UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

ȘCOALA DOCTORALĂ ȘTIINȚE BIOLOGICE, GEONOMICE, CHIMICE ȘI TEHNOLOGICE

Consorțiu: Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Zoologie, Institutul de Microbiologie și Biotehnologie, Institutul de Genetica, Fiziologie și Protecție a Plantelor, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Institutul de Ecologie si Geografie, Gradina Botanică națională (Institut) „Alexandru Ciubotaru", Institutul de Geologie și Seismologie, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Tiraspol

Cu titlu de manuscris

CZU: 544.142.3:54-386:547.497.1:615.28:615.277.3(043)

USATAIA IRINA

INHIBITORI POLIFUNCTIONALI ÎN BAZA COMPUȘILOR COORDINATIVI AI UNOR METALE 3*d* CU SALICILIDEN- ȘI PICOLIDEN-4-ALIL-S-ALCHILIZOTIOSEMICARBAZIDE SUBSTITUITE

141.02 – CHIMIE COORDINATIVĂ

Rezumatul tezei de doctor în ştiinţe chimice

CHIŞINĂU, 2023

Teza a fost elaborată în cadrul Școlii Doctorale Științe Biologice, Geonomice, Chimice și Tehnologice, *consorțiu al Universității de Stat din Moldova, la Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentul Chimie a Universității de Stat din Moldova, în laboratorul de cercetare „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică”.*

Conducător de doctorat – GULEA Aurelian, academician, profesor universitar, doctor habilitat în științe chimice, Om Emerit al Republicii Moldova

Componența *Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:*

BULIMESTRU Ion,	doctor în științe chimice, conferențiar universitar – *președinte;*
GULEA Aurelian,	academician, profesor universitar, doctor habilitat în științe chimice – *conducător de doctorat;*
SÎRBU Angela,	doctor în științe chimice, conferențiar universitar – *secretar științific;*
LOZAN Vasile,	profesor universitar, doctor habilitat în științe chimice – *referent;*
MELNIC Silvia,	doctor în științe chimice, conferențiar universitar – *referent;*
ȚAPCOV Victor,	doctor în științe chimice, conferențiar universitar – *referent;*

Susținerea va avea loc la 18 aprilie 2023, ora 14^{00} în cadrul ședinței Comisiei de susținere publică a tezei de doctor din cadrul ȘD ȘBGCT, Universitatea de Stat din Moldova (http://www.usm.md), pe adresa or. Chișinău, str. Alexei Mateevici 60, MD-2009, Republica Moldova (bloc. IV, auditoriul 317).

Teza de doctor şi rezumatul pot fi consultate în Biblioteca Națională a Republicii Moldova, Biblioteca Științifică Centrală ”Andrei Lupan” (Institut) , Biblioteca Centrală a Universității de Stat din Moldova (MD 2009, mun. Chișinău, str. Alexei Mateevici 60), pe pagina web a ANACEC (http://www.cnaa.md) și pe pagina web a USM (http://www.usm.md).

Rezumatul a fost expediat la data 15 martie 2023.

Conducător științific: **GULEA Aurelian**, academician, doctor habilitat în ştiinţe chimice, profesor universitar, Om Emerit al Republicii Moldova

Secretar științific: **SÎRBU Angela**, dr., conf. univ., Universitatea de Stat din Moldova

Autor: **USATAIA Irina**

© Usataia Irina, 2023

CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII 4

CONȚINUTUL TEZEI 8

1. COMPUŞI COORDINATIVI AI UNOR METALE *d* CU 4-ALILTIOSEMICARBAZONE ȘI S-ALCHILIZOTIOSEMICARBAZONE ALE COMPUŞILOR CARBONILICI AROMATICI 8

2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI DE CERCETARE 8

3. COMPUŞI COORDINATIVI AI METALELOR 3*d* CU 4-ALIL-S-ALCHILIZOTIOSEMICARBAZONE ALE COMPUŞILOR CARBONILICI AROMATICI 9

3.1. Compuşi coordinativi ai metalelor *3d* cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone ale aldehidei salicilice 9

3.2. Compuși coordinativi ai metalelor 3*d* cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone ale aldehidei salicilice substituite 11

3.3. Compușii coordinativi ai metalelor 3d cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone ale 2-hidroxiacetofenonei și 2-hidroxi-1-naftaldehidei 13

3.4. Compuşi coordinativi ai cuprului(II) cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone ale aldehidei salicilice care conţin amine 14

4. COMPUŞI COORDINATIVI AI UNOR METALE 3*d* CU 4-ALIL-S-ALCHILIZOTIOSEMICARBAZONE ALE COMPUŞILOR CARBONILICI HETEROAROMATICI 16

4.1. Compuşi coordinativi ai metalelor 3*d* cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone 2-formilpiridinei 16

4.2. Compuşi coordinativi ai metalelor 3*d* cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazona ale derivaților 2-formilpiridinei 19

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI 23

BIBLIOGRAFIE 25

ADNOTARE 32

АННОТАЦИЯ 33

ANNOTATION 34

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei abordate:

În fiecare zi, corpul uman este expus la diverși factori care pot bloca procesele de replicare și transcripție ADN, care este principala cauză a dezvoltării cancerului. Unul dintre mecanismele de dezvoltare a carcinogenezei este stresul oxidativ al organismului. Procesele de oxidare joacă un rol important în sistemul de protecție celulară, promovează producția de energie în mitocondrii și fac, de asemenea, parte din procesul inflamator. Astfel, stresul oxidativ și inflamația cronică cauzată de o infecție bacteriană sau virală pot provoca apariția bolilor canceroase.

Eficacitatea metodelor moderne de tratare a cancerului crește prin administrarea antibioticelor. Utilizarea lor poate reduce efectele secundare și riscul de deces din cauza infecției. În majoritatea cazurilor, infecțiile bacteriene și fungice sunt greu de tratat datorită rezistenței lor la medicamentele existente. În prezent, căutarea unor medicamente antitumorale, antimicrobiene și antioxidante eficiente este un vector de dezvoltare a chimiei moderne. Principiul dezvoltării medicamentelor constă în transformarea moleculelor cel mai bine studiate și active pentru a obține analogi cu acțiune selectivă și toxicitate redusă.

Cis-platina și analogii săi, precum și doxorubicina, sunt utilizate pe scară largă în chimioterapie pentru tratamentul diferitelor tumori, dar acțiunea lor duce la efecte secundare grave datorită selectivității scăzute față de țesuturile sănătoase și toxicității ridicate. Pe baza datelor din literatură, compușii coordinativi ai ionilor unor metale 3*d* au o toxicitate mai scăzută și o acțiune selectivă și, în consecință, deschid spațiu pentru cercetări ulterioare. Tiosemicarbazida și derivații săi sunt o clasă promițătoare de compuși cu un spectru larg de activități biologice.

O contribuție uriașă la dezvoltarea potențialului inovator de medicamente bazate pe compușii coordinativi ai ionilor unor metale 3*d* cu saliciliden- și picolidentiosemicarbazide a avut-o Laboratorul de Chimie Coordinativă al Universității de Stat din Moldova sub conducerea academicianului Gulea Aurelian [1-14]. Rezultatele cercetărilor în acest domeniu au arătat o activitate biologică ridicată. Mai multe studii au demonstrat că introducerea unui substituent în poziția a patra a tiosemicarbazonei contribuie la o creștere semnificativă a activității biologice.

Un interes deosebit prezintă compușii coordinativi ai ionilor unor metale 3*d* cu 4-aliltiosemicarbazone ale diferitor aldehide și cetone, datorită introducerii unei grupări alil în poziția a patra a tiosemicarbazonei [5–8]. Un număr de compuși coordinativi ai ionelor biometalelor cu acest ligand și derivații săi, care au activitate biologică ridicată și toxicitate relativ scăzută, au fost brevetați [7, 8]. Deși tiosemicarbazidele, tiosemicarbazonele și complecșii lor metalici, sunt larg reprezentate în literatură, dar chimia coordinativă a izotiosemicarbazidelor S-

substituite și a derivaților lor este mult mai puțin studiată. Astfel, a prezentat interes studierea modului în care alchilarea fragmentului de tiosemicarbazidă al 4-aliltiosemicarbazonelor ar afecta compoziția și structura compușilor coordinativi ai ionilor unor biometale cu aceștia, precum și proprietățile antimicrobiene, antifungice, antitumorale și antioxidante. Ca rezultat, s-a obținut o gamă largă de saliciliden- și picoliden-4-alil-S-alchilizotiosemicarbazide, cu acțiune selectivă, activitate ridicată și moduri de coordinare diferite. Cercetarea a fost realizată în Laboratorul Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică la Universitatea de Stat din Moldova.

Scopul tezei:

găsirea inhibitorilor a creșterii celulelor canceroase moleculari polifuncționali noi cu activitate selectivă, proprietăți antibacteriene, antifungice și antioxidante; determinarea influenței naturii substituentului la atomul de sulf, substituenții în prima poziție a izotiosemicarbazonelor, natura atomului central, natura ligandului, introducerea aminelor în sfera interioară asupra compoziției, structurii, proprietățile fizico-chimice și biologice ale compușilor coordinativi ai ionilor unor metale 3*d* cu saliciliden- și picoliden-4-aliltiosemicarbazide.

Obiectivele cercetării:

1. alchilarea atomului de sulf în compoziția 4-aliltiozemicarbazonelor a compușilor carbonilici aromatici și heteroaromatici diferiți;
2. sinteza compușilor coordinativi ai ionilor unor metale 3*d* cu saliciliden- și picoliden-4-aliltiosemicarbazide și derivații acestora;
3. introducerea aminelor în sfera interioară a complecșilor de cupru(II) cu saliciliden-4-alil-S-metilizotiosemicarbazidă;
4. Stabilirea influenței naturii atomului central, ligandului, anionului restului acid, întroducerea aminelor în sfera interioară asupra compoziției, structurii, proprietăților fizico-chimice și biologice ale compușilor coordinativi ai ionilor unor metale 3*d* cu saliciliden- și picoliden-4-aliltiosemicarbazide și derivații acestora.

Ipoteza cercetării:

Pe baza analizei surselor din literatură, se presupune că 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonele ale compușilor carbonilici aromatici și heteroaromatici diferiți, precum și compușii coordinativi ai ionilor unor metale 3*d* cu acești liganzi, prezintă interes din punctul de vedere al proprietăților fizico-chimice și biologice. Acești compuși sunt inhibitori ai proliferării celulelor canceroase potențiali cu activitate selectivă și toxicitate scăzută, proprietăți antibacteriene, antifungice și antioxidante.

Sinteza metodologiei și justificarea metodelor de cercetare alese:

Structura și puritatea saliciliden- și picoliden-4-alil-S-alchilizotiosemicarbazide sintetizate și derivații acestora au fost determinate utilizând spectroscopia RMN ^{1}H și ^{13}C. Pentru izotiosemicarbazonele obținute și hidrohalogenurile acestora, punctele de topire au fost determinate prin metoda capilară, iar azotul a fost analizat prin metoda Dumas. Structura exactă a unei serii de izotiosemicarbazone, pentru care au fost obținute monocristale prin recristalizare din solvenți DMSO, DMF, cloroform, etanol și metanol, a fost determinată prin analiza de difracție cu raze X. Compușii coordinativi ai ionilor unor metale 3*d* au fost studiate prin metode: analiza elementelor, determinarea susceptibilității magnetice prin metoda Gouy, conductivitatea electrică molară în metanol. Pentru a determina modul de coordinare a izotiosemicarbazonelor cu ionii unor metale, a fost efectuată o analiză comparativă a spectrelor IR ale complecșilor și liganzilor. Pentru un număr de compușii coordinativi s-au obținut monocristale și structura lor exactă a fost stabilită prin analiza de difracție cu raze X.

Activitatea antiproliferativă a compuşilor testați împotriva celulelor canceroase de leucemie mieloidă umană HL-60, celulele epiteliale cervicale umane HeLa, celulele adenocarcinomului epitelial pancreatic uman BxPC-3, rabdomiosarcomul RD, celulele normale MDCK *in vitro* a fost investigată folosind metoda spectrofotometrică resazurin, metoda MTT. Activitatea antioxidantă a compuşilor sintetizaţi a fost studiată la cationii radicalilor $ABTS^{\bullet+}$ şi radicalii superoxid. Activitățile antimicrobiene și antifungice au fost studiate în raport cu o serie de tulpini standard de bacterii și ciuperci gram-negative, gram-pozitive prin metoda diluțiilor în serie.

Problema științifică:

Au fost sintetizați inhibitori ai creșterii și reproducerii celulelor canceroase (HL-60, HeLa, BxPC-3, RD) moleculari polifuncționali noi pe baza de saliciliden- și picoliden-4-alil-S-alchilizotiosemicarbazide și derivații acestora. Acești compuși sunt selectivi. S-a determinat activitatea antioxidantă a inhibitorilor moleculari împotriva radicalilor $ABTS^{\bullet+}$ și $HO_2^{\bullet}$. Au fost identificate substanțe cu proprietăți mai bune decît medicamentele (doxorubicină, trolox, quercetină, furacilină, nistatina) folosite astăzi în practica medicală.

Semnificația teoretică a lucrării constă în aceea că rezultatele părții de cercetare pot fi utilizate în studiul ulterioar al medicamentelor antitumorale, antimicrobiene, antifungice și antioxidante potențiale, datorită relațiilor identificate între fragmentele structurale din saliciliden- și picoliden-4-alil-S-alchilizotiosemicarbazide, derivații lor, compușii coordinativi și activitatea biologică. Rezultatele cercetării au o semnificație științifică și pot fi folosite ca supliment la cursurile speciale de Chimie Biofarmaceutică și Biochimie.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în sinteza inhibitorilor polifuncţionali cu acţiune selectivă. Rezultatele cercetării acestei lucrări sunt prezentate în **35 de publicații științifice**, inclusiv **10 articole**, dintre care 3 articole cu factorul de impact peste 3, 1 articol cu factorul de impact de 0.1-1.0, 2 articole cu un autor, 3 articole din categoria B, **25 de rezumate** la conferințe internaționale și naționale. Rezultatele obţinute sunt protejate de **5 brevete** ale Republicii Moldova. O serie din compuși studiați prezintă interes pentru studii preclinice și clinice ulterioare. Inovațiile au fost premiate cu **12** medalii de aur, **4** medalii de argint și **1** medalie de bronz, precum și **35** de diplome.

Volumul și structura tezei:

Teza constă din introducere, patru capitole, concluzii generale şi recomandări, bibliografie din 185 de titluri, 7 anexe. Lucrarea este prezentată pe 159 de pagini de text de bază (până la Bibliografie), 132 figuri, 36 tabele (inclusiv Anexe). Rezultatele obţinute sunt publicate în 40 lucrări ştiinţifice (10 articole, 25 teze la conferințe, 5 brevete de invenție).

CONȚINUTUL TEZEI

În **Introducere** sunt descrise relevanța temei de cercetare, scopurile și obiectivele cercetării, ipoteza științifică, metodologia cercetării, problema științifică rezolvată, semnificația teoretică și practică a lucrării, aprobarea și implementarea rezultatelor și sumarul compartimentelor tezei.

1. COMPUŞI COORDINATIVI AI UNOR METALE *d* CU 4-ALILTIOSEMICARBAZONE ȘI S-ALCHILIZOTIOSEMICARBAZONE ALE COMPUŞILOR CARBONILICI AROMATICI

Capitol 1 prezintă studiul bibliografic din 4 paragrafe, între care sunt descrise sinteza, structura, proprietățile fizico-chimice și biologice ale 4-aliltiosemicarbazonelor și S-alchilizotiosemicarbazonelor ale compușilor carbonilici aromatici și heteroaromatici, precum și compușii coordinativi ai ionilor unor biometale cu aceste grupe de liganzi. Este analizată influența introducerii aminelor în sfera interioară compușilor coordinativi ai ionelor unor metale *d* cu tiosemicarbazone și izotiosemicarbazone asupra activității biologice.

2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI DE CERCETARE

Capitolul 2 cuprinde 7 paragrafe, care descriu principalele metode utilizate în partea practică a cercetării: sinteza saliciliden- și picoliden-4-alil-S-alchilizotiosemicarbazidelor și derivaților acestora, precum și compușii coordinativi ai ionilor unor metale 3*d*, sinteza compușilor coordinativi cu introducerea aminelor în sfera interioară; analiza elementală pentru metale şi azot; analiza spectrală RMN şi IR şi difracţia cu raze X a monocristalelor; cercetare magnetochimică; determinarea conductivității electrice molare; determinarea punctelor de topire.

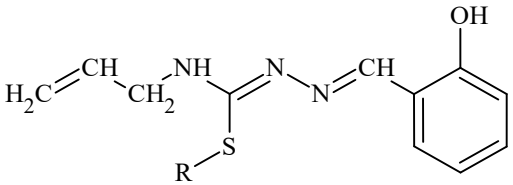
Studiul proprietăților biologice include determinarea activității antiproliferative *in vitro* a compușilor testați împotriva a celulelor canceroase de HL-60 ale leucemiei mieloide umane, HeLa ale cancerului de col uterin, a celulelor de adenocarcinom epitelial pancreatic uman BxPC-3, a rabdomiosarcomului RD, a celulelor normale MDCK, prin testul cu rezazurină și testul MTT de proliferare celulară. A fost studiată activitatea antioxidantă a compușilor testați de înlăturare a radicalilor $ABTS^{\bullet+}$ şi radicalilor superoxid. Activitățile antimicrobiene și antifungice au fost studiate față de tulpini standard de bacterii și ciuperci gram-negative, gram-pozitive cu aplicarea metodei diluțiilor succesive pe medii lichide.

3. COMPUŞI COORDINATIVI AI METALELOR 3*d* CU 4-ALIL-S-ALCHILIZOTIOSEMICARBAZONE ALE COMPUŞILOR CARBONILICI AROMATICI

Capitol 3 este alcătuit din 5 paragrafe și este dedicat sintezei, structurii și proprietăților 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonelor ale aldehidei salicilice și derivaților acesteia, compușilor coordinativi ai ionilor biometalelor cu acești liganzi. Sunt descrise rezultatele cercetării activităților antimicrobiene, antifungice, antitumorale și antioxidante ale unui număr de compuși sintetizați.

3.1. Compuşi coordinativi ai metalelor *3d* cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone ale aldehidei salicilice

Sinteza 4-aliltiosemicarbazonelor aldehidei salicilice **(HL^{1-4})** a fost realizată în mai multe etape. În prima etapă, atomul de sulf a fost alchilat prin reacţia dintre soluţiile 4-aliltiozemicarbazidei și iodmetan **(HL^{1})**, iodetan **(HL^{2})**, clorură de benzil **(HL^{3})** sau bromură de 4-nitrobenzil **(HL^{4})**. În etapa a doua, s-au obținut hidrohalogenuri de 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone prin adăugarea aldehidei salicilice la amestecul de reacție, în raport molar de 1:1. Apoi hidrohalogenurile au fost neutralizate într-un mediu slab alcalin, urmată de extracția 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonelor aldehidei salicilice cu cloroform.

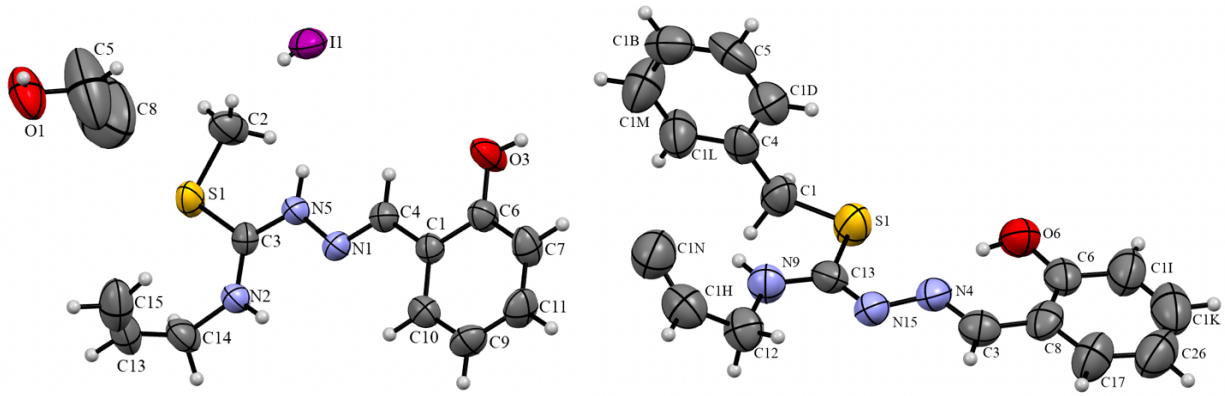


HL^{1}: *R*=CH_3;
HL^{2}: *R*= C_2H_5;
HL^{3}: *R*= $CH_2C_6H_5$;
HL^{4}: *R*= *n*-$CH_2C_6H_4NO_2$.

Fig. 3.1.1. Formula structurală a 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonelor aldehidei salicilice (HL^{1-4})

Structura și puritatea 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonelor aldehidei salicilice (**HL^{1-4}**) sintetizate au fost determinate utilizând spectroscopie RMN ^{1}H și ^{13}C. În rezultat al unei analize comparative a spectrelor RMN ale 4-alil-S-metilizotiosemicarbazonei și 4-aliltiosemicarbazonei aldehidei salicilice, s-a constatat că fragmentul de tiosemicarbazidă este alchilat. S-a dovedit dispariția semnalului în intervalul 177-179 ppm în spectrul ^{13}C RMN, care este caracteristic carbonului din grupa C=S, precum și apariția unui nou semnal în intervalul 160-161 ppm, caracteristic pentru carbonul grupului C-S la izotiosemicarbazide și semnalul în intervalul 10-35 ppm corespunzător carbonului grupării CH_2-S.

Ca urmare a recristalizării din diverși solvenți, s-au obținut monocristale de izotiosemicarbazone **HL^1·HI·C$_2$H$_5$**, **HL^3**, **HL^4**, structura cărora a fost determinată prin analiza de difracție cu raze X. Aceste molecule sunt aproape plate, cu excepția radicalilor alil și benzil.



HL^1·HI·C$_2$H$_5$OH **HL^3**

Fig. 3.1.2. Structura moleculară a 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonelor aldehidei salicilice

La interacțiunea izotiosemicarbazonelor **HL$^{1-4}$** cu sărurile de cupru(II), nichel(II), cobalt(II), fier(III) și crom(III), luate într-un raport molar de 1:1 în cazul cuprului(II) și 1:2 în alte cazuri, se formează substanțe fine-cristaline, verde în cazul cuprului(II), iar maro în alte cazuri. Studiu magnetochimic a arătat că complecșii de cupru(II) au o structură monomerică, complecșii de nichel(II), cobalt(III), fier(III) și crom(III) au structura octaedrică, iar ionul de cobaltul(II) este oxidat în timpul sintezei și în compușii coordinativi se află în starea de oxidare +3. Valorile conductivității electrice molare ale compușilor coordinativi de cupru(II), nichel(II), cobalt(III), fier(III) și crom(III) cu **HL$^{1-4}$** în metanol sunt în intervalul 64 -115 $\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$, ceea ce indică faptul că aceste substanțe sunt electroliți binari de tip 1:1. Pentru a determina modul de coordinare a izotiosemicarbazonelor **HL$^{1-4}$** cu ionii metalelor centrali, a fost efectuată analiză comparativă a spectrelor IR ale complecșilor și liganzilor și s-a constatat că atomii de azot azometinic și tiocarbamidic, precum și atomul de oxigen fenolic deprotonat, sunt implicați în coordinare.

Studiul difracției cu raze X pe monocristal a permis determinarea structurilor cristaline a 11 complexe de cupru(II), nichel(II), cobalt(III), fier(III) și crom(III) cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone aldehidei salicilice (**HL$^{1-4}$**).

Pentru un număr de compuși sintetizați, a fost studiată activitatea antiproliferativă față de celulele canceroase de HL-60 ale leucemiei mieloide umane și HeLa ale cancerului de col uterin. S-a constatat că substanțe inhibă creșterea celulelor la o concentrație de 100 μM, iar la concentrații mai mici de 10-0.1 μM, activitatea practic dispare.

Complexul **[Fe(L^1)$_2$]NO$_3$** a prezentat cea mai mare activitate și selectivitate. Înlocuirea grupării S-metil cu gruparea S-etil în izotiosemicarbazona aldehidei salicilice duce la o creștere a

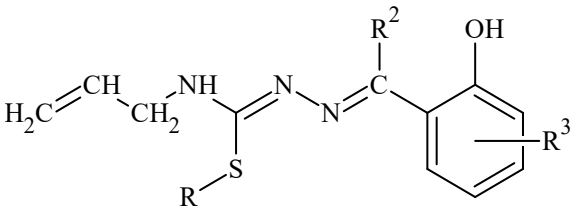
activității antiproliferative a compușilor coordinativi studiați. Complexul **$[Fe(L^2)_2]NO_3$**, având o activitate anticanceroasă ridicată împotriva celulelor HeLa și BxPC-3, nu are aproape niciun efect negativ asupra creșterii și reproducerii celulelor normale MDCK. Indicele de selectivitate al complexului **$[Fe(L^2)_2]NO_3$** este de 64 de ori mai mare decât valoarea pentru doxorubicină în raport cu celulele HeLa și de 40 de ori mai mare în raport cu celulele BxPC-3.

Studiul activităților antimicrobiene și antifungice au arătat că compușii coordinativi ai biometalelor cu izotiosemicarbazone **HL^{1-2}** inhibă selectiv creșterea și reproducerea anumitor tipuri de microorganisme. Natura atomului central influențează asupra activității antimicrobiene, activitatea compușilor coordinativi scade în următoarea ordine: **Cu(II) > Fe(III) > Co(III) ≈ Cr(III).** Natura anionului restului acid afectează activitatea substanțelor și pentru același tip de complecși se modifică în seria **$Cl^- > Br^- > NO_3^-$**. S-a stabilit că înlocuirea grupării S-metil cu gruparea S-etil în izotiosemicarbazona aldehidei salicilice conduce la o creștere a activităților antimicrobiene și antifungice ale complexelor [9, 10].

Studiul proprietăților antioxidante a arătat că activitatea izotiosemicarbazonelor testate față de cationul-radical ABTS $^{\bullet+}$ scade în serie **$HL^3 > HL^4 > HL^2 \cdot HI > HL^1 \approx HL^1 \cdot HI \cdot C_2H_5OH$**. Ca rezultat al complexării 4-alil-S-metilizotiosemicarbazonei aldehidei salicilice cu săruri de nichel(II), cobalt(II), fier(III) și crom(III), activitatea crește semnificativ IC_{50} = 0,5–0,7 μM. Compușii coordinativi **$[Co(L^1)_2]NO_3$**, **$[Fe(L^1)_2]Cl$**, **$[Fe(L^1)_2]NO_3$**, **$[Cr(L^1)_2]NO_3$** posedă activitate antioxidantă mare, depășind activitatea Troloxului cu 47 – de 67 de ori [11]. În urma comparării complecșilor de clorură de cupru(II) cu **HL^{1-4}**, s-a constatat că înlocuirea grupării S-metil cu gruparea S-etil duce la o creștere a activității de 3 ori împotriva radicalilor ABTS $^{\bullet+}$, iar în cazul complecșilor de cobalt(III) și de fier(III) se observă efectul opus. Introducerea radicalelor benzil și p-nitrobenzil în fragmentul de tiosemicarbazidă duce la o pierdere a activității în majoritatea cazurilor, cu excepția complexului **$[Fe(L^3)_2]Cl$**, valoarea IC_{50} = 0.22 μM a cărui a depășit de 151 de ori activitatea Troloxului.

3.2. Compuși coordinativi ai metalelor 3*d* cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone ale aldehidei salicilice substituite

În acest paragraf, a fost studiat efectul introducerii substituenților —Br, —OH, —OCH_3 în inelul benzenic al fragmentului de saliciliden al 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonelor asupra compoziției, structurii și activității biologice.



HL^5: $R=CH_3$; $R^2=H$; $R^3=OCH_3$;
HL^6: $R=C_2H_5$; $R^2=H$; $R^3=OCH_3$;
HL^7: $R=CH_3$; $R^2=H$; $R^3=2OH$;
HL^8: $R=CH_3$; $R^2=H$; $R^3=2Br$;

Fig. 3.2.1. Formula structurală a 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonelor aldehidei salicilice substituite (HL^{5-8})

Studiul experimental a arătat că interacțiunea sărurilor de cupru(II) cu soluții alcoolice de 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone $\mathbf{HL^{5-8}}$ produce substanțe fine cristaline verzi, cu formula generală $\mathbf{CuL^{5-8}X}$ (X=Cl^-, Br^-, NO_3^-, CH_3COO^-). La interacțiunea 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonelor $\mathbf{HL^{5-8}}$ cu sărurile de nichel(II), cobalt(II) și fier(III), în condiții similare, se formează substanțe brune cu formulele generale $\mathbf{Ni(L^{5,6})_2}$; $\mathbf{Ni(L^{6,8})X}$, unde X= I^-, CH_3COO^-; $\mathbf{Co(L^{5-8})_2X}$, unde X=I^-, Br^-, NO_3^-, CH_3COO^-; $\mathbf{Fe(L^{5-8})_2NO_3}$.

Studiul activității antitumorale împotriva celulelor ale cancerului de col uterin HeLa a arătat că introducerea grupării metoxi în poziția 3 a fragmentului de saliciliden duce la o creștere a activității atât a izotiosemicarbazonei, cât și a complecșilor de cupru(II).

Rezultatele studiului proprietăților antimicrobiene și antifungice au arătat că compușii sintetizați prezintă activitate antimicrobiană împotriva tuturor tulpinilor bacteriene studiate în intervalul de concentrație de 0.97-500 μg/ml și activitate antifungică împotriva *Candida albicans* în intervalul de concentrație de 15.63-500 μg/ml. Complecșii de halogenuri de cupru(II) cu 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona a aldehidei 3,5-dibromosalicilice au prezentat cea mai mare activitate. Concentrația minimă de inhibiție a complexelor $\mathbf{[Cu(L^8)]Cl}$, $\mathbf{[Cu(L^8)]Br}$ este 0.97 μg/mL împotriva bacteriilor gram-pozitive *Staphylococcus aureus*, care este de 19 ori mai mare decât activitatea furacilinei, utilizate ca agent antimicrobian standard. S-a stabilit că introducerea substituenților în pozițiile 3 și 5 ale fragmentului salicilic, duce la creșterea activităților antimicrobiene și antifungice atât a izotiosemicarbazonelor inițiale, cât și a complecșilor cu acestea.

Activitatea antioxidantă a unui număr de compuși crește semnificativ odată cu introducerea unei grupări -OH suplimentare în poziția a 4-a a fragmentului salicilic al 4-alil-S-metilizotiosemicarbazidei. Activitatea izotiosemicarbazonelor față de cationii-radicali $ABTS^{\bullet+}$ scade în următoarea ordine: $\mathbf{HL^7 > HL^6 > HL^8 > HL^5}$. Concentrațiile de inhibiție semimaximală este 0.4 μM pentru $\mathbf{Co(L^7)_2I}$ și 0.65 μM pentru $\mathbf{Fe(L^7)_2NO_3}$, care sunt de 83 și 51 ori mai mari decât activitatea Troloxului.

3.3. Compușii coordinativi ai metalelor 3d cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone ale 2-hidroxiacetofenonei și 2-hidroxi-1-naftaldehidei

În acest paragraf este studiat efectul substituirii fragmentului saliciliden cu fragmente de 2-hidroxiacetofenonă și 2-hidroxi-1-naftaldehidei asupra compoziției, structurii și proprietăților 4-alil-S-alchilisotiosemicarbazonelor și complecșilor cu acestea.

Pentru aceasta, au fost sintetizate 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona 2-hidroxiacetofenonei **(HL^9)**, 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona 2-hidroxi-1-naftaldehidei **(HL^{10})** și 4-alil-S-etilizotiosemicarbazona de 2-hidroxi-1-naftaldehidei **(HL^{11})**. Prin recristalizarea din cloroform au fost obținute monocristale HL^{10} și $HL^{11}\cdot HI\cdot H_2O$. Structura lor a fost stabilită prin analiza de difracție cu raze X **(Fig. 3.3.1.).** Molecula de tiosemicarbazonă în ambele cazuri este practic plană, cu excepția fragmentului de etil.

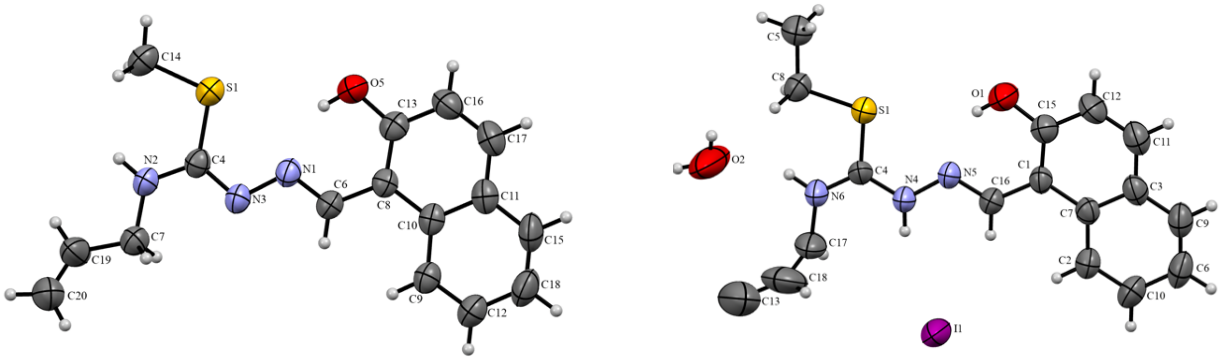


Fig. 3.3.1. Structura moleculară a 4-alil-S-metil/etilizotiosemicarbazonelor 2-hidroxi-1-naftaldehidei

La interacțiunea soluțiilor de etanol fierbinte ale sărurilor de cupru(II), nichel(II), cobalt(II), fier(III) și crom(III) cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone HL^{9-11} au fost obținuți compușii coordinativi cu compoziția: $Cu(L^{9-11})X\cdot nH_2O$, unde X = Cl^-, Br^-, NO_3^-, ClO_4^-, CH_3COO^-, n=1-2; $Ni(HL^{10})(L^{10})ClO_4$; $Ni(L^{11})_2$; $Me(L^{9-11})X$, unde X = Br^-, I^-, NO_3^-, Me=Co^{3+}, Fe^{3+}.

Studiul magnetochimic a arătat că complecșii de cupru(II) au o structură monomeră, complecșii de nichel(II), cobalt(III), fier(III) și crom(III) posedă o structură octaedrică, iar ionul de cobalt(II) este oxidat în timpul sintezei și în compușii coordinativi se află în starea de oxidare +3. Valorile obținute prin determinarea conductivității electrice molare a complecșilor în metanol indică faptul că acești compuși sunt electroliți binari (λ = 70-89 $\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$). Ca rezultat al unei analize comparative a spectrelor IR, s-a constatat că izotiosemicarbazonele **(HL^{9-11})** sunt coordinate cu ionii de metal centrali prin setul de atomi donori NNO.

Activitatea împotriva celulelor de leucemie mieloidă umană HL-60 a compușilor studiați variază în intervalul de concentrație 10^{-5}-10^{-7} mol/L. Ca urmare a reacției de complexare

izotiosemicarbazonelor cu unele metale 3*d*, activitatea antitumorală semnificativ crește. Complecșii **Cu(L^{11})Cl** și **Cu(L^{11})NO$_3$** au prezentat cea mai mare selectivitate a acțiunii împotriva celulelor canceroase BxPC-3, dovedind astfel că înlocuirea radicalului metil de sulf al izotiosemicarbazonei cu etil duce la o creștere a activității anticancer.

În cursul studierii proprietăților antimicrobiene și antifungice ale unui număr de compuși, s-a constatat că înlocuirea fragmentului de saliciliden cu 2-hidroxiacetofenonă duce la o creștere semnificativă a activității, ajungând la 60 μg/ml și înlocuirea ulterioară fragmentul 2-hidroxi-1-naftaldehida contribuie la o creștere a activității cu $1.4 \cdot 10^3$ de ori mai mare decât izotiosemicarbazonele originale împotriva *Staphylococcus aureus* și de 66 ori mai mare față de *Candida albicans*. Activitatea antifungică a **HL^{10}** a fost de 0.7 μg/ml, ceea ce este de 114 ori mai mare decât activitatea nistatinei împotriva *Candida albicans*. Activitatea antimicrobiană și antifungică a izotiosemicarbazonelor crește în următoarea ordine: **HL^1 ≈ HL^2 < HL^9 < HL^{10}**.

Studiul activității antioxidante a unor substanțe sintetizate care conțin izotiosemicarbazone **HL$^{9\text{-}11}$** față de cationul-radicalul ABTS•+ a arătat că substituția radicalului S-metil cu radicalul S-etil în 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone 2-hidroxi-1-naftaldehidei duce la o creștere a activității. De asemenea, a fost posibil să se stabilească că înlocuirea fragmentului 2-hidroxi-1-naftaldehidă cu 2-hidroxiacetofenona în hidroioduri ale 4-alil-S-metilizotiosemicarbazonelor conduce la o creștere activității aproape de două ori.

3.4. Compuşi coordinativi ai cuprului(II) cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone ale aldehidei salicilice care conţin amine

Studiul literaturii a arătat, că introducerea aminelor în sfera interioară a compuşilor coordinativi ai cuprului(II) duce la schimbări în activitatea lor biologică, deaceea a fost sintezat un şir de compuşi coordinativi ai cuprului(II), care conţin în sfera interioară 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonele aldehidei salicilice **(HL^1)** şi diferite amine.

La interacțiunea soluțiilor etanolici de 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice și nitrat de cupru(II) trihidrat, urmată de adăugarea diferitelor amine monodentate (piridină, 3-picolină, 4-picolină, 3,4-lutidină, imidazol) luate în raport molar de 1:1, se formează substanțe cristaline fine de culoare verde, cu o compoziție determinată pe baza analizei elementare **Cu(A)(L^1)NO$_3$·nH$_2$O**, unde A – piridină (Py), 3-picolină (3-Pic), 4-picolină (4-Pic), 3,4-lutidină (3,4-Lut), imidazol (Im); n=0,1.

Sinteza compusului coordinativ ai cuprului(II) cu liganzi micști, anume 4-alil-S-metilisotiosemicarbazona aldehidei salicilice și 1,10-fenantrolina, a fost efectuată în două etape.

În rezultatul interacţiunii soluţiilor etanolice ale 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice cu sărea de nitratul de cupru(II) a fost obţinut compus complex. Complexul uscat a fost dizolvat într-un amestec de metanol şi acetonitril şi s-a adăugat 1,10-fenantrolină într-un raport molar de 1:1. Ca urmare, s-a format un complex pentru care, pe baza analizei elementare, s-a determinat compozitia **Cu(1,10-Phen)(L^1)NO_3**. Rezultatele analizei magnetochimice realizate pentru compuşii coordinativi obţinuţi indică, că ei posedă o structură monomerică (1.79-2.10 MB). Determinarea conductibilităţii electrice molare în metanol (λ = 78-96 $\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$) indică faptul că compușii coordinativi cu formula generală **Cu(A)(L^1)$NO_3\cdot nH_2O$** sunt electroliți de tip 1:1.

În rezultatul recristalizării din soluții etanolici s-au obţinut monocristale de culoare verde pentru trei compuși coordinativi cu liganzi micști **[Cu(3,4-Lut)(L^1)NO_3], [Cu(1,10-Phen)(L^1)]NO_3, [Cu(4-Pic)(L^1)(NO_3)]$_n$**, structura cărora a fost determinată prin analiza cu raze X. Compuşi coordinativi ai cuprului(II) cu 3,4-lutidină și 1,10-fenantrolină au o structură monomerică cu geometria de coordinare piramidă-tetragonală distorsionată. 4-Alil-S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilalice **HL^1** este un ligand tridentat, monodeprotonat și coordinează la atomul central de cupru(II) prin intermediul setului de atomi donori NNO. Poziţiile patru şi cinci sînt ocupate de atomii de azot ai aminelor și ionul de nitrat, în cazul 3,4-lutidinei.

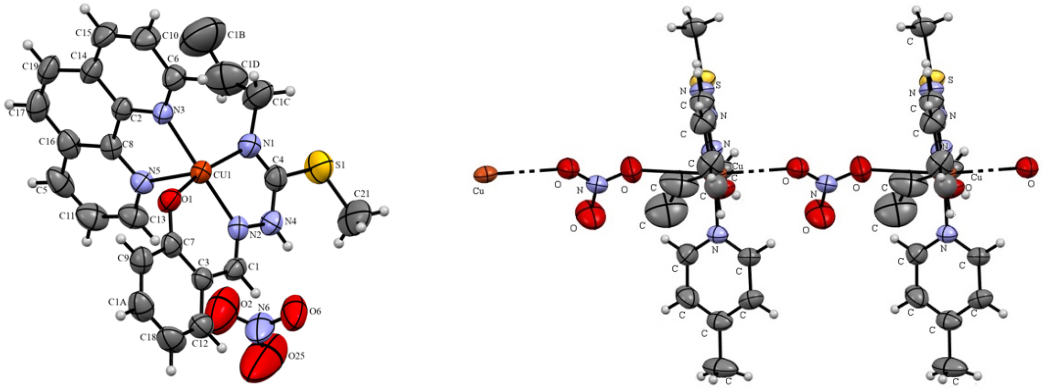


Fig. 3.4.1. Structura moleculară a compușilor coordinativi [Cu(1,10-Phen)(L^1)]NO_3 și [Cu(4-Pic)(L^1)(NO_3)]$_n$

S-a stabilit, că compexul **[Cu(4-Pic)(L^1)(NO_3)]$_n$** posedă o structura polimerică. Geometria compusului este o bipiramidă pătrată distorsionată. Trei locuri coordinative ale atomului central sînt ocupate de atomii donori ONN ai ligandului **HL^1** monodeprotonat, iar locul patru este ocupat de atomul de azot al moleculei de picolina. Pozițiile apicale sunt ocupate de atomi de oxigen ai ionilor de nitrat, care servesc în calitate de punte între atomii de cupru, formînd legaturi prin intermediul aceloraşi atomi de oxigen şi cu atomul de cupru vecin.

Studiul activității anticancer a substanțelor sintetizate împotriva celulelor canceroase HeLa, BxPC-3 și RD a arătat că complecșii de cupru(II) cu aminele în sferă interioară au un efect inhibitor asupra creșterii și reproducerii celulelor canceroase în intervalul de concentrații de 100–0.1 μM. Complexul **Cu(Im)(L^1)NO_3·H_2O** prezintă activitate împotriva celulelor canceroase HeLa de 6 ori mai mare decât ceilalți compuși studiați din acest grup, precum și doxorubicină, cu o valoare a indicelui de selectivitate de 4.48. S-a stabilit că introducerea unor grupări metil suplimentare în inelul piridinic al aminei duce la scăderea activității împotriva celulelor HeLa ale cancerului de col uterin. Complecșii cu piridină și 3-picolină au cel mai selectiv efect asupra celulelor canceroase BxPC-3, pentru care efectul inhibitor asupra celulelor normale MDCK este de 10 ori mai slab decât asupra celulelor canceroase. Complecșii **Cu(3-Pic)(L^1)NO_3·H_2O** și **Cu(Im)(L^1)NO_3·H_2O** au cea mai mare selectivitate dintre seria de compuși coordinativi a liganzilor mixte studiate pentru rabdomiosarcom RD, depășind selectivitatea doxorubicei.

Studiul proprietăților antioxidante a arătat că introducerea aminelor în sfera interioară a complecșilor de nitrat de cupru(II) cu 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice duce la o creștere semnificativă a activității antioxidante în comparație cu activitatea izotiosemicarbazonei **HL^1**. Compusul coordinativ ai cuprului(II) cu amina bidentată 1,10-fenantrolină **[Cu(1,10-Phen)(L^1)]NO_3** este cel mai activ împotriva cationilor radicalilor $ABTS^{\bullet+}$.

4. COMPUŞI COORDINATIVI AI UNOR METALE 3*d* CU 4-ALIL-S-ALCHILIZOTIOSEMICARBAZONE ALE COMPUŞILOR CARBONILICI HETEROAROMATICI

Al **patrulea capitol** este format din 3 paragrafe, care prezintă rezultatele studiilor chimice, fizice, fizico-chimice și biologice ale 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și derivaților acesteia, precum și complecși ai unor metale 3*d* cu acești liganzi.

4.1. Compuşi coordinativi ai metalelor 3*d* cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone 2-formilpiridinei

Sinteza izotiosemicarbazonelor compușilor carbonilici heteroaromatici a fost efectuată în mod similar cu sinteza saliciliden-4-alil-S-alchilizotiosemicarbazidelor. Ca rezultat al recristalizării din cloroform, s-au obținut monocristale și structura 4-alil-S-metilizotiosemicarbazonei 2-formilpiridinei **(HL^{12})** și 4-alil-S-(4-nitrobenzil)izotiosemicarbazonei 2-formilpiridinei **(HL^{15}·HBr)** a fost determinată prin analiza de

difracție cu razeX. Aceste molecule sînt practic planare, cu excepţia fragmentului alilic și radicalilor metil și 4-nitrobenzil.

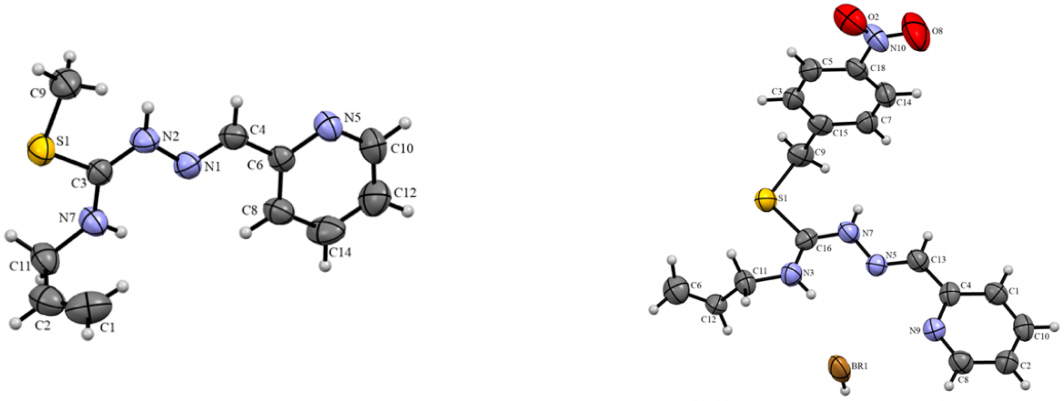


Fig. 4.1.1. Structura moleculară a compușilor HL^{12} și $HL^{15}\cdot HBr$

4-Alil-S-alchilizotiosemicarbazona 2-formilpiridinei formează compuşi coordinativi cu ionii de cupru(II) în raport molar de 1:1. Determinarea conductibilităţii electrice molare în metanol a compusului format la interacțiunea 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei cu acetatul de cupru(II) indică că are loc deprotonarea ligandului (60–90 $\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$). În alte cazuri, conductibitatea electrică molară corespunde electroliților de tip 1:2. Rezultatele analizei magnetochimice realizate pentru compuşii coordinativi sintetizați indică, că majoritatea complecșilor de cupru(II) au o structură monomerică, cu excepția complexelor polinucleare **$[Cu(HL^{12})Cl_2]$**, **$[Cu(HL^{12})Br_2]$** (1.48 și 1.37 MB).

Sinteza compușilor de nichel(II) are loc la interacțiunea hidrohalogenurilor 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonei 2-formilpiridinei cu acetat de nichel(II) sau prin reacția izotiosemicarbazonelor cu sărurile corespunzătoare de nichel(II) într-un raport molar de 2:1. Determinarea conductibilităţii electrice molare în metanol a compuși coordinativi sintetizați a arătat că sunt electroliți de tip 1:2.

Complexele de nichel(II) au momente magnetice efective (2.87-2.97 MB) caracteristice pentru doi electroni necuplați, ceea ce indică o geometrie octaedrică. Complexele de cobalt(III) sunt diamagnetice, complexele de fier(III) sunt paramagnetice cu momente magnetice efective cu valorile în intervalul 5.65-5.94 MB, caracteristice pentru 5 electroni necuplați și geometrie octaedrică.

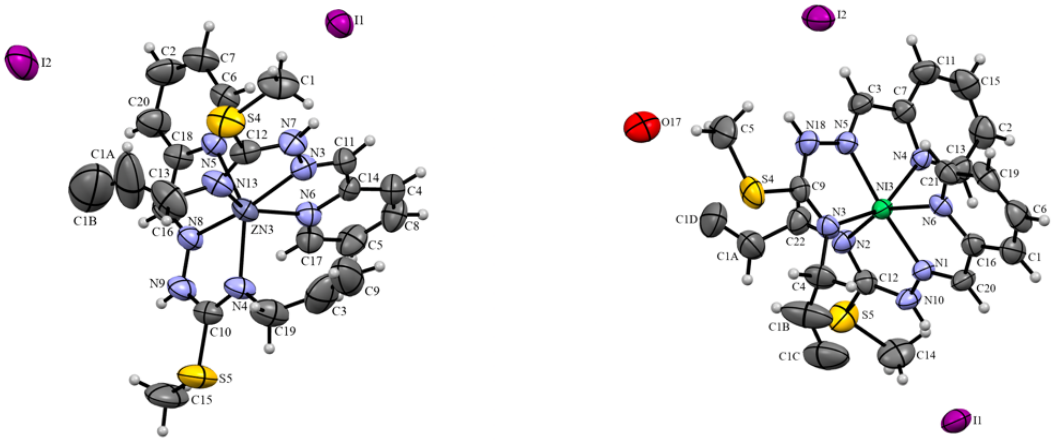


Fig 4.1.2. Structura moleculară a compușilor coordinativi $[Zn(HL^{12})_2]I_2$ și $[Ni(HL^{12})_2]I_2 \cdot H_2O$

În urma recristalizării din etanol, s-au obținut monocristale de 8 compuși coordinativi, structura cărora a fost determinată prin analiza de difracție cu raze X. Complecșii de zinc(II) și nichel(II) au o structură monomerică similar cu geometrie octaedrică. Picoliden 4-alil-S-metilizotiosemicarbazida este coordinată cu ionii de metal de către setul de atomii donori NNN. În sferă exterioară sunt ioni de iodură și o moleculă de apă, în cazul complexului de nichel(II).

A fost studiată activitatea antitumorală pe o serie de celule canceroase: leucemia mieloidă umană HL-60; epiteliul cervical uman HeLa; adenocarcinom epitelial pancreatic uman BxPC-3; rabdomiosarcom uman RD pentru o serie de compuși sintetizați. Compușii studiați inhibă creșterea celulelor canceroase HL-60, HeLa la o concentrație de 1-100 μM.

Activitatea complecșilor studiați practic dispare la o concentrație de 0.1 μM. Izotiosemicarbazona **HL^{12}** inhibă selectiv doar celulele RD. Complexul de cobalt(III) **$[Co(L^{12})_2]Cl$** este foarte selectiv împotriva celulele canceroase de col uterin HeLa, deoarece valoarea indicelui de selectivitate este de peste 60 de ori mai mare decât selectivitatea doxorubicinei, care este utilizată în practica medicală [12]. Rezultatele studiului activităților antimicrobiene și antifungice au arătat că **HL^{12}** și complecșii cu acesta prezintă proprietăți bacteriostatice și bactericide în intervalul de concentrații de 0.7-500 μg/ml. S-a stabilit că înlocuirea fragmentului de 2-hidroxibenzaldehidă cu fragmentul de 2-formilpiridină în 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazona conduce la o creștere semnificativă a activității antimicrobiene, în special împotriva microorganismelor Gram-pozitive *Staphylococcus aureus*. Complexul de cobalt(III) **$[Co(L^{12})_2]Cl$** prezintă cea mai mare activitate antifungică împotriva *Candida albicans*, depășind activitatea nistatinei și a altor substanțe sintetizate. Înlocuirea grupării S-metil cu gruparea S-alil în complecșii de cupru **$[Cu(HL^{14})Cl_2]$**, **$[Cu(HL^{14})Br_2]$** duce la o creștere a activității antimicrobiene împotriva microorganismelor gram-negative *Escherichia coli* cu valori

CMI =15,63 µg/ml și MBC = 31,25 µg/ml, precum și activitate antifungică împotriva *Candida albicans* cu valori MIC=3,906-7,813 µg/ml și MBC=15,63 µg=7,83 µg /ml.

Studiul proprietăților antioxidante împotriva cationii radicali $ABTS^{\bullet+}$ a arătat că valorile activității acestei serii de compuși sunt comparabile cu activitatea Troloxului utilizat în practica medicală. Hidrohalogenurile prezintă o activitate mai mare decât izotiosemicarbazonele libere. Înlocuirea radicalului S-metil cu radicalul S-alil sau 4-nitrobenzil duce la creșterea activității atât a ligandului liber, cât și a complecșilor. La formarea legăturilor de coordinare ale izotiosemicarbazonelor **HL^{12-13}** cu sărurile de cupru(II) și cobalt(II), activitatea dispare complet. Complexul **$[Zn(L^{15})Cl]$**, a prezentat cea mai mare activitate împotriva radicalilor $ABTS^{\bullet+}$, cu o valoare IC_{50} de 7 ori mai mare decât cea a Troloxului.

Alchilarea atomului de sulf duce la o creștere semnificativă a activității împotriva radicalilor superoxid. Diagrama **(Fig. 4.1.3.)** prezintă o comparație a complecșilor de clorură și bromură de cupru(II) cu 4-aliltiosemicarbazona 2-formilpiridinei (TscPy) și 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona 2-formilpiridinei (S-MeTscPy). În ambele cazuri, activitatea tiosemicarbazonelor alchilate în compoziția compușilor coordinativi duce la o creștere de zece ori a activității antiradicalice.

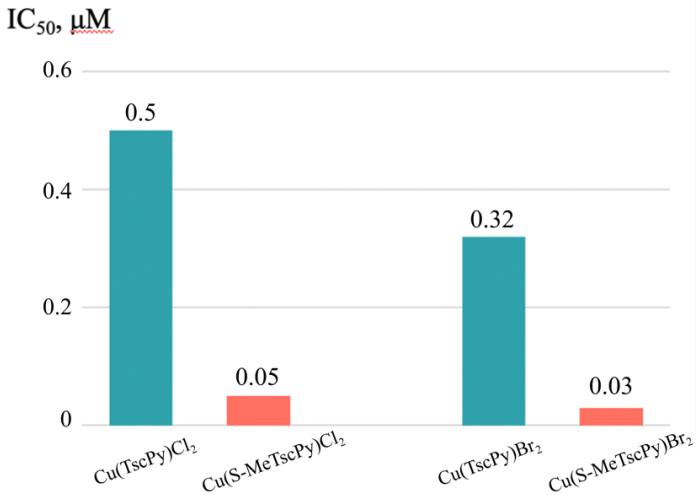
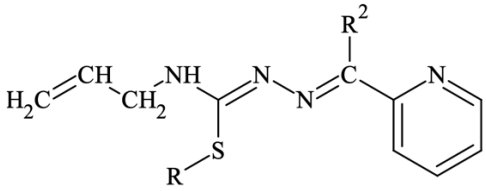


Fig. 4.1.3. Diagrama comparativă a IC_{50} a unor substanțe sintetizate pe bază de tiosemicarbazone și izotiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei în raport cu radicalii superoxide

4.2. Compuşi coordinativi ai metalelor 3*d* cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazona ale derivaților 2-formilpiridinei

În acest paragraf este studiat efectul substituției 2-formilpiridinei cu 2-acetilpiridină și 2-benzoilpiridină asupra compoziției, structurii și proprietăților 4-alil-S-alchilisotiosemicarbazonelor și complecșilor cu acestea.



HL[16]: $R=CH_3$; $R^2=CH_3$;

HL[17]: $R= C_2H_5$; $R^2=CH_3$;

HL[18]: $R= CH_2=CH-CH_2$; $R^2=CH_3$;

HL[19]: $R= n\text{-}CH_2C_6H_4NO_2$ $R^2=CH_3$;

HL[20]: $R=CH_3$; $R^2=C_6H_5$;

Fig. 4.2.1. Formula structurală 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonei ale derivaților de 2-formilpiridină

Izotiosemicarbazonele **HL[16-20]** au fost obținute în două etape: sinteza hidrohalogenurilor izotiosemicarbazonelor corespunzătoare și neutralizarea ulterioară acestora. Prin recristalizarea din cloroform au fost obținute șase monocristale de 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone, structura cristalină a fost stabilită în baza rezultatelor analizei cu raze X.

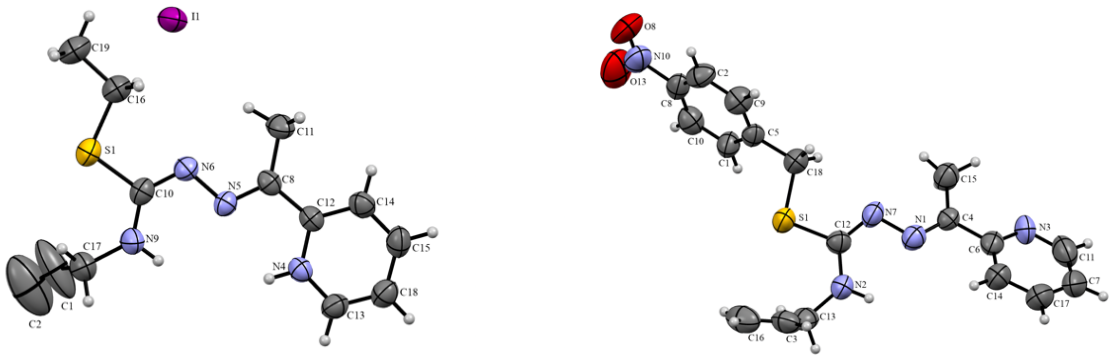


Fig. 4.2.2. Structura moleculară a compușilor $[H_2L^{17}]I$ și HL^{19}

Compușii coordinativi au fost obținuți prin reacția dintre soluţiile etanolice **HL[16-20]** și a sărurilor corespunzătoare de cupru(II) într-un raport molar de 1:1 sau nichel(II), cobalt(II) și fier(III) într-un raport molar de 2:1. Complecșii au fost de asemenea sintetizați prin interacțiunea hidrohalogenurilor izotiosemicarbazonelor **HL[16-20]** cu acetat de zinc(II) într-un raport molar 1:1, acetat de nichel(II) sau cobalt(II) într-un raport molar de 2:1. Compușii coordinativi ai zincului(II), cuprului(II) și nichelului(II) sunt electroliți de tip 1:2, deoarece valorile conductivității electrice molare ale acestora variază în intervalul 146 – 192 $\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$. În cazul compușilor coordinativi ai zincului(II) și cuprului(II), anionii corespunzători (I^-, Cl^-, Br^- și NO_3^-) sunt înlocuiți cu molecule de solvent în timpul dizolvării. Compușii coordinativi ai cobaltului(III) și fierului(III) sunt electroliți de tip 1:1 cu valori molare de conductibilitate electrică λ = 82 - 103 $\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$. Analiza magnetochimică a arătat, că complecșii de cupru(II) au valorile momentului magnetic efectiv caracteristic pentru un electron necuplat, ceea ce indică la absența cuplării parţiale a

electronilor atomilor de cupru cu valorile momentelor magnetice efective 1.75-1.93 M.B.. Compușii coordinativi ai nichelului(II) au valorile momentelor magnetice efective caracteristice pentru doi electroni necuplați (2.92-2.94 M.B.) și au geometrie octaedrică. Compușii coordinativi ai fierului(III) sunt în stare de spin înalt (5.82 MB). Complexele de cobalt(III) sunt diamagnetice, ceea ce indică faptul că cobaltul(II) este oxidat la starea de oxidare +3 în timpul sintezei.

Studiul comparativ al spectrelor IR compușilor coordinativi cu spectrele corespunzătoare ale izotiosemicarbazonelor **HL$^{16\text{-}20}$** a arătat, că izotiosemicarbazonele coordinează la atomii biometalelor prin setul de atomi donori NNN, formînd metalocicluri din cinci atomi.

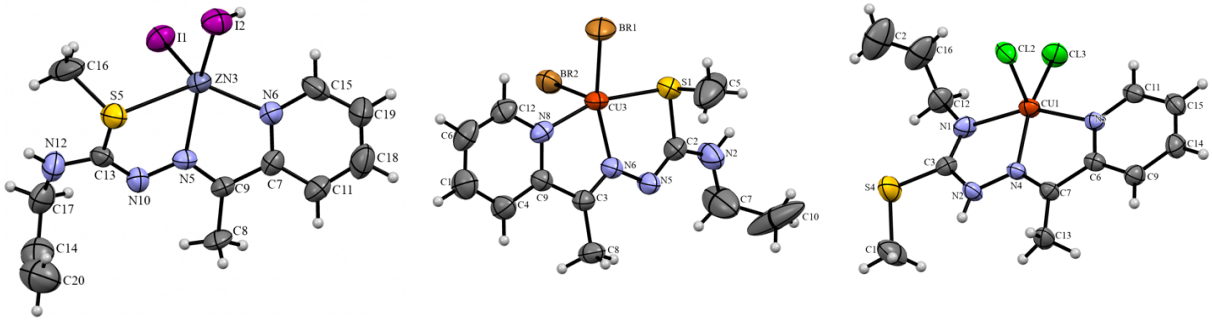


Fig 4.2.3. Structura moleculară a compușilor coordinativi [Zn(H^{16})I$_2$], [Cu(HL^{16})Br$_2$] și [Cu(HL^{16})Cl$_2$]

În cele mai multe cazuri, 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazona ale derivaților 2-formilpiridinei cu ionii metalici centrali coordinează la atomul central prin intermediul setului de atomi donori NNN.

În cazul complecșilor **[Zn(H^{16})I$_2$]**, **[Cu(HL^{16})Br$_2$]** 4-alil-S-metilizotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei coordinează la atomul central de cupru(II) și zinc(II) prin atomul de sulf metilat, acest caz a fost întâlnit anterior doar în cazul complecșilor de paladiu. Structurile cristaline ale acestor complexe demonstrează primele exemple de coordinare SNN a izotiosemicarbazonelor la ionii de zinc(II) și cupru(II) [13]. Aceste compuși coordinativi au o geometrie piramidă pătrată distorsionată. Numărul de coordinare ale zincului (II) și cuprului (II) este cinci. Trei locuri de coordinare din fiecare complex sunt ocupate de molecula de izotiosemicarbazonă, coordirată prin atomii de azot de piridină și azometină, precum și atomul de sulf al grupării tiometil. Al patrulea loc de coordinare și poziția apicală este ocupat de doi ioni de iodură, în cazul zincului, și doi ioni de bromură, în cazul cuprului. Înlocuirea ionilor de bromură în complexul **[Cu(HL^{16})Br$_2$]** cu ioni de clorură **[Cu(HL^{16})Cl$_2$]** are ca rezultat modul tradițional NNN de coordinare a izotiosemicarbazonei. Astfel, se poate presupune că prezența unor anioni voluminoși în sfera interioară duce la stabilizarea coordinării prin atomul de sulf metilat.

Studiul activităţii anticancer a compuşilor sintetizaţi cu **HL$^{16-20}$** a fost efectuat faţă de celulele canceroase HeLa, BxPC-3, RD și celulele normale MDCK. Înlocuirea hidrogenului în grupa azometină cu o grupare metil duce la o creștere a activității antiproliferative; cele mai active și selective complexe sunt complexele cu halogenură de cupru(II) cu indice de selectivitate mai mare de 12 în raport cu celulele BxPC-3. Înlocuirea grupării S-metil cu S-alil duce la creșterea activității anticancer și scăderea activității antiproliferative împotriva celulelor normale MDCK. Cea mai semnificativă creștere a selectivității este observată pentru celulele BxPC-3.

Activitatea antiproliferativă a compuși coordinativi noi **[Cu(HL^{18})Cl$_2$]** și **[Cu(HL^{18})Br$_2$]** a fost testată și comparată cu activitățile corespunzătoare ale complecșilor de 4-alil-S-metilizotiosemicarbazonă 2-acetilpiridinei **HL^{16}**. Activitatea inhibitoare față de linia celulară normală MDCK a scăzut. Valorile IC_{50} pentru complecșii de 4,S-dialilizotiosemicarbazonă 2-acetilpiridinei **HL^{18}** sunt în intervalul 1.2-1.4 μM, dar pentru compuși coordinativi cu **HL^{16}** valorile IC_{50} sunt 0.35–1.0 μM. Prin urmare, compuși coordinativi cu **HL^{18}** au un impact mai mic asupra celulelor normale. În același timp, activitatea inhibitoare față de linia celulară a cancerului pancreatic uman (BxPC-3) a crescut de 2.5-18 ori. Valorile IC_{50} ale compușilor noi față de celulele BxPC-3 sunt în intervalul 5-8 nM. Aceasta înseamnă că indicii de selectivitate (raportul dintre valorile IC_{50} ale celulelor normale și ale celulelor canceroase) ai noilor complexe sunt în intervalul 150-280, ceea ce este foarte promițător pentru studiile ulterioare ale acestor complexe ca medicamente puternice selective împotriva cancerului [14].

În cursul studierii proprietăților antioxidante, în aproape toate cazurile, compușii de nichel prezintă o activitate mai mare decât Trolox. Dintre complecșii cu 4-alil-S-metilizotiosemicarbazonă 2-benzoilpiridinei, cea mai mare activitate, ca și în cazul 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei, a fost prezentată de complecșii de zinc **Zn(HL^{18})I$_2$**, **[ZnL^{20}Cl],** depășind de 8 ori activitatea Troloxului. Studierea proprietăților antioxidante împotriva radicalilor superoxid, s-a constatat că înlocuirea hidrogenului grupării azometinice cu fragmentul de metil duce la o scădere a activității de 12 ori, dar depășește semnificativ activitatea quercetinei.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. Au fost sintetizate **20** saliciliden- și picoliden-4-alil-S-alchilizotiosemicarbazide și derivați ai acestora noi și **149** de compuși coordinativi noi de crom(III), fier(III), cobalt(III), nichel(II), cupru(II) și zinc(II) cu acești liganzi. Au fost găsite condițiile de alchilare a atomului de sulf din compoziția tiosemicarbazonelor și condițiile de introducere a unor amine heteroaromatice în sfera interioară a compușilor coordinativi de cupru(II) cu saliciliden-4-alil-S-metilizotiosemicarbazida.
2. 4-Alil-S-alchilizotiosemicarbazonele **HL$^{1-20}$** au fost studiate folosind studii spectroscopice RMN (^{1}H și ^{13}C) și IR. În soluţiile 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonelor **HL$^{1-20}$** sunt prezente două forme tautomere.
3. Prin analiza de difracție cu raze X a fost stabilită structura a **13** 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone și a **29** de compuși coordinativi ai zincului(II), cuprului(II), nichelului(II), cobaltului(III), fierului(III) și cromului(III). În compuşii coordinativi analizaţi 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonele **HL$^{1-20}$** se comportă ca liganzi tridentaţi cu setul de atomi NNO, NNN sau NNS donori, formînd cu ionul de metal central metalocicluri alcătuite din cinci şi şase atomi.
4. Pentru compuşii coordinativi a căror structură nu a fost determinată prin metoda de analiză cu raze X, modul de coordinare al 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonei la atomul central a fost stabilit în baza analizei comparative a spectrelor IR ale liganzilor şi complecşilor respectiv. 4-Alil-S-alchilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice coordinează la ionul atomului central prin intermediul setului de atomi donori NNO, iar în cazul compușilor cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazona 2-formilpiridinei prin intermediul setului de atomi donori NNN.
5. Compoziția compușilor coordinativi a fost determinată pe baza analizei elementare. Studiul magnetochimic a arătat că complecșii de cupru(II) pot avea o structură monomerică și polinucleară, complecșii de nichel(II), cobalt(III), fier(III) și crom(III) au geometrie octaedrică. În compușii coordinativi ionul de cobalt(II) este oxidat în timpul sintezei și se află în starea de oxidare +3.

Studiul activității antiproliferative a arătat::

1. în cele mai multe cazuri, 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonele 2-formilpiridinei **HL$^{12-20}$** și compușii coordinativi ai unor metale 3*d* cu **HL$^{12-20}$** au o activitate antiproliferativă mai mare împotriva celulelor canceroase HeLa, BxPC-3 și RD decât compușii corespunzători ai 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonei aldehidei salicilice și derivați ai acestora;

2. natura ionului metalului central are influența principală asupra activității antiproliferative a compușilor coordinativi studiați, complecșii de cupru(II) sunt cei mai activi în cele mai multe cazuri ;
3. efectul antiproliferativ al compușilor testați este selectiv, compușii coordinativi ai cuprului(II) inhibă creșterea și reproducerea celulelor canceroase BxPC-3 de până la 280 de ori mai puternic decât celulele MDCK normale;
4. cei mai promițători inhibitori moleculari ai celulelor canceroase BxPC-3 din seria de substanțe sintetizate sunt complecșii **[Cu(HL^{18})Cl$_2$]** și **[Cu(HL^{18})Br$_2$]**, cu indici de selectivitate pentru celulele canceroase BxPC-3 și celulele normale MDCK depășesc indicatorul corespunzător DOXO de 80-145 de ori.

Studiul activității antimicrobiene și antifungice a arătat:

1. Compușii coordinativi ai cuprului(II) cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone 2-formilpiridinei și derivații ai acestora prezintă o activitate antimicrobiană și antifungică mai mare decât complexele corespunzătoare cu 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone aldehidei salicilice și derivații ai acestora și sunt mai active decît furacilina și nistatina;
2. Intervalul de concentrații în care aceste substanțe prezintă activitate antimicrobiană și antifungică este apropiat de intervalul de concentrații în care se manifestă efectul lor antiproliferativ.

Studiul activității antioxidante a arătat:

1. în cele mai multe cazuri, 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonele salicilaldehidei **HL$^{1-11}$** și compușii coordinativi ai unor metale 3*d* cu **HL$^{1-11}$** prezintă o activitate mai mare față de cationii radicalilor ABTS$^{\bullet+}$ decât compușii 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazonele 2-formilpiridinei **HL$^{12-20}$** și derivații ai acestora, precum și Trolox;
2. Complecșii de Co(III) și Fe(III) în cele mai multe cazuri au activitate antioxidantă mai mare față de complecșii Cu(II); introducerea aminelor în sfera interioară a complexului Cu(II) duce la creșterea proprietăților antioxidante, iar anionului restului acid are un efect redus;
3. activitatea antioxidantă este mai înaltă prin înlocuirea fragmentului S-metil cu fragmentele S-etil, S-benzil și S-p-nitrobenzil în 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone;
4. introducerea grupărilor hidroxi-, metoxi- sau atomii de brom suplimentari în fragmentul salicilic duce la o creștere a activității antioxidante;

5. alchilarea tiosemicarbazonei a dus la o creștere a activității antiradicale fața de radicalii superoxide în zece ori; clasa de compuși studiată are activitate semnificativ mai mare decât quercetina.

Pe baza rezultatelor obținute, se pot face o serie de **recomandări** pentru cercetări ulterioare:

1. continuarea studiului dependenței structură-proprietate compușilor din clasa 4-alil-S-alchilisotiosemicarbazonelor diferitelor aldehide și cetone, deoarece studiul a evidențiat substanțe active și selective care sunt potențiale pentru studii preclinice și clinice, precum și studiul toxicității acestor compuși, pentru o imagine mai largă a acțiunii lor;
2. introducerea rezultatelor cercetării în suplimentele cursurilor speciale de Chimie Biofarmaceutică și Biochimie;
3. introducerea și aplicarea compușilor brevetați.

BIBLIOGRAFIE

1. GULEA, A., TODERAS, I., GUDUMAC, V., TAPCOV, V. et al. Anticancer and toxicity activities of new synthesized compound. In: *International research journal*. 2017, vol.66, nr. 12, pp.107-110.
2. GULEA, A., POIRIER, D., ROY, J., STAVILA, V. et al. *In vitro* antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: Chemical synthesis and structure–activity relationships. In: *J. Enz. Inh. Med. Chem.* 2008, vol. 23, pp. 806–818. DOI: 10.1080/14756360701743002
3. GULEA, Aurelian (MD), ISTRATI, Dorin (MD), ŢAPCOV, Victor (MD), GARBUZ, Olga (MD), GUDUMAC, Valentin (MD), GROPPA, Stanislav (MD). *Use of di(μ-s)-bis{(4-aminobenzenesulfamide)-chloro-{N-[phenyl-2-(pyridine-2ylmethylidene)hydrazine-1-carbothioamido)(1-)]}copper as a cancer cells proliferation inhibitor.* Brevet de invenţie 4620 (13) B1, C07/F 1/08. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit A2018 0027. Data depozit 11.04.2018. Publicat 28.02.2019. In: BOPI. 2019, nr. 2, p. 48.
4. GULEA, Aurelian (MD), POIRIER, Donald (Ca), ROY, Jenny (CA), TAPCOV, Victor (MD). *Inhibitors of 17β-HSD enzyme, stimulator for prostate cancer cell multiplication.* Brevet de invenţie 3771 (13) F1, A61K 31/175. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit A2008 0118. Data depozit 30.04.2008. Publicat 31.12.2008. In: BOPI. 2008, nr. 12, pp. 29-30.
5. GARBUZ, O., GRAUR, V., TAGADIUC, O., ANDRONACHE, L. et al. V. In vitro antiproliferative potential and antioxidant capacity of new coordination compounds. In: *International research Journal*. 2017, vol. 5, nr. 59, pp. 122-125. DOI: 10.23670/IRJ.2017.59.126
6. GULEA, A., ZARICIUC, E., GRAUR, V., TSAPKOV, V. Antimicrobial effect of copper and cobalt coordination compounds with salicylidene-4-allylthiosemicarbazidate and its derivatives. In: *2nd International Conference on Microbial Biotechnology*. 2014, vol. 2, pp. 136. https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/136-136_6.pdf
7. GULEA, Aurelian (MD), GRAUR, Vasilii (MD), ŢAPCOV, Victor (MD). *2-{[(Prop-2-en-1-ylcarbamothioyl)hydrazi-no]methyl} pyridinium nitrate compound having human myeloid leukemia HL-60 cell proliferation inhibitor properties.* Brevet de invenţie 4581 (13) B1,

C07/C 337/08. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit A2017 0084. Data depozit 06.10.2017. Publicat 31.07.2018. In: BOPI. 2018, nr. 7, p. 38.

8. BURDUNIUC, Olga (MD), BĂLAN, Greta (MD), GRAUR, Vasilii (MD), ŢAPCOV, Victor (MD), GULEA, Aurelian (MD). *Copper (II) compounds with 2-acetylpyridine 4-allylthiosemicarbazone as Cryptococcus neoformans fungi proliferation inhibitors.* Brevet de invenţie 4621 (13) B1, C07/F 1/08. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit A2018 0052. Data depozit 28.06.2018. Publicat 28.02.2019. In: BOPI. 2019, nr. 2, p. 49.
9. PAHONTU, E., **USATAIA, I.**, GRAUR, V., CHUMAKOV, YU., 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, nr.12, p. e4544.
10. GULEA A., **USATAIA I.,** GRAUR V, CHUMAKOV Y, PETRENKO P, BALAN G, BURDUNIUC O, TSAPKOV V, RUDIC V. Synthesis, Structure and Biological Activity of Coordination Compounds of Copper, Nickel, Cobalt, and Iron with Ethyl N'-(2-Hydroxybenzylidene)-N-prop-2-en-1-ylcarbamohydrazonothioate. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2020, vol. 90, nr. 4, pp. 630–639.
11. GULEA A., **USATAIA I.**, GRAUR V., ŢAPKOV V., GARBUZ O., GUDUMAC V. *Utilizarea saliciliden-4-alil-S-metil-izotiosemicarbazidaţilor de fier(III) şi cobalt(III) în calitate de antioxidanţi*. Brevet de invenţie 4527 (13) B1, Int. Cl.: A61K 31/175 (2006.01), A61K 31/295 (2006.01). Universitatea de Stat din Moldova, MD. Publicat 30.11.2017. In: BOPI. 2017, nr. 11, pp. 24-25.
12. BALAN, G., BURDUNIUC, O., **USATAIA, I.**, GRAUR, V., CHUMAKOV, YU., 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, nr. 3, p. e5423.
13. GRAUR, V., **USATAIA, I.**, BOUROSH, P., KRAVTSOV, V., GARBUZ, O., HUREAU, C., GULEA, A. Synthesis, characterization, and biological activity of novel 3*d* metal coordination compounds with 2-acetylpyridine N4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. In: *Applied Organometallic Chemistry*. 2021, vol. 35, nr. 4, p. e6172.
14. GRAUR, V., **USATAIA, I.**, Garbuz, O., GULEA, A. Novel Copper(II) Complexes with *S*-Substituted Isothiosemicarbazone as Highly Selective Anticancer Compounds against BxPC-3 Cell Line. In: *Med. Sci. Forum*. 2022, vol. 14, nr. 1, p. 33.

LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

Articole în reviste științifice din Web of Science și bazele de date SCOPUS:

1. GRAUR, V., MARDARI, A., BOUROSH, P., KRAVTSOV, V., **USATAIA, I.,** ULCHINA, IA., GARBUZ, O., GULEA, A. Novel Antioxidants Based on Selected 3*d* Metal Coordination Compounds with 2-Hydroxybenzaldehyde 4,S-Diallylisothiosemicarbazone. In: Acta Chim. Slov. 2023, vol. 70, pp. 122–130. DOI: 10.17344/acsi.2022.7885
2. GRAUR, V., **USATAIA, I.**, BOUROSH, P., KRAVTSOV, V., GARBUZ, O., HUREAU, C., GULEA, A. Synthesis, characterization, and biological activity of novel 3*d* metal coordination compounds with 2-acetylpyridine N4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. In: *Applied Organometallic Chemistry*. 2021, vol. 35, nr. 4, p. e6172.
   IF = 3.60 / DOI: 10.1002/aoc.6172
3. BALAN, G., BURDUNIUC, O., **USATAIA, I.**, GRAUR, V., CHUMAKOV, YU., 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, nr. 3, p. e5423.
   IF = 3.60 / DOI: 10.1002/aoc.5423
4. GULEA A., **USATAIA I.,** GRAUR V, CHUMAKOV Y, PETRENKO P, BALAN G, BURDUNIUC O, TSAPKOV V, RUDIC V. Synthesis, Structure and Biological Activity of Coordination Compounds of Copper, Nickel, Cobalt, and Iron with Ethyl N'-(2-Hydroxybenzylidene)-N-prop-2-en-1-ylcarbamohydrazonothioate. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2020, vol. 90, nr. 4, pp. 630–639.
   IF = 0.752 DOI: 10.1134/S107036322004012X
5. PAHONTU, E., **USATAIA, I.**, GRAUR, V., CHUMAKOV, YU., 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, nr.12, p. e4544.
   IF = **3.581 /** DOI: 10.1002/aoc.4544

Articole de categoria B (cu un singur autor):

1. **УСАТАЯ, И.** Полифункциональные ингибиторы на основе координационных соединений некоторых 3d-металлов с салицилиден- и пиколиден- 4-аллил-S-алкилизотиосеми-карбазидами и их замещенными. In: *Conferință stiințifică națională cu participare Internațională MATERIALE AVANSATE ÎN BIOFARMACEUTICĂ ŞI TEHNICĂ. Dedicată aniversărilor a 75-a de la nașterea academicianului AURELIAN GULEA și de fondare a Universității de Stat din Moldova.* 2021, pp. 441-460.
   https://new.usm.md/wp-content/uploads/Invitatia-Program-A.Gulea-75-ani.pdf
2. **USATAIA, I**. Synthesis, characterization and biological activity of copper(II), nickel(II), cobalt(III) and iron(III) coordination compounds with 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone *N*(4)-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae*, 2018, Nr.1(111), *Seria "Științe reale și ale naturii"* ISSN 1814-3237, p.144-150.
   https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/66269

Articole de categoria B:

1. GARBUZ, O., PANTEA, V., **USATAIA, I.**, GRAUR, V., TSAPKOV, V., SARDARI, V., TAGADIUC, O., GUDUMAC, V., GULEA, A. Coordination compound as inhibitor of superoxid radical. In: *Journal of Academy of Sciences of Moldova*. *Life sciences.* 2019, vol. 339, nr. 3, p. 64-68. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/96929
2. **USATAIA, I**., GRAUR, V., ZARICIUC, E., GARBUZ, O., GULEA, A. Synthesis and biological activity of copper(II), nickel(II) and cobalt(III) coordination compounds with 2-benzoylpyridine N(4)-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. In: *Journal of Academy of Sciences of Moldova. Life sciences*. 2018, vol. 335, nr. 2, pp. 103-112. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/69142
3. **USATAIA, I., GRAUR, V., TSAPKOV, V., GULEA, A.** Synthesis, characterization and biological activity of copper(II), nickel(II), cobalt(III) and iron(III) coordination compounds with 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde N(4)-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae*. 2018, vol. 6, nr. 116, p.89-96. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/73418

Rezumate la conferințe internaționale:

1. GULEA, A., GRADISTEANU, M., **USATAIA, I.**, TSAPCOV, V., GRAUR, V., CHUMAKOV, YU., PETRENKO, P. Coordination compounds of some 3d metals with salicylidene-4-allyl-S-benzylisothiosemicarbazide. In: *International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry"*, October 9-11, 2019, Chisinau, p.151. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/87091
2. GULEA, A., GRAUR, V., **USATAIA**, **I.**, TSAPKOV, V., GARBUZ, O., CHUMAKOV, YU., PETRENKO, P. Polyfunctional inhibitors based on some 3d metal coordination compounds with substituted salicylidene- and picolidene-4-allyl-s-alkylisothiosemicarbazides. In: *International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry"*, October 9-11, 2019, Chisinau, p.37. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/86795
3. **USATAIA, I.,** MOLDOVAN, A., GRAUR, V., TSAPKOV, V., GARBUZ, O., PETRENKO, P., CHUMACOV, YU., GULEA, A. Copper(II) salicylidene-4-allyl-S-methyl-isothiosemicarbazidates containing amines. In: *XXXV-Romanian chemistry conference, Călimănești-Căciulata*, Vâlcia, România. 2-5 October 2018, p. 211. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/106245
4. **USATAIA, I.**, GRAUR, V., TSAPKOV, V., VASÎLCA, M., BĂLAN, G., BURDUNIUC, O., GULEA, A. Antimicrobial and antifungal activities of iron(III), cobalt(III), nickel(II) and copper(II) coordination compounds with 3,5-dibromosalicylaldehyde 4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. In: *Scientific International Conference on Microbial Biotechnology (4th edition).* Chişinau, Moldova, 2018, p. 57-58. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/72280
5. PETRENKO, P., CHUMAKOV, YU., **USATAIA**, **I.,** GRAUR, V., TSAPKOV, V., GULEA, A. Crystal structures of bis[2-({[(ethylsulfanyl)(prop-2-en-1-ylamino)methylidene]-hydrazinylidene}methyl)-6-methoxyphenolate]cobalt(III) tetrachlorocobaltat(II). In: *9th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics.* Chişinau, September 25-28, 2018, p.145. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/71590
6. **USATAIA**, **I.,** GRAUR, V., PETRENKO, P., CHUMAKOV, YU., TSAPKOV, V., GULEA., A. Crystal structures of bis[methyl-N-(prop-2-en-1-yl)-N'-(pyridin-2-ylmethylidene) carbamohydrazono-thioate]zinc(II) and bis[methyl-N-(prop-2-en-1-yl)-N'-(pyridin-2-ylmethylidene)carbamo-hydrazonothioate]-nickel(II) iodides. In: *9th International*

Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chişinau, September 25-28, 2018, p.164. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/71642

7. PAHONTU, E., **USATAIA (TRUHINA), I.,** GRAUR V., CHUMACOV, YU., PETRENCO, P., GULEA, A. Some new Cu(II), Co(III), Fe(III) and Cr(III) complexes containing an ONN donor isothiosemicarbazone: Synthesis, crystal structures and biological activity. In: *4th French-Romanian Colloquium on Medicinal Chemistry,* Iasi, Romania, 2017, p.66. https://www.researchgate.net/publication/320419156
8. **USATAIA, I.**, GRAUR, V., TSAPKOV, V., GARBUZ, O., GULEA, A. Synthesis, structure and antitumor activity of some 3d-metal coordination compounds with methyl N-prop-2-en-1-yl-N'-(pyridin-2-ylmethylidene)carbamohydrazonothioate. In: *4th French-Romanian Colloquium on Medicinal Chemistry*, Iasi, Romania, 2017, p. 76. https://www.researchgate.net/publication/320419156
9. GULEA, A., ZARICIUC, E., **USATAIA**, **I.**, GRAUR, V., VASYLCA, M., CERNOBAI, A., TSAPKOV, V., RUDIC, V. Antimicrobial and antifungal activities of some 3d metal coordination compounds of salicylaldehyde 4-allyl-S-alkylisothiosemicarbazone and its derivatives. In: *Scientific International Conference on microbial biotechnology (3rd edition).* Chişinau, Moldova, 2016, p. 72-73. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/73886
10. PETRENKO, P., CHUMAKOV, YU., **USATAIA, I.**, GRAUR, V., POIRIER, D., TSAPKOV, V., GULEA A. Synthesis, structure, and antitumor activity of diiodo-{methyl-N-prop-2-en-1-yl-N-[1-(pyridine-2-yl)-ethylidene]carbamohydrazonothioate}zinc. In: *8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics*. Chişinău, 2016, p. 189. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/81718
11. PETRENKO, P., CHUMAKOV, YU., **USATAIA, I.**, GRAUR, V., POIRIER, D., TSAPKOV, V., GULEA A. The crystal structures and antitumor activity of nickel complexes with methyl N'-[(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-methylidene]-N-(prop-2-en-1-yl)carbamo-hydrazonothioate and ethyl N'-(2-hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)carbamo-hydrazonothioate. In: *8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics*. Chişinău, 2016, p. 161. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/81644
12. PETRENKO, P., CHUMAKOV, YU., **USATAIA, I.**, GRAUR, V., POIRIER, D., TSAPKOV, V., GULEA A. The crystal structures and biological activity of methyl N'-(2-hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)carbamohydrazonothioate and methyl N'-[(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-methylide-ne]-n-(prop-2-en-1-yl)-carbamohydrazonothioate. In: *8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics*. Chişinău, 2016, p. 172. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/81674
13. PETRENKO, P., GRAUR, V., CHUMAKOV, YU., **USATAIA (TRUHINA), I.,** TSAPKOV, V., POIRIER, D., GULEA, A. The crystal structure and antitumor activity of 1,6-dinitrato-bis[2-(5-methylsulfanyl)-4-(prop-2-en-1-yl)-4-(1,2,4-triazol-3-yl)pyridine]copper. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*. Chişinău, Moldova. October 8 – 9, 2015, p. 146. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101927
14. PETRENKO, P.; GRAUR, V.; CHUMAKOV, YU.; **USATAIA (TRUHINA), I.;** TSAPKOV, V.; PRISACARI, V.; ZARICIUC, E.; RUDIC, V.; GULEA, A. The crystal structure and antimicrobial activity of bis[methyl-N ' - (2-hydroxobenzylidene)-N-prop-2-en-1-ylcarbamohydrazonothioate] - chromium(III) nitrate. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*. Chişinău, Moldova, October 8 – 9, 2015. p.121. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101874
15. GULEA, A., ZARICIUC, E., **USATAIA (TRUHINA), I.,** GRAUR, V., TSAPKOV, V., RUDIC, V. Bacteriostatic and bactericidal activities of 3d-metal complexes with salicylaldehide 4-allyl-S-methylthiosemicarbazone. In: *Scientific International Conference on microbial biotechnology (2nd edition).* Chişinau, Moldova, 2014. p. 137.

https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/77845

16. GULEA, A., GRAUR, V., **USATAIA (TRUHINA), I.,** ZARICIUC, E., GARBUZ, O., LIPKOVSKY, A. Synthesis, structure, antimicrobial and antitumor activity of 3d-metal complexes with salicylaldehyde 4-allyl-S-methylthiosemicarbazone. In: *The International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova*. Chişinau, AŞM, 2014, p. 128. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/70961

la conferințe naționale cu participare internațională:

1. **УСАТАЯ, И.** Полифункциональные ингибиторы на основе координационных соединений некоторых 3d-металлов с салицилиден- и пиколиден- 4-аллил-S-алкилизотиосеми-карбазидами и их замещенными. In: *Conferință stiințifică națională cu participare Internațională MATERIALE AVANSATE ÎN BIOFARMACEUTICĂ ŞI TEHNICĂ. Dedicată aniversărilor a 75-a de la naşterea academicianului AURELIAN GULEA şi de fondare a Universității de Stat din Moldova.* 2021, pp. 441-460. https://new.usm.md/wp-content/uploads/Invitatia-Program-A.Gulea-75-ani.pdf
2. **USATAIA**, **I.**, GRAUR, V., GULEA, A. Some 3*d* metal coordination compounds with 2-formylpyridine 4-allyl-s-methylisothiosemicarbazone and its derivatives: synthesis, characterization, biological activity. In: *Conferința "Integrare prin cercetare și inovare" Ştiinţe ale naturii şi exacte*, Chișinău, Moldova, 10-11 noiembrie 2021, pp.149-151. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/147886
3. **USATAIA, I.**, GRADISTEANU, M., GULEA, A. Synthesis and characterization of copper(II), nickel(II), cobalt(III), iron(III) coordination compounds with benzyl and 4-nitrobenzyl N'-(2-hydroxybenzylidene)-N-prop-2-en-1-ylcarbamohydrazonothioates. In: *Conferința "Integrare prin cercetare și inovare" Ştiinţe ale naturii şi exacte*, Chișinău, Moldova, 7-8 noiembrie 2019, pp. 210-213.
4. **USATAIA, I.**, GRAUR, V., GULEA, A. Synthesis, characterization and biological activity of copper(II), nickel(II) and cobalt(III) coordination compounds with methyl n'-[phenyl(pyridin-2-yl)methylidene]-n-(prop-2-en-1-yl)carbamohydrazonothioate. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională "Integrare prin Cercetare și Inovare", USM*, 2018, pp. 218-221. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/79082

5. **УСАТАЯ, И.**, ЦАПКОВ, В., ГРАУР, В., ГУЛЯ, А. Синтез, структура и биологическая активность координационных соединений алкил N'-[(2-гидрокси-нафтален-1-ил)-метилиден]-N-(проп-2-ен-1-ил)-карбамогидразонотиоата с некото-рыми 3d металлами. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională "Integrare prin Cercetare și Inovare", USM*. 2017, p. 188-191. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/129813

la conferințe naționale:

1. **УСАТАЯ, И.** Биологически активные координационные соединения некоторых биометаллов с салицилиден- и пиколиден-4-аллил-S-метилизотиосемикарбазидами. In: *Sesiune naţională de comunicări ştiinţifice studenţeşti, rezumatele comunicărilor, Ediţie dedicată aniversării a 70 de ani ai USM*. Chişinău, 2016, p. 36-38. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/80212
2. **УСАТАЯ (ТРУХИНА), И.** Координационные соединения меди с 4-аллил-S-алкилтиосемикарбазонами салицилового альдегида. In: *Sesiune naţională de comunicări ştiinţifice studenţeşti, rezumatele comunicărilor*. 2015, Chişinău, 2015, p. 65.

3. **УСАТАЯ (ТРУХИНА), И.** Координационные соединения некоторых 3d-металлов с 4-аллил-S-метилтиосемикарбазонами салицилового альдегида, 2-гидрокси-1-нафтальдегида, и 2-формилпиридина. In: *Sesiune naţională de comunicări ştiinţifice studenţeşti. Rezumatele comunicărilor.* Chişinău: CEP USM, 2014, c.75-77.
4. **УСАТАЯ (ТРУХИНА), И.** Координационные соединения меди(II) с 4-аллил-S-метилтиосемикарбазонами пиридин-2-карбокси- и салицилового альдегидов. In: *Sesiune naţională de comunicări ştiinţifice studenţeşti. Rezumatele comunicărilor*. Chişinău: CEP USM, 2013, c.41-42. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/128878

Brevete:

1. GULEA, A., GRAUR, V., **USATAIA, I**., GARBUZ, O., ȚAPCOV, V. *Compusul dibromo{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)-etiliden]hidrazincarbimidotioat-N,N,S}cupru în calitate de inhibitor de proliferare a celulelor rabdomiosarcomului uman*. Brevet de invenție 4764 (13) B1, Int. Cl.: C07C 337/08 (2006.01), C07F 1/08 (2006.01), C07D 213/53 (2006.01), A61K 31/175 (2006.01), A61K 31/30 (2006.01), A61P 35/00 (2006.01). Universitatea de Stat din Moldova, MD. Publicat 31.08.2021. In: BOPI. 2021, nr. 8, pp. 57-58. https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_08_2021.pdf
2. GULEA A., GUDUMAC V., ISTRATI D., **USATAIA I.**, GRAUR V., ȚAPCOV V., ȘVEȚ I. PANTEA V. *Nitratul de catena-(m-nitrato-O,O'-O")-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)-etiliden]-hidrazincarbimidotioat}cupru(II) în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi*. Brevet de invenție 4698 (13) B1, Int. Cl.: C07F 1/08 (2006.01), C07C 337/08 (2006.01), C07D 213/53 (2006.01), A61K 31/30 (2006.01), A61K 31/175 (2006.01), A61P 39/06 (2006.01). Universitatea de Stat din Moldova, MD. Publicat 31.05.2020. In: BOPI. 2020, nr. 5, pp. 69-70. https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_05_2020.pdf
3. GUDUMAC V., GULEA A., ȚAPCOV V., PANTEA V., **USATAIA I.**, GRAUR V., SARDARI V. *Nitrato-[2-({2-[(etilsulfanil)(prop-2-en-1-il)carbonoimidoil]hidraziniliden}-metil)fenolato]-aquacupru încalitate de inhibitor a radicalilorsuperoxizi*. Brevet de invenție 4668 (13) B1, Int. Cl.: C07F 1/08 (2006.01), C07C 337/08 (2006.01), C07C 47/56 (2006.01), A61K 31/30 (2006.01), A61K 31/175 (2006.01), A61P 39/06 (2006.01). Universitatea de Stat din Moldova, MD. Publicat 31.12.2019. In: BOPI. 2019, nr. 12, pp. 45-46. https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_12_2019.pdf
4. GULEA A., **USATAIA I.**, GRAUR V., ȚAPKOV V., GARBUZ O., GUDUMAC V. *Utilizarea saliciliden-4-alil-S-metil-izotiosemicarbazidaţilor de fier(III) şi cobalt(III) în calitate de antioxidanţi*. Brevet de invenţie 4527 (13) B1, Int. Cl.: A61K 31/175 (2006.01), A61K 31/295 (2006.01). Universitatea de Stat din Moldova, MD. Publicat 30.11.2017. In: BOPI. 2017, nr. 11, pp. 24-25. https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_11_2017.pdf
5. GRAUR, V., ZARICIUC, E., **USATAIA, I.**, ȚAPKOV, V., RUDIC, V., GULEA, A. *Metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat, care manifestă activitate antimicotică faţă de Candida albicans.* Brevet de invenţie 4402 (13) B1, Int. Cl.: C07C 337/08 (2006.01), C07C 39/38 (2006.01), C07C 47/56 (2006.01), A61K 31/175 (2006.01), A61P 31/10 (2006.01). Universitatea de Stat din Moldova, MD. Publicat 29.02.2016. In: BOPI. 2016, nr. 2, pp. 32-33. https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_02_2016.p

ADNOTARE

Usataia Irina, "Inhibitori polifunctionali în baza compușilor coordinativi ai unor metale 3*d* cu saliciliden- și picoliden-4-alil-S-alchilizotiosemicarbazide substituite", teză de doctor în științe chimice, Chișinău, 2023.

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 185 de titluri, 7 anexe, 159 de pagini de text de bază (până la Bibliografie), 132 figuri, 36 tabele (inclusiv Anexe). Rezultatele obţinute sunt publicate în 40 lucrări ştiinţifice (10 articole, 25 teze la conferințe, 5 brevete de invenție).

Cuvinte-cheie: compuși coordinativi, metale 3*d*, 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazone, activitate antiproliferativă, activitate antimicrobiană, activitate antifungică, activitate antioxidantă.

Scopul lucrării: Studiul influenţei alchilării atomului de sulf în saliciliden- și picoliden-4-aliltiosemicarbazide și derivații lor, naturii atomului central, introducerii aminelor în sfera interioară a complecșilor asupra compoziției, structurii, proprietăților fizico-chimice și biologice ale compușilor coordinativi ai unor metale *3d*; găsirea substanțelor cu activitatea antitumorală selectivă, antimicrobiană, antifungică, antioxidativă.

Obiectivele cercetării: sinteza saliciliden- și picoliden- 4-aliltiosemicarbazide și derivaților lor; sinteza compușilor coordinativi ai unor metalelor *3d* cu aceşti liganzi; introducerea aminelor în sfera interioară a complecşilor; determinarea compoziţiei, structurii, activităţilor anticanceroase, antimicrobiene, antifungice și antioxidante pentru compuşii sintetizaţi.

Noutatea şi originalitatea ştiinţifică: Au fost sintetizați și descriși 20 de precursori organici noi și 129 de compuși coordinativi noi. Au fost studiate efectul alchilării atomului de sulf în saliciliden- și picoliden-4-aliltiosemicarbazide și derivații lor, naturii atomului central, introducerii aminelor în sfera interioară a complecșilor asupra proprietăților fizico-chimice și biologice ale compușilor coordinativi ai unor metalele *3d.*

Problema științifică importantă soluționată: Au fost sintetizați inhibitori moleculari noi de proliferare a celulelor canceroase bazate pe saliciliden- și picoliden- 4-alil-S-alchilizotiosemicarbazide și derivații lor cu activitate antiproliferativă selectivă înaltă, antimicrobiană, antifungică. Au fost determinate valorile concentrațiilor de inhibiție semimaximală asupra radicalilor $ABTS^{\bullet+}$, $HO_2^{\bullet}$.

Semnificaţia teoretică a lucrării și valoarea aplicativă:

Au fost sintetizați inhibitori polifuncționali moleculari noi cu activitate selectivă, care prezintă interes pentru studiile preclinice. S-a stabilit influenţa diferitor fragmente structurale din compoziția izotiosemicarbazonelor asupra proprietăţilor anticanceroase, antimicrobiene, antifungice și antioxidante.

Implementarea rezultatelor ştiinţifice: Au fost brevetați un inhibitor molecular nou al proliferării celulelor canceroase RD, 3 compuși coordinativi cu activitate antioxidantă ridicată asupra radicalilor superoxizi și $ABTS^{\bullet+}$, un precursor organic care prezintă activitate antifungică ridicată împotriva *Candida albicans*.

АННОТАЦИЯ

Усатая Ирина, "Полифункциональные ингибиторы на основе координационных соединений некоторых 3*d*-металлов с салицилиден- и пиколиден-4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидами и их замещенными", диссертация доктора химических наук, Кишинэу, 2023.

Структура диссертации: введение, 4 главы, общие выводы и рекомендации, библиография из 185 наименований, 7 приложений, 159 страница основного текста (до Библиографии), 132 рисунка, 36 таблицы (включая Приложение). Полученные результаты опубликованы в 40 научных работах (10 статей, 25 тезисов на конференциях, 5 патентов).

Ключевые слова: координационные соединения, 3*d* металлы, 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазоны, антипролиферативная активность, противомикробная активность, противогрибковая активность, антиоксидантная активность.

Цель работы: изучение влияния алкилирования атома серы в салицилиден- и пиколиден- 4-аллилтиосемикарбазидах и их производных, природы центрального атома, аминов во внутренней сфере комплексов на состав, строение, физико-химические и биологические свойства координационных соединений некоторых 3*d*-металлов; выявление веществ, обладающих селективной противораковой, противомикробной, противогрибковой и антиоксидантной активностями.

Задачи исследования: синтез салицилиден- и пиколиден- 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидов и их производных; синтез координационных соединений некоторых 3*d* металлов с вышеуказанными соединениями в качестве лигандов; введение аминов во внутреннюю сферу комплексов; установление состава и строения, антипролиферативной, противомикробной, противогрибковой и антиоксидантной активностей синтезированных веществ.

Научная новизна и оригинальность: синтезированы и описаны 20 новых органических прекурсоров и 129 новых координационных соединений; изучено влияние алкилирования атома серы в салицилиден- и пиколиден- 4-аллилтиосемикарбазидах и их производных, природы центрального атома, введения аминов во внутреннюю сферу комплексов на физико-химические и биологические свойства координационных соединений некоторых 3*d*-металлов.

Решенная научная проблема: Синтезированы новые молекулярные ингибиторы пролиферации раковых клеток на основе салицилиден- и пиколиден- 4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидов и их производных, обладающие селективной противораковой, противомикробной и противогрибкой активностями. Установлены значения концентраций полумаксимального ингибирования в отношении радикалов $ABTS^{\bullet+}$, $HO^{2\bullet}$.

Теоретическая и практическая значимости работы: Синтезированы новые молекулярные полифункциональные ингибиторы, обладающие селективной активностью и представляющие интерес для предклинических испытаний. Установлено влияние различных фрагментов в составе изотиосемикарбазонов на противораковые, противомикробные, противогрибковые и антиоксидантные свойства. Результаты данного исследования имеют научную значимость и могут быть использованы в качестве дополнения спецкурсов по Биофармацевтической химии и Биохимии.

Внедрение полученных научных результатов: Запатентованы молекулярный ингибитор пролиферации раковых клеток RD, 3 координационных соединения, обладающих высокой антиоксидантной активностью в отношении супероксид радикалов и $ABTS^{\bullet+}$, органический прекурсор, проявляющий высокую противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*.

ANNOTATION

Usataia Irina, "Polyfunctional inhibitors based on some 3*d* metal coordination compounds with substituted salicylidene- and picolidene-4-allyl-S-alkylisothiosemicarbazides", thesis for PhD in chemical sciences, Chisinau, 2023.

Thesis structure: introduction, four chapters, general conclusions and recommendations, 185 references, 7 annexes, 159 pages of main text (before Bibliography), 132 figures, 36 tables (including applications). The results are published in 40 scientific publications (10 articles, 5 patents, 25 theses at conferences).

Keywords: coordination compounds, 3*d* metals, 4-allyl-S-alchylisothiosemicarbazones, antiproliferative activity, antimicrobial activity, antifungal activity, antioxidant activity.

The aim of the thesis: Determination of the influence of alkylation of sulfur atom in salicylidene- and picolidene-4-allylthiosemicarbazides and their derivatives, nature of central atom, nature of ligands, introduction of amines into the inner sphere of complexes on the composition, structure, physical, chemical and biological properties of the coordination compounds of some *3d*-metals; finding substances with selective antiproliferative, antimicrobial, antifungal, antioxidant activities.

The objectives of the thesis: Synthesis of salicylidene- and picolidene- 4-allyl-S-alkylisothiosemicarbazides and their derivative; synthesis of coordination compounds of some 3d metals with these ligands; introduction of amines into the inner sphere of complexes; determination of composition, structure and antiproliferative, antimicrobial, antifungal and antioxidant activities of the synthesized substances.

Novelty and relevance of the study: The 20 new organic precursors and 129 new coordination compounds were synthesized and described; the effects of alkylation of sulfur atom in salicylidene- and picolidene- 4-allylthiosemicarbazides and their derivatives, the nature of the central atom, the introduction of amines into the inner sphere of the complexes on the physicochemical and biological properties of the coordination compounds of some 3*d*-metals were studied.

Scientific problem solved in this thesis: New molecular inhibitors of cancer cells proliferation based on salicylidene- and picolidene- 4-allyl-S-alkylisothiosemicarbazides and their derivatives, with selective anticancer, antimicrobial and antifungal activities were synthesized. The values of the half maximal inhibitory concentration on $ABTS^{\bullet+}$, $HO_2^{\bullet}$ radicals were determined.

The theoretical importance and potential application value of the work: New molecular polyfunctional inhibitors with selective activity, which are of interest for preclinical trials, were synthesized. The influence of different fragments in composition of isothiosemicarbazones on the antitumor, antimicrobial, antifungal and antioxidant properties was established. The results of this study are of scientific importance and can be used as a supplement to special courses in Biopharmaceutical Chemistry and Biochemistry.

Implementation of scientific results: New molecular inhibitor of RD cancer cells proliferation, 3 coordination compounds with high antioxidant activity against superoxide radicals and $ABTS^{\bullet+}$, an organic precursor showing high antifungal activity against *Candida albicans* were patented.

USATAIA IRINA

INHIBITORI POLIFUNCTIONALI ÎN BAZA COMPUȘILOR COORDINATIVI AI UNOR METALE 3*d* CU SALICILIDEN- ȘI PICOLIDEN-4-ALIL-S-ALCHILIZOTIOSEMICARBAZIDE SUBSTITUITE

141.02 – CHIMIE COORDINATIVĂ

Rezumatul tezei de doctor în ştiinţe chimice

Aprobat spre tipar: 10.03.2023	Formatul hârtiei 60x84 $\frac{1}{16}$
Hârtie ofset. Tipar ofset.	Tiraj 40 ex.
Coli de tipar.: 2.2	Comanda nr. 121

Centrul Editorial-Poligrafic SRL "Top-Poligrafic"

bd. Dacia 30/1, Chișinău, MD-2060, Republica Moldova