare bordo. Se obține: 0.3228 g,  $\eta$ = 83 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>CuN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: calculat/determinat pentru C(40.15/40.19%) H(4.92/4.87%) Cu(16.34/16.98%) N(18.01/18.09%) S(8.24/8.38%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 108.8 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3228, m, (N<sup>4</sup>-H); 3061, s, (C-H, py); 2954, 2926, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2855, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1623, s, (δ, N-H); 1566, p, (C=N, azometin); 1465, p, (C=C, py); 1371, s; 1275, p, (v<sub>1</sub>, NO<sub>3</sub>); 1228, m; 1173, s; 1151, s; 1103, s; 1056, s, (=N-N=); 1006, p; 915, m; 884, m; 822, s; 807, s; 771, m; 744, s; 648, s; 619, s, 579, s; 516, m; 416, m.

#### Sinteza $[Cu(L^5)(H_2O)]ClO_4$ (**30**)

Compusul coordinativ (**30**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol) Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2644 g (1 mmol) **HL**<sup>5</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3111 g,  $\eta$ = 70 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>ClCuN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: calculat/determinat pentru C(35.14/35.09%) H(4.76/4.68%) Cu(14.30/14.87%) N(12.61/12.79%) S(7.22/7.36%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 113.3 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3592, s, 3524, s (H-OH); 3246, m, (N<sup>4</sup>-H); 3105, s, 3077, s, (C-H, py); 2949, 2924, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2854, m, 2868, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1612, s, ( $\delta$ , H<sub>2</sub>O/N-H); 1592, s; 1571, m, (C=N, azometin); 1542, p, (C=C, py); 1477, m; 1449, m; 1425, m; 1379, m; 1348, s; 1313, s; 1288, s; 1264, m; 1229, m; 1174, s; 1158, s; 1123, s; 1074, p, 1038, p, 1021, p, lat, (v<sub>3</sub>, CI-O, din CIO<sub>4</sub>); 921, m; 887, m; 875, s; 864, s; 773, p; 744, m; 724, s; 700, s; 648, s; 618, p; 513, m; 416, m.

# Sinteza [ $Cu(HL^6)Br_2$ ] (31)

Compusul coordinativ (31) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol) CuBr<sub>2</sub> dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2784 g (1 mmol) HL<sup>6</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.4165 g,  $\eta$ = 83 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.4 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>2</sub>CuN<sub>4</sub>S: calculat/determinat pentru C(33.51/33.60%) H(4.42/4.53%) Cu(12.66/12.47%) N(11.17/11.08%) S(6.39/6.24%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 94.5  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm*<sup>-1</sup>): 3158, m, (N<sup>2</sup>-H); 3075 (N<sup>4</sup>-H)/(C-H, py); 2989, 2921, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2871, 2850, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1629, m, (δ, N-H); 1574, p, (C=N, azometin); 1524, m, (C=C, py); 1477, m; 1459, m; 1443, m; 1375, s; 1362, s; 1336, s; 1316, s; 1270, s; 1247, s; 1207, m; 1165, s; 1094, s (N-N); 1074, m; 1054, s; 1021, s; 898, s; 815, s; 782, p; 743, s; 721, m; 703, m; 675, m; 650, m; 621, m; 563, p; 544, s; 503, s; 475, s; 462, s; 417, p.

Sinteza [ $Cu(HL^6)Cl_2$ ] (32)

Compusul coordinativ (32) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O dizolvate în 1 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.2784 g (1 mmol) **HL<sup>6</sup>** în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea timp de o oră, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Solidul se filtrează prin intermediul pâlnie de sticlă cu ajutorul presiunii reduse. Solidul obținut se recristalizează din EtOH peste ~ 10 zile se obțin monocristale de culoare verde deschisă, sub formă de prisme alungite. Solidul obtinut se usucă într-un exicator cu vid în prezență de CaCl<sub>2</sub> anhidru până la o masă constantă. Se obține: 0.3674 g,  $\eta$ = 89 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg - 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg - 0.3 mL. Analiza elementală pentru  $C_{14}H_{22}Cl_2CuN_4S$ : calculat/determinat pentru C(40.73/40.68%) H(5.37/5.31%) Cu(15.39/15.58%) N(13.57/13.48%) S(7.77/7.68%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 309.0  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm*<sup>-1</sup>): 3221, m, lat (N<sup>4</sup>-H); 3095, s, (C-H, py); 2991, s, as, (CH<sub>3</sub>, din 2-Acpy); 2949, s, si, (CH<sub>3</sub>, din 2-Acpy); 2917, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2856, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1622, m, (δ, N-H); 1576, p, lat (C=C, py); 1529, s, (C=N, azometin); 1466, s; 1442, m; 1402, s; 1382, s; 1351, s; 1331, s; 1297, s; 1266, s; 1266, s; 1242, s; 1223, s; 1207, m; 1193, m; 1161, s; 1141, s; 1120, s; 921, s; 900, s; 864, s; 817, m; 781, p; 745, s; 713, m, lat; 669, s; 646, m; 600, m; 571, m; 532, s; 501, s; 462, s; 418, m.

## Sinteza [ $Cu(L^6)(H_2O)CH_3COO$ ] (33)

Compusul coordinativ (33) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol) Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL apă, apoi se adaugă 0.2784 g (1 mmol) HL<sup>6</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea timp de o oră, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3846 g,  $\eta$ = 92 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL. Analiza elementală pentru  $C_{16}H_{26}CuN_4O_3S$ : calculat/determinat pentru C(45.97/45.87%) H(6.27/6.35%) Cu(15.20/15.00%) N(13.40/13.34%) S(7.67/7.57%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 42.9  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*. *cm*<sup>-1</sup>): 3672, s, (H-OH); 3238, m, lat (N<sup>4</sup>-H); 3041, s, (C-H, py); 2956, s, as, (CH<sub>3</sub>, din 2-Acpy); 2945, s, si, (CH<sub>3</sub>, din 2-Acpy); 2926, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2855, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1608, m, (δ, H<sub>2</sub>O/N-H); 1594, p, lat (C=N, azometin); 1560, m, (C=C, py); 1527, m; 1493, s; 1454, s; 1420, p; 1378, m; 1327, m; 1297, m; 1279, s; 1267, s; 1242, m; 1225, m; 1200, m; 1158, m; 1137, m; 1115, s; 1087, s; 1045, s; 1016, m; 964, s; 926, s; 904, s; 831, s; 818, m; 770, p; 750, s; 674, p; 643, s; 633, s; 615, s; 564, p; 495, s; 471, s; 419, m.

## Sinteza [{ $Cu(L^6)NO_3$ }] (**34**)

Compusul coordinativ (**34**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, la temperatura camerei,

apoi se adaugă 0.2784 g (1 mmol) **HL**<sup>6</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea timp de o oră, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Solidul se filtrează prin intermediul pâlnie de sticlă cu ajutorul presiunii reduse. Solidul obținut se recristalizează din EtOH peste ~ 5 zile se obțin monocristale de culoare verde închisă, sub formă de prisme alungite. Solidul obținut se usucă într-un exicator cu vid în prezență de CaCl<sub>2</sub> anhidru până la o masă constantă. Se obține: 0.3828 g,  $\eta$ = 95 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL. Analiza elementală pentru C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>Cu<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: calculat/determinat pentru C(41.73/41.68%) H(5.25/5.14%) Cu(15.77/15.62%) N(17.38/17.27%) S(7.96/7.99%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 105.7 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3337, m, lat (N<sup>4</sup>-H); 3095, s, (C-H, py); 3013, s, as, (CH<sub>3</sub>, din 2-Acpy); 2926, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2861, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1600, m, ( $\delta$ , N-H); 1587, s; 1561, s; 1519, p, (C=N, azometin); 1501, m; 1445, p, lat (C=C, py); 1372, s; 1331, s; 1298, m; 1279, p, (v<sub>1</sub>, NO<sub>3</sub>); 1247, p; 1229, m; 1171, m; 1150, m; 1128, s; 1103, s; 1086, s, (=N-N=); 1014, p; 891, s; 830, m; 809, s; 774, p; 742, m; 726, m; 710, s; 665, s; 651, s; 612, s; 558, m; 510, s; 480, s; 455, s; 413, p.

## Sinteza $[Cu(L^{6})(H_{2}O)]ClO_{4}$ (35)

Compusul coordinativ (**35**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol) Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2784 g (1 mmol) **HL**<sup>6</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3163 g,  $\eta$ = 69 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>ClCuN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: calculat/determinat pentru C(36.68/36.60%) H(5.06/5.17%) Cu(13.86/13.71%) N(12.22/12.38%) S(6.99/6.87%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 98.9 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3313, m, (H-OH); 3233, s; 3161, s, (N<sup>4</sup>-H); 3100, s; 3073, s, (C-H, py); 2927, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2857, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1637, m, ( $\delta$ , H<sub>2</sub>O/N-H); 1588, p, (C=N, azometin); 1479, s; 1467, s; 1447, s; 1414, s; 1379, s; 1337, s; 1298, s; 1264, m; 1226, m; 1089, p, 1048, p, 1021, (v<sub>3</sub>, Cl-O, din ClO<sub>4</sub>); 929, s; 873, s; 819, s; 784, p; 737, m; 667, m; 653, m; 619, p; 562, m; 458, m; 413, m.

## Sinteza [ $Cu(HL^7)Br_2$ ] (36)

Compusul coordinativ (**36**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol) CuBr<sub>2</sub> dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.3405 g (1 mmol)  $HL^{7}$  în 5 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.4962 g,  $\eta$ = 88 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10

mg – 0.4 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>Br<sub>2</sub>CuN<sub>4</sub>S: calculat/determinat pentru C(40.47/40.38%) H(4.29/4.37%) Cu(11.27/11.87%) N(9.94/9.80%) S(5.69/5.51%). Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H<sub>2</sub>O): 76.4  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3257, m, (N<sup>4</sup>-H); 3170, s; 3081, s; 3041, s; 2959, 2924, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2854, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1642, p, (δ, N-H)/(C=N, azometin); 1595, s; 1565, m; 1545, p; 1452, p; 1442, p; 1376, s; 1337, s; 1303, s; 1262, m; 1214, m; 1200, m; 1154, m; 1091, s; 1067, s; 1052, s; 1019, s (N-N); 998, s; 998, s; 949, m; 792, p; 749, m; 724, s; 699, p; 665, s; 624, m; 609, s; 488, s; 436, s; 415, s.

În cazul sintezei **36** a fost posibil de izolat mecanic un produs cu masa de 0.0677 g care a costituit (12 %) în urma recristalizări prodului obținut au fost obținute monocristale de culoare verde deschisă în formă de plăci dreptunghiulare, în urma analizei sa stabilit compoziția sa este  $[Cu(L^7)Br]$  (**36.1**) care reprezintă forma finală conform mecanismului propus (Figura 2.24).

# Sinteza [ $Cu(L^7)Cl$ ] (37)

Compusul coordinativ (**37**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.3405 g (1 mmol) **HL**<sup>7</sup> în 5 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă în formă de cuburi. Se obține: 0.2982 g,  $\eta$ = 68 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.4 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClCuN<sub>4</sub>S: calculat/determinat pentru C(52.04/52.14%) H(5.29/5.36%) Cu(14.49/14.27%) N(12.78/12.84%) S(7.31/7.19%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 46.9 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3239, m, (N<sup>4</sup>-H); 3062, s, (C-H, py); 2958, m, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2863, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1578, p, ( $\delta$ , N-H)/(C=N, azometin); 1556, m; 1529, s; 1502, p; 1488, s; 1465, s; 1450, p; 1440, p; 1374, s; 1333, s; 1297, s; 1264, s; 1230, m; 1199, s; 1183, s; 1153, m; 1126, s; 1107, s; 1074, s; 1065, s; 1052, s; 1020, s; 1001, s; 965, m; 901, s; 789, p; 755, s; 744, m; 717, m; 698, m; 687, p; 673, s; 641, m; 585, s; 505, s; 472, m; 418, p.

În cazul sintezei **37** a fost posibil de izolat mecanic un produs cu masa de 0.1403 g care a costituit (32 %) în urma recristalizări prodului obținut au fost obținute monocristale de culoare verde deschisă în formă de plăci dreptunghiulare, în urma analizei sa stabilit compoziția sa este  $[Cu(HL^7)Cl_2]$  **37.1** care reprezintă forma intermediară de obține compusului coordinativ **37**. Compusul coordinativ **37.1** a fost caracterizat cu ajutorul, conductivități specifice ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 79.4 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3168, m, (N<sup>2</sup>-H); 3060, m, (N<sup>4</sup>-H); (C-H, py); 2988, s, 2916, m, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2849, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1643, s, ( $\delta$ , N-H); 1616, s; 1564, p, (C=N, azometin); 1518, m; 1442, p; 1394, m; 1334, m; 1263, s; 1217, p, (C=S); 1179, s;

1159, s; 1104, s; 1073, m; 1052, m, (N-N); 1018, m; 1000, s; 968, s; 799, p; 782, m, (C=S); 744, s; 717, m; 697, p; 665, s; 640, m; 606, m; 464, m.

#### Sinteza [ $Cu(L^7)CH_3COO$ ] (38)

Compusul coordinativ (38) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol) Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL apă, apoi se adaugă 0.3405 g (1 mmol) HL<sup>7</sup> în 5 mL EtOH, la o încălzire usoară la baia de apă. După refluxarea timp de o oră, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obtine: 0.3652 g,  $\eta$ = 79 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg - 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL. Analiza elementală pentru  $C_{21}H_{26}CuN_4O_2S$ : calculat/determinat pentru C(54.59/54.68%) H(5.67/5.72%) Cu(13.75/13.41%) N(12.13/12.18%) S(6.94/6.89%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 37.7  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, ( $v_{max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3257, (N<sup>4</sup>-H); 3056, s, (C-H, py); 2987, s, (C-H, Ph); 2951, m; 2924, m, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2853, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1609, m, (δ, N-H); 1587, p, as, (COO); 1550, m, (C=N, azometin); 1504, p; 1439, m; 1419, p, si, (COO); 1378, m; 1368, m; 1330, s; 1296, m; 1252, m; 1225, s; 1211, s; 1190, s; 1149, m; 1125, s; 1102, s; 1056, s; 1013, s; 999, s; 966, p; 929, m; 885, s; 845, s; 807, s; 780, p; 739, m; 696, p; 679, s; 665, s; 641, m; 625, s; 609, m; 562, s; 548, s; 499, s; 470, s; 417, p.

## Sinteza [ $Cu(L^7)NO_3$ ] (39)

Compusul coordinativ (39) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3405 g (1 mmol) **HL**<sup>7</sup> în 5 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea timp de o oră, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obtine: 0.4325 g,  $\eta = 93$  %. Solubilitatea în EtOH=10 mg - 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL. Analiza elementală pentru  $C_{19}H_{23}CuN_5O_3S$ : calculat/determinat pentru Cu(13.66/13.98%) C(49.07/49.19%) H(4.99/4.82%) N(15.06/15.13%) S(6.90/6.84%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 80.2  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, ( $v_{max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3247, (N<sup>4</sup>-H); 3102, s, (C-H, py); 3060, s, (C-H, Ph); 2988, s; 2953, m; 2927, m, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2855, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1645, s, (δ, N-H); 1584, m; 1564, m, (C=N, azometin); 1485, s; 1465, s; 1441, m; 1417, p, as, (v<sub>1</sub> N=O)bidentat; 1377, s; 1340, s; 1279, p, as, (v<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>)bidentat; 1266, p; 1219, s; 1155, s; 1105, s; 1075, s; 1054, s, (N-N); 1034, s; 1009, m, s, (v<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>)bidentat; 968, m; 917, m; 768, m; 744, m; 696, p; 663, s; 647, m; 611, s; 579, s; 465, s; 416, p.

# Sinteza $[Cu(L^7)(H_2O)]ClO_4$ (40)

Compusul coordinativ (**40**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol) Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.3405 g (1 mmol) **HL<sup>7</sup>** în 5 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3019 g, η= 58 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ClCuN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: calculat/determinat pentru C(43.84/43.89%) H(4.84/4.80%) Cu(12.21/12.03%) N(10.76/10.67%) S(6.16/6.34%). Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H<sub>2</sub>O): 79.9  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3621, s; 3504, s; 3315, s, (H-OH); 3233, s; 3179, s, (N<sup>4</sup>-H); 3108, s; 3028, s, (C-H, py); 2928, m, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2860, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1630, s, (δ, H<sub>2</sub>O); 1599, s, (δ, N-H); 1580, p; (C=N, azometin/C=C, Ar); 1544, m; 1494, s; 1476, s; 1445, m; 1409, s; 1343, m; 1272, m; 1232, m; 1071, p, 1047, p, 1023, p, v<sub>3</sub> (k<sup>2</sup>-ClO<sub>4</sub>)<sub>bidentat</sub> [155] *pag.* 279; 924, m, (v<sub>4</sub> ClO<sub>4</sub>); 814, s; 789, m; 751, m; 735, s; 727, s; 700, s; 670, s; 651, s; 619, p; 531, s; 474, s; 463, s; 422, s.

# Sinteza [ $\{Cu(L^8)Br\}_2$ ] (41)

Compusul coordinativ (**41**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol) CuBr<sub>2</sub> dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2362 g (1 mmol) **HL**<sup>8</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă. Se obține: 0.5909 g,  $\eta$ = 78 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.4 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>Br<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>N<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: calculat/determinat pentru C(34.88/34.80%) H(3.99/3.79%) Cu(16.78/16.32%) N(14.79/14.67%) S(8.47/8.54%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 96.8 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): identic cu (42).

## Sinteza [ $\{Cu(L^8)Cl\}_2$ ] (42)

Compusul coordinativ (**42**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2362 g (1 mmol) **HL**<sup>8</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă, care se recristalizează din EtOH. Peste ~ 3 zile din soluție se obțin monocristale sub formă de plăci de culoare verde deschisă. Se obține: 0.4547 g,  $\eta$ = 68 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>22</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>N<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: calculat/determinat pentru C(39.52/39.47%) H(4.52/4.67%) Cu(19.01/19.87%) N(16.76/16.69%) S(9.59/9.81%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 79.1 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3369, 3323, s, (N<sup>4</sup>-H); 3052, s, (C-H, py); 2971, s, as, (C-H, t-But); 2929, s, si, (C-H, t-But); 2858, s, (C-H, din HC=N); 1601, ( $\delta$ , N-H); 1579, s; 1557, s, (C=N, azometin); 1508, p, (C=C, py); 1481, p, (C-C); 1446, p; 1432, p, lat; 1390, m; 1362, s; 1354, m; 1297, s; 1278, s; 1254, m; 1224, m; 1202, p, lat; 1132, p, lat; 1104, s, (N-N); 905, m; 884, p; 874, m; 810, s; 783, m; 773, p; 744, m; 664, m; 651, s; 638, s; 573, m, lat; 525, p; 519, p; 498, s; 471, s, 452, s, 416, p; 393, s; 378, p.

#### Sinteza [{ $Cu(L^8)CH_3COO$ }] (43)

Compusul coordinativ (43) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol) Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL apă, apoi se adaugă 0.2362 g (1 mmol) HL<sup>8</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea timp de o oră, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obtine: 0.3045 g,  $\eta = 81$  %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL. Analiza elementală pentru  $C_{26}H_{46}Cu_2N_8O_9S_2$ : calculat/determinat pentru S(7.96/7.79%). C(38.75/38.52%) H(5.75/5.62%) Cu(15.77/15.59%) N(13.90/13.81%) Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 34.9  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, ( $v_{max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3490, 3420, 3395, m, (H-OH); 3334, m, (N<sup>4</sup>-H); 3096, 3062, 3010, s, (C-H, py/C-H din Ac); 2968, s, as, (C-H, t-But); 2920, s, si, (C-H, t-But); 2867, s, (C-H, din HC=N); 1662, (δ, N-H); 1619, s; 1602, s; 1580, m, as, (COO)<sub>mono</sub> [156] pag.258; 1557, m, (C=N, azometin); 1505, m; 1480, m, (C=C, py); 1441, m; 1421, p, si, (COO)<sub>mono</sub> [156] pag.258; 1364, m; 1339, m; 1313, s; 1279, s; 1256, s; 1225, s; 1196, p; 1137, p; 1102, s; 1013, s, (=N-N=); 930, s; 912, p; 885, p; 808, m; 775, p; 765, m; 746, m; 688, m; 667, s; 652, s; 638, m; 619, s; 546, s; 520, m; 498, s; 476, s; 453, s; 413, m; 393, s; 385, s.

#### Sinteza [{ $Cu(L^8)NO_3$ }] (44)

Compusul coordinativ (**44**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2362 g (1 mmol) **HL**<sup>8</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă, care se recristalizează din EtOH. Peste ~ 9 zile din soluție se obțin monocristale sub formă de plăci paralelipipedice de culoare verde închisă. Se obține: 0.6206 g,  $\eta$ = 86 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL, (25 °C), Analiza elementală pentru C<sub>22</sub>H<sub>3</sub>Cu<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: calculat/determinat pentru C(36.61/36.54%) H(4.19/4.12%) Cu(17.61/17.81%) N(19.41/19.51%) S(8.89/8.74%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 99.3 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3330, m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3029, s, (C-H, py); 2977, s, as, (C-H, t-But); 2950, s, si, (C-H, t-But); 2921, 2876, s, (C-H, din HC=N); 1604, (ô, N-H); 1582, s; 1558, s, (C=N, azometin); 1516, m, lat, (C=C, py); 1481, m; 1469, m; 1447, p, (C-C); 1433, p; 1392, s; 1367, s; 1358, s; 1303, p; 1280, 1257, p, (NO<sub>3</sub>); 1228, m; 1205, p; 1157, s; 1134, p; 1102, s, (N-N); 1011, p; 970, s; 914, s; 880, p; 806, m; 772, p; 746, m; 708, s; 664, s, 651, s; 639, s, ( $\rho$ , py); 585, m, lat; 517, m; 504, s; 478, s; 454, s; 417, p; 386, m.

Sinteza  $[Cu(L^8)(H_2O)]ClO_4$  (45)

Compusul coordinativ (**45**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol) Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2362 g (1 mmol) **HL**<sup>8</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.2623 g,  $\eta$ = 63 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ClCuN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: calculat/determinat pentru C(31.73/31.61%) H(4.12/4.18%) Cu(15.26/15.81%) N(13.46/13.29%) S(7.70/7.61%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 123.9 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3608, s; 3540, s; 3431, s, (H-OH); 3239, m, (N<sup>4</sup>-H); 3049, s, (C-H, py); 2992, s; 2970, s, as, (C-H, t-But); 2935, s, si, (C-H, t-But); 2910, s; 2869, s, (C-H, din HC=N); 1651, s, ( $\delta$ , H<sub>2</sub>O/N-H); 1612, s; 1595, s, (C=N, azometin); 1569, m; 1550, p, (C=C, py); 1485, m; 1447, s; 1423, p; 1370, p; 1315, m; 1277, p; 1227, m; 1196, p; 1147, p; 1071, (ClO<sub>4</sub>, monodentat, [155]pag. 280); 962, m; 913, m; 889, m; 776, m; 745, s; 695, m; 648, s; 621, p; 510, m; 442, s; 418, s; 401, s; 374, s; 369, s; 362, s.

#### Sinteza $[{Cu(L^9)Br}_2]$ (46)

Compusul coordinativ (**46**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuBr<sub>2</sub> dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2504 g (1 mmol) **HL**<sup>9</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă, care se recristalizează din EtOH. Se obține: 0.2715 g,  $\eta$ = 73 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.6 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>CuN<sub>4</sub>S: calculat/determinat pentru C(36.69/36.49%) H(4.36/4.76%) Cu(16.18/16.54%) N(14.26/14.81%) S(8.16/8.81%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 102.3 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): identic cu **47**.

## Sinteza [ $\{Cu(L^9)Cl\}_2$ ] (47)

Compusul coordinativ (47) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2504 g (1 mmol) **HL**<sup>9</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă, care se recristalizează din EtOH. Peste ~ 10 zile din soluție se obțin monocristale sub formă de plăci de culoare verde închisă. Se obține: 0.2715 g,  $\eta$ = 73 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.6 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>14</sub>H<sub>2</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: calculat/determinat pentru C(41.37/41.31%) H(4.92/4.89%) Cu(18.24/18.97%) N(16.08/16.17%) S(9.20/9.17%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 91.9 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3377, 3331, s, (N<sup>4</sup>-H); 3064, s, (C-H, py); 2970, s, as, (C-H, t-But); 2920, s, si, (C-H, t-But); 1598, s, (δ, N-H); 1558, s; (C=N, azometin); 1492, m, (C=C, py); 1423, p; 1361, s; 1278, s, (C=C); 1257, m; 1218, m; 1206, m; 1169, s; 1155, m; 1108, m; 1083, m, (=N-N=); 1042, s; 946, s; 831, s; 785, p; 774, m; 759, m; 743, m; 665, s, (ρ, py); 609, s; 563, m; 516, m; 499, s; 484, s; 417, p; 387, s.

#### Sinteza [ $Cu(L^9)CH_3COO$ ] (48)

Compusul coordinativ (**48**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol) Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL apă, apoi se adaugă 0.2504 g (1 mmol) **HL**<sup>9</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă, care se recristalizează din EtOH. Peste ~ 10 zile din soluție se obțin monocristale sub formă de plăci de culoare verde închisă. Se obține: 0.2715 g,  $\eta$ = 73 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.6 mL, (25 °C), Analiza elementală pentru C<sub>14</sub>H<sub>2</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: calculat/determinat pentru C(45.21/45.28%) H(5.42/5.48%) Cu(17.08/17.28%) N(15.06/15.14%) S(8.62/8.41%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 61.4 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3332, s, (N<sup>4</sup>-H); 3067, s, (C-H, py); 3003, s, as, (C-H, din CH<sub>3</sub>); 2992, s, si, (C-H, din CH<sub>3</sub>); 2966, s, as, (C-H, t-But); 2922, s, si, (C-H, t-But); 1601, p, lat (COO)/( $\delta$ , N-H); 1562, s; (C=N, azometin); 1519, m, (C=C, py); 1492, m; 1475, s; 1426, p, (C=C); 1370, p; 1362, p; 1320, p; 1260, p; 1208, p, lat, as, (C-O); 1165, s; 1156, m, si (C-O); 1104, m; 1085, m, (N-N); 1040, s; 1003, s; 921, s; 883, s; 838, p; 770, p; 740, m; 666, m; 649, m; 616, s, ( $\rho$ , py); 584, s; 560, m, lat; 504, s; 492, s; 465, s; 451, s; 409, p; 384, s; 362, s.

## Sinteza [ $Cu(L^9)NO_3$ ] (49)

Compusul coordinativ (**49**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2504 g (1 mmol) **HL**<sup>9</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.2587 g,  $\eta$ = 69 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.6 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>CuN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: calculat/determinat pentru C(38.44/38.40%) H(4.57/4.50%) Cu(16.95/16.07%) N(18.68/18.74%) S(8.55/8.59%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 63.9 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3347, m, (N<sup>4</sup>-H); 3091, s, (C-H, py), 3054, s, (C-H, CH<sub>3</sub>); 2963, s, as, (C-H, t-But); 2917, s, si, (C-H, t-But); 1640, s, ( $\delta$ , N-H); 1600, m; 1562, s, (C=N, azometin); 1515, s; 1495, m, (C=C, py); 1469, m; 1454, m; 1436, p, (v<sub>5</sub> NO<sub>3</sub>)bidentat [155] *pag.284*; 1367, m, (v<sub>1</sub> NO<sub>3</sub>)<sub>bidentată</sub>; 1299, m; 1279, m; 1260, m; 1222, m; 1206, m; 1153, m; 1103, s; 1084, s (N-N); 1039, s; 1009, p, (v<sub>2</sub> NO<sub>3</sub>)<sub>bidentată</sub>; 921, s; 835, m; 807, s; 778, p; 747, m; 708, s; 666, s; 648, s; 611, s; 580, m; 563, m; 525, s; 501, s; 456, m; 433, s; 416, p; 384, m; 378, s; 372, s. Sinteza  $[Cu(L^9)(H_2O)]ClO_4$  (50)

Compusul coordinativ (50) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol) Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2504 g (1 mmol) HL<sup>9</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3185 g,  $\eta$ = 74 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg - 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{12}H_{19}ClCuN_4O_5S$ : C(33.49/33.40%) H(4.45/4.58%) Cu(14.77/14.89%) calculat/determinat pentru N(13.02/13.21%) S(7.45/7.48%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 91.9  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm*<sup>-1</sup>): 3236, m, (N<sup>4</sup>-H); 3106, s, (C-H, py); 3033, as, (C-H, din CH<sub>3</sub>, t-But); 2926, s, si, (C-H, din CH<sub>3</sub>, t-But); 1601, s, (δ, N-H); 1601, m, (C=N, azometin); 1493, p; 1454, p; 1377, s; 1320, m, 1264, m; 1212, p; 1185, m; 1159, m; 1113, 1093, 1058, p, (v<sub>3</sub>, Cl-O, din ClO<sub>4</sub>); 1025, m, (N-N); 921, m; 912, m; 790, p; 782, p; 713, s; 650, s; 620, p; 562, s; 530, s; 456, m; 413, m; 400, m; 392, m; 376, m; 362, m.

## Sinteza [ $Cu(L^{10})Br$ ] (51)

Compusul coordinativ (51) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol) CuBr<sub>2</sub> dizolvate în 2 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3124 g (1 mmol) HL<sup>10</sup> în 5 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea timp de o oră din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3761 g,  $\eta$ = 82 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL. Analiza elementală pentru  $C_{17}H_{19}ClCuN_4S$ : calculat/determinat pentru C(44.89/44.80%) H(4.21/4.26%) Cu(13.97/13.58%) N(12.32/12.39%) S(7.05/7.16%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 58.9  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, ( $v_{max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3357, s, (N<sup>4</sup>-H); 3204, s; 3113, s; 3076, 2969, s, (CH, din Qs); 2918, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2849, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1591, s, (δ, N-H); 1554, s, (C=N, azometin); 1519, p, (C=C, Qs); 1500, p; 1474, m; 1444, m; 1362, s; 1347, s; 1313, s; 1293, s; 1269, s; 1253, s; 1210, p; 1181, m; 1145, m; 1113, p; 1096, s; 1074, m, (N-N); 1048, s; 1029, s; 988, s; 939, s; 927, p; 888, m; 862, s; 823, p; 785, s; 772, s; 765, s; 756, p; 690, s; 671, s; 634, p; 621, s; 611, s; 604, s; 557, p; 549, s; 538, s; 488, s; 475, p; 449, s; 429, s; 407, s.

## Sinteza [ $Cu(L^{10})Cl$ ] (52)

Compusul coordinativ (**52**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.3124 g (1 mmol) **HL**<sup>10</sup> în 2 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3526 g,  $\eta$ = 86 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClCuN<sub>4</sub>S: calculat/determinat pentru C(49.75/49.70%) H(4.67/4.60%) Cu(15.48/15.42%) N(13.65/13.60%) S(7.81/7.89%); Mr= 410.42. Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 79.4  $\mu$ S·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3300, p, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3055, s, (C-H, py); 3013, s, (C-H, Aril); 2973, s, as, (C-H, t-But); 2924, s, si, (C-H, t-But); 1592, s ( $\delta$ , N-H); 1570, s; 1545, m (C=N, azometin); 1517, m, (C=C, py); 1494, m; 1476, m; 1445, m, (C=C, aril); 1425, p, (C-C); 1393, s; 1362, s; 1334, s; 1289, m; 1257, m; 1222, s; 1207, s; 1181, s; 1154, s; 1122, p; 1100, s, (N-N); 1054, s; 966, p; 924, s; 852, s; 810, m; 784, p; 762, m; 741, m; 701, p; 681, m, ( $\rho$ , py); 647, s; 636, s; 612, s; 571, s; 551, s, 496, s; 472, s; 455, s; 415, s; 402, s; 384, s, 372, s.

#### Sinteza [ $Cu(L^{10})CH_3COO$ ] (53)

Compusul coordinativ (**53**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol) Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL H<sub>2</sub>O, apoi se adaugă 0.3124 g (1 mmol) **HL**<sup>10</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.2995 g,  $\eta$ = 69 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1.3 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: calculat/determinat pentru C(52.58/52.51%) H(5.11/5.19%) Cu(14.64/14.51%) N(12.91/12.84%) S(7.39/7.45%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 45.6 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>*, *cm<sup>-1</sup>*): 3478, 3375, 3264 m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3046, s, (C-H, py); 3025, s, (C-H, Aril); 2965, s, as, (C-H, t-But); 2922, s, si, (C-H, t-But); 1661, s ( $\delta$ , N-H); 1594, s (C=N, azometin); 1504, p, lat, (C=C, py); 1474, s; 1421, m, (C=C, aril); 1363, m, (C-C); 1324, s; 1266, s; 1204, m; 1128, m; 1092, s, (=N-N=); 1019, s; 972, s; 951, s; 840, s; 776, m; 744, m; 692, p; 649, m; 613, m, ( $\rho$ , py); 514, s; 494, s; 450, s; 419, s.

#### Sinteza [ $Cu(L^{10})NO_3$ ] (54)

Compusul coordinativ (**54**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416g (1 mmol) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.3124 g (1 mmol) HL<sup>10</sup> în 2 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.3146 g,  $\eta$ = 72 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>CuN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: calculat/determinat pentru C(44.88/44.80%) H(4.65/4.60%) Cu(13.97/13.19%) N(15.39/15.54%) S(7.05/7.16%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 98.6 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3420, s, îngust (H<sub>2</sub>O); 3349, 3268 s, (N<sup>4</sup>-H); 3087, s, (C-H, py); 3025, s, (C-H, Aril); 2964, s, as, (C-H, t-But); 2925, s, si, (C-H, t-But); 1598, s ( $\delta$ , N-H); 1548, s; 1519, m (C=N, azometin); 1500, m, (C=C, py); 1483, m; 1467, m; 1428, p, lat (C=C, aril); 1369, m; 1339, m; 1278, p, lat, (v<sub>1</sub>, NO<sub>3</sub>); 1228, m; 1209, m; 1153, s; 1124, m, lat; 1053, s, (N-N); 1020, s; 1007, s; 972, s; 919, s; 808, m; 783, p; 762, m; 742, m; 698, p; 683, s; 657, s; 637, s; 611, s; 582, s; 491, s; 473, s; 417, s.

# Sinteza $[Cu(L^{10})(H_2O)]ClO_4$ (55)

Compusul coordinativ (**55**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705g (1 mmol) Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.3124 g (1 mmol) HL<sup>10</sup> în 2 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.4235 g,  $\eta$ = 86 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClCuN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: calculat/determinat pentru C(41.46/41.49%) H(4.30/4.38%) Cu(12.90/12.84%) N(11.38/11.32%) S(6.51/6.63%). Conductivitatea specifică (A în EtOH-H<sub>2</sub>O): 146.5 µS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR**, (*v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>*): 3484, m, lat (H<sub>2</sub>O); 3266, 3190, s, (N<sup>4</sup>-H); 3083, s, (C-H, py); 2979, s, as, (C-H, t-But); 2926, s, si, (C-H, t-But); 1617, s ( $\delta$ , N-H/(H<sub>2</sub>O)); 1597, s; 1561, p (C=N, azometin); 1535, p, (C=C, py); 1492, s; 1476, m; 1444, m, (C=C, aril); 1405, s; 1366, s; 1347, m; 1271, m; 1235, m; 1196, m; 1164, m; 1055, p, lat (ClO<sub>4</sub>); 1025, p; 998, s; 982, s; 919, s; 815, s; 789, p; 758, s; 744, m; 706, m; 696, m; 662, s; 646, s; 619, p, lat; 467, s; 433, s; 415, s.

#### 2.3 Metode de analiză și cercetare

#### Metode spectrale de analiză

*Spectroscopia RMN* <sup>1</sup>*H*, <sup>13</sup>*C*, <sup>15</sup>*N*. Spectrele de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, 15N-RMN au fost înregistrate la temperatura camerei utilizând spectrometrul BRUKER DRX-400, precum și utilizarea tehnicilor RMN cum ar fi, DEPT-135, în cadrul Institutului de Chimie. Deplasările chimice sunt măsurate în ppm față de tetrametilsilan (TMS), în calitate de solvenți au fost utilizați: DMSO-d<sub>6</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, CDCl<sub>3</sub>. Rezultatele obținute au fost tratate cu ajutorul programului MestReNova v 14.1.2.

*Spectroscopia FT-IR.* Spectrele FTIR au fost înregistrate la temperatura camerei utilizând spectrometru BRUKER ALPHA, în intevalul lungimi de undă 4000-400 cm<sup>-1</sup>, în cadrul laboratorului de cercetări științifice "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică" al USM. Rezultatele spectrale au fost interpretate cu ajutorul programului *OPUS version 7.5*.

*Difracția cu raze X pe monocristal.* Difracția cu raze X pe monocristal a fost efectuată la difractometrul xcalibur-Gemini ,,Oxford Diffraction'', cu monocromator de grafit înzestrat cu sursă de raze X de tip Mo-Kα. Cristalele au fost plasate la o distanță de 40 mm față de detector CCD [157].

*Difracția razelor X pe pulbere (XRD).* Structura cristalină a unor compuși coordinativi obținuți a fost studiată cu ajutorul diagramelor XRD înregistrate cu ajutorul difractometrului PAN analitical X Pert PRO, în cadrul Centrul Regional Interdisciplinar științifico-educațional pentru Studiul Materialelor Avansate (CaRISMA), USM.

*Conductometria în soluție.* Majoritatea substanțelor dizolvate în apă/solvent organic protic disociază în ioni care conduc curentul electric. Analiza conductometrică a fost efectuată la aparatul ADWA AD8000 (pH/mV/EC/TDS & Temperature Meter). Calibrarea electrodului (AD 76309) a fost efectuată cu soluți standard de 1430.0  $\mu$ S/cm și 12,880.0  $\mu$ S/cm. Probele au fost solubilizate în H<sub>2</sub>O/DMF/DMSO/EtOH sau amestecuri dintre solvenții enumerați. Concentrația probelor cercetate a fost de 1.10<sup>-3</sup>M [150], [158].

*Determinarea punctului de topire*. Proba de substanță, uscată și fin pulverizată în prealabil prin uscarea cristalelor pe o plăcuță de porțelan poros, se introduce într-un capilar cu diametrul de circa 1 mm sudat la un capăt. Înălțimea stratului de substanță în capilar trebuie să fie de 4-6 mm. Substanța se introduce în capilar prin "ciocăniri" repetate pe o suprafață dură. Se înregistrează punctul de topire la Aparatul *Stuart*<sup>®</sup> *SMP10*, în intervalul de temperatură ambiată-300 °C cu rezoluția de 1 °C.

*Spectroscopia de masa.* Spectrele de masă cu electrospray (ESI-MS) au fost colectate folosind un instrument Q-TOF furnizat de WATERS. Probele au fost solubilizate în apă și acetonitril la o concentrație de 10<sup>-4</sup> M și au fost introduse în spectrometru printr-un sistem ACQUITY UPLC WATERS.

*Analiza elementală.* Pentru compuși studiați a fost efectuată analiza elementală cu ajutorul analizatorului elemental "PERKIN ELMER 2400", un instrument pentru determinarea rapidă a conținutului de carbon, hidrogen, azot, sulf din materialele organice sau compuși coordinativi. Pe baza metodei clasice Pregl-Dumas, probele sunt arse într-un mediu cu oxigen, concomitent cu gazele de ardere rezultatele se determină în mod automat. Analizele elementale au fost efectuate de laboratorul BioCIS la Chatenay-Malabry, Franța.

Analiza titrimetrică a zincului(II), cuprului(II), nichelului(II), cobalt(III), mangan(II) și fierului(III) s-a efectuat conform metodicilor descrise în sursa [159].

#### Spectroscopia REP

Pentru o serie de compuși studiați a fost efectuată rezonanța electronică paramagnetică în cadrul Laboratorului de Chimie Coordinativă al Centrului Național de Cercetări Științifice, Toulouse, Franța.

**Analiza cromatografică în strat subțire.** Cromatografia în strat subțire numită și cromatografia de repartiție se bazează pe diferențele dintre coeficienții de repartiție ai substanțelor ce se separă.

Analiza a fost efectuată cu ajutorul plăcilor cromatografice (Macherey-Nagel, 0.2 mm Silica gel 60 with fluorescent indicator  $UV_{254}$ ).

#### Analiza biologică

*Cercetarea activității antimicrobiane și antifungice.* Determinarea proprietăților antimicrobiene au fost efectuată după metoda standard, descrisă în [J. M. Yan, M. H. Kweon, H. Kwon. et al."Induction of apoptosis and cell cycle arrest by a chalcone panduratin A isolated from Kaempferia pandurata in androgen-independent human prostate cancer cells PC3 and DU145". Carcinogenesis., 2006, 27 (7), p. 1454 – 1465].

*Metodica studieri activității antifungice.* Determinarea proprietăților antimicotice a fost efectuată după metoda standard descrisă în [B. T. Kim, J. C, Chun, K, J, Hwang, "Sinthesis and Antimicrobical Activity of Novel Heterocyclic Chalcones", Bull, Korean Chem, Soc, 2008, 29 (6), p, 1125 – 1130].

*Cercetarea activități antioxidative prin metoda ABTS*<sup>+</sup>. Activitatea antioxidantă ABTS<sup>+</sup> a fost efectuată prin metoda descrisă de Re și Colab [160].

Analiza anticancer .Testele de proliferare au fost efectuate conform protocolului de analiză [161],[162]

Analiza toxicologică

*Determinarea toxicități (Paramecium caudatum)*. Aprecierea toxicității substanțelor chimice a fost efectuată conform metodici din sursa

*Determinarea Eco-toxicități în vivo (Daphnia magna).* Toxicitatea generală a noilor compuși testați a fost evaluată, folosind *Daphnia magna* (Straus, 1820), conform metodicilor [163] i[164]. Toate datele sunt prezentate ca mijloace  $\pm$  deviație standard (SD) [163]. Substanță de referință la toxicitatea compușilor studiați a fost selectată Amitriptyline [164].

#### 2.4 Concluzii la capitolul 2

- Au fost sintetizați 4 izotiocianați și anume: N(4)fenilacetamidă, ciclohexil, hexil, terț-butil, fiind confirmată puritatea acestora cu ajutorul cromatografiei în strat subțire, determinate grupele funcționale cu ajutorul FT-IR și spectrelor <sup>1</sup>H și <sup>13</sup>C-RMN.
- 2. Au fost obținute 4 tiosemicarbazide cu substituenți în poziția 4 cum ar fi: N(4)fenilacetamidă, ciclohexil, hexil, *terț*-butil, prin diferite metode chimice cu randamente cuprinse în diapazonul 81-98 %, și confirmată puritatea acestora cu metode moderne de analiză.
- Au fost sintetizate 10 tiosemicarbazone (HL<sup>1-10</sup>) prin 3 metode clasice optimizate și anume:
  (a) adiție-eliminare, (b) adiție, (c) adiție-substituție (Figura 1.4). Structura și puritatea tiosemicarbazonelor a fost demonstrată cu ajutorul cromatografiei în strat subțire și spectroscopiei FT-IR, RMN, difracției razelor X pe monocristal.
- 4. Au fost sintetizați 55 de compuşi coordinativi ai Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III), Mn(II) şi Zn(II) cu cele 10 tiosemicarbazone obținute pe baza derivaților 2-formilpiridinei. Pentru determinarea stări în soluție s-a folosit măsurarea conductivități molare a compuşilor coordinativi în soluție de DMF. Prin intermediul spectroscopiei FT-IR au fost demonstrate moduri de coordinare a tiosemicarbazonelor la generatorul de complex, precum şi prezența sau absența anionilor cum ar fi: ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>. Prin determinarea punctului de topire au fost stabilite valorile la care compuşii coordinativi suferă careva schimbări sau se topesc. Pentru toți compuşii sintetizați a fost determinată solubilitatea în patru solvenți strategici: H<sub>2</sub>O, EtOH, DMSO, DMF.
- 5. Pentru identificarea compoziției şi structurilor compuşilor obținuți au fost utilizate următoarele meode de cercetare: spectroscopia RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, RES, FT-IR, spectrofotometria UV-vis, difracția cu raze X, spectrometria de masă, conductometria în soluție, analiza elementală.

# 3. COMPUȘI COORDINATIVI AI UNOR ELEMENTE 3d CU N(4)-(ARIL/ALCHIL)TIOSEMICARBAZONE ÎN BAZA DERIVAȚILOR 2-FORMILPIRDINEI. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE

Proprietățile fizico-chimice pe care le manifestă tiosemicarbazonele în baza derivaților 2-formilpirdinei sunt potrivite pentru chelatarea ionilor de metale 3*d* dar și nunumai. Liganzi organici de tip tiosemicarbazone manistă un spectru bogat de proprietăți biologice cum ar fi: antifungic, antimicrobian, antioxidativ, anticancer, etc. În urma complexări tiosemicarbazonelor cu metale de tip 3*d* se obțin structuri moleculare noi cu geometrii clasice. Conform investigațiilor efectuate prin intermediul programului CSD 2021.3, care face referire la baza cristalografică de Cambridge (The Cambridge Crystallographic Data Centre (<u>CCDC</u>)) privitor la combinațiile coordinative ale liganzilor HL<sup>1</sup>-HL<sup>10</sup> cu ionii metalelor de Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III), Mn(II) și Zn(II) sunt într-un număr redus .

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

Sinteza ligandului  $HL^1$  a fost efectuată conform schemei de sinteză descrise în (Figura 2.3). Confirmarea benzilor de absorbție în domeniul IR a grupei izotiocianat (-NCS) la 2082 cm<sup>-1</sup> în spetrul FT-IR corespunde literaturi de specilitate [179]. Confirmarea structuri moleculare a fost efectuată cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal în Figura 3.1.



Unele distanțe interatomice dintre atomi participanți la formare compusului (Å): (*gruparea NCS*) S-C, 1.552; C-N, 1.170; (*gruparea acetamidă*) C-O, 1.228. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.1.

#### Fig. 3.1. Structura moleculară a N-(4-Izotiocianatofenil)acetamidei (IV)

Structura moleculară a N-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei (**V**) a fost confirmată prin difracția razelor X pe monocristal (Figura 3.2). În spectrele FT-IR se regăsește banda de absorbție la 3244 cm<sup>-1</sup> ce corespunde vibrației asimetrice a grupei NH<sub>2</sub>. În spectrul IR la 3198 cm<sup>-1</sup> se regăsește banda de absorbție ce corespunde vibrației simetrice a grupei hidrazinice NH<sub>2</sub>[179].

În spectrul <sup>13</sup>C-RMN la deplasarea chimică de 179.9 ppm se regăseste grupa tionică (C=S) ce corespunde literaturii de specialitate [126].



Distanțele interatomice dintre cei mai remarcați atomi participanți la formare compusului, (Å): N-N, 1.405; N-C, 1.337; C-S, 1.687; C-N, 1.336; N-C, 1.355; C-O, 1.221; C-C, 1.485. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.1.

#### Fig. 3.2. Structura moleculară a N-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidă (V)

Pentru tiosemicarbazona  $HL^1$  a fost posibil obținerea monocristalelor care a și permis elucidarea structurii moleculare în Figura 3.3. Pentru tiosemicarbazida (V) și tiosemicarbazona  $HL^1$  distanțele interatomice dintre C-S sunt de 1.687 Å și 1.672 Å, ce corespund grupări tionice.



Distanțele interatomice pentru **HL**<sup>1</sup> sunt (Å): C-N, 1.280; N-N, 1.369; N-C; 1.349; C-S, 1.672; C-N, 1.337; N-C, 1.341; C-O, 1.249; C-C, 1.556. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.1.

#### Fig. 3.3. Structura moleculară a N-{4-[({2-[1-(piridin-2-

# il)etilidene]hidrazinil}carbonotioil)amino]fenil}acetamidă (HL<sup>1</sup>) cu numerotarea parțială a atomilor

Structurile moleculare ale compușilor coordinativi în baza sărurilor metalelor 3d cu tiosemicarbazona  $HL^1$  sunt descrise în continuare, unde se demonstrează că compusul **2** reprezintă un monomer care cristalizează în grupul spațial centrosimetric *C2/c* al singoniei monoclinice (Figura 3.4). Poliedrul de coordinare al ionului central este format din atomi donori S,N,Cl. Ligand  $HL^1$  coordinează la atomul central tridentat monodeprotonat, formând două metalocicluri a câte cinci atomi. Poliedrul de coordinare al ionului central reprezintă un plan-pătrat. Tiosemicabazona  $HL^1$  este monodeprotonată ce indică și lungimea legături tiolice C-S, 1.758 Å, corespunzând legături ordinare [165]. În spectrele FT-IR (Anexa 3, Figura A.25-29) se

observă benzi noi de absobție la 414 cm<sup>-1</sup> și 446 cm<sup>-1</sup> ce sunt atribuite benzilor de vibrație metalazot și metal-sulf. Coordinarea prin intermediul atomului de azot piridinic la atomul central este confirmată prin apariția benzi de absorbție în spectrul FT-IR (Anexa 3, Figura A.25) în compusul 2 la 631 cm<sup>-1</sup> ce corespunde deformație în plan al inenului piridinic  $\delta$ (py). La 1629 cm<sup>-1</sup> se observă banda de vibrație a grupei azometinice, care coordinează la atomul central prin intermediul perechilor de electroni libere ai atomului de azot din gruparea azometinică (C=N).



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): C-S1, 1.758; C-N2, 1.299; N2-N3, 1.368; N2-Cu1, 1.980; N1-Cu1, 2.003; Cu1-Cl1, 2.273. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.2.

# Fig. 3.4. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L<sup>1</sup>)Cl]·H<sub>2</sub>O (2)

Difracția cu raze X a compusului coordinativ **3** (Figura 3.5) a indentificat structura monomerică, cu numărul de coordinare al atomului central egal cu 5. Gemetria de coordinare a ionului central reprezintă o piramidă patrulateră deformată, alcătuită din setul de atomi donori N, S, O. Acetat ionul coordinează bidentate la atomul central, lungimea legătrui Cu-O, 1.943 Å și 2.755 Å.



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): C4-S1, 1.752; C4-N1, 1.321; N1-N2, 1.363; N2-Cu1, 1.948; N5-Cu1, 2.016; S1-Cu1, 2.246; Cu1-O1, 1.943; Cu1-O5, 2.755.

#### Fig. 3.5. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L<sup>1</sup>)CH<sub>3</sub>COO] (3)



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): C8-S1, 1.745; C8-N3, 1.312; N3-N2, 1.378; N2-Cu1, 1.967; N1-Cu1, 2.009; S1-Cu1, 2.244; Cu1-O1, 1.979; Cu1-O1W, 2.339. A

## Fig. 3.6. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L<sup>1</sup>)(H<sub>2</sub>O)*O*-DMF]NO<sub>3</sub> (4)

Tabelul 3.1. Activitatea antioxidativă a compușilor coordinativi (1-5) în raport cu martorul Trolox (IC<sub>50</sub>=33.3  $\mu$ M, [168]). *IC*<sub>50</sub>-concetrația semimaximală de inhibiție a cation-radicalilor

ae ABIS					
Ligand	Complex	IC <sub>50</sub> , μΜ	SD, μM		
	$[Cu(L^1)Br(H_2O)](1)$	47.44	1.06		
	$[Cu(L)^{1}Cl] (2)$	24.30	1.28		
	$[Cu(L)^{1}CH_{3}COO](3)$	32.43	1.40		
	$[Cu(L^1)(H_2O)]NO_3(4)$	23.30	0.92		
	$[Cu(L^{1})(H_{2}O)_{2}]ClO_{4}$ (5)	10.11	0.30		
Trolox		33.30	1.03		

#### 3.2 Combinații coordinative ale unor metalelor 3d cu N(4)-cilohexil-3-tiosemicarbazone



Distanțele interatomice dintre cei mai remarcați atomi participanți la formare compusului, (Å): C5-N6, 1.277; N6-N3, 1.371; N3-C1, 1.354; C1-S1, 1.678; C1-N9, 1.338. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.1.

#### Fig. 3.7. Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL<sup>2</sup>



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N1-Cu1, 2.029; Br1-Cu1, 2.341; C6-N2, 1.297; N2-N3, 1.353; N2-Cu1, 1.981; N3-C7, 1.325; C7-S1, 1.753; C7-N4, 1.334.

# Fig. 3.8. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L<sup>2</sup>)Br] (6)

Combinații coordinative ale metalelor 3d cu tiosemicarbazona  $HL^3$ 



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N1-C19, 1.304; C19-N2, 1.381; C19-S1, 1.696; N2-N3, 1.355; N3-C7, 1.285; N4-Cu1, 2.019; Br3-Cu1, 2.280; Br2-Cu1, 2.826; N3-Cu1, 1.986; S1-Cu1, 2.266.



Pentru compusul coordinativ  $[Cu(L^3)Cl]$  (17) s-a stabilit că în celula elementară a cristalului sunt stabilizati doi compusi coordinativi neutri cristalografic independenți și două molecule de cristalizare de DMF (Figura 3.10).



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N4-C8, 1.345; C8-S1, 1.734; C8-N3, 1.327; N2-N3, 1.350; N2-C6, 1.314; N1-Cu1, 1.998; N2-Cu1, 1.954; S1-Cu1, 2.253.

#### Fig. 3.10. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L<sup>3</sup>)Cl] (17)

Combinații coordinative ale metalelor 3d cu tiosemicarbazona  $HL^4$ 



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N3-C9, 1.338; C9-S1, 1.749; C9-N7, 1.309; N7-N1, 1.347; N1-C2, 1.299; N4-Cu1, 2.025; Br2-Cu1, 2.370; N1-Cu1, 1.967; S1-Cu1, 2.268. Toate lungimile complementare (**21**) interatomice sunt identice.





Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N007-C00C, 1.340; C00C-S002, 1.756; C00C-N004, 1.305; N004-N005, 1.342; N005-C00A, 1.322; N006-Cu01, 2.029; N005-Cu01, 1.970; S002-Cu01, 2.270; Cl03-Cu01, 2.220.





Un fragment al compusului coordinativ [{Cu(L<sup>4</sup>)NO<sub>3</sub>}<sub>2</sub>] (24) binuclear (A)



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N4B-C13B, 1.345, (N9B-C32B, 1.334); C13B-S1B, 1.740, (C32B-S2B, 1.750); C13B-N3B, 1.309, (C32B-N8B, 1.330); N3B-N2B, 1.351, (N8B-N7B, 1.360); N2B-C6B, 1.298, (N7B-C25B, 1.304); N1B-Cu1B, 2.004, (N6B-Cu2B, 2.007); N2B-Cu1B, 1.952, (N7B-Cu2B, 1.964); S1B-Cu1B, 2.267, (S2B-Cu2B, 2.268); {anionul NO<sub>3</sub>} bidentat (O2B-Cu1B, 2.719; O1B-Cu1B, 1.983; (N5B-O2B, 1.219; N5B-O3B, 1.231; N5B-O1B, 1.286)) {anionul NO<sub>3</sub>} bidentat (O4B-Cu2B, 1.999; O6B-Cu2B, 2.694; (O4B-N10B, 1.272; O5B-N10B, 1.216; O6B-N10B, 1.247)) μ,μ'-S1B-Cu2B, 2.851; μ,μ'-S2B-Cu1B, 2.741.

Fig. 3.13. Structura moleculară a unui din compușii complecși moleculari binucleari cristalografic independenți (B) [{Cu(L<sup>4</sup>)NO<sub>3</sub>}<sub>2</sub>] (24) Cu...S 2.741 și 2.851 Å

Ligand	Complex	IC <sub>50</sub> , μΜ	SD, μM
	$[Cu(L^2)Br] (6)$	100	-
	$[Cu(L^2)Cl(H_2O)](7)$	25.12	2.23
	$[Cu(L^2)CH_3COO] (8)$	25.53	2.12
	$[Cu(L^2)NO_3]$ (9)	100	-
	$[Cu(L^2)H_2O]ClO_4$ (10)	72.14	1.29
	$[Ni(L^2)Cl](11)$	11.73	0.66
	$[Co(L^2)_2]Cl$ (12)	100	-
	$[Fe(L^2)_2]Cl$ (13)	38.96	5.30
	$[Mn(L^2)_2]$ (14)	6.74	0.64
	$[Zn(L^2)(H_2O)Cl]$ (15)	14.09	2.14
	$[Cu(HL^3)Br]Br (16)$	100	-
	$[Cu(L^3)Cl]$ (17)	100	-
	$[Cu(L^3)CH_3COO]$ (18)	100	-
	$[Cu(L^3)NO_3]$ (19)	100	-
	$[Cu(L^3)H_2O]ClO_4$ (20)	100	-
	$[Cu(L^4)Br] (21)$	69.77	5.30
	$[Cu(L^4)Cl]$ (22)	53.93	3.15
	$[Cu(L^4)CH_3COO] (23)$	100	-
	$[{Cu(L^4)NO_3}_2]$ (24)	18.08	1.96
$HL^4$	$[Cu(L^4)H_2O]ClO_4(25)$	100	-
Trolox		33.30	1.03

Tabelul 3.2. Activitatea antioxidativă a compușilor coordinativi (6-25)

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



Fig. 3.14. Mecanismul ipotetic de formare a compușilor coordinativi, pe baza analizei unor zeci de produși precum complecșii 36/37 și 36. A/37.A



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.313; C-S, 1.695; C-N, 1.360; N-N, 1.350; N-C, 1.275; N-Cu, 2.041; N-Cu, 1.981; S-Cu, 2.296; Cu-Br, 2.747; Cu-Br, 2.361.

## Fig. 3.15. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(HL<sup>5</sup>)Br<sub>2</sub>] (26)

Combinații coordinative ale metalelor 3d cu tiosemicarbazona  $HL^6$ 



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.321; C-S, 1.699; C-N, 1.359; N-N, 1.362; N-C, 1.285; N-Cu, 2.027; N-Cu, 1.986; S-Cu, 2.283; Cl-Cu, 2.248; Cl-Cu, 2.493.

# Fig. 3.16. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(HL<sup>6</sup>)Cl<sub>2</sub>] (32)



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.332; C-S, 1.750; C-N, 1.324; N-N, 1.358; N-C, 1.290; N-Cu, 2.004; N-Cu, 1.967; S-Cu, 2.263; O-Cu, 1.983;  $ONO_{2(monodentat)}$ ; O-N, 1.203; O-N, 1.257; O-N, 1.231;  $\mu,\mu$ '-S-Cu, 2.869; partea reflectată în oglindă este identică din punct de vedere a distanțelor interatomice.



Combinații coordinative ale metalelor 3d cu tiosemicarbazona  $HL^7$ 



Fig. 3.18. Structura moleculară a unui din din cei doi compușii coordinativi moleculari [(Cu(HL<sup>7</sup>)Br<sub>2</sub>] (36 A) mononucleari cristalografic independenți (A)



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.315; C-S, 1.687; C-N, 1.357; N-N, 1.351; N-C, 1.289; N-Cu, 2.024; N-Cu, 1.968; S-Cu, 2.229; Br-Cu, 2.703; Br-Cu, 2.328.

Fig. 3.19. Structura moleculară a compusului coordinativ [(Cu(L<sup>7</sup>)Br] (36)



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.339; C-S, 1.756; C-N, 1.317; N-N, 1.369; N-C, 1.304; N-Cu, 2.015; N-Cu, 1.969; S-Cu, 2.246; Cl-Cu, 2.227.





Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.306; C-S, 1.696; C-N, 1.369; N-N, 1.346; N-C, 1.297; N-Cu, 2.020; N-Cu, 1.999; S-Cu, 2.280; Cl-Cu, 2.217; Cl-Cu, 2.639. *Produs minoritar 15 %*.

Fig. 3.21. Structura moleculară a compusului coordinativ [(Cu(HL<sup>7</sup>)Cl<sub>2</sub>] (37 A)

Ligand	Complex	IC <sub>50</sub> , μΜ	SD, μM
	$[Cu(HL^5)Br_2]$ ( <b>26</b> )	100	-
	$[Cu(HL^{5})Cl_{2}]$ (27)	100	-
H <sub>3</sub> C NH NH	$[Cu(L^5)CH_3COO] (28)$	91.3	8.0
HL <sup>5</sup>	$[Cu(L^{5})NO_{3}]$ (29)	72.60	1.39
	$[Cu(L^{5})(H_{2}O)]ClO_{4}$ ( <b>30</b> )	100	-
	$[Cu(HL^{6})Br_{2}]$ ( <b>31</b> )	100	I
	$[Cu(HL^{6})Cl_{2}]$ ( <b>32</b> )	100	-
H <sub>3</sub> C NH NH	$[Cu(L^{6})(H_{2}O)CH_{3}COO]$ (33)	88.60	0.69
HL <sup>6</sup>	$[{Cu(L^6)NO_3}_2]$ ( <b>34</b> )	100	-
	$[Cu(L^{6})(H_{2}O)]ClO_{4}$ ( <b>35</b> )	100	-
	$[Cu(L^7)Br]$ ( <b>36</b> )	100	I
H <sub>3</sub> C NH NH N	$[Cu(L^7)Cl]$ ( <b>37</b> )	100	-
	$[Cu(L^7)CH_3COO] (38)$	100	-
	$[Cu(L^7)NO_3]$ ( <b>39</b> )	100	-
HL <sup>7</sup>	$[Cu(L^7)(H_2O)]ClO_4$ ( <b>40</b> )	100	-
Trolox		33.30	1.03

Tabelul 3.3. Activitatea antioxidativă a compușilor coordinativi (26-40)

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



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare tiosemicarbazonei, (Å): C-N, 1.330; C-S, 1.670; C-N, 1.365; N-N, 1.365; (*grupa azomentinică*) N-C, 1.276. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.1.





Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.336, (N-C, 1.325); C-S, 1.757, (C-S, 1.753); C-N, 1.316, (C-N, 1.317); N-N, 1.363, (N-N, 1.357); N-C, 1.278, (N-C, 1.279); N-Cu, 2.012, (N-Cu, 2.030); N-Cu, 1.984, (N-Cu, 1.979); S-Cu, 2.257, (S-Cu, 2.259); Cl-Cu, 2.232, (Cl-Cu, 2.245); μ,μ'(S-Cu, 2.328); μ,μ'(S-Cu, 2.979).

## Fig. 3.23. Structura moleculară a compusului coordinativ [{Cu(L<sup>8</sup>)Cl}<sub>2</sub>] (42)


Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-Cu, 2.031, (N-Cu, 2.032); N-Cu, 1.958; C-S, 1.754, (C-S, 1.757); S-Cu, 2.289, (S-Cu, 2.286); μ,μ'(S-Cu, 2.826); μ,μ'(S-Cu, 2.847).





Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.336, (N-C, 1.338); C-S, 1.748, (C-S, 1.755); C-N, 1.330, (C-N, 1.312); N-N, 1.358, (N-N, 1.359); N-C, 1.288, (N-C, 1.279); N-Cu, 2.021, (N-Cu, 2.017); N-Cu, 1.958, (N-Cu, 1.953); S-Cu, 2.261, (S-Cu, 2.267); (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)<sub>bidentat</sub> (O-Cu, 1.972; O-Cu, 2.565; O-N, 1.377; O-N, 1.217; O-N, 1.057); (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)<sub>bidentat</sub> (O-Cu, 2.604; O-Cu, 2.004; O-N, 1.198; O-N, 1.241; O-N, 1.255);  $\mu,\mu'$ (S-Cu, 2.862);  $\mu,\mu'$ (S-Cu, 2.851).

# Fig. 3.25. Structura moleculară a compusului coordinativ [{Cu(L<sup>8</sup>)NO<sub>3</sub>}<sub>2</sub>] (44)

Combinații coordinative ale cuprului(II) în baza tiosemicarbazonei HL<sup>9</sup>



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare tiosemicarbazonei, (Å): N-C, 1.331; C-S, 1.686; C-N, 1.357; N-N, 1.385; (*grupa azomentinică*) N-C, 1.269. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.1.

Fig. 3.26. Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL<sup>9</sup>



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.362, (N-C, 1.373); C-S, 1.729, (C-S, 1.718); C-N, 1.299, (C-N, 1.332); N-N, 1.390, (N-N, 1.345); N-C, 1.264, (N-C, 1.305); N-Cu, 1.976, (N-Cu, 2.009); N-Cu, 1.949, (N-Cu, 1.945); S-Cu, 2.258, (S-Cu, 2.254); Cl-Cu, 2.237, (Cl-Cu, 2.227); μ,μ'(S-Cu, 2.814); μ,μ'(S-Cu, 2.890).

### Fig. 3.27. Structura moleculară a compusului coordinativ [{Cu(L<sup>9</sup>)Cl}<sub>2</sub>] (47)



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.354; C-S, 1.745; C-N, 1.319; N-N, 1.377; N-C, 1.281; N-Cu, 1.997; N-Cu, 1.956; S-Cu, 2.248; O-Cu, 1.958; O-Cu, 2.739; CH<sub>3</sub>COO<sub>(bidenat)</sub>.(O-C, 1.291; O-C, 1.219).

# Fig. 3.28. Structura moleculară a compusului coordinativ [(Cu(L<sup>9</sup>)CH<sub>3</sub>COO] (48)

Combinații coordinative ale cuprului(II) în baza tiosemicarbazonei  $\operatorname{HL}^{10}$ 



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare tiosemicarbazonei, (Å): N-C, 1.345; C-S, 1.646; C-N, 1.371; N-N, 1.375; (*grupa azomentinică*) N-C, 1.297. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.1.

# Fig. 3.29. Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL<sup>10</sup>



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.345; C-S, 1.747; C-N, 1.322; N-N, 1.375; N-C, 1.311; N-Cu, 2.005; N-Cu, 1.972; S-Cu, 2.216; Cl-Cu, 2.217.

Fig. 3.30. Structura moleculară a compusului coordinativ  $[Cu(L^{10})Cl]$  (52)

Ligand	Complex	IC <sub>50</sub> , μΜ	SD, μM
CH <sub>3</sub>	$[{Cu(L^8)Br}_2]$ ( <b>41</b> )	75.40	1.75
H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> H	$[{Cu(L^8)Cl}_2]$ (42)	89.90	1.55
	$[{Cu(L^8)CH_3COO}_2]$ ( <b>43</b> )	71.10	2.80
s N	$[{Cu(L^8)NO_3}_2]$ (44)	100	-
HL <sup>8</sup>	$[Cu(L^8)(H_2O)]ClO_4$ (45)	100	-
CH3	$[{Cu(L^9)Br}_2]$ ( <b>46</b> )	100	-
H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	$[{Cu(L^9)Cl}_2]$ (47)	16.40	0.90
	$[Cu(L^9)CH_3COO]$ (48)	48.90	1.80
s N	$[Cu(L^9)NO_3]$ ( <b>49</b> )	23.80	1.90
HL <sup>9</sup>	$[Cu(L^{9})(H_{2}O)]ClO_{4}(50)$	100	-
	$[Cu(L^{10})Br]$ ( <b>51</b> )	97.70	7.70
	$[Cu(L^{10})Cl]$ ( <b>52</b> )	98.90	12.70
	$[Cu(L^{10})CH_3COO]$ (53)	55.30	5.40
	$[Cu(L^{10})NO_3]$ (54)	66.20	4.10
$\mathrm{HL}^{10}$	$[Cu(L^{10})(H_2O)]ClO_4$ (55)	100	-
ſ	Frolox	33.30	1.03

Tabelul 3.4. Activitatea antioxidativă a compușilor coordinativi (41-55)

#### Rezultatele analizei antimicrobiene și antifungice a tiosemicarbazonelor HL<sup>1-10</sup>

Activitatea antimicrobiană a tiosemicarbazonei  $HL^3$  este de 76 de ori mai bună decât a medicamentului Furacilina, utilizată în medicină (în calitate de antiseptic și dezinfectant) [166], împotriva *S. aureus*, diferența între  $HL^3$  și mediacamentul Furacilina este că ligandul manifestă și ativitate antimicotică dar Furacilina nu manifestă astfel de activitate.

		<b>*CMI, μg/mL</b> (μM)					
L a a D**	Cad	(G	r+)	(	Fungi		
LogP** Coa		S. aureus	B. cereus	E. coli	A. bamannii	C. albicans	
0.79+/- 0.60	$\mathrm{HL}^{1}$	<b>250.0</b> (765.0)	<b>500.0</b> (1529.0)	-	-	<b>500.0</b> (1529.0)	
2.76+/- 0.59	HL <sup>2</sup>	<b>250.0</b> (765.0)	<b>500.0</b> (1908.4)	-	-	<b>500.0</b> (1908.4)	
2.63+/- 0.60	HL <sup>3</sup>	<b>0.0610</b> (0.2328)	<b>0.244</b> (0.884)	-	<b>250.0</b> (905.8)	<b>0.976</b> (3.536)	
4.38+/- 0.60	HL <sup>4</sup>	-	-	-	-	<b>500.0</b> (1479.3)	
3.36+/- 0.59	HL <sup>5</sup>	<b>1.953</b> (7.397)	<b>15.625</b> (59.185)	-	-	<b>125.0</b> (473.5)	
3.23+/- 0.59	HL <sup>6</sup>	<b>3.906</b> (14.050)	<b>62.5</b> (224.8)	-	-	<b>62.5</b> (224.8)	
4.98+/- 0.60	HL <sup>7</sup>	-	-	-	-	<b>500.0</b> (1470.6)	
1.93+/- 0.59	HL <sup>8</sup>	<b>0.976</b> (3.711)	<b>1.953</b> (8.275)	-	-	<b>125.0</b> (529.7)	
1.80+/- 0.60	HL <sup>9</sup>	<b>3.906</b> (15.624)	<b>0.976</b> (3.904)	-	-	<b>125.0</b> (500.0)	
3.55+/- 0.60	HL <sup>10</sup>	<b>7.812</b> (25.038)	-	-	-	<b>500.0</b> (1602.6)	
	Furacilina	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	-	
	Miconasol	-	-	-	-	<b>16.0</b> (38.5)	

Tabelul 3.5. Analiza antimicrobiană și antifungică a tiosemicarbazonelor HL<sup>1-10</sup>

\*Concentrația minimă de inhibare (CMI)

\*\*LogP- coeficienții de partiție octanol-apă din structura chimică-calculați pe baza progrmalui ChemSketch 12.0

Tabelul 3.6. Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor co	ordinativi în baza N(4)fenilacetamidă tiosemicarbazona-2-acetilpiridinei
	$(\mathrm{HL}^{1})$

		<b>CMI</b> , $\mu$ g/mL( $\mu$ M)						
T * J	Complex	(G	(Gr+)		( <b>Gr-</b> )			
Ligand		S. aureus	B. cereus	E. coli	A. bamannii	C. albicans		
CH3 PH	$[Cu(L^1)Br(H_2O)](1)$	<b>3.90</b> (8.29)	<b>7.81</b> (16.62)	<b>62.50</b> (132.98)	<b>62.50</b> (132.98)	<b>15.62</b> (33.23)		
	$[{Cu(L)^{l}Cl}] (2)$	<b>3.90</b> (8.80)	<b>7.81</b> (17.63)	<b>250.0</b> (564.3)	<b>250.0</b> (564.3)	<b>15.62</b> (35.26)		
HN S	$[Cu(L)^{1}CH_{3}COO](3)$	<b>15.62</b> (34.79)	<b>15.62</b> (34.79)	-	-	-		
	$[Cu(L^{1})(H_{2}O)]NO_{3}(4)$	<b>7.81</b> (16.62)	<b>2.44</b> (5.19)	-	-	-		
H <sub>3</sub> C	$[Cu(L^1)(H_2O)_2]ClO_4(5)$	<b>3.90</b> (7.69)	<b>7.81</b> (15.40)	-	-	-		
	Furacilina	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	-		
	Miconasol	-	-	-	-	<b>16.0</b> (38.5)		

În seria compuşilor coordinativi (1-5) se observă o tendiță de activitate selectivă asupra *S. aureus* din lista de complexii studiați și anume complexul cu bromură și clorură precum și cel de perclorat au manifestat ce mai bună activitate. Asupra *B.cereus* se observă un caz specific când complexul de nitrat (4) este mult mai activ decât ceilalți complexii studiați. Asupra microorganismelor gram-negative activitatea complexiilor este modestă. În studiul activități antimicotice asupra *C. albincans* complexii (1) și (2) sau dovedit a fi cei mai de perspectivă, fiindcă sunt mai cei mai activi. Influența anionului în complexii studiați este hotărâtoare în temeiul activiităților biologice antimicrobiene și antifungice

T · 1		(G	hr+)	(G	( <b>r</b> -)	Fungi
Ligand Complex		S. aureus	B. cereus	E. coli	A. bamannii	C. albicans
	$[Cu(L^2)Br]$ (6)	<b>0.488</b> (1.205)	<b>0.488</b> (1.205)	<b>31.25</b> (77.16)	<b>31.25</b> (77.16)	<b>15.625</b> (38.580)
	$[Cu(L^2)Cl(H_2O)](7)$	<b>0.488</b> (1.291)	<b>0.488</b> (1.291)	<b>15.625</b> (41.336)	7.812(20.667)	<b>1.953</b> (4.214)
$\square$	$[Cu(L^2)CH_3COO] (8)$	<b>0.976</b> (2.542)	<b>0.488</b> (1.271)	<b>62.5</b> (162.8)	<b>15.625</b> (40.690)	<b>15.625</b> (40.690)
$  \mathbf{\nabla}  $	$[Cu(L^2)NO_3]$ (9)	<b>0.122</b> (0.315)	<b>0.976</b> (2.522)	<b>31.25</b> (80.74)	<b>3.906</b> (10.093)	<b>0.488</b> (1.261)
HN	$[Cu(L^2)(H_2O)]ClO_4$ (10)	<b>0.061</b> (0.138)	<b>0.488</b> (1.104)	<b>31.25</b> (70.70)	<b>1.953</b> (4.419)	<b>1.953</b> (4.419)
HN	$[Ni(L^2)Cl](11)$	<b>62.5</b> (175.6)	<b>62.5</b> (175.6)	<b>250.0</b> (702.2)	-	<b>31.25</b> (87.78)
H N	$[Co(L^2)_2]Cl(12)$	<b>0.976</b> (1.582)	<b>0.976</b> (1.582)	<b>500.0</b> (810.4)	<b>31.25</b> (50.65)	<b>15.625</b> (25.324)
	$[Fe(L^2)_2]Cl$ (13)	<b>31.25</b> (50.90)	<b>7.812</b> (12.723)	-	-	<b>125.0</b> (203.6)
	$\{Mn(L^2)_2\}$ (14)	<b>31.25</b> (54.07)	<b>31.25</b> (54.07)	-	<b>250.0</b> (432.5)	<b>15.625</b> (27.080)
	$[Zn(L^2)(H_2O)Cl]$ (15)	<b>7.812</b> (20.558)	<b>3.906</b> (10.279)	-	<b>250.0</b> (657.9)	-
	$[Cu(HL^3)Br]Br(16)$	<b>0.244</b> (0.488)	<b>7.812</b> (15.624)	7.812(15.624)	<b>1.953</b> (3.906)	<b>1.953</b> (3.906)
HN	$[Cu(L^3)Cl]$ (17)	<b>0.244</b> (0.652)	<b>7.812</b> (20.888)	<b>31.25</b> (83.56)	<b>31.25</b> (83.56)	<b>7.812</b> (20.888)
	$[Cu(L^3)CH_3COO]$ (18)	<b>1.953</b> (4.907)	<b>31.25</b> (78.518)	<b>31.25</b> (78.518)	<b>3.906</b> (9.814)	<b>0.976</b> (2.452)
H <sub>3</sub> C	$[Cu(L^3)NO_3]$ (19)	<b>0.976</b> (2.434)	<b>7.812</b> (19.481)	<b>7.812</b> (19.481)	<b>1.953</b> (4.870)	<b>0.976</b> (2.434)
	$[Cu(L^3)(H_2O)]ClO_4$ (20)	<b>0.976</b> (2.140)	<b>7.812</b> (17.132)	<b>31.25</b> (68.53)	<b>1.953</b> (4.283)	<b>0.976</b> (2.140)
$\bigcirc$	$[Cu(L^4)Br] (21)$	<b>0.488</b> (1.015)	<b>0.244</b> (0.507)	-	<b>31.25</b> (64.97)	<b>0.976</b> (2.029)
HN	$[Cu(L^4)Cl]$ (22)	<b>0.488</b> (1.119)	<b>0.244</b> (0.559)	-	<b>31.25</b> (71.67)	<b>0.976</b> (2.238)
T HN N	$[Cu(L^4)CH_3COO] (23)$	<b>1.953</b> (4.246)	0.244(0.530)	<b>125.0</b> (271.7)	<b>62.5</b> (135.9)	0.488(1.061)
	$[{Cu(L^4)NO_3}_2]$ (24)	<b>0.976</b> (1.054)	<b>0.0305</b> (0.0329)	<b>62.5</b> (67.5)	<b>3.906</b> (4.218)	0.488(0.527)
	$[Cu(L^4)(H_2O)]ClO_4(25)$	<b>0.244</b> (0.471)	<b>0.122</b> (0.235)	<b>125.0</b> (241.3)	<b>3.906</b> (7.541)	<b>0.976</b> (1.884)
	Furacilina	<b>4.67</b> (23.6)	4.67(23.6)	4.67(23.6)	4.67(23.6)	-
	Miconasol	-	-	-	-	<b>16.0</b> (38.5)

# Tabelul 3.7. Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor coordinativi cu unele săruri ai metalor 3*d* în baza *N*(4)ciclohexil tiosemicarbazonelor (HL<sup>2-4</sup>).

		<b>CMI, μg/mL</b> (μM)				
Ligand	Compley	(G	( <i>Gr</i> +)		(Gr-)	
Liganu	Complex	<i>S</i> .	В.	Е.	<i>A</i> .	С.
		aureus	cereus	coli	baumannii	albicans
H <sub>3</sub> C	$[Cu(HL^5)Br_2]$ ( <b>26</b> )	<b>62.5</b> (128.1)	<b>15.625</b> (32.018)	<b>15.625</b> (32.018)	<b>7.812</b> (16.008)	<b>15.625</b> (32.018)
	$[Cu(HL^{5})Cl_{2}]$ (27)	<b>31.25</b> (78.321)	<b>31.25</b> (78.321)	<b>125.0</b> (313.3)	<b>62.5</b> (156.6)	<b>31.25</b> (78.321)
HN	$[Cu(L^5)CH_3COO]$ (28)	<b>1.953</b> (5.059)	<b>1.953</b> (5.059)	<b>31.25</b> (80.96)	<b>62.5</b> (161.9)	<b>7.812</b> (20.238)
HŇ, N	$[Cu(L^5)NO_3]$ ( <b>29</b> )	<b>1.953</b> (5.021)	<b>7.812</b> (20.082)	<b>125.0</b> (321.3)	<b>62.5</b> (160.7)	<b>3.906</b> (10.041)
	$[Cu(L^{5})(H_{2}O)]ClO_{4}$ ( <b>30</b> )	<b>0.488</b> (1.099)	<b>0.488</b> (1.099)	<b>15.625</b> (35.191)	<b>62.5</b> (140.8)	<b>7.812</b> (17.595)
H3C	$[Cu(HL^6)Br_2] (31)$	<b>31.25</b> (62.25)	<b>3.906</b> (7.781)	<b>62.5</b> (124.5)	<b>31.25</b> (62.25)	<b>7.812</b> (15.562)
	$[Cu(HL^{6})Cl_{2}]$ ( <b>32</b> )	<b>15.625</b> (37.833)	<b>7.812</b> (18.915)	<b>125.0</b> (302.7)	<b>62.5</b> (151.3)	<b>125.0</b> (302.7)
HN	$[Cu(L^{6})(H_{2}O)CH_{3}COO]$ (33)	<b>1.953</b> (4.672)	<b>7.812</b> (18.689)	<b>62.5</b> (149.5)	<b>62.5</b> (149.5)	<b>3.906</b> (9.344)
HŇ	$[{Cu(L^6)NO_3}_2]$ (34)	<b>1.953</b> (2.423)	<b>1.953</b> (2.423)	<b>31.25</b> (38.77)	<b>31.25</b> (38.77)	<b>3.906</b> (4.846)
H <sub>s</sub> c U	$[Cu(L^{6})(H_{2}O)]ClO_{4}$ ( <b>35</b> )	<b>0.976</b> (2.131)	<b>3.906</b> (8.528)	<b>15.625</b> (34.116)	<b>31.25</b> (68.23)	<b>3.906</b> (8.528)
H3C	$[Cu(L^7)Br]$ ( <b>36</b> )	-	-	-	-	-
	$[Cu(L^7)Cl]$ ( <b>37</b> )	-	-	-	-	-
HN	$[Cu(L^7)CH_3COO] (38)$	-	-	-	-	-
HN N	$[Cu(L^7)NO_3]$ ( <b>39</b> )	<b>1.953</b> (4.200)	<b>0.488</b> (1.049)	-	-	<b>3.906</b> (8.400)
	$[Cu(L^7)(H_2O)]ClO_4$ (40)	<b>0.488</b> (0.938)	<b>0.976</b> (1.877)	-	-	<b>3.906</b> (7.512)
	Furacilina	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	-
	Miconasol	-	-	-	-	<b>16.0</b> (38.5)

Tabelul 3.8. Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza N(4)hexil tiosemicarbazonelor (HL<sup>5-7</sup>)

		CMI, µg/mL(µM)					
		(G	( <b>r</b> +)	( <i>G</i>	r-)	Fungi	
Ligand	Complex	S. aureus	B. cereus	E. coli	A. bamannii	C. albicans	
CH <sub>3</sub>	$[{Cu(L^8)Br}_2]$ ( <b>41</b> )	<b>0.976</b> (1.288)	<b>1.953</b> (2.577)	<b>15.62</b> (20.607)	<b>15.62</b> (20.607)	<b>3.906</b> (5.153)	
H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> H	$[{Cu(L^8)Cl}_2]$ (42)	<b>1.953</b> (2.921)	<b>1.953</b> (2.921)	<b>7.812</b> (11.677)	<b>1.953</b> (2.921)	<b>7.81</b> (11.677)	
	$[{Cu(L^8)CH_3COO}_2]$ (43)	<b>1.953</b> (2.728)	<b>1.953</b> (2.728)	<b>62.5</b> (87.3)	<b>31.25</b> (43.65)	<b>1.953</b> (2.728)	
s N	$[{Cu(L^8)NO_3}_2]$ (44)	<b>0.488</b> (0.676)	<b>0.976</b> (1.352)	<b>62.5</b> (86.6)	<b>31.25</b> (43.28)	<b>3.906</b> (5.409)	
HL <sup>8</sup>	$[Cu(L^8)(H_2O)]ClO_4$ (45)	<b>1.953</b> (4.695)	<b>0.976</b> (2.346)	<b>3.906</b> (9.389)	<b>1.953</b> (4.695)	<b>3.906</b> (9.389)	
СН <sub>3</sub>	$[{Cu(L^9)Br}_2]$ ( <b>46</b> )	<b>1.953</b> (2.4809)	<b>0.976</b> (1.359)	<b>1.953</b> (4.120)	<b>3.906</b> (8.241)	<b>3.906</b> (8.241)	
H <sub>3</sub> C-CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	$[{Cu(L^9)Cl}_2]$ (47)	<b>1.953</b> (2.802)	<b>0.976</b> (1.400)	<b>62.5</b> (89.7)	<b>31.25</b> (44.84)	<b>3.906</b> (5.604)	
	$[Cu(L^9)CH_3COO]$ (48)	<b>1.953</b> (5.250)	<b>3.906</b> (10.500)	<b>62.5</b> (168.0)	<b>31.25</b> (84.01)	<b>1.953</b> (5.250)	
s N	$[Cu(L^9)NO_3]$ ( <b>49</b> )	<b>0.488</b> (1.301)	<b>0.244</b> (0.651)	<b>31.25</b> (83.33)	<b>62.5</b> (166.7)	<b>0.488</b> (1.301)	
HL <sup>9</sup>	$[Cu(L^{9})(H_{2}O)]ClO_{4}$ (50)	<b>1.953</b> (4.542)	<b>0.976</b> (2.270)	<b>500</b> (1162)	<b>3.906</b> (9.084)	<b>0.488</b> (1.135)	
сњ.	$[Cu(L^{10})Br]$ ( <b>51</b> )	<b>0.976</b> (2.145)	<b>0.488</b> (1.073)	<b>125.0</b> (274.7)	<b>3.906</b> (8.585)	<b>1.953</b> (4.292)	
	$[Cu(L^{10})Cl]$ ( <b>52</b> )	<b>0.976</b> (2.380)	<b>0.244</b> (0.595)	<b>15.62</b> (38.1)	<b>3.906</b> (9.527)	-	
	$[Cu(L^{10})CH_3COO]$ (53)	<b>1.953</b> (4.500)	<b>0.976</b> (2.249)	<b>62.5</b> (144.0)	<b>31.25</b> (72.00)	<b>1.953</b> (4.500)	
	$[Cu(L^{10})NO_3]$ (54)	<b>0.488</b> (1.117)	<b>0.244</b> (0.558)	<b>31.25</b> (71.51)	<b>3.906</b> (8.938)	<b>0.488</b> (1.17)	
HL <sup>10</sup>	$[Cu(L^{10})(H_2O)]ClO_4$ (55)	<b>1.953</b> (3.970)	<b>0.976</b> (1.984)	-	<b>62.5</b> (127.0)	<b>0.488</b> (0.992)	
Fu	racilina	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	-	
Mi	iconasol	-	-	-	_	<b>16.0</b> (38.5)	

Tabelul 3.9. Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza N(4)terț-butil tiosemicarbazonelor (HL<sup>8-10</sup>)

Conform datelor din literatura de specialitate despre gruparea tionică (C=S) sunt confirmări practice că manifestă activitate antioxidativă sporită și poate fi considerată grupare influențabilă la activitatea de inhibare a radicalilor liberi generați de stresul oxidativ care este în permanență în organismul uman și care crează de obicei maladi cum ar fi: Alzheimer, cancer ș.a. [167]. Analiza antioxidativă (prin metoda de inhibare a cation radicalului *ABTS*<sup>-+</sup>) a tiosemicarbazonelor a permite să aflăm potențialul antioxidant al său care ulterior va fi corelat cu proprietățile antimicrobiene-antifungice pentru a elucida corelația structură-activitate.

Formula de structură a substituentului din poziția N(4)	Codul tiosemicarbazonei	IC <sub>50</sub> , μΜ	<i>SD</i> , μM
H <sub>3</sub> C NH	$\mathrm{HL}^{1}$	8.5	1.4
$\frown$	$HL^{2}$	5.1	0.8
	$HL^3$	27.4	2.0
	$\mathrm{HL}^{4}$	82.5	6.5
	$\mathrm{HL}^{5}$	17.9	4.2
H <sub>3</sub> C CH <sub>2</sub>	HL <sup>6</sup>	10.9	0.6
L	$\mathrm{HL}^7$	23.3	0.4
CH <sub>3</sub>	HL <sup>8</sup>	18.5	2.2
H <sub>3</sub> C—Č—	HL <sup>9</sup>	12.2	0.7
CH3	HL <sup>10</sup>	26.1	0.8
Trolog	Ϋ́Υ.	33.30	1.03

Tabelul 3.10. Activitatea antioxidativă a tiosemicarbazonelor HL<sup>1-10</sup>

(IC<sub>50</sub>=33.3 µM, [168]). *IC*<sub>50</sub>-concetrația semimaximală de inhibiție a cation-radicalilor de ABTS<sup>++</sup>

Din Tabelul 3.10 se poate observa că toate cele zece tiosemicarbazone  $HL^{1-10}$  manifestă proprietăți antixidative. Printre cei mai buni liganzi care manifestă activitate antioxidantă se remarcă  $HL^2$  (IC<sub>50</sub> de 5.1 µM) care este de 6.5 ori mai active decât Troloxul un analog al vitaminei E utilizat în aplicațiile Biologice sau Biochimice pentru reducerea strusului oxidativ [169]. Tiosemicarbazona  $HL^4$  manifestă cea scăzută activitate de inhibiție a cation-radicalului ABTS<sup>++</sup> care este de 82.5 µM care ar putea fi generată de steriochimia ligandului, care permite greu captarea radicalilor liberi din sistem. O tendință în acest sens se observă și la tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei  $HL^7$  și  $HL^{10}$ .

	MDCK	HeLa	BxPc-3	RD
Compusul	%	%	%	%
	inhibiție	inhibiție	inhibiție	inhibiție
$[Cu(L^{1})(H_{2}O)_{2}]ClO_{4}(5)$	<b>14.8</b> ±8.3	<b>-5.5</b> ±9.4	<b>18.9±</b> 6.8	<b>14.4</b> ±3.4
$[Cu(L^2)(H_2O)Cl](7)$	<b>0.4</b> ±3.2	<b>7.6</b> ±0.5	<b>14.6</b> ±4.6	<b>-8.9±</b> 0.1
I	<b>33.7</b> ±1.0	<b>15.6±</b> 5.2	<b>49.5</b> ±9.9	<b>28.4</b> ±3.4
$\mathrm{HL}^{1}$	<b>93.7</b> ±6.5	<b>84.0</b> ±6.2	<b>60.4</b> ±3.6	<b>99.6</b> ±1.0
DOX	$56.0\pm 2.6$	$49.8\pm6.6$	$76.6 \pm 0.9$	$47.3 \pm 1.6$

Tabelul 3.11 Activitatea anticancer a ligandului HL<sup>1</sup> prin intermediul metodei MTT

DOX56.0±2.649.8±6.676.6±0.947.3±1.6I-Ac-TSC-2-Fopy (substanță de comparație); Notă: valorile sunt reprezentate ca medie, care au fost repetate de trei<br/>ori; NT-nu a fost testate; Analiza a fost efectuată la concetrația de 100 μM; DOX- Doxorubicina

# Tabelul 3.12 Analiza anticancer a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza tiosemicarbazonelor (HL $^{1-2}$ )

	HEp-2	BxPC-3	
Compusul	%*	%	
	inhibiție	inhibiție	
$[Cu(L)^{1}Cl] (2)$	44.1±1.8	58.1±5.1	
$[Cu(L^{1})(H_{2}O)]NO_{3}(4)$	23.7±6.1	44.7±2.8	
$[Cu(L^{1})(H_{2}O)_{2}]ClO_{4}$ (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	
$HL^1$	<b>64.9</b> ±3.2	<b>60.4</b> ±3.6	
$HL^2$	<b>66.1</b> ±2.8	<b>61.6</b> ±2.2	
HL <sup>3</sup>	<b>82.8</b> ±3.7	<b>97.8</b> ±4.9	
Ι	16.6±3.2	$6.2 \pm 0.7$	
II	32.1±5.7	11.6±5.3	
III	20.0±4.3	20.7±1.6	
IV	9.1±2.3	8.6±2.5	
<i>cis</i> -platina	68.2±1.9	$78.5 \pm 1.2$	

Concetrația 100 μM; I-Hidrazona 2-Acpy; II-AcTSC-2-Fopy; III-AcTSC-salicil; IV- CyTSC-salicil; NT-nu a fost testat. \* Valorile sunt medii (abaterile standard obținute din cel puțin trei experimente independente).

Raportate la substanțele inițiale și derivaților săi similari structurali. Șirul descreșteri activităților anticancer în seria compușilor coordinaivi ai Cu(II) cu ligandul HL<sup>2</sup>, este următoarea: Cl>Br>ClO<sub>4</sub>.

Compusul	IC <sub>50</sub> , μΜ					
Compusui	HEp-2	BxPC-3	RD	L20B	MDCK	
$[Cu(L^3)Cl]$ (17)	1.09±0.01	<b>0.170</b> ±0.002	<b>0.70</b> ±0.02	<b>0.30</b> ±0.10	1.00±0.50	
cis-platina	<b>60</b> ±9[170]	<b>11.2</b> ±1.2	<b>13.4</b> ±2.0	<b>16.3</b> ±1.8	<b>30.9</b> ±1.1	
Dox	1.57±0.05* [171]	<b>5.9</b> ±0.8	<b>8.0</b> ±2.3	8.0±2.1*[172]	<b>8.0</b> ±2.3	

**Tabelul 3.13.** Activitatea anticancer a compusului coordinativ  $[Cu(L^3)Cl]$  (17)

\*concentrația este exprimată în µg/mL

#### Determinarea toxicități

Studierea toxicități compușilor organici este datorată posibilități de a putea fi recomandați pentru practica preclinicăcompuși care manifestă activități antimicotice, antimicrobiene și antioxidative în studiile *in vivo*. O asfel de cercetare a compușilor organici dar și coordinativi a fost descrisă în sursa [173], care



 $LC_{50}$ -concetrația semimaximală letală de omorâre a 50 % din Paramecium caudatum.

Fig. 3.31. Determinarea toxicități (Paramecium caudatum) la 24 h



 $LC_{50}$ -concetrația semimaximală letală care determină moartea a 50% (o jumătate) dintr-un grup de Paramecium caudatum.

Fig. 3.32. Determinarea toxicități (Paramecium caudatum) la 48 h

Tiosemicarbazona	LC <sub>50</sub> , μΜ	SD, μM
$\mathrm{HL}^{1}$	15.55	1.45
$\mathrm{HL}^{2}$	0.12	0.05
HL <sup>3</sup>	3.53	0.80
$\mathrm{HL}^4$	0.29	0.01
$\mathrm{HL}^{5}$	0.67	0.01
$\mathrm{HL}^{6}$	0.16	0.01
HL <sup>7</sup>	1.52	0.32
HL <sup>8</sup>	1.23	0.08
HL <sup>9</sup>	0.58	0.04
HL <sup>10</sup>	3.27	0.10
Doxo	3.27	0.30

Tabelul 3.14. Eco-toxicitatea tiosemicarbazonelor HL<sup>1</sup>-HL<sup>10</sup>

Formula de structură a liganzilor	Codul complexului	LC <sub>50</sub> , µM	SD, μM
H <sub>3</sub> C NH N	$[Cu(L)^{l}Cl] (2)$	100	-
	$[Cu(L^1)(H_2O)]NO_3(4)$	100	-
	$[Cu(L^2)Br] (6)$	4.40	0.96
	$[Cu(L^2)(H_2O)Cl](7)$	3.50	0.91
	$[Cu(L^2)NO_3]$ (9)	2.60	0.74
	$[Cu(L^2)(H_2O)]ClO_4$ (10)	1.40	0.24
NH NH	$[Co(L^2)_2]Cl(12)$	0.60	0.13
$HL^{2}$	$[Ni(L^2)Cl](11)$	6.10	0.42
	$[Fe(L^2)_2]Cl(13)$	4.60	0.62
	$[Mn(L^2)_2]$ (14)	0.090	0.001
	$[Zn(L^2)(H_2O)Cl]$ (15)	0.30	0.01
	$[Cu(HL^3)Br]Br$ (16)	1.10	0.12
	$[Cu(L^3)Cl]$ (17)	0.50	0.03
	$[Cu(L^4)Br] (21)$	0.100	0.001
	$[Cu(HL^5)Cl_2] (27)$	1.60	0.26
	$[Cu(HL^6)Cl_2] (32)$	3.50	0.23
	$[Cu(L^7)Cl]$ ( <b>37</b> )	0.100	0.002
H <sub>3</sub> C NH	$[{Cu(L^8)Cl}_2]$ ( <b>42</b> )	3.60	0.75
H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	$[{Cu(L^9)Br}_2](46)$	3.30	0.60
HL <sup>9</sup>	$[{Cu(L^9)Cl}_2]$ (47)	0.100	0.009
$H_{3}C + CH_{3} + C$	$[Cu(L^{10})Cl]$ ( <b>52</b> )	3.50	0.52
*Doxo	<b>5.</b> 27	0.30	

Tabelul 3.15. Eco-toxicitatea unor compuși coordinativi cu tiosemicarbazonele HL<sup>1</sup>-HL<sup>10</sup> (24 ore)

\*Doxo- substanță de comparație – clorhidrat de doxorubicină.

Conform datelor din literatura de specialitate [181] compușii coordinativi  $[Cu(L)^{1}Cl]$ (2) și  $[Cu(L^{1})(H_{2}O)]NO_{3}$  (4) (Tabelul 3.15) sunt netoxici. Astfel compusul  $[Mn(L^{2})_{2}]$  (14) în baza ionilor de Mn(II) cu tiosemicarbazona **HL**<sup>2</sup> manifestă cea mai înaltă toxicitate.

#### 3.5 Concluzii la capitolul 3

- 1. În baza celor 10 tiosemicarbazone HL<sup>1-10</sup> au fost sintetizați 55 de compuşi coordinativi, care au fost caracterizați prin intermediul metodelor moderne de analiză. În seria compuşilor coordinativi obținuți din clorurile şi bromurile de cupru(II) se observă tendința de a se forma compuşi mononucleari în care ligandul este nedeprotonat. Pentru compusul coordinativ 16 analiza structurală a confirmat că poliedrul de coordinare a ionului central este piramidă patrulateră, ligandul coordianându-se tridentat neutru. Cazuri similare au fost înregistrate la compuşii coordinativi: 26, 32, 36, 37.A, fapt care a permis să fie evidențiat un mecanism de sinteză a compuşilor coordinativi, caracterizat prin două etape (pe baza sintezei 37 şi 37.A): adiția ligandului la ionul de metal şi eliminarea restului de acid.
- 2. În seria clorurilor şi bromurilor de cupru(II) se observă tendința de a se obține compuşi binucleari. Crearea punților dintre centrele de coordinare se efectuează prin intermediul atomilor de sulf al moleculei de ligand vecine (cazul sintezei 2, care fiind similar cu: 21, 42, 47). Un caz mai specific fiind compusul coordinativ 17, care la fel reprezintă un compus binuclear dar puntea de legătură dintre cele două entități o formează atomul de clor, care prin intermediul electronilor liberi formează legătura covalentă cu ionului de cupru din etitatea vecină asfel fomânduse un ciclu din 4 atomi. Pentru compuşi coordiantivi: 24, 34, 44, ce conțin ionul de nitrat puntea de legătură se realizează prin intermediul atomului de sulf tiolic al moleculei vecine de tiosemicarbazonă.
- 3. Compuşi organici precum şi combinațiile coordinative au fost analizate *in vitro*, acționând asupra unui şir de tulpini bacteriene de referință cum ar fi: *S.aureus*(ATCC 25923); *B. cereus*(ATCC 11778); *E. coli*(ATCC 25922); *A. bamannii*(ATCC 11778); *C. albicans*(ATCC 10231). În calitate de substanțe de referință au fost utilizate medicamente (întrebuițate în medicină în profilaxia patologilor respective); *Furacininum*-antimicrobian şi *Miconasol-antifungic*. Majoritatea compuşilor studiați manifestă efecte bactericide şi bacteriostatice, care depăşesc activitatea susbtanțelor de referință de la 2 la 78 de ori.
- 4. Toți compuşii sintertizați au fost analizați în calitate de inhibitor al radicalilor liberi, astfel fiind determinate proprietățile antioxidative prin metoda ABTS, în calitate de substanțe de referință a servit Troloxul. Majoritatea susbtanțelor studiate manifestă proprietăți

antioxidative. Printre cele mai bune rezultate a prezentat ligandul  $HL^2$  și compusul coordinativ 14, depășind de 6 ori activitatea substanței de referință Troloxul.

#### CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

- Au fost obținute 10 tiosemicarbazone HL<sup>1-10</sup>, dintre care 6 sunt noi, cu patru substituenți diferiți în poziția N(4) cum ar fi: fenilacetamidă; 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 compuşi coordinativi binucleari și 49 de complecși mononucleari. Tiosemicarbazonele HL<sup>1-10</sup> coordinează 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 compuşilor coordinativii 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 şi bromurile de cupru(II) a fost demonstrată tendința de formare a compuşilor 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 demonstrat prezența unui mecanism de sinteză care constă 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 antioxidativă a seriei  $HL^{1-10}$  de tiosemicarbazone prin metoda ABTS<sup>+</sup>, rezultatele căreea au demonstrat că potențialul antioxidant cel mai pronunțat îl manifestă ligandul  $HL^2$  (IC<sub>50</sub>=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 comparabile, cea mai înaltă valoare fiind depistată la complecșii 14 (IC<sub>50</sub>=6.7 ± 0.6 µM) și 5 (IC<sub>50</sub>=10.1 ± 0.3 µM). Activitatea antioxidativă corelată în funcție de cei patru factori analizați descrește după cum urmează:

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

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

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

fenilacetamidă > hexil > *terț*-butil > cilohexil

-substituentul din poziția N(1) a tiosemicarbazonelor: CH<sub>3</sub> > H > C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

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 76 de ori mai activă decât Furacilina asupra *S. Aureus*, și activitatea antifungică, a  $HL^3$  este de 18 ori mai înaltă decât Miconasol. 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<sup>7</sup>. 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 ~ Cl > NO<sub>3</sub> ~ ClO<sub>4</sub> > CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>.

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

cilohexil > tert-butil > hexil > fenilacetamidă

-substituentul din poziția N(1)a tiosemicarbazonelor: H ~ CH<sub>3</sub> > C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

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

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

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

cilohexil > fenilacetamidă

-substituentul din poziția N(1)a tiosemicarbazonelor: CH<sub>3</sub> > H > C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

7. Analiza toxicități a scos în evidență că cea mai puțin toxică este tiosemicarbazona  $HL^1$  care este

cu  $LC_{50}$ = 15.5 µM, în raport cu Doxorubicina  $LC_{50}$ = 3.2 µM. În seria tiosemicarbazonelor 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 toxicități compușilor coordinativi în funcție de cei patru factori analizați crește după cum urmează:

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

-restul acid:  $Br^2 >> CH_3COO^2 > NO_3^2 > ClO_4^2 > Cl^2 \sim Br^2$ 

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

```
fenilacetamidă >cilohexil > terț-butil > hexil
```

-substituentul din poziția N(1) a tiosemicarbazonelor: H ~ CH<sub>3</sub> > C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

#### Recomandări

- Se propune de utilizat compuşii coordinativi ai unor metale 3*d* cu tiosemicarbazone *N*(4)-substituite în baza derivaților 2-formilpiridinei, care manifestă un potențial antimicrobian la concentrații de ordinul ng/mL.
- 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 gramnegative *Acinetobacter baumannii* cu activitate antimicotică și antimicrobiană înaltă.
- Se recomandă de a efectua un studiu mai aprofundat al activităților anticancer și antimicrobiene a substanțelor studiate în vederea excluderii unor efecte mutagenice, teratogenice *in vivo*.
- Rezultatele tezei pot fi utilizate în cadrul cursurilor normative la ciclul licență (Chimie Organică II, Compuşi Heterociclici, Chimie Biofarmaceutică) și ciclul-masterat.

# BIBLIOGRAFIE

- 1 BERNHARDT, P. V., et al. "Biologically active thiosemicarbazone Fe chelators and their reactions with ferrioxamine B and ferric EDTA; a kinetic study." In: *Dalton Transactions* 41.7 (2012), pp. 2122-2130. Disponibil: DOI: <u>10.1039/c1dt11685a</u>.
- 2 STEPANENKO, I., et al. "Coumarin-Based Triapine Derivatives and Their Copper (II) Complexes: Synthesis, Cytotoxicity and mR2 RNR Inhibition Activity." In: *Biomolecules* 11.6 (2021), pp. 862. Disponibil: DOI: <u>10.3390/biom11060862</u>.
- 3 DOUPLE, E. B. "cis-Diamminedichloroplatinum (II): effects of a representative metal coordination complex on mammalian cells." In: *Pharmacology & therapeutics* 25.3 (1984), pp. 297-326. Disponibil: DOI: <u>10.1016/0163-7258(84)90003-2</u>.
- 4 ROSENBERG, B. *Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy*. In: The Science of Nature Naturwissenschaften. 60, pp. 399–406 (1973). Disponibil: DOI: 10.1007/BF00623551
- 5 ROSENBERG, B. "Inhibition of Cell Division in Escherichia coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode". In: *Nature*, vol. 205, no. 5007, 1965, pp. 698–699
- 6 BARABAS, K., et al. "Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications." Veterinary and comparative oncology" In: *Vet. Comp. Oncol.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–18, 2008. Disponibil: DOI: 10.1111/j.1476-5829.2007.00142.x.
- 7 PFAU, C. J. "The thiosemicarbazones". In: *Chemotherapy of Viral Infections*, Berlin, Heidelberg.: Springer, 1982, pp. 147–204. Disponibil: DOI: <u>10.1007/978-3-642-68487-6\_5</u>
- 8 OLIVEIRA, C. G. *et al.*, "Manganese(II) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-Mycobacterium tuberculosis agents," In: *J. Inorg. Biochem.*, vol. 132, no. 10, pp. 21–29, Mar. 2014. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.jinorgbio.2013.10.011</u>.
- 9 ALAHARI, A. *et al.*, "Thiacetazone, an antitubercular drug that inhibits cyclopropanation of cell wall mycolic acids in mycobacteria". In: *PLoS One*, vol. 2, no. 12, 2007. Disponibil: DOI: <u>10.1371/journal.pone.0001343.</u>
- 10 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.
- 11 PAVAN F.R. *et al.*, "Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity" In: *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 5, pp. 1898–1905, 2010. Disponibil: DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.01.028.
- 12 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.
- 13 GRAUR V. *et al.*, Synthesis and antitumor activity of copper, nickel and cobalt coordination compounds with 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone *N*(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. In: *Stud. Univ. Mold.*, vol. 1, no. 1, 2015, pp. 210–215.
- 14 KOWOL, C. R. *et al.*, Gallium(III) and iron(III) complexes of α-N-heterocyclic thiosemicarbazones: Synthesis, characterization, cytotoxicity, and interaction with ribonucleotide reductase. In: *J. Med. Chem.*, vol. 50, no. 6, pp. 1254–1265, 2007. Disponibil: DOI: 10.1021/jm0612618.
- 15 GULEA A. Noi inhibitori de proliferare a celulelor de cancer. In: *Akademos*, vol. 1, no. 28, pp. 102–107, 2013. Disponibil: <u>http://www.akademos.asm.md/files/Noi inhibitori de proliferare a celulelor de cancer.pdf.</u>
- 16 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.

- 17 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.
- 18 MROZEK-WILCZKIEWICZ, A. *et al.*, Anticancer activity of the thiosemicarbazones that are based on di-2-pyridine ketone and quinoline moiety. In: *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 171, pp. 180–194, Jun. 2019. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.ejmech.2019.03.027.</u>
- 19 RICHARDSON, Des R.; DAVID B. LOVEJOY. "Thiosemicarbazone compounds and use in the treatment of cancer," <u>US8927580B2, 2015.</u>
- 20 GULEA A., **RUSNAC R.**, RUSNAC A., Țapcov V. "Etil-4-{2-[(piridin-2ilmetiliden)hidrazinocarbotioil]amino}benzoat monohidrat care manifestă proprietăți de inhibitor al proliferării celulelor HL- 60 ale leucemiei mieloide umane," <u>MD 4613, 2019</u>.
- 21 YU, Y. *et al.*, Thiosemicarbazones from the old to new: iron chelators that are more than just ribonucleotide reductase inhibitors. In: *J. Med. Chem.*, vol. 52, no. 17, pp. 5271–5294, Sep. 2009. Disponibil: DOI: <u>10.1021/jm900552r</u>.
- 22 BURCHENAL, J. H. and CARTER, S. K.. New cancer chemotherapeutic agents. In: *Cancer*, vol. 30, no. 6, pp. 1639–1646, Dec. 1972. Disponibil: DOI: <u>10.1002/1097-0142(197212)30:6<1639::AID-CNCR2820300633>3.0.CO;2-4.</u>
- 23 SHIPMAN, C., *et al.*, Antiviral activity of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones against herpes simplex virus. In: *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 19, no. 4, pp. 682–685, Apr. 1981. Disponibil: DOI: 10.1128/AAC.19.4.682.
- 24 MATSA, R., *et al.*, Thiosemicarbazone derivatives: Design, synthesis and in vitro antimalarial activity studies. In: *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 137, no. February 2020, p. 104986, 2019. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.ejps.2019.104986</u>.
- 25 KLAYMAN, D. L., *et al.*, 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 2. N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-Disubstituted derivatives as potential antimalarial agents. In: *J. Med. Chem.*, vol. 22, no. 11, pp. 1367–1373, Nov. 1979. Disponibil: DOI: <u>10.1021/jm00197a017</u>.
- 26 STRINGER, T., *et al.*, Synthesis and structural characterization of binuclear palladium(II) complexes of salicylaldimine dithiosemicarbazones. In: *Polyhedron*, vol. 28, no. 14, pp. 2839–2846, 2009. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.poly.2009.06.026</u>.
- 27 DOBEK, A. S., *et al.*, Inhibition of clinically significant bacterial organisms in vitro by 2acetylpyridine thiosemicarbazones. In: *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 18, no. 1, pp. 27–36, 1980. Disponibil: DOI: <u>10.1128/AAC.18.1.27.</u>
- 28 LIBERTA, A. E. & WEST, D. X. Antifungal and antitumor activity of heterocyclic thiosemicarbazones and their metal complexes: current status. In: *Biometals*, vol. 5, pp. 121–126, 1992. Disponibil: DOI: <u>10.1007/BF01062223</u>
- 29 KSHIRSAGAR, A. *et al.*, Microwave assisted synthesis of potential anti infective and anticonvulsant thiosemicarbazones. In: *Int. J. ChemTech Res.*, vol. 1, no. 3, pp. 696–701, 2009. <u>ISSN: 0974-4290</u>
- 30 KALINOWSKI, D. S. *et al.*, Thiosemicarbazones: The new wave in cancer treatment. In: *Future Med. Chem.*, vol. 1, no. 6, pp. 1143–1151, 2009. Disponibil: DOI: 10.4155/fmc.09.80.
- 31 DONALD, P. R.; HELDEN P. D. *Antituberculosis Chemotherapy*. Switzerland, 2011. Disponibil: <u>https://vpci.org.in/uploads/file/Book%20Reviews.pdf</u>
- 32 SALAM, M. A., *et al.*, Synthesis, characterization, and antibacterial activities of organotin(IV) complexes with 2-acetylpyridine-*N*(4)-cyclohexylthiosemicarbazone (HAPCT). In: *Heteroat. Chem.*, vol. 24, no. 1, pp. 43–52, 2013. Disponibil: DOI: 10.1002/hc.21061.
- 33 PAHONŢU, E. et al., Synthesis, characterization, crystal structure and antimicrobial

activity of copper(II) complexes with the schiff base derived from 2-hydroxy-4methoxybenzaldehyde. In: *Molecules*, vol. 20, no. 4, pp. 5771–5792, Apr. 2015. Disponibil: DOI: 10.3390/molecules20045771

- 34 PAHONŢU, E. *et al.*, Synthesis, characterization, antimicrobial and antiproliferative activity evaluation of Cu(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) and Pt(II) complexes with isoniazid-derived compound. In: *Molecules*, vol. 22, no. 4, p. 650, Apr. 2017. Disponibil: DOI: 10.3390/molecules22040650.
- 35 PAHONŢU, E. *et al.*, Synthesis, characterization, crystal structure and antiproliferative activity studies of Cu(II), Ni(II) and Co(II) complexes with 4-benzoyl-5-pyrazolones derived compounds. In: *J. Organomet. Chem.*, vol. 836–837, no. II, pp. 44–55, May 2017. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.jorganchem.2017.01.018</u>.
- 36 GULEA, A. P. *et al.*, Synthesis, structure, and biological activity of copper and cobalt coordination compounds with substituted 2-(2-hydroxybenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamides. In: *Russ. J. Gen. Chem.*, vol. 89, no. 5, pp. 953–964, May 2019. Disponibil: DOI: <u>10.1134/S1070363219050153</u>.
- 37 PAHONŢU, E. *et al.*, Synthesis and characterization of novel Cu(II), Pd(II) and Pt(II) complexes with 8-ethyl-2-hydroxytricyclo(7.3.1.02,7)tridecan-13-one-thiosemicarbazone: antimicrobial and *in vitro* antiproliferative activity. In: *Molecules*, vol. 21, no. 5, p. 674, May 2016. Disponibil: DOI: <u>10.3390/molecules21050674</u>.
- 38 RICHARDSON, D. R. *et al.*, 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones are potent iron chelators and antiproliferative agents: redox activity, iron complexation and characterization of their antitumor activity. In: *J. Med. Chem.*, vol. 52, no. 5, pp. 1459–1470, Mar. 2009. Disponibil: DOI: <u>10.1021/jm801585u.</u>
- 39 ГРАУР В. Дизайн и синтез биологически активных координационных соединений 3d-металлов с 4-аллилхалькогенсемикарбазонами и их производными. <u>Дис. д-ра.</u> хим. наук. Кишинёв, 2017, 165 с.
- 40 KLAYMAN, D. L., *et al.*, 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents. In: *J. Med. Chem.*, vol. 22, no. 7, pp. 855–862, Jul. 1979. Disponibil: DOI:10.1021/jm00193a020.
- 41 SEEBACHER, N. A., *et al.*, A mechanism for overcoming P-glycoprotein-mediated drug resistance: novel combination therapy that releases stored doxorubicin from lysosomes via lysosomal permeabilization using Dp44mT or DpC. In: *Cell Death Dis.*, vol. 7, no. 12, 2016. Disponibil: DOI: <u>10.1038/cddis.2016.381</u>.
- 42 YEHYE, W. A., *et al.*, Butylated hydroxytoluene analogs: Synthesis and evaluation of their multipotent antioxidant activities. In: *Molecules*, vol. 17, no. 7, pp. 7645–7665, 2012. Disponibil: DOI: <u>10.3390/molecules17077645</u>.
- 43 QI, J., *et al.*, Synthesis, crystal structure and antiproliferative mechanisms of gallium(iii) complexes with benzoylpyridine thiosemicarbazones. In: *RSC Adv.*, vol. 10, no. 32, pp. 18553–18559, 2020. Disponibil: DOI: <u>10.1039/d0ra02913k</u>.
- OHUI, K. *et al.*, New water-soluble copper(II) complexes with morpholine-thiosemicarbazone hybrids: insights into the anticancer and antibacterial mode of action. In: *J. Med. Chem.*, vol. 62, no. 2, pp. 512–530, Jan. 2019. Disponibil: DOI: <u>10.1021/acs.jmedchem.8b01031.</u>
- 45 ARION, V. B. Coordination chemistry of *S*-substituted isothiosemicarbazides and isothiosemicarbazones. In: *Coord. Chem. Rev.*, vol. 387, pp. 348–397, May 2019. Disponibil: DOI:10.1016/j.ccr.2019.02.013.
- HEFFETER, P. *et al.*, Anticancer Thiosemicarbazones: Chemical Properties, Interaction with Iron Metabolism, and Resistance Development. In: *Antioxid. Redox Signal.*, vol. 30, no. 8, pp. 1062–1082, Mar. 2019. Disponibil: DOI: <u>10.1089/ars.2017.7487.</u>
- 47 BESLEAGA, I. et al., Triapine analogues and their copper(II) complexes: synthesis,

characterization, solution speciation, redox activity, cytotoxicity, and mR2 RNR inhibition. In: *Inorg. Chem.*, vol. 60, no. 15, pp. 11297–11319, Aug. 2021. Disponibil: DOI: <u>10.1021/acs.inorgchem.1c01275.</u>

- 48 TEMPERINI, M. L. A. *et al.*, Spectroscopic study of the isomerization of Z- to *E*pyridine-2-formyl thiosemicarbazone. In: *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 51, no. 9, pp. 1517–1524, 1995. Disponibil: DOI:<u>10.1016/0584-8539(94)01317-A.</u>
- YANG, M. *et al.*, Synthesis, crystal structures and biological evaluation of 2-benzoylpyridine N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone and its binuclear copper(II) complex. In: *Inorg. Chem. Commun.*, vol. 35, pp. 117–121, Sep. 2013. Disponibil: DOI: 10.1016/j.inoche.2013.06.011.
- 50 LOBANA, T. S. *et al.*, Synthesis, structure and spectroscopy of mono- and di-nuclear copper(I) complexes incorporating anionic thiophene based thiosemicarbazones-first examples. In: *Polyhedron*, vol. 80, pp. 34–40, 2014. Disponibil: DOI: 10.1016/j.poly.2014.01.002.
- 51 INDORIA, S. *et al.*, Stabilization of Cu II-I bonds using 2-benzoylpyridine thiosemicarbazones synthesis, structure, spectroscopy, fluorescence, and cyclic voltammetry. In: *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2015, no. 30, pp. 5106–5117, Oct. 2015. Disponibil: DOI:10.1002/ejic.201500618.
- 52 CARRADORI, S. *et al.*, Microwave and ultrasound-assisted synthesis of thiosemicarbazones and their corresponding (4,5-substituted-thiazol-2-yl)hydrazines. In: *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 51, no. 6, pp. 1856–1861, Nov. 2014. Disponibil: DOI: 10.1002/jhet.1856.
- 53 Moretto dos REIS, *et al.*, Microwave-assisted synthesis of new N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-substituted thiosemicarbazones. In: *Molecules*, vol. 16, no. 12, pp. 10668–10684, 2011. Disponibil: DOI: <u>10.3390/molecules161210668</u>.
- 54 Rajski, S. R.; Mays, J. R. Isothiocynates and glucosinolate compounds and anti-tumor compositions containing same. <u>US 2013/0116203 A1</u>
- 55 SIDDIQUI, J. E. *et al.*, Thiosemicarbazone complexes as versatile medicinal chemistry agents: a review. In: Journal of drug delivery and therapeutics. vol. 9, no. 3, pp. 689–703, 2019. Disponibil: DOI:10.22270/jddt.v9i3.2888.
- 56 SUNI, V., *et al.*, Unusual isolation of a hemiaminal product from 4-cyclohexyl-3thiosemicarbazide and di-2-pyridyl ketone: Structural and spectral investigations. In: *J. Mol. Struct.*, vol. 749, no. 1–3, pp. 177–182, Jul. 2005. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.molstruc.2005.03.048.</u>
- 57 MARCH, J. Advanced organic chemistry.(Reaction, Mechanisms and Structure) Forth edition. 1985.
- 58 SCHERER, O. J. Amines and Imines. In: *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 8, no. 11, 1974, pp. 180–188.
- 59 JOSEPH, M. *et al.*, Synthesis, spectral characterization and crystal structure of 2benzoylpyridine *N*(4)-cyclohexylthiosemicarbazone. In: *J. Mol. Struct.*, vol. 705, no. 1–3, pp. 63–70, Nov. 2004. Disponibil: DOI:<u>10.1016/j.molstruc.2004.06.018</u>.
- 60 DOBEK, A. S. *et al.*, Inhibition of clinically significant bacterial organisms *in vitro* by 2acetylpyridine thiosemicarbazones. In: *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 18, no. 1, pp. 27–36, Jul. 1980. Disponibil: DOI: <u>10.1128/AAC.18.1.27</u>.
- 61 KLAYMAN, D. L. *et al.*, "2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 13. Derivatives with antifilarial activity. In: *J. Med. Chem.*, vol. 34, no. 4, pp. 1422–1425, Apr. 1991. Disponibil: DOI:<u>10.1021/jm00108a027.</u>
- 62 BROCKMAN, R. W. *et al.*, Observations on the antileukemic activity of pyridine-2carboxaldehyde thiosemicarbazone and thiocarbohydrazone. In: *Cancer Res.*, vol. 16, no.

2, pp. 167–70, Feb. 1956. Disponibil: https://web.archive.org/web/20200710093920id\_/https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/16/2/167.full.pdf.

- HAŁDYS, K. and LATAJKA, R.. Thiosemicarbazones with tyrosinase inhibitory activity. In: *Medchemcomm*, vol. 10, no. 3, pp. 378–389, 2019. Disponibil: DOI: 10.1039/C9MD00005D.
- 64 KALINOWSKI, D. S. and RICHARDSON, D. R.. The evolution of iron chelators for the treatment of iron overload disease and cancer. In: *Pharmacol. Rev.*, vol. 57, no. 4, pp. 547–583, Dec. 2005 Disponibil: DOI: <u>10.1124/pr.57.4.2.</u>
- 65 HODGES, Y. K. *et al.*, Effect on ribonucleotide reductase of novel lipophilic iron chelators: the desferri-exochelins. In: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 315, no. 3, pp. 595–598, Mar. 2004. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.bbrc.2004.01.101.</u>
- 66 RICHARDSON, D. *et al.*, The potential of iron chelators of the pyridoxal isonicotinoyl hydrazone class as effective antiproliferative agents. In: *Blood*, vol. 86, no. 11, pp. 4295–4306, Dec. 1995. Disponibil: DOI: <u>10.1182/blood.V86.11.4295.bloodjournal86114295.</u>
- 67 BAKER, E. *et al.*, Iron chelation by pyridoxal isonicotinoyl hydrazone and analogues in hepatocytes in culture. In: *Biochem. Pharmacol.*, vol. 34, no. 17, pp. 3011–3017, Sep. 1985. Disponibil: DOI:10.1016/0006-2952(85)90142-X.
- 68 RICHARDSON, D. R. *et al.*, Dipyridyl thiosemicarbazone chelators with potent and selective antitumor activity form iron complexes with redox activity. In: *J. Med. Chem.*, vol. 49, no. 22, pp. 6510–6521, Nov. 2006. Disponibil: DOI: <u>10.1021/jm0606342</u>.
- 69 STOCKERT, J. C. *et al.*, MTT assay for cell viability: Intracellular localization of the formazan product is in lipid droplets. In: *Acta Histochem.*, vol. 114, no. 8, pp. 785–796, Dec. 2012. Disponibil: DOI:<u>10.1016/j.acthis.2012.01.006.</u>
- 70 KALAIARASI, G. *et al.*, New binuclear Ni(II) metallates as potent antiproliferative agents against MCF-7 and HeLa cells. In: *Inorganica Chim. Acta*, vol. 462, pp. 174–187, Jun. 2017. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.ica.2017.03.027</u>.
- 71 BHAT, M. A. *et al.*, Synthesis and antitumor activity of 4-cyclohexyl/aryl-5-(pyridin-4-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones. In: *Med. Chem. Res.*, vol. 24, no. 4, pp. 1558–1567, Apr. 2015. Disponibil: DOI: 10.1007/s00044-014-1216-5.
- TETKO, I. V. *et al.*, Virtual computational chemistry laboratory Design and description.
  In: *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, vol. 19, no. 6, pp. 453–463, 2005. Disponibil: DOI: 10.1007/s10822-005-8694-y.
- 73 AHMED, M. F.; ALMALKI, H.A. Design, synthesis, antiproliferative activity, and cell cycle analysis of new thiosemicarbazone derivatives targeting ribonucleotide reductase. Elsevier enhanced reader. In: *Arab. J. Chem.*, vol. 14, pp. 1–18, 2021. Disponibil: DOI: 10.1016/j.arabjc.2021.102989.
- 74 DAVID J. A. *et al.*, Zinc complexes of hydrazones and (thio)semicarbazones and their use for the treatment of cancer. <u>WO2016123250A1</u> (US10729671B2), 2016.
- 75 SHAO, J. *et al.*, "Thiosemicarbazone Cu(II) and Zn(II) complexes as potential anticancer agents: syntheses, crystal structure, DNA cleavage, cytotoxicity and apoptosis induction activity. In: *J. Inorg. Biochem.*, vol. 136, pp. 13–23, Jul. 2014. Disponibil: DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.03.004.
- 76 STACY, A. E. *et al.*, Zinc(II)–thiosemicarbazone complexes are localized to the lysosomal compartment where they transmetallate with copper ions to induce cytotoxicity. In: *J. Med. Chem.*, vol. 59, no. 10, pp. 4965–4984, May 2016. Disponibil: DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00238.
- LIM, S. *et al.*, Copper and zinc bis(thiosemicarbazonato) complexes with a fluorescent tag: synthesis, radiolabelling with copper-64, cell uptake and fluorescence studies. In: *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.*, vol. 15, no. 2, pp. 225–235, Feb. 2010. Disponibil: DOI:

10.1007/s00775-009-0587-4.

- 78 PASCU, S. I. *et al.*, Designing Zn(II) and Cu(II) derivatives as probes for *in vitro* fluorescence imaging. In: *Dalt. Trans.*, vol. 9226, no. 43, p. 4988, 2007. Disponibil: DOI: 10.1039/b705227h.
- 79 DAMIT, N. S. H. H. *et al.*, Synthesis, structural characterisation and antibacterial activities of lead(II) and some transition metal complexes derived from quinoline-2-carboxaldehyde 4-methyl-3-thiosemicarbazone. In: *Inorganica Chim. Acta*, vol. 527, p. 120557, Nov. 2021. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.ica.2021.120557</u>.
- 80 LUECKE, H. *et al.*, Small molecules for restoring function to p53 cancer mutants. <u>US</u> 2015/307519 A1, 2015.
- 81 WEST, D. X. *et al.*, "Copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine 4*N*-substituted thiosemicarbazones. In: *Polyhedron*, vol. 14, no. 15–16, pp. 2189–2200, Aug. 1995. Disponibil: DOI: 10.1016/0277-5387(95)00010-P.
- WEST, D. X. *et al.*, 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-acetylpyri-dine 3-pyrrolidinyl-, 3-piperidinyl-, 3-hexamethyleneiminylan. In: *Transit. Met. Chem.*, vol. 16, pp. 271–275, 1991. Disponibil: DOI: <u>10.1007/bf01032851</u>
- 83 "Physiological Society Annual Review Prize Lecture," 2021. Disponibil: https://en.wikipedia.org/wiki/Physiological Society Annual Review Prize Lecture.
- 84 WANG, Y.-T. *et al.*, Cu(II), Ga(III) and In(III) complexes of 2-acetylpyridine *N*(4)phenylthiosemicarbazone: synthesis, spectral characterization and biological activities. In: *Medchemcomm*, vol. 8, no. 11, pp. 2125–2132, 2017. Disponibil: DOI: 10.1039/C7MD00415J.
- 85 O. CORNELI and M. CĂLIN. Antibiotice antifungice: clasificare, mecanisme de acțiune și mecanisme de rezistență. In: *Infectio.ro*, Nov. 2016. Disponibil: <u>https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/antibiotice-antifungice-clasificare-</u> mecanisme-de-actiune-si-mecanisme-de-rezistenta-id-122-cmsid-67
- 86 WEST, D. X. *et al.*, Spectral and biological studies of copper(II) complexes of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones with bulky 4*N*-substituents. In: *Transit. Met. Chem.*, vol. 19, no. 4, pp. 426–431, 1994. Disponibil: DOI: <u>10.1007/BF00139320.</u>
- 87 OLIVEIRA, C. G. *et al.*, Cobalt(III) Complexes with thiosemicarbazones as potential anti-mycobacterium tuberculosis agents. In: *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 25, no. 10, pp. 1848–1856, 2014. Disponibil: DOI: <u>10.5935/0103-5053.20140149</u>.
- KETCHAM, K. A. *et al.*, Spectral studies and X-ray crystal structures of three nickel(II) complexes of 2-pyridineformamide 3-piperidylthiosemicarbazone. In: *Polyhedron*, vol. 21, no. 8, pp. 859–865, Apr. 2002. Disponibil: DOI: <u>10.1016/S0277-5387(02)00853-7</u>.
- 89 OLIVEIRA, C. G. *et al.*, Cobalt(III) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-mycobacterium tuberculosis agents. In: *J. Braz. Chem. Soc*, vol. 25, no. 10, pp. 1848–1856, 2014. Disponibil: DOI: <u>10.5935/0103-5053.20140149</u>.
- 90 HEFFERN, M. C. *et al.*, Cobalt derivatives as promising therapeutic agents. In: *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 17, no. 2, pp. 189–196, Apr. 2013. Disponibil: DOI: 10.1016/j.cbpa.2012.11.019.
- 91 CLAUDEL, M. *et al.*, New Antimicrobial Strategies Based on Metal Complexes. In: *Chemistry (Easton).*, vol. 2, no. 4, pp. 849–899, 2020. Disponibil: DOI: <u>10.3390/chemistry2040056.</u>
- 92 ALGHAMDI, N. J. *et al.*, Cobalt(II) diphenylazodioxide complexes induce apoptosis in SK-HEP-1 cells. In: ACS Omega, vol. 4, no. 11, pp. 14503–14510, Sep. 2019. Disponibil: DOI: <u>10.1021/acsomega.9b01684.</u>
- 93 HALL, M. D. et al., Bioreductive activation and drug chaperoning in cobalt

pharmaceuticals. In: *Dalt. Trans.*, no. 36, p. 3983, 2007. Disponibil: DOI: 10.1039/b707121c.

- 94 FERNANDES, L. de P. *et al.*, Fragmentation study, dual anti-bactericidal and anti-viral effects and molecular docking of cobalt(III) complexes. In: *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 21, p. 8355, Nov. 2020. Disponibil: DOI: <u>10.3390/ijms21218355</u>.
- 95 LOVEJOY, D. B. *et al.*, Novel second-generation di-2-pyridylketone thiosemicarbazones show synergism with standard chemotherapeutics and demonstrate potent activity against lung cancer xenografts after oral and intravenous administration *in vivo*. In: *J. Med. Chem.*, vol. 55, no. 16, pp. 7230–7244, 2012. Disponibil: DOI: <u>10.1021/jm300768u.</u>
- 96 EID, R. *et al.*, Iron mediated toxicity and programmed cell death: A review and a reexamination of existing paradigms. In: *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.*, vol. 1864, no. 2, pp. 399–430, Feb. 2017. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.bbamcr.2016.12.002.</u>
- 97 BERTINI, J. S. I.; GRAY, H. B.; LIPPARD, S. J.; VALENTINE. *Bioinorganic Chemistry*, 1<sup>st</sup> ed. University Science Books Mill Valley: California, USA, 1994. Disponibil: <u>https://authors.library.caltech.edu/25052/1/BioinCh.pdf</u>
- 98 HASHIM, K. K. M. et al., A novel manganese(II) bisthiocarbohydrazone complex: Crystal structures, Hirshfeld surface analysis, DFT and molecular docking study with SARS-CoV-2. In: J. Mol. Struct., vol. 1246, p. 131125, Dec. 2021. Disponibil: DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131125.
- 99 LI, M.-X., *et al.*, Synthesis, crystal structures and biological activities of 2-acetylpyridine N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone and its manganese(II) and nickel(II) complexes. In: *Inorg. Chem. Commun.*, vol. 13, no. 12, pp. 1572–1575, Dec. 2010. Disponibil: DOI: 10.1016/j.inoche.2010.08.032.
- 100 LI, M. X. *et al.*, Mn(II), Co(II) and Zn(II) complexes with heterocyclic substituted thiosemicarbazones: Synthesis, characterization, X-ray crystal structures and antitumor comparison. In: *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 7, pp. 3169–3177, 2010. Disponibil: DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.04.009.
- 101 KALINOWSKI, D. S. *et al.*, Thiosemicarbazones: the new wave in cancer treatment. In: *Futur. Med. Chem*, vol. 1, no. 6, pp. 1143–11 51, 2009. Disponibil: DOI: 10.4155/FMC.09.80.
- BASHA, M. T. *et al.*, Kinetico-mechanistic studies on methemoglobin generation by biologically active thiosemicarbazone iron(III) complexes. In: *J. Inorg. Biochem.*, vol. 162, pp. 326–333, Sep. 2016. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.jinorgbio.2015.12.004</u>.
- 103 HORITA A. and L. J. WEBER. Skin penetrating property of drugs dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) and other vehicles. In: *Life Sci.*, vol. 3, no. 12, pp. 1389–1395, Dec. 1964. Disponibil: DOI: <u>10.1016/0024-3205(64)90079-7.</u>
- 104 SANMARTÍN-SUÁREZ, C. *et al.*, Antioxidant properties of dimethyl sulfoxide and its viability as a solvent in the evaluation of neuroprotective antioxidants. In: *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 63, no. 2, pp. 209–215, Mar. 2011. Disponibil: DOI: 10.1016/j.vascn.2010.10.004.
- 105 KASHINO, G. *et al.*, An alternative mechanism for radioprotection by dimethyl sulfoxide; possible facilitation of DNA double-strand break repair. In: *J. Radiat. Res.*, vol. 51, no. 6, pp. 733–740, 2010. Disponibil: DOI:<u>10.1269/jrr.09106</u>.
- 106 BARUFFINI, E. *et al.*, Mechanistic insights on the mode of action of an antiproliferative thiosemicarbazone-nickel complex revealed by an integrated chemogenomic profiling study. In: *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–14, Dec. 2020. Disponibil: DOI: <u>10.1038/s41598-020-67439-y.</u>
- 107 MERLOT, A. M. *et al.*, Novel chelators for cancer treatment: Where are we now? In: *Antioxidants Redox Signal.*, vol. 18, no. 8, pp. 973–1006, 2013. Disponibil: DOI: 10.1089/ars.2012.4540.

- 108SINGH, R. et al., A review on synthesis of aminoacetanilides. In: Integr. Res. Adv., vol.3,no.2,pp.30–39,2016.Disponibil:http://www.pubs.iscience.in/journal/index.php/ira/article/view/471.
- 109 GUȚU, I. "Sinteza și studiul unor compuși aromatici cu grupe izotiocian sau tioamidece," Universitatea de Stat din Moldova, tz. de doct. hab.în chimie, Chișinău, 1997, 35 p.
- PADNYA, P. *et al.*, Catechol-containing schiff bases on thiacalixarene: synthesis, copper (II) recognition, and formation of organic-inorganic copper-based materials. In: *Molecules*, vol. 26, no. 8, p. 2334, Apr. 2021. Disponibil: DOI: 10.3390/molecules26082334.
- 111 RUSNAC, R. et al., Sinteza unor tiosemicarbazone în baza *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei. In: Stud. Univ. Mold. - Stiinte R. și ale 189–194, 2016. Disponibil: Nat., vol. 6. no. 96. pp. http://ojs.studiamsu.eu/index.php/real-nature/article/view/634/608.
- 112 **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
- 113 GULEA. A. Raport-științific-final-2018-2019\_ANCD\_30 XII 2019," Disponibil: <u>https://ancd.gov.md/sites/default/files/document/attachments/GULEA\_Aurelian\_Raport-</u> <u>stiintific-final-2018-2019\_ANCD\_30 XII 2019.pdf.</u>
- 114 FUIOR A. Synthesis and characterization of coordination compounds based on  $[Mo_2O_2E_2]^{2+}$  (E =O or S) fragments for applications in biology. Thèse de doctorat en Chimie, Paris, France, 2019. 252 p. Disponibil: <u>http://www.theses.fr/2019SACLV094</u>
- 115 KANG, H. *et al.*, Adsorption changes of cyclohexyl isothiocyanate on gold surfaces. In: J. Colloid Interface Sci., vol. 336, no. 2, pp. 648–653, 2009. Disponibil: DOI: 10.1016/j.jcis.2009.04.036.
- 116 SEELAM, M. *et al.*, Cobalt mediated by desulfurization toward the synthesis of isothiocyanates. In: *Synth. Commun.*, vol. 46, no. 21, pp. 1759–1765, 2016. Disponibil: DOI: <u>10.1080/00397911.2016.1224351.</u>
- SUN, N. *et al.*, A general and facile one-pot process of isothiocyanates from amines under aqueous conditions. In: *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 8, pp. 61–70, 2012. Disponibil: DOI: <u>10.3762/bjoc.8.6.</u>
- 118 MANDAPATI, U. R. *et al.*, Copper promoted desulfurization towards the synthesis of isothiocyanates. In: *Tetrahedron Lett.*, vol. 58, no. 2, pp. 125–128, 2017. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.tetlet.2016.11.086.</u>
- 119 KIM, S. and YI, K. Y. Di-2-pyridyl thionocarbonate. A new reagent for the preparation of isothiocyanates and carbodiimides. In: *Tetrahedron Lett.*, vol. 26, no. 13, pp. 1661–1664, Jan. 1985. Disponibil: DOI:<u>10.1016/S0040-4039(00)98578-2.</u>
- 120 BASHEER, S. M. *et al.*, Spectroscopic and TD-DFT studies on the turn-off fluorescent chemosensor based on anthraldehyde *N*(4) cyclohexyl thiosemicarbazone for the selective recognition of fluoride and copper ions. In: *Polyhedron*, vol. 109, pp. 7–18, 2016. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.poly.2016.01.021</u>.
- 121 SALAM, M. A. *et al.*, Synthesis and characterization of tin(IV)/organotin(IV) complexes with 2-benzoylpyridine-*N*(4)-cyclohexylthiosemicarbazone [HBPCT]: X-ray crystal structure of [SnCl<sub>3</sub>(BPCT)]. In: *J. Coord. Chem.*, vol. 64, no. 14, pp. 2409–2418, 2011, Disponibil: DOI:<u>10.1080/00958972.2011.597849</u>.
- 122 HAQUE, R. A. and SALAM, M. A. Synthesis, structural, and spectral studies of diorganotin(IV) complexes with 2-hydroxy-5-methylbenzaldehyde-N (4)cyclohexylthiosemicarbazone. In: J. Coord. Chem., vol. 69, no. 4, pp. 714–725, 2016. Disponibil: DOI:<u>10.1080/00958972.2015.1123255.</u>

- 123 KUMAR, S. L. A. *et al.*, Novel heterocyclic thiosemicarbazones derivatives as colorimetric and 'turn on' fluorescent sensors for fluoride anion sensing employing hydrogen bonding. In: *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 113, pp. 123–129, 2013. Disponibil: DOI:<u>10.1016/j.saa.2013.04.103.</u>
- 124 ACHARYA, P. T. *et al.*, A review on development of bio-active thiosemicarbazide derivatives: Recent advances. In: *J. Mol. Struct.*, vol. 1226, p. 129268, 2021. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.molstruc.2020.129268</u>.
- 125 JENSEN, C. T. *et al.*, Studies of Thioacids and Their Derivatives. IX. Thiosemicarbazides.," *Acta Chem Scand*, vol. 22, pp. 1–50, 1968. Disponibil: DOI: 10.3891/acta.chem.scand.22-0001.
- WEST. D. X., et al., Complexes of N(4)-cyclohexylsemicarbazones and N(4)-126 cyclohexylthiosemicarbazones derived from 2-formyl-, 2-acetyl- and 2-benzoylpyridine. In: Transit. Met. Chem., vol. 23, p. 1998, 1998. Disponibil: DOI: 10.1023/A:1015730522452.
- 127 FU, Z., *et al.*, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>-mediated efficient synthesis of isothiocyanates from primary amines in water. In: *Green Chem.*, vol. 20, no. 19, pp. 4484–4491, 2018. Disponibil: DOI: 10.1039/c8gc02261e.
- COBURN, R. A. *et al.*, Mesoionic purinone analogs. 7. *In vitro* antibacterial activity of mesoionic 1,3,4-thiadiazolo[3,2,-a]pyrimidine-5,7-diones. In: *J. Med. Chem.*, vol. 17, no. 9, pp. 1025–1027, Sep. 1974. Disponibil: DOI: <u>10.1021/jm00255a029</u>.
- 129 CONNER, J. D. *et al.*, Cu(II) benzoylpyridine thiosemicarbazone complexes: inhibition of human topoisomerase IIa and activity against breast cancer cells. In: *Open J. Inorg. Chem.*, vol. 06, no. 02, pp. 146–154, 2016. Disponibil: DOI: <u>10.4236/ojic.2016.62010</u>.
- 130 WAGNER, H. Influence of Temperature on Electrical Conductivity of Diluted Aqueous Solutions. In: *Powerpl. Chem.*, vol. 14, no. 147, pp. 1438–5325, 2012. Disponibil: <u>https://swan.ch/GetAttachment.axd?attaName=829fbc2c-52dc-44cd-bff7-738dba55f3b2</u>.
- 131 DOBROV, A. *et al.*, Nickel(II), copper(II) and palladium(II) complexes with bissemicarbazide hexaazamacrocycles: redox-noninnocent behavior and catalytic activity in oxidation and C–C coupling reactions. In: *Inorg. Chem.*, vol. 59, no. 15, pp. 10650– 10664, Aug. 2020. Disponibil: DOI: <u>10.1021/acs.inorgchem.0c01119</u>.
- 132 CHATTOPADHYAY, S. K. *et al.*, Ligational behaviour of two biologically active N-S donors towards cobalt(III), iron(II), iron(II) and rhodium(III). In: *Transit. Met. Chem.*, vol. 15, no. 6, pp. 473–477, Dec. 1990. Disponibil: DOI: <u>10.1007/BF01040779</u>.
- 133 BISHOP, J. L. *et al.*, Spectral and thermal properties of perchlorate salts and implications for Mars. In: *Am. Mineral.*, vol. 99, no. 8–9, pp. 1580–1592, Aug. 2014. Disponibil: DOI: 10.2138/am.2014.4707.
- 134 VELO-GALA, I. *et al.*, Deciphering the H-bonding preference on nucleoside molecular recognition through model copper(II) compounds. In: *Pharmaceuticals*, vol. 14, no. 3, 2021. Disponibil: DOI:<u>10.3390/ph14030244.</u>
- 135 НАКАМОТО К. *ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений*. 1991. Disponibil: <u>http://www.ncm.unn.ru/files/2021/01/Nakamoto-IK-spektry-i-spektry-KR-nerganicheskih-i-koordinatsionnyh-soedinenij.pdf</u>
- 136 BARNAKOV, Y. A. *et al.*, Uncovering the mystery of ferroelectricity in zero dimensional nanoparticles. In: *Nanoscale Adv.*, vol. 1, no. 2, pp. 664–670, 2019. Disponibil: DOI: <u>10.1039/c8na00131f.</u>
- 137 КОРОСТЕЛЕВ, П. П. Титриметрическии и гравиметрический анализ в металлургии, Металлурги. Москва, 1985. Disponibil: http://www.chemnet.ru/rus/books/korostelev/welcome.html
- 138 SHELDRICK. G. M. Foundations and Advances SHELXT-Integrated space-group and crystal-structure determination. In: *Acta Cryst*, vol. 71, pp. 3–8, 2015. Disponibil: DOI:

10.1107/S2053273314026370.

- 139 GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. In: *Coord. Chem. Rev.*, vol. 7, pp. 81–122, Oct. 1971. Disponibil: DOI: <u>10.1016/S0010-8545(00)80009-0.</u>
- 140 PILON-SMITS, E. *et al.*, Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. In: *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 26, no. 9–10, pp. 1231–1237, May 1999, doi: 10.1016/S0891-5849(98)00315-3.
- 141 ANUSZEWSKA, E. *et al.*, Estimation of DNA damage and cytotoxicity of anthracycline analogs in human melanoma cells on early and late passages. In: *Acta Pol. Pharm.*, vol. 63, no. 4, pp. 321–4, 2006. Disponibil: DOI: https://ptfarm.pl/pub/File/wydawnictwa/acta\_pol/2006/4\_06/s321-324.pdf.
- 142 KUETE, V. *et al.*, Anticancer activities of african medicinal spices and vegetables. In: *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*, Elsevier, 2017, pp. 271–297. Disponibil: <u>https://sdgresources.relx.com/research-book-chapters/medicinal-spices-and-vegetables-africa-therapeutic-potential-against</u>
- 143 PAHONŢU, E. *et al.*, Synthesis, characterization, antimicrobial and antiproliferative activity evaluation of Cu(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) and Pt(II) complexes with isoniazid-derived compound. In: *Molecules*, vol. 22, no. 4, pp. 1–17, 2017. Disponibil: DOI: 10.3390/molecules22040650.
- 144 SOCEA, L. I. *et al.*, New heterocyclic compounds from 1,2,4-Triazoles class with potential cytotoxic activity. In: *Rev. Chim.*, vol. 68, no. 11, pp. 2503–2508, 2017. Disponibil: DOI: 10.37358/rc.17.11.5916.
- SETHUKUMAR, A. *et al.*, Synthesis, stereochemical, structural and biological studies of some 2,6-diarylpiperidin-4-one *N*(4')-cyclohexyl thiosemicarbazones. In: *J. Mol. Struct.*, vol. 1047, pp. 237–248, 2013. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.molstruc.2013.05.008.</u>
- RUSNAC, A. RUSNAC, R. et al., Sinteza şi studiul proprietăților antioxidative ale unor noi derivați ai benzoxazolilor. In: *Stud. Univ. Mold. - Științe R. şi ale Nat.*, vol. 111, no. 1, pp. 125–132, 2018. Disponibil:<u>http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/22.p.133-143\_111.pdf.</u>
- 147 RUSNAC, A.; **RUSNAC, R.** *et al.*, Sinteza și cercetarea proprietăților biologice ale unor derivați ai 4-amino-5-metil-4*H*-1,2,4-triazolului-3-tiol," *Stud. Univ. Mold. - Științe R. și ale Nat.*, vol. 6, no. 96, pp. 198–203, 2016. Disponibil: <u>http://studiamsu.eu/wpcontent/uploads/30.p.195-203\_96.pdf.</u>
- 148 WANG, S. *et al.*, Radiosensitization by CpG ODN7909 in an epidermoid laryngeal carcinoma Hep-2 cell line. In: *J. Int. Med. Res.*, vol. 45, no. 6, pp. 2009–2022, Dec. 2017, Disponibil: DOI: 10.1177/0300060517728634.
- 149 MALHOTRA, L. *et al.*, Curcumin rescue p53Y220C in BxPC-3 pancreatic adenocarcinomas cell line: Evidence-based on computational, biophysical, and *in vivo* studies. In: *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, vol. 1865, no. 2, p. 129807, Feb. 2021, Disponibil: DOI: 10.1016/j.bbagen.2020.129807.
- 150 GENÇER, H. K. *et al.*, New benzimidazole-1,2,4-triazole hybrid compounds: synthesis, anticandidal activity and Cytotoxicity Evaluation. In: *Molecules*, vol. 22, no. 4, p. 507, Mar. 2017, Disponibil: DOI: <u>10.3390/molecules22040507</u>.
- 151 DESPAIGNE, A. A. R., *et al.*, Complexation of 2-acetylpyridine- and 2-benzoylpyridinederived hydrazones to copper(II) as an effective strategy for antimicrobial activity improvement. In: *Polyhedron*, vol. 38, no. 1, pp. 285–290, 2012. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.poly.2012.03.017.</u>
- 152 KÜÇÜKGÜZEL, Ş. G. and ÇIKLA-SÜZGÜN, P. Recent advances bioactive 1,2,4triazole-3-thiones. In: *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 97, no. 1, pp. 830–870, Jun. 2015. Disponibil: DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.11.033.

- 153 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: <u>http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/18.p.96-107\_106.pdf.</u>
- 154 WARWICK, C. Paracetamol and fever management. In: *J. R. Soc. Promot. Health*, vol. 128, no. 6, pp. 320–323, Nov. 2008. Disponibil: DOI: <u>10.1177/1466424008092794.</u>
- 155 SARAGIOTTO, B. T. *et al.*, Paracetamol for pain in adults. In: *BMJ*, vol. 367, no. December, p. 16693, Dec. 2019. Disponibil: DOI: <u>10.1136/bmj.16693</u>.
- 156 "Drugs withdrawn from the market containing phenacetin." 1983. Disponibil: <u>https://web.archive.org/web/20140930103207</u> Disponibil: <u>https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResou</u> <u>rces/Over-the-CounterOTCDrugs/StatusofOTCRulemakings/UCM078577.pdf.</u>
- 157 NUNN, P. *et al.*, Thiacetazone—avoid like poison or use with care? In: *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 87, no. 5, pp. 578–582, Sep. 1993. Disponibil: DOI: <u>10.1016/0035-9203(93)90096-9.</u>
- 158 Chung, M. *et al.*, Prodrugs for the treatment of neglected diseases. In: *Molecules*, vol. 13, no. 3, pp. 616–677, Mar. 2008. Disponibil: DOI: <u>10.3390/molecules13030616</u>.
- 159 **RUSNAC, R.** *et al.*, Sinteza unor tiosemicarbazone în baza *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei. In: *Stud. Univ. Mold.*, vol. 6, no. 96, pp. 189–194, 2016. Disponibil: <u>http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/29.p.189-194.\_96.pdf.</u>
- 160 BARTOLI, J. *et al.*, Antiaflatoxigenic thiosemicarbazones as crop-protective agents: A cytotoxic and genotoxic study. In: *J. Agric. Food Chem.*, vol. 67, no. 39, pp. 10947–10953, Oct. 2019. Disponibil: DOI:10.1021/acs.jafc.9b01814.
- 161 DÖMÖTÖR, O. *et al.*, A comparative study of α-N-pyridyl thiosemicarbazones: Spectroscopic properties, solution stability and copper(II) complexation. In: *Inorganica Chim. Acta*, vol. 472, pp. 264–275, Mar. 2018. Disponibil: DOI: 10.1016/j.ica.2017.07.001.
- 162 K. KARROUCHI *et al.*, Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review. In: *Molecules*, vol. 23, no. 1, p. 134, Jan. 2018. Disponibil: DOI: <u>10.3390/molecules23010134.</u>
- 163 ANSARI, A. *et al.*, Review: biologically active pyrazole derivatives. In: *New J. Chem.*, vol. 41, no. 1, pp. 16–41, 2017. Disponibil: DOI:<u>10.1039/C6NJ03181A.</u>
- 164 SUNDUS, S. *et al.*, Celecoxib. In: *Prof. Med. J.*, vol. 25, no. 01, pp. 50–57, Jan. 2018, Disponibil: DOI: <u>10.29309/TPMJ/18.3743.</u>
- 165 SECCI, D. *et al.*, The State of the art of pyrazole derivatives as monoamine oxidase inhibitors and antidepressant/anticonvulsant agents. In: *Curr. Med. Chem.*, vol. 18, no. 33, pp. 5114–5144, Nov. 2011. Disponibil: DOI: <u>10.2174/092986711797636090</u>.
- 166 SALEH, N. M. *et al.*, Novel Anticancer Fused Pyrazole Derivatives as EGFR and VEGFR-2 Dual TK Inhibitors," *Front. Chem.*, vol. 7, no. January, pp. 1–12, Jan. 2020, Disponibil: DOI: 10.3389/fchem.2019.00917.
- 167 BRUNE, K. The early history of non-opioid analgesics. In: *Acute Pain*, vol. 1, no. 1, pp. 33–40, Dec. 1997. Disponibil: DOI: <u>10.1016/S1366-0071(97)80033-2.</u>
- 168 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-3Hpyrazol-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

169 **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: <u>http://doi.org/10.5281/zenodo.3953814.</u>

- 170 PAHONŢU, E. *et al.*, Synthesis, characterization, crystal structure and antiproliferative activity studies of Cu(II), Ni(II) and Co(II) complexes with 4-benzoyl-5-pyrazolones derived compounds. In: *J. Organomet. Chem.*, vol. 836–837, pp. 44–55, 2017. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.jorganchem.2017.01.018</u>.
- 171 PRISACARI V.; ŢAPCOV V.; BURACIOVA S.; BÂRCĂ M., "3,5-Dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincupru care manifestă activitate antistafilococică și antistreptococică," Brevet de invenție 1650 (13) G2, C 07 F 1/08; A 61 K 31/30. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova. Nr. depozit: 99-0270. Data depozit: 1999.12.06 (43). Publicat 2001.04.30, BOPI nr. 4/2001. Disponibil: <u>https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI\_04\_2001.pdf</u>
- 172 ZIMMERMAN, M. T. *et al.*, Sulfur and selenium antioxidants: Challenging radical scavenging mechanisms and developing structure–activity relationships based on metal binding. In: *J. Inorg. Biochem.*, vol. 145, pp. 30–40, Apr. 2015. Disponibil: DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.12.020.
- GULEA A.; GUDUMAC V.; GARBUZ O.; ŢAPCOV V.; PAHONŢU E-M. "Utilizarea di(μ-S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1)]-cupru(II)} în calitate de antioxidant," Brevet de invenție 4469 (13) B1,A61K 33/34; A61K 31/30; A61K 31/175; A61K 31/18; A61P 39/06. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit: a 2016 0122. Data depozit: 2016.11.03. Publicat 2017.03.31, BOPI nr. 3/2017. Disponibil: https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI\_03\_2017.pdf
- 174 LEE, Y. W. *et al.*, Local administration of Trolox, a vitamin E analog, reduced tendon adhesion in a chicken model of flexor digitorum profundus tendon injury. In: *J. Orthop. Transl.*, vol. 10, pp. 102–107, Jul. 2017. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.jot.2016.10.002.</u>
- 175 RODRIGUES, M. *et al.*, Dipyridamole increases the cytotoxicity of cisplatin in human larynx cancer cells *in vitro*. In: *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, vol. 37, no. 4, pp. 591–599, Apr. 2004. Disponibil: DOI: 10.1590/S0100-879X2004000400017.
- RIZO, W. F. *et al.*, Cytotoxicity and genotoxicity of coronaridine from Tabernaemontana catharinensis A.DC in a human laryngeal epithelial carcinoma cell line (Hep-2). In: *Genet. Mol. Biol.*, vol. 36, no. 1, pp. 105–110, Feb. 2013. Disponibil: DOI: <u>10.1590/S1415-47572013005000010</u>.
- 177 SIAMAYUWA, C. E. *et al.*, Chemopreventive effects and antioxidant capacity of combined leaf extracts of sesamum angustifolium (Oliv.) Engl. and Hibiscus articulatus on rhabdomyosarcoma. In: *Evidence-Based Complement. Altern. Med.*, vol. 2020, pp. 1– 10, Mar. 2020. Disponibil: DOI <u>10.1155/2020/8567182</u>.
- 178 GARBUZ, O. Noi inhibitori moleculari anorganici şi organici ai proliferării celulelor de cancer, mecanisme de acțiune. Teză de doctor în biochimie, Chişinău, 2021, (C.Z.U.: 57.085.23: 615.28) 172 p. Disponibil: <u>http://www.cnaa.md/thesis/56718/</u>
- 179 NAKAMOTO, K. Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds. part B: applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry. – John Wiley & Sons, 2009. Sixth edition. <u>ISBN 978-0-471-74493-1.</u>
- 180 GONZÁLVEZ M. A. et al. Proton-assisted air oxidation mechanisms of iron (II) bisthiosemicarbazone complexes at physiological pH: a kinetico-mechanistic study //Dalton Transactions. – 2019. – T. 48. – №. 44. – C. 16578-16587. Disponibil: DOI: 10.1039/C9DT03557E
- 181 FUIOR, A. et al. Screening of biological properties of Mo<sup>V</sup><sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-and Mo<sup>V</sup><sub>2</sub>O<sub>4</sub>-based coordination complexes: Investigation of antibacterial, antifungal, antioxidative and antitumoral activities versus growing of Spirulina platensis biomass." Journal of Inorganic Biochemistry 226 (2022): 111627. Disponibil: DOI: <u>10.1016/j.jinorgbio.2021.111627</u>

ANEXE

# Anexa 1. Date cristalografice

Compusul		( <b>IV</b> )	( <b>V</b> )	$\mathrm{HL}^1$	HL <sup>2</sup>	HL <sup>8</sup>	HL <sup>9</sup>	$\mathrm{HL}^{10}$
Formula chimică		C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> OS	$C_{13}H_{18}N_4S$	$C_{11}H_{16}N_4S$	$C_{12}H_{18}N_4S$	$C_{17}H_{20}N_4S$
Mr.		192	224	327.40	262.37	236.33	250.36	312.43
Sistemul c	cristalin	Ortorombic	Ortorombic	Triclinic	Monoclinic	Ortorombic	Monoclinic	Ortorombic
Grupul de	e spațiu	P b a 2	P 2 <sub>1</sub> /n	P-1	$P 2_1/c$	P 2 <sub>1</sub> /c	I 2/a	P 2 <sub>1</sub> /n
Parametrii	<b>a</b> (Å)	9.4629	9.6790	5.6306	8.8241	11.222	14.808	5.9614
	<b>b</b> (Å)	22.0655	6.3337	10.2654	6.6530	6.493	9.090	18.083
	<b>c</b> (Å)	4.5435	17.2322	14.9412	12.0306	17.536	21.398	15.944
celulei	a(grad)	90	90	108	90	90	90	90
elementare	<b>β</b> (grad)	90	90	92	98	91	90	94
	γ (grad)	90	90	91	90	90	90	90
	$\mathbf{V}(\mathbf{A}^3)$	948.6	1050.3	817.2	698.2	1277.9	2880.1	1713.1
R-Factor(%)		5.05	6.56	8.28	4.69	6.13	5.66	3.89

Tabelul A1. Datele cristalografice și unii parametrii de structură pentru unele tiosemicarbazone

# Tabelul A2. Datele cristalografice și unii parametrii de structură pentru compuși sintetizați (Continuare)

Compusul		2	3	4	6	16	17	21
Formula c	chimică	$C_{32}H_{34}Cl_2Cu_2N_{10}O_3S_2$	$C_{18}H_{19}CuN_5O_3S$	$C_{19}H_{25}CuN_7O_6S$	C13H17BrCuN4S	$C_{14}H_{20}Br_2CuN_4S$	$C_{34}H_{52}Cl_2Cu_2N_{10}O_2S_2$	$C_{38}H_{42}Br_2Cu_2N_8S_2$
Mr.		868.80	448.98	543.06	404.81	499.75	894.97	961.82
Sistemul o	cristalin	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Ortorombic	Ortorombic	Triclinic
Grupul de	e spațiu	C2/c	P 2 <sub>1</sub> /c	P 2 <sub>1</sub> /c	P 2 <sub>1</sub> /c	Pccn	Pna2 <sub>1</sub>	P-1
	<b>a</b> (Å)	15.1663	8.5347	8.1545	9.5879	33.2720	9.6262	13.5939
	<b>b</b> (Å)	18.8615	17.6158	26.6862	10.6745	12.0003	10.7403	9.0826
Parametrii	<b>c</b> (Å)	14.0990	13.5270	10.8802	15.0888	8.9805	10.9195	33.4667
celulei	a(grad)	90	90	90	90	90	72.7	90
elementare	<b>β</b> (grad)	117.1	105.7	93.8	96.2	90	76.3	96
	γ (grad)	90	90	90	90	90	70.8	90
	$\mathbf{V}(\mathbf{A}^3)$	3586.6	1957.0	2362.2	1535.1	3585.6	1006.7	4131.9
R-Factor(%)	)	5.60	4.62	6.76	5.46	3.82	5.63	6.50

Compusul		22	24	26	32	34	36	37
Formula chimică		C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClCuN <sub>4</sub> S	$C_{38}H_{42}Cu_2N_{10}O_6S_2$	$C_{13}H_{20}Br_2CuN_4S$	$C_{14}H_{22}Cl_2CuN_4S$	$C_{14}H_{23}ClCuN_4O_5S$	$C_{19}H_{24}Br_2CuN_4S$	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ClCuN <sub>4</sub> S
Mr.		436.46	926.02	487.74	412.86	458.42	563.83	438.47
Sistemul	cristalin	Triclinic	Triclinic	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
Grupul d	e spațiu	P-1	P-1	P-1	$P2_1/c$	I2/a	$P2_1/c$	$P2_1/c$
Parametrii celulei elementare	<b>a</b> (Å)	9.5376	13.6733	7.0124	9.0268	13.7618	9.4761	9.7741
	<b>b</b> (Å)	10.4653	14.5543	10.2431	14.3499	17.7182	10.9926	23.1609
	<b>c</b> (Å)	10.8852	22.5498	12.7963	14.3434	15.4658	19.1506	10.2914
	a(grad)	74.6	85.3	90.3	90	90	90	90
	<b>β</b> (grad)	77.1	73.6	94.1	103.2	107.8	106.6	106.3
	γ (grad)	74.2	75.4	101.9	90	90	90	90
	$\mathbf{V}(\mathbf{A}^3)$	994.7	4167.1	896.7	1808.3	3589.4	1960.6	2235.9
R-Factor(%)		7.0	7.69	4.89	5.1	5.03	7.35	5.35

Tabelul A3. Datele cristalografice și unii parametrii de structură pentru compuși sintetizați (Continuare)

# Tabelul A4. Datele cristalografice și unii parametrii de structură pentru compuși sintetizați (Continuare)

Compusul		37A	42	43	44	47	48	52
Formula chimică		$C_{19}H_{24}Cl_2CuN_4S$	$C_{22}H_3Cl_2Cu_2N_8S_2$	$C_{26}H_{46}Cu_2N_8O_9S_2$	$C_{22}H_3Cu_2N_{10}O_6S_2$	$C_{14}H_2CuN_4O_2S$	$C_{14}H_2CuN_4O_2S$	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClCuN <sub>4</sub> S
Mr.		474.97	668.65	805.9	721.61	371.94	371.94	410.42
Sistemul	cristalin	Ortorombic	Monoclinic	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
Grupul d	le spațiu	Pbca	$P2_1/c$	P-1	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P2_1/c$	C2/c
Parametrii celulei elementare	<b>a</b> (Å)	10.4198	12.9329	11.0921	13.7494	13.4695	12.7090	13.8403
	<b>b</b> (Å)	19.2164	16.0368	13.3539	15.2108	16.2214	8.6415	23.0503
	<b>c</b> (Å)	21.4471	13.8377	14.9646	15.0051	13.8382	16.0750	11.4778
	a(grad)	90	90	66.3	90	90	90	90
	<b>β</b> (grad)	90	102.5	72.2	106.3	103.0	111.9	101.0
	γ (grad)	90	90	79.3	90	90	90	90
	$\mathbf{V}(\mathbf{A}^3)$	4294.3	2801.7	1928.7	3010.7	2945.1	1637.2	3593.4
R-Factor(%)		7.0	3.95	7.56	5.76	9.32	4.88	7.41

#### Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor organici sintetizați





#### Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor organici sintetizați (continuare)



#### Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor organici sintetizați (continuare)

Fig. A.12. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al HL<sup>6</sup>
## Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor organici sintetizați (continuare)







Fig. A.19. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al HL<sup>10</sup>

Fig. A.20. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al HL<sup>10</sup>



Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor organici sintetizați (continuare)



Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare







Fig. A.31. Spectrul IR al compusului 6



Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare (continuare)

14.1

441.14 413.48

400

516.8

678. 645. 620. 578.

600

400

20

759.45

800

387.37 371.67

928.

775. 744. 732.

800

2388 568.

600



Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare (continuare)





Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare (continuare)



Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare (continuare)



Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare (continuare)





Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare (continuare)



Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare (continuare)











Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare (continuare)





Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare (continuare)



Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare (continuare)



Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare (continuare)



Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare (continuare)



Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătorare (continuare)





Anexa 4. Spectrele de absorbție în domeniul UV-VIS a unor compușii coordinativi (solid în MgO)



Anexa 4. Spectrele de absorbție în domeniul UV-VIS a unor compușii coordinativi (solid cu MgO) (Continuare)

Fig. A.28. Spectrele UV-DR ale unor compuși coordinative (spectrele au fost înregistrate în stare solidă) în MgO





Fig. A.99. Difractograma PXRD al compusului coordinativ [Cu(L<sup>1</sup>)Cl]·H<sub>2</sub>O (2)



Anexa 5. Difractogramele(XRD) (Continuare)

Fig. A.100. Difractograma PXRD al compusului coordinativ [Cu(L<sup>2</sup>)]Br (6)



#### Anexa 6. Unele spectre de masă a unor compuși coordinativi



#### Anexa 6. Spectre de masă a unor compuși coordinativi (continuare)

Fig.A.107. Spectrul de masă a compusului coordinativ [Fe(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]Cl (13)



Fig.A.106. Spectrul de masă a compusului coordinativ [Co(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]Cl(12)



## Anexa 7. Formula structurală a unor compușii coordinativi.

Repartizarea legătruilor chimice în baza analizei elementale, FT-IR, spectrelor de masă, difractogramelor XRD, analizei UV-DR, pentru compuși la care nu s-a reușit obținerea sctructuri moleculare cu difracția razelor X pe monocristal.



Anexa 7. Formula structurală a unor compușii coordinativi. (Continuare)



Anexa 8. Spectrele REP ale unor compușii coordinativi.



#### Anexa 9. Brevete de invenție



#### **REPUBLICA MOLDOVA**



(19) Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(51) Int.Cl: A61K 31/175 (2006.01) A61K 31/4402 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) C07C 337/08 (2006.01) C07D 213/16 (2006.01)

(11) 4648 (13) B1

#### (12) BREVET DE INVENTIE

<ul><li>(21) Nr. depozit: a 2018 0079</li><li>(22) Data depozit: 2018.09.12</li></ul>	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.09.30, BOPI nr. 9/2019
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE S	TAT DIN MOLDOVA, MD
(72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; Roman, MD; TAPCOV	BURDUNIUC Olga, MD; BĂLAN Greta, MD; RUSNAC Victor, MD; RUDIC Valeriu, MD
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STA	AT DIN MOLDOVA, MD

# 2019.09.30 (57) Rezumat:

BI

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea compusului din clasa tiosemicarbazonelor, care manifestă o activitate antimicrobiană și antimicotică înaltă și poate găsi aplicare în medicină și veterinărie și poate gas apricate în meterină și vectinărie în calitate de preparat cu acțiune antimicrobiană și antimicotică sau de ingredient la crearea mediilor nutritive selective de cultivare a microorganismelor si fungilor.

4648 Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitor al proliferării microorganismelor gram-pozitive și fungilor MD Candida albicans a N-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioamidei cu formula



activității bacteriostatice și bactericide față de microorganismele gram-pozitive Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Enterococcus faecalis de 2...12 ori și asigurarea unei activități antimicotice inalte față de fungii Candida albicans. Revendicări: 1



## **REPUBLICA MOLDOVA**



(51) Int.Cl: A61K 31/30 (2006.01) A61K 31/4402 (2006.01) A61K 31/175 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) C07F 1/08 (2006.01) C07D 213/48 (2006.01) C07C 337/08 (2006.01)

(11) 4761 (13) B1

#### (12) BREVET DE INVENTIE

invenție, orice persoană p (21) Nr. depozit: a 2020 0019	(45) Data publicării hotărârii de
(22) Data depozit: 2020.03.05	acordare a brevetului: 2021.07.31, BOPI nr. 7/2021
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE S	TAT DIN MOLDOVA, MD
(72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; Anna, MD; NICOLEN	RUSNAC Roman, MD; BÅLAN Greta, MD; RUSNAC CO Nicoleta, MD; TAPCOV Victor, MD
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STA	AT DIN MOLDOVA, MD

#### (54) Utilizarea nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru in calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia Acinetobacter baumannii

#### (57) Rezumat:

MD 4761 B1 2021.07.31

Inventia se referă la chimie si medicină. și anume la utilizarea unui compus coordinativ de cupru din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care manifestă activitate antimicrobiană înaltă față de bacteriile din specia Acinetobacter baumannii și poate găsi aplicare în medicină și veterinărie în calitate de preparat antimicrobian.

Esența invenției constă în utilizarea compusului coordinativ nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru cu

formula:



in calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia Acinetobacter baumannii. Revendicări: 1

#### Anexa 10. Diplome și medalii





Anexa 10. Diplome și medalii (continuare)



Data 15 junie 2018



#### Anexa 10. Diplome și medalii (continuare)



# DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, RUSNAC Roman, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

**RUSNAC** Roman

03.03.2022

# **CURRICULUM VITAE**

Nume și prenume

**RUSNAC Roman** 



Cetățenie Studii	MDA
01.11.2016- 01.11.2019	Studii superioare de doctorat, ciclul III, Specialitatea: 141.02 chimie coordinativă, profilul: 141 chimie anorganică
01.09.2014-	Universitatea de Stat din Moldova, str. A. Mateevici 60, Chişinău, RM Studii superioare de master, ciclul II, Specialitatea: Chimie
17.06.2016	Coordinativă, USM
01.09.2011-	Studii superioare de licență, ciclul I, Specialitatea: Chimie, USM
30.06.2014	
Stagii	
01.01.20-prezent	Cercetător științific, LCȘ "Materiale Avansate în Biofamraceutică și Tehnică" al USM
01.09.19-prezent	Asistent universitar, Departament Chimie, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, USM
01.09.2014-	Cercetător științific stagiar, LCȘ "Materiale Avansate în
31.12.2019	Biofamraceutică și Tehnică" al USM
Domenii de	Sinteza organică/anorganică fină: compuși coordinativi pe baza
interes științific	tiosemicarbazonelor $N(4)$ substituite cu metale 3 <i>d</i> .
Participări în proi	iecte științifice naționale și internaționale
	Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicina
	(biofarmaceutica). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale
20.80009.5007.10	acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la
(2020-2023)	eficientizarea tratamentului unor patologii, (funcția: cercetător
	științific). <u>http://cercetare.usm.md/wp-</u>
	<u>content/uploads/20.80009.5007.10-1.pdf</u>
	Proiect AUF-RM. Sinteza și caracterizarea noilor compuși de
(2020	coordinare a metalelor de tranziție pentru aplicații în biologie.
(2020-	[Synthese etcaracterisations de nouveaux complexes de coordination
30.07.2021)	pour des applications en biologiques], (funcția-director de proiect).
	<u>http://cercetare.usm.md/wp-</u>
	<u>content/upioads/projecte_AUF_RM_actualizat_noiembrie_2020.pdf</u>
15 015 00 04E	Strategii de etaborare a innibiloritor moleculari antitumorali de o noud
15.817.02.24F	generație. Sinteza, proprietați și mecanisme ae acțiune, (iuncția-
(2015–2019)	bttp://oppostore.usm.md/um.content/umloade/15.817.02.24E.ndf
	<u>nup://cercetare.usm.md/wp-content/upioads/15.81/.02.24F.pdl</u>
	Design-ul și sinieza chimica a agenților moleculari cu proprietați,
18.80.07.17A/PS	autoritorio en si anijungice in callale de polențiale medicamenie autoritoria corcetător stiințific stagior)
(2018-2019)	https://ancd.gov.md/sites/default/files/document/attachments/GULEA%20Aurelian_R aport-stijntific-final-2018-2019_ANCD_30%20XII%202019.pdf

18.80012.02.22F	Designul și asamblarea moleculară a compușilor coordinativi mono-și polinucleari ai elementelor d cu liganzipolidentați, (funcția-inginer). https://ancd.gov.md/sites/default/files/document/attachments/PALAMA
(2018-2019)	RCIUC%20Oleg_Raport-stiintific-
· · · ·	final_Proiect%20tineri%20cercetatori_2018-
	<u>2019_%21%20%281%29.pdf</u>
<b>11.817.08.48A</b> (01.09.2014– 31.12.2014)	Design-ul și sinteza dirijată a inhibitorilor moleculari de proliferare a celulelor de cancer cu aplicare ulterioară în oncologie, (funcția-cercetător științific stagiar). <u>http://usm.md/wp-content/uploads/2015/03/CCS-Chimie-Aplicata-si-Ecologie.pdf</u>

#### Participări la manifestări științifice (naționale și internaționale)

# Lucrări științifice și științifico-metodice publicate - număr de monografii, articole, materiale ale comunicărilor științifice, brevete de invenții, manuale, ghiduri etc.

**30** lucrări științifice, dintre care:

- 6 articole în reviste naționale;
- 1 articol în revistă internațională;
- 23 rezumate la conferințe naționale și internaționale de profil;
- 2 brevete de invenție și 1 cerere de brevet de invenție

#### Premii, mențiuni, distincții, titluri onorifice etc.

1. Mențiune la Concursul pentru Premiul Municipal pentru tineret în domeniul literaturii, artei, științei, tehnicii și activism civic, ediția **2018** (secția științe). Disponibil:

https://www.chisinau.md/libview.php?l=ro&idc=403&id=25031&t=/P resa/Comunicate-de-presa/Premiul-municipal-pentru-tineret-indomeniile-literatura-arta-tiinta-tehnica-i-activism-civic-editia-2018.

- Bursa de nominală "Anton Ablov" 2019 Disponibil: <u>https://gov.md/sites/default/files/document/attachments/intr05\_187.pdf</u>
   Premiul AGEPI 2019 "cea mai bună invenție creată de un tânăr inventator din Republica Moldova" pentru invenția din domeniul chimiei și medicinei. Disponibil: <u>http://agepi.gov.md/ro/news/celemai-valoroase-inven%C8%9Bii-%C8%99i-inova%C8%9Biipremiate-%C3%AEn-cadrul-expozi%C8%9Biei-%E2%80%9Einfoinvent%E2%80%9D-0..
  </u>
- 4. Premiul "Valeriu Canțer" **2021**, pentru tineri cercetători (în domeniile științelor vieții, științelor exacte și inginerești) - ciclul de lucrări "Materiale inovative cu potențial biologic"; Disponibil: <u>https://asm.md/sedinta-solemna-adunarii-generale-asm-consacrata-</u> <u>zilei-internationale-stiintei-pentru-pace-si</u>
- 5. Medalii de aur la saloane de Inventică-**10** Medalii de argint la saloane de Inventică-**5** Medalii de bronz la saloane de Inventică-**1**

#### Apartenență la societăți/asociații științifice naționale și internaționale;

1. Asociația de Biosiguranță și Biosecuritate

- 2. American Chemical Society
- Activități în cadrul colegiilor de redacție ale revistelor științifice;

Recenzent a 2 lucrări științifice

## Cunoașterea limbilor (cu indicarea gradului de cunoaștere);

Româna-maternă; Engleza-B1; Rusa-B1; Franceza-A2

Date de contact de serviciu (adresă, telefon, e-mail).

Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departament Chimie

Laboratorul de Cercetări Științifice "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică" Universitatea de Stat din Moldova, str. Alexe Mateevici, 60, MD 2009 Chișinău (Republica Moldova), blocul IV, **Laboratorul 202, 204.** Tel. +373 069434910 *e-mail:* <u>roman.rusnac@usm.md</u> <u>romanrusnac8@gmail.com</u>

<u>roman.rusnac@mail.ru</u>

### LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE

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

- **1. RUSNAC, Roman.** Combinații coordinative ale metalelor 3*d* cu tiosemicarbazone α-*N*-heterociclice cu proprietăți biologice. In: *Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică:* conferință științifică națională cu participare internațională, dedicată aniversări 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.
- 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-2pirazolin-5-onă. In: *Studia Universitatis Moldaviae, Seria Stiințe ale Naturii*. 2020, nr. 1(131), pp. 32–37. ISSN 1814-3237. Disponibil: DOI: <u>http://doi.org/10.5281/zenodo.3953814</u>.
- 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-1,2,4triazol-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: <u>http://studiamsu.eu/wpcontent/uploads/22.p.133-143\_111.pdf</u>.
- RUSNAC, Roman, RUSNAC, Anna, GARBUZ, Olga, GULEA, Aurelian. Synthesis and structure of copper (II) coordination compounds with 4-N-substitute-thiosemicarbazone of 4-benzoil-5methyl-2-phenyl-2,4-dihidro-3*H*-pyrazol-3-one. Antioxidant, antimicrobial and antitumor properties. In: *Economy Transdisciplinarity Cognition*. 2019, nr. 2, vol. 22, pp. 5-14. ISSN 2067 – 5046. Disponibil: <u>https://www.ugb.ro/Downloads/Info%20Studenti/20192020/etc2019no2/03</u> <u>Rusnac, Rusnac, Garbuz, Gulea.pdf</u>.
- RUSNAC, Anna, RUSNAC, Roman, GARBUZ, Olga, BARBA, Nicanor, GULEA, Aurelian. Sinteza şi studiul proprietăților antioxidative ale unor noi derivați ai benzoxazolilor. In: *Studia* Universitatis Moldaviae. Seria "Științe Reale şi ale Naturii". 2018, nr.1(111), pp.125-132. ISSN 1814-3237. Disponibil: <u>http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/21.p.125-132Chimie\_111.pdf</u>.
- 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: <u>http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/29.p.189-194.\_96.pdf</u>.
- RUSNAC, Anna, RUSNAC, Roman, GARBUZ, Olga, BARBA, Nicanor, GULEA, Aurelian Sinteza şi cercetarea proprietăților biologice ale unor derivați ai 4-amino-5-metil-4*H*-1,2,4triazolului-3-tiol. In: *Studia Universitatis Moldaviae. Seria "Științe Reale şi ale Naturii"*. 2016, nr.6(96), pp.198-203. ISSN 1814-3237. Disponibil: <u>http://studiamsu.eu/wpcontent/uploads/30.p.195-203\_96.pdf</u>.
## Rezumate în culegeri științifice, însoțite de postere, prezentate și publicate la Conferințe Naționale și Internaționale.

- **1. RUSNAC, Roman**. Combinații coordinative ale metalelor 3*d* cu tiosemicarbazone α-*N*-heterociclice cu proprietăți biologice. In: *Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică:* conferință științifică națională cu participare internațională, dedicată aniversări 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).
- ZAROVNAIA Alina, RUSNAC Roman, BÎRCĂ Maria, ŞOVA Segiu, GULEA Aurelian. Synthesis, structure of Zn(II) salts with N-cyclohexyl-2-[phenyl(pyridin-2yl)methylidene]hydrazine-1-carbothioamide. In: Sesiunea de comunicări ştiințifice a studenților, masteranzilor şi doctoranzilor "Chimia - Frontieră Deschisă spre Cunoaştere". 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 şi 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 ştiințifică națională cu participare internațională integrare prin cercetare şi inovare 8-9 noiembrie 2018, Chişinău, p. 231-234. ISBN 978-9975-142-49-6. (raport).
- BURDUNIUC, Olga, BĂLAN Greta, RUSNAC Roman, GULEA, Aurelian. Antimicrobial activity of some copper (II) coordination compounds with *N*-(4-(2-((3-methyl-5-oxo-1-phenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol)methylene)hidrazincarbotioamido)phenyl)acetamide. International Conference on Microbial Biotechnology 4<sup>th</sup> 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 4<sup>th</sup> edition*, october 11-12, *Chisinau 2018*, pp.37. ISBN 978-9975-3178-8-7, (poster).
- RUSNAC, Roman, BARBA, Nicanor, GULEA, Aurelian. Procedeu de obținere a 4-(4aminofenil)-5-(metil-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol. In: XXXV-th Romanian Chemistry Conference. October 2-5, 2018, Călimănești-Căciulata, Vâlcea România. Disponibil: <u>https://ibn.idsi.md/vizualizare\_articol/106193</u>.
- 8. RUSNAC, Anna, RUSNAC, Roman, BARBA, Nicanor, GULEA, Aurelian. Obținerea 5izotiocianato-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.
- RUSNAC, Anna, RUSNAC, Roman, PETRENKO, Piotr, CHUMAKOV, Yurii, GULEA, Aurelian. Structure of copper complexs with 4-benzoyl-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3Hpyrazol-3-one N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone. In: 9<sup>th</sup> International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. September 25-28, 2018. Chisinau, Moldova, pp. 131. ISBN 978-9975-142-35-9
- PETRENKO, Piotr, CHUMAKOV, Yurii, R. Rusnac, A. Gulea. The crystal structure of 2-[hydrazinylidene(phenyl)methyl]pyridine & 2-[hydrazinylidenemethyl]-6-methoxyphenol. In: 9<sup>th</sup> 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-

aminophenyl)acetamid}thiosemicarbazone and salicylaldehyde{N-(4-aminophenyl)acetamid}thiosemicarbazone. In: *Balkan Fungus 2018. First Balkan Conference on Medical Mycology and Mycoyoxicology. September 13-15, 2018, Timişoara-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. Antifungical and magnetic properties of new copper(II) complexes with 4-benzoyl-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihygro-3*H*-pirazol-3-one *N*(4)-ciclohexylthiosemicarbazone. In: *Balkan Fungus 2018. First Balkan Conference on Medical Mycology and Mycoyoxicology. 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-1*H*-pirazol-4-il)(fenil)metilen)hidrazincarbotioamidofenil)- 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 2acetylpyridine 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)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amine with antimicrobial properties. In: *The* 6<sup>th</sup> *International Conference Ecological & Environmental Chemistry-2017.*
- **17.** *RUSNAC*, *Roman*, GARBUZ, Olga, GULEA, Aurelian. Sinteza și evaluarea activităților antioxidative a derivaților N-{4-[(hidrazincarbotiol)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, BÅLAN, Greta, RUSNAC, Anna, NICOLENCO, Victor. Utilizarea nitrato-[N-ciclohexil-N-(piridin-2-Nicoleta. TAPCOV, 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. 31.07.2021. BOPI. 2021, 7, 37. Publicat In: nr. Disponibil: pp. 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)]hidrazin-carbotioamidei 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: <u>http://www.db.agepi.md/Inventions/details/a%202018%200079</u>

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.

## Filme, video și emisiuni

- 1. GULEA, Aurelian. În:*Prima Oră*. "Descoperire revoluționară. Savantul moldovean Aurelian Gulea a găsit medicamentul împotriva cancerului", 24 aprilie 2018, 7:49. Disponibil: <u>https://prime.md/descoperire-revolutionara-savantul-moldovean-aurelian-gulea-a-gasit-medicamentul-impotriva-cancerulu---71763.html</u>
- Premiul AGEPI pentru "Cea mai bună invenție creată de un tânăr inventator" din Republica Moldova i-a revenit dlui RUSNAC, Roman, pentru invențiile din domeniul chimiei şi medicinei. Disponibil: <u>http://agepi.gov.md/ro/news/cele-mai-valoroase-inven%C8%9Bii-%C8%99i-inova%C8%9Bii-premiate-%C3%AEn-cadrul-expozi%C8%9Biei-%E2%80%9Einfoinvent%E2%80%9D-0
  </u>
- **3.** Noaptea Cercetatorilor Europeni-2021. Tehnologii moderne de sinteză și cercetare a materialelor avansate la USM (partea I), raportor- **RUSNAC, Roman**. Disponibil: <u>https://www.youtube.com/watch?v=ZXCaS4YT8VQ</u>