CZU: 546.56:547-304.6 **https://doi.org/10.59295/sum6(186)2025_34**

STUDIUL FORMĂRII COMPUȘILOR COORDINATIVI AI CUPRULUI (II) CU CICLOHEXIL-TIOSEMICARBAZONA 2- ACETILPIRIDINEI ÎN SOLUȚIE

Elena TUTOVAN, Tatiana ISAC-GUȚUL, Mirela RUGA, Roman RUSNAC, Angela Sîrbu,

Universitatea de Stat din Moldova

A fost studiat procesul de formare a complecșilor Cu(II) cu ciclohexil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei în soluție. S-a stabilit că în spectrul electronic de absorbție a ligandului în soluție există un maxim la lungimea de undă 309 nm, iar în spectrul de absorbție al complexului sunt două maximuri – la 294 nm și 385 nm. S-a determinat că intensitatea maximului de absorbție a complexului scade la creșterea pH-lui soluției, dar această scădere nu este considerabilă.

Prin metoda Ostromisslensky-Job și metoda de saturație a fost stabilit că compoziția compusului coordinativ în soluție corespunde raportului stoechiometric M:L = 1:1.

Prin metoda Komari a fost determinat că valoarea constantei de stabilitate a complexului este egală cu $5,731 \cdot 10^6$ $L \cdot mol^{-1}$. Variația potențialului Gibbs al procesului de formare a complexului în soluție este egală cu -37,908 $kJ \cdot mol^{-1}$.

Cuvintele-cheie: *tiosemicarbazona, complex, constanta de stabilitate, metodele* Ostromisslensky-Job*, de saturație, Komari.*

STUDY OF THE FORMATION OF COOPER(II) COORDINATION COMPOUNDS WITH CYCLOHEXYL-THIOSEMICARBAZONE OF 2- ACETYLPYRIDINE IN SOLUTION

The process of formation of Cu(II) complexes with cyclohexyl-thiosemicarbazone 2-acetylpyridine in solution was studied. It was established that in the electronic absorption spectrum of the ligand in solution there is one maximum at wavelength 309 nm, and in the absorption spectrum of the complex there are two maxima - at 294 nm and 385 nm. It was also determined that with increasing pH of the solution the intensity of the absorption maximum of the complex decreases, but this decrease is not considerable.

By the Ostromromisslensky-Job method and the saturation method it was determined that the composition of the coordinative compound in solution corresponds to the stoichiometric ratio M:L = 1:1.

By the Komari method it was determined that the value of the stability constant of the complex is equal to 5.731·106 $L \cdot mol^{-1}$. The Gibbs potential variation of the complex formation process in solution is equal to -37,908 $kJ \cdot mol^{-1}$.

Keywords: *thiosemicarbazone, complex, stability constant, Ostromisslensky-Job, saturation, Komari methods.*

Introducere

Tiosemicarbazonele reprezintă compuși ce se obțin prin condensarea tiosemicarbazidelor cu aldehide și cetone [1]. Aceste substanțe reprezintă intermediari importanți în sinteza compușilor farmaceutici și bioactivi și, ca urmare, au găsit o aplicare largă în domeniul chimiei medicinale [1].

Tiosemicarbazonele manifestă activitate biologică - antibacteriană, antifungică, antioxidantă, antivirală, antituberculoasă, anticancerigenă [1-3]. Activitatea biologică a compușilor coordinativi ai metalelor de tranziție cu tiosemicarbazone de obicei depășește activitatea biologică a liganzilor corespunzători [4-9].

Cunoașterea informațiilor privind stabilitatea compușilor coordinativi în soluție permite de a înțelege distribuția formelor chimice ale complecșilor în apele naturale [10, 11]. Cercetarea distribuției elementelor ce fac parte din compoziția diferitor forme chimice, inclusiv și compușilor coordinativi în lichide biologice, aduce o contribuție semnificativă la posibilitatea diagnosticării și tratării diferitelor maladii. Studiul formării complecșilor metalelor de tranziție cu tiosemicarbazone în soluție și determinarea stabilității acestor

compuși permite înțelegerea distribuției complecșilor în sânge și în alte lichide biologice și contribuie la evaluarea selectivității metalului față de ligandul corespunzător și mecanismului de acțiune a compusului respectiv [12, 13].

În literatura de specialitate pot fi găsite informații referitor la studiul stabilității compușilor coordinativi ai metalelor cu tiosemicarbazone în soluții și termodinamica procesului de complexare [12-14], dar, din păcate, aceste informații nu sunt numeroase. Probabil, aceasta ar putea fi explicat prin faptul că majoritatea tiosemicarbazonelor posedă o solubilitate redusă în apă, astfel încât pentru studiul procesului de formare a compușilor complecși în soluție apare necesitatea utilizării solvenților organici, ceea ce face modelul de studiu diferit de mediul *in vivo*. În ultimul timp apar studii ce țin de determinarea constantelor de stabilitate a complecșilor metalelor cu tiosecarbazone prin QSPR-modelare (Quantitative Structure-Property Relantionship), metodă bazată pe legătura proprietăților fizice sau chimice cu structura moleculelor [10, 15].

În această lucrare sunt prezentate rezultalele studiului formării compușilor coordinativi ai Cu(II) cu ciclohexil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei în soluție.

Metode și materiale

Reactivi chimici utilizați: nitrat de cupru (II) hexahidrat, iodură de potasiu, acid sulfuric concentrat, acid azotic concentrat, bicromat de potasiu, tiosulfat de sodiu pentahidrat, nitrat de potasiu, hidroxid de sodiu, amidon, acid acetic glacial, acetat de sodiu, alcool etilic.

Ciclohexil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei, utilizată în calitate de ligand, a fost sintetizată de colaboratorii LCȘ Materiale Avansate în Biofarmeceutică și Tehnică, Departamentul Chimie, USM. Metodica sintezei compusului dat este descrisă în lucrarea [16], iar stuctura sa a fost stabilită cu ajutorul spectroscopiei RMN și difracției prin raze X [16, 17].

Pentru determinarea valorilor pH-lui soluțiilor s-a utilizat pH-metru Adwa AD8000.

Pentru obținerea spectrelor electronice de absorbție a ligandului și complexului în soluție s-a folosit spectrofotometru Agilent Technologies Cary 300 UV-Vis; studiul procesului de formare a compușilor coordinativi în soluție s-a efectuat la spectrofotometru SF-46.

Concentrația ionilor de Cu(II) în soluție a fost determinată prin metoda iodometrică, conform metodicii descrise în [18].

În studiul procesului de formare a complecșilor a fost utilizată soluția de $Cu(NO_3)_2$ de concentrație 1×10^{-3} M și soluția de ligand de aceeași concentrație, preparată în amestecul de apă și etanol (50% vol. etanol).

Valorile pH-lui au fost reglate cu ajutorul soluțiilor de HNO_3 (2 M) și NaOH (2 M). Pentru a menține valoarea constantă a pH-lui soluțiilor cu amestec de ligand și Cu(II) s-a utilizat soluția tampon de acetat (pH = 6,0). Pentru menținrea forței ionice constante (0,1 M) s-a utilizat nitrat de potasiu.

Determinarea compoziției complexului Cu(II) cu ciclohexil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei prin metoda Ostromisslensky-Job [19]

În baloane cotate de 25,0 mL au fost introduse soluții de $Cu(NO_3)_2$ și ligand de concentrații $1\cdot10^{-3}$ M, astfel încât să se mențină condiția $(C_M + C_L)$ = const, iar raportul concentrațiilor metalului și ligandului să varieze de la 1/9 la 9/1. În baloane s-a introdus câte 2,5 mL de KNO_3 de 1,0 M după care soluțiile din baloane au fost aduse până la cotă cu soluția tampon de acetat cu pH = 6,0. S-a măsura absorbanța soluțiilor la 385 nm și T = 293 K față de apă distilată în cuvă de grosime 1,0 cm. În baloane cotate de 25,0 mL au fost preparate soluții cu I = 0,1 M și pH = 6,0 care conțineau ligand de aceeași concentrație ca și în cazul amestecurilor. Pentru aceste soluții s-au măsurat absorbanțele față de apă distilată. S-au calculat valorile $\Delta A = A_{am}-A_L$ (A_{am} – absorbanța soluției cu amestec de metal și ligand, A_L – absorbanța soluției de ligand). Experimentul a fost repetat de două ori și s-au calculat valorle medii ale DA. În baza datelor obținute s-a construit dependența $\Delta A = f(C_L/(C_M+C_L))$. Raportul stoechiometric M:L s-a determinat reieșind din poziția maximului de pe curba obținută.

Determinarea compoziției complexului Cu(II) cu ciclohexil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei prin metoda de saturație [19]

În baloane cotate de 25,0 mL a fost preparată o serie de soluții în care concentrația metalului varia de la $1,0\cdot10^{-5}$ M până la $12,0\cdot10^{-5}$ M, iar concentrația ligandului era egală cu $7,0\cdot10^{-5}$ M și o altă serie de soluții

în care concentrația ligandului varia de la $1{,}0\cdot10^{-5}$ M la $12{,}0\cdot10^{-5}$ M, iar concentrația metalului era egală cu $7{,}0\cdot10^{-5}$ M. Pentru aceste soluții s-au măsurat valorile absorbanței la 385 nm la I = 0,1 M, pH = 6,0 și T = 293 K față de apa distilată. Au fost preparate două serii de soluții care conțineau ligand de aceeași concentrație ca și în amestecurile respective. Au fost măsurate absorbanțele acestor soluții la 385 nm la I = 0,1 M și pH = 6,0 față de apa distilată. S-au calculat valorile DA și s-au construit dependențele DA = f(C_M) și DA = f(C_L), din care au fost determinate concentrația metalului și ligandului la saturație (C_{sat}) corespunzătoare punctului de intersecție a segmentelor lineare extrapolate. Coeficineții stoechiometrici m și n pentru complexul M_mL_n s-au calculat cu relațiile:

$$m = \frac{C_{sat}(M)}{C(L)} \quad (1) \qquad n = \frac{C_{sat}(L)}{C(M)} \quad (2)$$

Determinarea constantei de stabilitate a complexului prin metoda Komari [19]

Pentru determinarea coeficientului molar de absorbție a ligandului (e_L) au fost măsurate absobanțele soluțiilor de ligand de concentrații de la $0{,}60\cdot10^{-4}$ M la $1{,}65\cdot10^{-4}$ M la 385 nm, pH= 6,0, I = 0,1 M, T = 293 K. Coeficientul molar de absorbție a ligandului s-a determinat din panta dependenței lineare A = f(C_L).

Au fost preparate șapte soluții în care se conținea $Cu(NO_3)_2$ și ciclohexil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei de concentrații $1{,}5\cdot10^{-5}$ M, $2{,}0\cdot10^{-5}$ M, $3{,}0\cdot10^{-5}$ M, $3{,}5\cdot10^{-5}$ M, $4{,}0\cdot10^{-5}$ M, $4{,}5\cdot10^{-5}$ M, $5{,}0\cdot10^{-5}$ M cu pH = 6,0 și I = 0,1 M pentru care au fost măsurate valorile absorbanței la 385 nm și T = 293 K față de apă distilată. Experiența s-a repetat de două ori și s-au calculat valorile medii ale absorbanței. Cu ecuațiile (3) și (4) au fost calculate valorile coeficienților b_{ij} și B_ij, iar cu ecuația (5) - valorile coeficientului molar de absorbție a complexului. Concentrațiile de echilibru ale complexului, metalului și ligandului s-au calculat cu ecuațiile (6) - (8), iar valorile constantei de stabilitate - cu ecuația (9):

$$b_{ij} = \frac{C_i(M)}{C_j(M)} \quad (3) \qquad B_{ij} = \left(\frac{A_i - \varepsilon_L \cdot C_i}{A_j - \varepsilon_L \cdot C_j}\right)^{\frac{1}{n+1}} \quad (4)$$

unde n = 1.

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{l}\left[\frac{A_i}{C_i} + B_{ij}\frac{A_i - b_{ij}A_j}{C_i(b_{ij} - B_{ij}}\right] \quad (5) \qquad [Complex] = \frac{A_i}{l \cdot \varepsilon} \quad (6)$$

$$[M] = [M]_0 - C_k \quad (7) \qquad [L] = [L]_0 - C_k \quad (8)$$

$$\beta = \frac{[Complex]}{[M][L]} \quad (9)$$

Valoarea variației energiei Gibbs în procesul de formare a complexului în soluție a fost calculată cu ecuația (10):

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot ln\beta \quad (10)$$

unde R – constanta univesală a gazelor, T – temperatura.

Rezultate și discuții

Din literatura de specialitate este cunoscut că compușii coordinativi ai ionilor metalelor de tranziție cu ciclohexil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei manifestă activitate biologică. De exemplu, autorii lucrării [8] au obținut și au studiat complecșii Pd(II) și Au(III) cu ciclohexil tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și au ajuns la concluzia că acest ligand este un prototip util pentru sinteza de complecși noi cu activitate anticancerigenă.

Formula structurală a ligandului utilizat este prezentată în Figura 1.

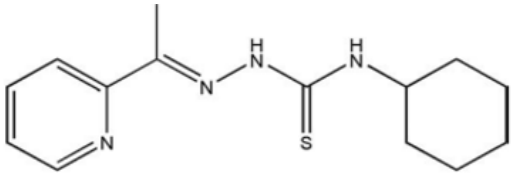


Fig. 1. Formula structurală a ciclohexil-tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei [8]

În urma amestecării soluției de nitrat de Cu(II) și soluția de ligand, apare o colorație galben deschis ceea ce denotă formarea complexului în soluție. În Figura 2 sunt prezentate spectrele electronice de absorbție a ligandului, complexului în soluție și spectrul diferențial.

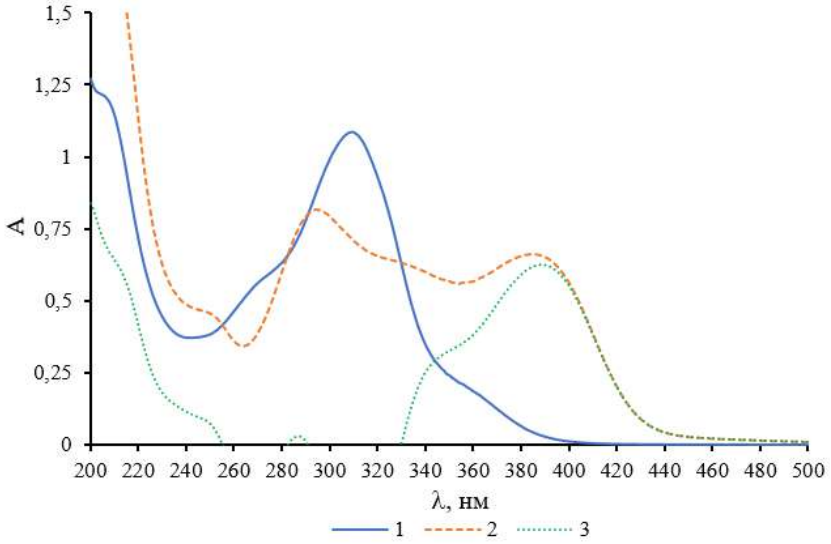


Fig. 2. Spectrele electronice de absorbție al: 1 – ligandului; 2 – complexului; 3 – spectrul diferențial ($[L]_0 = 5\times10^{-5}$ M; $[Cu^{2+}]_0 = 5\times10^{-5}$ M; I = 0,1 M; pH = 6,0, l = 1,0 cm; T = 293 K)

În cazul ligandului, se observă un maxim de absorbție la lungimea de undă 309 nm, iar în cazul complexului, se observă o deplasare a maximului spre stânga și apariția unui nou maxim. Adică în spectrul complexului există două maximuri de absorbție la lungimile de undă 294 nm și 385 nm. La 385 nm ligandul absoarbe slab, de aceea în continuare măsurătorile ulterioare au fost efectuate la această lungime de undă.

În scopul stabilirii valoarii optime a pH-ului procesului de complexare, s-au obținut spectrele electronice de absorbție a complexului la opt valori ale pH-ului care sunt prezentate în Figura 3.

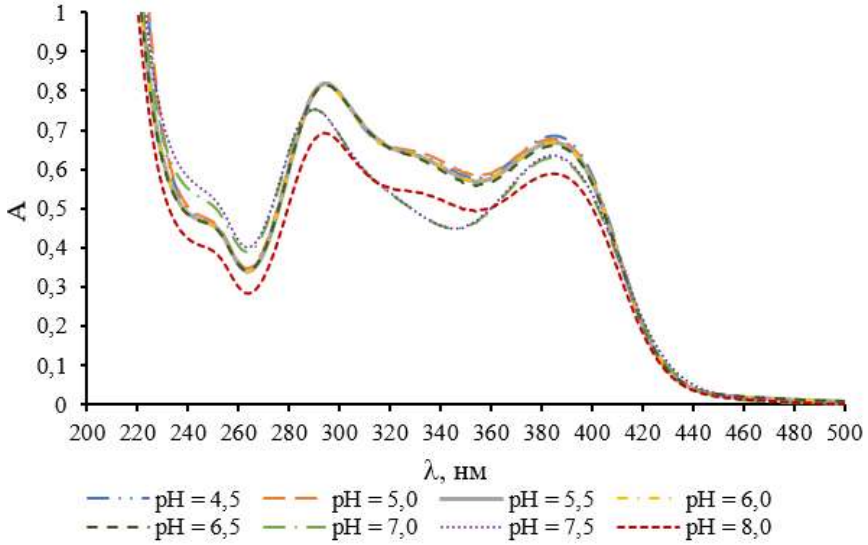


Fig. 3. Spectrele electronice de absorbție a complexului Cu(II) cu ciclohexil-tiocarbazona 2-acetilpiridinei la diferite valori ale pH-lui ($[L]_0 = 5\cdot10^{-5}$ M, $[Cu^{2+}]_0 = 5\cdot10^{-5}$ M; I = 0,1 M, l =1,0 cm, T = 293 K)

După cum poate fi observat din Figura 3, poziția maximului de absorbție la 385 nm nu se modifică, iar intensitatea lui scade ușor odată cu creșterea pH-ului. Din Figura 4, se poate observa mai bine că în domeniul dat de pH, valoarea absorbanție corespunzătoare maximului scade cu aproximativ 0,1, iar tendința de scădere este mai pronunțată la valori ale pH-ului mai mari de 6,5. Studiul ulterior a procesului de complexare a fost efectuat la pH = 6,0.

Pentru a evalua stabilitatea intensității maximului de absorbție a complexului în soluție în timp, în decurs de două ore la anumite intervale de timp au fost măsurate valorile absorbției soluției în care concentrațiile Cu(II) și ligandului au fost egale (la 385 nm). După cum se poate observa din Figura 5, pe parcursul a două ore, absorbanța soluției se modifică foarte puțin.

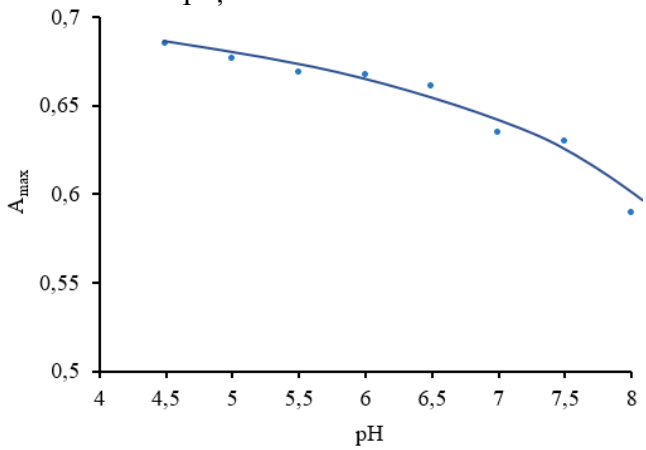


Fig. 4. Dependența absorbanței corespunzătoare maximului de absorbție a complexului de pH-ul soluției ($[L]_0 = 5 \times 10^{-5}$ M; $[Cu^{2+}]_0 = 5 \times 10^{-5}$ M; I = 0,1 M; λ = 385 нм, *l* = 1 см, T = 293 K)

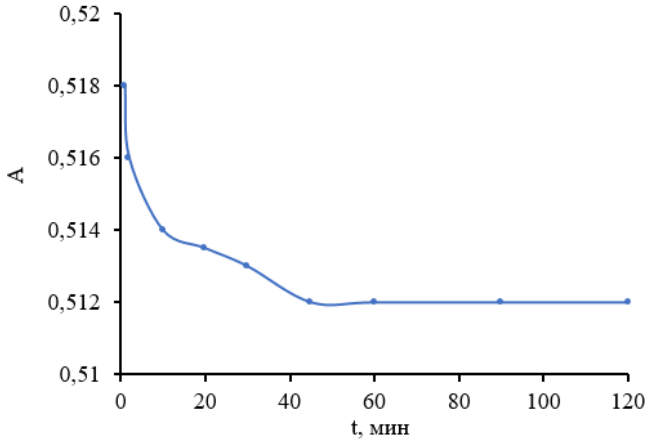


Fig. 5. Modificarea absorbanței soluției complexului în timp ($[L]_0 = 5 \times 10^{-5}$ M; $[Cu^{2+}]_0 = 5 \times 10^{-5}$ M; pH = 6,0; I = 0,1 M; λ = 385 нм, *l* = 1 см, T = 293 K)

Figura 6 reflectă rezultatele obținute la determinarea compoziției complexului Cu(II) cu ciclohexil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei prin metoda Ostromisslensky-Job. Din poziția maximului pe curba obținută, poate fi stabilit că compoziția complexului corespunde raportului stoechiometric M : L = 1 : 1.

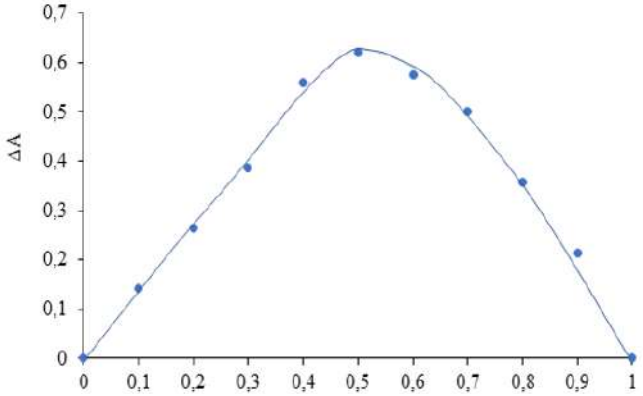


Fig. 6. Dependența $\Delta A = f(C_L/(C_L+C_M))$ pentru seria izomolară a soluțiilor cu amestecuri de $Cu(NO_3)_2$ și ciclohexil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei (pH = 6,0, I = 0,1 M, λ = 385 нм, *l* = 1 см, T = 293 K)

Compoziția complexului Cu(II) cu ciclohexil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei în soluție a fost confirmată și prin metoda de saturație. În Figurile 7 și 8 sunt prezentate dependențele diferenței dintre absorbanța soluției constituite din amestec de metal și ligand și absorbanța soluției de ligand de aceeași concentrație ca și în amestecul corespunzător în funcție de concentrația metalului, la o concentrație constantă a ligandului și, respectiv, în funcție de concentrația ligandului la o concentrație constantă a metalului.

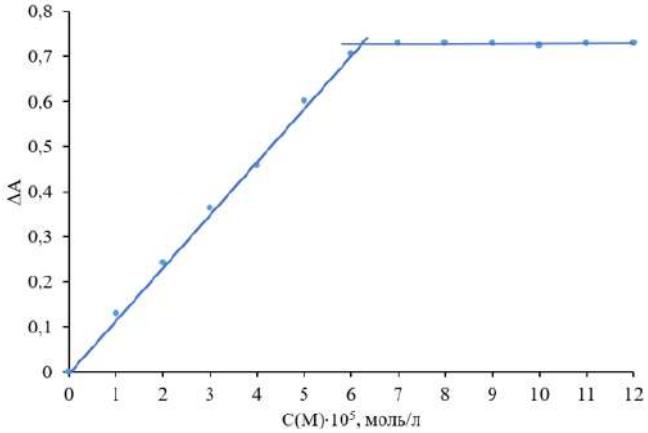


Fig. 7. Dependența $\Delta A = f(C_M)$ pentru amestecurile de soluții de ciclohexil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și $Cu(NO_3)_2$ ($[L]_0 = 7{,}0 \cdot 10^{-5}$ M = const; pH = 6,0; I = 0,1 M, λ = 385 нм, *l* = 1 см, T = 293 K)

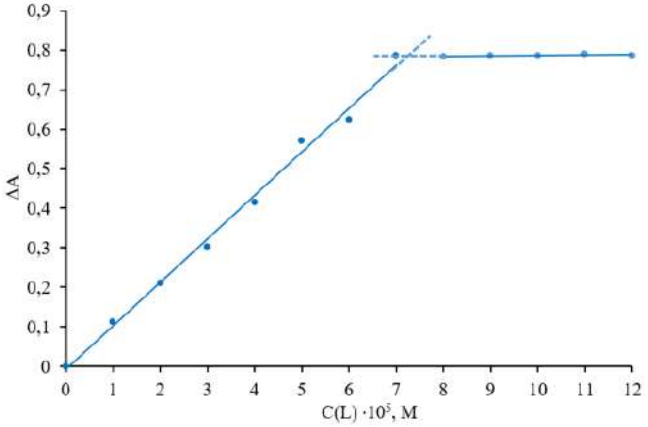


Fig. 8. Dependența $\Delta A = f(C_L)$ pentru amestecurile de soluții de ciclohexil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și $Cu(NO_3)_2$ ($[Cu^{2+}]_0 = 7{,}0 \cdot 10^{-5}$ M = const; pH = 6,0; I = 0,1 M; λ = 385 нм; *l* = 1 см; T = 293 K)

Valorile coeficienților stoechiometrici m și n în complexul M_mL_n, calculate reeșind din concentrațiile la saturație sunt egale:

$$m = \frac{6{,}3 \cdot 10^{-5} M}{7{,}0 \cdot 10^{-5} M} = 0{,}90 \approx 1 \qquad n = \frac{7{,}3 \cdot 10^{-5} M}{7{,}0 \cdot 10^{-5} M} = 1{,}04 \approx 1$$

Rezultatele obținute confirmă că raportul stoechimetric al metalului și ligandului în complex corespunde cu M:L = 1:1.

În Figura 9 este prezentată dependența $A = f(C_L)$, în baza căreia s-a determinat coeficientul molar de absorbție a ligandului care este egal cu $e_L = 1561$ L·mol^{-1}·cm^{-1}.

În tabelul 1 sunt prezentate valorile coeficienților b_{ij}, B_{ij} și coeficientului molar de absorbție a complexului.

Tabelul 1. Valorile coeficienților b_{ij}, B_{ij} și coeficientului molar de absorbție a complexului

b_{ij}	B_{ij}	ε_{ij}
0,750	0,873	9262
0,500	0,684	12498

0,428	0,633	12139
0,375	0,596	11570
0,333	0,556	11929
0,300	0,543	10632
0,571	0,725	13649
0,500	0,683	12461
0,444	0,637	12796
0,400	0,621	10981
0,857	0,926	10867
0,750	0,872	10866
0,667	0,814	10867
0,600	0,793	10866
0,875	0,942	10852
0,778	0,879	10858
0,700	0,857	10861

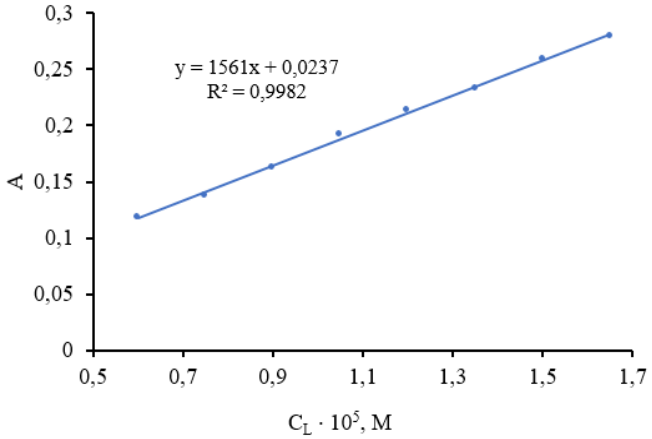


Fig 9. Dependența absorbanței soluțiilor de ligand de concentrație (pH = 6,0; I = 0,1 M; λ = 385 нм; *l* = 1 см; T = 293 K)

Valoarea medie a coeficientului molar de absorbție a complexului obținută prin metoda Komari este egală cu ε =11615 $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$.

În tabelul 2 sunt prezenate valorile concentrațiilor inițiale ale metalului și ligandului, concentrațiilor de echilibru a comlexului, metalului și ligandudului și constantei de stabilitate a complexului.

Tabelul 2. Rezultatele calculelor pentru determinarea constantei de stabilitate a complexului Cu(II) cu ciclohexil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei prin metoda Komari (pH = 6,0; I = 0,1 M:T = 293 K)

№	$[L]_0 \cdot 10^5$, M	$[Cu^{2+}]_0 \cdot 10^5$, M	$[Complex] \cdot 10^5$, M	$[L] \times 10^6$, M	$[Cu^{2+}] \times 10^6$, M	$\beta \cdot 10^{-6}$, $L \cdot mol^{-1}$
1	1,50	1,50	1,32	1,80	1,80	4,373
2	3,00	3,00	2,81	1,90	1,90	7,513
3	3,50	3,50	3,28	2,20	2,20	6,525
4	4,00	4,00	3,70	3,00	3,00	4,172
5	4,50	4,50	4,24	2,60	2,60	6,073

Valoarea medie a constantei de stabilitate a complexului în soluție este egală cu $\beta = 5{,}731 \cdot 10^6$ $L \cdot mol^{-1}$, iar $\lg \beta = 6{,}758$.

Variația potențialului Gibbs a procesului de formare a complexului în soluție este egală cu -37,908 $kJ \cdot mol^{-1}$.

Concluzii

În spectrul electronic de absorbție a ciclohexil-tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei în soluție există un maxim de absorbție la 309 nm, iar în cazul complexului Cu(II) cu acest ligand sunt evidențiate două maximuri - la 294 nm și 385 nm. La creșterea pH-lui soluției intensitatea maximului de absorbție a complexului scade, dar acestă scădere nu este considerabilă. Prin metoda Ostromisslensky-Job și metoda de saturație a fost stabilit că compoziția complexului în soluție corespunde raportului stoechiometric M:L = 1:1. Prin metoda Komari a fost determinat că valoarea constantei de stabilitate a complexului este egală cu $5{,}731 \cdot 10^6$ $L \cdot mol^{-1}$. Variația potențialului Gibbs a procesului de formare a complexului în soluție este egală cu -37,908 $kJ \cdot mol^{-1}$.

Referințe:

1. KANSO, F., KHALIL, A., NOUREDDINE, H., El-MAKHOUR, Y. Therapeutic perspective of thiosemicarbazones derivatives in inflammatory pathologies: A summary of in vitro/in vivo studies. În: *International Immunopharmacology*. 2021. vol. 96 (5), 107778. ISSN 1567-5769
2. LEAL, M. M., DA SILVA, M. F., MARQUES, D. S. C., MENDES, R. F., XIMENES, R. M., MACHADO, D. C., DA SILVA JÚNIOR, J. J., RODRIGUES, C. G., DA CRUZ FILHO, I. J., DE LIMA, M. C. Preliminary evaluation of the toxicological, antioxidant and antitumor activities promoted by the compounds 2,4-dihydroxybenzylidene-thiosemicarbazones an in silico, in vitro and in vivo study. În: *An Acad Bras Cienc*. 2024. vol. 96 (2), 19 p. ISSN 1678-2690. Disponibil: https://www.scielo.br/j/aabc/a/FypDCVKCFsG7Szvqg7pMVds/?format=pdf&lang=en/[Accesat:30.03.2025]
3. ZAHRA, S.B., ULLAH, S., HALIM, S.A., WAQAS, M., HUDA, N.U., KHAN, A., BINSALEH, A.Y., F. El-KOTT, A.F., HUSSAIN, J., Al-HARRASI, A., SHAFIQ, Z. Synthesis of novel coumarin-based thiosemicarbazones and their implications in diabetic management via in-vitro and in-silico approaches. În: *Scientific Reports*. 2023. vol. 13(1): 18014, 14 p. ISSN 2045-2322. Disponibil: https://www.nature.com/articles/s41598-023-44837-6/[Accesat:02.04.2025]
4. RANI, M., DEVI, J., KUMAR, B. Thiosemicarbazones-based Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes: synthesis, structural elucidation, biological activities and molecular docking. În: *Chemical Papers*. 2023. vol. 77, p. 6007-6027. ISSN 2585-7290. Disponibil: https://doi.org/10.1007/s11696-023-02917-x/[Accesat:10.04.25]
5. MULETA, F., ALANSI, T., ESWARAMOORTHY, R. A review on synthesis, characterization methods and biological activities of semicarbazone, thiosemi-carbazone and their transition metal complexes. În: *Journal of Natural Sciences Research*. 2019. vol. 9(17), p. 33 – 46. ISSN 2225-0921. Disponibil: https://core.ac.uk/download/pdf/234658265.pdf/[Accesat:05.04.2025]
6. BESLEAGA, Iu., STEPANENKO, I., PETRASHEUSKAYA, T. V. et al. Triapine Analogues and Their Copper(II) Complexes: Synthesis, Characterization, Solution Speciation, Redox Activity, Cytotoxicity, and mR2 RNR Inhibition. În: *Inorganic Chemistry*. 2021. nr. 60, p. 11297-11319. pISSN 0020-1669, eISSN 1520-510X
7. GRAUR, V. *Designul şi sinteza compuşilor biologic activi ai metalelor 3d cu 4-alilcalcogensemicarbazone şi derivaţii lor*/Autoreferat al tezei de doctor în științe chimice, Chișinău, 2017.
8. ALMEIDA, C. A., MASCIMENTO, E. C. M., MARTINS, J. B. L., DA MOTA, T. H. A., DE OLIVEIRA, D. M., GATTO, C. C. Crystal Design, Antitumor Activity and Molecular Docking of Novel Palladium(II) and Gold(III) Complexes with a Thiosemicarbazone Ligand. *International Journal of Molecular Science*. 2023. nr. 24, 18 p. ISSN 1422-0067 Disponibil: https://www.mdpi.com/1422-0067/24/14/11442/ [Accesat: 23.04.2015]
9. GRAUR, V., CHUMAKOV, Yu., GARBUZ, O., HUREAU, Ch., TSAPKOV, V., GULEA, A. Synthesis, Structure, and Biologic Activity ofSome Copper, Nickel, Cobalt, and Zinc Complexes ith 2-Formylpyridine *N*4-Allylthiosemicarbazone În: *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 2022. vol. 2022 18 p. ISSN 1565-3633. Disponibil: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2022/2705332/ [Accesat: 16.03.2025]

10. QUANG, N. M., MAU, T. X., Nguyen AI NHUNG, N. T. Novel QSPR modeling of stability constants of metalthiosemicarbazone complexes by hybrid multivariate technique: GA-MLR, GA-SVR and GA-ANN. În: *Journal of Molecular Structure.* 2019. nr. 1195, p. 95 – 109. ISSN 1872-8014
11. НЕУДАЧИНА, Л. К., ЛАКУЗА, Н. В. Физико-химические основы применения коолдинационных соединений. Екатеринбург: Изд. Урал. Университета, 2014. С. 3 – 4. ISBN 978-5-7996-1297-9
12. RAKESH, K. M., KULWINDER, K. V., POONAM, A., REKHA S., LOBANA, T. S. Determination of stability constants and thermodynamic parameters for interaction of thiosemicarbazones with divalent metal ions. În: *Journal of Coordination Chemistry*. 2010. Vol. 63(7), p. 1220-1227. ISSN 0095-8972
13. PÓSA, V., STEFANELLI, A., BORMIO NUNES, J. H., HAGER, S., MATHUBER, M., MAY, N. V., BERGER, W., KEPPLER, B. K., KOWOL, Ch. R., ENYEDY, E. A., HEFFETER, P. Thiosemicarbazone Derivatives Developed to Overcome COTI-2 Resistance. În: *Cancers*. 2022. Vol. 4455(14), 27 p. ISSN 2072-6694. Disponibil: https://www.mdpi.com/2072-6694/14/18/4455/ [Accesat: 30.052025]
14. SÎRBU, A., PALAMARCIUC, O., BABAK, M. V., LIM, J. M., OHUI, K., ENYEDY, E. A., Shova, S., DARVASIOVÁ, D., RAPTA, P., ANG. W. H., ARION, V. B. Copper(II) thiosemicarbazone complexes induce marked ROS accumulation and promote nrf2-mediated antioxidant response in highly resistant breast cancer cells. În: Dalton Transactions. 2017. Nr. 46, p. 3833 – 3846. ISSN 1477 – 9234
15. MINH, N. H., QUANG N. M. QSPR-based calculation model for stability constants of new metal-thiosemicarbazone complexes with hybrid techniques. În: *Hue University Journal of Science: Natural Science*. 2024. Vol. 133(1), p. 5-18. pISSN 1859-1388 eISSN 2615-9678
16. UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA. *Utilizare a N-ciclohexil-2-[1- (piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioamidei în calitate de inhibitor al proliferării microorganismelor gram-pozitive şi fungilor Candida albicans*: Brevet MD nr. 4648, Inventatori: GULEA, A., BURDUNIUC, O., BĂLAN, G., RUSNAC, R., ŢAPCOV, V., RUDIC, V. CIB A61K 31/175. Publ. 30.09.2019, BOPI nr. 9.
17. FUIOR, A., CEBOTARI, D., HAOUAS, M., MARROT, J., ESPALLAGAS, G. M., GUERINEAU, V., TOUBOUL, D., RUSNAC, R., GULEA, A., and FLOQUET, S. Synthesis, Structures, and Solution Studies of a New Class of $[Mo_2O_2S_2]$Based Thiosemicarbazone Coordination Complexes. În: *ASC Omega*. 2022, nr. 7, p. 16547 – 16560. ISSN 2470-1343
18. REVENCO, M., BULMAGA, P. *Metode chimice de analiză*. Chişinău: CE USM, 2007, p. 66-70. ISBN: 978-9975-70-565-3
19. БУЛАТОВ, М. И., КАЛИНКИН, И. П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Ленинград: Химия, 1986. 375 с. ISBN 9785458313278

Notă: *Lucrarea a fost efectuată în cadrul subprogramului de cercetare 010602 „Sinteza şi studiul materialelor noi în baza combinaţiilor complexe cu liganzi polifuncţionali şi cu proprietăţi utile în medicină, biologie şi tehnică”* al proiectului instituțional.

Date despre autori:
Elena TUTOVAN, doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Universitatea de Stat din Moldova.
ORCID: 0000-0002-1731-4992
E-mail: elena.tutovan@usm.md

Tatiana ISAC-GUȚUL, doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Universitatea de Stat din Modova.
ORCID: 0000-0003-1448-0722
E-mail: tatiana.isac.gutul@usm.md

Mirela RUGA, studentă, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Universitatea de Stat din Moldova.
ORCID: 0009-0000-5140-1953
E-mail: ruga.mirela03@gmail.com

Roman RUSNAC, doctor în științe chimice, lector universitar; cercetător științific în LCȘ „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică”, Universitatea de Stat din Moldova.
ORCID: 0000-0002-5713-5251
E-mail: roman.rusnac@usm.md

Angela SÎRBU, doctor în științe chimice, conferențiar universitar; cercetător științific superior, Universitatea de Stat din Moldova.
ORCID: 0000-0003-3173-5176
E-mail: angela.sirbu@usm.md

Prezentat: 22.07.2025