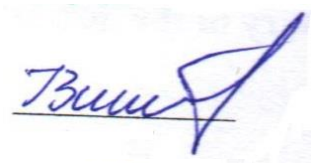
UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ ȘTIINȚE ALE NATURII

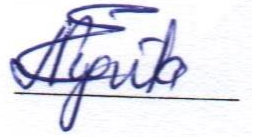
Cu titlu de manuscris
C.Z.U: [546.56 + 546.87]-3:547.494.1(043)

NEGUȚA ELENA

SINTEZA ȘI STUDIUL COMPUȘILOR COORDINATIVI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU IONI AMINOPOLICARBOXILAT ȘI TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI

Teză de doctor în științe chimice
141.01 CHIMIE ANORGANICĂ

Conducător ştiinţific:  **Bulimestru Ion,** doctor în chimie, conferențiar universitar

Autor:  **Neguța Elena**

CHIŞINĂU 2024

© Neguța Elena, 2024

CUPRINS

ADNOTARE **5**

АННОТАЦИЯ **6**

ANNOTATION **7**

LISTA TABELELOR **8**

LISTA FIGURILOR **9**

LISTA ABREVIERILOR **13**

INTRODUCERE **15**

1. COMPUȘI COORDINATIVI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI **21**

1.1 Compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei **21**

1.2 Compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazone ale 2-acetilpiridinei și derivaților ei **29**

1.3 Compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazone ale 2-benzoilpiridinei și derivaților ei **38**

1.4 Compuși coordinativi ai Bi(III) cu unele tiosemicarbazone **44**

1.5 Concluzii la capitolul 1 ..... **48**

2. METODE DE SINTEZĂ ȘI CERCETARE **50**

2.1 Sinteza compușilor coordinativi homometalici ai Cu(II) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă - APC **51**

2.2 Sinteza compușilor coordinativi homometalici ai Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă - APC **59**

2.3 Sinteza compușilor coordinativi heterometalici ai Cu(II)-Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă - APC **64**

2.4 Metode de analiză și cercetare **75**

3. ANALIZA FIZICO-CHIMICĂ A COMPUȘILOR COORDINATIVI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU IONI AMINOPOLICARBOXILAT ȘI TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI **77**

3.1 Analiza spectrelor IR a compușilor coordinativi obținuți **77**

3.2 Analiza cu raze X pe monocristal a compușilor coordinativi homometalici ai Cu(II) cu ioni APC și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei **79**

3.3 Analiza cu raze X a compușilor coordinativi homometalici ai Bi(III) cu ioni APC și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei **92**

3.4 Analiza cu raze X a compușilor coordinativi heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni APC și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei **96**

3.5 Concluzii la capitolul 3 ..... **105**

4. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE ALE COMPUȘILOR HOMO- ȘI HETEROMETALICI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU IONI APC ȘI TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI 107

4.1 Activitatea antimicrobiană a compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă - APC 107

4.2 Activitatea antifungică a compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă - APC 112

4.3 Proprietățile antioxidative ale compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă - APC 115

4.4 Concluzii la capitolul 4 119

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI 121

BIBLIOGRAFIE 124

ANEXE 143

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII 176

CURRICULUM VITAE 177

ADNOTARE

NEGUȚA Elena "Sinteza și studiul compușilor coordinativi ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei", teză de doctor în științe chimice, la specialitatea 141.01 "Chimie Anorganică", Chișinău, 2024

Structura tezei: lucrarea constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 154 de surse, 123 pagini de text de bază, 83 figuri și 15 tabele. Rezultatele obținute la tema tezei au fost publicate în 12 lucrări științifice, inclusiv 5 articole categoria B, 6 rezumate la conferințe și un brevet de invenție.

Cuvinte cheie: cupru(II), bismut(III), complecși homometalici, complecși heterometalici, aminopolicarboxilat (APC), tiosemicarbazone, activitate antimicrobiană și antifungică, propietăți antioxidative.

Scopul lucrării: studiul comparativ structural și biologic al complecșilor homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: aminopolicarboxilat (APC) - tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei pentru elucidarea factorilor care amplifică activitatea biologică.

Obiectivele cercetării: stabilirea condițiilor optime de sinteză a compuşilor coordinativi homo- și heterometalici ai Bi(III) și Cu(II) folosind în calitate de agenţi de chelatare ionii APC şi tiosemicarbazonele 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzoilpiridinei (HL); determinarea compoziţiei chimice, purității şi structurii substanţelor obţinute cu ajutorul diferitor metode fizico-chimice de analiză; determinarea activității biologice a compușilor sintetizați pentru elucidarea influenței următorilor factori: a) substituentul (R^1) de la carbonul carbonilic; b) forma tiolică/tionică a ligandului; c) substituentul (R^2) în poziția 4N a tiosemicarbazonei; d) natura ionului metalic; e) natura anionului APC; f) raportul dintre liganzi. În complecșii heterometalici, suplimentar, a fost analizată și influența celui de-al doilea ion metalic.

Noutatea și originalitatea științifică: sinteza a 57 combinații coordinative homo- și heterometalice ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei. Determinarea compoziției, purității și structurii compușilor sintetizați cu ajutorul spectroscopiei IR, spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, analizei elementelor și analizei cu raze X pe monocristal/pulbere; cercetarea activității antibacteriene, antifungice și antioxidative.

Problema ştiinţifică soluționată: au fost obținuți noi agenți cu proprietăți antibacteriene, antifungice și antioxidative în baza compușilor coordinativi ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei.

Semnificația teoretică: rezultatele obținute pot fi utilizate pentru a sintetiza noi compuși coordinativi homo- și heterometalici cu proprietăți biologice înalte.

Valoarea aplicativă: au fost obținute combinații coordinative care sunt de aproximativ 337 mai active decât Furacilina și de cca 78 de ori mai active decât Nistatina.

Implementarea rezultatelor ştiinţifice: a fost brevetat un compus heterometalic al Cu(II)-Bi(III) ce manifestă activitate antimicotică înaltă faţă de fungile din specia *Candida albicans* şi datorită acestor proprietăţi poate găsi aplicare în medicină şi veterinărie la profilaxia şi tratarea micozelor.

АННОТАЦИЯ

НЕГУЦА Елена "Синтез и исследование координационных соединений Cu(II) и Bi(III) с ионами аминополикарбоксилатов и тиосемикарбазонов 2-формилпиридина и его производных", кандидатская диссертация по химическим наукам по специальности 141.01 "Неорганическая химия", Кишинёв, 2024 г.

Структура диссертации: статья состоит из введения, 4 глав, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 154 источников, 123 страниц основного текста, 83 рисунков и 15 таблиц. Результаты, полученные по теме диссертации, опубликованы в 12 научных работах, в том числе 5 статьях категории Б, 6 тезисах конференций и патенте на изобретение.

Ключевые слова: медь(II), висмут(III), гомометаллические комплексы, гетерометаллические комплексы, аминополикарбоксилат (АПК), тиосемикарбазоны, противомикробная и противогрибковая активность, антиоксидантные свойства.

Цель работы: сравнительное структурно-биологическое исследование гомо- и гетерометаллических комплексов Cu(II) и Bi(III) со смешанными лигандами: аминополикарбоксилатом (АПК) - тиосемикарбазонами 2-формилпиридина и его производных для выяснения факторов, вызывающих усиливают биологическую активность.

Задачи исследования: установление оптимальных условий синтеза гомо- и гетерометаллических координационных соединений Bi(III) и Cu(II) с использованием ионов АПК и 2-формил-, 2-ацетил- и 2-бензоилпиридиновых (HL) тиосемикарбазонов в качестве хелатирующих агентов; определение химического состава, чистоты и строения полученных веществ с помощью различных физико-химических методов анализа; определение биологической активности синтезированных соединений с целью выяснения влияния следующих факторов: а) заместителя (R^1) у карбонильного углерода; б) тиоловая/тионная форма лиганда; в) заместитель (R^2) в положении 4N тиосемикарбазона; г) природа иона металла; д) природа аниона АПК; е) соотношение между лигандами. В гетерометаллических комплексах, дополнительно, анализировали влияние иона второго металла.

Научная новизна и оригинальность: синтез 57 гомо- и гетерометаллических координационных соединений Cu(II) и Bi(III) с аминополикарбоксилат-ионами и тиосемикарбазонами 2-формилпиридина и его производными. Определение состава, чистоты и структуры синтезированных соединений методами ИК-спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса ^{1}H-ЯМР, ^{13}C-ЯМР, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа монокристаллов/порошков; исследование антибактериальной, противогрибковой и антиоксидантной активности.

Решаемая научная задача: получены новые средства с антибактериальными, противогрибковыми и антиоксидантными свойствами на основе координационных соединений Cu(II) и Bi(III) с аминополикарбоксилатными и тиосемикарбазон-ионами 2-формилпиридина.

Теоретическая значимость: полученные результаты могут быть использованы для получения новых гомо- и гетерометаллических координационных соединений с высокими биологическими свойствами.

Прикладное значение: получены координационные комбинации, которые примерно в 337 раз активнее Фурацилина и примерно в 78 раз активнее Нистатина.

Внедрение научных результатов: запатентовано гетерометаллическое соединение Cu(II) и Bi(III), которое проявляет высокую антимикотическую активность в отношении грибов вида *Candida albicans* и благодаря этим свойствам может найти применение в медицине и ветеринарии для профилактика и лечение микозов.

ANNOTATION

NEGUTA Elena "Synthesis and study of the coordination compounds of Cu(II) and Bi(III) with aminopolycarboxylate ions and thiosemicarbazone of 2-formylpyridine and its derivatives", PhD thesis in chemical sciences, specialty 141.01 "Inorganic Chemistry", Chisinau, 2024

Thesis structure: the paper consists of introduction, 4 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography from 154 sources, 123 pages of basic text, 83 figures and 15 tables. The results obtained on the thesis topic were published in 12 scientific papers, including 5 category B articles, 6 conference abstracts and an invention patent.

Key words: copper(II), bismuth(III), homometallic complexes, heterometallic complexes, aminopolycarboxylate (APC), thiosemicarbazones, antimicrobial and antifungal activity, antioxidant properties.

The aim of the work: comparative structural and biological study of the homo- and heterometallic complexes of Cu(II) and Bi(III) with small ligands: aminopolycarboxylate (APC) - thiosemicarbazones of 2-formylpyridine and its derivatives to elucidate the factors that amplify the biological activity.

Research objectives: establishing the optimal conditions for the synthesis of homo- and heterometallic coordination compounds of Bi(III) and Cu(II) using APC ions and 2-formyl-, 2-acetyl- and 2-benzoylpyridine (HL) thiosemicarbazones as chelating agents; determination of the chemical composition, purity and structure of the substances obtained with the help of different physico-chemical methods of analysis; determination of the biological activity of the synthesized compounds to elucidate the influence of the following factors: a) the substituent (R^1) from the carbonyl carbon; b) the thiol/ionic form of the ligand; c) the substituent (R^2) in the 4N position of the thiosemicarbazone; d) the nature of the metal ion; e) the nature of the APC anion; f) the ratio between the ligands. In the heterometallic complexes, additionally, the influence of the second metal ion was analyzed.

Scientific novelty and originality: synthesis of 57 homo- and heterometallic coordination combinations of Cu(II) and Bi(III) with aminopolycarboxylate ions and thiosemicarbazones of 2-formylpyridine and its derivatives. Determination of the composition, purity and structure of the synthesized compounds using IR spectroscopy, Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, elemental analysis and single crystal/powder X-ray analysis; antibacterial, antifungal and antioxidant activity research.

The scientific problem solved: new agents with antibacterial, antifungal and antioxidant properties were obtained based on the coordination compounds of Cu(II) and Bi(III) with aminopolycarboxylate and thiosemicarbazone ions of 2-formylpyridine.

Theoretical significance: the obtained results can be used to obtain new homo- and heterometallic coordination compounds with high biological properties.

Application value: coordinative combinations were obtained which are approximately 337 times more active than Furacilin and approx. 78 times more active than Nystatin.

Implementation of the scientific results: a heterometallic compound of Cu(II) and Bi(III) was patented, which exhibits high antimycotic activity against fungi of the *Candida albicans* species and, thanks to these properties, can find application in medicine and veterinary medicine for the prophylaxis and treatment of mycoses.

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1	Activitatea inhibitoare a tiosemicarbazonelor 6-metil-2-formilpiridinei substituite și a complecșilor lor de Cu(II) împotriva tulpinilor *A. niger* și *P. Variotii*	p. 21
Tabelul 1.2.	Rezultatele proprietăților antifungice ale ligandului 6MeHFopytsc și a complecșilor [Cu(6MeFopytsc)(NO_3)(H_2O)]·H_2O și [Cu(6MeFopytsc)$_2$]	p. 23
Tabelul 1.3	Rezultatele testărilor antifungice ale liganzilor și ale compușilor coordinativi ai Cu(II) și Ni(II), exprimată prin diametrul zonei de inhibiție (^{b}mm) (^{a} μg /cm^3) (6,0 = nu inhibă)	p. 37
Tabelul 1.4	Rezultatele activității antibacteriene a ligandului HBzpytsc și a complecșilor săi de Cu(II)	p. 38
Tabelul 1.5	Rezultatele activității antifungice a ligandului HBzpytsc și a complecșilor săi de Cu(II)	p. 38
Tabelul 1.6	Valorile IC_{50} (μM) pentru complexul [Cu(Bzpytsc4Et)Cl]	p. 43
Tabelul 1.7	Rezultatele activității antibacteriene a ligandului HAcpytsc4Ph și a complexului [Bi(Acpytsc4Ph)(DMSO)Cl_2]	p. 45
Tabelul 1.8	Rezultatele activității biologice a ligandului HAcpytsc4oClPh și a complexului [Bi(HAcpytsc4oClPh)$(OH)_2$]	p. 47
Tabelul 3.1	Maximurile (cm^{-1}) oscilațiilor caracteristice din spectrele IR ale unor complecși homometalici ai Bi(III)	p. 77
Tabelul 3.2	Maximurile (cm^{-1}) oscilațiilor caracteristice din spectrele IR ale unor complecși homometalici ai Cu(II)	p. 78
Tabelul 3.3	Maximurile (cm^{-1}) oscilațiilor caracteristice din spectrele IR ale unor complecși heterometalici Cu(II)-Bi(III)	p. 78
Tabelul 3.4	Unele date cristalografice ale complecșilor 35, 45 și 47	p. 98
Tabelul 4.1	Rezultatele activității antimicrobiene ale compușilor coordinativi sintetizați	p. 108
Tabelul 4.2	Rezultatele activității antifungice ale compușilor coordinativi sintetizați	p. 113
Tabelul 4.3	Rezultatele proprietăților antioxidative ale compușilor coordinativi obținuți	p. 116

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1	Structurile moleculare ale complecșilor [Cu(Fopytsc4X)A], unde A = Cl^-; Br^-; NO_3^-, iar X = metil (C1); fenil (C2); piperidin (C3); dimetil (C4); pirolidin (C5)	p. 23
Figura 1.2	Structura moleculară a complexului $[Cu_2(NO_3)_2(HFopytsc)_2]$	p. 24
Figura 1.3	Structura moleculară a complexului $[\{Cu(Fopytsc4Ph5Cl)Cl\}_2]$	p. 25
Figura 1.4	Structura moleculară a complexului $[\{Cu(HFopytsc4Ph2,3dMet)Cl\}_2]$	p. 26
Figura 1.5	Structura moleculară a complexului $[\{Cu(Fopytsc)(CH_3COO)\}_2]$	p. 26
Figura 1.6	Structura cationului complex $[\{Cu(HFopytsc)(CF_3COO)\}_2]^{2+}$	p. 27
Figura 1.7	Structura moleculară a complexului $[\{Cu(HFopytsc)(SO_4)\}_2]$	p. 27
Figura 1.8	Structurile moleculare ale complecșilor $[Cu(Fopytsc)Cl]_2$ (A) și $[Cu(Fopytsc4Me)NO_3]_2$ (B)	p. 28
Figura 1.9	Structura moleculară a complexului $[Cu(HAcpytsc)_2(N_3)_2]$	p. 30
Figura 1.10	Structurile moleculare ale complecșilor $[Cu(Acpytsc)Cl_2]$ (A), [Cu(Acpytsc4Me)Cl] (B) și [Cu(Acpytsc4dMe)Cl] (C)	p. 30
Figura 1.11	Formula generală de structură a tiosemicarbazonelor 4N substituite ale 6-metil-2-acetilpiridinei	p. 33
Figura 1.12	Schema generală a legăturilor în complexul $\{[Cu(HAcpytsc4Ph)(SCN)(NCS)_2Cu(HAcpytsc4Ph)(SCN)]\}\cdot(H_2O)_2$	p. 34
Figura 1.13	Structura moleculară a complexului $[Cu_2(Acpytsc4Ph)_3]ClO_4$	p. 35
Figura 1.14	Structura moleculară a complexului [Cu(Acpytsc4pClPh)Cl]	p. 36
Figura 1.15	Structurile moleculare ale complecșilor $[\{Cu(Acpytsc4hexim)\}_2SO_4]\cdot DMF$ (A) și $[\{Cu(Acpytsc4pip)\}_2SO_4]\cdot CHCl_3$ (B)	p. 37
Figura 1.16	Structura moleculară a complexului [Cu(Acpytsc4hexim)Br]	p. 37
Figura 1.17	Structurile moleculare ale compușilor coordinativi ai Cu(II) cu HBzpytsc și HBzpytsc4Me	p. 40
Figura 1.18	Structura moleculară a complexului $[Cu_2(Bzpytsc4Me)_2I_2]$	p. 40
Figura 1.19	Formula generală de structură a compușilor cuprului cu tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei cu diferiți substituenți în poziția 4N	p. 41
Figura 1.20	Formula generală de structură a 4N-tiosemicarbazonelor substituite ale 2-benzoilpiridinei	p. 41
Figura 1.21	Structura moleculară a complexului $[Cu_2(Bzpytsc4dMe)_2(OAc)_2]$	p. 42
Figura 1.22	Structurile moleculare ale complecșilor [Cu(HBzpytsc4dMe)-(Bzpytsc4dMe)]ClO_4 (A) și [Cu(Bzpytsc4dMe)Cl] (B)	p. 42
Figura 1.23	Structurile moleculare ale complecșilor [Cu(Bzpytsc4Ph)Cl] (A) și [Cu(Bzpytsc4Ph)NCS] (B)	p.43
Figura 1.24	Structurile moleculare ale complecșilor $[Cu(Bzpytsc4But)Cl]_2$ (A), [Cu(Bzpytsc4But)Br] (B) și [Cu(Bzpytsc4But)SH] (C)	p. 44

Figura 1.25	Structura moleculară a complexului [Bi(Acpytsc-4Ph)$(NO_3)_2$ (CH_3CH_2OH)]	p. 45
Figura 1.26	Structurile moleculare ale compușilor [Bi(Daptsc4Mor)$(NO_3)]_2$ (A) și [Bi(Acpytsc4Mor)$_2(NO_3)$] (B)	p. 46
Figura 1.27	Structura moleculară a complexului [Bi(HAcpytsc4Py)$(NO_3)_3$]	p. 47
Figura 1.28	Structura moleculară a compusului [[Bi(HDaptsc4Me)$(NO_3)_2$]NO_3	p. 48
Figura 2.1	Schema generală de obținere a tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și derivaților ei	p. 50
Figura 2.2	Formulele de structură ale acizilor aminopolicarboxilici utilizați în lucrare	p. 51
Figura 2.3	Schema generală de obținere a complecșilor homometalici ai Cu(II) cu liganzi micști	p. 51
Figura 2.4	Schema generală de obținere a compușilor homometalici ai Bi(III) cu liganzi micști	p. 59
Figura 2.5	Schema generală de obținere a complecșilor heterometalici Cu(II)-Bi(III) cu liganzi micști	p. 65
Figura 2.6	Spectrele IR ale compusului [Cu(H_2O)(AcPyTSC)Bi(edta)]·2H_2O obținut prin două căi diferite	p. 66
Figura 3.1	Structura moleculară a complexului [Cu(HFoPyTSC-4Et)(H_2O)Cu(edta)(H_2O)]·1,5H_2O (3)	p. 79
Figura 3.2	Proiecție de-a lungul axei cristalografice *a* a complexului 3	p. 80
Figura 3.3	Structura moleculară a complexului [Cu_2(FoPyTSC-4Et)$_2$Cu(cdta)] (7)	p. 81
Figura 3.4	Proiecție de-a lungul axei cristalografice *a* a structurii complexului 7	p. 81
Figura 3.5	Structura moleculară a complexului {[Cu(HAcPyTSC)Cu(cdta)]·3H_2O}$_2$ (12)	p. 82
Figura 3.6	Proiecție de-a lungul axei cristalografice *c* a structurii complexului 12	p. 83
Figura 3.7	Structura cristalină a complexului {[Cu_2(AcPyTSC-4Me)$_2$Cu(edta)]·H_2O}$_n$ (10)	p. 83
Figura 3.8	Proiecție de-a lungul axei *b* a structurii cristaline a complexului 10	p. 84
Figura 3.9	Proiecție de-a lungul axei *c* a structurii cristaline a complexului 10	p. 84
Figura 3.10	Structura cristalină a complexului {[Cu_2(AcPyTSC-4Me)2(H_2O)Cu(cdta)]·4,5H_2O}$_n$ (13)	p. 85
Figura 3.11	Proiecție de-a lungul axei *b* a structurii moleculare a complexului 13	p. 85
Figura 3.12	Structura cristalină a complexului {[Cu_2(HAcPyTSC-4Et)$_2$Cu(cdta)]·5,5H_2O}$_n$ (14)	p. 86
Figura 3.13	Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 14	p. 86
Figura 3.14	Proiecție de-a lungul axei *b* a structurii cristaline a complexului 14	p. 87
Figura 3.15	Structura moleculară a complexului {[Cu_2(AcPyTSC-4Ph)$_2$Cu(cdta)]·H_2O}$_n$ (15)	p. 87
Figura 3.16	Proiecție de-a lungul axei *b* a structurii moleculare a complexului 15	p. 88
Figura 3.17	Structura cristalină a complexului {[Cu_2(BzPyTSC)$_2$Cu(cdta)]·6H_2O}$_n$ (17)	p. 88

Figura 3.18	Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 17	p. 89
Figura 3.19	Structura cristalină a complexului $\{[Cu_4(BzPyTSC\text{-}4Me)_4Cu_2(cdta)_2]\cdot 11{,}65H_2O\}_n$ (18)	p. 89
Figura 3.20	Proiecție de-a lungul axei *c* a structurii cristaline a complexului 18	p. 90
Figura 3.21	Structura cristalină a complexului $\{[Cu_2(BzPyTSC\text{-}4Et)_2Cu(cdta)]\cdot 3{,}95H_2O\}_n$ (19)	p. 91
Figura 3.22	Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 19	p. 91
Figura 3.23	Un fragment din structura cristalină a complexului $\{[Bi(Hedta)]\cdot HFoPyTSC\text{-}4Et\}_n$ (23)	p. 92
Figura 3.24	Proiecție de-a lungul axei cristalografice *a* a structurii cristaline a 23	p. 93
Figura 3.25	Un fragment din structura cristalină a complexului $\{Bi(Hcdta)\cdot HFoPyTSC\text{-}4Et\}_n$ (27)	p. 93
Figura 3.26	Proiecție de-a lungul axei cristalografice *c* a structurii complexului 27	p. 94
Figura 3.27	Structura moleculară a complexului $\{Bi(Hcdta)(H_2O)\cdot 3H_2O\}_2\cdot HFoPyTSC\text{-}4Ph$ (28)	p. 94
Figura 3.28	Proiecție de-a lungul axei cristalografice *a* s structurii complexului 28	p. 95
Figura 3.29	Structura moleculară a complexului $[Bi(Hedta)(HAcPyTSC\text{-}4Et)_2]\cdot 7{,}25H_2O$ (31)	p. 95
Figura 3.30	Proiecție de-a lungul axei cristalografice *a* a structurii complexului 31	p. 96
Figura 3.31	Structura cristalină a complexului heterometalic $\{[Cu(H_2O)(FoPyTSC)Bi(edta)]\cdot H_2O\}_n$ (35)	p. 97
Figura 3.32	Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 35	p. 97
Figura 3.33	Proiecție de-a lungul axei *b* a structurii cristaline a complexului 35	p. 98
Figura 3.34	Structura moleculară a complexului heterometalic $[Cu(H_2O)(HFoPyTSC)Bi(dtpa)(H_2O)]\cdot 5H_2O$ (43)	p. 99
Figura 3.35	Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 43	p. 99
Figura 3.36	Structura cristalină a complexului heterometalic $\{[Cu(AcPyTSC\text{-}4Me)Bi(edta)]\cdot H_2O\}_n$ (46)	p. 100
Figura 3.37	Proiecție de-a lungul axei *c* a structurii cristaline a complexului 46	p. 100
Figura 3.38	Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 46	p. 101
Figura 3.39	Structura cristalină a complexului heterometalic $\{[Cu(AcPyTSC\text{-}4Ph)Cu(HAcPyTSC\text{-}4Ph)Bi_3(cdta)_3]\cdot 8H_2O\}_n$ (51)	p. 101
Figura 3.40	Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 51	p. 102
Figura 3.41	Proiecție de-a lungul axei *b* a structurii cristaline a complexului 51	p. 102
Figura 3.42	Diferențele în lungimile legăturilor în liganzii deprotonați (a) și nedeprotonați (b) în structura cristalină a complexului 51	p. 103
Figura 3.43	Structura cristalină a complexului heterometalic $\{[Cu_2(BzPyTSC\text{-}Et)_2Bi_2(cdta)_2(H_2O)_2]\cdot 13{,}25H_2O\}n$ (56)	p. 104
Figura 3.44	Proiecție de-a lungul axei cristalografice *a* a structurii cristaline a complexului 56	p. 104
Figura 3.45	Proiecție de-a lungul axei cristalografice *b* a structurii cristaline a complexului 56	p. 105

Figura 4.1	Diagrama comparativă a rezultatelor activității antimicrobiene a compușilor sintetizați pe tulpina *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923)	p. 110
Figura 4.2	Diagrama comparativă a rezultatelor activității antimicrobiene a compușilor sintetizați pe tulpina *Bacillus cereus* (ATCC 11778)	p. 111
Figura 4.3	Diagrama comparativă a rezultatelor activității antifungice	p. 114
Figura 4.4	Diagrama rezultatelor proprietăților antioxidative ale unor complecși sintetizați	p. 118

LISTA ABREVIERILOR

6MeFopytsc	tiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei
6MeFopytsc4Me	4-metiltiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei
6MeFopytsc4Et	4-etiltiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei
6MeFopytsc4Ph	4-feniltiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei
6MeFopytsc4dMe	4,4-dimetiltiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei
6MeFopytsc4dEt	4,4-dietiltiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei
6MeFopytsc4dPr	4,4-dipropiltiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei
6MeFopytsc4Po	4-(3-pirolidiniltiosemicarbazona) 6-metil-2-formilpiridinei
6MeFopytsc4pip	piperidiniltiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei
6MeFopytsc4hexim	4-(3-hexametileniminiltiosemicarbazona) 6-metil-2-formilpiridinei
6MeHFopytsc	4-(6-metilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei
HFopytsc4dPr	4-dipropiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei
HFopytsc4Chex	4-ciclohexantiosemicarbazona 2-formilpiridinei
HFopytscppz4Me	(4-metilpiperazin)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei
HFopytsc	tiosemicarbazona 2-formilpiridinei
HFopytsc4ClPh	4-(2-clorofenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei
HFopytsc4Ph2,3dMet	3,5-dimetoxi-4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei
HFopytsc4Me	4-metiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei
HAcpytsc	tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei
HAcpytsc4Me	4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei
HAcpytsc4dMe	4,4-dimetiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei
HAcpytsc4Me	4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei
HAcpytsc4Et	4-etiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei
HAcpytsc4Ph	4-feniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei
6MeHAcpytsc4Me	4-metiltiosemicarbazona 6-metil-2-acetilpiridinei
6MeHAcpytsc4Et	4-etiltiosemicarbazona 6-metil-2-acetilpiridinei
6MeHAcpytsc4dMe	4,4-dimetiltiosemicarbazona 6-metil-2-acetilpiridinei
6MeHAcpytsc4dEt	4,4-dietiltiosemicarbazona 6-metil-2-acetilpiridinei
6MeHAcpytsc4dPr	4,4-dipropiltiosemicarbazona 6-metil-2-acetilpiridinei
6MeHAcpytsc4pip	4-(3-piperidiniltiosemicarbazona) 6-metil-2-acetilpiridinei
6MeHAcpytsc4hexim	4-(3-hexametileniminiltiosemicarbazona) 6-metil-2-acetilpiridinei
HAcpytsc4pClPh	p-clorofeniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei
HAcpytsc4oT	4-orto-toliltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei
HAcpytsc4mT	4-meta-toliltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei
HAcpytsc4pT	4-para-toliltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei
HAcpytsc4oClPh	4-ortoclorofeniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei
HBzpytsc	tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei
HBzpytsc4Me	4-metiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei
2-Benzpy	2-benzoilpiridina
HBzpytsc4Et	4-etiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei

HBzpytsc4Bu	4-butiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei
HBzpytsc4Bz	4-benziltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei
HBzpytsc4Ph	4-feniltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei
HBzpytsc4dMe	4,4-dimetiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei
HBzpytsc4Pr	4-propiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei
HBzpytsc4dEt	4,4-dietiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei
HBzpytsc4dPr	4,4-dipropiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei
HBzpytsc4pip	4-(3-piperidiniltiosemicarbazona) 2-benzoilpiridinei
HBzpytsc4hexim	4-(3-hexametileniminiltiosemicarbazona) 2-benzoilpiridinei
HBzpytsc4Chex	4-ciclohexiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei
HBzpytsc4oT	4-orto-toliltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei
HBzpytsc4mT	4-meta-toliltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei
HBzpytsc4pT	4-para-toliltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei
HAcpytsc4Mor	4-morfoliltiosemicarbazona 2-acetilpiridina
HBzpytsc4Py	4-piridiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei
HDaptsc4Mor	bis(4-morfoliltiosemicarbazona) 2,6-diacetilpiridinei
HDaptsc4Me	bis(4-metiltiosemicarbazona) 2,6-diacetilpiridinei
DMSO	dimetilsulfoxidă
APC	ion aminopolicarboxilat
H_4edta	acidul etilendiamintetraacetic
H_4cdta	acidul 1,2-ciclohexandiamintetraacetic
H_5dtpa	acidul dietilentriaminpentaacetic
CMI	concentrația minimă inhibitorie
CMB	concentrația minimă bactericidă
CMF	concentrația minimă fungicidă
IC_{50}	concentrația semimaximală de inhibare
SD	abatere standard
TSSA	tiosemicarbazona aldehidei salicilice

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate. Rezistența la antibiotice este astăzi una dintre cele mai mari amenințări la adresa sănătății globale și a securității alimentare, iar dezvoltarea de noi antibiotice sau molecule care prezintă activitate împotriva tulpinilor patogene devine din ce în ce mai importantă [1, 2]. În multe cazuri, infecțiile sunt cauzate de bacterii caracterizate prin modele de rezistență multi-drog (MDR) și prin capacitatea de a produce biofilm, toate acestea ducând la persistența agenților patogeni în mediul spitalicesc. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) raportează că doar în Uniunea Europeană aproximativ 25.000 de pacienți mor din cauza infecțiilor bacteriene rezistente dobândite în spitale [3].

Majoritatea medicamentelor utilizate în practica medicală sunt substanțe organice. Recent, s-a acordat multă atenție complecșilor cu metale tranziționale ca substanțe biologic active. Compușii coordinativi ai metalelor 3d prezintă caracteristici care le fac candidați excelenți ca agenți antimicrobieni [4-6]. Trebuie remarcat faptul că proprietățile necesare complecșilor metalici biologic activi sunt: o stabilitate termodinamică suficient de ridicată pentru a transporta metalul la locul activ, o bună stabilitate hidrolitică și o masă moleculară adecvată. De fapt, compușii cu masă moleculară mică și solubilitate scăzută în apă au avantajul de a putea penetra membranele biologice prin difuzie pasivă [7].

A fost demonstrat că complexarea metalelor la anumite molecule organice generează o varietate semnificativă de activități biologice. Astfel, sinteza medicamentelor antitumorale și antimicrobiene, utilizând complecși metalici cu liganzi organici, se conturează ca o strategie inovatoare pentru cercetători [8]. Bazele Schiff, o clasă vastă de compuși organici, se disting prin multitudinea de proprietăți biologice pe care le manifestă: antifungice, antipiretice, antitumorale, antiproliferative și antimicrobiene [9]. Chimia complecșilor ionilor de metale cu baze Schiff a început a se dezvolta după succesul cisplatinei [10-12]. Cisplatina, un complex al platinei(II), s-a remarcat ca fiind unul dintre cele mai eficiente medicamente antitumorale. Utilizarea sa se extinde la o gamă largă de tipuri de cancer, incluzând cancerul pulmonar, de prostată și ovarian. Deci, descoperirea medicamentelor pe baza compușilor metalici cu activitate biologică au prezentat un interes deosebit pentru diverse cercetări [13].

Bazele Schiff sunt obținute prin reacția de condensare dintre aminele primare și aldehide sau cetone [14]. Tiosemicarbazonele reprezintă o clasă importantă de baze Schiff, având atomi donori de sulf și de azot. Tiosemicarbazonele sunt, de obicei, obținute prin reacția de condensare între aldehide sau cetone cu tiosemicarbazide [15].

Tiosemicarbazonele prezintă un interes considerabil datorită activității biologice, cum ar fi: antitumorale, antibacteriene, antivirale, antituberculoase și antimalarice [16-29]. Aplicațiile medicale ale tiosemicarbazonelor au început să apară în anii cincizeci împotriva tuberculozei și leprei [30-32]. În anii şaizeci au fost descoperite proprietățile antivirale ale tiosemicarbazonelor şi, după multe cercetări, *Metisazona* şi *Marboranul* au fost utilizate pentru tratarea variolei [33]. Metisazona este eficientă împotriva virusului variolei, dar din cauza efectelor secundare deja nu mai este utilizată ca medicament [34]. În această perioadă, au fost publicate primele rezultate ale activității antitumorale ale tiosemicarbazonelor [35]. A fost descoperit potențialul anticancer a Triapinei (tiosemicarbazona 3-aminopiridin-2-carboxaldehidă), care în prezent a ajuns la studiul clinic a fazei II pe mai multe tipuri de cancer [36]. Activitatea sa antitumorală este, de asemenea, foarte largă, dar este dependentă în mare parte de tipologia celulelor tumorale.

Deși în ultimele decenii chimioterapia tradițională a cancerului a fost destul de benefică în îmbunătățirea ratelor de supraviețuire, a avut, de asemenea și multe efecte adverse: eficiență limitată, rezistență la mai multe medicamente și efecte secundare nedorite [37, 38]

Aceste probleme au determinat chimiștii să dezvolte strategii alternative, bazate pe diferiți ioni de metale, cu proprietăți farmacologice îmbunătățite [39]. Astfel, compușii pe bază de cupru(II) au arătat rezultate promițătoare [40]. Compușii cuprului(II) au fost investigați pornind de la presupunerea că metalele endogene pot fi mai puțin toxice pentru celulele normale comparativ cu celulele canceroase. Cu toate acestea, cuprul(II) poate fi, de asemenea, toxic din cauza activității sale redox și afinității pentru situsurile de legare care ar trebui să fie ocupate de alți ioni de metale. Cuprul este un element esențial pentru majoritatea organismelor aerobe, folosit ca cofactor structural și catalitic și în consecință este implicat în multe căi biologice [41]. Ținând cont de acest lucru, s-a acordat multă atenție cercetării mecanismelor de absorbție [42, 43], distribuției [44, 45], metabolismului și excreției cuprului [46, 47] precum și asupra rolului său în dezvoltarea cancerului și a altor boli [48].

În ultimii ani o atenție deosebită în domeniul chimiei coordinative a fost concentrată pe medicina compușilor terapeutici cu ioni de bismut(III). Bismutul este un metal greu și relativ netoxic. Datorită razei ionice mari (1,16 Å) și a perechii libere de electroni $6s^2$, ionii de Bi(III) pot să formeze complecși cu numere de coordinare mari [49-52] care sunt responsabili pentru eficiența biologică ridicată și toxicitatea scăzută în tratamentul unei varietăți de infecții microbiene, inclusiv sifilis, diaree, gastrită și colită.

De remarcat, că bismutul(III) este un agent antimicrobian la care rezistența nu este încă dezvoltată și care are un efect sinergic cu antibioticele [53-55]. Dintre proprietățile antimicrobiene a compușilor Bi(III) se evidențiază combaterea *Helicobacter pylori* în afecțiunile gastro-intestinale

[56-60] și inhibarea virusului SARS-CoV-2 și atenuarea consecințelor acestuia [61-63]. Această descoperire este deosebit de importantă în contextul pandemiei actuale. Cu toate acestea, în ciuda experienței de peste 30 de ani în tratamentul cu *H. pylori*, regimul ideal pentru tratarea acestei infecții rămâne nedefinit [64]. Mai mult decât atât, mulți compuși ai Bi(III) au fost, de asemenea, investigați intens ca potențiale medicamente antimicrobiene [65, 66] și antileishmaniale [67, 68].

De asemenea, compușii bismutului(III) prezintă un potențial anticancer semnificativ [69]. Un studiu remarcabil a demonstrat o rată de inhibiție de 82% a celulelor canceroase la o concentrație de 0,25 μM a unui complex al Bi(III). Valoarea IC_{50} a acestui complex este de 41 nM, adică de aproximativ 100 de ori mai mică decât cea a cisplatinei [70].

Cercetătorii de la Departamentul Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, au reușit, în anul 2008, să sintetizeze un șir de compuși coordinativi heterometalici de tipul Cu(II)-Bi(III)-APC cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice. Acești compuși au demonstrat o eficiență remarcabilă în inhibarea proliferării celulelor de leucemie umană HL-60, obținând o rată de inhibare de 99%, semnificativ mai mare decât cea (50%) a complexului homometalic al Cu(II) cu aceeași tiosemicarbazonă [71].

Reieșind din cele expuse, **scopul lucrării** este studiul comparativ structural și biologic al complecșilor homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: aminopolicarboxilat (APC) - tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei pentru elucidarea factorilor care amplifică activitatea biologică.

Obiectivele cercetării:

- stabilirea condițiilor optime de sinteză a compuşilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) folosind în calitate de agenţi de chelatare ionii $edta^{4-}$, $cdta^{4-}$, $dtpa^{5-}$ şi tiosemicarbazonele 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzoilpiridinei cu sau fără substituenți în poziția 4N;
- determinarea compoziţiei chimice, purităţii şi structurii substanţelor obţinute cu ajutorul diferitor metode fizico-chimice de analiză: analiza elementală, spectroscopia IR, difracția razelor X pe monocristal și difracția razelor X pe pulbere;
- determinarea activității biologice a compușilor sintetizați pentru elucidarea influenței următorilor factori:
  - substituentul (R^1) de la carbonul carbonilic;
  - forma tiolică/tionică a ligandului;
  - substituentul (R^2) în poziția 4N a tiosemicarbazonei;
  - natura ionului metalic;
  - natura anionului APC;

- raportul dintre liganzi.

În complecșii heterometalici, a fost analizată și influența celui de-al doilea ion metalic.

Ipoteza cercetării constă în sinteza unor noi compuși homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat (APC) în combinație cu diferite tiosemicarbazone. Compușii coordinativi obținuți prezintă interes pentru obținerea unor noi medicamente antimicrobiene, antifungice și anticancer.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese.

Tiosemicarbazonele au fost sintetizate conform metodologiilor descrise în literatura de specialitate [72, 73]. Puritatea tiosemicarbazonelor a fost verificată cu ajutorul cromatografiei pe strat subțire, spectroscopiei IR și spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară ^{1}H și ^{13}C-RMN. Combinațiile coordinative homo- și heterometalice obținute au fost caracterizate prin diferite metode fizico-chimice de analiză. Analiza elementală a fost efectuată ajutorul analizatorului elemental GmbH Vario-EL-III-CHNOS Elemental Analyzer, în cadrul Centrului de Chimie Fizică și Anorganică al Institutului de Chimie. Spectroscopia IR a fost efectuată la spectrometrul BRUKER ALPHA în cadrul laboratorului „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” al USM. Difracția cu raze X pe monocristal a fost realizată la Institutul de Chimie Macromoleculară ”Petru Poni” (Iași, România) folosind difractometrul Bruker APEX II și Xcalibur E cu detector EOS CCD și radiație Mo-K_{α}. Difracția razelor X pe pulbere a fost efectuată în cadrul Centrului Regional Interdisciplinar ştiinţifico-educaţional pentru Studiul Materialelor Avansate (CaRISMA), USM.

Pentru unii complecși sintetizați a fost determinată activitatea antimicrobiană împotriva a două tulpini Gram-pozitive: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ATCC 11778) și două tulini Gram-negative: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Acinetobacter baumannii* (BAA-747). La fel, a fost determinată și activitatea antifungică împotriva tulpinei *Candida albicans* (ATCC 10231). Cercetările au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Microbiologie al Agenției Naționale de Sănătate Publică, Chișinău, Moldova.

Pe lângă activitățile antimicrobiene și antifungice, au fost analizate și proprietățile antioxidative a unora dintre compușii coordinativi sintetizați. Cercetările au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Sistematică și Filogenie Moleculară de la Institutul de Zoologie, Chișinău, Moldova.

Noutatea și originalitatea științifică.

Au fost determinate condițiile optime de sinteză și au fost obținuți **57** compuși coordinativi cu liganzi polidentați micști, dintre care: **20** compuși coordinativi homometalici ai Cu(II), **14** compuși homometalici ai Bi(III) și **23** complecși heterometalici Cu(II)-Bi(III), folosind în calitate

de liganzi ionii aminopolicarboxilați și tiosemicarbazonele 2-formil-, 2-acetil- sau 2-benzoilpiridinei și derivații acestora. Cu ajutorul difracției cu raze X pe monocristal au fost determinate structurile cristaline ale **22** complecși: (**10** compuși homometalici ai Cu(II), **4** compuși homometalici ai Bi(III) și **8** complecși heterometalici Cu(II)-Bi(III)). Au fost determinate activitățile antimicrobiene, antifungice și proprietățile antioxidative ale compușilor coordinativi obținuți. A fost brevetat un compus heterometalic Cu(II)-Bi(III), care manifestă activitate fungiostatică faţă de specia *Candida albicans* de 31,9 ori mai înaltă decât fluconazolul [74] și de 1,4 ori mai înaltă decât prototipul [75].

Valoarea aplicativă a tezei constă în sinteza și caracterizarea compușilor homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și cu tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei și derivații ei. Acești compuși au demonstrat o activitate antimicrobiană, antifungică și antioxidativă semnificativă. S-au obținut combinații coordinative care sunt de aproximativ 337 mai active decât Furacilina și de cca 78 de ori mai active decât Nistatina.

Rezultatele obținute au fost valorificate prin publicarea a **5** articole în reviste naționale din categoria B, precum și prin prezentarea a **6** rezumate la conferințe naționale și internaționale. De asemenea, a fost obținut și un brevet de invenție.

Cercetările au fost efectuate în cadrul proiectului ,,Produse noi, innovative cu performanțe remarcabile în medicină (biofarmaceutică). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii”, cu cifrul: 20.80009.5007.10.

Volumul și structura tezei.

Lucrarea este scrisă pe 123 pagini de text de bază ce include 83 figuri și 15 tabele. Structura sa constă din introducere, rezumatul tezei scris în 3 limbi, lista tabelelor, lista figurilor, lista abrevierilor, patru capitole de bază, concluzii și recomandări, 154 de resurse bibliografice, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul candidatei.

Sumarul capitolelor tezei.

În **introducere** este descrisă actualitatea și importanța temei de cercetare, obiectivele de cercetare, ipoteza de cercetare, sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de analiză alese, problema științifică și valoarea aplicativă a rezultatelor obținute.

Capitolul 1 este structurat în 5 subcapitole în care este reprezentat studiul bibliografic din literatura de specialitate. În acest capitol sunt descrise metodele de obținere a compușilor coordinativi, unele metode de analiză și cercetare a combinațiilor coordinative obținute. La fel, sunt descrise pe larg activitățile biologice ale compușilor coordinativi ai Cu(II) și Bi(III) cu diverse tiosemicarbazone.

Capitolul 2 cuprinde 4 subcapitole în care sunt descrise metodele de sinteză a 57 combinații coordinative homo- și heterometalice ale Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilați și tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei și derivații ei. De asemenea, în acest capitol, sunt descrise metodele fizico-chimice de analiză ale combinațiilor coordinative noi obținute, cum ar fi: analiza elementală, spectroscopia IR, difracția razelor X pe monocristal, difracția razelor X pe pulbere, precum și metodele de determinare a activității biologice a compușilor. Astfel, studiul activității antimicrobiene a fost efectuat pe două tulpini Gram-pozitive: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* și două tulpini Gram-negative: *Escherihia coli* și *Acinetobacter baumannii*. Studiul activității antifungice a fost cercetat *„in vitro”* pe tulpina *Candida albicans*, în timp ce proprietățile antioxidative au fost evaluate cu ajutorul metodei spectrofotometrice ABTS.

Capitolul 3 constă din 5 subcapitole, în care este descris studiul structural și spectrele IR ale combinațiilor coordinative homo- și heterometalice ale Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei.

În **Capitolul 4** este analizată influența diferitor factori, care afectează activitatea biologică a compușilor homo- și heterometalici obținuți, precum: substituentul (R^1) al carbonului carbonilic; forma tiolică/tionică a tiosemicarbazonei; substituentul (R^2) în poziția 4N a tiosemicarbazonei; natura ionului metalic; natura anionului APC; raportul dintre liganzi; prezența celui de-al doilea ion metalic.

1. COMPUȘI COORDINATIVI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI

1.1 Compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei

West și alții [76] au sintetizat o serie de compuși coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei cu diferiți substituenți în poziția 4N (4N-metil-, 4N-etil-, 4N-fenil-, 4N-dimetil-, 4N-dietil-, 4N-dipropil-, 3-pirolidinil-, 3-piperidinil- și 3-hexametileniminil). Compușii coordinativi obținuți și liganzii au fost testați împotriva a două culturi de fungi *A. niger* și *P. Variotii* (Tabelul 1.1).

Tabelul 1.1 Activitatea inhibitoare a tiosemicarbazonelor 6-metil-2-formilpiridinei substituite și a complecșilor lor de Cu(II) împotriva tulpinilor *A. niger* și *P. Variotii*

Compusul	200[a]	400	600	1000	1600
Aspergillus niger					
6MeFopytsc4dMe	7,8[b]	13,8	19,5	20,8	26,7
[Cu(6MeFopytsc4dMe)Cl_2]	6,0	6,0	8,2	10,2	17,2
6MeFopytsc4dEt	6,0	6,0	6,5	10,3	13,5
6MeFopytsc4dPr	6,0	6,0	6,3	8,4	9,9
[Cu(6MeFopytsc4dPr)Cl_2]	6,0	6,0	6,3	7,3	8,3
6MeFopytsc4pip	6,0	6,0	6,0	10,5	11,7
6MeFopytsc4hexim	6,0	11,2	12,3	13,2	15,0
Paecilomyces variotii					
6MeFopytsc4dMe	6,3	13,7	20,7	24,3	27,0
[Cu(6MeFopytsc4dMe)Cl_2]	6,0	9,8	13,7	18,8	20,7
6MeFopytsc4dEt	6,0	7,3	13,8	22,2	26,5
[Cu(6MeFopytsc4dEt)Cl_2]	8,0	17,8	18,7	19,2	20,2
6MeFopytsc4dPr	14,4	18,9	21,2	24,0	25,2
[Cu(6MeFopytsc4dPr)Cl_2]	15,2	17,2	17,2	18,3	18,7
6MeFopytsc4Po	18,4	20,0	20,6	21,7	22,0
[Cu(6MeFopytsc4Po)Cl_2]	8,0	8,0	11,0	12,7	14,3
6MeFopytsc4pip	18,3	21,0	21,8	23,7	24,0
[Cu(6MeFopytsc4pip)Cl_2]	14,3	16,7	17,2	18,2	18,7
6MeFopytsc4hexim	9,2	17,5	19,8	22,8	22,2
[Cu(6MeFopytsc4hexim)Cl_2]	7,8	8,7	9,8	15,0	17,0

[a] $\mu g/cm^3$ [b] mm diametru zonei de inhibare (6,0 – nu inhibă)

S-a observat că majoritatea tiosemicarbazonelor nu inhibă creșterea tulpinei *Aspergillus niger*, excepție făcând tiosemicarbazona 6MeFopytsc4dMe. În rezultatul complexării scade activitatea fungicidă. Nici tiosemicarbazonele cu un atom de hidrogen în poziția 4N (6MeFopytsc4Me, 6MeFopytsc4Et și 6MeFopytsc4Ph) sau complecșii lor nu inhibă ciuperca *Paecilomyces variotii*.

Cea mai mare activitate împotriva tulpinei *P. variotii* a avut-o compusul [Cu(6MeFopytsc4dPr)Cl_2]. Cu toate acestea, introducerea substituentului metil în poziția șase a

2-formilpiridinei reduce activitatea antifungică a tiosemicarbazonelor. Tiosemicarbazonele 6MeFopytsc4dPr și HFopytsc4dPr la o concentrație de 200 $\mu g/cm^3$ prezintă zone de inhibiție a creșterii tulpinei de 14,4 și 18,7 cm, respectiv, iar complecșii lor metalici [Cu(6MeFopytsc4dPr)CI_2] și [Cu(HFopytsc4dPr)$C1_2$] au diametrul zonelor de inhibiție egal cu 15,2 și 26,4 cm, corespunzător.

Ali și alții [77] au obținut complecși ai Cu(II) cu următoarele formule generale: [Cu(6MeFopytsc)X]·nH_2O, și [Cu(6MeFopytsc)$_2$]·0,5H_2O X = Cl^-, Br^-, NO_3^- și CH_3COO^-; n = 0, 1). Structura cristalină a compusului [Cu(6MeFopytsc)C1] a fost determinată prin difracție de raze X pe monocristal. Numărul de coordinare al ionului Cu(II) este patru, geometria fiind plan-pătrată distorsionată. Tiosemicarbazona este monodeprotonată și coordinează la ionul Cu(II) prin atomul de azot piridinic, azot iminic și printr-un atom de sulf, iar al patrulea loc de coordinare îl ocupă ionul clorură.

Doi ani mai târziu, Ali și col. [78] au caracterizat doi complecși ai Cu(II) cu tiosemicarbazona 6-metil-2-formilpiridinei și ioni acetat sau sulfat. Complexul [Cu(6MeFopytsc)(H_2O)(CH_3COO)] are geometrie piramidal-tetragonală distorsionată, în care tiosemicarbazona este monodeprotonată și coordinează la ionul Cu(II) prin setul de atomi NNS. A patra și a cincea poziție de coordinare sunt ocupate de un ion acetat și, respectiv, o moleculă de apă. Complexul [Cu(6MeHFopytsc)(H_2O)(SO_4)]·H_2O, la fel, are geometrie piramidal-tetragonală, în care, tiosemicarbazona nedeprotonată, coordinează la ionul Cu(II) prin setul NNS, iar pozițiile patru și cinci sunt ocupate de un atom de oxigen al ionului sulfat și de un atom de oxigen al unei molecule de apă.

Ali și alții [79] au obținut și caracterizat doi complecși ai Cu(II) cu tiosemicarbazona 6MeHFopytsc, în raport molar de 1:1 sau 1:2. Structura complexului [Cu(6MeFopytsc)(NO_3)(H_2O)]·H_2O este monomerică, iar ionii Cu(II) au numărul de coordinare cinci și geometria piramidal-tetragonală puțin deformată. Tiosemicarbazona monodeprotonată coordinează la ionul Cu(II) prin setul de atomi donori NNS ai tiosemicarbazonei, iar două poziții de coordinare sunt ocupate de un atom de oxigen al unui ion nitrat și de o moleculă de apă. Complexul [Cu(6MeFopytsc)$_2$] are structura monomerică, numărul de coordinare al ionului Cu(II) este șase, geometria fiind octaedrică deformată. În planul ecuatorial al poliedrului cuprului(II) se găsesc atomii de azot piridinic, doi atomi de azot iminici și cel de-al doilea atom de sulf tiolic, iar în poziție axială se află un atom de azot piridinic și un atom de sulf tiolic.

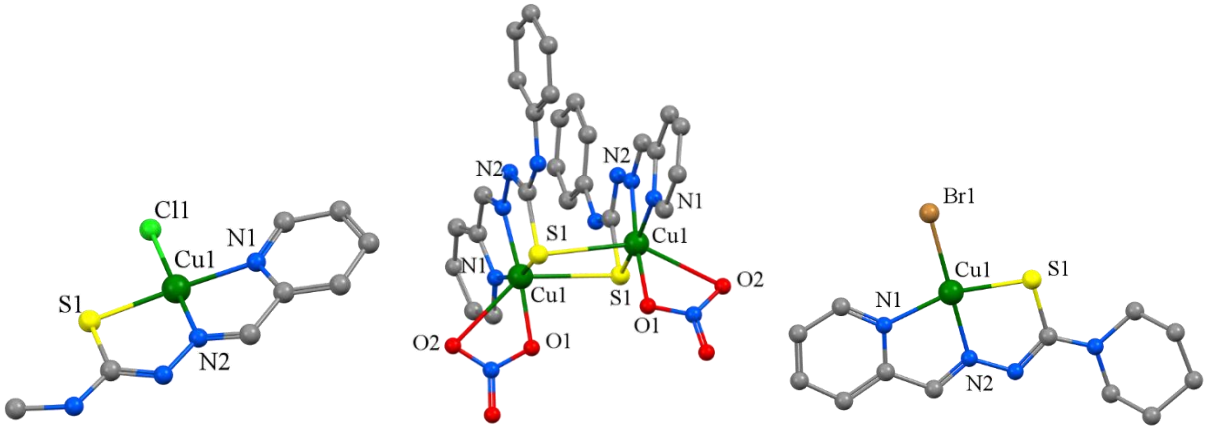
A fost determinată activitatea antifungică a tiosemicarbazonei 6MeHFopytsc și a complecșilor săi de Cu(II) împotriva speciilor de fungi *A. alternata, F. equiseti* și *M. Phaseolina.*

Rezultatele au demonstrat că ligandul inhibă creșterea speciilor de fungi, pe când complecșii sintetizați sunt mai puțin activi decât ligandul necomplexat (Tabelul 1.2).

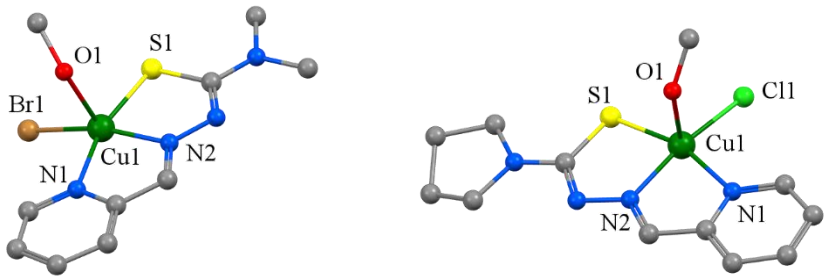
Tabelul 1.2 Rezultatele proprietăților antifungice ale ligandului 6MeHFopytsc și a complecșilor [Cu(6MeFopytsc)(NO_3)(H_2O)]·H_2O și [Cu(6MeFopytsc)$_2$]

Compusul	% de inhibare a creșterii micelelor		
	A. alternata	*F. equisetti*	*M. phaseolina*
6MeHFopytsc	65	59	60
[Cu(6MeFopytsc)(NO_3)(H_2O)]·H_2O	50	40	35
[Cu(6MeFopytsc)$_2$]	43	36	58

Yang și alții [80] au obținut și caracterizat cinci compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei cu diferiți substituenți în poziția 4N (Figura 1.1). Compușii **C1-C3** au geometrie plan-pătrată, formată din setul de atomi donori NNS ai tiosemicarbazonelor și un ion halogenură sau un atom de oxigen al unui ion nitrat în poziția a patra. Compleșii **C4** și **C5** au geometrie piramidal-tetragonală, baza poliedrului de coordinare al ionului Cu(II) este similară cu cea a compușilor **C1-C3**, diferența constând în a cincea poziție de coordinare, care este ocupată de o moleculă de metanol.



C1 CCDC 1015147 **C2** CCDC 1829668 **C3** CCDC 1829670



C4 CCDC 1829669 **C5** CCDC 1829671

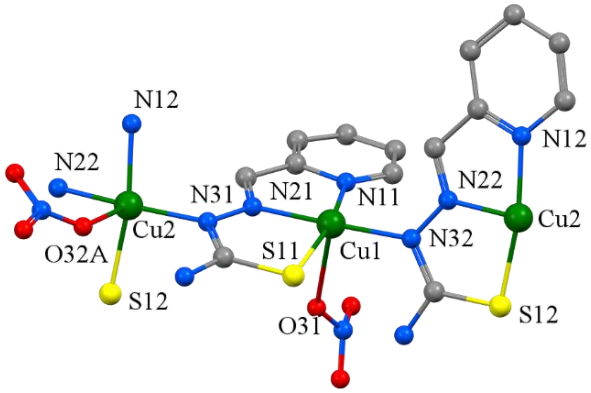
Figura 1.1. Structurile moleculare ale complecșilor [Cu(Fopytsc4X)A], unde A = Cl^-; Br^-; NO_3^-, iar X = metil (C1); fenil (C2); piperidin (C3); dimetil (C4); pirolidin (C5) [80]

Studiul *in vitro* al activității antitumorale a tiosemicarbazonelor și a complecșilor acestora de Cu(II) a fost efectuat pe cinci linii de celule hepatice (MGC80-3, HepG2, SK-OV-3, NCI-H460 și HL-7702). Toți compușii sintetizați au demonstrat o activitate antitumorală cu valori IC_{50} de la 0,84 până la 12,11 μM. S-a observat că, prin introducerea substituenților în poziția 4N a tiosemicarbazonelor (**C2**, **C3**, și **C4**), activitatea anticancer a complecșilor față de celulele MGC80-3 a crescut de 9, 11 sau de 10 ori, corespunzător. Remarcabil că, introducerea a două grupe metil în poziția 4N a tiosemicarbazonelor a dus la mărirea activității anticancer cu mai mult de 14 ori.

West și col. [81] au determinat structurile cristaline a doi complecși pentacoordinați ai Cu(II) care conțin tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei cu diferiți substituenți în poziția 4N. Compușii [Cu(HFopytsc4Chex)Cl_2] și [Cu(HFopytscppz4Me)Cl_2] au o geometrie piramidal-tetragonală cu liganzi clorură în poziție axială, în timp ce în poziție ecuatorială se găsesc atomii donori ai tiosemicarbazonei și un atom de clor. Moleculele de tiosemicarbazonă ale ambilor liganzi sunt aproape planare. În complexul [Cu(HFopytscppz4Me)Cl_2], tiosemicarbazona este în formă tionică.

Waters și alții [82] au caracterizat complexul [Cu(HFopytsc)(H_2O)(ClO_4)$_2$]·2H_2O în care ionii Cu(II) au număr de coordinare șase și geometrie octaedrică. În baza octaedrului se găsește setul NNS de atomi donori ai tiosemicarbazonei și un atom de oxigen al unei molecule de apă, iar pozițiile apicale sunt ocupate de către doi atomi de oxigen ai doi ioni perclorat.

García-Tojal și col. [83] au descris un complex analog al Cu(II) cu ioni nitrat [Cu_2(HFopytsc)$_2$(NO_3)$_2$]. Ionul Cu2 este în înconjurare octaedrică (Figura 1.2), similară cu cea din complexul precedent **C2**, diferența majoră constând în poziția a patra de coordinare din baza octaedrului.



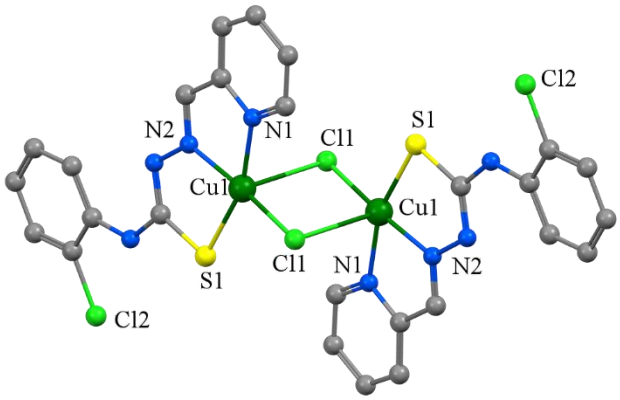
CCDC 1424631

Figura 1.2. Structura moleculară a complexului [Cu_2(NO_3)$_2$(HFopytsc)$_2$] [83]

Această poziție este ocupată de un atom de azot hidrazinic N31, donat de speciile cu geometrie piramidal-tetragonală. Atât speciile octaedrice, cât și cele piramidal-tetragonale sunt asamblate în lanțuri bidimensionale cu ajutorul atomilor de oxigen-punte ai ionilor nitrat, precum și prin intermediul atomilor de azot azometinic (N32 și N31).

Rojo și alții [84] au obținut și caracterizat complecșii: $[Cu(NO_3)(HFopytsc)(H_2O)]NO_3$ și $[Cu(NCS)(Fopytsc)]_2$. Structura compusului $[Cu(NO_3)(HFopytsc)(H_2O)]NO_3$ constă din specii monomerice de cupru(II) cu geometria piramidal-tetragonală distorsionată. Ligandul tridentat, nedeprotonat, coordinează la ionii de cupru(II) prin setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei, în poziție ecuatorială se află un atom de oxigen al unui ion nitrat, iar în poziție apicală este poziționat un atom de oxigen a unei molecule de apă. Structura compusului $[Cu\ (Fopytsc)(NCS)]_2$ constă din entități dimerice non-centrosimetrice care adoptă o geometrie piramidal-tetragonală. În poziție axială se află atomii donori NNS ai tiosemicarbazonei și un atom de azot din ionul tiocianat, iar în poziție apicală se găsește un atom de sulf-punte al tiosemicarbazonei.

Ibrahim și col. [85] au sintetizat un compus coordinativ al Cu(II) cu (4-(2-clorofenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Compusul $[\{Cu(Fopytsc4ClPh)Cl\}_2]$ are o structură dimerică, în care cei doi ioni de Cu(II) sunt conectați între ei prin atomi de clor-punte. Poliedrul de coordinare al ionilor Cu(II) este o piramidă tetragonală puțin deformată (Figura 1.3).

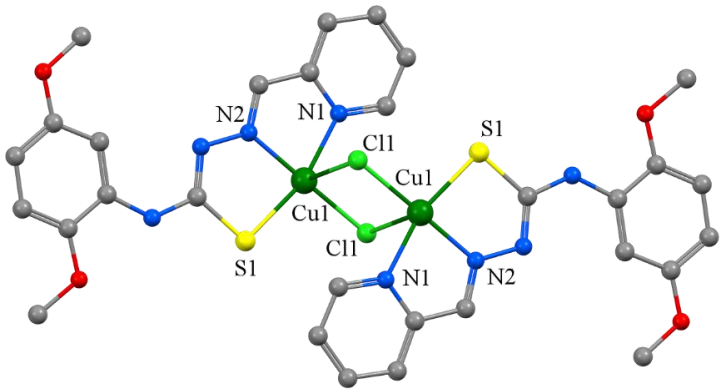


CCDC 1853982

Figura 1.3. Structura moleculară a complexului $[Cu(Fopytsc4PhCl)Cl]_2$ [85]

În aceeași lucrare, a fost determinată activitatea antibacteriană și antifungică a tiosemicarbazonei HFopytsc4ClPh și a complexului $[Cu(Fopytsc4ClPh)Cl]_2$. Ca etalon de măsurare s-a utilizat cloramfenicolul și clotrimazolul - medicamente utilizate în medicină pentru testarea proprietăților antibacteriene și antifungice. Rezultatele au demonstrat că complexul obținut este mai activ decât ligandul liber, însă el nu a prezentat activitate biologică mai înaltă decât cea a etalonului, folosit în medicină.

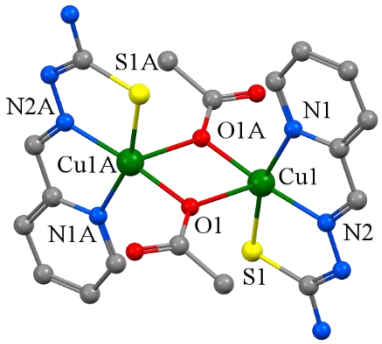
Ibrahim și col. [86] au obținut compusul coordinativ $[CuCl(Fopytsc4Ph2,3dMet)]_2$. Structura cristalină a compusului este dimerică, asamblată prin intermediul ionilor de clor-punte. Poliedrul de coordinare al ionilor Cu(II) este o piramidă-tetragonală, cu setul de atomi donori ai tiosemicarbazonei NNS și un ion clorură în bază și un alt ion clorură din fragmentul vecin în poziție apicală (Figura 1.4). A fost efectuat studiul activității biologice a ligandului și a compusului cuprului(II) cu acesta împotriva unor tulpini de fungi și bacterii. Tiosemicabazona s-a dovedit a fi inactivă, însă, în rezultatul complexării, activitatea crește și, în unele cazuri, a fost comparabilă cu cea prezentată de standardele clotrimazol (antifungic) și cloramfenicol (antibacterian).



CCDC 1812640

Figura 1.4. Structura moleculară a complexului [{Cu(HFopytsc4Ph2,3dMet)Cl}$_2$] [86]

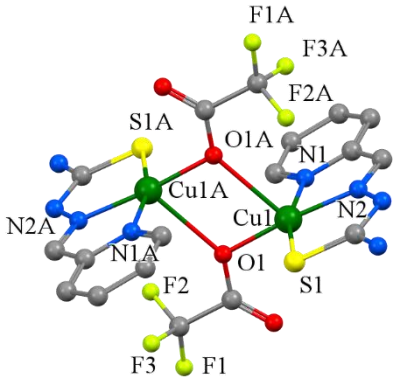
O structură asemănătoare este și cea a unui complex al Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei și ioni acetat (Figura 1.5) descrisă de către Brodie și col. [87]. Diferența constă în asamblarea dimerilor cu ajutorul atomilor de oxigen ai ionilor acetat.



CCDC 1154602

Figura 1.5. Structura moleculară a complexului [{Cu(Fopytsc)(CH_3COO)}$_2$] [87]

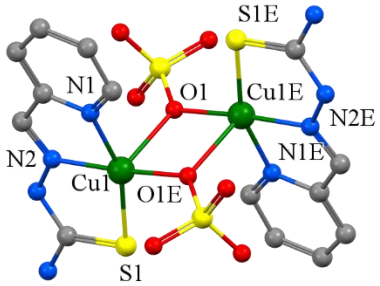
În analogul cu ioni trifluoracetat, $[\{Cu(HFopytsc)(CF_3CO_2)\}_2](CF_3CO_2)_2$, tiosemicarbazona este nedeprotonată, dar formarea dimerilor este similară cu analogul care conține ioni acetat (Figura 1.6) [82].



CCDC 1261213

Figura 1.6. Structura cationului complex $[\{Cu(HFopytsc)(CF_3COO)\}_2]^{2+}$ [82]

Și complexul cu ioni sulfat, $[\{Cu(HFopytsc)(SO_4)\}_2]$ (Figura 1.7), are o structură similară [87] cu cele două precedente.



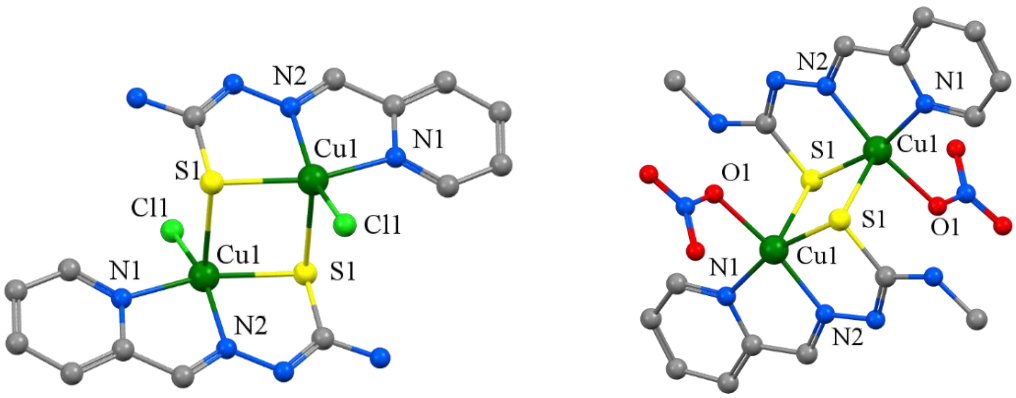
CCDC 1154604

Figura 1.7. Structura moleculară a complexului $[\{Cu(HFopytsc)(SO_4)\}_2]$ [87]

García-Tojal și alții [88] au obținut compușii coordinativi: $[\{Cu(Fopytsc)\}_2(ox)]\cdot 2H_2O$, $[Cu(HFopytsc)(ox)(H_2O)]$, $[\{Cu(HFopytsc)\}_2(ox)][Cu(ox)_2]\cdot 2H_2O$ și $[\{Cu(HFopytsc)\}_2(ox)](NO_3)_2$. Structurile complecșilor $[\{Cu(Fopytsc)\}_2(ox)]\cdot 2H_2O$ și $[\{Cu(HFopytsc)\}_2(ox)](NO_3)_2$ conțin entități dimerice de ioni Cu(II) cu geometria piramidal-tetragonală distorsionată. Ionul metalic coordinează atomii donori ai tiosemicarbazonei tridentate NNS și doi atomi de oxigen din ionii oxalat $C_2O_4^{2-}$ (ox). Tiosemicarbazona se află în formă monodeprotonată în compusul $[\{Cu(Fopytsc)\}_2(ox)]\cdot 2H_2O$, și nedeprotonată în compusul $[\{Cu(HFopytsc)\}_2(ox)](NO_3)_2$. Complexul $[Cu(HFopytsc)(ox)(H_2O)]$ are structură monomerică, în care ionul Cu(II) are geometrie piramidal-tetragonală. Baza piramidei o formează cei trei atomi donori ai tiosemicarbazonei, în poziție ecuatorială se află un atom de oxigen donor al ionului oxalat, iar poziția apicală este ocupată de o moleculă de apă. Compusul $[\{Cu(HFopytsc)\}_2(ox)][Cu(ox)_2]\cdot 2H_2O$ conține atât specii cationice dinucleare, analoge cu cele descrise pentru compusul $[\{Cu(HFopytsc)\}_2(ox)](NO_3)_2$, cât și anioni complecși $[Cu(ox)_2]^{2-}$.

García-Tojal și col. [89] au caracterizat structural o serie de compuși coordinativi ai Cu(II) cu formula generală [{Cu(Fopytsc)X}$_2$], unde X = $HCOO^-$, NO_2^-, $CH_3CH_2COO^-$. Structurile acestor compuși constau din dimeri centrosimetrici care conțin ioni Cu(II), având poliedrul de coordinare sub formă de piramidă-pătrată deformată. În poziție ecuatorială sunt plasați atomii NNS ai ligandului tridentat și un atom de oxigen al ligandului X, iar în poziție axială se poziționează un atom de sulf-punte de la o moleculă vecină. Spre deosebire de structurile precedente, asamblarea dimerilor are loc prin atomi de sulf tiolic. În compusul [{Cu(Fopytsc)CH_3CH_2COO}$_2$], ionii Cu(II) adoptă o geometrie piramidal-tetragonală. Tiosemicarbazona monodeprotonată tridentată coordinează la centrul metalic prin atomii NNS, iar un atom de oxigen al anionului propionat servește ca punte între doi ioni Cu(II) diferiți.

Liang și alții [90] au caracterizat structural doi compuși coordinativi ai Cu(II), [Cu(Fopytsc)Cl]$_2$ și [Cu(Fopytsc4Me)NO_3]$_2$ (Figura 1.8). Ambii complecși sunt dimerici, asamblați cu ajutorul atomilor de sulf tiolici din fragmentul vecin [Cu(Fopytsc)X], generat prin simetrie. Ionii Cu(II) au geometria piramidă-tetragonală deformată, baza poliedrului de coordinare fiind formată de setul de atomi donori ai tiosemiarbazonei NNS și un ion de clor pentru compusul [Cu(Fopytsc)Cl]$_2$ (sau un atom de oxigen a grupei NO_3^- pentru compusul [Cu(Fopytsc4Me)NO_3]$_2$), iar în poziție axială se află un atom de sulf de la o unitate simetrică vecină [Cu(Fopytsc)X]. O diferență majoră între structurile acestor doi complecși este prezența unei legături coordinative slabe între Cu(II) cu cel de al doilea atom de oxigen al ionului NO_3^-, astfel numărul de coordinare a ionului Cu(II) este șase, iar geometria - octaedrică deformată.



A) CCCD 993235 B) CCDC 993280

Figura 1.8. Structurile moleculare ale complecșilor [Cu(Fopytsc)Cl]$_2$ (A) și [Cu(Fopytsc4Me)NO_3]$_2$ (B) [90]

Rezultatele activității anticancer au demonstrat că substanțele inițiale nu prezintă activitate semnificativă, pe când complecșii obținuți manifestă o citotoxicitate înaltă împotriva diferitor celule canceroase. Cea mai înaltă activitate anticancer a prezentat-o complexul

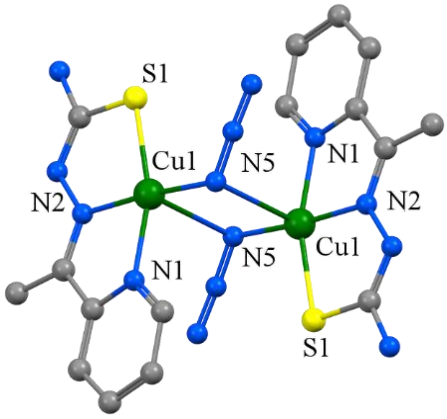
$[Cu(Fopytsc4Me)NO_3]_2$, fapt explicat prin creșterea lipofilicității acetuia datorită introducerii substituentului CH_3 în poziția 4N.

Modificând reagenții și condițiile de reacție, García-Tojal și alții [91] au obținut trei complecși ai Cu(II) cu tiosemicarbazona și 4-metiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Structura complexului $[Cu(Fopytsc4Me)(SO_4)]$ este monomerică, poliedrul de coordinare al ionilor Cu(II) este o piramidă tetragonală, în baza piramidei aflându-se atomii NNS ai tiosemicrbazonei și un atom de oxigen al ionului sulfat. A cincea poziție de coordinare este ocupată de o moleculă de apă. Complexul $\{[Cu(Fopytsc)(H_2O)Cu(Fopytsc)(SO_4)]\}_n$ este polimeric, asamblat cu ajutorul atomilor de sulf tiolici, care se poziționează în vârful piramidei tetragonale. În poziție ecuatorială, se află setul de atomi NNS ai tiosemicarbazonei și un atom de oxigen al unui ion SO_4^{2-}. Complexul $[Cu(Fopytsc)(H_2O)(SO_4)Cu(Fopytsc)]$ are o structură dimerică, asamblat prin punți mixte (S-tiolic și printr-un atom de oxigen al ionului SO_4^{2-}).

García-Tojal și col. în lucrarea [92] au descris complexul $[Cu_2(Fopytsc4Me)_2(NO_3)](OH)\cdot 5H_2O$, care este asamblat cu ajutorul punților mixte (S, O) între ionii Cu(II). Complexul în acest caz este cationic, format din entități de $[Cu(Fopytsc)]^+$ unite prin doi atomi de oxigen de la ionul nitrat, și prin ionii de sulf de la fragmentul tiosemicarbazidic. În acest caz, ionul NO_3^- se comportă ca ligand bidentat-punte. Numărul de coordinare al ionului Cu(II) este cinci, iar geometria - piramidal-pătrată distorsionată.

1.2 Compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazone ale 2-acetilpiridinei și derivaților ei

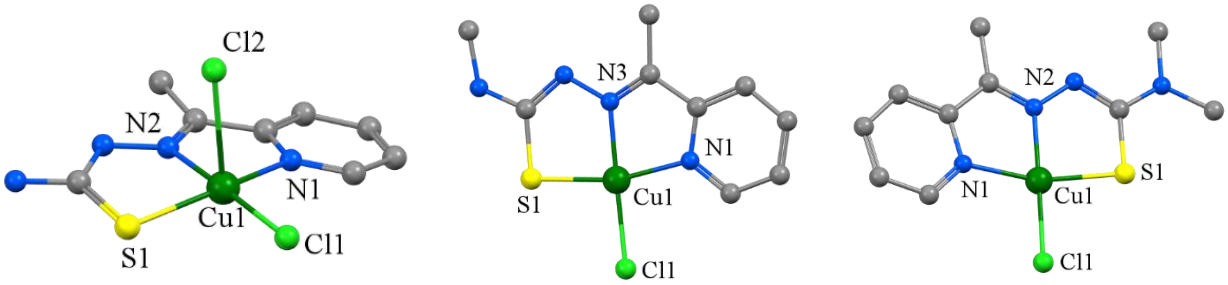
Într-un studiu recent, Choudhury și col. [93] au sintetizat și caracterizat un compus coordinativ al Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Complexul $[\{Cu(HAcpytsc)\}_2(N_3)_2]$ este un dimer centrosimetric, asamblat prin intermediul a doi anioni azido (Figura 1.9). A fost determinat că $[Cu(HAcpytsc)_2(N_3)_2]$ prezintă activitate antiproliferativă *in vitro* față de celulele canceroase AGS și A549. Rezultatele au arătat o creștere semnificativă a procentului de celule pozitive pentru anexină, un marker al apoptozei. În grupul de control AGS, procentul de celule pozitive pentru anexină a fost de 5,14% ± 0,04%. În grupurile tratate cu complexul $[\{Cu(HAcpytsc)\}_2(N_3)_2]$, procentul de celule pozitive pentru anexină a crescut până la 23,2% ± 2,2%. În grupul de control A549, procentul de celule pozitive pentru anexină a fost de 3,88% ± 0,04%. În grupurile tratate cu complexul $[\{Cu(HAcpytsc)\}_2(N_3)_2]$, procentul de celule pozitive pentru anexină a crescut până la 13,8% ± 1,2%.



CCDC 1009512

Figura 1.9. Structura moleculară a complexului [{Cu(HAcpytsc)}$_2$(N$_3$)$_2$] [93]

Qi și alții [94] au obținut trei compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei (Figura 1.10). În structura [Cu(HAcpytsc)Cl$_2$], tiosemicarbazona se află în formă nedeprotonată, iar ionii Cu(II) au geometeria piramidal-tetragonală. Baza piramidei este formată din atomii donori ai tiosemicarbazonei (NNS) și un ion clorură. În vârful piramidei se află un alt ion clorură. În complecșii [Cu(Acpytsc4Me)Cl] și [Cu(Acpytsc4dMe)Cl], tiosemicarbazona este monodeprotonată, iar ionii Cu(II) au geometria plan-pătrată.



A) CCDC 1976432 B) CCDC 969493 C) CCDC 1055568

Figura 1.10. Structurile moleculare ale complecșilor [Cu(HAcpytsc)Cl$_2$] (A), [Cu(Acpytsc4Me)Cl] (B), și [Cu(Acpytsc4dMe)Cl] (C) [94]

Rezultatele activității anitibacteriene și antifungice au demonstrat că, în aceleași condiții experimentale, compușii cordinativi sintetizați sunt mai activi decât liganzii necomplexați. Complecșii de Cu(II) au fost mai activi față de bacteriile Gram-negative, comparativ cu tulpinile Gram-pozitive. Tiosemicarbazona HAcpytsc4dMe a manifestat activitate anticancer mai înaltă ca liganzii HAcpytsc și HAcpytsc4Me.

În lucrarea lui Kurup și col. [95] sunt descriși patru complecși ai Cu(II) cu 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Compușii [Cu(Acpytsc4Me)Cl], [Cu(Acpytsc4Me)I] și [Cu(Acpytsc4Me)OAc]·H$_2$O au o geometrie plan-pătrată formată din setul de atomi NNS ai

tiosemicarbazonei deprotonate, al patrulea loc de coordinare fiind ocupat de o grupare anionică: $Cl^-/I^-/OAc^-$. Compusul $[Cu(\mu\text{-}SAcpytsc4Me)(NCS)]_2 \cdot DMSO$ reprezintă un dimer centrosimetric, asamblat prin atomi de sulf tiolici. Fiecare ion Cu(II) coordinează un atom de azot terminal al ionului tiocianat, atomii de azot iminic și piridinic, generând o geometrie piramidal-tetragonală, iar molecula de DMSO nu este implicată în coordinare.

Choudhury și alții [96] au obținut și caracterizat doi compuși coordinativi ai Cu(II) cu 4-metil și 4-etiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Structura complexului $[Cu(Acpytsc4Me)(\mu\text{-}SCN)]_n(NO_3)_2$ este monomerică, poliedrul de coordinare al ionului Cu(II) este o piramidă-tetragonală, în care tiosemicarbazona tridentată coordinează la ionul central prin setul de atomi donori NNS, două poziții de coordinare fiind ocupate de atomii de azot și de sulf ai doi anioni NCS^- diferiți. Structura compusului $[Cu_2(\mu\text{-}SCN)(SCN)(Acpytsc4Et)_2](NO_3)$ este dimerică, care conține doi ioni Cu(II) și, ambii având geometrii piramidal-tetragonale. Poliedrul de coordinare al unui ion Cu(II) este format din atomii de azot și de sulf ai unui fragment de tiosemicarbazonă și un atom de sulf din alt fragment de tiosemicarbazonă, generat prin simetrie, și un atom de azot din anionul tiocianat. Celălalt ion Cu(II) coordinează doi atomi de azot de la tiosemicarbazonă și alți doi atomi de la anioni NCS^- diferiți, precum și un atom de sulf care servește cu rol de punte între doi ioni Cu(II).

Rezultatele testului MTT pentru compusul $[Cu(Acpytsc4Me)(\mu\text{-}SCN)]_n(NO_3)_2$ au demonstrat o rată de inhibare mai înaltă de 50% la concentrația de 5,0 μg/ml pentru AGS și 1,0 μg/ml pentru A549. Pentru complexul $[Cu_2(\mu\text{-}SCN)(SCN)(Acpytsc4Et)_2](NO_3)$ rata de inhibare este mai mare de 50% pentru ambele linii celulare, adică aproximativ 1,0 μg/mL. Valorile IC_{50} sunt 11,098 μM și 2,20 μM (AGS și A549) pentru compusul $[Cu(Acpytsc4Me)(\mu\text{-}SCN)]_n(NO_3)_2$ și 2,34 μM și 2,34 μM (AGS și A549) pentru compusul coordinativ $[Cu_2(\mu\text{-}SCN)(SCN)(Acpytsc4Et)_2](NO_3)$.

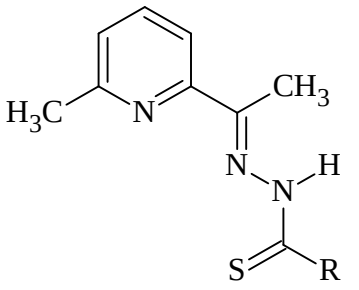
Ravoof și alții [97] au obținut și caracterizat compușii $[Cu(sac)(HAcpytsc4Me)]_2$ și $[Cu(sac)(HAcpytsc4Et)]_2$, obținuți în urma interacțiunii zahariatului de Cu(II) cu 4-metil și 4-etil-tiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei. Datele spectroscopice au demonstrat că bazele Schiff s-au comportat ca liganzi donori tridentați care coordinează prin intermediul unui atom de azot-piridinic, azot-iminic și printr-un atom de sulf-tiolic. Datele magnetice au indicat o geometrie piramidal-pătrată a ionilor Cu(II), iar valorile conductivității electrice au arătat că complecșii sunt neelectroliți în DMSO. Ambii compuși au citotoxicitate înaltă împotriva celulelor de cancer MCF-7 (IC_{50}=0,3 μM pentru $[Cu(sac)(HAcpytsc4Me)]_2$ și IC_{50}=0,41 μM pentru $[Cu(sac)(HAcpytsc4Et)]_2$) și MDA-MB-231 (IC_{50}=0,33 μM pentru $[Cu(sac)(HAcpytsc4Me)]_2$ și

IC_{50}=0,46 μM pentru [Cu(sac)(HAcpytsc4Et)]$_2$) comparativ cu bazele Schiff necoordinate (IC_{50}>5,0 μM MCF-7 și MDA-MB-231).

Lewis și col. [98] au descris doi compuși coordinativi ai Cu(II) cu 4-metil- și 4-etiltiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei. Datele spectrale au demonstrat că liganzii coordinează la ionul central prin atomii de azot-iminic, azot-piridinic și printr-un atom de sulf, a patra poziție de coordinare fiind ocupată de anionul clorură. Rezultatele activității biologice au arătat că compușii coordinativi ai Cu(II) inhibă complet acțiunea enzimei Topo-IIα la 10 μM, pe când liganzii necomplexați reușesc să inhibe semnificativ enzima numai la 100 μM. Experimentele ulterioare au demonstrat că IC_{50} variază de la 300 nM la 7 μM pentru complecșii de Cu(II), pe când valorile IC_{50} a tiosemicarbazonelor libere sunt > 75 μM. Ulterior, rezultatele testelor MTT au demonstrat că complecșii sintetizați au activitate antiproliferativă cu GI_{50} de la 0,7 până la 6 μM pentru celulele SK-BR-3 și de la 2 până la 12 μM pentru celulele MCF-7.

Lobana și alții [99] au caracterizat o serie de compuși coordinativi ai Cu(II) cu formulele generale [Cu(Acpytsc)X], [Cu(Acpytsc4Me)X], [Cu(Acpytsc4Et)X], și [Cu(Acpytsc4Ph)X] unde (X^- = Cl, Br, I). În toți complecșii ionii Cu(II) au geometria plan-pătrată puțin distorsionată. Trei poziții de coordinare sunt ocupate de atomii donori ai tiosemicarbazonei (NNS), iar al patrulea loc de coordinare este ocupat de ionii halogenură (Cl^-, Br^- sau I^-). A fost demonstrat că activitatea biologică a complecșilor sintetizați depinde de natura substituentului R din poziția 4N a tiosemicarbazonelor. Astfel, s-a observat că activitatea descrește conform șirului Et > Me > Ph împotriva speciei *Staphylococcus aureus* (MTCC 740), iar complecșii [Cu(Acpytsc4Et)Cl], [Cu(Acpytsc4Me)Br], [Cu(Acpytsc4Et)Br] și [Cu(Acpytsc4Et)I] au avut zona de inhibare în intervalul 26-28 mm și valorea CMI în intervalul 5-10 mg/mL. Împotriva tulpinei *Salmonella typhimurium 2* (MTCC1251) tendința descreșterii activității a variat conform șirului Et > Me > Ph. Compușii [Cu(Acpytsc4Et)Cl], [Cu(Acpytsc4Me)Br] și [Cu(Acpytsc4Me)I] au avut zona de inhibare în intervalul 22-26 mm și cea mai mică valoare CMI = 10 mg/mL în timp de pentru *Candida albicans* (MTCC227) activitatea descrește conform șirului Et > Me > Ph.

West și col. [100] au descris sinteza unor complecși ai Cu(II) cu tiosemicarbazonele 4N-substituite ai 6-metil-2-acetilpiridinei (R = metil-, etil-, dimetil-, dietil-, dipropil, 3-piperidinil- și 3-hexametileniminil) (Figura 1.11). A fost demonstrat că ionul Cu(II) formează trei legături coordinative cu baza Schiff (NNS) și două legături coordinative cu doi ioni de clor.



R=NHMe (6MeHAcpytsc4Me)
R=NHEt (6MeHAcpytsc4Et)
R=NMe_2 (6MeHAcpytsc4dMe)
R=NEt_2 (6MeHAcpytsc4dEt)
R=NPr_2 (6MeHAcpytsc4dPr)
R=$N(CH_2)_5$ (6MeHAcpytsc4pip)
R=$N(CH_2)_6$ (6MeHAcpytsc4hexim)

Figura 1.11. Formula generală de structură a tiosemicarbazonelor 4N substituite ale 6-metil-2-acetilpiridinei

Rezultatele testării antifungice au demonstrat că majoritatea tiosemicarbazonelor nu prezintă activitate asupra speciei *Aspergillus niger*. Bazele Schiff și compușii lor de Cu(II) s-au dovedit a fi activi împotriva speciei *Paecilomyces variotii*, cu excepția [Cu(6MeHAcpytsc4Me)Cl_2. Cea mai înaltă activitate a manifestat-o tiosemicarbazona 6MeHAcpytsc4Me și compușii cuprului(II) cu 6MeHAcpytsc4dPr, 6MeHAcpytsc4pip și 6MeHAcpytsc4hexim. La o concentrație de 200 μg/cm³, complecșii [Cu(6MeHAcpytsc4dPr)Cl], [Cu(6MeHAcpytsc4pip)Cl] și [Cu(6MeHAcpytsc4hexim)Cl] au prezentat zone de inhibiție a creșterii speciei *Paecilomyces variotii* de 21,0, 22,3 și, respectiv, 25,8 cm.

Bernhardt și alții [101] au descris și caracterizat compușii [Cu(Acpytsc4dMe)(OAc)] și [Cu(Acpytsc4dMe)$_2$]. Structura compusului [Cu(Acpytsc4dMe)(OAc)] este monomerică în care ionul metalic are numărul de coordinare patru și o geometrie plan-pătrată. Baza Schiff tridentată coordinează prin atomii NNS, a patra poziție de coordinare fiind ocupată de un atom de oxigen al grupării acetat (OAc). Structura compusului [Cu(Acpytsc4dMe)$_2$] include două molecule de tiosemicarbazonă cu aceleași lungimi și unghiuri de legătură, astfel ionul Cu(II) se află în înconjurare octaedrică alungită. Baza Schiff și compușii sintetizați au fost testați pe celule de neuroepiteliom SK-N-MC. A fost observat că, după 24 ore de incubare, ligandul HAcpytsc4dMe are activitate antiproliferativă înaltă (IC_{50}=0,29$\pm$0,02 μM), iar compușii s-au dovedit a fi mai activi decât ligandul liber. După 72 ore de incubare, activitatea antiproliferativă a fost și mai înaltă decât după 24 ore. Cea mai mare activitate antiproliferativă a prezentat-o compusul [Cu(Acpytsc4dMe)(OAc)] cu (IC_{50}=0,12$\pm$0,04 μM) după o incubare de 24 sau 72 ore.

Bhoon și col. [102] au descris un șir de compuși coordinativi ai Cu(II) cu formula generală [Cu(Acpytsc4dMe)X], unde X^- = F^-, Cl^-, Br^-, I^-, OAc^-, NO_3^-. Ionul metalic are numărul de coordinare patru și geometrie plan-pătrată. Trei poziții de coordinare sunt ocupate de atomii donori (NNS) ai tiosemicarbazonei tridentate, iar al patrulea loc de coordinare este ocupat de diferiți anioni F^-, Cl^-, Br^-, I^-, OAc^- sau NO_3^-.

West și alții [103] au obținut și caracterizat complecșii [Cu(Acpytsc4dMe)X], [Cu(Acpytsc4dEt)X], [Cu(Acpytsc4dPr)X], unde X^- = Cl^-, Br^-. Structurile compușilor sunt asemănătoare celor precedente, baza Schiff coordinează la ionul Cu(II) printr-un atom de azot iminic, azot piridinic și printr-un atom de sulf tiolic ai tiosemicarbazonelor, în timp ce a patra legătură de coordinare se formează între ionul central și un anion Cl^- sau Br^-. Bazele Schiff: HAcpytsc4dMe, HAcpytsc4dEt și HAcpytsc4dPr și complecșii Cu(II) cu acestea au fost testate asupra tulpinilor *Aspergillus niger* și *Paecilomyces variotii*. Rezultatele au demonstrat că complecșii obținuți manifestă activitate antifungică mai înaltă decât liganzii necomplexați, precum și decât nistatina - etalon folosit în medicină.

În rezultatul reacției dintre 4-feniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și clorura de Cu(II), în prezența tiocianatului de potasiu, a fost obținut complexul{[Cu(HAcpytsc4Ph)(SCN))-$(NCS)_2$Cu(HAcpytsc4Ph)(SCN)]}·$(H_2O)_2$ (Figura 1.12) [73].

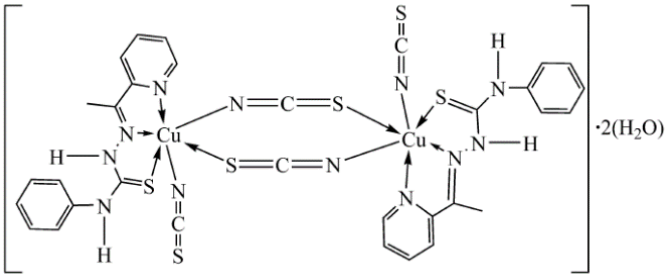
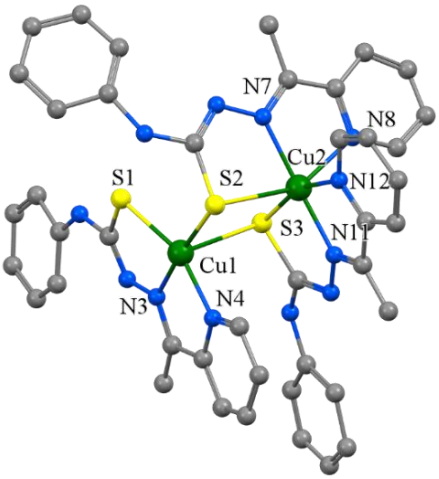


Figura 1.12. Schema generală a legăturilor în compusul {[Cu(HAcpytsc4Ph)(SCN)(NCS)$_2$Cu(HAcpytsc4Ph)(SCN)]}·(H$_2$O)$_2$ [73]

Cu ajutorul spectroscopiei IR a fost demonstrat că tiosemicarbazona tridentată coordinează la ionul metalic printr-un atom de azot iminic, azot piridinic și prin atomul de sulf. Apariția unei benzi suplimentare la 1560 cm^{-1} δ(O-H) confirmă prezența moleculelor de apă în complex, iar banda scindată de la 2150 cm^{-1} se datorează prezenței a două moduri de coordinare a grupei SCN^- în complex. Numărul de coordinare al ionilor Cu(II) a fost presupus a fi șase, iar poliedrul de coordinare - octaedru.

La interacțiunea aceluiași ligand cu percloratul de Cu(II) a fost obținut complexul $[Cu_2(Acpytsc4Ph)_3]ClO_4$ [104]. Acesta este format dintr-un un anion perclorat și un cation dinuclear $[Cu_2(Acpytsc4Ph)_3]^+$, asamblat prin intermediul atomilor de sulf-punte (Figura 1.13).



CCDC 939604

Figura 1.13. Structura moleculară a complexului $[Cu_2(Acpytsc4Ph)_3]ClO_4$ [104]

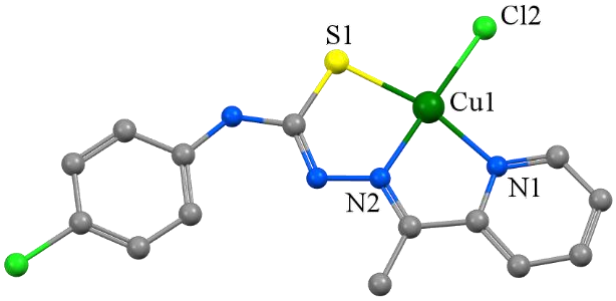
Structura cationului $[Cu_2(Acpytsc4Ph)_3]^+$ este dimerică, în care doi ioni de Cu(II) au poliedre de coordinare diferite. Astfel, ionul Cu1 are geometrie piramidal-tetragonală, trei poziții de coordinare din bază fiind ocupate de atomii donori (NNS) ai unei molecule de tiosemicarbazonă, iar în a patra poziție de coordinare se află atomul de sulf S2 al unei alte molecule de tiosemicarbazonă din sfera de coordinare a ionului vecin Cu2. Poziția apicală este ocupată de un alt atom de sulf S3. Poliedrul de coordinare al ionului Cu2 este un octaedru, în baza căruia se află doi atomi de azot (N7, N8) și un atom de sulf (S2) al unei molecule de tiosemicarbazonă și un atom de azot iminic (N11) din altă moleculă de tiosemicarbazonă, iar în pozițiile axiale se află un atom de sulf (S3) și un atom de azot piridinic (N12).

Rezultatele activității antibacteriene au demonstrat că compusul $[Cu_2(Acpytsc4Ph)_3]ClO_4$ este mai activ decât ligandul HAcpytsc4Ph. Diametrul zonei de inhibiție a compusului este de 10-21 mm și CMI = 62,5-500 µg/mL împotriva *B. subtilis*, în timp ce tiosemicarbazona necomplexată prezintă diametrul zonei de inhibiție de 8 mm și CMI = 1000 µg/mL împotriva aceleiași tulpini.

În același articol [104], au fost efectuate cercetări și asupra *Carcinomului hepatocelular uman* HepG2, iar rezultatele au demonstrat o activitate antiproliferativă semnificativă împotriva celulelor HepG2 la o concentrație mică (IC_{50} = 0,19±0,06 µM). S-a observat că compusul $[Cu_2(Acpytsc4Ph)_3]ClO_4$ este de 113 ori mai activ decât tiosemicarbazona HAcpytsc4Ph și de 28 de ori mai citotoxic decât mitoxantrona - medicament antitumoral folosit ca etalon în medicină.

Moradi-Shoeili și col. [105] au descris un compus cu structură monomerică, [Cu(Acpytsc4pClPh)Cl, în care ionii Cu(II) au geometria plan-pătrată (Figura 1.14). Complexul [Cu(Acpytsc4pClPh)Cl] a prezentat o activitate antimicrobiană mai sporită împotriva tulpinelor Gram-pozitive *M. luteus* (25±1) și *S. aureus* cu diametrul zonei de inhibiție (18,33±1,52 mm)

comparativ cu ligandul necomplexat. Tiosemicarbazona necoordinată a avut cea mai mare activitate împotriva tulpinelor *P. aeruginosa* (10,33±0,58 mm) și *E. coli* (12,33±0,58 mm). Ligandul HAcpytsc4pClPh și complexul [Cu(Acpytsc4pClPh)Cl] s-au dovedit a fi mai activi decât Penicilina G (etalon de măsurare a activității bactericide) doar împotriva tulpinei *B. subtilis*.



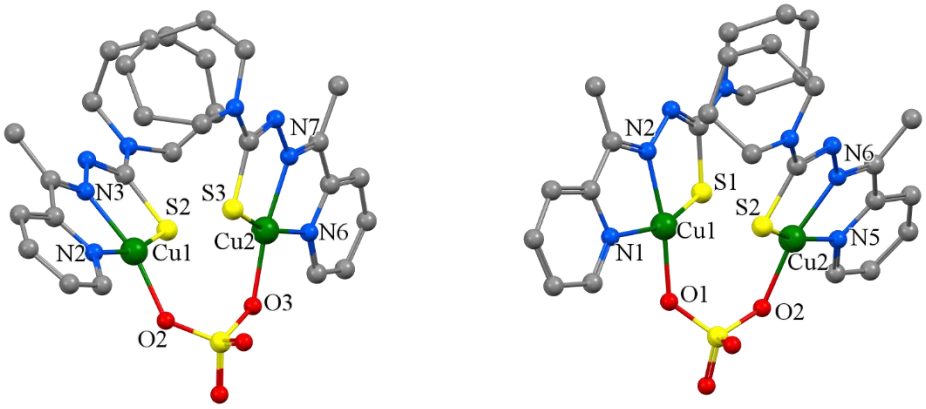
CCDC 1544512

Figura 1.14. Structura moleculară a complexului [Cu(Acpytsc4pClPh)Cl] [105]

Beraldo și alții [106] au obținut și caracterizat un șir de complecși ai Cu(II) cu 4N-orto, 4N-meta și 4N-para-tolil- tiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei. Geometria compusului [Cu(HAcpytsc4mT)Cl] este plan-pătrată, în care trei poziții de coordinare sunt ocupate de atomii (NNS) ai tiosemicarbazonei, iar în a patra poziție de coordinare se află un ion de clor. Rezultatele studiului *in vitro* al activității antimicrobiene ale tiosemicarbazonelor necomplexate și a compușilor lor de Cu(II) au demonstrat că după coordinare CMI scade de la 225 la 1478 μM/L pentru tiosemicarbazone și de la 5 la 30 μM/L pentru complecși împotriva tulpinei *Salmonella typhimurium* și de la 0,7-26 la 0,3-7 μmol/L împotriva tulpinei *C. albicans.*

West și col. [107] au descris structura a doi complecși binucleari ai Cu(II), [{Cu(Acpytsc4hexim)}$_2$SO$_4$]·DMF (Figura 1.15A) și [{Cu(Acpytsc4pip)}$_2$SO$_4$]·CHCl$_3$ (Figura 1.15B). În ambii complecși, numerele de coordinare ale ionilor Cu(II) sunt patru, geometria fiind plan-pătrată. Tiosemicarbazonele tridentate monodeprotonate coordinează la ionul central prin atomii NNS, iar în poziția a patra se află câte un un atom se sulf de la un anion sulfat, care se comportă ca ligand bidentat punte între cei doi ioni de Cu(II).

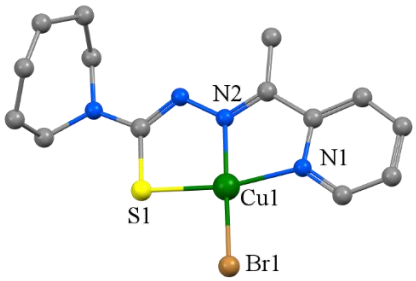
West și col. [108] au obținut și caracterizat complexul [Cu(Acpytsc4hexim)Br] în care ionii Cu(II) au, la fel, înconjurare plan-pătrată. Tiosemicarbazona monodeprotonată este tridentată, coordinând la ionul central Cu(II) prin intermediul unui atom de azot piridinic N(1), unui atom de azot iminic N(2) și printr-un atom de sulf tiolic. Iar al patrulea loc de coordinare este ocupat de un ion de brom (Figura 1.16).



CCDC 1148133 CCDC 1148134

A B

Figura 1.15. Structurile moleculare ale complecșilor [{Cu(Acpytsc4hexim)}$_2$SO$_4$]·DMF (A) și [{Cu(Acpytsc4pip)}$_2$SO$_4$]·CHCl$_3$ (B) [107]



CCDC 1292702

Figura 1.16. Structura moleculară a complexului [Cu(Acpytsc4hexim)Br] [108]

West și col. [109] au caracterizat doi complecși ai Cu(II) cu piperidinil- și hexametileniminiltiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei. Bazele Schiff acționează ca liganzi tridentați, care coordinează la ionul Cu(II) prin setul clasic de atomi NNS, iar a patra poziție de coordinare este ocupat de ionul Br^-. Tiosemicarbazonele și compușii obținuți au fost testați pe două specii de fungi: *Aspergillus niger*, și *Paecilomyces variotii* (Tabelul 1.3).

Tabelul 1.3 Rezultatele testărilor antifungice ale liganzilor și ale compușilor coordinativi ai Cu(II) și Ni(II), exprimată prin diametrul zonei de inhibiție ([b]mm) ([a]µg /cm^3) (6,0 = nu inhibă)

Compusul	200[a]	400	600	1000	1600
Aspergillus niger					
HAcpytsc4pip	6.0[b]	6.0	6.0	7.3	7.7
[Cu(Acpytsc4pip)Br]	15.6	16.4	18.6	19.8	19.3
HAcpytsc4hexim	7.7	8.3	9.5	10.5	10.8
[Cu(Acpytsc4hexim)Br]	18.8	17.8	21.7	21.8	22.7
Paecilomyces variotii					
HAcpytsc4pip	6.0	6.0	6.0	9.8	16.8

[Cu(Acpytsc4pip)Br]	30.2	32.5	33.5	34.3	34.8
HAcpytsc4hexim	7.8	12.2	16.5	17.3	19.2
[Cu(Acpytsc4hexim)Br]	25.3	26.0	26.2	26.3	26.3

Rezultatele demonstrează că activitatea antifungică a compușilor coordinativi este mai înaltă decât a tiosemicarbazonelor necoordinate.

1.3 Compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazone ale 2-benzoilpiridinei și derivaților ei

Gupta și alții [110] au obținut o serie de compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Tiosemicarbazona necomplexată și compușii obținuți au fost testați *in vitro* pe două specii bacteriene: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* și pe două specii de fungi: *Candida parapsilosis* și *Candida krusei.* Rezultatele sunt prezetate în tabelele 1.4 și 1.5.

Tabelul 1.4 Rezultatele activității antibacteriene a ligandului HBzpytsc și a complecșilor săi de Cu(II)

Compusul	Concentrația, μg/mL	*E. coli*, mm	*S.aureus*, mm
HBzpytsc	0,005	NA	10
	0,050	10	14
	0,500	14	17
Cu(Bzpytsc)OAc	0,005	NA	12
	0,050	19	19
	0,500	20	23
Cu(Bzpytsc)SO_4	0,005	NA	22
	0,500	27	28
Cu(Bzpytsc)NO_3	0,005	19	28
	0,500	27	23
Cu(Bzpytsc)Cl_2	0,005	14	13
	0,500	18	17

Tabelul 1.5 Rezultatele activității antifungice a ligandului HBzpytsc și a complecșilor săi de Cu(II)

Compusul	Concentrația, μg/mL	*C. krusei*, mm	*C. parapsilosis*, mm
HBzpytsc	0,005	10	-
	0,050	15	10
	0,500	17	17
Cu(Bzpytsc)OAc	0,005	12	12
	0,050	19	16
	0,500	21	18
Cu(Bzpytsc)SO_4	0,005	10	11
	0,500	12	15
Cu(Bzpytsc)NO_3	0,005	12	11
	0,500	20	18
Cu(Bzpytsc)Cl_2	0,005	14	13
	0,500	18	17

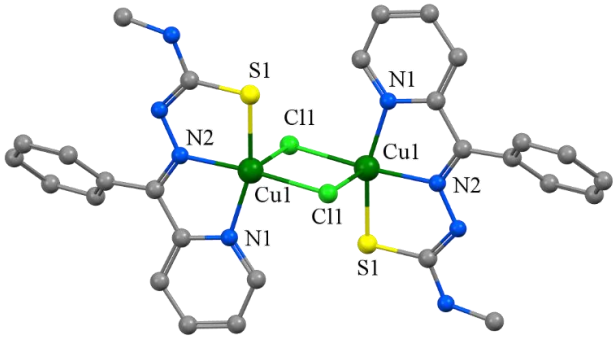
Rezultatele au demonstrat că activitățile antibacteriene și antifungice ale tiosemicarbazonelor cresc în rezultatul complexării.

Ndifon și col. [111] au caracterizat compusul $[Cu(Bzpytsc)(NO_3)]\cdot H_2O$. Datele spectroscopiei IR au demonstrat că ligandul coordinează la ionii metalici prin atomii de azot azometinic și piridinic, precum și prin atomul de sulf pentru a forma un sistem chelat tridentat. Studiile antibacteriene au demonstrat că complexul $[Cu(Bzpytsc)(NO_3)]\cdot H_2O$ manifestă o activitate înaltă împotriva tulpinilor de *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (ATCC 33591) cu CMI = 3,9 μg/mL în comparație cu standardul Gentamicin (CMI=4 μg/mL).

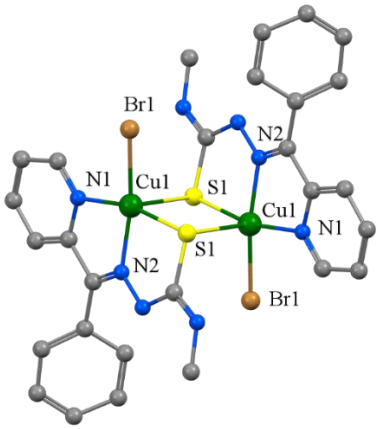
Ghosh și alții [112] au obținut complexul $[Cu(Bzpytsc4Me)(2\text{-}HBzpy)]ClO_4$. Tiosemicarbazona HBzpytsc4Me este deprotonată și coordinează la ionul Cu(II) prin atomii de azot piridinic (N1 și N2), azot iminic (N3) și prin sulf tiolic (S1). Ionul central Cu(II) are o geometrie plan-pătrată distorsionată. Cel mai probabil, 2-benzoilpiridina (2-HBzpy) din sfera de coordinare a apărut ca rezultat al hidrolizei 4-metiltiosemicarbazonei 2-benzoilpiridinei. S-a observat că compusul obținut manifestă efecte citotoxice asupra liniei celulare de carcinom cutanat A431 la 24 de ore de incubare. La fel $[Cu(Bzpytsc4Me)(2\text{-}Benzpy)]ClO_4$ a prezentat valori IC_{50} în doze de 4 μM în timp ce în același interval de concentrație 2-HBzy nu a avut efecte semnificative asupra celulei A431.

În lucrarea lui Xu și col. [113] au fost descriși complecșii $[Cu(Bzpytsc4Me)(Cl)]_2$ (Figura 1.17A), $[Cu(Bzpytsc4Me)Br]_2$ (Figura 1.17B), [Cu(HBzpytsc)Cl] (Figura 1.17C), și [Cu(HBzpytsc)Br] (Figura 1.17D). Structura compușilor $[Cu(Bzpytsc4Me)(Cl)]_2$ și $[Cu(Bzpytsc4Me)Br]_2$ este dimerică, asamblată prin intermediul ionilor de clor-punte în cazul compusului $[Cu(Bzpytsc4Me)(Cl)]_2$, iar pentru compusul $[Cu(Bzpytsc4Me)Br]_2$ rolul de punte îl are atomul de sulf. În ambele structuri, atomii centrali au o înconjurare piramidal-tetragonală distorsionată. Structura complecșilor [Cu(HBzpytsc)Cl] și [Cu(HBzpytsc)Br] este mononucleară, în care ionul central prezintă o geometrie plan-pătrată ușor distorsionată. Baza poliedrului de coordinare este formată din atomii donori NNS ai tiosemicarbazonei, poziția a patra de coordinare fiind ocupată de un ion halogen.

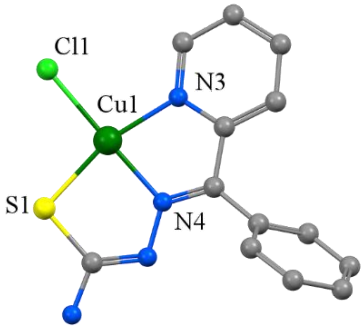
Complecșii sintetizați au fost testați *in vitro* împotriva carcinomului hepatocelular uman (HepG-2), carcinomului pulmonar uman (NCI-H460) și carcinomului cervical uman (HeLa). Rezultatele au arătat valori IC_{50} în intervalul 0,08 - 1,98 μM, care sunt de 83 de ori mai mici decât cele ale cisplatinei.



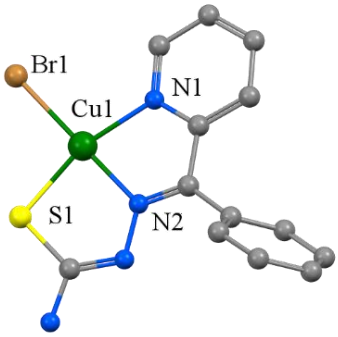
A) CCDC 1406752



B) CCDC 1406753



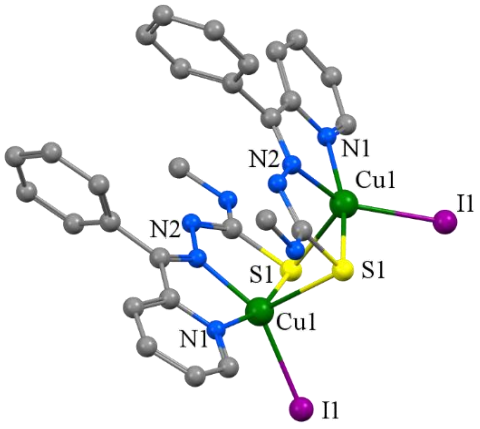
C) CCDC 1406754



D) CCDC 1406755

Figura 1.17. Structurile moleculare ale compușilor coordinativi ai Cu(II) cu HBzpytsc și HBzpytsc4Me [113]

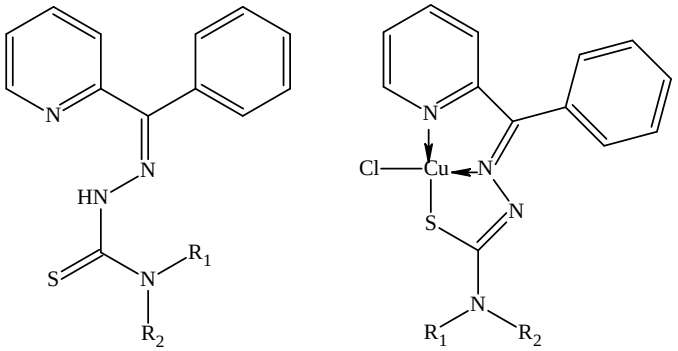
Kurup și col. [114] au descris structura unui compus binuclear a Cu(II), care reprezintă un dimer non-centrosimetric. Ionii Cu(II) au o geometrie piramidal-tetragonală distorsionată. În planul ecuatorial al Cu(II) se află atomii donori NNS ai tiosemicarbazonei și un ion I^-, iar în poziție apicală se află un atom de sulf din celălalt fragment de tiosemicarbazonă (Figura 1.18).



CCDC 997023

Figura 1.18. Structura moleculară a complexului $[Cu_2(Bzpytsc4Me)_2I_2]$ [114]

Lisic și alții [115] au obținut șase compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei cu diferiți substituenți în poziția 4N (Figura 1.19). Ionul Cu(II) are o înconjurare plan-pătrată, baza poliedrului de coordinare fiind formată de către atomii donori ai tiosemicarbazonelor tridentate NNS, iar o poziție de coordinare este ocupată de un ion Cl^-.

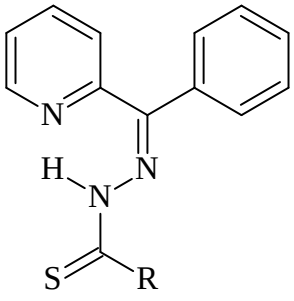


Ligand	**Complex**
HBzpytsc4Me	[Cu(HBzpytsc4Me)Cl]
HBzpytsc4Et	[Cu(HBzpytsc4Et)Cl]
HBzpytsc4tBu	[Cu(HBzpytsc4tBu)Cl]
HBzpytsc4Bz	[Cu(HBzpytsc4Bz)Cl]
HBzpytsc4Ph	[Cu(HBzpytsc4Ph)Cl]
HBzpytsc4dMe	[Cu(HBzpytsc4dMe)Cl]

Figura 1.19. Formula generală de structură a compușilor cuprului cu tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei cu diferiți substituenți în poziția 4N

S-a observat că compușii sintetizați sunt mai buni inhibitori ai topoIIα în comparație cu liganzii liberi. Complexul [Cu(HBzpytsc4tBuCl] s-a dovedit a fi mai activ (1,01 μM) împotriva celulelor canceroase de tip epitelial de adenocarcinom mamar uman (MDA-MB-231) și a liniei celulare ale cancerului de sân MCF7 (0,248 μM), comparativ cu ceilalți compuși.

West și alții [116] au obținut o serie de compuși ai Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei și diferiți substituenți în poziția 4N (metil-, etil-, propil-, dimetil-, dietil-, dipropil-, 3-piperidinil- și 3-hexametileniminil) (Figura 1.20). Tiosemicarbazonele se comportă ca liganzi tridentați și coordinează la ionul central prin atomii de azot piridinic, de azot iminic și prin atomi de sulf, al patrulea (și al cincilea) loc de coordinare fiind ocupat de ioni Cl^-.

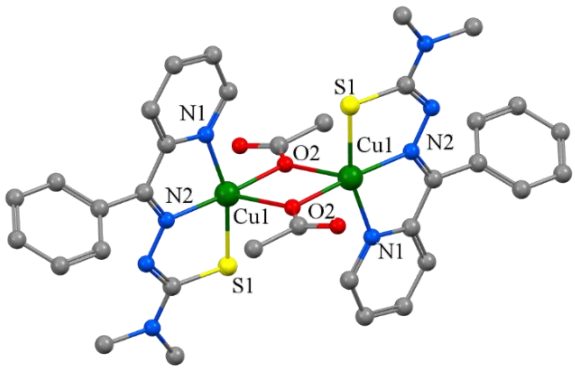


R=NHMe (HBzpytsc4Me)
R=NHEt (HBzpytsc4Et)
R=NHPr (HBzpytsc4Pr)
R=NMe_2 (HBzpytsc4dMe)
R=NEt_2 (HBzpytsc4dEt)
R=NPr_2 (HBzpytsc4dPr)
R=$N(CH_2)_5$ (HBzpytsc4pip)
R=$N(CH_2)_6$ (HBzpytsc4hexim)

Figura 1.20. Formula generală de structură a 4N-tiosemicarbazonelor substituite ale 2-benzoilpiridinei

Rezultatele testărilor antifungice au arătat că tiosemicarbazonele și compușii lor de Cu(II) nu inhibă dezvoltarea fungilor *Aspergillus niger*. HBzpytsc4dMe și HBzpytsc4pip au fost găsiți ca cei mai activi dintre liganzi, iar [Cu(Bzpytsc4pip)Cl] și [Cu(Bzpytsc4hexim)Cl] s-au dovedit a fi cei mai activi dintre complecși.

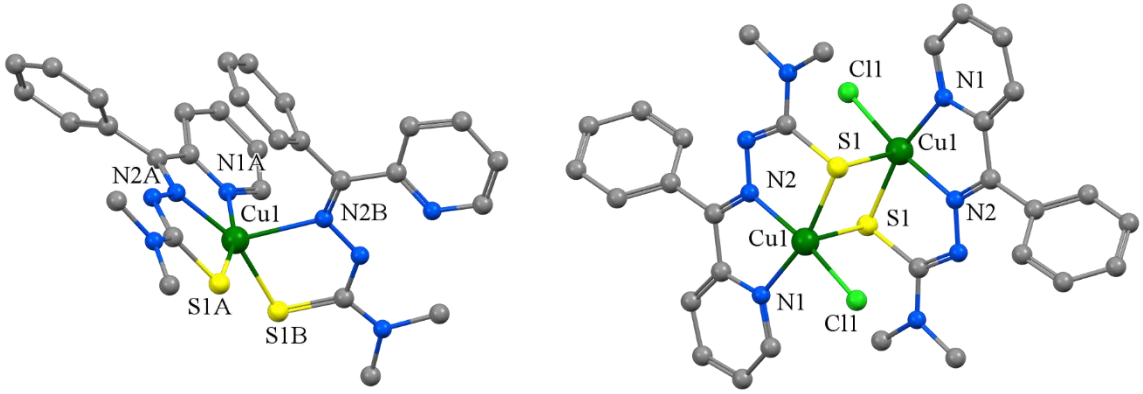
Kurup și col. [117] au caracterizat un compus dimeric al Cu(II), $[Cu_2(Bzpytsc4dMe)_2(OAc)_2]$, cu 4,4-dimetiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Dimerii centrosimetrici sunt asamblați prin atomii de oxigen O2 ai ionilor acetat (Figura 1.21).



CCDC 904873

Figura 1.21. Structura moleculară a complexului $[Cu_2(Bzpytsc4dMe)_2(OAc)_2]$ [117]

Richardson și alții [118] au caracterizat doi compuși coordinativi ai Cu(II) cu 4,4-dimetiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Structura $[Cu(HBzpytsc4dMe)(Bzpytsc4dMe)]ClO_4$ cu ioni perclorat necoordinați, este formată din cationi complecși, cu geometria de coordinare a ionilor Cu(II) piramidă-tetragonală distorsionată. Ligandul deprotonat acționează ca un chelat tridentat (NNS), iar ligandul neutru se comportă ca un chelat bidentat (NS) (Figura 1.22A). Structura complexului [Cu(Bzpytsc4dMe)Cl] reprezintă dimeri centrosimetrici, asamblați cu ajutorul ionilor de sulf ai liganzilor tridentați (Figura 1.22B).



A) CCDC 1062686 B) CCDC 1062687

Figura 1.22. Structurile moleculare ale complecșilor $[Cu(HBzpytsc4dMe)(Bzpytsc4dMe)]ClO_4$ (A) și [Cu(Bzpytsc4dMe)Cl] (B) [118]

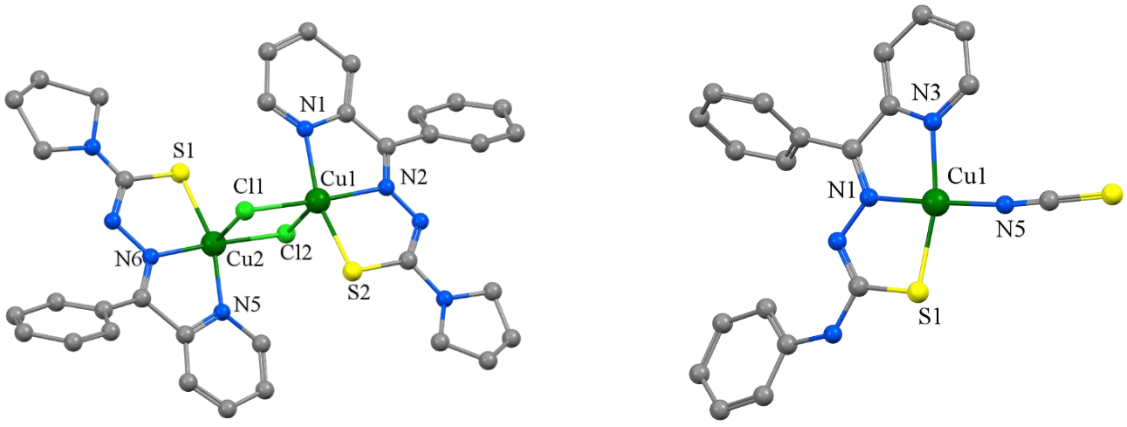
Tiosemicarbazona HBzpytsc4dMe a avut activitate înaltă asupra celulelor KB31 (−*Pgp*), cu o valoare a IC_{50} = 6,5 µM și este de 13,2 ori mai citotoxică față de celulele KBV1 (+*Pgp*). La fel HBzpytsc4dMe, și compusul [Cu(Bzpytsc4dMe)Cl] au demonstrat o activitate a *Pgp*-ATPazei de 7,9 și respectiv 7,6 ori mai mare decât martorul.

Complexul [Cu(Bzpytsc4Et)Cl] [119], obținut dintre clorura de cupru(II) și 4-etiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei, are o geometrie de coordinare plan-pătrată. Poliedrul de coordinare este format din atomii donori NNS ai tiosemicarbazonei și un ion de clor. HBzpytsc4Et și complexul [Cu(Bzpytsc4Et)Cl] au fost testați *in vitro* pe celule canceroase pulmonare umane (A549) și celule normale (L929), folosind testul MTT. Valorile IC_{50} sunt prezentate în tabelul 1.6.

Tabelul 1.6 Valorile IC_{50} (µM) pentru complexul [Cu(Bzpytsc4Et)Cl]

Compusul	IC_{50} µM	
	A549	L929
[Cu(BzPytsc4Et)Cl]	56,07	>800
Cisplatina	18	6

Kurup și col. [120] au obținut doi compuși coordinativi ai Cu (II) cu 4-feniltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Structura complexului [Cu(Bzpytsc4Ph)Cl] (Figura 1.23A) este dimerică, asamblată prin intermediul a doi ioni de clor. Ionii Cu(II) sunt pentacoordinați și au o geometrie piramidal-tetragonală. Structura complexului [Cu(Bzpytsc4Ph)NCS] (Figura 1.23B) este monomerică, în care ionii Cu(II) au o geometrie plan-pătrată, cu poliedrul de coordinare format din atomii NNS ai tiosemicarbazonei, a patra poziție de coordinare fiind ocupată de un atom de azot al ionului NCS^-.

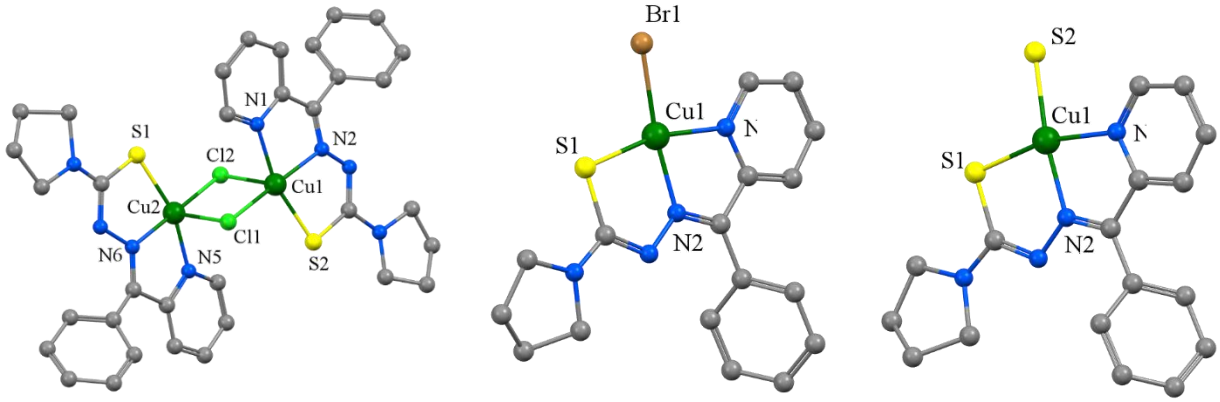


A) CCDC 254305 B) CCDC 254304

Figura 1.23. Structurile moleculare ale complecșilor [Cu(Bzpytsc4Ph)Cl] (A) și [Cu(Bzpytsc4Ph)NCS] (B) [120]

Kurup și alții [121] au caracterizat complecșii [Cu(Bzpytsc4But)Cl], [Cu(Bzpytsc4Bu)Br] și [Cu(Bzpytsc4Bu)SH]. Tiosemicarbazona HBzpytsc4Bu se comportă ca ligand tridentat, ce

coordinează prin atomii NNS. Structura [Cu(Bzpytsc4Bu)Cl] este dimerică asamblată cu ajutorul ionilor de clor-punte. Atomii centrali sunt pentacoordinați și au o geometrie piramidal-tetragonală (Figura 1.24A). Complecșii [Cu(Bzpytsc4Bu)Br] și [Cu(Bzpytsc4Bu)SH] sunt monomerici, ionul Cu(II) este tetracoordinat și adoptă o geometrie plan-pătrată (Figura 1.24B și C).



A) CCDC 208631 B) CCDC 208632 C) CCDC 208633

Figura 1.24. Structurile moleculare ale complecșilor [Cu(Bzpytsc4But)Cl]$_2$ (A), [Cu(Bzpytsc4But)Br] (B) și [Cu(Bzpytsc4But)SH] (C) [121]

Compusul [Cu_2(Bzpytsc4Chex)$_2$(CH_3COO)](ClO_4) [122] are o structură dimerică, care este format din fragmentul cationic [Cu_2(Bzpytsc4Chex)$_2$(CH_3COO)]$^+$ și un anion perclorat. Ambii ioni Cu(II) sunt tetracoordinați, având o geometrie plan-pătrată, formată din atomi de azot piridinici (N(4)/(N(8)), atomi de azot iminici (N(3)/N(7)) și din atomi de sulf tiolici (S(1)/S(2)), iar al patrulea loc de coordinare este ocupat de atomii de oxigen carboxilici (O(1)/(2)) din grupările acetat. Rezultatele activității anticancer au demonstrat că HBzpytsc4Chex nu manifestă activitate anticancer (IC_{50} > 100 μM), iar complexul metalic cu același ligand prezintă o citotoxicitate înaltă împotriva celulelor de leucemie umană K562 (IC_{50} = 0,37 ± 0,028 μM), comparativ cu cisplatina (IC_{50} =1,16 ± 0,28 μM).

Beraldo și col. [123] au obținut trei combinații coordinative ale Cu(II) cu 4-orto, 4-meta și 4-paratoliltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Ionii Cu(II) sunt tetracoordinați, cu o geometrie plan-pătrată. Poliedrul de coordinare este format din atomii NNS ai tiosemicarbazonelor și un ion Cl^-. Tiosemicarbazonele și complecșii săi de cupru(II) prezintă activități antifungice ridicate împotriva tulpinei *Candida albicans* cu valori scăzute ale concentrației minime inhibitorii (CMI = 23 – 0,7 μmol/L) pentru tiosemicarbazonele necoordinate și CMI = 2 – 0,3 μmol/L pentru complecși.

1.4 Compuși coordinativi ai Bi(III) cu unele tiosemicarbazone

Beraldo și alții [65] au caracterizat un compus coordinativ al Bi(III) cu 4-feniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Complexul [Bi(Acpytsc4Ph)(DMSO)Cl_2] este dimeric,

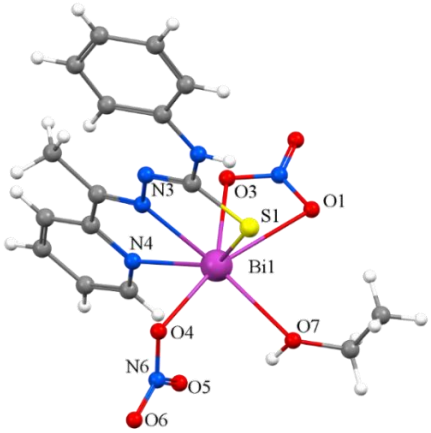
asamblat prin intermediul ionilor de clor. Ionul Bi(III) este heptacoordinat, formând legături coordinative cu atomii NNS ai tiosemicarbazonei deprotonate, cu un atom de oxigen al unei molecule de DMSO și cu doi ioni de clor. Rezultatele activității antibacteriene a compusului sintetizat și a ligandului necoordinat sunt prezentate în tabelul 1.7.

Tabelul 1.7 Rezultatele activității antibacteriene a ligandului HAcpytsc4Ph și a complexului [Bi(Acpytsc4Ph)(DMSO)Cl_2]

Compusul	CMI µmol/L			
	S. aureus	*S. epidermidis*	*E. faecalis*	*P. aeruginosa*
HAcpytsc4Ph	370,0	179,4	384,7	45,0
[Bi(Acpytsc4Ph)(DMSO)Cl_2]	5,7	91,9	22,8	96,0

S-a stabilit că complexul [Bi(Acpytsc4Ph)(DMSO)Cl_2] are activitate mai înaltă decât a ligandului necoordinat. Cea mai înaltă activitate a fost observată împotriva tulpinei *S. Aureus* cu CMI = 5,7 µmol/L, care, însă, nu depășește activitatea standartului - clorhidratul de tetraciclină (CMI = 0,3 µmol/L).

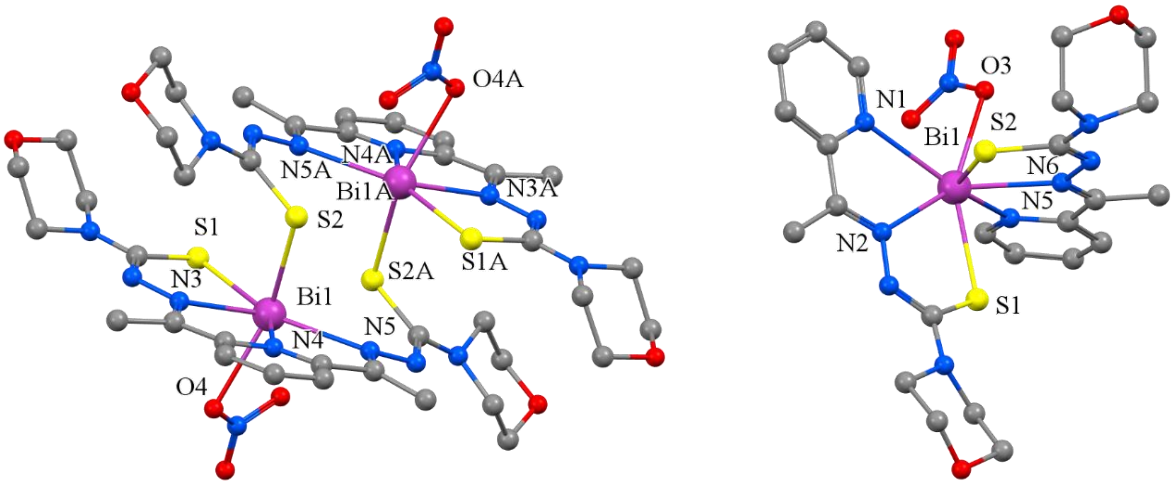
Folosind același ligand, Xie și col. [124] au obținut și caracterizat compusul [Bi(Acpytsc4Ph)(NO_3)$_2$(CH_3CH_2OH)] (Figura 1.25). În acest caz, coordinarea se realizează prin doi atomi de azot și un atom de sulf ai ligandului tridentat NNS, doi atomi de oxigen ai doi ioni azotat și un atom de oxigen dintr-o moleculă de etanol. Comparând rezultatele citotoxicității s-a observat că compusul [Bi(Acpytsc-4Ph)(NO_3)$_2$(CH_3CH_2OH)] are o valoare IC_{50} mult mai mică (5,22 μM) decât ligandul necoordinat (94,7 μM) și decât Bi(NO_3)$_3$·5H_2O (41,2 μM). Este important de menționat că compusul obținut manifestă o activitate similară cu cea a cisplatinei (1,2 μM).



CCDC 851899

Figura 1.25. Structura moleculară a complexului [Bi(Acpytsc-4Ph)(NO_3)$_2$(CH_3CH_2OH)] [124]

Nomiya și col. [125] au obținut doi complecși ai Bi(III) cu liganzii 4-morfoliltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și bis(4-morfoliltiosemicarbazona) 2,6-diacetilpiridinei (Figura 1.26). Complexul $[Bi(Daptsc4Mor)(NO_3)]_2$, cu tiosemicarbazona dublu deprotonată, are o structură dimerică, asamblată cu ajutorul atomilor de sulf-punte. Coordinarea la fiecare ion de Bi(III) este realizată prin trei atomi de azot (N3, N4 și N5), doi atomi de sulf (S1 și S2 (de la un alt ligand deprotonat)) și un atom de oxigen al ionului NO_3^-. Ionii Bi(III) au numărul de coordinare șapte, și geometria bipiramidal-pentagonală, dacă se consideră și prezența în planul bazal al bipiramidei pentagonale a perechii de electroni $6s^2$ ai ionului de bismut(III). Structura complexului $[Bi(Acpytsc4Mor)_2(NO_3)]$ este monomerică, care include un ion Bi(III), doi liganzi monodeprotonați și un ion nitrat. Cei doi liganzi Acpytsc4Mor, coordinați tridentat la ionii Bi(III), sunt amplasați ortogonal unul față de celălalt.



A) CCDC 218365 B) CCDC 218368

Figura 1.26. Structurile moleculare ale compușilor $[Bi(Daptsc4Mor)(NO_3)]_2$ (A) și $[Bi(Acpytsc4Mor)_2(NO_3)]$ (B) [125]

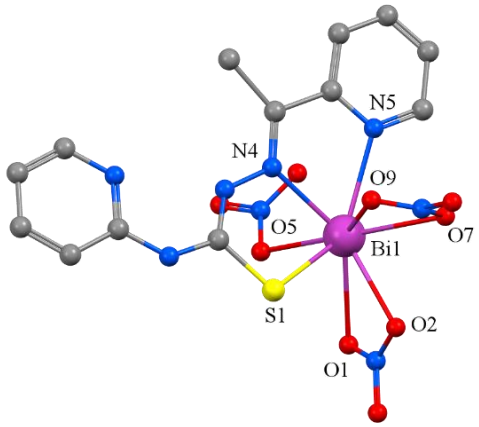
Compusul $[Bi(Daptsc4Mor)(NO_3)]_2$ manifestă activitate selectivă și eficientă împotriva bacteriei Gram-pozitive (*S. aureus*) cu CMI = 15,7 μg/mL, în timp ce complexul $[Bi(Acpytsc4Mor)_2(NO_3)]$ a avut activități înalte împotriva a două bacterii Gram-pozitive (*B. subtilis și S. aureus*) cu CMI = 4 μg/mL în ambele cazuri.

Un compus coordinativ al Bi(III) cu 4-ortoclorofeniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei a fost testat pentru citotoxicitate împotriva adenocarcinomului de sân MCF-7 și a celulelor de carcinom de colon HT-29 [126]. $[Bi(HAcpytsc4oClPh)(OH)_2]$ este un complex neutru, care conține un fragment anionic de tiosemicarbazonă și doi liganzi hidroxo coordinați la centrul metalic. În timp ce tiosemicarbazona necomplexată nu inhibă nici TrxR, nici GR, complexul său cu ioni Bi(III), a reușit să inhibe TrxR, dar nu și GR (Tabelul 1.8).

Tabelul 1.8 Rezultatele activității biologice a ligandului HAcpytsc4oClPh și a complexului [Bi(HAcpytsc4oClPh)(OH)$_2$]

Compusul	Inhibarea enzimatică (IC_{50}, μmol/L)		Efect citotoxic (IC_{50}, µmol/L)		
	TrxR	GR	*MCF-7*	*HT-29*	*Vero*
HAcpytsc4oClPh	>100	>100	$7{,}02 \pm 1{,}14 \cdot 10^{-3}$	$6{,}96 \pm 1{,}28 \cdot 10^{-3}$	0,02 ± 0,01
[Bi(HAcpytsc4oClPh)(OH)$_2$]	7,35 ± 2,68	>100	$4{,}30 \pm 1{,}63 \cdot 10^{-3}$	$6{,}16 \pm 0{,}72 \cdot 10^{-3}$	0,02 ± 0,01

Xie și alții [58] au sintetizat și caracterizat complexul [Bi(HAcpytsc4Py)(NO$_3$)$_3$]. Datele analitice au demonstrat o stoichiometrie metal:ligand egală cu 1:1. Ionul central Bi(III) are numărul de coordinare nouă. Coordinarea se realizează prin intermediul atomilor de azot iminic, sulf tionic, azot piridinic, precum și prin cinci atomi de oxigen provenind de la doi ioni nitrat bidentați și un ion nitrat monodentat (Figura 1.27).



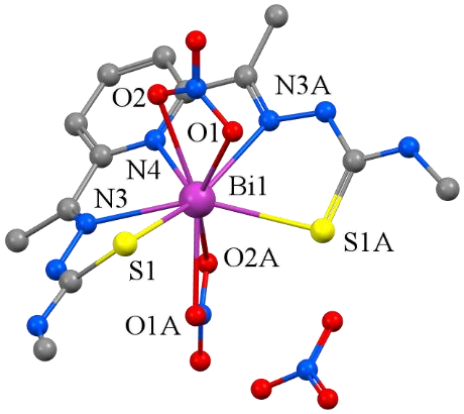
CCDC 885098

Figura 1.27. Structura moleculară a complexului [Bi(HAcpytsc4Py)(NO$_3$)$_3$] [58]

Au fost efecuate studii biologice *in vitro* împotriva a patru bacterii Gram pozitive (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* și *Sarcina lutea*) și patru bacterii Gram negative (*Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* și *Agrobacterium tumefaciens*) și, respectiv, patru celule canceroase umane. Complexul [Bi(HBzpytsc4Py)(NO$_3$)$_3$] a manifestat o activitate mai înaltă împotriva bacteriilor Gram-pozitive *Bacillus cereus* (CMI = 15,6 µg/mL) comparativ cu ligandul. Activitatea citotoxică a compusului arată o valoare IC_{50} mult mai mica (1,8 µM) decât a ligandului HL (>100 µM), cât și față de cea a Bi(NO$_3$)$_3$·5H$_2$O (41,2 µM). Trebuie de menționat că [Bi(HBzpytsc4Py)(NO$_3$)$_3$] manifestă activitate similară cu cea a cisplatinei (1,2 µM). Complexul a demonstrat și o inhibiție proeminentă împotriva creșterii celulelor HCT-116 (cancer colorectal uman), celulelor Hela (carcinom de col uterin uman) și celulelor HepG2 (carcinom hepatocelular uman), cu valorile IC_{50} egale cu 1,6; 2,7 și 1,6 µM,

corespunzător, care sunt mai mici decât cele ale Mitoxantonei (antibiotic antitumoral) împotriva acelorași celule.

Xie și col. [127] au caracterizat un nou complex al Bi(III) cu bis(4-metiltiosemicarbazona) 2,6-diacetilpiridinei. Datele analitice au demonstrat formarea complexului în raport 1:1 (metal : ligand) (Figura 1.28). Analiza cu raze X pe monocristal a demonstrat că $[Bi(HDaptsc4Me)(NO_3)_2]NO_3$ cristalizează în sistem monoclinic, cu grupa spațială P2/c. Structura moleculară conține un cation $[Bi(HDaptsc4Me)(NO_3)_2]^+$ și un anion nitrat care acționează ca contraion, dar nu este implicat în coordinare. Ionul Bi(III) are numărul de coordinare nouă, ligandul neutru pentadentat coordinează la atomul central printr-un atom de azot piridinic, doi atomi de azot azometinici și, respectiv, doi atomi de sulf, patru poziții de coordinare fiind ocupate de patru atomi de oxigen ai doi ioni nitrat bidentați.



CCDC 876329

Figura 1.28. Structura moleculară a compusului $[[Bi(HDaptsc4Me)(NO_3)_2]NO_3$ [127]

Studiile biologice *in vitro* au arătat că complexul $[Bi(HDaptsc4Me)(NO_3)_2]NO_3$ are activitate antibacteriană și anticancer mult superioară decât cea a ligandului, în special cu CMI = 10,66 μM împotriva *Bacillus cereus* și *Salmonella typhimurium* și, respectiv, IC_{50} = 26,8 μM împotriva celulelor de leucemie K562. De asemenea, complexul analizat inhibă semnificativ creșterea tumorii xenografei H22 pe șoarecii purtători de tumoare (10 mg/kg; rata inhibitorie = 61,6%).

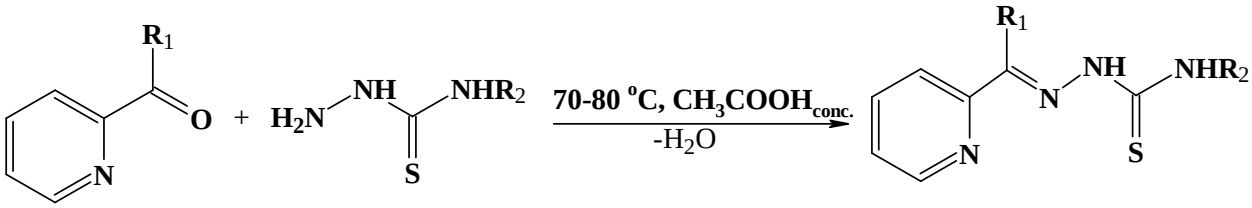
1.5 Concluzii la capitolul 1

1) Tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei pot fi funționalizate atât în inelul piridinic cât și în fragmentul tiosemicarbazidic cu diferiți substituenți care pot afecta solubilitatea acestora și lipofilicitatea lor și, eventual, proprietățile chimice, fizice și biologice.

2) Tiosemicarbazonele 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzoilpiridinei participă la coordinare cu ionii Cu(II) și Bi(III) în forma tionică sau tiolică. Ca rezultat, se obțin complecşi de tip cationic sau neutri.
3) Complecșii cuprului(II) cu tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei cu substituenți în inelul piridinic formează de preferință structuri monomerice, iar cei cu substituenți în fragmentul tiosemicarbazidic generează atât monomeri, cât și dimeri sau polimeri.
4) Numărul de coordinare al ionilor Cu(II) în complecșii cu tiosemicarbazonele 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzoilpiridinei variază de la patru la șase, iar geometria de coordinare, deseori deformată, este plan-pătrată, octaedrică sau, cel mai frecvent, piramidal-tetragonală.
5) Numărul de coordinare al ionilor Bi(III) în complecșii cu tiosemicarbazonele 2-formil, 2-acetil și 2-benzoilpiridinei este șapte sau opt, cu geometria bipiramidal-pentagonală, și respectiv, dodecaedrală.
6) Complecșii cu substituenți în poziția 4N sunt de zeci de ori mai activi decât cei fără substituenți. Activitatea biologică depinde de natura și numărul substituenților, derivații disubstituiți fiind mai activi. Introducerea substituenților în poziția șase a inelului piridinic duce la diminuarea proprietăților antifungice.

2. METODE DE SINTEZĂ ȘI CERCETARE

Pentru sinteza compușilor coordinativi homometalici ai Cu(II) și Bi(III), precum și a compușilor heterometalici Cu(II)-Bi(III), au fost utilizate tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei și derivaților ei, cu sau fără substituenți în poziția 4N a fragmentului tiosemicarbazidic (Figura 2.1). Tiosemicarbazonele au fost obținute conform metodelor descrise în literatura de specialitate [72, 73].



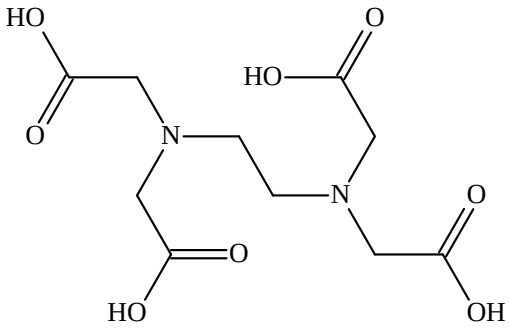
R1 = H, CH_3, C_6H_5

R2 = H, CH_3, C_2H_5, C_6H_5

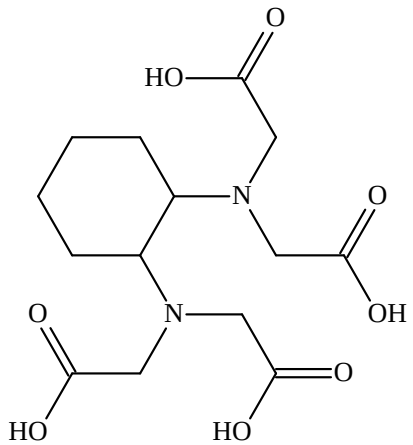
Figura 2.1. Schema generală de obținere a tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și a derivaților ei

Au fost obținute 12 tiosemicarbazone, iar puritatea lor a fost determinată cu ajutorul Spectroscopiei IR, cromatografiei pe strat subțire și Spectroscopiei RMN. Spectrele ^{1}H-RMN și ^{13}C-RMN sunt prezentate în Anexa 1, iar Spectrele IR a tiosemicarbazonelor sunt prezentate în Anexa 2.

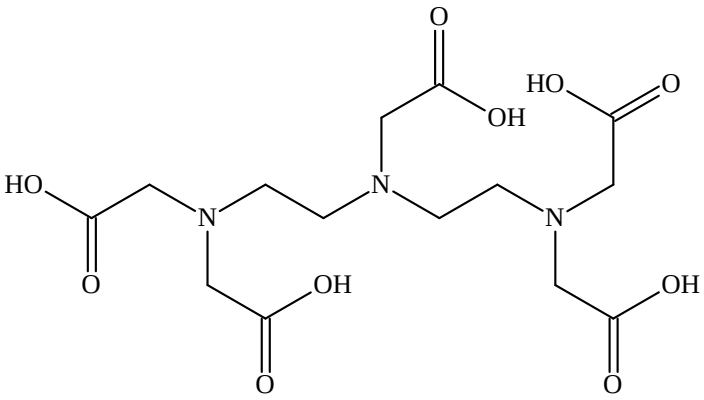
În calitate de liganzi capabili să prevină hidroliza ionilor de Bi(III), precum și cu scopul de a spori solubilitatea complecșilor atât homo- cât și heterometalici în apă, au fost utilizați următorii acizi aminopolicarboxilici (Figura 2.2):



acidul etilendiamintetraacetic (H_4edta)



acidul 1,2-ciclohexandinamitetraacetic (H_4cdta)

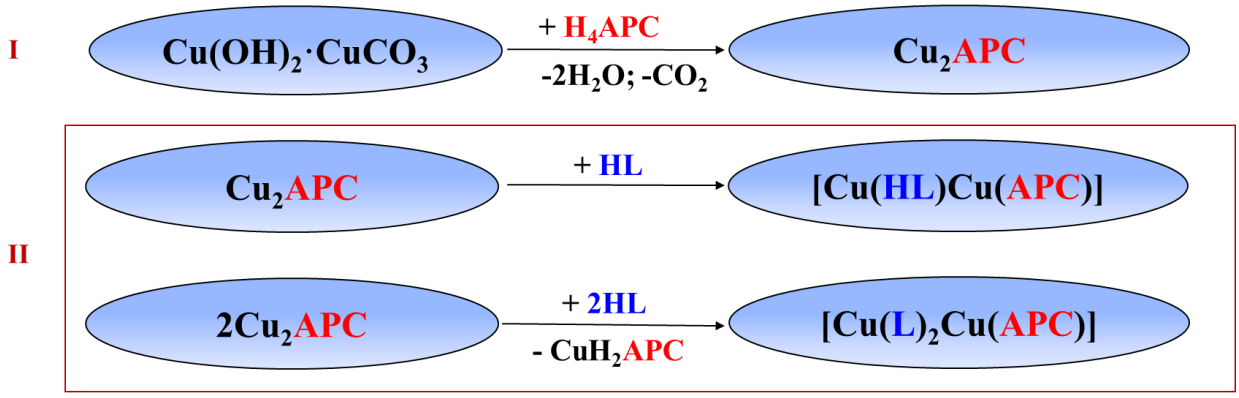


acidul dietilentriaminpentaacetic
(H_5dtpa)

Figura 2.2. Formulele de structură ale acizilor aminopolicarboxilici utilizați în lucrare

2.1 Sinteza compușilor coordinativi homometalici ai Cu(II) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă - APC

Compușii homometalici ai Cu(II) cu liganzi micști (tiosemicarbazonă – APC) au fost obținuți în două etape conform schemei reprezentate în figura 2.3. La prima etapă au fost sintetizați $Cu_2APC \cdot 4H_2O$ (de culoare albastru-intens, în ambele cazuri), care se obțin la interacțiunea malahitei cu acizii aminopolicarboxilici corespunzători [128, 129]. La etapa a doua, la soluția apoasă de Cu_2APC au fost adăugate soluțiile metanolice de tiosemicarbazonele 2-formil, 2-acetil și 2-benzoilpiridinei cu, sau fără, substituenți în poziția 4N. În rezultat se obțin soluții de culoare verde de diferite nuanțe din care se separă substanțe cristaline.



APC = $edta^{4-}$, $cdta^{4-}$

HL = HFoPyTSC-R, HAcPyTSC-R, HBzPyTSC-R

R = H, CH_3, C_2H_5, C_6H_5

Figura 2.3. Schema generală de obținere a compușilor homometalici ai Cu(II) cu liganzi micști

Conform schemei de mai sus, au fost obținuți **20** compuși coordinativi homometalici ai Cu(II) cu ioni $edta^{4-}$, $cdta^{4-}$ și tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei și cu doi derivați ai acesteia

[130-132]. Compoziția acestor complecși a fost stabilită în baza rezultatelor analizei elementele și a spectroscopiei IR, iar **10** compuși au fost caracterizați cu ajutorul difracției cu raze X pe monocristal. În lucrare, numai pentru complecșii la care au fost determinate structurile cristaline, au fost date formulele coordinative. Pentru restul complecșilor au fost prezentate numai formulele sumare, fără indicarea sferei de coordinare.

Cu(HFoPyTSC)Cu(edta)·5H_2O (1)

La soluția, formată din 0,097 g (0,2 mmol) Cu_2edta·4H_2O, dizolvat în 25 mL de apă distilată la încălzire și agitare pe sită, au fost adăugate 0,036 g (0,2 mmol) de tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, dizolvată în 10 mL de metanol. Amestecul reactant a fost filtrat, iar soluția de culoare verde-închis a fost lăsată pentru evaporare la temperatura camerei. Peste 72 ore din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde-închis, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei. Randament: 0,086 g, 64%.

Calculat pentru $C_{17}H_{30}Cu_2N_6O_{13}S$ (Mr = 684,02), %: C, 29,78; H, 4,41; N, 12,26; S, 4,68. Determinat, %: C, 30,05; H, 4,15; N, 12,25; S, 4,76.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1697 (m), 1571 (f.p), 1555 (m), 1437 (m), 1391 (p), 1363 (u), 1315 (p), 1235 (f.p), 1191 (s), 1175 (u), 1113 (p), 1021 (m), 999 (m), 973 (m), 929 (p), 888 (s), 854 (p), 810 (s), 755 (p), 709 (p), 658 (m), 625 (s), 588 (s), 570 (m), 503 (m), 465 (m), 440 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.1.

{Cu(FoPyTSC-4Me)}$_2$Cu(edta)·2H_2O (2)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **1.** Cantități utilizate: 0,097 g (0,2 mmol) Cu_2edta·4H_2O și 0,039 g (0,2 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. După câteva zile din soluție se obține un compus microcristalin de culoare verde. Randament: 0,071 g, 80%.

Calculat pentru $C_{26}H_{34}Cu_3N_{10}O_{10}S_2$ (Mr = 898,68), %: C, 34,64; H, 3,80; N, 15,54; S, 7,11. Determinat, %: C, 34,98; H, 4,05; N, 15,61; S, 7,16.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1582 (f.p), 1461 (u), 1443 (m), 1415 (s), 1393 (f.p), 1354 (u), 1321 (s), 1304 (p), 1267 (p), 1227 (m), 1187 (m), 1167 (m), 1110 (p), 1098 (p), 1049 (m), 1011 (s), 967 (m), 925 (p), 868 (p), 805 (m), 778 (p), 728 (f.p), 684 (s), 645 (m), 622 (m), 599 (s), 567 (s), 544 (s), 530 (m), 515 (m), 479 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.2.

[Cu(HFoPyTSC-4Et)(H_2O)Cu(edta)(H_2O)]·1,5H_2O (3)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **1.** Cantități utilizate: 0,097 g (0,2 mmol) Cu_2edta·4H_2O și 0,042 g (0,2 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. După 48 de ore din soluție se obține un compus microcristalin de culoare verde. Randament: 0,087 g, 70%.

Calculat pentru $C_{19}H_{32}Cu_2N_6O_{12}S$ (Mr = 694,04), %: C, 32,80; H, 4,64; N, 12,08; S, 4,61. Determinat, %: C, 32,69; H, 4,13; N, 12,27; S, 4,46.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1582 (f.p), 1558 (u), 1471 (m), 1441 (m), 1417 (s), 1390 (f.p), 1337 (u), 1321 (m), 1301 (p), 1255 (p), 1226 (m), 1186 (m), 1164 (s), 1097 (p), 1052 (m), 1010 (m), 996 (m), 926 (f.p), 871 (p), 804 (p), 779 (p), 729 (f.p), 661 (u), 640 (f.p), 595 (u), 569 (s), 515 (p), 475 (p). Spectrul IR este prezentat în figura A3.3.

{Cu(FoPyTSC-4Ph)}$_2$Cu(edta)·2H$_2$O (4)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **1.** Cantități utilizate: 0,097 g (0,2 mmol) Cu_2edta·$4H_2O$ și 0,051 g (0,2 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste 48 ore din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde-brun. Randament: 0,060 g, 60%.

Calculat pentru $C_{36}H_{38}Cu_3N_{10}O_{10}S_2$ (Mr = 1023,01), %: C, 42,16; H, 3,73; N, 13,66; S, 6,25. Determinat, %: C, 42,02; H, 3,97; N, 13,89; S, 7,17.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1621 (s), 1597 (f.p), 1556 (u), 1541 (u), 1490 (p), 1460 (p), 1427 (m), 1393 (f.p), 1359 (m), 1316 (p), 1298 (u), 1249 (p), 1221 (m), 1192 (p), 1136 (p), 1103 (m), 1078 (m), 1018 (s), 995 (s), 973 (m), 929 (s), 912 (m), 892 (m), 868 (p), 831 (m), 768 (p), 754 (u), 718 (p), 692 (p), 674 (s), 653 (m), 643 (m), 610 (u), 589 (p), 573 (p), 521 (p), 485 (p). Spectrul IR este prezentat în figura A3.4.

Cu(HFoPyTSC)Cu(cdta)·7H$_2$O (5)

La soluția formată din 0,108 g (0,2 mmol) Cu_2cdta·$4H_2O$, dizolvat în 25 mL de apă distilată la încălzire și agitare pe sită, au fost adăugate 0,036 g (0,2 mmol) de tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, dizolvată în 10 mL de metanol. Amestecul reactant a fost filtrat, iar soluția de culoare verde-închis a fost lăsată pentru evaporare la temperatura camerei. Peste 24 ore din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare turcoaz, care a fost filtrat și uscat la temeratura camerei. Randament: 0,066 g, 50%.

Calculat pentru $C_{21}H_{40}Cu_2N_6O_{15}S$ (Mr = 774,09), %: C, 32,51; H, 5,20; N, 10,83; S, 4,13. Determinat, %: C, 32,46; H, 5,68; N, 10,95; S, 4,83.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1640 (m), 1581 (f.p), 1475 (m), 1450 (m), 1398 (f.p), 1338 (m), 1325 (m), 1300 (s), 1284 (m), 1256 (m), 1233 (p), 1220 (u), 1188 (p), 1156 (m), 1115 (s), 1094 (u), 1085 (p), 1050 (s), 1020 (s), 995 (u), 981 (p), 963 (u), 933 (p), 917 (p), 888 (p), 849 (s), 794 (s), 753 (p), 664 (m), 650 (m), 624 (m), 603 (s), 581 (s), 547 (m), 512 (m), 465 (s). Spectrul IR este prezentat în figura A3.5.

{Cu(FoPyTSC-4Me)}$_2$Cu(cdta)·3H$_2$O (6)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **5.** Cantități utilizate: 0,108 g (0,2 mmol) Cu$_2$cdta·4H$_2$O și 0,039 g (0,2 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste 24 ore din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde închis. Randament: 0,068 g, 70%.

Calculat pentru $C_{30}H_{42}Cu_3N_{10}O_{11}S_2$ (Mr = 971,04), %: C, 37,01; H, 4,35; N, 14,39; S, 6,59. Determinat, %: C, 36,89; H, 4,63; N, 14,35; S, 6,61.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1655 (m), 1614 (f.p), 1585 (u), 1561 (p), 1513 (p), 1476 (m), 1441 (m), 1410 (p), 1378 (f.p), 1334 (p), 1322 (m), 1296 (p), 1242 (u), 1228 (p), 1173 (p), 1150 (p), 1120 (p), 1098 (m), 1084 (p), 1041 (p), 993 (m), 974 (m), 935 (s), 907 (p), 885 (p), 860 (u), 796 (m), 774 (s), 762 (s), 752 (s), 733 (p), 684 (m), 670 (u), 652 (m), 641 (s), 623 (s), 609 (s), 592 (m), 560 (p), 517 (m), 484 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.6.

[Cu$_2$(FoPyTSC-4Et)$_2$Cu(cdta)] (7)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **5.** Cantități utilizate: 0,108 g (0,2 mmol) Cu$_2$cdta·4H$_2$O și 0,042 g (0,2 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste 24 ore din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde închis. Randament: 0,076 g, 80%.

Calculat pentru $C_{32}H_{40}Cu_3N_{10}O_8S_2$ (Mr = 945,04), %: C, 40,56; H, 4,26; N, 14,78; S, 6,77. Determinat, %: C, 40,89; H, 4,73; N, 14,38; S, 6,71.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1602 (f.p), 1562 (m), 1510 (f.p), 1473 (p), 1414 (p), 1367 (p), 1324 (f.p), 1301 (u), 1270 (p), 1233 (p), 1174 (s), 1151 (m), 1119 (p), 1087 (f.p), 1049 (p), 1022 (u), 998 (m), 975 (m), 912 (p), 883 (p), 800 (m), 767 (p), 737 (p), 711 (u), 650 (p), 633 (u), 600 (m), 558 (m), 516 (p), 480 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.7.

{Cu(FoPyTSC-4Ph)}$_2$Cu(cdta)·H$_2$O (8)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **5.** Cantități utilizate: 0,108 g (0,2 mmol) Cu$_2$cdta·4H$_2$O și 0,051 g (0,2 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste 24 ore din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde-brun. Randament: 0,083 g, 79%.

Calculat pentru $C_{40}H_{42}Cu_3N_{10}O_9S_2$ (Mr = 1059,05), %: C, 45,26; H, 3,99; N, 13,19; S, 6,04. Determinat, %: C, 45,28; H, 4,18; N, 13,08; S, 6,23.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1651 (m), 1618 (f.p), 1561 (p), 1535 (p), 1495 (p), 1487 (u), 1454 (m), 1430 (p), 1411 (p), 1383 (s), 1363 (p), 1337 (m), 1303 (p), 1260 (m), 1247 (s), 1235 (m), 1214 (m), 1189 (m), 1136 (p), 1127 (p), 1100 (p), 1089 (p), 1058 (s), 1023 (m), 991 (m), 969 (m), 922 (m), 899 (p), 888 (p), 839 (s), 825 (s), 794 (s), 780 (m), 748 (f.p), 689 (p), 670 (u), 653

(s), 639 (m), 623 (u), 597 (m), 575 (m), 557 (s), 521 (p), 499 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.8.

{Cu(AcPyTSC)}$_2$Cu(edta)·4H$_2$O (9)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **1.** Cantități utilizate: 0,097 g (0,2 mmol) Cu$_2$edta·4H$_2$O și 0,036 g (0,2 mmol) de tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Compusul cristalin de culoare verde-închis s-a obținut după 24 ore de la sinteză. Randament: 0,059 g, 64%.

Calculat pentru $C_{26}H_{38}Cu_3N_{10}O_{12}S_2$ (Mr = 937,41), %: C, 33,31; H, 4,09; N, 14,94; S, 6,84. Determinat, %: C, 33,45; H, 4,11; N, 14,75; S, 6,83.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1695 (m), 1643 (m), 1601 (f.p), 1567 (u), 1497 (p), 1452 (p), 1439 (f.p), 1398 (f.p), 1365 (p), 1346 (p), 1316 (p), 1263 (m), 1229 (m), 1211 (m), 1179 (f.p), 1169 (f.p), 1136 (s), 1104 (s), 1058 (p), 1041 (p), 1021 (u), 986 (m), 956 (m), 931 (m), 914 (p), 871 (p), 810 (p), 777 (f.p), 736 (f.p), 684 (s), 649 (u), 630 (p), 610 (s), 589 (s), 556 (p), 545 (u), 473 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.9.

{[Cu$_2$(AcPyTSC-4Me)$_2$Cu(edta)]·H$_2$O}$_n$ (10)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **1.** Cantități utilizate: 0,097 g (0,2 mmol) Cu$_2$edta·4H$_2$O și 0,042 g (0,2 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste 48 ore din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde-închis. Randament: 0,066 g, 77%.

Calculat pentru $C_{28}H_{36}Cu_3N_{10}O_9S_2$ (Mr = 909,00), %: C, 36,90; H, 3,98; N, 15,37; S, 7,07. Determinat, %: C, 36,76; H, 4,03; N, 15,46; S, 6,88.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1644 (m), 1615 (f.p), 1596 (u), 1562 (m), 1529 (p), 1473 (p), 1446 (s), 1427 (m), 1389 (m), 1361 (f.p), 1319 (m), 1305 (s), 1296 (s), 1263 (f.p), 1201 (p), 1191 (p), 1165 (p), 1105 (m), 1080 (p), 1048 (p), 1010 (s), 993 (s), 974 (p), 926 (p), 910 (m), 892 (m), 868 (p), 823 (p), 778 (f.p), 745 (u), 722 (f.p), 649 (m), 618 (m), 593 (m), 561 (p), 530 (m), 490 (p). Spectrul IR este prezentat în figura A3.10.

{Cu(AcPyTSC-4Et)}$_2$Cu(edta)·H$_2$O (11)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **1.** Cantități utilizate: 0,097 g (0,2 mmol) Cu$_2$edta·4H$_2$O și 0,044 g (0,2 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde-închis. Randament: 0,065 g, 71%.

Calculat pentru $C_{30}H_{40}Cu_3N_{10}O_9S_2$ (Mr = 937,03), %: C, 38,35; H, 4,29; N, 14,91; S, 6,83. Determinat, %: C, 38,42; H, 4,45; N, 14,83; S, 6,82.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1656 (m), 1613 (f.p), 1597 (p), 1564 (m), 1536 (s), 1507 (m), 1474 (m), 1440 (u), 1425 (m), 1385 (p), 1367 (p), 1342 (s), 1309 (p), 1293 (u), 1254

(f.p), 1194 (m), 1165 (m), 1143 (m), 1110 (s), 1076 (p), 1053 (u), 991 (s), 970 (m), 955 (m), 922 (m), 908 (u), 862 (p), 826 (m), 774 (f.p), 743 (s), 719 (f.p), 677 (u), 648 (s), 613 (m), 591 (m), 534 (m), 488 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.11.

{[Cu(HAcPyTSC)Cu(cdta)]·3H$_2$O}$_2$ (12)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **5.** Cantități utilizate: 0,108 g (0,2 mmol) Cu$_2$cdta·4H$_2$O și 0,036 g (0,2 mmol) de tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste 72 ore din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde-închis. Randament: 0,083 g, 58%.

Calculat pentru $C_{22}H_{34}Cu_2N_6O_{11}S$ (Mr = 716,09), %: C, 36,82; H, 4,77; N, 11,71; S, 4,47. Determinat, %: C, 37,09; H, 4,98; N, 11,85; S, 4,91.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1595 (f.p), 1492 (m), 1432 (f.p), 1363 (m), 1334 (m), 1306 (p), 1270 (s), 1242 (m), 1183 (p), 1162 (u), 1122 (m), 1087 (m), 1061 (s), 1038 (s), 1025 (s), 992 (m), 974 (m), 934 (s), 914 (m), 885 (m), 806 (u), 778 (p), 725 (p), 643 (p), 596 (s), 562 (m), 524 (u), 452 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.12.

{[Cu$_2$(AcPyTSC-4Me)$_2$(H$_2$O)Cu(cdta)]·4,5H$_2$O}$_n$ (13)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **5.** Cantități utilizate: 0,108 g (0,2 mmol) Cu$_2$cdta·4H$_2$O și 0,042 g (0,2 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste 96 ore din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde-închis. Randament: 0,068 g, 64%.

Calculat pentru $C_{32}H_{52}Cu_3N_{10}O_{14}S_2$ (Mr = 1053,10), %: C, 36,41; H, 4,97; N, 13,27; S, 6,08. Determinat, %: C, 36,35; H, 4,88; N, 12,92; S, 5,94.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1607 (f.p), 1563 (u), 1522 (p), 1473 (m), 1439 (m), 1418 (m), 1377 (p), 1336 (p), 1293 (f.p), 1233 (p), 1197 (m), 1146 (m), 1125 (s), 1089 (m), 1077 (m), 1052 (p), 1020 (s), 997 (m), 974 (m), 937 (m), 914 (m), 888 (m), 821 (m), 798 (s), 778 (p), 754 (s), 735 (s), 722 (m), 681 (u), 650 (p), 617 (p), 598 (m), 559 (m), 528 (m), 460 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.13.

{[Cu$_2$(AcPyTSC-4Et)$_2$Cu(cdta)]·5,5H$_2$O}$_n$ (14)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **5.** Cantități utilizate: 0,108 g (0,2 mmol) Cu$_2$cdta·4H$_2$O și 0,044 g (0,2 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste 96 ore din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde-închis. Randament: 0,064 g, 61%.

Calculat pentru $C_{34}H_{56}Cu_3N_{10}O_{14}S_2$ (Mr = 1081,13), %: C, 37,68; H, 5,21; N, 12,93; S, 5,92. Determinat, %: C, 37,74; H, 5,15; N, 13,18; S, 5,98.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1606 (f.p), 1563 (u), 1518 (f.p), 1474 (m), 1440 (s),1421 (s0, 1403 (s), 1372 (p), 1325 (p), 1307 (p), 1275 (p), 1195 (p), 1160 (s), 1145 (p), 1088 (f.p), 1055 (p), 1021 (s), 996 (m), 975 (m), 936 (m), 916 (m), 885 (m), 825 (s), 798 (m), 774 (p), 753 (s), 736

(m), 717 (m), 650 (p), 615 (m), 558 (p), 527 (m), 493 (s), 459 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.14.

{[Cu_2(AcPyTSC-4Ph)$_2$Cu(cdta)]·H_2O}$_n$ (15)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **5.** Cantități utilizate: 0,108 g (0,2 mmol) Cu_2cdta·$4H_2O$ și 0,054 g (0,2 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste 48 ore din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde-închis. Randament: 0,088 g, 82%.

Calculat pentru $C_{42}H_{46}Cu_3N_{10}O_9S_2$ (Mr = 1087,08), %: C, 46,29; H, 4,26; N, 12,85; S, 5,89. Determinat, %: C, 46,38; H, 4,31; N, 12,54; S, 5,73.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1598 (f.p), 1558 (u), 1494 (p), 1454 (p), 1413 (f,.p), 1374 (u), 1323 (p), 1257 (m), 1237 (p), 1195 (m), 1174 (m), 1158 (p), 1108 (s), 1085 (p), 1045 (m), 1021 (s), 995 (m), 969 (m), 934 (m), 916 (m), 899 (m), 882 (m), 851 (s), 827 (m), 794 (m), 765 (m), 749 (f.p), 734 (u), 691 (p), 648 (p), 620 (m), 586 (m), 563 (m), 537 (s), 510 (p), 462 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.15.

Cu(BzPyTSC-4Ph)$_2$Cu(edta)·3H_2O (16)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **1.** Cantități utilizate: 0,097 g (0,2 mmol) Cu_2edta·$4H_2O$ și 0,066 g (0,2 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Peste 24 ore din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde-brun. Randament: 0,085 g, 71%.

Calculat pentru $C_{48}H_{48}Cu_3N_{10}O_{11}S_2$ (Mr = 1193,08), %: C, 48,21; H, 4,05; N, 11,71; S, 5,36. Determinat, %: C, 48,26; H, 4,03; N, 11,59; S, 4,98.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1594 (f.p), 1497 (p), 1485 (u), 1452 (m), 1423 (f.p), 1316 (f.p), 1258 (p), 1209 (p), 1185 (m), 1162 (s), 1130 (p), 1105 (u), 1078 (m), 1028 (m), 1000 (s), 972 (p), 914 (p), 857 (m), 829 (s), 787 (m), 750 (p), 691 (p), 650 (m), 622 (m), 587 (m), 558 (s), 508 (m), 473 (m).Spectrul IR este prezentat în figura A3.16.

{[Cu_2(BzPyTSC)$_2$Cu(cdta)]·6H_2O}$_n$ (17)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **5.** Cantități utilizate: 0,108 g (0,2 mmol) Cu_2cdta·$4H_2O$ și 0,051 g (0,2 mmol) de tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,076 g, 67%.

Calculat pentru $C_{40}H_{52}Cu_3N_{10}O_{14}S_2$ (Mr = 1149,10), %: C, 41,72; H, 4,55; N, 12,16; S, 5,57. Determinat, %: C, 41,75; H, 4,63; N, 12,38; S, 5,69.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1592 (f.p), 1559 (u), 1517 (p), 1487 (u), 1452 (m), 1440 (p), 1425 (u), 1394 (f.p), 1353 (u), 1329 (m), 1297 (m), 1264 (s), 1241 (p), 1203 (u), 1160 (p), 1120 (s), 1085 (p), 1053 (u), 997 (m), 968 (p), 936 (m), 917 (m), 883 (m), 784 (p), 745 (p), 698 (p), 672 (s), 648 (p), 594 (s), 558 (m), 528 (m), 458 (m). Spectrul IReste prezentat în figura A3.17.

{[Cu_4(BzPyTSC-4Me)$_4$$Cu_2$(cdta)$_2$]·11,65$H_2O$}$_n$ (18)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **5.** Cantități utilizate: 0,108 g (0,2 mmol) Cu_2cdta·4H_2O și 0,054 g (0,2 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Peste 48 ore din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,085 g, 68%.

Calculat pentru $C_{84}H_{116}Cu_6N_{20}O_{30}S_4$ (Mr = 2390,28), %: C, 42,12; H, 4,88; N, 11,69; S, 5,35. Determinat, %: C, 42,21; H, 4,43; N, 11,87; S, 5,39.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1591 (f.p), 1517 (p), 1487 (u), 1453 (p), 1440 (p), 1427 (u), 1393 (f.p), 1329 (m), 1297 (m), 1264 (u), 1241 (p), 1207 (u), 1160 (p), 1118 (s), 1088 (m), 1056 (s), 1029 (s), 997 (m), 968 (p), 936 (m), 916 (m), 883 (m), 784 (m), 745 (p), 698 (f.p), 673 (u), 643 (f.p), 595 (s), 559 (m), 521 (s), 441 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.18.

{[Cu_2(BzPyTSC-4Et)$_2$Cu(cdta)]·3,95H_2O}$_n$ (19)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **5.** Cantități utilizate: 0,108 g (0,2 mmol) Cu_2cdta·4H_2O și 0,057 g (0,2 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Peste 48 ore din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,075 g, 65%.

Calculat pentru $C_{44}H_{56}Cu_3N_{10}O_{12}S_2$ (Mr = 1169,14), %: C, 45,10; H, 4,82; N, 11,95; S, 5,47. Determinat, %: C, 45,18; H, 4,72; N, 12,37; S, 5,26.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1594 (f.p), 1553 (m), 1509 (p), 1487 (u), 1463 (u), 1419 (f.p), 1373 (u), 1351 (s), 1326 (m), 1297 (f.p), 1240 (f.p), 1203 (u), 1151 (p), 1121 (s), 1085 (p), 1051 (m), 1030 (u), 990 (s), 969 (p), 932 (u), 912 (m), 886 (m), 829 (s), 789 (f.p), 745 (p), 718 (m), 700 (p), 674 (s), 647 (p), 598 (s), 557 (m), 512 (s), 477 (s), 457 (s). Spectrul IR este prezentat în figura A3.19.

{Cu(BzPyTSC-4Ph)}$_2$Cu(cdta)·6H_2O (20)

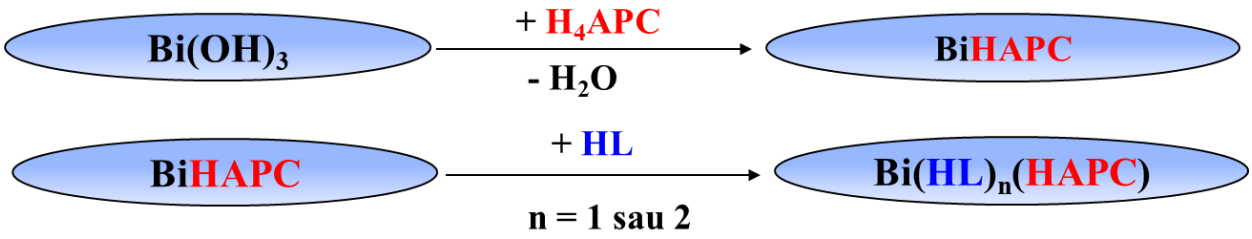
Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **5.** Cantități utilizate: 0,108 g (0,2 mmol) Cu_2cdta·4H_2O și 0,066 g (0,2 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Peste 72 ore din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde-brun. Randament: 0,074 g, 53%.

Calculat pentru $C_{52}H_{60}Cu_3N_{10}O_{14}S_2$ (Mr = 1301,16), %: C, 47,90; H, 4,64; N, 10,74; S, 4,92. Determinat, %: C, 46,08; H, 4,62; N, 10,73; S, 5,08.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1593 (f.p), 1496 (p), 1484 (u), 1451 (m), 1420 (f.p), 1335 (u), 1315 (p), 1255 (p), 1209 (m), 1185 (s), 1159 (u), 1128 (m), 1103 (s), 1077 (m), 1055 (u), 1028 (u), 994 (s), 971 (m), 910 (m), 886 (m), 825 (s), 786 (p), 745 (f.p), 691 (f.p), 644 (m), 615 (u), 588 (m), 560 (m), 506 (m), 477 (s). Spectrul IR este prezentat în figura A3.20.

2.2 Sinteza compușilor coordinativi homometalici ai Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă - APC

Compușii homometalici ai Bi(III) cu liganzi micști, tiosemicarbazonă - APC, au fost obținuți prin amestecarea soluțiilor apoase de Bi(HAPC) și a soluțiilor metanolice de tiosemicarbazone (Figura 2.4). Soluțile obținute se colorează în galben, din care se obțin produși cristalini.



APC = edta^{4-}, cdta^{4-}

HL = HFoPyTSC-R, HAcPyTSC-R, HBzPyTSC-R

R = H, CH_3, C_2H_5, C_6H_5

Figura 2.4. Schema generală de obținere a compușilor homometalici ai Bi(III) cu liganzi micști

Pentru obținerea compușilor homometalici ai Bi(III) au fost utilizați acizii complecși Bi(Hedta)·2H_2O [133], Bi(Hcdta)·5H_2O [134] și Bi(H_2dtpa)·2H_2O [135], care se obțin conform metodelor de sinteză descrise în literatura de specialitate.

Bi(Hedta)(HFoPyTSC)·5H_2O (21)

În 20 mL apă distilată au fost dizolvate 0,067 g (0,125 mmol) BiHedta·2H_2O la încălzire și agitare pe sită. În alt pahar au fost dizolvate 0,023 g (0,125 mmol) de tiosemicarbazona 2-formilpiridinei prin încălzire la baia de apă. Soluția metanolică a ligandului a fost adăugată gradual la soluția apoasă de BiHedta·2H_2O. Amestecul reactant a fost filtrat, iar soluția de culoare galbenă a fost lăsată pentru evaporare la temperatura camerei. Peste câteva ore din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei. Randament: 0,054 g, 56%.

Calculat pentru $C_{17}H_{31}BiN_6O_{13}S$ (Mr = 768,15), %: C, 26,57; H, 4,07; N, 10,94; S, 4,17. Determinat, %: C, 26,59; H, 3,88; N, 11,83; S, 4,26.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1640 (s), 1563 (f.p), 1502 (f.p), 1450 (m), 1434 (u), 1411 (s), 1355 (p), 1309 (p), 1272 (m), 1243 (p), 1158 (u), 1123 (m), 1089 (p), 1066 (m), 1027 (s), 990 (p), 969 (u), 916 (f.p), 880 (p), 850 (p), 830 (m), 776 (m), 737 (m), 701 (s), 654 (p), 618

(m), 565 (u), 551 (m), 513 (m), 505 (m), 468 (m), 466 (p). Spectrul IR este prezentat în figura A3.21.

Bi(Hedta)(HFoPyTSC-4Me)·3H_2O (22)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **21.** Cantități utilizate: 0,133 g (0,25 mmol) BiHedta·2H_2O și 0,058 g (0,3 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă. Randament: 0,096 g, 52%.

Calculat pentru $C_{18}H_{29}BiN_6O_{11}S$ (Mr = 746,14), %: C, 28,96; H, 3,92; N, 11,26; S, 4,30. Determinat, %: C, 29,07; H, 3,86; N, 11,27; S, 4,31.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1657 (p), 1603 (m), 1575 (f.p), 1544 (p), 1500 (p), 1454 (p), 1428 (u), 1386 (m), 1369 (p), 1353 (u), 1330 (s), 1301 (f.p), 1267 (u), 1237 (s), 1213 (f.p), 1154 (s), 1123 (p), 1094 (m), 1083 (m), 1040 (p), 1001 (m), 977 (p), 954 (u), 913 (f.p), 877 (f.p), 835 (s), 776 (f.p), 728 (f.p), 659 (s), 636 (s), 618 (m), 610 (m), 587 (u), 568 (p), 545 (m), 519 (u), 505 (m), 477 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.22.

{[Bi(Hedta)]·HFoPyTSC-4Et}$_n$ (23)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **21.** Cantități utilizate: 0,067 g (0,125 mmol) BiHedta·2H_2O și 0,026 g (0,125 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă. Randament: 0,056 g, 64%.

Calculat pentru $C_{19}H_{25}BiN_6O_8S$ (Mr = 706,48), %: C, 32,30; H, 3,57; N, 11,90; S, 4,54. Determinat, %: C, 32,33; H, 3,16; N, 11,86; S, 4,26.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1638 (p), 1594 (u), 1572 (f.p), 1534 (p), 1509 (p), 1454 (p), 1424 (u), 1393 (m), 1381 (m), 1360 (p), 1311 (f.p), 1271 (s), 1243 (u), 1199 (f.p), 1155 (u), 1134 (s), 1111 (m), 1091 (s), 1079 (m), 1048 (s), 1032 (p), 999 (u), 989 (s), 977 (m), 954 (m), 912 (f.p), 883 (p), 847 (p), 811 (m), 773 (f.p), 739 (m), 706 (f.p), 660 (m), 639 (f.p), 618 (m), 591 (p), 541 (u), 528 (p), 517 (m), 498 (p). Spectrul IR este prezentat în figura A3.23.

Bi(Hedta)](HFoPyTSC-4Ph)·2H_2O (24)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **21.** Cantități utilizate: 0,067 g (0,125 mmol) BiHedta·2H_2O și 0,064 g (0,25 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste 48 ore din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă. Randament: 0,042 g, 42%.

Calculat pentru $C_{23}H_{29}BiN_6O_{10}S$ (Mr = 790,15), %: C, 34,94; H, 3,70; N, 10,63; S, 4,06. Determinat, %: C, 35,11; H, 3,78; N, 10,53; S, 3,85.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1646 (p), 1602 (p), 1559 (p), 1520 (f.p), 1452 (p), 1429 (u), 1350 (p), 1317 (f.p), 1291 (s), 1262 (m), 1249 (m), 1186 (f.p), 1153 (u), 1129 (m), 1109 (s), 1090 (p), 1059 (u), 1027 (m), 997 (m), 971 (m), 944 (u), 930 (u), 915 (f.p), 852 (f.p), 826 (s), 792 (f.p), 748 (f.p), 699 (f.p), 664 (p), 645 (u), 616 (m), 597 (u), 558 (u), 546 (m), 520 (s), 494 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.24.

Bi(Hcdta)(HFoPyTSC)·6H_2O (25)

În 20 mL apă distilată au fost dizolvate 0,080 g (0,125 mmol) BiHcdta·5H_2O la încălzire și agitare pe sită. În alt pahar au fost dizolvate 0,023 g (0,125 mmol) de tiosemicarbazona 2-formilpiridinei prin încălzire la baia de apă. Soluția metanolică a ligandului a fost adăugată în cantități mici la soluția apoasă de BiHcdta·5H_2O. Amestecul reactant a fost filtrat, iar soluția de culoare galbenă a fost lăsată pentru evaporare la temperatura camerei. Peste câteva ore din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei. Randament: 0,052 g, 41%.

Calculat pentru $C_{21}H_{39}BiN_6O_{14}S$ (Mr = 840,20), %: C, 30,00; H, 4,68; N, 10,00; S, 3,81. Determinat, %: C, 30,03; H, 4,53; N, 10,13; S, 3,81.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1650 (s), 1622 (s), 1597 (f.p), 1545 (p), 1470 (m), 1458 (s), 1434 (m), 1414 (s), 1396 (s), 1374 (m), 1346 (p), 1315 (m), 1298 (s), 1277 (s), 1252 (f.p), 1157 (s), 1120 (f.p), 1092 (u), 1040 (s), 1012 (s), 997 (m), 990 (u), 975 (m), 935 (p), 913 (u), 877 (p.f), 832 (m), 811 (m), 790 (u), 777 (f.p), 740 (p), 717 (p), 663 (m), 630 (u), 614 (f.p), 556 (p), 545 (p), 516 (p), 468 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.25.

Bi(Hcdta)(HFoPyTSC-4Me)·7H_2O (26)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **25.** Cantități utilizate: au fost utilizate 0,161g (0,25 mmol) BiHcdta·5H_2O și 0,058 g (0,3 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă. Randament: 0,077 g, 35%.

Calculat pentru $C_{22}H_{43}BiN_6O_{15}S$ (Mr = 872,23), %: C, 30,28; H, 4,97; N, 9,63; S, 3,67. Determinat, %: C, 30,44; H, 4,85; N, 9,58; S, 3,69.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1649 (m), 1624 (p), 1609 (p), 1559 (f.p), 1540 (f.p), 1456 (p), 1438 (u), 1419 (s), 1384 (p), 1371 (p), 1336 (s), 1319 (m), 1302 (p), 1266 (p), 1242 (m), 1224 (f.p), 1166 (s), 1148 (f.p), 1108 (s), 1084 (p), 1054 (f.p), 1024 (m), 988 (m), 975 (u), 940 (s), 908 (f.p), 887 (p), 813 (m), 781 (f.p), 727 (f.p), 653 (s), 617 (m), 590 (p), 565 (s), 513 (p), 495 (u), 460 (p). Spectrul IR este prezentat în figura A3.26.

{[Bi(Hcdta)]·HFoPyTSC-4Et}$_n$ (27)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **25.** Cantități utilizate: 0,161g (0,25 mmol) BiHcdta·5H_2O și 0,062 g (0,3 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă. Randament: 0,133 g, 70%.

Calculat pentru $C_{23}H_{31}BiN_6O_8S$ (Mr = 760,17), %: C, 36,32; H, 4,11; N, 11,05; S, 4,22. Determinat, %: C, 36,36; H, 3,99; N, 11,18; S, 3,87.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1653 (p), 1619 (p), 1696 (f.p), 1559 (p), 1538 (p), 1521 (p), 1505 (p), 1452 (p), 1430 (u), 1394 (m), 1370 (p), 1324 (m), 1302 9p), 1270 (u), 1256 (s), 1238 (m), 1198 (f.p), 1157 (u), 1113 (f.p), 1093 (f.p), 1059 (s), 1016 (u), 1001 (m), 978 (m), 967 (u), 918 (f.p), 878 (f.p), 837 (s), 807 (s), 776 (f.p), 729 (f.p), 668 (s), 641 (m), 630 (u), 616 (m), 571 (p), 545 (p), 506 (p), 476 (m), 429 (p). Spectrul IR este prezentat în figura A3.27.

{[Bi(Hcdta)(H_2O)]·2H_2O·HFoPyTSC-4Ph}$_2$ (28)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **25.** Cantități utilizate: 0,080g (0,125 mmol) BiHcdta·5H_2O și 0,032 g (0,125 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă. Randament: 0,051 g, 48%.

Calculat pentru $C_{54}H_{74}Bi_2N_{12}O_{22}S_2$ (Mr = 1724,41), %: C, 37,59; H, 4,32; N, 9,74; S, 3,72. Determinat, %: C, 37,51; H, 4,01; N, 10,08; S, 3,74.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1595 (m), 1548 (p), 1521 (u), 1497 (m), 1466 (p), 1446 (s), 1434 (m), 1405 (m), 1326 (p), 1308 (u), 1287 (m), 1255 (p), 1186 (f.p), 1159 (p), 1143 (p), 1108 (m), 1075 (m), 1045 (m), 1031 (s), 997 (p), 943 (m), 922 (p), 896 (m), 867 (m), 840 (s), 773 (p), 753 (f.p), 690 (f.p), 621 (p), 599 (m), 565 (m), 515 (m), 479 (p). Spectrul IR este prezentat în figura A3.28.

Bi(Hedta)(HAcPyTSC) (29)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **21.** Cantități utilizate: 0,067 g (0,125 mmol) BiHedta·2H_2O și 0,024 g (0,125 mmol) de tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste 24 ore din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă. Randament: 0,060 g, 70%.

Calculat pentru $C_{18}H_{23}BiN_6O_8S$ (Mr = 692,11), %: C, 31,22; H, 3,35; N, 12,14; S, 4,63. Determinat, %: C, 31,31; H, 3,22; N, 12,34; S, 4,79.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1586 (f.p), 1530 (u), 1502 (u), 1452 (m), 1431 (m), 1417 (u), 1382 (p), 1322 (m), 1307 (s), 1294 (s), 1253 (p), 1171 (s), 1146 (m), 1090 (p), 1046 (m), 1031 (s), 995 (s), 972 (m), 920 (p), 854 (p), 840 (p), 787 (p), 760 (s), 737 (s), 709 (m), 657 (m),

616 (p), 581 (u), 559 (m), 530 (s), 503 (s), 492 (s), 479 (s), 437 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.29.

Bi(Hedta)(HAcPyTSC-4Me) (30)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **21.** Cantități utilizate: 0,133 g (0,25 mmol) BiHedta·$2H_2O$ și 0,062 g (0,3 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste 72 ore din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă. Randament: 0,064 g, 37%.

Calculat pentru $C_{19}H_{25}BiN_6O_8S$ (Mr = 706,13), %: C, 32,30; H, 3,57; N, 11,90; S, 4,54. Determinat, %: C, 32,44; H, 3,89; N, 11,77; S, 4,02.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1565 (f.p), 1509 (p), 1454 (m), 1360 (p), 1318 (p), 1249 (u), 1222 (p), 1167 (u), 1148 (p), 1092 (p), 1046 (p), 992 (m), 974 (m), 915 (f.p), 847 (p), 833 (p), 777 (p), 730 (s), 705 (m), 658 (s), 642 (m), 614 (m), 592 (u), 569 (m), 552 (m), 524 (m), 500 (m), 484 (s). Spectrul IR este prezentat în figura A3.30.

[Bi(Hedta)(HAcPyTSC-4Et)$_2$]·7,25H_2O (31)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **21.** Cantități utilizate: 0,133 g (0,25 mmol) BiHedta·$2H_2O$ și 0,067 g (0,3 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă. Randament: 0,101 g, 39%.

Calculat pentru $C_{30}H_{55}BiN_{10}O_{15}S_2$ (Mr = 1068,31), %: C, 33,71; H, 5,19; N, 13,10; S, 6,00. Determinat, %: C, 32,97; H, 5,38; N, 12,82; S, 5,96.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1584 (f.p), 1548 (p), 1518 (p), 1474 (m), 1452 (p), 1431 (u), 1374 (p), 1357 (p), 1314 (p), 1247 (m), 1206 (f.p), 1150 (p), 1128 (u), 1111 (s), 1091 (p), 1056 (m), 1036 (s), 994 (p), 978 (u), 958 (s), 939 (s), 917 (p), 844 (p), 818 (p), 782 (f.p), 736 (s), 707 (m), 638 (m), 619 (m), 551 (m), 529 (m), 499 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.31.

Bi(Hcdta)(HAcPyTSC)·2H_2O (32)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **25.** Cantități utilizate: 0,080g (0,125 mmol) BiHcdta·$5H_2O$ și 0,080 g (0,125 mmol) de tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă. Randament: 0,071 g, 73%.

Calculat pentru $C_{22}H_{33}BiN_6O_{10}S$ (Mr = 782,18), %: C, 33,76; H, 4,25; N, 10,74; S, 4,10. Determinat, %: C, 33,72; H, 4,56; N, 10,71; S, 3,99.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1609 (p), 1561 (f.p), 1513 (p), 1445 (m), 1389 (u), 1374 (u), 1348 (p), 1314 (m), 1297 (s), 1261 (m), 1238 (p), 1145 (m), 1097 (p), 1084 (p), 1047 (u), 1016 (s), 999 (m), 975 (m), 915 (f.p), 879 (p), 839 (p), 782 (p), 763 (u), 730 (p), 643 (s), 613 (p), 557 (p), 536 (m), 516 (m), 475 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.32.

Bi(Hcdta)(HAcPyTSC-4Me)·H_2O (33)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **25.** Cantități utilizate: 0,161g (0,25 mmol) BiHcdta·$5H_2O$ și 0,062 g (0,3 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă. Randament: 0,068 g, 35%.

Calculat pentru $C_{23}H_{33}BiN_6O_9S$ (Mr = 778,18), %: C, 35,48; H, 4,27; N, 10,79; S, 4,12. Determinat, %: C, 35,45; H, 4,48; N, 10,76; S, 4,15.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1610 (u), 1585 (f.p), 1556 (p), 1508 (f.p), 1445 (m), 1399 (m), 1378 (m), 1347 (p), 1314 (p), 1297 (m), 1225 (p), 1206 (m), 1170 (s), 1142 (p), 1086 (p), 1043 (p), 1017 (m), 1002 (m), 971 (m), 919 (p), 879 (p), 832 (m), 807 (s), 788 (p), 733 (p), 692 (s), 612 (s), 633 (s), 612 (m), 566 (p), 512 (m), 471 (m), 460 (s), 444 (s). Spectrul IR este prezentat în figura A3.33.

Bi(Hcdta)(HAcPyTSC-4Et)·$2H_2O$ (34)

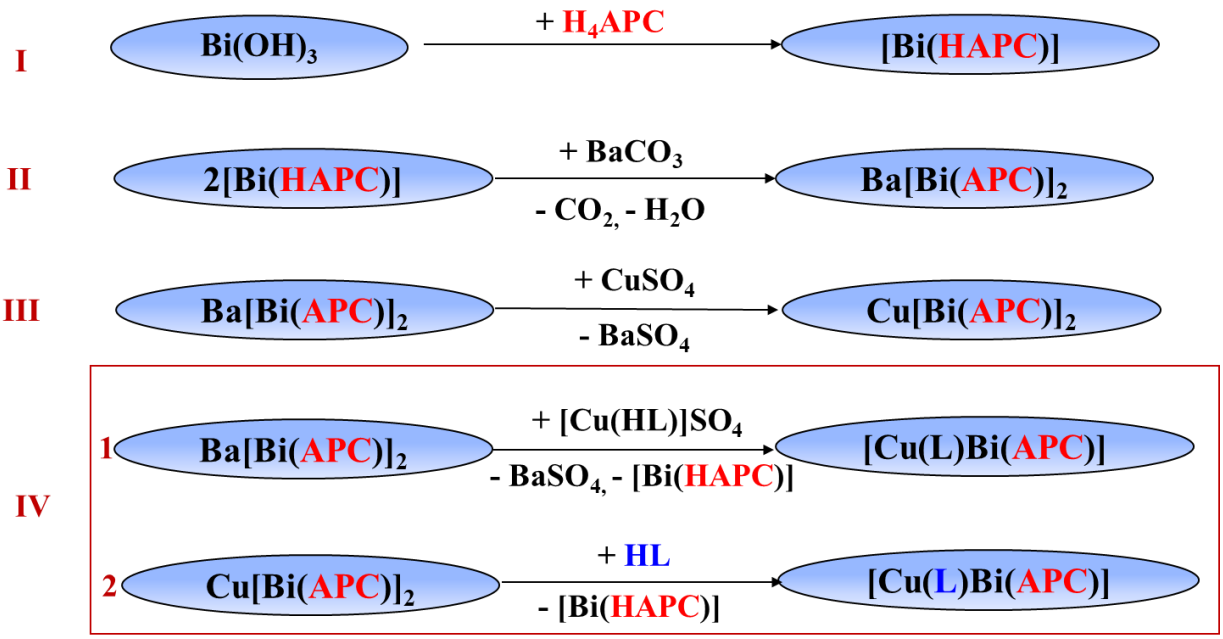
Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **25.** Cantități utilizate: 0,161g (0,25 mmol) BiHcdta·$5H_2O$ și 0,067 g (0,3 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare galbenă. Randament: 0,074 g, 37%.

Calculat pentru $C_{24}H_{37}BiN_6O_{10}S$ (Mr = 810,21), %: C, 35,56; H, 4,60; N, 10,37; S, 3,96. Determinat, %: C, 35,89; H, 4,52; N, 10,39; S, 4,05.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1582 (p), 1542 (m), 1518 (m), 1474 (m), 1450 (m), 1435 (m), 1375 (p), 1309 (p), 1250 (s), 1205 (p), 1152 (p), 1086 (p), 1055 (u), 1002 (p), 975 (m), 933 (u), 918 (p), 877 (p), 818 (p), 783 (p), 731 (f.p), 667 (u), 638 (s), 609 (m), 557 (m), 542 (p), 503 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.34.

2.3 Sinteza compușilor coordinativi heterometalici ai Cu(II)-Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă - APC

Compușii heterometalici Cu(II)-Bi(III), cu liganzi micști tiosemicarbazona-APC, au fost sintetizați conform schemei reprezentate în figura 2.5. La prima etapă, folosind metodele descrise în literatură, au fost obținuți compușii coordinativi Cu{Bi(edta)}$_2$·$9H_2O$ [136], Cu{Bi(cdta)}$_2$·$5H_2O$ și Cu{Bi(dtpa)}$_2$·$8H_2O$ [137] în formă cristalină, precum și soluția apoasă *in situ* a complexului Ba{Bi(edta)}$_2$. Inițial, complecșii heterometalici au fost obținuți prin două căi diferite (Figura 2.5, IV).



APC = edta^{4-}, cdta^{4-}

HL = HFoPyTSC-R, HAcPyTSC-R, HBzPyTSC-R

R = H, CH_3, C_2H_5, C_6H_5

Figura 2.5. Schema generală de obținere a compușilor heterometalici Cu(II)-Bi(III) cu liganzi micști

Prima metodă a inclus reacția dintre Ba[Bi(edta)]$_2$ și sulfații complecși ai Cu(II), iar confom celei de-a doua metodă, au reacționat soluțiile apoase ale aminopolicarboxilatobismutaților(III) respectivi de cupru(II) cu soluțiile alcoolice ale tiosemicarbazonelor corespunzătoare. Ecuațiile reacțiilor, pe exemplul HAcPyTSC și a edta^{4-}, sunt prezente mai jos:

1) $Ba[Bi(edta)]_2 + [Cu(HAcPyTSC)]SO_4 \rightarrow [Cu(H_2O)(AcPyTSC)Bi(edta)]$

2) $Cu[Bi(edta)]_2 + HAcPyTSC \rightarrow [Cu(H_2O)(AcPyTSC)Bi(edta)]$

Spectrele IR practic identice (Figura 2.6), au stat la baza concluziei că metoda de sinteză nu afectează produsul final. Deoarece metoda a doua implică mai puține operații, ulterior, toți complecșii heterometalici au fost sintetizați urmând acest protocol de lucru.

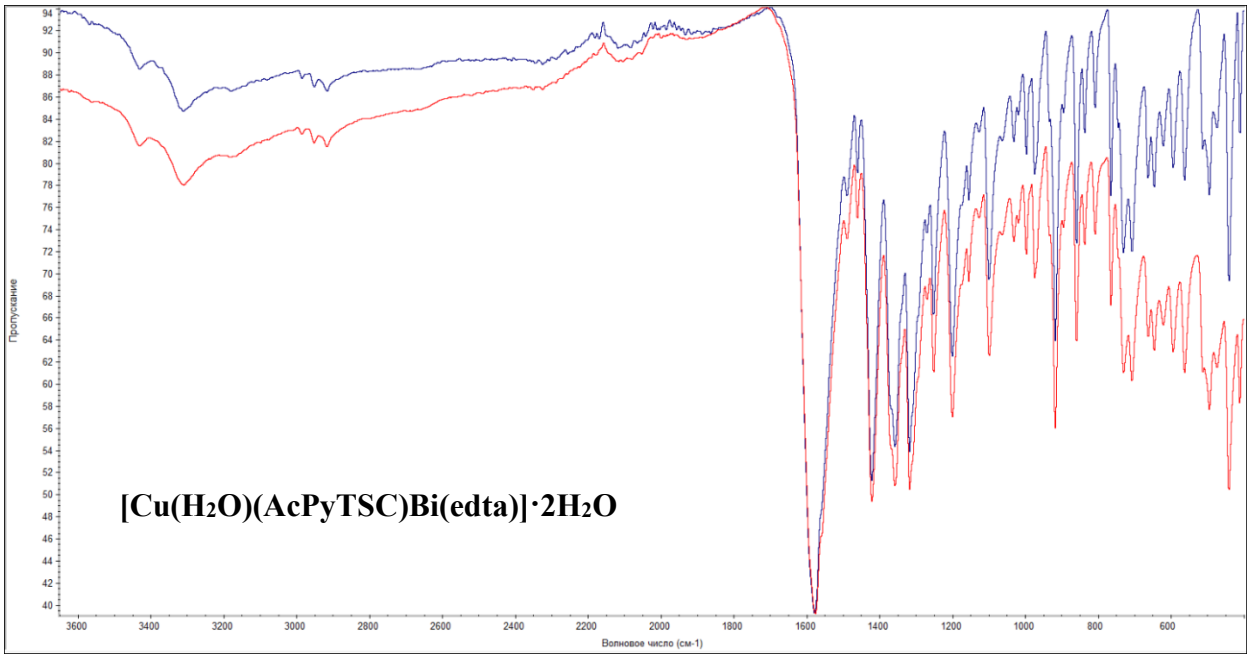


Figura 2.6. Spectrele IR ale compusului [Cu(H₂O)(AcPyTSC)Bi(edta)]·2H₂O obținut prin două căi diferite

Astfel, a fost efectuată sinteza a **23** compuşi coordinativi heterometalici Cu(II)-Bi (III) cu ioni APC ($edta^{4-}$, $cdta^{4-}$, $dtpa^{5-}$) şi tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei și derivații acesteia. Compoziţia acestor complecşi a fost stabilită în baza rezultatelor analizei elementale și a spectroscopiei IR, iar pentru **8** compuși concretizată cu ajutorul studiului de difracţie cu raze X pe monocristal.

{[Cu(H₂O)(FoPyTSC)Bi(edta)]·H₂O}ₙ (35)

0,122 g (0,1 mmol) $[Cu(H_2O)_6][Bi(edta)]_2\cdot 3H_2O$ au fost dizolvate în 15 mL apă distilată la încălzire pe sită. Separat, în alt pahar, au fost dizolvate 0,018 g (0,1 mmol) de tiosemicarbazona 2-formilpiridinei în 6 mL metanol. Soluția metanolică de tiosemicarbazonă a fost adăugată gradual la soluția apoasă de $[Cu(H_2O)_6][Bi(edta)]_2\cdot 3H_2O$. Amestecul reactant a fost filtrat, iar filtratul de culoare verde-închis a fost lăsat pentru evaporare la temperatura camerei. Peste 72 ore din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei. Randament: 0,053 g, 69%.

Calculat pentru $C_{17}H_{23}BiCuN_6O_{10}S$ (Mr = 775,03), %: C, 26,31; H, 2,99; N, 10,83; S, 4,13. Determinat, %: C, 26,73; H, 2,86; N, 10,80; S, 4,21.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1574 (f.p), 1551 (u), 1477 (s), 1464 (s), 1439 (m), 1406 (p), 1362 (p), 1318 (p), 1252 (m), 1227 (m), 1167 (p), 1149 (u), 1098 (p), 1031 (s), 1020 (u), 997 (m), 975 (p), 918 (p), 879 (m), 859 (p), 837 (m), 758 (m), 731 (p), 708 (m), 663 (m), 628 (m), 595 (m), 564 (m), 513 (p), 478 (m), 440 (p). Spectrul IR este prezentat în figura A3.35.

Cu(FoPyTSC-4Me)Bi(edta)·3H_2O (36)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **35.** Cantități utilizate: 0,122 g (0,1 mmol) $[Cu(H_2O)_6][Bi(edta)]_2 \cdot 3H_2O$ și 0,019 g (0,1 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde. Randament: 0,054 g, 70%.

Calculat pentru $C_{18}H_{27}BiCuN_6O_{11}S$ (Mr = 807,06), %: C, 26,76; H, 3,37; N, 10,40; S, 3,97. Determinat, %: C, 26,88; H, 3,45; N, 10,41; S, 4,01.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1578 (f.p), 1497 (u), 1469 (m), 1440 (s), 1422 (s), 1369 (f.p), 1324 (p), 1312 (u), 1255 (p), 1233 (u), 1177 (p), 1156 (u), 1121 (s), 1093 (p), 1032 (m), 998 (m), 973 (m), 922 (p), 887 (s), 857 (p), 827 (s), 776 (m), 707 (m), 660 (m), 648 (u), 630 (s), 597 (s), 512 (m), 490 (m), 437 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.36.

Cu(FoPyTSC-4Et)Bi(edta)·2H_2O (37)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **35.** Cantități utilizate: 0,122 g (0,1 mmol) $[Cu(H_2O)_6][Bi(edta)]_2 \cdot 3H_2O$ și 0,021 g (0,1 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,063 g, 78%.

Calculat pentru $C_{19}H_{27}BiCuN_6O_{10}S$ (Mr = 803,06), %: C, 28,38; H, 3,38; N, 10,45; S, 3,99. Determinat, %: C, 28,56; H, 3,23; N, 10,55; S, 3,85.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1629 (m), 1581 (f.p), 1539 (m), 1492 (m), 1461 (u), 1448 (p), 1385 (m), 1367 (p), 1342 (s), 1324 (p), 1248 (p), 1233 (u), 1152 (p), 1097 (p), 1053 (s), 1033 (s), 1025 (s), 994 (s), 976 (s), 923 (p), 892 (u), 859 (p), 828 (s), 782 (u), 742 (m), 710 (m), 664 (m), 641 (m), 600 (m), 569 (m), 507 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.37.

Cu(FoPyTSC-4Ph)Bi(edta)·6H_2O (38)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **35.** Cantități utilizate: 0,122 g (0,1 mmol) $[Cu(H_2O)_6][Bi(edta)]_2 \cdot 3H_2O$ și 0,026 g (0,1 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde. Randament: 0,062 g, 68%.

Calculat pentru $C_{23}H_{35}BiCuN_6O_{14}S$ (Mr = 923,10), %: C, 29,89; H, 3,82; N, 9,09; S, 3,47. Determinat, %: C, 30,51; H, 3,57; N, 8,97; S, 3,80.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1581 (f.p), 1558 (u), 1485 (p), 1454 (p), 1427 (f.p), 1386 (s), 1360 (m), 1314 (p), 1242 (m), 1215 (s), 1189 (m), 1156 (s), 1131 (p), 1091 (p), 1051 (s), 1032 (m), 1022 (u), 994 (s), 978 (s), 958 (s), 917 (p), 893 (u), 856 (m), 846 (m), 807 (s), 787 (s), 769 (s), 746 (p), 702 (m), 687 (m), 671 (s), 648 (m), 587 (m), 537 (m), 518 (p), 438 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.38.

Cu(FoPyTSC)Bi(cdta)·5H_2O (39)

0,126 g (0,1 mmol) [Cu(H_2O)$_2${Bi(cdta)(H_2O)}$_2$]·H_2O au fost dizolvate în 15 mL apă distilată la încălzire pe sită. Separat, în alt pahar, au fost dizolvate 0,018 g (0,1 mmol) de tiosemicarbazona 2-formilpiridinei în 6 mL metanol. Soluția metanolică de tiosemicarbazonă a fost adăugată cu picătura la soluția apoasă de [Cu(H_2O)$_2${Bi(cdta)(H_2O)}$_2$]·H_2O. Amestecul reactant a fost filtrat, iar filtratul de culoare verde-închis a fost lăsat pentru evaporare la temperatura camerei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei. Randament: 0,067 g, 76%.

Calculat pentru $C_{21}H_{35}BiCuN_6O_{13}S$ (Mr = 883,13), %: C, 28,53; H, 3,99; N, 9,51; S, 3,63. Determinat, %: C, 28,64; H, 3,86; N, 9,59; S, 3,61.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1579 (f.p), 1428 (p), 1374 (p), 1317 (m), 1299 (m), 1226 (m), 1153 (p), 1102 (m), 1083 (m), 1016 (u), 1002 (m), 974 (m), 919 (f.p), 879 (f.p), 840 (m), 776 (m), 724 (f.p), 641 (s), 613 (m), 565 (m), 511 (m), 479 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.39.

Cu(FoPyTSC-4Me)Bi(cdta)·3H_2O (40)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **39.** Cantități utilizate: 0,126 g (0,1 mmol) [Cu(H_2O)$_2${Bi(cdta)(H_2O)}$_2$]·H_2O și 0,019 g (0,1 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei în 6 mL metanol. Soluția a fost lăsată la temperatura camerei până la evaporarea completă a solventului. Substanța obținută a fost redizolvată în apă distilată. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,060 g, 71%.

Calculat pentru $C_{22}H_{33}BiCuN_6O_{11}S$ (Mr = 861,10), %: C, 30,65; H, 3,86; N, 9,75; S, 3,72. Determinat, %: C, 30,67; H, 3,94; N, 9,88; S, 3,75.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1580 (f.p), 1528 (u), 1442 (s), 1384 (p), 1351 (m), 1322 (m), 1285 (m), 1233 (m), 1181 (s), 1156 (s), 1104 (m), 1085 (u), 1046 (s), 1017 (m), 1001 (m), 974 (m), 921 (p), 881 (p), 840 (s), 786 (m), 728 (p), 676 (s), 648 (s), 614 (m), 574 (m), 512 (m), 479 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.40.

Cu(FoPyTSC-4Et)Bi(cdta)·6H_2O (41)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **39.** Cantități utilizate: 0,126 g (0,1 mmol) [Cu(H_2O)$_2${Bi(cdta)(H_2O)}$_2$]·H_2O și 0,021 g (0,1 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Soluția a fost lăsată la temperatura camerei până la evaporarea completă a solventului. Substanța obținută a fost redizolvată în apă distilată. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei. Randament: 0,057 g, 61%.

Calculat pentru $C_{23}H_{41}BiCuN_6O_{14}S$ (Mr = 929,15), %: C, 29,70; H, 4,44; N, 9,03; S, 3,45. Determinat, %: C, 29,84; H, 4,69; N, 8,96; S, 3,51.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1586 (f.p), 1525 (u), 1433 (m), 1381 (p), 1321 (m), 1264 (s), 1236 (m), 1154 (m), 1103 (m), 1086 (m), 1051 (s), 1017 (m), 1003 (m), 975 (m), 921 (p), 881 (p), 840 (m), 786 (m), 723 (f.p), 637 (u), 613 (m), 562 (m), 511 (m), 478 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.41.

{[Cu(FoPyTSC-4Ph)Cu(HFoPyTSC-4Ph)Bi_3(cdta)$_3$]·H_2O}$_n$ (42)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **39.** Cantități utilizate: 0,126 g (0,1 mmol) [Cu(H_2O)$_2${Bi(cdta)(H_2O)}$_2$]·H_2O și 0,026 g (0,1 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,069 g, 60%.

Calculat pentru $C_{68}H_{79}Bi_3Cu_2N_{14}O_{25}S_2$ (Mr = 2308,28), %: C, 35,35; H, 3,45; N, 8,49; S, 2,78. Determinat, %: C, 35,74; H, 3,57; N, 8,42; S, 3,70.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1582 (f.p), 1537 (u), 1496 (m), 1454 (m), 1420 (p), 1386 (p), 1349 (s), 1316 (m), 1239 (m), 1190 (m), 1134 (m), 1103 (m), 1086 (m), 1038 (s), 1018 (m), 1003 (m), 974 (m), 922 (p), 881 (p), 839 (s), 755 (m), 725 (p), 691 (m), 639 (m), 613 (m), 587 (m), 559 (m), 511 (p), 488 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.42.

[Cu(H_2O)(HFoPyTSC)Bi(dtpa)(H_2O)]·3H_2O (43)

0,080 g (0,1 mmol) Cu{Bi(dtpa)}·8H_2O au fost dizolvate în 15 mL apă distilată la încălzire pe sită. Separat, în alt pahar, au fost dizolvate 0,018 g (0,1 mmol) de tiosemicarbazona 2-formilpiridinei în 6 mL metanol. Soluția metanolică de tiosemicarbazonă a fost adăugată gradual la soluția apoasă de Cu{Bi(dtpa)}·8H_2O. Amestecul reactant a fost filtrat, iar filtratul de culoare verde-închis a fost lăsat pentru evaporare la temperatura camerei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei. Randament: 0,063 g, 68%.

Calculat pentru $C_{21}H_{36}BiCuN_7O_{15}S$ (Mr = 931,14), %: C, 27,09; H, 3,90; N, 10,53; S, 3,44. Determinat, %: C, 27,33; H, 4,02; N, 10,27; S, 3,31.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1576 (f.p), 1475 (m), 1430 (m), 1406 (u), 1385 (p), 1369 (u), 1330 (u), 1320 (p), 1276 (m), 1239 (u), 1226 (p), 1174 (p), 1156 (u), 1109 (p), 1085 (p), 1030 (s), 1008 (m), 984 (m), 970 (s), 921 (f.p), 894 (u), 862 (p), 839 (m), 808 (m), 773 (m), 746 (m), 706 (p), 639 (m), 590 (s), 575 (s), 527 (s), 512 (m), 497 (m), 486 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.43.

Cu(HFoPyTSC-4Ph)Bi(dtpa)·5H_2O (44)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **43.** Cantități utilizate: 0,080 g (0,1 mmol) Cu{Bi(dtpa)}·8H_2O și 0,026 g (0,1 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde. Randament: 0,061 g, 52%.

Calculat pentru $C_{27}H_{40}BiCuN_7O_{15}S$ (Mr = 1006,14), %: C, 32,20; H, 4,00; N, 9,73; S, 3,18. Determinat, %: C, 32,40; H, 4,79; N, 9,21; S, 3,48.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1586 (f.p), 1558 (u), 1490 (p), 1458 (p), 1434 (p), 1373 (p), 1332 (u), 1316 (m), 1256 (m), 1193 (m), 1156 (m), 1107 (m), 1075 (p), 1045 (u), 994 (s), 981 (s), 916 (p), 890 (u), 861 (s), 851 (s), 825 (s), 754 (p), 713 (m), 689 (m), 667 (u), 648 (s), 615 (s), 586 (s), 562 (m), 507 (m), 461 (s). Spectrul IR este prezentat în figura A3.44.

{[Cu(H_2O)(AcPyTSC)Bi(edta)]·2H_2O}$_n$ (45)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **35.** Cantități utilizate: 0,122 g (0,1 mmol) [Cu(H_2O)$_6$][Bi(edta)]$_2$·3H_2O și 0,019 g (0,1 mmol) de tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste 48 ore din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,063 g, 77%.

Calculat pentru $C_{18}H_{27}BiCuN_6O_{11}S$ (Mr = 808,03), %: C, 26,76; H, 3,37; N, 10,40; S, 3,97. Determinat, %: C, 27,06; H, 3,38; N, 9,98; S, 2,96.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1578 (f.p), 1489 (u), 1461 (m), 1422 (f.p), 1358 (p), 1317 (p), 1270 (s), 1251 (m), 1200 (p), 1155 (u), 1128 (s), 1099 (p), 1032 (s), 997 (p), 974 (m), 918 (p), 859 (p), 837 (m), 808 (m), 765 (m), 731 (p), 707 (u), 663 (m), 646 (m), 621 (s), 594 (m), 563 (m), 513 (m), 496 (m), 441 (p). Spectrul IR prezentat în figura A3.45.

{[Cu(AcPyTSC-Me)Bi(edta)]·H_2O}$_n$ (46)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **35.** Cantități utilizate: 0,122 g (0,1 mmol) [Cu(H_2O)$_6$][Bi(edta)]$_2$·3H_2O și 0,021 g (0,1 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Soluția a fost lăsată la temperatura camerei până la evaporarea completă a solventului. Substanța obținută a fost redizolvată în apă distilată. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,068 g, 87%.

Calculat pentru $C_{19}H_{25}BiCuN_6O_9S$ (Mr = 785,05), %: C, 29,03; H, 3,21; N, 10,69; S, 4,08. Determinat, %: C, 29,15; H, 3,23; N, 10,96; S, 4,23.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1666 (m), 1577 (f.p), 1520 (m), 1490 (u), 1447 (p), 1435 (p), 1384 (m), 1361 (p), 1334 (m), 1308 (p), 1244 (p), 1183 (p), 1157 (s), 1139 (s), 1094 (p), 1076 (s), 1040 (s), 1026 (s), 992 (m), 969 (m), 916 (p), 855 (p), 828 (p), 789 (f.p), 733 (m), 705

(p), 659 (m), 644 (u), 613 (s), 552 (p), 520 (p), 497 (m), 474 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.46.

{[Cu(H_2O)(AcPyTSC-Et)Bi(edta)]·4H_2O}$_n$ (47)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **35.** Cantități utilizate: 0,122 g (0,1 mmol) [Cu(H_2O)$_6$][Bi(edta)]$_2$·3H_2O și 0,022 g (0,1 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Soluția a fost lăsată la temperatura camerei până la evaporarea completă a solventului. Substanța obținută a fost redizolvată în apă distilată. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,063 g, 72%.

Calculat pentru $C_{20}H_{35}BiCuN_6O_{13}S$ (Mr = 871,11), %: C, 27,54; H, 4,05; N, 9,64; S, 3,68. Determinat, %: C, 27,58; H, 3,93; N, 9,62; S, 3,61.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1570 (f.p), 1532 (u), 1496 (m), 1433 (p), 1414 (u), 1364 (p), 1351 (u), 1326 (s), 1317 (m), 1292 (u), 1263 (u), 1244 (p), 1185 (p), 1156 (m), 1140 (s), 1104 (u), 1090 (p), 1047 (s), 1024 (m), 994 (m), 967 (m), 917 (f.p), 853 (p), 830 (p), 771 (p), 736 (m), 705 (m), 650 (m), 625 (m), 598 (m), 562 (m), 512 (m), 440 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.47.

Cu(AcPyTSC-4Ph)Bi(edta)·4H_2O (48)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **35.** Cantități utilizate: 0,122 g (0,1 mmol) [Cu(H_2O)$_6$][Bi(edta)]$_2$·3H_2O și 0,026 g (0,1 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,066 g, 70%.

Calculat pentru $C_{24}H_{37}BiCuN_6O_{14}S$ (Mr = 937,12), %: C, 30,73; H, 3,98; N, 8,96; S, 3,42. Determinat, %: C, 30,82; H, 3,68; N, 8,68; S, 3,12.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1579 (f.p), 1493 (p), 1458 (p), 1422 (p), 1363 (m), 1314 (m), 1250 (m), 1193 (u), 1157 (m), 1085 (p), 1031 (m), 998 (m), 971 (m), 918 (p), 854 (p), 829 (u), 792 (s), 748 (m), 691 (m), 648 (m), 609 (s), 596 (m), 562 (m), 507 (p), 422 (p). Spectrul IR este prezentat în figura A3.48.

Cu(AcPyTSC)Bi(cdta)·3H_2O (49)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **39.** Cantități utilizate: 0,126 g (0,1 mmol) [Cu(H_2O)$_2${Bi(cdta)(H_2O)}$_2$]·H_2O și 0,019 g (0,1 mmol) de tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,063 g, 73%.

Calculat pentru $C_{22}H_{33}BiCuN_6O_{11}S$ (Mr = 861,10), %: C, 30,65; H, 3,86; N, 9,75; S, 3,72. Determinat, %: C, 30,67; H, 3,95; N, 9,81; S, 3,79.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1563 (f.p), 1537 (u), 1443 (m), 1376 (p), 1318 (p), 1260 (m), 1238 (m), 1197 (m), 1164 (m), 1100 (m), 1083 (m), 1016 (s), 1001 (m), 971 (m), 920 (p), 880 (p), 838 (s), 809 (s), 782 (p), 732 (p), 685 (s), 638 (s), 613 (s), 560 (m), 511 (m), 477 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.49.

Cu(AcPyTSC-4Me)Bi(cdta)·8H_2O (50)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **39.** Cantități utilizate: 0,126 g (0,1 mmol) [Cu(H_2O)$_2${Bi(cdta)(H_2O)}$_2$]·H_2O și 0,021 g (0,1 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Soluția a fost lăsată la temperatura camerei până la evaporarea completă a solventului. Substanța obținută a fost redizolvată în apă distilată. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,063 g, 66%.

Calculat pentru $C_{23}H_{45}BiCuN_6O_{16}S$ (Mr = 965,17), %: C, 28,59; H, 4,69; N, 8,70; S, 3,32. Determinat, %: C, 28,76; H, 4,73; N, 8,72; S, 3,35.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1585 (f.p), 1524 (p), 1457 (p), 1386 (p), 1349 (u), 1322 (u), 1301 (u), 1243 (m), 1189 (m), 1161 (u), 1104 (m), 1083 (m), 1046 (s), 1017 (s), 1002 (m), 976 (s), 921 (p), 882 (p), 842 (u), 825 (m), 778 (m), 726 (p), 639 (m), 614 (m), 564 (m), 510 (m), 481 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.50.

{[Cu(AcPyTSC-4Ph)Cu(HAcPyTSC-4Ph){Bi(cdta)}$_3$]·8H_2O}$_n$ (51)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **39.** Cantități utilizate: 0,126 g (0,1 mmol) [Cu(H_2O)$_2${Bi(cdta)(H_2O)}$_2$]·H_2O și 0,021 g (0,1 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Peste câteva ore din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei. Randament: 0,098 g, 80%.

Calculat pentru $C_{70}H_{97}Bi_3Cu_2N_{14}O_{32}S_2$ (Mr = 2462,38), %: C, 34,11; H, 3,97; N, 7,76; S, 2,60. Determinat, %: C, 32,80; H, 3,66; N, 7,81; S, 3,14.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1638 (s), 1585 (f.p), 1533 (u), 1494 (p), 1454 (m), 1423 (p), 1389 (p), 1323 (p), 1252 (m), 1197 (m), 1172 (u), 1156 (m), 1106 (m), 1086 (m), 1045 (u), 1018 (s), 976 (m), 923 (p), 882 (p), 858 (s), 840 (s), 780 (m), 754 (p), 724 (u), 690 (m), 641 (m), 618 (u), 587 (m), 566 (p), 506 (m), 485 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.51.

Cu(BzPyTSC)Bi(edta)·6H_2O (52)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **35.** Cantități utilizate: 0,122 g (0,1 mmol) [Cu(H_2O)$_6$][Bi(edta)]$_2$·3H_2O și 0,026 g (0,1 mmol) de tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Soluția a fost lăsată la temperatura camerei până la evaporarea completă a solventului. Substanța obținută a fost redizolvată în 3 mL apă distilată și 1 mL etanol. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,072 g, 78%.

Calculat pentru $C_{23}H_{35}BiCuN_6O_{14}S$ (Mr = 923,10), %: C, 28,89; H, 3,82; N, 9,09; S, 3,47. Determinat, %: C, 28,95; H, 3,86; N, 9,06; S, 3,33.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1566 (f.p), 1495 (u), 1446 (p), 1364 (p), 1326 (u), 1312 (p), 1247 (s), 1214 (m), 1146 (p), 1086 (m), 1050 (s), 1030 (m), 995 (m), 958 (m), 920 (f.p), 853 (p), 787 (m), 737 (s), 703 (m), 641 (m), 593 (s), 531 (s), 509 (m), 495 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.52.

Cu(BzPyTSC-4Me)Bi(edta)·4H_2O (53)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **35.** Cantități utilizate: 0,122 g (0,1 mmol) $[Cu(H_2O)_6][Bi(edta)]_2·3H_2O$ și 0,027 g (0,1 mmol) de 4-metiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Soluția a fost lăsată la temperatura camerei până la evaporarea completă a solventului. Substanța obținută a fost redizolvată în 5-7 mL alcool etilic. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,066 g, 73%.

Calculat pentru $C_{24}H_{33}BiCuN_6O_{12}S$ (Mr = 901,11), %: C, 31,95; H, 3,69; N, 9,32; S, 3,55. Determinat, %: C, 31,75; H, 3,68; N, 9,43; S, 3,50.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1574 (f.p), 1526 (u), 1498 (u), 1454 (m), 1441 (m), 1424 (u), 1375 (p), 1321 (m), 1310 (s), 1250 (p), 1212 (m), 1156 (p), 1089 (p), 1056 (m), 1027 (m), 993 (m), 968 (p), 922 (p), 854 (p), 829 (m), 780 (m), 702 (p), 673 (s), 650 (p), 602 (m), 566 (m), 510 (m), 439 (p). Spectrul IR este prezentat în figura A3.53.

Cu(BzPyTSC-4Et)Bi(edta)·7H_2O (54)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **35.** Cantități utilizate: 0,122 g (0,1 mmol) $[Cu(H_2O)_6][Bi(edta)]_2·3H_2O$ și 0,028 g (0,1 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Soluția a fost lăsată la temperatura camerei până la evaporarea completă a solventului. Substanța obținută a fost redizolvată în 5-7 mL alcool etilic. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde. Randament: 0,063 g, 65%.

Calculat pentru $C_{25}H_{41}BiCuN_6O_{15}S$ (Mr = 969,16), %: C, 30,95; H, 4,26; N, 8,66; S, 3,30. Determinat, %: C, 30,81; H, 4,21; N, 8,55; S, 3,41.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1578 (f.p), 1514 (u), 1498 (u), 1433 (p), 1379 (u), 1367 (p), 1324 (p), 1311 (u), 1247 (p), 1204 (u), 1150 (p), 1091 (m), 1054 (s), 1032 (m), 998 (m), 971 (m), 923 (p), 859 (p), 835 (m), 789 (m), 740 (m), 701 (m), 665 (m), 644 (m), 623 (s), 561 (m), 502 (m), 442 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.54.

Cu(BzPyTSC-4Ph)Bi(edta)·H_2O (55)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **35.** Cantități utilizate: 0,122 g (0,1 mmol) $[Cu(H_2O)_6][Bi(edta)]_2·3H_2O$ și 0,032 g (0,1 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona

2-benzoilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde. Randament: 0,053 g, 58%.

Calculat pentru $C_{29}H_{29}BiCuN_6O_9S$ (Mr = 909,10), %: C, 38,27; H, 3,21; N, 9,23; S, 3,52. Determinat, %: C, 38,17; H, 3,02; N, 9,26; S, 3,55.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1575 (f.p), 1495 (p), 1484 (u), 1452 (p), 1421 (f.p), 1361 (p), 1315 (p), 1254 (p), 1206 (s), 1183 (s), 1176 (s), 1128 (m), 1087 (m), 1028 (m), 986 (s), 970 (m), 912 (p), 854 (m), 826 (u), 788 (m), 745 (m), 690 (p), 642 (m), 612 (u), 586 (s), 544 (s), 505 (m), 443 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.55.

$\{[Cu_2(BzPyTSC\text{-}Et)_2Bi_2(cdta)_2(H_2O)_2]\cdot 13{,}25H_2O\}_n$ (56)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **39.** Cantități utilizate: 0,126 g (0,1 mmol) $[Cu(H_2O)_2\{Bi(cdta)(H_2O)\}_2]\cdot H_2O$ și 0,028 g (0,1 mmol) de 4-etiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Soluția a fost lăsată la temperatura camerei până la evaporarea completă a solventului. Substanța obținută a fost redizolvată în 5-7 mL alcool etilic. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus cristalin de culoare verde. Randament: 0,068 g, 76%.

Calculat pentru $C_{58}H_{96}Bi_2Cu_2N_{12}O_{31}S_2$ (Mr = 2066,63), %: C, 33,71; H, 4,68; N, 8,13; S, 3,10. Determinat, %: C, 33,78; H, 4,75; N, 8,10; S, 3,43.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1585 (f.p), 1534 (u), 1499 (u), 1432 (p), 1383 (p), 1352 (u), 1321 (m), 1299 (m), 1265 (m), 1239 (p), 1199 (u), 1147 (p), 1102 (m), 1087 (m), 1050 (s), 1016 (s), 1003 (m), 971 (m), 924 (p), 879 (p), 838 (s), 789 (p), 757 (u), 734 (p), 705 (p), 672 (s), 652 (s), 638 (s), 612 (s), 583 (s), 569 (m), 511 (m), 475 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.56.

$Cu(BzPyTSC\text{-}4Ph)Bi(cdta)\cdot H_2O$ (57)

Sinteza a fost efectuată similar cu cea a compusului **39.** Cantități utilizate: 0,126 g (0,1 mmol) $[Cu(H_2O)_2\{Bi(cdta)(H_2O)\}_2]\cdot H_2O$ și 0,033 g (0,1 mmol) de 4-feniltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Peste câteva zile din soluție s-a obținut un compus microcristalin de culoare verde, care a fost filtrat și uscat la temperatura camerei. Randament: 0,080 g, 83%.

Calculat pentru $C_{33}H_{35}BiCuN_6O_9S$ (Mr = 963,13), %: C, 41,10; H, 3,66; N, 8,72; S, 3,33. Determinat, %: C, 40,89; H, 3,69; N, 8,72; S, 3,37.

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR: 1657 (p), 1606 (m), 1603 (s), 1574 (f.p), 1556 (u), 1494 (p), 1450 (p), 1417 (f.p), 1376 (u), 1336 (p), 1317 (p), 1258 (m), 1243 (u), 1210 (m), 1185 (m), 1158 (s), 1127 (p), 1105 (m), 1084 (u), 1031 (s), 1012 (m), 999 (m), 974 (m), 942 (m), 920 (m), 907 (u), 880 (m), 833 (m), 798 (m), 784 (m), 759 (m), 740 (p), 713 (p), 691 (m), 643 (p), 617 (m), 588 (m), 570 (m), 509 (p), 450 (m). Spectrul IR este prezentat în figura A3.57.

2.4 Metode de analiză și cercetare

Spectrele de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) ^{1}H și ^{13}C au fost obținute la temperatura camerei la spectrometru Bruker DRX-400, din cadrul Institutului de Chimie, USM. Ca solvent a fost folosit DMSO-d_6 (dimetil sulfoxid deuterat). Deplasările chimice (δ) sunt exprimate în părți per milion (ppm) față de tetrametilsilan (TMS) și se referă la semnalele solventului nedeuterat (2,50 ppm pentru ^{1}H și 39,50 ppm pentru ^{13}C). Analiza datelor s-a realizat cu ajutorul programelor SPINWORKS/MestreNova.

Analiza elementală pentru carbon, hidrogen, azot și sulf din compușii homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) a fost efectuată cu ajutorul analizatorului elemental GmbH Vario-EL-III-CHNOS Elemental Analyzer, în cadrul Centrului de Chimie Fizică și Anorganică al Institutului de Chimie, USM.

Analiza cantitativă a azotului a fost efectuată și după metoda propusă de Dumas [138]. Metoda constă în arderea unei probe de complex (~0,008 g) într-un tub de cuarţ în atmosferă de oxid de carbon(IV). Ca sursă de CO_2 se utilizează aparutul Kipp.

Calculele au fost efectuate conform formulei:

$$\%N = \frac{V}{10 \cdot g} \cdot 1{,}2507 \cdot \frac{1}{1 + \alpha t} \cdot \frac{P - \delta - l}{760}$$

unde, V – volumul azotului degajat (cm^3);

g – masa substanţei (g);

t – temperatura (°C);

P – presiunea atmosferică (mm Hg);

α – 1/273; δ – t/8; l – t/5.

Spectrele IR au fost înregistrate la spectrometrul BRUKER ALPHA, în intervalul 4000-400 cm^{-1}, în cadrul laboratorului ,,Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică'', USM. Datele spectrale au fost interpretate cu ajutorul programului *Omnic*. Intensitățile sunt prezentate în paranteză ca: f.p = foarte puternic, p = puternic, m = mediu, s = slab și u = umăr.

Difracția cu raze X pe monocristal a fost efectuată la difractometrul Oxford-Diffraction XCALIBUR cu radiație MoK$_\alpha$, λ = 0,71073Å, la temperatura 293 K sau 173 K. Structurile compușilor coordinativi au fost obținute prin metoda directă cu folosirea programului SHELXS-86 și rafinată prin metoda celor mai mici pătrate cu matrice folosind SHELXL-97 [139 - 141]. Cercetările au fost efectuate în Institutul de Chimie Macromoleculară ”Petru Poni”, Iași, România.

Difracția cu raze X pe pulbere a fost efectuată la difractometrul cu raze X PANalytical Empyrean, radiaţie CuK$_\alpha$, λ = 1,5406Å, din cadrul Centrului Regional Interdisciplinar Ştiinţifico-

Educaţional pentru Studiul Materialelor Avansate ”CARISMA”, din cadrul Facultății de Fizică și Inginerie, USM.

Determinarea activității antimicrobiene și antifungice. Testele antimicrobiene au fost efectuate prin metoda diluțiilor succesive a unui mediu nutritiv lichid bulion peptonat din carne 2%, pH 7,0**.** Ca culturi de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite două tulpini Gram-pozitive: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) și *Bacillus cereus* (ATCC 11778), și două tulpini Gram-negative: *Escherichia coli* (ATCC 25922) și *Acinetobacter baumannii* (BAA-747)**.** Determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) și a concentrației minime bactericide (CMB) a fost efectuată după metode descrise în literatura de specialitate [142, 143]. În calitate de substanță de referință a servit Furacilina (CMI = 4,6 μg/mL) [144]. Testele antifungice au fost efectuate pe tulpina de *Candida albicans* (ATCC 10231) folosind ca referință Nistatina (CMI = 32,0 μg/mL).

Determinarea proprietății antioxidative. Pentru determinarea proprietății antioxidative a fost folosită metoda $ABTS^{\bullet+}$ [145]. Cercetările au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Sistematică și Filogenie Moleculară de la Institutul de Zoologie, Chișinău, Moldova.

3. ANALIZA FIZICO-CHIMICĂ A COMPUȘILOR COORDINATIVI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU IONI AMINOPOLICARBOXILAT ȘI TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI

3.1 Analiza spectrelor IR a compușilor coordinativi obținuți

Pentru Bazele Schiff, cele mai informative în spectrele IR sunt oscilațiile de valență ν(C=N) și ν(C=S) sau ν(C-S). Ultimele două permit și identificarea formelor tionice sau tiolice ale tiosemicarbazonelor, făcând posibilă deosebirea dintre liganzii nedeprotonați și deprotonați.

Semnalul caracteristic oscilatiilor ν(C=N) din tiosemicarbazone, care apare în intervalul 1638-1666 cm^{-1}, nu au putut fi identificate pentru toți complecșii deoarece, foarte frecvent, este mascat de către semnalele foarte puternice și largi a oscilațiilor ν_{as}(COO) ale gupărilor carboxilat din APC (Tabelele 3.1; 3.2 și 3.3).

Tabelul 3.1 Maximurile (cm^{-1}) oscilațiilor caracteristice din spectrele IR ale unor complecși homometalici ai Bi(III)

Complexul	νC=N baza Schiff	ν_{as}COO- APC	ν_{sym}COO- APC	$\Delta\nu_{as}$COO- - ν_sCOO-	νC=S baza Schiff	νC-C (CH_2COO^-) (CH_2-CH_2) νC-C (ciclohexan)
{[Bi(Hedta)]·HFoPyTSC-4Et}$_n$ (23)	1638	1594 1573	1393 1381	201 192	1298	912 883
{[Bi(Hcdta)]·HFoPyTSC-4Et}$_n$ (27)	1653 1619	1596 1559	1394 1370	202 189	1302	917 (878)
[Bi(Hedta)(HAcPyTSC-4Et)$_2$]·7,25H_2O (31)	-	1584	1374 1357	210 227	1314 1289	916 844

Deplasarea semnalelor, caracteristice oscilațiilor ν(C=S), din tiosemicarbazonele necoordinate (1301-1324 cm^{-1}) înspre numere de undă mai mari (1314-1338 cm^{-1}), indică la coordinarea atomilor de sulf la ionii de Cu(II) în complecșii homometalici (Tabelul 3.2). În complecșii cu tiosemicarbazone monodeprotonate, în formă tiolică, apare un semnal nou, cu maximul la 733-784 cm^{-1}, atribuit oscilațiilor ν(C-S), iar semnalul caracteristic oscilațiilor ν(C=S) dispare. În complecșii **42** și **51** cu tiosemicarbazona nedeprotonată, cât și monodeprotonată, sunt prezente atât semnalul oscilațiilor ν(C-S) cât și cel caracteristic formei tionice, ν(C=S) (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.2 Maximurile (cm^{-1}) oscilațiilor caracteristice din spectrele IR ale unor complecși homometalici ai Cu(II)

Complexul	νC=N baza Schiff	ν_{asCOO-} APC	ν_{symCOO^-} APC	$\Delta(\nu_{asCOO-}$ - $\nu_{sCOO-})$	νC=S baza Schiff	νC-S baza Schiff	νC-C (CH_2COOH) (CH_2COO^-) νC-C (ciclohexan)

[Cu(HFoPyTSC-4Et)(H_2O)Cu(edta)(H_2O)]·1,5H_2O (3)	-	1581 1558	1390	191 168	1321	-	926 871
[Cu_2(FoPyTSC-4Et)$_2$Cu(cdta)] (7)	-	1602 1562	1367	235 195	-	767 737	912 (883)
{[Cu_2(AcPyTSC-4Me)$_2$Cu(edta)]·H_2O}$_n$ (10)	1644	1615 1562	1389 1361	226 201	-	779	910 869
{[Cu(HAcPyTSC)Cu(cdta)]·3H_2O}$_2$ (12)	-	1595	1363 1334	232 261	1334	-	914 (885)
{[Cu_2(AcPyTSC-4Me)$_2$(H_2O)Cu(cdta)]·4,5H_2O}$_n$ (13)	-	1607 1562	1377	230 185	-	778	914 (888)
{[Cu_2(AcPyTSC-4Et)$_2$Cu(cdta)]·5,5H_2O}$_n$ (14)	-	1606 1563	1372	234 191	-	774 757	916 (885)
{[Cu_2(AcPyTSC-4Ph)$_2$Cu(cdta)]·H_2O}$_n$ (15)	-	1598 1558	1413 1371	185 187	-	749 733	916 (882)
{[Cu_2(BzPyTSC)$_2$Cu(cdta)]·6H_2O}$_n$ (17)	-	1592 1559	1394	198 165	-	784	917 (883)
{[Cu_4(BzPyTSC-4Me)$_4$$Cu_2$(cdta)$_2$]·11,65$H_2O$}$_n$ (18)	-	1591	1393	198	-	784	916 (883)
{[Cu_2(BzPyTSC-4Et)$_2$Cu(cdta)]·3,95H_2O}$_n$ (19)	-	1594 1553	1419 1369	175 184	-	789	912 (886)

Conform datelor din literatură [137, 146, 147], diferențele $\Delta\nu_{as}$-ν_s ale oscilațiilor COO^- mai mari de 200 cm^{-1} din spectrele IR ale complecșilor indică la prezența grupărilor carboxilat coordinate monodentat, iar în cazul diferențelor în jur de 200 cm^{-1} sau mai mici, se poate presupune coordinarea bidentat-punte a grupărilor carboxilat, lucru confirmat ulterior de studiul structural al combinațiilor coordinative (compușii 7, 15, 17, 18, 19), în care toate cele patru grupări carboxilat coordinează bidentat-punte la ionii de Bi(III) și Cu(II).

Tabelul 3.3 Maximurile (cm^{-1}) oscilațiilor caracteristice din spectrele IR ale unor complecși heterometalici Cu(II)-Bi(III)

Complexul	νC=N baza Schiff	ν_{asCOO-} APC	$\nu_{symCOO-}$ APC	$\Delta(\nu_{asCOO^-}$-$\nu_{sCOO-})$	νC=S baza Schiff	νC-S baza Schiff	νC-C (CH_2COOH) (CH_2COO^-) νC-C (ciclohexan)
{[Cu(H_2O)(FoPyTSC)Bi(edta)]·H_2O}$_n$ (35)	-	1574	1406 1362	168 212	-	757	918 859
{[Cu(FoPyTSC-4Ph)Cu(HFoPyTSC-4Ph)Bi_3(cdta)$_3$]·nH_2O}$_n$ (42)	-	1582 1537	1420 1386	162 151	1338	753	922 (881)
[Cu(H_2O)(HFoPyTSC)Bi(dtpa)-(H_2O)]·5H_2O (43)	-	1576	1385 1368	191 208	1333	-	921 894_u 862
{[Cu(H_2O)(AcPyTSC)Bi(edta)]·2H_2O}$_n$ (45)	-	1578	1421 1358	157 220	-	765	916 859

{[Cu(AcPyTSC-Me)Bi(edta)]·H_2O}$_n$ (46)	1666	1576	1446 1434 1360	130 142 216	-	789	916 855
{[Cu(H_2O)(AcPyTSC-Et)Bi(edta)]·4H_2O}$_n$ (47)	-	1570	1433 1363	137 207	-	771	917 853
{[Cu(AcPyTSC-4Ph)Cu(HAcPyTSC-4Ph){Bi(cdta)}$_3$]·8H_2O}$_n$ (51)	1638	1585 1532	1422 1389	163 143	1323	779	923 (882)
{[Cu_2(BzPyTSC-Et)$_2$$Bi_2$(cdta)$_2$($H_2O$)$_2$]·13,25$H_2O$}$_n$ (56)	-	1585	1432 1382	153 203	-	787	924 (880)

Semnalele de la 912 - 926 cm^{-1} au fost atribuite vibrațiilor νC-C din grupările carboxilat ale APC. Semnalele grupărilor etilen/ciclohexan din APC pot servi ca semnal analitic pentru identificarea aminopolicarboxilaților coordinați. Astfel, asemănător cu datele din literatură [148], pentru liganzii $edta^{4-}$ semnalul νC-C din fragmentul etilenic apare la 844-871 cm^{-1}, iar ligandul $dtpa^{5-}$ poate fi deosebit fără ambiguități datorită prezenței umărului de la 894 cm^{-1}. Prezența inelului ciclohexanic din ligandul $cdta^{4-}$ este confirmată de către oscilațiile νC-C de la ~ 878-886 cm^{-1}.

3.2 Analiza cu raze X pe monocristal a compușilor coordinativi homometalici ai Cu(II) cu ioni APC și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei

Compusul [Cu(HFoPyTSC-4Et)(H_2O)Cu(edta)(H_2O)]·1,5H_2O **(3)** cristalizează în sistem triclinic, grupul spațial $P\bar{1}$**,** cu parametrii celulei elementare a=7,659131; b=12,541856; c=14,13501; α=79,7385; β=89,7207; γ=88,1179. Datele cristalografice și unii parametrii de structură pentru complexul 3, precum și pentru toți complecșii homometalici ai Cu(II), la care au fost determinate structurile în lucrare, sunt prezentate în Tabelul A4.1.

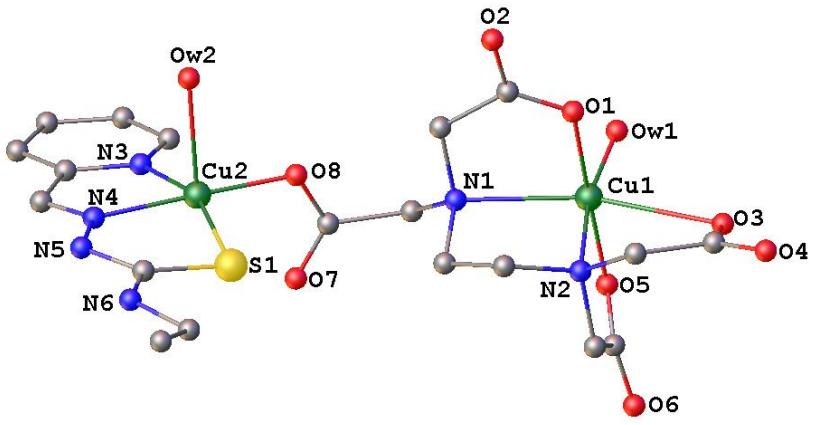


Figura 3.1. Structura moleculară a complexului [Cu(HFoPyTSC-4Et)(H_2O)Cu(edta)(H_2O)]·1,5H_2O (3) (moleculele de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate)

Structura complexului **3** este formată din entități anionice $\{Cu(edta)\}^{2-}$ și cationice $\{Cu(HFoPyTSC\text{-}4Et)(H_2O)\}^{2+}$ (Figura 3.1), unite între ele prin intermediul legăturilor coordinative cu ajutorul atomului de oxigen O8 al unei grupări carboxilat, generând o structură monomerică (Figura 3.2). Ionul Cu2 are numărul de coordinare cinci și adoptă o geometrie piramidal-tetragonală (Figura 3.1). Baza poliedrului de coordinare este formată din atomii donori ai tiosemicarbazonei (N3, N4, S1) nedeprotonate și atomul de oxigen O8 al unei grupări carboxilat, iar în vârful piramidei se află atomul de oxigen Ow2 al unei molecule de apă. Ionul Cu1 este hexacoordinat, adoptând o geometrie bipiramidal-tetragonală distorsionată. Atomul de oxigen Ow1 al unei molecule de apă, împreună cu doi atomi de azot (N1 și N2) și un atom de oxigen O3 al unei grupări carboxilat, formează baza bipiramidei, pozițiile apicale fiind ocupate de către atomii de oxigen O1 și O5 [149].

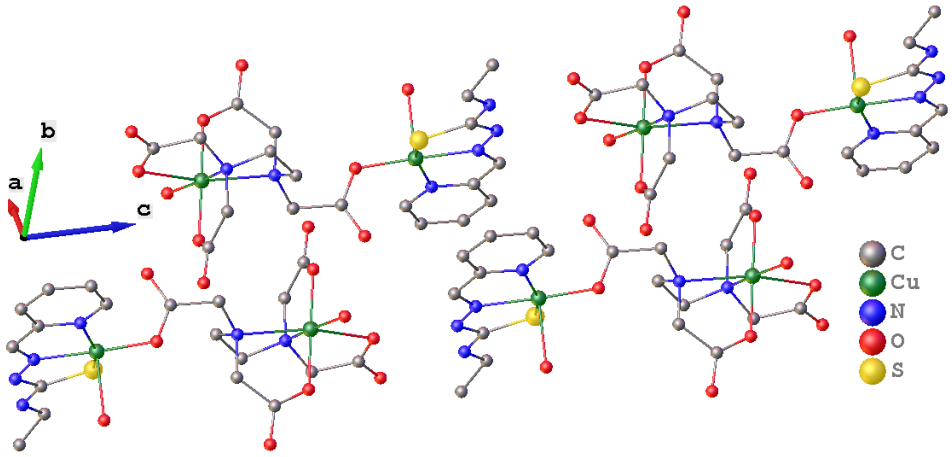


Figura 3.2. Proiecție de-a lungul axei cristalografice *a* a structurii complexului 3

Complexul $[Cu_2(FoPyTSC\text{-}4Et)_2Cu(cdta)]$ **(7)** cristalizează în sistem monoclinic, grupa spațială $P2_1/c$, cu parametrii celulei elementare a=15,288; b=12,2306; c=22,773; β=91,53.

În complexul **7** pot fi distinse o entitate anionică $\{Cu(cdta)\}^{2-}$ și două cationice $\{Cu(FoPyTSC\text{-}4Et)\}^{+}$ (Figura 3.3), unite prin intermediul atomilor de oxigen O8 și O6 ai grupărilor carboxilat-punte, formând o structură monomerică (Figura 3.4).

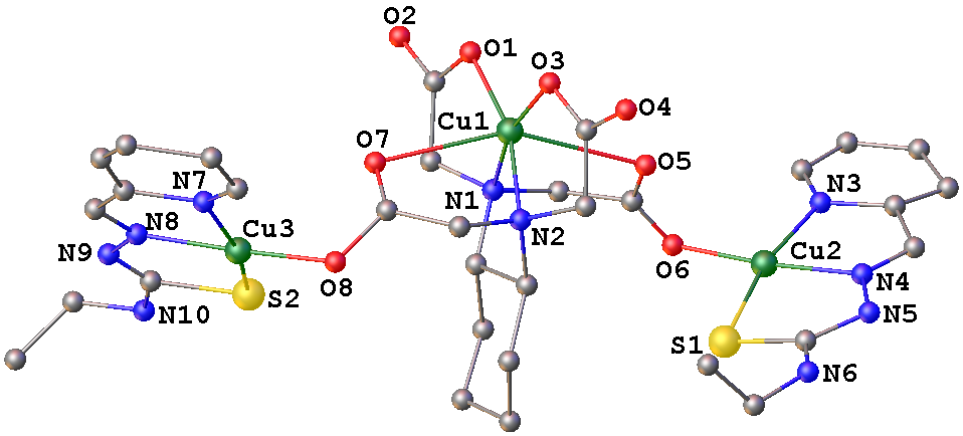


Figura 3.3. Structura moleculară a complexului [Cu_2(FoPyTSC-4Et)$_2$Cu(cdta)] (7)

În structură sunt prezenți doi ioni de cupru(II) cu numere de coordinare diferite. Ionul Cu1 are numărul de coordinare șase, adoptând o geometrie bipiramidal-tetragonală distorsionată. Anionul $cdta^{4-}$ coordinează hexadentat ionul Cu1 prin doi atomi de azot (N1 și N2) și patru atomi de oxigen (O1, O3, O5, și O7) ai patru grupări carboxilat. Ionii Cu2 și Cu3 au numerele de coordinare patru și adoptă geometrii tetragonale, coordinând atomii NNS ai tiosemicarbazonelor și câte un atom de oxigen (O6 și O8, respectiv) ai grupărilor carboxilat-punte din entitatea anionică vecină $\{Cu(cdta)\}^{2-}$. Face de menționat că, spre deosebire de structura complexului 3, aici, 4-etiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei se află în formă monodeprotonată.

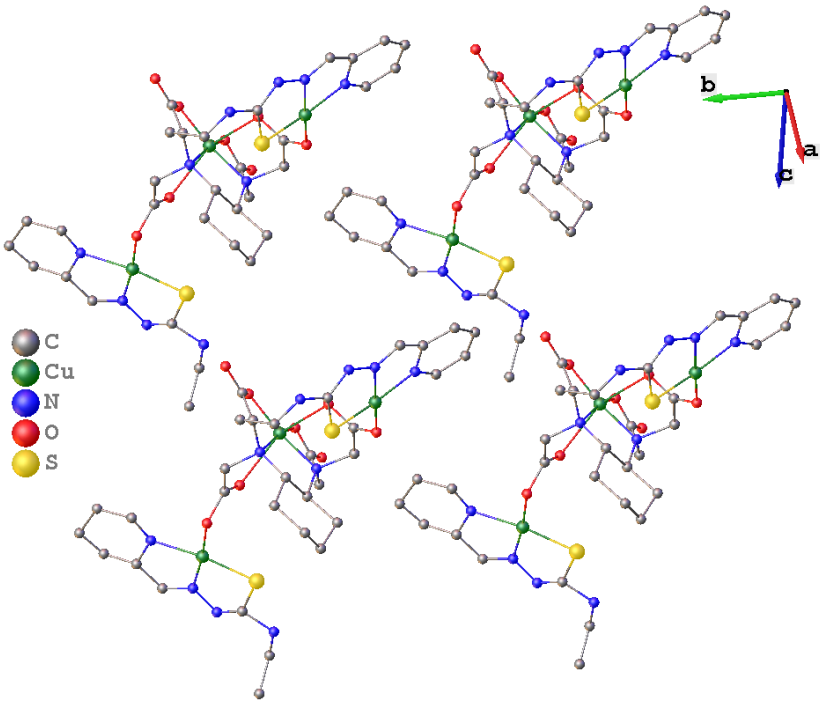


Figura 3.4. Proiecție de-a lungul axei cristalografice *a* a structurii complexului 7

Complexul {[Cu(HAcPyTSC)Cu(cdta)]·3H_2O}$_2$ **(12)** cristalizează în sistem monoclinic, grupa spațială $P2_1/c$, cu parametrii celulei elementare a=4,2766; b=14,1177; c=14,5139; β=107,151.

Structura compusului **12** este formată din fragmente cationice {Cu(HAcPyTSC)}$^{2+}$ și anionice {Cu(cdta)}$^{2-}$ (Figura 3.5). Acestea sunt unite prin intermediul atomilor de oxigen O2 și O7 ai grupărilor carboxilat-punte generând unități tetrametalice separate, generate prin simetrie (Figura 3.6). Ionul Cu2, care coordinează tiosemicarbazona tridentată, are numărul de coordinare cinci, iar poliedrul de coordinare reprezintă o piramidă tetragonală. Tiosemicarbazona nedeprotonată este coordinată prin trei atomi (N3, N4 și S1) formând planul ecuatorial al poliedrului de coordinare. În același plan există o legătură de coordinare cu atomul de oxigen O2 al unei grupări carboxilat. În vârful piramidei este poziționat atomul de oxigen O7 al unei grupe carboxilat-punte dintr-o altă entitate {Cu(cdta)}$^{2-}$, generată prin simetrie.

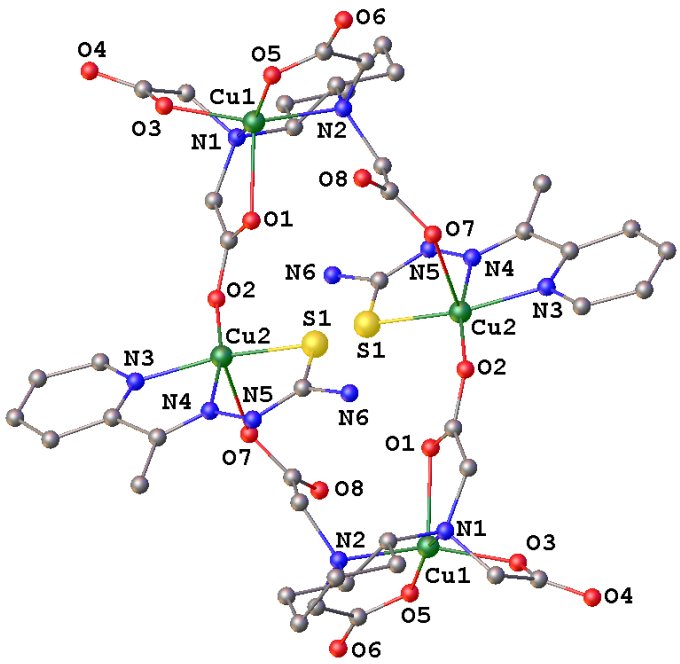


Figura 3.5. Structura moleculară a complexului {[Cu(HAcPyTSC)Cu(cdta)]·3H_2O}$_2$ (12) (moleculele de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate)

Anionul cdta^{4-} coordinează pentadentat ionul Cu1 prin intermediul a doi atomi de azot (N1 și N2) și a trei atomi de oxigen (O1, O3 și O5) ai trei grupe carboxilat. Numărul de coordinare al ionului Cu1 este cinci, iar geometria de coordinare - o piramidă tetragonală.

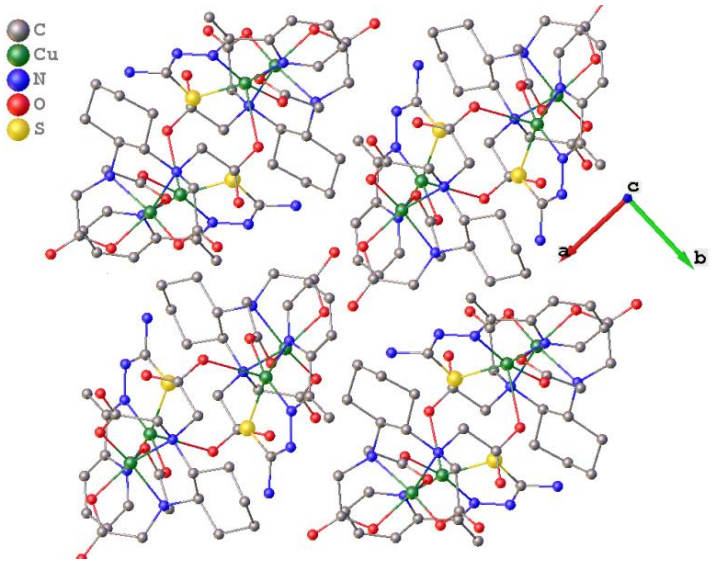


Figura 3.6. Proiecție de-a lungul axei cristalografice *c* a structurii complexului 12

Complexul $\{[Cu_2(AcPyTSC\text{-}4Me)_2Cu(edta)]\cdot H_2O\}_n$ **(10)** cristalizează în sistem ortorombic, grupul spațial *Pbcn* și parametrii celulei elementare a=16,9492, b=9,6355 și c= 21,604.

Structura compusului **10** (Figura 3.7) este formată din entități anionice $\{Cu(edta)\}^{2-}$ și cationice dimerice $\{[Cu(AcPyTSC\text{-}4Me)\}_2^{2+}$ centrosimetrice, asamblate la entitățile anionice $\{Cu(edta)\}^{2-}$ prin atomii de oxigen-punte O2 ai grupărilor carboxilat. Ca rezultat, structura reprezintă un polimer coordinativ 1D (Figura 3.8 și 3.9).

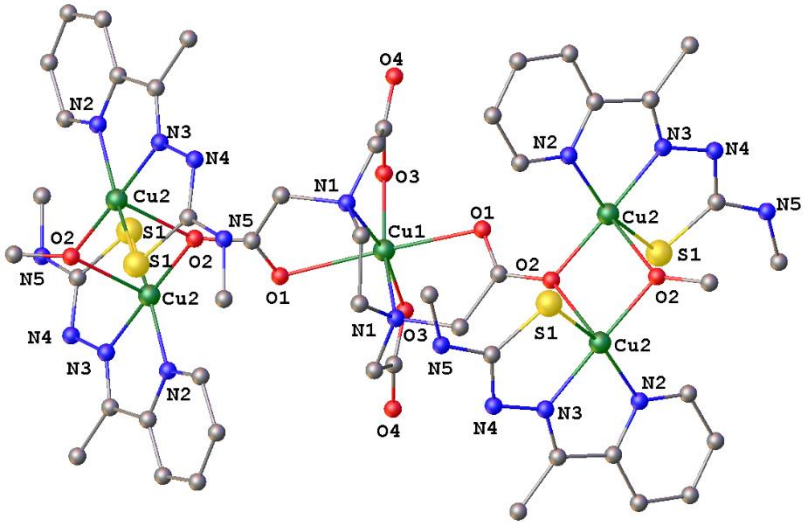


Figura 3.7. Structura cristalină a complexului $\{[Cu_2(AcPyTSC\text{-}4Me)_2Cu(edta)]\cdot H_2O\}_n$ (10) (moleculele de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate)

Anionul $edta^{4-}$ coordinează hexadentat ionul Cu1, care ocupă o poziție specială pe centrul de simetrie, prin doi atomi de azot (N1, N1`) și prin patru atomi de oxigen ai grupărilor carboxilat (O1, O3, O1`, O3`). Ca rezultat, Cu1 are numărul de coordinare șase și geometria bipiramidal-

tetragonală distorsionată. Ionii Cu2, din dimerii centrosimetrici, au numărul de coordinare cinci și geometria piramidal-tetragonală. Baza poliedrului de coordinare o formează atomii donori N2, N3 și S1 ai tiosemicarbazonei monodeprotonate și atomul de oxigen-punte O2 al unei grupe carboxilat din fragmentul anionic $\{Cu(edta)\}^{2-}$. Vârful piramidei este ocupat de către atomul de oxigen-punte O2 al unei grupe carboxilat, din entități anionice $\{Cu(edta)\}^{2-}$.

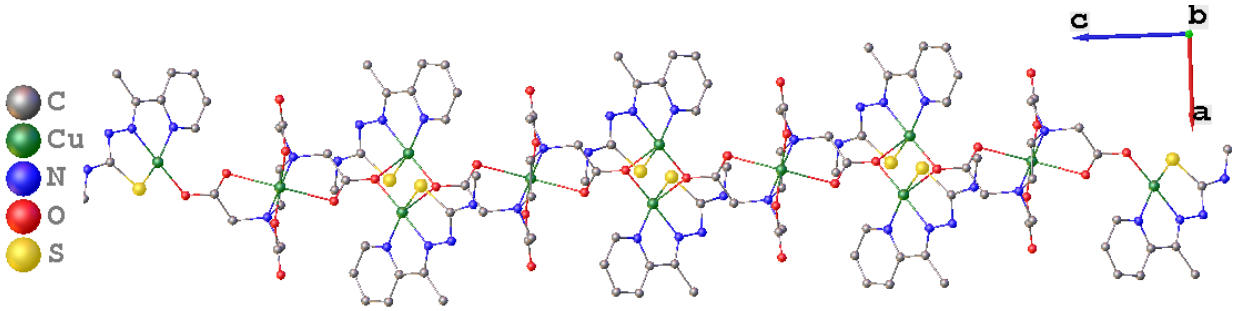


Figura 3.8. Proiecție de-a lungul axei *b* a structurii cristaline a complexului 10

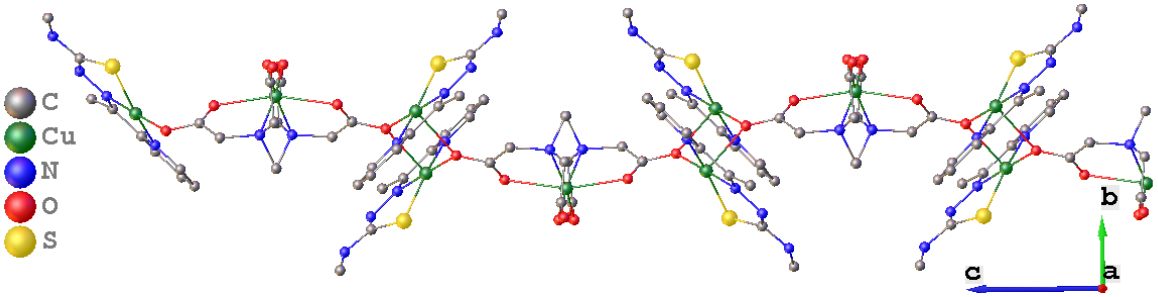


Figura 3.9. Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 10

Compusul $[Cu_2(AcPyTSC\text{-}4Me)_2(H_2O)Cu(cdta)]\cdot 4{,}5H_2O$ **(13)** cristalizează în sistem ortorombic, grupul spațial *P*2, cu parametrii celulei elementare a=14,3463, b=17,5896 și c= 20,7623.

Structura compusului **13** (Figura 3.10) este formată din fragmente anionice $\{Cu(cdta)\}^{2-}$ și dimeri cationici centrosimetrici $\{[Cu(AcPyTSC\text{-}4Me)(H_2O)\}_2^{2+}$, conectați prin intermediul atomilor de sulf S1 din entitatea $\{Cu(AcPyTSC\text{-}4Me)(H_2O)\}^{+}$, generată prin simetrie. Ca rezultat se formează o structură monomerică (Figura 3.11). Ionul Cu1 din fragmentele anionice $\{Cu(cdta)\}^{2-}$, care ocupă o poziție specială pe centrul de simetrie, are numărul de coordinare șase cu geometria bipiramidal-tetragonală distorsionată. Sfera de coordinare include setul de atomi 2N+4O ai ligandului $edta^{4-}$. Baza bipiramidei este formată din atomii N1, N1`, O3 și O3`, iar pozițiile apicale sunt ocupate de către atomii de oxigen O1 și O1` (Figura 3.10).

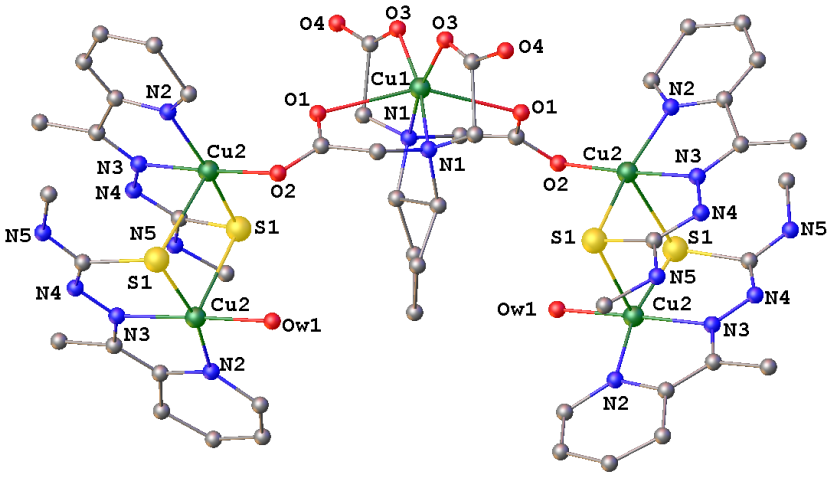


Figura 3.10. Structura cristalină a complexului
$[Cu_2(AcPyTSC\text{-}4Me)_2(H_2O)Cu(cdta)]\cdot 4{,}5H_2O$ (13)
(moleculele de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate)

Asamblarea dimerilor cationici centrosimetrici $\{[Cu(AcPyTSC\text{-}4Me)(H_2O)\}_2^{2+}$ are loc prin intermediul atomilor de sulf-punte (S1 și S1`) din tiosemicarbazona monodeprotonată. Numărul de coordinare al ionilor Cu2 este cinci, iar poliedrul de coordinare o piramidă tetragonală. În planul ecuatorial al sferei de coordinare a ionului Cu2 se află atomii donori ai tiosemicarbazonei (N2, N3 și S1), precum și atomul de oxigen O2 al grupărilor carboxilat de la entitatea anionică $\{Cu(cdta)\}^{2-}$. Vârful piramidei este ocupat de către atomul de sulf-punte S1` din sfera de coordinare a entității cationice $\{Cu(AcPyTSC\text{-}4Me)(H_2O)\}^{+}$, generate prin simetrie.

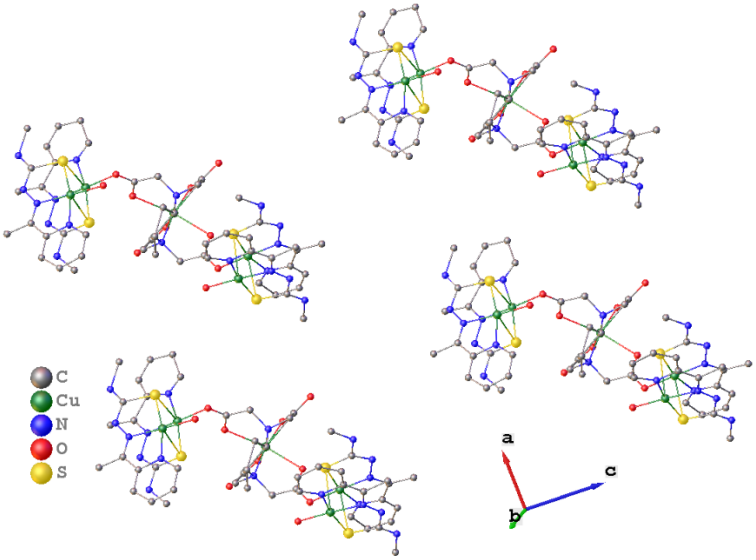


Figura 3.11. Proiecție de-a lungul axei *b* a structurii moleculare a complexului 13

Complexul $\{[Cu_2(AcPyTSC\text{-}4Et)_2Cu(cdta)]\cdot 5{,}5H_2O\}_n$ **(14)** cristalizează în sistem ortorombic, grupul spațial *Pnna*, cu parametrii celulei elementare a=17,0881; b=13,8949, c=21,1916.

Structura complexului **14** (Figura 3.12), este foarte asemănătoare cu cea a complexului **13** (Figura 3.10).

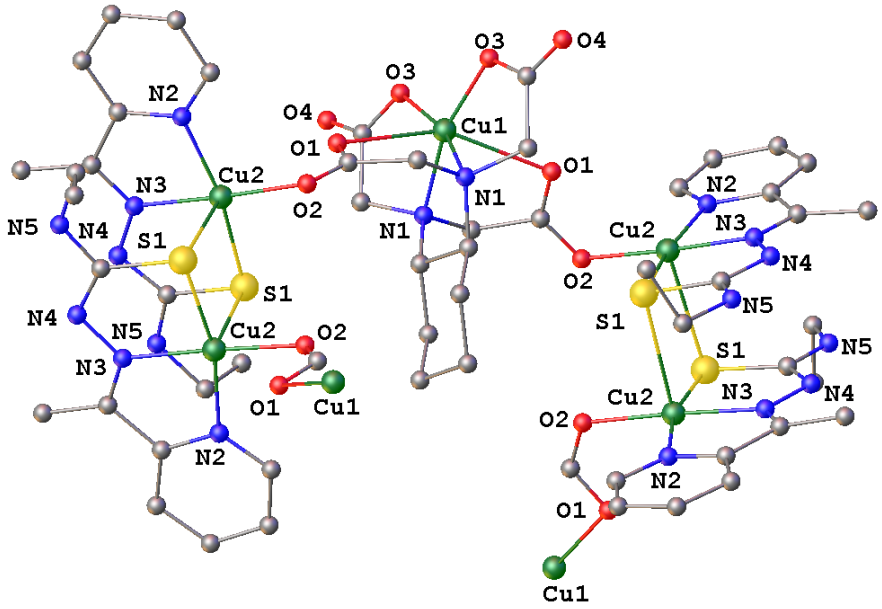


Figura 3.12. Structura cristalină a complexului $\{[Cu_2(HAcPyTSC\text{-}4Et)_2Cu(cdta)]\cdot 5{,}5H_2O\}_n$ (14)
(moleculele de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate)

Cele două deosebiri dintre aceste structuri includ lipsa moleculei de apă (Figura 3.12), coordinată la ionii Cu(II), precum și formarea polimerilor coordinativi 1D în structura complexului **14** (Figura 3.13 și 3.14), comparativ cu structura complexului **13**.

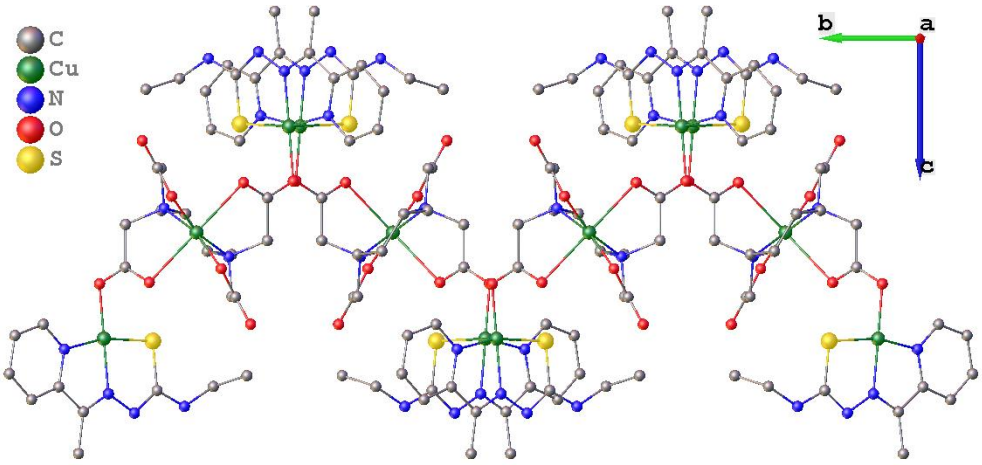


Figura 3.13. Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 14

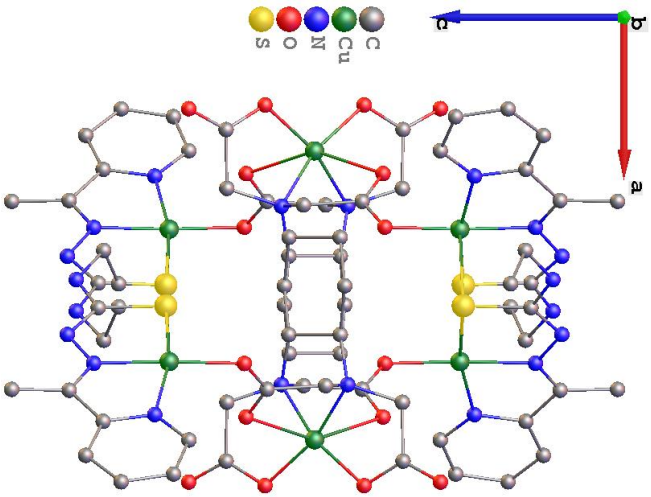


Figura 3.14. Proiecție de-a lungul axei *b* a structurii cristaline a complexului 14

Compusul $\{[Cu_2(AcPyTSC\text{-}4Ph)_2Cu(cdta)]\cdot H_2O\}_n$ **(15)** coordinează în sistemul monoclinic, grupa spațială *C*2/c, cu parametrii celulei elementare a=24,1743; b=9,5905; c=20,8454, β=106,821.

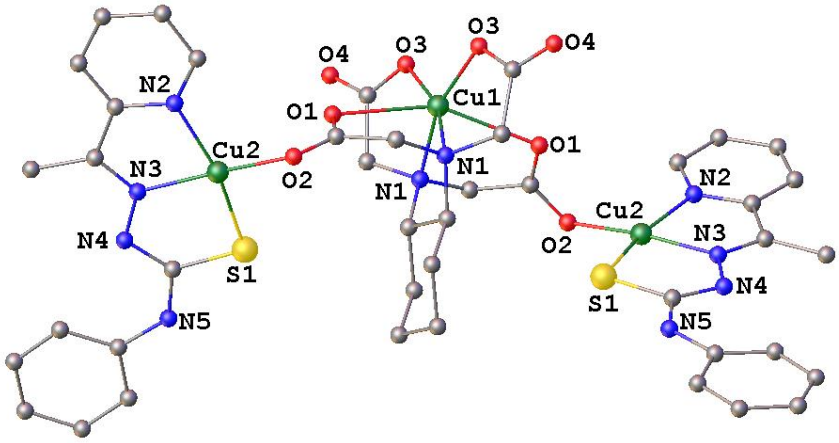


Figura 3.15. Structura moleculară a complexului
$\{[Cu_2(AcPyTSC\text{-}4Ph)_2Cu(cdta)]\cdot H_2O\}_n$ (15)
(moleculele de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate)

Compusul **15** are o structură similară (Figura 3.15) cu cea a complexului **7** (Figura 3.3) și constă dintr-o entitate anionică $\{Cu(cdta)\}^{2-}$ și două cationice $\{Cu(AcPyTSC\text{-}4Ph)\}^{+}$, unite prin intermediul atomilor de oxigen O2 ai grupărilor carboxilat-punte, formând, la fel ca și în cazul complexului **7**, o structură monomerică (Figura 3.16). Puritatea complexului **15** *in bulk* a fost demonstrată cu ajutorul difracției razelor X pe pulbere. Difractograma obținută pentru pulbere este similară cu difractograma generată cu programul Mercury în baza fișierului ciff, ceea ce sugerează că complexul este în stare pură (Figura A5.1).

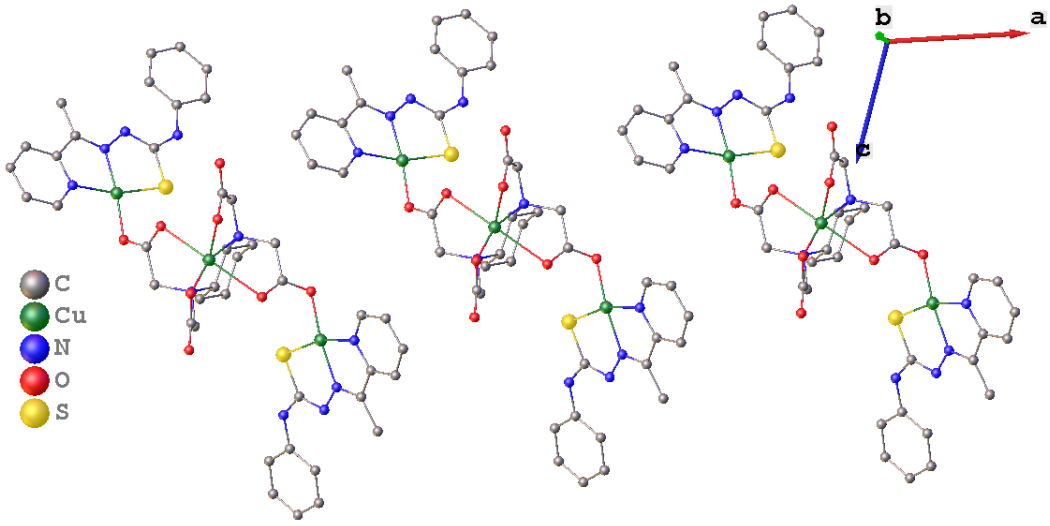


Figura 3.16. Proiecție de-a lungul axei *b* a structurii moleculare a complexului 15

Compusul $\{[Cu_2(BzPyTSC)_2Cu(cdta)]\cdot 6H_2O\}_n$ **(17)** coordinează în sistemul monoclinic, grupul spațial $P2_1/c$, cu parametrii celulei elementare a=10,3821; b=14,7626; c=32,2733, β=90,462.

În structura compusului **17** pot fi distinși dimerii $\{Cu_2(BzPyTSC)_2\}^{2+}$, asamblați prin atomii de sulf-punte S1 și S2 (Figura 3.17). Acești dimeri sunt coordinați de amble părți ale entității anionice $\{Cu(cdta)\}^{2-}$ prin intermediul atomilor de oxigen O6 și O8, generând un polimer coordinativ 1D (Figura 3.18).

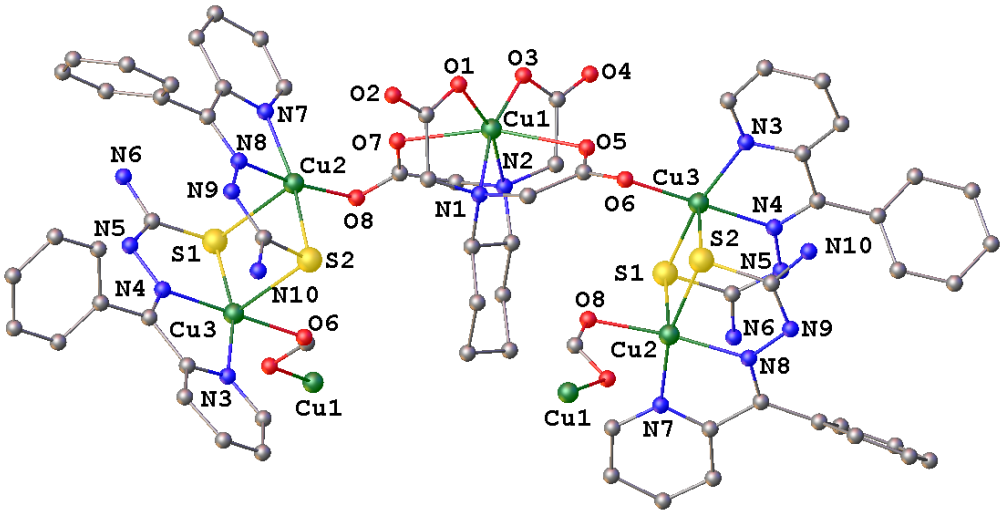


Figura 3.17. Structura cristalină a complexului $\{[Cu_2(BzPyTSC)_2Cu(cdta)]\cdot 6H_2O\}_n$ (17) (moleculele de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate)

Ionii Cu2 și Cu3, cristalografic independenți, au numărul de coordinare cinci, adoptând geometrii piramidal-tetragonale. În baza piramidelor se găsesc atomii NNS ai tiosemicarbazonei și câte un atom de oxigen (O6 sau O8) ai grupărilor carboxilat din fragmentul anionic

{Cu(cdta)}$^{2-}$, iar în vârful piramidelor se află un atom de sulf de la o entitate vecină {Cu(BzPyTSC)}$^{+}$. Tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei se află în formă monodeprotonată. Ionul Cu1 are numărul de coordinare șase și geometria bipiramidal-tetragonală distorsionată. Ligandul cdta^{4-} coordinează hexadentat ionul Cu1 prin doi atomi de azot (N1, N2) și atomii de oxigen O1, O3, O5 și O7 ai patru grupări carboxilat diferite.

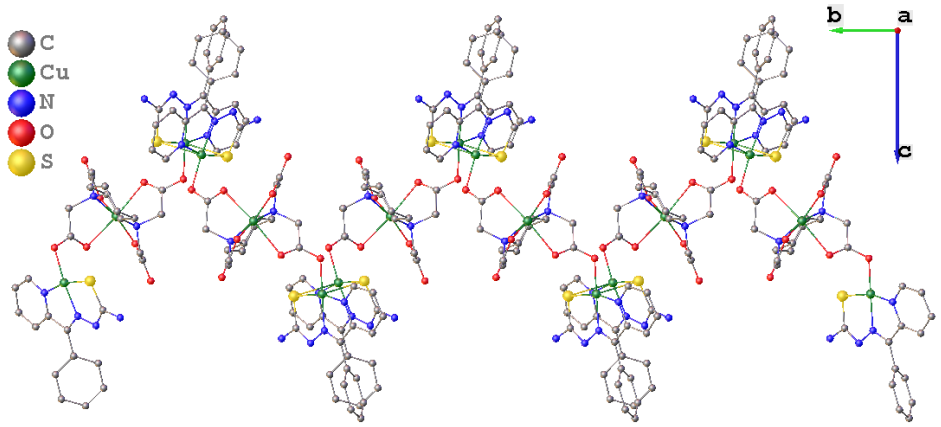


Figura 3.18. Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 17

Complexul {[Cu$_4$(BzPyTSC-4Me)$_4$Cu$_2$(cdta)$_2$]·11,65H$_2$O}$_n$ **(18)** cristalizează în sistem monoclinic, grupa spațială *P*2$_1$/c, cu parametrii celulei elementare a=13,3358; b=34,3006; c=22,4864, β=90,456.

Structura complexului **18** (Figura 3.19) constă din două entități anionice {Cu(cdta)}$^{2-}$ cristalografic independente (Cu1 și Cu5) și patru fragmente cationice {Cu(BzPyTSC-4Me)}$^{+}$, la fel cristalografic independente. Fragmentele cationice, două câte două (Cu3-Cu4 și Cu2-Cu6), formează dimeri {Cu$_2$(BzPyTSC-4Me)$_2$}$^{2+}$, asamblați prin intermediul atomilor de sulf-punte.

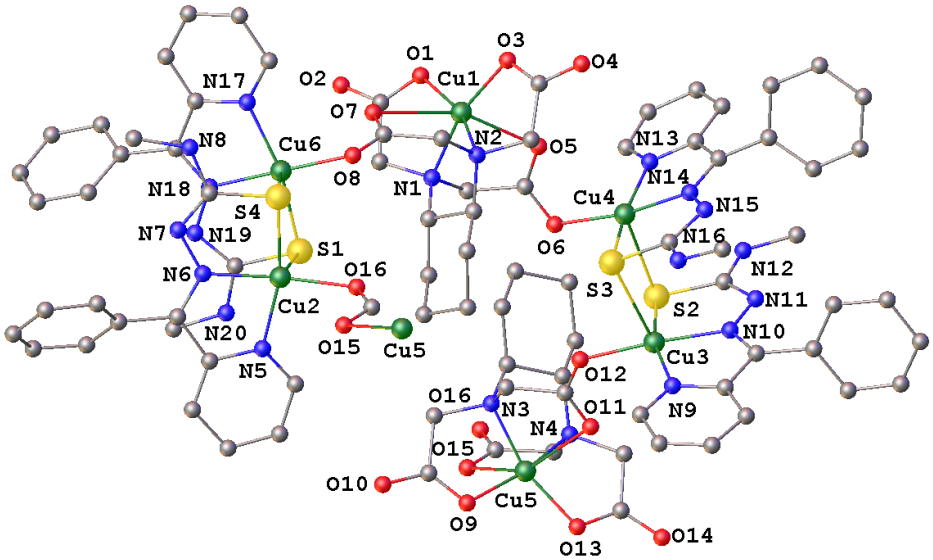


Figura 3.19. Structura cristalină a complexului {[Cu$_4$(BzPyTSC-4Me)$_4$Cu$_2$(cdta)$_2$]·11,65H$_2$O}$_n$ (18)

Dimerii, la rândul lor sunt coordinați prin intermediul atomilor de oxigen O8, O6, O12 și O16 la entitățile anionice $\{Cu(cdta)\}^{2-}$, generând o structură polimerică 1D (Figura 3.20).

Toți patru ioni Cu(II), care coordinează tiosemicarbazona monodeprotonată, au geometrie piramidal-tetragonală cu setul NNS și un atom de oxigen al unui fragment carboxilat în bază piramidei și un atom de sulf de la o entitate similară vecină $\{Cu(BzPyTSC\text{-}4Me)\}^{+}$ în poziție apicală. Ionii Cu1 și Cu2, coordinați la ionii $cdta^{4-}$, au numărul de coordinare șase și înconjurare bipiramidal-tetragonală distorsionată.

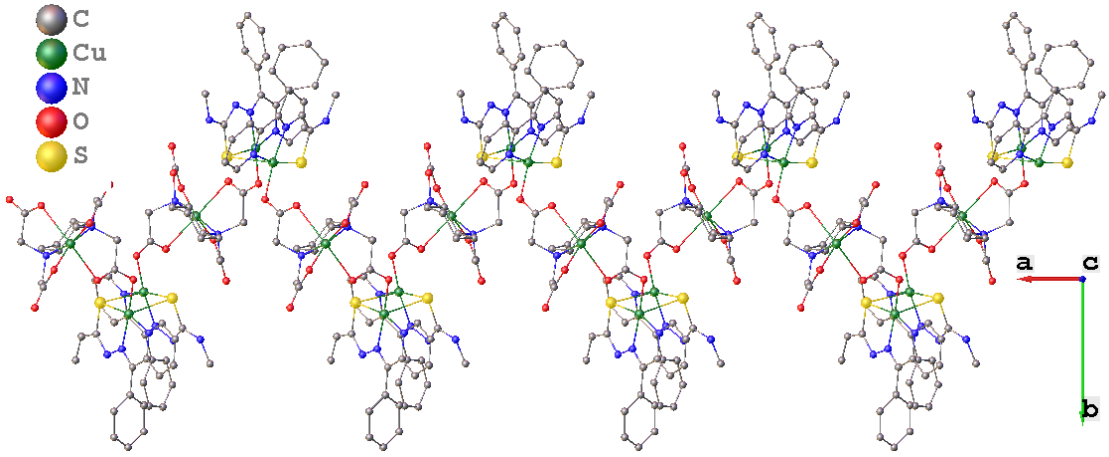


Figura 3.20. Proiecție de-a lungul axei *c* a structurii cristaline a complexului 18

Din literatură [113] se cunoaște că complexul cu 4-metiltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei și ioni clorură, $[Cu(Bzpytsc4Me)(Cl)]_2$ (Figura 1.17A), este un dimer asamblat cu ajutorul ionilor de clor punte, comparativ cu complexul **18** cu același ligand, în care dimeri sunt asamblați prin atomi de sulf ai tiosemicarbazonei (Figura 3.19). Asamblarea dimerilor prin atomii de sulf ai tiosemicarbazonei a fost observată și în compusul cu ioni de iod $[Cu_2(Bzpytsc\text{-}4Me)_2I_2]$ (Figura 1.18), caracterizat în lucrarea [114].

Complexul $\{[Cu_2(BzPyTSC\text{-}4Et)_2Cu(cdta)]\cdot 3{,}95H_2O\}_n$ **(19)** cristalizează în sistem monoclinic, grupul spațial $P2_1/n$, cu parametrii celulei elemetare a=14,652; b=14,2117; c=26,865; β=100,317. În structura compusului **19** (Figura 3.21) pot fi distinși doi dimeri $\{Cu_2(BzPyTSC\text{-}4Et)_2\}^{2+}$, asamblați prin atomii de sulf-punte S1 și S2. Acești dimeri sunt coordinați de amble părți ale entității anionice $\{Cu(cdta)\}^{2-}$ prin intermediul atomilor de oxigen O2 și O8, generând un polimer coordinativ 1D (Figura 3.22).

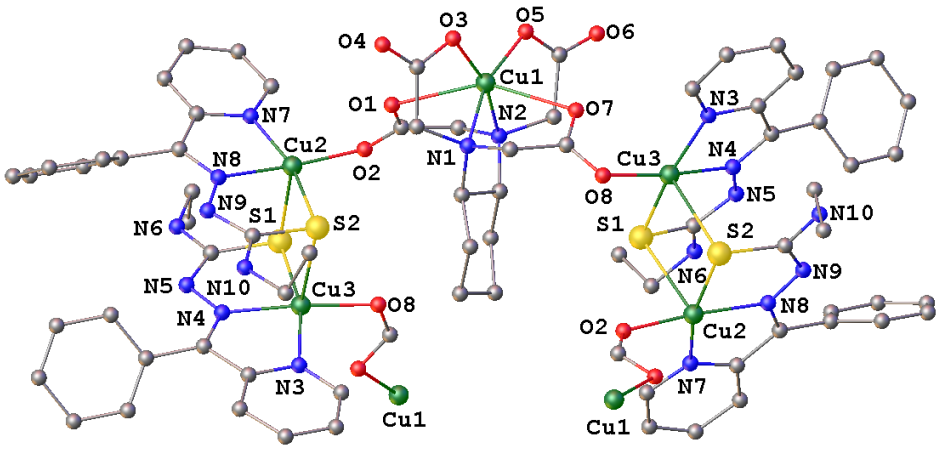


Figura 3.21. Structura cristalină a complexului
{[Cu_2(BzPyTSC-4Et)$_2$Cu(cdta)]·3,95H_2O}$_n$ (19)
(moleculelele de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate)

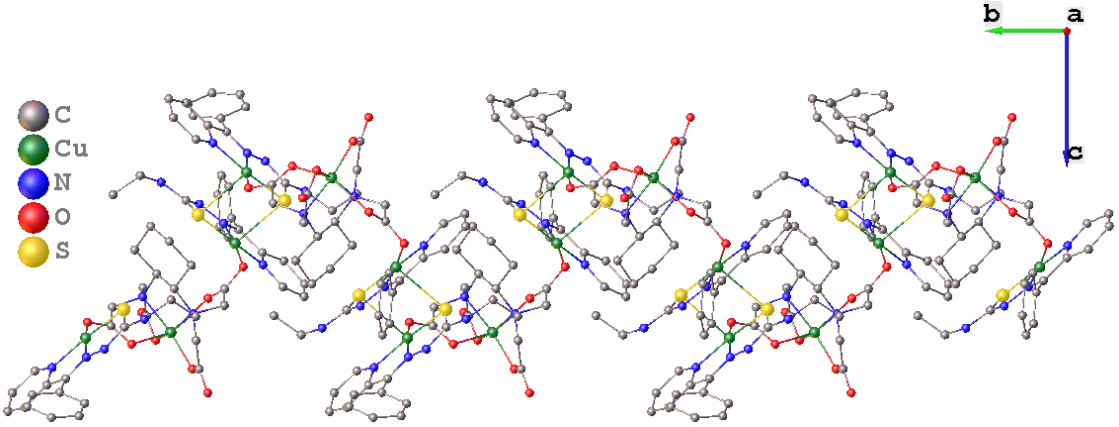


Figura 3.22. Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 19

Ligandul $cdta^{4-}$ este coordinat hexadentat la ionul Cu1 prin atomii de azot N1 și N2 și prin patru atomi de oxigen (O1, O3, O5 și O7) ai patru grupări carboxilat, formând o bipiramidă tetragonală distorsionată. Ionii Cu2 și Cu3 au numărul de coordinare cinci, iar poliedrele de coordinare reprezintă piramide tetragonale. La baza poliedrelor de coordinare se găsesc atomii NNS ai tiosemicarbazonei și atomii de oxigen O8 și O2 ai grupărilor carboxilat din fragmentul anionic $\{Cu(cdta)\}^{2-}$, iar în vârfuri se află câte un atom de sulf de la entitățile vecine $\{Cu(BzPyTSC\text{-}4Et)\}^{+}$. În acest compus, 4-etil-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei se află în formă deprotonată [150].

În structurile complecșilor **17-19** sunt prezenți dimeri asamblați prin atomii de sulf ai tiosemicarbazonei, comparativ cu complexul cu ioni clorură $[Cu(Bzpytsc4Ph)(Cl)]_2$ (Figura 1.23 A) descris în lucarea [120], unde asamblarea dimerilor are loc prin intermediul atomilor de clor punte.

3.3 Analiza cu raze X a compușilor coordinativi homometalici ai Bi(III) cu ioni APC și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei

Compusul $\{[Bi(Hedta)]\cdot HFoPyTSC\text{-}4Et\}_n$ **(23)** cristalizează în sistemul monoclinic, grupul spațial $P2_1/c$, cu parametrii celulei elementare a=11,9542; b=22,1135, c=8,5894; β=94,519. Datele cristalografice și unii parametri de structură pentru complexul 23, precum și pentru ceilalți trei complecși homometalici ai Bi(III), pentru care au fost determinate structurile în lucrare, sunt prezentate în Tabelul A4.2.

Structura complexului **23** (Figura 3.23), constă din unități dimerice $\{[Bi(Hedta)]\}_2$, asamblate prin intermediul atomilor de oxigen O1 și molecule de tiosemicarbazonă, care nu sunt implicate în coordinare.

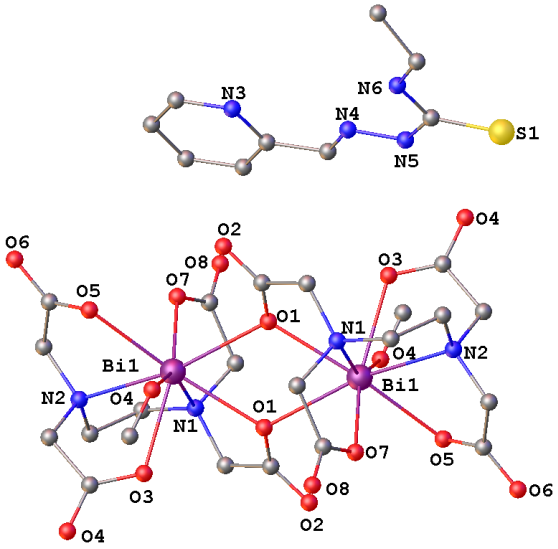


Figura 3.23. Un fragment din structura cristalină a complexului $\{[Bi(Hedta)]\cdot HFoPyTSC\text{-}4Et\}_n$ (23)

Dimerii $\{[Bi(Hedta)]\}_2$, la rândul lor, sunt uniți în lanțuri infinite cu ajutorul atomilor de oxigen O4, ca rezultat structura complexului **23** reprezintă un polimer coordinativ 1D (Figura 3.24). Ligandul $Hedta^{3-}$ coordinează la ionul Bi(III) prin doi atomi de azot (N1, N2) și prin atomii de oxigen O1, O3, O5 și O7 ai patru grupe carboxilat. Ionii Bi1 își completează sfera de coordinare până la opt cu atomii de oxigen-punte O1 și O4 ai două grupări carboxilat din două fragmente vecine {Bi(Hedta)}. Geometria de coordinare a ionilor Bi(III) este dodecaedrală.

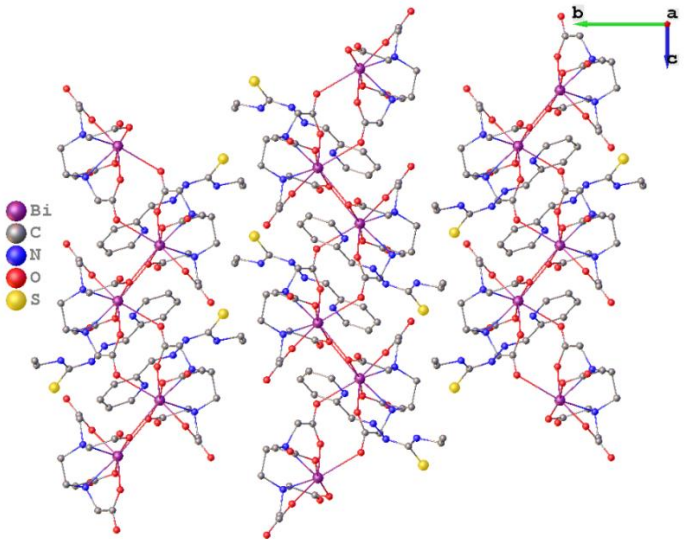


Figura 3.24. Proiecție de-a lungul axei cristalografice *a* a structurii cristaline a 23

Complexul {[Bi(Hcdta)]·HFoPyTSC-4Et}$_n$ **(27)** cristalizează în sistem triclinic, grupul spațial $P\bar{1}$, cu parametrii celulei elementare a=8,624; b=12,4746; c=15,6085; α=75,55, β=84,377, γ=88,357. În structura complexului **27**, similar cu structura complexului **23**, pot fi distinși dimeri {[Bi(Hedta)]}$_2$, uniți prin atomii de oxigen O1 ai grupărilor carboxilat (Figura 3.25).

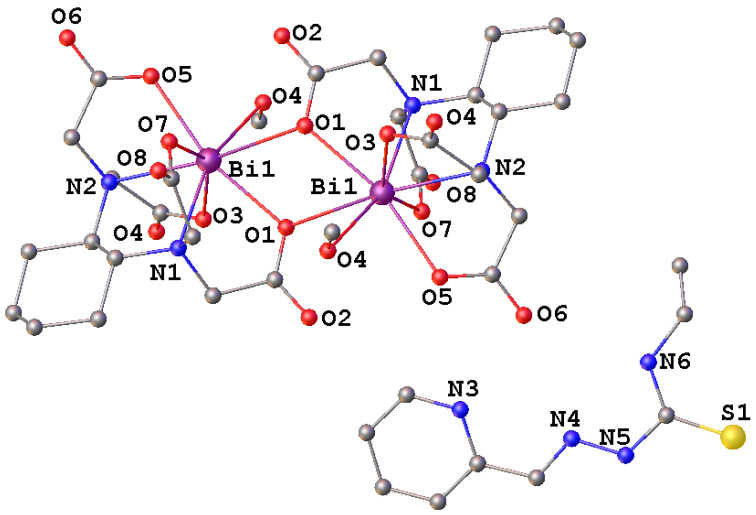


Figura 3.25. Un fragment din structura cristalină a complexului {Bi(Hcdta)·HFoPyTSC-4Et}$_n$ (27)

Acești dimeri sunt asamblați, la rândul lor, în lanțuri polimerice 1D (Figura 3.26). 4-etiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei nu participă la coordinare, fiind co-cristalizată.

Ionul Bi1 are numărul de coordinare opt și adoptă o geometrie dodecaedrală. Șase poziții de coordinare sunt ocupate de către atomii donori ai anionului cdta^{4-}, care coordinează la ionul Bi(III) prin doi atomi de azot (N1, N2) și atomii de oxigen O1, O3, O5 și O7 ai patru grupări

carboxilat. Completarea sferei de coordinare până la opt se realizează prin atomi de oxigen O1 și O4 ai două grupe carboxilat din fragmente anionice vecine.

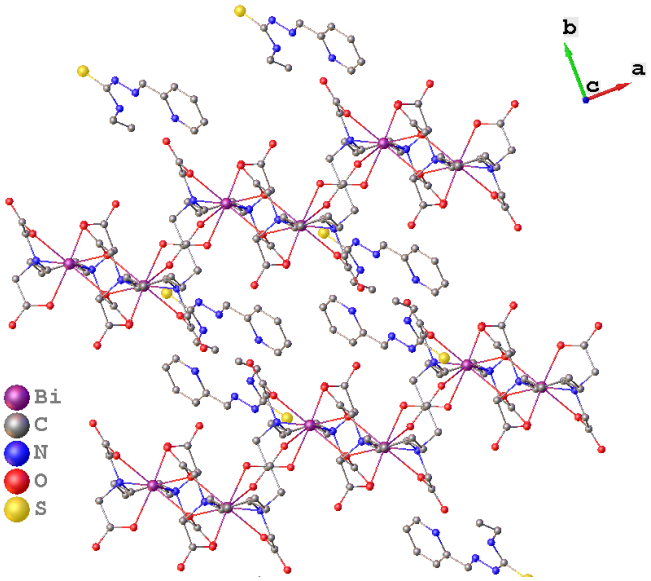


Figura 3.26. Proiecție de-a lungul axei cristalografice *c* a structurii complexului 27

Compusul [Bi(Hcdta)(H_2O)]·2H_2O·HFoPyTSC-4Ph **(28)** cristalizează în sistem monoclinic, grupul spațial $P2_1/c$, cu parametrii celulei elementare a=11,8618; b=14,9605; c=17,5694; β=91,479. Structura complexului **28** (Figura 3.27) constă din molecule de tiosemicarbazonă necoordinată și dimeri centrosimetrici separați {[Bi(Hcdta)(H_2O)]}$_2$ (Figura 3.27), uniți între ei prin atomii de oxigen O1 ai grupărilor carboxilat-punte.

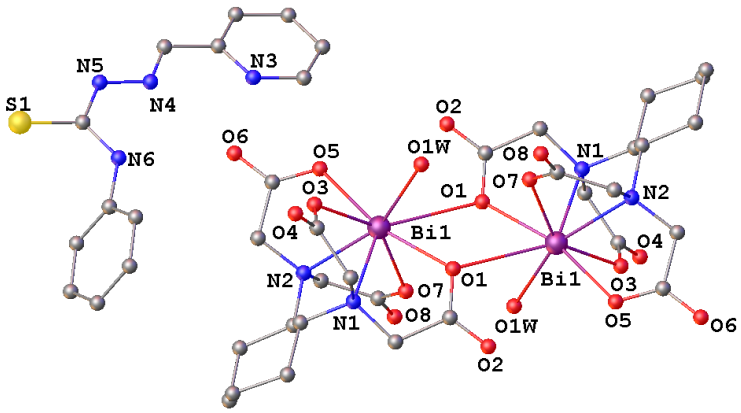


Figura 3.27. Structura moleculară a complexului [Bi(Hcdta)(H_2O)]·2H_2O·HFoPyTSC-4Ph (28) (moleculele de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate)

Ionul Bi1 are numărul de coordinare opt și adoptă o geometrie dodecaedrală. Anionul $cdta^{4-}$ coordinează la ionul Bi(III) prin doi atomi de azot (N1, N2), atomii de oxigen O1, O3, O5 și O7 ai patru grupări carboxilat, iar două poziții de coordinare sunt ocupate de atomul de oxigen Ow1

al unei molecule de apă și de atomul de oxigen O1 al unei grupe carboxilat-punte din entitatea {Bi(Hcdta)} vecină, generată prin simetrie (Figura 3.27).

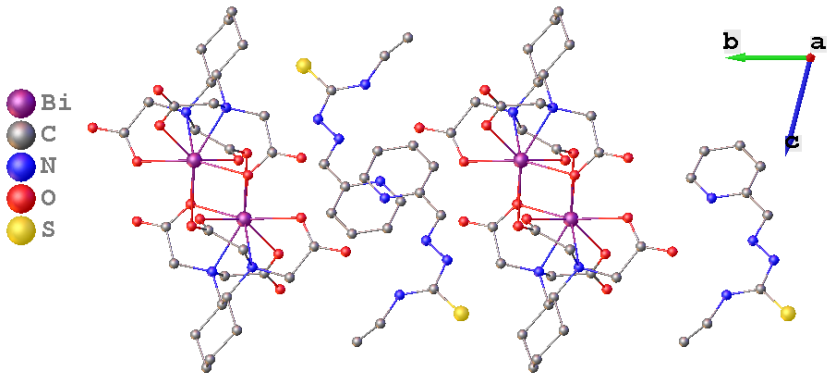


Figura 3.28. Proiecție de-a lungul axei cristalografice *a* a structurii complexului 28

Compusul [Bi(Hedta)(HAcPyTSC-4Et)$_2$]·7,25H$_2$O **(31)** cristalizează în sistem monoclinic, grupul spațial *P*2$_1$/c, cu parametrii celulei elementare a=12,4441; b=14,9124, c=23,3797; β=92,95.

Structura complexului **31** (Figura 3.29) constă din entități separate [Bi(Hedta)(HAcPyTSC-4Et)$_2$] (Figura 3.30), în care ligandul edta^{4-} este coordinat hexadentat la ionul Bi(III) prin doi atomi de azot (N1 și N2) și atomii de oxigen O1, O3, O5 și O7 ai patru grupări carboxilat. Ionul Bi(III) își completează numărul de coordinare până la opt cu atomii de sulf S1 și S2 ai două molecule de tiosemicarbazonă nedeprotonată.

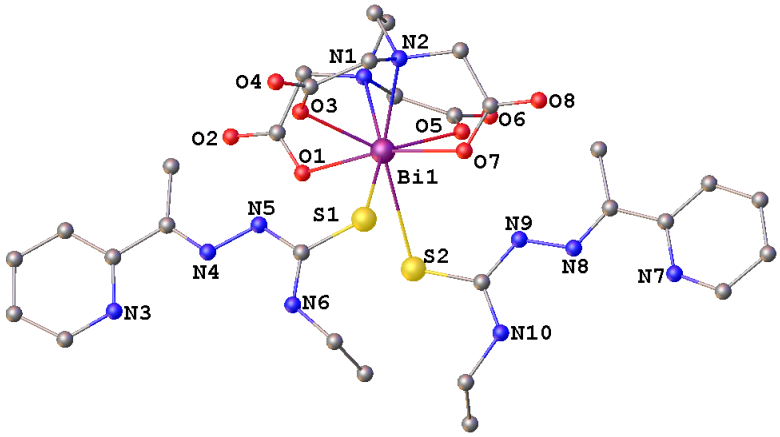


Figura 3.29. Structura moleculară a complexului [Bi(Hedta)(HAcPyTSC-4Et)$_2$]·7,25H$_2$O (31)
(moleculele de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate)

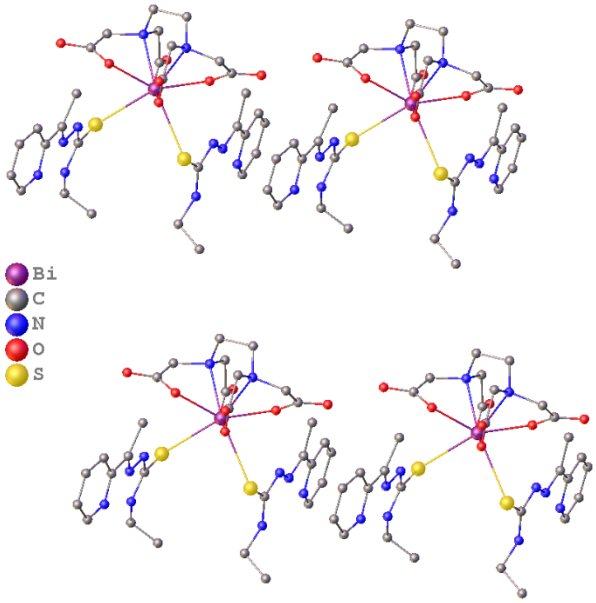


Figura 3.30. Proiecție de-a lungul axei cristalografice *a* a structurii complexului 31

Face de menționat că aceasta este unica structură a complecșilor homometalici ai Bi(III) din lucrare în care tiosemicarbazona este coordinată la ionii de Bi(III).

3.4 Analiza cu raze X a compușilor coordinativi heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni APC și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei

Complexul $\{[Cu(H_2O)(FoPyTSC)Bi(edta)]\cdot H_2O\}_n$ **(35)** cristalizează în sistem monoclinic, grupul spațial $P2_1/c$, cu parametrii celulei elementare a=8,302; b=25,6771; c=10,8597, β=91,231. Datele cristalografice și unii parametri de structură pentru complexul 23, precum și pentru ceilalți complecși heterometalici Cu(II)-Bi(III), pentru care au fost determinate structurile în lucrare, sunt prezentate în Tabelul A4.3.

Structura complexului **35** (Figura 3.31) este formată din lanțuri infinite de anioni complecși $\{Bi(edta)\}^-_n$, conectați prin atomi de oxigen O2 și O7 ai grupărilor carboxilat, și fragmente cationice $\{Cu(H_2O)(FoPyTSC)\}^+$, care sunt coordinate de ambele părți ale lanțurilor anionice prin atomii de oxigen-punte O5 ai grupărilor carboxilat, formând un polimer coordinativ 2D (Figurile 3.32 și 3.33).

Tiosemicarbazona 2-formilpiridinei este coordinată la ionul Cu1 prin setul clasic de atomi (N3, N4 și S1) care, împreună cu atomul de oxigen-punte O5 al unei grupe carboxilat, formează planul ecuatorial al piramidei tetragonale. În vârful piramidei se găsește atomul de oxigen Ow1 al unei molecule de apă (Figura 3.31).

Numărul de coordonare al ionilor Bi1 este opt, iar poliedrul de coordinare un dodecaedru. Anionul $edta^{4-}$ este coordinat la Bi1 prin intermediul a doi atomi de azot (N1 și N2) și atomii de oxigen O1, O4, O6 și O8 ai patru grupări carboxilat. Încă două poziții de coordinare sunt ocupate

de atomii de oxigen-punte O2 și O7 ai două grupări carboxilat din entități anionice vecine {Bi(edta)}$^-$, generate prin simetrie.

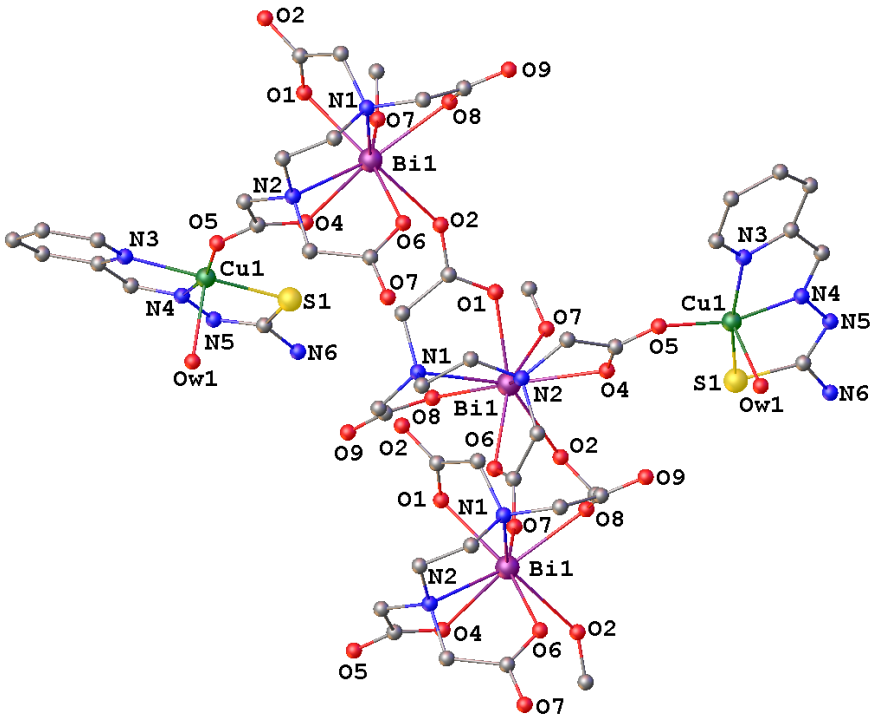


Figura 3.31. Structura cristalină a complexului heterometalic $[Cu(H_2O)(FoPyTSC)Bi(edta)]\cdot H_2O\}_n$ (35)
(moleculele de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate)

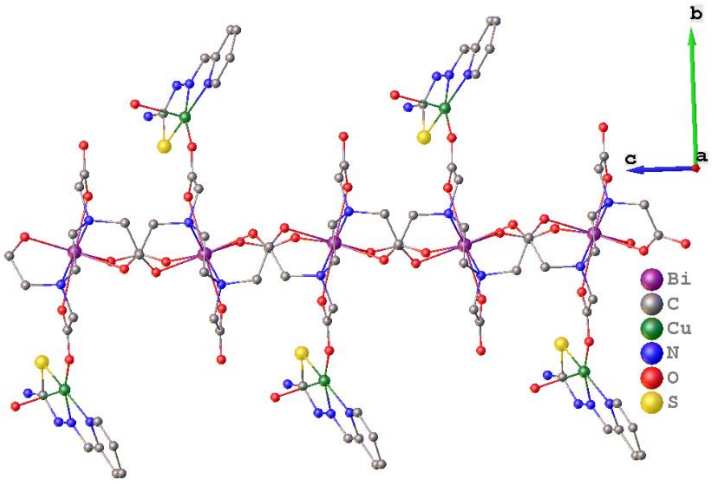


Figura 3.32. Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 35

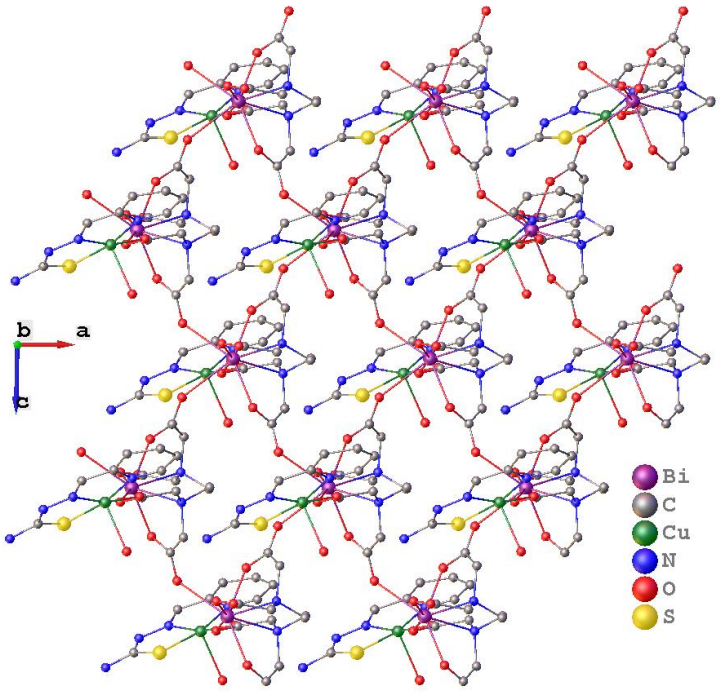


Figura 3.33. Proiecție de-a lungul axei *b* a structurii cristaline a complexului 35

Face de menționat, că parametri similari ai celulelor elementare cu cei ai structurii **35**, au și complecșii **45** și **47** (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Unele date cristalografice ale complecșilor 35, 45 și 47

Complexul	Sistem	Grupa spațială	*a*(Å)	*b*(Å)	*c*(Å)	β(°)
{[Cu(H_2O)(FoPyTSC)Bi(edta)]·H_2O}$_n$ (**35**)	monocl.	$P2_1/c$	8,302	25,677	10,860	91,231
{[Cu(H_2O)(AcPyTSC)Bi(edta)]·$2H_2O$}$_n$ (**45**)	monocl.	$P2_1/c$	8,247	25,753	11,006	90,642
{[Cu(H_2O)(AcPyTSC-Et)Bi(edta)]·$4H_2O$}$_n$ (**47**)	monocl.	$P2_1/c$	8,153	30,204	10,935	91,685

Ca rezultat, structurile și modul de împachetare ale complecșilor **45** și **47** sunt foarte asemănătoare cu structura (Figura 3.31) și asamblarea straturilor polimerice 2D (Figurile 3.32 și 3.33) ale complexului **35.** Puritatea complexului **45** *in bulk* a fost demonstrată cu ajutorul difracției razelor X pe pulbere. Difractograma obținută pentru pulbere este similară cu difractograma generată cu programul Mercury în baza fișierului ciff, ceea ce sugerează că complexul este în stare pură (Figura A5.2).

Complexul [Cu(H_2O)(HFoPyTSC)Bi(dtpa)(H_2O)]·$5H_2O$ **(43)** cristalizează în sistem monoclinic, grupul spațial $P2_1/c$, cu parametrii celulei elementare a= 14,2116; b=8,2505; c=27,19; β=99,082. Structura compusului **43** (Figura 3.34) constă din fragmente cationice {Cu(H_2O)(HFoPyTSC)}$^{2+}$ și anionice {Bi(dtpa)}$^{2-}$, asamblate în entități bimetalice separate (Figura 3.35) cu ajutorul atomilor de oxigen-punte O8 ai grupărilor carboxilat (Figura 3.34). Face de menționat că în acest caz tiosemicarbazona 2-formilpiridinei este nedeprotonată.

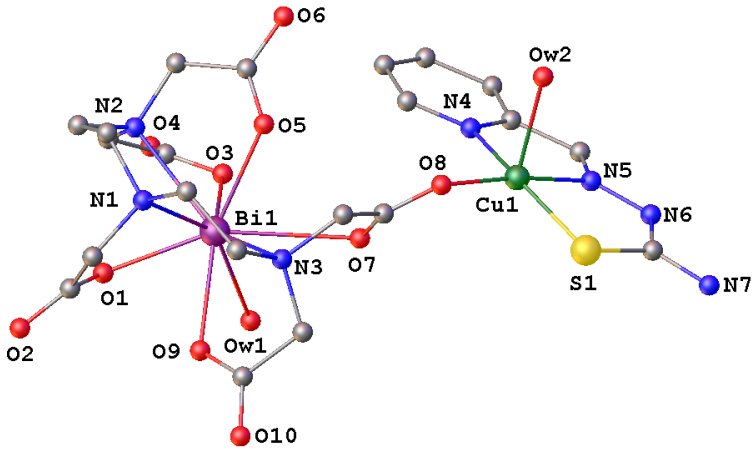


Figura 3.34. Structura moleculară a complexului heterometalic [Cu(H2O)(HFoPyTSC)Bi(dtpa)(H2O)]·5H2O (43) (moleculele de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate)

Ionul Cu1 are numărul de coordinare cinci (Figura 3.34) și adoptă o geometrie piramidal-tetragonală. În planul ecuatorial se găsesc atomii donori ai tiosemicarbazonei (N4, N5 și S1) și atomul de oxigen O8 al unei grupe carboxilat din entitatea anionică $\{Bi(dtpa)\}^{2-}$, iar în poziție apicală se găsește atomul de oxigen Ow1 al unei molecule de apă.

Ionul Bi1 are numărul de coordinare nouă și geometria antiprismă tetragonală monopiramidală. Sfera de coordinare include setul din opt atomi (3N+5O) ai ligandului $dtpa^{5-}$ și atomul de oxigen Ow2 al unei molecule de apă (Figura 3.34).

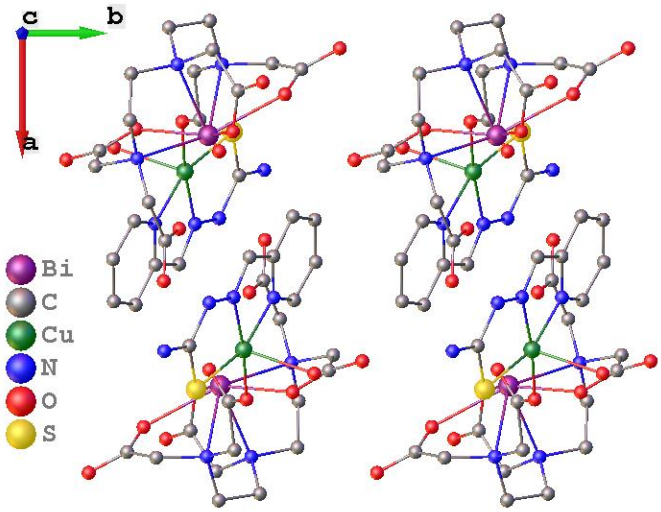


Figura 3.35. Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 43

Complexul $\{[Cu(AcPyTSC\text{-}Me)Bi(edta)]\cdot H_2O\}_n$ **(46)** cristalizează în sistem ortorombic, grupul spațial $Pna2_1$, cu parametrii celulei elementare a=26,3837; b=11,1997; c=7,93034.

Structura compusului **46** (Figura 3.36) este formată din lanțuri infinite de anioni complecși $\{Bi(edta)\}^-_n$ uniți prin atomii de oxigen O4 și O8 ai grupărilor carboxilat și entități cationice

{Cu(AcPyTSC-Me)}$^{+}$ coordinate de ambele părți ale lanțului anionic prin intermediul atomilor de oxigen-punte O2. În acest caz, 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei se află în formă deprotonată. Structura reprezintă este un polimer coordinativ 2D (Figurile 3.37 și 3.38).

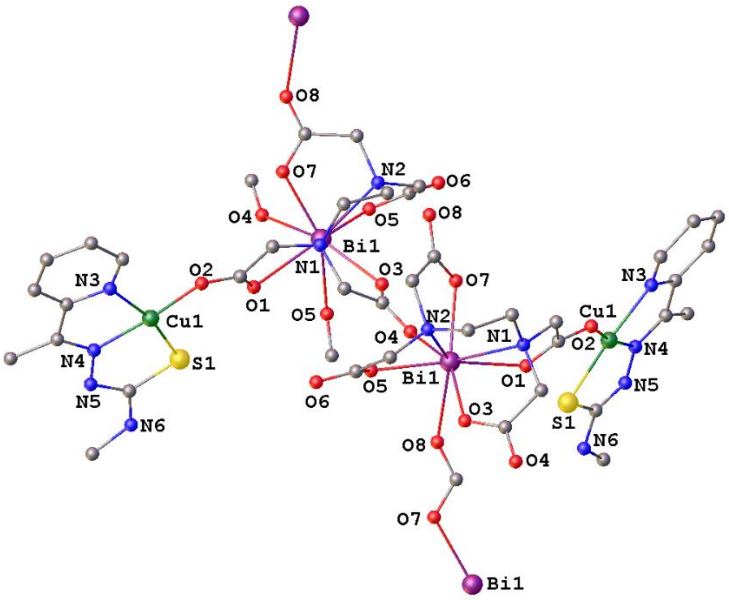


Figura 3.36. Structura cristalină a complexului heterometalic {[Cu(AcPyTSC-4Me)Bi(edta)]·H_2O}$_n$ (46)
(moleculele de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate)

Ionii Cu1 au numărul de coordinare patru și geometria tetragonală, formată din atomii tiosemicarbazonei (N3, N4 și S1) și atomul de oxigen O2 al unei grupări carboxilat din entitatea anionică {Bi(edta)}$^{-}$. Ionii Bi1 au numărul de coordinare opt și o geometrie dodecaedrală. Anionul edta^{4-} coordinează la ionul Bi1 prin doi atomi de azot (N1 și N2), atomii de oxigen O1, O3, O5 și O7 ai patru grupări carboxilat. Poliedrul de coordinare al ionilor Bi(III) este completat până la opt de către doi atomi de oxigen-punte (O4 și O8) ai două grupări carboxilat din entități anionice vecine.

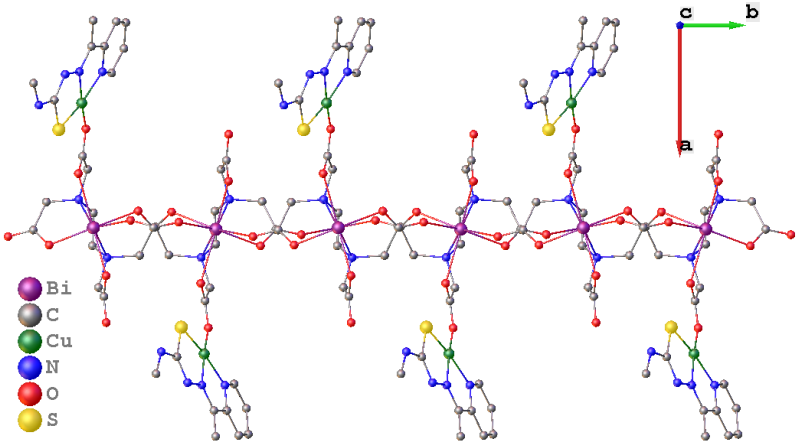


Figura 3.37. Proiecție de-a lungul axei *c* a structurii cristaline a complexului 46

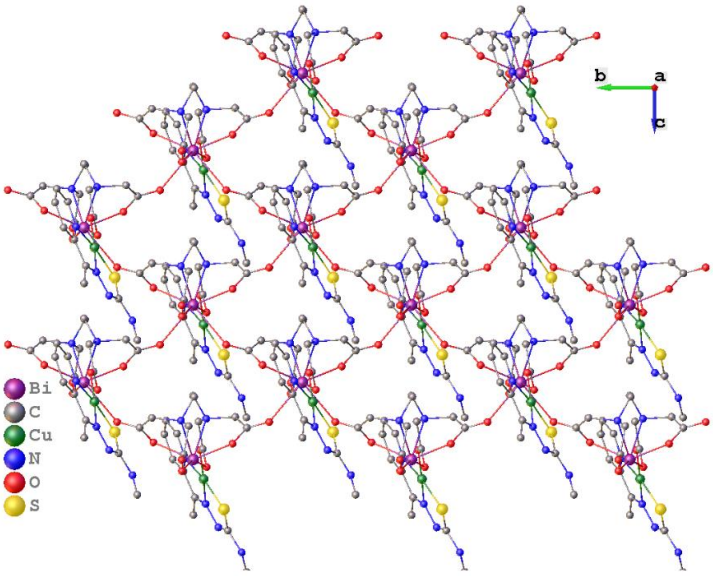


Figura 3.38. Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 46

Combinația complexă {[Cu(AcPyTSC-4Ph)Cu(HAcPyTSC-4Ph)Bi_3(cdta)$_3$]·8H_2O}$_n$ **(51)** cristalizează în sistem triclinic, grupul spațial $P\bar{1}$, cu parametrii celulei elementare a=17,155; b=18,136; c=20,841; α=69,25; β=87,638; γ=67,881. Structura compusului **51** (Figura 3.39) constă din unități anionice trimetalice {Bi_3(cdta)$_3$}$^{3-}$ și două tipuri de entități cationice: {Cu1(AcPyTSC-4Ph)}$^{+}$ și {Cu2(HAcPyTSC-4Ph)}$^{2+}$, coordinate de ambele părți ale unităților anionice prin intermediul atomilor de oxigen O2 și O16 (în cazul Cu1) și O5 și O21 (în cazul Cu2) formând o structură polimerică 1D (Figura 3.40 și 3.41).

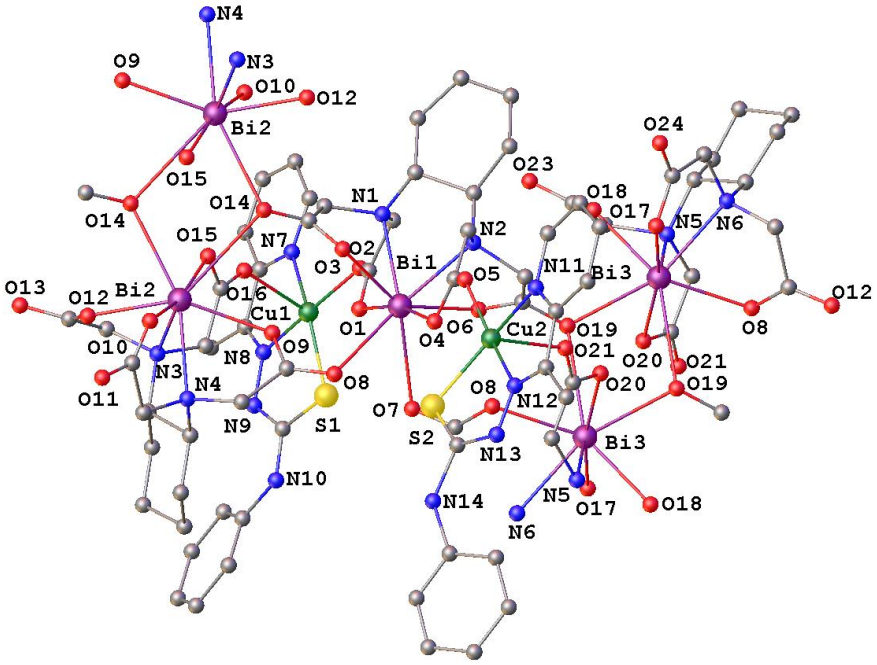


Figura 3.39. Structura cristalină a complexului heterometalic {[Cu(AcPyTSC-4Ph)Cu(HAcPyTSC-4Ph)Bi_3(cdta)$_3$]·8H_2O}$_n$ (51)

Ionii Cu1 și Cu2 au numărul de coordinare cinci, adoptând o geometrie piramidal-tetragonală. Baza poliedrului de coordinare o formează atomii donori ai tiosemicarbazonei (N7, N8, S1) și un oxigen a unei grupări carboxilat (O2), iar în vârful piramidei se află un atom de oxigen (O16) a unei grupări carboxilat din entitatea vecină $\{Bi(cdta)\}^-$. Baza poliedrului de coordinare al atomului Cu2 îl formează atomii donori ai tiosemicarbazonei (N11, N12, S2) și un oxigen a unei grupări carboxilat (O5), iar în vârful piramidei se află un atom de oxigen (O21) a unei grupări carboxilat ce aparține unei entități anionice vecine $\{Bi(cdta)\}^-$. Ionii de bismut(III) au numărul de coordinare opt și o geometrie dedecaedrică. Anionul $cdta^{4-}$ coordinează la ionii de bismut(III) prin doi atomi de azot, patru atomi de oxigen a patru grupări carboxilat și două poziții de coordinare fiind ocupate de doi atomi de oxigen ai două entități vecine $\{Bi(cdta)\}^-$.

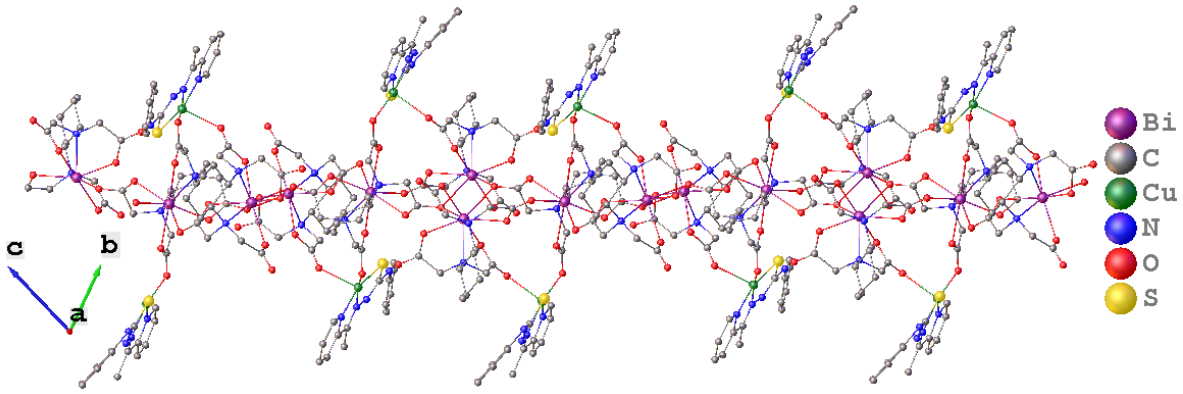


Figura 3.40. Proiecție de-a lungul axei *a* a structurii cristaline a complexului 51

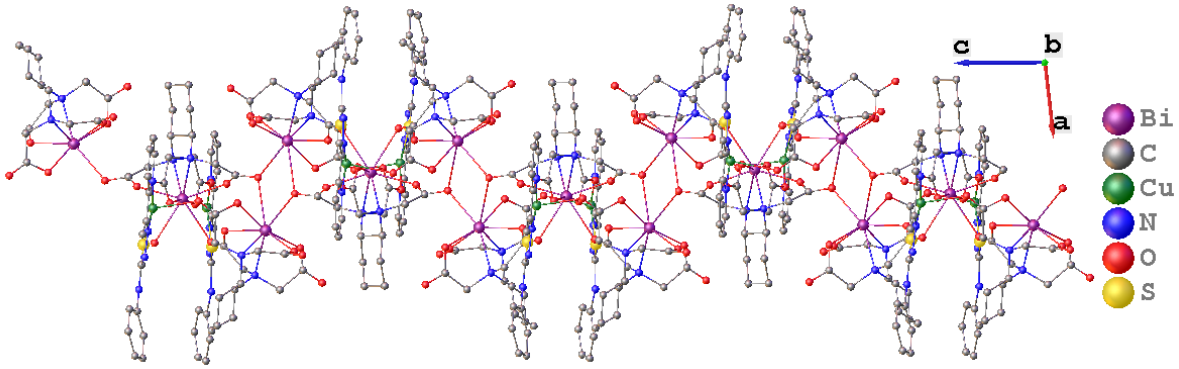


Figura 3.41. Proiecție de-a lungul axei *b* a structurii cristaline a complexului 51

Este remarcabil, că în structura compusului **51** sunt prezente fragmente cationice cu tiosemicarbazona atât în formă deprotonată (Figura 3.42a) cât și nedeprotonată (Figura 3.42b). Acest lucru este confirmat și de lungimile legăturilor chimice C-S (1,742 Å) și C-N (1,379 Å) sau C=S (1,613 Å) și C=N (1,252 Å) în modificațiile corespunzătoare. În acest caz raportul dintre fragmentele cationice ale Cu(II) și anionice ale Bi(III) este de 2:3, comparativ cu 1:1 pentru celelalte structuri ale complecșilor heterometalici.

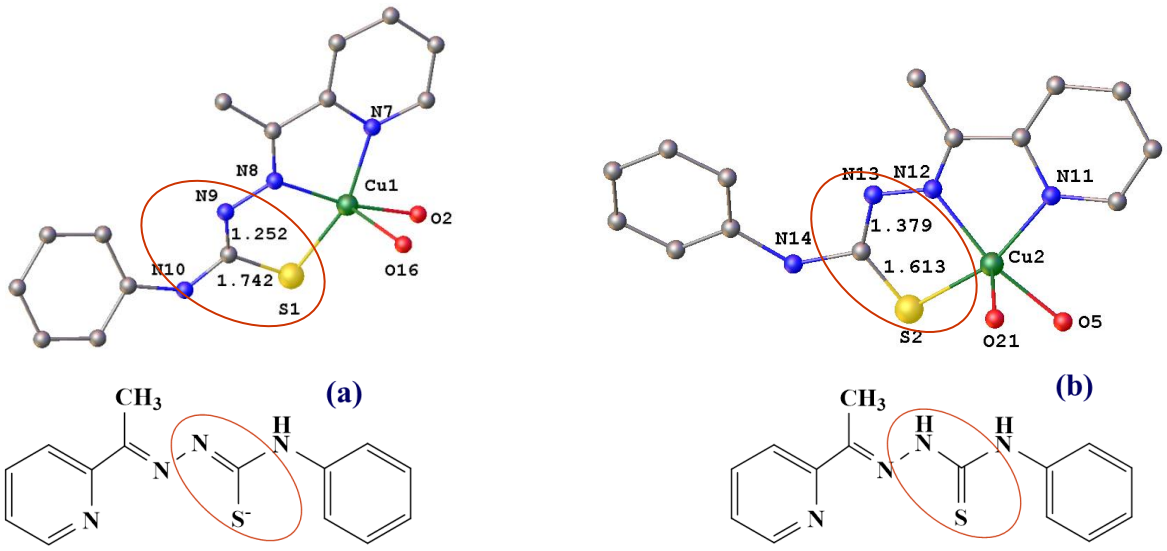


Figura 3.42. Diferențele în lungimile legăturilor în liganzii deprotonați (a) și nedeprotonați (b) în structura cristalină a complexului 51

Face de menționat că complexul analog **42**, cu 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei, $\{[Cu(FoPyTSC\text{-}4Ph)Cu(HFoPyTSC\text{-}4Ph)\{Bi_3(cdta)_3]\cdot H_2O\}_n$, are structura și modul de împachetare foarte asemănător cu cele ale complexului **51**, cu toate ca parametrii structurali puțin diferă: sistem triclinic; grupul spațial $P\bar{1}$; a=7,3535, b=17,8094, c=20,3498; α=71,87, β=88,898, γ=69,438.

Compusul $\{[Cu_2(BzPyTSC\text{-}Et)_2Bi_2(cdta)_2(H_2O)_2]\cdot 13{,}25H_2O\}_n$ **(56)** cristalizează în sistem triclinic, grupul spațial $P\bar{1}$, cu parametrii celulei elementare a=4,3081; b=16,8577; c=19,136; α=106,242; β=106,068; γ=100,305. Structura complexului **56** (Figura 3.43) constă din agregate anionice tetrametalice, $\{Bi_2(cdta)_2\}_2^{4-}$, generate prin simetrie, și fragmente cationice dimerice $\{Cu_2(BzPyTSC\text{-}4Et)_2\}^{2+}$, care sunt coordinate de ambele părți ale tetramerilor prin intermediul atomilor de oxigen O2 și O14, generând o structură polimerică 1D (Figurile 3.44 și 3.45) [150].

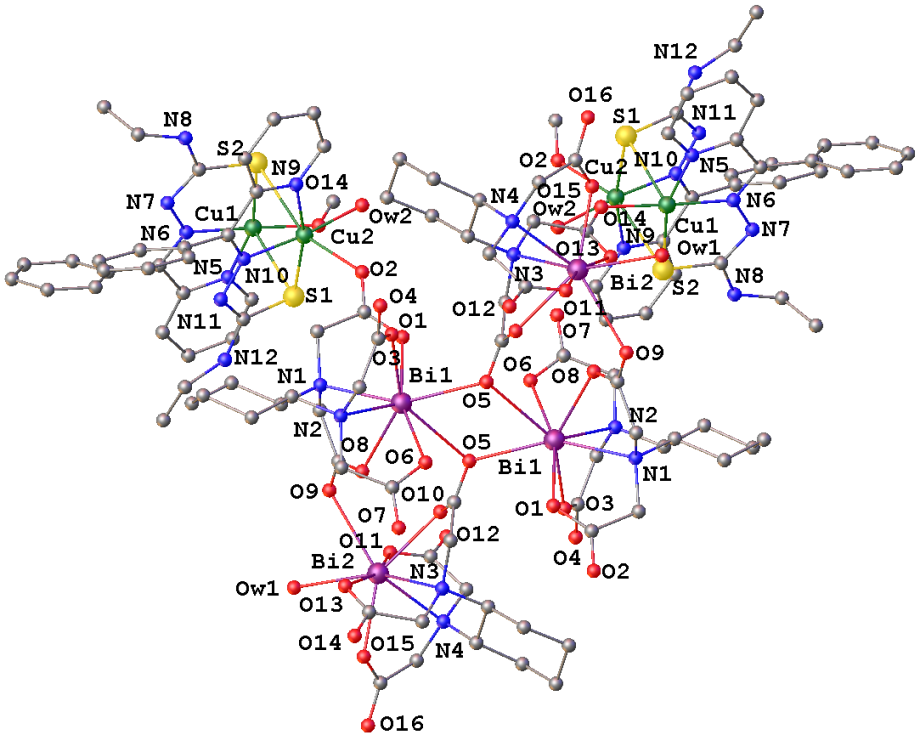


Figura 3.43. Structura cristalină a complexului heterometalic $\{[Cu_2(BzPyTSC\text{-}Et)_2Bi_2(cdta)_2(H_2O)_2]\cdot 13{,}25H_2O\}_n$ (56)

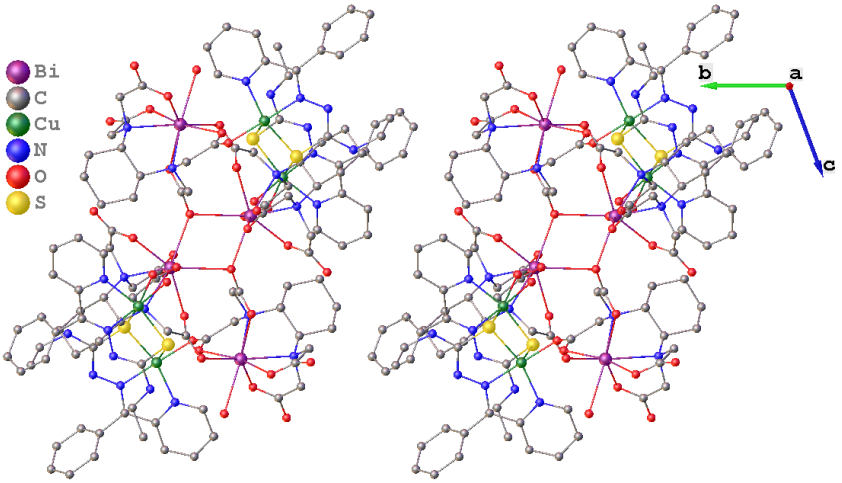


Figura 3.44. Proiecție de-a lungul axei cristalografice *a* a structurii cristaline a complexului 56

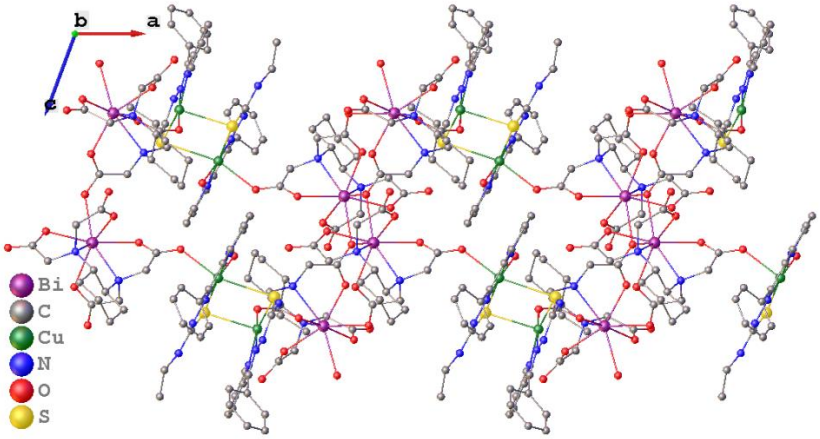


Figura 3.45. Proiecție de-a lungul axei cristalografice *b* a structurii cristaline a complexului 56

Numărul de coordinare al celor doi ioni Bi(III), cristalografic independenți, este opt, geometriile de coordinare fiind, în ambele cazuri, dodecaedrale. Poliedrele de coordinare sunt formate de atomii de azot și oxigen ce aparțin liganzilor $cdta^{4-}$. Ca urmare, ionii Bi1 și Bi2 coordinează câte un ligand $cdta^{4-}$ prin setul de atomi donori 2N+4O, poliedrele de coordinare fiind completate până la opt în mod diferit. Astfel, Bi1 coordinează suplimentar doi atomi O5, ce aparțin grupărilor carboxilat a doi liganzi învecinați, iar ionul Bi2 formează legături coordinative cu atomul de oxigen O9, ce aparține unei grupări carboxilat a unui ligand învecinat $cdta^{4-}$ și cu atomul de oxigen Ow1 al unei molecule de apă.

Cei doi ioni de cupru(II) au geometrii și numere coordinare diferite. Ionul Cu1, cu numărul de coordinare cinci, are poliedrul de coordinare în formă de piramidă tetragonală puțin deformată, cu baza alcătuită din atomii NNS ai tiosemicarbazonei și atomul de oxigen O14 al unei grupări carboxilat-punte. Poziția apicală a piramidei este ocupată de un alt atom de sulf, S1, ce aparține entității vecine $\{Cu(BzPyTSC\text{-}4Et)\}^{+}$ din dimer. Ionul Cu2 are numărul de coordinare șase, poliedrul de coordinare, în acest caz, fiind o bipiramidă tetragonală distorsionată. Baza poliedrului de coordinare îl formează atomii N9, N10 și S1 ai tiosemicarbazonei și un atom de oxigen Ow2 al unei molecule de apă, iar în pozițiile apicale se află un atom de oxigen O2 al unei grupări carboxilat de la entitatea anionică vecină $\{Bi_2(cdta)_2\}_2^{4-}$ și atomul de sulf-punte S2 de la entitatea cationică vecină $\{Cu(BzPyTSC\text{-}4Et)\}^{+}$ din dimer.

3.5 Concluzii la capitolul 3

1. Au fost stabilite condițiile optime de sinteză și obținuți **57** compuși coordinativi cu liganzi polidentați micști: tiosemicarbazonă - aminopolicarboxilat, dintre care: **20** compuși coordinativi homometalici ai Cu(II), **14** compuși homometalici ai Bi(III) și **23** complecși heterometalici Cu(II) - Bi(III). Formulele generale ale complecșilor obținuți sunt:

$Cu(HL)Cu(APC)\cdot nH_2O$, $Cu(L)_2Cu(APC)\cdot nH_2O$, $Bi(HL)_m(HAPC)\cdot nH_2O$, $Cu(L)Bi(APC)\cdot nH_2O$, și $Cu(L)Cu(HL)\{Bi(APC)\}_3\cdot nH_2O$ (n = 0-13,25), (m = 1, 2) în care tiosemicarbazonele 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzoilpiridinei sunt în formă nedeprotonată (HL) sau monodeprotonată (L^-).

2. Rezultatele studiului IR au confirmat coordinarea tiosemicarbazonelor nedeprotonate sau monodeprotonate la ionii Cu(II) prin intermediul atomilor de sulf. Diferenţele $\Delta\nu_{as}(COO)$-$\nu_{sim}(COO)$ mai mari de 200 cm^{-1} din spectrele IR ale complecșilor indică la coordinarea grupelor carboxilat preponderent monodentat, iar diferențele mai mici de această valoare indică la coordinarea bidentată sau bidentat - punte a fragmentelor carboxilat la ionii de metal.
3. Studiul de difracție a razelor X pe monocristal pentru complecșii homometalici ai Bi(III) a demonstrat că structurile sunt monomerice sau polimerice, în care numai într-un caz tiosemicarbazona este coordinată la Bi(Hedta), iar în trei cazuri tiosemicarbazona este co-cristalizată la Bi(HAPC). Numărul de coordinare al ionilor Bi(III) în toate structurile este opt.
4. În structurile complecșilor homometalici ai Cu(II), raportul molar dintre fragmentele cationice $\{Cu(HL)\}^{2+}$ sau $\{Cu(L)\}^+$ și cele anionice $\{Cu(APC)\}^{2-}$ este 1:1 sau 2:1, corespunzător. Aceste fragmente sunt asamblate în agregate bi-, tetra- sau polimetalice cu ajutorul atomilor de oxigen-punte ai grupărilor carboxilat din liganzii APC. În combinațiile coordinative homo- și heterometalice ale Cu(II) cu 4-metil și 4-etiltiosemicarbazonele 2-acetil- și 2-benzoilpiridinei cu liganzi $cdta^{4-}$ sunt prezenți dimeri complecși ai Cu(II), asamblați prin intermediul atomilor de sulf ai tiosemicarbazonelor. Ionii Cu(II) au numere de coordinare patru, cinci sau șase.
5. Structurile complecșilor heterometalici Cu(II)-Bi(III) sunt formate din fragmente cationice $\{Cu(L)\}^+$ și anionice $\{Bi(APC)\}^-$ în raport molar de 1:1. În două cazuri acest raport este de 2:3 din cauza prezenței concomitente a fragmentelor $\{Cu(L)\}^+$ și $\{Cu(HL)\}^{2+}$. Structurile reprezintă, într-un singur caz molecule separate (cu $dtpa^{5-}$), iar în celelalte cazuri - polimeri coordinativi uni- sau bidimensionali, asamblați cu ajutorul atomilor de oxigen-punte ai grupărilor carboxilat ale liganzilor APC. Numărul de coordinare al ionilor de Cu(II) este 4, 5 sau 6. Numărul de coordinare al ionilor Bi(III) în majoritatea structurilor este opt, iar în complexul cu ligandul $dtpa^{5-}$ - nouă.

4. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE ALE COMPUȘILOR HOMO- ȘI HETEROMETALICI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU IONI APC ȘI TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI

4.1 Activitatea antimicrobiană a compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă - APC

Compușii coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști au fost testați împotriva următoarelor tulpini bacteriene: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Escherichia coli* (ATCC 25922) și *Acinetobacter baumannii* (BAA-747) (Tabelul 4.1) [151 – 153].

Rezultatele testării proprietăților antimicrobiene au demonstrat că, în condiții similare, activitatea antibacteriană a complecșilor cu ioni de metale este superioară față de cea a tiosemicarbazonelor corespunzătoare necoordinate. Acest lucru s-ar putea datora faptului că ionii metalici, Cu(II) și Bi(III), pot interacționa cu structurile celulare bacteriene într-un mod mai eficient decât liganzii organici.

Complexul Cu_2edta·$4H_2O$, care conține ligand APC dar nu conține tiosemicarbazone, și care a servit în calitate de precursor pentru sinteza complecșilor homometalici ai Cu(II) cu liganzi micști, prezintă activitate biologică foarte joasă.

Combinațiile coordinative sintetizate, atât homo- cât și heterometalice, au manifestat activitate antimicrobiană mai înaltă față de speciile Gram-pozitive (CMI = 0,07 - 77,14 μM) comparativ cu speciile Gram-negative (CMI = 1,58 - 632 μM).

Cea mai înaltă activitate antimicrobiană a avut-o complecșii împotriva tulpinei *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) în diapazonul concentrației minime inhibitorie 0,07 - 77,14 μM (Tabelul 4.1, Figura 4.1). Cel mai activ compus împotriva tulpinei *Staphylococcus aureus* s-a dovedit a fi ***complexul heterometalic*** [Cu(AcPyTSC-4Et)Bi(edta)]·$5H_2O$ (**47**) cu CMI = 0,07 μM, valoare de aproximativ 337 ori mai mare decât Furacilina folosită în medicină (CMI = 23,56 μM).

Cel mai activ compus împotriva tulpinei *Bacillus cereus* a fost, la fel, un ***complex heterometalic***, Cu(AcPyTSC-4Ph)Bi(edta)·$6H_2O$ **(48),** cu CMI = 0,13 μM, valoare de aproximativ 181 ori mai mare decât Furacilina (Tabelul 4.1, Figura 4.2). Acest lucru ar putea fi explicat atât prin faptul că ionii metalici diferiți pot avea efecte complementare asupra structurilor celulare bacteriene cât și prin efectul sinergic cauzat de prezența concomitentă a două tipuri de ioni metalici diferiți.

Tabelul 4.1. Rezultatele activității antimicrobiene ale compușilor coordinativi sintetizați

Nr.	Compusul	Staphylococcus aureus ATCC 25923			Bacillus cereus ATCC 11778			Escherichia coli ATCC 25922			Acinetobacter baumannii BAA-747		
		CMI, μg/mL	CMI, μM	CMB, μg/mL	CMI, μg/mL	CMI, μM	CMB, μg/mL	CMI, μg/mL	CMI, μM	CMB, μg/mL	CMI, μg/mL	CMI, μM	CMB, μg/mL
1	Cu_2edta·$4H_2O$	125,0	254,46	250,0	250,0	508,82	250,0	-	-	-	500,0	1020	500,0
2	HAcPyTSC-4Et	7,81	35,21	15,62	15,62	70,32	31,25	500,0	2200	-	31,25	140	62,50
3	HAcPyTSC-4Ph	15,62	57,83	500,0	62,50	230	125,0	-	-	-	-	-	-
4	Cu(HAcPyTSC)SO_4	7,81	22,10	7,81	3,90	**11,03**	3,90	125,0	350	125,0	125,0	350	250,0
5	Cu(HAcPyTSC-4Et)SO_4	0,48	**1,26**	0,97	0,48	**1,26**	0,97	7,81	**20,45**	31,25	3,90	**10,21**	31,25
6	Cu(HAcPyTSC-4Ph)Cl_2	0,97	**2,40**	0,97	0,48	**1,19**	0,48	250,0	616,59	250,0	7,81	19,29	7,81
7	Cu(HFoPyTSC)Cu(edta)·$5H_2O$ **(1)**	31,25	45,69	31,25	31,25	45,69	31,25	250,0	365,49	250,0	125,0	182,75	250,0
8	{Cu(FoPyTSC-4Me)}$_2$Cu(edta)·$2H_2O$ **(2)**	15,62	17,33	15,62	31,25	34,67	31,25	62,50	69,34	62,50	125,0	138,68	125,0
9	[Cu(HFoPyTSC-4Et)Cu(edta)]·H_2O **(3)**	3,90	**6,07**	3,90	1,95	**3,03**	1,95	62,50	97,41	62,50	31,25	48,71	62,50
10	{Cu(HFoPyTSC-4Ph)}$_2$Cu(edta)·$2H_2O$ **(4)**	0,97	**0,95**	1,95	0,48	**0,44**	0,97	7,81	**7,08**	15,62	7,81	**7,08**	15,62
11	Cu(HFoPyTSC)Cu(cdta)·$7H_2O$ **(5)**	31,25	40,37	62,50	31,25	40,37	31,25	250,0	322,96	250,0	250,0	322,96	250,0
12	{Cu(AcPyTSC)}$_2$Cu(edta)·$4H_2O$ **(9)**	7,81	8,35	7,81	3,90	**4,17**	3,90	125,0	133,83	125,0	125,0	133,83	250,0
13	[{Cu(AcPyTSC-4Me)}$_2$Cu(edta)]·H_2O **(10)**	1,95	**2,14**	1,95	0,97	**1,06**	0,97	62,50	68,76	62,50	62,50	68,76	62,50
14	{Cu(AcPyTSC-4Et)}$_2$Cu(edta)·H_2O **(11)**	0,24	**0,26**	0,48	0,24	**0,26**	0,48	15,62	**16,67**	31,25	15,62	**16,67**	31,25
15	Cu(HAcPyTSC)Cu(cdta)·$3H_2O$ **(12)**	1,95	**2,72**	7,81	15,62	21,81	31,25	125,0	174,56	125,0	125,0	174,56	125,0
16	[{Cu(AcPyTSC-4Ph)}$_2$Cu(cdta)]·H_2O **(15)**	0,24	**0,22**	0,48	0,48	**0,44**	0,97	15,62	**14,37**	31,25	3,90	**3,56**	3,90
17	Bi(Hedta)(HFoPyTSC-4Ph)·$2H_2O$ **(24)**	7,81	9,88	15,62	3,90	**4,93**	3,90	500,0	632,79	-	500,0	632,79	-
18	Bi(Hcdta)(H_2O)]·$2H_2O$·HFoPyTSC-4Ph **(28)**	15,62	18,12	31,25	15,62	18,12	15,62	-	**18,12**	-	-	-	-
19	Bi(Hedta)(HAcPyTSC) **(29)**	7,81	11,28	7,81	15,62	22,57	31,25	125,0	180,61	125,0	125,0	180,61	250,0

20	Bi(Hedta)(HAcPyTSC-4Me) **(30)**	0,97	**1,37**	0,97	0,48	**1,37**	0,97	62,50	88,51	62,50	125,0	177,02	250,0
21	[Bi(Hedta)(HAcPyTSC-4Et)$_2$]·7,25H_2O **(31)**	0,97	**0,91**	0,97	0,97	**0,91**	0,97	62,50	58,53	125,0	125,0	117,06	250,0
22	Bi(Hcdta)(HAcPyTSC-4Et)·2H_2O **(34)**	62,50	77,14	125,0	62,50	77,14	125,0	500,0	617,12	-	250,0	308,56	-
23	[Cu(FoPyTSC)Bi(edta)] ·H_2O **(35)**	7,81	1,21	31,25	15,62	20,61	31,25	125,0	164,91	250,0	250,0	329,83	500,0
24	[Cu(FoPyTSC-4Me)Bi(edta)]·3H_2O **(36)**	31,25	9,67	62,50	15,62	19,35	15,62	125,0	154,88	250,0	125,0	154,88	250,0
25	Cu(FoPyTSC-4Et)Bi(edta)·2H_2O **(37)**	0,97	**1,21**	1,95	1,95	**2,42**	3,90	15,62	**19,45**	31,25	15,62	19,45	31,25
26	Cu(FoPyTSC-4Ph)Bi(edta)·6H_2O **(40)**	0,97	**1,05**	1,95	0,97	**1,05**	3,90	125,0	135,41	125,0	1,95	**2,11**	7,81
27	{[Cu(FoPyTSC-4Ph)Cu(HFoPyTSC-4Ph)Bi_3(cdta)$_3$]·H_2O}$_n$ **(42)**	1,95	**2,07**	1,95	0,48	**0,51**	0,97	15,62	**15,60**	15,62	15,62	**15,60**	31,25
28	[Cu(AcPyTSC)Bi(edta)]·3H_2O **(45)**	15,62	19,33	15,62	15,62	19,33	15,62	250,0	309,39	250,0	62,50	77,35	62,50
29	[Cu(AcPyTSC-4Me)Bi(edta)]·H_2O **(46)**	3,90	**4,97**	7,81	1,95	**2,48**	1,95	62,50	79,61	62,50	31,25	38,64	62,50
30	[Cu(AcPyTSC-4Et)Bi(edta)]·5H_2O **(47)**	0,06	**0,07**	0,06	0,24	**0,28**	0,24	31,25	36,63	31,25	31,25	36,63	31,25
31	Cu(AcPyTSC-4Ph)Bi(edta)·6H_2O **(48)**	0,12	**0,13**	0,12	0,12	**0,13**	0,12	31,25	33,35	31,25	31,25	33,35	31,25
32	[Cu(AcPyTSC-4Ph)Cu(HAcPyTSC-4Ph)Bi_3(cdta)$_3$]·8H_2O **(51)**	0,97	**0,39**	3,90	0,97	**0,39**	1,95	15,62	**6,34**	15,62	3,90	**1,58**	7,81
33	Cu(BzPyTSC-4Me)Bi(edta)·4H_2O **(53)**	0,24	**0,27**	0,24	0,97	**1,07**	0,97	62,50	69,20	62,50	31,25	34,60	31,25
34	Cu(BzPyTSC-4Et)Bi(edta)·7H_2O **(54)**	0,24	**0,25**	0,24	0,97	**0,99**	0,97	62,50	64,35	62,50	31,25	32,71	31,25
35	Amestec mecanic: Cu(4Ph-HAcpytsc)Cl_2 și Bi(Hedta)	1,95	-	1,95	0,48	-	0,97	125,0	-	250,0	15,62	-	15,62
	FURACILINA	4,67	**23,56**	**9,35**	4,67	**23,56**	**4,67**	**4,67**	**23,56**	**4,67**	-	-	-

Notă: CMI - concentrația minimă inhibitorie; CMB - concentrația minimă bactericidă.

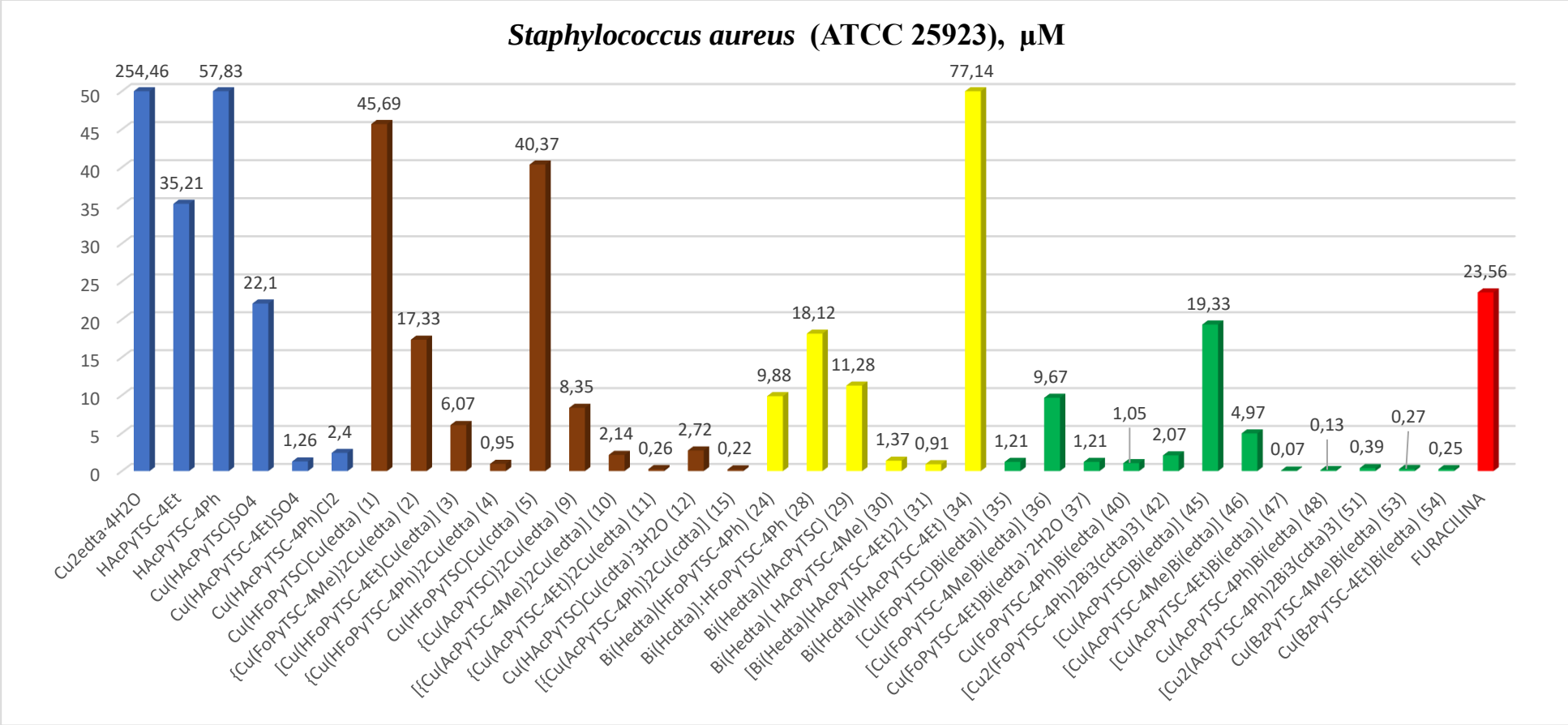


Figura 4.1. Diagrama comparativă a rezultatelor activității antimicrobiene a compușilor sintetizați pe tulpina *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923)

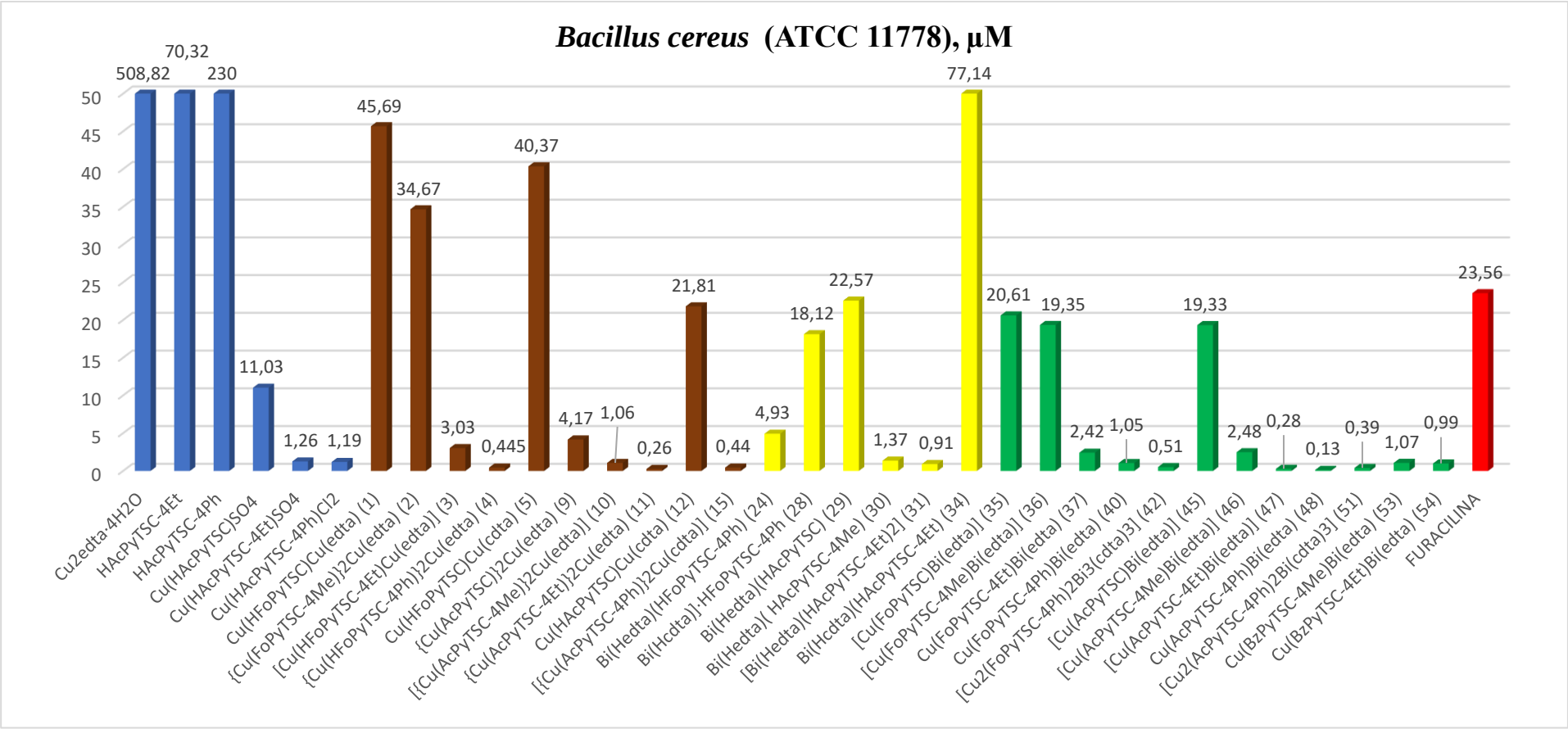


Figura 4.2. Diagrama comparativă a rezultatelor activității antimicrobiene a compușilor sintetizați pe tulpina *Bacillus cereus* (ATCC 11778)

Cel mai activ compus împotriva tulpinei *Escherichia coli* (ATCC 25922)(CMI = 6,34 μM) precum și împotriva tulpinei *Acinetobacter baumannii* (BAA-747) (CMI = 1,58 μM) s-a dovedit a fi ***complexul heterometalic*** [Cu(AcPyTSC-4Ph)Cu(HAcPyTSC-4Ph)Bi_3(cdta)$_3$]·8H_2O **(51)**, care este de aproximativ 4 ori mai activ decât Furacilina împotriva tulpinei *Escherichia coli*.

Rezultatele studiului antimicrobian ne sugerează că compușii coordinativi homometalici Cu(II)-APC, cât și cei heterometalici Cu(II)-Bi(III)-APC cu tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei și derivații ei pot fi agenți antibacterieni potențial utili.

Activitatea antibacteriană a compușilor coordinativi depinde de o serie de factori, după cum urmează:

- *natura fragmentului R din cetonă/aldehidă*: compușii cu 2-acetilpiridina s-au dovedit a fi cei mai activi, urmați de compușii cu 2-formilpiridina și 2-benzoilpiridina;
- *natura substituentului din poziția 4N a tiosemicarbazonei*: compușii cu un substituent aromatic (Ph) în această poziție au cea mai înaltă activitate antibacteriană, urmați de compușii cu un substituent alifatic (Et > Me) și apoi de compușii fără substituent (H);
- *natura ionului APC:* compușii în baza ionului etilendiamintetraacetat ($edta^{4-}$) sunt mai activi decât compușii în baza ionului 1,2-ciclohexandiamintetraacetat ($cdta^{4-}$);
- *natura ionului metalic* este, de asemenea, un factor important care influențează activitatea antibacteriană a combinațiilor coordinative. Compușii homometalici ai Cu(II) sunt mai activi decât compușii homometalici ai Bi(III);
- *prezența celui de-al doilea ion metalic* duce la creșterea activității antibacteriene a combinațiilor coordinative. Acest lucru se datorează faptului că ionii metalici diferiți pot interacționa cu diferite proteine bacteriene, ceea ce poate duce la o inhibare mai eficientă a creșterii bacteriilor.

4.2 Activitatea antifungică a compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă - APC

Compușii coordinativi homo- și heterometalici obținuți au fost testați împotriva tulpinei *Candida albicans* (ATCC10231). Rezultatele testării sunt prezentate în tabelul 4.2 și figura 4.3.

Compușii coordinativi au prezentat activitate antifungică în domeniul concentrațiilor 0,44 - 354,03 μM (Figura 4.3). Cea mai mare activitate antifungică a manifestat-o ***compusul homometalic*** al Cu(II), [{Cu(AcPyTSC-4Ph)}$_2$Cu(cdta)]·H_2O **(15)**, cu o concentrație minimă inhibitorie egală cu 0,44 μM, care este de aproximativ 78 de ori mai activ decât Nistatina (CMI = 34,35 μM).

Tabelul 4.2. Rezultatele activității antifungice ale compușilor coordinativi sintetizați

Nr.	Compusul	Candida albicans ATCC 10231		
		CMI, μg/mL	CMI, μM	CMF, μg/ml
1	Cu_2edta·$4H_2O$	250,0	508,82	500,0
2	HAcPyTSC-4Et	3,90	17,6	31,25
3	HAcPyTSC-4Ph	31,25	116, 09	125,0
4	Cu(HAcPyTSC)SO_4	62,50	176, 23	62,50
5	Cu(HAcPyTSC-4Et)SO_4	3,90	10,24	31,25
6	Cu(HAcPyTSC-4Ph)Cl_2	15,62	38,58	31,25
7	{Cu(FoPyTSC-4Me)}$_2$Cu(edta)·$2H_2O$ **(2)**	62,50	69,34	125,0
8	[Cu(HFoPyTSC-4Et)Cu(edta)]·H_2O **(3)**	31,25	48,71	250,0
9	{Cu(HFoPyTSC-4Ph)}$_2$Cu(edta)·$2H_2O$ **(4)**	3,90	**3,81**	31,25
10	Cu(HFoPyTSC)Cu(cdta)·$7H_2O$ **(5)**	15,62	20,18	15,62
11	{Cu(AcPyTSC)}$_2$Cu(edta)·$4H_2O$ **(9)**	15,62	16,71	31,25
12	[{Cu(AcPyTSC-4Me)}$_2$Cu(edta)]·H_2O **(10)**	31,25	34,49	62,5
13	{Cu(AcPyTSC-4Et)}$_2$Cu(edta)·H_2O **(11)**	0,97	**1,04**	1,95
14	Cu(HAcPyTSC)Cu(cdta)·$3H_2O$ **(12)**	15,62	21,81	15,62
15	[{Cu(AcPyTSC-4Ph)}$_2$Cu(cdta)]·H_2O **(15)**	0,48	**0,44**	1,95
16	Bi(Hedta)(HFoPyTSC-4Ph)·$2H_2O$ **(24)**	15,62	19,77	31,25
17	[Bi(Hcdta)(H_2O)]·$2H_2O$·HFoPyTSC-Ph **(28)**	62,50	72,49	250,0
18	Bi(Hedta)(HAcPyTSC) **(29)**	62,50	90,30	500,0
19	Bi(Hedta)(HAcPyTSC-4Me) **(30)**	250,0	354, 03	500,0
20	[Bi(Hedta)(HAcPyTSC-4Et)$_2$]·$7,25H_2O$ **(31)**	62,50	58,50	500,0
21	Bi(Hcdta)(HAcPyTSC-4Et)·$2H_2O$ **(34)**	125,0	154, 28	-
22	[Cu(FoPyTSC)Bi(edta)] ·H_2O **(35)**	250,0	329,83	500,0
23	[Cu(FoPyTSC-4Me)Bi(edta)]·$3H_2O$ **(36)**	125,0	154,88	-
24	Cu(FoPyTSC-4Et)Bi(edta)·$2H_2O$ **(37)**	1,95	**2,43**	7,81
25	Cu(FoPyTSC-4Ph)Bi(edta)·$6H_2O$ **(38)**	1,95	**2,11**	7,81
26	{[Cu(FoPyTSC-4Ph)Cu(HFoPyTSC-4Ph)Bi_3(cdta)$_3$]·H_2O}$_n$ **(42)**	3,90	4,14	62,50
27	[Cu(AcPyTSC)Bi(edta)]·$3H_2O$ **(45)**	3,90	4,83	7,81
28	[Cu(AcPyTSC-4Me)Bi(edta)]·H_2O **(46)**	15,62	19,90	500,0
29	[Cu(AcPyTSC-4Et)Bi(edta)]·$5H_2O$ **(47)**	62,50	73,26	125,0
30	Cu(AcPyTSC-4Ph)Bi(edta)·$6H_2O$ **(48)**	0,48	**0,512**	0,97
31	[Cu(AcPyTSC-4Ph)Cu(HAcPyTSC-4Ph)Bi_3(cdta)$_3$]·$8H_2O$ **(51)**	3,90	**1,58**	15,62
32	Cu(BzPyTSC-4Me)Bi(edta)·$4H_2O$ **(53)**	7,81	8,65	15,62
33	Cu(BzPyTSC-4Et)Bi(edta)·$7H_2O$ **(54)**	15,62	20,26	31,25
34	Amestec mecanic: Cu(4Ph-HAcpytsc)Cl_2 și Bi(Hedta)	31,25	-	62,50
	NISTATINA	**32,0**	**34,55**	64,0

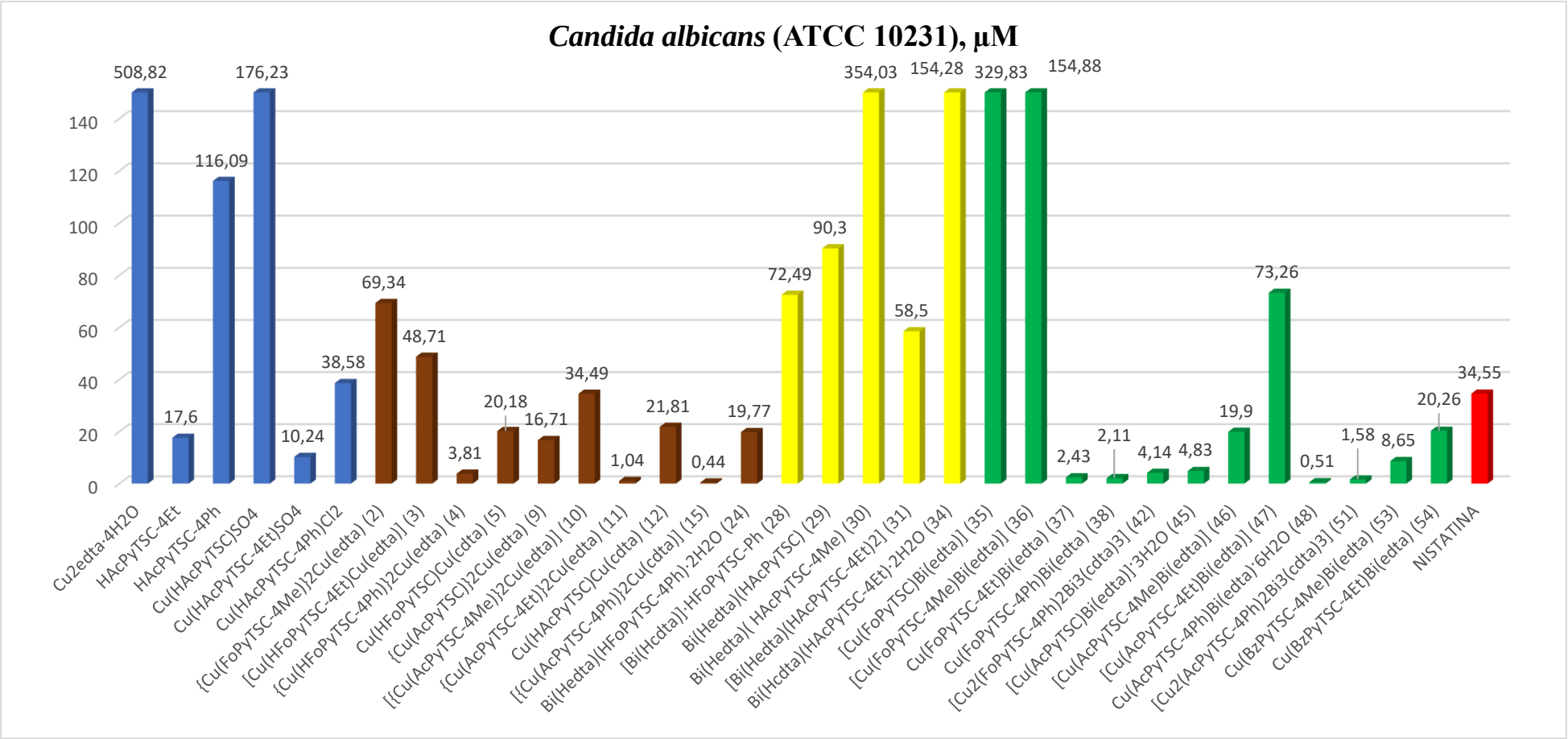


Figura 4.3. Diagrama comparativă a rezultatelor activității antifungice

Activitatea antifungică a compușilor coordinativi depinde de o serie de factori, dintre care cei mai importanți sunt:

- *natura fragmentului R din cetonă/aldehidă:* compușii cu 2-acetilpiridina au cea mai înaltă activitate antifungică, urmată de compușii cu 2-formilpiridina și apoi de compușii cu 2-benzoilpiridina. Fragmentul R din cetonă/aldehidă poate contribui la activitatea antifungică prin mai multe mecanisme. De exemplu, poate acționa ca un grup donator de electroni, ceea ce poate stabiliza ionul metalic. De asemenea, poate acționa ca un grup acceptor de electroni, ceea ce poate crește afinitatea compusului pentru tulpina fungică.
- *natura substituentului din poziția 4N a tiosemicarbazonei*: compușii cu un substituent aromatic (Ph) în această poziție au cea mai înaltă activitate antifungică, urmați de compușii cu un substituent alifatic (Et > Me) și apoi de compușii fără substituent (H). Acest lucru se datorează faptului că substituentul aromatic creează o sarcină pozitivă parțială pe atomul de azot 4N. În plus, substituentul aromatic este mai voluminos decât substituentul alifatic, ceea ce conferă compusului o geometrie mai compactă și o interacțiune mai puternică cu ținta fungică.
- *natura ionilor APC*: compușii cu ionii $edta^{4-}$ și $cdta^{4-}$ au o activitate antifungică similară.
- *natura ionului metalic:* compușii coordinativi homometalici ai Cu(II) sunt mai activi decât compușii homometalici ai Bi(III). Acest lucru se datorează, cel mai probabil, faptului că ionul Cu(II) este un agent antifungic mai eficient decât ionul Bi(III). În plus, ionul Cu(II) este mai stabil decât ionul Bi(III), ceea ce conferă compusului o mai mare biodisponibilitate.
- *natura ionului metalic*: compușii homometalici ai Cu(II) sunt mai activi decât compușii homometalici ai Bi(III).
- *prezența celui de-al doilea ion metalic:* compușii heterometalici Cu(II)-Bi(III), în general, au o activitate antifungică mai mare decât compușii analogi homometalici ai Cu(II) sau ai Bi(III). Aceasta s-ar putea datora faptului că ionul Bi(III) este un acceptor de electroni puternic, ceea ce creează un câmp electric înalt în jurul ionului de Cu(II). Acest câmp electric ajută la stabilizarea ionului de Cu(II) și la facilitarea legării sale la ținta fungică.

4.3 Proprietățile antioxidative ale compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă - APC

În continuare a prezentat interes studierea proprietăților antioxidative ale compușilor coordinativi sintetizați. Radicalii liberi sunt implicați în numeroase procese fiziologice importante, cum ar fi îmbătrânirea organismului, dar și în multiple procese patologice. Stresul oxidativ este un fenomen care apare atunci când organismul este expus la un exces de radicali liberi. Aceștia pot provoca daune celulare, ceea ce poate duce la apariția unor afecțiuni precum bolile

cardiovasculare, cancerul sau bolile neurodegenerative. Substanțele care pot neutraliza radicalii liberi sunt numiți antioxidanți și sunt utilizați pe scară largă în practica medicală.

Activitatea antioxidativă a compușilor coordinativi a fost evaluată prin determinarea concentrației semimaximale de inhibare (IC_{50}). Determinarea IC_{50} a fost efectuată prin metoda de captare a radicalilor liberi $ABTS^{+}$. S-a observat că, unii compuși coordinativi din lucrare, au proprietăți antioxidative comparabile cu activitatea substanței de referință, Troloxul (Tabelul 4.3).

Din figura 4.4 se observă că cinci compuși coordinativi obținuți manifestă activitate antioxidativă cu valori IC_{50} cuprinse între 5,36 și 10,5 μM, care sunt de 2,96 - 1,5 ori superioare activității Troloxului (IC_{50} = 15,86 μM) [154].

Tabelul 4.3 Rezultatele proprietăților antioxidative ale compușilor coordinativi obținuți

Nr.	Compusul	C, μM	%, Inh. ABTS	SD, %	IC_{50} μM	SD
1	$Cu(HFoPyTSC\text{-}4Et)SO_4$	100	12,13	1,35	-	
2	$Cu(HAcPyTSC\text{-}4Et)SO_4$	100	12,77	2,65	-	
3	$Cu(HAcPyTSC)SO_4$	100	5,13	1,07	-	
4	$\{Cu(FoPyTSC\text{-}4Me)\}_2Cu(edta)\cdot 2H_2O$ **(2)**	100	34,38	0,73	≥100	
5	$Cu(HFoPyTSC\text{-}4Et)Cu(edta)\cdot H_2O$ **(3)**	100	28,40	0,8	≥100	
6	$\{Cu(HFoPyTSC\text{-}4Ph)\}_2Cu(edta)\cdot 2H_2O$ **(4)**	100	90,76	0,12	**10,15**	0,03
7	$\{Cu(FoPyTSC\text{-}4Me)\}_2Cu(cdta)\cdot 3H_2O$ **(6)**	100	26,94	0,74	-	
8	$[\{Cu(FoPyTSC\text{-}4Et)\}_2Cu(cdta)]\cdot H_2O$ **(7)**	100	32,19	0,42	≥100	
9	$\{Cu(FoPyTSC\text{-}4Ph)\}_2Cu(cdta)\cdot H_2O$ **(8)**	100	93,23	0,10	**5,91**	0,03
10	$\{Cu(AcPyTSC)\}_2Cu(edta)\cdot 4H_2O$ **(9)**	100	30,97	2,00	≥100	
11	$\{Cu(AcPyTSC\text{-}4Et)\}_2Cu(edta)\cdot H_2O$ **(11)**	100	21,81	0,84	-	
12	$Cu(HAcPyTSC)Cu(cdta)\cdot 3H_2O$ **(12)**	100	12,33	0,57	-	
13	$[\{Cu(AcPyTSC\text{-}4Et)\}_2Cu(cdta)]\cdot 5H_2O$ **(14)**	100	69,48	0,65	48,12	0,34
14	$[\{Cu(AcPyTSC\text{-}4Ph)\}_2Cu(cdta)]\cdot H_2O$ **(15)**	100	59,41	0,81	73,86	0,72
15	$[\{Cu(BzPyTSC\text{-}4Me)\}_4\{Cu(cdta)\}_2]\cdot 11{,}65H_2O$ **(18)**	100	80,90	1,22	28,95	0,38
16	$[\{Cu(BzPyTSC\text{-}4Et)\}_2\{Cu(cdta)\}]\cdot 3{,}95H_2O$ **(19)**	100	72,12	0,71	45,58	0,05
17	[Bi(Hedta)](HFoPyTSC-4Et) **(23)**	100	86,74	0,63	36,35	0,72
18	[Bi(Hcdta)(HFoPyTSC-4Et)] **(27)**	100	78,68	0,91	56,65	0,40
19	$[Bi(Hedta)(HAcPyTSC\text{-}4Et)_2]\cdot 7{,}25H_2O$ **(31)**	100	95,97	0,06	10,50	0,08
20	$Bi(Hcdta)(HAcPyTSC\text{-}4Et)\cdot 2H_2O$ **(34)**	100	95,59	0,30	**8,63**	0,05
21	$[Cu(FoPyTSC)Bi(edta)]\cdot H_2O$ **(35)**	100	18,40	0,87	-	
22	$Cu(FoPyTSC\text{-}4Ph)Bi(edta)\cdot 6H_2O$ **(38)**	100	74,51	0,43	23,46	0,24
23	$Cu(FoPyTSC)Bi(cdta)\cdot 5H_2O$ **(39)**	100	9,93	0,71	-	
24	$\{[Cu(FoPyTSC\text{-}4Ph)Cu(HFoPyTSC\text{-}4Ph)Bi_3(cdta)_3]\cdot H_2O\}_n$ **(42)**	100	71,60	0,06	31,56	0,10
25	$[Cu(H_2O)(HFoPyTSC)Bi(dtpa)(H_2O)]\cdot 3H_2O$ **(43)**	100	7,07	0,57	-	
26	$Cu(HFoPyTSC\text{-}4Ph)Bi(dtpa)\cdot 5H_2O$ **(44)**	100	77,43	1,90	**5,36**	0,58
27	$[Cu(AcPyTSC)Bi(edta)]\cdot 3H_2O$ **(45)**	100	11,00	0,95	-	
28	$Cu(AcPyTSC\text{-}4Ph)Bi(edta)\cdot 6H_2O$ **(48)**	100	45,90	2,11	≥100	
29	$Cu(AcPyTSC)Bi(cdta)\cdot 5H_2O$ **(49)**	100	6,63	1,32	-	
30	$[Cu(AcPyTSC\text{-}4Ph)Cu(HAcPyTSC\text{-}4Ph)\{Bi(cdta)\}_3]\cdot 8H_2O$ **(51)**	100	74,53	1,53	**17,43**	1,02
31	$Cu(BzPyTSC\text{-}4Et)\{Bi(edta)\cdot 7H_2O$ **(54)**	100	11,47	1,82	-	
32	$Cu(BzPyTSC\text{-}4Ph)Bi(edta)\cdot H_2O$ **(55)**	100	48,93	1,34	109,40	10,47

33	[{Cu(BzPyTSC-4Et)}$_2${Bi(cdta)}$_2$(H_2O)$_2$]·13,25H_2O **(56)**	100	18,80	2,21	-	
34	Cu(BzPyTSC-4Ph)Bi(cdta)·H_2O **(57)**	100	54,13	0,50	78,43	3,31
	Trolox	**100**	**87,13**	**0,88**	**15,86**	**1,53**

Notă: IC_{50} – concentrația semimaximală de inhibare. *SD – abatere standard, (%). Date exprimate ca valoare medie a 3 măsurării ± SD.

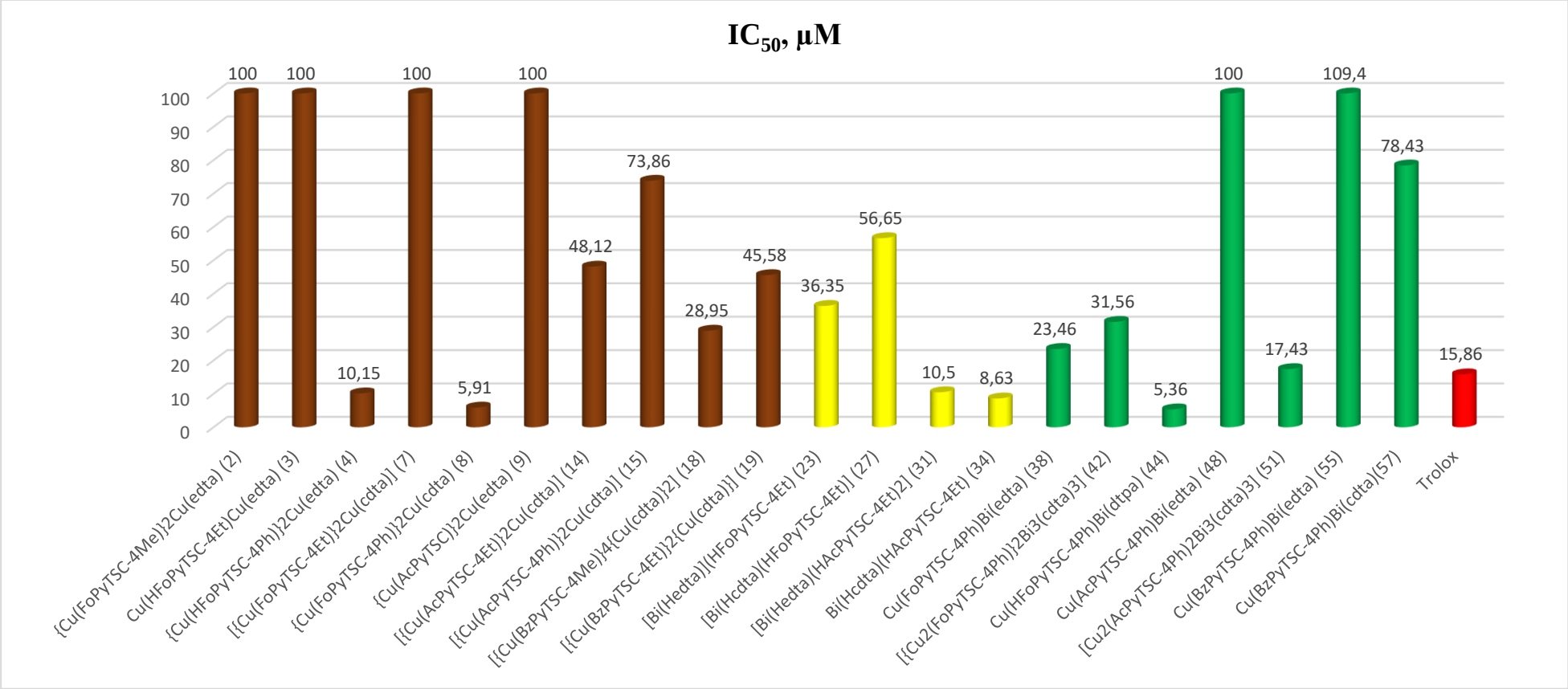


Figura 4.4. Diagrama rezultatelor proprietăților antioxidative ale unor complecși sintetizați

Studiul proprietăților antioxidative ale compușilor coordinativi obținuți a arătat că acestea depind de o serie de factori, inclusiv natura substituentului din poziția 4N a tiosemicarbazonei, natura fragmentului R din cetonă/aldehidă, natura ionilor APC și natura ionului metalic în modul prezentat mai jos:

- *natura substituentului din pozitia 4N a tiosemicarbazonei*: Ph > Et > Me > H;
- *natura fragmentului R din cetonă/aldehidă*: Fo > Ac> Bz;
- *natura ionilor APC*: $dtpa^{5-} > cdta^{4-} > edta^{4-}$;
- *natura ionului metalic*: compușii homometalici ai Bi(III) > compușii homometalici ai Cu(II);
- *prezența celui de-al doilea ion metalic:* compușii homometalici Cu(II) sau Bi(III) > compușii heterometalici Cu(II)-Bi(III).

Cel mai activ s-a dovedit a fi complexul heterometalic Cu(HFoPyTSC-4Ph)Bi(dtpa)·$5H_2O$ **(44)**, cu IC_{50}=5,36 μM, care este de aproximativ 3 ori mai activ decât Troloxul.

4.4 Concluzii la capitolul 4

1. Rezultatele activității antibacteriene și antifungice ale compușilor coordinativi cercetați împotriva următoarelor tulpini bacteriene: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Acinetobacter baumannii* (BAA-747) au demonstrat că:
   - compușii analizați sunt mai activi împotriva bacteriilor Gram-pozitive decât împotriva bacteriilor Gram-negative;
   - activitatea antimicrobiană a compușilor crește odată cu creșterea dimensiunii substituentului din poziția 4N a tiosemicarbazonei: Ph > Et > Me > H;
   - compușii cu 2-acetilpiridina sunt mai activi decât compușii cu 2-formil sau 2-benzoilpiridina;
   - compușii coordinativi homometalici ai Cu(II) au o activitate antimicrobiană mai înaltă decât compușii homometalici ai Bi(III);
   - compușii cu ioni $edta^{4-}$ sunt mai activi decât cei cu ioni $cdta^{4-}$;
   - compușii heterometalici Cu(II)-Bi(III) au activitate mai mare decât compușii homometalici ai Cu(II) sau ai Bi(III).
2. Cercetările proprietăților antioxidative au demonstrat că:
   - compușii coordinativi homometalici ai Cu(II) au proprietăți antioxidante superioare comparative cu compușii homometalici ai Bi(III).

- proprietatea antioxidantă a compușilor crește odată cu creșterea dimensiunii substituentului din poziția 4N a tiosemicarbazonei după cum urmează: Ph > Et > Me > H;
- complecșii cu 2-formilpiridina sunt mai activi decât compușii cu 2-acetil- sau 2-benzoilpiridina;
- complecșii cu ioni $dtpa^{5-}$ sunt mai activi decât cei cu $cdta^{4-}$ sau $edta^{4-}$;
- compușii heterometalici Cu(II) - Bi(III) au proprietăți antioxidante mai pronunțate decât compușii homometalici ai Cu(II) și ai Bi(III).

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

1. Au fost stabilite condițiile optime de sinteză și obținuți **57** compuși coordinativi noi cu liganzi polidentați micști: tiosemicarbazonă - aminopolicarboxilat, dintre care: **20** compuși coordinativi homometalici ai Cu(II), **14** compuși homometalici ai Bi(III) și **23** complecși heterometalici Cu(II) - Bi(III), cu următoarele formule generale: $Cu(HL)Cu(APC)\cdot nH_2O$, $Cu(L)_2Cu(APC)\cdot nH_2O$, $Bi(HL)_m(HAPC)\cdot nH_2O$, $Cu(L)Bi(APC)\cdot nH_2O$ și $Cu(L)Cu(HL)\{Bi(APC)\}_3\cdot nH_2O$ (n = 0 – 13,25), (m = 1, 2) și APC = $edta^{4-}$, $cdta^{4-}$ și $dtpa^{5-}$. Tiosemicarbazonele 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzoilpiridinei sunt în formă nedeprotonată (HL) sau monodeprotonată (L^-).
2. Rezultatele studiului IR au confirmat coordinarea tiosemicarbazonelor nedeprotonate sau monodeprotonate la ionii Cu(II) prin intermediul atomilor de sulf. Diferenţele $\Delta\nu_{as}(COO)$-$\nu_s(COO)$ mai mari de 200 cm^{-1} din spectrele IR ale complecșilor indică la coordinarea grupelor carboxilat preponderent monodentat, iar diferențele mai mici de această valoare indică la coordinarea bidentată sau bidentat-punte a fragmentelor carboxilat la ionii de metal.
3. Cu ajutorul difracției cu raze X pe monocristal au fost determinate structurile cristaline ale **22** complecși: (**10** compuși homometalici ai Cu(II), **4** compuși homometalici ai Bi(III) și **8** complecși heterometalici Cu(II) - Bi(III)).
4. În structurile complecșilor homometalici ai Cu(II) raportul molar dintre fragmentele cationice $\{Cu(HL)\}^{2+}$ sau $\{Cu(L)\}^{+}$ și cele anionice $\{Cu(APC)\}^{2-}$ este 1:1 sau 2:1, corespunzător. Aceste fragmente sunt asamblate în agregate bi-, tetra- sau polinucleare cu ajutorul atomilor de oxigen-punte ai grupărilor carboxilat din liganzii APC. Ionii Cu(II) au numere de coordinare patru, cinci sau șase.
5. Analiza razelor X pe monocristal pentru complecșii homometalici ai Bi(III) a demonstrat că structurile complecșilor sunt monomerice sau polimerice, în care numai într-un caz tiosemicarbazona este coordinată la Bi(Hedta), iar în trei cazuri tiosemicarbazona este co-cristalizată. Numărul de coordinare al ionilor Bi(III) în toate cele patru structuri este opt.
6. Structurile a șase complecși heterometalici Cu(II)-Bi(III) sunt formate din fragmente cationice $\{Cu(L)\}^{+}$ sau $\{Cu(HL)\}^{2+}$ și anionice $\{Bi(APC)\}^{-}$ în raport molar de 1:1. În doi complecși (**42**, **51**) acest raport este de 2:3 din cauza prezenței concomitente a fragmenelor $\{Cu(L)\}^{+}$ și $\{Cu(HL)\}^{2+}$ cu tiosemicarbazona monodeprotonată sau nedeprotonată, respectiv. Structurile reprezintă, într-un singur caz molecule separate (cu $dtpa^{5-}$), iar în restul - polimeri coordinativi uni- sau bidimensionali, asamblați cu ajutorul atomilor de oxigen-punte ai grupărilor carboxilat

ale liganzilor APC. Numărul de coordinare al ionilor de Cu(II) este 4, 5 și 6. Numărul de coordinare al ionilor Bi(III) este opt, iar în complexul cu ligandul $dtpa^{5-}$ - nouă.

7. În compușii coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) cu 4-metil și 4-etiltiosemicarbazonele 2-acetil și 2-benzoilpiridinei cu liganzi $cdta^{4-}$ sunt prezenți dimeri complecși de Cu(II), asamblați prin intermediul atomilor de sulf ai tiosemicarbazonelor.
8. **Activitatea antimicrobiană** a compușilor coordinativi este mai înaltă împotriva tulpinilor Gram-pozitive, comparativ cu tulpinile Gram-negative. Complecșii s-au dovedit a fi agenți antibacterieni mai eficienți împotriva tulpinei *Staphylococcus aureus*, cu valori în intervalul concentrațiilor 0,07 - 77,14 μM. Activitatea antimicrobiană a complecșilor scade conform umătoarelor șiruri:
   - *natura substituentului din pozitia 4N a tiosemicarbazonei*: Ph > Et > Me > H;
   - *natura fragmentului R din cetonă/aldehidă*: Ac > Fo > Bz;
   - *natura ionilor APC*: $edta^{4-}$ > $cdta^{4-}$;
   - *natura ionului metalic*: compușii homometalici ai Cu(II) > compușii homometalici ai Bi(III);
   - *prezența celui de-al doilea ion metalic:* compușii heterometalici Cu(II)-Bi(III) > compușii homometalici ai Cu(II) sau Bi(III);
   - cea mai mare activitate antimicrobiană împotriva tulpinei *Staphylococcus aureus* a fost manifestată de compusul $[Cu(AcPyTSC\text{-}4Et)Bi(edta)]\cdot 5H_2O$ **(47)** cu CMI = 0,07 μM, valoare de aproximativ 337 ori mai mare decât Furacilina - folosită în medicină (CMI = 23,56 μM);
   - cel mai activ compus împotriva tulpinei *Bacillus cereus* a fost $Cu(AcPyTSC\text{-}4Ph)Bi(edta)\cdot 6H_2O$ **(48)** cu CMI = 0,13 μM, valoare de aproximativ 181 ori mai mare decât Furacilina.
9. **Activitatea antifungică** a compușilor coordinativi, stabilită în domeniul 0,44 - 354,03 μM, descrește după cum urmează:
   - *natura substituentului din pozitia 4N a tiosemicarbazonei*: Ph > Et > Me > H;
   - *natura fragmentului R din cetonă/aldehidă*: Ac > Fo > Bz;
   - *natura ionilor APC*: $edta^{4-}$ > $cdta^{4-}$;
   - *natura ionului metalic*: compușii homometalici ai Cu(II) > compușii homometalici ai Bi(III);
   - *prezența celui de-al doilea ion metalic:* compușii heterometalici Cu(II)-Bi(III) > compușii homometalici ai Cu(II) sau Bi(III);

- cea mai mare activitate antifungică a manifestat-o compusul [{Cu(AcPyTSC-4Ph)}$_2$Cu(cdta)]·H_2O **(15)** cu CMI = 0,44 μM, fiind de aproximativ 78 de ori mai activ decât Nistatina (CMI = 34,35 μM).

10. Studiul **proprietății antioxidative** ale compușilor sintetizați a demonstrat că activitatea unor complecși este de 2,96 - 1,5 ori mai mare ca activitatea Troloxului, iar alți compuși nu au manifestat activitate antioxidativă. Proprietățile antioxidative ale compușilor scad conform următoarelor șiruri:
    - *natura substituentului din pozitia 4N a tiosemicarbazonei:* Ph > Et > Me > H;
    - *natura fragmentului R din cetonă/aldehidă:* Fo > Ac> Bz;
    - *natura ionilor APC:* $dtpa^{5-}$ > $cdta^{4-}$ > $edta^{4-}$;
    - *natura ionului metalic:* compușii homometalici ai Bi(III) > compușii homometalici ai Cu(II);
    - *prezența celui de-al doilea ion metalic:* compușii homometalici Cu(II) sau Bi(III) > compușii heterometalici Cu(II)-Bi(III);
    - cel mai activ a fost complexul heterometalic Cu(HFoPyTSC-4Ph)Bi(dtpa)·$5H_2O$ **(44)**, cu IC_{50}=5,36 μM, care este de aproximativ 3 ori mai activ decât Troloxul.

Recomandări

1. Compusul brevetat [Cu(AcPyTSC-4Ph)Bi(edta)]·$4H_2O$ (**48**), care manifestă activitate fungistatică faţă de fungii din specia *Candida albicans* de 31,9 ori mai înaltă decât fluconazolul, ar putea fi utilizat în medicină şi veterinărie la profilaxia şi tratarea micozelor.
2. Se recomanda efectuarea cercetărilor anticancer a compușilor coordinativi homo- și heterometalici obținuți.

BIBLIOGRAFIE

1. BALAN, G., BURDUNIUC, O., USATAIA, I., GRAUR, V., CHUMAKOV, Y., PETRENKO, P., GUDUMAC, V., GULEA, A., PAHONTU, E. Novel 2-formylpyridine 4-allyl- *S* -methylisothiosemicarbazone and Zn(II), Cu(II), Ni(II) and Co(III) complexes: Synthesis, characterization, crystal structure, antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activity. In: *Applied Organometallic Chemistry.* 2020, vol. 34(3), pp. 1-17. DOI: 10.1002/aoc.5423.

2. ZAHA, D. C., BUNGAU, S., ALEYA, S., TIT, D. M., VESA, C. M., POPA, A. R., PANTIS, C., MAGHIAR, O.A., BRATU, O.G., FURAU, C., MOLERIU, R.D., PETRE, I., ALEYA, L. What antibiotics for what pathogens? The sensitivity spectrum of isolated strains in an intensive care unit. In: *Science of The Total Environment.* 2019, vol. 687, pp. 118-127. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.06.076.

3. BISCEGLIE, F., BACCI, C., VISMARRA, A., BARILLI, E., PIOLI, M., ORSONI, N., PELOSI, G. Antibacterial activity of metal complexes based on cinnamaldehyde thiosemicarbazone analogues. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2020, vol. 203, pp. 1-22. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110888.

4. BERALDO, H., GAMBINO, D. The Wide Pharmacological Versatility of Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes. In: *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 2004, vol. 4(1), pp. 31-39. DOI: 10.2174/1389557043487484.

5. PAHONTU, E., USATAIA, I., GRAUR, V., CHUMAKOV, Y., PETRENKO, P., GUDUMAC, V., GULEA, A. Synthesis, characterization, crystal structure of novel Cu(II), Co(III), Fe(III) and Cr(III) complexes with 2-hydroxybenzaldehyde-4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone: Antimicrobial, antioxidant and *in vitro* antiproliferative activity. In: *Applied Organometallic Chemistry*. 2018, vol. 32(12), pp. 1-19. DOI: 10.1002/aoc.4544.

6. ABDEL-RAHMAN, L. H., ABU-DIEF, A.M., BASHA, M., HASSAN ABDEL-MAWGOUD, A.A. Three novel Ni(II), VO(II) and Cr(III) mononuclear complexes encompassing potentially tridentate imine ligand: Synthesis, structural characterization, DNA interaction, antimicrobial evaluation and anticancer activity. In: *Applied Organometallic Chemistry*. 2017, vol. 31(11), pp. 1-14. DOI: 10.1002/aoc.3750.

7. MITTAPALLY, S., TARANUM, R., PARVEEN, S. Metal ions as antibacterial agents. In: *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2018, vol. 8(6-s), pp. 411-419. DOI: 10.22270/jddt.v8i6-s.2063.

8. LAINÉ, A.-L., PASSIRANI, C. Novel metal-based anticancer drugs: a new challenge in drug delivery. In: *Current Opinion in Pharmacology*. 2012, vol. 12(4), pp. 420-426. DOI: 10.1016/j.coph.2012.04.006.

9. DIVYA, K., PINTO, G.M., PINTO, A.F. Application of metal complexes of Schiff Bases as an antimicrobial drug: a review of recent works. In: *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2017, vol. 9(3), pp. 27-30. DOI: 10.22159/ijcpr.2017.v9i3.19966.

10. TANAKA, K., TENGEIJI, A., KATO, T., TOYAMA, N., SHIRO, M., SHIONOYA, M. Efficient Incorporation of a Copper Hydroxypyridone Base Pair in DNA. In: *Journal of the American Chemical Society*. 2002, vol. 124(42), pp. 12494-12498. DOI: 10.1021/ja027175o.

11. KOZIKOWSKI, A.P., TÜCKMANTEL, W., POWIS, G. Synthesis and Biological Activity ofD-3-Deoxy-3-Fluorophosphatidylinositol-A New Direction in the Design of non-DNA Targeted Anticancer Agents. In: *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1992, vol. 31(10), pp. 1379-1381. DOI: 10.1002/anie.199213791.

12. MA, D.L., CHE, C.M. A Bifunctional Platinum(II) Complex Capable of Intercalation and Hydrogen-Bonding Interactions with DNA: Binding Studies and Cytotoxicity. In: *Chemistry - A European Journal*. 2003, vol. 9(24), pp. 6133-6144. DOI: 10.1002/chem.200304964.

13. JAMAL, S.E., IQBAL, A., RAHMAN, K.A., TAHMEENA, K. Thiosemicarbazone Complexes as Versatile Medicinal Chemistry Agents: A Review. In: *Journal of Drug Delivery*. 2019, vol. 9(3), pp. 698-703. DOI: 10.22270/jddt.v9i3.2888.

14. DA SILVA, C. M., DA SILVA, D. L., MODOLO, L.V., ALVES, R.B., DE RESENDE, M.A., MARTINS, C.V.B., FATIMA, A. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. In: *Journal of Advanced Research*. 2011, vol. 2(1), pp. 1-8. DOI: 10.1016/j.jare.2010.05.004.

15. BJELOGRLIĆ, S., TODOROVIĆ, T., BACCHI, A., ZEC, M., SLADIĆ, D., SRDIĆ-RAJIĆ, T., RADANOVIĆ, D., RADULOVIĆ, A., PELIZZI, G., ANĐELKOVIĆ, K. Synthesis, structure and characterization of novel Cd(II) and Zn(II) complexes with the condensation product of 2-formylpyridine and selenosemicarbazide Antiproliferative activity of the synthesized complexes and related selenosemicarbazone complexes. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2010, vol. 104(6), pp. 673-682. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2010.02.009.

16. HALL, I.H., CHEN, S.Y., BARNES, B.J., WEST, D.X. The Hypolipidemic Activity of Heterocyclic Thiosemicarbazones,Thioureas and Their Metal Complexes in Sprague Dawley Male Rats. In: *Metal-Based Drugs*. 1999, vol. 6(3), pp. 143-147. DOI: 10.1155/MBD.1999.143.

17. HU, W., ZHOU, W., XIA, C., WEN, X. Synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazones. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006, vol. 16(8), pp. 2213-2218. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.01.048.

18. JANSSON, P.J., SHARPE, P.C., BERNHARDT, P.V., RICHARDSON, D.R. Novel Thiosemicarbazones of the ApT and DpT Series and Their Copper Complexes: Identification of Pronounced Redox Activity and Characterization of Their Antitumor Activity. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, vol. 53(15), pp. 5759-5769. DOI: 10.1021/jm100561b.

19. DOS SANTOS, T.A.R., DA SILVA, A.C., SILVA, E.B., GOMES, P.A.T. DE M., ESPÍNDOLA, J.W.P., CARDOSO, M.V.O., MOREIRA, D.R.M., LEITE, A.C.L., PEREIRA, V.R.A. Antitumor and immunomodulatory activities of thiosemicarbazones and 1,3-Thiazoles in Jurkat and HT-29 cells. In: *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016, vol. 82, pp. 555-560. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.05.038.

20. SHIM, J., JYOTHI, N. R., FAROOK, N.A.M. Biological Applications of Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes. In: *Asian Journal of Chemistry*. 2013, vol. 25(10), pp. 5838-5840. DOI: 10.14233/ajchem.2013.OH105.

21. POLO-CERÓN, D. Cu(II) and Ni(II) Complexes with New Tridentate NNS Thiosemicarbazones: Synthesis, Characterisation, DNA Interaction, and Antibacterial Activity. In: *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 2019, vol. 2019, pp. 1-14. DOI: 10.1155/2019/3520837.

22. PADMAPRIYA, P., SHERIFF, K., KAVERI, K. GUNASEKARAN, P., RAMANATHAN, G., THENNARASU, S., TIRICHURAPALLI SIVAGNANAM, U. Antiviral activity of Thiosemicarbazones derived from α-amino acids against Dengue virus: Anti Viralactivity of Thiosemicarbazones Derivatives. In: *Journal of Medical Virology*. 2017, vol. 89(3), pp. 546-552. DOI: 10.1002/jmv.24655.

23. PELOSI, G., BISCEGLIE, F., BIGNAMI, F., RONZI, P., SCHIAVONE, P., RE, M.C., CASOLI, C., PILOTTI, E. Antiretroviral Activity of Thiosemicarbazone Metal Complexes. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, vol. 53(24), pp. 8765-8769. DOI: 10.1021/jm1007616.

24. PACCA, C.C., MARQUES, R.E., ESPINDOLA, J.W.P., FILHO, G.B.O.O., LEITE, A.C.L., TEIXEIRA, M.M., NOGUEIRA, M.L. Thiosemicarbazones and Phthalyl-Thiazoles compounds exert antiviral activity against yellow fever virus and Saint Louis encephalitis virus. In: *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017, vol. 87, pp. 381-387. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.112.

25. MALLARI, J.P., GUIGUEMDE, W.A., GUY, R.K. Antimalarial activity of thiosemicarbazones and purine derived nitriles. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009, vol. 19(13), pp. 3546-3549. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.04.142.

26. OLIVEIRA, C.G., MAIA, P.I. DA S., SOUZA, P.C., PAVAN, F.R., LEITE, C.Q.F., VIANA, R.B., BATISTA, A.A., NASCIMENTO, O.R., DEFLON, V.M. Manganese(II) complexes with

thiosemicarbazones as potential anti-Mycobacterium tuberculosis agents. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2014, vol. 132, pp. 21-29. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2013.10.011.

27. ALAHARI, A., TRIVELLI, X., GUÉRARDEL, Y., DOVER, L.G., BESRA, G.S., SACCHETTINI, J.C., REYNOLDS, R.C., COXON, G.D., KREMER, L. Thiacetazone, an Antitubercular Drug that Inhibits Cyclopropanation of Cell Wall Mycolic Acids in Mycobacteria. In: *PLoS ONE*. 2007, vol. 2(12), pp. 1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0001343.

28. WEST, D.X., LIBERTA, A.E., PADHYE, S.B., CHIKATE, R.C., SONAWANE, P.B., KUMBHAR, A.S., YARANDE, G. Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies. In: *Coordination Chemistry Reviews*. 1993, vol. 123(1–2), pp. 49-71. DOI: 10.1016/0010-8545(93)85052-6.

29. PAVAN, F.R., MAIA, P.I. DA S., LEITE, S.R.A., DEFLON, V.M., BATISTA, A.A., SATO, D.N., FRANZBLAU, S.G., LEITE, C.G.F.Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti – Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, vol. 45(5), pp. 1898-1905. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.01.028.

30. BAVIN, E.M., REES, R.J.W., ROBSON, J.M., SEILER, M., SEYMOUR, D.E., SUDDABY, D. The Tuberculostatic Activity of Some Thiosemicarbazones. In: *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011, vol. 2(1), pp. 764-772. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1950.tb12999.x.

31. YANG, J., KONG, J., LI, B., JI, Z., LIU, A., CHEN, J., LIU, M., FAN, Y., PENG, L., SONG, J., WU, X., GAO, L., MA, W., DONG, Y., LUO, S., BAO, F. Seventy years of evidence on the efficacy and safety of drugs for treating leprosy: a network meta-analysis. In: *Journal of Infection*. 2023, vol. 86(4), pp. 338-351. DOI: 10.1016/j.jinf.2023.02.019.

32. MAIA, P.I. DA S., GRAMINHA, A., PAVAN, F.R., LEITE, C.Q.F., BATISTA, A.A., BACK, D.F., LANG, E.S., ELLENA, J., LEMOS, S. DE S., SALISTRE-DE-ARAUJO, H.S., DEFLON, V.M. Palladium(II) complexes with thiosemicarbazones: syntheses, characterization and cytotoxicity against breast cancer cells and Anti-Mycobacterium tuberculosis activity. In: *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2010, vol. 21(7), pp. 1177-1186. DOI: 10.1590/S0103-50532010000700004.

33. BAKER, R.O., BRAY, M., HUGGINS, J.W. Potential antiviral therapeutics for smallpox, monkeypox and other orthopoxvirus infections. In: *Antiviral Research*. 2003, vol. 57(1–2), pp. 13-23. DOI: 10.1016/S0166-3542(02)00196-1.

34. PANTEA, V. *Efectele metabolice ale compușilor biologic activi autohtoni cu acțiune antitumorală:* rezumatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2023, 27 p.

35. SHAKYA, B., YADAV, P.N. Thiosemicarbazones as Potent Anticancer Agents and their Modes of Action. In: *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2020, vol. 20(8), pp. 638-661. DOI: 10.2174/1389557519666191029130310.

36. NUTTING, C.M., VAN HERPEN, C.M.L., MIAH, A.B., BHIDE, S.A., MACHIELS, J.P., BUTER, J., KELLY, C., DE RAUCOURT, D., HARRINGTON, K.J. Phase II study of 3-AP Triapine in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. In: *Annals of Oncology*. 2009, vol. 20(7), pp. 1275-1279. DOI: 10.1093/annonc/mdn775.

37. MI, Y., ZHAO, J., FENG, S.-S. Targeted co-delivery of docetaxel, cisplatin and herceptin by vitamin E TPGS-cisplatin prodrug nanoparticles for multimodality treatment of cancer. In: *Journal of Controlled Release*. 2013, vol. 169(3), pp. 185-192. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.01.035.

38. LI, X., MU, J., LIU, F., TAN, E.W.P., KHEZRI, B., WEBSTER, R.D., YEOW, E.K.L., LIU, F. Human Transport Protein Carrier for Controlled Photoactivation of Antitumor Prodrug and Real-Time Intracellular Tumor Imaging. In: *Bioconjugate Chemistry*. 2015, vol. 26(5), pp. 955-961. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00170.

39. BRUIJNINCX, P.C., SADLER, P.J. New trends for metal complexes with anticancer activity. In: *Current Opinion in Chemical Biology*. 2008, vol. 12(2), pp. 197-206. DOI: 10.1016/j.cbpa.2007.11.013.

40. TISATO, F., MARZANO, C., PORCHIA, M., PELLEI, M., SANTINI, C. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies. In: *Medicinal Research Reviews*. 2009, vol. 30(4), pp. 708-749. DOI: 10.1002/med.20174.

41. KRAATZ, H.-B., METZLER-NOLTE, N. *Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim, 2006, 443 p. ISBN-10: 3-527-31305-2 ISBN-13: 978-3-527-31305-1

42. WANG, T., GUO, Z. Copper in Medicine: Homeostasis, Chelation Therapy and Antitumor Drug Design. In: *Current Medicinal Chemistry*. 2006, vol. 13(5), pp. 525-537. DOI: 10.2174/092986706776055742.

43. VALKO, M., MORRIS, H., CRONIN, M. Metals, Toxicity and Oxidative Stress. In: *Current Medicinal Chemistry*. 2005, vol. 12(10), pp. 1161-1208. DOI: 10.2174/0929867053764635.

44. TAPIERO, H., TOWNSEND, D.M., TEW, K.D. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. In: *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2003, vol. 57(9), pp. 386-398. DOI: 10.1016/S0753-3322(03)00012-X.

45. LINDER, M.C., WOOTEN, L., CERVEZA, P., COTTON, S., SHULZE, R., LOMELI, N. Copper transport. In: *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1998, vol. 67(5), 965S-971S. DOI: 10.1093/ajcn/67.5.965S.

46. ARREDONDO, M., NÚÑEZ, M.T. Iron and copper metabolism. In: *Molecular Aspects of Medicine*. 2005, vol. 26(4–5), pp. 313-327. DOI: 10.1016/j.mam.2005.07.010.

47. GUPTE, A., MUMPER, R.J. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. In: *Cancer Treatment Reviews*. 2009, vol. 35(1), pp. 32-46. DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.07.004.

48. BREWER, G.J. Anticopper therapy against cancer and diseases of inflammation and fibrosis. *In:* D*rug Discovery Today*. 2005, vol. 10(16), pp. 1103-1109. DOI: 10.1016/S1359-6446(05)03541-5.

49. STAVILA, V., DAVIDOVICH, R.L., GULEA, A., WHITMIRE, K.H. Bismuth(III) complexes with aminopolycarboxylate and polyaminopolycarboxylate ligands: Chemistry and structure. In: *Coordination Chemistry Reviews*. 2006, vol. 250(21–22), pp. 2782-2810. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.02.032.

50. STAVILA, V., GDANEC, M., SHOVA, S., SIMONOV, Y.A., GULYA, A. Synthesis and Structure of {μ-Oxalato-Bis[ethylenediaminetetraacetato bismuthato(III)]}pentaamminethio-cyanatocobalt(III) Dodecahydrate, $[Co(NH_3)_5NCS]_2[(Edta)Bi(\mu\text{-}C_2O_4)Bi(Edta)]\cdot 12H_2O$. In: *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 2000, vol. 26(10), pp. 789-795.

51. STAVILA, V., GULYA, A., SHOVA, S., GDANEC, M., SIMONOV, Y.A. Synthesis and Study of Heterometallic Co-Bi Compounds Based on Ethylenediaminetetraacetic Acid. Crystal and Molecular Structures of $[Co(DH)_2(o\text{-}NH_2C_6H_4CH_3)_2]_2[Bi_2(\mu\text{-Edta})2(H2O)2]\cdot 10H_2O$ (DH_2 is dimethylglyoxime). In: *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 2002, vol. 28(8), pp. 602-609. DOI: 10.1023/A:1019709713657

52. BACHMAN, R.E., WHITMIRE, K.H., THURSTON, J.H., GULEA, A., STAVILA, O., STAVILA, V. Bismuth ladder polymers: structural and thermal studies of $[Bi(OCH_2CH_2)_3N]_n$ and $[(Bi_xTb_{1-x}(O_2C_2H_2)_3N\cdot 2H_2O]_n$. In: *Inorganica Chimica Acta*. 2003, vol. 346, pp. 249-255. DOI: 10.1016/S0020-1693(02)01381-6.

53. DUFFIN, R. N., WERRETT, M.V., ANDREWS, P. C. Antimony and bismuth as antimicrobial agents. In: *Advances in Inorganic Chemistry*. 2020, vol. 75, pp. 207-255. DOI: 10.1016/bs.adioch.2019.10.001.

54. WANG, R., LAI, T.-P., GAO, P., ZHANG, H., HO, P.-L., WOO, P. C.-Y., MA, G., KAO, R.Y-T., LI, H., SUN, H. Bismuth antimicrobial drugs serve as broad-spectrum metallo-β-lactamase inhibitors. In: *Nature Communications*. 2018, vol. 9(1), pp. 1-12. DOI: 10.1038/s41467-018-02828-6.

55. WANG, R., LI, H., IP, T. K.-Y., SUN, H. Bismuth drugs as antimicrobial agents. In: *Advances in Inorganic Chemistry*. 2020, 75, pp. 183-205. DOI: 10.1016/bs.adioch.2019.10.011.

56. GISBERT, J.P. A new, single-capsule bismuth-containing quadruple therapy. In: *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2011, vol. 8(6), pp. 307-309. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.84.

57. CHEY, W.D., LEONTIADIS, G.I., HOWDEN, C.W., MOSS, S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. In: *American Journal of Gastroenterology*. 2017, vol. 112(2), pp. 212-239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563.

58. LI, M., LU, Y., YANG, M., LI, Y., ZHANG, L., XIE, S. One dodecahedral bismuth(iii) complex derived from 2-acetylpyridine N(4)-pyridylthiosemicarbazone: synthesis, crystal structure and biological evaluation. In: *Dalton Transactions*. 2012, vol. 41(41), pp. 12882-12887. DOI: 10.1039/c2dt31256e.

59. WITKOWSKA, D., ROWINSKA-ZYREK, M., VALENSIN, G., KOZLOWSKI, H. Specific poly-histidyl and poly-cysteil protein sites involved in Ni^{2+} homeostasis in Helicobacter pylori. Impact of Bi^{3+} ions on Ni^{2+} binding to proteins. Structural and thermodynamic aspects. In: *Coordination Chemistry Reviews*. 2012, vol. 256(1–2), pp. 133-148. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.06.014.

60. YANG, Y., OUYANG, R., XU, L., GUO, N., LI, W., FENG, K., OUYANG, L., YANG, Z., ZHOU, S., MIAO, Y. Review: Bismuth complexes: synthesis and applications in biomedicine. In: *Journal of Coordination Chemistry*. 2015, vol. 68(3), pp. 379-397. DOI: 10.1080/00958972.2014.999672.

61. YUAN, S., WANG, R., CHAN, J.F.-W., ZHANG, A.J., CHENG, T., CHIK, K.K.-H., YE, Z.-W., WANG. S., LEE, A.C.-Y., JIN, L., LI, H., JIN, D.Y., YUEN, K.Y., SUN, H. Metallodrug ranitidine bismuth citrate suppresses SARS-CoV-2 replication and relieves virus-associated pneumonia in Syrian hamsters. In: *Nature Microbiology*. 2020, vol. 5(11), pp. 1439-1448. DOI: 10.1038/s41564-020-00802-x.

62. WANG, R., CHAN, J.F.-W., WANG, S., LI, H., ZHAO, J., IP, T.K.-Y., ZUO, Z., YUEN, K.-Y., YUAN, S., SUN, H. Orally administered bismuth drug together with *N* -acetyl cysteine as a broad-spectrum anti-coronavirus cocktail therapy. In: *Chemical Science*. 2022, vol. 13(8), pp. 2238-2248. DOI: 10.1039/D1SC04515F.

63. TAO, X., ZHANG, L., DU, L., LIAO, R., CAI, H., LU, K., ZHAO, Z., XIE, Y., WANG, P.-H., PAN, J.-A., ZHANG, Y., LI, G., DAI, J., MAO, Z.-W., XIA, W. Allosteric inhibition of SARS-CoV-2 3CL protease by colloidal bismuth subcitrate. In: *Chemical Science*. 2021, vol. 12(42), pp. 14098-14102. DOI: 10.1039/D1SC03526F.

64. GISBERT, J.P., ROMANO, M., GRAVINA, A.G., SOLÍS-MUÑOZ, P., BERMEJO, F., MOLINA-INFANTE, J., CASTRO-FERNÁNDEZ, M., ORTUÑO, J., LUCENDO, A.J.,

HERRANZ, M., MODOLELL, I., DEL CASTILLO, F., GÓMEZ, J., BARRIO, J., VELAYOS, B., GÓMEZ, B., DOMÍNGUEZ, J.L., MIRANDA, A., MARTORANO, M., ALGABA, A., PABÓN, M., ANGUEIRA, T., FERNÁNDEZ-SALAZAR, L., FEDERICO, A., MARÍN, A.C., MCNICHOLL, A.G. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015, vol. 41(8), pp. 768-775. DOI: 10.1111/apt.13128.

65. LESSA, J.A., REIS, D.C., DA SILVA, J.G., PARADIZZI, L.T., DA SILVA, N.F., DE FÁTIMA A. CARVALHO, M., SIQUEIRA, S.A., BERALDO, H. Coordination of Thiosemicarbazones and Bis(thiosemicarbazones) to Bismuth(III) as a Strategy for the Design of Metal-Based Antibacterial Agents. In: *Chemistry & Biodiversity*. 2012, vol. 9(9), pp. 1955-1966. DOI: 10.1002/cbdv.201100447.

66. LUQMAN, A., BLAIR, V.L., BRAMMANANTH, R., CRELLIN, P.K., COPPEL, R.L., KEDZIERSKI, L., ANDREWS, F.C. Homoleptic and Heteroleptic Bismuth(III) Thiazole–Thiolates and the Influence of Ring Substitution on Their Antibacterial and Antileishmanial Activity. In: *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2015, vol. 2015(4), pp. 725-733. DOI: 10.1002/ejic.201402958.

67. ANDREWS, P.C., FRANK, R., JUNK, P.C., KEDZIERSKI, L., KUMAR, I., MACLELLAN, J.G. Anti-Leishmanial activity of homo- and heteroleptic bismuth(III) carboxylates. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2011, vol. 105(3), pp. 454-461. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2010.08.007.

68. ONG, Y.C., BLAIR, V.L., KEDZIERSKI, L., ANDREWS, P.C. Stability and toxicity of heteroleptic organometallic Bi(V) complexes towards Leishmania major. In: *Dalton Transactions.* 2014, vol. 43(34), pp. 12904-12916. DOI: 10.1039/C4DT00957F.

69. KOWALIK, M., MASTERNAK, J., BARSZCZ, B. Recent Research Trends on Bismuth Compounds in Cancer Chemoand Radiotherapy. In: *Current Medicinal Chemistry*. 2019, vol. 26(4), pp. 729-759. DOI: 10.2174/0929867324666171003113540.

70. WANG, X., ZHANG, X., LIN, J., CHEN, J., XU, Q., GUO, Z. DNA-binding property and antitumor activity of bismuth(III) complex with 1,4,7,10-tetrakis(2-pyridylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane. In: *Dalton Transactions*. 2003, vol. 12, pp. 2379-2380. DOI: 10.1039/b305290g.

71. GULEA, A., POIRIER, D., ROY, J., STAVILA, V., BULIMESTRU, I., TAPCOV, V., BIRCA, M., POPOVSCHI, L. *In vitro* antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: Chemical synthesis and structure – activity relationships. In: *Journal of*

Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2008, vol. 23(6), pp. 806-818. DOI: 10.1080/14756360701743002.

72. BERMEJO, E., CARBALLO, R., CASTIÑEIRAS, A., DOMÍNGUEZ, R., MAICHLE-MÖSSMER, C., STRÄHLE, J., WEST, D.X. Synthesis, characterization and antifungal activity of group 12 metal complexes of 2-acetylpyridine-^{4}N-ethylthiosemicarbazone (H4EL) and 2-acetylpyridine-N-oxide-^{4}N-ethylthiosemicarbazone (H4ELO). In: *Polyhedron*. 1999, vol. 18(27), pp. 3695-3702. DOI: 10.1016/S0277-5387(99)00309-5.

73. HABA, P., TAMBOURA, F.B., SY, A., SARR, M., DIALLO BA, M., THIAM, I.E., GAYE, M., RETAILLEAU, P., ELLENA, J. Synthesis, structural study and X-ray structure determination of transition metal complexes of 4-phenyl-1-(1-(pyridin-2-yl)ethylidene)thiosemicarbazide. In: *Journal of Applied Chemistry*. 2019, vol. 12(8), pp. 01-11. DOI: 10.9790/5736-1208010111.

74. BORCEA, A.-M., MARC, G., IONUȚ, I., VODNAR, D.C., VLASE, L., GLIGOR, F., PRICOPIE, A., PÎRNĂU, A., TIPERCIUC, B., ONIGA, O. A Novel Series of Acylhydrazones as Potential Anti-Candida Agents: Design, Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies. In: *Molecules*. 2019, vol. 24(1), pp. 1-15. DOI: 10.3390/molecules24010184.

75. GULEA, A., BURDUNIUC, O., BĂLAN, G., RUSNAC, R., ȚAPCOV, V., RUDIC, V. Utilizare a N-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)]hidrazincarbotioamidei în calitate de inhibitor al proliferării microorganismelor gram-pozitive și fungilor Candida albicans. Brevet de invenție 4648, Nr. depozit a 2018 0079. Data depozit 12.09.2018. Publicat 30.09.2019.

76. WEST, D.X., DIETRICH, S.L., THIENTANAVANICH, I., BROWN, C.A., LIBERTA, A.E. Copper(II) complexes of 6-methyl-2-formylpyridine ^{4}N-substituted thiosemicarbazones. In: *Transition Metal Chemistry*. 1994, vol. 19(2), pp. 195-200. DOI: 10.1007/BF00161888.

77. ALI, M.A., DEY, K.K., NAZIMUDDIN, M., SMITH, F.E., BUTCHER, R.J., JASINSKI, J.P., JASINSKI, J.M. The preparation and characterization of some copper(II) Complexes of the 6-methyl-2-formylpyridine thiosemicarbazone and the x-ray crystal structure of the chloro(6-methyl-2-formylpyridinethiosemicabazonato) copper(II) complex. In: *Polyhedron*. 1996, vol. *15*(19), pp. 3331-3339. DOI: 10.1016/0277-5387(96)00003-4.

78. ALI, M.A., IBRAHIM, N.E.H., BUTCHER, R.J., JASINSKI, J.P., JASINSKI, J.M., BRYAN, J.C. Synthesis and characterization of some four- and five-coordinate copper(II) complexes of 6-methyl-2-formylpyridinethiosemicarbazone (HNNS) and the X-ray crystal structures of the [Cu(NNS)(CH_3COO)(H_2O)] and [Cu(HNNS)(H_2O)($S0_4$))·H_2O complexes. In: *Polyhedron*. 1998, vol. 17(11–12), pp. 1803-1809. DOI: 10.1016/S0277-5387(97)00531-7.

79. ALI, M.A., MIRZA, A.H., MONSUR, A., HOSSAIN, S., NAZIMUDDIN, M. Synthesis, characterization, antifungal properties and X-ray crystal structures of five- and six-coordinate

copper(II) complexes of the 6-methyl-2-formylpyridine^{4}N-dimethylthiosemicarbazone. In: *Polyhedron*. 2001, vol. *20*(9-10), pp. 1045-1052. DOI: 10.1016/S0277-5387(01)00724-0.

80. DENG, J., YU, P., ZHANG, Z., WANG, J., CAI, J., WU, N., SUN, H., LIANG, H., YANG, F. Designing anticancer copper(II) complexes by optimizing 2-pyridine-thiosemicarbazone ligands. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, vol. 158, pp. 442-452. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.020.

81. WEST, D.X., SWEARINGEN, J.K., ROMACK, T.J., BILLEH, I.S., JASINSKI, J.P., LI, Y., STAPLES, R.J. Crystal structures of copper(II) complexes of 2-formylpyridine substituted thiosemicarbazones; the first example of a coordinated thiosemicarbazone with a thiol function. In: *Journal of Molecular Structure*. 2001, vol. 570(1-3), pp. 129-136. DOI: 10.1016/S0022-2860(01)00471-9.

82. AINSCOUGH, E.W., BRODIE, A.M., RANFORD, J.D., WATERS, J.M. Preparation and characterization of complexes of the antitumour copper(II) 2-formylpyridine thiosemicarbazone (HL) system and the single-crystal X-ray structures of $[\{Cu(HL)(CF_3CO_2)\}_2][CF_3CO_2]_2$ and $[Cu(HL)(H_2O)(CLO_4)_2]\cdot 2H_2O$. In: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1991, vol. 8, pp. 2125-2131. DOI: 10.1039/DT9910002125.

83. GARCÍA-TOJAL, J., GIL-GARCÍA, R., FOUZ, V.I., MADARIAGA, G., LEZAMA, L., GALLETERO, M.S., BORRÁS, J., NOLLMANN, F.I., GARCÍA-GIRÓN, C., ALCARAZ, R., CAVIA-SAIZ, M., MUÑIZ, P., PALACIOS, Ò., SAMPER, K.G., ROJO, T. Revisiting the thiosemicarbazonecopper(II) reaction with glutathione. Activity against colorectal carcinoma cell lines. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2018, vol. 180, pp. 69-79. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.12.005.

84. GARCÍA-TOJAL, J., LEZAMA, L., PIZARRO, J.L., INSAUSTI, M., ARRIORTUA, M.I., ROJO, T. Spectroscopic and magnetic properties of copper(II) complexes derived from pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone. Structures of $[Cu(NO_3)(C_7H_8N_4S)(H_2O)](NO_3)$ and $[\{Cu(NCS)(C_7H_7N_4S)\}_2]$. In: *Polyhedron*. 1999, vol. 18(27), pp. 3703-3711. DOI: 10.1016/S0277-5387(99)00310-1.

85. IBRAHIM, A.B.M., FARH, M.K., EL-GYAR, S.A., EL-GAHAMI, M.A., FOUAD, D.M., SILVA, F., SANTOS, I.C., PAULO, A. Synthesis, structural studies and antimicrobial activities of manganese, nickel and copper complexes of two new tridentate 2-formylpyridine thiosemicarbazone ligands. In: *Inorganic Chemistry Communications*. 2018, vol. 96, pp. 194-201. DOI: 10.1016/j.inoche.2018.08.023.

86. IBRAHIM, A.B.M., FARH, M.K., MAYER, P. Copper complexes of new thiosemicarbazone ligands: Synthesis, structural studies and antimicrobial activity. In: *Inorganic Chemistry Communications*. 2018, vol. 94, pp. 127-132. DOI: 10.1016/j.inoche.2018.06.019.

87. BINGHAM, A.G., BÖGGE, H., MÜLLER, A., AINSCOUGH, E.W., BRODIE, A.M. Synthetic, spectroscopic, and X-ray crystallographic studies on binuclear copper(II) complexes with a tridentate NNS-bonding 2-formylpyridine thiosemicarbazone ligand. The characterization of both neutral and deprotonated co-ordinated ligand structures. In: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*. 1987, vol. 3, pp. 493-499. DOI: 10.1039/DT9870000493.

88. GÓMEZ-SAIZ, P., GARCÍA-TOJAL, J., MAESTRO, M., MAHÍA, J., LEZAMA, L., ROJO, T. Coordination Modes in a (Thiosemicarbazone)copper(II)/Oxalato System − Structures of $[\{Cu(L)\}_2(ox)]\cdot 2H_2O$, $[Cu(HL)(ox)(H_2O)]$, $[\{Cu(HL)\}_2(ox)][Cu(ox)_2]\cdot 2H_2O$ and $[\{Cu(HL)\}_2(ox)](NO_3)_2$-Ferro-vs. Antiferromagnetic Behavior in Dinuclear Compounds. In: *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2003, vol. 2003(11), pp. 2123-2132. DOI: 10.1002/ejic.200200571.

89. GÓMEZ-SAIZ, P., GARCÍA-TOJAL, J., MENDIA, A., DONNADIEU, B., LEZAMA, L., PIZARRO, J.L., ARRIORTUA, M.I., ROJO, T. Coordination Modes in a Tridentate NNS (Thiosemicarbazonato)copper(II) System Containing Oxygen-Donor Coligands - Structures of $[\{Cu(L)(X)\}_2]$ (X = Formato, Propionato, Nitrito). In: *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2003, vol. 2003(3), pp. 518-527. DOI: 10.1002/ejic.200390074.

90. QI, J., LIANG, S., GOU, Y., ZHANG, Z., ZHOU, Z., YANG, F., LIANG, H. Synthesis of four binuclear copper(II) complexes: Structure, anticancer properties and anticancer mechanism. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015, vol. 96, pp. 360-368. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.04.031.

91. GIL-GARCÍA, R., GÓMEZ-SAIZ, P., DÍEZ-GÓMEZ, V., DONNADIEU, B., INSAUSTI, M., LEZAMA, L., GARCÍA-TOJAL, J. Polymorphism and magnetic properties in thiosemicarbazonecopper(II)-sulfate compounds. In: *Polyhedron*. 2013, vol. 54, pp. 243-251. DOI: 10.1016/j.poly.2013.02.061.

92. GÓMEZ-SAIZ, P., GARCÍA-TOJAL, J., DIEZ-GÓMEZ, V., GIL-GARCÍA, R., PIZARRO, J.L., ARRIORTUA, M.I., ROJO, T. Indirect evidences of desulfurization of a thiosemicarbazone-copper(II) system in aqueous basic medium. In: *Inorganic Chemistry Communications*. 2005, vol. 8(3), pp. 259-262. DOI: 10.1016/j.inoche.2004.12.016.

93. BISWAS, N., KHANRA, S., SARKAR, A., BHATTACHARJEE, S., PRASAD MANDAL, D., CHAUDHURI, A., CHAKRABORTY, S., CHOUDHURY, C.R. One new azido bridged dinuclear copper(II) thiosemicarbazide complex: synthesis, DNA/protein binding, molecular

docking study and cytotoxicity activity. In: *New Journal of Chemistry.* 2017, vol. 41(21), pp. 12996-13011. DOI: 10.1039/C7NJ01998J.

94. QI, J., WANG, X., LIU, T., KANDAWA-SCHULZ, M., WANG, Y., ZHENG, X. Synthesis, antiproliferative activity and mechanism of copper(II)-thiosemicarbazone complexes as potential anticancer and antimicrobial agents. In: *Journal of Coordination Chemistry*. 2020, vol. 73(7), pp. 1208-1221. DOI: 10.1080/00958972.2020.1768378.

95. TOM, L., AISWARYA, N., SREEJITH, S.S., KURUP, M.R.P. Self-organized three dimensional architectures based on non-covalent interactions in square planar Cu(II) thiosemicarbazone: Solvent mediated crystallization and EPR based correlation study. In: *Inorganica Chimica Acta*. 2018, vol. 473, pp. 223-235. DOI: 10.1016/j.ica.2018.01.005.

96. BISWAS, N., SAHA, S., KHANRA, S., SARKAR, A., PRASAD MANDAL, D., BHATTACHARJEE, S., CHAUDHURI, A., CHAKRABORTY, S., CHOUDHURY, C.R. Example of two novel thiocyanato bridged copper (II) complexes derived from substituted thiosemicarbazone ligand: structural elucidation, DNA/albumin binding, biological profile analysis, and molecular docking study. In: *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2019, vol. 37(11), pp. 2801-2822. DOI: 10.1080/07391102.2018.1503564.

97. MOKHTARUDDIN, N.S.M., YUSOF, E.N.M., RAVOOF, T.B.S. A., TIEKINK, E.R.T., VEERAKUMARASIVAM, A., TAHIR, M.I.M. Unusual saccharin-N,O (carbonyl) coordination in mixed-ligand copper(II) complexes: Synthesis, X-ray crystallography and biological activity. In: *Journal of Molecular Structure*. 2017, vol. 1139, pp. 1- 9. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.03.037.

98. ZEGLIS, B.M., DIVILOV, V., LEWIS, J.S. Role of Metalation in the Topoisomerase IIα Inhibition and Antiproliferation Activity of a Series of α-Heterocyclic-N^4-Substituted Thiosemicarbazones and Their Cu(II) Complexes. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011, vol. 54(7), pp. 2391-2398. DOI: 10.1021/jm101532u.

99. KAUSHAL, M., LOBANA, T.S., NIM, L., BALA, R., ARORA, D.S., GARCIA-SANTOS, I., DUFF, C.E., JASINSKI, J.P. Synthesis of 2-acetylpyridine-*N*-substituted thiosemicarbazonates of copper(II) with high antimicrobial activity against methicillin resistant *S. aureus* , *K. pneumoniae* 1 and *C. albicans*. In: *New Journal of Chemistry.* 2019, vol. 43(29), pp. 11727-11742. DOI: 10.1039/C9NJ01459D.

100. WEST, D.X., THIENTANAVANICH, I., LIBERTA, A.E. Copper(II) complexes of 6-methyl-2-acetylpyridine N(4)-substituted thiosemicarbazones. In: *Transition Metal Chemistry*. 1995, vol. 20(3), pp. 303-308. DOI: 10.1007/BF00143498.

101. JANSSON, P.J., SHARPE, P.C., BERNHARDT, P.V., RICHARDSON, D.R. Novel Thiosemicarbazones of the ApT and DpT Series and Their Copper Complexes: Identification of Pronounced Redox Activity and Characterization of Their Antitumor Activity. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, vol. 53(15), pp. 5759-5769. DOI: 10.1021/jm100561b.

102. JAIN, S.K., GARG, B.S., BHOON, Y.K. Characterization of copper(II) complexes of N^4,N^4-disubstituted thiosemicarbazones of 2-acetylpyridine by combined evaluation of electronic and ESR parameters. In: *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*. 1986, vol. 42(9), pp. 959-968. DOI: 10.1016/0584-8539(86)80003-4.

103. WEST, D.X., CARLSON, C.S., GALLOWAY, C.P., LIBERTA, AE., DANIEL, C.R. Transition metal ion complexes of thiosemicarbazones derived from 2-acetylpyridine. Part 6. The chemical and antifungal properties of 2-acetylpyridine ^{4}N-diethyl- and ^{4}N-dipropylthiosemicarbazones and their copper(II) complexes. In: *Transition Metal Chemistry*. 1990, vol. 15(2), pp. 91-95. DOI: 10.1007/BF01023893.

104. WANG, Y.-T., FANG, Y., ZHAO, M., LI, M.-X., JI, Y.-M., HAN, Q.-X. Cu(II), Ga(III) and In(III) complexes of 2-acetylpyridine *N*(4)-phenylthiosemicarbazone: synthesis, spectral characterization and biological activities. In: *MedChemComm*. 2017, vol. 8(11), pp. 2125-2132. DOI: 10.1039/C7MD00415J.

105. PIRI, Z., MORADI-SHOEILI, Z., ASSOUD, A. New copper(II) complex with bioactive 2–acetylpyridine-4N-p-chlorophenylthiosemicarbazone ligand: Synthesis, X-ray structure, and evaluation of antioxidant and antibacterial activity. In: *Inorganic Chemistry Communications*. 2017, vol. 84, pp. 122-126. DOI: 10.1016/j.inoche.2017.08.005.

106. MENDES, I.C., MOREIRA, J.P., MANGRICH, A.S., BALENA, S.P., RODRIGUES, B.L., BERALDO, H. Coordination to copper(II) strongly enhances the in vitro antimicrobial activity of pyridine-derived N(4)-tolyl thiosemicarbazones. In: *Polyhedron*. 2007, vol. 26(13), pp. 3263-3270. DOI: 10.1016/j.poly.2007.03.002.

107. WEST, D.X., JASINSKI, J.P., JASINSKI, J.M., BUTCHER, R.J. Structural and spectral studies of binuclear copper(II) 2-acetylpyridine 3-azacyclothiosemicarbazones with sulfato bridges. In: *Journal of Chemical Crystallography*. 1999, vol. 29(10), pp. 1089-1095. DOI: 10.1023/A:1009501623403.

108. BUTCHER, R.J., WEST, D.X. Structure of the copper(II) complex of 2-acetylpyridine hexamethyleneiminylthiosemicarbazone, [Cu(Lhexim)Br]. In: *Transition Metal Chemistry*. 1993, vol. 18(5), pp. 449-452. DOI: 10.1007/BF00136601.

109. WEST, D.X., GEBREMEDHIN, H., BUTCHER, R.J., JASINSKI, J.P., LIBERTA, A.E. Structures of nickel(II) and copper(II) complexes of 2-acetylpyridine azacyclothiosemicarbazones. In: *Polyhedron*. 1993, vol. 12(20), pp. 2489-2497. DOI: 10.1016/S0277-5387(00)83074-0.

110. GUPTA, M., VAIDYA, V.K. To Study the Synthesis and Biological Activity of Thiosemicarbazone2-Benzoylpyridine Schiff's Base ligand and Its Cu(II) Transition Metal Complexes. In: *International Research Journal of Pharmacy and Medical Sciences.* 2019, vol. 2(1), pp. 39-41. DOI: 10.5281/ZENODO.2588261.

111. NGOUDJOU, L.E.T., PABOUDAM, A.G., YEPSEU, AP., KUATE, M., DOUNGMO, G., NDIFON, P.T. Synthesis, characterization, and biological activity of Cu(II), Ni(II), and Zn(II) complexes of a tridentate heterocyclic Schiff base ligand derived from thiosemicarbazide and 2-benzoylpyridine. In: *European Journal of Chemistry*. 2022, vol. 13(3), pp. 299-306. DOI: 10.5155/eurjchem.13.3.299-306.2280.

112. BISWAS, C., CHATTERJEE, A., BHATTACHARYA, S., MANDAL, D.P., BHATTACHARJEE, S., GHOSH, R. Synthesis, X-ray structures and cytotoxic effects of a Cu(II)- and a Zn(II) thiosemicarbazones on human epidermoid carcinoma cell A431. In: *Journal of Chemical Sciences*. 2021, vol. 133(2), pp. 1-10. DOI: 10.1007/s12039-021-01906-5.

113. LIU, Y.-H., LI, A., SHAO, J., XIE, C.-Z., SONG, X.-Q., BAO, W.-G., XU, J.-Y. Four Cu(II) complexes based on antitumor chelators: synthesis, structure, DNA binding/damage, HSA interaction and enhanced cytotoxicity. In: *Dalton Transactions*. 2016, vol. 45(19), pp. 8036-8049. DOI: 10.1039/C6DT00451B.

114. JAYAKUMAR, K., SITHAMBARESAN, M., AISWARYA, N., KURUP, M.R.P. Synthesis and spectral characterization of mono- and binuclear copper(II) complexes derived from 2-benzoylpyridine-N^4-methyl-3-thiosemicarbazone: Crystal structure of a novel sulfur bridged copper(II) box-dimer. In: *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 2015, vol. 139, pp. 28-36. DOI: 10.1016/j.saa.2014.11.042.

115. CONNER, J.D., MEDAWALA, W., STEPHENS, M.T., MORRIS, W.H., DEWEESE, J.E., KENT, P.L., RICE, J.J., JIANG, X., LISIC, E.C. Cu(II) Benzoylpyridine Thiosemicarbazone Complexes: Inhibition of Human Topoisomerase IIα and Activity against Breast Cancer Cells. In: *Open Journal of Inorganic Chemistry*. 2016, vol. 6(02), pp. 146-154. DOI: 10.4236/ojic.2016.62010.

116. WEST, D.X., IVES, J.S., KREJCI, J., SALBERG, M.M., ZUMBAHLEN, T.L., BAIN, G.A., LIBERTA, A.E. Copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine ^{4}N-substituted thiosemicarbazones. In: *Polyhedron*. 1995, vol. 14(15-16), pp. 2189-2200. DOI: 10.1016/0277-5387(95)00010-P.

117. JAYAKUMAR, K., SITHAMBARESAN, M., ARAVINDAKSHAN, A.A., KURUP, M.R.P. Synthesis and spectral characterization of copper(II) complexes derived from 2-benzoylpyridine-N^4,N^4-dimethyl-3-thiosemicarbazone: Crystal structure of a binuclear complex. In: *Polyhedron*. 2014, vol. 75, pp. 50-56. DOI: 10.1016/j.poly.2014.02.042.

118. STACY, A.E., PALANIMUTHU, D., BERNHARDT, P.V., KALINOWSKI, D.S., JANSSON, P.J., RICHARDSON, D.R. Structure-Activity Relationships of Di-2-pyridylketone, 2-Benzoylpyridine, and 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones for Overcoming Pgp-Mediated Drug Resistance. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016, vol. 59(18), pp. 8601-8620. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01050.

119. MURALISANKAR, M., HARIBABU, J., BHUVANESH, N.S.P., KARVEMBU, R., SREEKANTH, A. Synthesis, X-ray crystal structure, DNA/protein binding, DNA cleavage and cytotoxicity studies of N(4) substituted thiosemicarbazone based copper(II)/nickel(II) complexes. In: *Inorganica Chimica Acta*. 2016, vol. 449, pp. 82-95. DOI: 10.1016/j.ica.2016.04.043.

120. JOSEPH, M., KURIAKOSE, M., KURUP, M.R.P., SURESH, E., KISHORE, A., BHAT, S.G. Structural, antimicrobial and spectral studies of copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine N(4)-phenyl thiosemicarbazone. In: *Polyhedron*. 2006, vol. 25(1), pp. 61-70. DOI: 10.1016/j.poly.2005.07.006.

121. SREEKANTH, A., KURUP, M.R.P. Structural and spectral studies on four coordinate copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine N(4),N(4)-(butane-1,4-diyl)thiosemicarbazone. In: *Polyhedron*. 2003, vol. 22(25-26), pp. 3321-3332. DOI: 10.1016/j.poly.2003.07.011.

122. YANG, M., LU, Y.-L., LI, M.-X., XU, X.-W., CHEN, L. Synthesis, crystal structures and biological evaluation of 2-benzoylpyridine N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone and its binuclear copper(II) complex. In: *Inorganic Chemistry Communications*. 2013, vol. 35, pp. 117-121. DOI: 10.1016/j.inoche.2013.06.011.

123. MENDES, I.C., MOREIRA, J.P., SPEZIALI, N.L., MANGRICH, A.S., TAKAHASHI, J. A., BERALDO, H. N(4)-tolyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazones and their copper(II) complexes with significant antifungal activity: crystal structure of N(4)-para-tolyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazone. In: *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2006, vol. 17(8), pp. 1571-1577. DOI: 10.1590/S0103-50532006000800013.

124. LI, Y.-K., YANG, M., LI, M.-X., YU, H., WU, H.-C., XIE, S.-Q. Synthesis, crystal structure and biological evaluation of a main group seven-coordinated bismuth(III) complex with 2-acetylpyridine N^4-phenylthiosemicarbazone. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2013, vol. 23(8), pp. 2288-2292. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.02.097.

125. NOMIYA, K., SEKINO, K., ISHIKAWA, M., HONDA, A., YOKOYAMA, M., KASUGA, C.N., YOKOYAMA, H., NAKANO, S., ONODERA, K. Syntheses, crystal structures and antimicrobial activities of monomeric 8-coordinate, and dimeric and monomeric 7-coordinate bismuth(III) complexes with tridentate and pentadentate thiosemicarbazones and pentadentate semicarbazone ligands. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2004, vol. 98(4), pp. 601-615. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2004.01.011.

126. PARRILHA, G.L., FERRAZ, K.S.O., LESSA, J.A., DE OLIVEIRA, K.N., RODRIGUES, B.L., RAMOS, J.P., SOUZA-FAGUNDES, E.M., OTT, I. Metal complexes with 2-acetylpyridine-N(4)-orthochlorophenylthiosemicarbazone: Cytotoxicity and effect on the enzymatic activity of thioredoxin reductase and glutathione reductase. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014, vol. 84, pp. 537-544. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.07.055.

127. LI, M.-X., YANG, M., NIU, J.-Y., ZHANG, L.-Z., XIE, S.-Q. A Nine-Coordinated Bismuth(III) Complex Derived from Pentadentate 2,6-Diacetylpyridine Bis(^{4}*N*-methylthiosemicarbazone): Crystal Structure and Both in Vitro and in Vivo Biological Evaluation. In: *Inorganic Chemistry*. 2012, vol. 51(22), pp. 12521-12526. DOI: 10.1021/ic301959z.

128. ANTSYSHKINA, A.S., SADIKOV, G.G., POZNYAK, A.L., SERGIENKO, V.S. Crystal structure of $[Cu_2(Edta)(Py)_2(H_2O)_2]\cdot 2H_2O$ and $[Cu(Im)_6]\{Cu(Im)_4[Cu(Edta)(Im)]_2\}\cdot 6H_2O$, Products of the interaction of (Ethylenediaminetetraacetato)diaquadicopper(II) with pyridine and imidazole. In: *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. 2006, vol. 51(2), pp. 241-252. DOI: 10.1134/S0036023606020124.

129. FUERTES, A., MIRAVITLLES, C., ESCRIV, E., CORONADO, E., BELTRN, D. Crystal structure and magnetic properties of the alternating chain $[Cu_2(cdta)]\cdot 4H_2O$. In: *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions.* 1986, vol. 9, pp. 1795-1800. DOI: 10.1039/dt9860001795

130. **NEGUȚA, E.**, LAZĂR, G., BULIMESTRU, I. Compuşi coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și semi/tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei. In: *Integrare prin cercetare și inovare.: Ştiinţe ale naturii şi exacte, 10-11 noiembrie 2020, Chișinău, Republica Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic al USM.* 2020, pp. 234-237. ISBN 978-9975-152-50-1.

131. **NEGUȚA, E.**, BULIMESTRU, I. Combinații coordinative ale Cu(II) și Bi(III) cu liganzi aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-benzoilpiridinei. In: *Integrare prin cercetare și inovare.: Ştiinţe ale naturii şi exacte, 10-11 noiembrie 2021, Chișinău, Republica Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic al USM.* pp. 159-161. ISBN 978-9975-158-60-2.

132. **NEGUȚA, E.**, BULIMESTRU, I. Combinații coordinative ale Cu(II) și Bi(III) cu liganzi aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-acetilpiridinei. *Conferință stiințifică națională cu*

participare Internațională Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică. 26 mai 2021, pp. 178-182. ISBN 978-9975-89-216-2

133. SUMMER, S.P., ABBOUD, K.A., FARRAH, S.R., PALENIK, G.J. Syntheses and Structures of Bismuth(III) Complexes with Nitrilotriacetic Acid, Ethylenediaminetetraacetic Acid, and Diethylenetriaminepentaacetic Acid. In: *Inorganic Chemistry*. 1994, vol. 33(1), pp. 88-92.

134. WULLENS, H., DEVILLERS, M., TINANT, B., DECLERCQ, J.-P. Synthesis, characterization and crystal structures of bismuth(III) complexes with triethylenetetraaminehexaacetic acid and trans-cyclohexane-1,2-diaminetetraacetic acid. In: *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 1996, vol. 10, pp. 2023-2029. DOI: 10.1039/dt9960002023.

135. BRECHBIEL, M.W., GANSOW, O.A., PIPPIN, C.G., ROGERS, R.D., PLANALP, R.P. Preparation of the Novel Chelating Agent *N*-(2-Aminoethyl)-*trans*-1,2-diaminocyclohexane-*N,N',N''*-pentaacetic Acid (H_5CyDTPA), a Preorganized Analogue of Diethylenetriaminepentaacetic Acid (H_5DTPA), and the Structures of $Bi^{III}(CyDTPA)^{2-}$ and Bi^{III} (H_2DTPA) Complexes. In: *Inorganic Chemistry*. 1996, vol. 35(21), pp. 6343-6348. DOI: 10.1021/ic951326p.

136. SOBANSCA, S., WIGNACOURT, J.–P, CONFLANT, P., DRACHE, M., BULIMESTRU, I., GULEA, A. A new $CuBi_2O_4$ precursor: Synthesis, crystal structure and thermal behaviour of $Cu(BiEDTA)_2$, $9H_2O$. In: *European Journal of Solid State and Inorganic Chemistry*. 1996, vol. 33(8), pp. 701-711.

137. BULIMESTRU, I., SHOVA, S., POPA, N., ROUSSEL, P., CAPET, F., VANNIER, R.-N., DJELAL, N., BURYLO, L., WIGNACOURT, J.-P., GULEA, A., WHITMIRE, K.H. Aminopolycarboxylate Bismuth(III)-Based Heterometallic Compounds as Single-Source Molecular Precursors for $Bi_4V_2O_{11}$ and Bi_2CuO_4 Mixed-Oxides. In: *Chemistry of Materials*. 2014, vol. 26(21), pp. 6092-6103. DOI: 10.1021/cm502009y.

138. КЛИМОВА, В.А. *Основные Микрометоды Анализа Органических Соединений*. Издательство Химия, 1975, 224 с. УДК 543.8.063

139. SHELDRICK, G.M. *SHELX-97. Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2)*; University of Göettingen, Germany; 1997.

140. SHELDRICK, G.M. A short history of *SHELX*. In: *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography*. 2008, vol. 64(1), pp. 112-122. DOI: 10.1107/S0108767307043930.

141. SHELDRICK, G.M. Crystal structure refinement with *SHELXL*. In: *Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry*. 2015, vol. 71(1), pp. 3-8. DOI: 10.1107/S2053229614024218.

142. REX, J.N., ALEXANDER, B.D., ANDES, D., ARTHINGTON-SKAGGS, B., BROWN, S.D., CHATURVEDI, V., CHANNOUM, M.A., INGROFF, A.E, WALS, T.J. In: *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeats: Approved Standard*; 2008, vol. 28(14), pp. 14-24. ISBN 1-56238-666-2

143. WEINSTEIN, M.P., PATEL, J.B. In: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically: M07-A11*; 11. edition.; Documents / Clinical and Laboratory Standards Institute; Committee for Clinical Laboratory Standards: Wayne, PA, 2018, vol. 38(2), pp. 1-91. ISBN 1-56238-837-1

144. BALAN, G., SOFRONIE, O., RUSU, I.F., TAPU, L., BURDUNIUC (POPA), O. Antimicrobial resistance mechanisms characteristic of clinically important gram-negative baccili. In: *Akademos*. 2023, vol. 4(67), pp. 34-42. DOI: 10.52673/18570461.22.4-67.04.

145. RE, R., PELLEGRINI, N., PROTEGGENTE, A., PANNALA, A., YANG, M., RICE-EVANS, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. In: *Free Radical Biology and Medicine*. 1999, vol. 26(9-10), pp. 1231-1237. DOI: 10.1016/S0891-5849(98)00315-3.

146. BULIMESTRU, I., MENTRÉ, O., TANCRET, N., ROLLE, A., DJELAL, N., BURYLO, L., CORNEI, N., POPA, N., GULEA, A. Heterobimetallic Ba-Co aminopolycarboxylate complexes as precursors for $BaCoO_{3-\delta}$ oxides; towards a one-stage-deposition of cobaltite films. In: *Journal of Materials Chemistry*. 2010, vol. 20(47), pp. 10724-10734. DOI: 10.1039/c0jm01012j.

147. NAKAMOTO, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*; 6th ed., Wiley: Hoboken, N.J, 2009, 354 p. DOI: 10.1002/9780470405840, ISBN:9780471743392

148. NELEA, P. *Sinteza și proprietățile combinațiilor heterometalice ale lantanidelor cu bismutul(III)*: teză de doctor în științe chimice. Chișinău, 2023, 162 p.

149. **NEGUȚA, E.**, GULEA, A., COTOVAIA, A., BULIMESTRU, I., BĂLAN, G., ȘOVA, S. Sinteza și studiul compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu 4-etiltiosemicarbazonele 2-formil și 2-acetilpiridinei. In: *Studia Universitatis Moldaviae*. 2023, vol. 6(166), pp. 118-125. DOI: 10.59295/sum6(166)2023_16.

150. **NEGUȚA, E.**, BĂLAN, G., ȘOVA, S., COTOVAIA, A., BULIMESTRU, I. Compuși coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu aminopolicarboxilați și tiosemicarbazone ale 2-benzoilpiridinei. In: *Akademos*. 2023, vol. 4(71), pp. 40-16. DOI: 10.52673/18570461.23.4-71.03.

151. **NEGUTA, E.**, BALAN, G., GULEA, A., BULIMESTRU, I. Coordination Compounds of Cu(II) and Bi(III) with Ethylenediaminetetraacetate Ions and 2-Acetylpyridine

Thiosemicarbazones. In: *Applications of Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering: NanoBioMat, Ed. 2, 22-24 iunie 2022, Bucharest, Summer Edition.* pp. 146-147.

152. **NEGUTSA, E.**, BALAN, G., GULYA, A., BULIMESTRU, I. Antimicrobial and antifungal activity of Cu(II) and Bi(III) complexes based on aminopolycarboxylate ions and 2-formyl and 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. In: *One Health and Risk Management*, 2021, vol. 2(4-S), p. 52. ISSN 2587-3458.

153. **NEGUȚA, E.**, BALAN, G., GULEA, A., BULIMESTRU, I. Activitatea biologică a compușilor coordinativi ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-formil și 2-acetilpiridinei. In: *Integrare prin cercetare și inovare.: Ştiinţe ale naturii și exacte, 10-11 noiembrie 2022, Chisinau, Republica Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic al USM.* pp. 201-204. ISBN 978-9975-62-469-5.

154. **NEGUȚA, E.**, NEGUȚA, A., GARBUZ, O., GULEA, A., BULIMESTRU, I. Combinații coordinative ale Cu(II) și Bi(III) cu liganzi aminopolicarboxilat și 4-etil-, 4-fenil-tiosemicarbazone ale 2-acetilpiridinei. In: *Akademos*. 2023, vol. 3(70), pp. 71-75. DOI: 10.52673/18570461.23.3-70.04.

ANEXE

Anexa 1

Spectrele ^{1}H, ^{13}C RMN pentru tiosemicarbazone

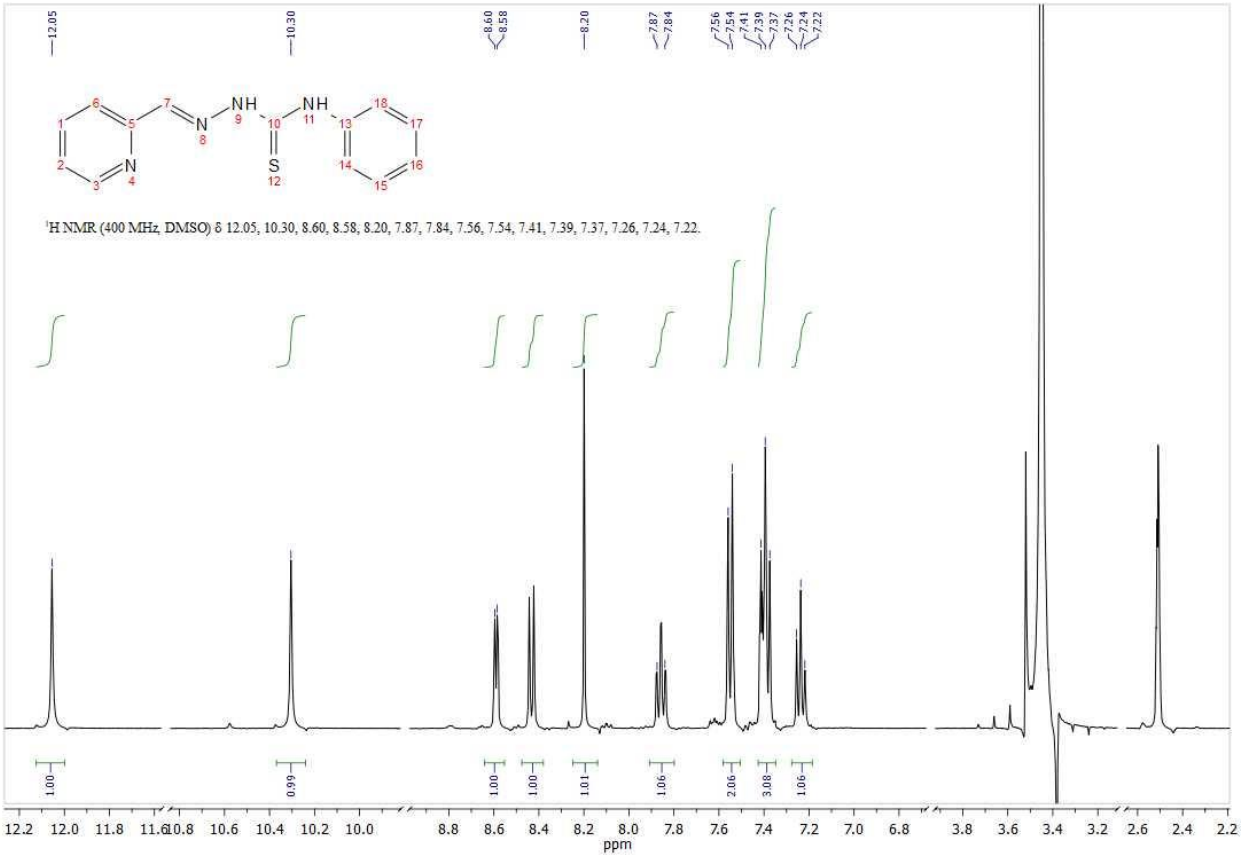


Figura A1.1. Spectrul ^{1}H RMN al 4-feniltiosemicarbazonei 2-formilpiridinei (HFoPyTSC-4Ph)

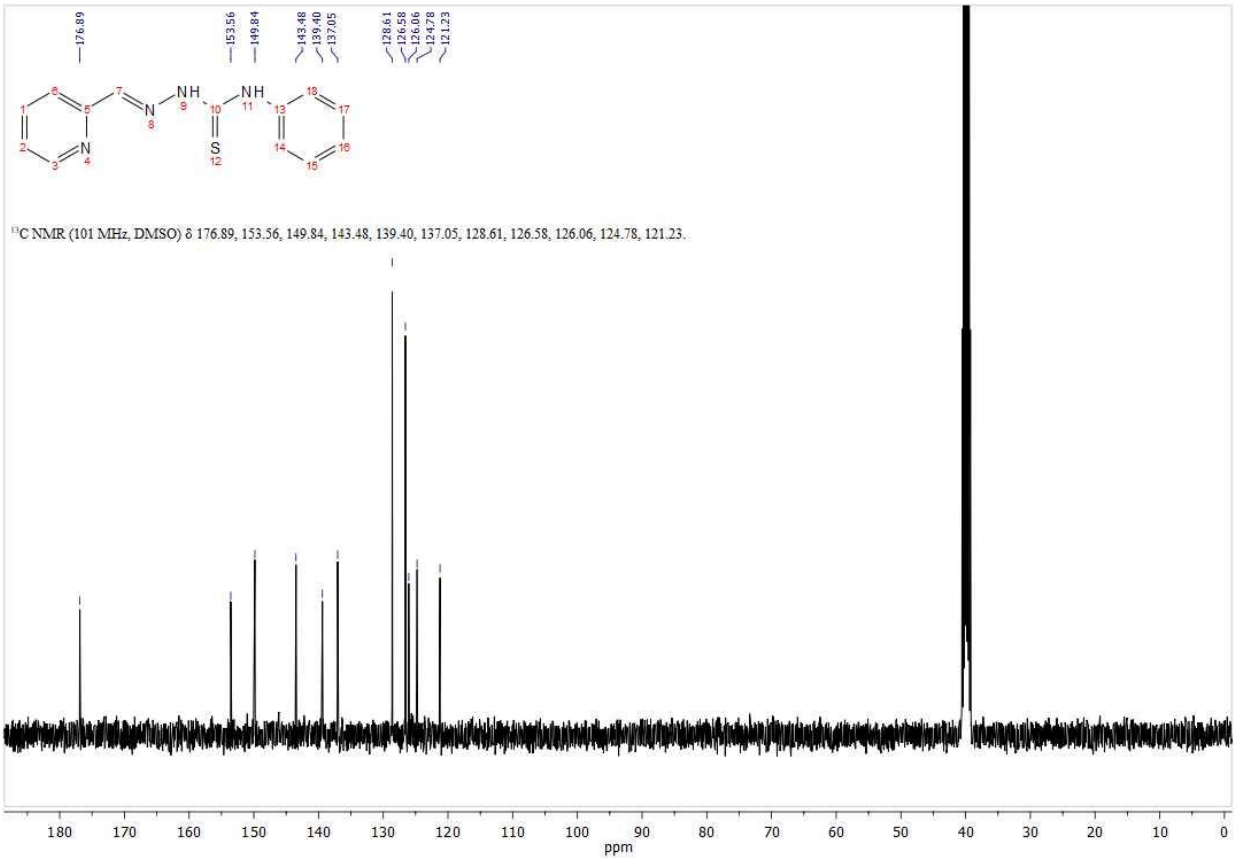


Figura A1.2. Spectrul ^{13}C RMN al 4-feniltiosemicarbazonei 2-formilpiridinei (HFoPyTSC-4Ph)

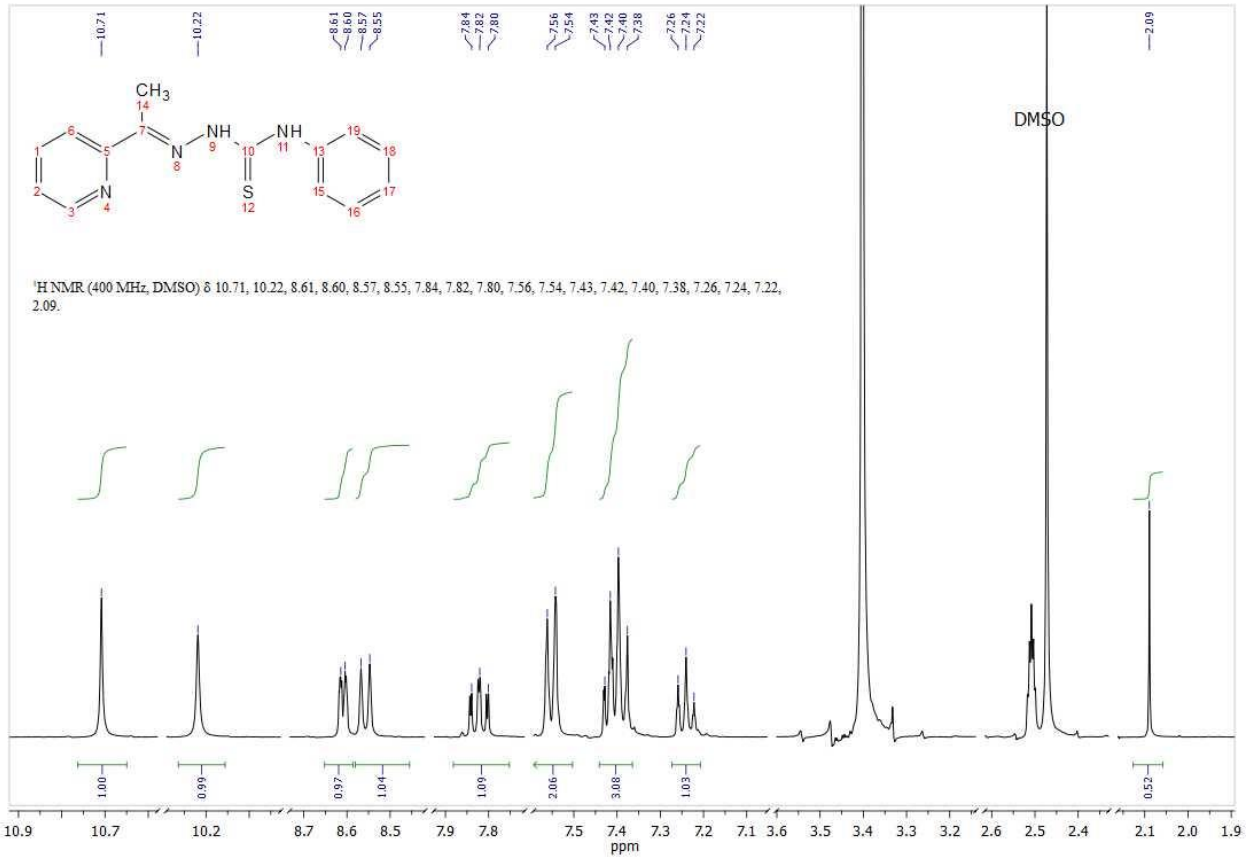


Figura A1.3. Spectrul ^{1}H RMN al 4-feniltiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei (HAcPyTSC-4Ph)

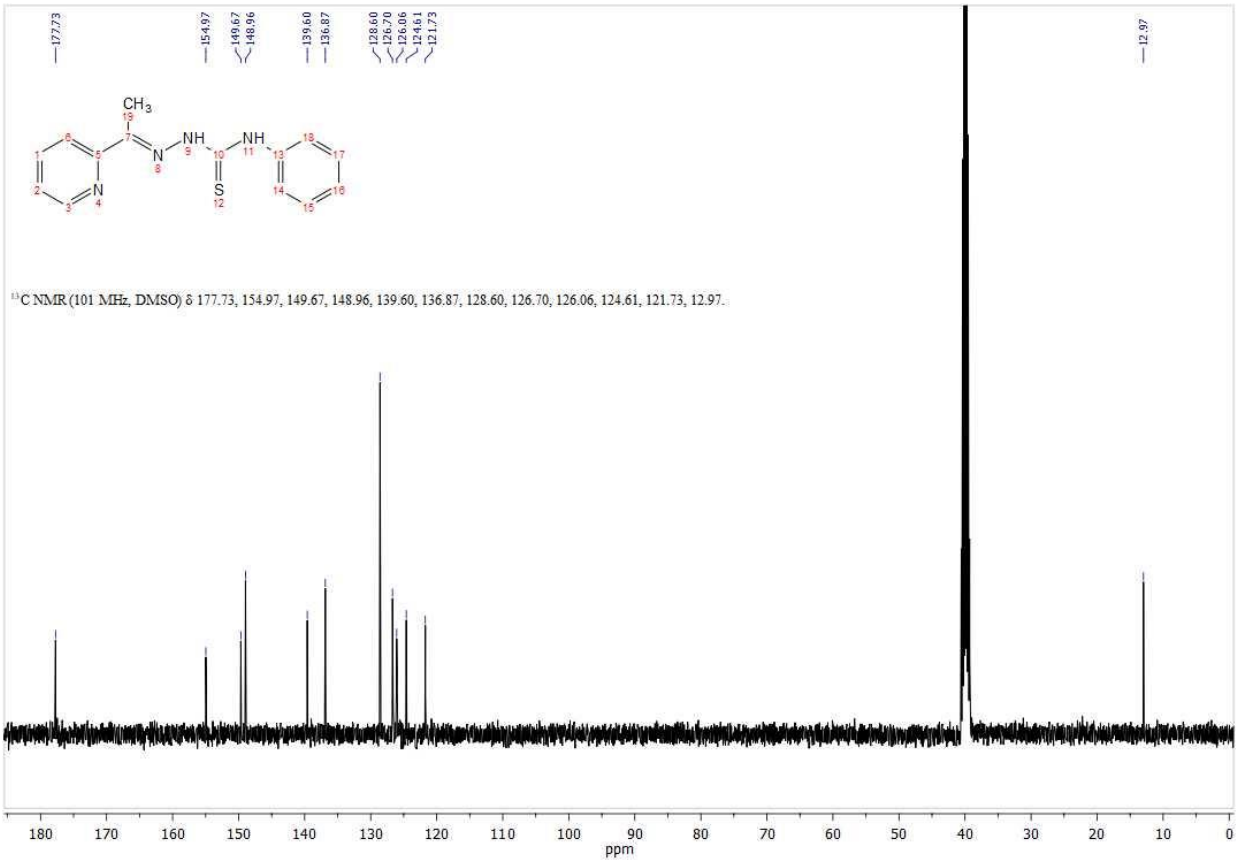


Figura A1.4. Spectrul ^{13}C RMN al 4-feniltiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei (HAcPyTSC-4Ph)

Anexa 2

Spectrele IR ale tiosemicarbazonelor HL^1-H^{12}

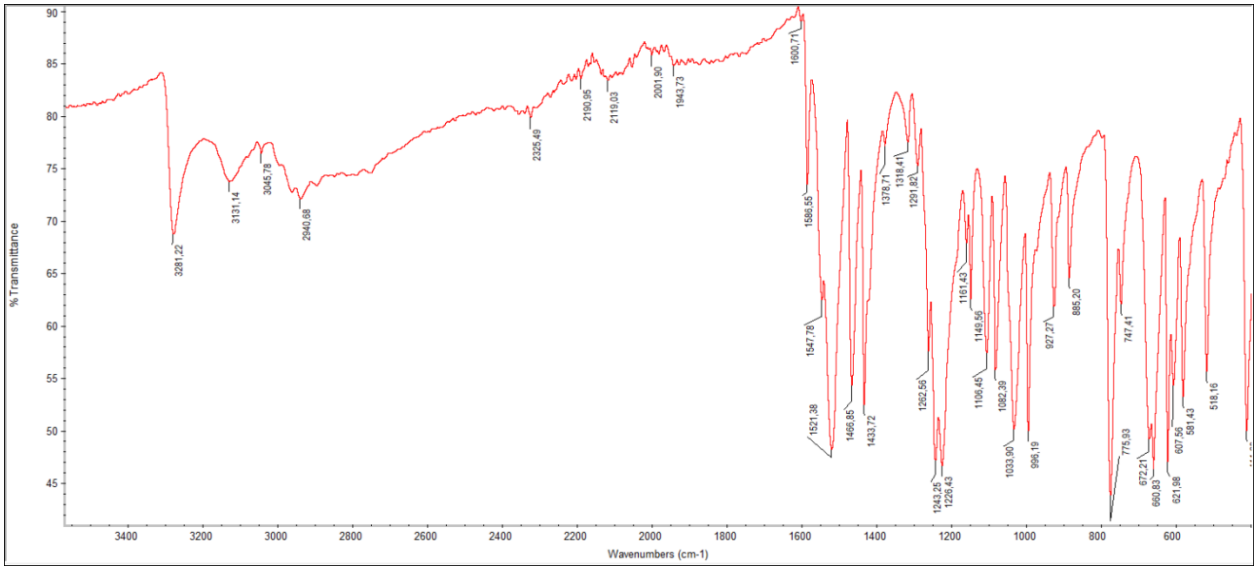


Figura A2.1. Spectrul IR al tiosemicarbazonei HFoPyTSC-4Me

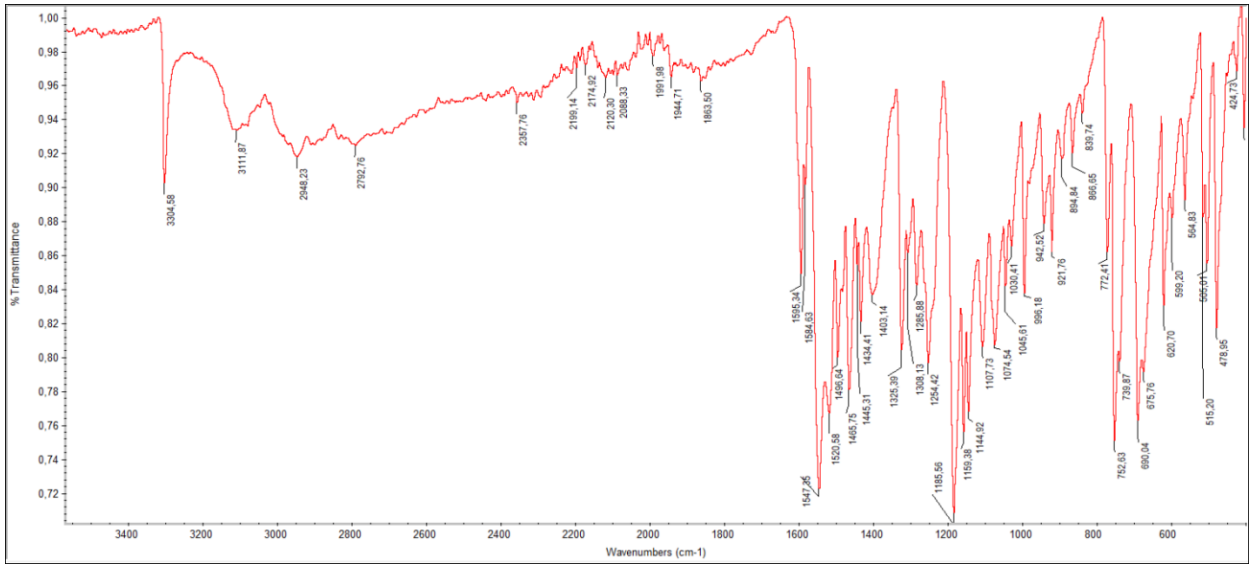


Figura A2.2. Spectrul IR al tiosemicarbazonei HFoPyTSC-4Ph

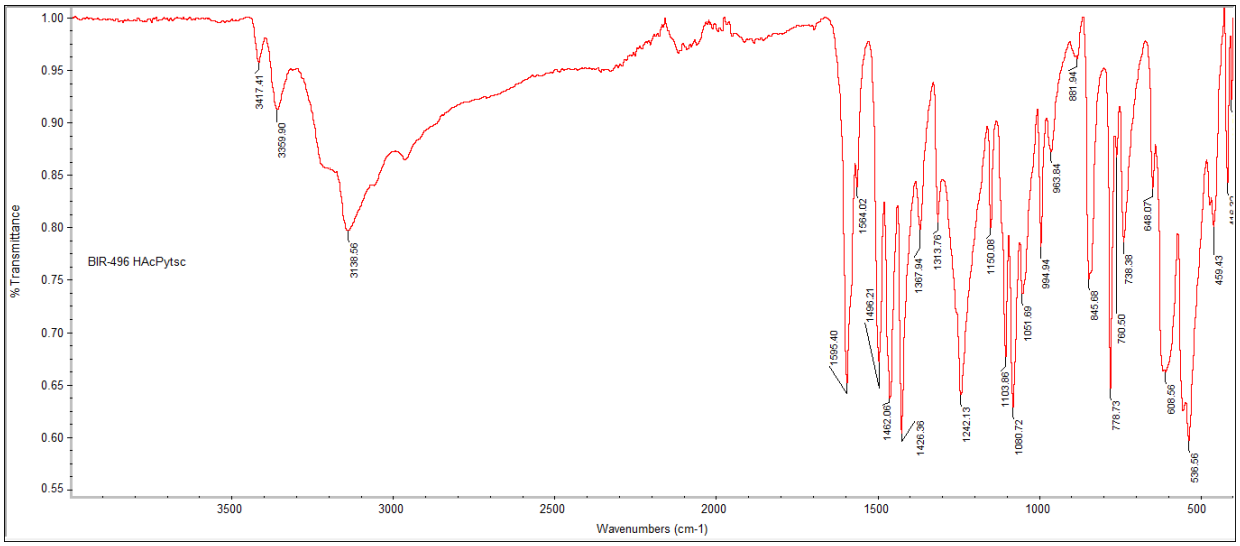


Figura A2.3. Spectrul IR al tiosemicarbazonei HAcPyTSC

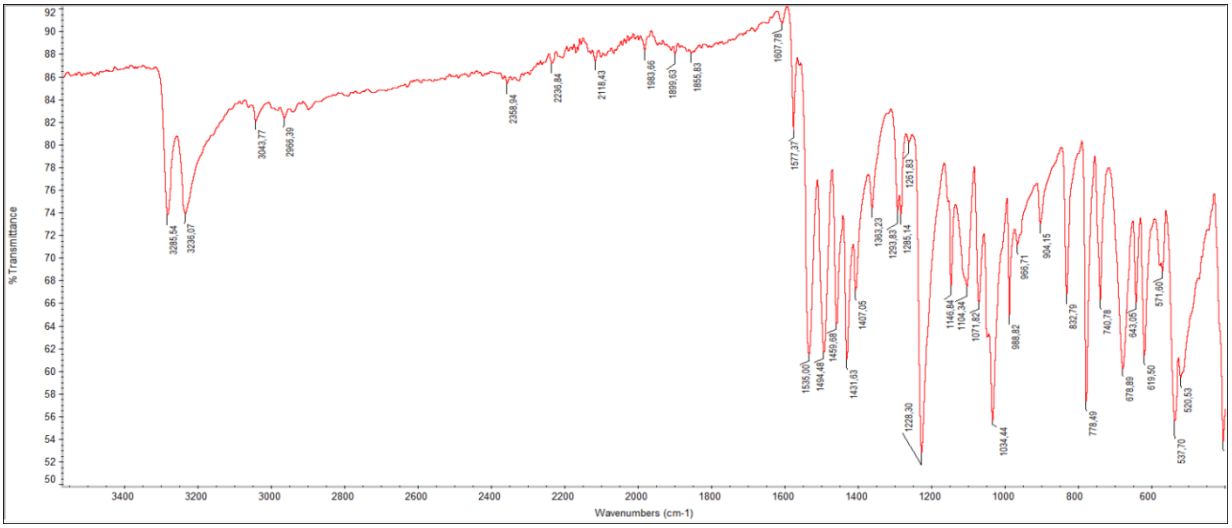


Figura A2.4. Spectrul IR al tiosemicarbazonei HAcPyTSC-4Me

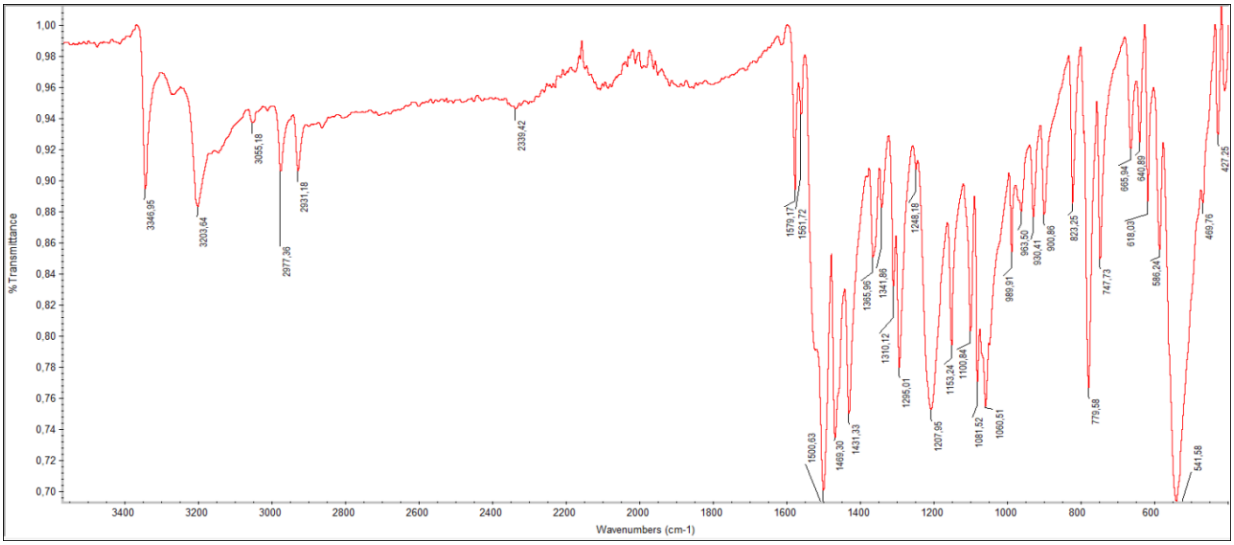


Figura A2.5. Spectrul IR al tiosemicarbazonei HAcPyTSC-4Et

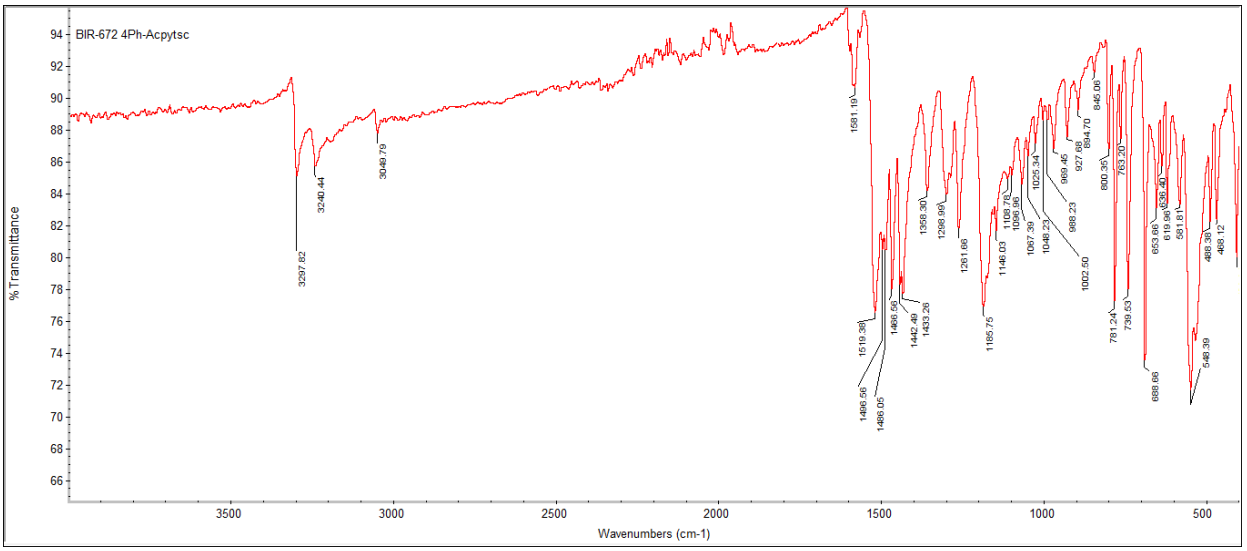


Figura A2.6. Spectrul IR al tiosemicarbazonei HAcPyTSC-4Ph

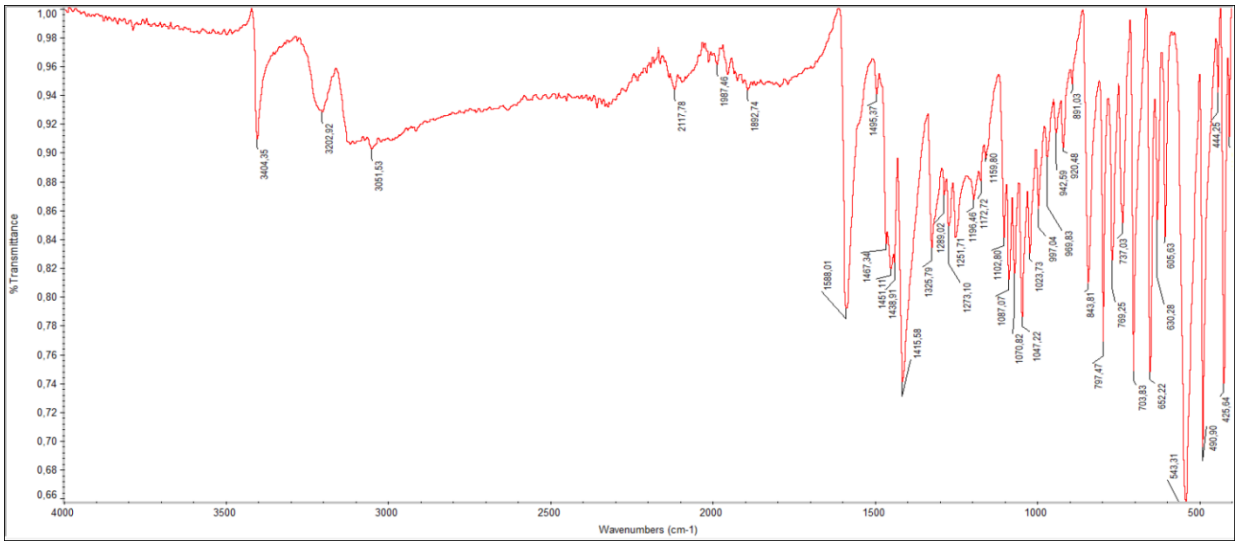


Figura A2.7. Spectrul IR al tiosemicarbazonei HBzPyTSC

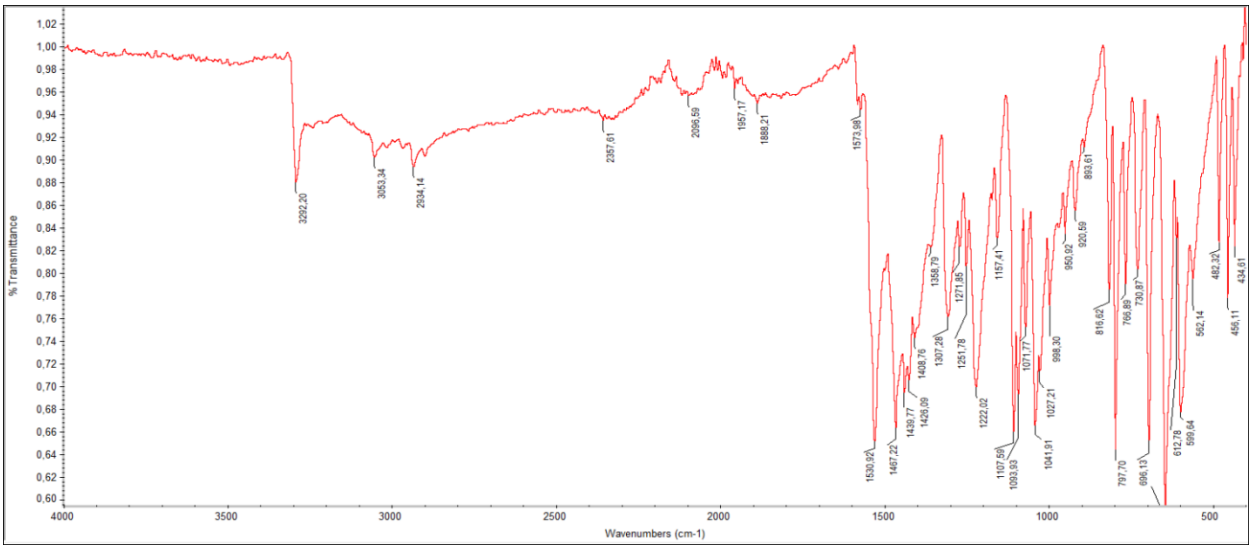


Figura A2.8. Spectrul IR al tiosemicarbazonei HBzPyTSC-4Me

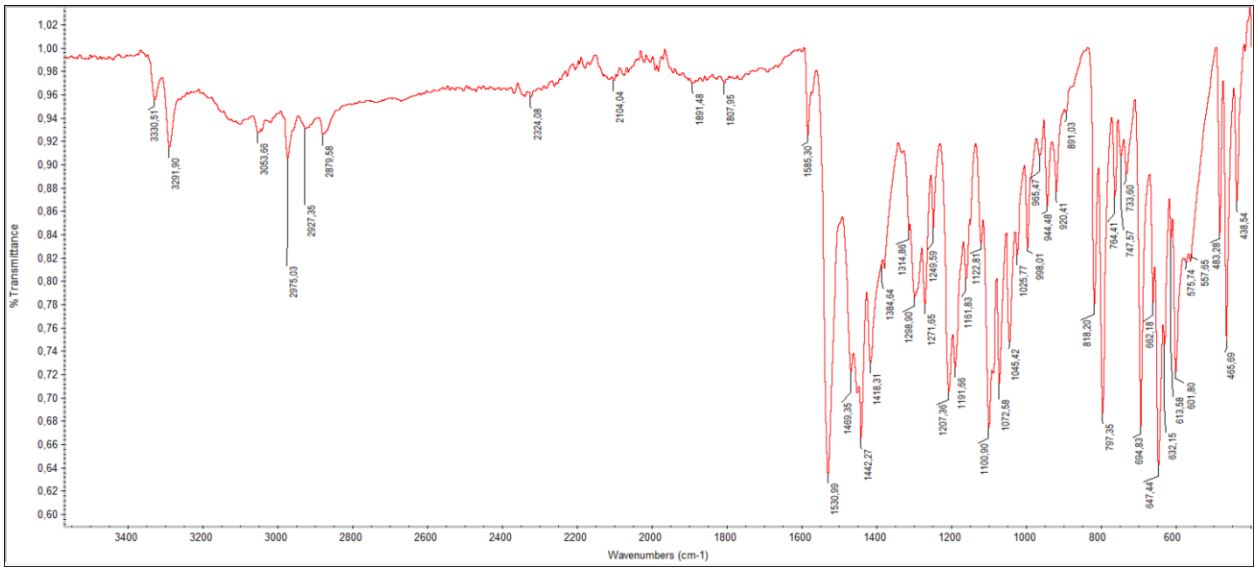


Figura A2.9. Spectrul IR al tiosemicarbazonei HBzPyTSC-4Et

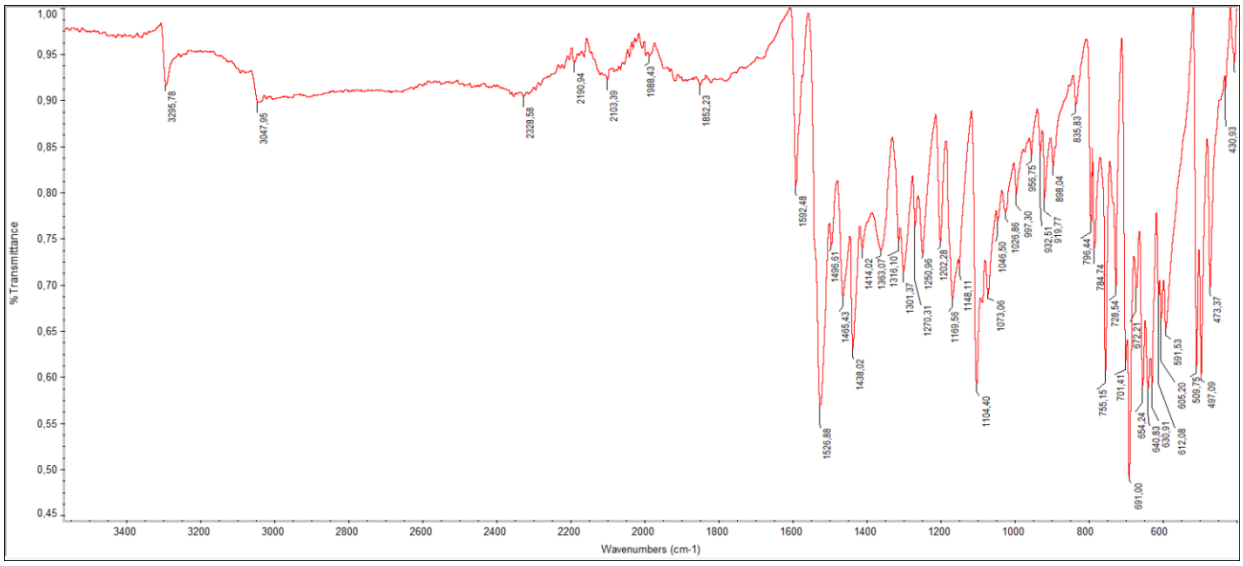


Figura A2.10. Spectrul IR al tiosemicarbazonei HBzPyTSC-4Ph

Anexa 3

Spectrele IR ale compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III)

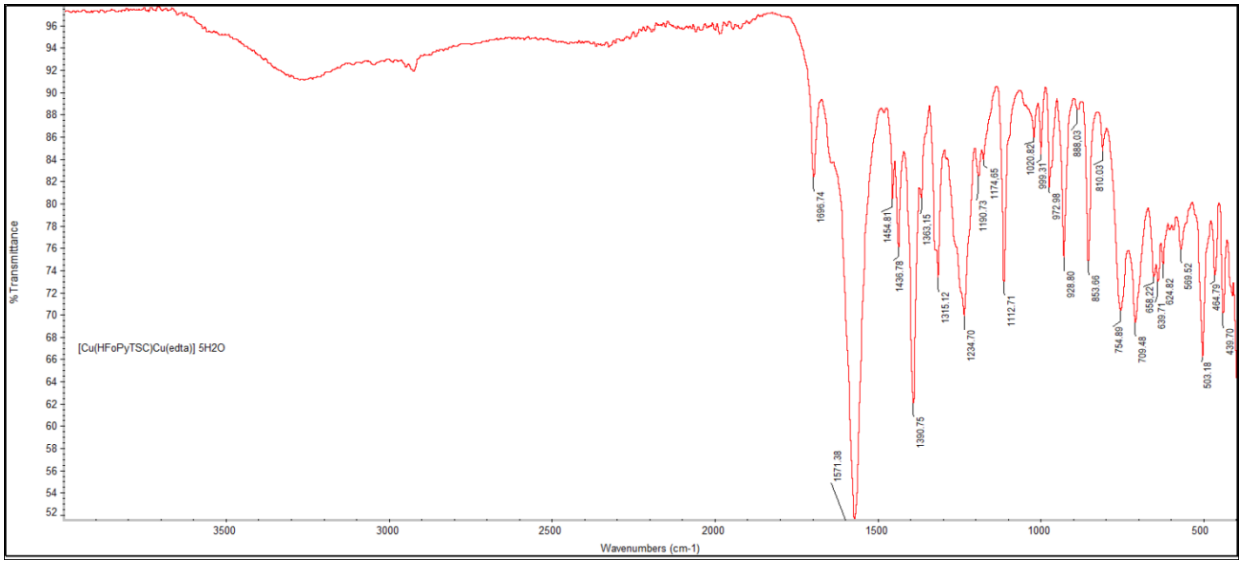


Figura A3.1. Spectrul IR al compusului coordinativ 1

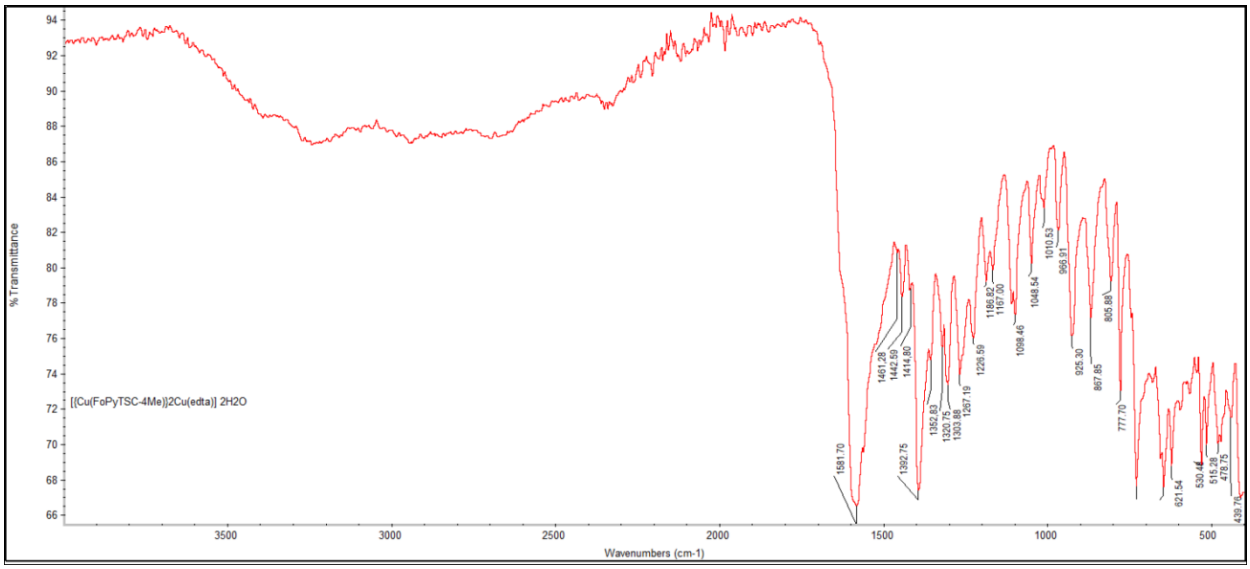


Figura A3.2. Spectrul IR al compusului coordinativ 2

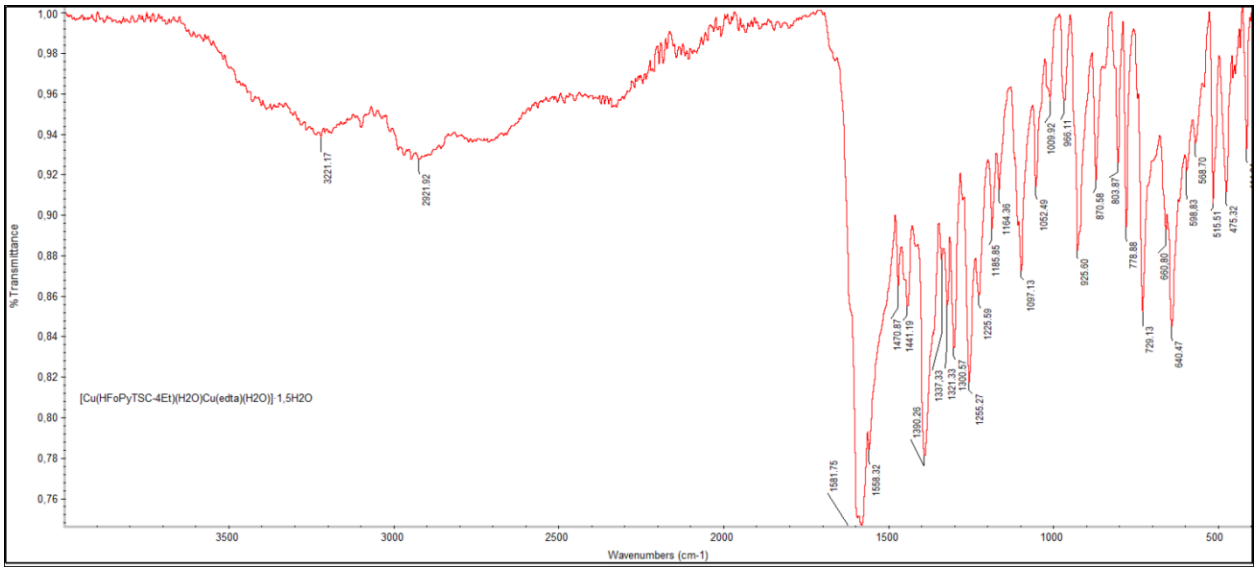


Figura A3.3. Spectrul IR al compusului coordinativ 3

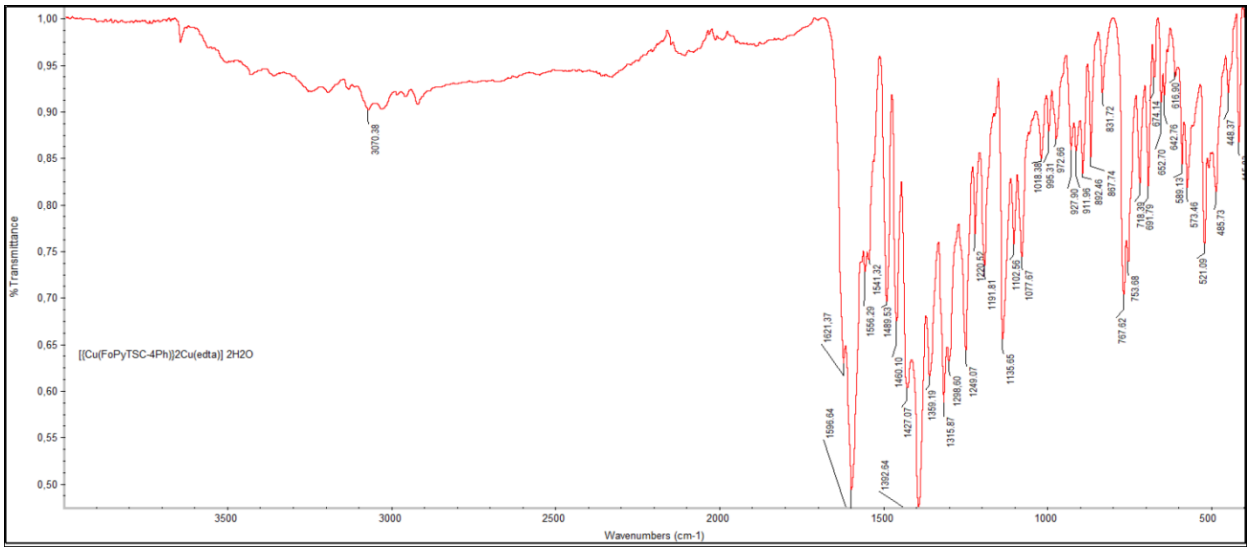


Figura A3.4. Spectrul IR al compusului coordinativ 4

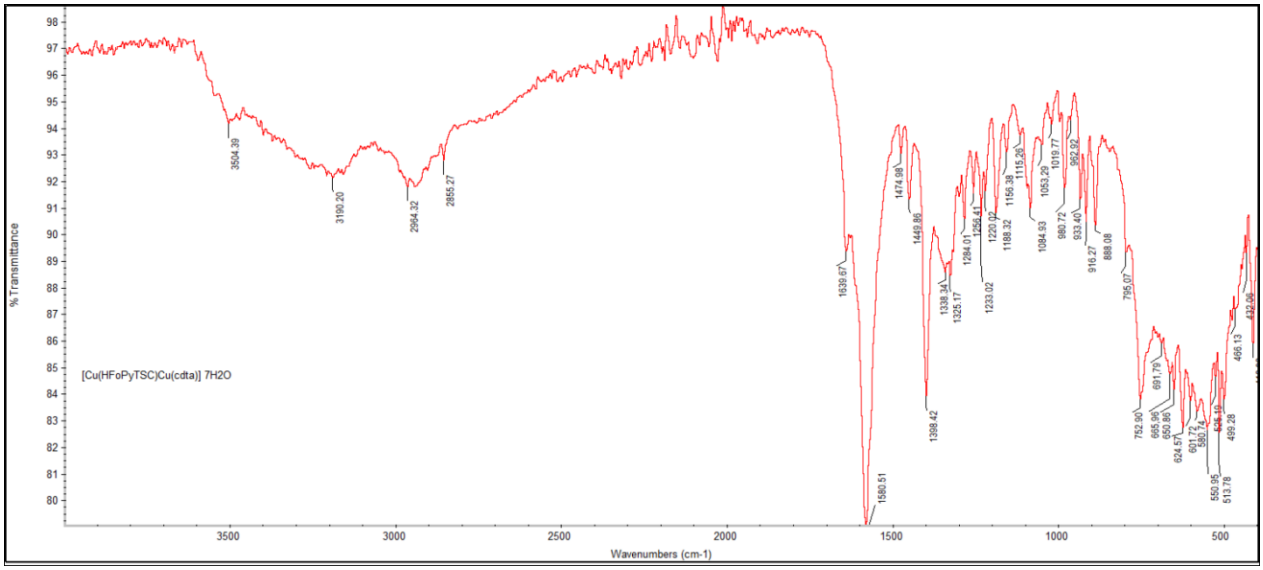


Figura A3.5. Spectrul IR al compusului coordinativ 5

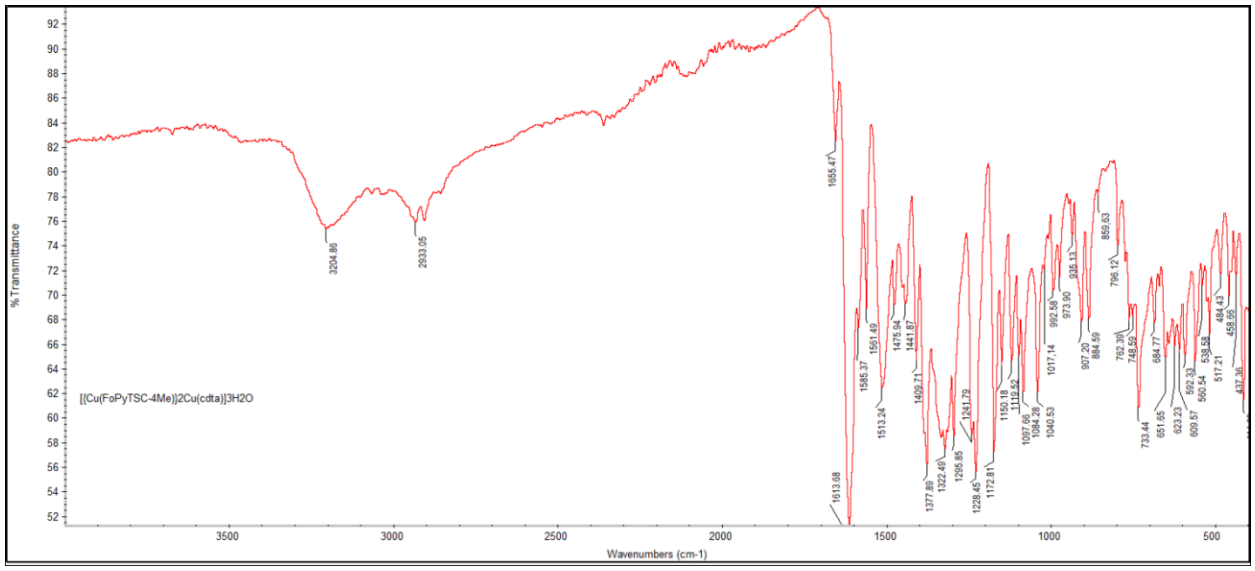


Figura A3.6. Spectrul IR al compusului coordinativ 6

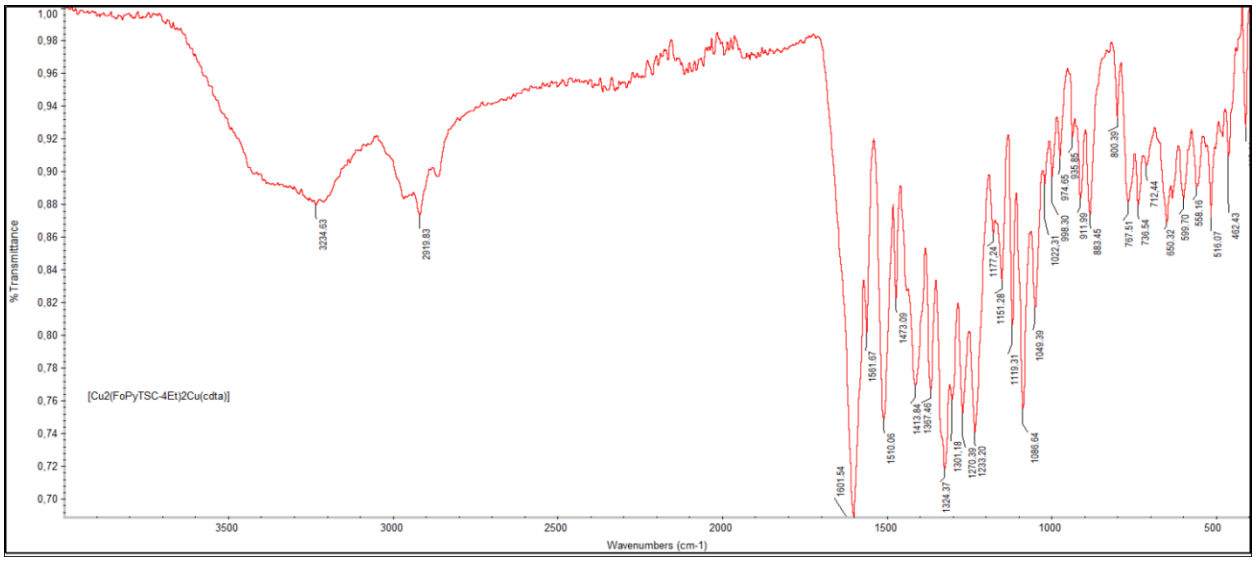


Figura A3.7. Spectrul IR al compusului coordinativ 7

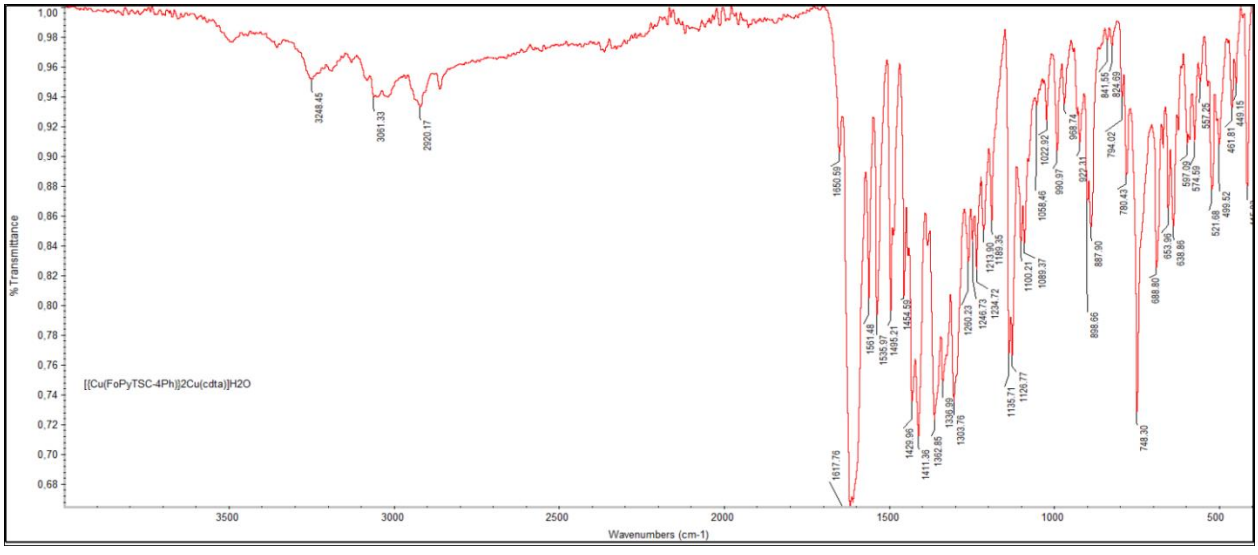


Figura A3.8. Spectrul IR al compusului coordinativ 8

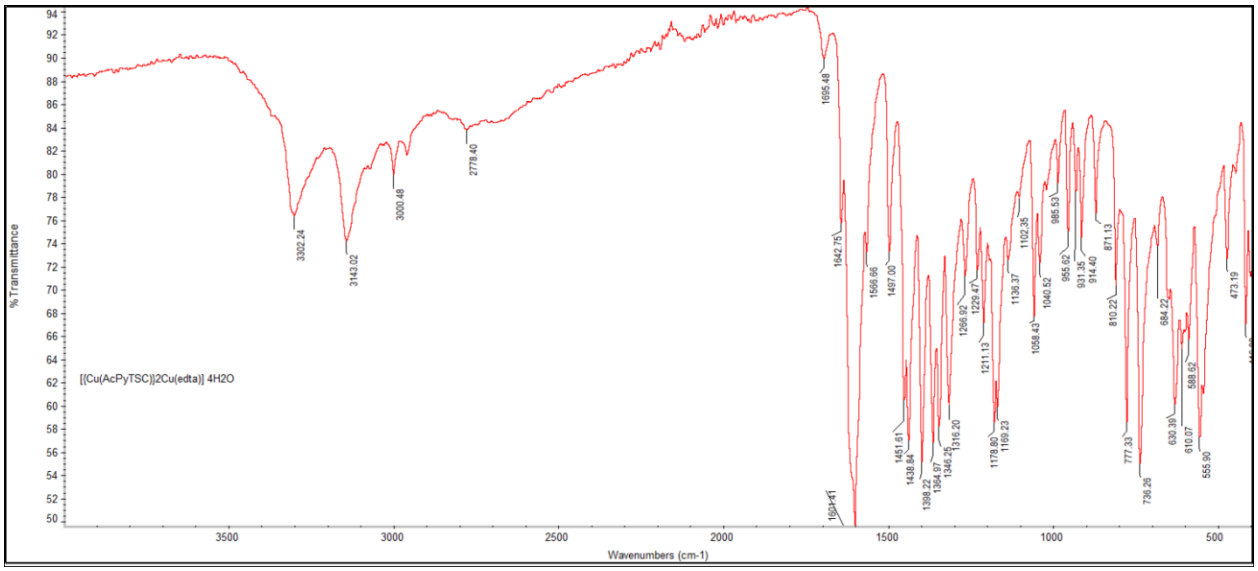


Figura A3.9. Spectrul IR al compusului coordinativ 9

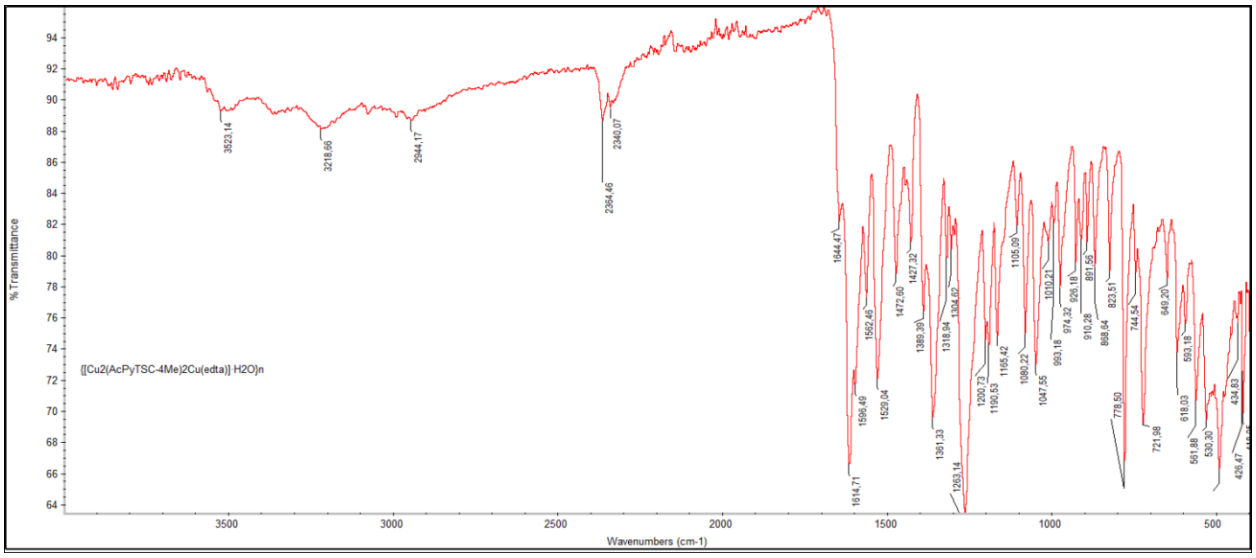


Figura A3.10. Spectrul IR al compusului coordinativ 10

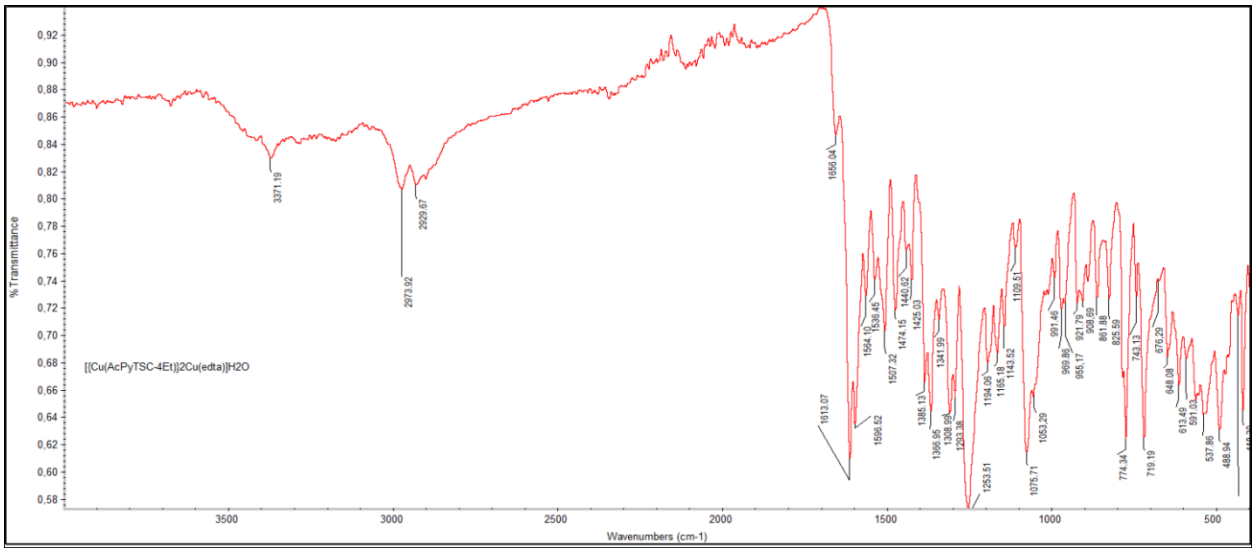


Figura A3.11. Spectrul IR al compusului coordinativ 11

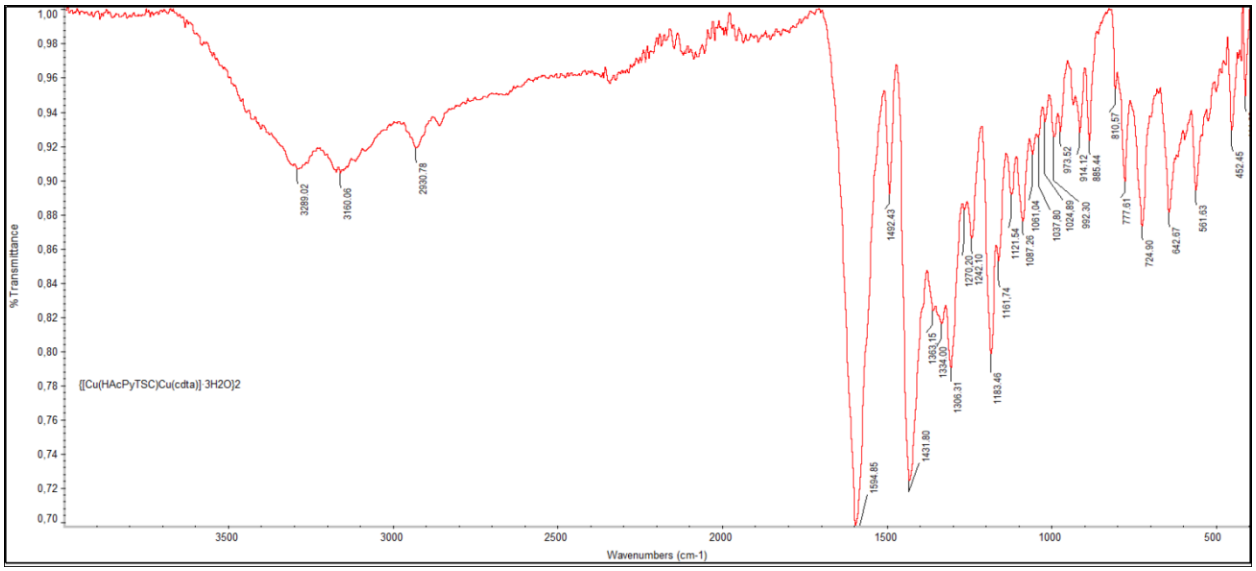


Figura A3.12. Spectrul IR al compusului coordinativ 12

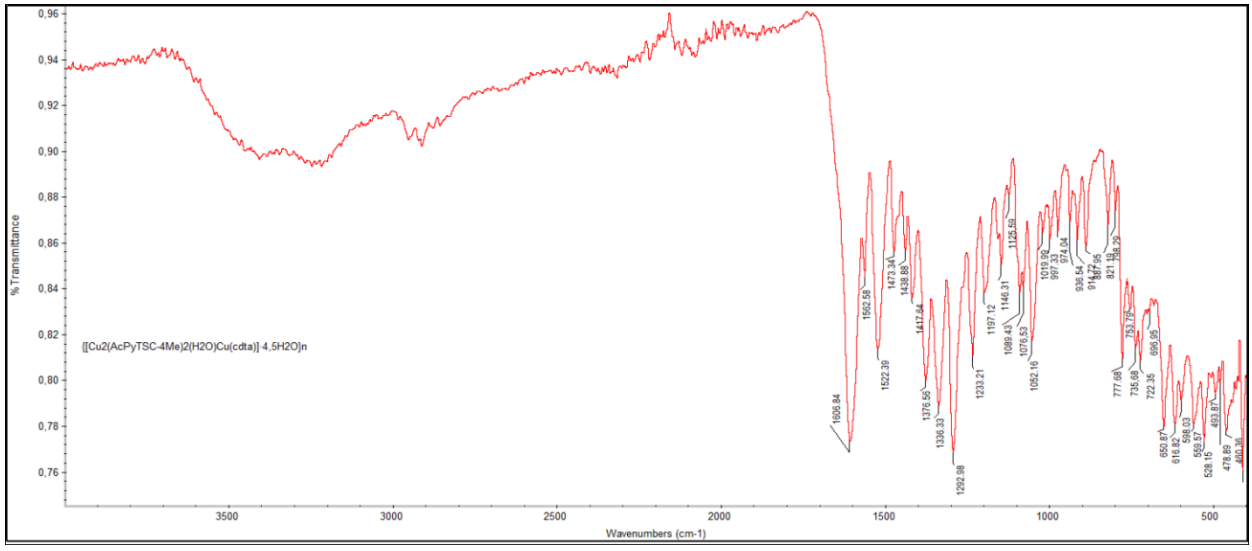


Figura A3.13. Spectrul IR al compusului coordinativ 13

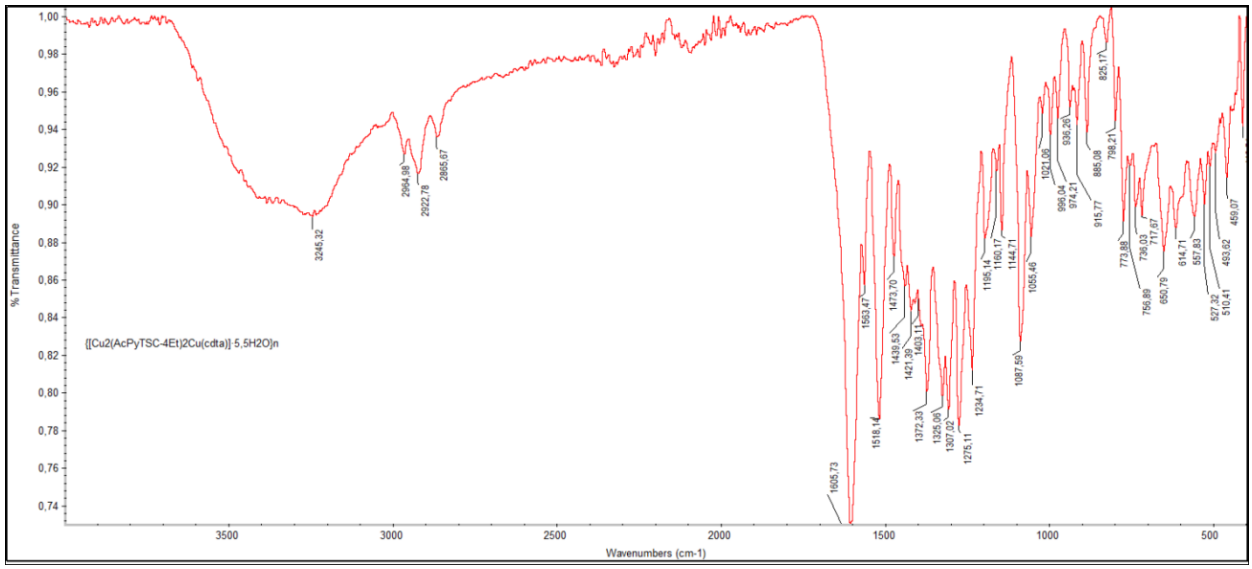


Figura A3.14. Spectrul IR al compusului coordinativ 14

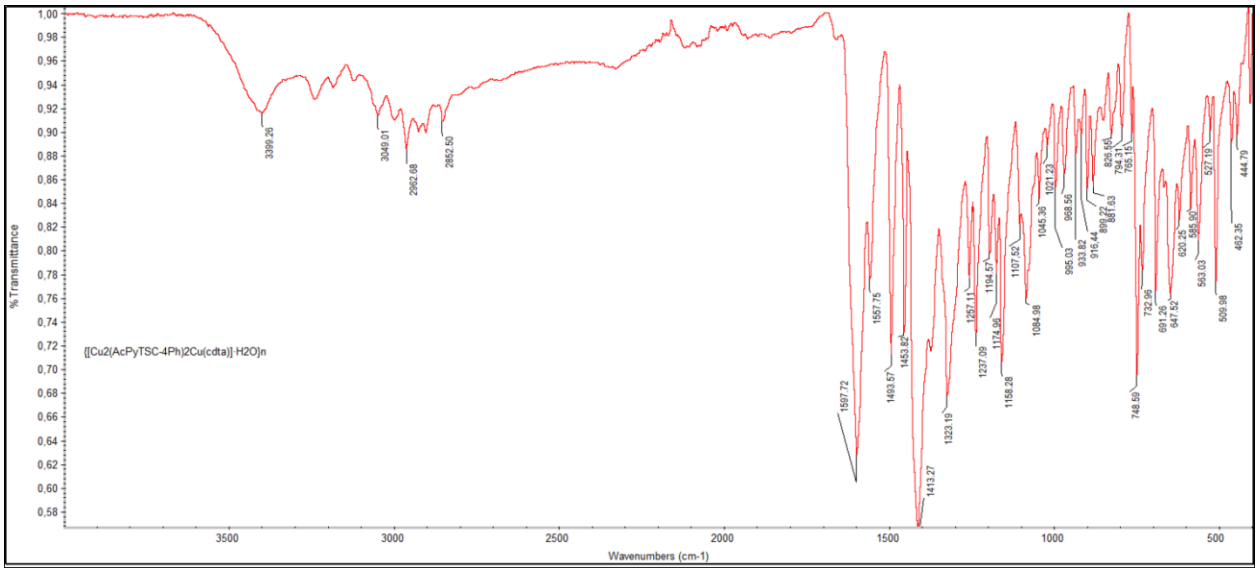


Figura A3.15. Spectrul IR al compusului coordinativ 15

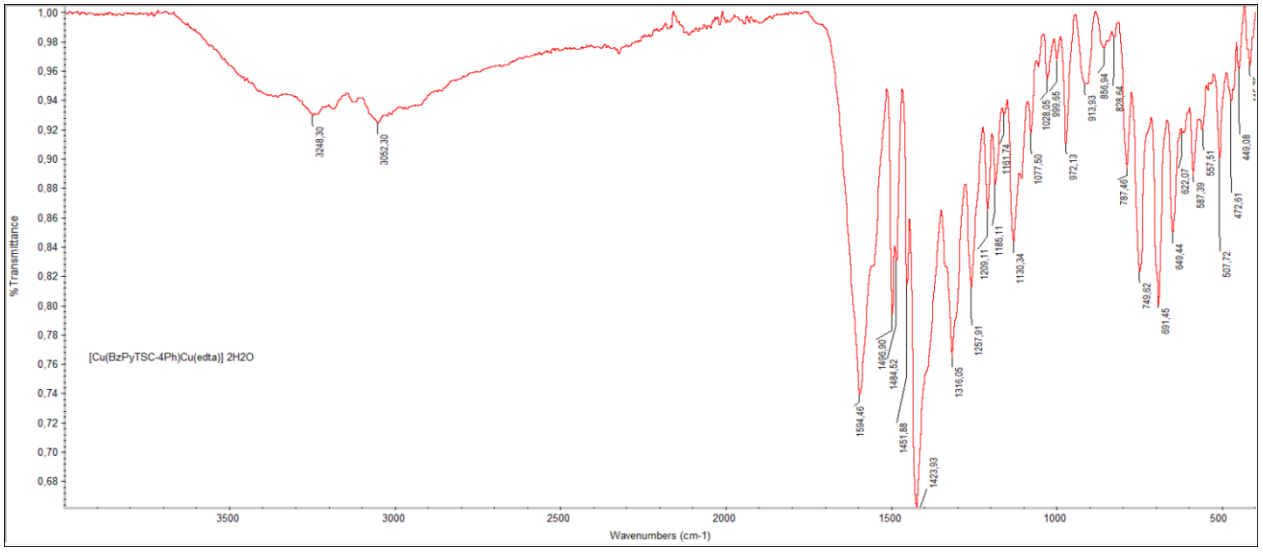


Figura A3.16. Spectrul IR al compusului coordinativ 16

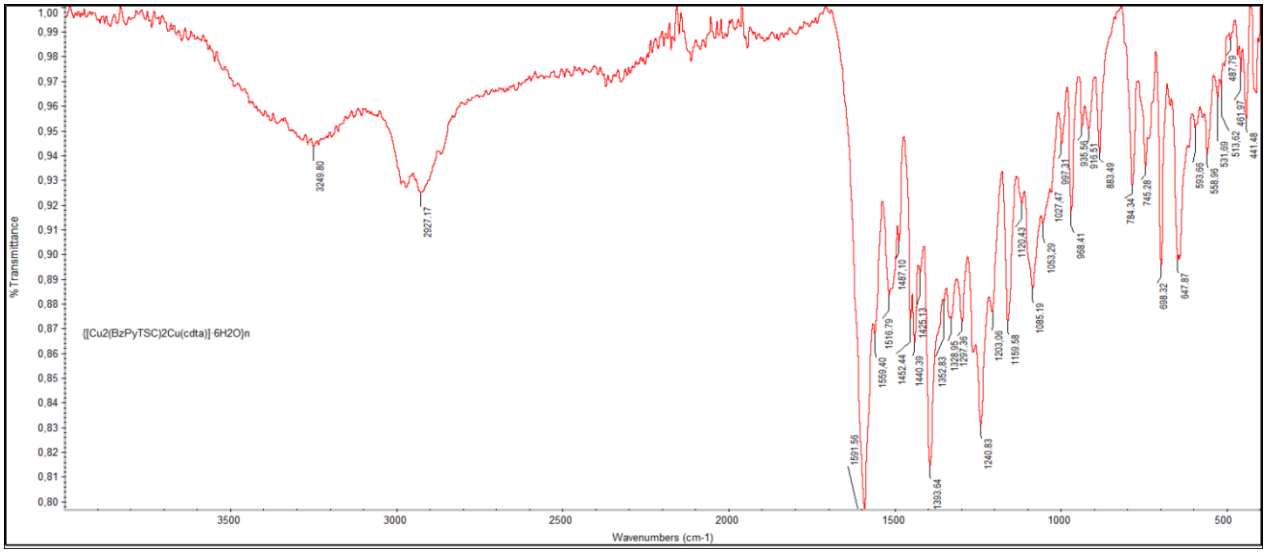


Figura A3.17. Spectrul IR al compusului coordinativ 17

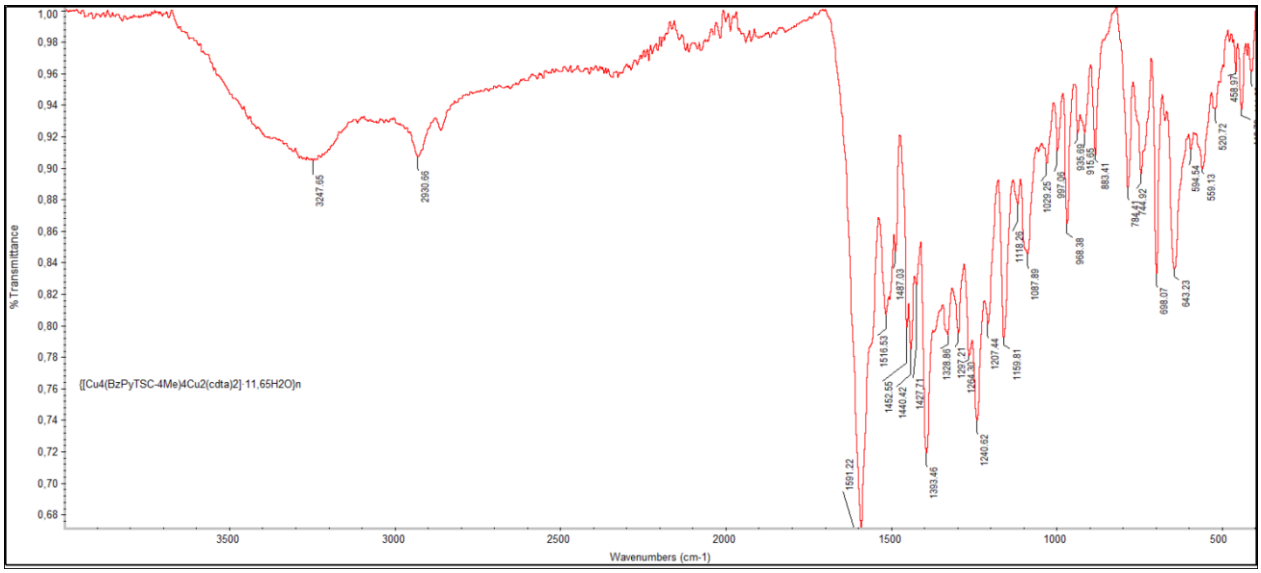


Figura A3.18. Spectrul IR al compusului coordinativ 18

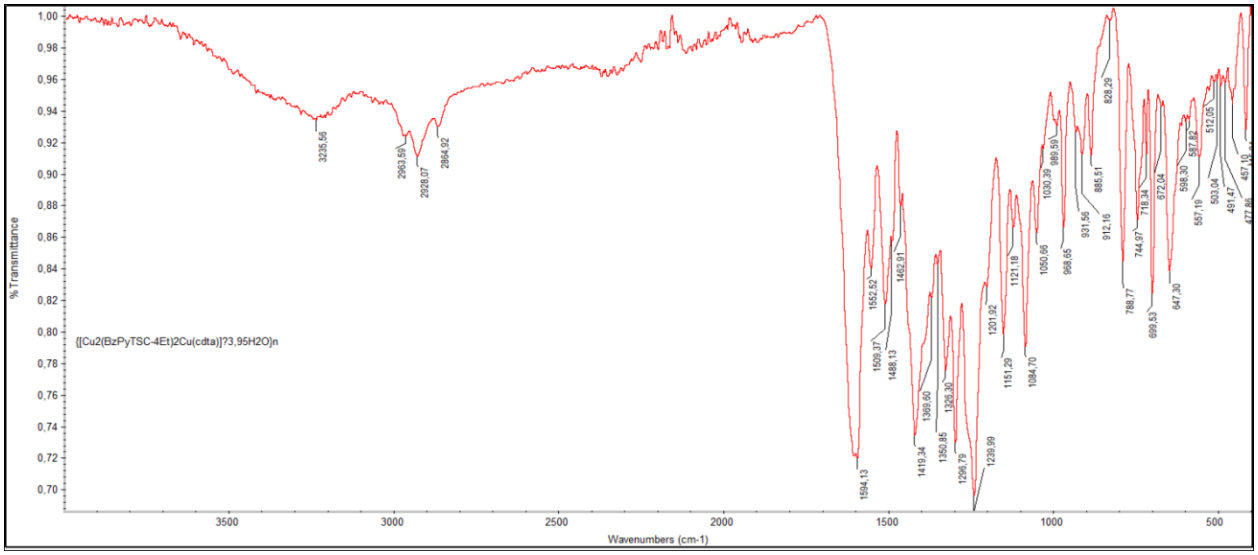


Figura A3.19. Spectrul IR al compusului coordinativ 19

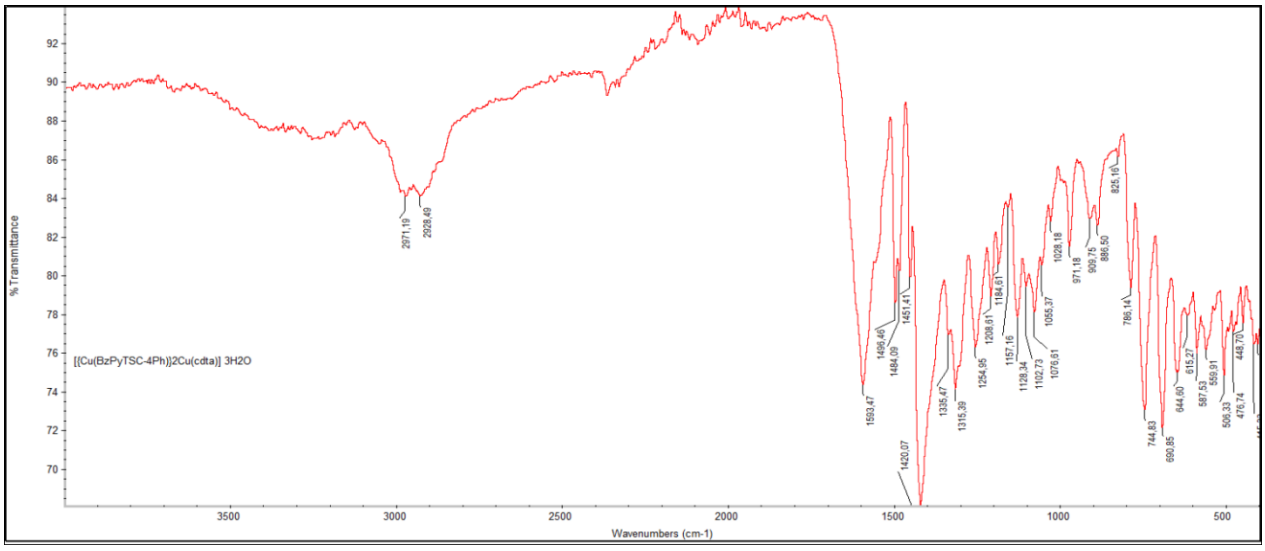


Figura A3.20. Spectrul IR al compusului coordinativ 20

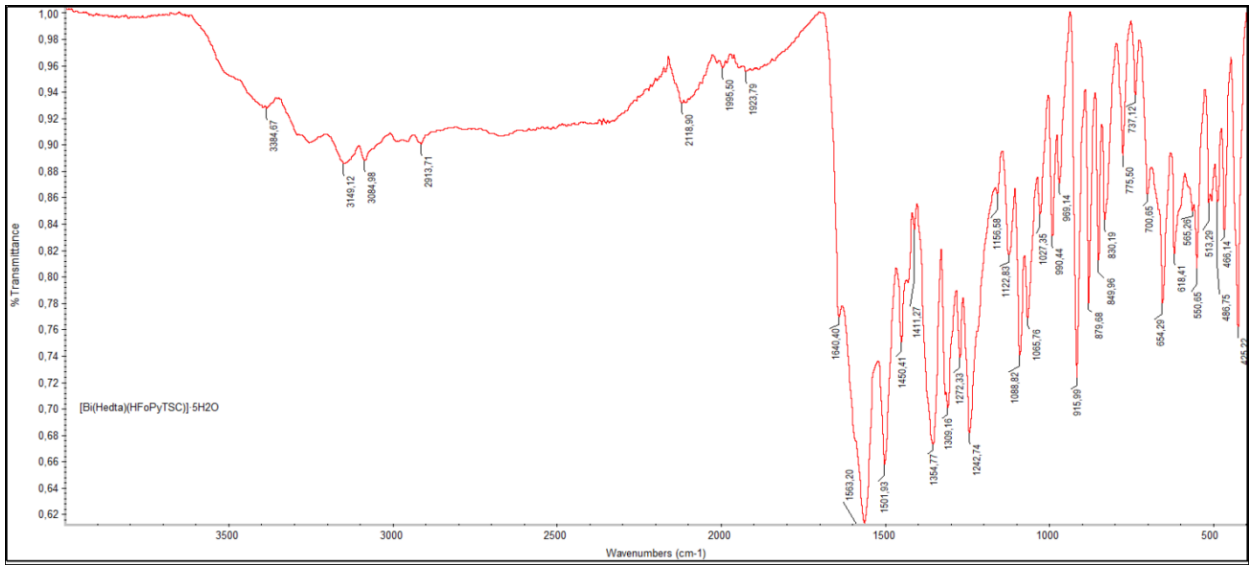


Figura A3.21. Spectrul IR al compusului coordinativ 21

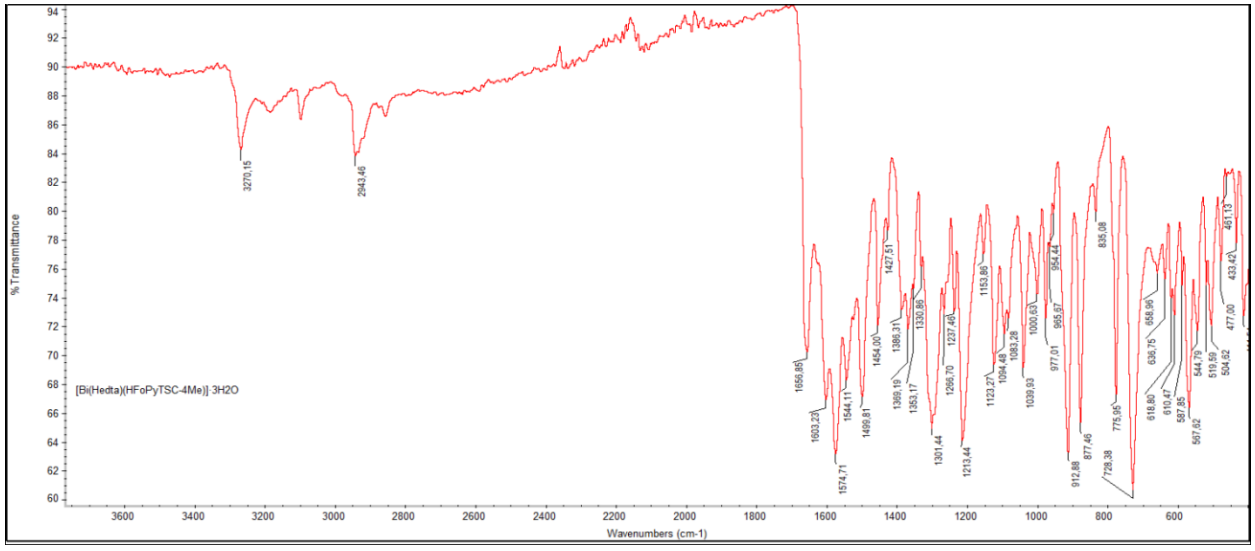


Figura A3.22. Spectrul IR al compusului coordinativ 22

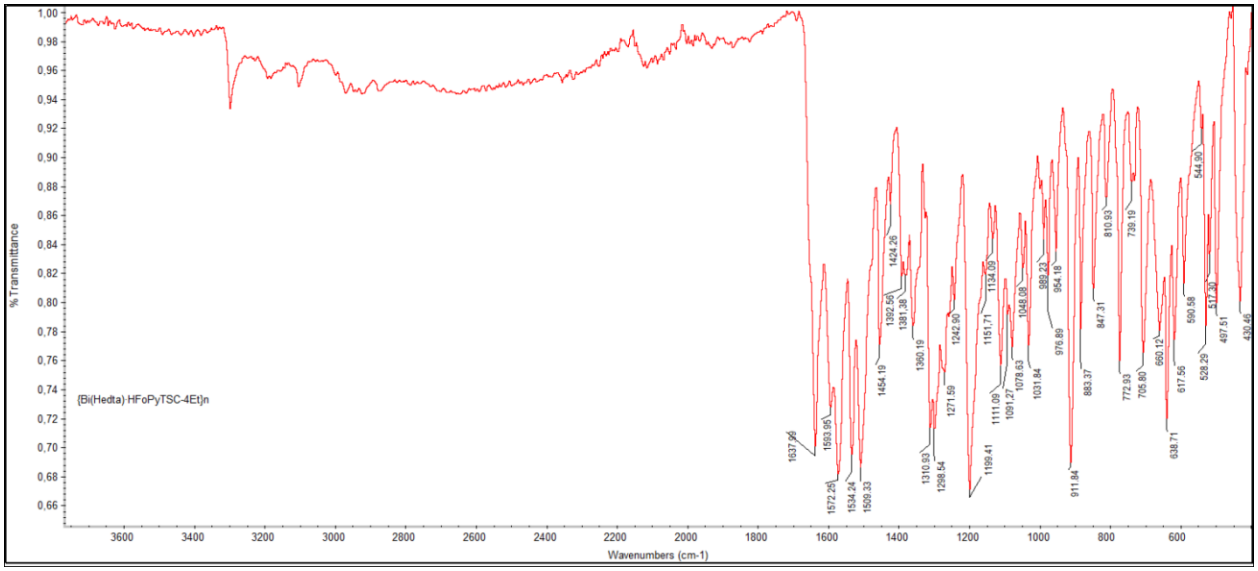


Figura A3.23. Spectrul IR al compusului coordinativ 23

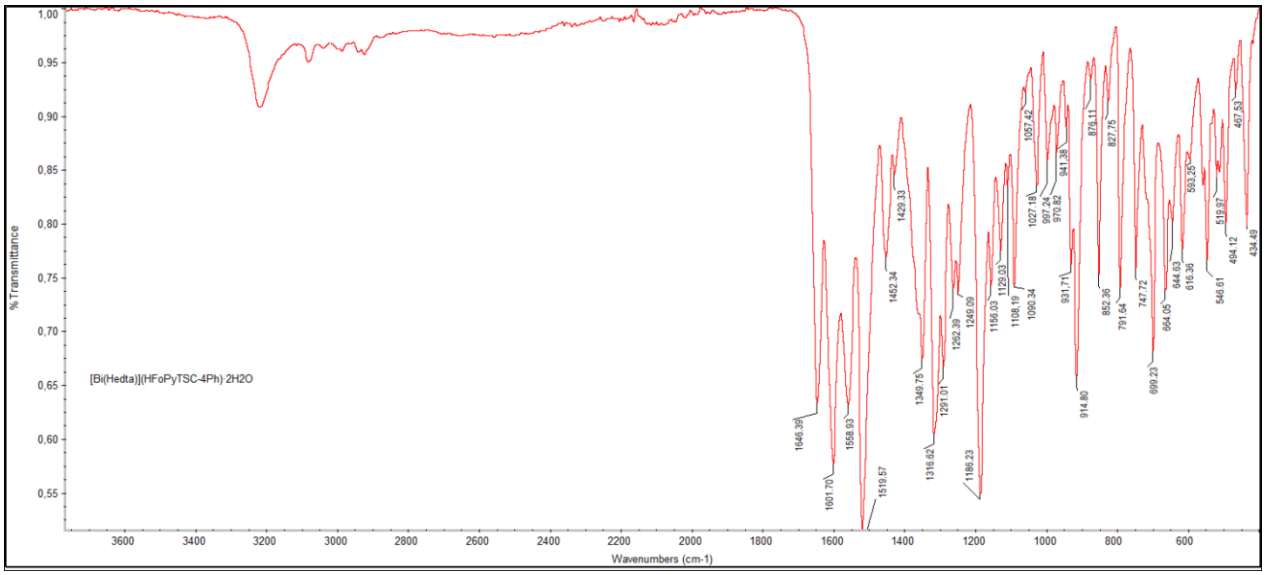


Figura A3.24. Spectrul IR al compusului coordinativ 24

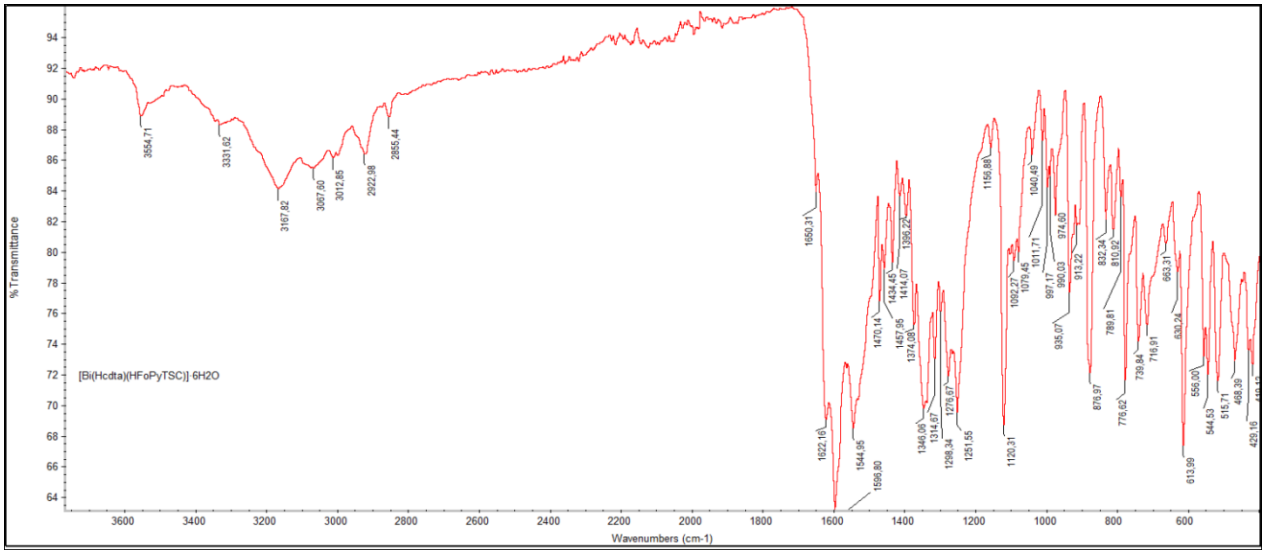


Figura A3.25. Spectrul IR al compusului coordinativ 25

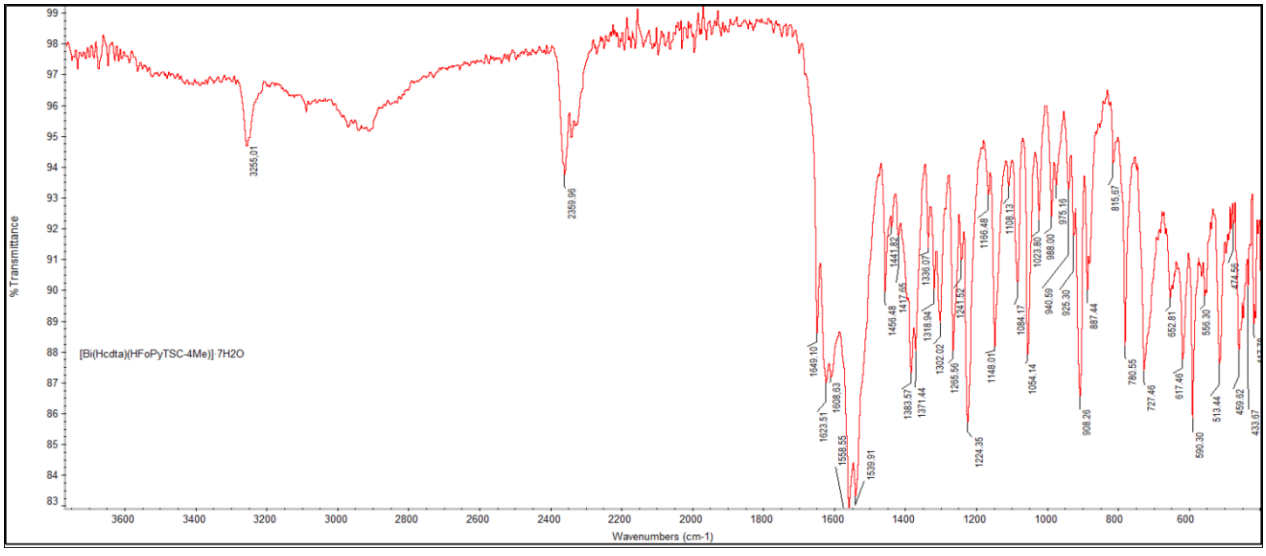


Figura A3.26. Spectrul IR al compusului coordinativ 26

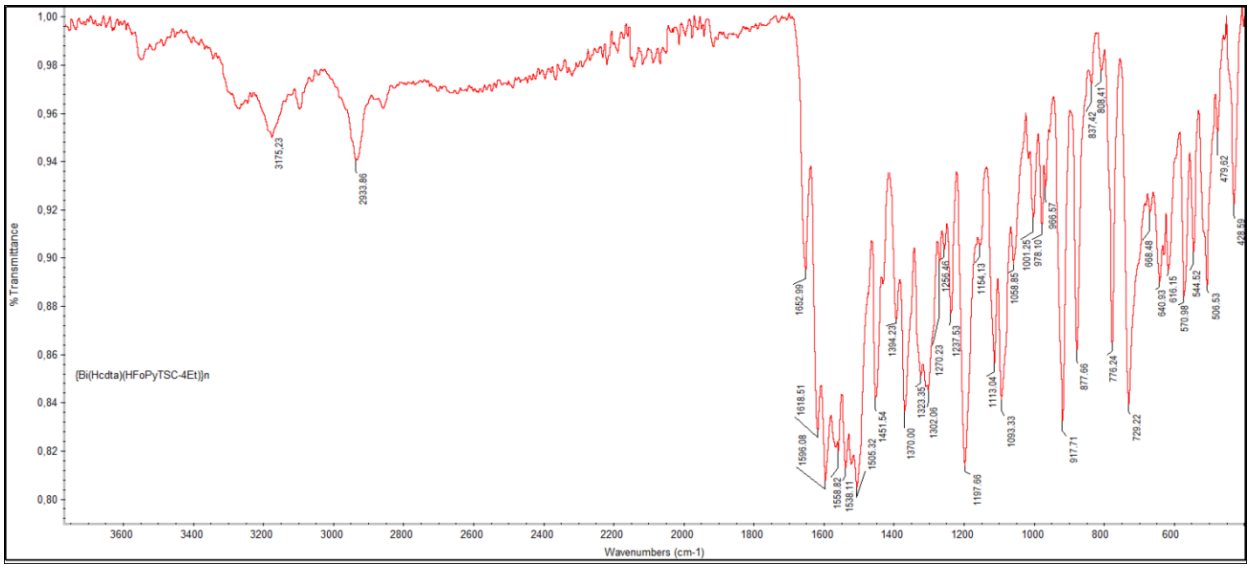


Figura A3.27. Spectrul IR al compusului coordinativ 27

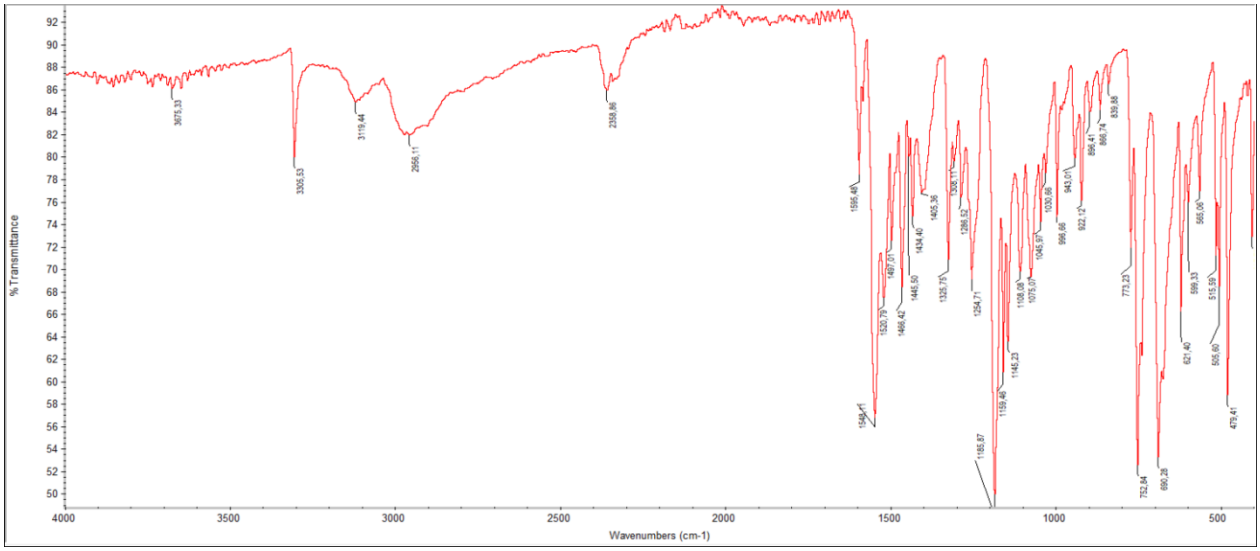


Figura A3.28. Spectrul IR al compusului coordinativ 28

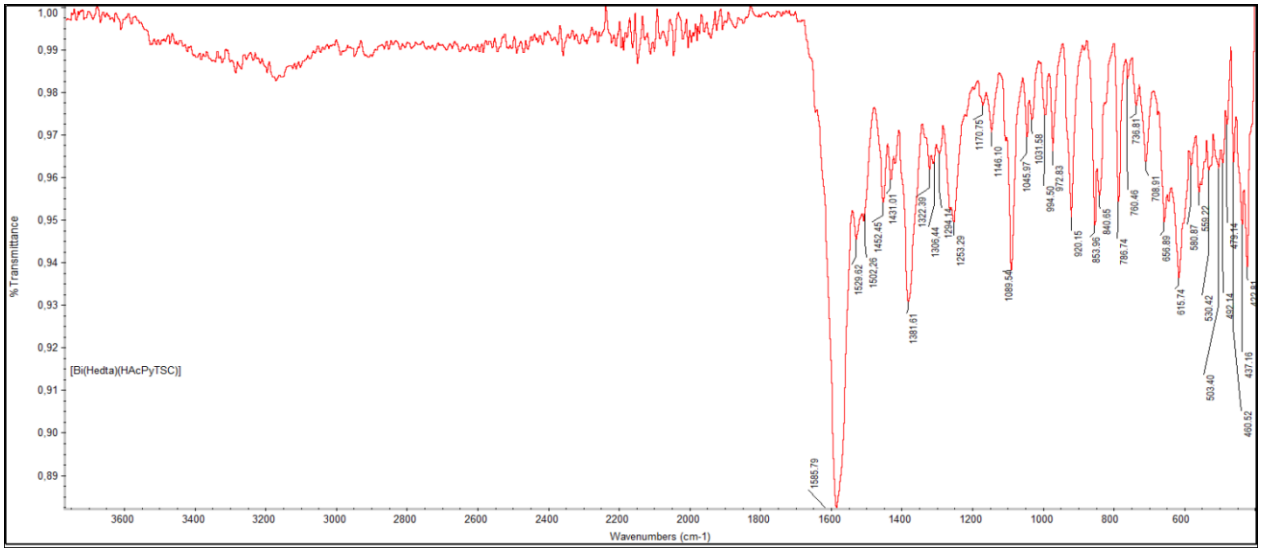


Figura A3.29. Spectrul IR al compusului coordinativ 29

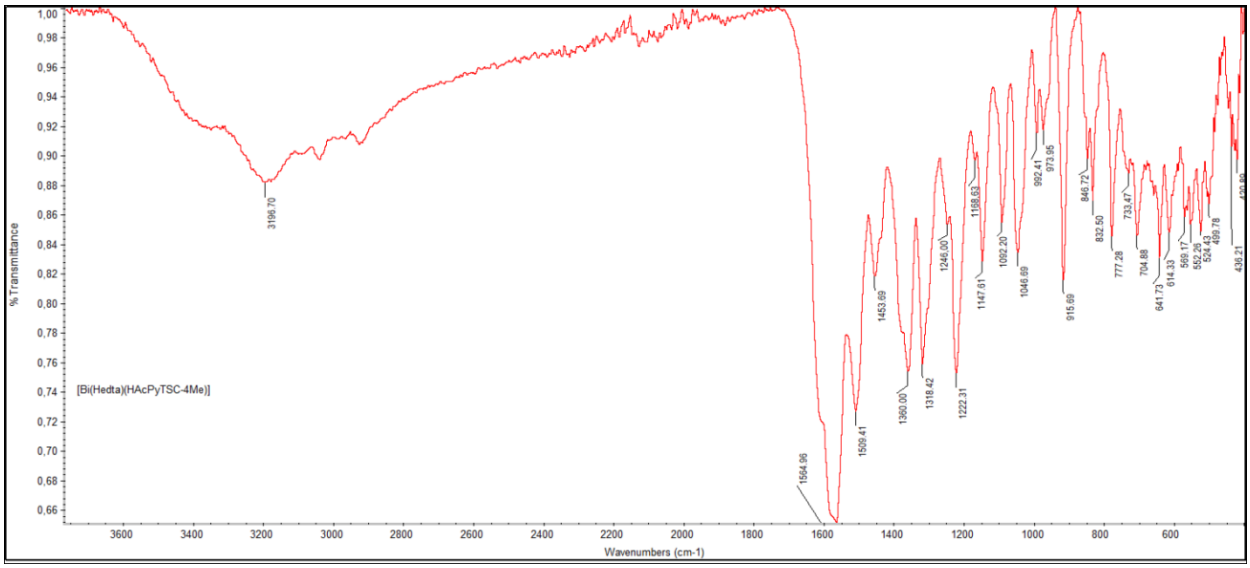


Figura A3.30. Spectrul IR al compusului coordinativ 30

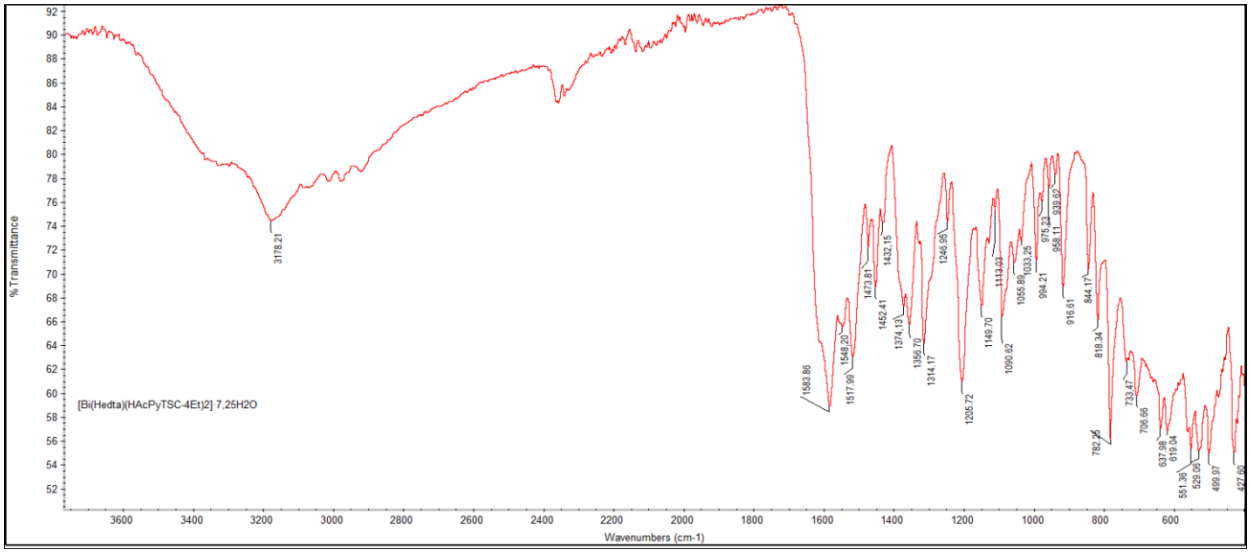


Figura A3.31. Spectrul IR al compusului coordinativ 31

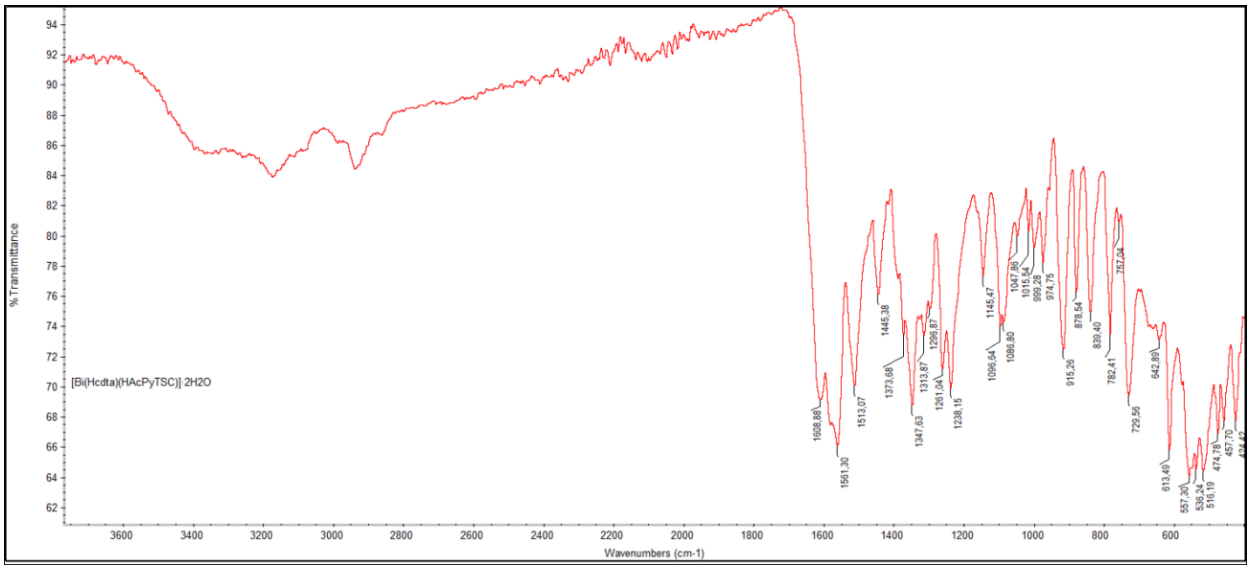


Figura A3.32. Spectrul IR al compusului coordinativ 32

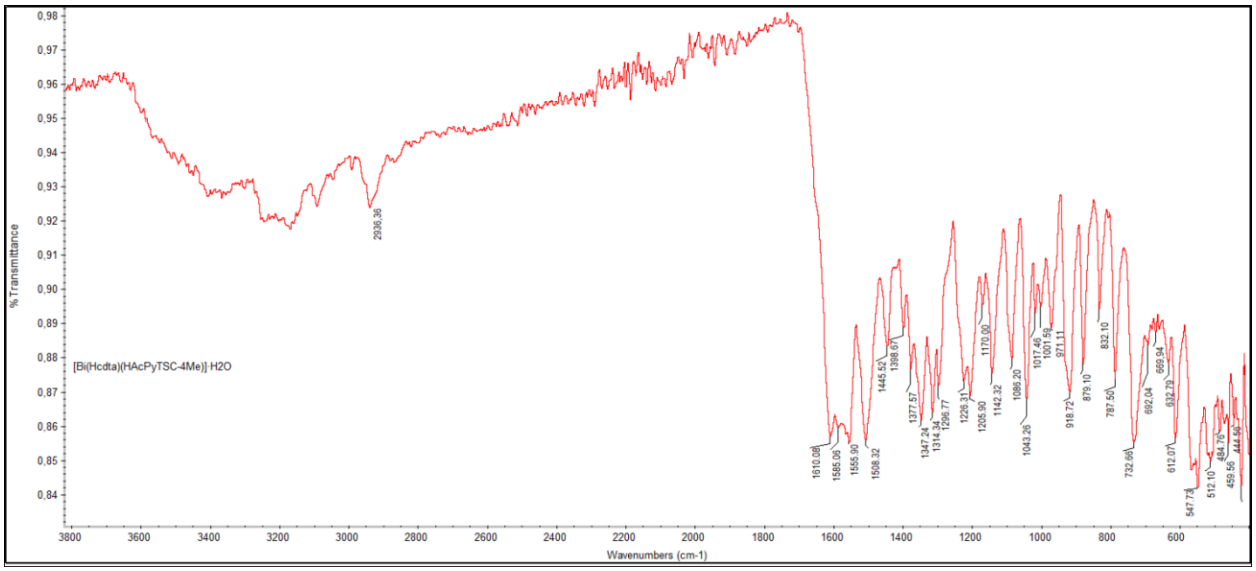


Figura A3.33. Spectrul IR al compusului coordinativ 33

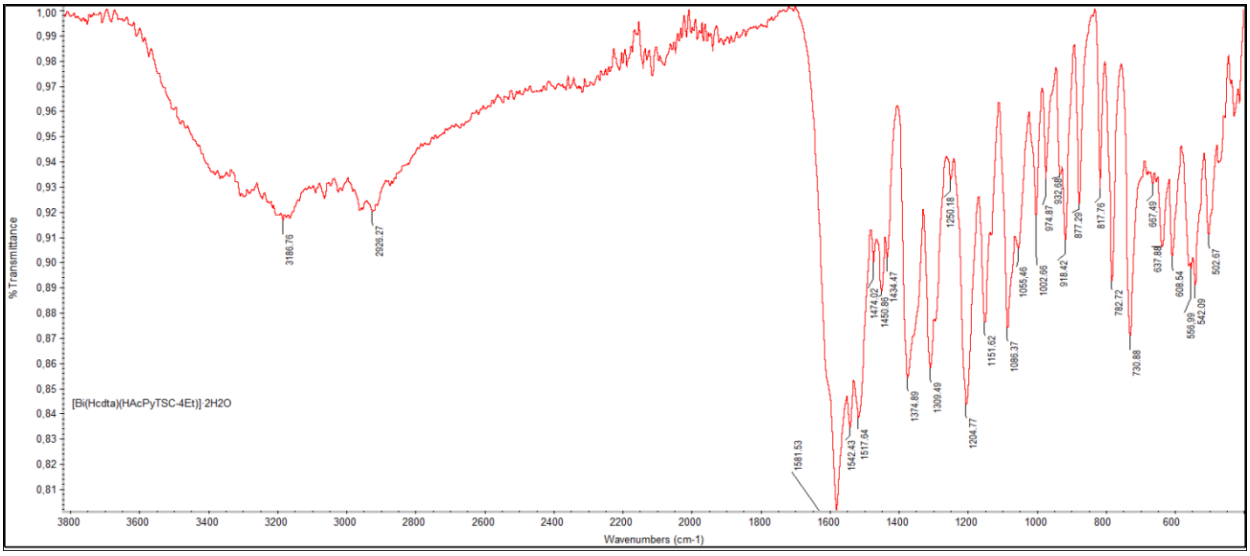


Figura A3.34. Spectrul IR al compusului coordinativ 34

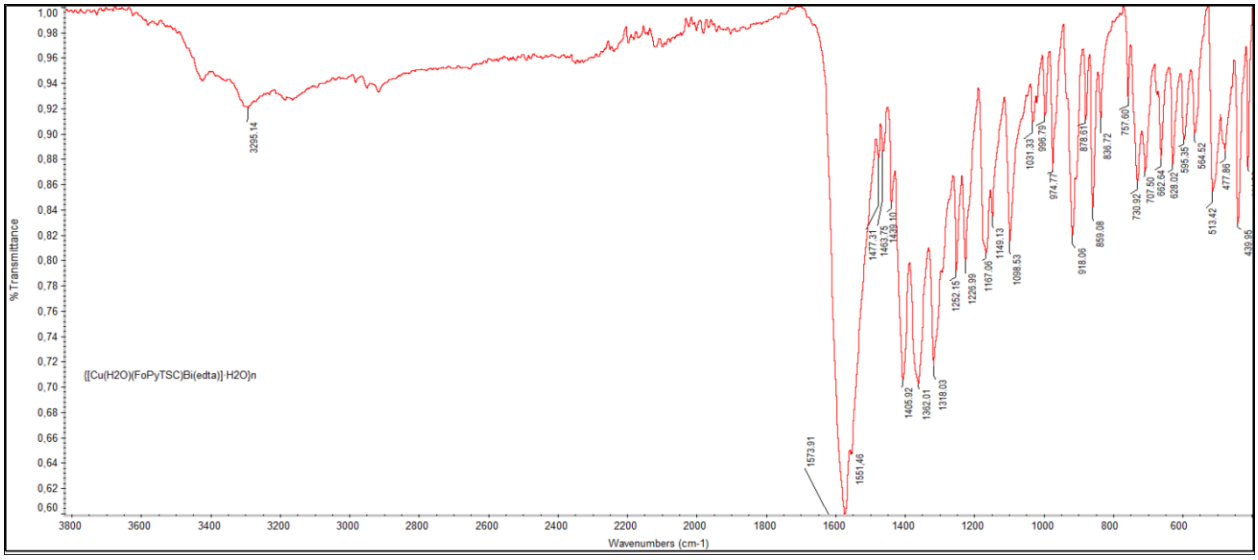


Figura A3.35. Spectrul IR al compusului coordinativ 35

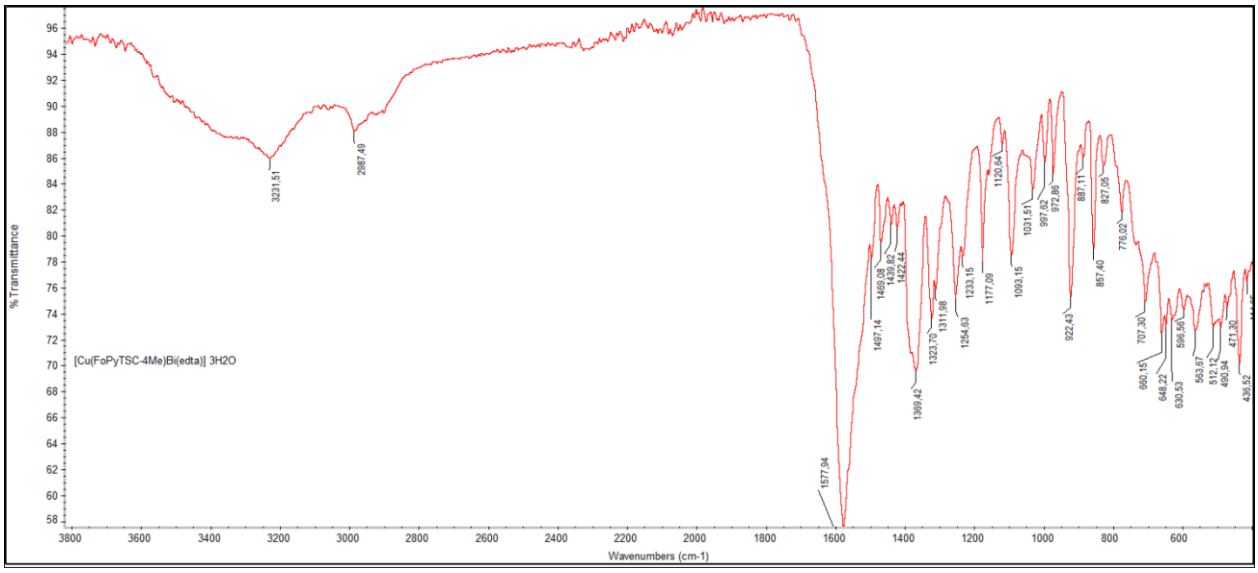


Figura A3.36. Spectrul IR al compusului coordinativ 36

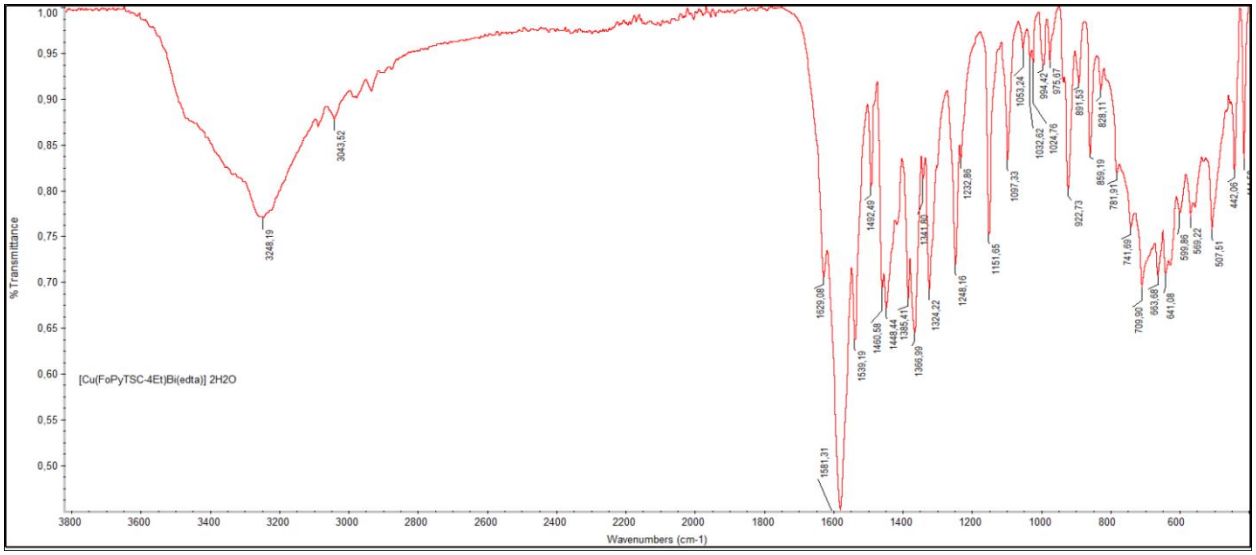


Figura A3.37. Spectrul IR al compusului coordinativ 37

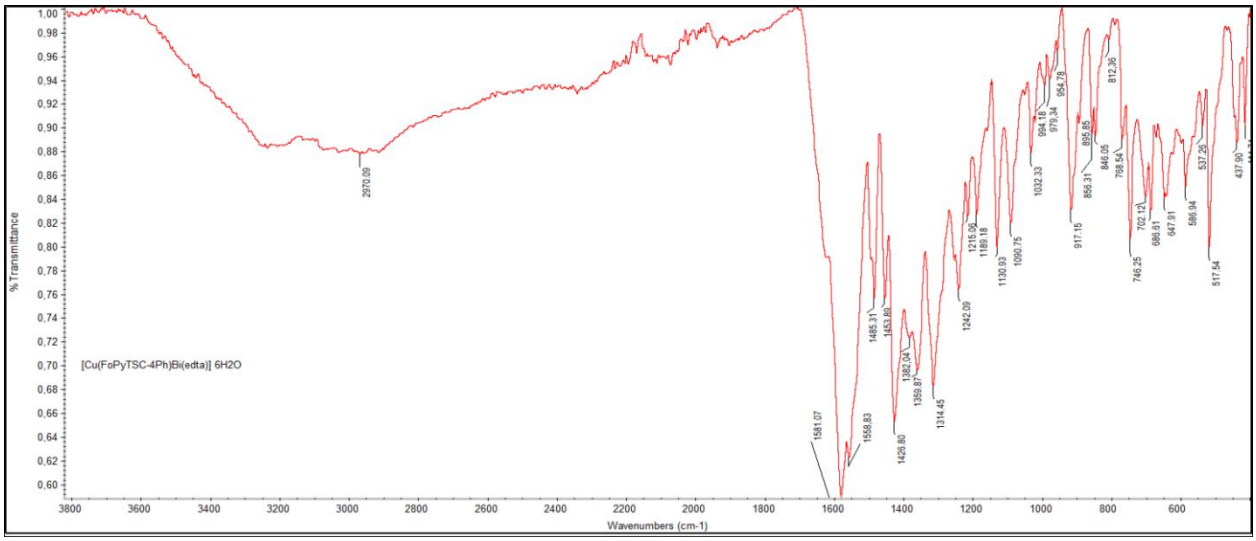


Figura A3.38. Spectrul IR al compusului coordinativ 38

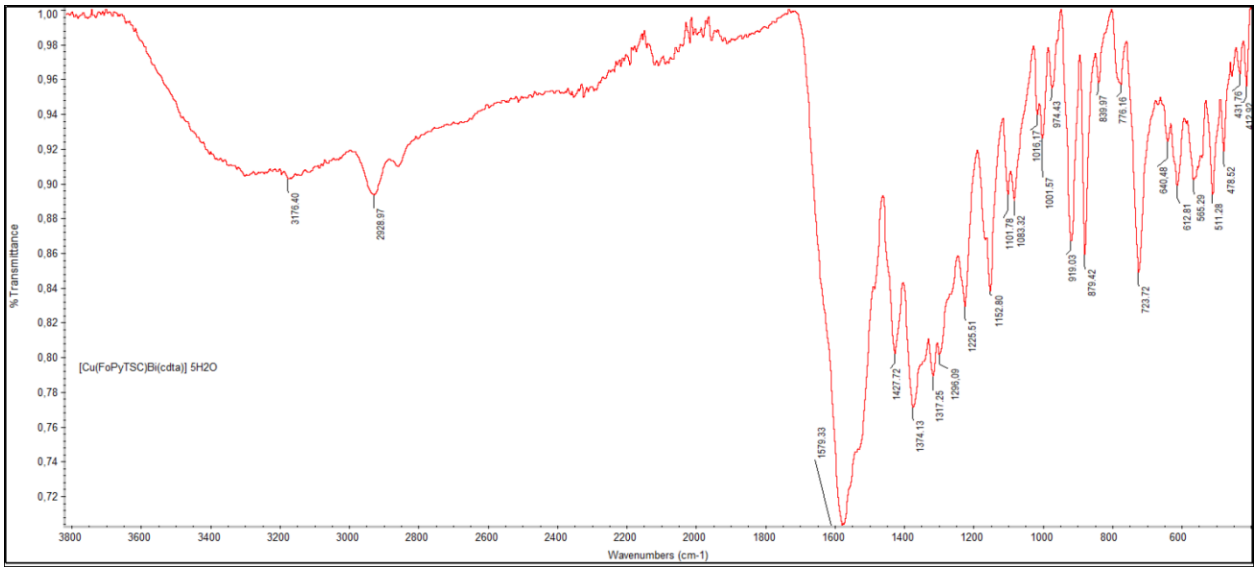


Figura A3.39. Spectrul IR al compusului coordinativ 39

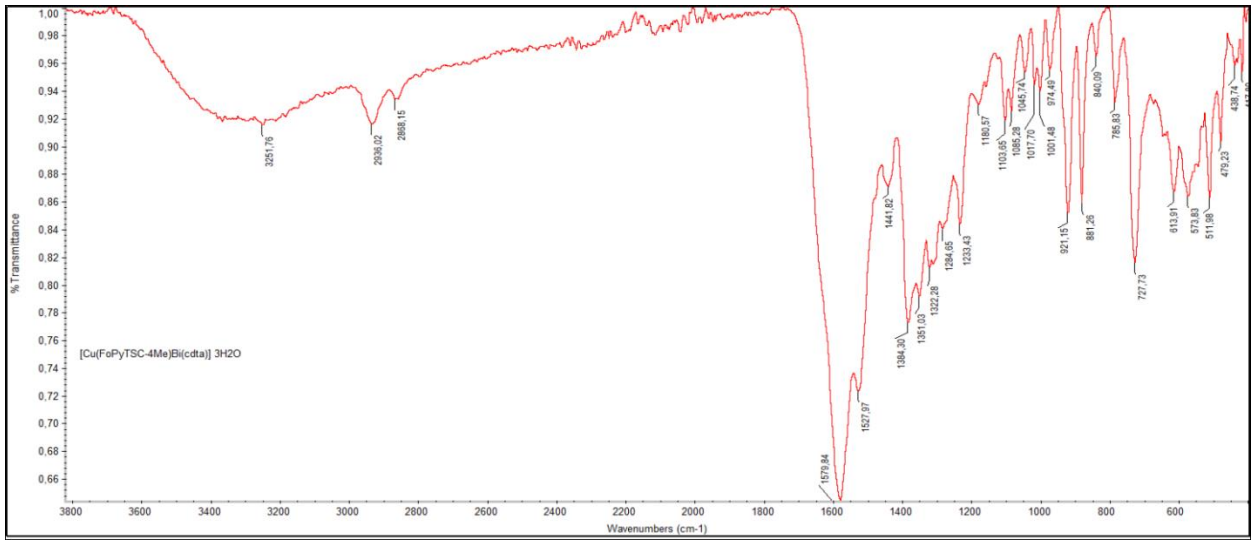


Figura A3.40. Spectrul IR al compusului coordinativ 41

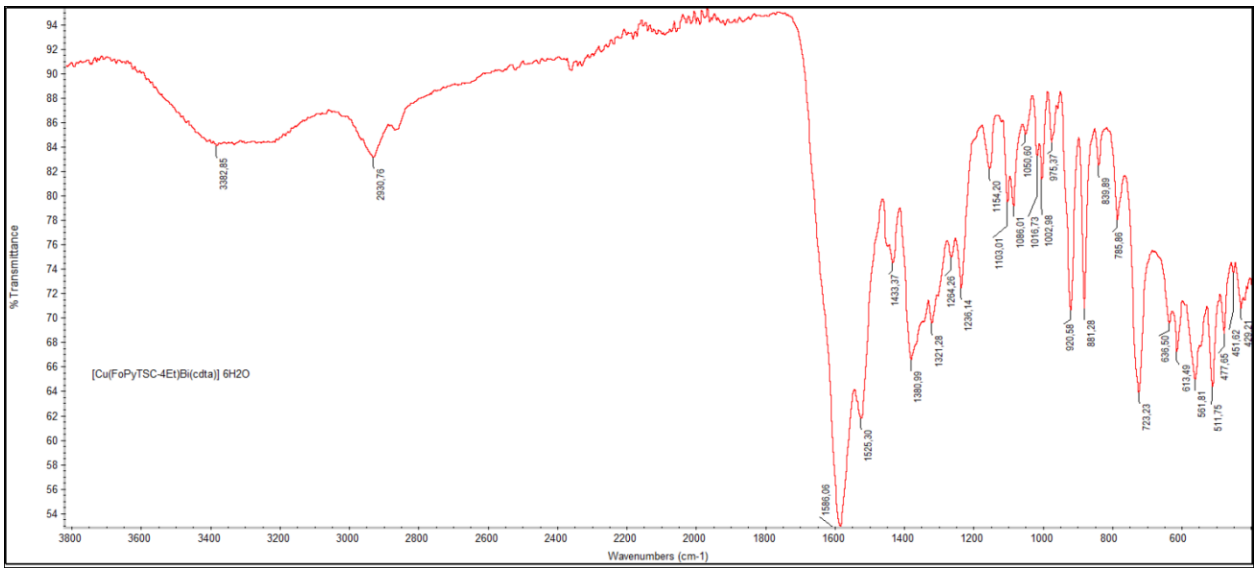


Figura A3.41. Spectrul IR al compusului coordinativ 41

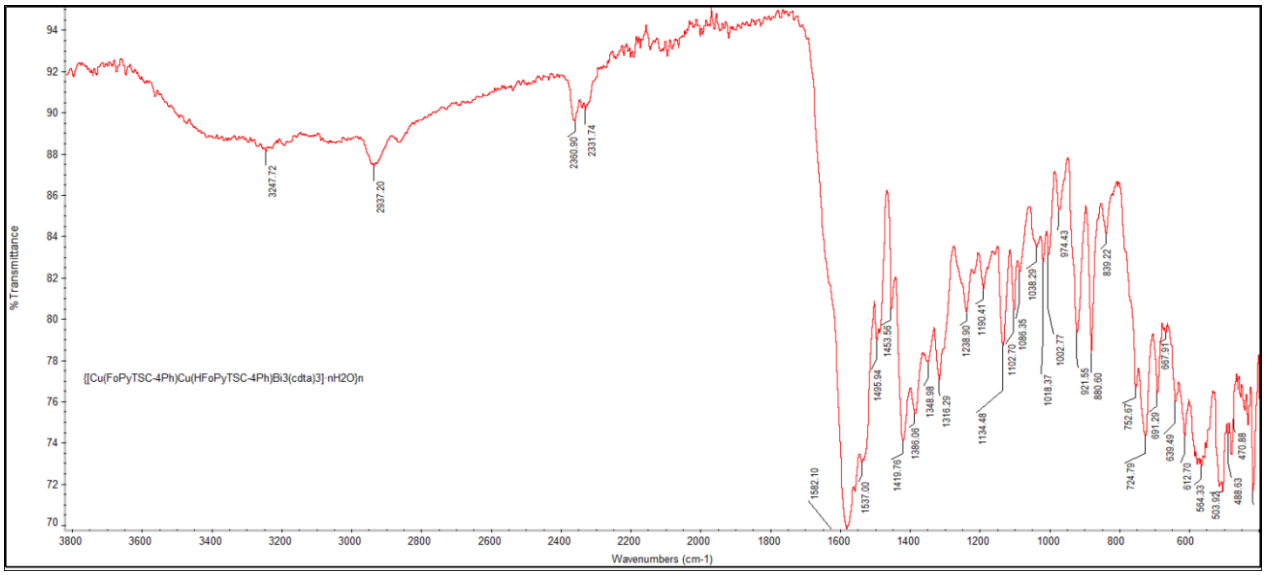


Figura A3.42. Spectrul IR al compusului coordinativ 42

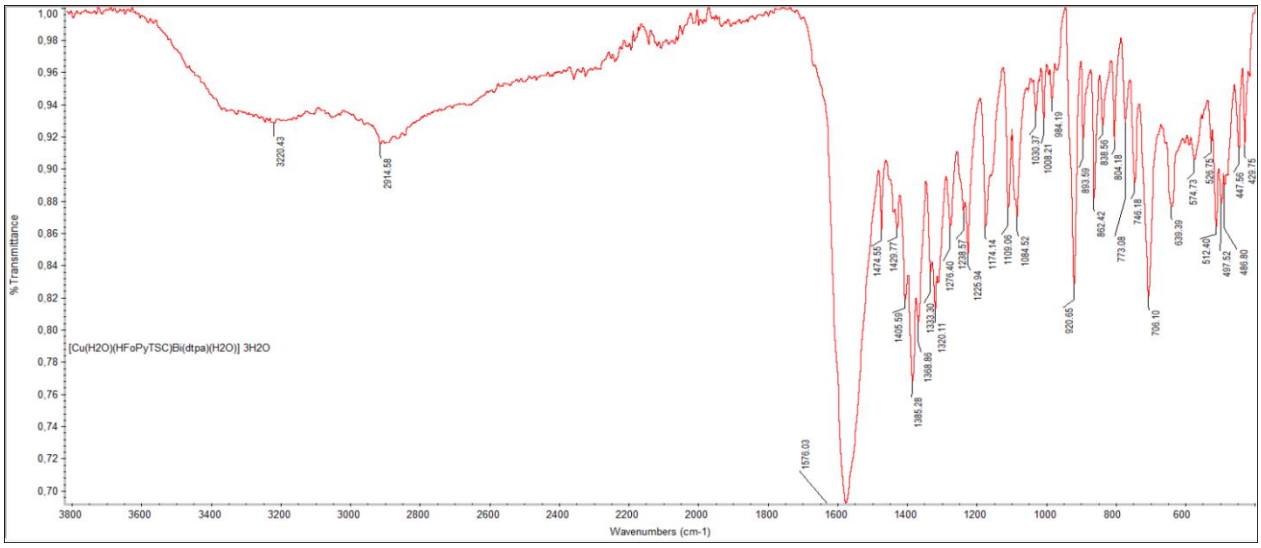


Figura A3.43. Spectrul IR al compusului coordinativ 43

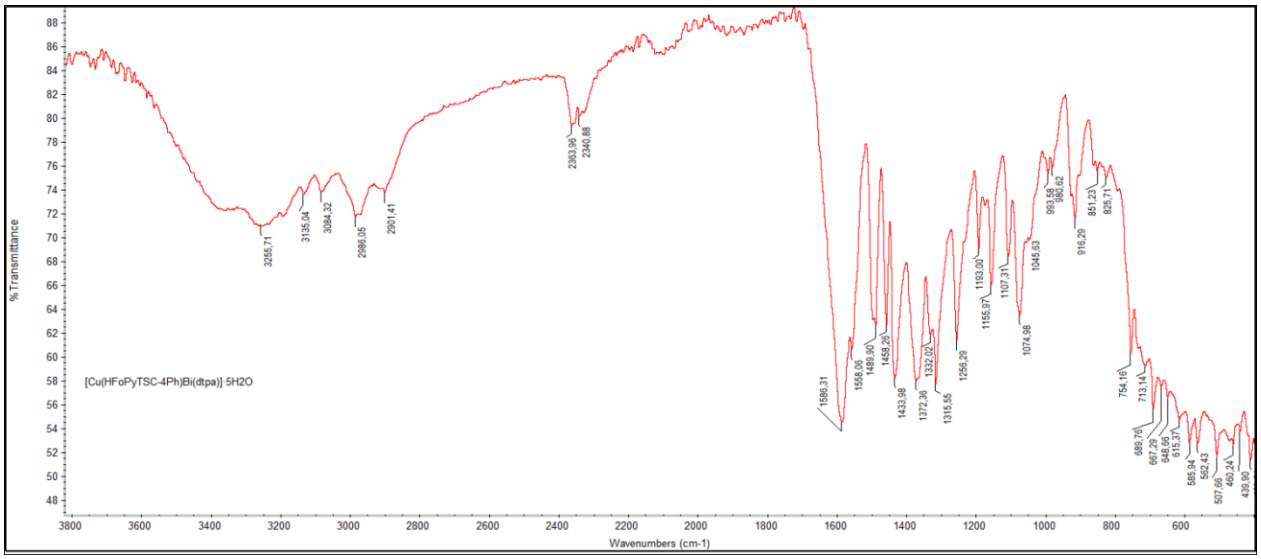


Figura A3.44. Spectrul IR al compusului coordinativ 44

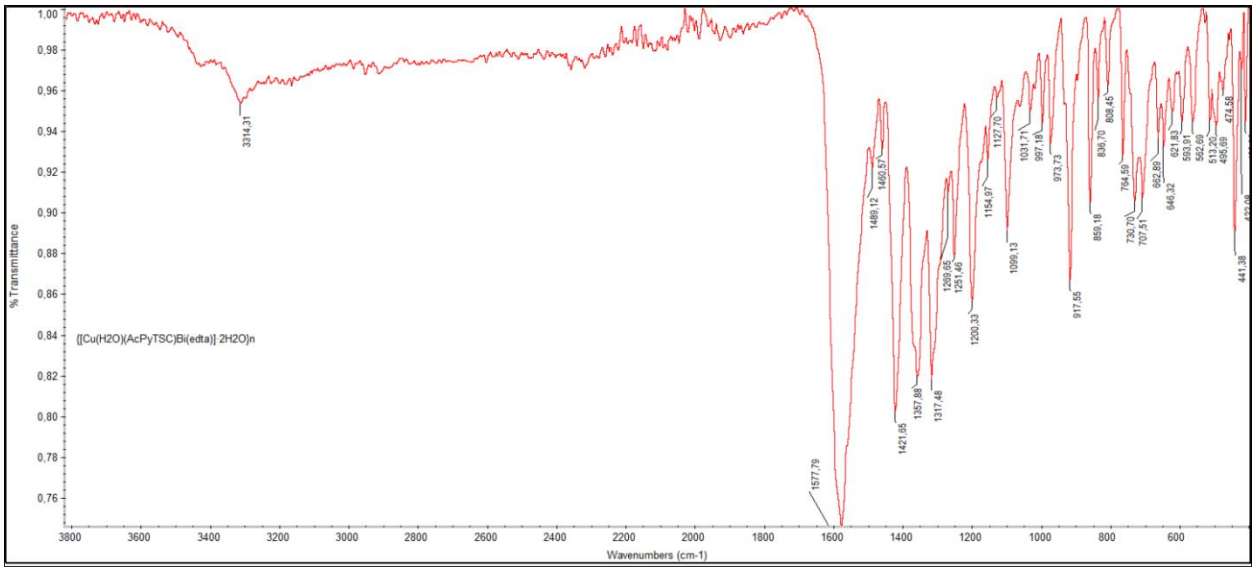


Figura A3.45. Spectrul IR al compusului coordinativ 45

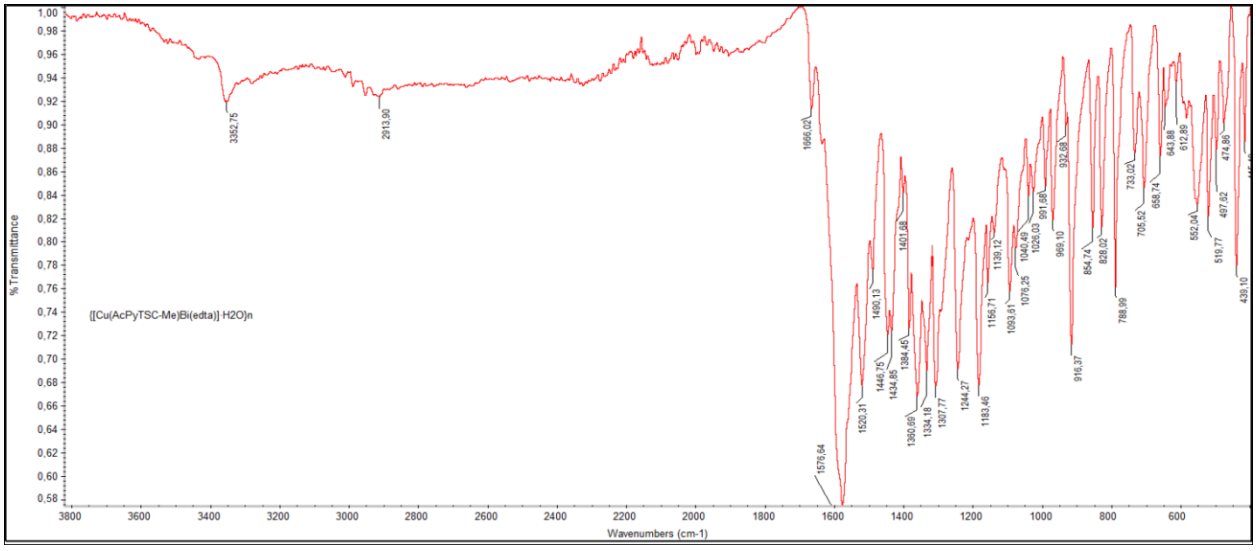


Figura A3.46. Spectrul IR al compusului coordinativ 46

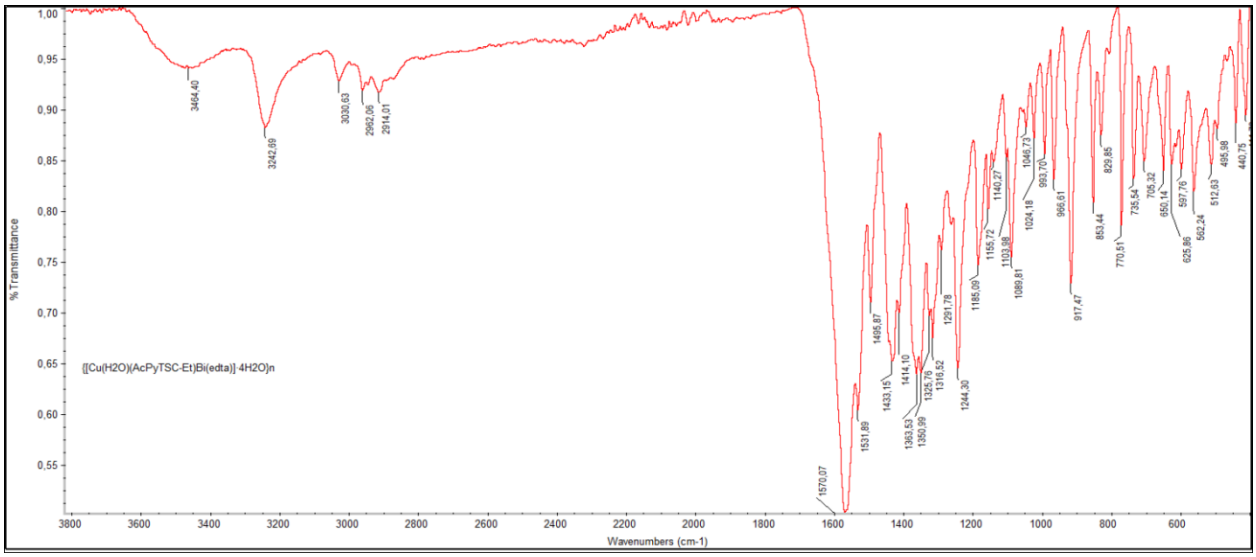


Figura A3.47. Spectrul IR al compusului coordinativ 47

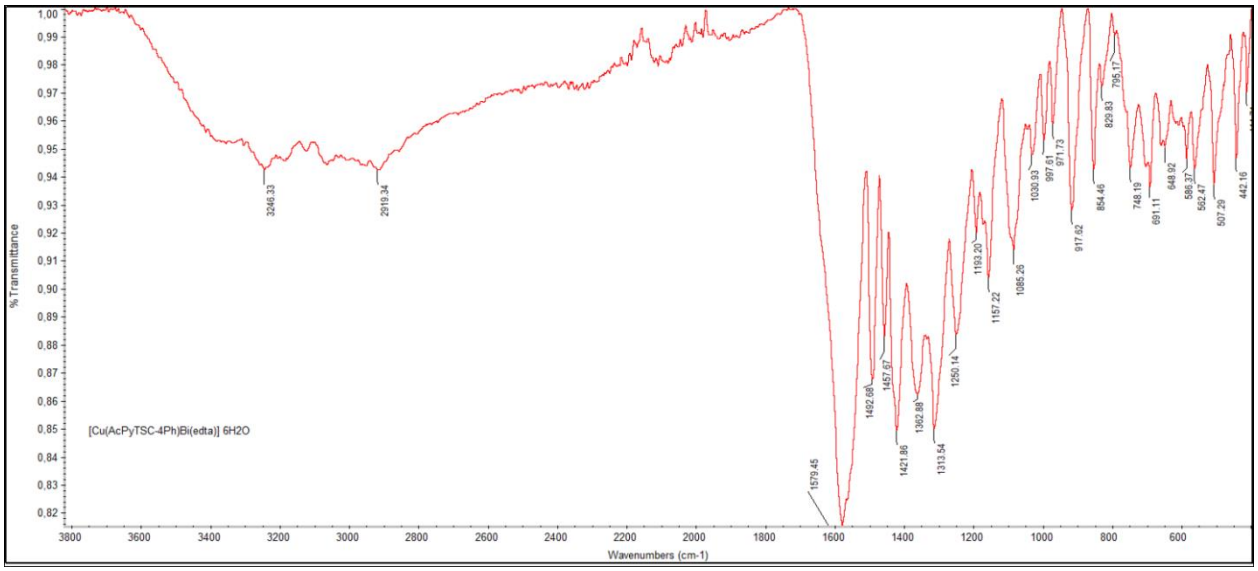


Figura A3.48. Spectrul IR al compusului coordinativ 48

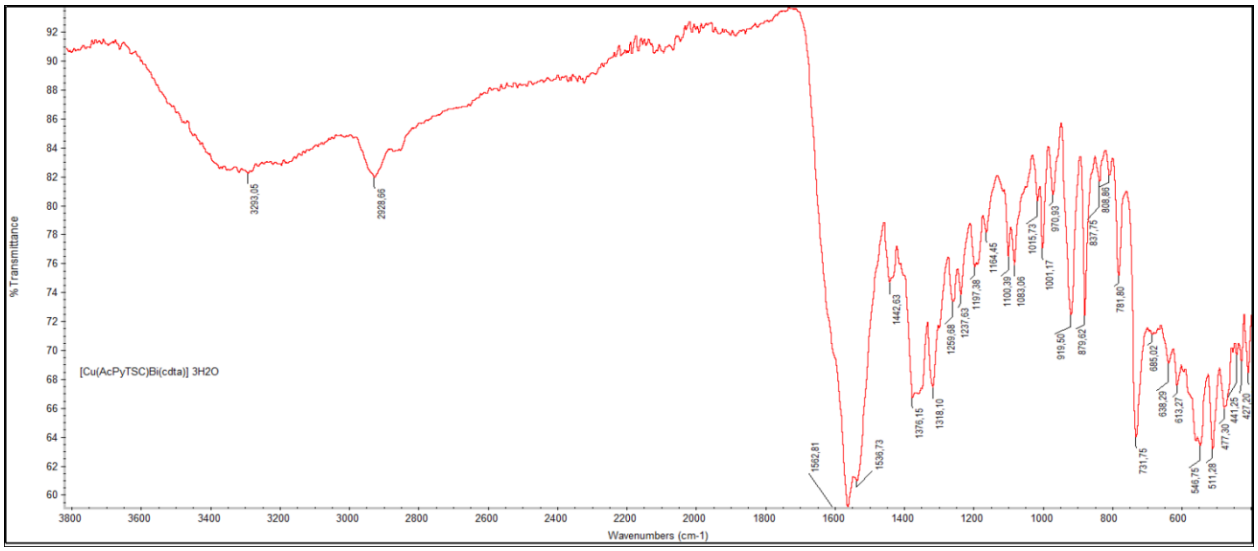


Figura A3.49. Spectrul IR al compusului coordinativ 49

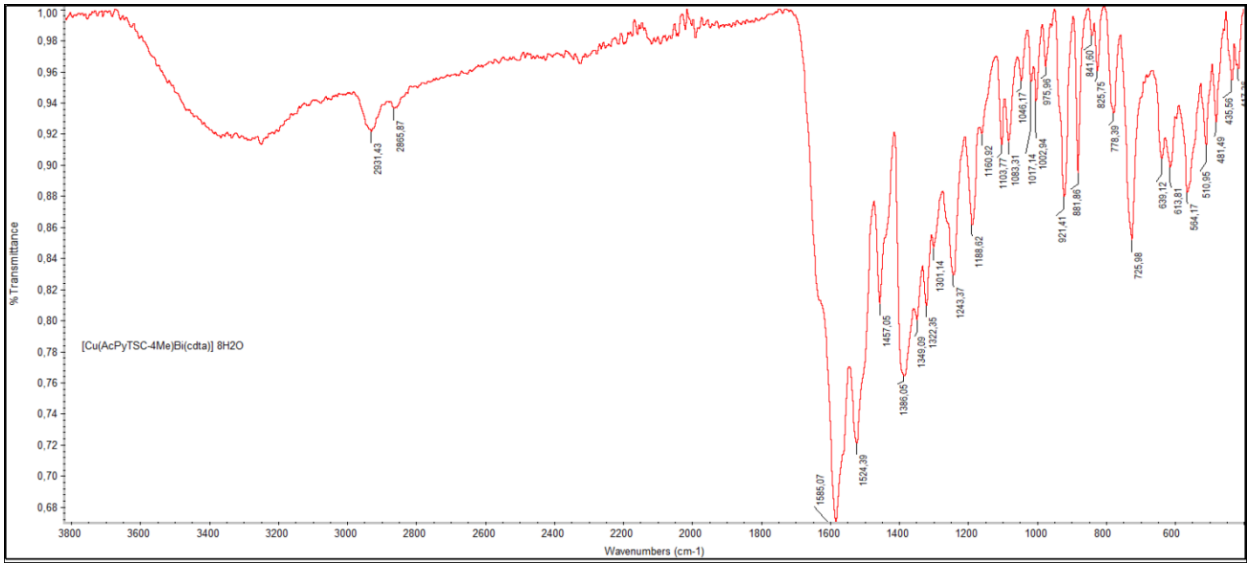


Figura A3.50. Spectrul IR al compusului coordinativ 50

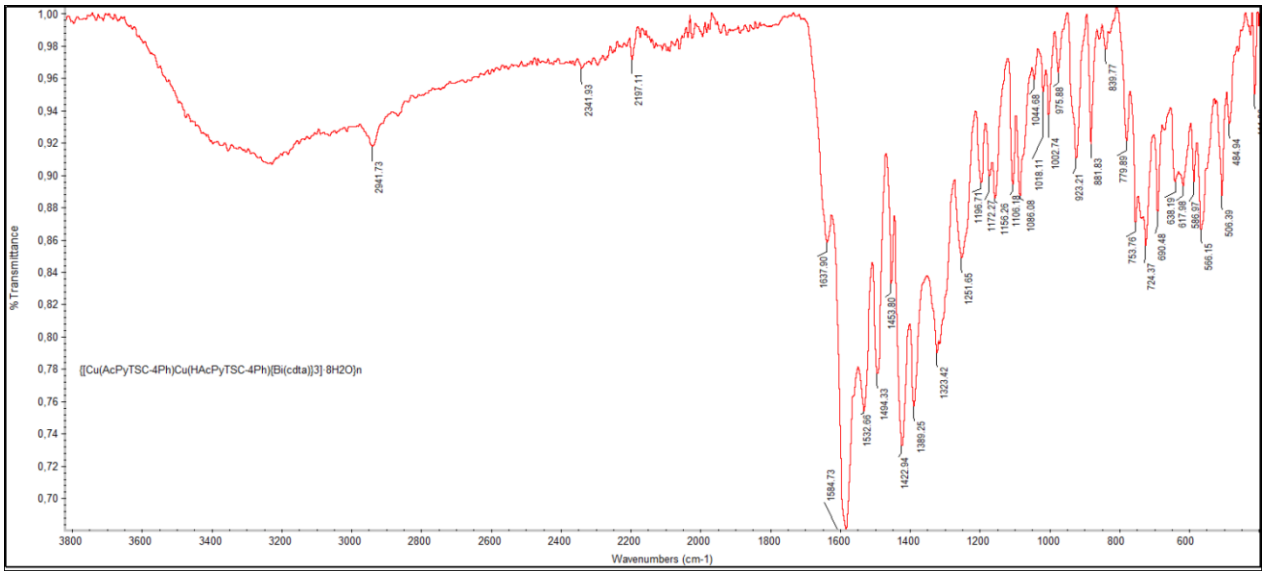


Figura A3.51. Spectrul IR al compusului coordinativ 51

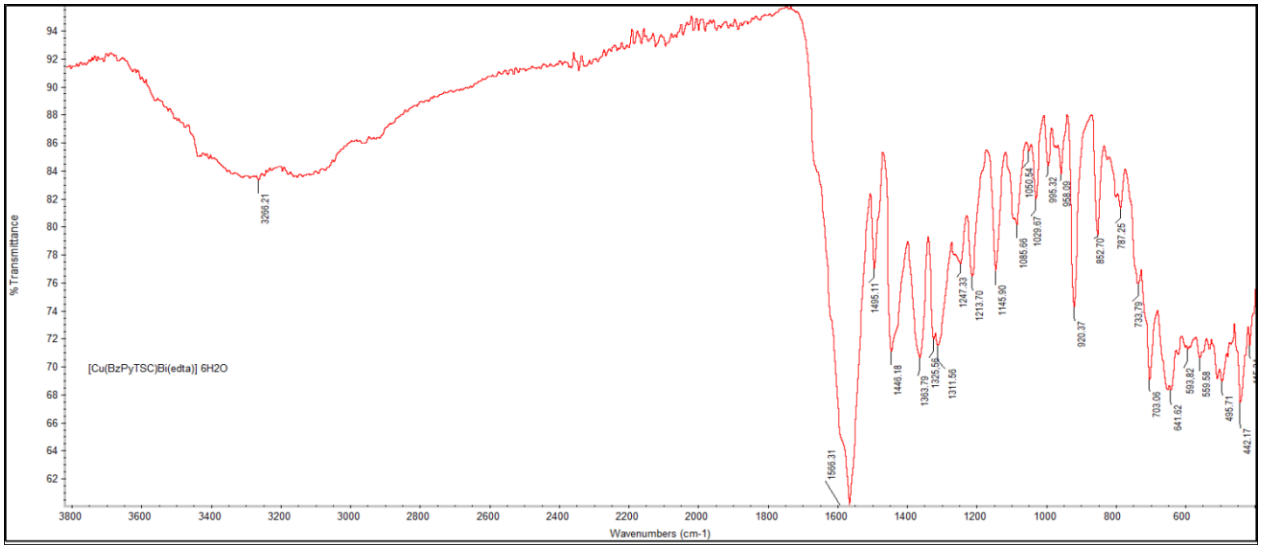


Figura A3.52. Spectrul IR al compusului coordinativ 53

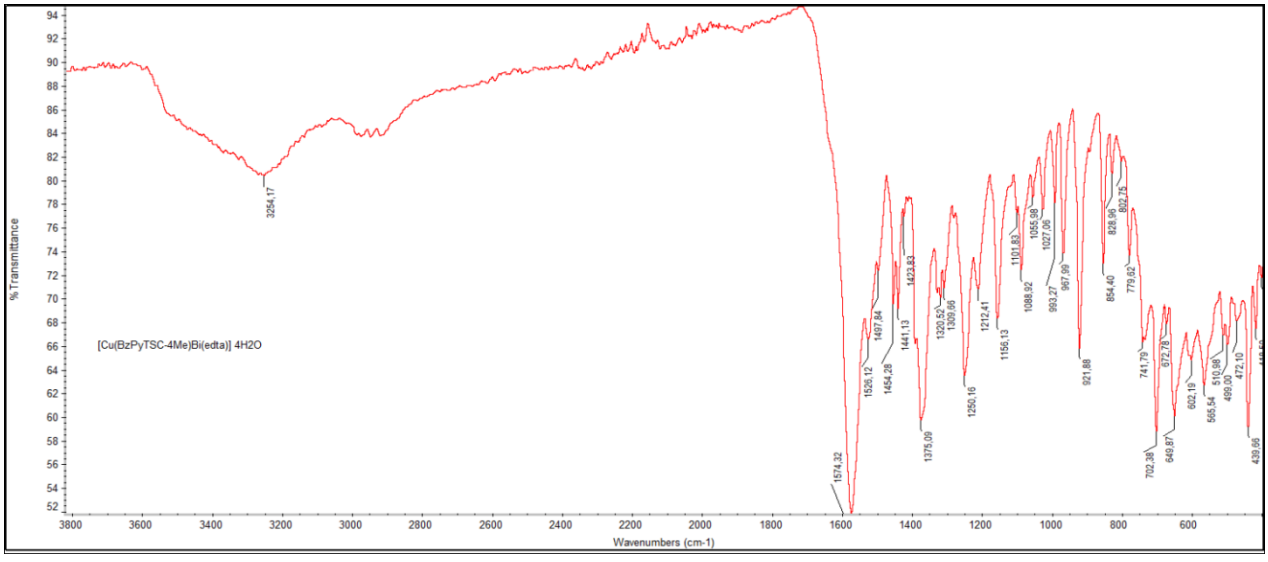


Figura A3.53. Spectrul IR al compusului coordinativ 53

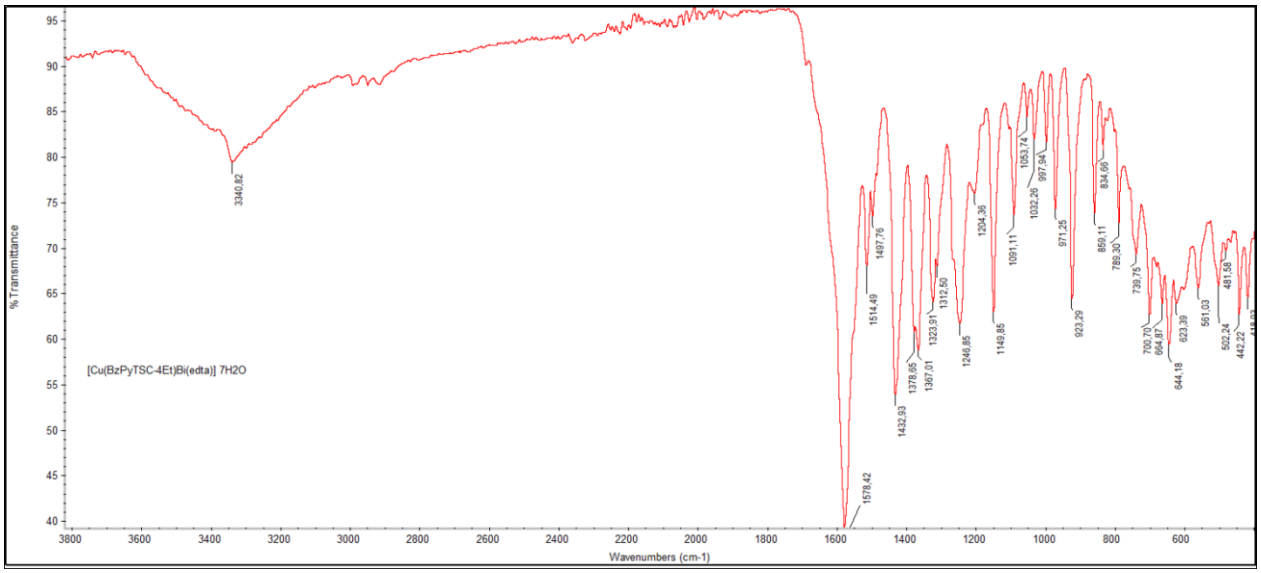


Figura A3.54. Spectrul IR al compusului coordinativ 54

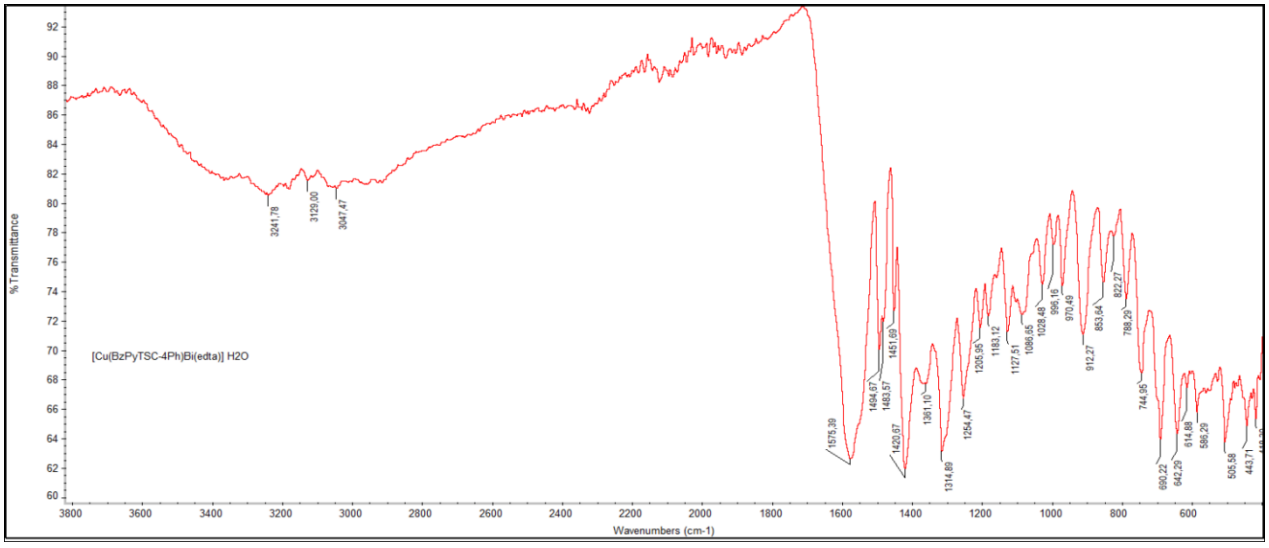


Figura A3.55. Spectrul IR al compusului coordinativ 55

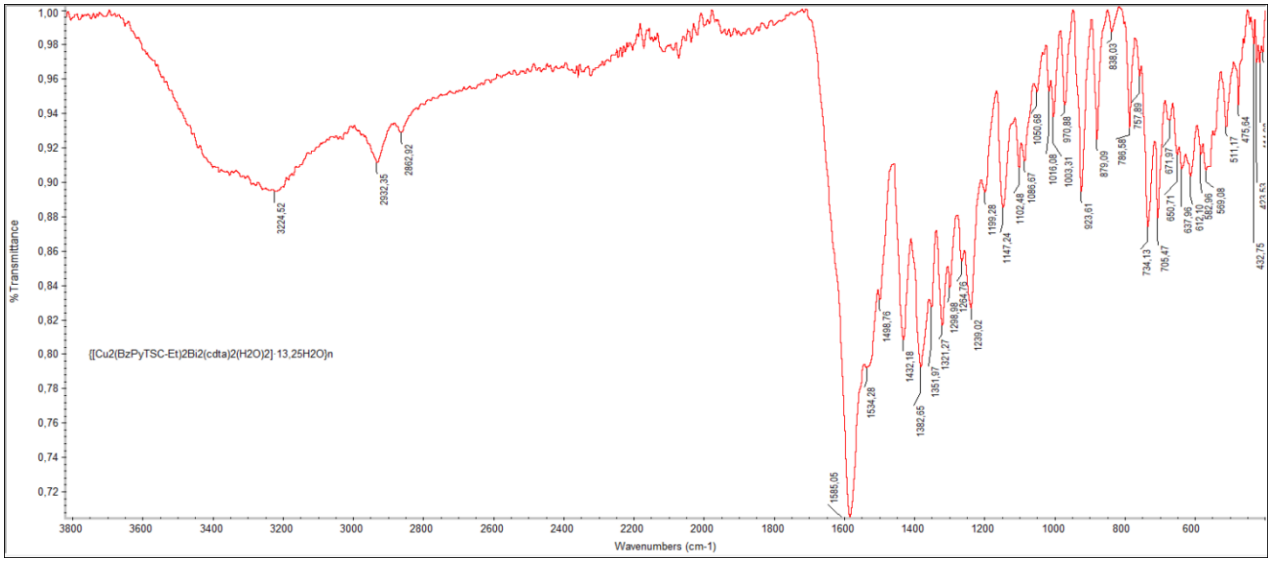


Figura A3.56. Spectrul IR al compusului coordinativ 56

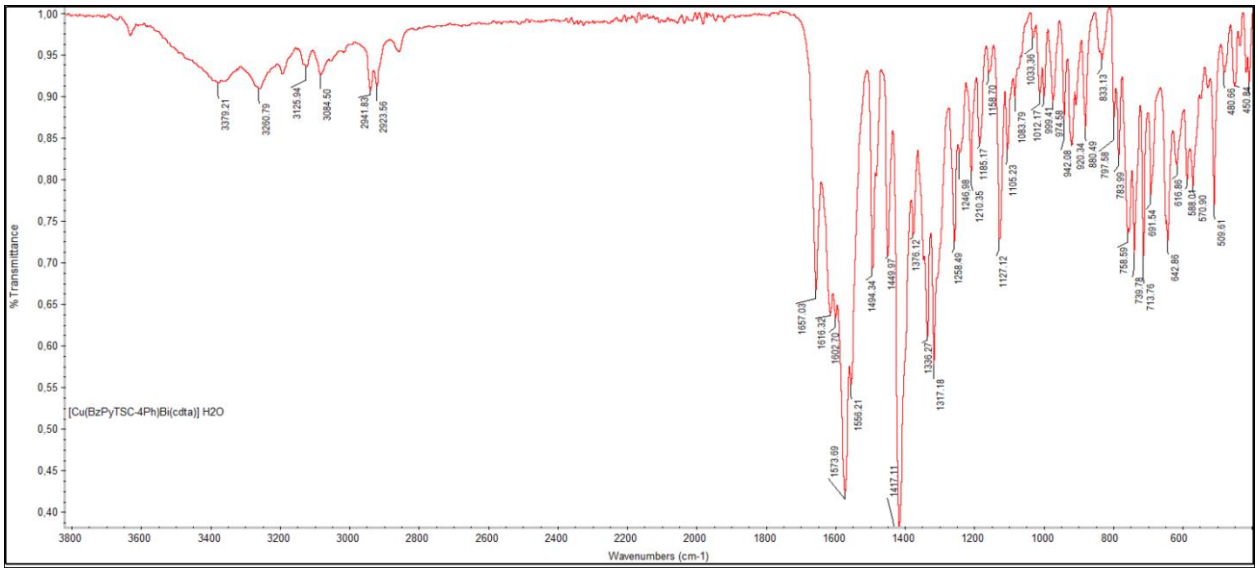


Figura A3.57. Spectrul IR al compusului coordinativ 57

Anexa 4

Tabelul A4.1 Datele cristalografice și parametrii de structură pentru compușii homometalici ai Cu(II)

Compusul	**3**	**7**	**10**	**12**	**13**
Formula empirică	$C_{19}H_{32}Cu_2N_6O_{12}S$	$C_{32}H_{40}Cu_3N_{10}O_8S_2$	$C_{28}H_{36}Cu_3N_{10}O_9S_2$	$C_{22}H_{34}Cu_2N_6O_{11}S$	$C_{32}H_{52}Cu_3N_{10}O_{14}S_2$
Masa moleculară	694,04	945,04	909,00	716,09	1053,10
Temperatura, K	295,5(5)	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)
Singonia	$P\bar{1}$	$P2_1/c$	Pbcn	$P2_1/c$	P2
Grupa spaţială	triclinic	monoclinic	ortorombic	monoclinic	ortorombic
a, Å	7,6589(3)	15,288(3)	16,9492(7)	14,2766(7)	14,3463(4)
b, Å	12,5425(4)	12,2306(13)	9,6355(4)	14,1177(5)	17,5896(4)
c, Å	14,1340(3)	22,773(2)	21,6040(8)	14,5139(17)	20,7623(4)
α/°	79,741(2)	90	90	90	90
β/°	89,714(3)	91,531(13)	90	107,151(8)	90,002(2)
γ/°	88,120(3)	90	90	90	90
Volumul/Å^3	1335,30(8)	4256,7(11)	3528,2(2)	2795,2(4)	5239,3(2)
Z	2	7	4	3	7
Compusul	**14**	**15**	**17**	**18**	**19**
Formula empirică	$C_{34}H_{56}Cu_3N_{10}O_{14}S_2$	$C_{42}H_{46}Cu_3N_{10}O_9S_2$	$C_{40}H_{52}Cu_3N_{10}O_{14}S_2$	$C_{84}H_{116}Cu_6N_{20}O_{30}S_4$	$C_{44}H_{56}Cu_3N_{10}O_{12}S_2$
Masa moleculară	1081,13	1084,08	1149,10	2390,28	1169,14
Temperatura, K	180(2)	293(2)	293(2)	180,00(14)	293(2)
Singonia	Pnna	C2/c	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P2_1/n$
Grupa spaţială	ortorombic	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic
a, Å	17,0881(3)	24,1743(12)	10.3821(3)	13,3358(3)	14,652(2)
b, Å	13,8949(3)	9,5905(5)	14.7626(6)	34,3006(9)	14,2117(11)
c, Å	21,1916(4)	20,8454(12)	32.2733(8)	22,4864(5)	26,865(4)
α/°	90	90	90	90	90
β/°	90	106,821(6)	90.462(3)	90,456(2)	100,317(13)
γ/°	90	90	90	90	90
Volumul/Å^3	5031,68(17)	4626,1(4)	4946.3(3)	10285,5(5)	5503,6(12)
Z	4	8	4	4	4

Tabelul A4.2 Datele cristalografice și parametrii de structură pentru compușii homometalici ai Bi(III)

Compusul	**23**	**27**	**28**	**31**
Formula empirică	$C_{19}H_{25}BiN_6O_8S$	$C_{23}H_{31}BiN_6O_8S$	$C_{54}H_{74}Bi_2N_{12}O_{22}S_2$	$C_{30}H_{55}BiN_{10}O_{15}S_2$
Masa moleculară	706,48	760,57	1724,41	1068,92
Temperatura, K	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)
Singonia	$P2_1/c$	$P\bar{1}$	$P2_1/c$	$P2_1/c$
Grupa spaţială	monoclinic	triclinic	monoclinic	monoclinic
a, Å	11,9542(3)	8,6240(3)	11,8618(2)	12,4441(8)
b, Å	22,1135(5)	12,4746(3)	14,9605(3)	14,9124(5)
c, Å	8,5894(2)	15,6085(4)	17,5694(4)	23,3797(15)
α/°	90	75,550(2)	90	90
β/°	94,519(2)	84,377(2)	91,479(2)	92,950(5)
γ/°	90	88,357(2)	90	90
Volumul/Å^3	2263,55(9)	1618,22(8)	3116,80(11)	4332,9(4)
Z	4	4	4	7

Tabelul A4.3 Datele cristalografice și parametrii de structură pentru compușii heterometalici ai Cu(II) și Bi(III)

Compusul	**35**	**42**	**43**	**45**
Formula empirică	$C_{17}H_{23}BiCuN_6O_{10}S$	$C_{68}H_{79}Bi_3Cu_2N_{14}O_{25}S_2$	$C_{21}H_{36}BiCuN_7O_{15}S$	$C_{18}H_{27}BiCuN_6O_{11}S$
Masa moleculară	775,03	2308,28	931,14	808.03
Temperatura, K	451(2)	293(2)	293(2)	293(2)
Singonia	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$P2_1/n$	$P2_1/n$
Grupa spațială	monoclinic	triclinic	monoclinic	monoclinic
a, Å	8,3020(6)	17,3535(8)	14,2116(10)	8,2470(5)
b, Å	25,6771(19)	17,8094(12)	8,2505(11)	25,7531(13)
c, Å	10,8597(8)	20,3498(9)	27,190(5)	11,0061(7)
α/°	90	71,870(5)	90	90
β/°	91,231(6)	88,898(4)	99,082(10)	90,642(6)
γ/°	90	69,438(5)	90	90
Volumul/Å^3	2314,4(3)	5567,4(6)	3148,2(8)	2337,4(2)
Z	4	6	4	3

Compusul	**46**	**47**	**51**	**56**
Formula empirică	$C_{19}H_{25}BiCuN_6O_9S$	$C_{20}H_{35}BiCuN_6O_{13}S$	$C_{70}H_{97}Bi_3Cu_2N_{14}O_{32}S_2$	$C_{58}H_{96}Bi_2Cu_2N_{12}O_{31}S_2$
Masa moleculară	785,04	817,07	2464,76	2066,63
Temperatura, K	180(2)	180(2)	293(2)	293(2)
Singonia	$Pna2_1$	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
Grupa spațială	ortorombic	monoclinic	triclinic	triclinic
a, Å	26,3837(6)	8,1526(2)	17,155(3)	14.3081(5)
b, Å	11,1997(2)	30,2035(12)	18,136(3)	16.8577(7)
c, Å	7,93034(15)	10,9347(3)	20,841(3)	19.1360(6)
α/°	90	90	69,250(13)	106.242(3)
β/°	90	91,685(3)	87,638(12)	106.068(3)
γ/°	90	90	67,881(14)	100.305(3)
Volumul/Å^3	2343,33(8)	2691,36(15)	5585,4(18)	4090.7(3)
Z	4	4	2	2

Anexa 5

Difracția razelor X pe pulbere a unor complecși sintetizați

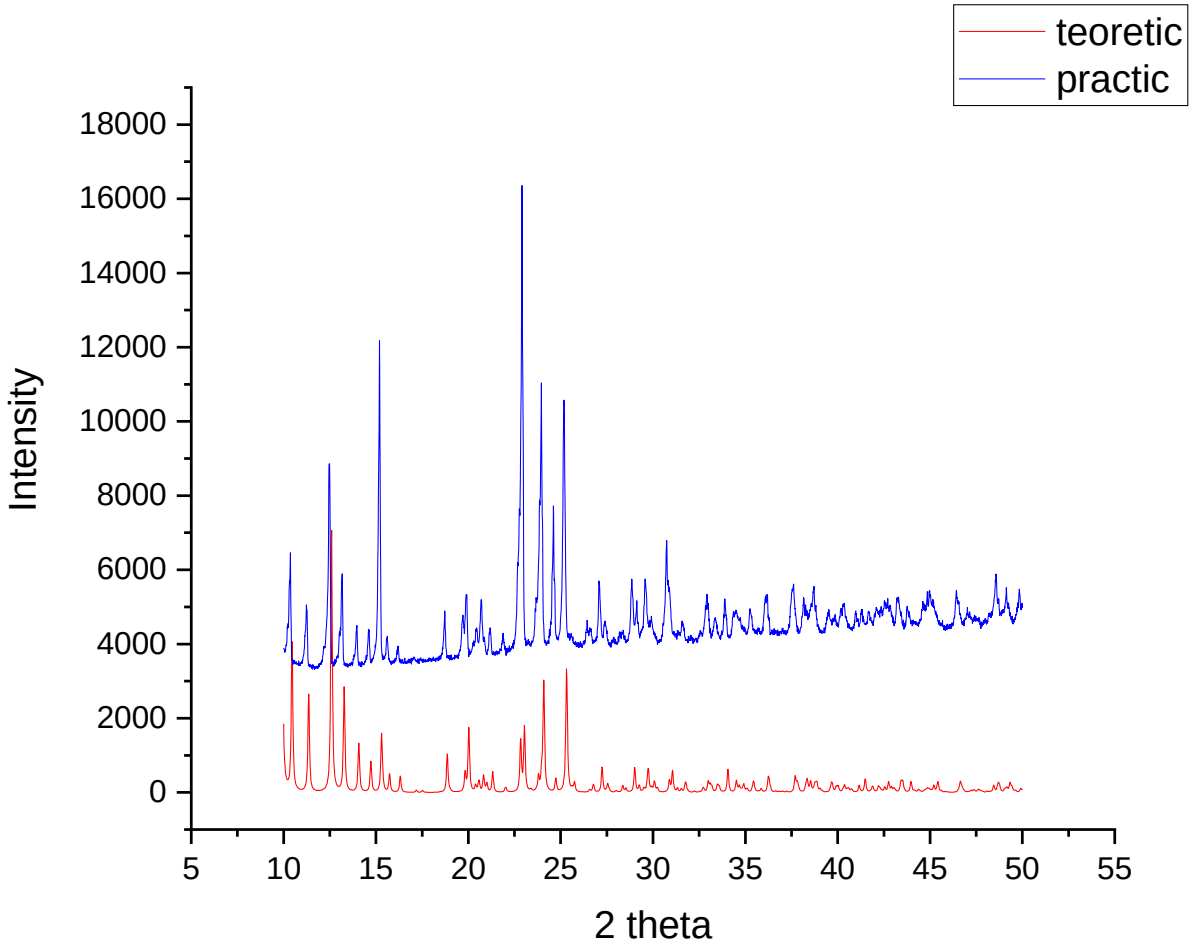


Figura A5.1. Difractograma PXRD a complexului 15

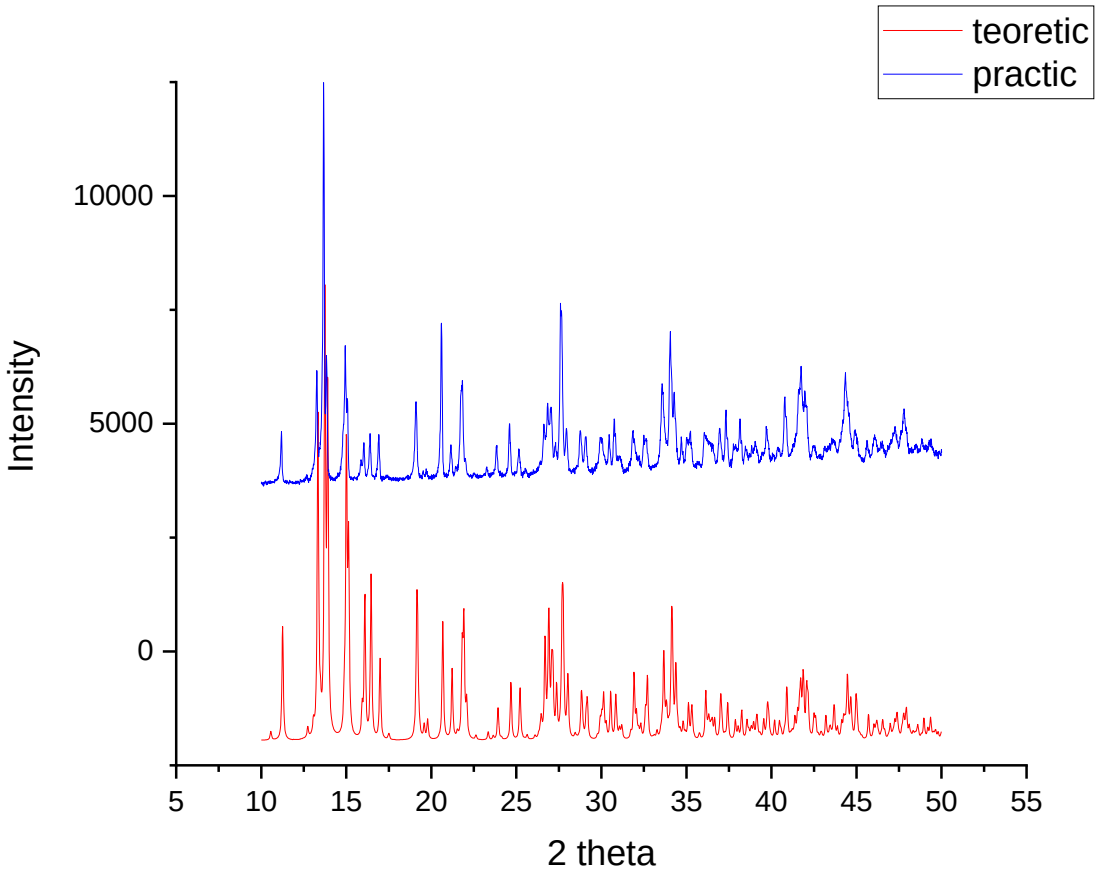


Figura A5.2. Difractograma PXRD a complexului 45

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, **Neguța Elena** declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări şi realizări ştiinţifice. Conştientizez, că în caz contrar, urmează să suport consecinţele în conformitate cu legislaţia în vigoare.

Neguța Elena



Data **20.03.2024**

CURRICULUM VITAE



ELENA NEGUȚA

Cetățenie: moldoveană Data nașterii: 26/01/1993 Gen: Feminin

Număr de telefon: (+373) 68573865

E-mail: neguta26elena@gmail.com

Adresă: str.Albișoara 80/12 Apt.23 A, MD-2005 Chișinău (Moldova)

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

Cercetărtor științific

Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Chimie [15/09/2021 – În curs]

Localitatea: Chisinau

Țara: Moldova

Cercetător științific stagiar

Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor [12/10/2015 – 14/06/2021]

Localitatea: Chisinau

Țara: Moldova

EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

Studii Doctorat

Universitatea de Stat din Moldova, Școala Doctorală Științe ale Naturii

[01/11/2019 – În curs]

Adresă: str. Alexei Mateevici 60, MD-2009 Chisinau (Moldova)

Site de internet: https://usm.md/

Master în Științe Exacte

Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică

[01/09/2015 – 06/2017]

Adresă: str. Alexei Mateevici 60, MD-2009 Chisinau (Moldova)

Site de internet: https://usm.md/

Licențiat în Științe Exacte

Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică

[01/09/2012 – 06/2015]

Adresă: str. Alexei Mateevici 60, MD-2009 Chisinau (Moldova)

Site de internet: https://usm.md/

COMPETENȚE LINGVISTICE

Limbă maternă: Română

Alte limbi:

Rusă

COMPREHENSIUNE ORALĂB1 CITIT B2 SCRIS B1

EXPRIMARE SCRISĂB1 CONVERSAȚIE B1

Engleză

COMPREHENSIUNE ORALĂA1 CITIT A2 SCRIS A1

EXPRIMARE SCRISĂA1 CONVERSAȚIE A1

Niveluri: A1 și A2 Utilizator de bază B1 și B2 Utilizator independent C1 și C2 Utilizator experimentat

COMPETENȚE DIGITALE

UTILIZAREA PROGRAMELOR WORD OFFICE,EXCEL ,POWER POINT / Video conferință (Zoom, Cisco Webex, Skype, Microsoft Teams, Google Meet) / O foarte buna cunoastere a calculatorului si utilizarea Microsoft Windows / Navigare Internet. Utilizare rețele sociale / Microsoft Office (Excel, Word, PowerPoint) - Nivel Experimentat

PUBLICAȚII

Sinteza Z-11-hexadecenalului și E-11-hexadecenalului - componente de bazăale feromonului sexual a omidei păroase a buxusului Cydalima perspectalis

[2019]

Biotehnologii avansate – realizări și perspective Ediția V-a, 2019, p.52

Metodă de sinteză a 8-metildecan-2-il propionatului, componentă activă a feromonului sexual al viermelui vestic al rădăcinilor de porumb Diabrotica virgifera virgifera Le Conte

[2019]

Biotehnologii avansate – realizări și perspective Ediția V-a, 2019, p.51

Metodă de sinteză a racematului de 8-metildecan-2-il propanoat, componenta de bază a feromonului sexual al viermelui vestic al rădăcinilor de porumb, Diabrotica Virgifera Virgifera Le Conte

[2020]

Studia Universitatis Moldaviae, Seria Ştiințe Reale și ale Naturii, 2020, nr. 6(136), p.140-143

Compuși coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei

[2020]

Studia Universitatis Moldaviae, Seria Ştiințe Reale și ale Naturii, 2020, nr. 6(136), p127-139

Sinteza și proprietățile compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-(dimetilfenil)tiosemicarbazonele aldehidelor 2-hidroxibenzoice și 2-hidroxi-1-naftoice

[2021]

Materiale Avansate în Biofarmaceuticăși Tehnică, p.35-46

Compuși coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazone ale 2-acetil/2-benzoilpiridinei și derivații lor

[2021]

Studia Universitatis Moldaviae, Seria Ştiințe Reale și ale Naturii, 2021, nr. 1(141), p.195-212

Combinații coordinative ale Cu(II) și Bi(III) cu liganzi aminopolicarboxilat și 4-etil-,4-feniltiosemicarbazone ale 2-acetilpiridinei

[2023]

Revista de Ştiință, Inovare, Culturăși Artă,,Akademos", 2023, nr. 3(70), p.71-75

Sinteza și studiul compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu 4-etiltiosemicarbazonele 2-formil și 2-acetilpiridinei

[2023]

Studia Universitatis Moldaviae, Seria Ştiințe Reale și ale Naturii, 2023, nr. 6(166), p. 118-125

Compuși coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu aminopolicarboxilați și tiosemicarbazone ale 2-benzoilpiridinei

[2023]

Revista de Ştiință, Inovare, Culturăși Artă,,Akademos", 2023, nr. 4, p.40-46

CONFERINȚE ȘI SEMINARE

Conferința științifică naționalăcu participare internațională: Integrare prin Cercetare și Inovare 2020

[Online, Universitatea de Stat din Moldova, 09/11/2020 — 10/11/2020]

Autori: **NEGUȚA Elena**, LAZĂR Gabriel, BULIMESTRU Ion.

Titlul comunicării: Compuși coordinativi homo și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și semi/tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei.

Conferință stiințifică națională cu participare Internațională MATERIALE AVANSATE ÎN BIOFARMACEUTICĂ ȘI TEHNICĂ Dedicată aniversării a 75-a de la nașterea academicianului AURELIAN GULEA și de la fondare a Universității de Stat din Moldova

[Online, Universitatea de Stat din Moldova, 26/05/2021]

Autori: **NEGUȚA Elena**, BULIMESTRU Ion.

Titlul comunicării: Combinații coordinative ale Cu(II) și Bi(III) cu liganzi aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-acetilpiridinei.

International Scientific Conference The "One Health" approach in a changing world

[Online, Chisinau, Republic of Moldova, 04/11/2021 — 05/11/2021]

Autori: **NEGUTA Elena**, BALAN Greta, GULYA Aurelian, BULIMESTRU Ion.

Titlul comunicării: Antimicrobial and antifungal activity of Cu(II) and Bi(III) complexes based on

aminopolycarboxylate ions and 2-formyl and 2-acetylpyridine thiosemicarbazones.

Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin Cercetare și Inovare", dedicată aniversării a 75-a a universității de stat din moldova

[Online, Universitatea de Stat din Moldova, 10/11/2021 — 11/11/2021]

Autori: **NEGUȚA Elena**, BULIMESTRU Ion.

Titlul comunicării: Combinații coordinative ale Cu(II) și Bi(III) cu liganzi aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-benzoilpiridinei.

Conferința științifică națională cu participare internațională: Integrare prin Cercetare și Inovare 2022

[Universitatea de Stat din Moldova, 10/11/2022 – 11/11/2022]

Autori: **NEGUȚA Elena**, BALAN Greta, GULEA Aurelian, BULIMESTRU Ion.

Titlul comunicării: Activitatea biologică a compușilor coordinativi ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-formil și 2-acetilpiridinei.

Applications of Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering NanoBioMat 2022

[Online, University Politehnica of Bucharest, 22/11/2022 — 24/11/2022]

Autori: **NEGUTSA Elena**, BALAN Greta, GULYA Aurelian, BULIMESTRU Ion.

Poster: Coordination compounds of Cu(II) and Bi(III) with ethylenediaminetetraacetate ions and 2-acetylpyridine thiosemicarbazones.

BREVETE DE INVENȚIE

Brevet de invenție nr. 4880

[31/12/2023]

BULIMESTRU ION, **NEGUȚA ELENA**, NEGUȚA ANDREI, BĂLAN GRETA, LOZAN-TÎRȘU CAROLINA, ȚAPCOV VICTOR, GULEA AURELIAN. μ_2-Etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetato)-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]-carbamohidrazontioatocupru(II)}-di(aqua)bismut(III) tetrahidrat, care manifestăactivitate antimicotică față de *Candida albicans* // Brevet de invenție MD nr. 4880. Publicat BOPI nr.12/2023, p.22-23.

EXPOZIȚII

Medalie de aur. Infoinvent 2023, Ediția XVIII-a

[22/11/2023 – 24/11/2023]

BULIMESTRU ION, **NEGUȚA ELENA**, NEGUȚA ANDREI, BĂLAN GRETA, LOZAN-TÎRȘU CAROLINA, ȚAPCOV VICTOR, GULEA AURELIAN. μ_2-Etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetato)-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]-carbamohidrazontioatocupru(II)}-di(aqua)bismut(III) tetrahidrat, care manifestăactivitate antimicotică față de *Candida albicans*. In: Infoinvent 2023, Ediția a XVIII-a, Compartimentul I, Secțiunea A, pp. 38

PREMII, MENȚIUNI, DISTINCȚII

Bursa de Excelență a Federației Mondiale a Savanților pentru anul 2023

[01/06/2023 – 31/05/2024]

Tema proiectului: Synthesis and study of coordination compounds of Cu(II) and Bi(III) with aminopolycarboxylate ions and thiosemicarbazones of 2-formylpyridine and its derivatives.