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 Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Institutul de Ecologie și Geografie, Gradina Botanică națională (Institut) „Alexandru Ciubotaru", Institutul de Geologie și Seismologie, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Tiraspol

Cu titlul de manuscris
C.Z.U.: 544.142.3:[546.77+547.497](043)

CEBOTARI DIANA

SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA COMPLECȘILOR CE CONȚIN FRAGMENTUL $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ PENTRU APLICAȚII BIOLOGICE

Teză de doctor în științe chimice
141.02 Chimie Coordinativă

Conducători științifici: **Gulea Aurelian**, acad., prof. univ., dr. hab., Universitatea de Stat din Moldova
Floquet Sébastien, prof. univ., UVSQ-Universitatea Paris-Saclay

Comisia de îndrumare: **Bulimestru Ion**, dr., conf. univ., USM
Țapcov Victor, dr., conf. univ., USM
Bîrcă Maria, dr., conf. univ., USM
Meallet-Renault Rachel, prof., Universitatea Paris-Saclay

Autor **Cebotari Diana**

CHIȘINĂU, 2022

© Cebotari Diana, 2022

Mulţumiri

Această lucrare este o teză în cotutelă între Universitatea de Stat din Moldova și Universitatea Paris-Saclay (Institutul Lavoisier din Versailles, Universitatea Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines).

În cadrul acestei lucrări, am avut posibilitatea de a colabora și de a întâlni mulți oameni care au jucat un rol considerabil în viața mea și în realizarea acestei teze de doctorat.

În primul rând, aș dori să le mulțumesc membrilor juriului, Dr Christelle Hureau, Prof. Elena Mihaela Pahonțu, Dr Nicon Ungur, Dr Remy Ricoux și Dr Clément Falaise care au fost de acord să evalueze această teză. Le sunt foarte recunoscătoare coordinatorilor mei de teză: dlui Gulea Aurelian, academician, profesor, doctor habilitat în științe chimice și dlui Floquet Sébastien, profesor universitar, pentru sprijinul, bunătatea și, mai presus de toate, pentru încrederea lor. Prin urmare, îi mulțumesc călduros domnului Gulea Aurelian pentru că mi-a deschis porțile acestei teze internaționale de doctorat și pentru că mi-a permis să evoluez științific în toți acești ani. Îmi exprim profunda recunoștință pentru sfaturile, viziunea globală și precisă asupra cercetării și încurajării dumneavoastră. Sunt foarte fericită că am avut șansa de a lucra cu domnul Floquet Sébastien timp de 2 ani și jumătate la Institutul Lavoisier din Versailles. Nu cred că aș fi putut găsi un conducător științific mai bun. Vă mulțumesc că m-ați acceptat în mica echipă "Floquet", dar colosală din punct de vedere al căldurii, prieteniei și sprijinului. Sunt recunoscătoare pentru atenția și munca imensă pe care ați depus-o pentru mine în timpul șederii mele în Franța.

De asemenea, aș dori să mulțumesc Comisiei de îndrumare: dlui Bulimestru Ion, conferențiar universitar, dlui Țapcov Victor, conferențiar universitar, dnei Bîrcă Maria, conferențiar universitar și dnei Meallet-Renault Rachel, profesor, Universitatea Paris-Saclay pentru supravegherea dumneavoastră și sfaturile valoroase în timpul acestor trei ani de teză.

Sincere mulțumiri tuturor colaboratorilor științifici care au contribuit la realizarea tezei de doctorat. Îi sunt deosebit de recunoscătoare dlui Mohamed Haouas de la Institut Lavoisier din Versailles pentru contribuția sa colosală la caracterizarea RMN a compușilor sintetizați și îi mulțumesc pentru formarea mea mai avasată în acest domeniu. Mulțumim dlui V. Guerineau și dlui D. Touboul pentru analiza MALDI-TOF și dnei Aurélie Damond pentru analiza spectrometrică ESI-MS. Multe mulțumiri dlui Jerôme Marrot și Clément Falaise de la ILV pentru analiza difracției cu raze X a compușilor, precum și sincere mulțumiri dlui doctor, conferențiar universitar, Șova Sergiu pentru elucidarea anumitor structuri prin metoda razelor X. Un sincer mulțumesc dnei Nathalie Leclerc pentru analiza EDX.

Mulțumim colaboratorii moldoveni pentru contribuțiile lor valoroase la studiul biologic al compușilor sintetizați. Îi mulțumesc dnei. conferențiar universitar, Greta Bălan de la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu " pentru testarea antimicrobiană, și dnei conferențiar universitar, Olga Burduniuc pentru testele antifungice și dnei doctor în științe biologice, Olga Garbuz de la Institutul de Zoologie pentru studierea proprietăților antioxidante ale compușilor.

Aș dori să le mulțumesc tuturor membrilor grupului meu, MIM, pentru că într-o atmosferă de familie am reușit să-mi realizez teza timp de 2 ani și jumătate. Multe mulțumiri pentru: Emmanuel Cadot, Pierre Mialane, Olivier Oms, Anne Dolbecq, Marc Lepeltier, Nathalie Leclerc, Clément Falaise, Clémence Sicard, Eddy Dumas, Catherine Roch, Isabelle Gérard, Nathalie Steunou, Anne Vallée, Nathalie Guillou. Vă mulțumesc foarte mult pentru atmosfera frumoasă și prietenoasă, pentru ajutorul și sfaturile din laborator.

În timpul șederii mele în Franța, am avut ocazia să-mi fac mulți prieteni, să descopăr culturi noi și să-mi fac amintiri frumoase. Mulțumesc dlui doctor în științe chimice, Arcadie Fuior care m-a ajutat să mă integrez în noua familie ILV, pentru sfaturile și colaborarea frumoasă. Îi mulțumesc în mod special colegei mele Sa Yao pentru discuțiile interesante, dinamism și călătoriile prin care am descoperit Franța. Un mare mulțumesc lui Zeinab Hajj și Nour Zeaiter pentru momentele frumoase petrecute împreună și pentru prăjiturile libaneze gustoase. De asemenea, le mulțumesc tuturor persoanelor nepermanente pe care le cunosc de la ILV pentru prietenie, toleranță și pozitivism.

Îi mulțumesc lui Dumnezeu pentru tot și mai ales familiei mele care m-a încurajat în timpul studiilor, mi-a permis să merg mai departe și a crezut în mine.

CUPRINS

ADNOTARE 7

ANNOTATION 8

АННОТАЦИЯ 9

LISTA TABELELOR 10

LISTA FIGURILOR 12

LISTA ABREVIERILOR 15

INTRODUCERE 16

1.COMPUȘI DE COORDINARE AI Mo SAU Cu ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR SUBSTITUITE 23

1.1 Molibdenul în biologie 23

1.2 Compușii de coordinare ai Cu^{II} în baza tiosemicarbazonelor, bis-tiosemicarbazonelor 37

1.3 Concluzii 50

2. PARTEA EXPERIMENTALĂ 51

2.1 Materiale și metode 51

2.2 Sinteza tiosemicarbazonelor 52

2.3 Sinteza compușilor coordinativi 61

2.4 Concluzii 71

3. COMPLECȘI AI $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ CU MONO-TIOSEMICARBAZONE 72

3.1 Studiul în fază solidă al mono-tiosemicarbazonelor și complecșilor de Mo(V) 74

3.2 Studiul spectrelor ^1H RMN 78

3.3 Concluzii 80

4. COMBINAȚII COORDINATIVE CU BIS-TIOSEMICARBAZONE 82

4.1 Complecși ai $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ cu bis-tiosemicarbazone flexibile sau rigide 82

4.1.1 Studiul în fază solidă al bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide și al complecșilor de Mo(V) în baza acestora 83

4.1.2 Studiul spectrelor RMN al bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide și al complecșilor de Mo(V) în baza acestor liganzi 89

4.2 Complecși ai $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ cu fenol bis-tiosemicarbazone 98

4.2.1 Studiul în fază solidă al fenol bis-tiosemicarbazonelor și complecșilor de Mo(V) 99

4.2.2 Studiul spectrelor RMN al fenol bis-tiosemicarbazonelor și al complecșilor de Mo(V) în baza acestor liganzi 104

4.3 Complecșii Cu(II) cu fenol bis-tiosemicarbazone 112

4.4 Concluzii 122

5. PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE COMPUȘILOR SINTETIZAȚI 124

5.1 Activitatea antimicrobiană 125

5.2 Activitatea antifungică.....129
5.3 Activitatea antioxidantă.....131
5.4 Concluzii.....136
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI 137
BIBLIOGRAFIE 142
ANEXE 155
CURRICULUM VITAE 218

ADNOTARE

CEBOTARI Diana: «Sinteza și caracterizarea complecșilor ce conțin fragmentul $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ pentru aplicații biologice», teză de doctor în științe chimice, Chișinău, Republica Moldova, 2022

Structura tezei: introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări, 99 referințe bibliografice, 10 anexe, 141 pagini de text de bază, 92 figuri, 40 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 10 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: molibden, compuși coordinativi, mono- sau bis-tiosemicarbazone, proprietăți biologice

Scopul și obiectivele tezei: găsirea condițiilor de sinteză, determinarea compoziției, structurii, proprietăților biologice și fizico-chimice ale compușilor în baza fragmentului $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ și tiosemicarbazone substituite; analiza corelației structură-activitate; sinteza și caracterizarea mono-tiosemicarbazonelor cu grupări chimice mai aglomerate și bis-tiosemicarbazonelor simetrice; sinteza compușilor în baza $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ cu tiosemicarbazone; utilizarea diferitor strategii în scopul izolării complecșilor izomeric puri; caracterizarea tiosemicarbazonelor și compușilor sintetizați prin aplicarea metodelor fizice moderne de cercetare: FT-IR, EDX, MALDI-TOF, ESI-MS, analiza ^{1}H, DOSY, $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC RMN, analiza elementală și difracția cu raze X; studiul proprietăților biologice: antimicrobiene, antifungice și antioxidante ale compușilor sintetizați; investigarea influenței naturii atomului central asupra activității biologice prin înlocuirea clusterului de molibden cu atomul de cupru.

Noutatea și originalitatea științifică: sinteza dirijată a 20 complecși noi în baza fragmentului $[Mo^{V}_2O_2S_2]^{2+}$ și mono-tiosemicarbazone sau bis-tiosemicarbazone și 15 compuși noi ai Cu^{II} în baza fenol bis-tiosemicarbazonelor; izolarea complecșilor de Mo^{V} izomeric puri. Aplicarea metodelor fizice moderne de caracterizare a tiosemicarbazonelor și compușilor coordinativi. Obținerea în premieră a compușilor de Mo^{V} în baza bis-tiosemicarbazonelor și studierea proprietăților biologice a acestora. Investigarea corelației structura-activitate, ținând cont de natura ligandului și natura atomului central.

Problema științifică soluționată: au fost găsite condițiile optime de sinteză a bis-tiosemicarbazonelor și au fost sintetizate 3 familii diferite de compuși coordinativi în baza fragmentului $[Mo^{V}_2O_2S_2]^{2+}$. Utilizarea bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide au contribuit la izolarea compușilor izomeric puri.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă: teza contribuie la extinderea informației științifice referitor la studiul și caracterizarea proprietăților fizice și biologice a compușilor în baza $[Mo^{V}_2O_2S_2]^{2+}$ cu diferite tiosemicarbazone sau bis-tiosemicarbazone. Au fost testate activitățile antimicrobiene, antifungice și antioxidante ale liganzilor liberi și compușilor, studiind corelația structură-activitate, care este influențată de natura ligandului și cea a atomului central.

Aplicabilitatea lucrării: extinderea arsenalului de compuși biologic activi față de fungi din specia *C. albicans*. Studiul avansat al complecșilor în baza Mo^{V} și bis-tiosemicarbazonelor în electrocataliză și proiectarea enzimelor artificiale. Rezultatele cercetării pot fi incluse în cadrul cursurilor normative la ciclul licență sau master de la Universitatea de Stat din Moldova.

ANNOTATION

CEBOTARI Diana: «Synthesis and characterization of complexes based on the fragment $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ for applications in biology», PhD thesis in chemical sciences, Chisinau, Republic of Moldova, 2022

Thesis structure: introduction, 5 chapters, general conclusions and recommendations, 99 bibliographic references, 10 annexes, 141 pages of basic text, 92 figures, 40 tables. The obtained results are published in 10 scientific papers.

Key words: molybdenum, coordination compounds, mono- or bis-thiosemicarbazone, biological properties

The aim and objectives of the thesis: to find the synthesis conditions, to determine the composition, the structure, the biological and physico-chemical properties of the compounds combining the fragment $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ and various ligands of tiosemicarbazone-type; analysis of the structure-activity correlation; synthesis and characterization of the more voluminous mono-thiosemicarbazones and symmetrical bis-thiosemicarbazones; synthesis of compounds based on $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ with ligands of thiosemicarbazone; use of different strategies in order to isolate isomerically pure complexes; characterization of thiosemicarbazones and synthesized compounds by applying modern physical methods of research: FT-IR, EDX, MALDI-TOF, ESI-MS, ^1H, DOSY, $^1H\{^{15}N\}$ HMBC NMR analysis, elemental analysis and X-ray diffraction; study of the biological properties: antimicrobial, antifungal and antioxidative properties of the synthesized compounds; investigating of the influence of the nature of the central atom on biological activity by replacing the molybdenum cluster with the copper atom.

The scientific novelty and originality: synthesis of 20 new complexes based on the fragment $[Mo^V_2O_2S_2]^{2+}$ and ligands of mono-thiosemicarbazone or bis-tiosemicarbazone and 15 new compounds of Cu^{II} based on phenol bis-tiosemicarbazones; isolation of pure isomeric Mo^V complexes. Application of more modern physical methods for the characterization of thiosemicarbazones and coordination compounds. Obtaining for the first time of Mo^V compounds based on bis-thiossemobazones and studying their biological properties. Investigation of the structure-activity correlation, taking into account the nature of the ligand and the nature of the central atom.

The solved scientific problem: the optimal conditions for the synthesis of bis-tiosemicarbazones were found and 3 different families of coordination compounds were synthesized on the basis of the fragment $[Mo^V_2O_2S_2]^{2+}$. The use of flexible or rigid bis-tiosemicarbazones has contributed to the isolation of pure isomeric compounds.

Theoretical significance and applicative value: the thesis contributes to the extension of scientific information on the study and characterization of physical and biological properties of coordination compounds based on $[Mo^V_2O_2S_2]^{2+}$ with different thiosemicarbazones or bis-thiosemicarbazones ligands. The antimicrobial, antifungal and antioxidant activities of free ligands and compounds were tested, studying the structure-activity correlation, which is influenced by the nature of the ligand and that of the central atom.

The applicability of the work: the expansion of the arsenal of biologically active compounds to fungi of the *C. albicans* species. Advanced study of compounds based on Mo^V and bis-thiosemicarbazones in electrocatalysis and design of artificial enzymes. The results of the research can be included in the standard courses at the bachelor's or master's cycle at the State University of Moldova.

АННОТАЦИЯ

ЧЕБОТАРЬ Диана: «Синтез и характеристика комплексов на основе фрагмента $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ для применения в биологии», диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук, Кишинёв, Республика Молдова, 2022

Структура диссертации: введение, 5 глав, общие выводы и рекомендации, 99 библиографических ссылок, 10 приложений, 141 страницы основного текста, 92 рисунка и 40 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 10 научных работах.

Ключевые слова: молибден, координационные соединения, моно- или бис-тиосемикарбазоны, биологические свойства

Цель и задачи диссертации: найти условия синтеза, определить состав, структуру, биологические и физико-химические свойства соединений на основе фрагмента $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ и тиосемикарбазонов; анализ корреляции структура-активность; синтез и характеристика более крупных моно-тиосемикарбазонов и симметричных бис-тиосемикарбазонов; синтез соединений на основе $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ с тиосемикарбазонами; использование различных стратегий с целью выделения изомерно чистых комплексов; характеристика тиосемикарбазонов и синтезированных соединений с применением современных физических методов исследования: FT-IR, EDX, MALDI-TOF, ESI-MS, ^{1}H, DOSY, $^{1}H\{^{15}N\}$HMBC ЯМР-анализ, элементный анализ и дифракция рентгеновского излучения; изучение биологических свойств: антимикробных, противогрибковых и антиоксидантных свойств синтезированных соединений; исследование влияния природы центрального атома на биологическую активность путем замены молибденового кластера атомом меди.

Научная новизна и оригинальность: синтез 20 новых комплексов на основе фрагмента $[Mo^{V}_2O_2S_2]^{2+}$ и лигандов моно-тиосемикарбазона или бис-тиосемикарбазона и 15 новых соединений Cu^{II} на основе фенола бис-тиосемикарбазона; выделение изомерно чистых комплексов. Применение современных методов для характеристики тиосемикарбазонов и координационных соединений. Получение впервые соединений Mo^{V} на основе бис-тиосемикарбазонов и изучение их биологических свойств. Исследование соотношения структура-активность с учетом природы лиганда и природы центрального атома.

Научно-исследовательская проблема: найдены условия синтеза бис-тиосемикарбазонов и было синтезировано 3 различных семейства координационных соединений на основе фрагмента $[Mo^{V}_2O_2S_2]^{2+}$. Использование гибких или жестких бис-тиосемикарбазонов способствовало выделению чистых изомерных соединений.

Теоретическая значимость и прикладное значение: диссертация способствует расширению научной информации по изучению и характеристике физических и биологических свойств соединений на основе $[Mo^{V}_2O_2S_2]^{2+}$ с различными тиосемикарбазонами или бис-тиосемикарбазонами. Была проверена антимикробиальная, противогрибковая и антиоксидантная активность свободных лигандов и соединений, изучающая корреляцию структура-активность, на которую влияет природа лиганда и центрального атома.

Область применения работы: расширение арсенала биологически активных соединений против грибов вида *C. albicans*. Углубленное изучение соединений на основе Mo^{V} и бис-тиосемикарбазонов в электрокатализе и конструировании искусственных ферментов. Результаты исследования будут включены в специальные учебные курсы в Государственном Университете Молдовы.

LISTA TABELELOR

Nr.	Titlu	Pag.
1.1.	Coeficienții TEAC ai tiosemicarbazonelor H_2L^{b-i} și ai compușilor b-i	25
1.2.	Capacitatea de captare a radicalilor DPPH a compușilor j-m	27
1.3.	Activitatea antimicrobiană și antifungică a tiosemicarbazonelor H_2L^{n-q} și a compușilor în baza acestor liganzi (zona de inhibiție)	29
1.4.	Activitatea antimicrobiană și antifungică a tiosemicarbazonelor H_2L^{n-q} și a compușilor în baza acestor liganzi (CMI)	30
1.5.	Activitatea antimicrobiană și antifungică a tio- sau semicarbazonelor HL^{r-u} și a compușilor de Mo(VI) în baza acestor liganzi	31
1.6.	Studiul antiproliferativ pe linia de celule HCT 116 a compușilor v-y	32
1.7.	Inhibarea proliferării celulelor canceroase colorectale umane (HCT 116) de către compușii v-y	32
1.8.	Inhibarea *in vitro* a creșterii celulelor tumorale umane normale și a fibroblastelor WI 38 de către tiosemicarbazonele H_2L^{aa-ha} și complecșii respectivi	33
1.9.	Oxidarea catalitică a olefinelor în prezența $[MoO_2L^{ia}(CH_3CN)]$	35
1.10.	Rezultatele epoxidării *cis*-ciclooctenei și ciclohexenei catalizate de compușii de Mo(VI)	36
1.11.	Activitatea antioxidantă a ligandului liber HL^{ma} și a complecșilor de cupru(II)	38
1.12.	Activitatea antioxidantă a compusului $[Cu(L_{cycl})]_2$, metoda DPPH	40
1.13.	Activitatea antimicrobiană a compușilor oa1-oa5 (μg/mL)	41
1.14.	Activitatea antifungică a tiosemicarbazonelor HL^{pa-qa} și a complecșilor (zona de inhibare, diametru în mm)	42
1.15.	Activitatea antimicrobiană a tiosemicarbazonelor HL^{pa-qa} și a compușilor (zona de inhibare, diametru în mm)	42
1.16.	Activitățile antimicrobiene și antifungice ale tiosemicarbazonei HL^{na} și ale compușilor de coordinare ai cuprului (μg/mL)	43
1.17.	Valorile IC_{50} (μM) ale bis-tiosemicarbazonelor și compușilor de Cu^{II} în inhibarea creșterii celulelor neuroepiteliomului SK-N-MC	46
1.18.	Citotoxicitatea tiosemicarbazonelor HL^{wa-baa} și a compușilor acestora	47
1.19.	Citotoxicitatea tiosemicarbazonei HL^{na} și a compușilor	48
3.1.	Rezultatele ESI-MS ale liganzilor și MALDI-TOF ale compușilor $[Mo_2O_2S_2(H_nL^{1-5})_2]$	76
4.1.	Rezultatele MALDI-TOF ale complecșilor în baza bis-tiosemicarbazonelor	85
4.2.	Lungimea legăturilor chimice a compușilor și ligandului H_2L^6	87
4.3.	Lungimea legăturilor chimice a compușilor $[Mo_2O_2S_2(L^{11-13})]_2$	89
4.4.	Coeficienții de difuzie măsurați pentru 9 liganzi și complecși	92
4.5.	Valorile deplasărilor chimice ale atomilor N1, N3 și N4 în cazul bis-tiosemicarbazonelor și complecșilor	97
4.6.	Rezultatele MALDI-TOF ale complecșilor cu fenol bis-tiosemicarbazone	101
4.7.	Valorile coeficientului de diffuzie pentru compușii sintetizați	108
4.8.	Valorile deplasărilor chimice ale atomilor N1, N3 și N4 în cazul H_3L^{15} și $[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_4$	108
4.9.	Valorile coeficientului de difuzie ale compușilor $[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$ și $[(Mo_2O_2S_2)_2(L^{20})]$	111
4.10.	Valorile deplasărilor chimice ale atomilor N1, N3 și N4 în cazul H_2L^{19}, H_4L^{20} și $[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$, $[(Mo_2O_2S_2)_2(L^{20})]$	111
4.11.	Rezultatele analizei elementale ale pulberilor și formulele deduse ale combinațiilor coordinative ale cuprului (II)	113

4.12. Datele spectrale IR ale fenol tiosemicarbazonelor $H_3L^{15\text{-}16,18}$ și ale compușilor în baza acestor liganzi (cm^{-1}) 115
4.13. Rezultatele MALDI-TOF și ESI-MS* ale complecșilor în baza Cu^{II} 117
5.1. Rezultatele activității antimicrobiene ale compușilor de Cu^{II} față de *S. aureus* 126
5.2. Rezultatele activității antimicrobiene ale compușilor față de *B. cereus* 128
5.3. Rezultatele activității antimicrobiene față de microorganismele G(-) 128
5.4. Rezultatele activității antifungice față de *Cryptococcus neoformans* 130
5.5. Rezultatele activității antifungice ale compușilor de coordinare față de fungii *Candida albicans* 131
5.6. Activitatea antioxidantă a liganzilor liberi 132
5.7. Activitatea antioxidantă a compușilor în baza $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ 135

LISTA FIGURILOR

Nr.	Titlu	Pag.
0.1.	Structura generală a clusterului și tiosemicarbazonei	17
0.2.	Structurile moleculare ale izomerilor de geometrie: izomerul *cis* și *trans*	18
1.1.	Structura piranopterinei (ppt)	23
1.2.	Structura generală a tiosemicarbazonelor (tautomeri: tion și tiol)	24
1.3.	Structura cristalină a compusului $[MoOCl_2(HL^a)]\cdot C_2H_5OH$ (ONS)	24
1.4.	Sinteza compușilor b-i în baza Mo^{VI}	25
1.5.	Structura cristalină a complexului d (ONS)	26
1.6.	Structura cristalină a compusului (metanol)-(metil-N'-(5-bromo-2-oxibenziliden)-N-pentilcarbamohidrazonotioatato)-dioxo-molibdenum(VI) (ONN)	26
1.7.	Structura cristalină a complexului k (ONS)	27
1.8.	Sinteza compușilor *cis*-oxomolibden în baza tiosemicarbazonelor H_2L^{n-q}	28
1.9.	Structura liganzilor HL^{r-u}	30
1.10.	Structurile cristaline ale compușilor v-y	32
1.11.	Structura tiosemicarbazonelor H_2L^{aa-ha}	33
1.12.	Structura cristalină a compusului $[MoO_2L^{ia}(CH_3CN)]$	34
1.13.	Metoda de sinteză a compușilor polinucleari, mononucleari ai molibdenului (VI) și a complecșilor hibrizi organici – anorganici cu tiosemicarbazone	35
1.14.	Structura generală a bis-tiosemicarbazonelor H_2L^{ja-la}	36
1.15.	Structura moleculară a compușilor de Cu^{II} în baza N-alil-S-metilizo-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei	39
1.16.	Structura cristalină a complexului $[Cu(L_{cycl})]_2$	39
1.17.	Structura generală a compușilor $[Cu(L^{oa})A]\cdot nH_2O$	40
1.18.	Structura generală a tiosemicarbazonelor HL^{pa-qa} și structura cristalină a complexului $[Cu(L^{pa})Cl]_2$	41
1.19.	Structura cristalină a compușilor studiați în baza Cu^{II}	43
1.20.	Structura cristalină a complexului $[(L^{va})Cu(NCS)]$	44
1.21.	Structura bis-tiosemicarbazonelor și compușilor de coordinarea	45
1.22.	Structura generală a tiosemicarbazonelor HL^{wa-baa}	46
1.23.	Structura complexului $[Cu(HL^{caa})NO_3]\cdot 4H_2O$	48
1.24.	Inhibarea proliferării celulare pe linia HeLa a $[Cu(HL^{caa})NO_3]\cdot 4H_2O$	49
1.25.	Inhibarea proliferării celulare pe linia BxPC3 a $[Cu(HL^{caa})NO_3]\cdot 4H_2O$	49
1.26.	Inhibarea proliferării celulare pe linia MDCK a $[Cu(HL^{caa})NO_3]\cdot 4H_2O$	50
2.1.	Structurile chimice ale mono-tiosemicarbazonelor $HL^{1-2,5}$ și H_2L^{3-4}	53
2.2.	Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonelor flexibile H_2L^{6-8}	55
2.3.	Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonei H_2L^9	55
2.4.	Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonei H_3L^{10}	56
2.5.	Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonelor H_2L^{11-14}	56
2.6.	Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonelor H_3L^{15-18}	57
2.7.	Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonei H_2L^{19}	57
2.8.	Schema de sinteză a tetrakis-tiosemicarbazonei H_4L^{20}	58
2.9.	Structura precursorului $K_{2-x}(NMe_4)_x[I_2Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{10}(H_2O)_5]$	62
3.1.	Structura cristalină a compușilor $[Mo_2O_2S_2(C_8H_9N_4S)_2]$ (A) și $[Mo_2O_2S_2(C_{11}H_9N_4S)_2]$ (B)	72
3.2.	Analiza ^1H RMN a ligandului și compusului $[Mo_2O_2S_2(C_8H_8N_3SO)_2]$	73
3.3.	Spectru de masă MALDI-TOF al complexului $[Mo_2O_2S_2(C_{11}H_9N_4S)_2]$ (B)	73
3.4.	Structurile chimice ale mono-tiosemicarbazonelor HnL^{1-5} (n = 1 - 2)	74

3.5. Spectrele IR ale mono-tiosemicarbazonelor H_2L^3, H_2L^4 și compușilor $[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]$ și $[Mo_2O_2S_2(HL^4)_2]$ 75

3.6. Spectrul de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(C_{10}H_{12}N_3S)_2]$ 76

3.7. Structura probabilă a complexului (*cis*- sau *trans*-)$[Mo_2O_2S_2(L^1)_2]$ 77

3.8. Structura moleculară a complexului $[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]\cdot 2DMSO$ 78

3.9. 300 MHz ^1H RMN (DMSO-d_6) spectru al ligandului H_2L^3 (negru) și complexului $[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]$ (verde) 79

3.10. 300 MHz ^1H RMN (DMSO-d_6) spectru al ligandului HL^5 (negru) și complexului $[Mo_2O_2S_2(L^5)_2]$ (albastru) 80

4.1. Structurile bis-tiosemicarbazonelor flexibile (H_2L^{6-9} și H_3L^{10}) și rigide (H_2L^{11-14}) 82

4.2. Spectrele IR ale bis-tiosemicarbazonelor H_2L^6, H_2L^{11} și compușilor $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$ și $[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$ 83

4.3. Spectrul de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$ (A) și $[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$ (B). Spectrele roșii sunt simulate de IsoPro3. 84

4.4. Structurile moleculare ale compușilor sintetizați cu liganzi flexibili: $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$, $[Mo_2O_2S_2(L^7)]$, $[Mo_2O_2S_2(L^8)]$ și $[Mo_2O_2S_2(HL^{10})]DMSO$ 86

4.5. Structurile moleculare ale compușilor cu liganzi rigizi: $[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$, $[Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$ și $[Mo_2O_2S_2(L^{13})]_2\ 2DMSO$ 88

4.6. 400 MHz ^1H RMN (DMSO-d_6) spectru al ligandului H_2L^6 (negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$ (albastru) 90

4.7. 400 MHz ^1H RMN (DMSO-d_6) spectru al ligandului H_2L^{11} (negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$ (albastru) 90

4.8. Spectrele RMN ^1H DOSY (400 MHz, DMSO-d_6) ale ligandului H_2L^6 (negru) și $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$ (albastru) 91

4.9. Spectrele RMN ^1H DOSY (400 MHz, DMSO-d_6) ale ligandului H_2L^{11} (negru) și $[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$ (albastru) 92

4.10. Valorile razelor hidrodinamice conform analize cu raze X (roșie) și DOSY (negru) ale H_2L^{12} și $[Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$ 93

4.11. Spectrul RMN 400 MHz $^1H\{^{15}N\}$ HMBC al ligandului H_2L^6 în DMSO-d_6 94

4.12. Spectrul RMN 400 MHz $^1H\{^{15}N\}$ HMBC al $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$ în DMSO-d_6 95

4.13. Spectrul RMN 400 MHz $^1H\{^{15}N\}$ HMBC al ligandului H_2L^{11} în DMSO-d_6 96

4.14. Spectrul RMN 400 MHz $^1H\{^{15}N\}$ HMBC al complexului $[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$ în DMSO-d_6 96

4.15. Structurile chimice ale tiosemicarbazonelor H_3L^{15-17}, H_2L^{19} și H_4L^{20} 98

4.16. Spectrele IR ale bis-tiosemicarbazonei H_3L^{16} și compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$ 99

4.17. Spectul de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$ 100

4.18. Zoom - spectrul de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$ 100

4.19. Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_2$ 101

4.20. Structura cristalografică a compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$ în model « ball and sticks » și în model Van der Waals 102

4.21. Structura moleculară a compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_2$ 103

4.22. Structura moleculară a compusului $[(Mo_2O_2S_2)_2(L^{20})]$ 104

4.23. 400 MHz ^1H DOSY RMN (DMSO-d_6) spectrul ligandului H_3L^{16} (negru) și compusului (albastru). Pentru complex, atribuirile în roșu corespund speciei tetramer, în timp ce în negru corespund speciei dimer. 105

4.24. 400 MHz ^1H DOSY RMN (DMSO-d_6) spectrul amestecului după 22 de zile 106

4.25. 400 MHz ^1H RMN (DMSO-d_6) spectrul ligandului H_3L^{17} (negru) și complexului (albastru, atribuirile cu negru corespund speciei dimer și cu roșu speciei tetramer) 107

4.26. 400 MHz $^1H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al ligandului H_3L^{15}(A) și al complexului (B) 109

4.27. Structurile chimice ale bis-tiosemicarbazonei H_2L^{19} și tetrakis-tiosemicarbazonei H_4L^{20} 110
4.28. 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d_6) spectru al ligandului H_2L^{19} (negru) și complexului $[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$ (albastru) 111
4.29. Structurile fenol bis-tiosemicarbazonelor $H_3L^{15\text{-}16,18}$ sintetizate 112
4.30. Spectrele IR ale bis-tiosemicarbazonei H_3L^{15} și compusului $[Cu_2(L^{15})Cl]$ 114
4.31. Spectrul de masă MALDI-TOF al compusului $[Cu_2(L^{15})Cl]$ 116
4.32. Spectrul de masă MALDI-TOF al compusului $[Cu_2(L^{16})OC_2H_5]$ 117
4.33. Structura moleculară a compusului $[Cu_2(L^{18})OC_2H_5]$ 118
4.34. Packing-ul compusului $[Cu_2(L^{18})OC_2H_5]$ 119
4.35. Structura moleculară a compusului $[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]NO_3$ 120
4.36. Structura moleculară a compusului $[Cu_2(HL^{15})OH]ClO_4$ 120
4.37. Structura moleculară a compusului $[Cu_2(HL^{16})OC_2H_5]ClO_4$ 121
4.38. Structura moleculară a compusului $[Cu_2(H_2L^{16})OC_2H_5(NO_3)_2]$ 122
5.1. Structurile liganzilor sintetizați și referințelor: Trolox și Rutin 124
5.2. Activitatea antimicrobiană a compușilor sintetizați față de microorganismul Gram(+): *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 126
5.3. Activitatea antimicrobiană a compușilor față de *Bacillus cereus* ATCC 11778 127
5.4. Activitatea antifungică a compușilor $[Mo_2O_2S_2(H_nL^{1\text{-}5})_2]$, n = 0 - 1 129
5.5. Activitatea antifungică a compușilor de Cu^{II} în baza ligandului H_3L^{16} 130
5.6. Activitatea antioxidantă a tiosemicarbazonelor 132
5.7. Activitatea antioxidantă a tiosemicarbazonelor și a compușilor în baza Mo^{V} 134

LISTA ABREVIERILOR

a – ascuțit
acac- acetilacetona
A2780 et A2780cisR – celulele carcinomului ovarian
ABTS – acidul 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonic)
BxPC-3 – celulele canceroase pancreatice
CCDC – Cambridge Crystallographic Data Centre
C. albicans – *Candida albicans*
CO - *cis*-ciclooctena
CH - ciclohexena
CH_2Cl_2 - diclorometan
$ClCH_2CH_2Cl$ – 1,2-dicloroetan
DOSY – diffusion-ordered spectroscopy
DMF – N,N-dimetilformamidă
DMSO - dimetilsulfoxidă
DPPH – 2,2-difenil 1-picrilhidrazil
E. coli – *Echerichia coli*
ESI-MS – Electrospray ionization – mass spectrometry
EtOH – alcool etilic
5-Fu – 5-fluoruracil
FT-IR – Fourier Transform InfraRed spectroscopy
F. oxysporum – *Fusarium oxysporum*
g - mare
G(+) – gram pozitiv
G(-) – gram negativ
h - ore
HCT116 – cancer colorectal uman
HEK293 – celule renale embrionare umane necanceroase
HeLa – celule canceroase de col uterin
Hep-2 – cancer laringian
IC_{50} – concentrația de inhibare semi-maximală
K. pneumoniae – *Klebsiella pneumoniae*
l - larg
m - mediu
MALDI-TOF – Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight
MCF-7 - celule canceroase mamare
MDCK – celule epiteliale renale normale (de câine)
MeCN - acetonitril
MeOH – alcool metilic
MiaPaCa-2 – cancer pancreatic
o-vanilline -2-hidroxi-3-metoxi-benzal-dehida
p - mic
P. aureginosa – *Pseudomonas aeruginosa*
Ph - fenil
ppt - piranopterina
RD – cencer muscular
RMN – rezonanță magnetică nucleară
S. aureus – *Staphylococus aureus*
SW620 – cancer de colon
tg – foarte mare
tp – foarte mic
TEAC – trolox equivalent antioxidant capacity
THF - tetrahidrofuran
TOF – turn over freqency
TON – turn over number (numărul de rotații)
TR - trolox
V. dahliae – *Verticillium dahliae*
WI 38 – fibroblaste diploide normale

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate. Molibdenul este un microelement foarte important în natură. El se conține în mai mult de 50 de enzime, datorită diferitelor stări de oxidare (+2 până la +6) aceste sisteme metaloproteice cunoscute sub numele de molibdoenzime pot cataliza diverse reacții de oxido-reducere, esențiale pentru metabolismul multor organisme vii [1, 2].

Molibdenul este un metal de tranziție, care joacă un rol important ca cofactor pentru sistemele enzimatice, cum ar fi sulfit oxidaza, xantin oxidaza și nitrat reductaza sau nitrogenaza. Cel mai frecvent, molibdenul se găsește ca fragment $[Mo^{VI}O_2]^{2+}$ și capacitatea catalitică a compușilor variază în funcție de proprietățile fragmentului chelat cis-MoO_2 (Mo^{+IV}) [3, 4], legat în special de natura liganzilor din jurul molibdenului.

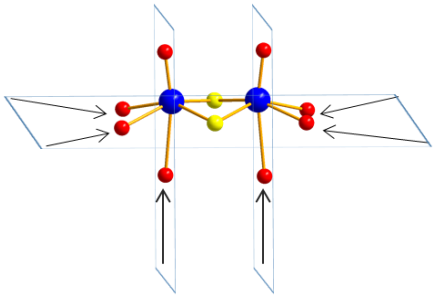
Compușii molibdenului (+VI) și molibdenului (+IV) prezintă interes ca modele structurale și funcționale pentru cofactorii care conțin molibden [5].

Unii compuși cis-dioxomolibdenici (VI) în baza tiosemicarbazonelor au fost studiați ca catalizatori în procesele de epoxidare și transfer de atomi de oxigen [6, 7], oxidarea stirenului [8] și oxidarea alcoolilor [9]. În literatura de specialitate, compușii ce conțin Mo^{VI} sunt, de asemenea, cunoscuți pentru proprietățile lor biologice. Prin urmare, compușii de Mo^{VI} ce conțin în calitate de ligand tiosemicarbazone au fost studiați ca agenți antimicrobieni. Studiul literaturii a demonstrat că un număr de compuși *cis*-dioxomolibdenici (VI) prezintă o activitate antifungică și antimicrobiană interesantă împotriva *C. albicans*, *E. coli*, *S. aureus* și *P. aureginosa* [10]. Activitatea compușilor este influențată de natura tiosemicarbazonelor. Unii compuși de *cis*-dioxomolibden (VI) în baza tiosemicarbazonelor au fost sintetizați pentru aplicații biologice, în special datorită proprietăților antitumorale [11] și antioxidante promițătoare [12, 13].

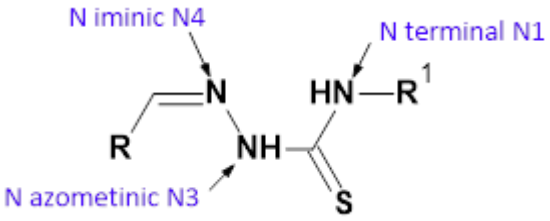
La rândul lor, combinațiile de coordinare în baza fragmentului binuclear $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ în care există doi centri Mo(+V) legați între ei printr-o legătură Mo-Mo și două punți sulfurate, sunt cunoscute ca modele biomimetice al enzimelor încă din anii 1960-1970 [14, 15]. Numeroși compuși au fost studiați de către prof. S. Floquet la Versailles, demonstrând că acest cluster este activ catalitic pentru reducerea protonilor în hidrogen [16]. Mai mult, lucrările recente ale grupei lui Suman prezintă că acești compuși de coordinare pot avea proprietăți biologice și medicinale interesante [17–19]. Lucrarea de doctorat din 2019 completează această serie de compuși și demonstrează o toxicitate scăzută și o creștere remarcabilă a biomasei și proprietăți antioxidante care depind în special de natura liganzilor [20]. În același timp, tiosemicarbazonele sunt compuși organici polidentați care conțin atomi donori, capabili să se coordineze la metalele de tranziție,

generând o gamă largă de compuși, care prezintă interes de studiu datorită proprietăților magnetice [21, 22], analitice [23], catalitice [6] sau biologice și medicinale, de exemplu: antimicrobiene, antifungice, antioxidante, antitumorale și antivirale [24–28].

În literatura de specialitate există multe combinații de coordinare în baza metalelor 3d și tiosemicarbazonelor, însă mai puțin cunoscuți sunt compușii ai Mo^{V}. Prin urmare, s-a propus combinarea clusterului $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ și tiosemicarbazonelor pentru a sintetiza noi compuși biologic activi. Această asociere nu este trivială, deoarece fragmentul $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ implică chimia în soluții apoase, într-un mediu acid, în timp ce sinteza compușilor de tiosemicarbazone se realizează în general într-un mediu alcoolic sau hidroalcoolic și alcalin pentru o deprotonare mai eficientă. Mai mult, topologia clusterului de Mo este, a priori, nepotrivită pentru tiosemicarbazone. Într-adevăr, acești liganzi sunt în general bi- sau tridentați ce coordinează la atomul central sub același plan, în timp ce clusterul $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ prezintă 3 locuri de coordinare vacante la fiecare atom de Mo (V), dar în 2 planuri diferite (2 liganzi în poziție ecuatorială și 1 moleculă aqua labilă în poziția apicală).



Cluster $[Mo_2O_2S_2(H_2O)_6]^{2+}$

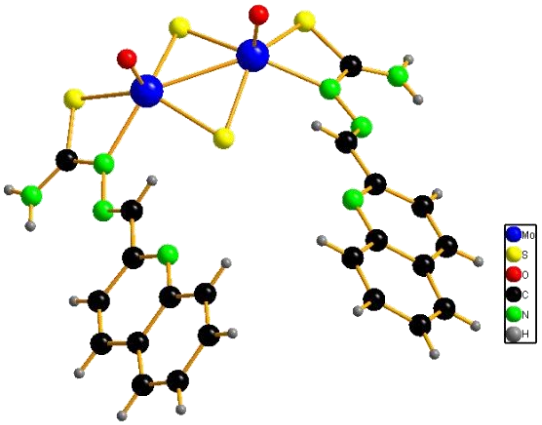


Tiosemicarbazone

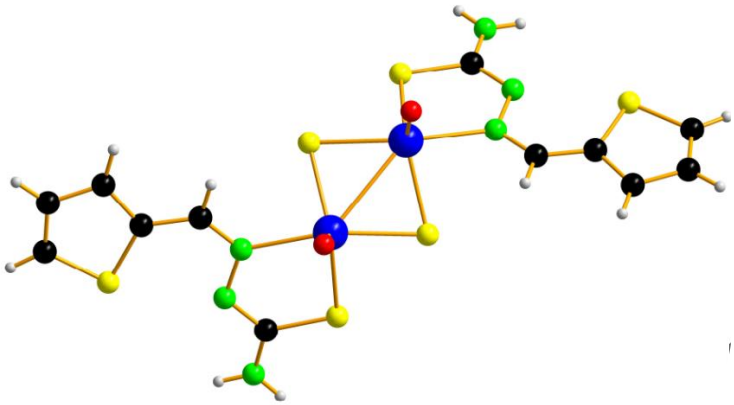
R, R^1 – diferiți substituenți organici

Fig. 0.1. Structura generală a clusterului și tiosemicarbazonei

În cadrul tezei sale în cotutelă între cele două universități, A. Fuior (2017-2019) a reușit să găsească condițiile pentru a izola și caracteriza noi compuși originali în baza acestui cluster și a tiosemicarbazonelor. Pentru a înțelege reactivitatea dintre cluster și această familie de liganzi au fost studiate 14 tiosemicarbazone și complecșii lor. Studiile cu raze X și analizele RMN în soluție au elucidat prezența în soluție a unui mod neobișnuit de coordinare a tiosemicarbazonelor, prin intermediul grupului de atomi: S tiolic și N azometinic. Azotul iminic rămâne cel mai adesea necoordinat, la fel ca și partea inițială de aldehidă, de tip piridină sau fenol ce rămâne liberă și necoordinată, ceea ce este destul de surprinzător. În plus, s-a demonstrat prezența a cel puțin doi izomeri de geometrie în majoritatea cazurilor și a mai mult de doi izomeri în unele cazuri [29].



Izomerul *cis*



Izomerul *trans*

Fig. 0.2. Structurile moleculare ale izomerilor de geometrie: izomerul *cis* și *trans*

În 2019 s-a demonstrat că compușii sintetizați prezintă proprietăți antitumorale, antimicrobiene, antifungice și antioxidante foarte relevante. Analizând corelația structură-activitate s-a dovedit că combinațiile în baza tiosemicarbazonei piridin-2-carbaldehidei inhibă creșterea și multiplicarea microorganismelor și fungilor la doze micromolare. În mod similar, testele de citotoxicitate pe celulele de cancer pancreatic (BxPC-3) și celulele canceroase de col uterin (HeLa) au arătat că compușii care conțin gruparea fenol OH liberă prezintă o bună activitate antitumorală (până la 3,50 μM și 5,28 μM) comparabilă cu *cis*-platina (11,20 μM și 3,99 μM). În același timp, compușii nu au selectivitate ridicată, deoarece prezintă toxicitate față de celulele normale (MDCK).

Cu toate acestea, a avea un amestec de specii poate afecta activitatea biologică, deoarece un izomer poate fi activ și netoxic, în timp ce celălalt – toxic. Aceasta este o problemă de rezolvat.

Scopul tezei: găsirea condițiilor de sinteză care să permită rezolvarea acestei probleme de izomerie, caracterizarea compușilor sintetizați, determinarea compoziției, structurii și

proprietăților în soluție. Studierea proprietăților biologice și fizico-chimice ale compușilor în baza fragmentului $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ și tiosemicarbazone subtituite; analiza corelației structură-activitate.

Obiectivele cercetării:

- Pentru a promova formarea unui singur izomer, putem ține cont de aranjamentul steric al ligandului. Aceasta este prima strategie folosită în această teză. Sinteza și caracterizarea mono-tiosemicarbazonelor cu grupări chimice aglomerate.
- A doua strategie va fi conectarea celor doi liganzi împreună printr-o punte covalentă. Sinteza bis-tiosemicarbazonelor simetrice cu distanțiere flexibile sau rigide.
- A treia strategie constă în încorporarea unei grupe -OH libere suplimentare în cadrul tiosemicarbazonelor pentru modularea proprietăților chimice și biologice ale liganzilor liberi și complecșilor.
- În baza tuturor tiosemicarbazonelor se va realiza sinteza compușilor cu fragmentul $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$.
- Se vor aplica diferite strategii pentru a izola compuși izomeric puri.
- Tiosemicarbazonele și complecșii vor fi caracterizați prin utilizarea metodelor de cercetare moderne: FT-IR, EDX, MALDI-TOF, ESI-MS, analiza ^1H, DOSY, $^1H\{^{15}N\}$ HMBC RMN, analiza elementală și difracție cu raze X pe monocristal.
- Studiul proprietăților biologice: antimicrobiene, antifungice și antioxidante ale compușilor sintetizați.
- Studierea influenței naturii atomului central asupra activității biologice prin înlocuirea clusterului de molibden cu atomul de cupru. Sinteza compușilor binucleari de Cu(II) cu acești liganzi.
- În final, vom studia corelația structură-activitate a compușilor sintetizați și vom încerca să explorăm studiul celor mai active combinații de coordinare.

Ipoteza cercetării constă în sinteza de noi compuși în baza fragmentului $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ cu diferite familii de tiosemicarbazone. Compușii de coordinare menționați prezintă interes pentru extinderea arsenalului de medicamente, catalizatori, matrici polimerice cu proprietăți catalitice și modele enzimatice artificiale.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese.

Sintezele tiosemicarbazonelor au fost efectuate conform metodelor bine cunoscute în literatură [26, 30]. Sinteza combinațiilor de coordinare a fost efectuată în mediul mixt H_2O/DMF sau H_2O/EtOH. Tiosemicarbazonele și complecșii sintetizați au fost caracterizați prin toate tehnicile disponibile în cele două laboratoare de cercetare, implicate în realizarea tezei în cotutelă.

Spectrele infraroșii cu transformata Fourier (FT-IR) sunt înregistrate pe un spectrofotometru Nicolet 6700 FT-IR, folosind tehnica ATR cu diamant. Analizele elementare (C, H, N, S) sunt efectuate de Service Chromato-Masse Microanalyse (BioCIS) din Châtenay-Malabry, Franța și de Unité de Catalyse et Chimie du Solide din Villeneuve d'Ascq Cedex, Franța. Spectrele de rezonanță magnetică nucleară (RMN) sunt înregistrate la 299 K. Spectrele ^{1}H, $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC și DOSY sunt măsurate cu un spectrometru Bruker Avance de 400 MHz echipat cu un cap de sondă BBI de 5 mm și care funcționează la o intensitate a câmpului magnetic de 9,4 T. DMSO-d_6 este utilizat ca solvent deuterat. Analizele MALDI-TOF a compușilor sintetizați sunt efectuate pe pulberi prin intermediul unui spectrometru de masă UltrafleXtreme. El este calibrat extern folosind PEG1500, PEG4500 și achizițiile se fac în modul ion pozitiv. Toate datele sunt prelucrate cu programul FlexAnalysis. Analizele MALDI-TOF sunt efectuate de Service de Spectrométrie de masse – ICSN/CNRS, în Gif-sur-Yvette-France. Difracția cu raze X pe monocristal s-a realizat la Institut Lavoisier din Versailles, Franța și la Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni” din Iași, România. Măsurătorile EDX prin spectroscopie cu raze X cu dispersie de energie sunt efectuate la Universitatea din Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines cu un echipament SEM-FEG (microscop electronic cu scanare cu sursă specială de electroni FEG).

Pentru toate familiile de tiosemicarbazone, compușii de Mo^{V} și compușii de Cu^{II} au fost cercetate proprietățile antimicrobiene împotriva microorganismelor Gram(+): *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778 și împotriva microorganismelor Gram(-): *Acinetobacter baumannii* BAA – 747 și *Escherichia coli* ATCC 259. Activitatea antifungică a compușilor a fost, de asemenea, studiată împotriva tulpinilor fungice: *Candida albicans* ATCC 10231 și tulpina *Cryptococcus neoformans* CECT 1042. Testele biologice au fost efectuate la Laboratorul de Microbiologie al Agenției Naționale de Sănătate Publică, din Chișinău, Moldova. Proprietățile antioxidante au fost realizate în cadrul Laboratorului de Sistematică și Filogenie Moleculară de la Institutul de Zoologie, Chișinău, Moldova.

Problema științifică. Obiectivul tezei constă în sinteza noilor familii de compuși izomeric puri, de molibden și cupru cu tiosemicarbazone. S-au găsit condițiile optime pentru sinteza diferitelor clase de tiosemicarbazone și noi complecși în baza fragmentului $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$. S-a reușit să separăm compușii izomeric puri prin legarea punților covalente flexibile sau rigide între doi liganzi tiosemicarbazonici tridentați. În ceea ce privește cuprul (II), s-au obținut și caracterizat complecși binucleari. Toate combinațiile au fost studiate prin diferite tehnici, evidențiind influența naturii liganzilor asupra complecșilor formați. În final, au fost studiate activitățile biologice ale

acestora, ceea ce a făcut posibilă evaluarea influenței atomului central asupra proprietăților biologice, prin compararea compușilor de Mo^{V} cu complecșii în baza Cu^{II}.

Valoarea aplicativă constă în sinteza de noi bis-tiosemicarbazone și noi compuși de molibden, care au un potențial antioxidant interesant. Mai mult, screening-ul catalitic al complecșilor de Mo a demonstrat că compușii au foarte bune proprietăți de reducere electro-catalitică a protonilor la hidrogen (HER).

Rezultatele cercetării științifice au fost publicate în 5 reviste (2 articole în reviste internaționale, 3 articole în reviste naționale) și 5 rezumate la diverse conferințe naționale și internaționale. Un brevet internațional privind utilizarea complecșilor de Mo în apicultura și o cerere de brevet de invenție.

Această cercetare științifică a fost susținută de proiectul ''ADI 2019'' finanțat de IDEX Paris-Saclay, ANR-11-IDEX-0003-02, de Bursa de Excelență Eiffel finanțată de Campus France și de Bursa de Excelență a Guvernului 2022 finanțată de Ministerul Educației și Cercetării din R. Moldova.

Cercetarea s-a desfășurat în co-supraveghere între Universitatea Paris-Saclay (Institut Lavoisier din Versailles, UVSQ) și Universitatea de Stat din Moldova. Studiile au fost realizate în cadrul *proiectului de cercetare instituțională al* Universității de Stat din Moldova: "Strategii de elaborare a inhibitorilor moleculari antitumorali de o nouă generație. Sinteza, proprietăți și mecanisme de acțiune» 15.817.02.24F și în cadrul *proiectului internațional* "Sinteza și caracterizarea noilor compuși de coordinare ai metalelor de tranziție pentru aplicații în biologie" finanțat de AUF 2020.

Volumul și structura tezei

Lucrarea este prezentată pe 141 de pagini, sunt 92 de figuri și 40 de tabele. Teza constă din 4 capitole de bază, primul reflectă partea teoretică, metodele și materialele utilizate pentru atingerea obiectivelor privind complecșii de Mo(V) și Cu(II) cu tiosemicarbazone. Celelalte 3 capitole sunt dedicate rezultatelor obținute experimental și discuțiilor, care reflectă contribuția personală a autorului.

Rezumatul capitolelor tezei

Introducerea reflectă actualitatea și importanța temei de cercetare, obiectivul general și de cercetare, ipoteza de cercetare, sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de analiză alese.

Capitolul 1 reprezintă studiul bibliografic al literaturii de specialitate. Aici sunt descrise: importanța molibdenului în natură și în organismele vii. De asemenea, sunt prezentate proprietățile

catalitice și biologice ale anumitor compuși în baza molibdenului. La fel, sunt raportate schemele de sinteză, proprietățile fizico-chimice și biologice ale tiosemicarbazonelor și compușilor de coordinare în baza molibdenului și cuprului.

În **capitolul 2** se reflectă partea teoretică a tezei. În acest capitol se prezintă protocoalele de sinteză ale tiosemicarbazonelor și compușilor de coordinare în baza molibdenului sau cuprului și toate metodele de cercetare utilizate în această lucrare.

În **capitolul 3** se prezintă prima stategie de sinteză utilizată în această lucrare pentru a promova formarea unui singur izomer, sinteza a 5 mono-tiosemicarbazone dintre care 2 nu sunt descrise în literatura de specialitate (HL^1 și HL^5) și metoda de sinteză a cinci noi compuși în baza fragmentului $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ și mono-tiosemicarbazonelor. Aici sunt descrise rezultatele analizei FT-IR, ^1H NMR, analiza cu raze X a complexului $[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]$ și spectrometria de masă MALDI-TOF.

Capitolul 4 constă în studiul compușilor de coordinare în baza bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide. Acest capitol este împărțit în **3 subcapitole**. În **subcapitolul 4.1** se reflectă sinteza și caracterizarea fizico-chimică a 9 noi compuși în baza clusterului $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ și bis-tiosemicarbazone flexibile (4 liganzi noi) sau rigide (3 liganzi noi). Pentru a determina compoziția, puritatea și structura bis-tiosemicarbazonelor și compușilor sintetizați a fost utilizată o analiză RMN mai avansată (DOSY, $^1H\{^{15}N\}$ HMBC RMN). De asemenea, sunt descrise 7 structuri moleculare a compușilor în baza Mo^V. **Subcapitolul 4.2** se referă la sinteza și caracterizarea fenol bis-tiosemicarbazonelor și a compușilor molibdenului în baza acestor liganzi. Sunt prezentate rezultatele MALDI-TOF, analiza IR și studiul RMN mai avansat a 3 tiosemicarbazone și trei compuși noi. În mod similar, este descrisă una dintre metodele de deplasare a echilibrului spre formarea unei singure specii. În s**ubcapitolul 4.3** se reflectă sinteza și caracterizarea a 15 compuși de coordinare ai cuprului și fenol bis-tiosemicarbazone. De asemenea, sunt prezentate rezultatele analizei MALDI-TOF și difracția cu raze X a compușilor sintetizați.

În **capitolul 5** sunt expuse rezultatele testelor biologice ale tiosemicarbazonelor și compușilor sintetizați. Acest capitol conține 3 subcapitole. În **subcapitolul 5.1** se raportează rezultatele testelor antimicrobiene, iar în **subcapitolul 5.2** sunt prezentate rezultatele analizei antifungice ale tuturor compușilor sintetizați. **Subcapitolul 5.2** este dedicat proprietăților antioxidante (metoda ABTS).

Fiecare capitol este urmat de concluzii, care reflectă cele mai importante rezultate descrise.

1. COMPUȘI DE COORDINARE AI Mo SAU Cu ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR SUBSTITUITE

1.1 Molibdenul în biologie

Molibdenul este al 42-lea element chimic din tabelul periodic, un metal de tranziție cu configurația electronică [Kr] $4d^5\ 5s^1$.

În natură, molibdenul se conține sub formă de combinații chimice în diferite stări de oxidare, dar nu se găsește sub formă de metal liber. În cantități foarte mici se conține în scoarța terestră și este ușor de integrat în sistemele biologice datorită solubilității bune a sărurilor în apă. Prezintă o toxicitate scăzută în comparație cu alte metale grele și, prin urmare, compușii pe bază de molibden și-au găsit aplicarea în diferite domenii. De exemplu, aliajele de molibden sunt utilizate în aeronautică și oxizii sunt aplicați în industrie ca catalizatori sau ca lubrifianți [31–33].

Analiza literaturii de specialitate a demonstrat un interes deosebit în aplicarea compușilor în baza molibdenului în scopuri farmaceutice, de exemplu ca agenți anticancerigeni sau antimicrobieni [6, 34–36]. Molibdenul face parte, de asemenea, din sistemul activ a peste 50 de enzime numite molibdoenzime. Aceste 50 de molibdoenzime sunt grupate în hidroxilaze sau oxo-transferaze [37, 38]. Enzimele care conțin molibden au cel puțin un cofactor numit piranopterină (ppt, vezi Fig. 1.1), care lipsește în cazul nitrogenazei, ce posedă un centru fer-sulf fiind de o natură foarte diferită.

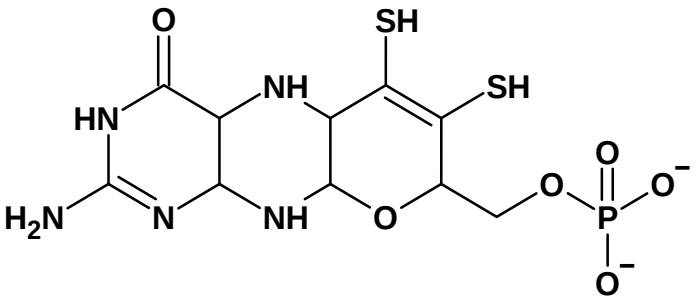
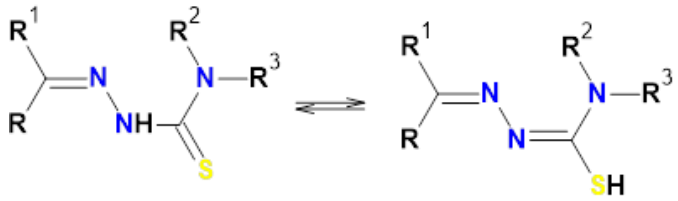


Fig. 1.1. Structura piranopterinei (ppt)

De obicei, centrul molibdenului este mononuclear, în special sub formă de centru oxo sau dioxo de Mo(+VI). Acest centru activ catalizează reacțiile de transfer ale atomului de oxigen în procesele biologice [6]. De asemenea, compușii molibdenului cu liganzi polidentați care conțin atomi donori N, S și O pot servi drept modele pentru unele molibdoenzime și prin urmare, tiosemicarbazonele pot funcționa în calitate de liganzi pentru a proiecta compuși biomimetici de Mo [39].

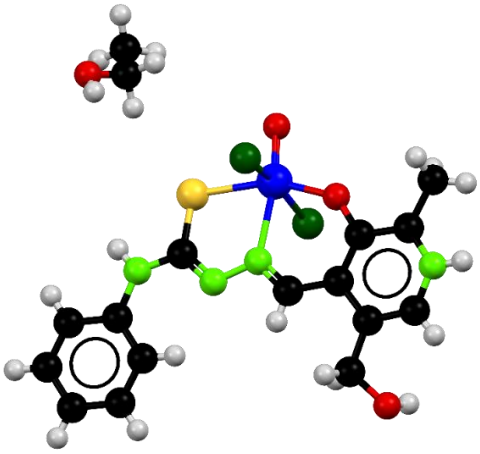
Tiosemicarbazonele (a se vedea Fig. 1.2) sunt produși de condensare dintre tiosemicarbazide substituite și compuși carbonilici, aldehide sau cetone. Acestea sunt liganzi polidentați, unde pot fi variate grupele R, R^1, R^2 și R^3 și care au prezentat de-a lungul timpului, de asemenea, un interes considerabil datorită proprietăților medicinale, inclusiv proprietăților antibacteriene, antitumorale, antifungice, antivirale și antimalarice, etc. Coordinarea lor la metalele de tranziție contribuie la intensificarea activității biologice față de tiosemicarbazonele libere.



R, R^1, R^2, R^3 – diferiți substituenți organici

Fig. 1.2. Structura generală a tiosemicarbazonelor (tautomeri: tion și tiol)

În literatură, marea majoritate a compușilor de Mo raportați cu tiosemicarbazone sunt combinații ale molibdenului (VI). Complecșii în baza Mo(V) sunt mult mai puțin studiați. De exemplu, putem cita sinteza și caracterizarea compușilor în baza Mo^V cu piridoxal tiosemicarbazone N-substituite [34]. În acest caz, în calitate de precursor al Mo^V a fost utilizat $(NH_4)_2[Mo^VOCl_5]$, compus de culoare verde. Complecșii mononucleari ai oxomolibdenului (V) (a se vedea Fig. 1.3, $[MoOCl_2(HL^a)]\cdot C_2H_5OH$) sunt produși de culoare roșie închis spre negru, care sunt sintetizați în etanol absolut. În combinațiile coordinative, tiosemicarbazonele se comportă ca liganzi tridentați, monoprotonați, care coordinează prin intermediul setului de atomi donori ONS. Formarea HCl în timpul reacției favorizează forma monodeprotonată a ligandului.

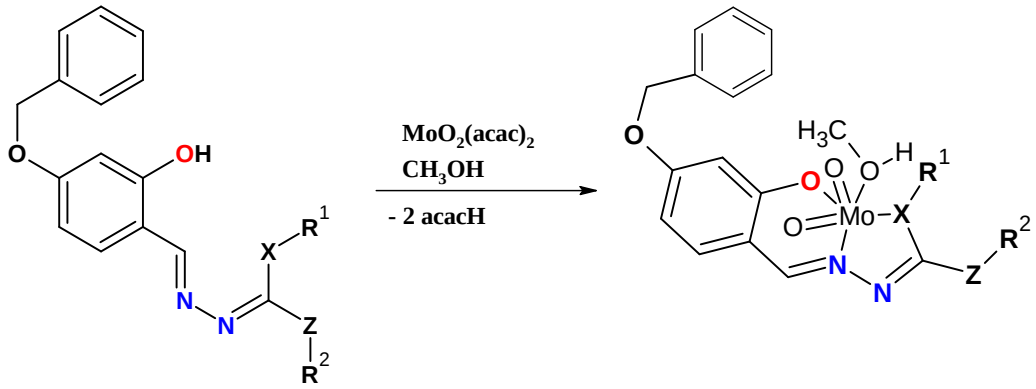


H_2L^a – piridoxal 4-feniltiosemicarbazona

Fig. 1.3. Structura cristalină a compusului $[MoOCl_2(HL^a)]\cdot C_2H_5OH$ (ONS) CCDC 723346 [34]

Proprietățile antioxidante ale complecșilor de molibden cu tiosemicarbazone

Studiul *in vitro* al proprietăților antioxidante ale unui șir de complecși *cis*-dioxomolibden (VI) cu tiosemicarbazone substituite (vezi Fig. 1.4) a elucidat influența naturii liganzilor asupra activității biologice [13].



Ligand	Compus	Setul donor	X	Z	R^1	R^2
H_2L^b	**b**	ONS	S	N	-	metil
H_2L^c	**c**	ONS	S	N	-	etil
H_2L^d	**d**	ONS	S	N	-	propil
H_2L^e	**e**	ONS	S	N	-	butil
H_2L^f	**f**	ONN	N	S	H	metil
H_2L^g	**g**	ONN	N	S	H	etil
H_2L^h	**h**	ONN	N	S	H	propil
H_2L^i	**i**	ONN	N	S	H	butil

Fig. 1.4. Sinteza compușilor b-i în baza Mo^{VI} [13]

Capacitatea antioxidantă a tiosemicarbazonelor și a compușilor sintetizați a fost evaluată prin metoda CUPRAC, efectuată la temperatura camerei (a se vedea Tabelul 1.1). Rezultatele sunt comparate cu referința standard: Trolox ($TEAC_{TR}$ = 1,0). Prin compararea valorilor TEAC (capacitate antioxidantă echivalentă față de Trolox) obținute, s-a stabilit că seria ONN de tiosemicarbazone (H_2L^{f-i}) prezintă valori mai mari decât seria de liganzi ONS (H_2L^{b-e}). În același timp, valorile TEAC ale compușilor sunt mai mari decât ale liganzilor liberi.

Tablelul 1.1. Coeficienții TEAC ai tiosemicarbazonelor H_2L^{b-i} și ai compușilor b-i

Ligand	TEAC	Complex	TEAC
H_2L^b	0,20 ±0,07	**b**	0,48 ±0,02
H_2L^c	0,27 ±0,05	**c**	1,43 ±0,01
H_2L^d	0,57 ±0,05	**d**	1,51 ±0,04
H_2L^e	0,20 ±0,03	**e**	0,93 ±0,03
H_2L^f	0,60 ±0,01	**f**	0,75 ±0,06
H_2L^g	0,70 ±0,02	**g**	0,86 ±0,01
H_2L^h	0,72 ±0,04	**h**	0,86 ±0,03
H_2L^i	0,70 ±0,01	**i**	1,35 ±0,05

$TEAC_{CUPRAC} = \varepsilon_{produs} / \varepsilon_{Trolox}$; ε- absorbtivitatea molară

Prin urmare, tiosemicarbazonele au o capacitate mai slabă de a capta radicalii liberi. Compușii sunt mai activi decât liganzii liberi. Cel mai activ compus fiind complexul **d** (Fig. 1.5) cu $TEAC_{CUPRAC}$ = 1,51 ± 0,04.

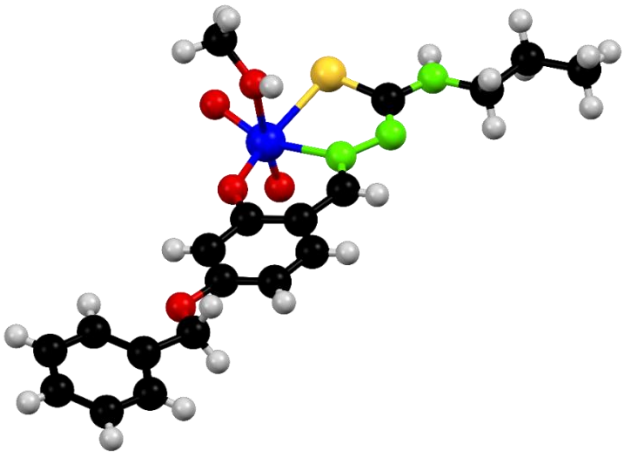


Fig. 1.5. Structura cristalină a complexului d (ONS) CCDC 2081687 [13]

Analizând corelația structură-activitate, s-a stabilit că creșterea lanțului S/N-alchil contribuie la îmbunătățirea proprietăților antioxidante. Capacitatea antioxidantă a tiosemicarbazonelor și a compușilor sintetizați scade în funcție de:

d > **c** > **e** > $\mathbf{H_2L^d}$ > **b** > $\mathbf{H_2L^c}$ > $\mathbf{H_2L^b}$ = $\mathbf{H_2L^e}$ pentru seria ONS

i > **h** = **g** > **f** > $\mathbf{H_2L^h}$ > $\mathbf{H_2L^i}$ = $\mathbf{H_2L^g}$ > $\mathbf{H_2L^f}$ pentru seria ONN

Pentru tiosemicarbazonele substituite S-metil-5-bromosaliciliden-N-alchil, au fost raportate valorile TEAC în intervalul de 1,37-1,59 și pentru compușii *cis*-dioxomolibden (VI) valorile cuprinse între 0,55-0,73, unde tiosemicarbazonele sunt, prin urmare, mai active, deoarece valorile TEAC sunt mai mari [40].

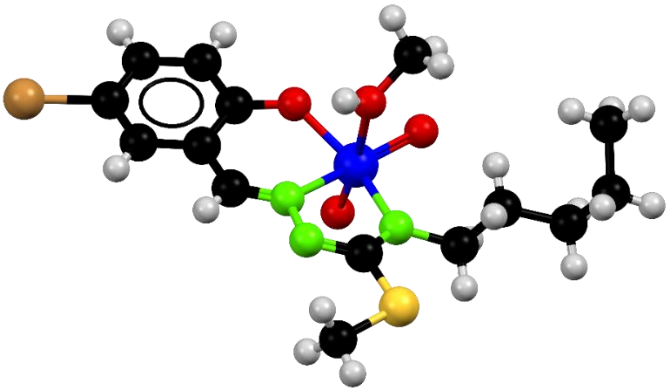


Fig. 1.6. Structura cristalină a compusului (metanol)-(metil N'-(5-bromo-2-oxibenziliden)-N-pentilcarbamohidrazonotioatato)-dioxo-molibdenum(VI) (ONN) CCDC 1497812 [40]

În cazul compușilor ai Mo^{VI} în baza tiosemicarbazonelor *o*-vanilinei, activitatea antioxidantă a fost evaluată prin metoda DPPH [41] (vezi Tabelul 1.2), unde Rutinul este folosit ca standard. S-a stabilit că activitatea antioxidantă a tiosemicarbazonelor și complecșilor nu depășește activitatea compusului de referință. În plus, valorile IC_{50} măsurate pentru complecși sunt mai mari, ceea ce presupune că acești compuși au o capacitate mai mică de a capta radicalii liberi DPPH în comparație cu liganzii liberi.

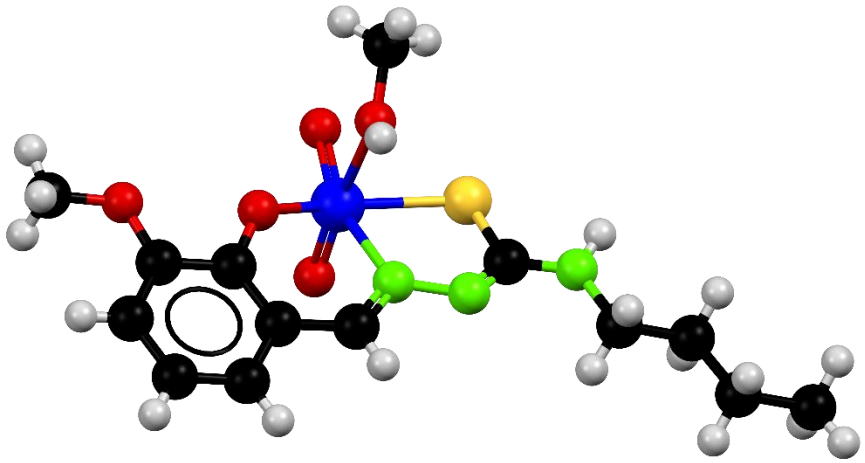
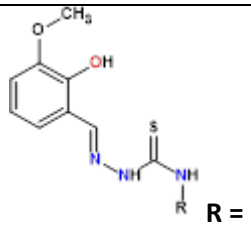


Fig. 1.7. Structura cristalină a compusului k (ONS) CCDC 1540754 [41]

Tiosemicarbazona **H_2L^m** cu IC_{50} = 0,13±0,01 mM are o capacitate de neutralizare radicalică DPPH mai sporită comparativ cu ceilalți liganzi.

Activitatea tiosemicarbazonelor scade în următoarea ordine: **H_2L^m > H_2L^l > H_2L^k > H_2L^j** și activitate compușilor conform seriei: **j > k > l > m**. Testele DPPH nu au demonstrat rezultate bune pentru compuși, deoarece gruparea fenolică este blocată.

Tabelul 1.2. Capacitatea de captare a radicalilor DPPH a compușilor j-m

 R =	**Produs**	**IC_{50}, mM**	**Complex**	**IC_{50}, mM**
propil	**H_2L^j**	1,44 ±0,11	**j**	2,00 ±0,02
butil	**H_2L^k**	0,92 ±0,01	**k**	2,28 ±0,05
pentil	**H_2L^l**	0,22 ±0,06	**l**	3,49 ±0,17
hexil	**H_2L^m**	0,13 ±0,01	**m**	5,53 ±0,07
	Rutin	0,07±0,01		

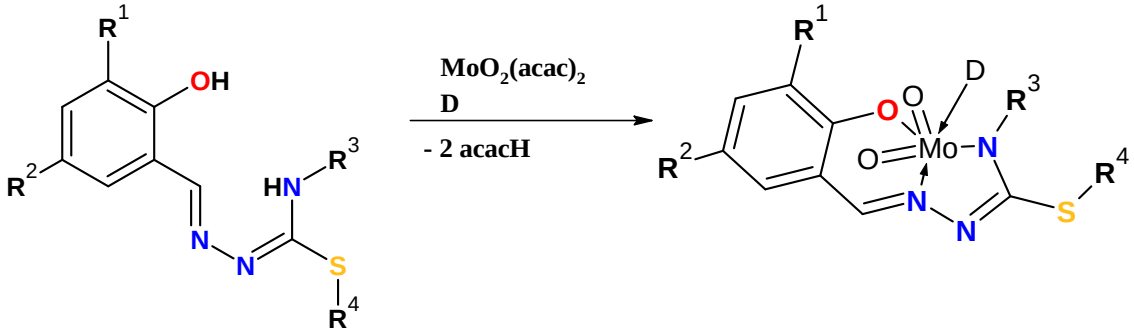
Prin analiza corelației structură-activitate, s-a stabilit că creșterea lanțului (R) favorizează creșterea activității tiosemicarbazonei și scade capacitatea de captare a radicalilor DPPH a

complecșilor. În același timp, acești compuși au prezentat activități excelente precum antitirozinază și anticolagenază [41].

Proprietățile antimicrobiene și antifungice ale compușilor molibdenului cu tiosemicarbazone

Interesul pentru compușii *cis*-oxomolibdenului (VI) a crescut datorită capacității lor promițătoare de a capta radicalii liberi sau de a inhiba creșterea și înmulțirea diferitelor microorganisme G(+) sau G(-).

În 2019, Çelen și al. raportează studiul activității antimicrobiene și antifungice a unor tiosemicarbazone substituite și compușilor de Mo^{VI} în baza acestor liganzi (vezi Fig. 1.8) [10]. Toate tiosemicarbazonele și compușii prezintă activitate antimicrobiană împotriva microorganismelor testate. Activitatea a fost evaluată prin metoda de difuzie a discului față de microorganismele G(+): *S. aureus* ATCC 6538 și microorganismele G(-): *E. coli* ATCC 10536 și *P. aeruginosa* ATCC 15442. În calitate de compus de referință se utilizează Ofloxacina (5 µg). Activitatea antifungică a compușilor a fost evaluată *in vitro* față de *C. albicans* ATCC 10231, folosind nistatina (100 unități) în calitate de referință (vezi Tabelul 1.3).



Ligand	Compus	Set donor	R^1	R^2	R^3	R^4	D
H_2L^n	**n1**	ONN	Cl	Cl	C_2H_5	C_4H_9	metanol
	n2	ONN	Cl	Cl	C_2H_5	C_4H_9	piridina
H_2L^o	**o1**	ONN	Cl	Cl	C_6H_5	C_4H_9	metanol
	o2	ONN	OC_2H_5	H	C_2H_5	CH_3	piridina
H_2L^p	**p1**	ONN	OC_2H_5	H	C_2H_5	CH_3	metanol
	p2	ONN	OC_2H_5	H	C_2H_5	CH_3	piridina
H_2L^q	**q1**	ONN	OC_2H_5	H	C_6H_5	CH_3	metanol
	q2	ONN	OC_2H_5	H	C_6H_5	CH_3	piridina

Fig. 1.8. Sinteza compușilor *cis*-oxomolibden în baza tiosemicarbazonelor H_2L^{n-q} [10]

Discurile de hârtie cu diametrul de 6 mm sunt impregnate cu 10 µL de soluții de testare și sunt plasate pe agar. Zonele de inhibare a creșterii din jurul discurilor sunt măsurate după 18 până la 24 de ore de incubare la 25˚C și 37˚C pentru microorganisme. Susceptibilitatea speciilor de

microorganisme la compuși și DMSO este determinată prin măsurarea dimensiunii zonelor inhibitoare de pe suprafața agarului din jurul discurilor.

Analizând rezultatele din tabelul 1.3, se observă că compusul **p2** are cea mai mare activitate față de microorganismelor G(-): *P. aeruginosa* și respectiv, față de G(+): *S. aureus* cu zona de inhibare de 15 mm. În același timp, cei mai activi față de *E. coli* sunt: compusul **p1** și tiosemicarbazona **H_2L^p**, cu zone de inhibare de 14 și 15 mm. Rezultatele testelor biologice au prezentat că **H_2L^n**, **n1**, **n2** și **p2** au cea mai promițătoare activitate antifungică împotriva *C. albicans* cu o zonă de inhibare de 15 mm.

Tabelul 1.3. Activitatea antimicrobiană și antifungică a tiosemicarbazonelor H_2L^{n-q} și a compușilor în baza acestor liganzi (zona de inhibare)

		Zona de inhibare (diametru în mm)			
Produs	**Conc.**	*C. albicans*	*E. coli*	*P. aeruginosa*	*S. aureus*
Ofloxacin	5 μg	-	32	30	40
Nistatin	100 unități	35	-	-	-
DMSO	10 mL	-	-	-	-
H_2L^n	10 mg/mL	15	10	11	12
n1	10 mg/mL	15	9	10	12
n2	10 mg/mL	15	10	12	12
H_2L^o	10 mg/mL	11	10	12	11
o1	10 mg/mL	10	9	12	10
o2	10 mg/mL	11	10	12	12
H_2L^p	10 mg/mL	12	15	12	12
p1	10 mg/mL	11	14	12	12
p2	10 mg/mL	15	10	15	15
H_2L^q	10 mg/mL	12	11	11	10
q1	10 mg/mL	10	9	10	9
q2	10 mg/mL	10	9	10	9

Pentru a studia proprietățile antimicrobiene și antifungice a fost utilizată metoda diluțiilor succesive. Datele obținute (Tabelul 1.4) indică faptul că compușii posedă activitate bacteriostatică în intervalul de concentrații 62,5 - 500 μg/mL. Cele mai modeste rezultate sunt în cazul complecșilor **q1** și **q2** (250 – 500 μg/mL).

Activitatea tiosemicarbazonelor libere și compușilor este influențată de natura ligandului și de natura moleculei **D** coordinată (metanol sau piridină). Prezența piridinei contribuie la intensificarea activității biologice.

Tabelul 1.4. Activitatea antimicrobiană și antifungică a tiosemicarbazonelor H_2L^{n-q} și a compușilor în baza acestor liganzi (CMI)

	CMI, µg/mL			
Produs	*C. albicans*	*E. coli*	*P. aeruginosa*	*S. aureus*
H_2L^n	62,5	250	125	125
n1	62,5	500	250	125
n2	62,5	150	125	125
H_2L^o	125	250	125	125
o1	250	500	125	250
o2	125	250	125	125
H_2L^p	125	62,5	125	125
p1	125	62,5	125	125
p2	62,5	250	62,5	62,5
H_2L^q	125	125	125	250
q1	250	500	250	500
q2	250	500	250	500

CMI- concentrația minimă inhibitorie.

Pentru tiosemicarbazonele furan-2-carbaldehidei, tiofen-2-carbaldehidei și compușii coordinativi ai dioxomolibdenului (VI) în baza acestor liganzi au fost evaluate *in vitro* activitățile antimicrobiene față de *E. coli*, *S. aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter*, *P. pyocyancus* și *S. citrice*, folosind tehnica zonei de inhibare. Rezultatele screening-ului au demonstrat o activitate moderată față de *E. coli*, *S. aureus* și *Enterobacter aerogenes*, dar au prezentat o activitate mai pronunțată față de *P. pyocyancus* și *S. citrice* [42].

Testele antimicrobiene și antifungice *in vitro* a tio- sau semicarbazonelor **HL^{r-u}** (Fig. 1.9) și combinațiilor coordinative ai Mo^{VI} în baza acestor liganzi au fost evaluate prin metoda plăcii cu disc de hârtie [43]. Compușii au fost studiați față de fungii: *Rhizoctonia bataticola*, *Alternaria alternata* și respectiv, microorganismele: *E. coli* și *P. cepacicola* (Tabelul 1.5).

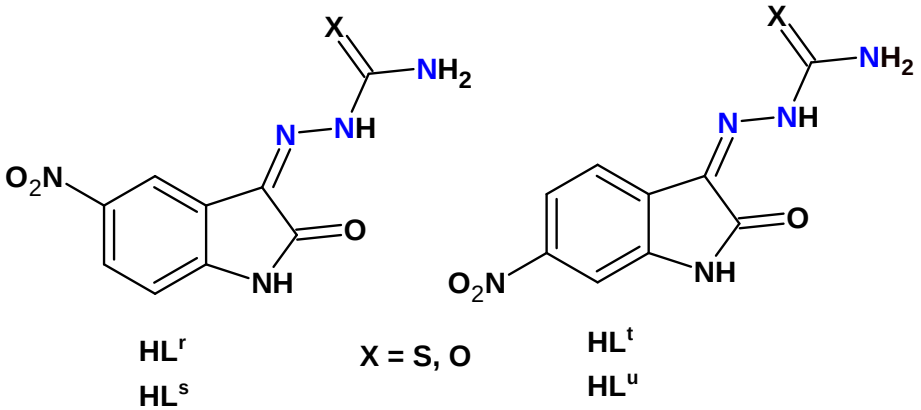


Fig. 1.9. Structura liganzilor HL^{r-u} [43]

Tabelul 1.5. Activitatea antimicrobiană și antifungică a tio- sau semicarbazonelor HL^{r-u} și a compușilor de Mo(VI) în baza acestor liganzi

Produs	Inhibiția după 96 h, % (concentrația ppm)						Inhibiția după 24 h, % (concentrația ppm)			
	Rhizoctonia bataticola			*Alternaria alternata*			*E. coli*		*P. cepacicola*	
	50	100	200	50	100	200	500	1000	500	1000
HL^r	45	51	57	38	43	49	4	7	6	8
HL^s	41	46	52	33	49	45	5	6	7	9
$[MoO_2(L^r)_2]$	50	54	61	41	59	69	6	8	9	12
$[MoO_2(L^s)_2]$	46	49	57	36	52	62	6	7	8	11
HL^t	48	56	62	43	51	58	5	8	3	4
HL^u	42	52	57	37	41	52	4	6	4	7
$[MoO_2(L^t)_2]$	57	70	78	56	69	72	6	9	6	12
$[MoO_2(L^u)_2]$	52	67	74	48	58	68	7	10	5	9
Bavistin	92	100	100	85	100	100	-	-	-	-
Streptomicin	-	-	-	-	-	-	16	17	15	18

Rezultatele experimentale sugerează că compușii de coordinare inhibă creșterea microorganismelor și fungilor mai pronunțat decât liganzii liberi. Compând datele se observă că compușii cu tiosemicarbazone sunt mai activi decât complecșii în baza semicarbazonelor, însă aceasta nu depășește activitatea referințelor, Bavistin și Streptomicin.

Proprietățile antitumorale ale compușilor molibdenului cu tiosemicarbazone

Compușii în baza tiosemicarbazonelor ONS și $Mo^{VI}O_2$ prezintă, în general, o activitate biologică și farmaceutică mai pronunțată decât liganzii liberi, respectiv, combinațiile coordinative au reprezentat un interes de studiu al proprietăților antitumorale. În 2014, Hussein și al. Descriu sinteza, caracterizarea și studiul proprietăților biologice ale complecșilor *cis*-dioxomolibdenici (VI) (Fig. 1.10) cu 4-metil- sau etil-tiosemicarbazona în baza diferitor compuși carbonilici [44].

Pentru acești compuși a fost efectuat *in vitro* studiul antiproliferativ pe linia celulară de cancer colorectal uman (HCT 116). Rezultatele au demonstrat că compușii posedă o activitate mai pronunțată decât referința, 5-fluorouracil (IC_{50} = 7,3 μM, Tabelul 1. 6). Analizând valorile IC_{50} ale complecșilor testați s-a stabilit că ordinea eficacității antiproliferative scade în conformitate cu: **y** > **x** > **v** > **w**. Deci, activitatea este influențată de natura substituentului inelului aromatic conform ordinei: $C(CH_3)_3$ > OH > $CH_2CH{=}CH_2$, OCH_3 > .

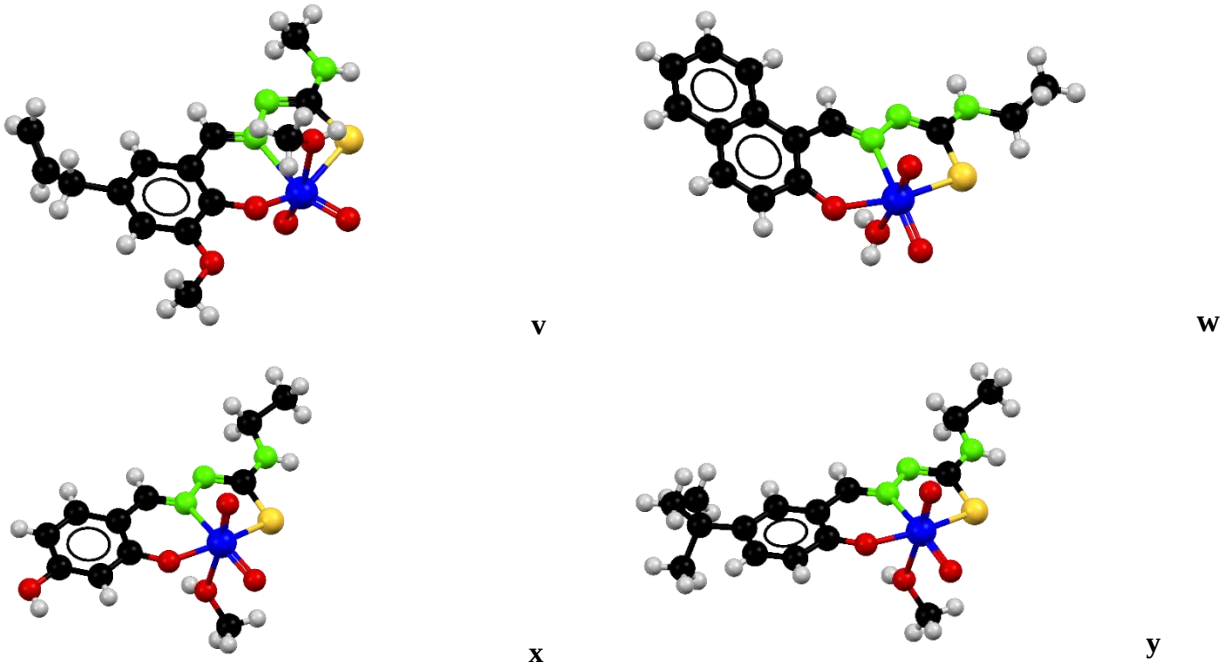


Fig. 1.10. Structurile cristaline ale compușilor v-y (CCDC 895506, 905156, 913192, 913194) [44]

Tabelul 1.6. Studiul antiproliferativ pe linia de celule HCT 116 a compușilor v-y

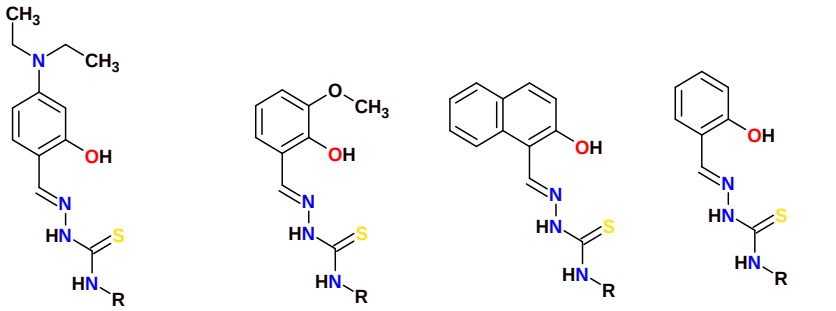
Complex	IC_{50} (μM)
v	4,8
w	6,7
x	4,0
y	1,6
5-fluorouracil (5-FU)	7,3

Inhibarea proliferării celulare a complecșilor a fost studiată în intervalul de concentrații 3 – 100 μM. Datele au demonstrat că la concentrația de 100 μM, compușii **y**, **v**, **x** și **w** posedă o inhibare proliferativă celulară de 92,6; 69,4; 62,0 și respectiv 43,9%.

Tabelul 1.7. Inhibarea proliferării celulelor canceroase colorectale umane (HCT 116) de către compușii v-y

	% inhibarea proliferării celulelor canceroase colorectale umane (HCT 116)				
Conc. (μM)	**v**	**w**	**x**	**y**	**5-FU**
3	6,3	6,5	0,0	32,2	34
6	17,1	11,4	4,0	57,5	42
12	25,7	25,6	7,3	72,3	67
25	39,8	34,3	17,0	81,1	70
50	50,6	36,5	32,2	86,0	82
100	69,4	43,9	62,0	92,6	95

Studiul antitumoral al unor compuși ai dioxomolibdenului (VI) [36] în baza tiosemicarbazonelor **H_2L^{aa-ha}** [45] (Fig. 1.11), s-a evaluat *in vitro* pe 6 linii celulare umane, dintre care 5 linii sunt celule canceroase: HeLa (celule canceroase de col uterin), MCF-7 (celule de cancer mamar), SW620 (cancer de colon), MiaPaCa-2 (cancer pancreatic), Hep-2 (cancer laringian) și unul dintre fibroblastele diploide normale, WI 38.



H_2L^{aa}: R = H **H_2L^{ba}: R = H** **H_2L^{ca}: R = H** **H_2L^{da}: R = H**
H_2L^{ea}: R = Ph **H_2L^{fa}: R = Ph** **H_2L^{ga}: R = Ph** **H_2L^{ha}: R = Ph**

Fig. 1.11. Structura tiosemicarbazonelor H_2L^{aa-ha} [45]

Toți compușii testați au demonstrat un efect antiproliferativ (a se vedea Tabelul 1.8). Tiosemicarbazonele **H_2L^{ea}**, **H_2L^{ga}** și compușii în baza acestor liganzi au cea mai eficientă activitate.

Tabelul 1.8. Inhibarea *in vitro* a creșterii celulelor tumorale umane normale și a fibroblastelor WI 38 de către tiosemicarbazonele H_2L^{aa-ha} și complecșii respectivi [45]

	IC_{50} (μM)					
Produs	**Hep-2**	**HeLa**	**MiaPaCa-2**	**SW620**	**MCF-7**	**WI 38**
H_2L^{aa}	0,9 ± 0,1	2 ± 2	>5	3 ± 1	0,4 ± 0,2	0,2 ± 0,1
$[MoO_2L^{aa}]_n$	1,0 ± 0,2	2,0 ± 0,8	>5	3 ± 1	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,02
H_2L^{ba}	1,4 ± 0,3	≥5	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,5	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,02
$[MoO_2L^{ba}]_n$	3,2 ± 1,0	≥5	0,6 ± 0,4	≥5	0,2 ± 0,3	0,6 ± 0,04
H_2L^{ca}	0,2 ± 0,2	0,20 ± 0,06	>5	4,7 ± 0,3	>5	≥5
$[MoO_2L^{ca}]_n$	≥5	≥5	>5	>5	>5	2,0 ± 0,7
H_2L^{da}	≥5	≥5	>5	>5	≥5	≥5
$[MoO_2L^{da}]_n$	>5	>5	>5	>5	≥5	1,0 ± 0,8
H_2L^{ea}	0,3 ± 0,3	0,70 ± 0,08	0,2 ± 0,3	0,6 ± 0,5	1,2 ± 1,0	0,3 ± 0,1
$[MoO_2L^{ea}]_n$	0,60 ± 0,08	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,70 ± 0,02	0,6 ± 0,2
H_2L^{fa}	1,6 ± 0,9	1,7 ± 0,2	2,5 ± 0,7	1,6 ± 0,8	3 ± 2	1,4 ± 1,2
$[MoO_2L^{fa}]_n$	3 ± 1	1,0 ± 0,3	2,0 ± 0,6	2 ± 0,001	2,0 ± 0,2	≥5
H_2L^{ga}	0,7 ± 0,5	2,0 ± 0,7	0,6 ± 0,1	0,3 ± 0,2	3,3 ± 1,3	0,6 ± 0,08
$[MoO_2L^{ga}]_n$	0,6 ± 0,3	0,4 ± 0,1	0,90 ± 0,04	0,5 ± 0,2	0,9 ± 0,06	0,6 ± 0,3
H_2L^{ha}	2,4 ± 0,4	1,5 ± 0,3	2,4 ± 0,8	2 ± 0,008	4 ± 1	1,3 ± 1,1
$[MoO_2L^{ha}]_n$	2,00 ± 0,07	2,0 ± 0,1	3,0 ± 0,5	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,2	2 ± 1
***Cis*-platin**	3,0 ± 0,1	4 ± 2	5 ± 2	8 ± 6	12 ± 5	21 ± 15
Etoposide	N.T.	3 ± 1	15 ± 14	20 ± 3	50 ± 20	N.T.
Doxorubicina	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,1 ± 0,01

Capacitatea lor este mai mare decât cea a *cis*-platinei, dar nu depășește activitatea doxorubicinei. Cu toate acestea, activitatea compușilor de Mo^{VI} și tiosemicarbazone este practic identică cu activitatea liganzilor liberi. Prin urmare, molibdenul nu intensifică efectul citotoxic al tiosemicarbazonelor.

Proprietățile catalitice ale compușilor molibdenului cu tiosemicarbazone

Compușii de coordinare ai Mo în baza tiosemicarbazonelor cu setul de atomi donori ONS prezintă interes în sinteza sistemelor model a siturilor active de molibdoenzime. Paralel cu modelele de situri enzimatice, compușii sunt aplicați și în procesele industriale, cum ar fi epoxidarea olefinelor, o reacție importantă în chimia organică, de exemplu în sinteza diferitelor medicamente, vopsele, pesticide și coloranți [46–48].

În 2013, Moradi și al. au studiat cataliza reacției de epoxidare a olefinelor în epoxid în prezența catalizatorului **[$MoO_2L^{ia}(CH_3CN)$]** (Fig. 1.12) și TBHP (hidroperoxid de *terț*-butil) ca oxidant la 80° C [7]. În cazul substraturilor aromatice, produșii sunt obținuți cu randamente epoxidice excelente și selectivitate bună în comparație cu substraturile alifatice. Activitatea catalitică a complexului de molibden tinde să diminueze odată ce olefina este conjugată cu gruparea fenil, prin urmare, cele mai mici randamente epoxidice au fost obținute pentru stiren și inden (Tabelul 1.9).

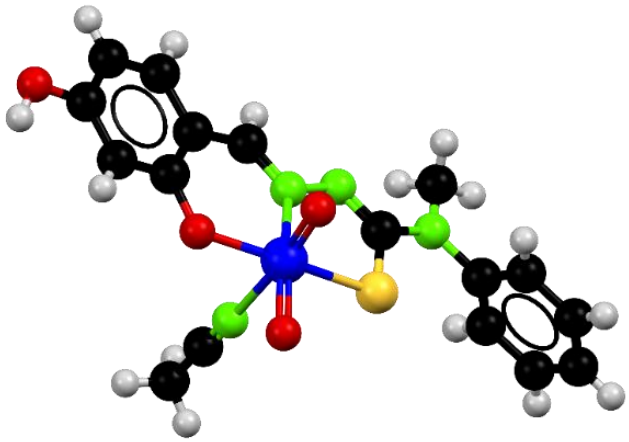
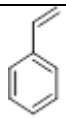
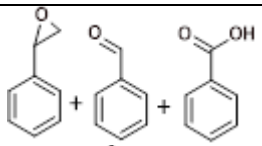
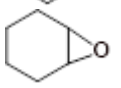
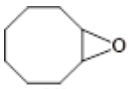
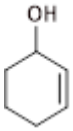
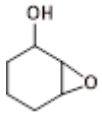
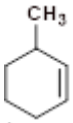
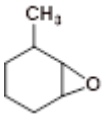
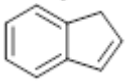
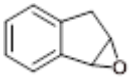
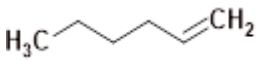


Fig. 1.12. Structura cristalină a compusului [$MoO_2L^{ia}(CH_3CN)$] CCDC 895788 [7]

Acest sistem catalitic este o metodă eficientă pentru epoxidarea olefinelor, deoarece prepararea este ușoară, randamentele sunt bune, selectivitatea este ridicată, iar sistemul este ieftin.

Tabelul 1.9. Oxidarea catalitică a olefinelor în prezența [$MoO_2L^{ia}(CH_3CN)$]

Nr.	Substrat	Produs	Randament
1			51 (67 : 27 : 5)
2			98
3			81
4			93
5			95
6			44
7			61
8			72

În 2019, Prathapachandra și col. prin modificarea condițiilor de reacție au reușit să oxideze stirenul la oxid de stiren și benzaldehidă cu un randament de 90 până la 97% [8].

În teza de master a doamnei Sanja Renka [49] susținută în 2019, este raportat studiul influenței naturii compușilor de dioxomolibden (VI) cu tiosemicarbazone în reacția de epoxidare a CO (ciclooctena) și CH (ciclohexena) (Fig. 1.13 și Tabelul 1.10).

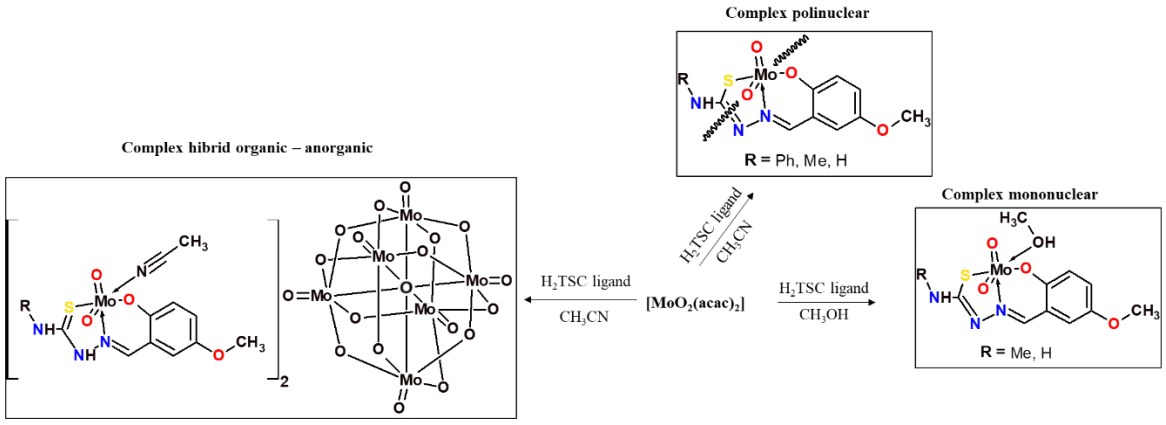


Fig. 1.13. Metoda de sinteză a compușilor polinucleari, mononucleari ai molibdenului (VI) și a complecșilor hibrizi organici – anorganici cu tiosemicarbazone [49]

În această lucrare se investighează influența:

a) substratului;

b) tipul de complex (complex polinuclear, mononuclear sau hibrid organic – anorganic);

c) adăugarea metanolului la compușii polinucleari;

Tabelul 1.10. Rezultatele epoxidării *cis*-ciclooctenei și ciclohexenei catalizate de complecșii de Mo(VI)

Complex	***Cis*-ciclooctena**				**Ciclohexena**				
	Conv. CO / %	Select. (epoxid) / %	TOF_{20min} / h^{-1}	*TON*	Conv. CH / %	Select. (epoxid) / %	Select. (diol) / %	TOF_{20min} / h^{-1}	*TON*
$[MoO_2(5MeO\text{-}SalTSC\text{-}4\text{-}Ph)]_n$	85	93	2641	1657	73	0,1	53	997	1419
$[MoO_2(5MeO\text{-}SalTSC\text{-}4\text{-}Me)]_n$	82	85	1707	1320	71	4	50	824	1394
$[MoO_2(5MeO\text{-}SalTSC)]_n$	78	93	1508	1540	74	3	50	718	1459
$[MoO_2(5MeO\text{-}SalTSC\text{-}4\text{-}Me)(MeOH)]$	77	91	1184	1176	70	2	51	1046	1416
$[MoO_2(5MeO\text{-}SalTSC)(MeOH)]$	82	88	1774	1645	69	6	48	968	1361
$[MoO_2(H5MeO\text{-}SalTSC\text{-}4\text{-}Me)(CH_3CN)]_2Mo_6O_{19}$	94	93	1508	3719	88	0,1	62	1103	3559

Comparând rezultatele în cazul epoxidării ciclooctenei, complexul **$[MoO_2(H5MeO\text{-}SalTSC\text{-}4\text{-}Me)(CH_3CN)]_2Mo_6O_{19}$** prezintă cea mai bună activitate. În același timp, selectivitatea compușilor polinucleari este foarte asemănătoare. Analizând rezultatele compușilor polinucleari și mononucleari, cei mononucleari manifestă o activitate ușor mai mare.

În cazul epoxidării ciclohexenei, toți compușii polinucleari și mononucleari au valori similare de selectivitate, conversie, TON și TOF. Cele mai moderate rezultate sunt în cazul complexului mononuclear **$[MoO_2(5MeO\text{-}SalTSC)(MeOH)]$**. Valorile TOF sunt mai mici decât cele ale reacțiilor de oxidare ale ciclooctenei (1774 h^{-1}). Dar complexul hibrid organic – anorganic polioxometalic **$[MoO_2(H5MeO\text{-}SalTSC\text{-}4\text{-}Me)(CH_3CN)]_2MB_6O_{19}$** posedă cei mai buni parametri catalitici cu o conversie de până la 88%.

Studiul epoxidării ciclooctenei a fost, de asemenea, raportat în articolul [6]. Diferiți compuși dioxomolibdenici (VI) cu piridoxal tiosemicarbazone substituite au fost utilizați ca catalizatori. După 6 ore de reacție, toți compușii prezintă selectivități relativ ridicate (74 – 79 %), valori de conversie de la moderate până la foarte bune (48 – 79%). Activitatea este influențată de natura complexului, combinația mononucleară este mai puțin activă decât compusul polinuclear, la fel natura substituenților din poziția N influențează activitatea acestora: -H > -CH_3 > -Ph.

Cercetările catalitice privind compușii molibdenului în bază de bis-tiosemicarbazone (Fig. 1.14) sunt puțin raportate în literatura de specialitate. Prin urmare, capacitatea catalitică a **[$MoO_2L^{ja\text{-}la}$]H_2O** [50] a fost studiată pentru prima dată în reacția de oxidare a ciclooctenei. Reacția este influențată de natura solventului utilizat, respectiv performanța catalitică scade conform șirului: $ClCH_2CH_2Cl$ > CH_2Cl_2 > CH_3CN > CH_3OH > DMF. Compușii posedă o bună activitate catalitică pentru alchenele ciclice, cum ar fi ciclohexena și ciclooctena, în timp ce alchenele liniare terminale sunt epoxidate cu randamente mai mici.

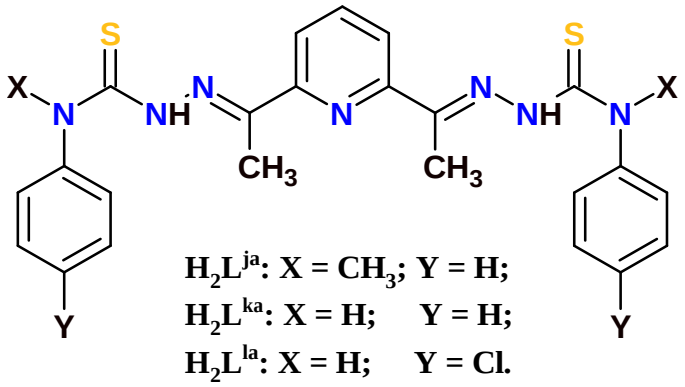


Fig. 1.14. Structura generală a bis-tiosemicarbazonelor $H_2L^{ja\text{-}la}$ [50]

Performanța catalitică depinde de natura ligandului, scade conform șirului: **[MoO_2L^{31}]** > **[MoO_2L^{32}] > [MoO_2L^{30}]**.

1.2 Compușii de coordinare ai Cu^{II} în baza tiosemicarbazonelor, bis-tiosemicarbazonelor

Investigarea combinațiilor coordinative pentru aplicații medicinale și biologice este un domeniu foarte important datorită diversității chimiei de coordinare disponibile. *Cis*-platina și derivații săi sunt compuși de coordinare utilizați în tratamentul cancerului. Ei au demonstrat cu succes că compușii coordinativi posedă capacități proliferative interesante. În același timp, este necesar să se extindă arsenalul de compuși activi datorită efectelor secundare dăunătoare, cum ar fi nefrotoxicitatea și rezistența la platină [51, 52]. Cuprul, un metal de tranziție responsabil pentru

diferite funcții fiziologice importante din organism, a fost recunoscut pentru numeroasele sale activități biologice. Prin urmare, compușii cuprului în baza tiosemicarbazonelor au prezentat interes de studiu datorită proprietăților lor antioxidante, antimicrobiene, antifungice și antitumorale, ceea ce sugerează că compușii de Cu^{II} pot servi drept candidat promițător pentru tratamentul cancerului și, de asemenea, pentru alte utilizări medicinale. Compușii în baza bis-tiosemicarbazonelor, la fel prezintă un interes deosebit, deoarece se caracterizează printr-o stabilitate mai mare decât cea a compușilor cu mono-tiosemicarbazone.

Proprietățile antioxidante ale compușilor cuprului(II) cu bis- sau tiosemicarbazone

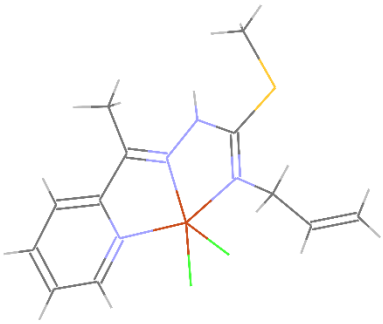
Pentru trei compuși ai cuprului (II) în baza N(4)-aliltiosemicarbazona 2-formilpiridinei au fost studiate proprietăți antioxidante, folosind metoda ABTS [53]. Rezultatele cercetării sunt prezentate în tabelul 1.11. Din datele experimentale, s-a stabilit că tiosemicarbazona liberă are o activitate antioxidantă mai pronunțată, fiind de 2,3 ori mai mare ca referința: Trolox. În același timp, activitatea compușilor scade, fiind influențată de natura restului acid: $Br^- > Cl^-$. Prin urmare, coordinarea tiosemicarbazonei a făcut posibilă blocarea grupărilor importante în procesul de neutralizare a radicalilor liberi.

Tabelul 1.11. Activitatea antioxidantă a ligandului liber HL^{ma} și a complecșilor de cupru(II)

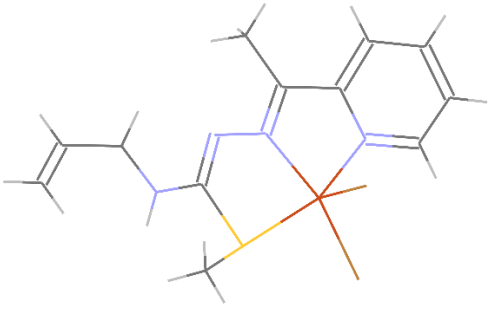
Compus	IC_{50}, μM
HL^{ma}	**14,2± 1,8**
$[Cu(L^{ma})Cl]$	>100
$[Cu(L^{ma})Br]$	43,0 ±2,1
$[Cu_2(L^{ma})_2(CH_3COO)_2]\cdot 4H_2O$	40,3±1,8
Trolox	33,0±0,7

Studiul proprietăților antioxidante al compușilor cuprului în baza 4-(2,4-dimetilfenil) tiosemicarbazonei 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei a fost evaluat, de asemenea prin metoda ABTS [28]. Rezultatele au demonstrat că compușii manifestă o activitate de 1,67-2,70 ori mai mare decât cea a Troloxului. Activitatea fiind influențată de natura restului acid: $NO_3^- > Cl^-$.

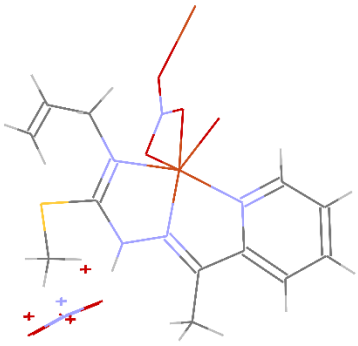
Pentru N-alil-S-metilizotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și trei compuși de coordinare în baza cuprului [54] (Fig. 1.15) au fost evaluate proprietățile antioxidante. Conform rezultatelor, tiosemicarbazonele și combinațiile coordinative nu prezintă activitate antioxidantă, dar posedă alte proprietăți biologice importante.



[Cu(HL^{na})Cl$_2$] CCDC 2046082



[Cu(HL^{na})Br$_2$] CCDC 2046083



{[Cu(HL^{na})NO$_3$]NO$_3$}$_n$ CCDC 2046084

Fig. 1.15. Structura moleculară a compușilor de Cu^{II} în basa N-alil-S-metilizo-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei [54]

În 2017, Hosseini și al. au raportat studiul proprietăților antioxidante prin metoda DPPH, al ligandului liber: sodiu 3-{[(anilinocarbonotioil)hidrazono]metil}-4-hidroxibenzen sulfonat și al complexului dimer de cupru **[CuL$_{cycl}$]$_2$** în baza acestui ligand (Fig. 1.16) [55].

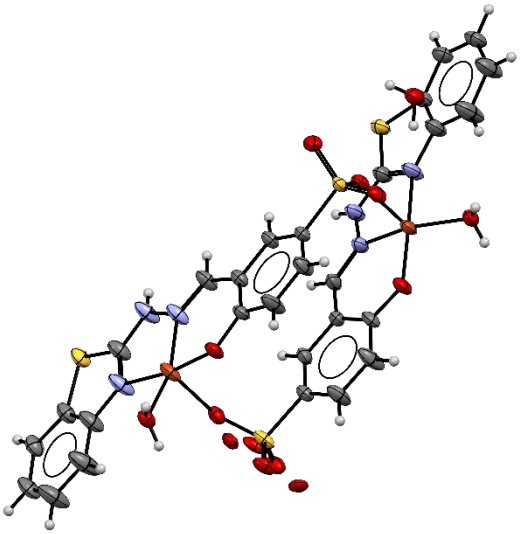


Fig. 1.16. Structura cristalină a complexului [Cu(L$_{cycl}$)]$_2$ CCDC 1494080 [55]

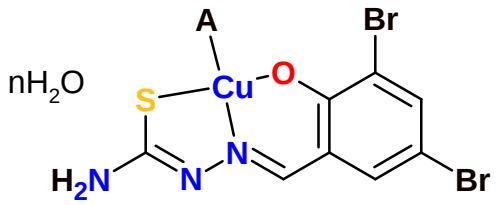
Datele experimentale au demonstrat că ligandul manifestă o activitate mai pronunțată în comparație cu referința (acidul L-ascorbic), iar complexul are o activitate foarte scăzută (Tabelul 1.12). Coordinarea ligandului la ionul de cupru a condus la reducerea activității antioxidante.

Tabelul 1.12. Activitatea antioxidantă a compusului $[Cu(L_{cycl})]_2$, metoda DPPH

Produs	IC_{50} (ppm)
Ligand	**5**
$[Cu(L_{cycl})]_2$	61
L-acid ascorbic	41

Proprietățile antimicrobiene și antifungice ale compușilor cuprului cu tiosemicarbazone

În 2013, Pahontu și al. raportează influența naturii aminei asupra proprietăților biologice ale compușilor cuprului și tiosemicarbazonei 3,5-dibromosalicilice (Fig. 1.17 și Tabelul 1.13) [26].



A = NH_3; 4-MePy; 3-MePy; 2-MePy; Etz

Fig. 1.17. Structura generală a compușilor $[Cu(L^{oa})A]\cdot nH_2O$ [26]

Activitatea antibacteriană a complecșilor și a furacilinei a fost determinată în mediu nutritiv lichid față de *Staphylococcus aureus (Wood-46, Smith, 209-P), Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus, Enterococcus faecalis, Escherihia coli* (*O-111*), *Salmonella typhimurium, Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aerugarisosa*.

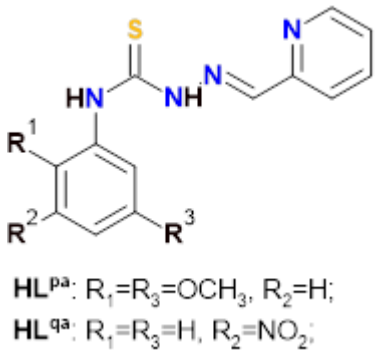
Rezultatele experimentale ale studiului proprietăților antimicrobiene au demonstrat că compușii **oa1 – oa5** prezintă o activitate bacteriostatică și bactericidă în intervalul de concentrație de la 0,009 până la 4000 μg/mL față de bacteriile G(+) și G(-). Activitatea antimicrobiană a combinațiilor coordinative este de 32 până la 260 de ori mai mare decât activitatea furacilinei, utilizată în medicină. Concentrația minimă inhibitorie și concentrația minimă bactericidă sunt influențate de natura aminei din sfera internă a compusului de coordinare. Activitatea scade conform șirului: Etz > 3-MePy ≈ 4-MePy > 2-MePy ≈ NH_3.

Tabelul 1.13. Activitatea antimicrobiană a compușilor oa1-oa5 (μg/mL)

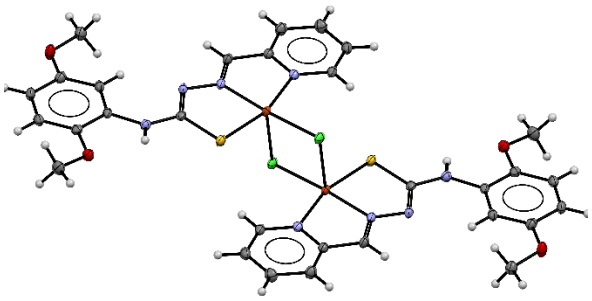
			Complecși					
			oa1	**oa2**	**oa3**	**oa4**	**oa5**	**Furacilina**
S. aureus	*Wood-46*	CMI	0,29	0,14	0,14	0,29	0,06	9,35
		CMB	0,29	0,14	0,14	0,29	0,06	9,35
	Smith	CMI	0,29	0,14	0,29	0,29	-	9,35
		CMB	0,58	0,29	0,29	0,58	-	9,35
	209-P	CMI	0,58	0,29	0,29	0,29	0,06	18,70
		CMB	0,58	1,16	1,16	0,58	0,06	18,70
S. saprophyticus		CMI	0,29	0,29	0,14	0,29	0,12	9,35
		CMB	0,29	0,58	0,14	0,29	0,24	18,70
Streptococcus		CMI	0,03	0,009	1,16	0,29	0,12	-
		CMB	0,07	0,036	2,33	0,58	0,24	-
E. faecalis		CMI	-	-	-	-	0,06	37,50
		CMB	-	-	-	-	0,06	37,50
E. coli		CMI	1,16	9,35	18,70	4,67	15,60	18,70
		CMB	37,50	9,35	18,70	9,35	31,20	37,50
S. typhimurium		CMI	2,33	4,67	4,67	0,29	1,95	75
		CMB	9,35	4,67	1000	75	62,50	150
K. pneumoniae		CMI	0,58	1,16	0,29	0,29	1,95	>300
		CMB	600	300	400	300	62,50	>300
P. aeruginosa		CMI	2000	1000	2000	>4000	1000	>300
		CMB	>4000	1000	4000	>4000	>4000	>300

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

Pentru două N-(4)-tiosemicarbazone al piridin-2-carbaldehidei și doi compuși de coordinare ai cuprului au fost investigate proprietățile antifungice față de: *Aspergillus flavus*, *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum*, *Geotrichum candidum*, *Scopulariopsis brevicaulum* și *Trichophyton rubrum* (Fig. 1.18) [56].



HL^{pa}: $R_1=R_3=OCH_3$, $R_2=H$;
HL^{qa}: $R_1=R_3=H$, $R_2=NO_2$;



$[Cu(L^{pa})Cl]_2$ CCDC 1812640

Fig. 1.18. Structura generală a tiosemicarbazonelor HL^{pa-qa} și structura cristalină a complexului $[Cu(L^{pa})Cl]_2$ [56]

Rezultatele studiului (Tabelul 1.14) au etalat că tiosemicarbazonele și complexul **$[Cu(L^{qa})Cl]_2$** nu manifestă activitate antifungică, iar compusul **$[Cu(L^{pa})Cl]_2$** inhibă creșterea tuturor fungilor. Cea mai mare activitate este în cazul *Scopulariopsis brevicaulum*, care este

comparabilă cu inhibarea indusă de clotrimazol. Activitatea fiind influențată de natura substituentului din poziția N terminal.

Tabelul 1.14. Activitatea antifungică a tiosemicarbazonelor HL^{pa-qa} și a compușilor (Zona de inhibare, diametru în mm)

	HL^{pa}	HL^{qa}	$[Cu(L^{pa})Cl]_2$	$[Cu(L^{qa})Cl]_2$	Clotrimazol
Aspergillus flavus	-	-	8	-	23
Candida albicans	-	-	10	-	28
Fusarium oxysporum	-	-	12	-	18
Geotrichum candidum	-	-	15	-	26
Scopulariopsis brevicaulum	-	-	20	-	28
Trichophyton rubrum	-	-	8	-	38

În cazul proprietăților antimicrobiene, ambii compuși manifestă activitate față de microorganismele studiate, în unele cazuri fiind comparabilă cu cea a referinței: Cloramfenicol (Tabelul 1.15). Prin urmare, capacitatea inhibitorie a combinațiilor coordinative este de-asemenea influențată de natura substituenților din poziția N terminal.

Tabelul 1.15. Activitatea antimicrobiană a tiosemicarbazonelor HL^{pa-qa} și a compușilor (Zona de inhibare, diametru în mm)

	HL^{pa}	HL^{qa}	$[Cu(L^{pa})Cl]_2$	$[Cu(L^{qa})Cl]_2$	Cloramfenicol
Bacilius cereus G(+)	-	-	8	-	10
Escherichia coli G(-)	-	-	7	8	14
Micrococcus luteus G(+)	-	-	8	7	11
Pseudomonas aeruginosa G(-)	-	-	10	8	12
Serratia marcescens G(-)	-	-	8	10	20
Staphylococcus aureus G(+)	-	-	8	-	10

În 2019, Kaushal și al. au descris sinteza și caracterizarea mai multor compuși ai Cu^{II} în baza N(4)-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei (Fig. 1.19), care au manifestat o activitate antimicrobiană remarcabilă față de *S. aureus*, *K. pneumoniae* și *C. albicans*. Compușii au prezentat valori CMI cuprinse între 0,5 și 5 μg/mL, fiind comparabile cu activitatea amfotericinei și gentamicinei, utilizate ca medicamente [57].

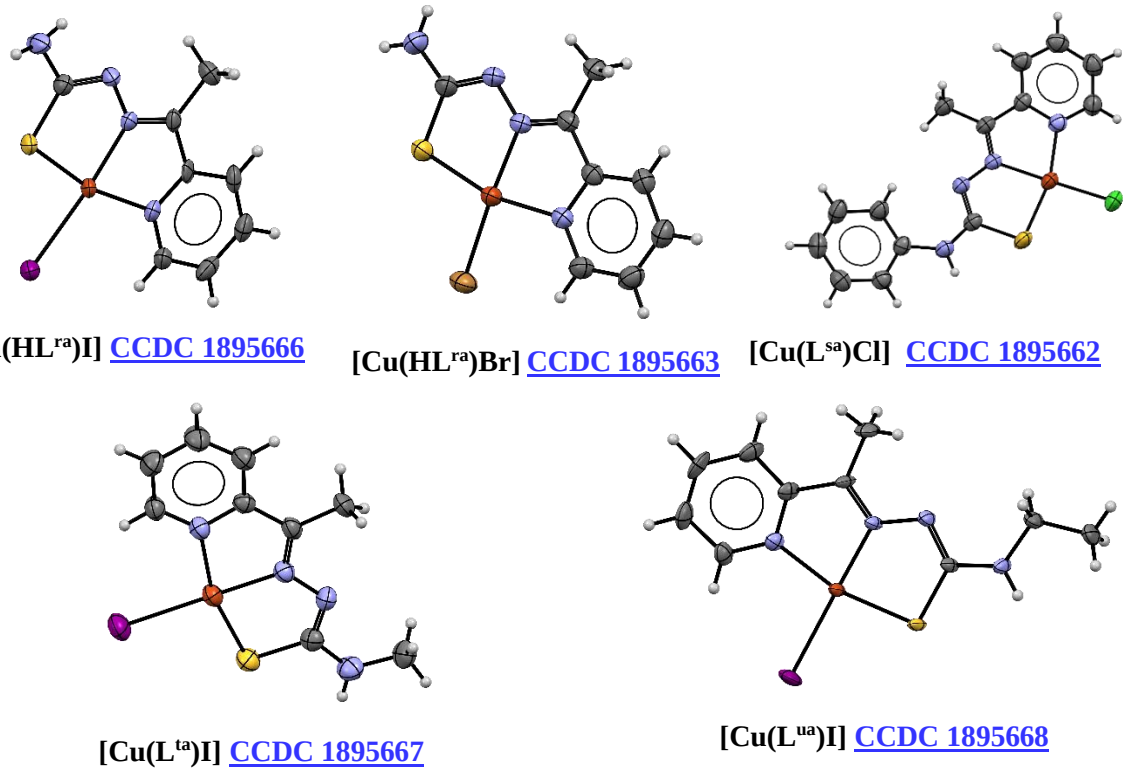


Fig. 1.19. Structura cristalină a compușilor studiați în baza Cu^{II} [57]

Pentru N-alil-S-metilizotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și compușilor de coordinare a cuprului în baza acestui ligand (vezi Fig. 1.15) au fost testați *in vitro* împotriva microorganismelor G(+): *S. aureus* ATCC 25923 și a microorganismelor G(-): *E. coli* ATCC 25922 și *K. pneumoniae* ATCC 13883 și tulpina fungică: *C. albicans* ATCC 102313 (vezi Tabelul 1.16) [54].

Tabelul 1.16. Activitățile antimicrobiene și antifungice ale tiosemicarbazonei HL^{na} și ale compușilor de coordinare ai cuprului (µg/mL)

	S. aureus		***E. coli***		***K. pneumoniae***		***C. albicans***	
Produs	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMF
HL^{na}	7	7	250	250	500	500	250	250
$[Cu(HL^{na})Cl_2]$	0,7	0,7	7	7	30	30	7	7
$[Cu(HL^{na})Br_2]$	3	3	7	7	30	30	7	7
$\{[Cu(HL^{na})NO_3]NO_3\}_n$	0,7	0,7	15	15	60	60	30	30
Furacilina	9,3	9,3	18,5	37,5	75	150	-	-
Nistatina	-	-	-	-	-	-	80	80

CMI-concentrația minimală inhibitorie (µg/mL); CMB-concentrația minimală bactericidă (µg/mL); CMF-concentrația minimală fungicidă (µg/mL).

Datele experimentale obținute au fost comparate cu medicamente standard, cum ar fi furacilina și nistatina. Studiul a demonstrat că ligandul are o activitate antibacteriană sporită față de *S. aureus*, care depășește activitatea furacilinei, iar capacitatea sa față de microorganismele G(-) și *C. albicans* este mai mică în comparație cu activitățile furacilinei și nistatinei. Combinațiile

coordinative posedă o activitate de la 2,3 până la 10 ori mai mare față de *S. aureus*, de la 16 până la 36 de ori mai mare față de *E. coli* și *C. albicans* și de la 8 până la 16 ori mai mare împotriva *K. pneumoniae* decât cea a ligandului liber. Activitatea antimicrobiană față de *S. aureus* a compușilor este influențată de natura restului acid, astfel încât activitatea crește conform seriei: $Br^- < Cl^- \approx NO_3^-$ [54].

Activitatea antifungică a tiosemicarbazonei pirazolinei și a compușilor cuprului (Fig. 1.20) a fost evaluată pe 3 tulpini de *V. dahliae* și o tulpină de *F. Oxispor* [58]. Rezultatele cercetării au elucidat că ligandul nu a manifestat nici o inhibare semnificativă a creșterii miceliale, indiferent de concentrație. Dar coodinarea ligandului la atomul central de cupru a îmbunătățit activitatea față de fungii *V. dahliae*. Valorile IC_{50} sunt cuprinse între 231 și 31 μg mL^{-1}.

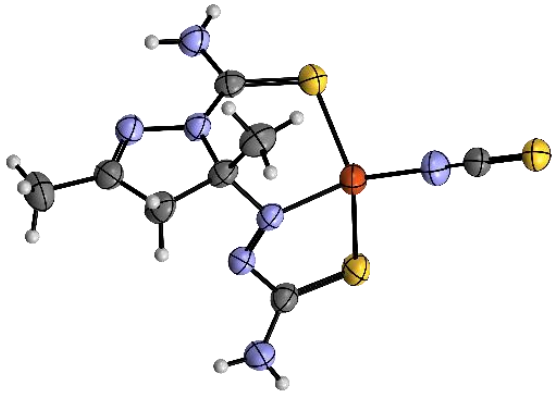
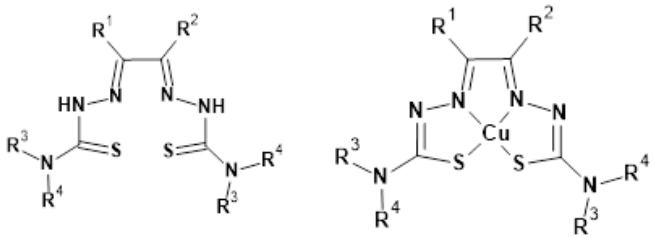


Fig. 1.20. Structura cristalină a complexului [(L^{va})Cu(NCS)] CCDC 2022923 [58]

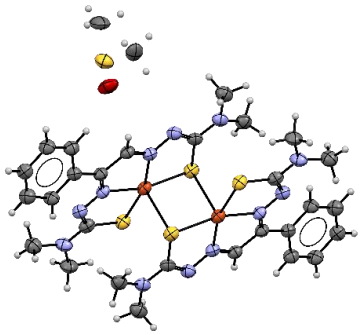
Proprietățile antitumorale ale compușilor cuprului cu tiosemicarbazone

În 2019, Richardson și col. raportează sinteza și caracterizarea a opt bis-tiosemicarbazone substituite și a opt compuși ai cuprului în baza acestor liganzi (Fig. 1.21) [59, 60]. Analiza cu raze X a confirmat că compușii **[Cu(GTSMe$_2$)]**, **[Cu(GTSCMe)]**, **[Cu(PyTSMe$_2$)]**, **[Cu(EtMeTSMe$_2$)]** și **[Cu(PhGTSMe$_2$)]** au o geometrie plan-pătrată distorsionată.

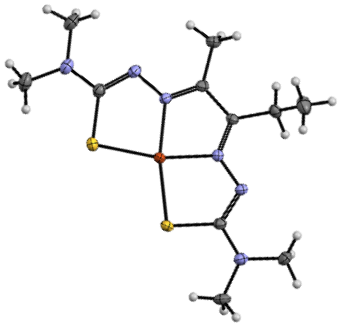
Pentru combinațiile sintetizate, a fost efectuat studiul activității antiproliferative (Tabelul 1.17). Compușii **[Cu(GTSMe$_2$)]** și **[Cu(ATSMe$_2$)]** au demonstrat cea mai mare activitate antiproliferativă față de celule tumorale.



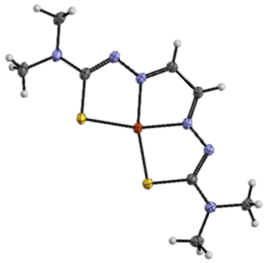
GTSMe$_2$; R_1=R_2=H; R_3=R_4=CH_3 — Cu(GTSMe$_2$)
GTSCMe; R_1=R_2=H; R_3=CH_3; R_4=C_6H_{11} — Cu(GTSCMe)
ATSMe$_2$; R_1=R_2=CH_3; R_3=R_4=CH_3 — Cu(ATSMe$_2$)
PyTSMe$_2$; R_1=R_2=C_5H_4N; R_3=R_4=CH_3 — Cu(PyTSMe$_2$)
MeGTSMe$_2$; R_1=H; R_2=CH_3; R_3=R_4=CH_3 — Cu(MeGTSMe$_2$)
EtMeTSMe$_2$; R_1=CH_3; R_2=C_2H_5; R_3=R_4=CH_3 — Cu(EtMeTSMe$_2$)
PhGTSMe$_2$; R_1=H; R_2=C_6H_5; R_3=R_4=CH_3 — Cu(PhGTSMe$_2$)
PhGTSCMe; R_1=H; R_2=C_6H_5; R_3=CH_3; R_4=C_6H_{11} — Cu(PhGTSCMe)



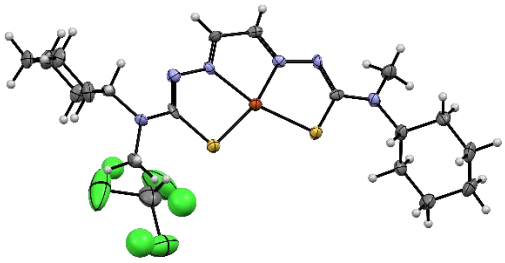
Cu(PhGTSMe$_2$) CCDC 1907907



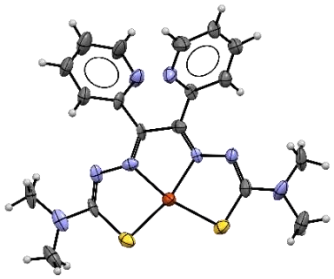
Cu(EtMeTSMe$_2$) CCDC 1907908



Cu(GTSMe$_2$) CCDC 1907909



Cu(GTSCMe) CCDC 1910377



Cu(PyTSMe$_2$) CCDC 1910379

Fig. 1.21. Structura bis-tiosemicarbazonelor și compușilor de coordinare [59]

Activitatea antiproliferativă a bis-tiosemicarbazonelor a fost comparată cu diferite referințe:

a) Dp44mT – di-2-piridilcetona 4,4-dimetil-3-tiosemicarbazona și DpC – di-2-piridilcetona 4-ciclohexil-4-metil-3-tiosemicarbazona, care sunt mono-tiosemicarbazone cu activitate antiproliferativă puternică.
b) DFO – desferioxamină, chelatorul de fier care este utilizat pentru tratamentul bolii de exces cu fier și posedă o activitate antiproliferativă scăzută.

c) ATSMe – biacetil bis-(4-metil-3-tiosemicarbazona) și GTSMe – bis-glioxal(4-metil-3-tiosemicarbazona) și compușii lor în baza cuprului.

Prezența substituenților hidrofobi în poziția diiminei și la nivelul atomului N-terminal contribuie la scăderea activității lor antiproliferative.

Tabelul 1.17. Valorile IC_{50} (μM) ale bis-tiosemicarbazonelor și compușilor de Cu^{II} în inhibarea creșterii celulelor neuroepiteliomului SK-N-MC

Produs	IC_{50} (μM)	
	ligand	Cu(II) complex
	Control	
DFO	9,98 ± 0,30	-
Dp44mT	0,01± 0,01	-
GTSMe	0,020 ± 0,004	0,009 ± 0,001
ATSMe	>12,5	0,46 ± 0,17
DpC	0,013 ± 0,002	-
	Bis-tiosemicarbazone	
$GTSMe_2$	0,90 ± 0,12	0,19 ± 0,01
GTSCMe	0,87 ± 0,03	>10
$ATSMe_2$	6,16 ± 0,11	0,75 ± 0,25
$PyTSMe_2$	3,91 ± 0,52	2,50 ± 0,28
$MeGTSMe_2$	2,28 ± 0,13	2,27 ± 0,08
$EtMeTSMe_2$	8,34 ± 1,04	4,20 ± 0,99
$PhGTSMe_2$	8,60 ± 1,13	>25
PhGTSCMe	4,53 ± 0,46	>25

În 2019, au fost raportate sinteza și caracterizarea a șase morfolin-(izo)tiosemicarbazone **HL^{wa-baa}** și a combinațiilor **$[Cu(L^{wa-baa})Cl]$** cu solubilitate și stabilitate în apă de la bune până la moderate [61] (vezi Fig. 1.22).

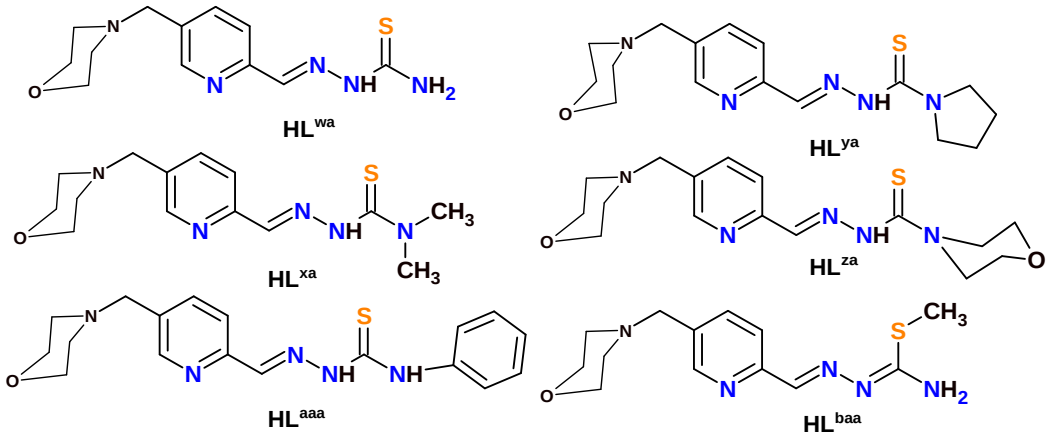


Fig. 1.22. Structura generală a tiosemicarbazonelor HL^{wa-baa} [61]

Activitatea anticancerigenă pentru compuși și tiosemicarbazone a fost determinată *in vitro* față de celulele carcinomului ovarian (A2780 și A2780cisR) și a celulele renale embrionare umane

necanceroase (HEK293). Valorile IC_{50} sunt comparate cu triapina, $CuCl_2$, Cu-triapina și *cis*-platina.

Rezultatele experimentului au elucidat că tiosemicarbazonele posedă o activitate antiproliferativă mai mare față de celulele canceroase decât triapina. În același timp, activitatea compușilor **[Cu(L^{wa-baa})Cl]** este mai mare decât cea a *cis*-platinei.

Tabelul 1.18. Citotoxicitatea tiosemocarbazonelor HL^{wa-baa} și a compușilor acestora

	IC_{50} (μM)		
Produs	**A2780**	**A2780cisR**	**HEK293**
HL^{wa}	7,6 ± 1,9	13 ± 1	9,1 ± 1,7
HL^{xa}	0,010 ± 0,001	0,035 ± 0,006	0,030 ± 0,005
HL^{ya}	0,008 ± 0,002	0,028 ± 0,006	0,022 ± 0,005
HL^{za}	0,07 ± 0,01	0,76 ± 0,06	0,35 ± 0,05
HL^{aaa}	0,31 ± 0,08	1,1 ± 0,2	0,67 ± 0,06
HL^{baa}	157 ± 21	426 ± 44	89 ± 2
triapina	**0,67 ± 0,22**	**1,1 ± 0,1**	**0,39 ± 0,05**
[Cu(L^{wa})Cl]	2,2 ± 0,1	13 ± 4	16 ± 2
[Cu(L^{xa})Cl]	0,012 ± 0,002	0,030 ± 0,003	0,032 ± 0,008
[Cu(L^{ya})Cl]	0,26 ± 0,02	0,60 ± 0,05	0,78 ± 0,20
[Cu(L^{za})Cl]	0,08 ± 0,01	0,26 ± 0,04	0,24 ± 0,02
[Cu(L^{aaa})Cl]	0,009 ± 0,002	0,017 ± 0,002	0,020 ± 0,003
[Cu(L^{baa})Cl]	43 ± 3	62 ± 6	72 ± 0
$CuCl_2$	83 ± 12	82 ± 3	187 ± 37
Cu-triapina	1,3 ± 0,1	29 ± 0,3	ND
***Cis*-platina**	**0,44 ± 0,13**	**4,6 ± 0,3**	**ND**

ND-nedeterminat

Activitatea tiosemicarbazonelor și a triapinei a crescut în următoarea ordine: **HL^{baa}** < **HL^{wa}** < **triapine** < **HL^{aaa}** < **HL^{za}** << **HL^{xa}** ≈ **HL^{ya}**. Din tabelului 1.18, se observă că, cu excepția complexului **[Cu(L^{baa})Cl]**, toți compușii Cu^{II}-TSC sunt la fel de mult sau mai citotoxici decât liganzii liberi. Activitatea combinațiilor coordinative crește conform șirului: **[Cu(L^{baa})Cl]** < **[Cu(L^{wa})Cl]** < **[Cu(L^{ya})Cl]** < **[Cu(L^{za})Cl]** << **[Cu(L^{xa})Cl]** < **[Cu(L^{aaa})Cl]**. Activitatea compușilor depinde de natura ligandului dar și de modul de coordinare. De exemplu, în cazul complexului **[Cu(L^{baa})Cl]**, ligandul se leagă prin atomii donori NNN (pentru că S este blocat) și nu NNS ca în celelalte cazuri.

Activitatea antiproliferativă pentru tiosemicarbazona **HL^{na}** (vezi Fig. 1.15) și compușii cuprului în baza acestui ligand a fost evaluată față de celulele epiteliului cervical uman (HeLa), adenocarcinomul pancreatic epitelial uman (BxPC-3) și celulele rabdomiosarcoma musculare umane și liniile celulare canceroase multinucleate mari (RD) [54]. Activitățile lor au fost, de asemenea, investigate pe celule MDCK normale. Majoritatea compușilor studiați au demonstrat o activitate anticancer promițătoare.

Conform datelor experimentale (vezi Tabelul 1.19), ligandul liber prezintă activitate selectivă față de celulele BxPC-3.

Compușii de coordinare **[Cu(HL^{na})Cl$_2$]**, **[Cu(HL^{na})Br$_2$]** și **{[Cu(HL^{na})NO$_3$]NO$_3$}$_n$** au cea mai mare activitate în comparație cu liniile celulare HeLa, BxPC-3 și RD, care depășesc activitatea tiosemicarbazonei de 16 ori.

Tabelul 1.19. Citotoxicitatea tiosemicarbazonei HL^{na} și a compușilor

	MDCK	HeLa		BxPC-3		RD	
Produs	IC$_{50}$ (μM)	IC$_{50}$ (μM)	**SI**	IC$_{50}$ (μM)	**SI**	IC$_{50}$ (μM)	**SI**
HL^{na}	13,0 ± 1,3	47,6 ± 4,9	0,27	1,5 ± 0,5	8,7	>100	-
[Cu(HL^{na})Cl$_2$]	1,00 ± 0,02	3,0 ± 1,2	0,33	0,09 ± 0,01	11	0,16 ± 0,01	6,3
[Cu(HL^{na})Br$_2$]	0,35 ± 0,01	0,6 ± 0,2	0,58	0,02 ± 0,01	18	0,05 ± 0,01	7,0
{[Cu(HL^{na})NO$_3$]NO$_3$}$_n$	0,7 ± 0,2	1,02 ± 0,05	0,69	0,07 ± 0,03	10	0,11 ± 0,01	6,4
Doxorubicina (DOX)	**7,1 ± 0,3**	**10,0 ± 0,4**	0,71	**3,7 ± 0,3**	1,9	**16,2 ± 0,6**	0,44

SI = IC$_{50}$(MDCK)/IC$_{50}$(celule canceroase).

Prin urmare, valorile IC$_{50}$ ale compușilor sunt mai mici decât valoarea IC$_{50}$ a referinței: doxorubicina, utilizată în medicină. Analizând rezultatele, se observă o selectivitate a compușilor față de celulele BxPC-3 și RD cu indicii lor de selectivitate (Tabelul 1.19) între 6,3 și 18 ori mai selectivi decât doxorubicina (DOX). Dar, în același timp, combinațiile coordinative posedă o selectivitate foarte scăzută în comparație cu liniile celulare HeLa, deoarece valorile indicilor de selectivitate sunt mai mici de 1. În același timp, activitatea antitumorală este influențată de natura restului acid, iar activitatea crește în următoarea ordine: $Cl^- < NO_3^- < Br^-$.

Activitatea antiproliferativă a compusului **Cu(HL^{caa})NO$_3$ ·4H$_2$O** (Fig. 1.23-1.26) și a referinței: DOX a fost evaluată pe liniile celulare HeLa și BxPC-3, utilizând testul de microplăci pe bază de resazurină [62, 63]. Citotoxicitatea complexului a fost evaluată pe linia celulară MDCK normală. Studiile experimentale au demonstrat o activitate citotoxică față de liniile celulare canceroase HeLa și BxPC-3.

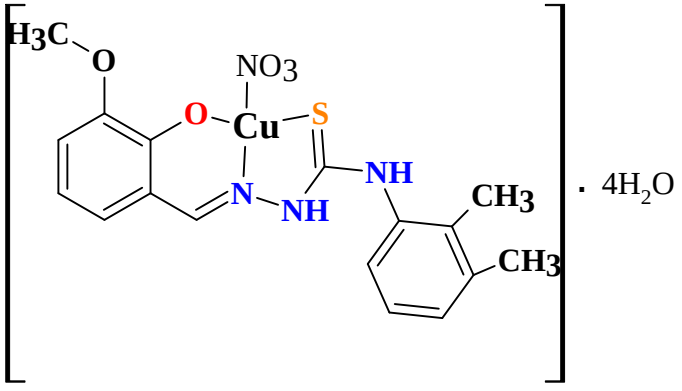


Fig. 1.23. Structura complexului [Cu(HL^{caa})NO$_3$]·4H$_2$O

Prin urmare, s-a stabilit că complexul posedă capacitatea de a inhiba creșterea și multiplicarea liniilor celulare HeLa și BxPC-3. Cercetările *in vitro* au demonstrat că compusul are valori IC_{50}: HeLa – 3,5 ± 0,5 μM și BxPC-3 – 4,2 ± 0,9 μM. În același timp, complexul are citotoxicitate scăzută în comparație cu MDCK, cu $IC_{50} \geq 100$ μM. Dar DOX a demonstrat următoarele rezultate: HeLa – 4,8 ± 1,6 μM, BxPC-3 – 3,7 ± 0,3 μM și MDCK – 10,8 ± 0,4 μM. Astfel, s-a constatat că complexul are o activitate inhibitorie mai mare a proliferării celulelor canceroase pe linia HeLa în comparație cu DOX. În același timp, activitatea pe BxPC-3 este comparabilă cu cea a DOX.

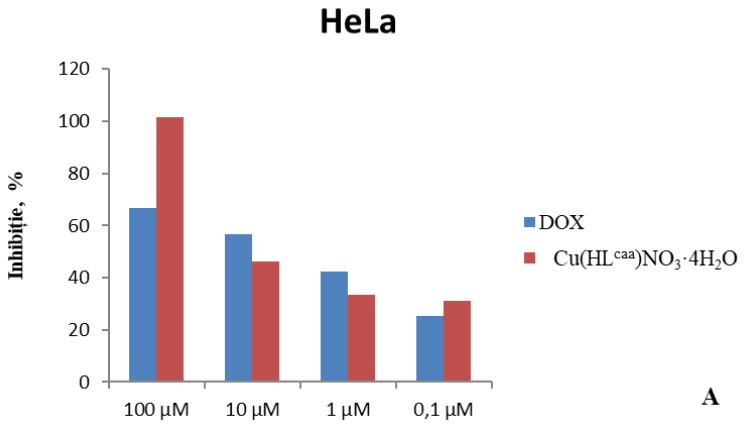


Fig. 1.24. Inhibarea proliferării celulare pe linia HeLa a $[Cu(HL^{caa})NO_3]\cdot 4H_2O$ [63]

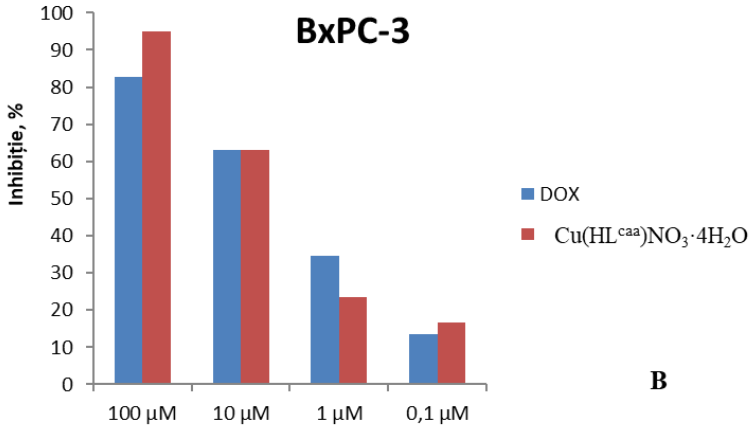


Fig. 1.25. Inhibarea proliferării celulare pe linia BxPC-3 a $[Cu(HL^{caa})NO_3]\cdot 4H_2O$ [63]

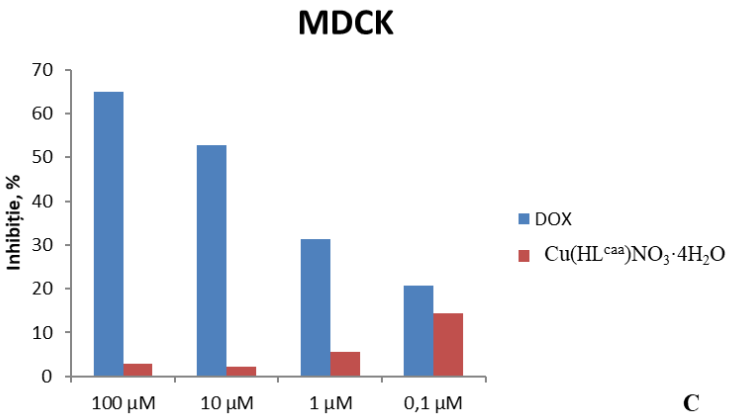


Fig. 1.26. Inhibarea proliferării celulare pe linia MDCK a $[Cu(HL^{caa})NO_3]\cdot 4H_2O$ [63]

1.3 Concluzii

1. Analiza literaturii de specialitate a elucidat că compușii de coordinare ai Mo^{V} în baza tiosemicarbazonelor sunt foarte puțin cunoscuți și studiați în comparație cu combinațiile Mo^{VI}. Compușii ONN, NNS sau ONS prezintă interes de studiu datorită proprietăților biologice și medicale, dar mai ales datorită proprietăților lor catalitice foarte importante în procesele fiziologice. Activitățile compușilor sunt influențate de natura liganzilor, dar și de anumite molecule de ligand din sfera internă (MeOH, MeCN, H_2O, etc.).
2. Investigațiile bibliografice au demonstrat că activitatea antioxidantă a tiosemicarbazonelor libere este mai mare decât cea a combinațiilor de molibden sau a compușilor de cupru (II) în baza acestor liganzi. Va fi interesant de văzut ce se întâmplă cu compușii de Mo în care este Mo(V), de asemenea, probabil să fie oxidat. În plus, coordinarea liganzilor blochează probabil grupările funcționale importante în mecanismul de neutralizare a radicalilor liberi, ceea ce afectează proprietățile antioxidante ale complecșilor în raport cu liganzii liberi.
3. Comparând proprietățile biologice (antimicrobiene și antitumorale) în baza cuprului și molibdenului, combinațiile de Cu^{II} posedă proprietăți mai promițătoare decât Mo^{VI}. Natura substituenților (hidrofili sau hidrofobi) din poziția N terminal a tiosemicarbazonei influențează în esență activitatea liganzilor și a compușilor.
4. Conform literaturii de specialitate, este interesant să se studieze mai avansat compușii Mo^{V} în baza mono- sau bis-tiosemicarbazonelor și să se investigheze proprietățile lor biologice, comparând activitățile cu compușii în baza Cu^{II}.

2. PARTEA EXPERIMENTALĂ

2.1 Materiale și metode

Spectrele infraroșii cu transformata Fourier (FT-IR) sunt înregistrate la un spectrofotometru Nicolet 6700 FT-IR, folosind tehnica ATR diamant în intervalul 400-4000 cm^{-1}.

Analizele elementale (C, H, N, S) sunt efectuate de Service Chromato-Masse Microanalyse (BioCIS) din Châtenay-Malabry, Franța sau de Unité de Catalyse et Chimie du Solide din Villeneuve d'Ascq Cedex, Franța. Analiza cantitativă a cuprului(II) a fost efectuată utilizând metoda titrimetrică descrisă în literatura de specialitate [64]. Măsurătorile EDX prin spectroscopie cu raze X cu dispersie de energie sunt efectuate la Universitatea din Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines cu echipamentul SEM-FEG (microscop electronic cu scanare cu sursă specială de electroni FEG).

Analiza difracției cu raze X pe monocristal (DRX). Cristalele compușilor sintetizați sunt selectate sub microscop cu lumină polarizantă și fixate în ulei de paraton pentru a preveni pierderea solvenților de cristalizare. Analiza cu raze X se efectuează la un difractometru Bruker Apex Duo cu o radiație Mo K_a (λ = 0,71073 Å) prin efectuarea de scanări φ și ω de cadre înguste (0,5°) la 150 K. Corecția absorbției empirice se aplică cu programul SADABS [65], iar structura este rezolvată prin programul SHELXT [66, 67].

Spectrele de rezonanță magnetică nucleară (RMN) sunt înregistrate la 299 K. ^{1}H, $^{1}H\{^{15}N\}$HMBC și DOSY sunt măsurate cu un spectrometru Bruker Avance de 400 MHz echipat cu un cap de sondă BBI de 5 mm și care funcționează la o intensitate a câmpului magnetic de 9,4 T. DMSO-d_6 este utilizat ca solvent deuterat. De obicei, spectrele ^{1}H sunt înregistrate cu o secvență de puls la un unghi torsional de 30° (durata pulsului 2,8 μs), folosind un timp de reciclare de 2 s, un timp de achiziție de 1,6 s și un număr de scanări de 8. Spectrele (^{1}H-^{1}H) COSY și spectrele $^{1}H\{^{13}C\}$HSQC sunt înregistrate pentru toți liganzii la spectrometrul de 300 MHz și spectrele 2D $^{1}H\{^{15}N\}$HMBC sunt efectuate pentru toate probele la spectrometrul de 400 MHz. Măsurătorile de difuzie translațională au fost efectuate utilizând secvența de puls DOSY stimulată cu ecou „ledbpgs2s" de Bruker, inclusiv gradienții bipolari și de alterare. Folosind un algoritm adaptat bazat pe transformata Laplace inversă stabilizată de entropia maximă, se determină coeficienții de difuzie.

Spectrometria de masă cu electrospray (ESI-MS). Spectrele de masă de ionizare prin electrospray au fost colectate cu un instrument Q-TOF furnizat de WATERS. Probele sunt solubilizate în CH_3CN sau CH_3OH la o concentrație de 10^{-4} M și sunt introduse în spectrometru

printr-un sistem ACQUITY UPLC WATERS, în timp ce o soluție de leucină encefalină este co-injectată printr-o micropompă ca standard intern.

Spectrometria de masă MALDI-TOF. Spectrele MALDI-TOF sunt realizate de Service de Spectrométrie de masse – ICSN/CNRS, în Gif-sur-Yvette, Franța. Analizele MALDI-TOF sunt efectuate pe pulberile compușilor coordinativi cu un spectrometru de masă UltrafleXtreme. Este calibrat extern folosind PEG1500, PEG4500 și achizițiile se fac în modul ion pozitiv. Toate datele sunt prelucrate cu programul FlexAnalysis și ca matrice este utilizat 1,8-dihidroxi-9(10H)-antracenona (ditranol) pentru compușii de molibden și trans-2-[3-(4-*terț*-butilfenil)-2-metil-2-propeniliden]malononitril pentru complecșii de cupru. Acestea sunt achiziționate de la Sigma Aldrich. Probele sunt preparate la o concentrație de 60 μM în THF-DMSO (Mo) sau MeOH (Cu), iar soluția matrice se prepară la o concentrație de 6 mM, cu sau fără adăugarea unei sări de sodiu. Probele se prepară prin amestecarea soluției de probă cu soluția matrice într-un raport de volum de 1:9 și după uscare, rezidurile sunt analizate de MALDI-TOF.

Studiul activității antimicrobiene și antifungice *in vitro* a fost efectuat prin metoda descrisă în literatura de specialitate [68, 69] folosind metoda diluțiilor succesive.

Studiul activității antioxidante prin metoda ABTS a fost realizat conform protocolului descris în literatura de specialitate [70].

2.2 Sinteza tiosemicarbazonelor

Sinteza mono-tiosemicarbazonelor

Tiosemicarbazonele **HL^1**, **HL^2**, **H_2L^3**, **H_2L^4** și **HL^5** (vezi Fig. 2.1) sunt sintetizate dintr-un amestec echimolar prin dizolvarea a 4 mmol de tiosemicarbazidă sau 4-metil-3-tiosemicarbazidă și 4 mmol de 3,5-dimetilbenzaldehidă, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidă, 2-hidroxi-5-metoxi-benzaldehidă sau 4-(N,N-difenilamino)benzaldehidă în 20 mL de metanol sau etanol, în prezența a 5 picături de acid acetic glacial (catalizator). Amestecul este încălzit și agitat la reflux timp de 4 ore. După răcire, pînă la temperatura camerei, produsul este filtrat, spălat cu puțin metanol sau etanol și uscat la vid [26].

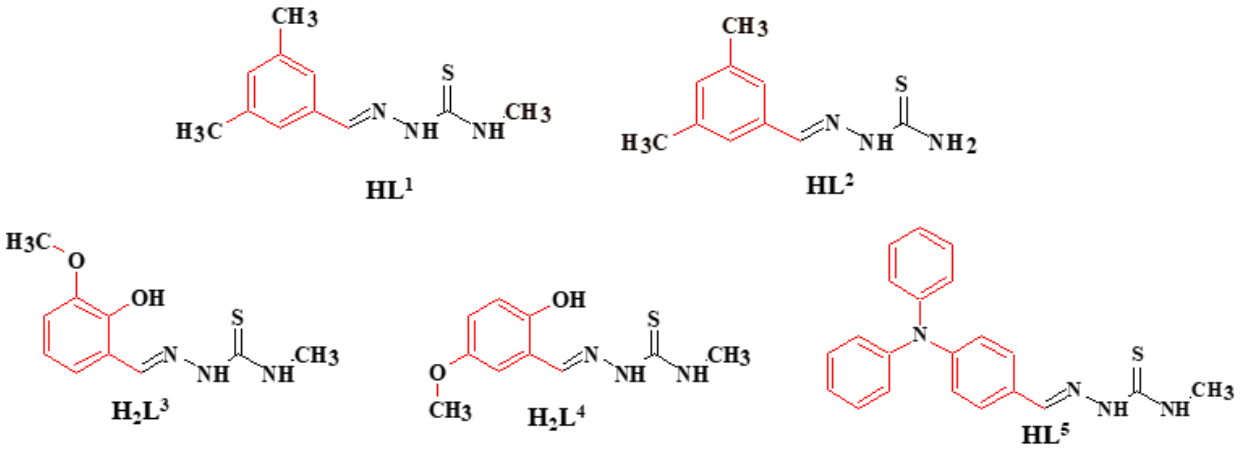


Fig. 2.1. Structurile chimice ale mono-tiosemicarbazonelor $HL^{1-2,5}$ și H_2L^{3-4}

4-metil-3-tiosemicarbazona 3,5-dimetilbenzandehidei (HL^1). Pulbere albă (randament = 74%). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3294(l, a.); 3115(g); 2980(g); 1591(p); 1544(m, a.); 1515(g, a.); 1424(p); 1371(p); 1292(m); 1242(g); 1162(p); 1087(m); 1036(m); 957(m); 941(tp); 900(p); 845(m); 802(p); 706(p); 685(m); 656(p); 617(tp); 505(tp); 448(p). ^{1}H NMR: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 11.43(s, 1H); 8.45(m, 1H); 7.98(s, 1H); 7.39(s, 2H); 7.03(s, 1H); 3.02(d, 3H); 2.28 (s, 6H). ^{13}C NMR: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 177.6; 142.06; 137.72; 134.06; 131.26; 124.90; 30.81; 20.76.

Tiosemicarbazona 3,5-dimetilbenzandehidei (HL^2). Pulbere albă (randament = 79%). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3392(g); 3248(m); 3155(m); 3025(p); 2913(p); 1617(p); 1599(g); 1530(tg); 1458(p); 1385(tp); 1364(p); 1301(m); 1216(p, l.); 1175(p); 1162(p); 1096(m); 1059(p); 996(tp); 946(g); 849(g); 834(g); 713(p); 688(g); 621(m); 563(m, l.); 538(p); 469(p); 426(p).^{1}H NMR: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 11.30(s, 1H); 8.20(s, 1H); 7.96(s, 2H); 7.39(s, 2H); 7.00(s, 1H); 2.26 (s, 6H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 177.78; 142.50; 137.70; 133.98; 131.32; 125.03; 20.72.

4-metil-3-tiosemicarbazona 2-hidroxi-3-metoxibenzandehidei (H_2L^3). Pulbere albă (randament = 96 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3338(p); 3305(g, a.); 1551(g, a.); 1527(g, a.); 1479(g); 1447(g); 1387(tp); 1360(p); 1331(p); 1268(g, l.); 1216(g); 1186(p); 1166(p); 1108(p); 1066(g); 931(m); 882(tp); 831(tp); 807(m); 785(m); 755(p); 736(m); 660(p); 642(p); 610(p); 570(p); 536(m); 523(m); 479(tp); 403(m). ^{1}H RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 11.44(s, 1H); 9.19(s, 1H); 8.40(q, 1H); 8.38(s, 1H); 7.55(d, 1H); 6.95(d, 1H); 6.78(t, 1H); 3.80(s, 3H); 3.00(d, 3H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 177.49; 147.89; 145.83; 138.76; 120.87; 118.88; 117.99; 112.65; 55.86; 30.80;

4-metil-3-tiosemicarbazona 2-hidroxi-5-metoxibenzandehidei (H_2L^4). Pulbere albă (randament = 76 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3377(tg, a.); 3247(tg, l.); 3012(m); 2934(m.); 2832(p); 1621(p); 1610(p); 1578(p); 1552(tg, l.); 1518(g); 1496(m, l.); 1385(p); 1369(p); 1330(tg, l.); 1262(tg); 1239(m); 1189(m); 1167(m); 1116(p); 1089(m); 1024(g); 956(p); 942(p); 849(p); 832(m); 780(m); 726(p); 670(p); 634(tp); 609(p); 571(p); 526(p); 498(p); 469(p). ^{1}H RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 11.42(s, 1H); 9.47(s, 1H); 8.44(q, 1H); 8.33(s, 1H); 7.48(d, 1H); 6.82(d, 1H); 6.79(s, 1H); 3.72(s, 3H); 3.01 (d, 3H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 177.27; 152.20; 150.46; 138.51; 120.77; 117.49; 116.72; 109.97; 55.59; 30.75.

4-metil-3-tiosemicarbazona 4-(N,N-difenilamino)benzaldehidei (HL^5). Pulbere galbenă (randament = 89 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3370(p); 3145(m); 2995(p); 1586(tg); 1548(g); 1505(m); 1486(tg); 1448(tp); 1419(p); 1382(p); 1337(p); 1320(m); 1292(m); 1265(tg); 1165(m); 1147(p); 1079(p); 1036(p); 995(tp); 932(p); 904(tp); 830(p); 782(p); 764(m); 755(m); 726(p); 709(p); 700(p); 692(m); 632(p); 621(p); 615(p); 606(p); 579(p, l.); 537(p); 527(m); 511(p); 492(p); 446(p); 524(p); 407(m). ^{1}H NMR: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 11.40(s, 1H); 9.39(m, 1H); 7.96(s, 1H); 7.65(d, 2H); 7.33(t, 4H); 7.11(d, 2H); 7.06(d, 4H); 6.91(d, 2H); 2.99 (d, 3H). ^{13}C NMR: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 177.36; 148.60; 146.54; 141.38; 129.67; 128.36; 127.65; 124.74; 123.85; 121.49; 30.75.

Sinteza bis-tiosemicarbazonelor [71]

Bis-tiosemicarbazonele flexibile și rigide sunt sintetizate dintr-un amestec echimolar prin dizolvarea a 4 mmol de tiosemicarbazidă, 4-metil-3-tiosemicarbazidă sau 4-(2,3-dimetilfenil)-tiosemicarbazidă sau 4-alil-3-tiosemicarbazidă și 2 mmol de bis-aldehidă în 50 mL de metanol sau etanol, în prezența a 5 picături de acid acetic glacial (catalizator). Amestecul este încălzit și agitat la reflux timp de 4 ore. După răcire, la temperatura camerei, produsul este filtrat pe un filtru de sticlă, spălat cu puțin metanol sau etanol și uscat la vid [26].

Bis-tiosemicarbazonele flexibile substituite **H_2L^{6-8}** necesare pentru sinteza compușilor în baza fragmentului $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ se sintetizează folosind în calitate de precursor aldehida salicilică conform următoarei scheme de reacție:

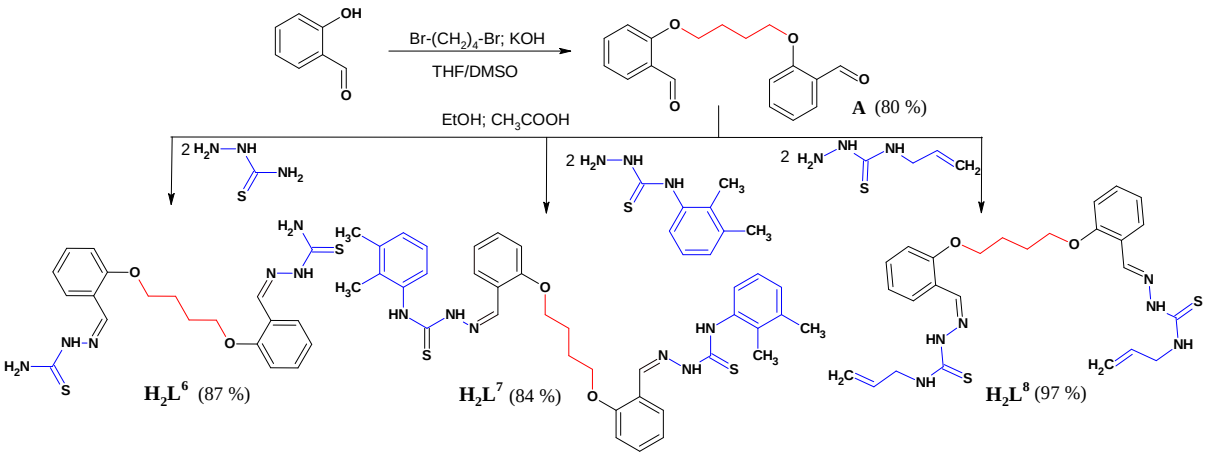


Fig. 2.2. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonelor flexibile H_2L^{6-8}

2-[4-(2-formilfenoxi)butoxi]benzaldehida (**A** din Fig. 2.2) este sintetizată conform metodei descrise în literatura de specialitate [72].

Bis-tiosemicarbazona **H_2L^9** (Fig. 2.3) este sintetizată prin 3 etape, pornind de la 2,4-dihidroxibenzaldehidă. Folosind 4-aliloxi-2-hidroxibenzaldehida [73] prin reacția Williamson, se obține bis-aldehida utilizată în sinteza ligandului **H_2L^9**.

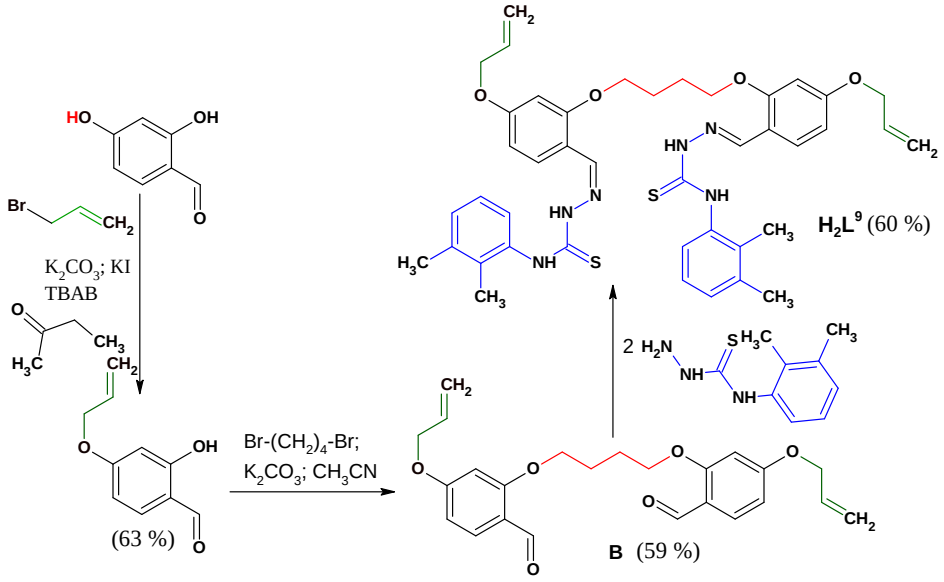


Fig. 2.3. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonei H_2L^9

2-[4-(5-aliloxi-2-formilfenoxi)butoxi]benzaldehida (B): 8.71 mmol de 4-aliloxi-2-hidroxibenzaldehidă și 17.42 mmol de K_2CO_3 în 100 mL de CH_3CN se agită timp de aproximativ 30 de minute într-un balon de 250 mL, apoi se adaugă 4.35 mmol de 1,4-dibromobutan. Amestecul este agitat și încălzit la reflux la 60˚C timp de 6 ore. Solventul este apoi evaporat sub presiune și extras cu 100 mL HCl 1M și CH_2Cl_2 (3x100 mL). Pentru purificarea produsului se utilizează SiO_2 ($CHCl_3$) și se obține un produs galben pal cu un randament de 59%.

Pentru sinteza bis-tiosemicarbazonei flexibile **H_3L^{10}** (vezi Fig. 2.4) se utilizează în calitate de compus carbonilic: 1,3-bis(2-formilfenoxi)-2-propanol, care este obținut în conformitate cu metoda literaturii de specialitate [74].

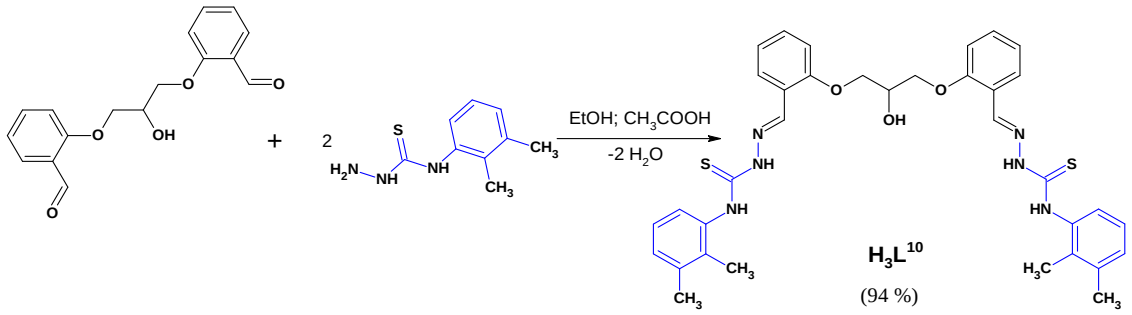


Fig. 2.4. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonei H_3L^{10}

Bis-tiosemicarbazonele rigide **H_2L^{11-14}** și **H_3L^{15-18}** sunt sintetizate conform schemelor de sinteză reprezentate în Fig. 2.5 și Fig. 2.6, folosind acidul 5-*terț*-butilizoftalic ca precursor al bis-tiosemicarbazonelor **H_2L^{11-13}** [75, 76] și 4-*terț*-butilfenol pentru sinteza a 2,6-diformil-4-*terț*-butilfenolului [77, 78]. Reacția de condensare are loc în conformitate cu protocolul descris în 2.2, amestecând într-un raport molar de 1 eq de compus carbonilic și 2 eq de tiosemicarbazidă substituită.

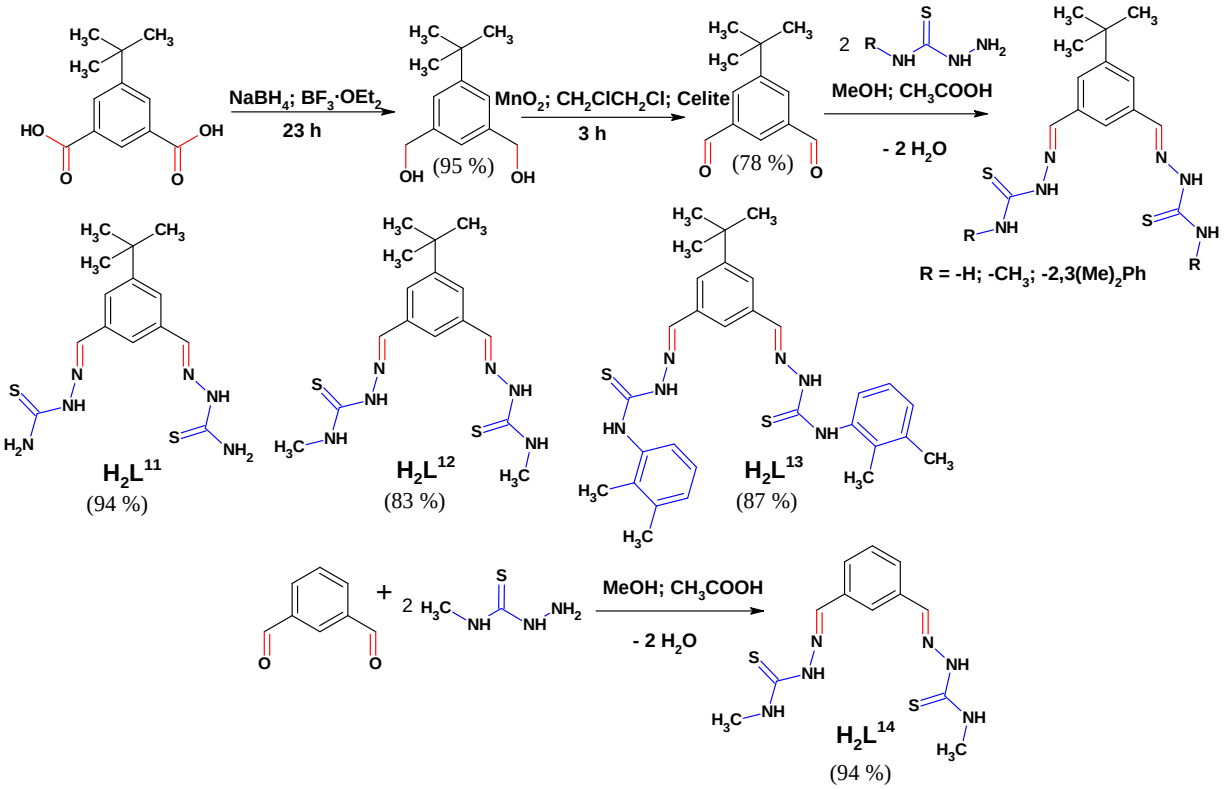


Fig. 2.5. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonelor H_2L^{11-14}

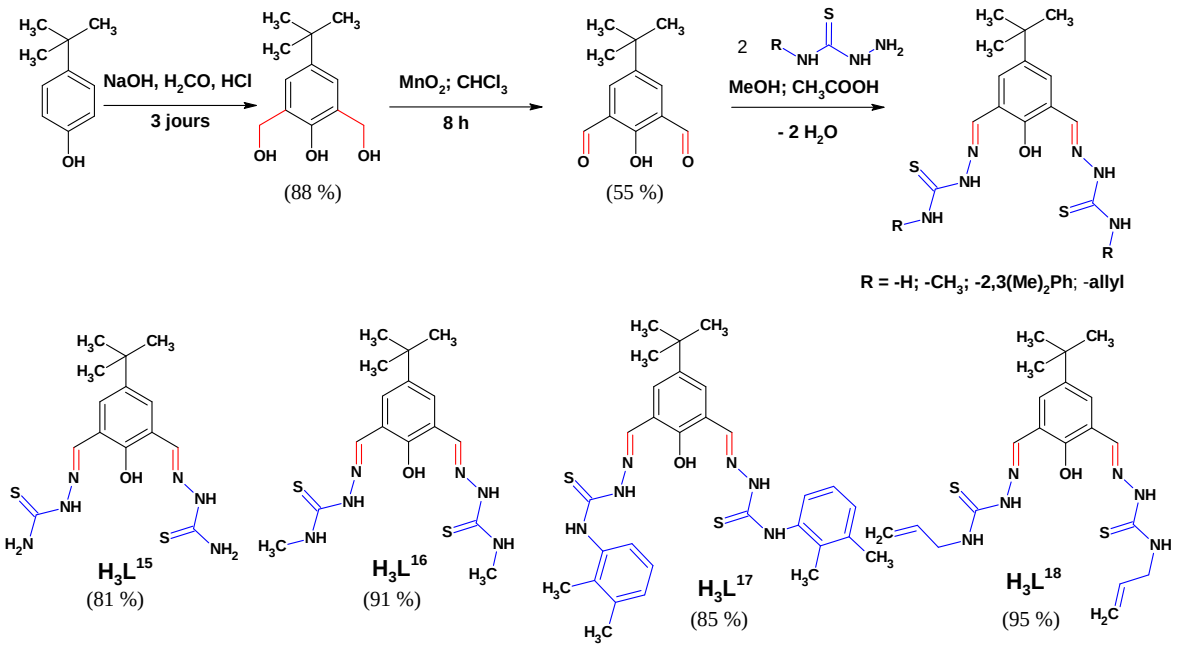


Fig. 2.6. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonelor H_3L^{15-18}

2-(benziloxi)-5-(*terț*-butil)izoftalaldehida (C) a fost sintetizată conform metodei descrise de către Anghel și al. [79]. Sinteza ligandului $\mathbf{H_2L^{19}}$ (vezi Fig. 2.7) a fost efectuată conform același protocol general de condensare descris la începutul punctului 2.2, amestecând într-un raport molar de 1 eq de 2-(benziloxi)-5-(*terț*-butil)izoftalaldehidă și 2 eq de 4-metil-3-tiosemicarbazidă.

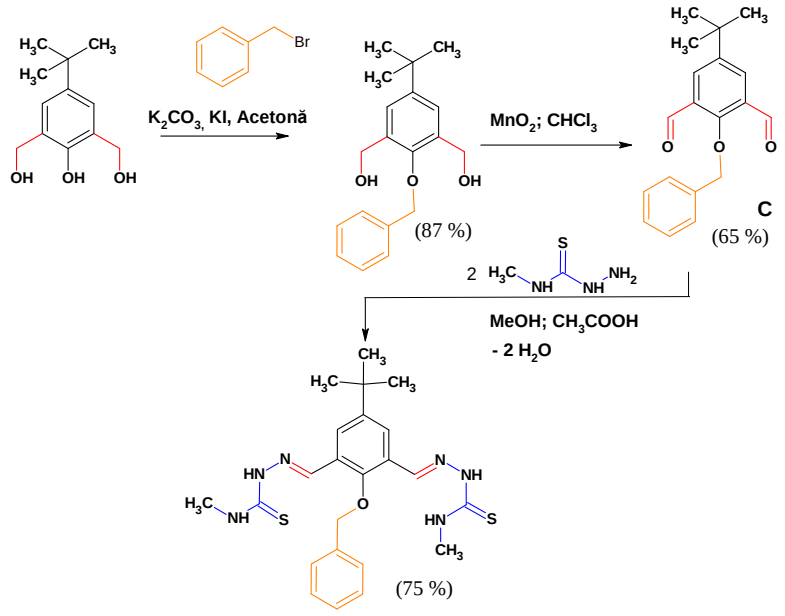


Fig. 2.7. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonei H_2L^{19}

Pentru a sintetiza tetrakis-tiosemicarbazona $\mathbf{H_4L^{20}}$, mai întâi a fost obținută tetra-aldehida prin reacția Williamson conform protocolului respectiv: Într-un balon cu fund rotund, amestecul de 12,13 mmol (2,500 g) de 2,6-diformil-4-*terț*-butilfenol, 14,56 mmol (0,815 g) de KOH se

adaugă în 3 mL de THF și 0,6 mL de DMSO. Conținutul este agitat la reflux timp de 30 de minute. În același balon, se adaugă 6,06 mmol (1,306 g) de 1,4-dibromobutan, picătură cu picătură în 2 mL THF/DMSO (9:1). Amestecul este agitat și încălzit la reflux timp de 18 ore. Sfârșitul reacției este verificat prin cromatografia în strat subțire (EtOAc: hexan, 1: 3, V/V). Amestecul este răcit la temperatura camerei și se adaugă 15 mL de apă. Precipitatul alb-galben este filtrat și spălat cu apă. Aldehida este purificată prin recristalizare din etanol. Produsul final este alb (randament 52%). ^{1}H RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 10.33(s, 4H); 8.08(s, 4H); 4.23(s, 4H); 2.05(s, 4H); 1.32(s, 18H).

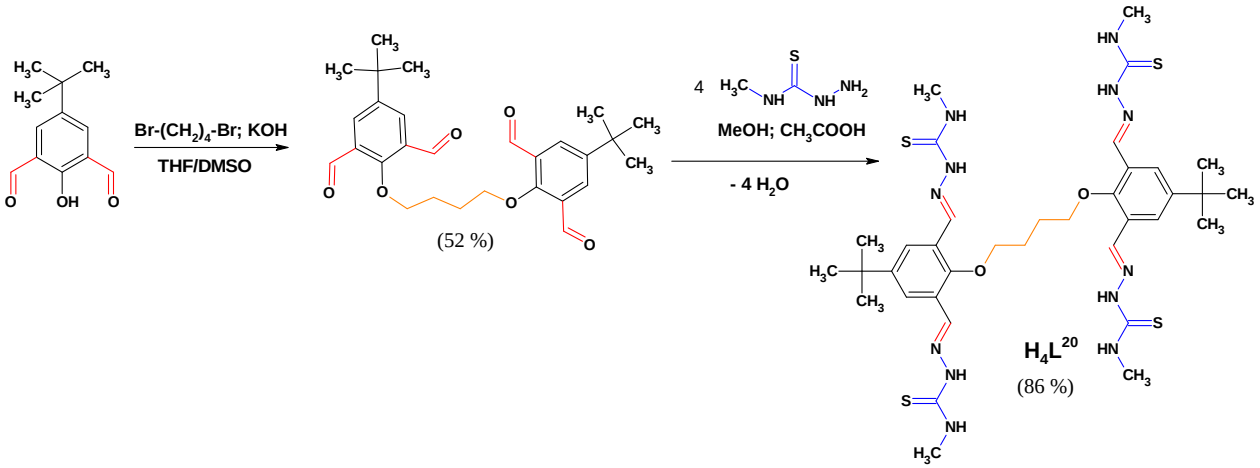


Fig. 2.8. Schema de sinteză a tetrakis-tiosemicarbazonei H_4L^{20}

Bis-tiosemicarbazona 2-[4-(2-formilfenoxi)butoxi]benzaldehidei (H_2L^6). Pulbere albă (randament = 87 %). FT-IR/cm^{-1},(Diamond ATR)**:** 2187(tp); 2050(tp); 2017(tp); 1990(tp); 1596(g, a.); 1520(g, a.); 1487(m); 1448(m); 1385(p); 1359(m); 1289(m); 1249(g); 1194(p); 1158(p); 1116(p); 1075(m, l.); 1044(m); 978(m); 954(p); 872(p); 834(p); 817(p); 756(m); 689(p, l.); 646(tp); 603(tp); 555(p); 485(p); 426(p). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.45(s, 2H); 8.50(s, 2H); 8.36(s, 2H); 8.11 and 7.90(s, 4H); 8.07(d, 2H); 7.35(t, 2H); 7.06(d, 2H); 6.94(t, 2H); 4.11(s, 4H); 1.99(s, 4H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 177.64; 157.16; 138.27; 131.29; 125.94; 122.21; 120.49; 112.45; 67.64; 25.47.

Bis-(4-(2,3-dimetilfenil)-tiosemicarbazona) 2-[4-(2-formilfenoxi)butoxi]benzaldehidei (H_2L^7). Pulbere alb-gălbuie (randament = 84 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3328(g); 3145(g, l); 3069(p); 2997(m, l); 2924(p); 1603(m); 1588(m); 1554(g, a.); 1516(m); 1486(p); 1475(m); 1455(m); 1403(m); 1324(p, l.); 1288(m); 1257(m); 1227(m); 1177(p); 1154(p); 1114(tp); 1097(p); 1080(p); 1062(tp); 1041(p); 1006(tp); 974(tp); 948(p); 849(tp); 829(tp); 778(p); 746(m); 648(tp); 590(tp); 558(tp); 480(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.78(s, 2H); 9.9(s,

2H); 8.60(s, 2H); 8.23(d, 2H); 7.37(t, 2H); 7.01(s, 8H); 6.94(t, 2H); 4.15(s, 4H); 2.23(s, 6H); 2.09(s, 6H); 2.03(s, 4H).

Bis-(4-alil-tiosemicarbazona) 2-[4-(2-formilfenoxi)butoxi]benzaldehidei (H_2L^8). Pulbere galbenă (randament = 97 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3433(g); 3347(m); 3251(g); 3147(g); 2983(m); 1599(g, a.); 1544(g, a.); 1525(m); 1452(m); 1378(p); 1360(p); 1281(m); 1245(m); 1159(tp); 1122(tp); 1099(tp); 1069(tp); 1045(p); 1007(tp); 940(tp); 884(tp); 829(p); 790(tp); 743(p); 667(tp); 614(tp); 551(tp); 478(p). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.56(s, 2H); 8.62(m, 2H); 8.52(s, 2H); 8.10(d, 2H); 7.36(t, 2H); 7.08(d, 2H); 6.96(t, 2H); 5.90(m, 2H); 5.11(d, 4H); 4.17(d, 8H); 2.00(s, 4H).

Bis-(4-(2,3-dimetilfenil)-tiosemicarbazona) 2-[4-(5-aliloxi-2-formil-fenoxi)butoxi] benzaldehidei (H_2L^9). Pulbere galbenă (randament = 60 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3327(m); 3152(m, l.); 2967(p); 2927(p); 2867(p); 1611(g, a.); 1595(g, a.); 1530(g); 1491(g); 1435(m); 1378(p); 1322(p); 1271(g); 1226(m); 1193(tp); 1170(m); 1122(m); 1095(tp); 1047(tp); 1030(p); 989(p); 948(tp); 919(p); 828(p); 790(p); 729(p); 580(tp); 527(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.80(s, 2H); 9.80(s, 2H); 8.50(s, 2H); 8.14(d, 2H); 7.08(m, 6H); 6.64(s, 2H); 6.59(d, 2H); 6.04(m, 2H); 5.33(d, 4H); 4.61(d, 4H); 4.13(s, 4H); 2.27(s, 6H); 2.08(s, 6H); 2.00(s, 4H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 176.42; 161.1; 158.6; 138.4; 138.0; 136.6; 134.0; 133.4; 127.9; 127.5; 126.5; 124.9; 117.6; 115.2; 107.0; 99.3; 68.4; 67.6; 25.3; 20.0; 14.1.

Bis-(4-(2,3-dimetilfenil)-tiosemicarbazona) 1,3-bis(2-formilfenoxi)-2-propanolului (H_3L^{10}). Pulbere alb–gălbuie (randament = 94 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3337(m, l.); 3146(p, l.); 2944(p, l.); 1600(m, a.); 1530(g); 1503(g); 1483(g); 1449(m); 1394(p); 1322(p); 1287(m); 1250(m); 1227(m); 1158(p); 1096(p); 1074(p); 1048(tp); 991(tp); 948(p); 832(p); 787(tp); 752(p); 729(p); 637(tp); 524(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.69(s, 2H); 9.90(s, 2H); 8.60(s, 2H); 8.23(d, 2H); 7.39(t, 2H); 7.14(d, 2H); 7.09(s, 6H); 6.96(d, 2H); 5.34(s, 1H); 4.27(s, 5H); 2.27(s, 6H); 2.09(s, 6H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 179.8; 162.2; 158.4; 146.1; 137.8; 134.2; 132.1; 129.6; 127.6; 126.1; 125.8; 123.4; 121.7; 115.8; 73.1; 35.7; 30.7; 19.9.

Bis-(tiosemicarbazona) 5-(*terț*-butil)izoftalaldehidei (H_2L^{11}). Pulbere albă (randament = 94.0 %). FT-IR/cm-1, (Diamond ATR): 3266(g, l.); 3149(g, l.); 2965(g, a.); 1691(tp); 1585(g); 1525(tg); 1443(m); 1352(m); 1248(m); 1229(m); 1171(p); 1093(m); 991(tp); 943(p); 919(tp); 877(p); 826(m); 696(p); 613(tp); 537(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d6): 11.48(s, 2H); 8.23 et 8.09(s, 2H); 8.05(s, 2H); 8.02(s, 1H); 7.75(s, 2H); 1.33(s, 9H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d6): 177.86; 151.79; 142.10; 134.40; 125.65; 123.24; 34.65; 31.00.

Bis-(4-metil-3-tiosemicarbazona) 5-(*terț*-butil)izoftalaldehidei (H_2L^{12}). Pulbere albă (randament = 83 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3287(p); 3145(m); 3002(m); 2939(m); 1547(tg); 1524(tg); 1471(tp); 1439(tp); 1393(p); 1358(p); 1331(p); 1257(m); 1711(p); 1097(m); 1042(m); 941(m); 900(tp); 866(p); 802(p); 700(p); 691(p); 624(tp); 588(tp); 552(p); 494(tp).^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMF-d_6): 11.57(s, 2H); 8.52(m, 2H); 8.07(s, 3H); 7.70(s, 2H); 3.05(d, 6H); 1.34(s, 9H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 179.00; 152.50; 135.31; 125.70; 123.50; 30.90.

Bis-(4-(2,3-dimetilfenil)-3-tiosemicarbazona) 5-(*terț*-butil)izoftalaldehidei (H_2L^{13}). Pulbere albă (randament = 87 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3333(p); 3311(p); 3138(m); 2976(m); 1605(tp); 1583(p); 1538(tg); 1515(tg); 1502(g); 1474(p); 1432(p); 1406(p); 1326(m); 1274(m); 1257(p); 1230(g); 1185(p); 1096(m); 1085(p); 993(tp); 940(m); 896(tp); 866(tp); 836(tp); 788(p); 778(p); 733(m); 708(p); 696(p); 626(tp); 583(tp); 514(tp); 434(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.82(s, 2H); 9.93(s, 2H); 8.16(s, 2H); 8.14(s, 1H); 7.85(s, 2H); 7.14-7.09(m, 6H); 2.26(s, 6H); 2.08(s,6H); 1.34(s, 9H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 178.06; 152.46; 142.86; 138.39; 137.23; 135.24; 134.27; 128.31; 126.53; 125.29; 124.00; 30.92; 19.91; 13.90.

Bis-(4-metil-3-tiosemicarbazona) izoftalaldehidei (H_2L^{14}). Pulbere albă (randament = 94 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3364(g, a.); 3160(m); 2991(p); 1548(g); 1516(tg, a.); 1436(p); 1381(p); 1318(p); 1295(p); 1259(g, a.); 1102(p); 1080(m); 1035(m); 972(tp); 948(p); 930(p); 793(p); 771(p); 689(m); 660(p); 643(p); 594(tp); 571(m); 516(tp); 461(p); 433(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.58(s, 2H); 8.58(m, 2H); 8.15(s, 1H); 8.07(s, 2H); 7.82(d, 2H); 7.45(t, 1H); 3.03 (d, 6H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 177.7; 140.94; 134.79; 128.96; 128.33; 125.42; 30.82.

Bis-(tiosemicarbazona) 2,6-diformil-4-*terț*-butilfenolului (H_3L^{15}). Pulbere galbenă (randament = 81 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3432(g, a.); 3237(m, l.); 3154(g); 2961(m); 1607(g, a.); 1535(g); 1464(p); 1358(m); 1294(p); 1255(p); 1228(p); 1178(p); 1107(m); 950(m); 841(m); 823(m); 754(p); 702(p); 611(m, l.); 472(m, l.). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.35(s, 2H); 9.70(s, 1H); 8.37(s, 2H); 8.13(m, 4H); 7.72(s, 2H); 1.29(s, 9H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 176.8; 152.6; 142.3; 128.0; 126.4; 125.1; 34.0; 31.2.

Bis-(4-metil-3-tiosemicarbazona) 2,6-diformil-4-*terț*-butilfenolului (H_3L^{16}). Pulbere galbenă (randament = 91 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3270(m, l.); 2949(m, a.); 1548(g, a.); 1517(g); 1499(g); 1459(m); 1389(p); 1363(tp); 1328(m); 1248(m, l.); 1099(m); 1038(p); 1014(m); 950(m); 888(p); 821(p); 802(p); 754(p); 722(tp); 649(tp); 634(tp); 555(tp); 471(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.50(s, 2H); 9.79(s, 1H); 8.47(m, 2H); 8.37(s, 2H); 7.69(s, 2H);

3.02(d, 6H); 1.31(s, 9H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 177.4; 152.6; 142.3; 141.5; 126.7; 120.18; 34.0; 31.2; 31.0.

Bis-(4-(2,3-dimetilfenil)-3-tiosemicarbazona) 2,6-diformil-4-*terț*-butilfenolului (H_3L^{17}). Pulbere galbenă (randament = 85 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3330(m, a.); 3120(m, l.); 2954(g); 1517(g); 1606(m); 1586(m); 1586(g); 1504(m); 1474(m); 1410(p); 1361(p); 1321(m); 1254(m); 1221(g); 1179(tp); 1098(m); 1083(p); 935(p); 875(tp); 837(tp); 826(tp); 781(p); 755(tp); 725(p); 658(p, l.); 523(tp); 481(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.77(s, 2H); 10.00(s, 3H); 8.49(s, 2H); 7.81(s, 2H); 7.13(s, 6H); 2.29(s, 6H); 2.11(s, 6H); 1.32(s, 9H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 176.8; 142.2; 137.9; 136.8; 134.0; 128.0; 126.9; 126.4; 125.1; 120.3; 34.0; 31.2; 20.0; 14.1.

Bis-(4-alil-3-tiosemicarbazona) 2,6-diformil-4-*terț*-butilfenolului (H_3L^{18}). Pulbere galbenă (randament = 95 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3364(p, l.); 3155(m, a.); 2999(m, a.); 1541(g); 1516(g); 1470(p); 1420(tp); 1391(tp); 1360(tp); 1323(tp); 1294(p); 1213(m); 1137(tp); 1080(tp); 957(p); 935(p); 914(tp); 876(tp); 822(tp); 805(tp); 753(tp); 719(tp); 607(tp, l.). ^{1}H RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 11.57(s, 2H); 9.84(s, 1H); 8.69(m, 2H); 8.40(s, 2H); 7.70(s, 2H); 5.93(m, 2H); 5.14(d, 4H); 4.24(m, 4H); 1.32(s, 9H). ^{13}C RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 177.0; 152.7; 142.2; 141.9; 135.0; 126.9; 120.1; 115.3; 45.8; 34.0; 31.2.

Bis-(4-metil-3-tiosemicarbazona) 2-(benziloxi)-5-*terț*-butilbenzene-1,3-dicarbaldehidei (H_2L^{19}). Pulbere alb-gălbuie (randament = 75 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3259(g, l.); 2952(g, a.); 1550(g); 1533(g); 1498(g); 1443(m); 1375(p); 1319(p); 1288(p); 1258(m); 1239(m); 1207(m); 1107(m); 1038(m); 994(p); 959(tp); 931(p); 881(tp); 856(tp); 798(p); 732(p); 695(p); 673(tp); 640(tp); 608(tp); 565(tp); 470(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.68(s, 2H); 8.43(s, 2H); 8.42(s, 2H); 8.08(s, 2H); 7.64(d, 2H); 7.44(t, 2H); 7.40(t, 1H); 4.75(s, 2H); 3.05(d, 6H); 1.38(s, 9H).

Tetrakis-(4-metil-3-tiosemicarbazona) 2,2'-[butan-1,4-diilbis(oxi)]di(benzen-1,3-dicarbaldehidei) (H_4L^{20}). Pulbere albă (randament = 86 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3154(m, a.); 2957(m); 2871(p); 1545(g); 1523(g); 1452(p); 1390(tp); 1364(tp); 1327(p); 1261(m); 1208(p); 1103(m); 1043(m); 984(tp); 941(p); 889(tp); 830(tp); 800(tp); 765(tp); 702(tp); 610(tp); 549(p); 496(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.64(s, 2H); 8.43(m, 4H); 8.39(s, 4H); 8.06(s, 4H); 3.79(s, 4H); 3.05(d, 12H); 2.09(s, 4H); 1.37(s, 18H).

2.3 Sinteza compușilor coordinativi

Sinteza complecșilor de $[Mo^V_2O_2S_2]^{2+}$

Compusul ciclic $K_{2-x}(NMe_4)_x[I_2Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{10}(H_2O)_5]$ (numit Mo_{10}) (Fig. 2.9) este utilizat în calitate de precursor pentru a obține clusterul $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$. În 2019, s-a demonstrat că

punțile hidroxo ale acestui sistem ciclic sunt capabile să deprotoneze tiosemicarbazona într-un mediu mixt apă/etanol. Precursorul are 10 punți OH^- care reacţionează cu 10 molecule de tiosemicarbarzonă. Ciclul este astfel hidrolizat și eliberează 5 fragmente de $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ care pot reacționa cu liganzii monodeprotonați. Acest precursor ciclic este sintetizat folosind protocolul raportat în literatura de specialitate [80]. Ciclul Mo_{10} este dizolvat și utilizat imediat, deoarece poate evolua într-un ciclu Mo_{12}, insolubil care se găsește uneori sub formă de urme în compuși.

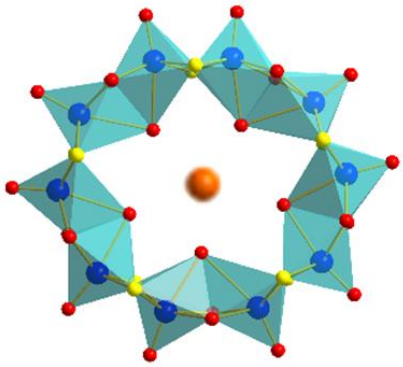


Fig. 2.9. Structura precursorului $K_{2-x}(NMe_4)_x[I_2Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{10}(H_2O)_5]$ [80]

La soluția ce conține 0.833 mmol de ligand în 40 mL de etanol (pentru mono-tiosemicarbazonă) sau DMF sau DMSO (pentru bis-tiosemicarbazonă) se adaugă picătură cu picătură soluția apoasă de precursor $K_{2-x}(NMe_4)_x[I_2MO_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{10}(H_2O)_5] \cdot 20H_2O$ ($8.33 \cdot 10^{-2}$ mmol pentru mono-tiosemicarbazonă și 0.833 mmol pentru bis-tiosemicarbazonă). După câteva minute, se observă formarea uni produs de culoare galbenă. Amestecul se agită timp de o oră la 65˚C (EtOH) sau 80 – 90˚C (DMF sau DMSO). După răcirea la temperatura camerei, precipitatul este colectat prin filtrare, spălat cu etanol, eter dietilic și uscat sub vid. În cazul compușilor de mono-tiosemicarbazonă se obține un precipitat, iar în cazul sintezei în DMF, soluția se evaporă parțial în timp pentru a obține un precipitat sau cristale.

Din soluția mamă au fost obținute cristale pentru compușii: $[Mo_2O_2S_2(L^8)]$ și $[Mo_2O_2S_2(L^{16})]_4$. În toate celelalte cazuri, cristalele sunt obținute prin metoda de difuzie lentă DMSO/(EtOH:H_2O, 1:1, V/V). Cristalele sunt analizate prin difracția de raze X pe monocristal.

$[Mo_2O_2S_2(L^1)_2]$. Pulbere galbenă (randament = 90 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3368(m); 3336(m); 2933(p); 2912(p); 1579(tg, a.); 1447(p); 1428(p); 1353(m); 1296(tp); 1169(p); 1072(m); 1014(p); 965(tg, a.); 951(m); 901(tp); 846(p); 824(p); 727(m); 689(m); 660(p); 578(p); 474(p). ^{1}H RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 9.52 (m, 1H); 9.18 (s, 1H); 7.72 (s, 2H); 7.16 (s, 1H); 3.02 (d, 3H); 2.37 (s, 6H). Anal. Elementală Exp. pentru $[Mo_2O_2S_2(C_{11}H_{14}N_3S)_2]$ (găsit): C 36.26 (36.24); H 3.87 (3.65); N 11.53 (11.46); S 17.60 (17.46). Raporturile atomice EDX găsite

(așteptate): Mo/S = 0.51 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 729.6 (729.9) pentru $[M+H]^+$ și 751.6 (751.9) pentru $[M+Na]^+$.

$[Mo_2O_2S_2(L^2)_2]$. Pulbere galbenă (randament = 96 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3499(m); 3438(m); 3375(g); 3325(m); 1592(tg, a.); 1505(g); 1380(tp); 1350(g); 1289(p); 1163(p); 1051(p); 955(tg, a.); 848(p); 813(tp); 797(tp); 731(p); 693(p); 685(p); 561(tp); 550(tp); 538(tp); 481(p); 458(p). ^{1}H RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 9.21 (d, 1H); 9.16 (s, 2H); 7.73 (s, 1H); 7.16 (s, 1H); 2.36 (s, 6H). Anal. Elementală Exp. pentru $[Mo_2O_2S_2(C_{10}H_{12}N_3S)_2]$ (găsit): C 34.29 (34.12); H 3.45 (3.30); N 12.00 (11.81); S 18.31 (18.37). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.50 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 701.6 (701.9) pentru $[M+H]^+$ și 723.6 (723.9) pentru $[M+Na]^+$.

$[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]$. Pulbere galbenă (randament = 63 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3339(p); 3306(g); 1595(m, l.); 1554(g, l.); 1527(g, l.); 1478(g); 1448(g); 1387(tp); 1360(p); 1331(p); 1259(g, l.); 1216(g); 1186(p); 1166(p); 1108(p); 1067(g); 957(m); 931(m); 882(tp); 830(tp); 807(p); 784(p); 755(tp); 736(m); 642(p); 610(p); 571(m); 537(p); 523(p); 479(p). ^{1}H RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 9.62-9.34(m, 3H); 7.77(d, 1H); 7.10(d, 1H); 6.91(t, 1H); 3.88(s, 3H); 3.00(d, 3H). Anal. Elementală Exp. pentru $[Mo_2O_2S_2(C_{10}H_{12}N_3SO_2)_2]$ $(Mo_{12}O_{12}S_{12}(OH)_{12}(H_2O)_6)_{0.035}(CH_3OH)_{0.5}(H_2O)_{0.5}$ (găsit): C 28.60 (28.73); H 3.26 (3.01); N 9.76 (9.96); S 16.46 (16.26). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.51 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 765.6 (765.8) pentru $[M+H]^+$ și 787.6 (787.8) pentru $[M+Na]^+$. Au fost obținute monocristale prin metoda de difuziei, într-un tub RMN (EtOH/DMSO). Formula complexului este determinată de rezoluția structurală: **$[Mo_2O_2S_2(C_{10}H_{12}N_3SO_2)_2](C_2H_6SO)_2$**.

$[Mo_2O_2S_2(HL^4)_2]$. Pulbere galbenă (randament = 76 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR)**:** 3464(tp); 3247(tp); 1603(tg, a.); 1571(p); 1493(g); 1467(tp); 1451(tp); 1402(p); 1333(m); 1268(tg); 1220(tp); 1185(p); 1164(p); 1083(p); 1040(m); 1021(p); 963(m); 950(m); 865(tp); 838(tp); 817(m); 780(p); 766(p); 736(m); 687(p); 653(tp); 596(tp); 570(tp); 532(tp); 477(p); 394(p); 342(p). ^{1}H RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 9.81(s, 1H); 9.56(q, 1H); 9.49(s, 1H); 7.71(d, 1H); 7.00-6.89(m, 2H); 3.79(s, 3H); 3.01(d, 3H). Anal. Elementală Exp. pentru $[Mo_2O_2S_2(C_{10}H_{12}N_3SO_2)_2](Mo_{12}O_{12}S_{12}(OH)_{12}(H_2O)_6)_{0.019}(CH_3OH)_{0.8}(H_2O)_{2.5}$ (găsit): C 28.30 (28.58); H 3.71 (3.77); N 9.92 (9.62); S 15.22 (12.51). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.52 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 765.6 (765.8) pentru $[M+H]^+$ și 787.6 (787.8) pentru$[M+Na]^+$.

$[Mo_2O_2S_2(L^5)_2]$. Pulbere galbenă (randament = 92 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3296(p); 3027(tp); 1589(tg, a.); 1508(p); 1488(g); 1363(tp); 1320(p); 1282(m); 1269(m); 1174(tp);

1079(p); 1029(tp); 960(g); 945(p); 839(p); 808(p); 751(m); 729(tp); 714(tp); 698(m); 669(m); 637(p); 617(p); 598(p); 547(p); 533(p). ^{1}H RMN: δ ppm (300 MHz/DMSO-d_6): 9.47(m, 1H); 9.13(s, 1H); 7.97(d, 2H); 7.38(t, 4H); 7.14(d, 4H); 7.10(d, 2H); 7.02(d, 4H); 2.99(d, 3H). Anal. Elementală Exp. pentru [$Mo_2O_2S_2(C_{21}H_{19}N_4S)_2$] (găsit): C 50.10 (49.97); H 3.80 (3.88); N 11.13 (11.07); S 12.74 (12.81). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.50 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 1007.9 (1007.9) pentru $[M+H]^+$ și 1029.9 (1029.9) pentru $[M+Na]^+$.

[$Mo_2O_2S_2(L^6)$]. Pulbere galbenă (randament = 82 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3265(m); 3067(g, l.); 2913(p); 1634(m, l.); 1599(tg, a.); 1539(g); 1487(m); 1455(m); 1432(p); 1400(tp); 1346(m); 1302(m); 1248(m); 1197(tp); 1158(p); 1117(p, l.); 1046(m); 1012(m); 963(m); 950(m); 819(p); 752(p); 659(p); 561(tp); 561(tp); 480(tp); 455(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 9.65(s, 2H); 9.08(s, 4H); 8.29(d, 2H); 7.43(t, 2H); 7.15(d, 2H); 7.01(t, 2H); 4.20(d, 4H); 2.00(d, 4H). Anal. Elementală Exp. pentru [$Mo_2O_2S_2(C_{20}H_{22}N_6S_2O_2)$]$(C_2H_6SO)_{2.3}$ $(C_2H_5OH)_{0.3}$ (găsit): C 32.75(32.82); H 4.10(3.57); N 9.09(8.76); S 21.86(22.00). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.50 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 731.5 (730.8) pentru $[M+H]^+$ și 753.5 (752.8) pentru $[M+Na]^+$. Au fost obținute monocristale prin metoda de difuziei, într-un tub RMN (EtOH/DMF). Formula complexului este determinată de rezoluția structurală: **[$Mo_2O_2S_2(C_{20}H_{22}N_6S_2O_2)$] $(C_3H_7NO)_2$**.

[$Mo_2O_2S_2(L^7)$]. Pulbere galbenă (randament = 78 %). FT-IR/cm-1, (Diamond ATR): 2919(p, l.); 1665(p, a.); 1600(p); 1551(g); 1488(tp); 1471(tp); 1452(p); 1384(p); 1345(m); 1250(m); 1160(tp); 1096(tp); 1073(tp); 1042(m, l.); 965(g, a.); 835(tp); 756(p); 723(p); 663(p); 480(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.06(s, 2H); 9.82(s, 2H); 8.46(d, 2H); 7.46(t, 2H); 7.20(m, 8H); 7.03(t, 2H); 4.25(m, 4H); 2.30(s, 6H); 2.13(s, 6H); 1.99-2.17(d, 4H). Anal. Elementală Exp. pentru [$Mo_2O_2S_2(C_{36}H_{38}N_6S_2O_2)$]$(C_2H_6SO)_{1.5}$ $(H_2O)_2$ (găsit): C 42.89(42.73); H 4.71(3.66); N 7.70(7.55); S 16.15(15.80). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.5 (0.5). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 939.8 (939.9) pentru $[M+H]^+$ și 961.8 (961.9) pentru $[M+Na]^+$. Au fost obținute monocristale prin metoda de difuziei, într-un tub RMN (EtOH/DMSO). Formula complexului este determinată de rezoluția structurală: **[$Mo_2O_2S_2(C_{36}H_{38}N_6S_2O_2)$] $(C_2H_6O)_{1.5}(H_2O)_{0.5}$**.

[$Mo_2O_2S_2(L^8)$]. Pulbere galbenă (randament = 75 %). FT-IR/cm-1, (Diamond ATR): 3367(m); 3151(g); 3078(tp); 2987(m); 2876(p); 1607(m, a.); 1537(g, a.); 1505(m); 1486(m); 1455(m); 1396(tp); 1378(tp); 1349(p); 1312(p); 1289(m); 1252(m); 1222(m, l.); 1156(p); 1114(tp); 1070(p); 1042(p); 971(p); 940(tp); 901(tp); 835(tp); 740(m); 604(p, l.). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 9.70(s, 4H); 8.33(d, 2H); 7.45(t, 2H); 7.15(d, 2H); 7.03(t, 2H); 5.91(m, 2H);

5.20(m, 4H); 4.21(m, 4H); 4.06(d, 4H); 2.13-1.95(d, 4H). Anal. Elementală Exp. pentru [$Mo_2O_2S_2(C_{26}H_{30}N_6S_2O_2)$] (găsit): C 38.52(38.47); H 3.73(3.24); N 10.37(10.40); S 15.82(15.80). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.50 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 811.7 (811.9) pentru $[M+H]^+$ și 833.6 (833.9) pentru $[M+Na]^+$. Au fost obținute monocristale din soluția mamă. Formula complexului este de: **$[Mo_2O_2S_2(C_{26}H_{30}N_6S_2O_2)](C_3H_7NO)_3$**.

$[Mo_2O_2S_2(L^9)]$. Pulbere galbenă (readament = 78 %). FT-IR/cm-1, (Diamond ATR): 3301(p, l.); 2919(p, l.); 1602(g); 1551(g); 1501(p); 1472(p); 1434(p); 1383(p); 1271(m, l.); 1179(m); 1120(p); 1021(p); 965(m); 831(p); 789(p); 722(p). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 9.70(s, 4H); 8.33(d, 2H); 7.45(t, 2H); 7.15(d, 2H); 7.03(t, 2H); 5.91(m, 2H); 5.20(m, 4H); 4.21(m, 4H); 4.06(d, 4H); 2.13-1.95(d, 4H). Anal. Elementală Exp. pentru $[Mo_2O_2S_2(C_{42}H_{46}N_6S_2O_4)](H_2O)_{9.0}(C_3H_6NO)_{1.3}$ (trouvé): C 42.19(42.15); H 5.54(4.47); N 7.82(8.03); S 9.81(9.77). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.50 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 1052.0 (1052.0) pentru $[M+H]^+$ și 1074.0 (1074.0) pentru $[M+Na]^+$.

$[Mo_2O_2S_2(HL^{10})]$. Pulbere galbenă (randament = 81 %). FT-IR/cm-1,(Diamond ATR): 3307(p, l.); 2927(p, l.); 2863(p, l.); 1667(g, a.); 1598(p); 1550(g); 1486(tp); 1450(p); 1383(p); 1323(p, l.); 1245(m); 1191(tp); 1164(tp); 1098(m); 1073(tp); 1046(p); 1031(p); 964(m); 952(p); 880(tp); 836(p); 788(tp); 753(p); 730(tp); 717(tp); 658(p); 617(tp); 536(tp); 478(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.10(s, 2H); 9.95(s, 2H); 8.58(d, 2H); 7.48(d, 2H); 7.31(d, 2H); 7.23(m, 6H); 7.11(t, 2H); 5.79(s, 1H); 4.32(d, 1H); 4.21(d, 4H); 2.31(s, 6H); 2.14(s, 6H). Anal. Elementală Exp. pentru $[Mo_2O_2S_2(C_{35}H_{36}N_6S_2O_3)](C_2H_6NCHO)_{2.5}$ (găsit): C 45.43(45.75); H 4.80(4.84); N 10.60(10.74); S 11.42(11.72). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.50 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 941.8 (941.9) pentru $[M+H]^+$ și 963.8 (963.9) pentru $[M+Na]^+$. Au fost obținute monocristale prin metoda de difuziei, într-un tub RMN (EtOH/DMSO). Formula complexului **$[Mo_2O_2S_2(C_{35}H_{36}N_6S_2O_3)C_2H_6SO](C_2H_6SO)_3$** este determinată prin analiza cu raze X.

$[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$. Pulbere galbenă (randament = 90 %). FT-IR/cm-1, (Diamond ATR): 3431(m); 3308(m, l.); 3180(p); 2965(m, a.); 2866(p); 1601(tg, a.); 1514(m); 1365(m); 1344(m); 1229(p); 1175(p); 1101(p); 1053(p); 961(g); 808(p); 716(p); 694(tp); 513(tp); 479(tp); 453(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 9.29(d, 6H); 8.43(s, 2H); 8.23(s, 1H); 1.40(s, 9H). Anal. Elementală Exp. pentru $[Mo_2O_2S_2(C_{14}H_{18}N_6S_2)]_2(Mo_{12}O_{12}S_{12}(OH)_{12}(H_2O)_6)_{0.062}(C_2H_5OH)_{2.13}$ (găsit): C 26.15(26.37); H 3.59(3.45); N 11.75(11.45); S 18.82(19.08). Raporturile atomice EDX

găsite (așteptate): Mo/S = 0.50 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 1245.9 (1245.6) pentru $[M+H]^+$ și 1267.9 (1267.6) pentru $[M+Na]^+$. Au fost obținute monocristale prin metoda de difuziei, într-un tub RMN (EtOH/DMF). Formula complexului este determinată de rezoluția structurală: **$[Mo_2O_2S_2(C_{14}H_{18}N_6S_2)]_2\,(C_3H_7NO)_4(H_2O)_{3.5}$**.

$[Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$. Pulbere galbenă (randament = 88 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3324(m, l.); 2964(m, a.); 1588(tg, a.); 1431(tp); 1348(m); 1229(p); 1170(tp); 1072(m); 957(g); 874(tp); 803(tp); 696(p); 672(tp); 563(tp); 479(tp); 418(tp). ^{1}H RMN: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 9.50(q, 2H); 9.27(s,2H); 8.37(s,2H); 8.24(s, 1H); 3.08(d, 6H); 1.42(s, 9H). Anal. Elementală Exp. pentru $[Mo_2O_2S_2(C_{16}H_{22}N_6S_2)]_2(Mo_{12}O_{12}S_{12}(OH)_{12}(H_2O)_6)_{0.03}(H_2O)(C_2H_5OH)_{0.9}$ (găsit): C 43.35(43.51); H 4.32(4.34); N 10.60(10.37); S 14.70(14.87). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.50 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 1302.0 (1302.7) pentru $[M+H]^+$ și 1324.0 (1324.7) pentru $[M+Na]^+$. Au fost obținute monocristale prin metoda de difuziei, într-un tub RMN (EtOH/DMF). Formula complexului este determinată de rezoluția structurală: **$[Mo_2O_2S_2(C_{16}H_{22}N_6S_2)]_2\,(C_3H_7NO)_{2.5}(C_2H_5OH)(H_2O)_{0.75}$**.

$[Mo_2O_2S_2(L^{13})]_2$. Pulbere galbenă (randament = 98 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3299(p, l.); 2962(p); 2862(p); 1664(m); 1604(p); 1584(p); 1546(tg); 1473(p); 1382(p); 1356(p); 1323(p); 1244(p); 1190(tp); 1095(p); 965(m); 817(tp); 827(tp); 804(tp); 720(m); 617(tp); 529(tp); 481(tp). ^{1}H RMN δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 11.12(s, 2H); 9.45(s, 2H); 8.54(s,2H); 8.38(s, 1H); 7.27(m, 6H); 2.32(s, 6H); 2.18(s, 6H); 1.43(s, 9H). Anal. Elementală Exp. pentru $[Mo_2O_2S_2(C_{30}H_{34}N_6S_2)]_2(Mo_{12}O_{12}S_{12}(OH)_{12}(H_2O)_6)_{0.008}(C_2H_5OH)_{0.1}(C_3H_7ON)_{0.8}(C_{30}H_{36}N_6S_2)_{0.045}$ (trouvé): C 43.35(43.51); H 4.32(4.34); N 10.60(10.37); S 14.70(14.87). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.50 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 1662.5 (1662.9) pentru $[M+H]^+$ și 1684.5 (1684.9) pentru $[M+Na]^+$. Au fost obținute monocristale prin metoda de difuziei, într-un tub RMN (EtOH/DMSO). Formula complexului este determinată de rezoluția structurală: **$[Mo_2O_2S_2(C_{30}H_{34}N_6S_2)C_2H_6SO]_2\,(C_2H_6SO)_7(CH_3S_{0.50}O_{1.50})(H_2O)_{2.25}$**.

$[Mo_2O_2S_2(L^{14})]_2$. Pulbere galbenă (randament = 93 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3316(g, l.); 2936(tp); 1591(tg); 1431(p); 1346(m); 1247(p); 1163(p); 1074(m); 959(g); 793(p, l.); 689(p, l.); 566(p); 479(tp). ^{1}H NMR: δ ppm (400 MHz/DMSO-d_6): 9.60(d, 2H); 9.35(s, 2H); 8.49(d, 2H); 8.48(s, 1H); 7.65(t, 1H); 3.06(d, 6H). Anal. Elementală Exp. pentru $[Mo_2O_2S_2(C_{12}H_{14}N_6S_2)]_2(H_2O)_{14}$ (găsit): C 19.85(20.00); H 3.68(3.92); N 11.50(11.66); S 17.87(17.80). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.50 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 1189.8 (1189.6) pentru $[M+H]^+$ și 1211.8 (1211.6) pentru $[M+Na]^+$.

$[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_2$ sau **$[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_4$** Pulbere galbenă (randament = 89 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3283(m, l.); 3102(m, l.); 2953(m, l.); 1592(g); 1513(m); 1334(m); 1256(p); 1223(p); 1098(p); 1050(p, l.); 949(g); 800(p); 753(tp); 724(p); 662(p); 633(p). Anal. Elementală Exp. pentru $[Mo_2O_2S_2(C_{14}H_{18}N_6S_2O)]_2(C_3H_7NO)_{0.6}(H_2O)_3$ (găsit): C 26.38(26.62); H 3.28(3.27); N 13.01(12.71); S 18.91(18.78) **sa**u $[Mo_2O_2S_2(C_{14}H_{18}N_6S_2O)]_4(C_2H_5OH)(C_3H_7NO)(H_2O)_3$ (găsit): C 26.87(26.62); H 3.36(3.27); N 12.84(12.71); S 18.81(18.78). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.50 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 1277.9 (1277.7) pentru $[(Mo_2O_2S_2)_2(C_{14}H_{18}N_6S_2O)_2+H]^+$ și 2559.8 (2559.7) pentru $[(Mo_2O_2S_2)_4(C_{14}H_{18}N_6S_2O)_3(C_{13}H_{13}N_6S_2O)+Na]^+$.

$[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_2$ sau **$[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$** Pulbere galbenă (randament = 90 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3324(m, l.); 2965(m, a.); 1590(g, a.); 1458(p); 1431(p); 1328(m); 1262(p); 1225(p); 1152(tp); 1075(m); 966(g, a.); 818(p); 727(tp); 755(tp); 668(p); 481(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[Mo_2O_2S_2(C_{16}H_{22}N_6S_2O)]_2(C_2H_5OH)_{1.5}(H_2O)_{0.5}(C_3H_7NO)$ (găsit): C 30.75(30.58); H 4.14(4.18); N 12.27(12.17); S 17.28(17.42) sau $[Mo_2O_2S_2(C_{16}H_{22}N_6S_2O)]_4(C_2H_5OH)_{3.8}(H_2O)(C_3H_7NO)$ (găsit): C 30.56(30.58); H 4.12(4.18); N 11.94(12.17); S 17.50(17.42). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.50 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 1319.0 (1318.7) pentru $[(Mo_2O_2S_2)_2(C_{16}H_{22}N_6S_2O)(C_{15}H_{19}N_6S_2O)+H]^+$ și 2651.1 (2651.6) pentru $[(Mo_2O_2S_2)_4(C_{16}H_{22}N_6S_2O)_3(C_{15}H_{18}N_6\ S_2O)+H]^+$. Din soluția mamă au fost obținute monocristale. Formula complexului este determinată de rezoluția structurală: **$[Mo_2O_2S_2(C_{16}H_{22}N_6S_2O)]_4(C_3H_7NO)_{6.5}$**.

$[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_2$ sau **$[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_4$** Pulbere galbenă (randament = 94 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3297(p, l.); 2964(m, l.); 2864(p); 1606(p, a.); 1548(g, a.); 1472(m); 1344(m); 1224(p); 1096(p); 1071(tp); 970(m); 843(tp); 825(tp); 781(tp); 757(tp); 726(p); 670(tp); 481(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[Mo_2O_2S_2(C_{30}H_{34}N_6S_2O)]_2(H_2O)_8(C_2H_5OH)_{0.5}(C_3H_7NO)(Mo_{12}O_{12}S_{12}(OH)_{12}(H_2O)_6)_{0.02}$ (găsit): C 38.93(39.00); H 4.60(4.82); N 9.22(8.92); S 13.38(13.11). Raporturile atomice EDX găsite (așteptate): Mo/S = 0.50 (0.50). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 1694.5 (1694.8) pentru $[(Mo_2O_2S_2)_2(C_{30}H_{34}N_6S_2O)_2+H]^+$ și 1715.5 (1715.8) pentru $[(Mo_2O_2S_2)_2(C_{30}H_{34}N_6S_2O)_2+Na]^+$. Au fost obținute monocristale prin metoda de difuziei, într-un tub RMN (EtOH/DMF). Formula complexului este determinată de rezoluția structurală: **$[Mo_2O_2S_2(C_{30}H_{34}N_6S_2O)]_2(C_3H_7NO)_4$**.

$[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$. Pulbere galbenă (randament = 89 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3629(p); 3233(m, l.); 2951(m, a.); 1664(g, a.); 1579(g, a.); 1429(m); 1382(p); 1355(m); 1318(m); 1290(m); 1253(tp); 1197(m); 1153(tp); 1104(m); 1064(m); 1015(tp); 965(g); 914(p); 859(tp); 843(tp); 797(tp); 763(tp); 738(p); 717(tp); 695(p); 678(tp); 659(tp); 640(tp); 617(tp); 606(tp);

579(tp); 564(tp); 551(tp); 534(tp); 511(tp); 479(p); 440(tp). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 1536.31 (1535.91) pentru $[(Mo_2O_2S_2)_2(C_{23}H_{28}N_6S_2O)_2+Na]^+$.

$[(Mo_2O_2S_2)_2(L^{20})]$. Pulbere galbenă (randament = 85 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3218(p, l.); 2947(p, a.); 1666(g, a.); 1598(g, a.); 1450(p); 1410(tp); 1384(m); 1327(m); 1296(tp); 1256(p); 1210(p); 1093(m); 1019(tp); 969(g); 899(tp); 870(tp); 846(tp); 804(p); 759(tp); 718(tp); 661(p); 605(tp); 555(tp); 478(p); 436(tp). Spectrul de masa MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 1388.1 (1388.8) pentru $[(Mo_2O_2S_2)_2(C_{36}H_{50}N_{12}S_4O_2)+H]^+$ și 1410.1 (1410.8) pentru $[(Mo_2O_2S_2)_2(C_{36}H_{50}N_{12}S_4O_2)+Na]^+$.

Sinteza complecșilor de Cu^{II}

Combinațiile coordinative se prepară prin turnarea unei soluții metanolice sau etanolice de $CuX_2 \cdot nH_2O$ ($X = Cl^-, Br^-, NO_3^-, ClO_4^-, CH_3COO^-$; n = 0, 2, 3, 6)(0.357 mmol, 10 mL), în soluția metanolică sau etanolică de $H_3L^{15\text{-}16}$ și H_3L^{18} (vezi 2.2) (0.178 mmol, 20 mL). Amestecul se agită timp de 1.5 ore la 65˚C. După răcire la temperatura camerei, produsul este filtrat și spălat cu metanol sau etanol, eter dietilic și uscat sub vid.

$[Cu_2L^{15}Cl]$. Pulbere brună (randament = 90 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3276(m); 3155(m, l.); 2964(m); 2868(p); 1616(g, a.); 1588(g, a.); 1476(tp); 1408(p, l.); 1342(p); 1233(p); 1168(m); 953(p); 891(tp); 843(tp); 803(p); 765(tp); 712(tp); 672(tp); 598(tp); 525(p); 469(tp); 451(tp); 438(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{14}H_{17}Cu_2N_6OS_2Cl](H_2O)_{4.1}(CH_3OH)_{0.6}$ (găsit): C 28.98(28.70); H 4.60(4.80); N 13.89(13.71); S 10.60(10.42); Cu 21.00(20.63). Spectrul de massă MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 512.92 (512.96) pentru $[Cu_2(C_{14}H_{17}N_6OS_2)Cl + H]^+$. Au fost obținute cristale din microsinteză, dar fiind mici, nu au putut fi analizate prin difracție de raze X.

$[Cu_2L^{15}Br]$. Pulbere brună (randament = 87 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3280(p); 3115(p); 3116(m); 2944(m); 2856(p); 1638(m); 1615(g, a.); 1596(g); 1567(m); 1547(m); 1467(m); 1439(p); 1392(p); 1357(p); 1339(p); 1229(m); 1159(tp); 1143(tp); 1087(p); 939(tp); 883(tp); 838(tp); 798(p); 759(p); 672(tp); 604(tp); 495(tp); 474(tp); 437(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{14}H_{17}Cu_2N_6OS_2Br](H_2O)_7(C_2H_6O)_{0,5}$ (găsit): C 25.53(25.69); H 4.86(4.98); N 11.91(12.05); S 9.09(9.11); Cu 18.01(17.85). Spectrul de masă MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 557.46 (556.89) pentru $[Cu_2(C_{14}H_{17}N_6OS_2)Br + H]^+$.

$[Cu_2HL^{15}OC_2H_5]NO_3$. Pulbere verde (randament = 83 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3289(m); 3164(m, l.); 2963(m, a.); 2817(p); 1625(g); 1582(m); 1553(m); 1446(p); 1344(m, l.); 1234(p); 1170(p); 1096(p); 1041(p); 955(p); 886(tp); 844(tp); 821(tp); 804(tp); 760(tp); 665(tp, l.); 605(p); 529(tp); 469(tp); 458(tp); 437(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{16}H_{23}Cu_2N_6O_2S_2]$

$NO_3(H_2O)_6$ (găsit): C 27.74(27.92); H 5.09(4.96); N 14.15(14.13); S 9.26(9.32); Cu 18.35(18.50). Spectrul de masă ESI-MS: m/z Calc. (găsit) 509.60 (508.97) pentru $[Cu_2C_{12}H_{18}N_6OS_2OCH_3 + H]^+$.

$[Cu_2HL^{15}OC_2H_5]ClO_4$. Pulbere verde (randament = 86 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3316(p, l.); 3111(p, l.); 2961(p, a.); 1612(g); 1586(g); 1554(m); 1436(m); 1353(m); 1251(p); 1234(m); 1173(tp); 1081(g, l.); 959(p); 926(tp); 891(tp); 846(p); 805(p); 761(p); 716(tp); 665(tp); 619(p, a.); 528(tp); 474(tp); 463(tp); 444(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{16}H_{23}Cu_2N_6O_2S_2]ClO_4(H_2O)_4$ (găsit): C 27.69(27.65); H 4.50(4.36); N 12.11(12.08); S 9.24(9.12); Cu 18.31(18.41). Spectrul de masă ESI-MS: m/z Calc. (găsit) 509.60 (508.97) pentru $[Cu_2C_{12}H_{18}N_6OS_2OCH_3 + H]^+$. Au fost obținute cristale prin metoda de microsinteză și analizate prin difracție de raze X.

[$Cu_2L^{15}OC_2H_5$]. Pulbere brună (randament = 81 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3467(m, a.); 3275(m, a.); 3090(g); 2954(g); 1626(g); 1546(p); 1499(g); 1485(g); 1444(p); 1372(p); 1356(p); 1319(m); 1240(m); 1228(m); 1162(p); 1099(p); 1042(m); 1023(p); 953(tp); 934(tp); 923(p); 895(tp); 876(tp); 845(tp); 803(p); 761(p); 678(tp); 652(tp); 606(p); 530(tp); 470(tp); 458(tp); 440(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{14}H_{17}Cu_2N_6OS_2OC_2H_5](H_2O)_{1.1}$ (găsit): C 35.49(35.46); H 4.51(4.30); N 15.52(15.47); S 11.84(11.80); Cu 23.47(23.40).

$[Cu_2L^{16}Cl]$. Pulbere brună (randament = 96 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3112(m); 2957(m); 2750(p); 1614(m, a.); 1594(g, a.); 1537(p); 1463(p); 1440(p); 1406(p); 1334(m); 1301(p); 1241(p); 1229(p); 1180(tp); 1073(m); 1030(m); 965(tp); 935(tp); 903(tp); 886(tp); 840(p); 811(p); 761(tp); 751(tp); 713(tp); 634(tp); 595(tp); 547(tp); 501(p);484(tp); 444(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{16}H_{21}ClCu_2N_6OS_2](H_2O)_5$ (găsit): C 30.50(30.57); H 4.96(4.90); N 13.34(13.14); S 10.18(10.11); Cu 20.17(20.20). Spectrul de masă ESI-MS: m/z Calc. (găsit) 536.64 (537.00) pentru $[Cu_2C_{16}H_{21}N_6OS_2OCH_3 + H]^+$.

$[Cu_2L^{16}Br]$. Pulbere brună (randament = 75 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3240(tp); 3126(p); 3017(tp); 2965(p); 2879(tp); 1613(m, a.); 1589(g, a.); 1539(m); 1463(p); 1442(p); 1405(tp); 1337(m); 1299(p); 1234(p); 1078(p); 1026(p); 954(p); 896(tp); 844(tp); 812(tp); 767(tp); 749(tp); 666(p); 583(tp); 531(p); 506(tp); 472(tp); 443(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{16}H_{21}BrCu_2N_6OS_2]C_2H_5OH(H_2O)_{11}$ (găsit): C 26.09(25.89); H 5.96(5.90); N 10.14(10.20); S 7.74(8.00); Cu 15.34(15.29). Spectrul de masă MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 585.51 (584.91) pentru $[Cu_2(C_{16}H_{21}N_6OS_2)Br + H]^+$.

$[Cu_2HL^{16}OC_2H_5]NO_3$. Pulbere verde (randament = 80 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3345(m); 3252(m); 3115(m); 3041(m); 2966(m); 2872(m); 2820(p); 1624(g); 1585(tp); 1557(tp); 1523(p); 1502(p); 1437(m); 1405(m); 1364(p); 1339(m); 1311(m); 1235(m); 1231(tp); 1167(p); 1085(m); 1068(m); 1040(g); 956(tp); 936(tp); 848(tp); 821(tp); 760(tp); 668(tp); 601(tp); 534(tp);

468(tp); 457(tp); 433(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{18}H_{27}Cu_2N_6O_2S_2]NO_3(H_2O)_2$ (găsit): C 33.33(33.24); H 4.82(4.76); N 15.11(15.09); S 9.89(9.78); Cu 19.59(19.62). Spectrul de masă MALDI-TOF: : m/z Calc. (găsit) 534.63 (533.98) pentru $[Cu_2C_{14}H_{14}N_6OS_2NO_3 + H]^+$. Au fost obținute cristale prin metoda de microsinteză și analizate prin difracție de raze X.

$[Cu_2HL^{16}OC_2H_5]ClO_4$. Pulbere verde (randament = 81 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3426(p); 3304(m); 2952(m); 1610(g); 1592(g); 1555(m); 1515(m); 1461(m); 1405(m); 1364(m); 1347(m); 1320(m); 1240(m); 1237(m); 1187(tp); 1113(g, l.); 1034(m); 954(tp); 939(tp); 929(tp); 883(tp); 848(tp); 818(p); 760(tp); 751(tp); 665(tp); 621(p); 513(tp); 487(tp); 456(tp); 438(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{18}H_{27}Cu_2N_6S_2O_2]ClO_4(H_2O)_4$ (găsit): C 29.94(29.79); H 4.91(4.85); N 11.64(11.70); S 8.88(9.10); Cu 17.60(17.60). Spectrul de masă ESI-MS: m/z Calc. (găsit) 536.64 (537.00) pentru $[Cu_2C_{17}H_{25}N_6O_2S_2 + H]^+$. Au fost obținute cristale prin metoda de microsinteză și analizate prin difracție de raze X.

[**$Cu_2L^{16}OC_2H_5$**]. Pulbere brună (randament = 86 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3371(g, a.); 3228(m, a.); 3060(p); 2954(g); 2857(p); 1610(m); 1589(m); 1565(g); 1501(g); 1441(p); 1406(m); 1380(p); 1361(p); 1324(m); 1262(tp); 1241(m); 1171(p); 1102(p); 1064(m); 1031(tp); 956(tp); 915(tp); 847(tp); 829(tp); 760(tp); 644(tp); 626(tp); 601(p); 534(tp); 509(tp); 459(tp); 436(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{16}H_{21}Cu_2N_6OS_2](H_2O)(C_2H_5O)$ (găsit): C 38.08(37.81); H 4.97(4.73); N 14.80(14.77); S 10.30(10.24); Cu 22.39(22.30). Spectrul de masă MALDI-TOF: m/z Calc. (găsit) 550.00 (550.08) pentru $[Cu_2(C_{16}H_{21}N_6OS_2)OC_2H_5 + H]^+$.

$[Cu_2L^{18}Cl]$. Pulbere brună (randament = 91 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3214(m); 2963(tp); 2920(tp); 2866(tp); 2814(tp); 2750(tp); 1597(g, a.); 1551(tp); 1530(p); 1442(tp); 1421(p); 1394(tp); 1378(tp); 1363(tp); 1324(p); 1299(tp); 1275(tp); 1245(m); 1157(p); 1080(p); 990(tp); 966(tp); 950(tp); 934(tp); 889(tp); 828(p); 802(tp); 762(tp); 735(tp); 675(tp); 590(tp); 527(p); 505(tp); 474(tp); 453(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{20}H_{25}ClCu_2N_6OS_2](H_2O)_7$ (găsit): C 33.45(33.70); H 4.94(4.91); N 11.70(11.73); S 8.93(9.09); Cu 17.69(17.73). Spectrul de masă ESI-MS: m/z Calc. (găsit) 588.72 (589.04) pentru $[Cu_2C_{21}H_{29}N_6O_2S_2 + H]^+$.

$[Cu_2L^{18}Br]$. Pulbere brună (randament = 77 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3208(p); 2958(p); 2765(tp); 1579(g, a.); 1554(m); 1528(m); 1447(tp); 1420(p); 1393(tp); 1362(tp); 1344(tp); 1321(p); 1246(m); 1124(p); 1080(m); 987(p); 954(p); 919(p); 888(tp); 841(tp); 830(tp); 759(p); 613(tp); 603(tp); 533(tp); 505(tp); 474(tp); 448(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{20}H_{25}BrCu_2N_6OS_2](H_2O)_{13.8}$ (găsit): C 27.14(26.96); H 5.99(6.07); N 9.49(9.33); S 7.24(7.14); Cu 14.36(14.30).

$[Cu_2HL^{18}OC_2H_5]NO_3$. Pulbere verde (randament = 83 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3206(m); 2925(m, l.); 2864(m, l.); 2819(p, l.); 1611(g); 1589(g); 1548(m); 1425(m); 1361(p);

1254(m); 1179(p); 1090(p); 1037(m); 992(p); 955(m); 842(p); 818(p); 761(p); 716(p); 609(p); 539(p); 505(p); 484(tp); 440(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{22}H_{31}Cu_2N_6O_2S_2]NO_3(H_2O)_2$ (găsit): C 37.71(37.69); H 5.03(4.91); N 13.99(13.95); S 9.15(9.13); Cu 18.14(18.10). Spectrul de masă ESI-MS: m/z Calc. (găsit) 588.72 (589.03) pentru $[Cu_2C_{21}H_{29}N_6O_2S_2 + H]^+$. Din soluția mamă au fost obținute și analizate cristale prin difracție de raze X.

$[Cu_2HL^{18}OC_2H_5]ClO_4$. Pulbere verde (randament = 84 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3296(m); 2948(m); 2813(m); 1608(g); 1591(g); 1552(m); 1510(m); 1458(m); 1400(m); 1362(m); 1341(m); 1315(m); 1245(m); 1239(m); 1182(tp); 1100(g, l.); 1031(m); 984(tp); 959(tp); 919(tp); 883(tp); 845(tp); 817(p); 760(tp); 715(tp); 662(tp); 621(p); 604(tp); 523(tp); 483(tp); 456(tp); 444(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{20}H_{26}Cu_2N_6OS_2OC_2H_5]ClO_4(H_2O)$ (găsit): C 36.69(36.54); H 4.62(4.78); N 11.67(11.72); S 8.90(8.73); Cu 17.65(17.52). Spectrul de masă ESI-MS: m/z Calc. (găsit) 588.72 (589.03) pentru $[Cu_2C_{21}H_{29}N_6O_2S_2 + H]^+$. Au fost obținute cristale prin metoda de microsinteză și analizate prin difracție de raze X.

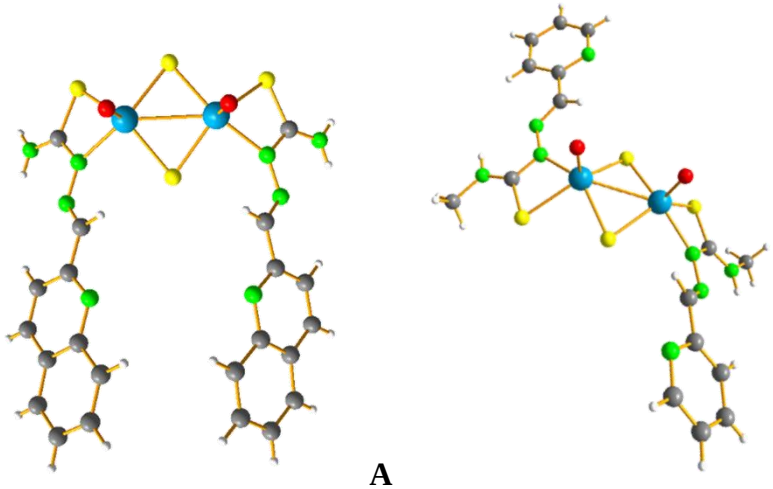
$[Cu_2L^{18}OC_2H_5]$. Pulbere brună (randament = 92 %). FT-IR/cm^{-1}, (Diamond ATR): 3348(g, a.); 3306(g, a.); 3223(p); 3070(p); 2956(m); 2860(p); 1604(g); 1588(g); 1557(g); 1502(g); 1447(p); 1404(m); 1376(p); 1337(p); 1312(p); 1278(p); 1239(p); 1147(p); 1076(p); 1049(m); 990(tp); 943(tp); 917(tp); 879(tp); 844(tp); 814(p); 761(p); 659(tp); 634(p); 601(tp); 530(tp); 476(tp); 457(tp); 440(tp). Anal. Elementală Exp. pentru $[C_{20}H_{25}Cu_2N_6OS_2OC_2H_5](H_2O)_{1.1}$ (găsit): C 42.51(42.76); H 5.22(5.10); N 13.52(13.53); S 10.32(10.38); Cu 20.45(20.52). Au fost obținute cristale prin metoda de microsinteză și analizate prin difracție de raze X.

2.4 Concluzii

1. Au fost sintetizate 5 mono-tiosemicarbazone cu diferiți substituenți în poziția N terminal: -H; $-CH_3$, dintre care doi liganzi nu sunt descriși în literature de specialitate . În baza acestor mono-tiosemicarbazone au fost obținuți 5 noi compuși coordinativi ai molibdenului (V).
2. Au fost obținute 14 bis-tiosemicarbazone flexibile și rigide și o tetrakis-tiosemicarbazonă prin intermediul a câteva etape de sinteză. Utilizând în calitate de liganzi acești compuși organici au fost sintetizate 15 noi combinații coordinative ai Mo^V și 15 compuși ai Cu^{II}.
3. Pentru a determina compoziția, puritatea și structura familiilor de tiosemicarbazone și compușilor sintetizați au fost aplicate mai multe metode moderne de cercetare, precum: FT-IR; ^1H, ^{13}C, DOSY, $^1H\{^{15}N\}$ HMBC RMN; MALDI-TOF; ESI-MS; EDX; analiza elementală; difracția cu raze X.

3. COMPLECȘI AI $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ CU MONO-TIOSEMICARBAZONE

Molibdenul este un microelement esențial, prezent în mai mult de 50 de enzime ce sunt foarte importante pentru organismele vii. Fără molibden, plantele nu pot asimila azotul și nu se dezvoltă. În același timp, tiosemicarbazonele prezintă interes în biologie și medicină datorită proprietăților farmaceutice, așa cum este descris în capitolul întâi. Prin urmare, obiectivul tezei este de a asocia clusterul $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ cu tiosemicarbazone pentru a sintetiza compuși activi cu aplicație în biologie. Această asociere a fost dificilă, deoarece topologia clusterului nu este potrivită din punct de vedere a modului de coordinare al tiosemicarbazonelor. Respectiv, în 2019 s-a reușit să se izoleze 14 noi compuși originali în baza a 14 liganzi tiosemicarbazonici diferiți. Combinațiile coordinative au fost caracterizate prin intermediul metodelor moderne de cercetare, precum: analiza elementală, raze X (Fig. 3.1), IR, RMN (voir Fig. 3.2) și MALDI-TOF (Fig. 3.3) [29]. Analiza cu raze X a demonstrat posibila formare a doi izomeri de geometrie « cis » și « trans ».



A **B**

Fig. 3.1. Structura cristalină a compușilor $[Mo_2O_2S_2(C_8H_9N_4S)_2]$ (A) și $[Mo_2O_2S_2(C_{11}H_9N_4S)_2]$ (B) [29]

Compușii sintetizați prezintă activitate antitumorală, antifungică și antimicrobiană. Dar există o problemă, prezența a doi izomeri de geometrie, « *cis* » și « *trans* » (vezi Fig. 3.1), care au fost identificați prin intermediul analizei RMN (^{1}H și DOSY (vezi Fig. 3.2)). Prezența a doi izomeri este un obstacol în calea studiului activității biologice, deoarece cunoaștem că activitatea a doi izomeri ai aceleiași molecule poate varia enorm. Obiectivul acestei teze este de a utiliza diferite strategii pentru sinteza izomerilor puri și de a studia proprietățile acestora. Prima strategie prezentată în acest capitol constă în introducerea grupărilor mai voluminoase în structura liganzilor pentru a favoriza formarea unui singur izomer.

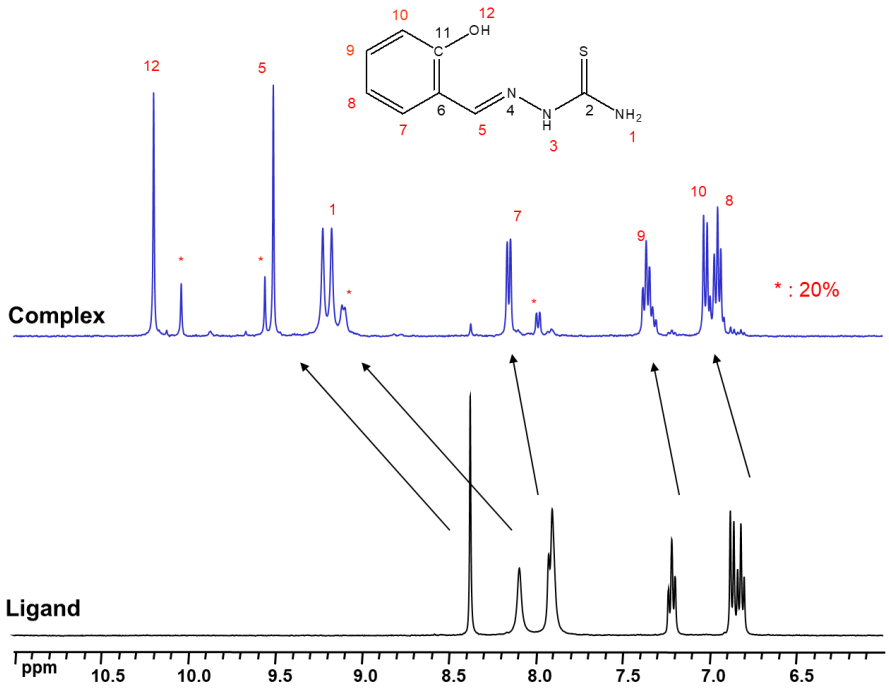


Fig. 3.2. Analiza ^{1}H RMN a ligandului și compusului $[Mo_2O_2S_2(C_8H_8N_3SO)_2]$ [29]

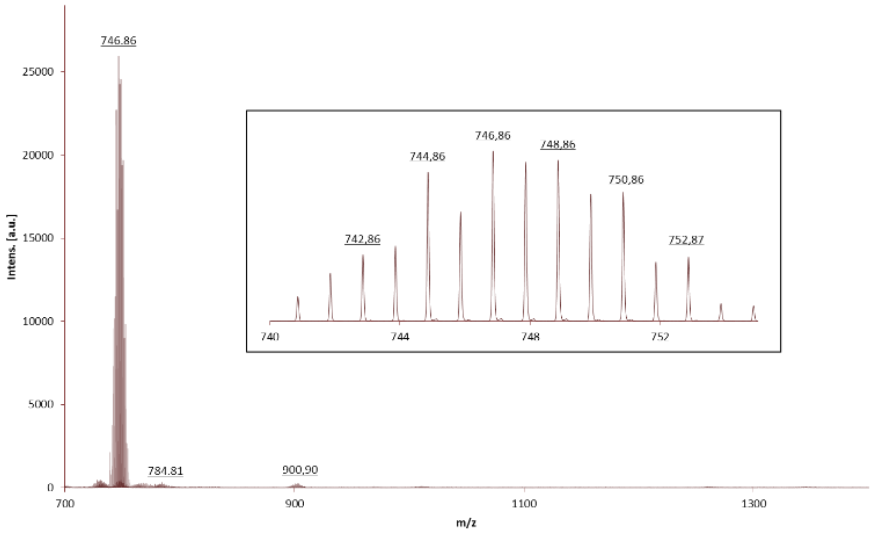


Fig. 3.3. Spectru de masă MALDI-TOF al complexului $[Mo_2O_2S_2(C_{11}H_9N_4S)_2]$ (B)

Sinteza

Sinteza liganzilor și combinațiilor coordinative în baza fragmentului $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ cu mono-tiosemicarbazone este descrisă în subcapitolul 2.2 și 2.3. Pentru 5 mono-tiosemicarbazone utilizate în acest capitol și reprezentate în Fig. 3.4, s-a ales să se modifice numai partea aldehidică a liganzilor. Așa cum s-a demonstrat în 2019, această parte nu se coordinează la atomul central și, prin urmare, putem introduce grupări necoordinative (liganzii HL^1 și HL^2) [29].

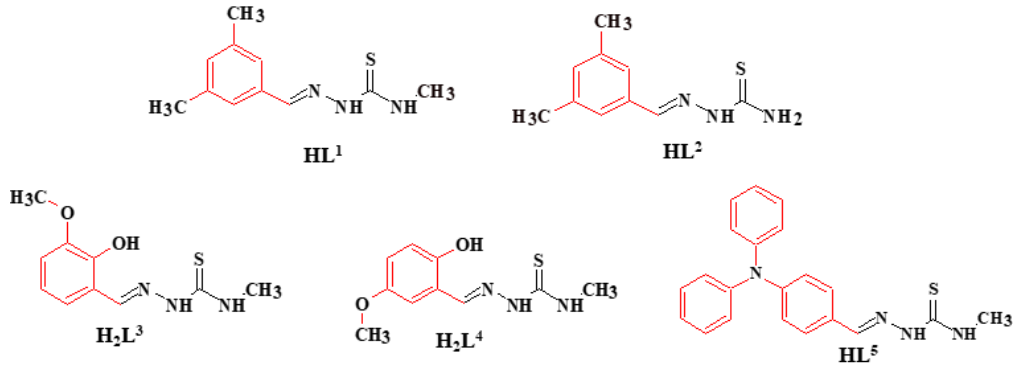


Fig. 3.4. Structurile chimice ale mono-tiosemicarbazonelor HnL^{1-5} (n = 1 - 2)

Precursorul de molibden este sintetizat folosind protocolul raportat în literatura de specialitate [80]. La soluția care conține $8.33 \cdot 10^{-1}$ mmol de mono-tiosemicarbazonă în 40 mL de etanol se adaugă picătură cu picătură soluția apoasă de precursor $K_{2-x}(NMe_4)_x[I_2MB_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{10}(H_2O)_5] \cdot 20H_2O$ ($8.33 \cdot 10^{-2}$ mmol, adică $4.16\ 10^{-1}$ mmol de cluster $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ după hidroliză). După câteva minute, se observă formarea unui produs de culoare galbenă. Amestecul de reacție se agită timp de o oră la 65 °C. După răcirea la temperatura ambiantă, precipitatul este colectat prin filtrare, spălat cu etanol, eter dietilic, uscat sub vid și caracterizat (FT-IR, EDX, analiza elementală, MALDI-TOF și RMN).

3.1 Studiul în fază solidă al mono-tiosemicarbazonelor și complecșilor de Mo(V)

Studiul spectrelor în infraroșu

Prin intermediul tehnicii FT-infraroșu se determină prezența sau dispariția grupărilor funcționale. Respectiv, spectrul mono-tiosemicarbazonei libere diferă de spectrul infraroșu al compusului după coordinarea ligandului, fiind în acord cu deprotonarea și coordinarea acestuia. Aceste modificări au ca rezultat deplasarea benzilor, apariția de noi benzi, dispariția și multiplicarea anumitor benzi (vezi Fig. 3.5). De exemplu, spectrele IR ale liganzilor liberi H_2L^3 și H_2L^4 posedă o bandă largă la aproximativ 3380 cm^{-1} atribuită grupei fenolice ν(OH). Această bandă nu dispare din spectrul IR al complecșilor **$[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]$** și **$[Mo_2O_2S_2(HL^4)_2]$**, în acord cu necoordinarea acestor grupări și în acord cu studiile anterioare [29].

Prezența grupei OH libere este confirmată și prin intermediul analizei ^1H RMN (vezi punctul 3.9). În cazul compușilor de coordinare, prezența clusterului $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ este confirmată de existența unei benzi puternice de absorbție în intervalul 960-950 cm^{-1} atribuită conform datelor din literatură pentru $Mo^{(V)}$=O [14, 20, 34] și o bandă largă în intervalul 480-470 cm^{-1} pentru Mo-(S)(S)-Mo [20].

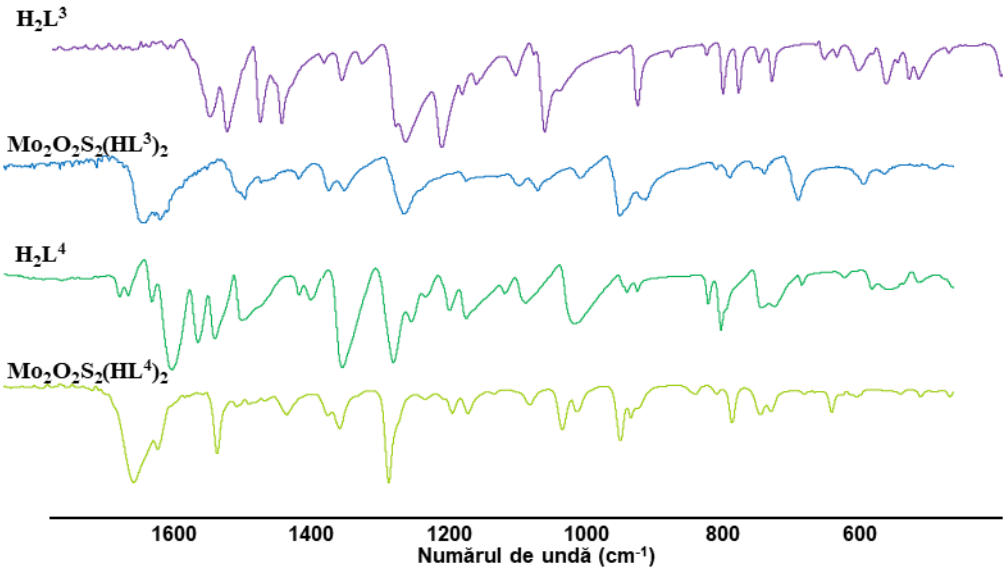


Fig. 3.5. Spectrele IR ale mono-tiosemicarbazonelor H_2L^3, H_2L^4 și compușilor $[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]$ și $[Mo_2O_2S_2(HL^4)_2]$

Analiza MALDI-TOF a compușilor $[Mo_2O_2S_2(H_nL^{1-5})_2]$, n = 0, 1

Toți compușii sintetizați au fost analizați prin analiza EDX și elementală (C, H, N, S, vezi partea experimentală). Rezultatele sunt în acord cu stoichiometria complecșilor $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$/Ligand = 1 : 2, fiind în acord cu datele anterioare raportate în teza de doctorat din 2019. Cu toate acestea, rezultate pot corespunde și unei stoichiometrii mai complexe (de exemplu 2 : 4). Analizele MALDI-TOF efectuate la Institutul de Chimie a Substanțelor Naturale, CNRS din Gif-sur-Yvette, Franța, în colaborare cu domnul Vincent Guérineau (vezi 2.1) fac posibilă determinarea fără ambiguitate a stoichiometriei combinațiilor coordinative. Pentru a compara spectrul obținut experimental cu spectrul teoretic se folosește programul IsoPro3.

De exemplu, spectrul masic al **$[Mo_2O_2S_2(L^2)_2]$** sau **$[Mo_2O_2S_2(C_{10}H_{12}N_3S)_2]$** și spectrul simulat sunt prezentate în Fig. 3.6. Acest complex, ca și ceilalți compuși ai Mo, este neutru. Prin analiza MALDI-TOF vom observa vârfuri asociate speciilor monocationice formate în timpul experimentului prin combinarea cu un proton H^+ sau un cation de Na^+ adăugat în matrice. Astfel, pentru complexul **$[Mo_2O_2S_2(L^2)_2]$** cu masa Mm = 700.59 g/mol, observăm în spectrul MALDI-TOF o masă izotopică centrată la valoarea m/z = 701.6 corespunzând perfect speciilor așteptate asociate cu un H^+ (notat $[M+H]^+$). Rezultatele experimentale confirmă prezența unui vârf m/z la 701.9 (vezi Fig. 3.6). Masivul izotopic confirmă formarea unei specii monoîncărcate, iar simularea masivului folosind software-ul Isopro3 confirmă fără echivoc că masa observată corespunde speciei așteptate cu doi atomi de Mo.

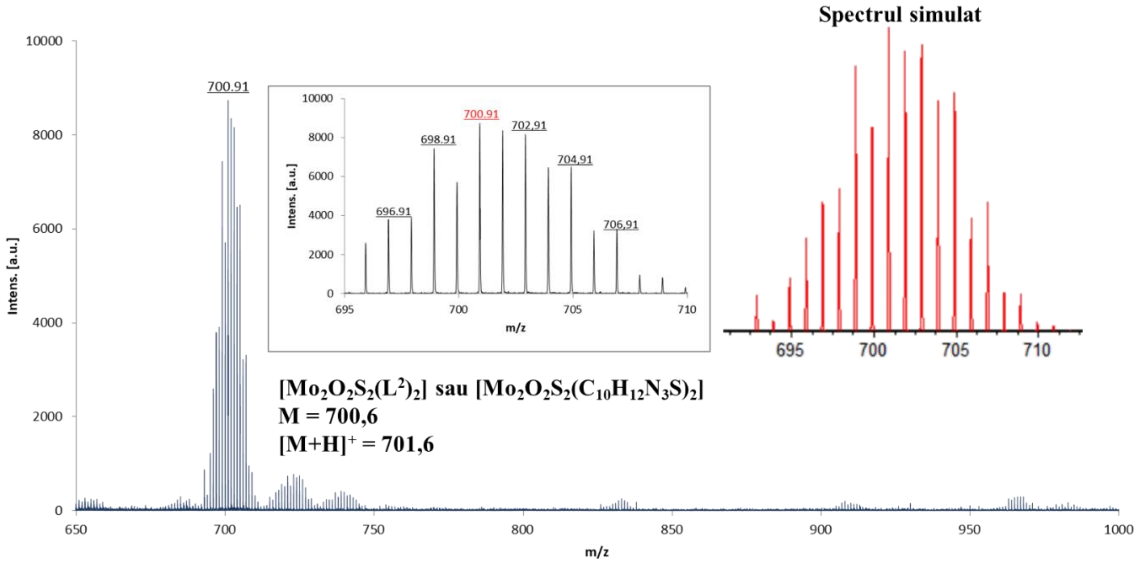


Fig. 3.6. Spectrul de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(C_{10}H_{12}N_3S)_2]$

Rezultate similare se obțin pentru ceilalți 4 compuși în baza $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ și mono-tiosemicarbazone.

Tabelul de mai jos grupează rezultatele MALDI-TOF obținute pentru cei 5 compuși sintetizați și datele ESI-MS pentru liganzi (în mod pozitiv, în CH_3CN 10^{-4} M), spectrele experimentale sunt atașate în Anexe (Fig. A2.1-A2.9).

Rezultatele MALDI-TOF demonstrează că sunt prezente doar speciile monomerice. Stoichiometria combinațiilor coordinative este de 1 : 2 și formulele moleculare sunt în acord cu celelalte analize.

Tabelul 3.1. Rezultatele ESI-MS ale liganzilor și MALDI-TOF ale compușilor $[Mo_2O_2S_2(H_nL^{1-5})_2]$

Produs	Exp. m/z	Ion molecular	Calc. m/z
HL^1	222.1	$[C_{11}H_{15}N_3S]+H^+$	222.3
HL^2	208.0	$[C_{10}H_{13}N_3S]+H^+$	208.3
H_2L^3	240.0	$[C_{10}H_{13}N_3SO_2]+H^+$	240.3
H_2L^4	240.0	$[C_{10}H_{13}N_3SO_2]+H^+$	240.3
HL^5	361.1	$[C_{21}H_{20}N_4S]+H^+$	361.4
$[Mo_2O_2S_2(L^1)_2]$	729.9	$[Mo_2O_2S_2(C_{11}H_{14}N_3S)_2+H]^+$	729.6
	751.9	$[Mo_2O_2S_2(C_{11}H_{14}N_3S)_2+Na]^+$	751.6
$[Mo_2O_2S_2(L^2)_2]$	701.9	$[Mo_2O_2S_2(C_{10}H_{12}N_3S)_2+H]^+$	701.6
	723.9	$[Mo_2O_2S_2(C_{10}H_{12}N_3S)_2+Na]^+$	723.6
$[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]$	765.8	$[Mo_2O_2S_2(C_{10}H_{12}N_3SO_2)_2+H]^+$	765.6
	787.8	$[Mo_2O_2S_2(C_{10}H_{12}N_3SO_2)_2+Na]^+$	787.6
$[Mo_2O_2S_2(HL^4)_2]$	765.8	$[Mo_2O_2S_2(C_{10}H_{12}N_3SO_2)_2+H]^+$	765.6
	787.8	$[Mo_2O_2S_2(C_{10}H_{12}N_3SO_2)_2+Na]^+$	787.6
$[Mo_2O_2S_2(L^5)_2]$	1007.9	$[Mo_2O_2S_2(C_{21}H_{19}N_4S)_2+H]^+$	1007.9
	1029.9	$[Mo_2O_2S_2(C_{21}H_{19}N_4S)_2+Na]^+$	1029.9

Structura compușilor: Difracția cu raze X

Conform rezultatelor raportate în 2019, analizelor elementale, studiului deplasărilor benzilor în spectrele infraroșu și analizelor MALDI-TOF, se poate presupune structura probabilă (vezi Fig. 3.7) a compușilor sintetizați.

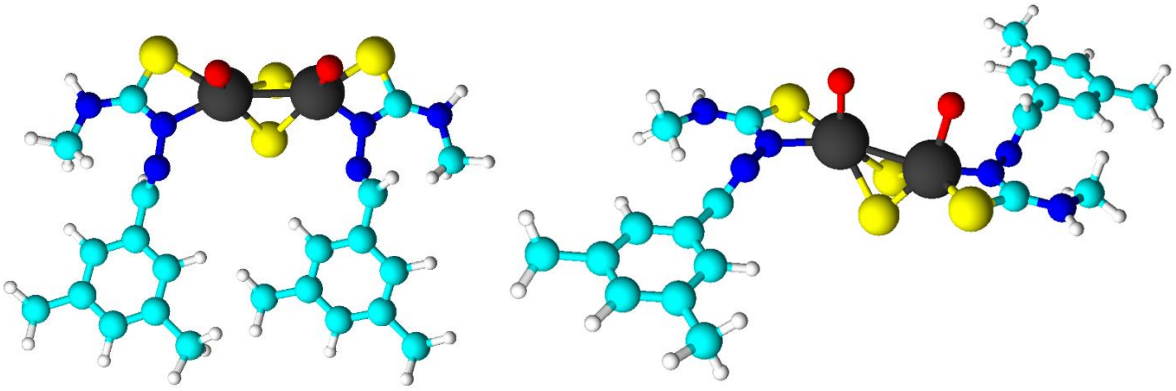


Fig. 3.7. Structura probabilă a complexului (*cis*- sau *trans*-)[$Mo_2O_2S_2(L^1)_2$]

Rezultatele analizei elementale, MALDI-TOF și EDX au demonstrat că toate combinațiile coordinative sintetizate posedă o stoichiometrie de 1 : 2 ($[Mo_2O_2S_2]^{2+}$/Ligand). Prin urmare, s-a obținut un compus binuclear format dintr-un fragment $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ și 2 molecule de monotisemicarbazonă. Pentru unul dintre cei cinci compuși au fost obținute mocristale, iar datele cristalografice sunt atașate în anexe, tabelul A.1.

Tiosemicarbazonele sunt liganzi organici care, conform literaturii de specialitate, au 3 sau 4 atomi donori capabili să coordineze la atomul central: (a) prin intermediul atomului de N iminic -CH=**N**-, (b) prin azotul hidrazinic =N-**N**H-CS (forma tionică) sau N azometinic =N-**N**=CSH (forma de tiol), (c) prin intermediul atomului de sulf tiolic -**S**H sau tionic C=**S** și (d) prin O fenolic.

Analiza cu raze X a compusului **[$Mo_2O_2S_2(HL^3)_2$]** (vezi Fig. 3.8) a demonstrat că monotiosemicarbazona **H_2L^3** se comportă ca un ligand bidentat, monodeprotonat. Conform analizelor precedente, se obține un complex cu stoichiometria de 1 : 2, cu liganzii în configurația *trans*. Fiecare atom de Mo(V) este pentacoordinat și are o geometrie piramidală distorsionată, baza pătrată. Fiecare ligand formează un ciclu din 4 atomi cu Mo, prin S tiolic și N azometinic, unde distanța Mo-S este de 2.441 Å, iar Mo-N este de 2.136 Å. Sfera de coordinare a atomilor de Mo este completată de un oxo ligand și de două sulfuri punte. Legătura Mo-Mo (d(Mo-Mo) = 2.831 Å) este menținută. În același timp, grupa fenolică OH a ligandului nu este implicată în coordinare. Acest tip de coordinare este mai puțin cunoscut în literatura de specialitate, deoarece tiosemicarbazona se coordinează în general la metalele 3d prin intermediul atomului de N iminic, de S tiolic sau tionic și atomul de O fenolic [28]. Același mod de coordinare este observat și în

cazul compușilor ai Mo^{VI}[7, 81], care sunt mai bine cunoscuți spre deosebire de combinațiile coordinative ai Mo^{V}.

Deprotonarea ligandului este confirmată de distanța C-S (1.745 Å), care în cazul complexului este mai mare decât în cazul ligandului liber (C=S este 1.700 Å).

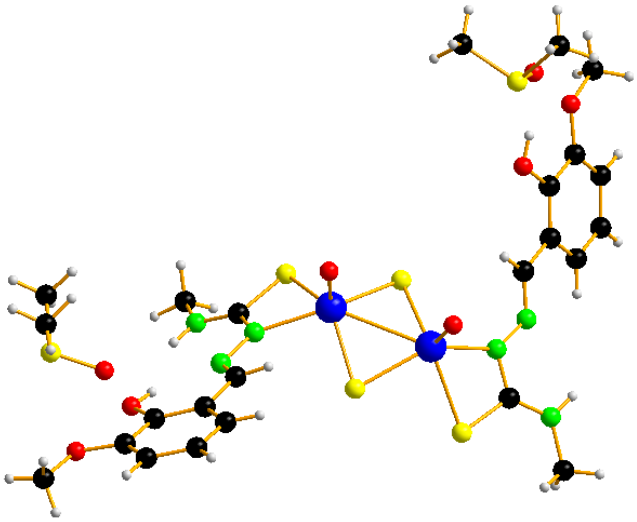


Fig. 3.8. Structura moleculară a complexului $[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]\cdot 2DMSO$

3.2 Studiul spectrelor ^{1}H RMN

Analiza RMN este o metodă de determinare a structurii ligandului și a combinațiilor coordinative în baza $[Mo^{V}_2O_2S_2]^{2+}$, care sunt diamagnetice datorită formării legăturii Mo-Mo. În urma complexării, spectrul ^{1}H RMN al ligandului suferă modificări prin deplasarea și/sau dispariția anumitor semnale (NH), prin deprotonarea mono-tiosemicarbazonei. Astfel, putem determina dacă utilizarea mono-tiosemicarbazonelor cu grupări mai aglomerate contribuie la rezolvarea problemei prezenței a 2 izomeri de geometrie, raportată de A. Fuior în teza sa de doctorat (vezi Fig. 3.2).

Studiul RMN în soluție a demonstrat că utilizarea mono-tiosemicarbazonelor $HL^{1\text{-}2,5}$ și $H_2L^{3\text{-}4}$ nu a rezolvat problema prezenței a doi izomeri de geometrie (*cis*- și *trans*-), deoarece fiecare semnal este dublat, după cum se poate observa în Fig. 3.9 și 3.10, în cazul liganzilor H_2L^3 și HL^5 (cel mai aglomerat) și complecșii respectivi. În baza studiilor anterioare, se poate presupune cu încredere că cele două specii observate în soluție corespund unui amestec de compuși 1 : 2 ($[Mo_2O_2S_2]^{2+}$/Ligand) cu configurația *cis* sau *trans* pentru cei doi liganzi coordinați. Toate spectrele ^{1}H RMN pentru ceilalți 3 compuși de coordinare sunt atașate în anexe (vezi Fig. A4.1 – A4.3).

Din datele RMN a fost stabilit raportul de izomeri, de exemplu în cazul **$[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]$**, este de 71 : 29. Nu a fost posibil să se determine care semnale corespund izomerului *cis* și care

corespund izomerului *trans*. Rezultatele RMN au reprezentat că gruparea fenolică OH rămâne liberă și nu se coordinează la fragmentul $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ (vezi Fig. 3.9).

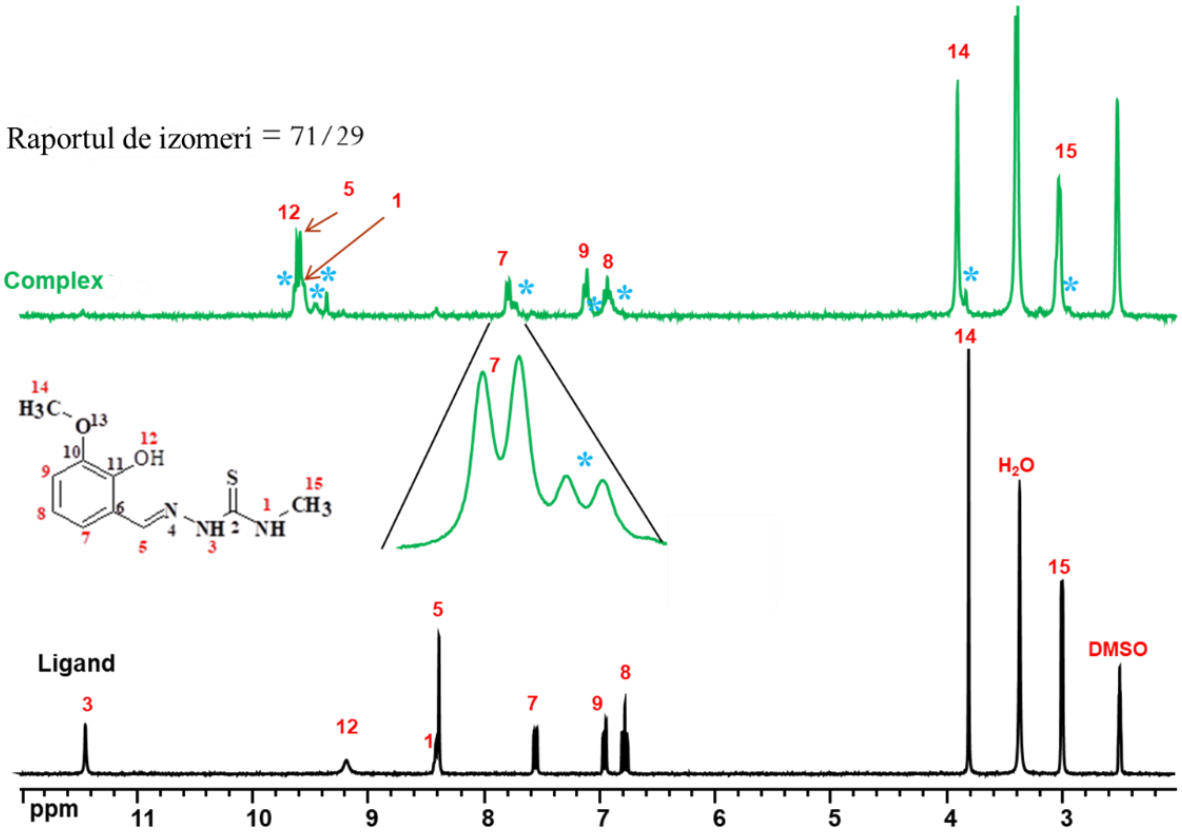


Fig. 3.9. 300 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^3 (negru) și complexului $[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]$ (verde). Pentru complex, atribuirile în roșu corespund izomerului de 71%, în timp ce atribuirile în * corespund izomerului de 29%.

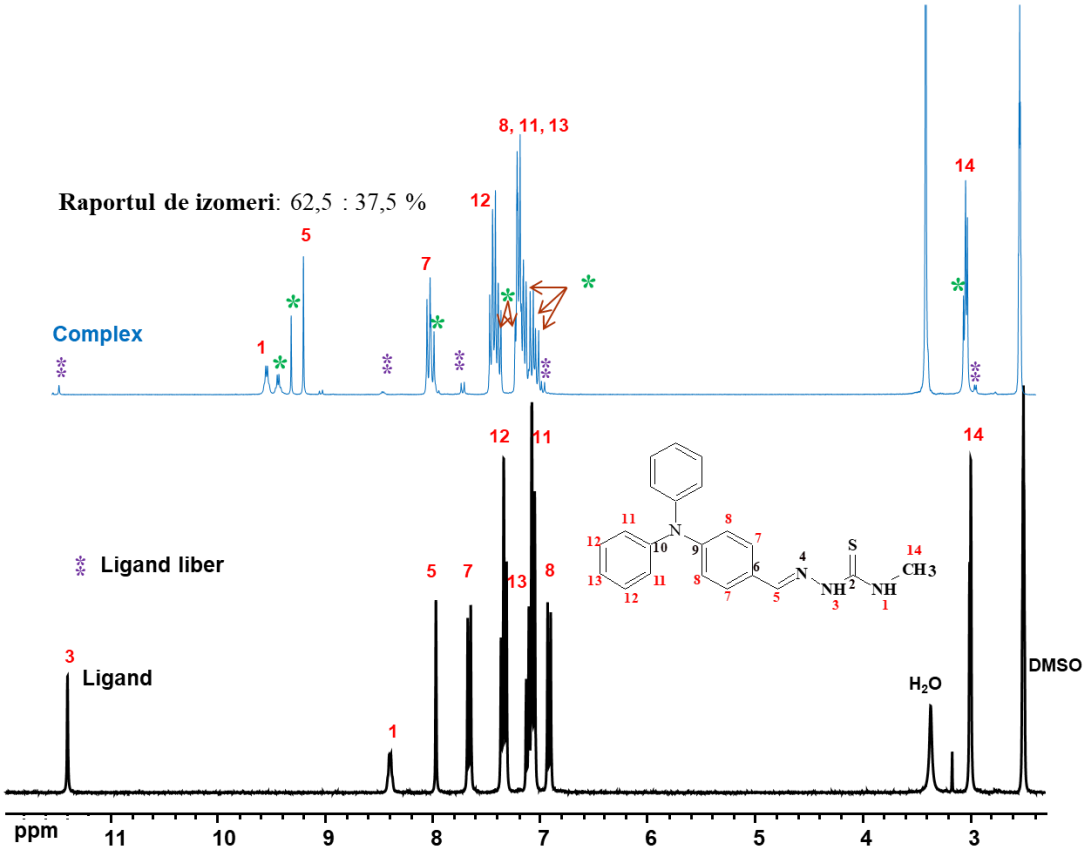


Fig. 3.10. 300 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului HL^5 (negru) și complexului [Mo$_2$O$_2$S$_2$(L^5)$_2$] (albastru). Pentru complex, atribuirile în roșu corespund izomerului de 62.5 %, în timp ce atribuirile în * corespund izomerului de 37.5 % și atribuirile în ** ligandului liber.

3.3 Concluzii

1. În baza mono-tiosemicarbazonelor **H$_n$L$^{1-5}$** (n = 1, 2) au fost sintetizați 5 noi compuși de coordinare, cu formula moleculară **[Mo$_2$O$_2$S$_2$(H$_n$L$^{1-5}$)$_2$]** (n = 0, 1), combinații binucleare, care conțin doi atomi centrali de Mo^{V} și două mono-tiosemicarbazone.
2. Utilizarea tiosemicarbazonelor mai aglomerate nu a contribuit la izolarea unui singur complex izomeric pur. Mereu este prezent un amestec de izomeri, precum s-a relatat anterior în literatură.
3. Pentru a determina puritatea, structura și compoziția compușilor au fost aplicate mai multe tehnici de studiu: analiza IR cu care a fost stabilită prezența sau dispariția anumitor grupări funcționale; EDX – raportul elementelor Mo și S; MALDI-TOF – compoziția și stoichiometria compușilor; CHNS – compoziția; analiza RMN – prezența a doi izomeri și prin intermediul difracției cu raze X – structura și modul de coordinare a ligandului.

4. Coordinarea mono-tiosemicarbazonelor are loc prin intermediul atomului de N azometinic și atomul de sulf tiolic deprotonat, comportându-se ca un ligand bidentat, monodeprotonat, iar gruparea fenolică OH rămâne liberă, cînd mono-tiosemicarbazona posedă o grupă funcțională fenol.

4. COMBINAȚII COORDINATIVE CU BIS-TIOSEMICARBAZONE

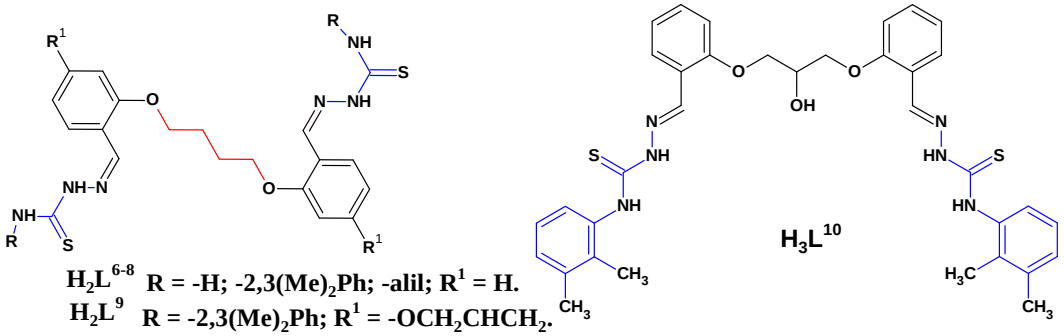
Prima strategie de utilizare a mono-tiosemicarbazonei mai aglomerate nu a contribuit la obținerea unui compus izomeric pur. O altă strategie constă în: sinteza compușilor de Mo cu bis-tiosemicarbazone simetrice. Această strategie de conectare a două tiosemicarbazone împreună ar contribui în mod clar ca liganzii să fie de aceeași parte în complecși și, prin urmare, să obținem doar un singur izomer. În această lucrare de doctorat au fost dezvoltate și studiate 3 familii de liganzi.

În acest capitol, vor fi studiate primele două tipuri de bis-tiosemicarbazone simetrice și complecșii lor în baza $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ în funcție de faptul dacă distanțierul dintre cele două brațe este flexibil (**H_2L^{6-9}** și **H_3L^{10}**, vezi Fig. 4.1) sau rigid (**H_2L^{11-14}**).

În al doilea rând, adăugarea unei grupe -OH la distanțierul rigid face posibilă formarea celei de-a treia familii de bis-tiosemicarbazone (**H_3L^{15-20}**, vezi Fig. 4.15). Vor fi studiați compușii de $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ și de Cu^{2+}.

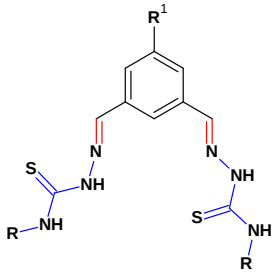
În acest capitol vor fi descrise și discutate sintezele și caracterizările tuturor bis-tiosemicarbazonelor și complecșilor sintetizați. Proprietățile biologice vor fi discutate în capitolul următor.

4.1 Complecși ai $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ cu bis-tiosemicarbazone flexibile sau rigide



H_2L^{6-8} **R = -H; -2,3(Me)$_2$Ph; -alil; R^1 = H.**
H_2L^{9} **R = -2,3(Me)$_2$Ph; R^1 = -OCH$_2$CHCH$_2$.**

H_3L^{10}



H_2L^{11-13} **R = -H; -Me; -2,3(Me)$_2$Ph; R^1 = *terț*-butil.**
H_2L^{14} **R = -Me; R^1 = H.**

Fig. 4.1. Structurile bis-tiosemicarbazonelor flexibile (H_2L^{6-9} și H_3L^{10}) și rigide (H_2L^{11-14}) sintetizate

Sinteza

Sinteza compușilor în baza $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ cu bis-tiosemicarbazone flexibile sau rigide a fost efectuată în conformitate cu protocolul descris anterior în subcapitolul 2.3. Precursorul de Mo este sintetizat folosind metoda raportată în literatura de specialitate [80]. La soluția care conține 0.833 mmol de ligand (vezi Fig. 4.1) în 40 mL de DMF sau DMSO se adaugă picătură cu picătură soluția apoasă de precursor $K_{2-x}(NMe_4)_x[I_2MB_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{10}(H_2O)_5]\cdot 20H_2O$ (0.833 mmol). După câteva minute, se observă formarea unui produs de culoare galbenă. Amestecul se agită timp de o oră la 80 – 90˚C. După răcire la temperatura ambiantă, soluția se lasă să se evapore parțial pentru obținerea precipitatului sau cristalelor. Produsul este filtrat și spălat cu etanol, eter dietilic și uscat sub vid.

4.1.1 Studiul în fază solidă al bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide și al complecșilor de Mo(V) în baza acestora

Studiul spectrelor în infraroșu

Analizând spectrul compușilor de coordinare, se poate observa apariția benzilor de absorbție în intervalul numerelor de undă 960-950 cm^{-1} care, conform datelor din literatura de specialitate, corespund Mo = O și benzilor de absorbție din intervalul numerelor de undă 480-470 cm^{-1} caracteristice pentru Mo-(S)(S)-Mo (vezi Fig. 4.2 și Fig. A5.1-A5.2) [20]. Iar în cazul spectrelor bis-tiosemicarbazonelor, in intervalul numerelor de unda 3500 - 3300 cm^{-1} sunt prezente benzi puternice caracteristice grupelor NH_2 sau NH, iar in regiunea de aproximativ 1600 cm^{-1} se observa benzi foarte puternice ce corespund v(C=N). Aceste benzi sunt identificate și în spectrele compușilor.

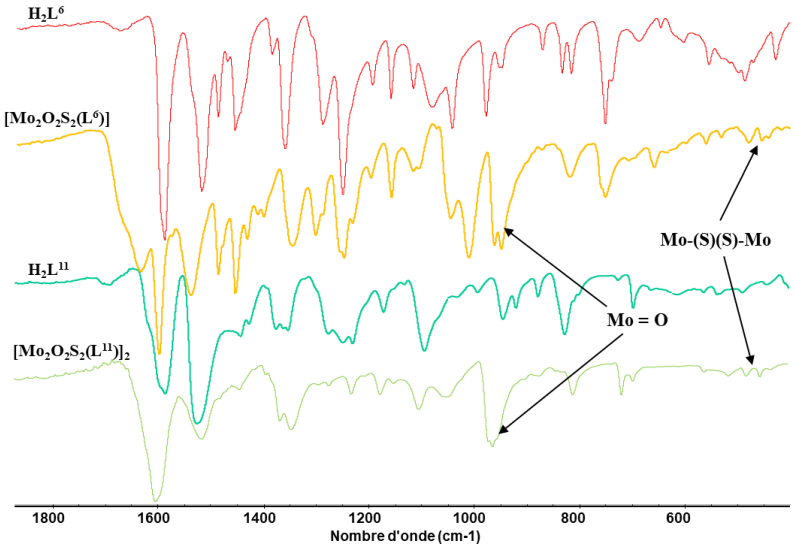


Fig. 4.2. Spectrele IR ale bis-tiosemicarbazonelor H_2L^6, H_2L^{11} și compușilor $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$ și $[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$

Analiza MALDI-TOF a complecșilor în baza bis-tiosemicarbazonelor

Pentru a determina compoziția combinațiilor sintetizate a fost aplicată analiza MALDI-TOF. Rezultatele obținute pentru un complex sintetizat cu un ligand flexibil și un ligand rigid sunt prezentate în Fig. 4.3. Celelalte spectre sunt atașate în anexe. În toate cazurile, combinațiile obținute sunt compuși neutri și spectrele MALDI înregistrate în mod pozitiv fac posibilă caracterizarea speciilor monocationice prin asociere fie cu un proton H^+, fie cu un sodiu Na^+.

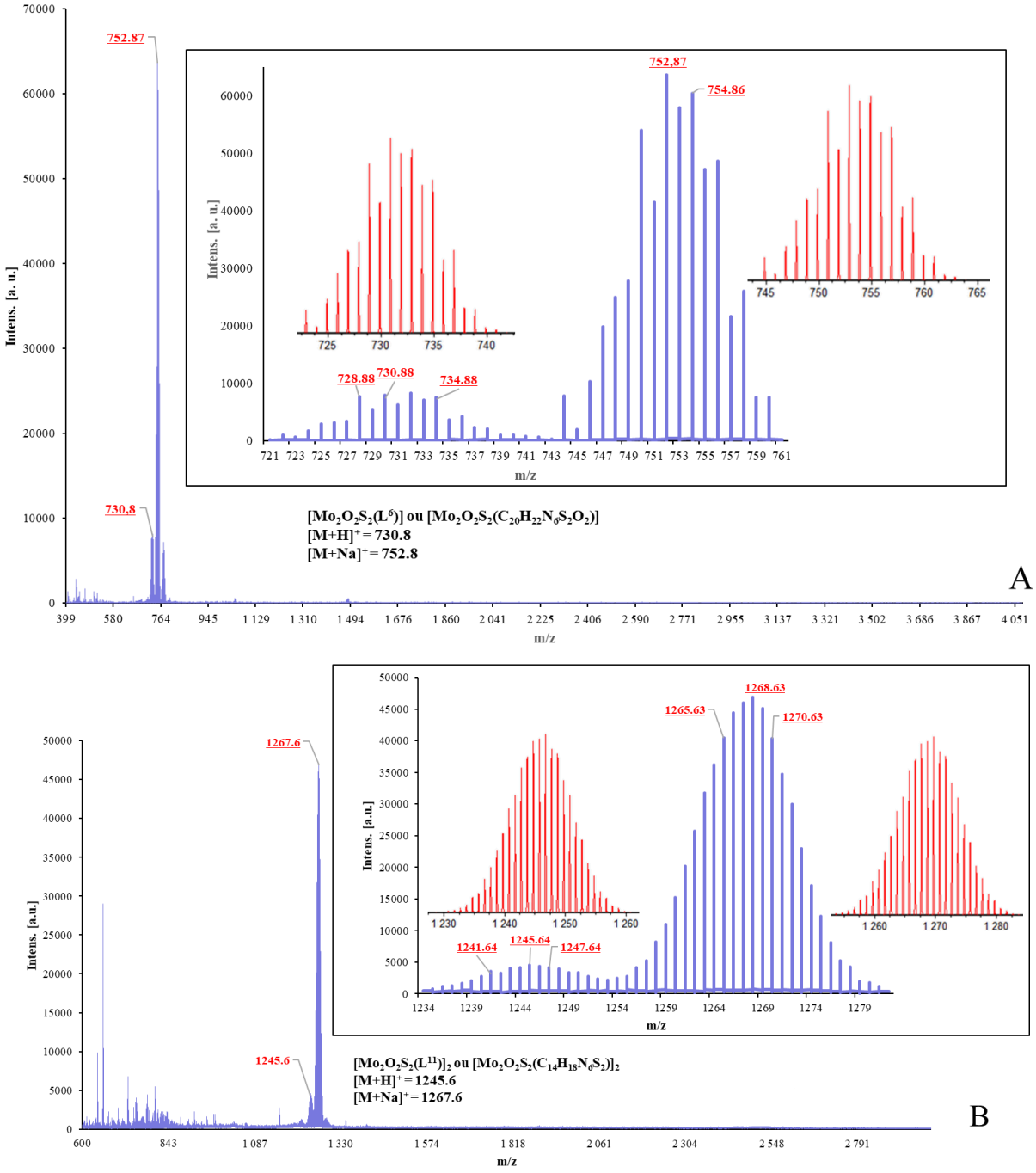


Fig. 4.3. Spectrul de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$ (A) și $[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$ (B). Spectrele roșii sunt simulate de IsoPro3.

În cazul bis-tiosemicarbazonelor flexibile, spectrele MALDI-TOF prezintă formarea unor specii cu stoichiometria $Mo_2O_2S_2$: Ligand = 1 : 1 (așa numitele specii „monomer"). Spectrele calculate cu Isopro3 corespund perfect spectrelor experimentale (Fig. 4.3 A pentru complexul **[$Mo_2O_2S_2(L^6)$]**). În cazul complecşilor obţinuţi cu bis-tiosemicarbazone care posedă un distanţier rigid (Fig. 4.3 B), spectrul compusului **[$Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$** prezintă formarea unor specii cu masă mai mare, cu o masă izotopică mai complexă și extinsă. Aceste specii sunt identificate ca specii cu stoichiometria $Mo_2O_2S_2$: Ligand = 2 : 2 (așa-numitele specii „dimer"). După cum este prezentat în tabelul 4.1, rezultatele sunt similare pentru toți complecșii sintetizați cu liganzii flexibili și pentru combinațiile coordinative obținute cu liganzii rigizi: bis-tiosemicarbazonele flexibile conduc la specii monomerice cu stoichiometria de 1 : 1, în timp ce bis-tiosemicarbazonele rigide conduc la specii dimerice cu stoichiometria de 2 : 2.

Toate spectrele MALDI-TOF pentru celelalte combinații coordinative sunt atașate în anexe (Fig. A6.1– A6.7).

Tabelul 4.1. Rezultatele MALDI-TOF ale complecșilor în baza bis-tiosemicarbazonelor

Complex	Exp. m/z	Ion molecular	Calc. m/z
[$Mo_2O_2S_2(L^6)$]	730.8	$[Mo_2O_2S_2(C_{20}H_{22}N_6S_2O_2)+H]^+$	731.5
	752.8	$[Mo_2O_2S_2(C_{20}H_{22}N_6S_2O_2)+Na]^+$	753.5
[$Mo_2O_2S_2(L^7)$]	939.0	$[Mo_2O_2S_2(C_{36}H_{38}N_6S_2O_2)+H]^+$	939.8
	961.9	$[Mo_2O_2S_2(C_{36}H_{38}N_6S_2O_2)+Na]^+$	961.8
[$Mo_2O_2S_2(L^8)$]	811.9	$[Mo_2O_2S_2(C_{26}H_{30}N_6S_2O_2)+H]^+$	811.7
	833.9	$[Mo_2O_2S_2(C_{26}H_{30}N_6S_2O_2)+Na]^+$	833.6
[$Mo_2O_2S_2(L^9)$]	1052.0	$[Mo_2O_2S_2(C_{42}H_{46}N_6S_2O_4)+H]^+$	1052.0
	1074.0	$[Mo_2O_2S_2(C_{42}H_{46}N_6S_2O_4)+Na]^+$	1074.0
[$Mo_2O_2S_2(HL^{10})$]	941.9	$[Mo_2O_2S_2(C_{35}H_{36}N_6S_2O_3)+H]^+$	941.8
	963.9	$[Mo_2O_2S_2(C_{35}H_{36}N_6S_2O_3)+Na]^+$	963.8
[$Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$	1245.6	$[(Mo_2O_2S_2(C_{14}H_{18}N_6S_2))_2+H]^+$	1245.9
	1267.6	$[(Mo_2O_2S_2(C_{14}H_{18}N_6S_2))_2+Na]^+$	1267.9
[$Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$	1302.7	$[(Mo_2O_2S_2(C_{16}H_{22}N_6S_2))_2+H]^+$	1302.0
	1324.7	$[(Mo_2O_2S_2(C_{16}H_{22}N_6S_2))_2+Na]^+$	1324.0
[$Mo_2O_2S_2(L^{13})]_2$	1662.9	$[(Mo_2O_2S_2(C_{30}H_{34}N_6S_2))_2+H]^+$	1662.5
	1684.9	$[(Mo_2O_2S_2(C_{30}H_{34}N_6S_2))_2+Na]^+$	1684.5
[$Mo_2O_2S_2(L^{14})]_2$	1189.6	$[(Mo_2O_2S_2(C_{12}H_{14}N_6S_2))_2+H]^+$	1189.8
	1211.6	$[(Mo_2O_2S_2(C_{12}H_{14}N_6S_2))_2+Na]^+$	1211.8

Aceste rezultate MALDI-TOF sunt perfect în concordanță cu analizele elementale și cu analizele EDX ale acestor compuși.

Difracția cu raze X

Bis-tiosemicarbazonele sunt liganzi organici care, conform literaturii de specialitate, au 4, 5 sau 6 atomi donori capabili să se coordineze la atomul central: (a) prin azot iminic -CH=**N**-, (b)

prin azot hidrazinic =N-**N**H-CS (forma tionică) sau azometinic =N-**N**=CSH (forma tiolică) și (c) prin intermediul atomului de sulf tiol -**S**H sau tionic C=**S**.

Am reușit să cristalizăm majoritatea compușilor sintetizați. Au fost obținute monocristale pentru combinațiile coordinative în baza bis-tiosemicarbazonelor flexibile **H_2L^6**, **H_2L^7**, **H_2L^8** și **H_3L^{10}** și în baza liganzilor rigizi **H_2L^{11}**, **H_2L^{12}** și **H_2L^{13}**. Datele cristalografice sunt grupate în tabelele A7.1-A7.3 din anexe.

Structurile compușilor cu liganzi flexibili

După cum se observă în Fig. 4.4, cele 4 structuri moleculare ale compușilor sintetizați cu $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ și bis-tiosemicarbazone flexibile sunt similare și în acord cu studiul anterior MALDI-TOF: 1 cluster $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ pentru 1 ligand.

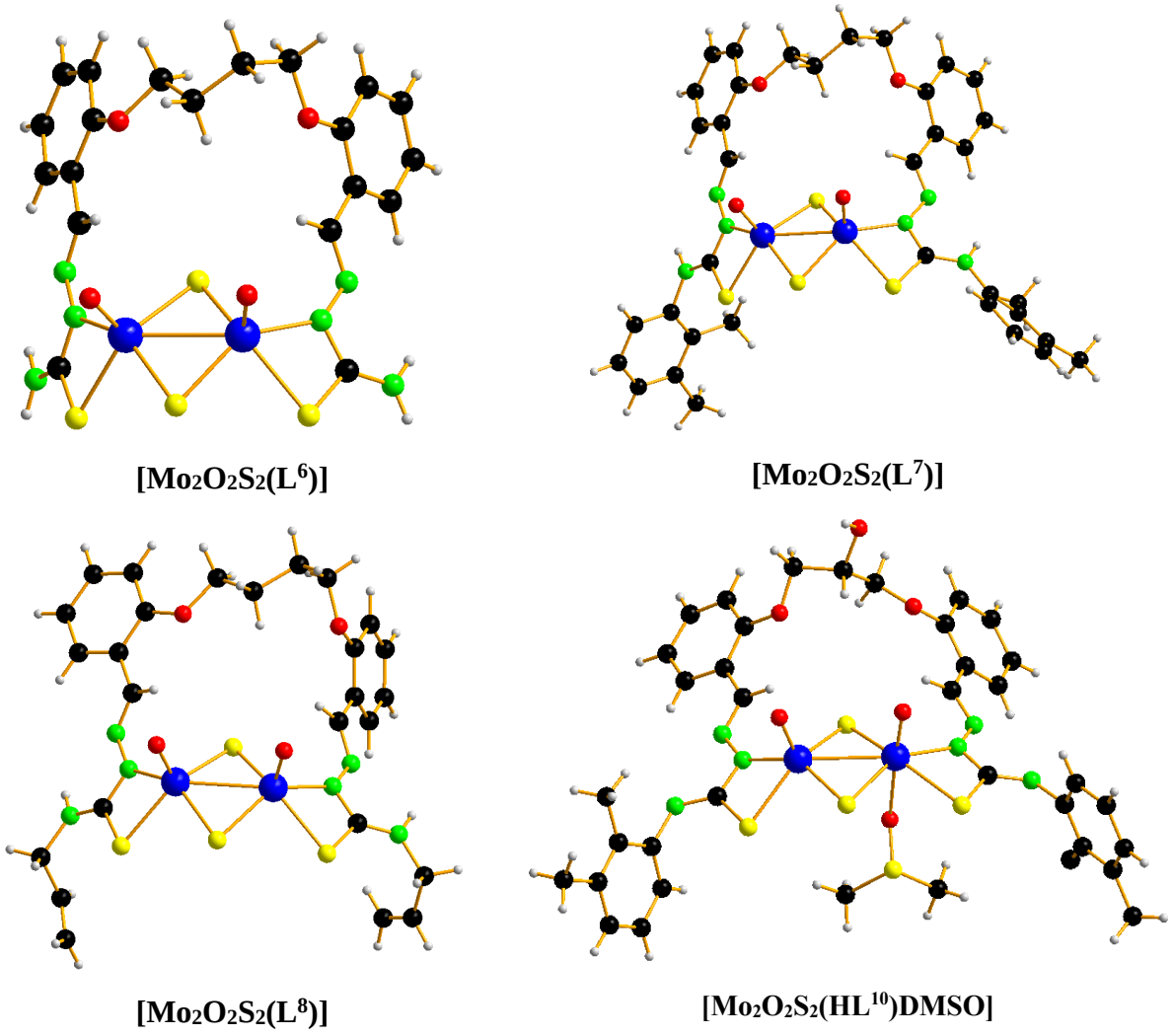


Fig. 4.4. Structurile moleculare ale compușilor sintetizați cu liganzi flexibili: $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$, $[Mo_2O_2S_2(L^7)]$, $[Mo_2O_2S_2(L^8)]$ și $[Mo_2O_2S_2(HL^{10})DMSO]$

Analiza cu raze X a compusului **[$Mo_2O_2S_2(L^6)$]**, **[$Mo_2O_2S_2(L^7)$]**, **[$Mo_2O_2S_2(L^8)$]** și **[$Mo_2O_2S_2(HL^{10})$]** (vezi Fig. 4.4) a demonstrat că bis-tiosemicarbazona se comportă ca un ligand tetradentat și dubludeprotonat. Fiecare braț al ligandului formează un ciclu din 4 atomi cu un Mo din clusterul $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$. Coordinarea se efectuează prin intermediul atomului de S tiolic și atomul de N azometinic. Acest tip de coordinare este mai puțin cunoscut în literatura de specialitate, deoarece bis-tiosemicarbazona se coordinează în general la metalele 3d prin atomul de N iminic, prin S tiolic sau tionic și prin atomul de O fenolic [28]. Același mod de coordinare este caracteristic și pentru combinațiile coordinative ale Mo^{VI} [7, 81]. Deprotonarea bis-tiosemicarbazonei este confirmată prin distanța C-S (1.742 Å), care în cazul complexului este mai mare decât în cazul ligandului liber (vezi Tabelul 4.2). Atomii de Mo(V) sunt într-o geometrie piramidală distorsionată, baza pătrată. Sferele de coordinare ale fiecărui Mo sunt completate de un ligand oxo și doi liganzi sulfuri de legătură. Distanțele Mo-Mo sunt caracteristice legăturii Mo-Mo. În cele din urmă, se poate observa că natura substituenților din ligand nu afectează natura complecșilor formați.

Tableau 4.2. Lungimea legăturilor chimice a compușilor și ligandului H_2L^6

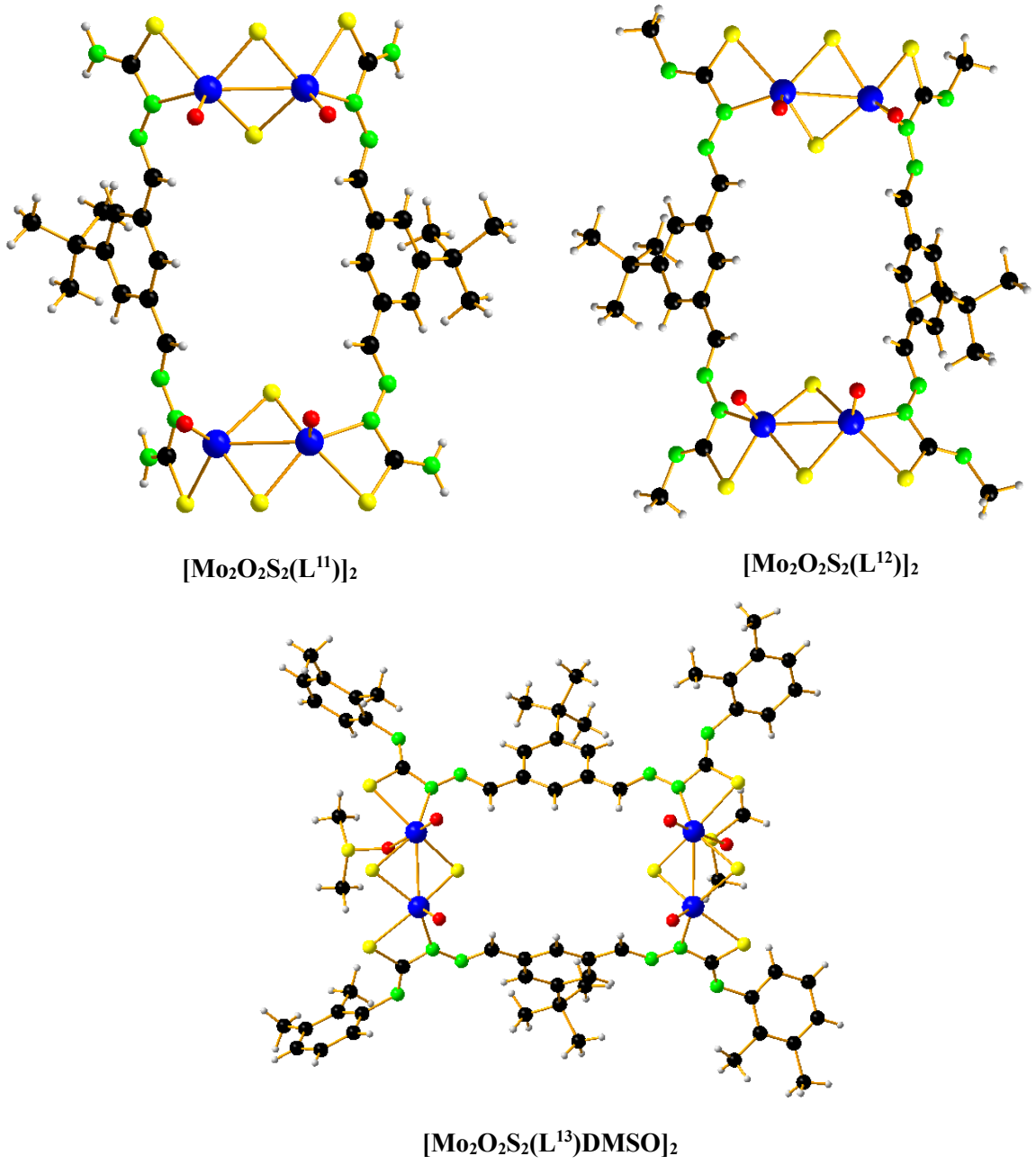
Ligand liber	**Lungimea legăturii (Å)**					**Complecși**
	C=S	C-S	Mo-S	Mo-N	Mo-Mo	
H_2L^6	1.701	1.742	2.450	2.127	2.845	$[Mo_2O_2S_2(L^6)]$
		1.745	2.457	2.142	2.827	$[Mo_2O_2S_2(L^7)]$
		1.746	2.472	2.130	2.844	$[Mo_2O_2S_2(L^8)]$
		1.754	2.451	2.182	2.829	$[Mo_2O_2S_2(HL^{10})]$

Structurile compușilor cu liganzi rigizi

Conform rezultatelor analizei cu raze X (Fig. 4.5), cele 3 structuri moleculare ale compușilor sintetizați cu $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ și bis-tiosemicarbazone rigide, sunt similare și în acord cu datele anterioare MALDI-TOF: 2 clusteri $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ pentru 2 liganzi.

În cazul compușilor **[$Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$**, **[$Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$** și **[$Mo_2O_2S_2(L^{13})]_2$** (vezi Fig. 4.5) bis-tiosemicarbazonele **$H_2L^{11\text{-}13}$** se comportă ca un ligand tetradentat și dubludeprotonat (vezi Tabelul 4.3). Un braț al bis-tiosemicarbazonei se leagă de un atom de Mo din clusterul $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ prin setul de atomi donori NS, care ocupă pozițiile de coordinare ecuatoriale ale molibdenului. Iar cel de-al doilea braț se coordinează la un atom de Mo din al doilea fragment $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$, ocupând de asemenea pozițiile ecuatoriale. Fiecare braț formează un ciclu din 4 atomi cu Mo, prin atomul de S tiolic și atomul de N azometinic. Pentru complecșii **[$Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$** și **[$Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$**

atomii de Mo(V) posedă geometria piramidă cu baza pătrată distorsionată. În cazul compusului **$[Mo_2O_2S_2(L^{13})]_2$**, atomul de Mo1 are și o legătură cu atomul de oxigen al unei molecule de DMSO, completând sfera de coordinare octaedrică distorsionată. În același timp, cel de-al doilea atom de Mo al aceluiași cluster nu își completează poziția apicală din cauza obstrucției sterice și posedă geometria piramidă distorsionată cu baza pătrată. Aceeași geometrie este observată și pentru al doilea cluster.



$[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$ **$[Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$**

$[Mo_2O_2S_2(L^{13})DMSO]_2$

Fig. 4.5. Structurile moleculare ale compușilor cu liganzi rigizi: $[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$, $[Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$ și $[Mo_2O_2S_2(L^{13})]_2$ 2DMSO

Tabelul 4.3. Lungimea legăturilor chimice a compușilor $[Mo_2O_2S_2(L^{11-13})]_2$

Lungimea legăturii (Å)				Composé
C-S	Mo-S	Mo-N	Mo-Mo	
1.742	2.458	2.138	2.844	$[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$
1.739	2.465	2.142	2.840	$[Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$
1.743	2.467	2.138	2.833	$[Mo_2O_2S_2(L^{13})]_2$

4.1.2 Studiul spectrelor RMN al bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide și al complecșilor de Mo(V) în baza acestor liganzi

Conform rezultatelor obținute în 2019 și din capitolul 3 s-a stabilit că pot fi mai multe specii în soluție. Prin urmare, studiile în soluție prin RMN sunt efectuate în DMSO. Experimentele 1D și 2D RMN au fost efectuate în colaborare cu Dr. Mohamed Haouas la Institutul Lavoisier din Versailles, UMR 8180 CNRS-UVSQ.

Spectrele RMN ale bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide și complecșilor de Mo sunt atașate în anexe: Fig. A8.1-A8.4 și Fig. A8.5–A8.7. Comparând spectrele ^1H ale liganzilor liberi și ale compușilor, este evident că în soluție există o singură specie de complex atât pentru combinațiile coordinative sintetizate cu bis-tiosemicarbazone flexibile (Fig. 4.6), cât și cu liganzii rigizi (Fig. 4.7). În toate cazurile compușilor, semnalele bis-tiosemicarbazonei libere se regăsesc cu o variație semnificativă a deplasărilor chimice, inclusiv se observă dispariția semnalului N**H** al azotului azometinic, fără dublarea semnalelor ca în cazul unui amestec de izomeri.

Prin urmare, spectrele complecșilor sunt în concordanță cu formarea unei singure forme de compus. În cazul complecșilor cu liganzi flexibili, aceștea sunt în acord cu o simetrie C_s în soluție și în acord cu structurile obținute prin RX. Pentru compușii sintetizați cu liganzii rigizi, simetria poate fi C_s sau C_{2v} în conformitate cu structurile RX. În ambele cazuri, cei doi liganzi sunt echivalenți și cele 2 brațe ale bis-tiosemicarbazonelor de asemenea, ceea ce oferă un număr destul de limitat de semnale RMN.

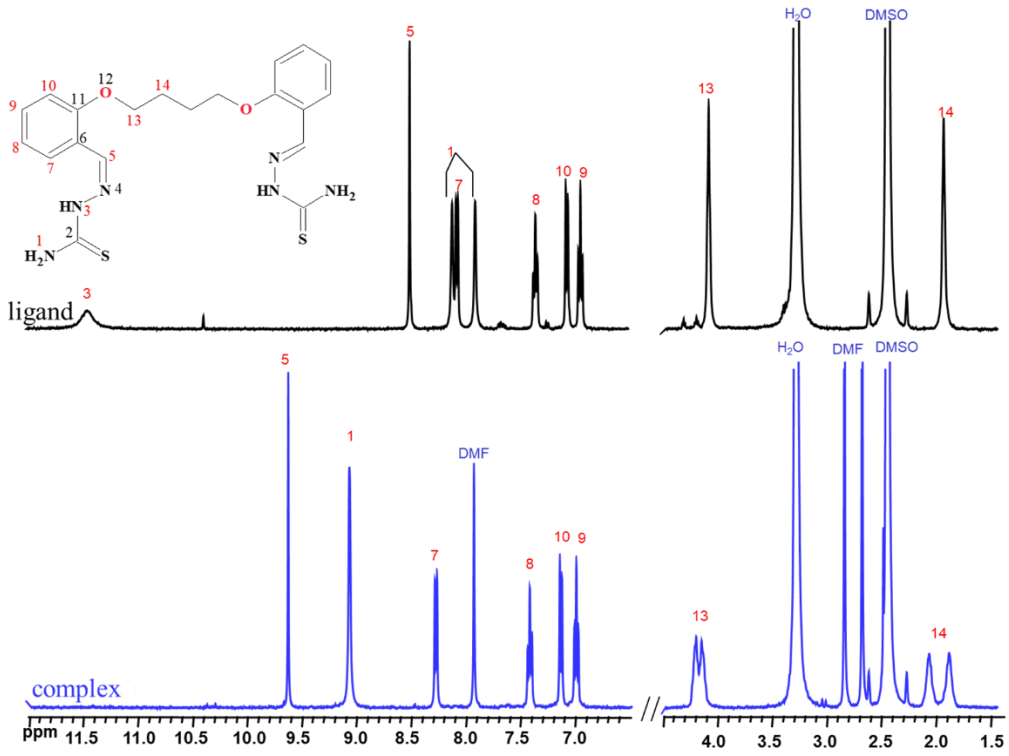


Fig. 4.6. 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^6 (negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$ (albastru)

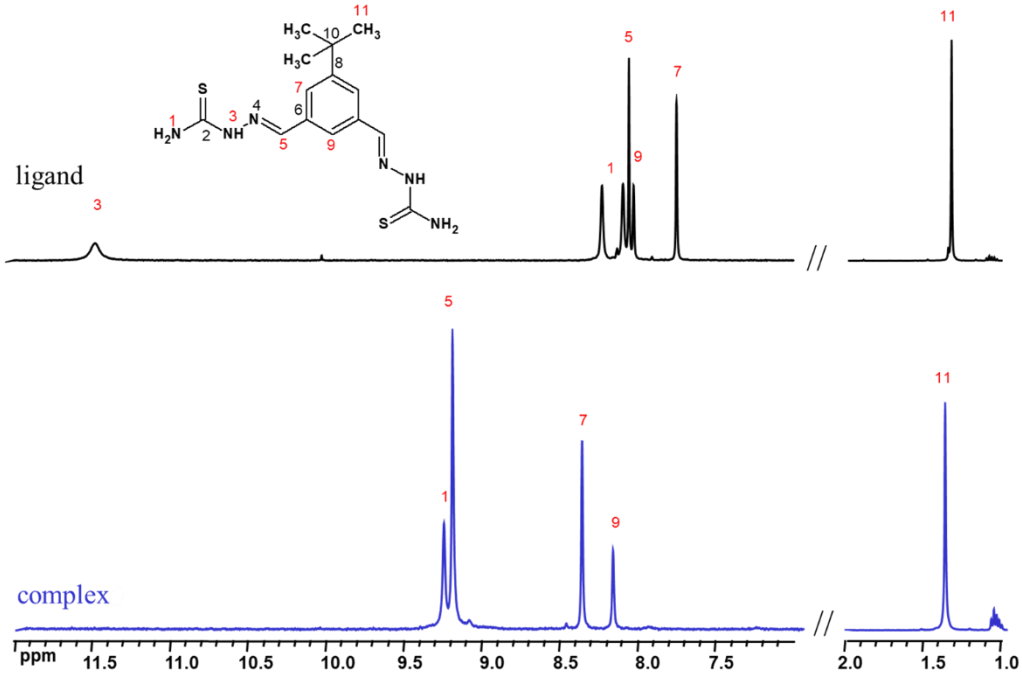


Fig. 4.7. 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^{11} (negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$ (albastru)

RMN ^1H DOSY

Pentru a finaliza studiu clasic ^1H, se efectuează analiza RMN de difuzie ^1H DOSY pentru bis-tiosemicarbazonele libere și complecșii în baza acestor liganzi. Această tehnică face posibilă determicarea coeficienților de difuzie ai speciilor, care vor fi cu atât mai mici cu cât specia este mai mare. DOSY face posibilă studierea amestecurilor, evidențierea prezenței amestecurilor de izomeri, evidențierea interacțiunilor supramoleculare dintre specii și permite, datorită relației Stokes-Einstein, revenirea la dimensiunea speciilor în soluție [82, 83].

Experimentele ^1H DOSY (vezi Fig. 4.8 - 4.9) demonstrează că pentru bis-tiosemicarbazone și complecși, toate semnalele (în afară de solvenți) posedă același coeficient de difuzie. Deoarece sunt puține semnale și suntem capabili să le interpretăm pe toate, putem concluziona că există într-adevăr o singură specie în soluție. Strategia de utilizare a liganzilor de bis-tiosemicarbazonă, prin urmare, este o strategie bună pentru a evita amestecurile de compuși. Mai mult, este clar că coeficienții de difuzie scad atunci când se formează combinațiile coordinative, fiind în acord cu speciile mai mari. Rezultatele DOSY pentru toți compușii sunt prezentate în Tabelul 4.4 și spectrele sunt anexate (Fig. A9.1–A9.7).

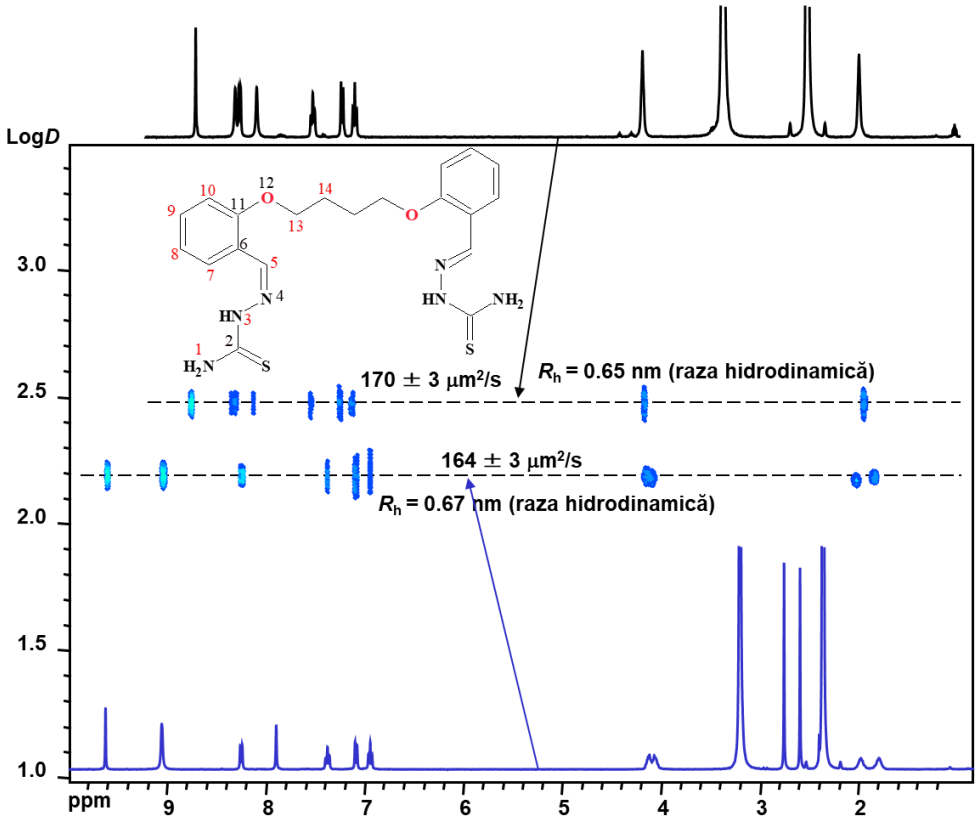


Fig. 4.8. Spectrele RMN ^1H DOSY (400 MHz, DMSO-d_6) ale ligandului H_2L^6 (negru) și $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$ (albastru)

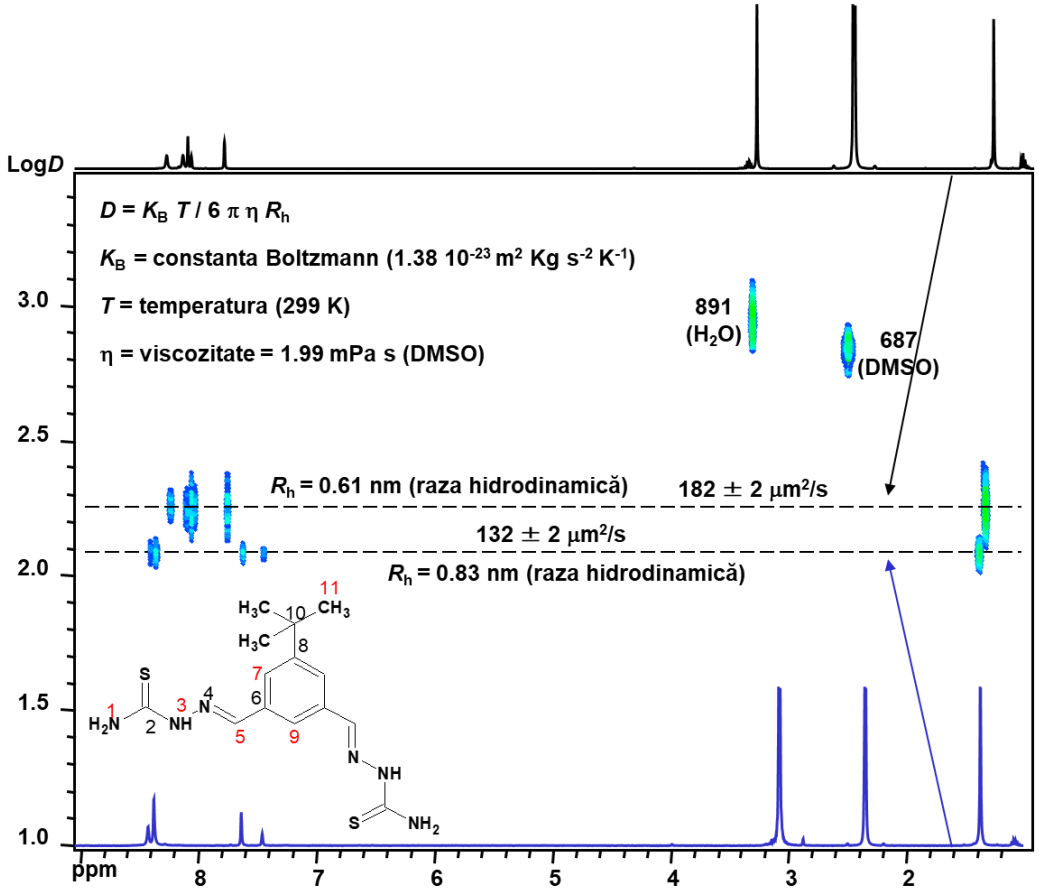


Fig. 4.9. Spectrele RMN ^{1}H DOSY (400 MHz, DMSO-d$_6$) ale ligandului H_2L^{11} (negru) și $[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$ (albastru)

Tabelul 4.4. Coeficienții de difuzie măsurați pentru 9 liganzi și complecși

Produs	$D_{coeff.,\ \mu m}{}^2$/s DMSO-d$_6$	R_h (DOSY), nm	R_h (RX), nm
H_2L^6	170± 3	0.65	0.66 [84]
H_2L^7	158± 3	0.70	-
H_2L^8	163± 6	0.67	-
H_2L^9	140± 6	0.79	-
H_3L^{10}	150± 6	0.73	-
H_2L^{11}	182± 2	0.61	-
H_2L^{12}	190± 6	0.58	0.58
H_2L^{13}	160± 7	0.69	-
H_2L^{14}	206± 4	0.54	-
$[Mo_2O_2S_2(L^6)]$	164 ± 3	0.67	0.67
$[Mo_2O_2S_2(L^7)]$	151 ± 4	0.73	0.74
$[Mo_2O_2S_2(L^8)]$	167 ± 6	0.66	0.67
$[Mo_2O_2S_2(L^9)]$	136 ± 6	0.81	-
$[Mo_2O_2S_2(HL^{10})]$	145 ± 6	0.75	0.75
$[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$	132 ± 2	0.83	0.83
$[Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$	133 ± 2	0.83	0.83
$[Mo_2O_2S_2(L^{13})]_2$	134 ± 6	0.82	0.83
$[Mo_2O_2S_2(L^{14})]_2$	135 ± 4	0.82	-

Conform datelor din tabelul 4.4, coeficienții de difuzie obținuți pentru complecși fac posibilă calcularea razelor hidrodinamice care sunt perfect în concordanță cu dimensiunea compușilor măsurată din structurile cu raze X. Comparând valoarea razei hidrodinamice în soluție cu cea a analizei cu raze X, se poate demonstra într-adevăr că aceeași specie moleculară există în soluție și în stare solidă (vezi Fig. 4.10). Structurile obținute corespund speciei din soluție.

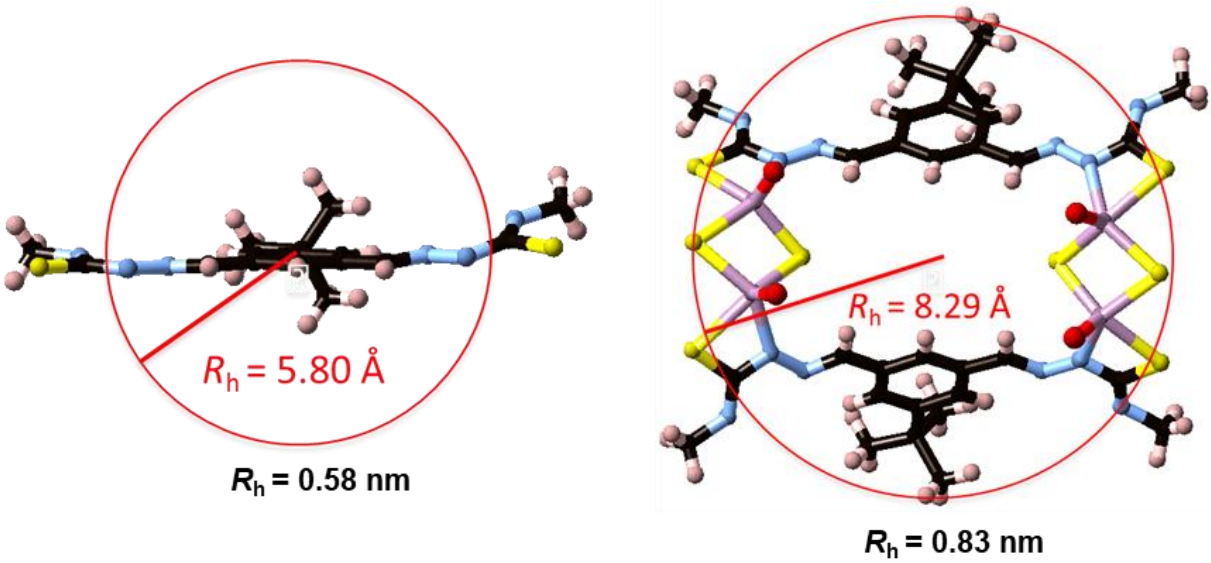


Fig. 4.10. Valorile razelor hidrodinamice conform analizei cu raze X (roșie) și DOSY (negru) ale H_2L^{12} și $[Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$

RMN $^1H\{^{15}N\}$ HMBC

Analizând structura bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide observăm existența mai multor atomi donori care se pot coordina la atomul central de molibden, inclusiv prin intermediul atomilor de azot. Mai mult, așa cum s-a relatat în partea structurală, coordinarea prin atomul de azot azometinic nu este caracteristică pentru compușii cu tiosemicarbazone. Prin urmare, este important să se analizeze ^{15}N RMN pentru bis-tiosemicarbazonele libere și complecșii în baza acestor liganzi. Este dificil să se efectueze direct RMN-ul atomului de ^{14}N sau ^{15}N. Tehnica HMBC $^1H\{^{15}N\}$ este o tehnică care oferă acces indirect la spectrul atomului de ^{15}N atunci când atomii de azot sunt aproape de un proton. În plus, această tehnică oferă mai multe indicii cu privire la atribuirea corectă a semnalelor protonilor corespunzători. În același timp, comparând deplasările chimice ale atomilor de azot pentru bis-tiosemicarbazona liberă și coordinată, se poate determina modul de coordinare al ligandului.

De exemplu, Fig. 4.11 – 4.12 prezintă corelația ^1H-^{15}N a bis-tiosemicarbazonei **H_2L^6** și respectiv a complexului **$[Mo_2O_2S_2(L^6)]$**. În cazul ligandului liber se observă cuplarea protonului H5 și N4 cu o constantă ^2J(2Hz) și cu N3 cu o constantă ^3J(6Hz). Deplasările chimice ^{15}N ale

atomilor de azot N3 și N4 sunt -205.2 și respectiv -61.0 ppm. Rotația liberă a protonilor din poziția N1 este blocată fie de delocalizarea legăturii π, fiind neechivalentă, fie de interacțiuni intramoleculare. Corelația N1-H apare ca două dublete cu o constantă de cuplare ^{1}J de 87-92 Hz. Semnalul azotului N1 este observat la -269.2 ppm în cazul bis-tiosemicarbazonei **H_2L^6**.

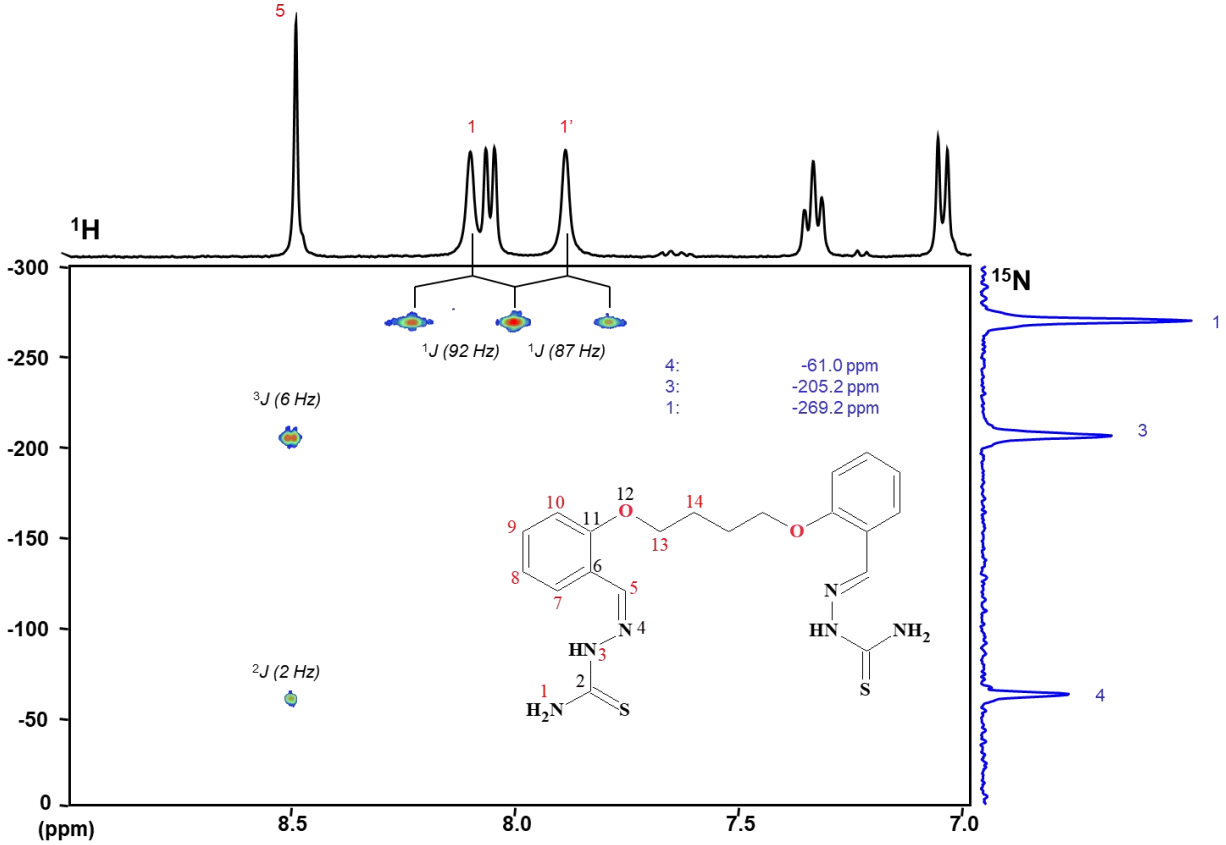


Fig. 4.11. Spectrul RMN 400 MHz ^{1}H{^{15}N} HMBC al ligandului H_2L^6 în DMSO-d_6

Aceeași analiză ^{15}N RMN este efectuată pentru complecși cu scopul de a determina modul de coordinare a bis-tiosemicarbazonei (Fig. 4.12). În complexul **[$Mo_2O_2S_2(L^6)$]**, protonii terminali H1 sunt sub formă de un singlet. O corelație cu constanta de cuplare de 91 Hz se observă cu N1 al cărui deplasare chimică în complex este de -263.9 ppm. N1 este puțin afectat de formarea compusului și, prin urmare, nu este implicat în procesul de coordinare, fiind în acord cu structurile RX. Atomii de azot N4 și N3 sunt identificați la -43.4 și respectiv la -175.9 ppm. Ambii sunt afectați de formarea complexului, dar variația deplasării chimice a azotului N3 (29,3 ppm) este de două ori mai mare decât cea observată pentru N4, ceea ce demonstrează că într-adevăr azotul N3 este legat de Mo în soluție, fiind în acord cu structura cristalografică. Rezultate similare se obțin pentru toate bis-tiosemicarbazonele flexibile și complecșii corespunzători (vezi Fig. A10.1-A10.13 din anexă). Datele sunt prezentate în Tabelul 4.5.

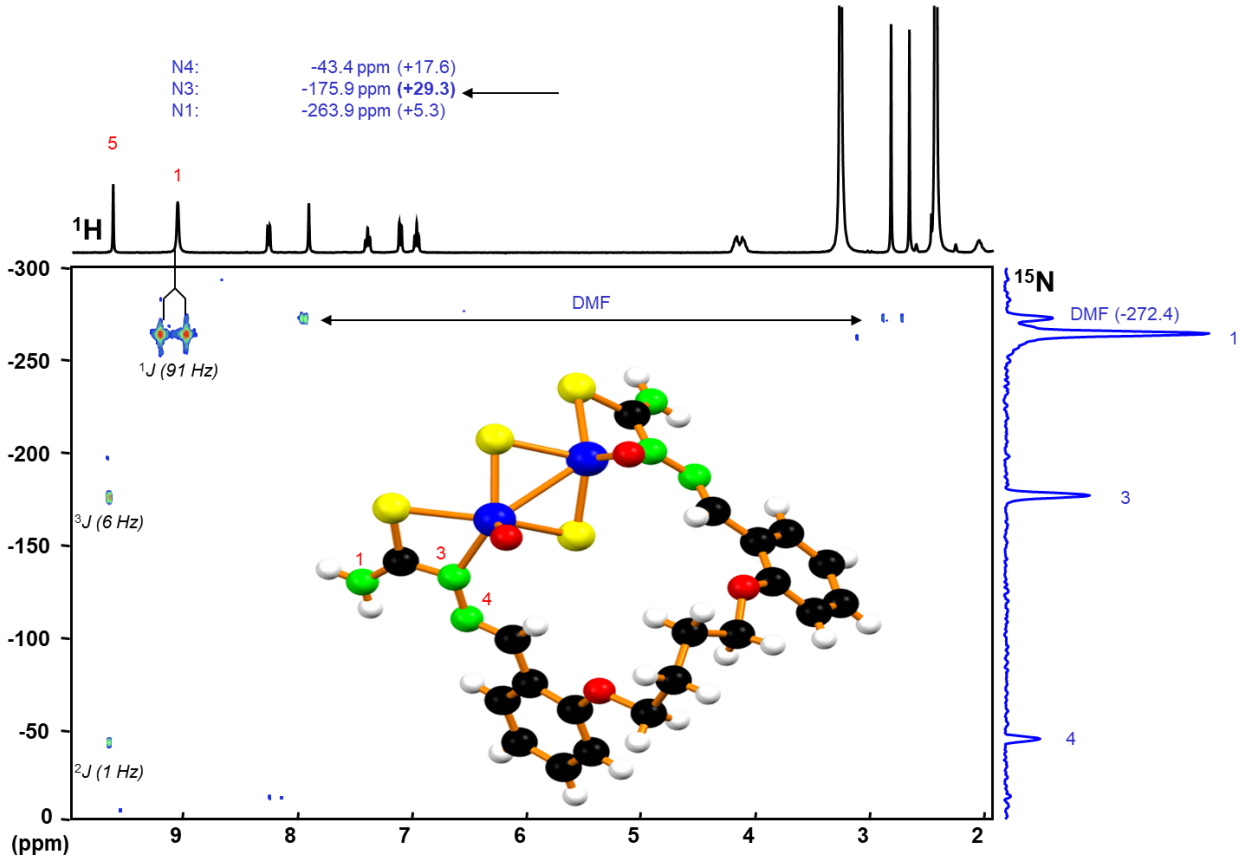


Fig. 4.12. Spectrul RMN 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC al $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$ în DMSO-d_6

Un studiu similar este efectuat pentru bis-tiosemicarbazonele rigide H_2L^{11}-H_2L^{14} și pentru complecșii obținuți cu acești liganzi. Ca exemplu este prezentat mai jos spectrul bis-tiosemicarbazonei **H_2L^{11}** și complexului **$[(Mo_2O_2S_2)(L^{11})]_2$**. Rezultatele sunt grupate în Tabelul 4.3, sunt foarte asemănătoare.

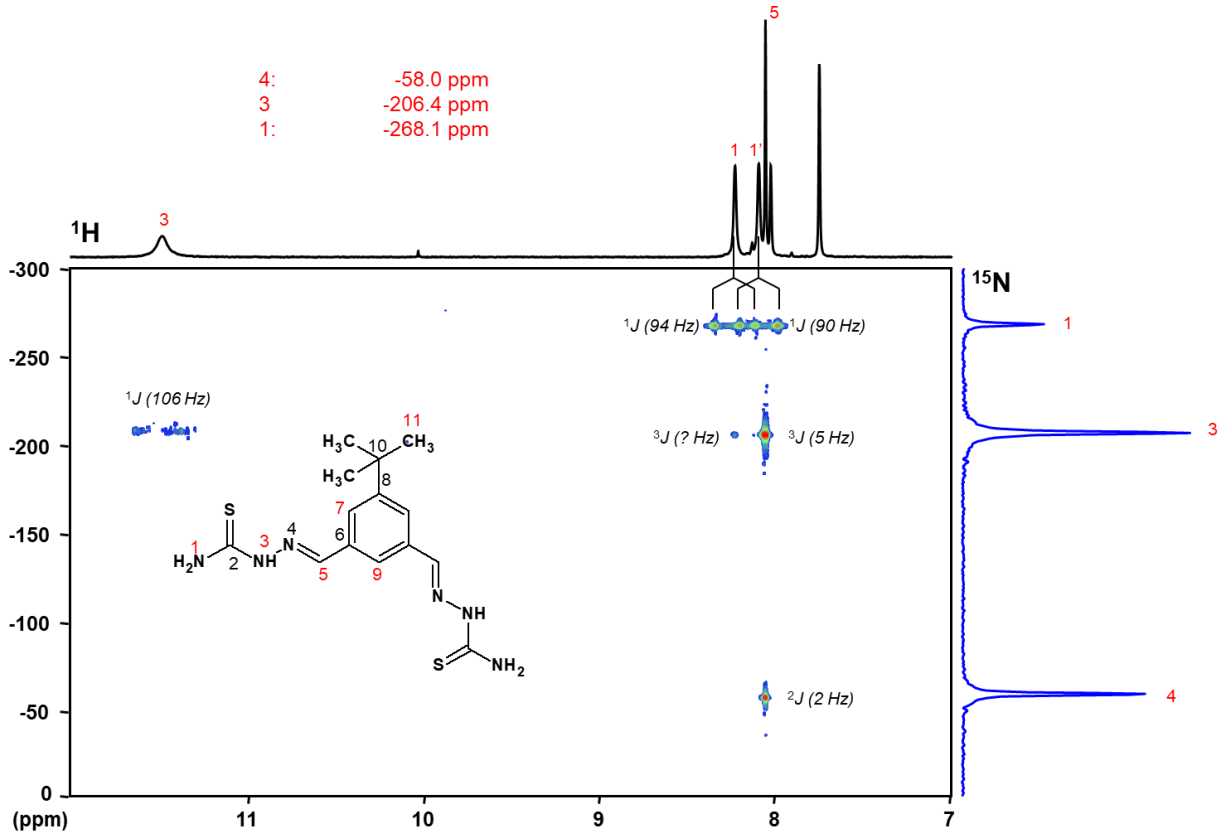


Fig. 4.13. Spectrul RMN 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC al ligandului H_2L^{11} în DMSO-d_6

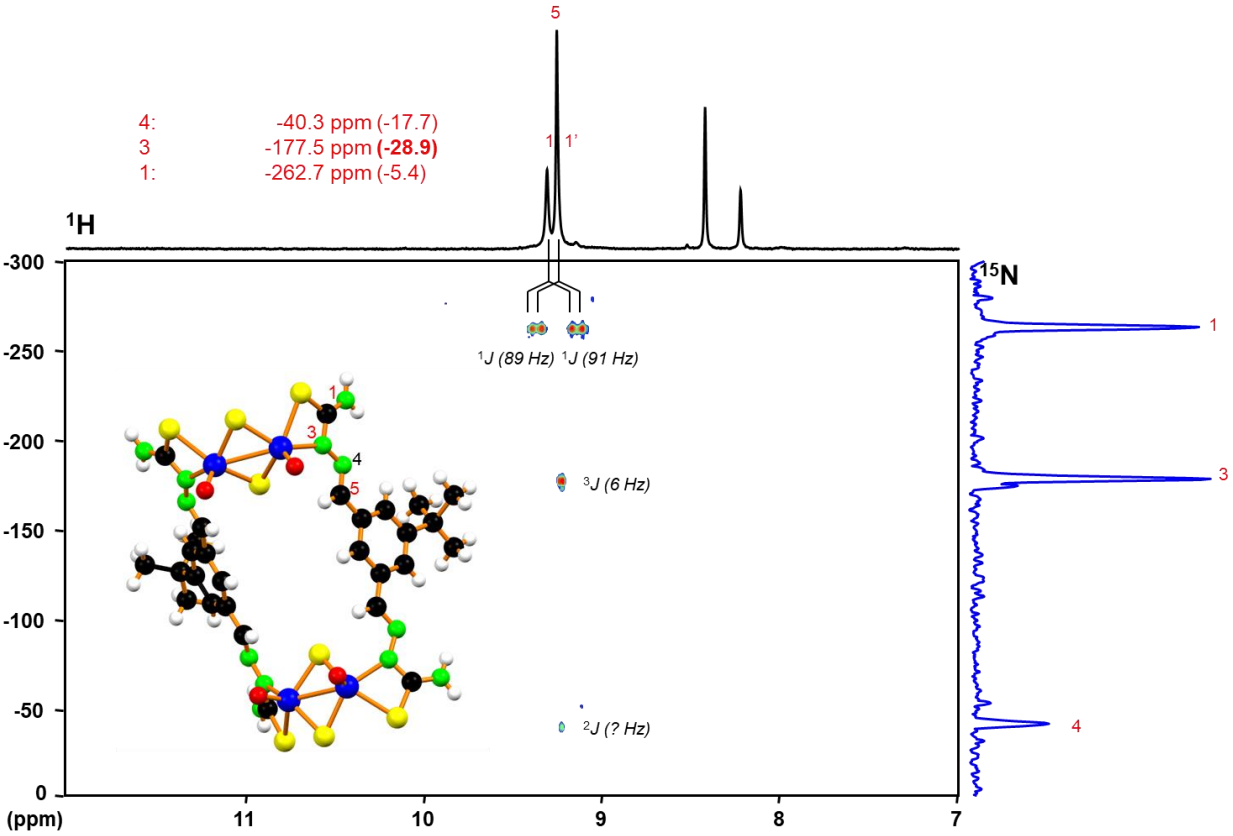
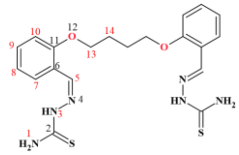
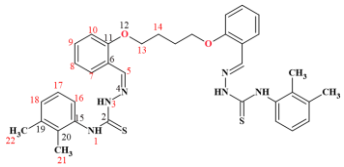
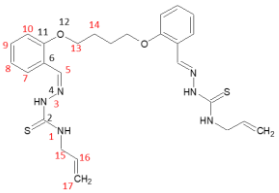
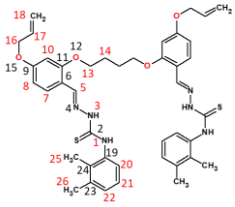
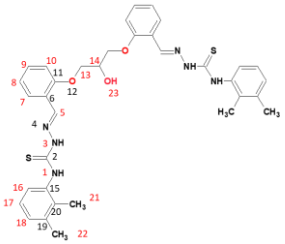
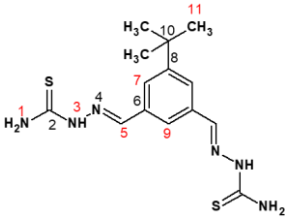
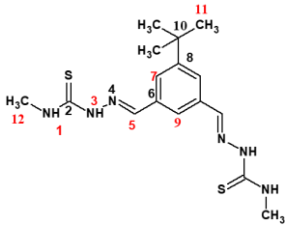
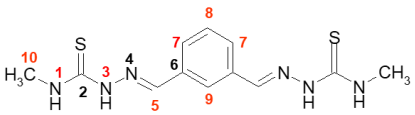


Fig. 4.14. Spectrul RMN 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC al complexului $[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$ în DMSO-d_6

Tabelul 4.5. Valorile deplasărilor chimice ale atomilor N1, N3 și N4 în cazul bis-tiosemicarbazonelor și complecșilor

	Structura ligandului	Ligand	Complex	Diferența
		^{15}N, ppm	^{15}N, ppm	^{15}N, ppm
H_2L^6		N1: -269.2 N3: -205.2 N4: -61.0	N1: -263.9 N3: -175.9 N4: -43.4	N1: +5.3 N3: +**29.3** N4: +17.6
H_2L^7		N1: -251.8 N3: -204.8 N4: -63.1	N1: -249.1 N3: -174.4 N4: -46.6	N1: +2.7 N3: +**30.4** N4: +16.5
H_2L^8		N1: - N3: -206.1 N4: -64.2	N1: -262.6 N3: -175.7 N4: -45.3	N1: - N3: +**30.4** N4: +18.9
H_2L^9		N1: -252.9 N3: -205.5 N4: -69.3	N1: -249.5 N3: -174.3 N4: -51.8	N1: +3.4 N3: +**31.2** N4: +17.5
H_3L^{10}		N1: -251.4 N3: -204.9 N4: -62.7	N1: - N3: -174.7 N4: -45.3	N1: - N3: +**30.2** N4: +17.4
H_2L^{11}		N1: -268.1 N3: -206.4 N4: -58.0	N1: -262.7 N3: -177.5 N4: -40.3	N1: +5.4 N3: +**28.9** N4: +17.7
H_2L^{12}		N1: -273.8 N3: -207.7 N4: -60.7	N1: -271.0 N3: -177.9 N4: -41.7	N1: +2.8 N3: +**29.8** N4: +19.0
H_2L^{14}		N1: -273.7 N3: -207.7 N4: -59.8	N1: -270.5 N3: -178.6 N4: -41.3	N1: +3.2 N3: +**29.1** N4: +18.5

În concluzia acestei părți RMN, spectrele ^{1}H și DOSY confirmă în mod clar prezența în soluție a unei singure specii pentru complecșii sintetizați cu bis-tiosemicarbazone și ale căror raze hidrodinamice sunt în concordanță cu structurile moleculare obținute prin difracția cu raze X. Mai mult, analiza ^{15}N RMN efectuată pentru determinarea modului în care este coordinat ligandul este din nou perfect în concordanță cu datele structurale. Atomul N1 rămâne liber, azotul iminic N4, deși este afectat de coordinare, nu este legat de Mo și variația puternică a deplasării chimice a azotului N3 azometinic confirmă în mod clar implicarea sa neobișnuită în sfera de coordinare a atomilor de Mo.

4.2 Complecși ai $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ cu fenol bis-tiosemicarbazone

Anterior s-a demonstrat că compușii de coordinare ai Mo^{V} cu tiosemicarbazone care conțin grupări OH fenolice libere prezintă un interes biologic semnificativ, în special ca antioxidanți față de $ABTS^{\cdot +}$ [85]. De asemenea, pentru a studia corelația structură-activitate, s-au sintetizat 3 noi bis-tiosemicarbazone cu un fenol central (**$H_3L^{15\text{-}17}$**). Structurile lor sunt reprezentate în Fig. 4.15.

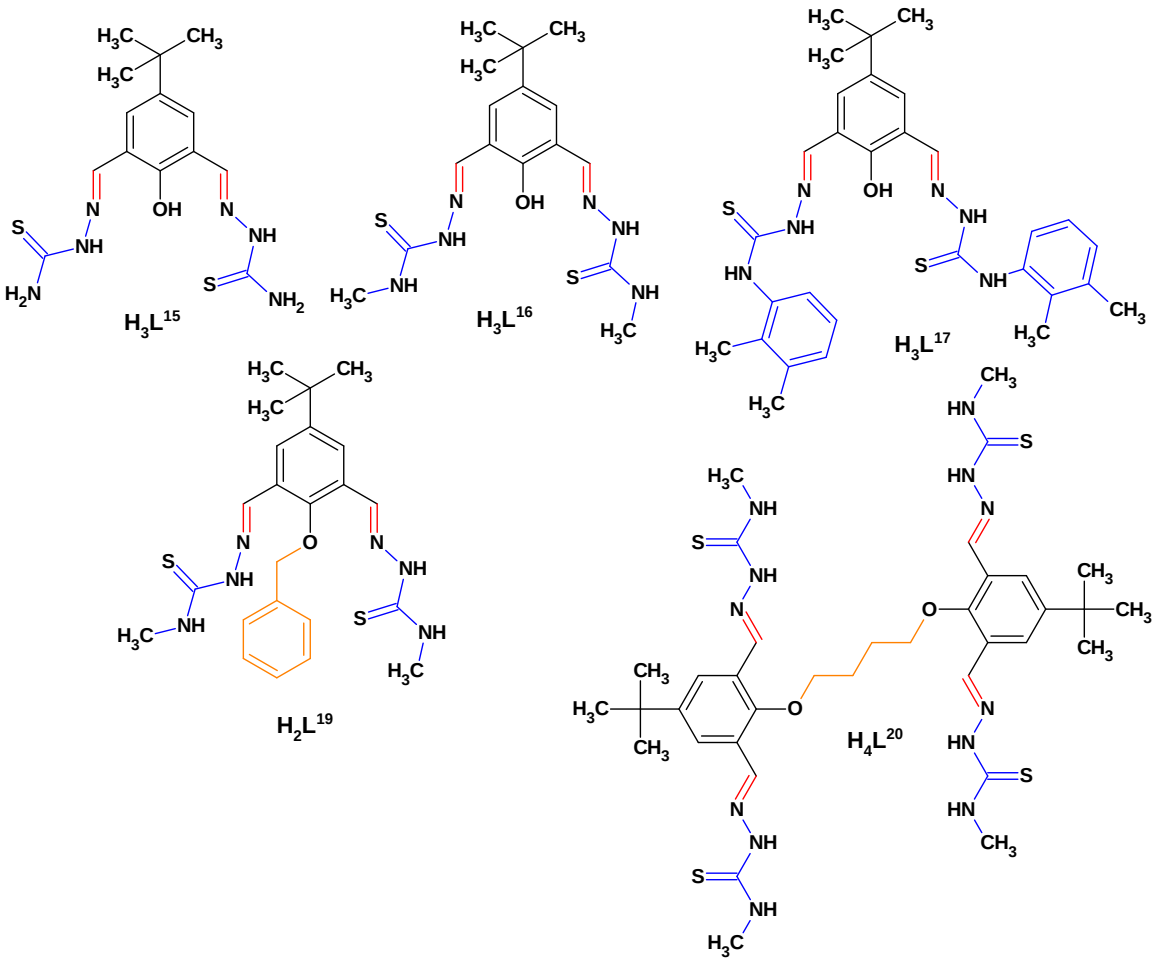


Fig. 4.15. Structurile chimice ale tiosemicarbazonelor $H_3L^{15\text{-}17}$, H_2L^{19} și H_4L^{20}

Familia de bis-tiosemicarbazone care conțin grupa OH fenolică a fost sintetizată folosind în calitate de precursor 4-*terț*-butilfenol. Metoda de sinteză este prezentată în subcapitolul 2.2.

Sinteza

Sinteza combinațiilor în baza clusterului $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ cu fenol bis-tiosemicarbazone a fost efectuată în conformitate cu protocolul descris anterior în subcapitolul 2.3.

4.2.1 Studiul în fază solidă al fenol bis-tiosemicarbazonelor și complecșilor de Mo(V)

Analiza spectrelor infraroșu

Spectrele IR ale liganzilor liberi **$H_3L^{15\text{-}17}$** prezintă o bandă largă la aproximativ 3143 sau 3324 cm^{-1} atribuite grupei ν(OH) fenolice. În rezultatul formării compușilor se modifică benzile de vibrație ale fenol bis-tiosemicarbazonelor. Această bandă ν(OH) nu dispare din spectrul IR al complecșilor **$[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_4$** ; **$[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$** și **$[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_2$**, ceea ce sugerează că fenolul rămâne liber. Prezența grupării OH libere este confirmată și prin studiul ^1H RMN (vezi Fig. 4.23). Mai mult, prezența clusterului $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ este confirmată în mod notabil de vibrația $Mo^{(V)}$=O [14, 20, 34] în intervalul 970-950 cm^{-1} și în intervalul numerelor de undă 480-470 cm^{-1} pentru Mo-(S)(S)-Mo [20] (vezi Fig. 4.16).

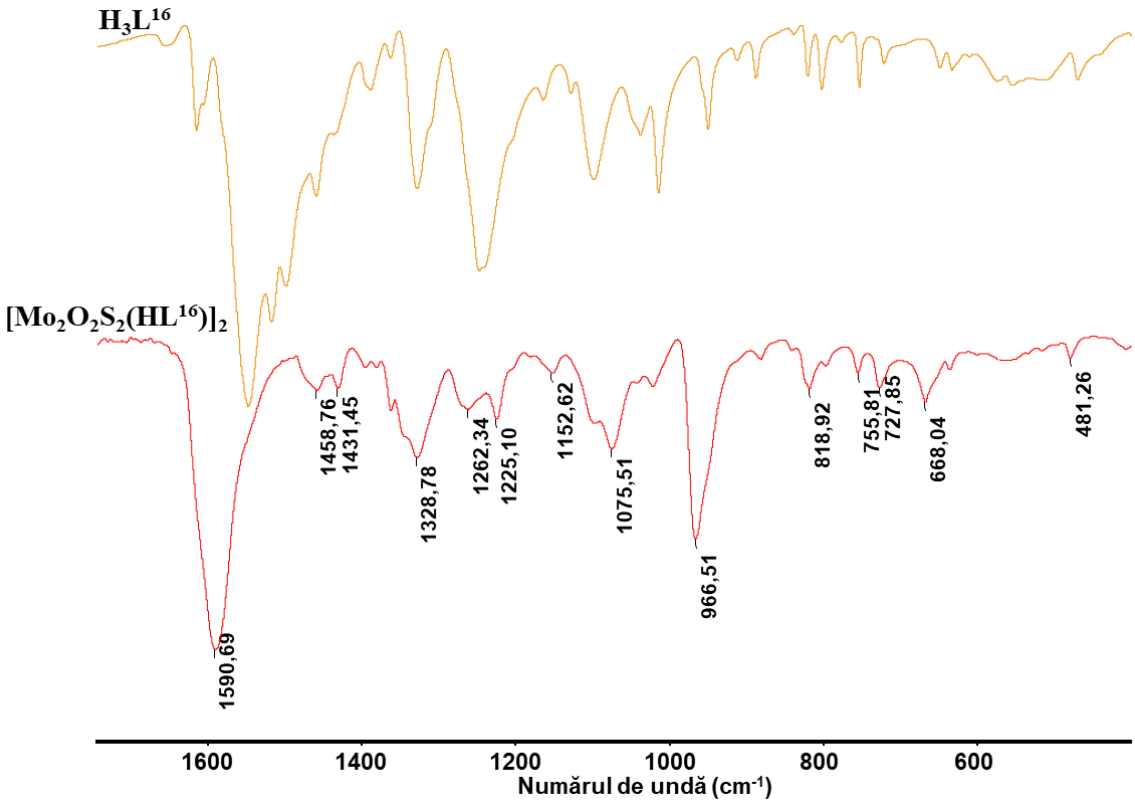


Fig. 4.16. Spectrele IR ale bis-tiosemicarbazonei H_3L^{16} și compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$

Analiza MALDI-TOF a complecșilor în baza fenol bis-tiosemicarbazonelor

MALDI-TOF se aplică pentru a determina compoziția compușilor sintetizați. Fig. 4.17 prezintă spectrul MALDI-TOF al complexului sintetizat în baza fenol bis-tiosemicarbazonei H_3L^{16}.

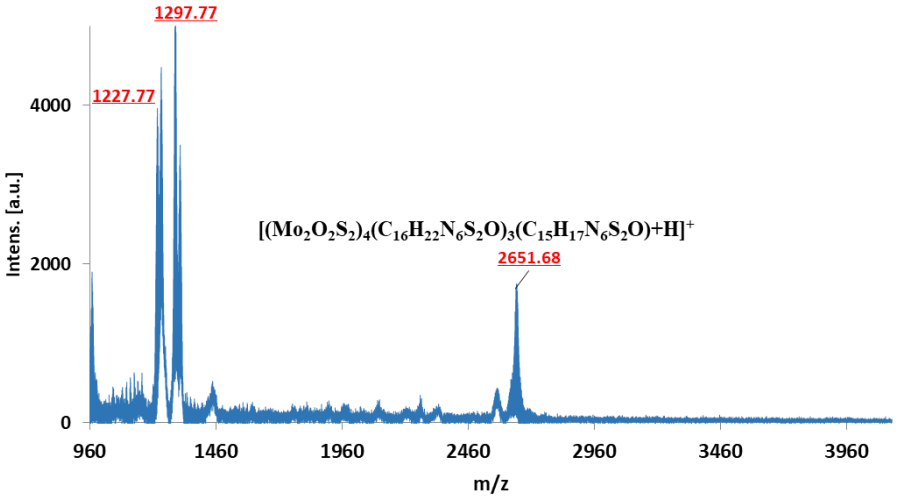


Fig. 4.17. Spectul de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$

Spectrul MALDI-TOF al complexului cu H_3L^{16} demonstrează prezența picurilor caracteristice unei specii tetramerice în care un ligand este parțial degradat. Prezintă, de asemenea, picuri caracteristice pentru speciile dimerice (unul dintre liganzi se descompune, își pierde gruparea *terț*-butil și apoi grupările terminale ale bis-tiozemicarbazonei) (vezi Fig. 4.18).

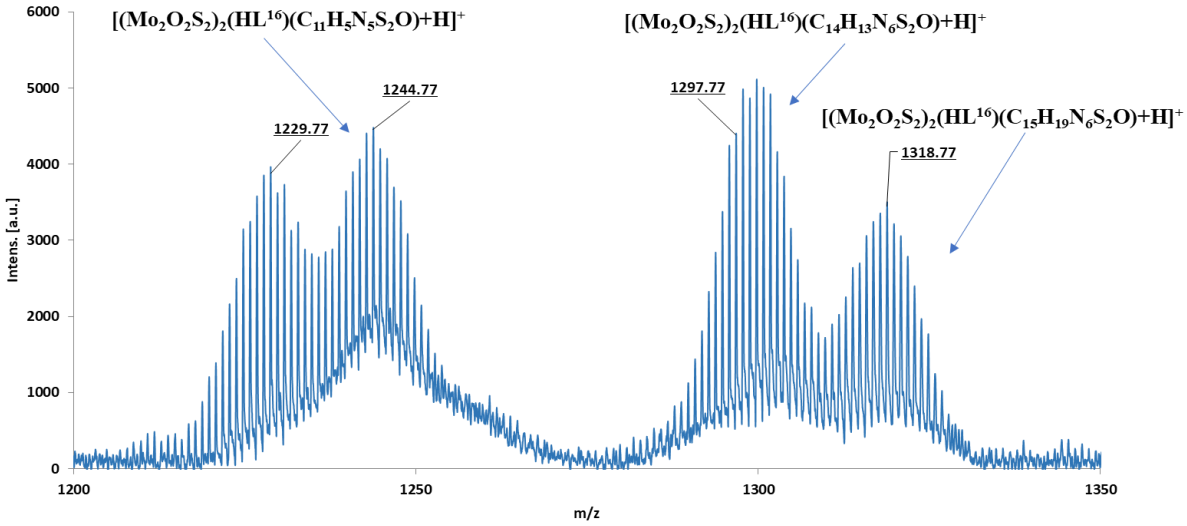


Fig. 4.18. Zoom - spectrul de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$

În cazul complexului sintetizat în baza fenol bis-tiosemicarbazonei H_3L^{16}, deci avem un amestec de două specii în stare solidă. O specie dimerică ca cele descrise anterior și cu formula **$[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_2$** și o specie de două ori mai mare „tetramer” cu formula **$[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$**. Cei

doi compuși au aceeași stoichiometrie între cluster și ligand. Nu este posibilă diferențierea lor prin analiză elementară, prin EDX sau prin FT-IR. Un rezultat complet similar se obține și în cazul complexului în baza ligandul H_3L^{15} (vezi spectrele în anexe și rezultatele în Tabelul 4.6).

În cazul complexului format în baza H_3L^{17}, în stare solidă, este evidențiată prin analiza MALDI-TOF doar specia dimerică **$[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_2$** (un ligand se descompune și pierde o grupare $-CH_3$, m/z = 1681.89). În acest caz, fenol bis-tiosemicarbazona conţine în poziţia N1 o grupare 2,3-dimetilfenil. În final, în cazul complecșilor sintetizați în baza H_2L^{19} și H_4L^{20}, în stare solidă se observă specii cu stoichiometria de 2 : 2 și respectiv 2 : 1 ($[M_2O_2S_2]^{2+}$/Ligand). Datele sunt reprezentate în Tabelul 4.6.

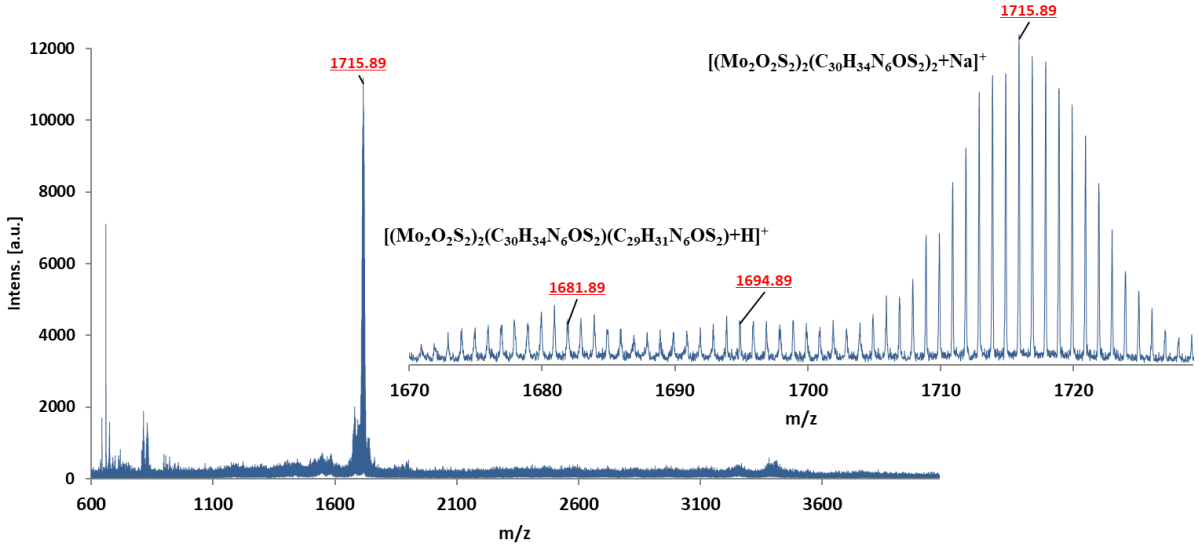


Fig. 4.19. Spectrul de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_2$

Tabelul 4.6. Rezultatele MALDI-TOF ale complecșilor cu fenol bis-tiosemicarbazone

Complex	Exp. m/z	Ion molecular	Calc. m/z
$[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_2$	1277.7	$[(Mo_2O_2S_2)_2(C_{14}H_{18}N_6S_2O)_2+H]^+$	1277.9
$[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_4$	2559.7	$[(Mo_2O_2S_2)_4(C_{14}H_{18}N_6S_2O)_3(C_{13}H_{13}N_6S_2O)+Na]^+$	2559.8
$[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_2$	1318.7	$[(Mo_2O_2S_2)_2(C_{16}H_{22}N_6S_2O)(C_{15}H_{19}N_6S_2O)+H]^+$	1319.0
$[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$	2651.6	$[(Mo_2O_2S_2)_4(C_{16}H_{22}N_6S_2O)_3(C_{15}H_{18}N_6S_2O)+H]^+$	2651.1
$[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_2$	1694.8	$[(Mo_2O_2S_2)_2(C_{30}H_{34}N_6S_2O)_2+H]^+$	1694.5
	1715.8	$[(Mo_2O_2S_2)_2(C_{30}H_{34}N_6S_2O)_2+Na]^+$	1715.5
$[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$	1513.9	$[(Mo_2O_2S_2C_{23}H_{28}N_6S_2O)_2+H]^+$	1514.3
	1535.9	$[(Mo_2O_2S_2C_{23}H_{28}N_6S_2O)_2+Na]^+$	1536.3
$[(Mo_2O_2S_2)_2(L^{20})]$	1388.8	$[(Mo_2O_2S_2)_2(C_{36}H_{50}N_{12}S_4O_2)+H]^+$	1388.1
	1410.8	$[(Mo_2O_2S_2)_2(C_{36}H_{50}N_{12}S_4O_2)+Na]^+$	1410.1

Rezultatele studiului MALDI-TOF elucidează că adăugarea unui fenol în partea rigidă a ligandului poate determina formarea de noi specii mai mari.

Difracția cu raze X

Analiza MALDI-TOF a identificat picuri caracteristice ale unui compus dimer și/sau tetramer în funcție de ligand. În literatura de specialitate, fenol bis-tiosemicarbazonele se comportă ca liganzi pentadentați, tripludeprotonați, dubludeprotonați sau monodeprotonați în procesul de coordinare la metalele 3d: (a) prin azotul iminic -CH=**N**-, (b) prin azotul hidrazinic =N-**N**H-CS (forma tionică) sau azometinic =N-**N**=CSH (forma tiolică), (c) prin atomul de sulf tiolic -**S**H sau C=**S** tionic și (d) prin oxigenul fenolic.

Analiza cu raze X a compusului **$[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$** (vezi Fig. 4.20) evidențiază formarea unui compus original, deoarece este un ansamblu tetraedric în care vârfurile tetraedrului sunt ocupate de centrele a 4 clusteri $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ și acești clusteri sunt legați între ei prin intermediul a 4 liganzi $(HL^{16})^{2-}$, formând o structură neutră.

În această structură, ligandul fenol bis-tiosemicarbazona **H_3L^{16}** se comportă ca un ligand tetradentat dubludeprotonat $(HL^{16})^{2-}$. Grupările fenolice OH nu sunt implicate în procesul de coordinare, fiind în acord cu datele FT-IR, și sunt orientate spre exteriorul tetraedrului, în timp ce grupările *terț*-butil sunt orientate spre interiorul tetraedrului, delimitând astfel o mică cavitate de natură hidrofobă care ar putea fi utilizată pentru a desfășura reacții catalitice într-un sistem restrâns, precum numeroasele lucrări ale lui K.N. Raymond pe sisteme tetraedrice M_4L_4 [86, 87]. Fiecare braț al bis-tiozemicarbazonei este coordinat de un atom de Mo dintr-un cluster $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$. Modul de coordinare este similar compușilor anteriori. Atomii de Mo se află într-o geometrie piramidă pătrată distorsionată.

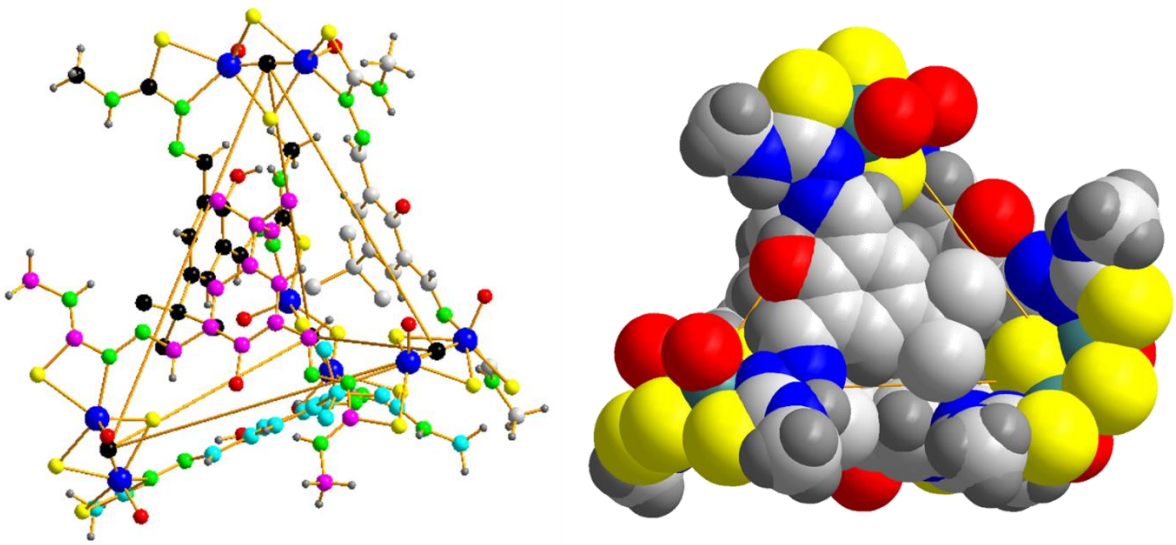


Fig. 4.20. Structura cristalografică a compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$ în model « ball and sticks » și în model Van der Waals

Cu atomul de Mo se formează un ciclu din 4 atomi, prin coordinarea atomului de S tiolic și N azometinic, cu o distanța Mo-S de 2.454-2.465 Å și o distanță Mo-N de 2.119-2.144 Å. Deprotonarea ligandului este confirmată de distanța C-S (1.731-1.757 Å), care în cazul complexului este mai mare decât pentru ligandul liber similar (C=S este 1.673 Å) [88].

Cristale au fost obţinute şi în cazul compusului **$[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_2$**. Analiza de difracție cu raze X demonstrează formarea unui complex cu stoichiometria de 2 clusteri și 2 bis-tiozemicarbazone (vezi Fig. 4.21), fiind în concordanță cu rezultatele analizei MALDI-TOF. Un braț al bis-tiosemicarbazonei se leagă de un atom de Mo dintr-un cluster prin ansamblul de atomi donori NS, care ocupă pozițiile de coordinare ecuatoriale ale Mo. Iar al doilea braț se coordinează la atomul de Mo din al doilea cluster, ocupând de asemenea poziții ecuatoriale. Fiecare braț formează un ciclu din 4 atomi cu Mo, prin atomul de S tiol și atomul de N azometinic, unde distanța Mo-S este de 2.461 Å și distanța Mo-N este de 2.124 Å cu d(C-S) = de 1.742 Å. Grupa OH fenolică nu participă la coordinare, iar distanța dintre cele două grupări fenolice (d(O-O)) este de 4.596 Å, ceea ce ar face posibilă luarea în considerare a încorporării metalelor în cavitatea delimitată de funcțiile fenolice de coordinare.

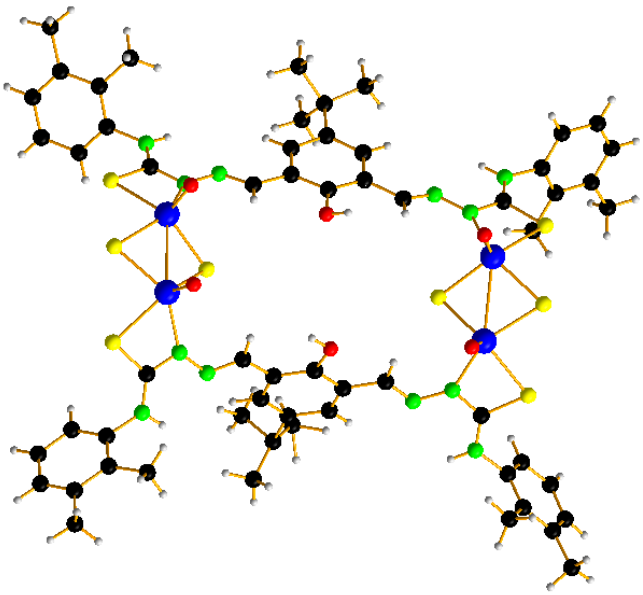


Fig. 4.21. Structura moleculară a compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_2$

Conform analizelor MALDI-TOF și rezultatelor RMN discutate mai jos, cele două forme „dimer” și „tetramer” pot coexista în echilibru. O modalitate de a bloca acest echilibru este să adăugăm grupări suplimentare în componența tiosemicarbazonei. În ligandul **H_4L^{20}**, de exemplu, o catenă butil leagă covalent cele două grupări fenol. În acest caz, analiza cu raze X a cristalelor obținute pentru complexul format cu acest ligand oferă într-adevăr un sistem dimer ale cărui mod de coordinare este similar cu ale complecșilor prezentați anterior.

Pentru compusul în baza tetrakis-tiosemicarbazonei **H_4L^{20}** (Fig. 4.22), de-asemenea s-au obținut monocristale. Analizând structura compusului cu raze X, s-a stabilit că ligandul se coordinează prin intermediul atomilor donori NS, ca și în celelalte cazuri. Ligandul este octadentat și tetradeprotonat. Fiecare braț al tetrakis-tiosemicarbazonei formează un ciclu din 4 atomi cu Mo, prin S tiolic și N azometinic, unde d(Mo-S) = 2.457 Å, d(Mo-N) = 2.131 Å, iar d(C-S) = 1.734 Å.

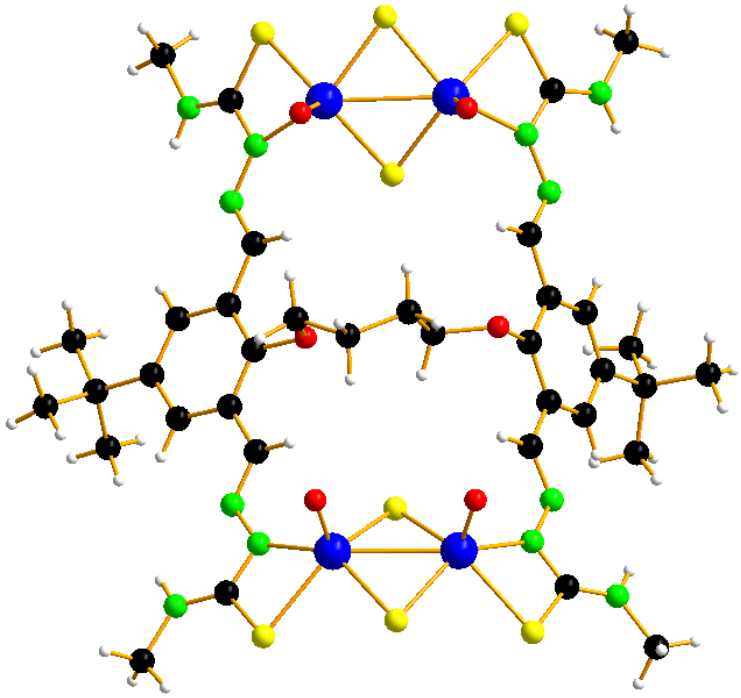


Fig. 4.22. Structura moleculară a compusului $[(Mo_2O_2S_2)_2(L^{20})]$

Pentru a introduce alți substituenți și a găsi condițiile care să permită trecerea selectivă a sistemului către forma dimer sau forma tetramer, studiile continuă în prezent în Versailles (Dr. Sergiu Calancea și dl. Mihail Cojocaru - master). Aceste studii evidențiază în special rolul esențial al grupării *terț*-butil în formarea tetramerului.

4.2.2 Studiul spectrelor RMN al fenol bis-tiosemicarbazonelor și al complecșilor de Mo(V) în baza acestor liganzi

Compușii sintetizați cu fenol bis-tiosemicarbazonele $H_3L^{15\text{-}17}$ sunt studiați prin analiza ^1H RMN în DMSO pentru a determina structura acestora în soluție (vezi Fig. 4.23 și Fig. 4.24). Spectrele obținute pentru ligandul **H_3L^{16}** și complexul corespunzător sunt reprezentate în Fig. 4.23. Analizând spectrul ^1H RMN al complexului, se observă că există două specii în soluție care pot fi atribuite complecșilor tetramer și dimer (vezi Fig. 4.23-4.24).

Examinând spectrele ligandului liber și al compusului, în intervalul deplasărilor chimice între 1.4 și 0.5 ppm, se identifică singlete atribuite grupării *terț*-butil. În cazul complexului, remarcăm prezența a două singlete la 1.35 ppm și, respectiv, 0.56 ppm. În structura tetraedrică, gruparea *terț*-butil este orientată spre interiorul cavității tetraedrului, ceea ce are ca rezultat ecranarea semnalului, fenomen clasic la introducerea speciilor chimice într-o cavitate [83]. Dimpotrivă, în structura dimerică, grupările *terț*-butil sunt orientate spre exterior și sunt puțin afectate de formarea complexului. Semnalul de la 1.35 ppm, aproape de deplasarea chimică a ligandului liber (1.31 ppm) este, prin urmare, atribuit speciei dimer, în timp ce singletul de la 0.56 ppm este atribuit grupărilor *terț*-butil ale tetramerului. Aceste două semnale sunt sonde ideale pentru estimarea proporțiilor celor două specii. Atribuirea celorlalte semnale se face din spectrele dimerilor anteriori și proporțiile relative ale celor doua specii. În cazul protonilor H7 ai tetramerului se observă două semnale, față de un singur semnal pentru forma dimerică, în acord cu structura tetramerului și două împrejurări diferite pentru protonii în *orto* ale grupei *terț*-butil.

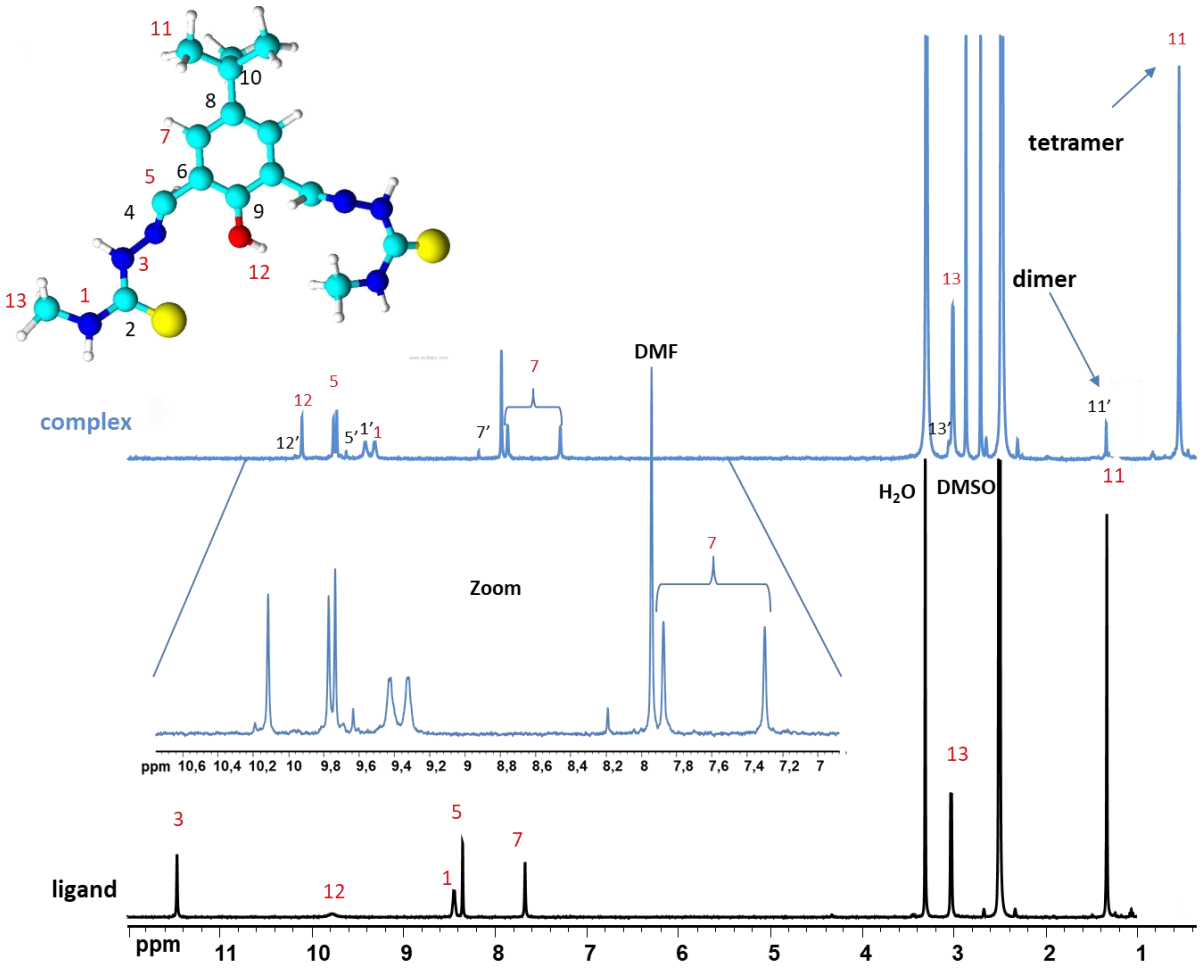


Fig. 4.23. 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectrul ligandului H_3L^{16} (negru) și compusului (albastru). Pentru complex, atribuirile în roșu corespund speciei tetramer, în timp ce în negru corespund speciei dimer.

RMN ^{1}H DOSY

Spectrele ^{1}H DOSY RMN efectuate pentru acest amestec „proaspăt preparat” confirmă atribuirea speciei tetramerice cu un coeficient de difuzie D = 110 ± 6 $\mu m^2 s^{-1}$ care posedă o rază hidrodinamică de 1 nm, fiind în acord cu structura RX a tetramerului și care este logic mai mic decât valorile măsurate pentru compușii dimeri studiați anterior (D între 121 și 135 $\mu m^2 s^{-1}$). În aceleași condiții, coeficientul de difuzie măsurat numai pentru ligand este de 192 $\mu m^2 s^{-1}$. Reeșind din aceste valori, este cunoscut că în cazul compușilor similari din punct de vedere chimic, se poate de stabilit raportul dintre masele molare ale moleculelor conform raportului dintre coeficienții de difuzie ai speciei [82]. Din corelația $(MM_{dim}/MM_{tetra}) = (D_{tetra}/D_{dim})^3$, putem estima că raportul (D_{tetra}/D_{dim}) cu o valoare medie de D_{dim} = 131 $\mu m^2 s^{-1}$ este egal cu 0.83 ceea ce reprezintă un raport de masă de aproximativ 0.57, în bun acord cu un echilibru dimer/tetramer.

În mod surprinzător, sistemul chimic se schimbă în timp. După 22 de zile, același tub prezintă un spectru (vezi Fig. 4.24) în care proporția dintre cele două specii variază în favoarea dimerului care, prin urmare, pare a fi specia cea mai stabilă termodinamic în soluție. După 22 de zile, proporția de dimer a crescut de la 13.7% la 72.2% și dimerul devine majoritar în soluție. Spectrul DOSY măsurat din nou oferă o valoare de D = 104 ± 2 $\mu m^2 s^{-1}$ pentru tetramer în timp ce semnalele atribuite dimerului dau un coeficient D = 128 ± 6 $\mu m^2 s^{-1}$ în concordanță cu valorile obținute pentru specia de dimer anterioară.

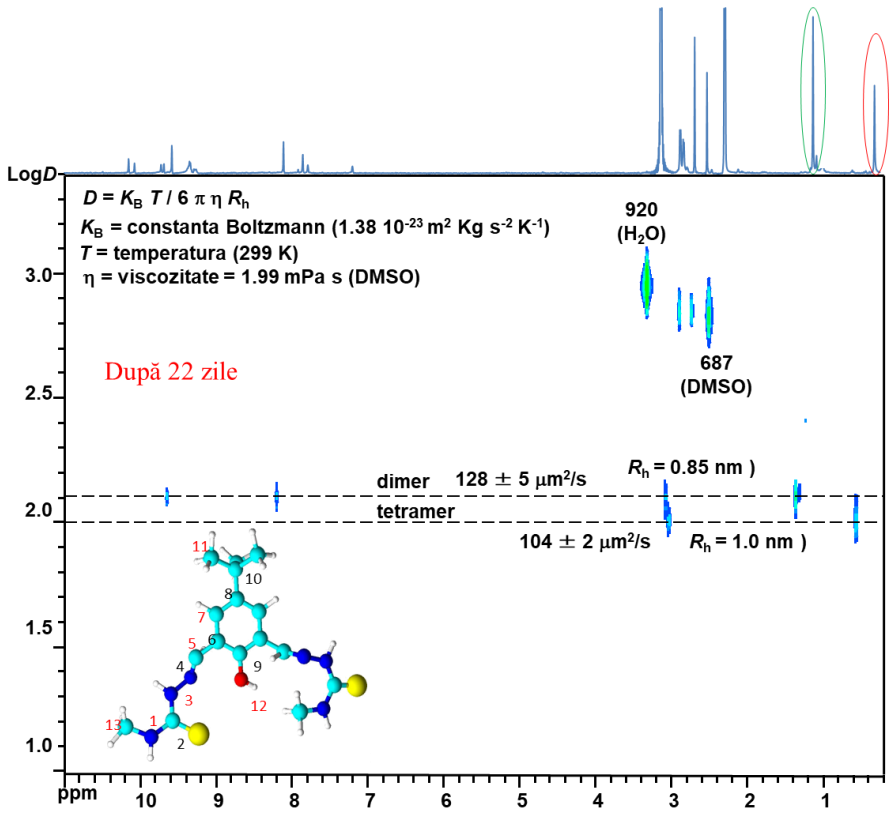


Fig. 4.24. 400 MHz ^{1}H DOSY RMN (DMSO-d_6) spectrul amestecului după 22 de zile

Pentru acest sistem, observăm că proporțiile dintre cele două specii de dimer și tetramer evoluează în timp. O analiză ^{1}H RMN la diferite temperaturi este prezentată în anexă (vezi Fig. A8.9–A8.12). În partea de metil, identificăm trei specii: tetramer – produs cinetic, dimer – produs termodinamic și o a treia specie care se presupune a fi o specie intermediară. Creșterea temperaturii favorizează formarea dimerului și a intermediarului în detrimentul tetramerului. Procesul nu este reversibil pentru dimer, confirmând că acesta este produsul termodinamic în această reacție. În partea semnalelor mai puțin ecranate: efectul temperaturii este foarte frapant asupra deplasării chimice și pentru unele (numai semnalele tetramerului) asupra lățimii semnalului. Aceste fenomene sunt perfect reversibile. Pentru tetramer, lărgirea semnalelor mărturisește un fenomen dinamic în care frecvența crește odată cu temperatura (ne aflăm într-un regim de schimb lent). Această structură tetramerică poate fi dinamică, se formează și se separă, un element favorabil pentru aplicații în cataliză în cavitate, dacă reușim să stabilizăm acest sistem.

Un studiu similar este efectuat în cazul compușilor sintetizați cu liganzii H_3L^{15} și H_3L^{17}. Pentru H_3L^{15}, au fost obținute rezultate foarte asemănătoare cu cele obținute cu fenol bis-tiosemicarbazona H_3L^{16} (vezi Fig. A8.8 din anexă), ceea ce demonstrează că există o influență redusă în înlocuirea grupării terminale -NH_2 a ligandului cu o grupare NHMe. Datele MALDI-TOF sunt în acord cu aceste rezultate, deoarece s-a identificat un amestec al celor două specii. Dimpotrivă, introducerea unui substituent mai aglomerat cum este în cazul H_3L^{17} (Fig. 4.25) pare să favorizeze formarea speciilor dimer, atât în stare solidă (MALDI-TOF, RX permit observarea doar a dimerului) cât și în soluție, deoarece proporția inițială de compus dimer este foarte predominantă față de specia tetramerică (80.6%).

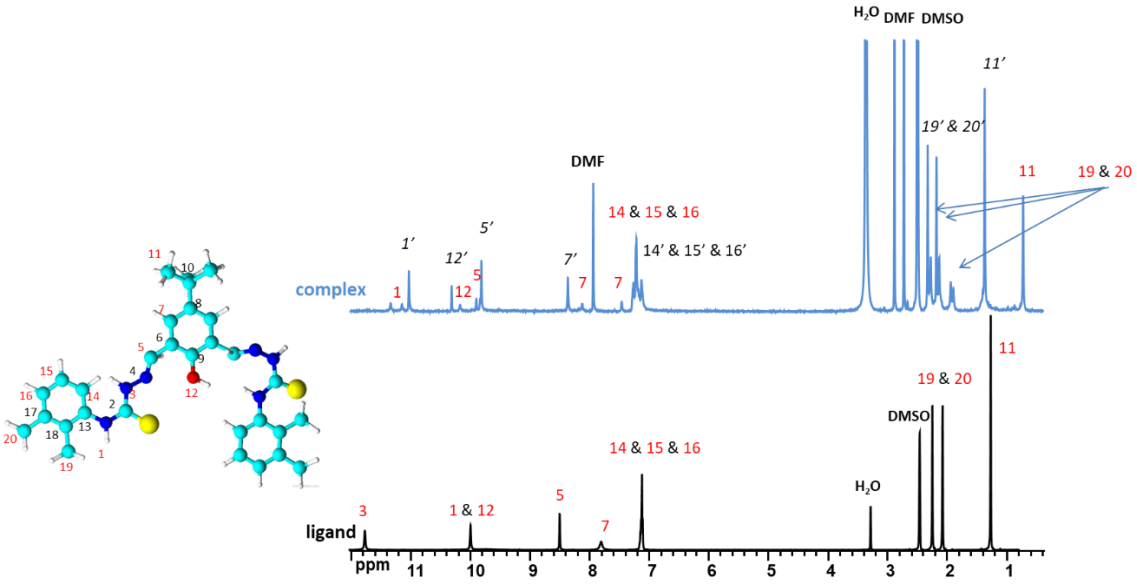
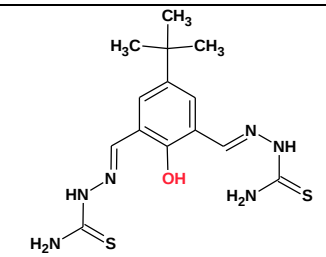
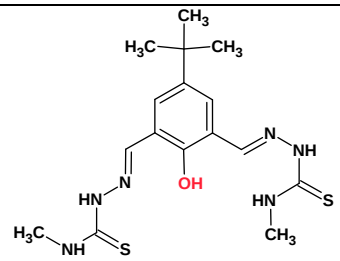
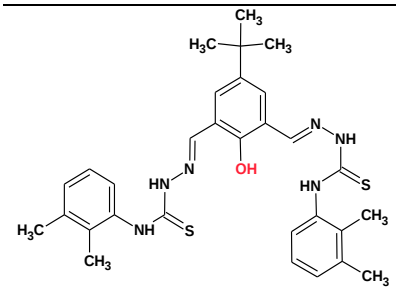


Fig. 4.25. 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d_6) spectrul ligandului H_3L^{17} (negru) și complexului (albastru, atribuirile cu negru corespund speciei dimer și cu roșu speciei tetramer)

Spectrele RMN DOSY permit încă o dată să confirme atribuirea semnalelor. Datele DOSY sunt grupate în Tabelul 4.7.

Tabelul 4.7. Valorile coeficientului de difuzie pentru compușii sintetizați

Structura ligandului	Produs	$D_{coeff.}$, μm²/s DMSO-d_6
	H_3L^{15}	175± 7
	$[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_2$	122± 1
	$[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_4$	98 ± 5
	H_3L^{16}	192± 7
	$[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_2$	128 ± 5
	$[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$	104 ± 2
	H_3L^{17}	153± 6
	$[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_2$	117 ± 6
	$[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_4$	93 ± 2

RMN $^1H\{^{15}N\}$HMBC

Modul de coordinare al fenol bis-tiosemicarbazonelor în soluție este studiat prin metoda $^1H\{^{15}N\}$HMBC pentru ligandul H_3L^{15} și complexul corespunzător (vezi Fig. 4.26 și Tabelul 4.8). Prin analiza spectrelor, semnalul N1 (amina terminală) în cazul complexului nu a putut fi identificat deoarece semnalele sunt largi și nu apar. Dimpotrivă, semnalele atribuite atomilor N4 (iminic) și N3 (azometinic) sunt clar identificate cu o variație de deplasare chimică de peste 30 ppm pentru N3 prin coordinarea la clusterul de Mo, ceea ce confirmă modul de coordinare al fenol bis-tiosemicarbazonei prin cest atom observat prin difracţia cu raze X.

Tabelul 4.8. Valorile deplasărilor chimice ale atomilor N1, N3 și N4 în cazul H_3L^{15} și $[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_4$

^{15}N (ppm)	N1	N3	N4
H_3L^{15}	-266.6	-206.1	-66.0
$[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_4$	-	-175.75	-60.75
Diferența	-	**30.35**	5.25

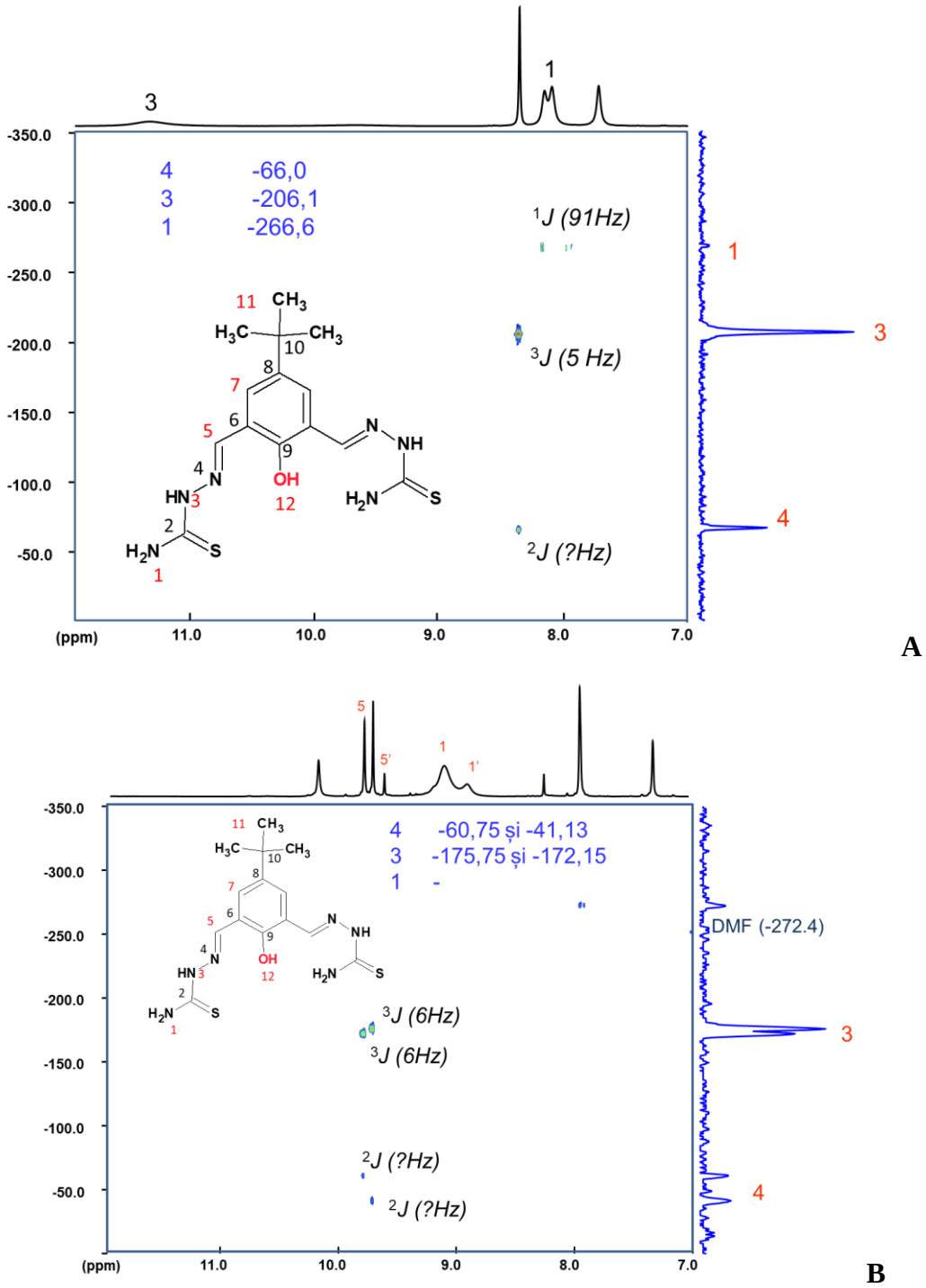


Fig. 4.26. 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al ligandului H_3L^{15}(A) și al complexului (B)

Prin urmare, fenol bis-tiosemicarbazonele se coordinează la fragmentul $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ ca un ligand tetradentat, dubludeprotonat prin atomii donori N și S. Aceste rezultate sunt în acord cu alte analize, cum ar fi difracția cu raze X (vezi 4.2.1).

O singură specie: dimer sau tetramer

Pentru a promova sinteza unei singure forme: dimer sau tetramer, două tiosemicarbazone noi, **H_2L^{19}** și **H_4L^{20}** au fost sintetizate, blocând grupa OH (vezi Fig. 4.27 și Fig. 2.7-2.8). În cazul H_2L^{19}, adăugarea grupei benzil ar trebui să favorizeze interacțiunile Van der Waals între cele două fragmente ale ligandului din complexul dimer, în timp ce nu este de așteptat niciun efect de stabilizare pentru tetramer. În al doilea caz, adăugarea unei legături covalente între cei doi fenoli trebuie să prevină orice formă de echilibru cu tetramerul.

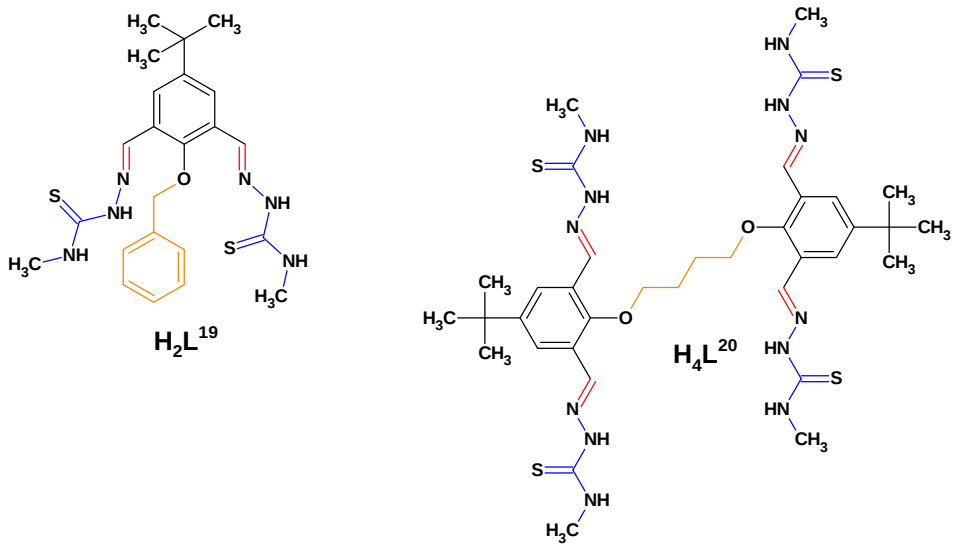


Fig. 4.27. Structurile chimice ale bis-tiosemicarbazonei H_2L^{19} și tetrakis-tiosemicarbazonei H_4L^{20}

Analiza ^{1}H RMN a ligandului **H_2L^{19}** și a complexului său de Mo demonstrează că există o singură specie în soluție. Prin compararea spectrelor compușilor din Fig. 4.23 și 4.28, se poate concluziona că semnalele corespund numai complexului dimer. În absența structurii cu raze X, forma dimerului este confirmată prin RMN DOSY cu un coeficient de difuzie D = 131 $\mu m^2 s^{-1}$. Mai mult, interacțiunile Van der Waals dintre grupările aromatice de pe fenol au ca rezultat o modificare semnificativă a semnalelor RMN în comparație cu ligandul liber (H16: -0.49 ppm; H17: -0.52 ppm și H18: -0.30 ppm). Analiza RMN al atomilor de azot confirmă, de asemenea, o coordinare obișnuită prin atomul de azot N3. Prin urmare, acest ligand favorizează în mod clar formarea speciei dimerice **$[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$**.

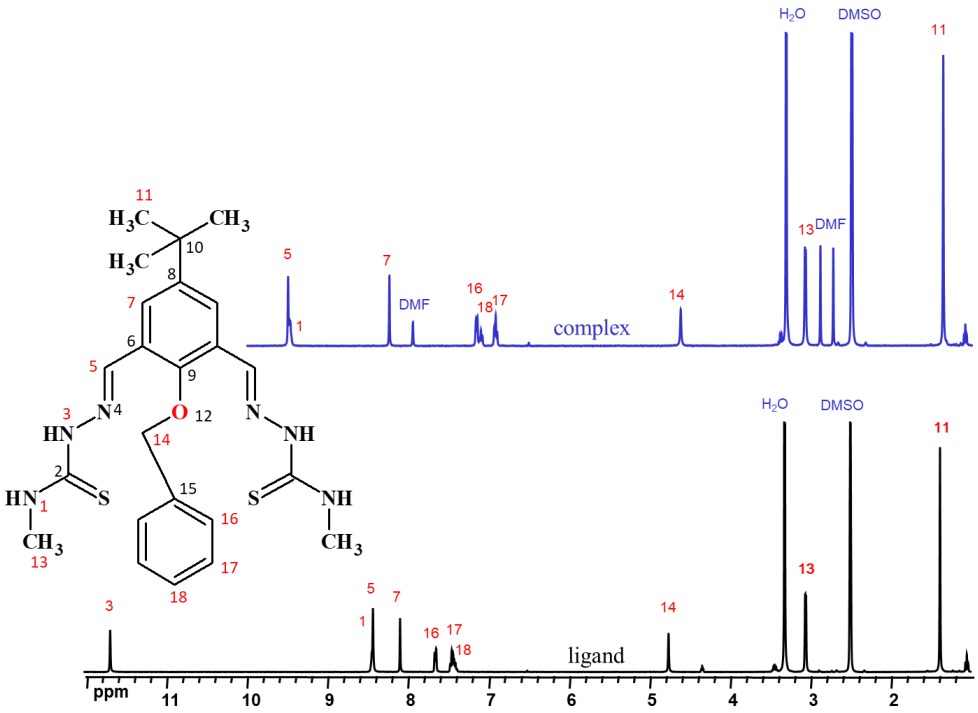


Fig. 4.28. 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^{19} (negru) și complexului $[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$ (albastru)

Un studiu similar este efectuat pentru tetrakis-tiosemicarbazona **H_4L^{20}** și complexul de Mo. S-a identificat o singură specie în soluție cu un coeficient de difuzie D = 130 $\mu m^2 s^{-1}$, fiind în acord cu un dimer și cu structura înregistrată cu raze X. Coordinarea azotului N3 este confirmată de ^{15}N RMN (Fig. A10.17-A10.18 și Tabelul 4.10).

Tabelul 4.9. Valorile coeficientului de difuzie ale compușilor $[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$ și $[(Mo_2O_2S_2)_2(L^{20})]$

Produs	$D_{coeff.,\ \mu m}{}^2/s$ DMSO-d$_6$	R_h nm
H_2L^{19}	180± 20	0.62
H_4L^{20}	135± 3	0.82
$[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$	131± 7	0.85
$[(Mo_2O_2S_2)_2(L^{20})]$	130 ± 9	0.85

Tabelul 4.10. Valorile deplasărilor chimice ale atomilor N1, N3 și N4 în cazul H_2L^{19}, H_4L^{20} și $[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$, $[(Mo_2O_2S_2)_2(L^{20})]$

^{15}N (ppm)	N1	N3	N4
H_2L^{19}	-273.8	-205.8	-59.7
$[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$	-269.7	-176.5	-41.0
Diferența	4.1	**29.3**	18.7
H_4L^{20}	-274.4	-205.9	-60.2
$[(Mo_2O_2S_2)_2(L^{20})]$	-	-176.6	-41.5
Diferența	-	**29.3**	18.7

În concluzia acestei părți despre fenol bis-tiosemicarbazone, s-a demonstrat că pot fi obținute noi sisteme tetraedrice foarte originale. Aceste sisteme sunt în echilibru cu un sistem dimeric care pare a fi mai stabil termodinamic. S-a demonstrat prin utilizarea tiosemicarbazonelor **H_2L^{19}** și **H_4L^{20}** că introducerea unei legături suplimentare sau a interacțiunilor de tip Van der Waals între liganzi face posibilă deplasarea acestui echilibru către formarea exclusiv a formei dimerice. În prezent, la Versailles se efectuează studii pentru a găsi o modalitate de a deplasa echilibrul în cealaltă direcție, spre formarea exclusiv a formei tetramerice.

4.3 Complecșii Cu(II) cu fenol bis-tiosemicarbazone

Pentru a studia corelația structură-activitate a combinațiilor sintetizate, s-a propus modificarea atomului cental (clasterul $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$) cu un metal 3d. Studiind literatura de specialitate, s-a stabilit că fenol bis-tiosemicarbazonele sunt perfect potrivite pentru sinteza combinațiilor dinucleare ai Cu(II) cu punte fenolică. Mai mult, așa cum s-a relatat anterior, fenol bis-tiosemicarbazonele raportate în sub-subcapitolul 4.2, sunt de interes pentru sinteza compușilor în baza metalelor 3d, în special ionii de Cu^{2+} și studiul activităților biologice ale acestor compuși [59, 89]. În acest subcapitol ne-am concentrat pe compușii de coordinare în baza liganzilor **$H_3L^{15-16,18}$** cu diferite săruri de cupru (II).

Sinteza complecșilor binucleari de Cu^{II}

Compușii se prepară prin turnarea unei soluții metanolice sau etanolice de $CuX_2 \cdot nH_2O$ (X = Cl^-, Br^-, NO_3^-, ClO_4^-, CH_3COO^-; n = 0, 2, 3, 6) (0.357 mmol, 10 mL), la soluția metanolică sau etanolică de **$H_3L^{15-16,18}$** (vezi Fig. 4.29) (0.178 mmol, 20 mL). Amestecul se agită timp de 1.5 ore la 65˚C. După răcire la temperatura camerei, produsul este filtrat și spălat cu metanol sau etanol, eter dietilic și uscat sub vid.

Prin această metodă, cincisprezece compuși de cupru sunt astfel izolați și caracterizați.

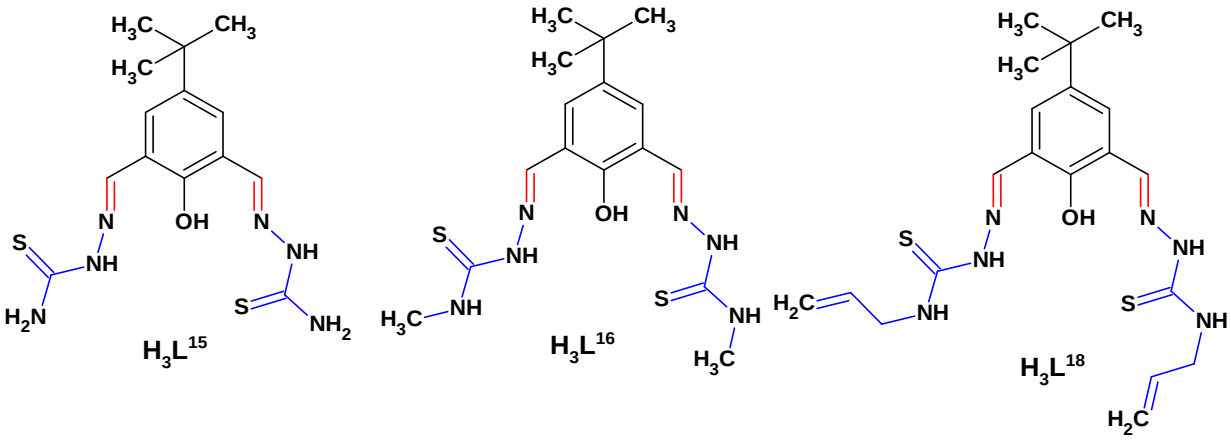


Fig. 4.29. Structurile fenol bis-tiosemicarbazonelor $H_3L^{15-16,18}$ sintetizate

Tabelul 4.11. Rezultatele analizei elementale ale pulberilor și formulele deduse ale combinațiilor coordinative ale cuprului (II)

Notare	**Formula**	**Masa molară** g/mol	**Randament** %	**Analiza elementală,** calculat (găsit)
$[Cu_2L^{15}Cl]$	$Cu_2C_{14}H_{17}N_6OS_2Cl(H_2O)_{4.1}(CH_3OH)_{0.6}$	605.1	90	C 28.98(28.70); H 4.60(4.80); N 13.89(13.71); S 10.60(10.42); Cu 21.00(20.63)
$[Cu_2L^{15}Br]$	$Cu_2C_{14}H_{17}N_6OS_2Br(H_2O)_7(C_2H_6O)_{0.5}$	705.6	87	C 25.53(25.69); H 4.86(4.98); N 11.91(12.05); S 9.09(9.11); Cu 18.01(17.85)
$[Cu_2HL^{15}OC_2H_5]NO_3$	$Cu_2C_{16}H_{23}N_6O_2S_2NO_3(H_2O)_6$	692.7	83	C 27.74(27.92); H 5.09(4.96); N 14.15(14.13); S 9.26(9.32); Cu 18.35(18.50)
$[Cu_2HL^{15}OC_2H_5]ClO_4$	$Cu_2C_{16}H_{23}ClN_6S_2O_6(H_2O)_4$	694.1	86	C 27.69(27.65); H 4.50(4.36); N 12.11(12.08); S 9.24(9.12); Cu 18.31(18.41)
$[Cu_2L^{15}OC_2H_5]$	$C_{14}H_{17}Cu_2N_6OS_2OC_2H_5(H_2O)_{1.1}$	541.4	81	C 35.49(35.46); H 4.51(4.30); N 15.52(15.47); S 11.84(11.80); Cu 23.47(23.40)
$[Cu_2L^{16}Cl]$	$Cu_2C_{16}H_{21}N_6OS_2Cl(H_2O)_5$	630.1	96	C 30.50(30.57); H 4.96(4.90); N 13.34(13.14); S 10.18(10.11); Cu 20.17(20.20)
$[Cu_2L^{16}Br]$	$Cu_2C_{16}H_{21}N_6OS_2BrC_2H_5OH(H_2O)_{11}$	828.7	75	C 26.09(25.89); H 5.96(5.90); N 10.14(10.20); S 7.74(8.00); Cu 15.34(15.29)
$[Cu_2HL^{16}OC_2H_5]NO_3$	$Cu_2C_{18}H_{27}N_6O_2S_2NO_3(H_2O)_2$	648.7	80	C 33.33(33.24); H 4.82(4.76); N 15.11(15.09); S 9.89(9.78); Cu 19.59(19.62)
$[Cu_2HL^{16}OC_2H_5]ClO_4$	$Cu_2C_{18}H_{27}ClN_6S_2O_6(H_2O)_4$	722.2	81	C 29.94(29.79); H 4.91(4.85); N 11.64(11.70); S 8.88(9.10); Cu 17.60(17.60)
$[Cu_2L^{16}OC_2H_5]$	$Cu_2C_{16}H_{21}N_6OS_2C_2H_5O(H_2O)$	567.7	86	C 38.08(37.81); H 4.97(4.73); N 14.80(14.77); S 10.30(10.24); Cu 22.39(22.30)
$[Cu_2L^{18}Cl]$	$Cu_2C_{20}H_{25}N_6OS_2Cl(H_2O)_7$	718.2	91	C 33.45(33.70); H 4.94(4.91); N 11.70(11.73); S 8.93(9.09); Cu 17.69(17.73).
$[Cu_2L^{18}Br]$	$Cu_2C_{20}H_{25}N_6OS_2Br(H_2O)_{13.8}$	885.2	77	C 27.14(26.96); H 5.99(6.07); N 9.49(9.33); S 7.24(7.14); Cu 14.36(14.30)
$[Cu_2HL^{18}OC_2H_5]NO_3$	$Cu_2C_{22}H_{31}N_6O_2S_2NO_3(H_2O)_2$	700.8	83	C 37.71(37.69); H 5.03(4.91); N 13.99(13.95); S 9.15(9.13); Cu 18.14(18.10)
$[Cu_2HL^{18}OC_2H_5]ClO_4$	$Cu_2C_{20}H_{25}ClN_6S_2O_5$	656.1	84	C 36.69(36.54); H 4.62(4.78); N 11.67(11.72); S 8.90(8.73); Cu 17.65(17.52)
$[Cu_2L^{18}OC_2H_5]$	$Cu_2C_{20}H_{25}N_6OS_2OC_2H_5(H_2O)_{1.1}$	621.6	92	C 42.51(42.76); H 5.22(5.10); N 13.52(13.53); S 10.32(10.38); Cu 20.45(20.52)

Studiul spectrelor IR

Analizând spectrele combinațiilor coordinative sintetizate, putem observa dispariția benzii de absorbție în intervalul numerelor de undă 3670-3435 cm^{-1} care, conform datelor din literatură, corespund grupei -OH și apariția benzilor de absorbție în intervalul numerelor de undă 525-430 cm^{-1} caracteristice pentru legăturile Cu-S, Cu-N și Cu-O (vezi Fig. 4.30 și Tabelul 4.12), în acord cu așteptările [26, 90].

Spectrul fenol bis-tiosemicarbazonei **H_3L^{15}** și complexului de cupru: **$Cu_2L^{15}Cl$** sunt prezentate în Fig. 4.30.

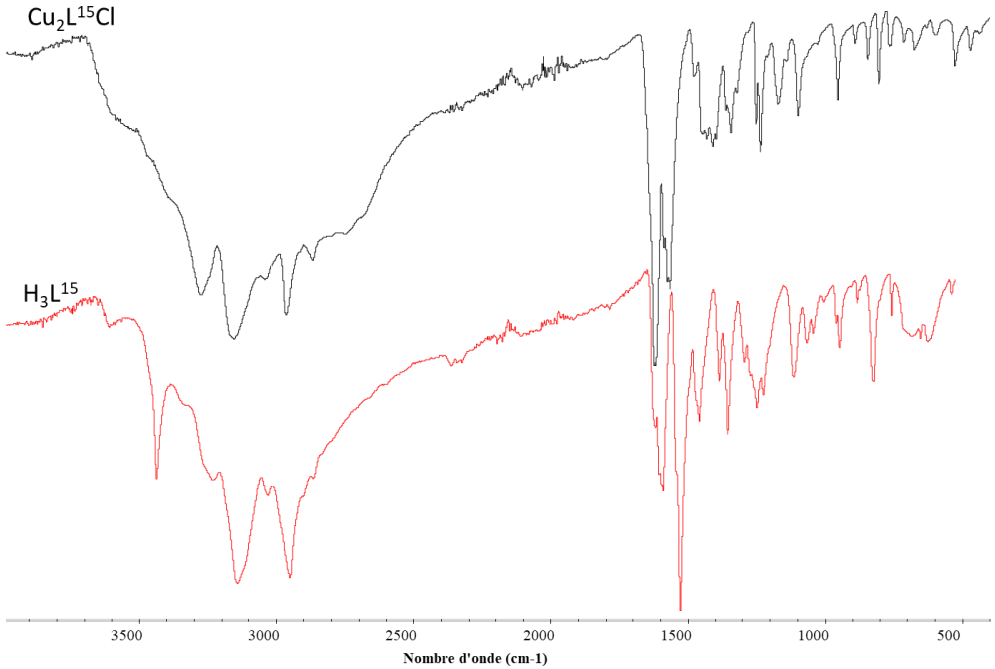


Fig. 4.30. Spectrele IR ale bis-tiosemicarbazonei H_3L^{15} și compusului $[Cu_2(L^{15})Cl]$

Tabelul 4.12. Datele spectrale IR ale fenol tiosemicarbazonelor $H_3L^{15\text{-}16,18}$ și ale compușilor în baza acestor liganzi (cm^{-1})

Produs	ν(^{1}NH)	ν(C-OH)	ν(C-O)	ν(>C=N-)	ν(C=S)	ν(C-S)	ν(M-N), ν(M-S), ν(M-O)
H_3L^{15}	3438, 3143	1249	1231	1542	821	-	-
$[Cu_2(L^{15})Cl]$	3276, 3155	-	1233	1588	-	598	525, 469, 451,438
$[Cu_2(L^{15})Br]$	3280, 3115	-	1229	1596	-	604	523, 495, 474, 437
$[Cu_2(HL^{15})OC_2H_5]NO_3$	3289, 3164	-	1234	1582	821	605	529, 469, 458, 437
$[Cu_2(HL^{15})OC_2H_5]ClO_4$	3316, 3111	-	1234	1586	846	619	528, 474, 463, 444
$Cu_2(L^{15})OC_2H_5$	3467, 3275	-	1228	1546	-	606	530, 470, 458, 440
H_3L^{16}	3270	1248	1226	1548	821	-	-
$[Cu_2(L^{16})Cl]$	3112	-	1229	1594	-	595	547, 501, 484, 454
$[Cu_2(L^{16})Br]$	3240	-	1234	1589	-	583	531, 506, 4472, 443
$[Cu_2(HL^{16})OC_2H_5]NO_3$	3252	-	1231	1585	821	601	534, 468, 457, 433
$[Cu_2(HL^{16})OC_2H_5]ClO_4$	3304	-	1237	1555	818	621	513, 487, 456, 438
$Cu_2(L^{16})OC_2H_5$	3228	-	1243	1565	-	601	534, 509, 459, 436
H_3L^{18}	3155	1294	1213	1541	822	-	-
$[Cu_2(L^{18})Cl]$	3214	-	1245	1551	-	590	527, 505, 474, 453
$[Cu_2(L^{18})Br]$	3208	-	1246	1554	-	603	533, 505, 474, 448
$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]NO_3$	3206	-	1254	1552	818	609	539, 504, 484, 440
$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]ClO_4$	3296	-	1245	1552	817	604	523, 483, 456, 444
$Cu_2(L^{18})OC_2H_5$	3223	-	1239	1557	-	601	530, 476, 457, 440

Analiza spectrelor fenol bis-tiozemicarbazonelor libere și ale complecșilor de Cu(II) a prezentat dispariția benzilor de absorbție ν(C-OH) în spectrele IR ale compușilor sintetizați în intervalul 1248-1294 cm^{-1} și deplasarea ν(C=N) de ~ 3-40 cm^{-1} în domeniul numerelor de undă mare, sugerând atât deprotonarea fenolului central, cât și coordinarea iminei. Prin compararea spectrelor liganzilor liberi și compușilor, s-a determinat că în unele cazuri este prezentă banda caracteristică ν(C=S), care se deplasează cu ~4-25 cm^{-1}, dar în același timp este și banda specifică ν(C-S) în intervalul numerelor de undă 583-621 cm^{-1}. Acest rezultat sugerează că în acești complecși, Cu(II) este legat de sulf sub formă tionică și/sau tiolică, în acord cu o stare de protonare variabilă a liganzilor și în acord cu prezența unor contraanioni suplimentari. De asemenea, observăm că în intervalul 430-550 cm^{-1} apar o serie de benzi de absorbție care, conform datelor din literatură, sunt atribuite vibrațiilor Cu-N, Cu-S și Cu-O.

Analiza MALDI-TOF a complecșilor în baza cuprului

Pentru a determina compoziția combinațiilor coordinative sintetizate a fost aplicată analiza MALDI-TOF. Metoda detaliată este descrisă în subcapitolul 2.1 Materiale și metode.

Rezultatele studiului au demonstrat că stoichiometria compușilor în baza cuprului constă din doi atomi de cupru și un ligand (monomer). Pentru a compara spectrul experimental obținut cu spectrul teoretic, se utilizează programul IsoPro3 sau Prot pi. De exemplu, spectrul de masă al compusului **[$Cu_2(L^{15})Cl$]** (vezi Fig. 4.31) și spectrul simulat sunt prezentate mai jos. Formula moleculară determinată prin intermediul tehnicii MALDI-TOF este în concordanță cu celelalte analize.

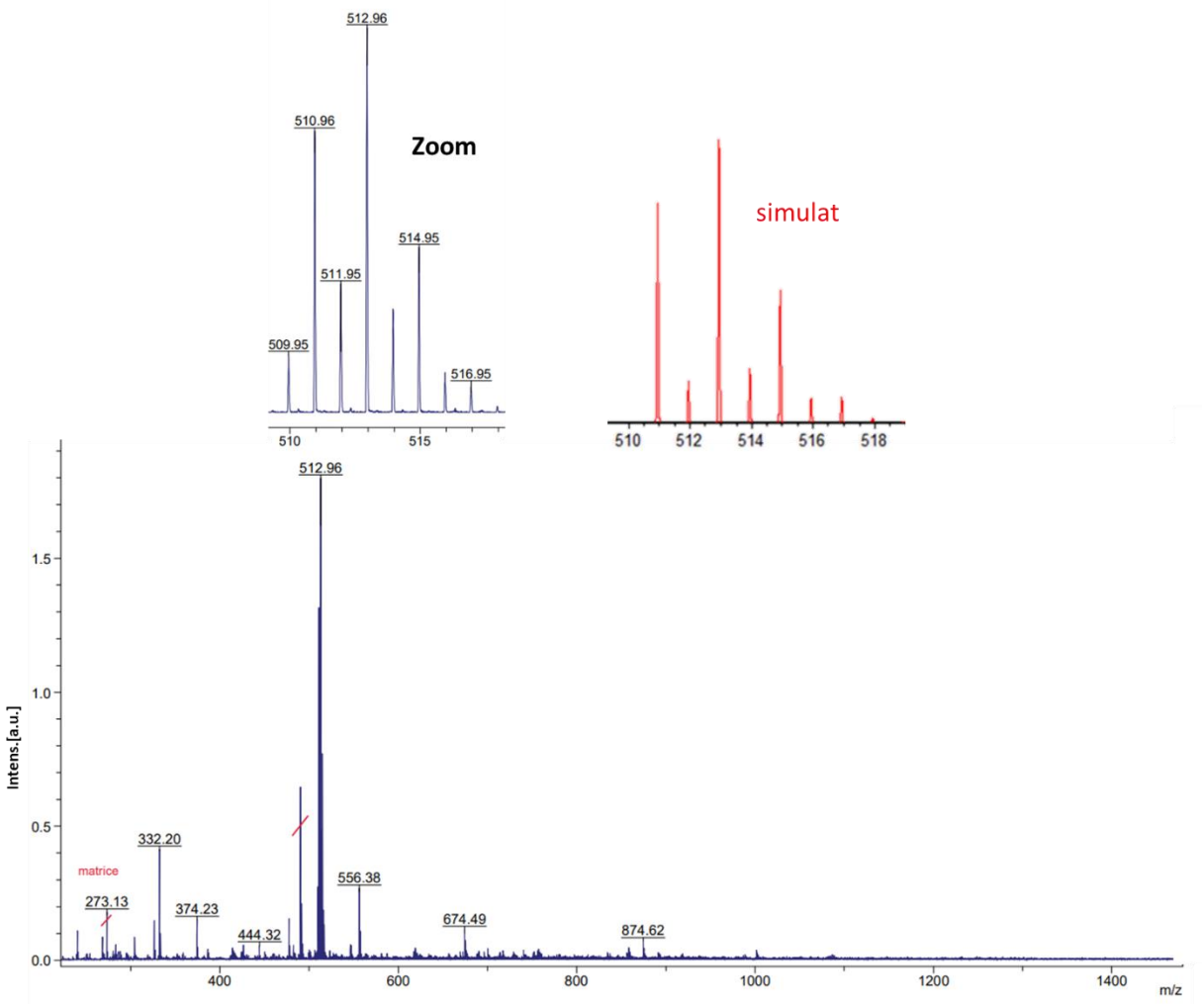


Fig. 4.31 Spectrul de masă MALDI-TOF al compusului [$Cu_2(L^{15})Cl$]

Pentru compusul **[$Cu_2(L^{15})Cl$]**, picul caracteristic pentru $[M+H]^+$ ar trebui teoretic să fie la valoarea m/z = 512.92, experimental a fost determinat la valoarea m/z = 512.96 și spectrul izotopic simulat corespunde perfect spectrului experimental.

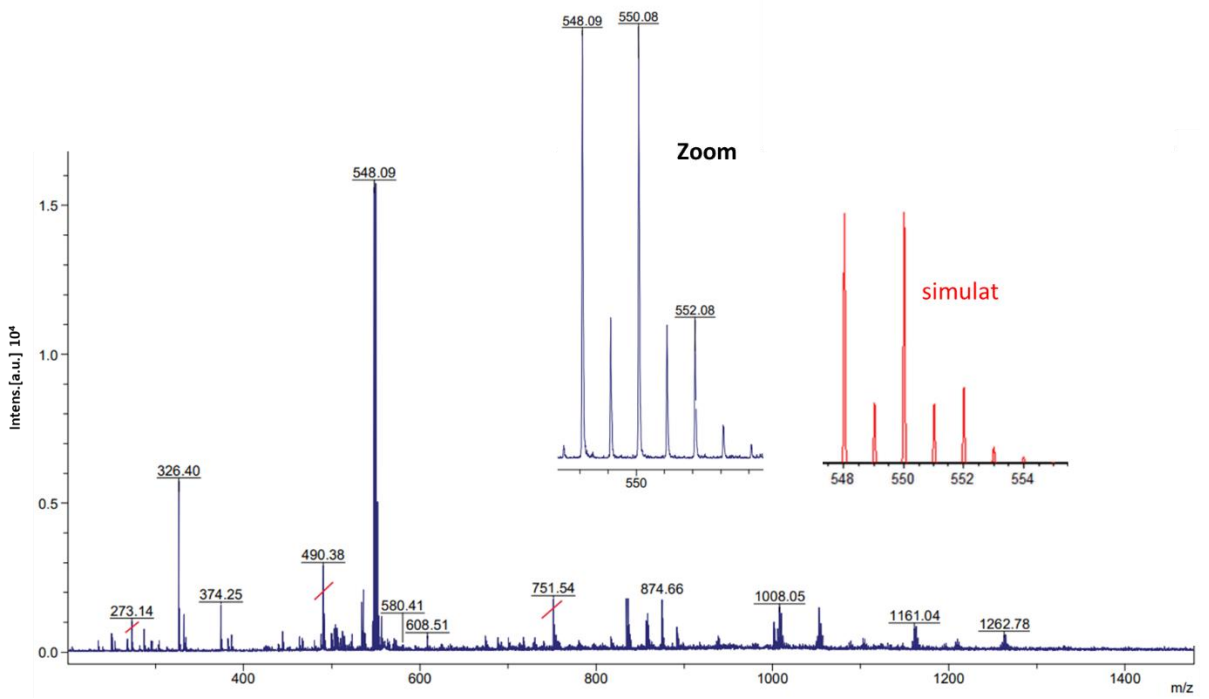


Fig. 4.32. Spectrul de masă MALDI-TOF al compusului $[Cu_2(L^{16})OC_2H_5]$

Toți ceilalți compuși analizați se comportă în același mod ca și complexul **$[Cu_2(L^{15})Cl]$**. Rezultate sunt afișate în tabelul 4.13.

Tabelul 4.13. Rezultatele MALDI-TOF și ESI-MS* ale complecșilor în baza Cu^{II}

Complex	Exp. m/z	Ion molecular	Calc. m/z
$[Cu_2(L^{15})Cl]$	512.96	$[Cu_2(C_{14}H_{17}N_6OS_2)Cl + H]^+$	512.92
$[Cu_2(L^{15})Br]$	556.89	$[Cu_2(C_{14}H_{17}N_6OS_2)Br + H]^+$	557.46
$[Cu_2(HL^{15})OCH_3]NO_3$	508.97*	$[Cu_2(C_{14}H_{18}N_6OS_2)OCH_3 + H]^+$	509.60
$[Cu_2(HL^{15})OCH_3]ClO_4$	508.97*	$[Cu_2(C_{14}H_{18}N_6OS_2)OCH_3 + H]^+$	509.60
$[Cu_2(L^{16})Cl]$	537.00*	$[Cu_2(C_{16}H_{21}N_6OS_2)OCH_3 + H]^+$	536.64
$[Cu_2(L^{16})Br]$	584.91	$[Cu_2(C_{16}H_{21}N_6OS_2)Br + H]^+$	585.51
$[Cu_2(HL^{16})OCH_3]NO_3$	533.98	$[Cu_2(C_{16}H_{19}N_6OS_2)OCH_3 + H]^+$	534.63
$[Cu_2(HL^{16})OCH_3]ClO_4$	537.00*	$[Cu_2(C_{16}H_{21}N_6OS_2)OCH_3 + H]^+$	536.64
$[Cu_2(L^{16})OCH_3]$	536.06	$[Cu_2(C_{16}H_{21}N_6OS_2)OCH_3 + H]^+$	536.00
$[Cu_2(L^{16})OC_2H_5]$	550.08	$[Cu_2(C_{16}H_{21}N_6OS_2)OC_2H_5 + H]^+$	550.00
$[Cu_2(L^{18})Cl]$	589.04*	$[Cu_2(C_{20}H_{25}N_6OS_2)OCH_3 + H]^+$	588.72
$[Cu_2(HL^{18})OCH_3]NO_3$	589.04*	$[Cu_2(C_{20}H_{25}N_6OS_2)OCH_3 + H]^+$	588.72
$[Cu_2(HL^{18})OCH_3]ClO_4$	589.04*	$[Cu_2(C_{20}H_{25}N_6OS_2)OCH_3 + H]^+$	588.72

Difracția cu raze X pe monocristal

Analiza MALDI-TOF relevă pentru toți complecșii de cupru picuri caracteristice ale compușilor cu stoichiometria Cu : Ligand de 2 : 1. Dintre cei 15 complecși obținuți, am reușit să obținem cristale pentru 6 dintre ei. Pentru 5 compuși, cristalele au fost obținute prin metoda de microsinteză, folosind 0,01 g (1 echiv.) de ligand și 2 echiv. de sare de cupru (II) în 20 mL de

etanol sau, respectiv, metanol. Pentru complexul **[Cu$_2$(HL^{15})OH]ClO$_4$**, au fost obținute monocristale prin metoda de recristalizare din DMSO. Parametrii structurali sunt prezentați în anexă, iar structurile moleculare sunt descrise mai jos.

Analiza cu raze X a compusului **[Cu$_2$(L^{18})OC$_2$H$_5$]** (vezi Fig. 4.33) demonstrează că fenol bis-tiosemicarbazona **H$_3$L^{18}** se comportă ca un ligand pentadentat și tripludeprotonat. Fiecare atom de Cu(II) are o geometrie plan pătrată sau chiar o piramidă pătrată. Fiecare braț al bis-tiozemicarbazonei formează un ciclu din 5 atomi cu Cu, prin S tiolic (dCu-S este 2.230 Å) și atomul de N iminic (dCu-N este 1.936 Å). Acest tip de coordinare este destul de clasic în literatură. Deprotonarea ligandului este confirmată de distanțele C-S (1.754 și 1.757 Å) și dC=N (1.277 și 1.303 Å). Oxigenul fenolic deprotonat unește doi atomi de cupru (dCu-O = 1.964 Å). O a doua punte este asigurată de o moleculă de etanol deprotonat- etoxi (dCu-O = 1.935 Å). Conform datelor din literatură, astfel de compuși în baza 2,6-diformil-4-R-fenol sunt cunoscuți, conținând molecule metoxi, etoxi sau hidroxi [91–95]. Conform literaturii, distanța Cu-O între 1.8-1.9 Å este caracteristică pentru Cu-metoxi sau etoxi și respectiv distanța de 2.5-2.6 Å este specifică pentru Cu-MeOH, EtOH. Molecula este neutră.

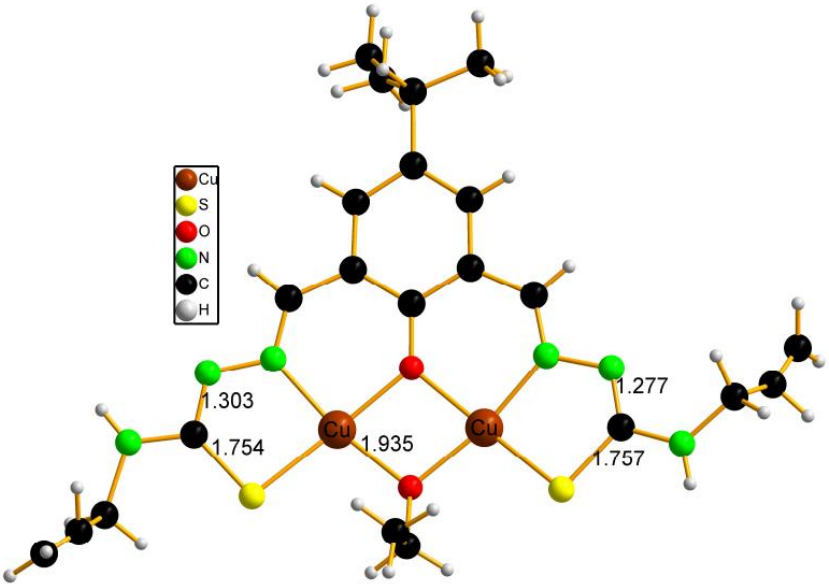


Fig. 4.33. Structura moleculară a compusului [Cu$_2$(L^{18})OC$_2$H$_5$]

Analiza cristalografică relevă, de asemenea, că un al doilea complex este foarte asemănător. Atomii de S tiol ocupă poziția apicală ale unui atom de Cu(II) al unui complex vecin (dCu-S = 2,953-2,980 Å), în timp ce al doilea atom de Cu(II) posedă ligandul etoxi (dCu-O = 2.567-2.621 Å) în poziția apicală și invers, care formează în stare solidă un complex dimer, dar distanțele rămân foarte mari. Într-adevăr, comparând dimensiunile legăturilor dintre moleculele

Cu^{2B}-O^{1A} cu cele ale bazei de date CCDC, nu sunt raportate astfel de legături cu o lungime de 2.567 Å. Probabil că există legături foarte slabe. Mai mult, analiza MALDI-TOF a demonstrat că compușii sunt monomeri. În soluție, se poate imagina că complecșii vor fi disociați.

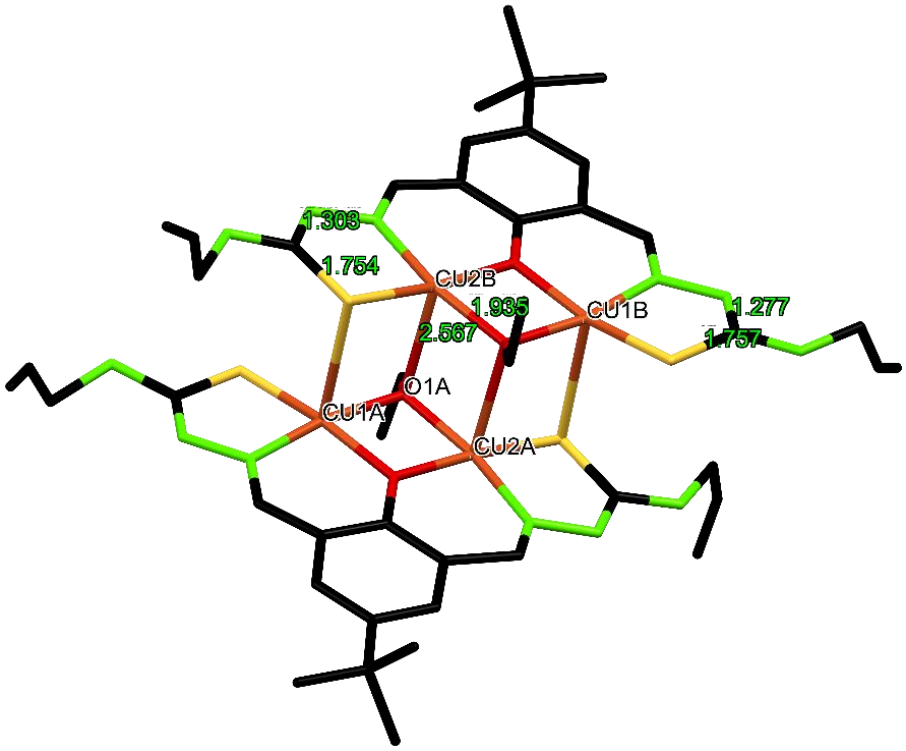


Fig. 4.34. Packing-ul compusului $[Cu_2(L^{18})OC_2H_5]$

În cazul compusului obținut în baza $Cu(NO_3)_2$ și **H_3L^{18}**, structura este în conformitate cu compoziția **$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]NO_3$** (Fig. 4.35). Un braț al bis-tiosemicarbazonei formează un ciclu din 5 atomi cu Cu, prin S tiolic (dCu-S = 2.216 Å și dC-S = 1.757 Å) și N iminic, (dCu-N de 1.925 Å). Al doilea braț formează de asemenea un ciclu din 5 atomi cu Cu, prin intermediul atomului de N iminic (dCu-N de 1.936 Å) și prin atomul de S tionic (dCu-S este de 2.225 Å, dC=S = 1.700 Å), în acord cu analiza FT-IR. Oxigenul fenolic deprotonat este punte între cei doi atomi de cupru (dCu-O = 1.958-1.962 Å), iar o grupă anionică etoxi servește în calitate de a doua punte între acei doi atomi de Cu(II) (dCu-O = 1.929 Å). Ansamblul este încărcat 1^+ datorită deprotonării incomplete a ligandului. Un anion suplimentar de nitrat asigură electroneutralitatea compusului. Spectrul IR al compusului prezintă o singură bandă puternică la 1425 cm^{-1}, care este atribuit pentru NO_3^- ionic [26].

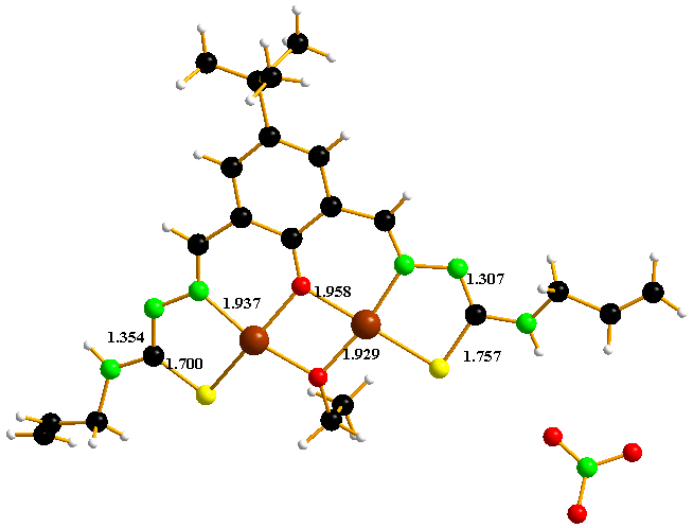


Fig. 4.35. Structura moleculară a compusului $[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]NO_3$

Pentru complexul **$[Cu_2(HL^{15})OH]ClO_4$** (vezi Fig. 4.36) au fost obținute monocristale prin metoda de recristalizare din DMSO. Structura este similară cu cea a complexului **$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]NO_3$**, cu excepția faptului că aici puntea etoxi este înlocuită cu o punte hidroxi (dCu-O = 1.903-1.918 Å) și contraanionul de nitrat este înlocuit cu un perclorat liber. Acest anion este confirmat și prin analiza în infraroșu, care demonstrează prezența modurilor de vibrație fundamentale ν_3(1100 cm^{-1}) și ν_4(621 cm^{-1}) ale anionului (T_d, simetrie) [96].

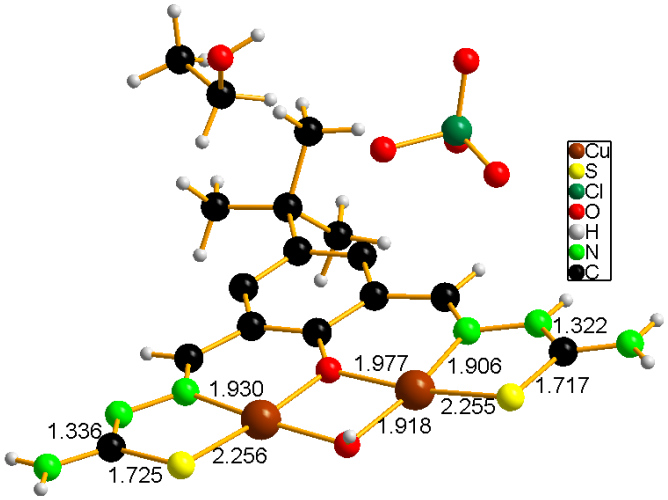


Fig. 4.36. Structura moleculară a compusului $[Cu_2(HL^{15})OH]ClO_4$

Prezența unei punți hidroxi este în concordanță cu datele din literatură, unde se indică faptul că utilizarea DMSO sau DMF favorizează prezența unei punți hidroxi și nu metoxi sau etoxi [91–95]. Bis-tiosemicarbazona **H_3L^{15}** coordinează ca un ligand pentadentat și dubludeprotonat. Un braț al bis-tiosemicarbazonei formează un ciclu din 5 atomi cu Cu, prin intermediul atomului de S tiolic

(dCu-S = 2.256, dC-S = 1.725 Å, dC=N = 1.336 Å) și N iminic (dCu-N = 1.930 Å). Al doilea braț formează un ciclu din 5 atomi cu Cu, coordinând prin atomul de sulf sub formă tionică (dCu-S = 2.255 Å, dC=S = 1.717 Å, dC-N=1.322 Å) și atomul de N iminic (dCu - N = 1.905 Å), în acord cu spectrul IR. În sfera externă, există o moleculă de etanol și o moleculă de perclorat care compensează sarcina. Asemenea structură a fost obținută și în cazul compusului **$[Cu_2(HL^{16})OC_2H_5]ClO_4$** (Fig. 4.37), unde puntea hidroxi este înlocuită cu etoxi și în sfera externă o moleculă de apă. Anionul perclorat este identificat prin analiza IR, prin benzile ν_3(1113 cm^{-1}) și ν_4(621 cm^{-1}), modurile de vibrație fundamentale ale anionului [96].

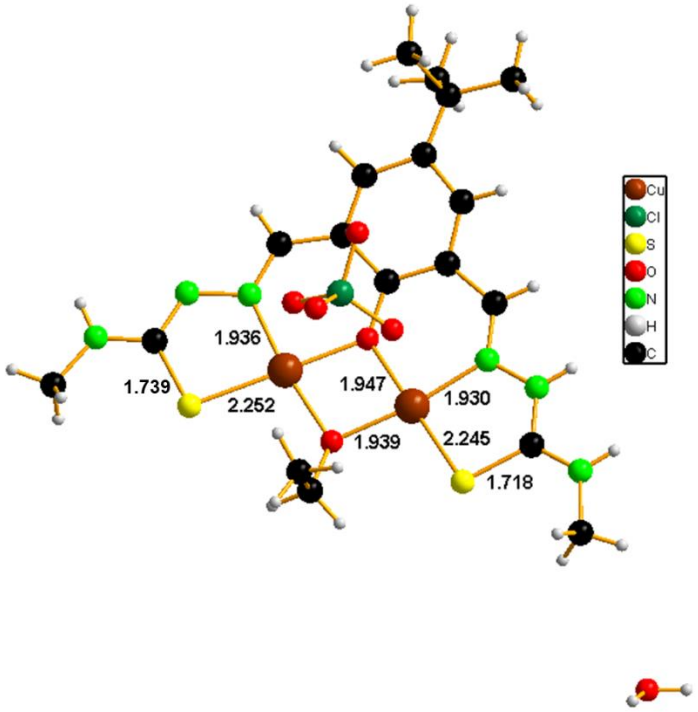


Fig. 4.37. Structura moleculară a compusului $[Cu_2(HL^{16})OC_2H_5]ClO_4$

Monocristale au fost obținute din reacția dintre nitratul de cupru (II) și **H_3L^{16}**. Analiza cu raze X a demonstrat că compoziția compusului este **$[Cu_2(H_2L^{16})OC_2H_5(NO_3)_2]$**. Structura moleculară este prezentată în Fig. 4.38. Bis-tiosemicarbazona **H_3L^{16}** se comportă în componența compusului ca un ligand monodeprotonat, pentadentat $(H_2L^{16})^-$. Fiecare braț al bis-tiosemicarbazonei formează un ciclu din 5 atomi cu ionii de Cu(II). Atomii de Cu(II) sunt legați de un atom de azot iminic (dCu-N = 1.938 Å) și de un atom de sulf sub formă tionică (dC=S = 1.710 sau 1.719 Å), dC-N = 1.351 Å sau 1.347 Å) în acord cu spectrul IR. Cei doi ioni de Cu(II) sunt conectați printr-o punte de O fenolic deprotonat (dCu-O = 1.953-1.969 Å) și de un ligand etoxi anionic (dCu-OEt = 1.889-1.897 Å). Cei doi atomi de Cu(II) posedă geometria de piramidă pătrată. Sferele lor de coordinare sunt completate de cîte un ligand nitrat în poziție apicală (dCu-O = 2.453-2.741 Å). Spectrul IR al monocristalelor prezintă cele trei benzi (1435 cm^{-1}, 1311 cm^{-1}

și 1042 cm^{-1}) datorită modurilor de vibrație ν4, ν1 și ν2 ale grupului nitrat, care confirmă că acest anion ocupă locul de coordinare apical în modul monodentat [97].

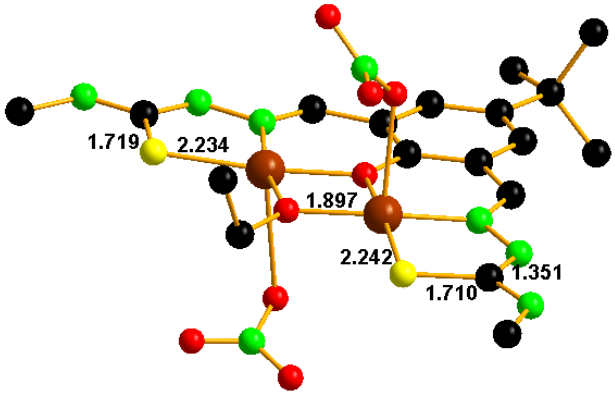


Fig. 4.38. Structura moleculară a compusului $[Cu_2(H_2L^{16})OC_2H_5(NO_3)_2]$

În încheierea acestei părți cristalografice, reiese că se formează complecși binucleari de Cu(II) ce conțin un ligand fenol bis-tiosemicarbazonă, care poate fi monodeprotonat, dubludeprotonat sau tripludeprotonat în funcție de sărurile și solvenții utilizați. Contraanionii suplimentari sunt asociați fie în rețea, fie coordinați de ionii de Cu(II). Cei doi atomi de Cu(II) sunt legați printr-o punte de O fenolic și o punte anionică de metoxi, etoxi sau hidroxid, în funcție de condițiile experimentale. Toți compușii nu au putut fi studiați din punct de vedere structural, iar caracterul paramagnetic al acestor compuși împiedică realizarea studiilor RMN. Cu toate acestea, vedem prin aceste exemple că structurile sunt diverse și că va fi interesant să le studiem proprietățile biologice.

4.4 Concluzii

Acest capitol s-a concentrat pe utilizarea de bis-tiosemicarbazone. Au fost investigate trei clase de liganzi. Complecșii $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ cu cele trei clase de liganzi au fost studiați în stare solidă și în soluție, în timp ce compușii de Cu^{2+} au fost sintetizați numai în baza fenol bis-tiosemicarbazonelor. Au fost obținute multe rezultate care pot fi rezumate mai jos.

1. Utilizarea bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide a contribuit la izolarea unui complex ai $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ izomeric pur.
2. În baza bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide $\mathbf{H_nL^{6-14}}$ (n = 2, 3) au fost sintetizați 9 noi compuși de coordinare, cu formula moleculară $\mathbf{[Mo_2O_2S_2(L^{6-9})]}$ sau $\mathbf{[Mo_2O_2S_2(HL)^{10})]}$ și $\mathbf{[Mo_2O_2S_2(L^{11-14})]_2}$. Compușii cu bis-tiosemicarbazone flexibile sunt binucleari, conținând doi atomi centrali de Mo^V și un ligand, dar combinațiile în

baza bis-tiosemicarbazonelor rigide sunt tetranucleare, conținând patru ioni centrali de Mo^{V} și două bis-tiosemicarbazone.

3. Utilizând fenol bis-tiosemicarbazonele **H_3L^{15-17}** au fost sintetizați 3 noi compuși de coordinare originali. A fost demonstrată o arhitectură tetraedrică originală, neașteptată cu stoichiometria de 4 : 4. Studiile în soluție au prezentat că acest sistem este în echilibru cu formele dimere 2 : 2. S-au discutat parametrii care pot deplasa echilibrul într-o direcție sau alta (liganzi **H_2L^{19}** și **H_4L^{20}**). Acest subiect este în curs de desfășurare.
4. Din punct de vedere tehnic, pe lângă tehnicile clasice de caracterizare (FT-IR), spectrometria de masă MALDI-TOF, RMN DOSY și $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC s-au dovedit a fi foarte valoroase pentru studiul acestor sisteme în stare solidă și în soluție, în special pentru a evidenția modul neobișnuit de coordinare a acestor tiosemicarbazone la fragmentul $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$.
5. În baza fenol bis-tiosemicarbazonelor **$H_3L^{15,16,18}$** au fost sintetizați 15 noi compuși binucleari de cupru. În toate cazurile sunt obținute sisteme dinucleare de Cu(II) cu un ligand pentadentat, care poate fi monodeprotonat, dublu- sau tripludeprotonat în funcție de sărurile utilizate și de condițiile de sinteză. Această mare varietate de compuși oferă un potențial foarte interesant pentru studiile proprietăților biologice.

5. PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE COMPUȘILOR SINTETIZAȚI

În capitolele 3 și 4 a fost descrisă o gamă largă de complecși ai $Mo^{(V)}$ și $Cu^{(II)}$. După cum s-a relatat în capitolul 1, există puține studii asupra compușilor de Mo(V) cu tiosemicarbazone. În plus, s-a putut evidenția și faptul că combinațiile de Cu(II) cu tiosemicarbazone prezintă interes deosebit în biologie. Prin urmare, obiectivul acestui capitol este de a explora potențialul tuturor acestor compuși în biologie și de a studia în special proprietățile lor antimicrobiene, antifungice și antioxidante. Fig. 5.1 de mai jos, reia ca reamintire toți liganzii folosiți în această lucrare.

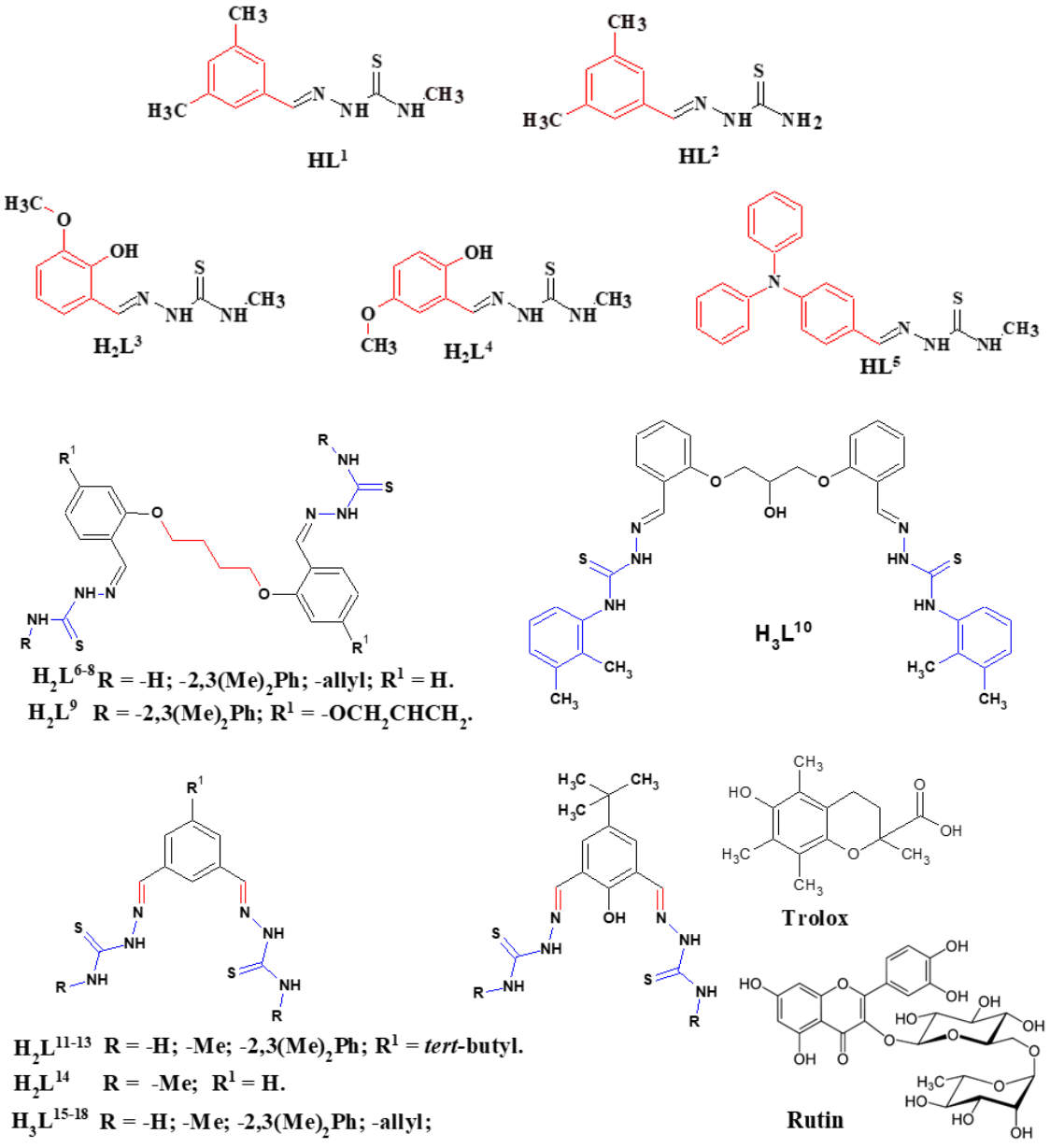


Fig. 5.1. Structurile liganzilor sintetizați și referințelor: Trolox și Rutin

5.1 Activitatea antimicrobiană

Proprietățile antimicrobiene și antifungice au fost realizate în colaborare cu conf. univ. Greta Bălan și echipa din Moldova. Experimentul a fost efectuat în mediu nutritiv lichid, prin metoda diluțiilor succesive.

Pentru tiosemicarbazone, compușii ai Mo^{V} și combinațiile ale Cu^{II} au fost studiate proprietățile antimicrobiene față de microorganismele Gram(+): *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778 și față de microorganismele Gram(-): *Acinetobacter baumannii* BAA – 747 și *Escherichia coli* ATCC 259.

Studiul activității antibacteriene a demonstrat că mono-tiosemicarbazonele și bis-tiosemicarbazonele sintetizate nu posedă activitate antimicrobiană față de microorganismele Gram(+), Gram(-) și nu posedă activitate antifungică.

Activitatea antimicrobiană față de microorganismele G(+): Staphylococcus aureus ATCC 25923

Rezultatele analizei au prezentat că compușii de coordinare în baza Mo^{V} și mono-tiosemicarbazone sau bis-tiosemicarbazone au o activitate de 10 000 de μg/mL (CMI – concentrația minimă inhibitorie) față de microorganismele Gram(+) sau Gram(-), ceea ce sugerează că ei nu manifestă activitate antimicrobiană interesantă față de aceste specii. În același timp, combinațiile de coordinare ai Cu^{II} prezintă activități antimicrobiene și antifungice foarte interesante, cuprinse între 0,12 și 7,81 μg/mL.

În Fig. 5.2 sunt prezentate rezultatele testelor antimicrobiene ale unor compuși sintetizați față de microorganismului G(+): *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Prin compararea activității compușilor de molibden (+V) sintetizați cu cea a complecșilor de molibden (+VI) descriși în literatură (vezi Tabelul 1.4), se observă că substanțele de Mo^{VI} posedă o activitate bacteriostatică modestă în intervalul de concentrație 62,5-500 μg/mL, dar cu mult superioară celor ale compușilor în bază de $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ (>10 000 μg/mL) și mult mai mică decât activitatea furacilinei de 2,34 μg/mL.

Conform rezultatelor din Figura 5.2, activitatea compușilor depinde atât de natura atomului central, cât și de natura și modul de coordinare al liganzilor. Analizând activitatea compuşilor binucleari de cupru sintetizaţi cu cea a complecșilor mononucleari de Cu^{II} descriși în literatură (vezi Tabelul 1.13), s-a observat că combinaţiile coordinative binucleare posedă o activitate antimicrobiană mai pronunţată faţă de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparativ cu compușii mononucleari.

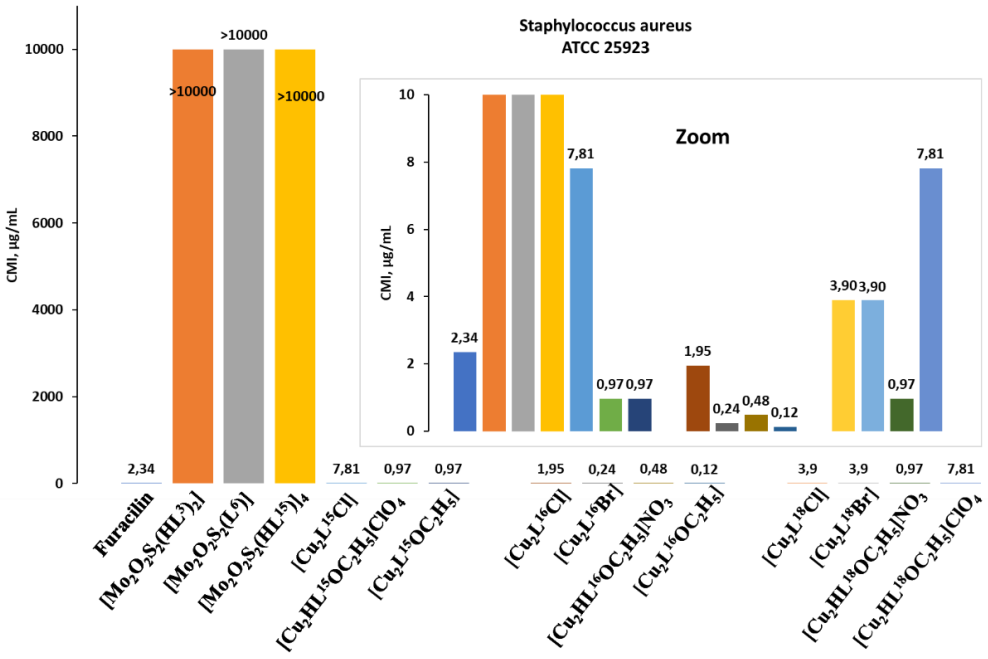


Fig. 5.2. Activitatea antimicrobiană a compușilor sintetizați față de microorganismul Gram(+): *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

Prin compararea valorilor CIM (concentrație minimă inhibitorie) și CMB (concentrație minimă bactericidă), putem determina activitatea bactericidă (BA) a compușilor (vezi Tabelul 5.1). Dacă CMB/CMI < 2 vorbim de bactericid; pentru CMB/CMI > 2 vorbim de un compus bacteriostatic, iar dacă CMB/CMI ≥ 32 vorbim de un compus rezistent.

Tabelul 5.1. Rezultatele activității antimicrobiene ale compușilor de Cu^{II} față de *S. aureus*

Produs	*Staphylococcus aureus* ATCC 25923			
	CMI, µg/mL	CMB, µg/mL	CMB/CMI	BA
H_3L^{15}	-	-	-	-
$[Cu_2L^{15}Cl]$	7,81	15,60	2	bacteriostatic
$[Cu_2(HL^{15})OC_2H_5]ClO_4$	**0,97**	0,97	1	bactericid
$[Cu_2L^{15}OC_2H_5]$	**0,97**	7,81	8	bacteriostatic
H_3L^{16}	-	-	-	-
$[Cu_2L^{16}Cl]$	**1,95**	3,90	2	bacteriostatic
$[Cu_2L^{16}Br]$	**0,24**	0,24	1	bactericid
$[Cu_2(HL^{16})OC_2H_5]NO_3$	**0,48**	0,48	1	bactericid
$[Cu_2L^{16}OC_2H_5]$	**0,12**	0,12	1	bactericid
H_3L^{18}	-	-	-	-
$[Cu_2L^{18}Cl]$	3,90	15,62	4	bacteriostatic
$[Cu_2L^{18}Br]$	3,90	31,25	8	bacteriostatic
$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]NO_3$	**0,97**	7,81	8	bacteriostatic
$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]ClO_4$	7,81	15,62	2	bacteriostatic
Furacilina	2,34	9,37	4	bacteriostatic

Din Fig. 5.2 se poate observa că activitatea antimicrobiană este influențată de natura atomului central, Cu^{2+} sau $Mo_2O_2S_2^{2+}$, natura ligandului (compusul carbonilic sau natura substituentului terminal) și natura restului acid.

Analiza rezultatelor față de *S. aureus*, a demonstrat că activitatea scade conform seriilor: $Cu^{2+} > [Mo_2O_2S_2]^{2+}$; $H_3L^{16} > H_3L^{15} > H_3L^{18}$; $^-OC_2H_5 > Br^- > NO_3^- \geq ClO_4^- > Cl^-$. Prin urmare, compușii în baza ligandului H_3L^{16} posedă activitate bactericidă, spre deosebire de alți compuși în baza H_3L^{15} și H_3L^{18}, care prezintă activitate bacteriostatică. Activitatea compușilor de Cu^{II} este de 1,2 până la 38,9 ori mai mare decât cea a Furacilinei, care este utilizată în medicină.

Activitatea antimicrobiană față de microorganismul G(+) Bacillus cereus ATCC 11778

În Fig. 5.3 sunt prezentate rezultatele obținute față de microorganismul G(+): *Bacillus cereus* ATCC 11778. Studiul arată că compușii coordinativi ai Mo(V) au o activitate foarte scăzută (CMI > 10 000 µg/mL). În schimb, compușii în baza Cu(II) inhibă creșterea și multiplicarea microorganismelor respective în intervalul de concentrație 0,48 – 125 µg/mL (vezi Tabelul 5.2). Activitatea bacteriostatică este comparabilă cu cea a Furacelinei, utilizată în medicină pentru tratamentul și profilaxia infecțiilor și ei sunt mai activi decât compușii binucleari descriși în literatură (de exemplu, Tabelul 1.15).

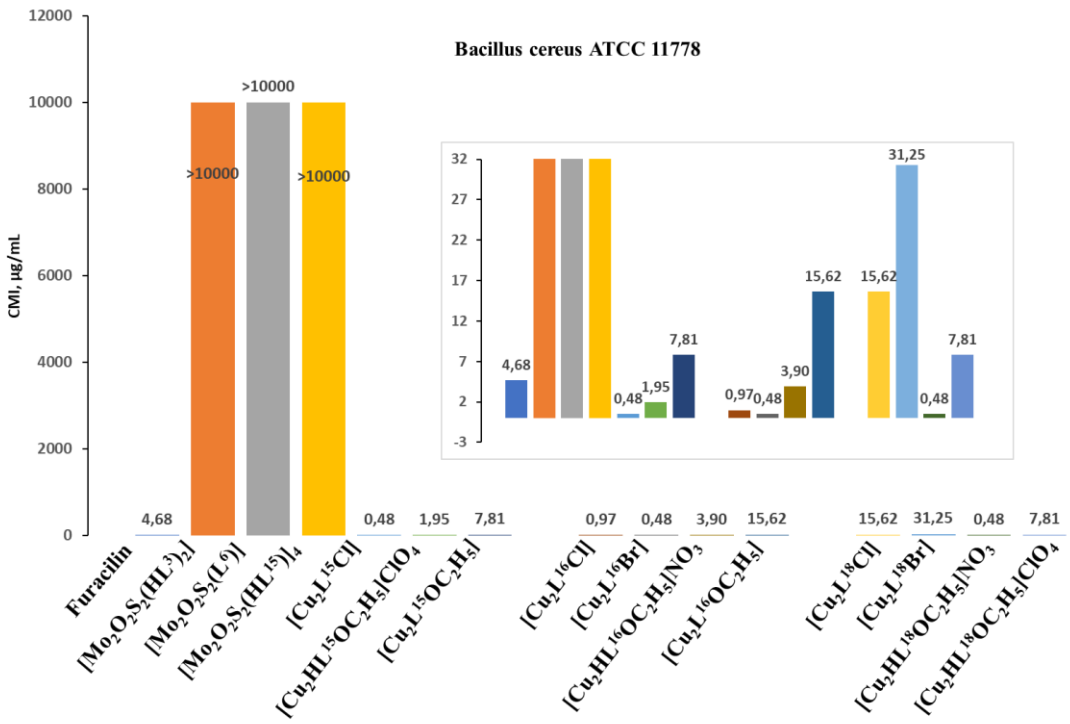


Fig. 5.3. Activitatea antimicrobiană a compușilor față de *Bacillus cereus* ATCC 11778

Tabelul 5.2. Rezultatele activității antimicrobiene ale compușilor față de *B. cereus*

Produs	*Bacillus cereus* ATCC 11778			
	CMI, µg/mL	CMB, µg/mL	CMB/CMI	BA
H_3L^{15}	-	-	-	-
$[Cu_2L^{15}Cl]$	**0,48**	0,97	2	bacteriostatic
$[Cu_2(HL^{15})OC_2H_5]ClO_4$	**1,95**	3,90	2	bacteriostatic
$[Cu_2L^{15}OC_2H_5]$	7,81	7,81	1	bactericid
H_3L^{16}	-	-	-	-
$[Cu_2L^{16}Cl]$	**0,97**	1,95	2	bacteriostatic
$[Cu_2L^{16}Br]$	**0,48**	0,97	2	bacteriostatic
$[Cu_2(HL^{16})OC_2H_5]NO_3$	**3,90**	7,81	2	bacteriostatic
$[Cu_2L^{16}OC_2H_5]$	15,62	125,00	8	bacteriostatic
H_3L^{18}	500	-	-	-
$[Cu_2L^{18}Cl]$	15,62	31,25	2	bacteriostatic
$[Cu_2L^{18}Br]$	31,25	62,50	2	bacteriostatic
$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]NO_3$	**0,48**	0,97	2	bacteriostatic
$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]ClO_4$	7,81	15,62	2	bacteriostatic
Furacilina	4,67	4,67	1	bactericid

Concentrația Minimă Inhibitorie (CMI) ; Concentrația Minimă Bactericidă (CMB);

- >10 000 µg/mL.

Analiza rezultatelor față de *B. cereus*, a demonstrat că activitatea scade conform seriilor: $H_3L^{15} > H_3L^{16} > H_3L^{18}$; $Br^- > Cl^- > NO_3^- > ClO_4^- \approx {}^-OC_2H_5$. Activitatea unor compuși este de 1,2 – 9,75 ori mai mare decât cea a Furacilinei.

Activitatea antimicrobiană față de microorganismele G(-)

Activitatea antimicrobiană a compușilor de Cu(II) față de microorganismele G(-) este foarte modestă. Toate datele privind proprietățile antimicrobiene sunt prezentate în Tabelul 5.3.

Tabelul 5.3. Rezultatele activității antimicrobiene față de microorganismele G(-)

Produs	*Escherichia coli* ATCC 25922		*Acinetobacter baumannii* BAA-747	
	CMI, µg/mL	CMB, µg/mL	CMI, µg/mL	CMB, µg/mL
H_3L^{15}	-	-	-	-
$[Cu_2L^{15}Cl]$	-	-	-	-
$[Cu_2(HL^{15})OC_2H_5]ClO_4$	500	-	125	500
$[Cu_2L^{15}OC_2H_5]$	-	-	-	-
H_3L^{16}	-	-	-	-
$[Cu_2L^{16}Cl]$	-	-	-	-
$[Cu_2L^{16}Br]$	-	-	100	-
$[Cu_2(HL^{16})OC_2H_5]NO_3$	-	-	-	-
$[Cu_2L^{16}OC_2H_5]$	-	-	500	-
H_3L^{18}	-	-	500	-
$[Cu_2L^{18}Cl]$	-	-	-	-
$[Cu_2L^{18}Br]$	-	-	-	-
$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]NO_3$	-	-	-	-
$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]ClO_4$	-	-	500	500
Furacilina	2,34	9,37	4,67	4,67

Majoritatea fenol bis-tiosemicarbazonelor și compușilor nu prezintă activitate antimicrobiană. Unii posedă o activitate în intervalul de concentrație de la 125 la 500 μg/mL, dar este mult mai mică decât activitatea furacilinei.

5.2 Activitatea antifungică

Activitatea antifungică a compușilor a fost evaluată față de tulpinile fungice: *Candida albicans* ATCC 10231 și *Cryptococcus neoformans* CECT 1042.

Studiul proprietăților antifungice a demonstrat că tiosemicarbazonele sintetizate nu manifestă activitate antifungică.

Activitatea antifungică față de fungii din specia Cryptococcus neoformans CECT 1043

Studiind rezultatele proprietăților antifungice, s-a stabilit că compușii în baza Mo(V), descriși în capitolul 3 posedă activitate selectivă împotriva fungilor din specia *Cryptococcus neoformans* CECT 1043, dar nu prezintă activitate față de *Candida albicans* ATCC 10231. Activitatea complecșilor este de 2-8 ori mai mare decât cea a Nistatinei, utilizată în medicină (vezi Fig. 5.4 și Tabelul 5.4). S-a stabilit că activitatea antifungică a combinațiilor depinde de natura mono-tiosemicarbazonei, în special de natura substituentului terminal. Comparând compușii **$[Mo_2O_2S_2(L^1)_2]$** și **$[Mo_2O_2S_2(L^2)_2]$**, observăm că complexul cu -**NH_2** este superior celui cu -NH-**CH_3** și comparând compușii **$[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]$** și **$[Mo_2O_2S_2(HL^4)_2]$**, putem afirma că poziția grupei -**OCH_3** nu influențează activitatea antifungică.

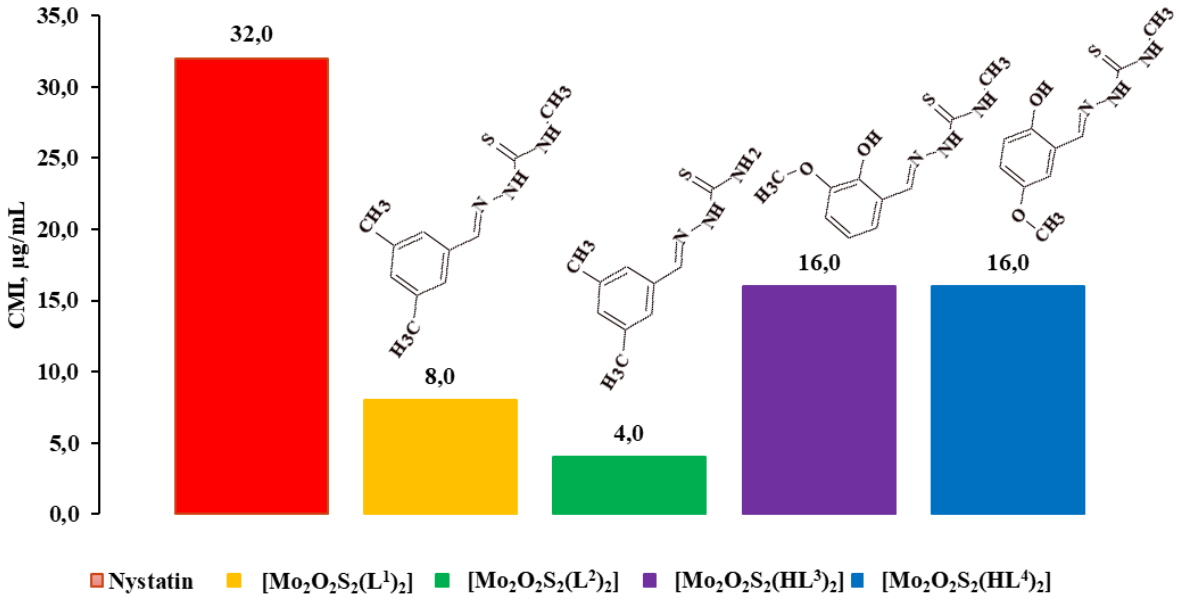


Fig. 5.4. Activitatea antifungică a compușilor $[Mo_2O_2S_2(H_nL^{1-5})_2]$, n = 0 - 1

Prin compararea valorilor CIM (Concentrație Minimă Inhibitorie) și CMF (Concentrație Minimă Fungicidă), s-a stabilit că compușii în baza mono-tiozemicarbazonelor și $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$

posedă o activitate fungicidă, comparabilă cu cea a Nistatinei (vezi Tabelul 5.4), în timp ce liganzii liberi nu prezintă activitate.

Tabelul 5.4. Rezultatele activității antifungice față de *Cryptococcus neoformans*

Produs	*Cryptococcus neoformans* CECT 1043			
	CMI, μg/mL	CMF, μg/mL	CMF/CMI	FA
HL^1	-	-	-	-
$[Mo_2O_2S_2(L^1)_2]$	8,0	8,0	1	fungicid
HL^2	-	-	-	-
$[Mo_2O_2S_2(L^2)_2]$	4,0	4,0	1	fungicid
H_2L^3	-	-	-	-
$[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]$	16,0	16,0	1	fungicid
H_2L^4	-	-	-	-
$[Mo_2O_2S_2(HL^4)_2]$	16,0	16,0	1	fungicid
HL^5	-	-	-	-
$[Mo_2O_2S_2(L^5)_2]$	-	-	-	-
Nistatina	32,0	32,0	1	fungicid

- >10 000 mg/mL

Activitatea antifungică față de fungii din specia Candida albicans

Rezultatele antifungice ale compușilor de Cu^{II} sunt prezentate în Tabelul 5.5. Compușii de coordinare ai Cu^{II} în baza liganzilor **$H_3L^{15,18}$** posedă o activitate modestă și doar combinațiile cu **H_3L^{16}** manifestă o activitate interesantă împotriva fungilor *Candida albicans* ATCC 1023. Compușii sunt de la 4 până la 5300 de ori mai activi decât Miconazolul, utilizat în medicină pentru tratamentul și profilaxia infecțiilor. Activitatea este influențată de natura atomului central, de natura ligandului (natura substituentului terminal) și de natura restului acid. Prin compararea rezultatelor față de *C. albicans*, s-a stabilit ca activitatea scade conform seriilor: Cu^{2+} > $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$; H_3L^{16} > H_3L^{15} > H_3L^{18}; Br^- > $^-OC_2H_5$ > NO_3^- ≈ ClO_4^- > Cl^-.

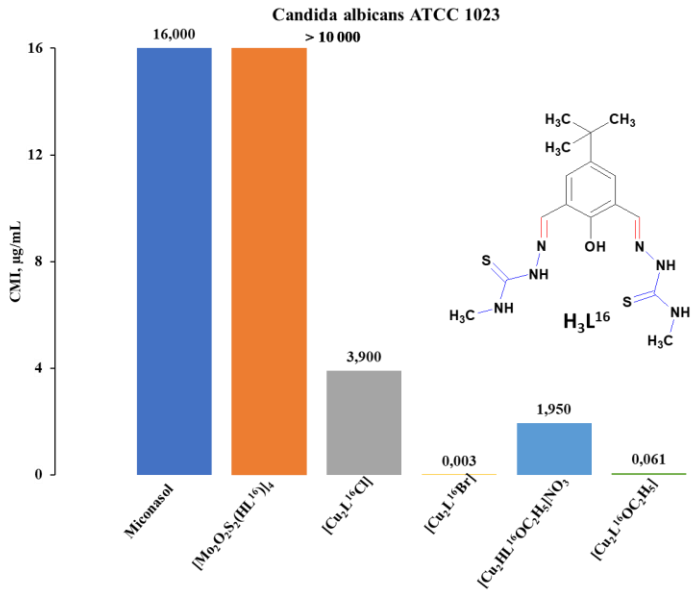


Fig. 5.5. Activitatea antifungică a compușilor de Cu^{II} în baza ligandului H_3L^{16}

Tabelul 5.5. Rezultatele activității antifungice ale compușilor de coordinare față de fungii *Candida albicans*

Produs	*Candida albicans* ATCC 10231			
	CMI, µg/mL	CMF, µg/mL	CMF/CMI	FA
H_3L^{15}	-	-	-	
$[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_4$	-	-	-	
$[Cu_2L^{15}Cl]$	-	-	-	
$[Cu_2(HL^{15})OC_2H_5]ClO_4$	**1,95**	3,90	2	fungistatic
$[Cu_2L^{15}OC_2H_5]$	-	-	-	
H_3L^{16}	-	-	-	
$[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$	-	-	-	
$[Cu_2L^{16}Cl]$	**3,90**	15,62	4	fungistatic
$[Cu_2L^{16}Br]$	**0,003**	0,007	2	fungistatic
$[Cu_2(HL^{16})OC_2H_5]NO_3$	**1,95**	31,20	16	fungistatic
$[Cu_2L^{16}OC_2H_5]$	**0,061**	0,240	4	fungistatic
H_3L^{18}	-	-	-	-
$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]NO_3$	15,62	500,00	32	rezistent
$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]ClO_4$	-	-	-	-
Miconasol	16,0	16,0	1	fungicid

->10 000 µg/mL; CMI - Concentrația Minimă Inhibitorie; CMF - Concentrația Minimă Fungicidă; FA – activitatea fungicidă.

Compușii sintetizați care posedă activitate antifungică se numesc substanțe fungistatice, deoarece CMF/MIC este > 2, iar în cazul compusului **$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]NO_3$**, fungile sunt rezistente la acțiunea acestuia. Comparând datele obţinute cu cele din literatură, activitatea compușilor mononucleari este mai modestă (ex. Tabelul 1.16).

5.3 Activitatea antioxidantă

Activitatea antioxidantă a compușilor sintetizați și a tiosemicarbazonelor a fost efectuată în conformitate cu metoda descrisă în subcapitolul 2.1 Materiale și metode, în colaborare cu Dr. Olga Garbuz.

În prezent există interes în sinteza moleculelor cu capacitatea de a neutraliza radicalii liberi, deoarece radicalii participă în procesele fiziologice majore ale organismelor vii și contribuie la îmbătrânirea corpului, precum și la apariția diferitelor boli. Antioxidanții sunt foarte bine cunoscuți pentru capacitatea lor de a proteja celulele și de a preveni îmbătrânirea organismelor vii, neutralizând radicalii liberi care sunt specii oxigenate. În același timp, clusterul de molibden este cunoscut ca un centru redox activ și atomii de Mo^V pot fi oxidați în Mo^{VI}. În capitolul 1, s-a relatat că majoritatea compușilor de molibden cu tiosemicarbazone sunt obținute în baza Mo(VI) și nu prezintă proprietăți antioxidante. Mai mult, într-un articol publicat în 2022 s-a prezentat că, în funcție de liganzii coordinați, complecșii în baza fragmentelor $[Mo_2O_4]^{2+}$ sau $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ pot fi

excelenți antioxidanți [20]. Prin urmare, studiul compușilor de coordinare obținuți în această teză prezintă interes biologic.

La început, ne-a interesat doar activitatea tiosemicarbazonelor. Rezultatele sunt grupate în Fig. 5.6 și în Tabelul 5.6.

S-a stabilit că unele tiosemicarbazone prezintă valori IC_{50} (SD = ±3 μM) foarte interesante, comparabile cu cele ale moleculelor de referință: Trolox și Rutin. De asemenea, s-a determinat că activitatea depinde de natura tiosemicarbazonei. Capacitatea de a neutraliza radicalii liberi este influențată de natura substituentului terminal și de natura compusului carbonilic utilizat în reacția de condensare (vezi Fig. 5.6 și Tabelul 5.6).

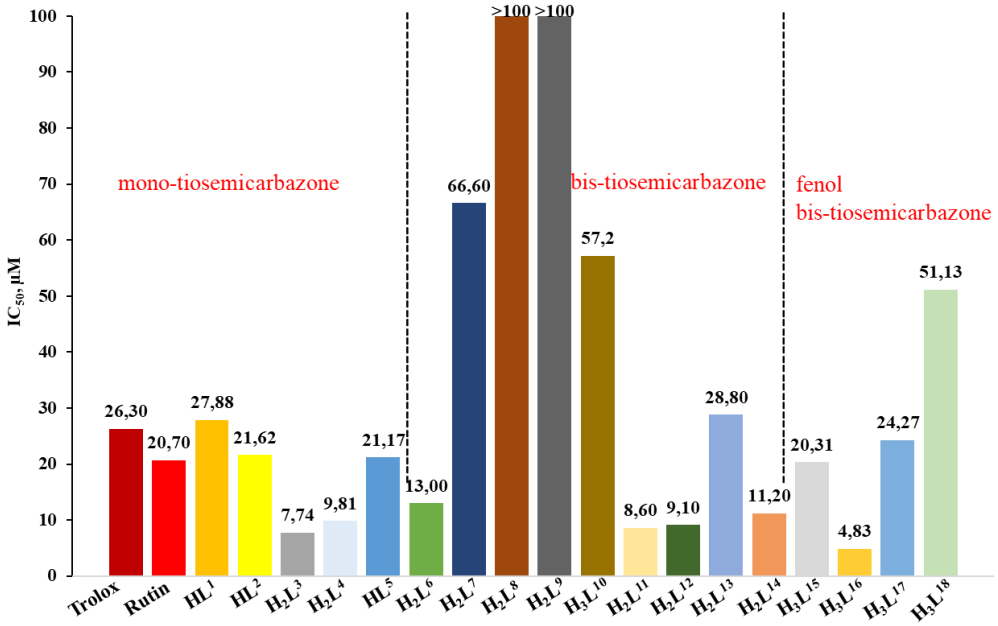


Fig. 5.6. Activitatea antioxidantă a tiosemicarbazonelor

Tabelul 5.6. Activitatea antioxidantă a liganzilor liberi

Ligand	IC_{50} (μM)
HL^1	27,88
HL^2	21,62
H_2L^3	**7,74**
H_2L^4	**9,81**
HL^5	21,17
H_2L^6	**13,00**
H_2L^7	66,60
H_2L^8	≥100
H_2L^9	≥100
H_3L^{10}	57,20
H_2L^{11}	**8,60**
H_2L^{12}	**9,10**
H_2L^{13}	28,80
H_2L^{14}	**11,20**
H_3L^{15}	**20,31**

Comparând datele, activitatea tiosemicarbazonelor scade conform seriilor:

1. **natura substituenților în poziția N terminal**

- mono-tiosemicarbazone: $-NH_2 > -CH_3$;
- bis-tiosemicarbazone flexibile: $-NH_2 > -2,3(Me)_2Ph >$ -alil;
- bis-tiosemicarbazone rigide: $-NH_2 > -CH_3 > -2,3(Me)_2Ph$;
- fenol bis-tiosemicarbazone: $-CH_3 > -NH_2 > -2,3(Me)_2Ph >$ -alil;

2. **natura compusului carbonilic**

- -N1 este -N**H**$_2$: 5-*terț*-butilizoftalaldehida > 5-(*terț*-butil)-2-hidroxiizoftalaldehida > 2-[4-(2-formilfenoxi)butoxi]benzaldehida > 3,5-dimetilbenzaldehida.
- -N1 este -NH-**CH**$_3$: 5-(*terț*-butil)-2-hidroxiizoftalaldehida > 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehida > 5-*terț*-butilizoftalaldehida > 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehida.
- -N1 este -NH-**2,3(Me)$_2$Ph**: 5-(*terț*-butil)-2-hidroxiizoftalaldehida > 5-*terț*-butil-izoftalaldehida > 1,3-bis(2-formilfenoxi)-2-propanol > 2-[4-(2-formil-fenoxi)-butoxi]benzaldehida > 2-[4-(5-aliloxi-2-formilfenoxi)butoxi]benzaldehida.

Prin analizarea lanțurilor, același comportament este observat pentru toate familiile de liganzi. Respectiv, cei mai activi liganzi sunt fenol bis-tiosemicarbazonele (natura compusului carbonilic) și liganzii cu $-NH_2$ terminal (natura substituentului).

În cazul combinațiilor coordinative s-a stabilit că complecșii de Cu^{II} în intervalul de concentrație $10^{-5} – 10^{-7}$ mol/L nu prezintă activități antioxidante ca și în cazul compușilor descriși în literatură (a se vedea Tabelul 1.11).

Rezultatele cercetării au demonstrat că complecșii **[Mo$_2$O$_2$S$_2$(H$_n$L$^{1-5}$)$_2$]** manifestă activitate antioxidantă (vezi Fig. 5.7. și Tabelul 5.7) cu valori IC_{50} cuprinse între 2,05 și 3,48 μM, respectiv de 7,55 până la 12,82 ori mai mare decât cea a Troloxului și, respectiv, de 5,94 până la 10,09 ori mai mare decât a Rutinului. În această serie, mono-tiosemicarbazonele au manifestat o activitate interesantă, dar formarea complexului crește sistematic această activitate.

În mod surprinzător, compușii obținuți în baza bis-tiosemicarbazonelor flexibile, precum și liganzii liberi, prezintă o activitate antioxidantă scăzută. Bis-tiosemicarbazonele rigide libere posedă o activitate mai bună, cu valori IC_{50} interesante în intervalul 8,60-28,80 μM, dar complecșii de Mo corespunzători sunt foarte inactivi, spre deosebire de prima serie de complecși. Acest rezultat este surprinzător și pentru moment nu avem nicio explicație.

Pentru a înțelege aceste fluctuații, în prezent sunt în desfășurare calculele DFT în colaborare cu echipa lui Carles Bo din Tarragona, Spania.

În cele din urmă, fenol bis-tiosemicarbazonele sunt, de asemenea, agenți antioxidanți buni, iar complecșii de Mo sintetizați sunt chiar mai activi decât liganzii liberi, ceea ce sugerează că fenolii necoordinați joacă un rol important în această proprietate.

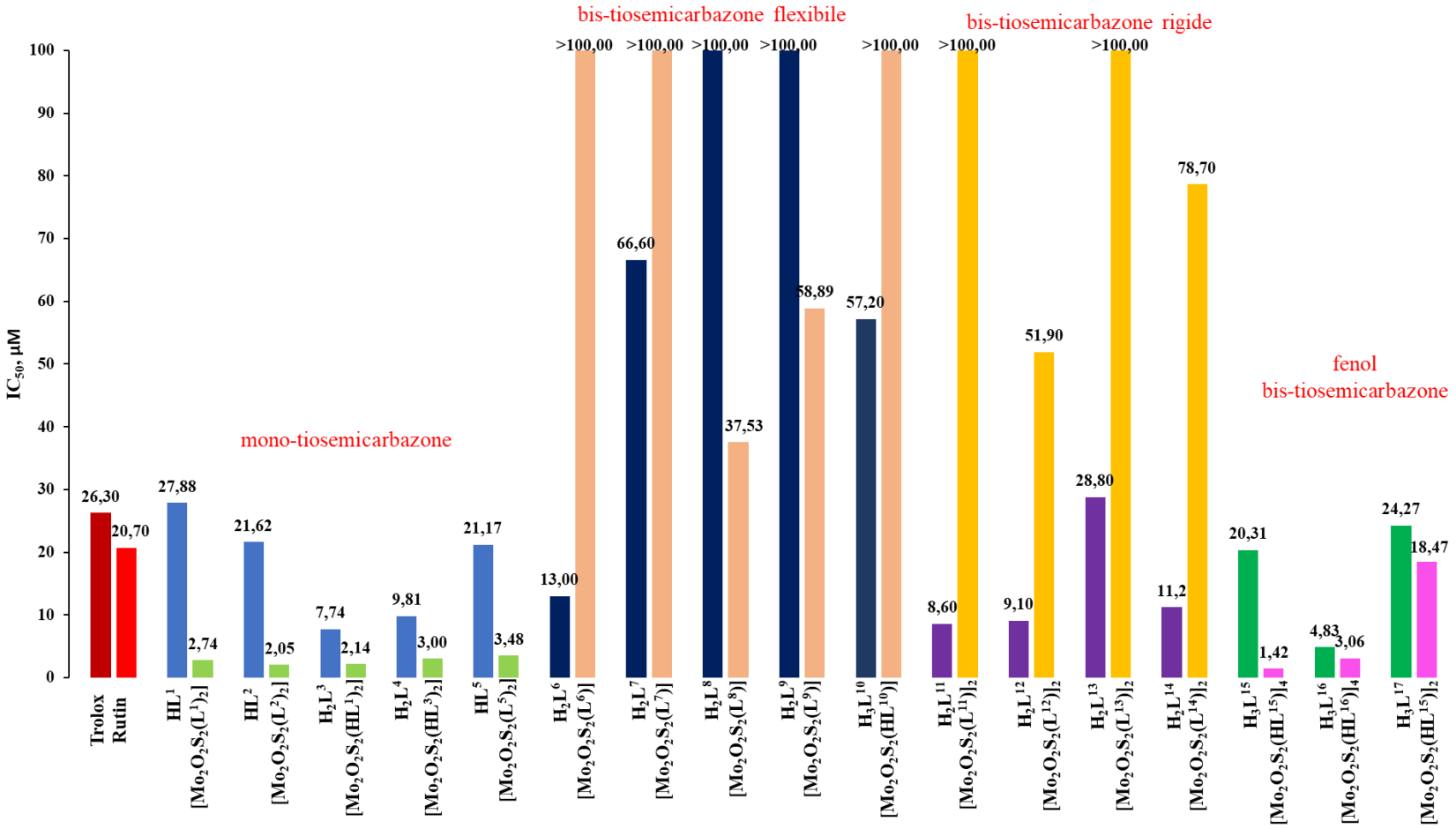


Fig. 5.7. Activitatea antioxidantă a tiosemicarbazonelor și a compușilor în baza Mo^{V}

Tabelul 5.7. Activitatea antioxidantă a compușilor în baza $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$

Produs	IC_{50} (μM)
Mo_{10}	**6,55**
$[Mo_2O_2S_2(L^1)_2]$	**2,74**
$[Mo_2O_2S_2(L^2)_2]$	**2,05**
$[Mo_2O_2S_2(L^3)_2]$	**2,14**
$[Mo_2O_2S_2(L^4)_2]$	**3,00**
$[Mo_2O_2S_2(L^5)_2]$	**3,48**
$[Mo_2O_2S_2(L^6)]$	≥100
$[Mo_2O_2S_2(L^7)]$	≥100
$[Mo_2O_2S_2(L^8)]$	37,50
$[Mo_2O_2S_2(L^9)]$	58,80
$[Mo_2O_2S_2(HL^{10})]$	≥100
$[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$	≥100
$[Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$	51,90
$[Mo_2O_2S_2(L^{13})]_2$	≥100
$[Mo_2O_2S_2(L^{14})]_2$	78,70
$[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_4$	**1,42**
$[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$	**3,06**
$[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_2$	**18,47**
Trolox	**26,30**
Rutin	**20,70**

Analizând datele obținute, s-a stabilit că bis-tiosemicarbazonele rigide și flexibile (excepție face ligandul cu substituentul terminal alil) sunt mai active decât compușii. Coordinarea liganzilor contribuie cel mai probabil la blocarea grupelor implicate în procesul de neutralizare al radicalilor liberi.

Activitatea bis-tiosemicarbazonelor scade în funcție de natura grupei terminale din poziția N terminal: $-NH_2$ > $-CH_3$ > $-2,3(Me)_2Ph$ > -alil. În același timp, compușii de coordinare care conțin grupa alil sunt cei mai activi. Activitatea complecșilor scade conform șirului: -alil > $-CH_3$ > $-2,3(Me)_2Ph$ ≈ $-NH_2$. Dar comparând activitatea bis-tiosemicarbazonelor, s-a stabilit că **H_2L^6**, **H_2L^{11-12}** și **H_2L^{14}** sunt de 2 sau 3 ori mai activi decât Trolox.

În cazul fenol bis-tiosemicarbazonelor și a compușilor în baza acestor liganzi, activitatea este inversată. De obicei, grupele – SH și –OH sunt implicate în procesul de neutralizare a radicalilor liberi. Dar, din moment ce atomul de S este blocat prin complexare, probabil că nu este implicat în procesul antioxidant: grupa -OH fiind liberă crește reactivitatea compușilor.

Activitatea fenol bis-tiosemicarbazonelor scade în funcție de natura grupei terminale din poziția N terminal: $-CH_3$ > $-NH_2$ > $-2,3(Me)_2Ph$. În același timp, compușii de coordinare sunt mai activi și activitatea complecșilor diminuează conform șirului: $-NH_2$ > $-CH_3$ > $-2,3(Me)_2Ph$.

Analiza seriei de compuși a demonstrat că combinațiile în baza fenol bis-tiosemicarbazonelor și acești liganzi liberi prezintă interes de studiu, cu activități mai promițătoare,

cum ar fi antioxidante, spre deosebire de compușii Mo(VI), care nu au demonstrat activitate mai mare decât a tiosemicarbazonelor (de ex. Tabelul 1.2).

Respectiv, activitatea compușilor depinde de natura ligandului și scade în funcție de seria: fenol bis-tiosemicarbazone > mono-tiosemicarbazone > bis-tiosemicarbazone rigide ≈ bis-tiosemicarbazone flexibile

5.4 Concluzii

1. Studiul proprietăților antimicrobiene și antifungice a demonstrat că tiosemicarbazonele libere și compușii de Mo^{V} nu posedă activitate față de microorganismele G(+) și G(-) și față de fungii *Candida albicans* ATCC 10231. În același timp, combinațiile de coordinare manifestă activitate antifungică selectivă împotriva tulpinilor de *Cryptococcus neoformans* CECT 1043, fiind de 2 până la 8 ori mai active decât Nistatina, utilizată în medicină. Iar, compușii de coordinare ai Cu^{II} prezintă activități antimicrobiene și antifungice foarte interesante.
2. Analizând rezultatele față de *S. aureus*, s-a stabilit că activitatea scade conform șirului: $Cu^{2+} > [Mo_2O_2S_2]^{2+}$; $H_3L^{16} > H_3L^{15} > H_3L^{18}$; $^{-}OC_2H_5 > Br^{-} > NO_3^{-} \approx ClO_4^{-} > Cl^{-}$. Activitatea compușilor de Cu^{II} este de 1,2 – 38,9 ori mai mare decât cea a Furacilinei.
3. Rezultatele față de *B. cereus*, au demonstrat că activitatea scade conform șirului: $H_3L^{15} > H_3L^{16} \approx H_3L^{18}$; $Br^{-} > Cl^{-} > NO_3^{-} > ClO_4^{-} \approx {}^{-}OC_2H_5$. Activitatea unor compuși este de 1,20 – 9,75 ori mai mare decât cea a Furacilinei. Activitatea antimicrobiană împotriva microorganismelor G(-) a compușilor de Cu(II) este foarte modestă.
4. Combinațiile coordinative ai Cu^{II} în baza ligandului **H_3L^{16}** posedă o activitate mai eficientă împotriva fungilor *Candida albicans* ATCC 1023. Aceștea sunt de la 4 până la 5300 de ori mai activi decât Miconazol, utilizat în medicină. Activitatea este influențată de natura atomului central, de natura ligandului (substituentul terminal) și restului acid. Comparând rezultatele față de *C. albicans*, s-a stabilit că activitatea scade conform șirului: $Cu^{2+} > [Mo_2O_2S_2]^{2+}$; $H_3L^{16} > H_3L^{15} > H_3L^{18}$; $Br^{-} > {}^{-}OC_2H_5 > NO_3^{-} \geq ClO_4^{-} > Cl^{-}$.
5. Cei mai buni antioxidanți sunt fenol bis-tiosemicarbazonele (natura compusului carbonilic) și liganzii cu $-NH_2$ terminal.
6. Activitatea compușilor de Mo^{V} depinde de natura ligandului și scade conform seriei: fenol bis-tiosemicarbazone > mono-tiosemicarbazone > bis-tiosemicarbazone rigide ≈ bis-tiosemicarbazone flexibile.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. În cadrul acestei lucrări de doctorat au fost sintetizate 20 de tiosemicarbazone, 15 fiind noi. Acești liganzi au fost clasificați în mai multe clase și pentru fiecare au fost sintetizați, izolați și caracterizați compuși în baza clusterului $[Mo_2O_2S_2(H_2O)_6]^{2+}$.
2. Studiile efectuate pentru acești complecși și în special studiile MALDI-TOF au făcut posibilă evidențierea stoichiometriilor compușilor sintetizați. Pentru mono-tiosemicarbazone, complecșii obținuți sunt de tip $\mathbf{[Mo_2O_2S_2(H_nL^{1\text{-}5})_2]}$ (n = 0 - 1), care corespunde la doi liganzi bidentați, monodeprotonați și unui cluster de Mo(V). Pentru această familie de compuși, studiul RMN a demonstrat prezența a doi izomeri în soluție. Prin urmare, utilizarea mono-tiosemicarbazonelor mai aglomerate nu a rezolvat problema izomerilor, raportată în literatura de specialitate în 2019.
3. Utilizarea bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide a contribuit la izolarea unui singur complex izomeric pur ai $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$. În baza bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide $\mathbf{H_nL^{6\text{-}14}}$ (n = 2, 3) au fost sintetizați 9 noi combinații coordinative, cu formula moleculară $\mathbf{[Mo_2O_2S_2(L^{6\text{-}9})]}$ sau $\mathbf{[Mo_2O_2S_2(HL^{10})]}$ și $\mathbf{[Mo_2O_2S_2(L^{11\text{-}14})]_2}$. Compușii cu bis-tiosemicarbazone flexibile posedă o stoichiometrie cluster/ligand = 1 : 1, în timp ce complecșii în baza bis-tiosemicarbazonelor rigide conțin 2 clusteri de Mo și două bis-tiosemicarbazone. Analizele MALDI-TOF, RMN și cu raze X al 7 compuși au făcut posibilă caracterizarea completă a acestor compuși atât în stare solidă, cât și în soluție.
4. Folosind fenol bis-tiosemicarbazonele în calitate de liganzi a fost obținută o nouă familie de compuși coordinativi în baza fragmentului de $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$. Pentru acești trei complecși, s-a demonstrat formarea unei specii moleculare tetraedrice de stoichiometrie 4 : 4 în echilibru dinamic cu o specie de stoichiometrie 2 : 2. Analiza RMN a elucidat că specia 2 : 2 este, fără îndoială, cea mai stabilă specie din punct de vedere termodinamic. Au fost apoi sintetizați alți doi liganzi pentru a vedea cum echilibrul poate fi deplasat într-un fel sau altul, specia tetraedrică fiind cea mai interesantă în chimia supramoleculară. Fenol bis-tiosemicarbazonele fiind bine potrivite pentru sinteza compușilor binucleari de Cu(II), au fost sintetizați 15 complecși în baza a 3 liganzi $\mathbf{H_3L^{15,16,18}}$ și 5 săruri de Cu(II).
5. Compușii ai Cu(II) cu tiosemicarbazone sunt bine cunoscuți în literatură pentru proprietățile lor antimicrobiene și antifungice. Obiectivul a fost de a putea compara complecșii de Cu(II) și compușii de Mo(V). Combinațiile coordinative au fost caracterizate prin FT-IR, analiza elementală, spectrometria de masă și prin analiza structurală a 6 dintre ele. Din punct de vedere structural, în funcție de sărurile folosite, ligandul este mono-,

dublu- sau tripludeprotonat, ceea ce înseamnă că Cu este legat fie de un atom de sulf sub formă tiolică, fie tionică. Oxigenul fenolic deprotonat și un atom de oxigen metoxi, etoxi sau hidroxid anionic servesc drept punte între cei doi atomi de Cu(II).

6. Studiul *in vitro* al complecșilor în baza Mo^{V} și tiosemicarbazonelor față de o gamă largă de microorganisme și tulpini fungice, a demonstrat că compușii și tiosemicarbazonele nu au activitate față de microorganismele Gram(+) și Gram(-). În același timp, combinațiile de coordinare cu mono-tiosemicarbazone posedă o activitate antifungică selectivă față de tulpinile de *Cryptococcus neoformans* CECT 1043, fiind de 2 până la 8 ori mai active decât Nistatina, utilizată în medicină.

   Activitatea antifungică a compușilor depinde de natura tiosemicarbazonei, în special substituentului din poziția N terminal: -N**H₂** > -NH-**CH₃**.

7. Combinațiile coordinative ale Cu^{II} manifestă activități antimicrobiene și antifungice foarte interesante. Analizând rezultatele față de *S. aureus*, s-a determinat că activitatea scade conform:

   - naturii atomului central: $Cu^{2+} > [Mo_2O_2S_2]^{2+}$;
   - naturii ligandului (substituentul terminal N): $H_3L^{16} > H_3L^{15} > H_3L^{18}$;
   - naturii restului acid: $^{-}OC_2H_5 > Br^{-} > NO_3^{-} \approx ClO_4^{-} > Cl^{-}$.

   Activitatea compușilor Cu^{II} este de 1,2 - 38,9 ori mai mare decât cea a Furacilinei, care se utilizează în medicină.

8. Investigarea rezultatelor față de *B. cereus*, a elucidat că activitatea scade conform:

   - naturii atomului central: $Cu^{2+} > [Mo_2O_2S_2]^{2+}$;
   - naturii ligandului (substituentul terminal N): $H_3L^{15} > H_3L^{16} \approx H_3L^{18}$
   - naturii restului acid: $Br^{-} > Cl^{-} > NO_3^{-} > ClO_4^{-} \approx {}^{-}OC_2H_5$.

   Activitatea unor compuși este de 1,20 – 9,75 ori mai mare decât cea a Furacilinei. Activitatea antimicrobiană împotriva microorganismelor G(-) a combinațiilor de Cu(II) este foarte modestă.

9. Compușii coordinativi ai Cu^{II} în baza ligandului **H_3L^{16}** posedă o activitate mai eficientă față de fungii *Candida albicans* ATCC 1023. Ei sunt de la 4 până la 5300 de ori mai activi decât Miconazol utilizat în medicină. Activitatea antifungică scade conform:

   - naturii atomului central: $Cu^{2+} > [Mo_2O_2S_2]^{2+}$;
   - naturii ligandului (groupa terminală N1): $H_3L^{16} > H_3L^{15} > H_3L^{18}$
   - naturii restului acid: $Br^{-} > {}^{-}OC_2H_5 > NO_3^{-} \geq ClO_4^{-} > Cl^{-}$.

10. Compușii au fost investigați ca inhibitori ai radicalilor liberi prin metoda ABTS, rezultatele fiind comparate cu activitatea Troloxului si Rutinului, utilizați în medicină. S-a stabilit că

cei mai buni antioxidanți sunt fenol bis-tiosemicarbazonele (natura compusului carbonilic) și liganzii cu subtituentul terminal -NH_2. Complecșii Cu^{II} nu posedă proprietăți antioxidante și activitatea compușilor de Mo(+V) depinde de natura ligandului. Această activitate scade conform seriei: fenol bis-tiosemicarbazone > mono-tiosemicarbazone > bis-tiosemicarbazone rigide ≈ bis-tiosemicarbazone flexibile.

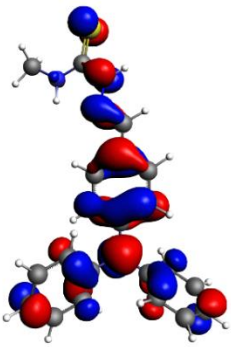
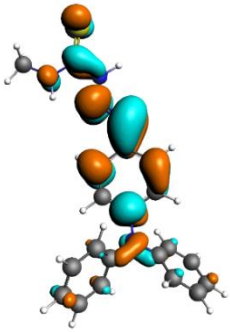
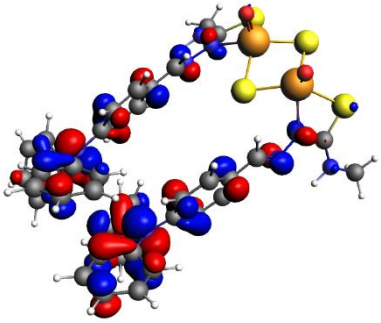
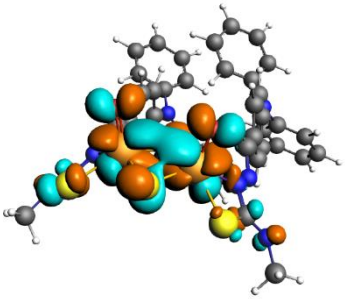
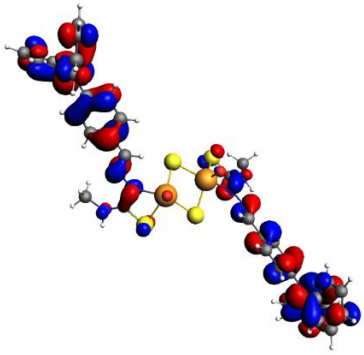
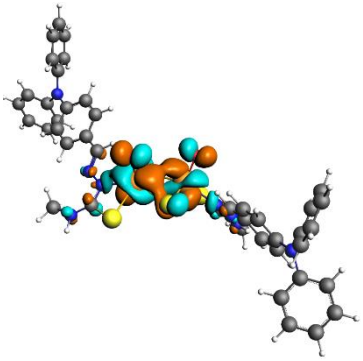
11. Prezența grupei fenolice OH libere contribuie la ameliorarea proprietăților antioxidante ale compușilor, care posedă o activitate de la 1,4 până la 18,5 ori mai mare decât cea a Troloxului, utilizat în medicină. Activitatea bis-tiosemicarbazonelor scade în funcție de natura substituentului N terminal: -CH_3 > -NH_2 > -2,3$(Me)_2$Ph. În același timp, compușii de coordinare sunt mai activi, iar activitatea lor scade conform: -NH_2 > -CH_3 > -2,3$(Me)_2$Ph.
12. Combinațiile de Mo^V cu bis-tiosemicarbazone flexibile sau rigide nu sunt mai active decât referințele (Trolox și Rutin), dar s-a stabilit că **H_2L^6**, **H_2L^{11-12}** și **H_2L^{14}** sunt de 2 sau 3 ori mai activi decât Troloxul. Cel mai probabil, coordinarea contribuie la blocarea grupelor implicate în procesul antioxidant de neutralizare a radicalilor liberi.

Recomandări

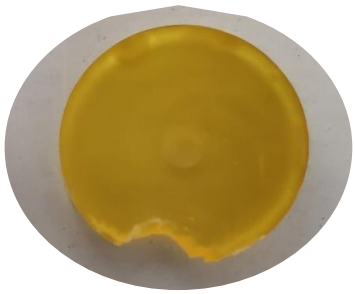
Pe parcursul acestei teze au fost sintetizați mulți complecși. Natura sistemelor obținute și proprietățile sunt uneori surprinzătoare. Această cercetare continuă în prezent pe mai multe direcții, atât sinteză, cât și studiul proprietăților compușilor ai Mo(V).

1. **Chimia supramoleculară**: Formarea unei specii tetraedrice de stoichiometria 4 : 4 este fascinantă în chimia supramoleculară, atât din punct de vedere fundamental al înțelegerii și controlului formării unor astfel de sisteme, dar și din punct de vedere al aplicării pentru realizarea catalizei regioselective în cavitatea tetraedrului. Studiul continuă, cu un stagiar (masterand, Mihail Cojocaru) și un postdoctorand (Dr. Sergiu Calancea), prin modificarea ligandului pentru a înțelege parametrii importanți care permit accesul la formarea speciilor tetraedrice și, ulterior, investigarea aplicațiilor în cataliză, precum tetramerii supramoleculari analizați în cataliză de Raymond Kenneth N. în anii 2000-2010 [86, 87, 98, 99].
2. Efectuarea **calculelor DFT** (Density Functional Theory) pentru a înțelege comportamentul redox și stabilitatea compușilor de Mo(V). În capitolul 3 nu s-a reușit să stabilizăm un izomer prin adăugarea de grupări aglomerate pe ligand, așa cum a fost imposibil să stabilim dacă predominant este izomerul *cis* sau *trans*. O colaborare cu echipa lui Carles Bo din

Spania este în desfășurare. Pentru prima serie de compuși, calculele DFT sunt bine avansate. Izomerul *cis* pare a fi cel mai stabil termodinamic. De asemenea, calculele continuă pentru a cunoaște nivelele HOMO și LUMO în liganzii și complecșii de Mo(V), pentru a încerca să înțelegem proprietățile „redox" ale acestor sisteme și, prin urmare, activitatea antioxidantă a tiosemicarbazonelor și complecșilor.

	HOMO	LUMO
HL^5		
$[Mo_2O_2S_2(L^5)_2]$ *CIS* E = -9087.44 eV		
$[Mo_2O_2S_2(L^5)_2]$ *TRANS* E = -9075.95 eV		

3. **Modelarea în matrice polimerică**: pentru a putea aplica cele mai interesante sisteme este important să le putem stabiliza. La finalul tezei de doctorat, în colaborare cu Dr. Yann Molard din Rennes, s-a început studiul de încapsulare al acestor compuși ai Mo(V) în poliuretani de 1% și 3%. Polimerii se formează destul de ușor cu complecșii care posedă funcții NH_2 pe ligand. Rezultatele preliminare obținute sunt interesante și acest studiu continuă în prezent. Obiectivul este de a putea realiza pelicule subțiri cu proprietăți biologice de interes.



4. **Studiul proprietăților catalitice și electrocatalitice**: Clusterul $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ este cunoscut pentru proprietățile sale în electrocataliza de reducere a protonilor la hidrogen, HER [16]. La sfârșitul tezei, s-a început explorarea acestei proprietăți a complecșilor ai Mo, obținuți în baza liganzilor flexibili și rigizi. Proprietatea HER a fost determinată pentru acești compuși în mediu apos. De exemplu, activitatea de reducere a protonilor în prezența compusului **$[Mo_2O_2S_2(L^6)]$** – este ilustrată în figura de mai jos pentru câteva mg de complex stabilizat pe o suprafață de electrod de carbon vitros scufundat într-un tampon apos și supus unui potențial de -0,6 V/AgCl/Ag. După cum se prezintă în figură, producția de hidrogen este evidențiată de GC-MS. Acest studiu este în curs de desfășurare pentru a optimiza sistemele și a elucida mecanismul catalitic (Dr. Sergiu Calancea).

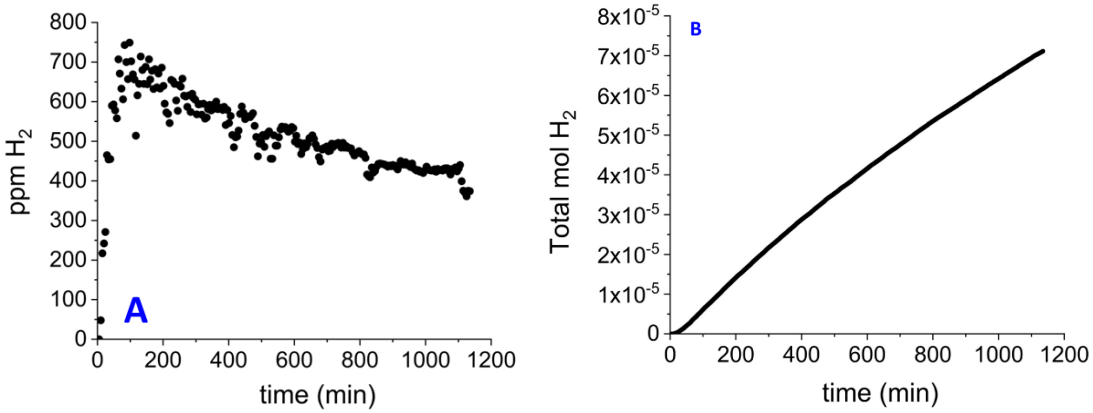


Fig. R. 1. Cantitatea de hidrogen (în ppm – A și mol – B) produsă timp de 20 ore la pH = 1 și la un potențial constant de -0.6 V (Complexul $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$ a fost depus pe un electrod din carbon cu nafion.)

5. **Extinderea arsenalului de inhibitori fungici** din specia *Candida albicans* ATCC 1023 cu compușii ce manifestă activitate antifungică puternică ($[Cu_2L^{16}OC_2H_5]$ și $[Cu_2L^{16}Br]$).

BIBLIOGRAFIE

1. HILLE, R., HALL, J. și BASU, P. The Mononuclear Molybdenum Enzymes. In: *Chemical Reviews*. 9 aprilie 2014, Vol. 114, n° 7, pp. 3963-4038. DOI 10.1021/cr400443z.
2. DOONAN, C. J., WILSON, H. L., RAJAGOPALAN, K. V., GARRETT, R. M. et al. Modified Active Site Coordination in a Clinical Mutant of Sulfite Oxidase. In: *Journal of the American Chemical Society*. 1 august 2007, Vol. 129, n° 30, pp. 9421-9428. DOI 10.1021/ja071402a.
3. DUMAN, S., KIZILCIKLI, I., ULKUSEVEN, B. Dioxomolybdenum(VI) Complexes of 5-Bromo/3,5-Dibromo-Salicylaldehyde 4-(H/C_6H_5)-S-Propyl-Thiosemicarbazones. In: *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements*. 4 martie 2015, Vol. 190, n° 3, pp. 342-351. DOI 10.1080/10426507.2014.947406.
4. DUMAN, S., KIZILCIKLI, İ., KOCA, A., AKKURT, M. et al. ONN-complexes of dioxomolybdenum(VI) with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde S-ethyl-4-H/phenyl-thiosemicarbazones: Crystal structure, electrochemistry and in situ spectroelectrochemistry. In: *Polyhedron*. 14 octombrie 2010, Vol. 29, n° 15, pp. 2924-2932. DOI 10.1016/j.poly.2010.07.022.
5. HOSSAIN, M. K., PLUTENKO, M. O., SCHACHNER, J. A., HAUKKA, M. et al. Dioxomolybdenum(VI) complexes of hydrazone phenolate ligands - syntheses and activities in catalytic oxidation reactions. In: *Journal of the Indian Chemical Society*. 1 februarie 2021, Vol. 98, n° 2, pp. 100006. DOI 10.1016/j.jics.2021.100006.
6. PISK, J., PRUGOVEČKI, B., MATKOVIĆ-ČALOGOVIĆ, D., POLI, R. et al. Charged dioxomolybdenum(VI) complexes with pyridoxal thiosemicarbazone ligands as molybdenum(V) precursors in oxygen atom transfer process and epoxidation (pre)catalysts. In: *Polyhedron*. 9 februarie 2012, Vol. 33, n° 1, pp. 441-449. DOI 10.1016/j.poly.2011.12.003.
7. MORADI-SHOEILI, Z., BOGHAEI, D. M., AMINI, M., BAGHERZADEH, M. et al. New molybdenum(VI) complex with ONS-donor thiosemicarbazone ligand: Preparation, structural characterization, and catalytic applications in olefin epoxidation. In: *Inorganic Chemistry Communications*. 1 ianuarie 2013, Vol. 27, pp. 26-30. DOI 10.1016/j.inoche.2012.10.016.
8. ASHA, T. M., SITHAMBARESAN, M. și PRATHAPACHANDRA KURUP, M. R. Dioxidomolybdenum(VI) complexes chelated with N4-(3-methoxyphenyl)thio-semicarbazone as molybdenum(IV) precursors in oxygen atom transfer process and

oxidation of styrene. In: *Polyhedron*. 1 octombrie 2019, Vol. 171, pp. 530-541. DOI 10.1016/j.poly.2019.08.006.

9. NGAN, N. K., LO, K. M., WONG, C. S. R. Dinuclear and polynuclear dioxomolybdenum(VI) Schiff base complexes: Synthesis, structural elucidation, spectroscopic characterization, electrochemistry and catalytic property. In: *Polyhedron*. 9 februarie 2012, Vol. 33, n° 1, pp. 235-251. DOI 10.1016/j.poly.2011.11.057.
10. ÇELEN, Ş., EĞLENCE-BAKIR, S., ŞAHIN, M., DENIZ, I. et al. Synthesis and characterization of new thiosemicarbazonato molybdenum(VI) complexes and their in vitro antimicrobial activities. In: *Journal of Coordination Chemistry*. 19 mai 2019, Vol. 72, n° 10, pp. 1747-1758. DOI 10.1080/00958972.2019.1612056.
11. HUSSEIN, M. A., GUAN, T. S., HAQUE, R. A., KHADEER AHAMED, M. B. et al. Mononuclear dioxomolybdenum(VI) thiosemicarbazonato complexes: Synthesis, characterization, structural illustration, in vitro DNA binding, cleavage, and antitumor properties. In: *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 5 februarie 2015, Vol. 136, pp. 1335-1348. DOI 10.1016/j.saa.2014.10.021.
12. EĞLENCE-BAKIR, S., ŞAHIN, M., ZAHOOR, M., DILMEN-PORTAKAL, E. et al. Synthesis and biological potentials of dioxomolybdenum(VI) complexes with ONS and ONN chelating thiosemicarbazones: DNA-binding, antioxidant and enzyme inhibition studies. In: *Polyhedron*. 1 noiembrie 2020, Vol. 190, pp. 114754. DOI 10.1016/j.poly.2020.114754.
13. EĞLENCE-BAKIR, S., ŞAHIN, M., ÖZYÜREK, M., ÜLKÜSEVEN, B. Dioxomolybdenum(VI) complexes with 4-benzyloxysalicylidene-N/S-alkyl thiosemicarbazones: Synthesis, structural analysis, antioxidant activity and xanthine oxidase inhibition. In: *Polyhedron*. noiembrie 2021, Vol. 209, pp. 115467. DOI 10.1016/j.poly.2021.115467.
14. OTT, V. R., SWIETER, D. S. și SCHULTZ, F. A. Di-.mu.-oxo, .mu.-oxo-.mu.-sulfido, and di-.mu.-sulfido complexes of molybdenum(V) with EDTA, cysteine, and cysteine ester ligands. Preparation and electrochemical and spectral properties. In: *Inorganic Chemistry*. 1 octombrie 1977, Vol. 16, n° 10, pp. 2538-2545. DOI 10.1021/ic50176a024.
15. SPIVACK, B. și DORI, Z. Structural aspects of molybdenum(IV), molybdenum(V) and molybdenum(VI) complexes. In: *Coordination Chemistry Reviews*. 1 noiembrie 1975, Vol. 17, n° 2, pp. 99-136. DOI 10.1016/S0010-8545(00)80301-X.
16. KEITA, B., FLOQUET, S., LEMONNIER, J.-F., CADOT, E. et al. A New Class of Efficient Electrocatalysts for the Reduction of Protons into Hydrogen Based on the

$[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ Building Block. In: *The Journal of Physical Chemistry C*. 1 ianuarie 2008, Vol. 112, n° 4, pp. 1109-1114. DOI 10.1021/jp0774138.

17. GRETARSDÓTTIR, J. M., BOBERSKY, S., METZLER-NOLTE, N., SUMAN, S. G. Cytotoxicity studies of water soluble coordination compounds with a $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ core. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 1 iulie 2016, Vol. 160, pp. 166-171. DOI 10.1016/j.jinorgbio.2016.01.020.
18. SUMAN, S. G., GRETARSDOTTIR, J. M., PENWELL, P. E., GUNNARSSON, J. P. et al. Reaction Chemistry of the syn-$[Mo_2O_2(\mu\text{-}S)_2(S_2)(DMF)_3]$ Complex with Cyanide and Catalytic Thiocyanate Formation. In: *Inorganic Chemistry*. 1 iunie 2020, Vol. 59, n° 11, pp. 7644-7656. DOI 10.1021/acs.inorgchem.0c00608.
19. GRETARSDOTTIR, J. M., JONSDOTTIR, S., LEWIS, W., HAMBLEY, T. W. et al. Water-Soluble α-Amino Acid Complexes of Molybdenum as Potential Antidotes for Cyanide Poisoning: Synthesis and Catalytic Studies of Threonine, Methionine, Serine, and Leucine Complexes. In: *Inorganic Chemistry*. 21 decembrie 2020, Vol. 59, n° 24, pp. 18190-18204. DOI 10.1021/acs.inorgchem.0c02672.
20. FUIOR, A., HIJAZI, A., GARBUZ, O., BULIMAGA, V., ZOSIM, L., **CEBOTARI**, **D**., HAOUAS, M., TODERAȘ, I., GULEA, A. și FLOQUET, S. Screening of biological properties of $Mo^{V}_2O_2S_2$- and $Mo^{V}_2O_4$-based coordination complexes: Investigation of antibacterial, antifungal, antioxidative and antitumoral activities versus growing of Spirulina platensis biomass. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 1 ianuarie 2022, Vol. 226, pp. 111627. DOI 10.1016/j.jinorgbio.2021.111627.
21. FLOQUET, S., BOILLOT, M.-L., RIVIÈRE, E., VARRET, F. et al. Spin transition with a large thermal hysteresis near room temperature in a water solvate of an iron(III) thiosemicarbazone complex. In: *New Journal of Chemistry*. 20 ianuarie 2003, Vol. 27, n° 2, pp. 341-348. DOI 10.1039/B207516D.
22. ABLOV, A., ZELENTSOV, V., SHIPILOV, N., GEHRBEHLEHU, V. et al. Magnetochimie Des Nouveaux Complexes Des Thiosemicarbazonates De Fe (III). In: *MAGNETOCHIMIE DES NOUVEAUX COMPLEXES DES THIOSEMICARBAZONATES DE FE (III)*. 1975.
23. CASAS, J. S., GARCÍA-TASENDE, M. S. și SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. In: *Coordination Chemistry Reviews*. 1 noiembrie 2000, Vol. 209, n° 1, pp. 197-261. DOI 10.1016/S0010-8545(00)00363-5.

24. BALAN, G., BURDUNIUC, O., USATAIA, I., GRAUR, V. et al. 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, n° 3, pp. e5423. DOI 10.1002/aoc.5423.
25. PAHONTU, E., JULEA, F., ROSU, T., PURCAREA, V. et al. Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. In: *Journal Of Cellular And Molecular Medicine*. aprilie 2015, Vol. 19, n° 4, pp. 865-878. DOI 10.1111/jcmm.12508. 25708540.
26. PAHONTU, E., FALA, V., GULEA, A., POIRIER, D. et al. Synthesis and Characterization of Some New Cu(II), Ni(II) and Zn(II) Complexes with Salicylidene Thiosemicarbazones: Antibacterial, Antifungal and in Vitro Antileukemia Activity. In: *Molecules*. august 2013, Vol. 18, n° 8, pp. 8812-8836. DOI 10.3390/molecules18088812.
27. GRAUR, V., SAVCIN, S., TSAPKOV, V. și GULEA, A. Synthesis and antitumor activity of copper, nickel and cobalt coordination compounds with 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone N(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae - Științe Reale și ale Naturii*. 7 decembrie 2015, Vol. 0, n° 1 (81).
28. GULEA, A., ȚAPCOV, V., **CEBOTARI, D.** și GARBUZ, O. Sinteza, structura și proprietățile compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazone ale 2-hidroxi-3-metoxibenzal-dehidei. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii)*. 21 iulie 2020, Vol. 131, n° 1, pp. 3-15. DOI 10.5281/ZENODO.3954087.
29. FUIOR, A., **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., MARROT, J., ESPALLARGAS, G. M., GUÉRINEAU, V., TOUBOUL, D., RUSNAC, R. V., GULEA, A. și FLOQUET, S. Synthesis, Structures, and Solution Studies of a New Class of $[Mo_2O_2S_2]$-Based Thiosemicarbazone Coordination Complexes. In: *ACS Omega*. 3 mai 2022, Vol. 7, n°19, 16547-16560. DOI 10.1021/acsomega.2c00705.
30. PAHONTU, E., GULEA, A. P., POIRIER, D. și TSAPKOV, V. I. Coordination compounds of cobalt, nickel, copper, and zinc with N1,N2-bis(pyridin-2-ylmethylidene)benzene-1,2-diamine and its derivatives. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 1 septembrie 2014, Vol. 84, n° 9, pp. 1767-1770. DOI 10.1134/S1070363214090217.
31. HÄVECKER, M., WRABETZ, S., KRÖHNERT, J., CSEPEI, L.-I. et al. Surface chemistry of phase-pure M1 MoVTeNb oxide during operation in selective oxidation of propane to

acrylic acid. In: *Journal of Catalysis*. ianuarie 2012, Vol. 285, n° 1, pp. 48-60. DOI 10.1016/j.jcat.2011.09.012.

32. AMAKAWA, K., KOLEN'KO, Y. V., VILLA, A., SCHUSTER, M. E. et al. Multifunctionality of Crystalline MoV(TeNb) M1 Oxide Catalysts in Selective Oxidation of Propane and Benzyl Alcohol. In: *ACS Catalysis*. 1 iulie 2013, Vol. 3, pp. 1103-1113. DOI 10.1021/cs400010q.
33. NAUMANN D'ALNONCOURT, R., CSEPEI, L.-I., HÄVECKER, M., GIRGSDIES, F. et al. The reaction network in propane oxidation over phase-pure MoVTeNb M1 oxide catalysts. In: *Journal of Catalysis*. 1 martie 2014, Vol. 311, pp. 369-385. DOI 10.1016/j.jcat.2013.12.008.
34. VRDOLJAK, V., PISK, J., PRUGOVEČKI, B., MATKOVIĆ-ČALOGOVIĆ, D. Novel dioxomolybdenum(VI) and oxomolybdenum(V) complexes with pyridoxal thiosemicarbazone ligands: Synthesis and structural characterisation. In: *Inorganica Chimica Acta*. 15 august 2009, Vol. 362, n° 11, pp. 4059-4064. DOI 10.1016/j.ica.2009.05.057.
35. ROY, S., MOHANTY, M., PASAYAT, S., MAJUMDER, S. et al. Synthesis, structure and cytotoxicity of a series of Dioxidomolybdenum(VI) complexes featuring Salan ligands. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 1 iulie 2017, Vol. 172, pp. 110-121. DOI 10.1016/j.jinorgbio.2017.04.015.
36. VRDOLJAK, V., ĐILOVIĆ, I., RUBČIĆ, M., KRALJEVIĆ PAVELIĆ, S. et al. Synthesis and characterisation of thiosemicarbazonato molybdenum(VI) complexes and their in vitro antitumor activity. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1 janvier 2010, Vol. 45, n° 1, pp. 38-48. DOI 10.1016/j.ejmech.2009.09.021.
37. HILLE, R., RÉTEY, J., BARTLEWSKI-HOF, U., REICHENBECHER, W. et al. Mechanistic aspects of molybdenum-containing enzymes. In: *FEMS Microbiology Reviews*. 1 decembrie 1998, Vol. 22, n° 5, pp. 489-501. DOI 10.1111/j.1574-6976.1998.tb00383.x.
38. HILLE, R. Molybdenum enzymes. In: *Essays In Biochemistry*. 1 noiembrie 1999, Vol. 34, pp. 125-137. DOI 10.1042/bse0340125.
39. EIERHOFF, D., TUNG, W. C., HAMMERSCHMIDT, A. și KREBS, B. Molybdenum complexes with O,N,S donor ligands as models for active sites in oxotransferases and hydroxylases. In: *Inorganica Chimica Acta*. februarie 2009, Vol. 362, n° 3, pp. 915-928. DOI 10.1016/j.ica.2008.01.026.

40. EĞLENCE, S., ŞAHIN, M., ÖZYÜREK, M., APAK, R. et al. Dioxomolybdenum(VI) complexes of S-methyl-5-bromosalicylidene-N-alkyl substituted thiosemicarbazones: Synthesis, catalase inhibition and antioxidant activities. In: *Inorganica Chimica Acta*. 1 ianuarie 2018, Vol. 469, pp. 495-502. DOI 10.1016/j.ica.2017.10.007.
41. EĞLENCE-BAKIR, S., SACAN, O., ŞAHIN, M., YANARDAG, R. et al. Dioxomolybdenum(VI) complexes with 3-methoxy salicylidene-N-alkyl substituted thiosemicarbazones. Synthesis, characterization, enzyme inhibition and antioxidant activity. In: *Journal of Molecular Structure*. 15 octombrie 2019, Vol. 1194, pp. 35-41. DOI 10.1016/j.molstruc.2019.05.077.
42. KANOONGO, N., SINGH, R. și TANDON, J. P. Structural Features and Biological Studies of Dioxomolybdenum(VI) Complexes of Thiosemicarbazones. In: *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 15 aprilie 1989, Vol. 62, n° 4, pp. 1385-1387. DOI 10.1246/bcsj.62.1385.
43. GARG, R., FAHMI, N. și SINGH, R. V. Synthetic, spectral, and antimicrobial aspects of biologically relevant coordination compounds of dioxomolybdenum(VI) and oxovanadium(V). In: *Russian Journal of Coordination Chemistry*. martie 2008, Vol. 34, n° 3, pp. 198-203. DOI 10.1134/S1070328408030093.
44. HUSSEIN, M. A., GUAN, T. S., HAQUE, R. A., AHAMED, M. B. et al. Structures, DNA binding, DNA cleavage, and antitumor investigations of a series of molybdenum(VI) complexes with some N(4) methyl and ethyl thiosemicarbazone ligands. In: *Journal of Coordination Chemistry*. 16 februarie 2014, Vol. 67, n° 4, pp. 714-727. DOI 10.1080/00958972.2014.893430.
45. DILOVIĆ, I., RUBCIĆ, M., VRDOLJAK, V., KRALJEVIĆ, S. et al. Novel thiosemicarbazone derivatives as potential antitumor agents: Synthesis, physicochemical and structural properties, DNA interactions and antiproliferative activity. In: *Bioorganic & medicinal chemistry*. mai 2008, Vol. 16, n° 9, pp. 5189-5198. DOI 10.1016/j.bmc.2008.03.006.
46. FIEDLER, M. Singing the Moly Blues: The Direct Use of Molybdenum Clusters as a Precursor to the Development of Molybdenum Blue Glazes. In: *Undergraduate Review*. 1 ianuarie 2009, Vol. 5, n° 1, pp. 37-43.
47. LUTS, T., FRANK, R., SUPRUN, W., FRITZSCHE, S. et al. Epoxidation of olefins catalyzed by novel Mn(III) and Mo(IV)-Salen complexes immobilized on mesoporous silica gel: Part II: Study of the catalytic epoxidation of olefins. In: *Journal of Molecular*

Catalysis A: Chemical. 1 august 2007, Vol. 273, n° 1, pp. 250-258. DOI 10.1016/j.molcata.2007.04.010.

48. BERSKI, S., SENSATO, F. R., POLO, V., ANDRÉS, J. et al. Olefin Epoxidation by Molybdenum Peroxo Compound: Molecular Mechanism Characterized by the Electron Localization Function and Catastrophe Theory. In: *The Journal of Physical Chemistry A*. 3 februarie 2011, Vol. 115, n° 4, pp. 514-522. DOI 10.1021/jp108440f.
49. RENKA, Sanja. *Dioxomolibdenum(VI) complexes with thiosemicarbazone ligands as (pre)catalysts for olefin epoxidation*. University of Zagreb. Faculty of Science. Department of Chemistry, 2019. Disponibil la adresa: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:133616
50. MORADI-SHOEILI, Z., ZARE, M. The Effect of Substituents on Catalytic Performance of bis-Thiosemicarbazone Mo(VI) Complexes: Synthesis and Spectroscopic, Electrochemical, and Functional Properties. In: *Kinetics and Catalysis*. 1 martie 2018, Vol. 59, n° 2, pp. 203-210. DOI 10.1134/S002315841802012X.
51. BERNHARD, Lippert. *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*. Switzerland : VHCA, WILEY-VHCA, 1999. Disponibil la adresa: https://epdf.tips/cisplatin-chemistry-and-biochemistry-of-a-leading-anticancer-drug.html
52. DASARI, S., BERNARD TCHOUNWOU, P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. In: *European Journal of Pharmacology*. 5 octombrie 2014, Vol. 740, pp. 364-378. DOI 10.1016/j.ejphar.2014.07.025.
53. GRAUR, V., CHUMAKOV, Y., GARBUZ, O., HUREAU, C. et al. Synthesis, Structure, and Biologic Activity of Some Copper, Nickel, Cobalt, and Zinc Complexes with 2-Formylpyridine N4-Allylthiosemicarbazone. In: *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 25 mai 2022, Vol. 2022, pp. 1-18. DOI 10.1155/2022/2705332.
54. GRAUR, V., USATAIA, I., BOUROSH, P., KRAVTSOV, V. et al. Synthesis, characterization, and biological activity of novel 3d metal coordination compounds with 2-acetylpyridine N4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. In: *Applied Organometallic Chemistry*. 2021, Vol. 35, n° 4, pp. e6172. DOI 10.1002/aoc.6172.
55. HOSSEINI-YAZDI, S. A., MIRZAAHMADI, A., KHANDAR, A. A., EIGNER, V. et al. Reactions of copper(II), nickel(II), and zinc(II) acetates with a new water-soluble 4-phenylthiosemicarbazone Schiff base ligand: Synthesis, characterization, unexpected cyclization, antimicrobial, antioxidant, and anticancer activities. In: *Polyhedron*. 9 martie 2017, Vol. 124, pp. 156-165. DOI 10.1016/j.poly.2016.12.004.
56. IBRAHIM, A. B., FARH, M. K., MAYER, P. Copper complexes of new thiosemicarbazone ligands: Synthesis, structural studies and antimicrobial activity. In:

Inorganic Chemistry Communications. august 2018, Vol. 94, pp. 127-132. DOI 10.1016/j.inoche.2018.06.019.

57. KAUSHAL, M., LOBANA, T. S., NIM, L., BALA, R. et al. 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, n° 29, pp. 11727-11742. DOI 10.1039/C9NJ01459D.
58. RHOUFAL, F., GUESMI, S., KETATNI, El M., JOUFFRET, L. et al. First divalent copper complex of a terdentate thiosemicarbazido-pyrazoline derived from 2,4-pentanedione bis(thiosemicarbazone): Synthesis, structural characterisation and antimicrobial in vitro activity assessment. In: *Polyhedron*. 1 februarie 2021, Vol. 195, pp. 114992. DOI 10.1016/j.poly.2020.114992.
59. ANJUM, R., PALANIMUTHU, D., KALINOWSKI, D. S., LEWIS, W. et al. Synthesis, Characterization, and in Vitro Anticancer Activity of Copper and Zinc Bis(Thiosemicarbazone) Complexes. In: *Inorganic Chemistry*. 21 octombrie 2019, Vol. 58, n° 20, pp. 13709-13723. DOI 10.1021/acs.inorgchem.9b01281.
60. **CEBOTARI, Diana**. Sinteza, structura și proprietățile biologice ale unor bis-tiosemicarbazone și ale compușilor coordinativi în baza acestor liganzi. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii)*. 23 iunie 2022, n° 1(151), pp. 79-90. DOI 10.5281/zenodo.6695866.
61. OHUI, K., AFANASENKO, E., BACHER, F., TING, R. L. X. et al. New Water-Soluble Copper(II) Complexes with Morpholine–Thiosemicarbazone Hybrids: Insights into the Anticancer and Antibacterial Mode of Action. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 24 ianuarie 2019, Vol. 62, n° 2, pp. 512-530. DOI 10.1021/acs.jmedchem.8b01031.
62. GULEA, A. ȚAPCOV, V., **CEBOTARI, D**., GARBUZ, O. Sinteza, structura și proprietățile compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazone ale 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehidei. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii)*. 21 iulie 2020, n°1(131), pp. 3-15. DOI 10.5281/ZENODO.3954087.
63. GULEA, A., GUDUMAC, V., GARBUZ, O., **CEBOTARI, D.** et al. Antiproliferative and antioxidant activity of nitrato-[4-(3,4-dimethylphenyl)-2-(2-oxo-3-methoxybenzylidene) hydrazinecarbothioamido]copper. In: *International Research Journal*. februarie 2018, Vol. 2, n° 68, pp. 19-22. DOI 10.23670/IRJ.2018.68.005.
64. ПОДЧАЙНОВА В.Н., СИМОНОВА Л.Н. - Аналитическая химия Меди. In: *СтудИзба*. pp. 78-80 1990. Disponibil la adresa:

https://studizba.com/files/show/djvu/2360-1-v-n-podchaynova-l-n-simonova-.html

65. SHELDRICK, G. M., DITTRICH, B. SADABS program for scaling and correction of area detector data. *Vol. SADABS program for scaling and correction of area detector data*. 1997.
66. SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. In: *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*. 1 ianuarie 2015, Vol. 71, n° 1, pp. 3-8. DOI 10.1107/S2053229614024218.
67. SHELDRICK, G. M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination. In: *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*. 1 ianuarie 2015, Vol. 71, n° 1, pp. 3-8. DOI 10.1107/S2053273314026370.
68. CLSI. *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard—Third Edition*. III. Wayne, PA : CLSI document M27-A3; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. CLSI document M27-A3, 14. ISBN 1-56238-666-2. CLSI document M27-A3
69. CLSI. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard, 9th ed*. . XIX. Wayne, PA : CLSI document M07-A9; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012. CLSI document M07-A9, 2. ISBN 1-56238-6784-7.
70. RE, R., PELLEGRINI, N., PROTEGGENTE, A., PANNALA, A. et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. In: *Free Radical Biology and Medicine*. 1 mai 1999, Vol. 26, n° 9, pp. 1231-1237. DOI 10.1016/S0891-5849(98)00315-3.
71. **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., FLOQUET, S., GULEA, A. Synthesis and characterisations of six new bis-thiosemicarbazone ligands. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii)*. 11 ianuarie 2021, Vol. 136, n° 6, pp. 101-112. DOI 10.5281/ZENODO.4431691.
72. DARABI, H. R., RASTGAR, S., AGHAPOOR, K., MOHSENZADEH, F. Pinacolophanes as versatile precursor for the practical synthesis of tolanophanes. In: *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. 1 iunie 2018, Vol. 149, n° 6, pp. 1121-1124. DOI 10.1007/s00706-017-2125-3.
73. ZENGTAO, W., ZHIGUO, L., WOOJUNG, L., SU-NAM, K. et al. Design, synthesis and docking study of 5-(substituted benzylidene)thiazolidine-2,4-dione derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B. In: *Bioorganic & Medicinal Xhemistry Letters*. 2014, Vol. 24, n° 15, pp. 3337-3340. DOI 10.1016/j.bmcl.2014.05.099.

74. KHALIL, N. S. A. M. Efficient synthesis of novel 1,2,4-triazole fused acyclic and 21–28 membered macrocyclic and/or lariat macrocyclic oxaazathia crown compounds with potential antimicrobial activity. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1 noiembrie 2010, Vol. 45, n° 11, pp. 5265-5277. DOI 10.1016/j.ejmech.2010.08.046.
75. NAKATAKE, D., YOKOTE, Y., MATSUSHIMA, Y., YAZAKI, R. et al. A highly stable but highly reactive zinc catalyst for transesterification supported by a bis(imidazole) ligand. In: *Green Chemistry*. 16 martie 2016, Vol. 18, n° 6, pp. 1524-1530. DOI 10.1039/C5GC02056E.
76. MURAI, K., FUKUSHIMA, S., NAKAMURA, A., SHIMURA, M. et al. C3-Symmetric chiral trisimidazoline: the role of a third imidazoline and its application to the nitro Michael reaction and the α-amination of β-ketoesters. In: *Tetrahedron*. 1 iulie 2011, Vol. 67, n° 26, pp. 4862-4868. DOI 10.1016/j.tet.2011.05.005.
77. YU, S., WANG, Y., MA, Y., WANG, L. et al. Structure, thermal stability, antioxidant activity and DFT studies of trisphenols and related phenols. In: *Inorganica Chimica Acta*. 1 noiembrie 2017, Vol. 468, pp. 159-170. DOI 10.1016/j.ica.2017.07.022.
78. FU, Y., XING, Z., ZHU, C., YANG, H. et al. A novel calixsalen macrocycle: metal sensing behavior for Zn^{2+} and intracellular imaging application. In: *Tetrahedron Letters*. 15 februarie 2012, Vol. 53, n° 7, pp. 804-807. DOI 10.1016/j.tetlet.2011.12.005.
79. ANGHEL, C. C., BĂDESCU, C., MIREA, A. G., PĂUN, A. et al. Two are better than one - Synthesis of novel blue and green emissive hydroxy-oxadiazoles. In: *Dyes and Pigments*. 1 ianuarie 2022, Vol. 197, pp. 109927. DOI 10.1016/j.dyepig.2021.109927.
80. CADOT, E., SOKOLOV, M. N., FEDIN, V. P., SIMONNET-JÉGAT, C. et al. A building block strategy to access sulfur-functionalized polyoxometalate based systems using $\{Mo_2S_2O_2\}$ and $\{Mo_3S_4\}$ as constitutional units, linkers or templates. In: *Chemical Society Reviews*. 22 octombrie 2012, Vol. 41, n° 22, pp. 7335-7353. DOI 10.1039/C2CS35145E.
81. VRDOLJAK, V., PRUGOVECKI, B., CINDRIC, M., MATKOVIC-CALOGOVIC, D. et al. New Molybdenum(VI) Complexes with Thiosemicarbazone Ligands Containing 4-hydroxy-2-pyrone Ring. In: *Acta Chimica Slovenica*. 2008, Vol. 55, n° 4, pp. 828-833.
82. FLOQUET, S., BRUN, S., LEMONNIER, J.-F., HENRY, M. et al. Molecular Weights of Cyclic and Hollow Clusters Measured by DOSY NMR Spectroscopy. In: *Journal of the American Chemical Society*. 2 decembrie 2009, Vol. 131, n° 47, pp. 17254-17259. DOI 10.1021/ja9052619.
83. DUVAL, S., FLOQUET, S., SIMONNET-JÉGAT, C., MARROT, J. et al. Capture of the $[Mo_3S_4]^{4+}$ Cluster within a $\{Mo_{18}\}$ Macrocycle Yielding a Supramolecular Assembly

Stabilized by a Dynamic H-Bond Network. In: *Journal of the American Chemical Society*. 17 februarie 2010, Vol. 132, n° 6, pp. 2069-2077. DOI 10.1021/ja909762p.

84. MAGUE, J. T., MOHAMED, S. K., AKKURT, M., ABDEL-RAHEEM, E. et al. 1-((E)-{2-[4-(2-{(1E)-[(carbamo-thioyl-amino)-imino]-meth-yl}phen-oxy)but-oxy]benzyl-idene}amino)-thio-urea dimethyl sulfoxide disolvate. In: *IUCrData*. 28 iunie 2016, Vol. 1, n° 6, pp. x160946. DOI 10.1107/S2414314616009469.
85. FUIOR, Arcadie. *Synthesis and characterization of coordination compounds based on $[Mo_2O_2E_2]^{2+}$ (E = O or S) fragments for applications in biology*. These de doctorat. Université Paris-Saclay (ComUE), 2019. Disponibil la adresa: http://www.theses.fr/2019SACLV094
86. PLUTH, M. D., BERGMAN, R. G., RAYMOND, K. N. Proton-Mediated Chemistry and Catalysis in a Self-Assembled Supramolecular Host. In: *Accounts of Chemical Research*. 20 octombrie 2009, Vol. 42, n° 10, pp. 1650-1659. DOI 10.1021/ar900118t.
87. ZHAO, C., TOSTE, F. D., RAYMOND, K. N., BERGMAN, R. G. Nucleophilic Substitution Catalyzed by a Supramolecular Cavity Proceeds with Retention of Absolute Stereochemistry. In: *Journal of the American Chemical Society*. 15 octombrie 2014, Vol. 136, n° 41, pp. 14409-14412. DOI 10.1021/ja508799p.
88. PURKAIT, R., MAITY, S., SINHA, C. A hydrazine-based thiocarbamide probe for colorimetric and turn-on fluorometric detection of PO_4^{3-} and AsO_3^{3-} in semi-aqueous medium. In: *New Journal of Chemistry*. 2018, Vol. 42, n° 8, pp. 6236-6246. DOI 10.1039/C7NJ04533F.
89. YU, P., DENG, J., CAI, J., ZHANG, Z. et al. Anticancer and biological properties of a Zn-2,6-diacetylpyridine bis(thiosemicarbazone) complex†. In: *Metallomics*. 1 august 2019, Vol. 11, n° 8, pp. 1372-1386. DOI 10.1039/c9mt00124g.
90. PAHONTU, E., USATAIA, I., GRAUR, V., CHUMAKOV, Y. et al. 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*. decembrie 2018, Vol. 32, n° 12, pp. e4544. DOI 10.1002/aoc.4544.
91. LUKOV, V. V., LEVCHENKOV, S. I., POSOKHOVA, S. V., SHCHERBAKOV, I. N. et al. Effects of Electronic and Steric Factors on the Magnetic Properties of Novel Homo- and Heterobinuclear Transition-Metal Complexes with Asymmetric 2,6-Diformyl-4-R-Phenol Bis(Hydrazones). In: *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 1 martie 2002, Vol. 28, n° 3, pp. 222-225. DOI 10.1023/A:1014784220867.

92. LUKOV, V. V., DONTSOVA, E. V., POSOKHOVA, S. V., POPOV, L. D. et al. New Binuclear Cu(II) Complexes with Bis(hetarylhydrazones) of 2,6-Diformyl-4-Methylphenol. In: *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 1 noiembrie 2004, Vol. 30, n° 11, pp. 825-827. DOI 10.1023/B:RUCO.0000047472.21474.e0.
93. LUKOV, V. V., GEVORKYAN, I. E., DONTSOVA, E. V., KOGA, V. A. et al. New binuclear metal chelate complexes of copper(II) chloride and acetate with bis(hetarylhydrazones) obtained by condensation of 2,6-diformyl-4-r-phenols with 2-hydrazinoquinoline. In: *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 1 februarie 2005, Vol. 31, n° 2, pp. 146-149. DOI 10.1007/PL00022095.
94. LUKOV, V. V., TSATURYAN, A. A., TUPOLOVA, Y. P., PANKOV, I. V. et al. Determination of structures of Cu(II) and Ni(II) complexes based on 4-methyl-2,6-bis{[2-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-hydrazono]methyl}phenol by combine experimental and theoretical approaches. In: *Journal of Molecular Structure*. 5 ianuarie 2020, Vol. 1199, pp. 126952. DOI 10.1016/j.molstruc.2019.126952.
95. HOSKINS, B. F., ROBSON, R., SCHAAP, H. Complexes of binucleating ligands. IV. Some Cu(II) and Ni(II) complexes of 3-formyl-5-methyl-salicylaldehyde di-thiosemicarbazone. In: *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters*. 1 ianuarie 1972, Vol. 8, n° 1, pp. 21-25. DOI 10.1016/0020-1650(72)80078-3.
96. SOUZA, P., MATESANZ, A. I., FERNÁNDEZ, V. Copper(II) and cobalt(II) complexes of methyl 2-pyridyl ketone thiosemicarbazone (HL); single-crystal structure of [Cu(HL)L]NCS. In: *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 1 ianuarie 1996, N° 14, pp. 3011-3013. DOI 10.1039/DT9960003011.
97. POLO-CERÓN, Dorian. Cu(II) and Ni(II) Complexes with New Tridentate NNS Thiosemicarbazones: Synthesis, Characterisation, DNA Interaction, and Antibacterial Activity. In: *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 1 iulie 2019, Vol. 2019, pp. 1-14. DOI 10.1155/2019/3520837.
98. FIEDLER, D., LEUNG, D. H., BERGMAN, R. G., RAYMOND, K. N. Selective Molecular Recognition, C−H Bond Activation, and Catalysis in Nanoscale Reaction Vessels. In: *Accounts of Chemical Research*. 1 aprilie 2005, Vol. 38, n° 4, pp. 349-358. DOI 10.1021/ar040152p.
99. ZHAO, C., SUN, Q.-F., HART-COOPER, W. M., DIPASQUALE, A. G. et al. Chiral Amide Directed Assembly of a Diastereo- and Enantiopure Supramolecular Host and its Application to Enantioselective Catalysis of Neutral Substrates. In: *Journal of the*

American Chemical Society. 18 decembrie 2013, Vol. 135, n° 50, pp. 18802-18805. DOI 10.1021/ja411631v.

ANEXE

Anexe la capitolul 3

Anexa 1. Analiza infraroșu

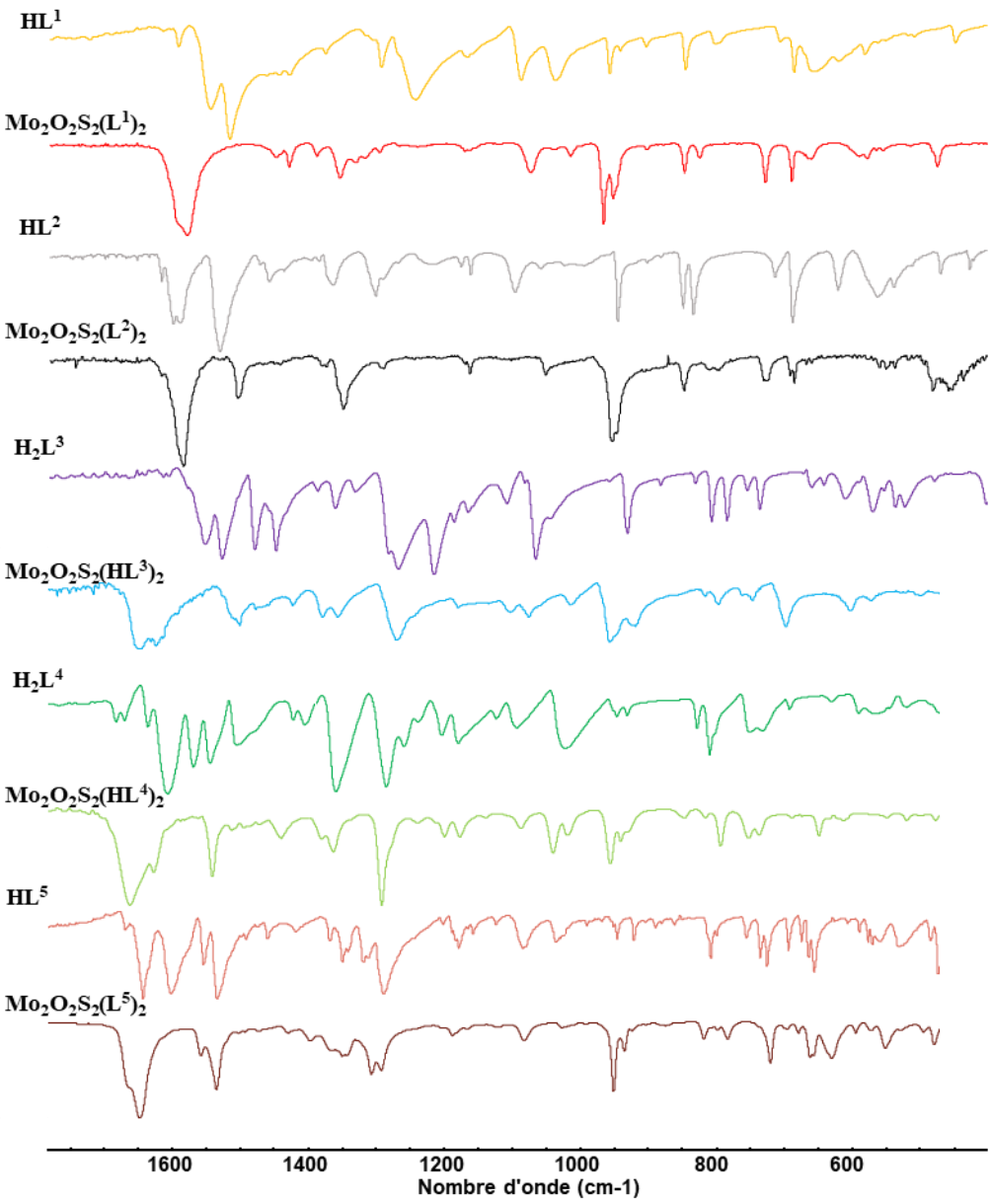


Fig. A1.1 Spectrele infraroșu ale mono-tiosemicarbazonelor și compușilor în baza acestor liganzi $[Mo_2O_2S_2(H_nL^{1-5})_2]$, n = 0, 1

Anexa 2. Spectrometria de masă

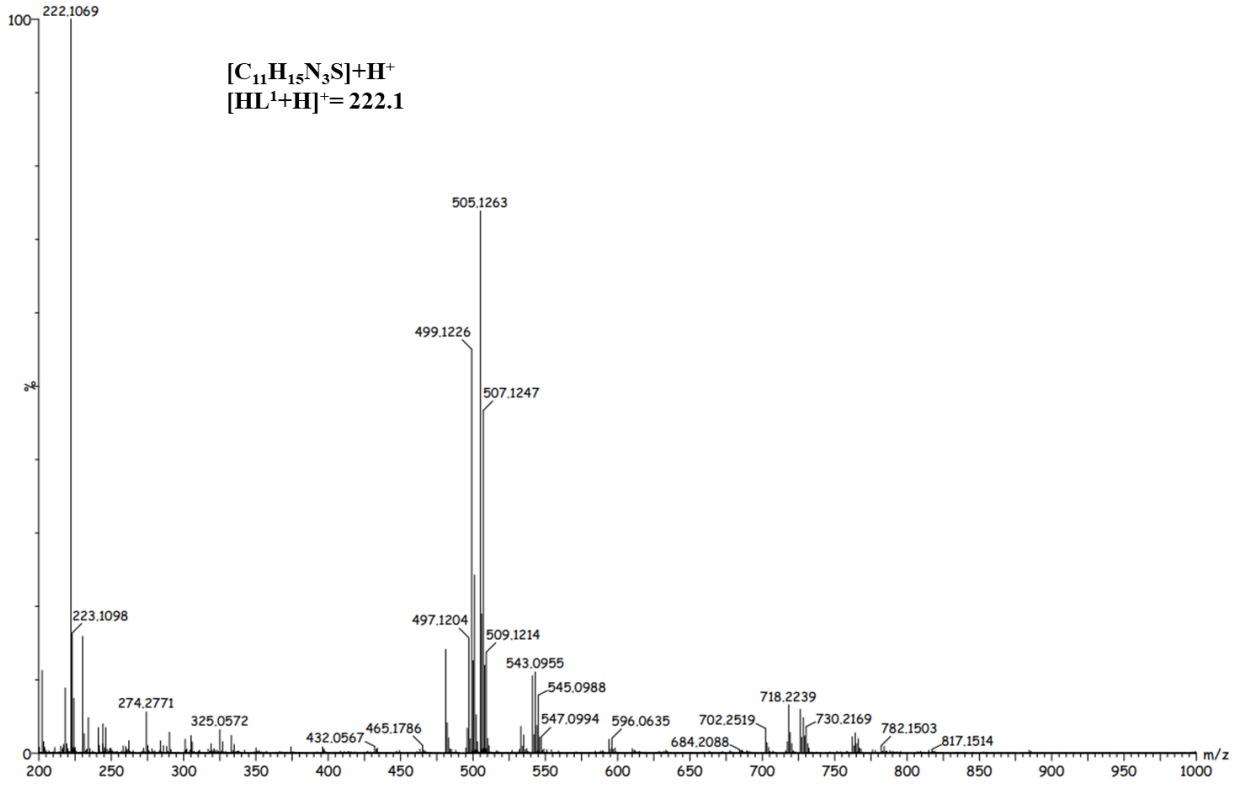


Fig. A2.1 Spectru de masă ESI-MS al mono-tiosemicarbazonei HL^1

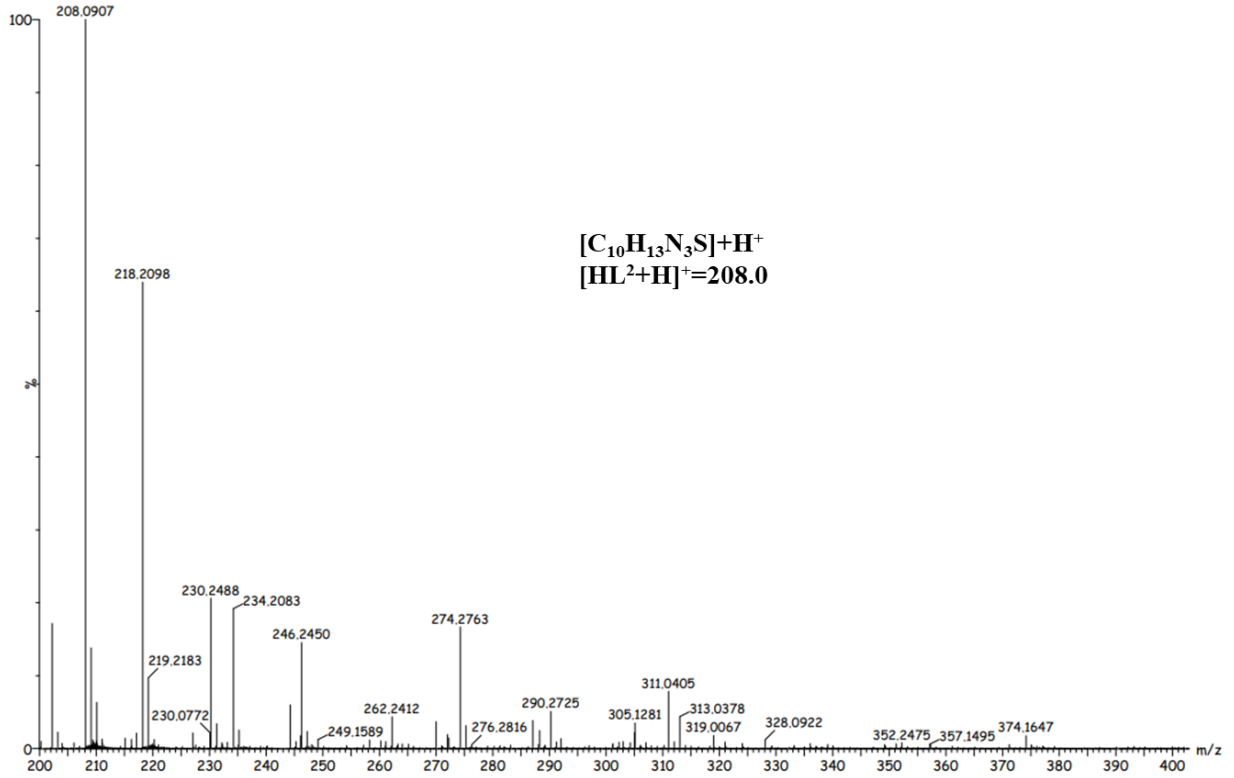


Fig. A2.2 Spectru de masă ESI-MS al mono-tiosemicarbazonei HL^2

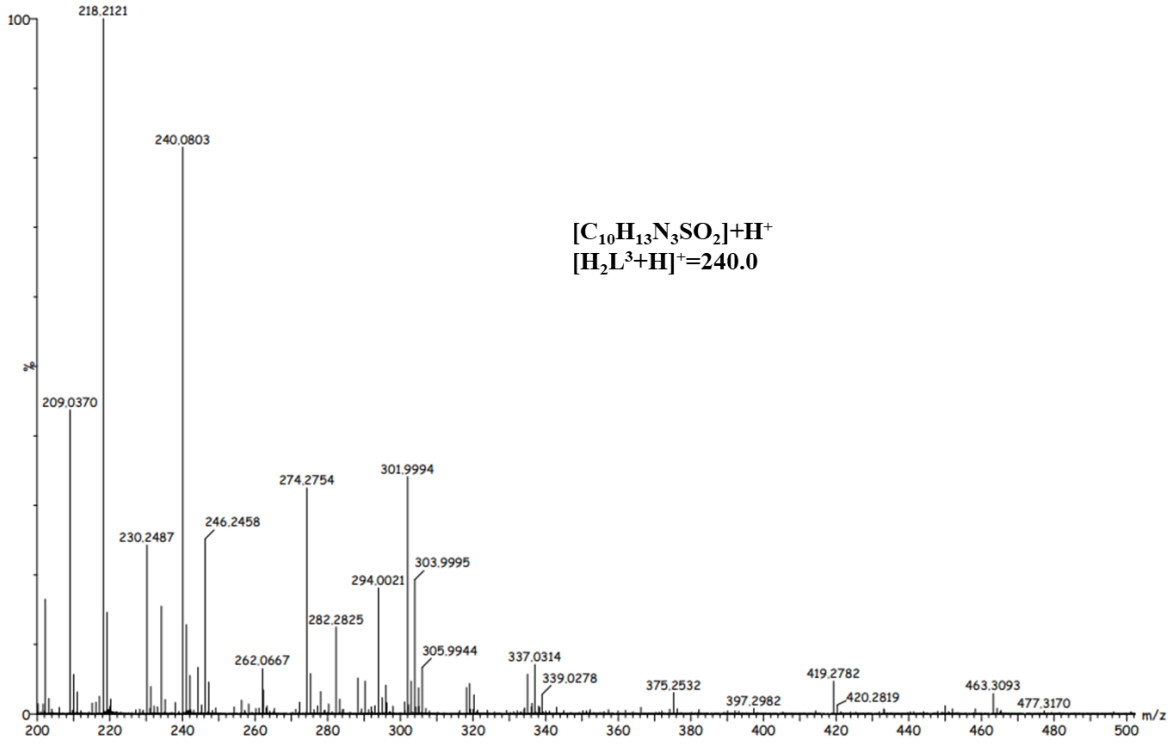


Fig. A2.3 Spectru de masă ESI-MS al mono-tiosemicarbazonei H_2L^3

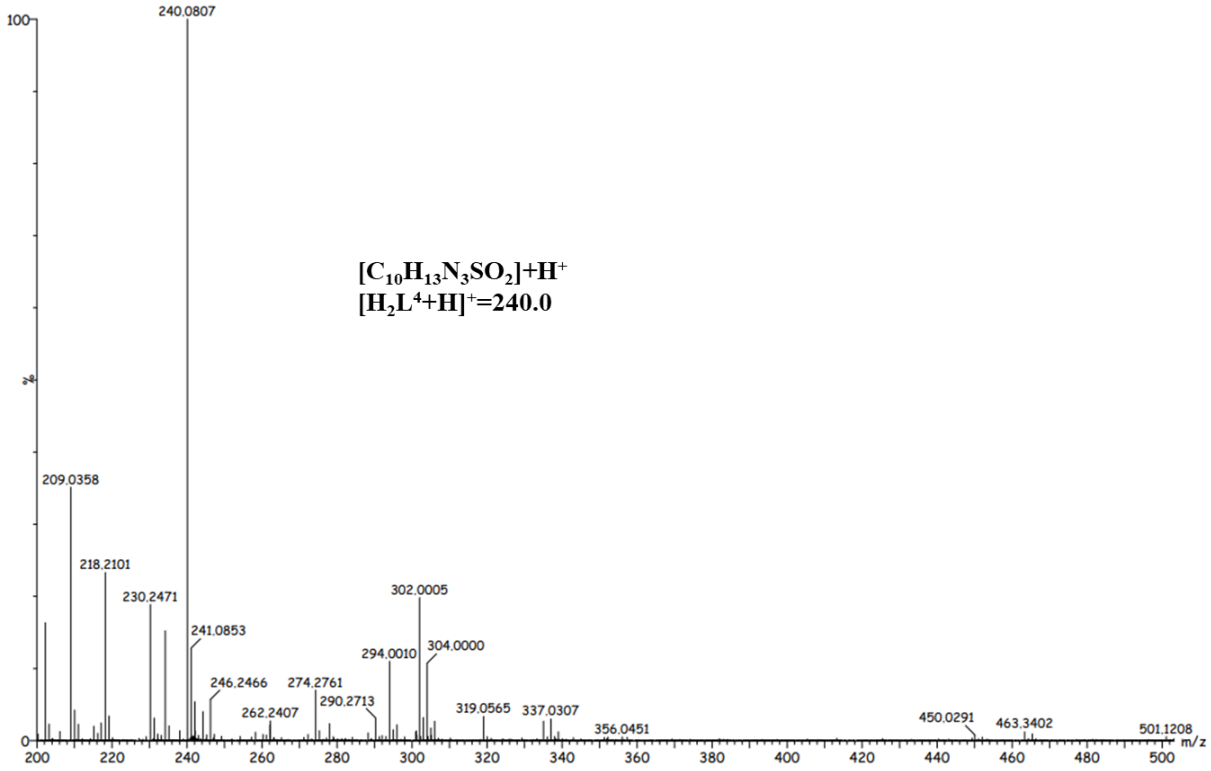


Fig. A2.4 Spectru de masă ESI-MS al mono-tiosemicarbazonei H_2L^4

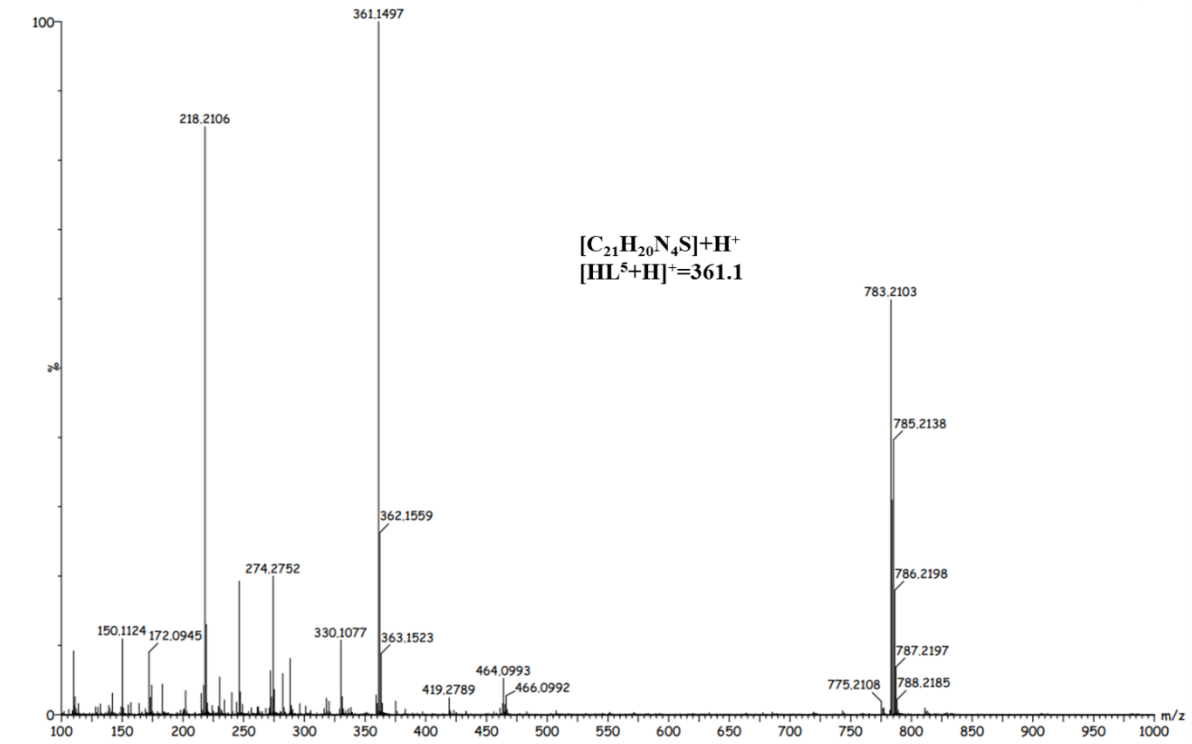


Fig. A2.5 Spectru de masă ESI-MS al mono-tiosemicarbazonei HL^5

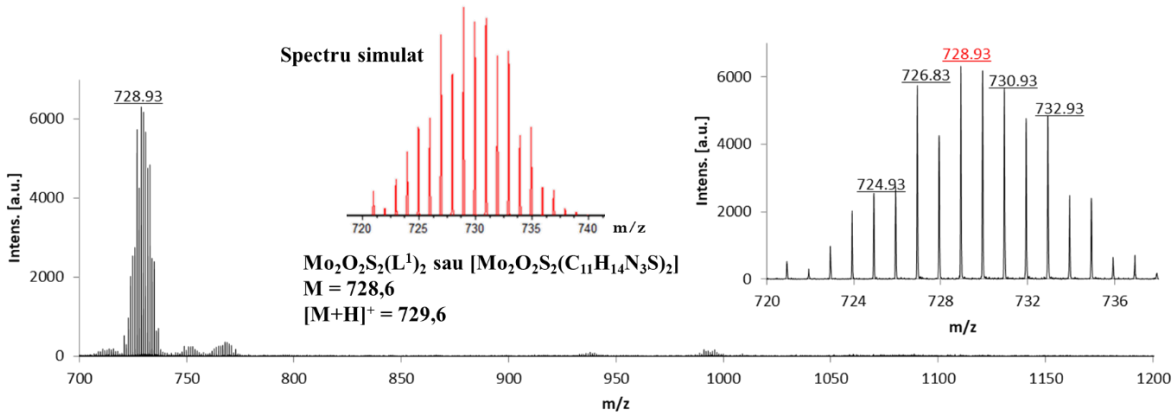


Fig. A2.6 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(L^1)_2]$

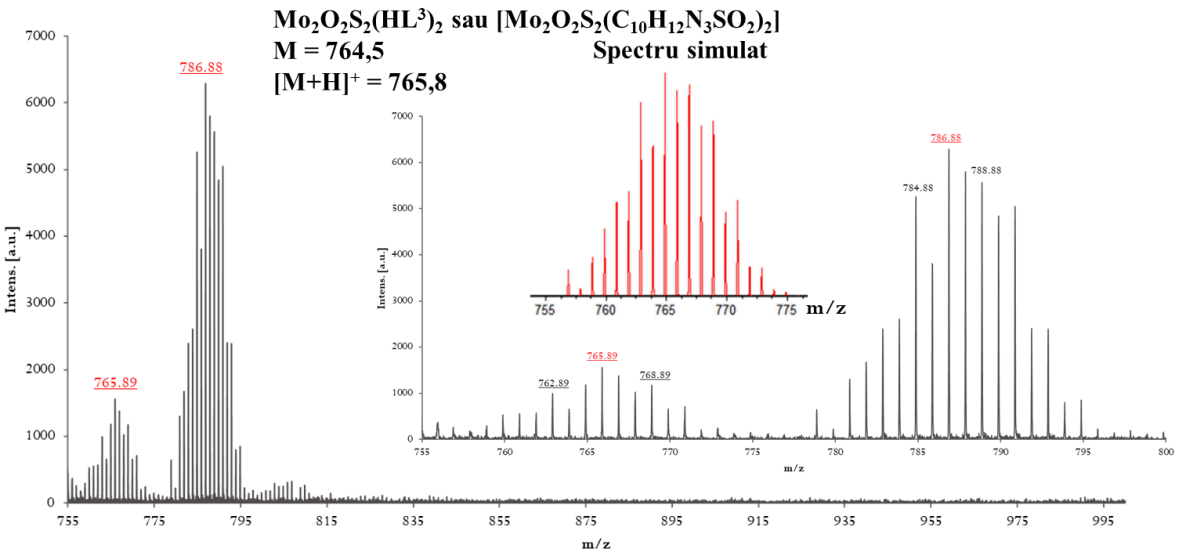


Fig. A2.7 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]$

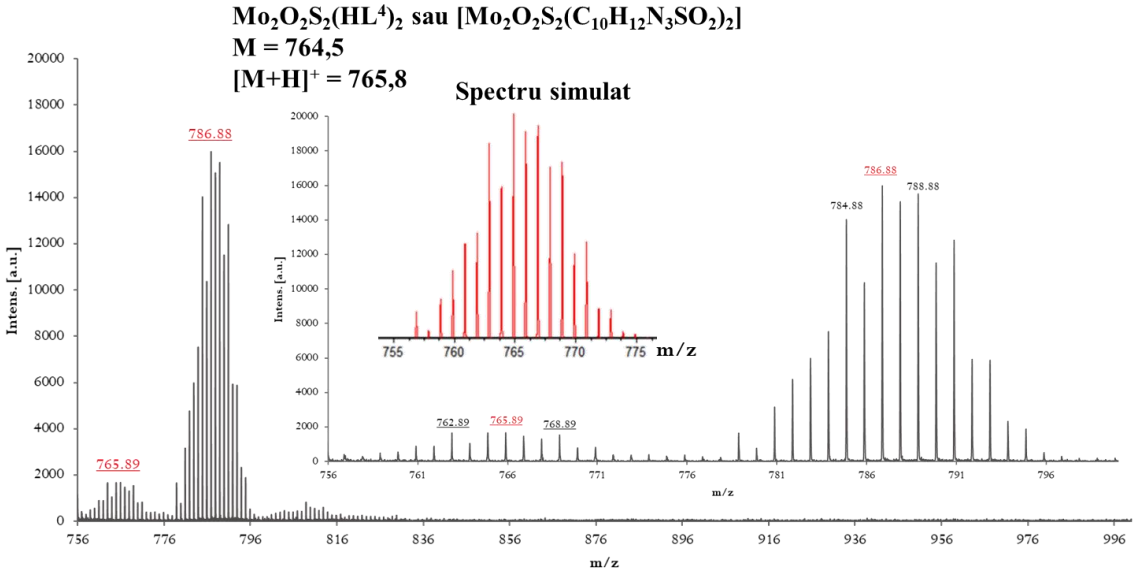


Fig. A2.8 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^4)_2]$

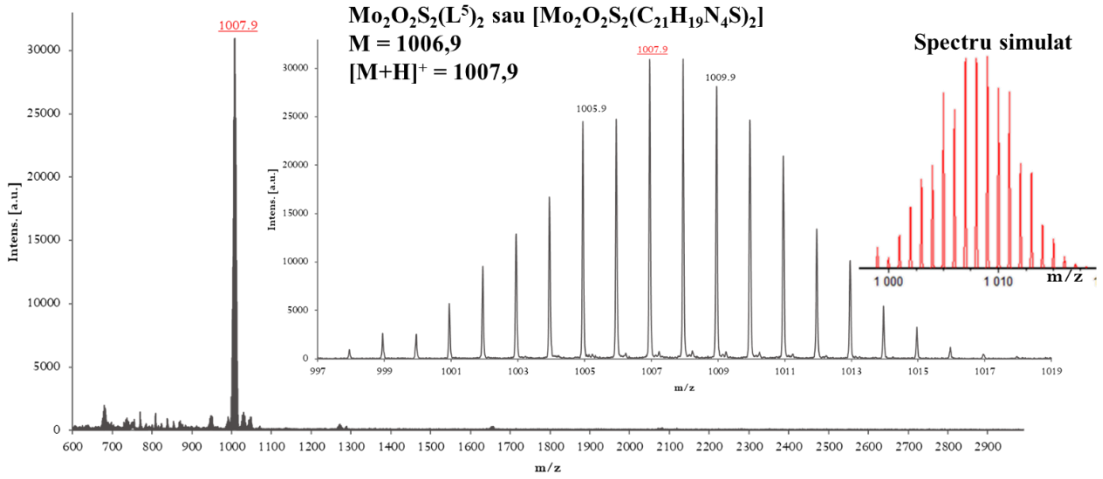


Fig. A2.9 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(L^5)_2]$

Anexa 3. Datele cristalografice

Tabelul A3.1. Datele cristalografice $[Mo_2O_2S_2(HL^3)_2]$

Formula chimică	$C_{24}H_{36}Mo_2N_6O_8S_6$
Mr	920.86
Sistemul cristalin, grupul spațial	Triclinic, $P\bar{1}$
a (Å)	9.8232 (3)
b (Å)	12.7500 (4)
c (Å)	14.6369 (5)
α (°)	93.020(2)
β (°)	101.021(2)
γ (°)	94.990(2)
V (Å^3)	1788.07 (10)

Anexa 4. RMN ^{1}H

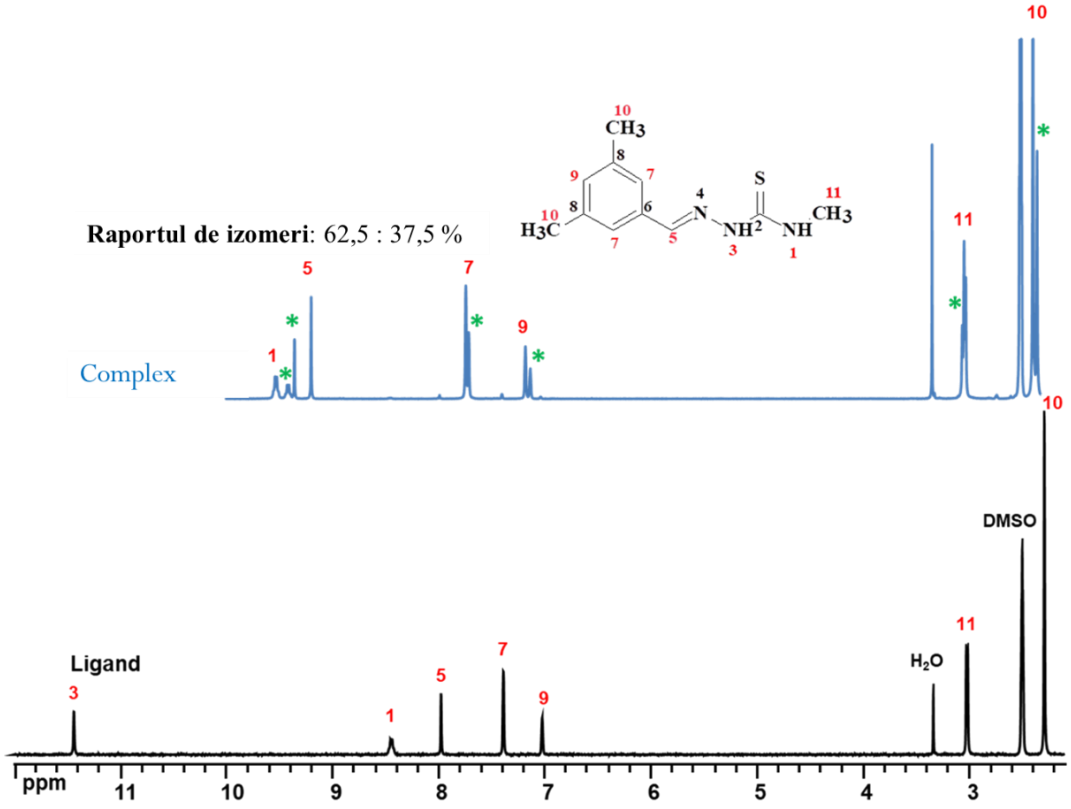


Fig. A4.1 300 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d_6) spectru al ligandului HL^1 (negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^1)_2]$ (albastru)

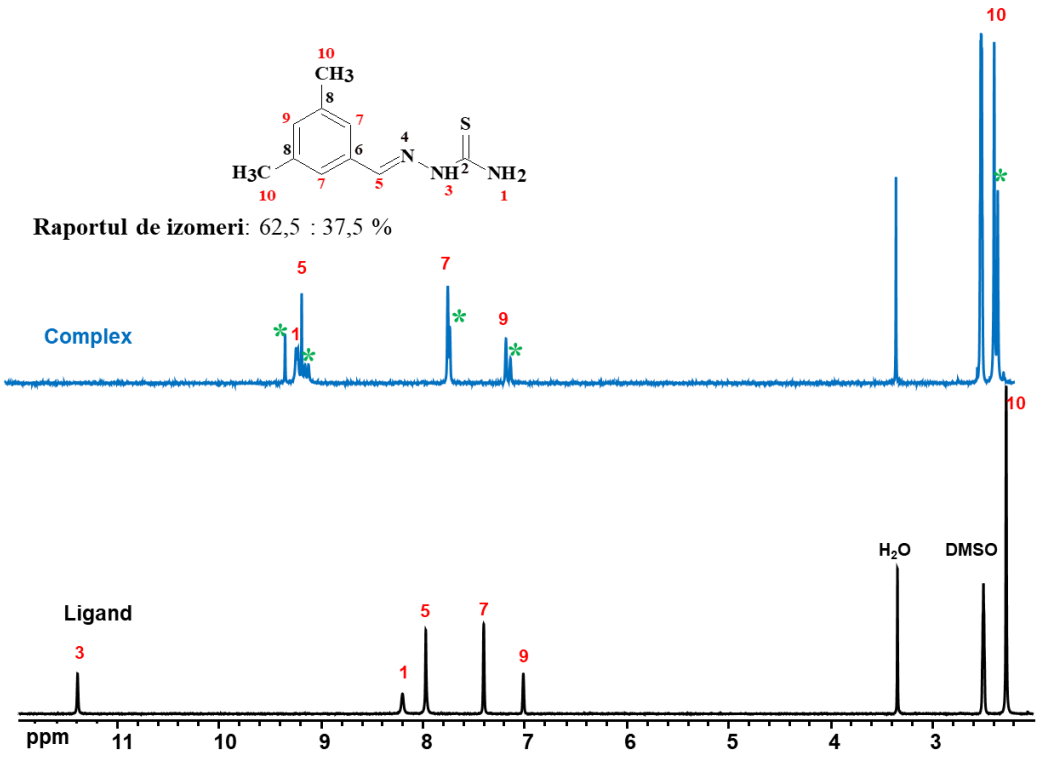


Fig. A4.2 300 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d_6) spectru al ligandului HL^2 (negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^2)_2]$ (albastru)

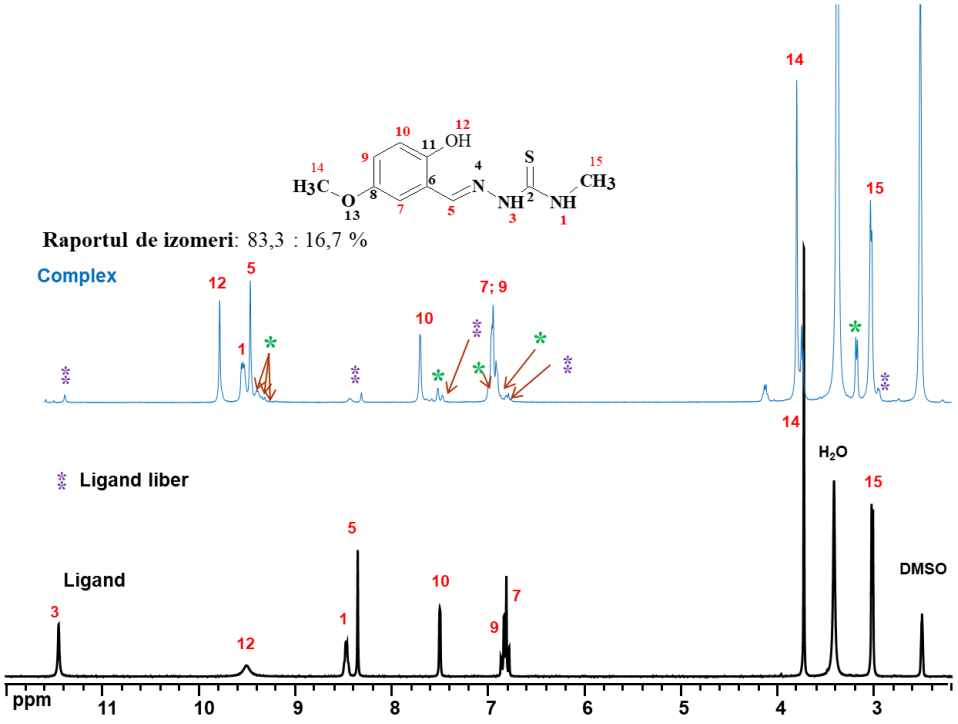


Fig. A4.3 300 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectre du ligand H_2L^4 (noir) et du $[Mo_2O_2S_2(HL^4)_2]$ (bleu)

Anexe la capitolul 4

Anexa 5. Analiza infraroșu

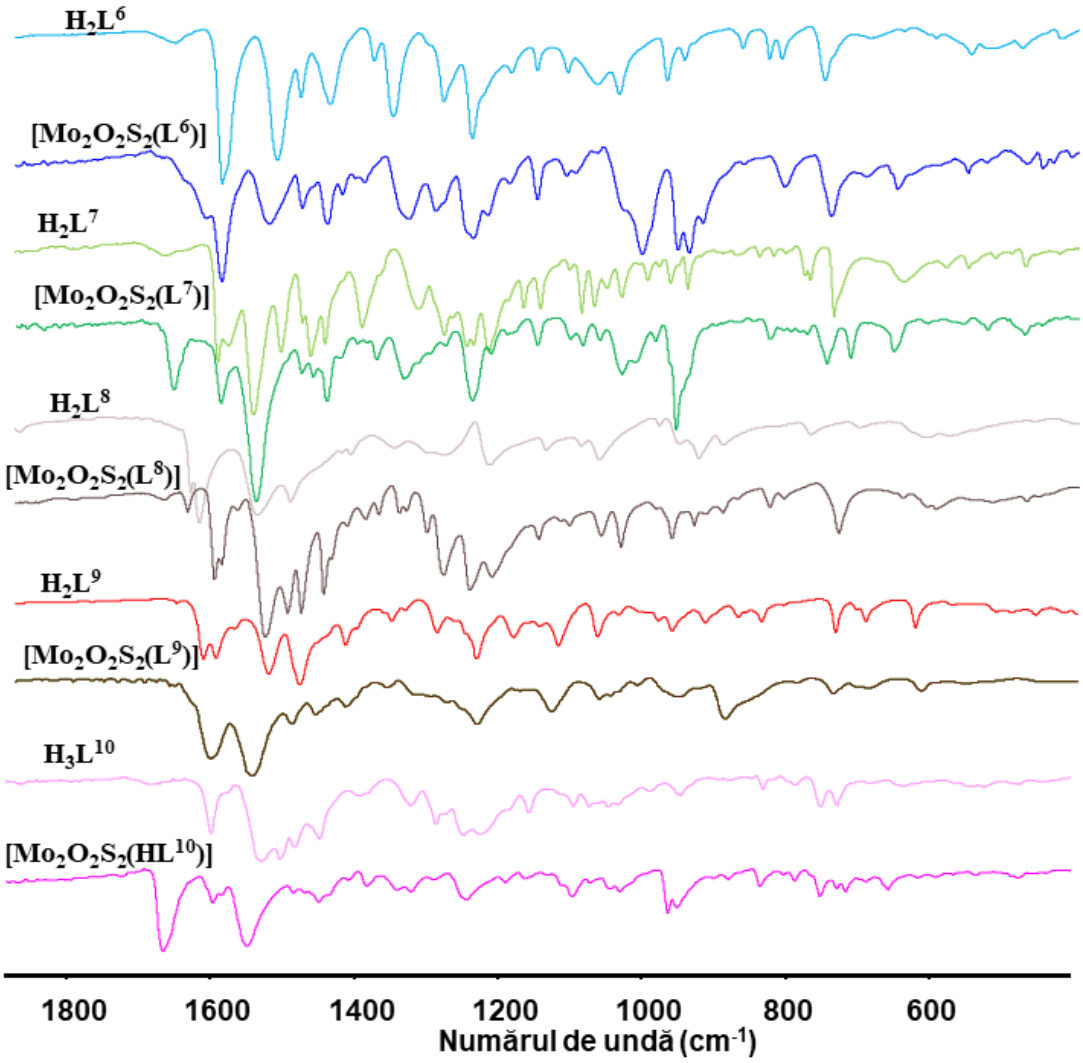


Fig. A5.1 Spectrele infraroșu ale bis-tiosemicarbazonelor flexibile și compușilor în baza Mo^{V}

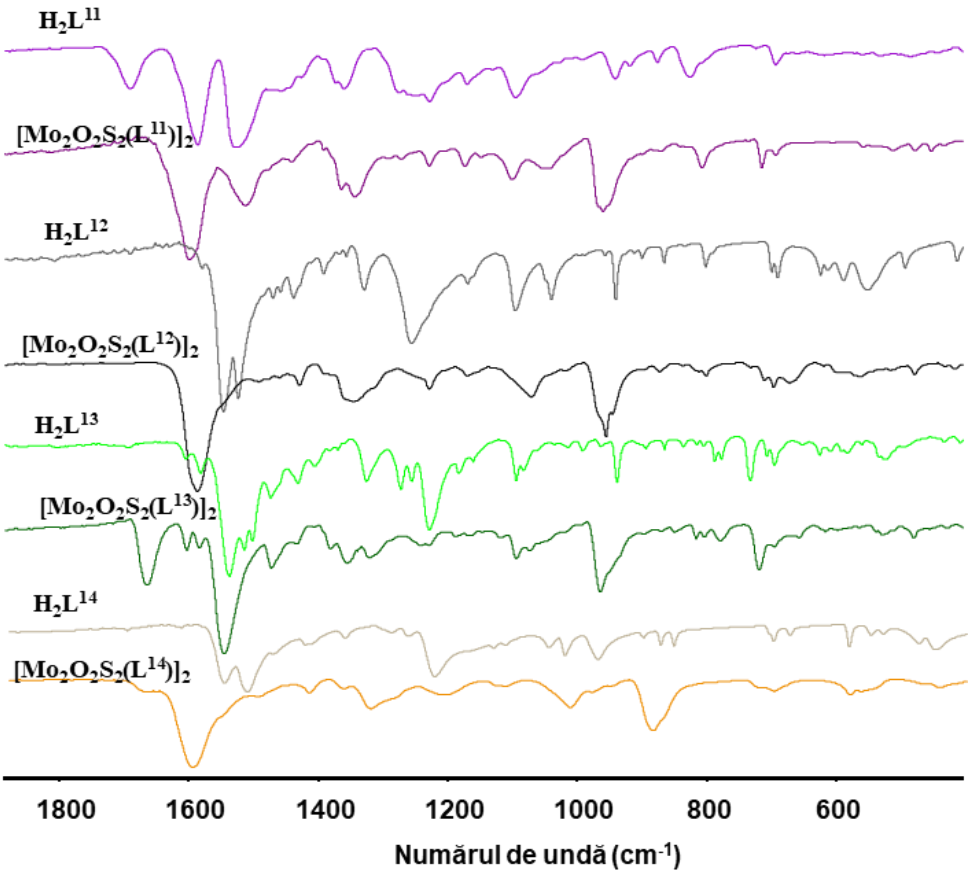


Fig. A5.2 Spectrele infraroșu ale bis-tiosemicarbazonelor rigide și compușilor în baza Mo^V

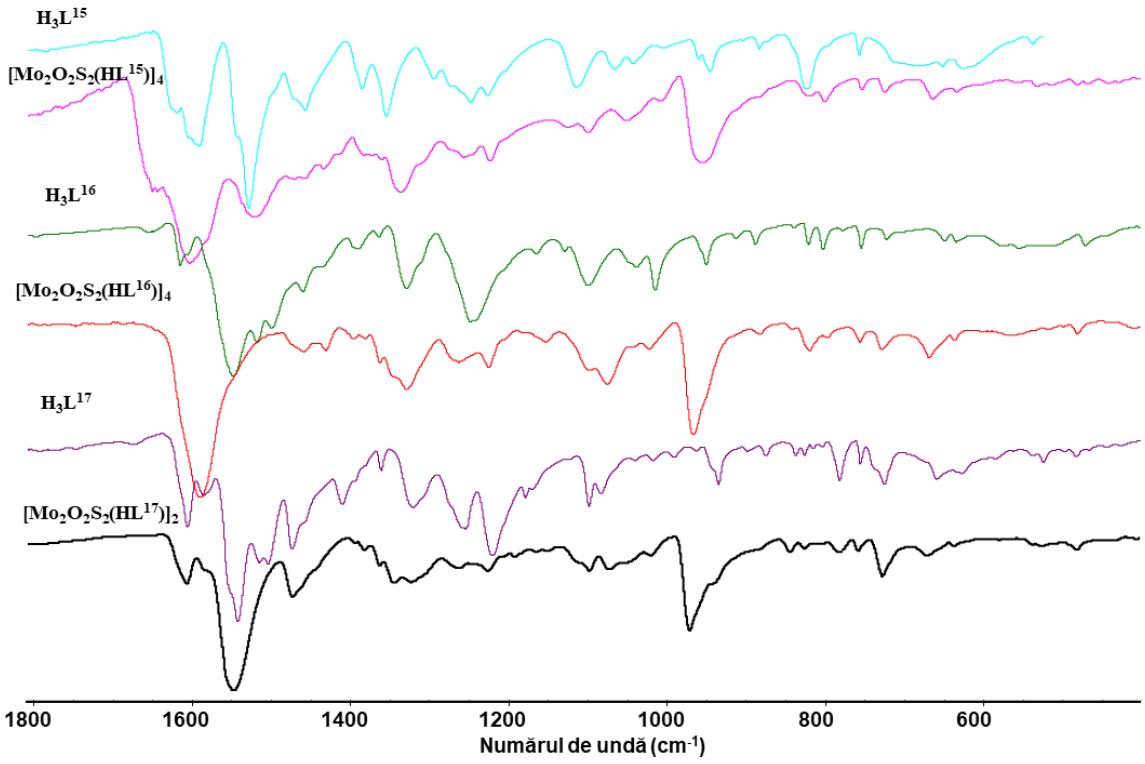


Fig. A5.3 Spectrele infraroșu ale fenol bis-tiosemicarbazonelor și compușilor în baza Mo^V

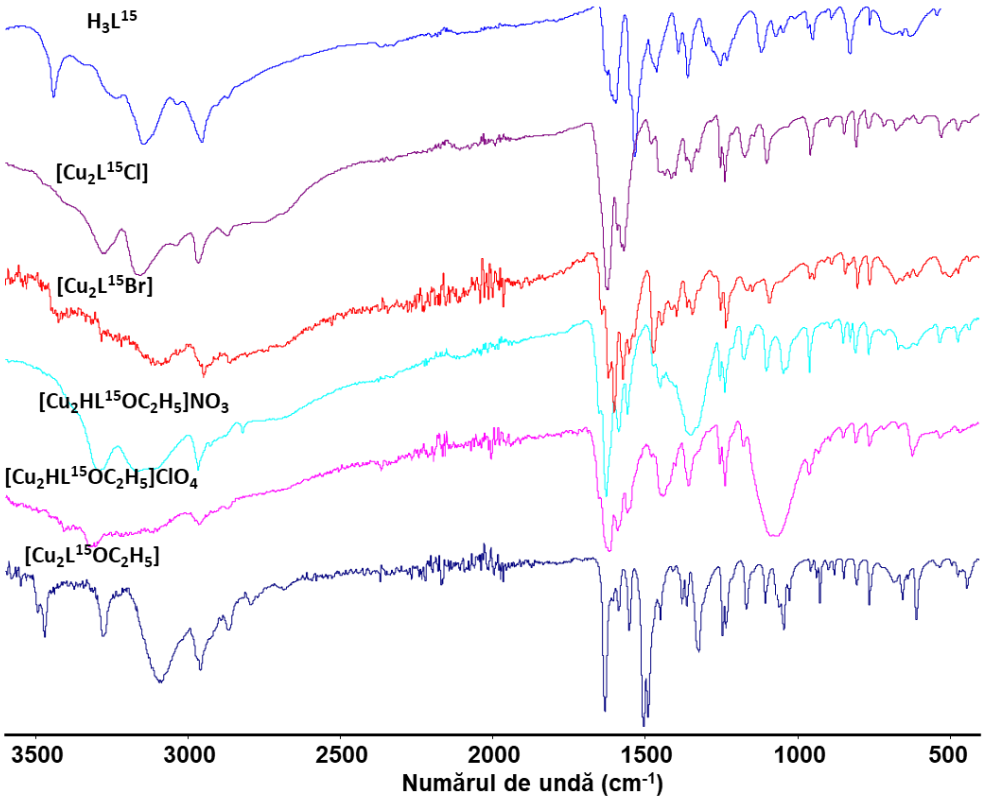


Fig. A5.4 Spectrele IR ale fenol bis-tiosemicarbazonei H_3L^{15} și compușilor de Cu^{II}

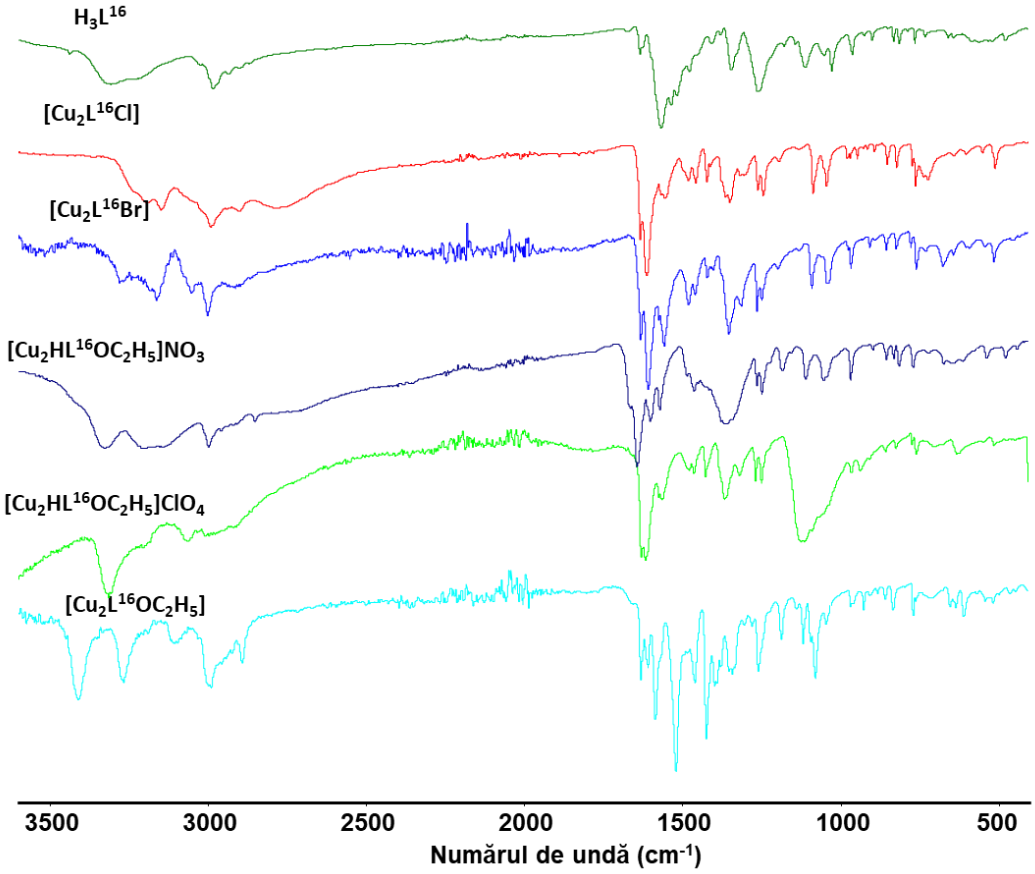


Fig. A5.5 Spectrele IR ale fenol bis-tiosemicarbazonei H_3L^{16} și compușilor de Cu^{II}

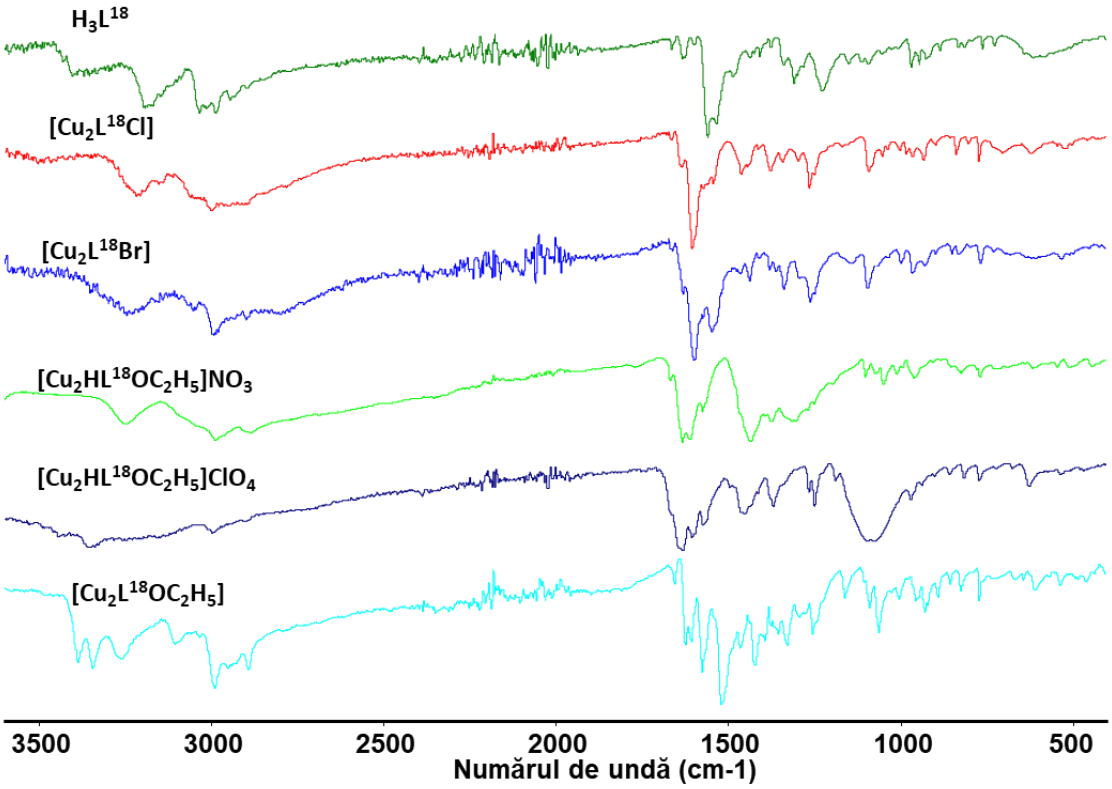


Fig. A5.6 Spectrele IR ale fenol bis-tiosemicarbazonei H_3L^{18} și compușilor de Cu^{II}

Anexa 6. MALDI-TOF și ESI-MS

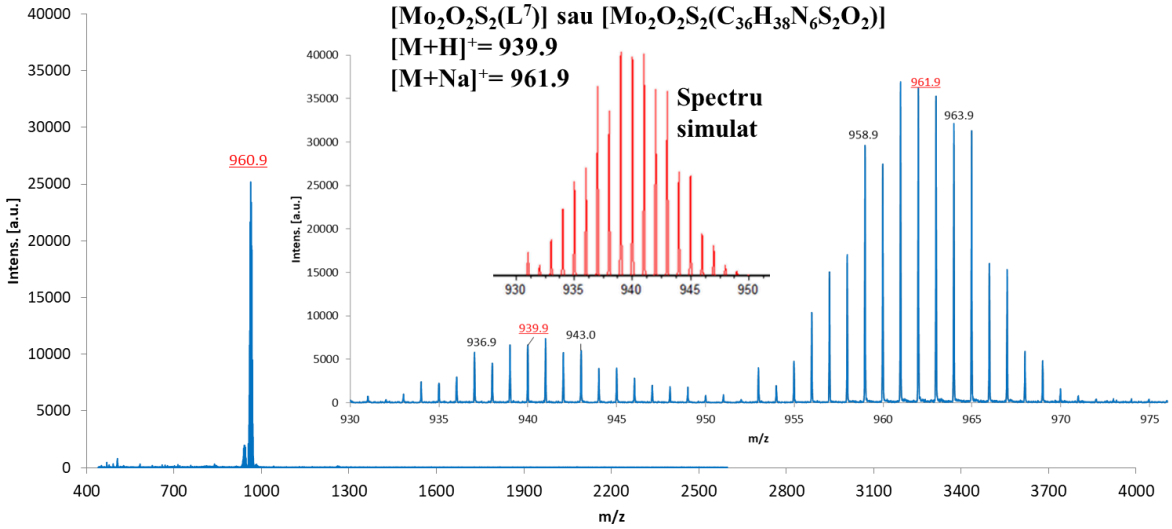


Fig. A6.1 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(L^7)]$

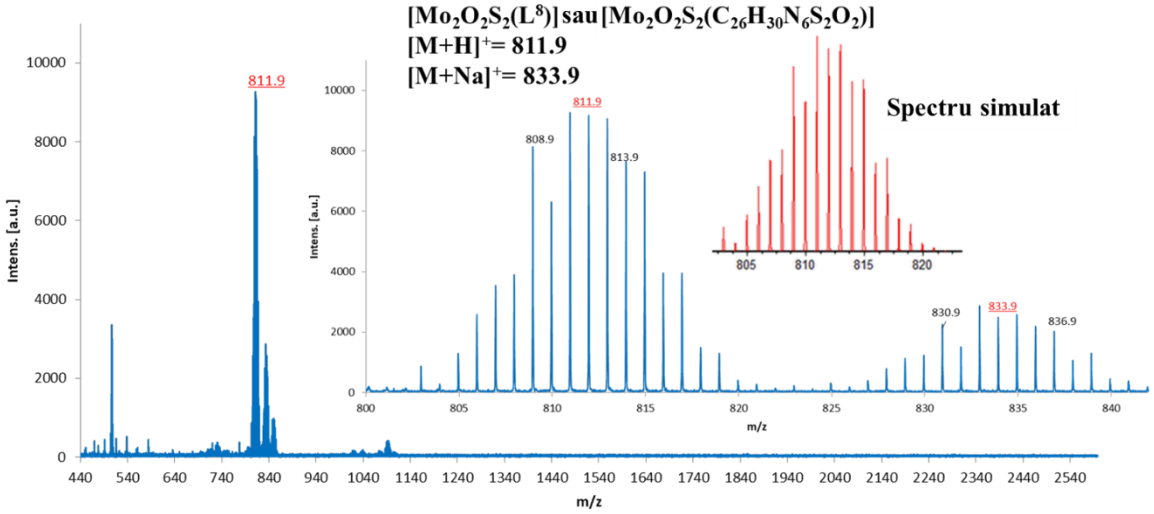


Fig. A6.2 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(L^8)]$

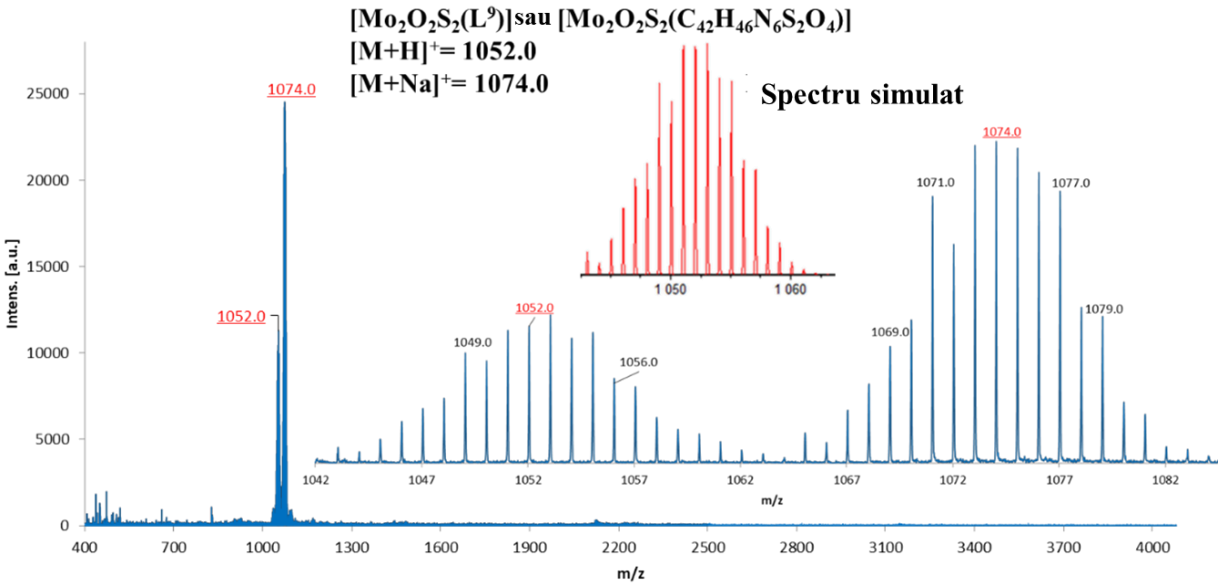


Fig. A6.3 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(L^9)]$

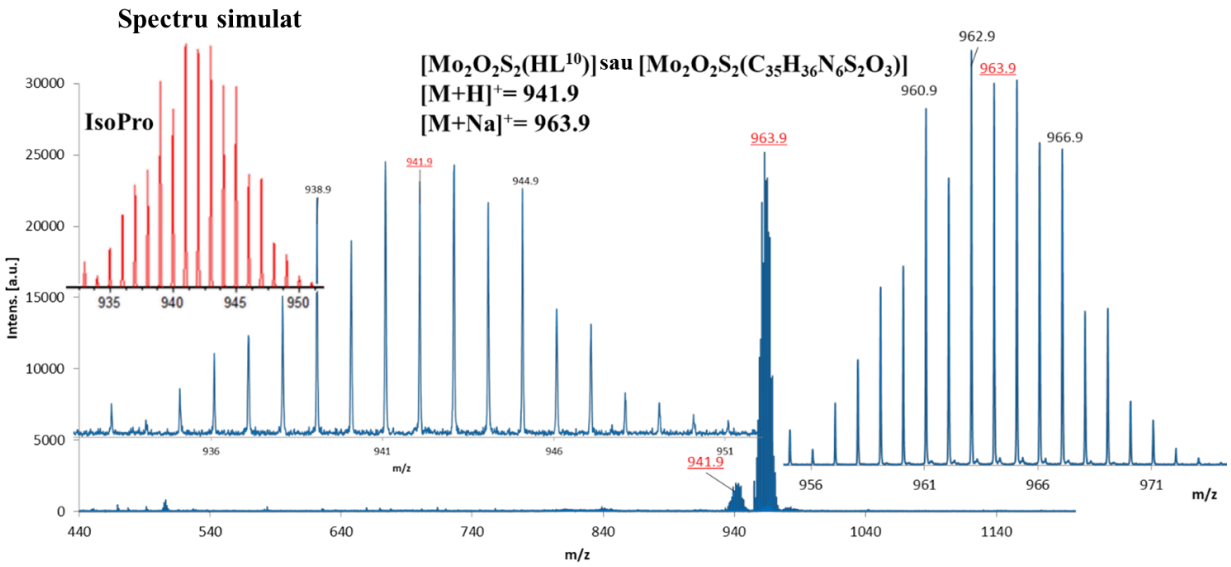


Fig. A6.4 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{10})]$

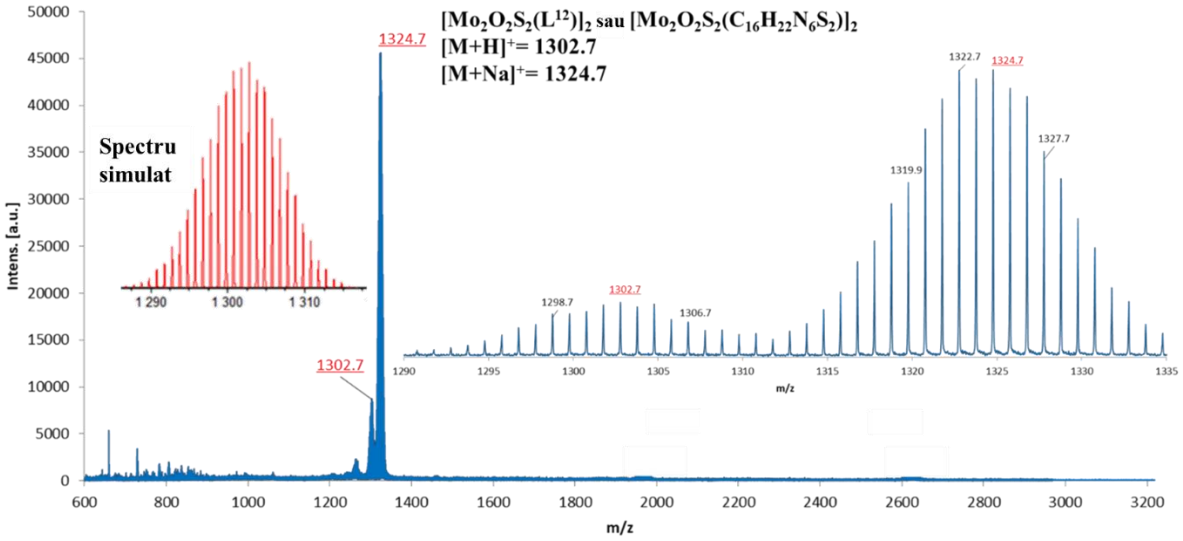


Fig. A6.5 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$

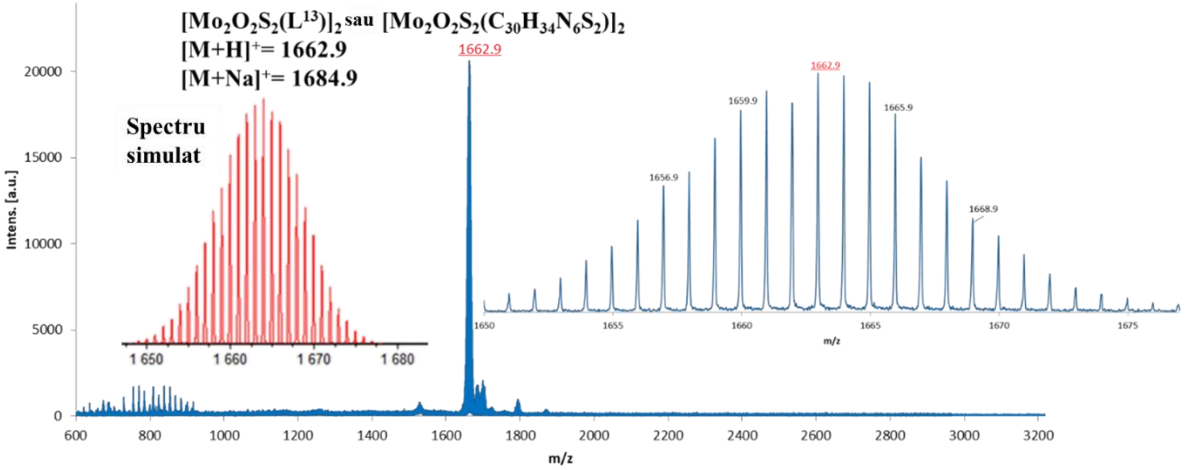


Fig. A6.6 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(L^{13})]_2$

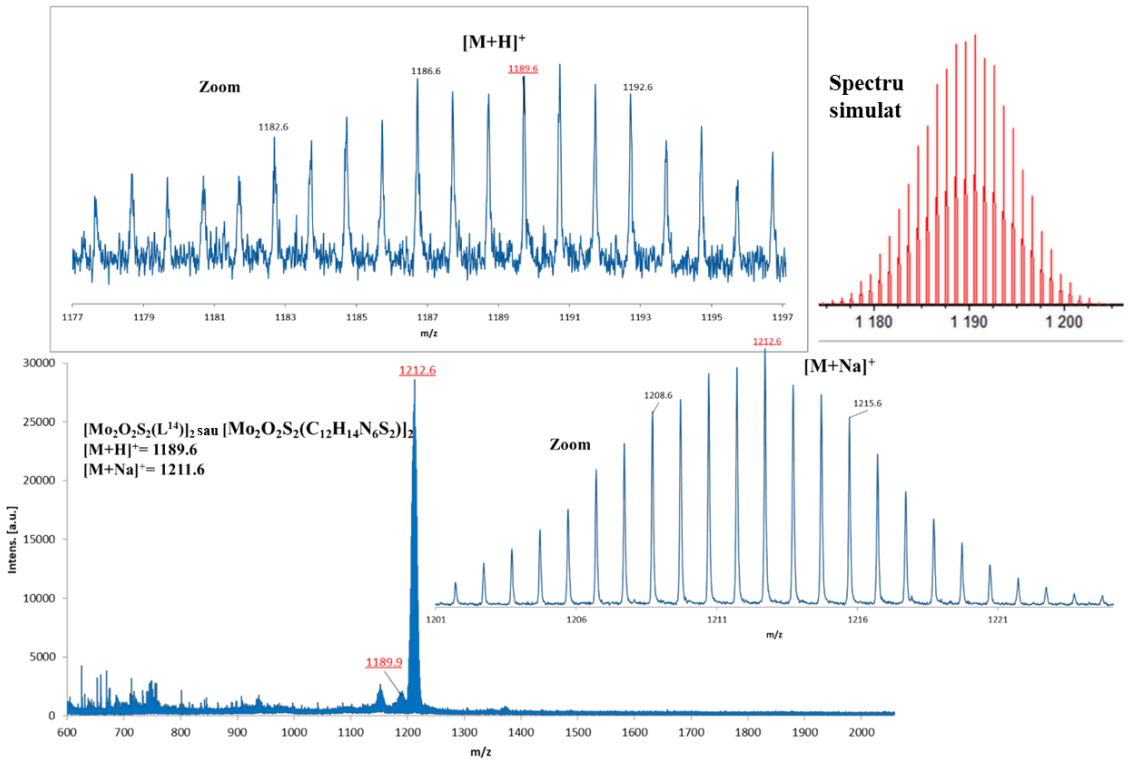


Fig. A6.7 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(L^{14})]_2$

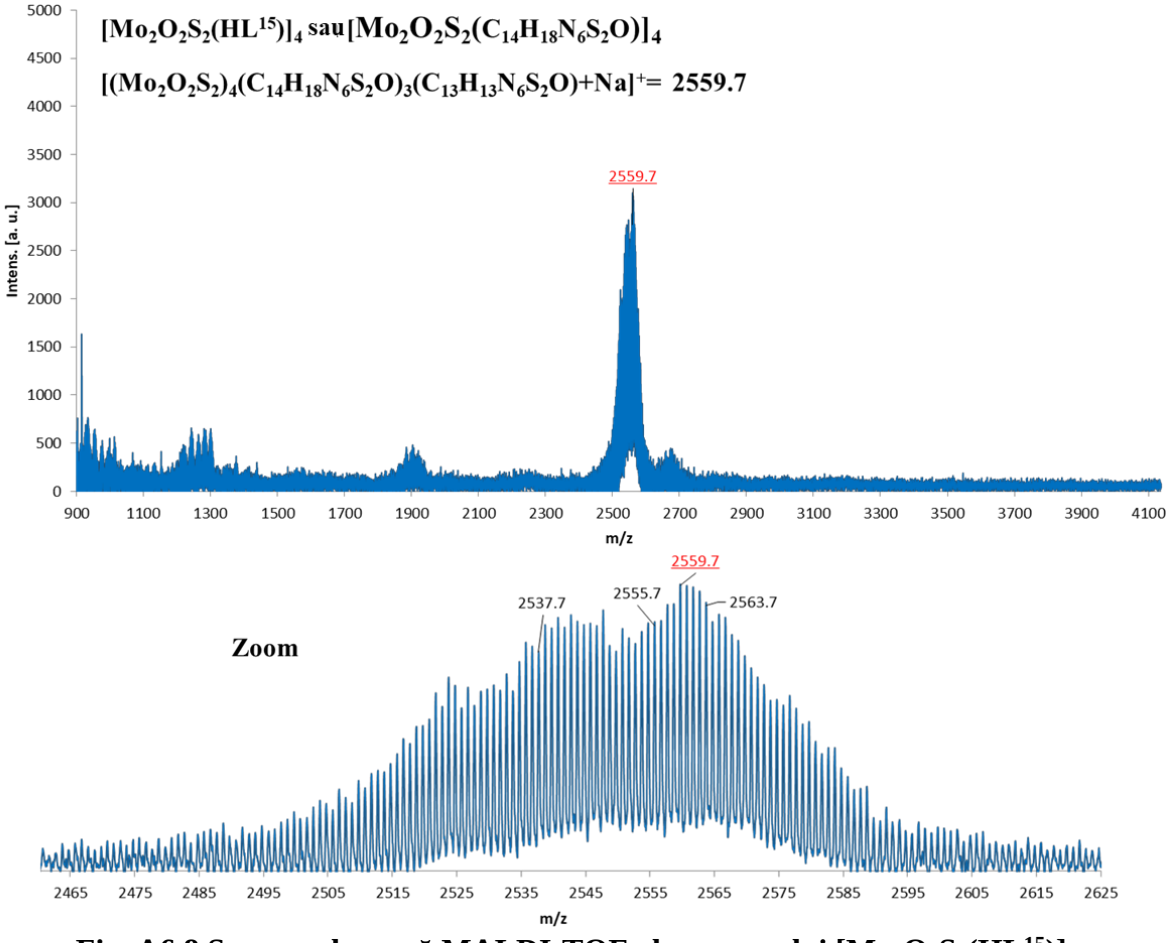


Fig. A6.8 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_4$

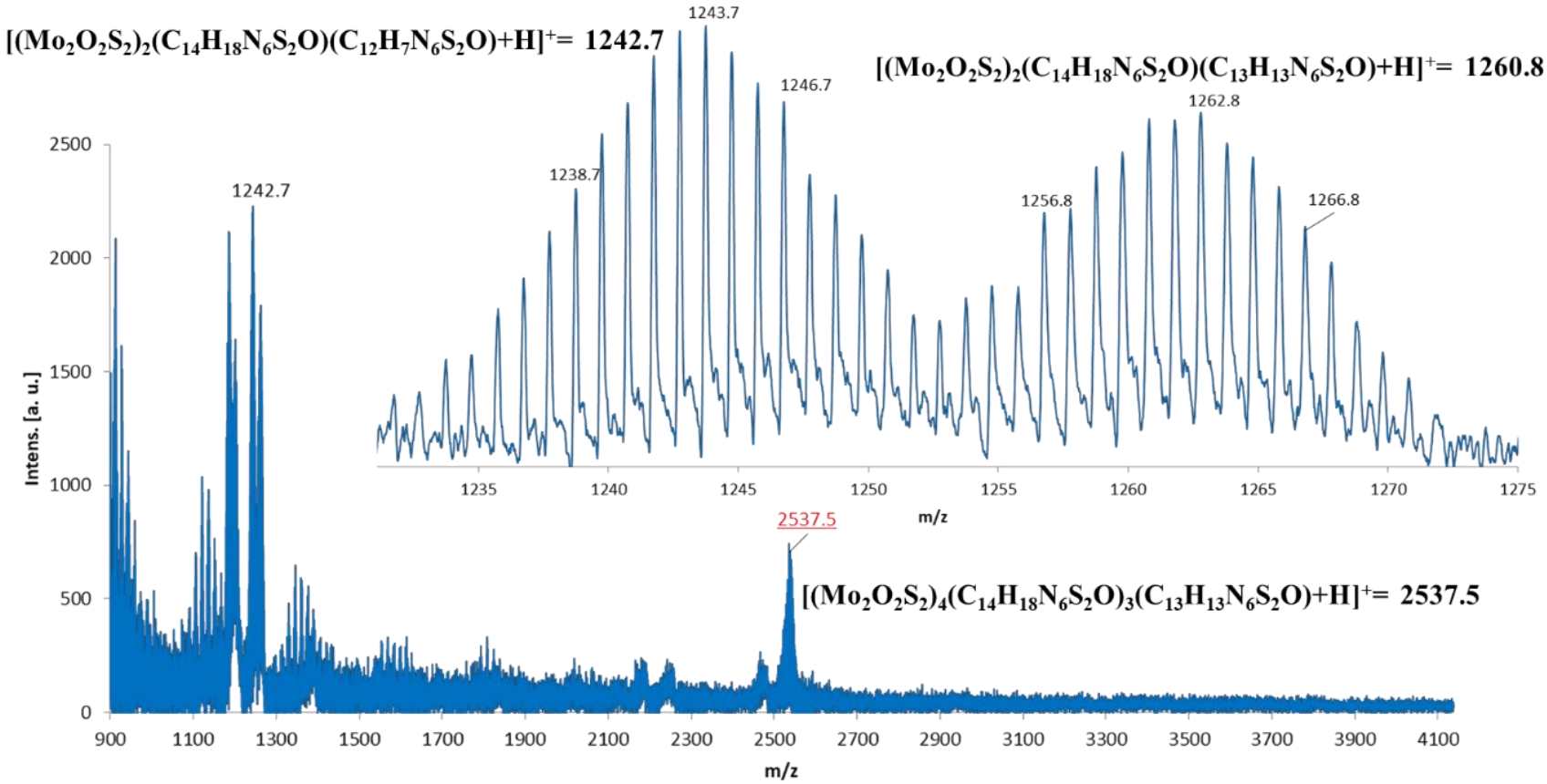


Fig. A6.9 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_2$ și $Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_4$

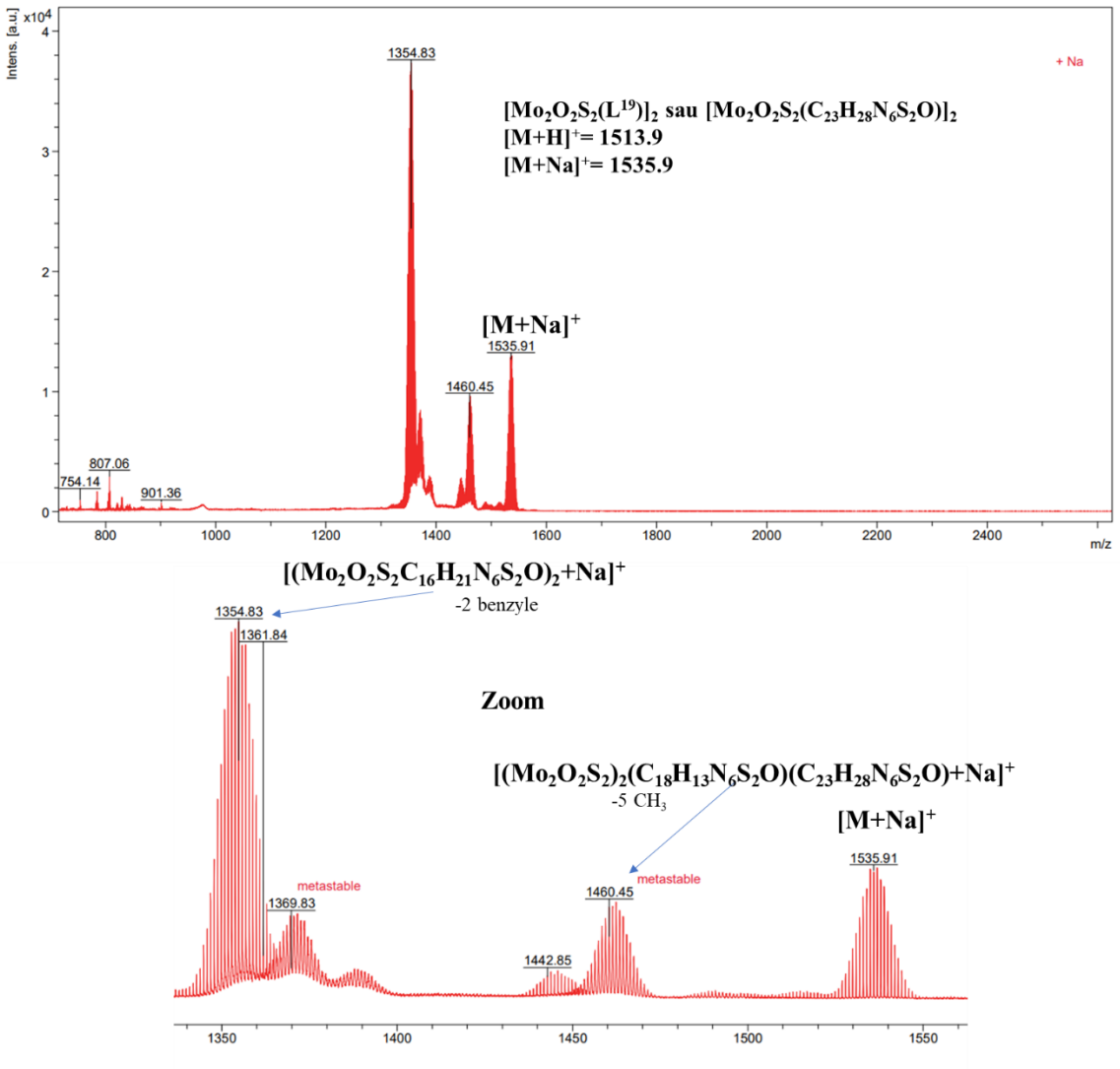


Fig. A6.10 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$

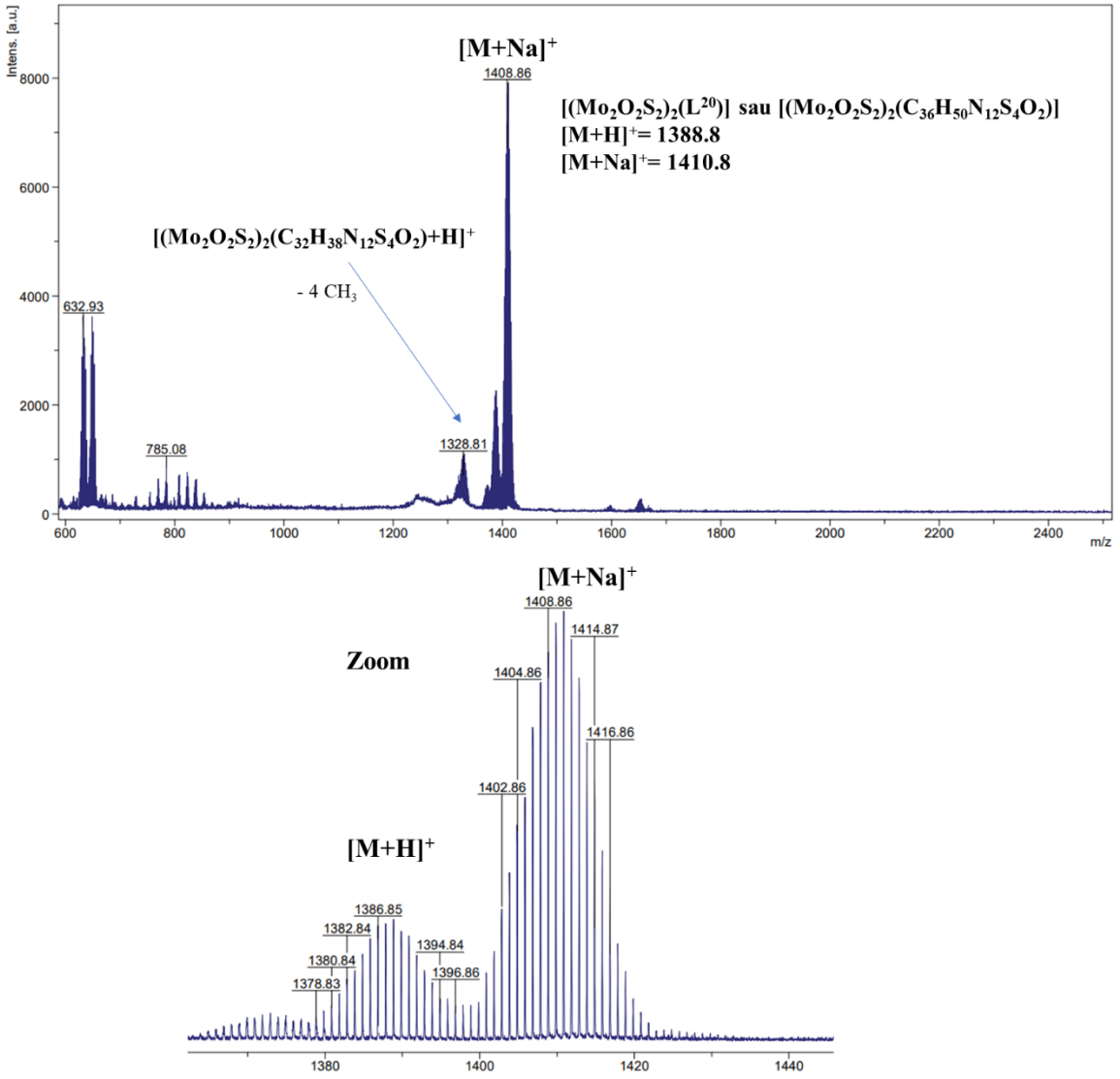


Fig. A6.11 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[(Mo_2O_2S_2)_2L^{20}]$

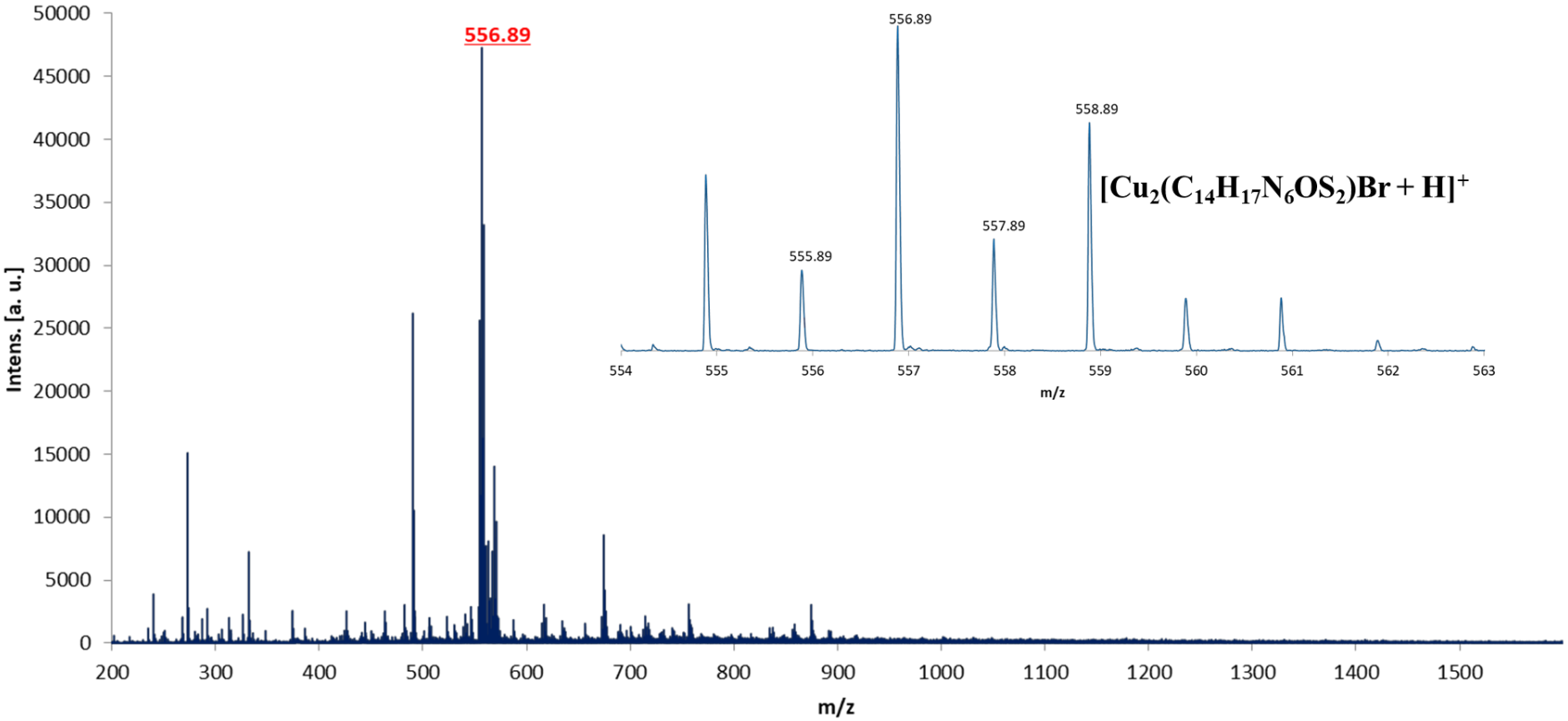


Fig. A6.12 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului [$Cu_2(L^{15})Br$]

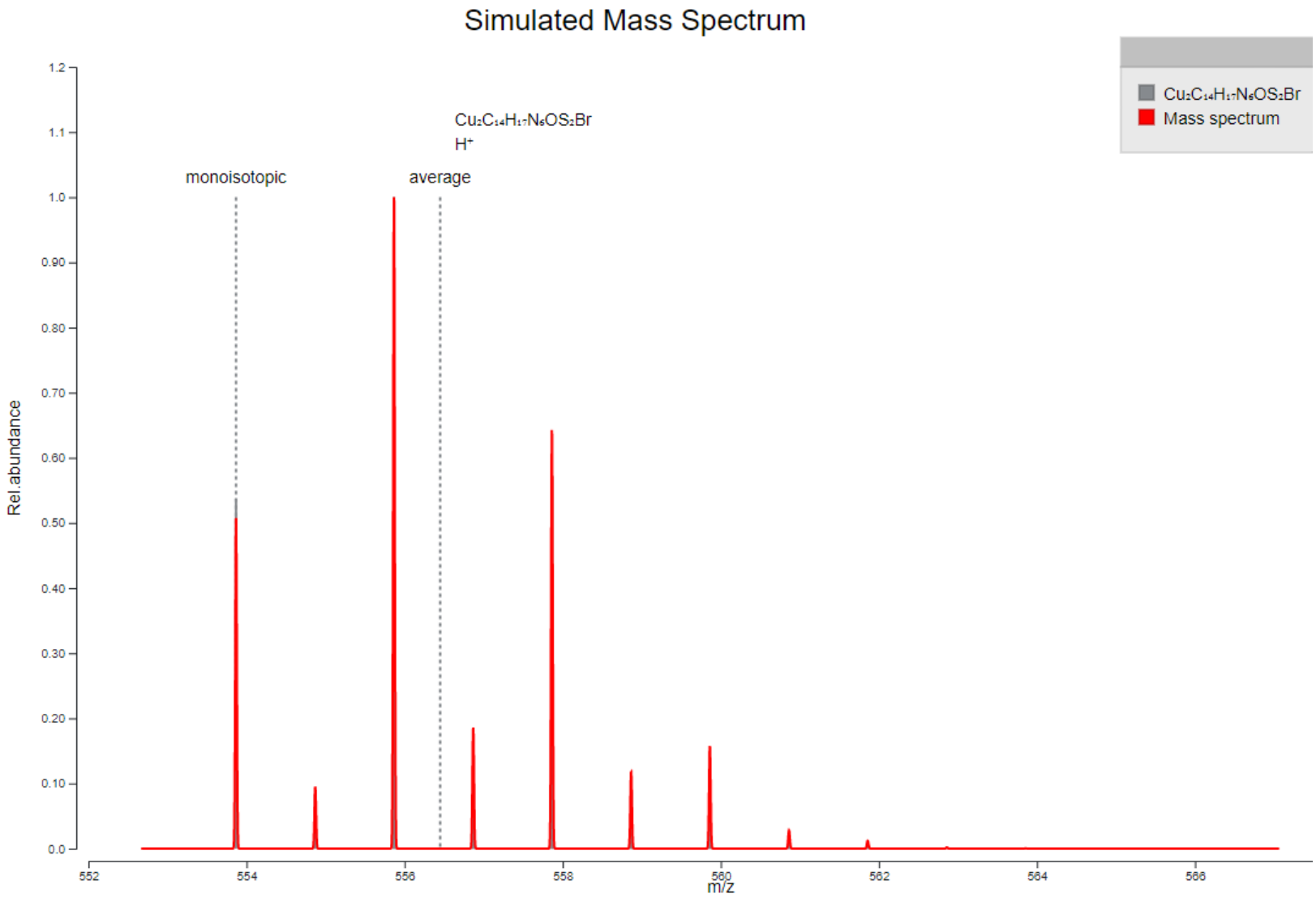


Fig. A6.13 Spectrul de masă simulat al compusului [$Cu_2(L^{15})Br$] prin Prot pi

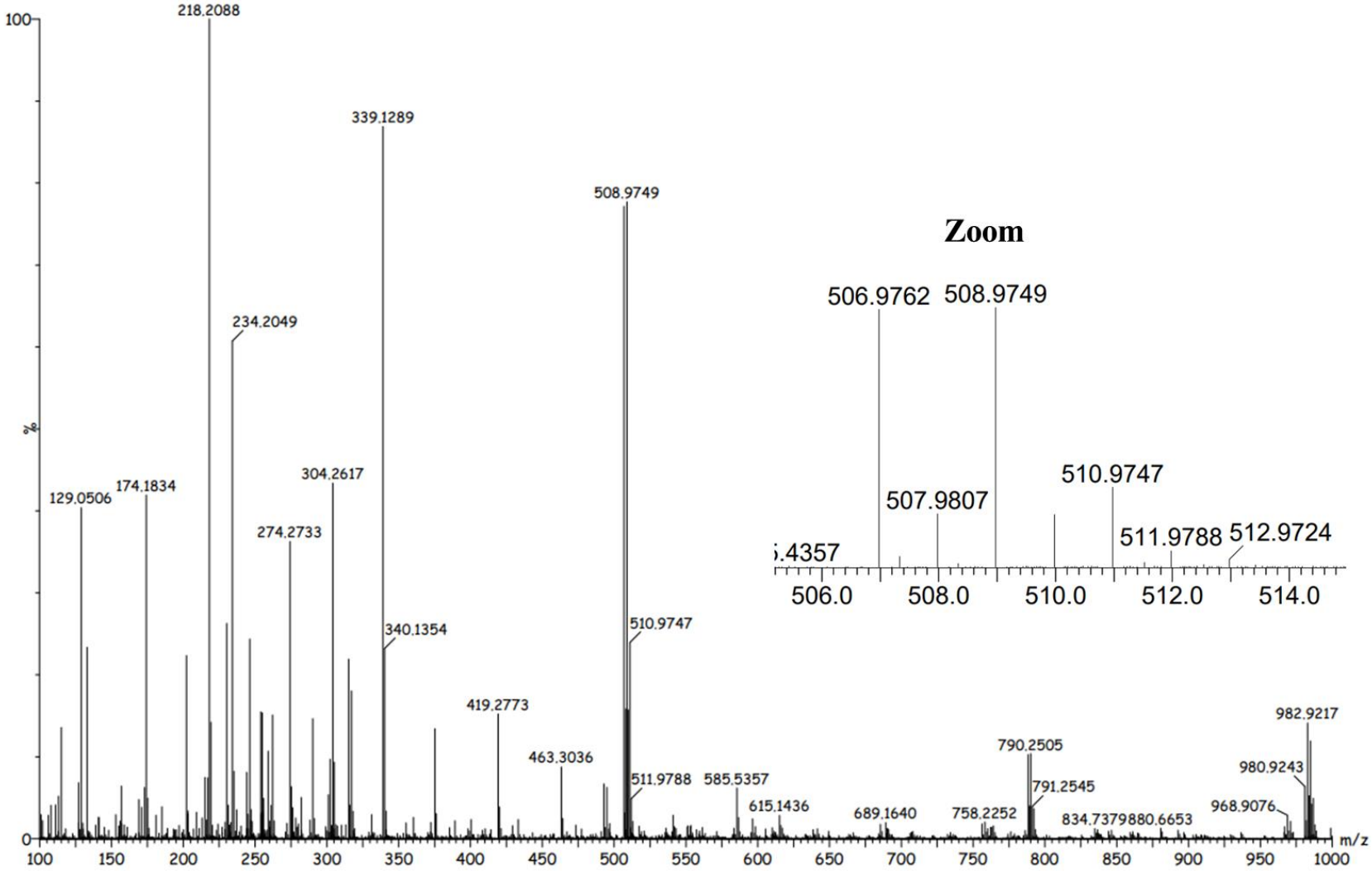


Fig. A6.14 Spectru de masă ESI-MS a compusului $[Cu_2(HL^{15})OCH_3]NO_3$

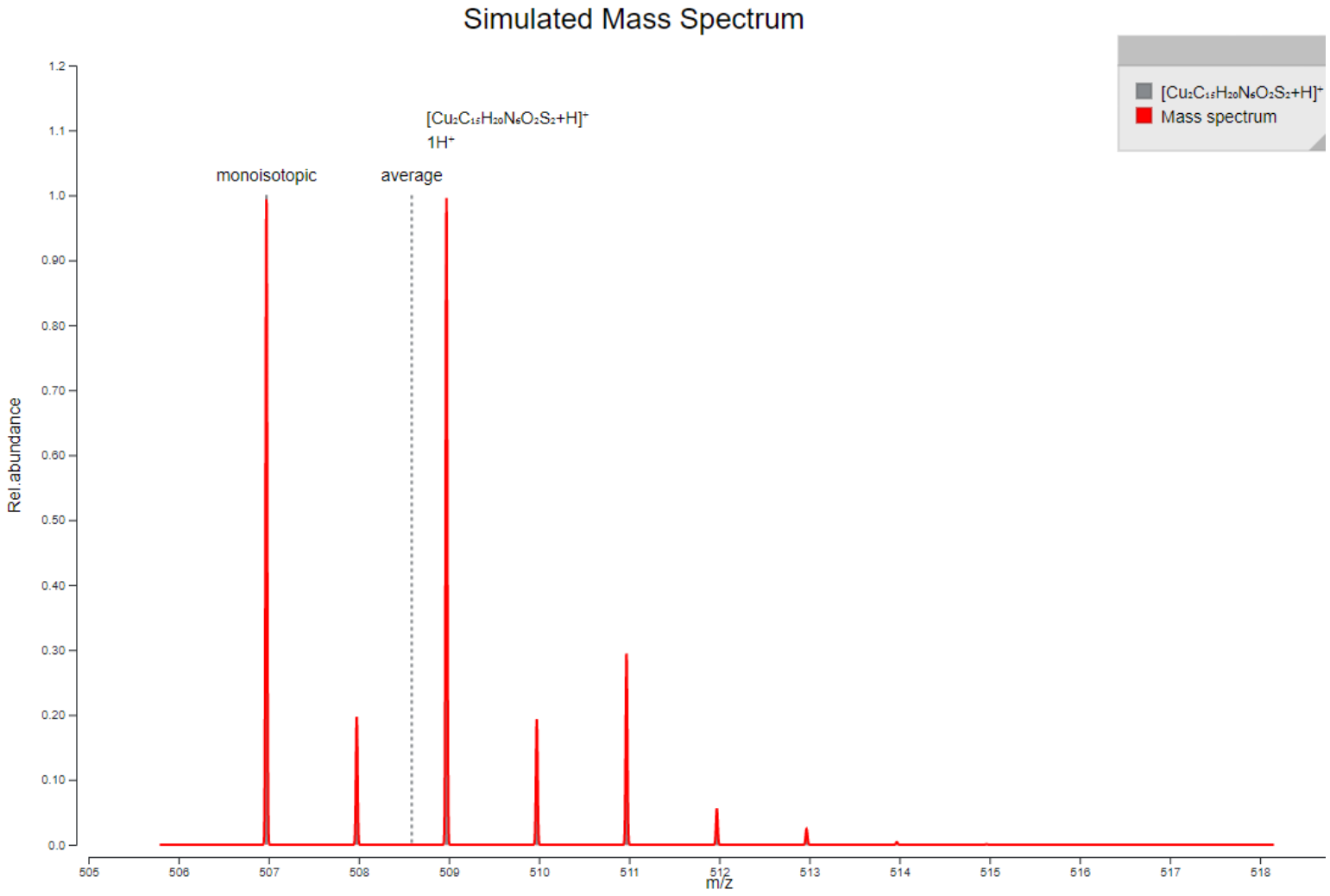


Fig. A6.15 Spectrul de masă simulat al compusului $[Cu_2(HL^{15})OCH_3]^+NO_3^-$ prin Prot pi

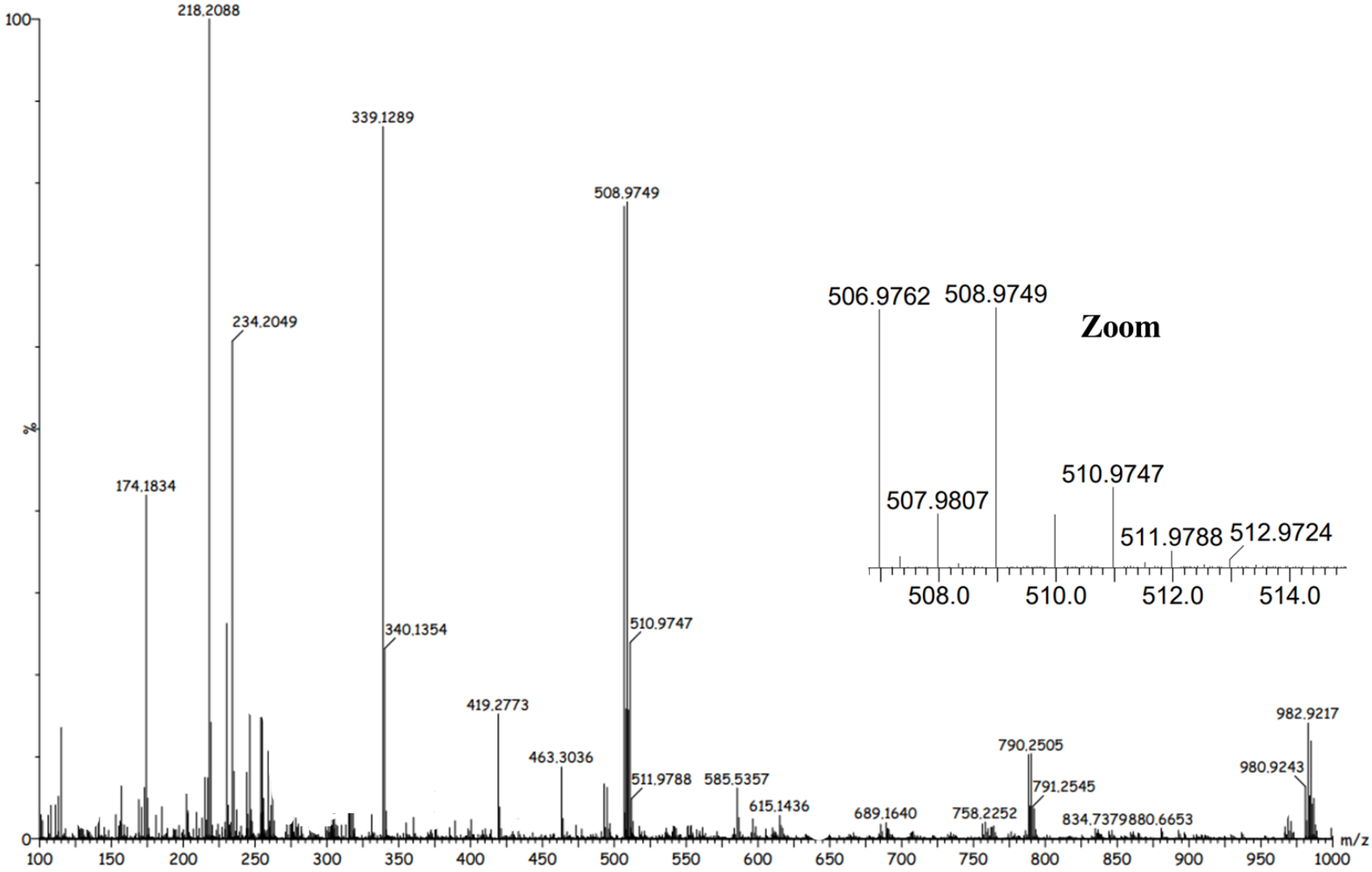


Fig. A6.16 Spectru de masă ESI-MS a compusului $[Cu_2(HL^{15})OCH_3]^+ClO_4^-$

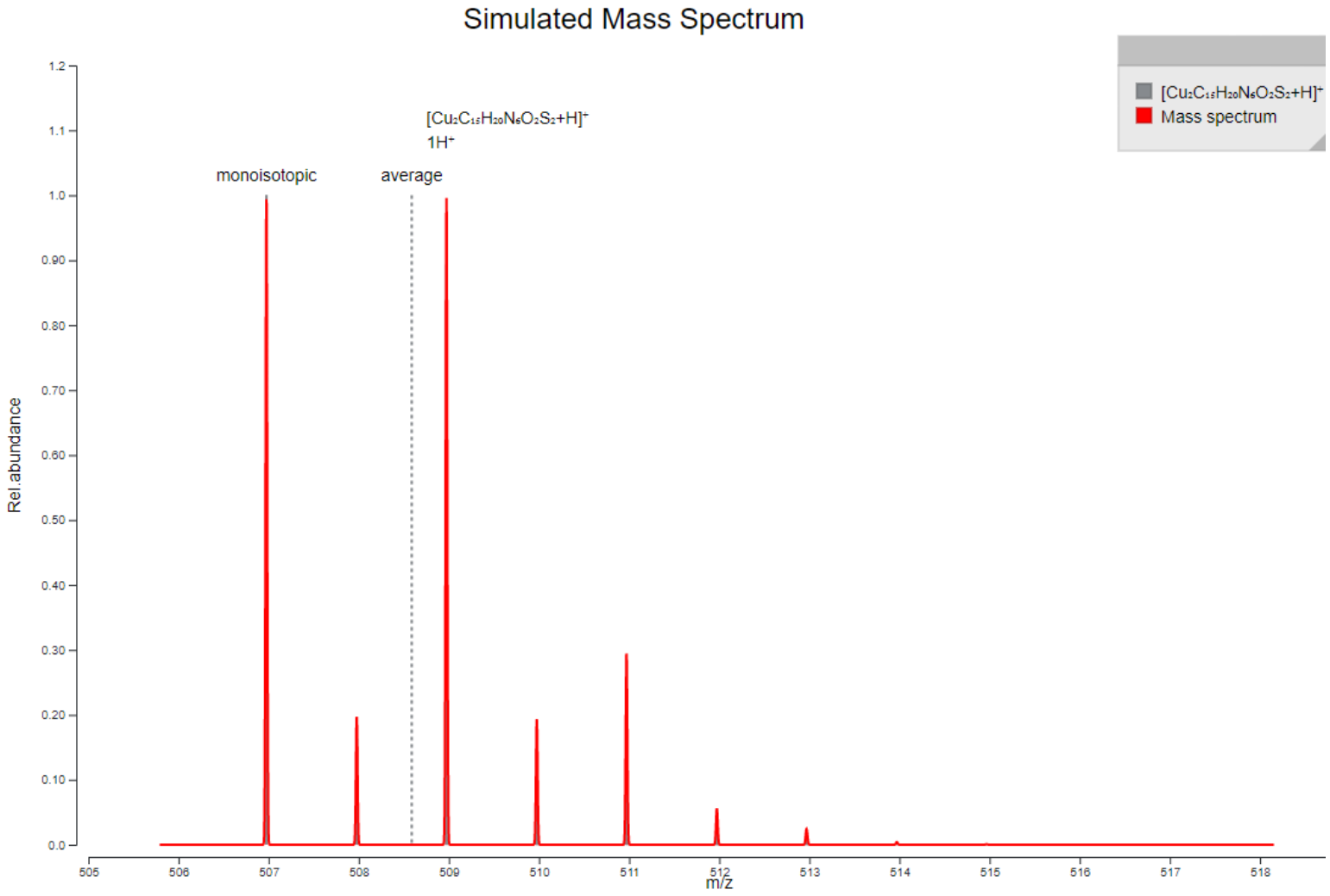


Fig. A6.17 Spectrul de masă simulat al compusului $[Cu_2(HL^{15})OCH_3]^+ClO_4^-$ prin Prot pi

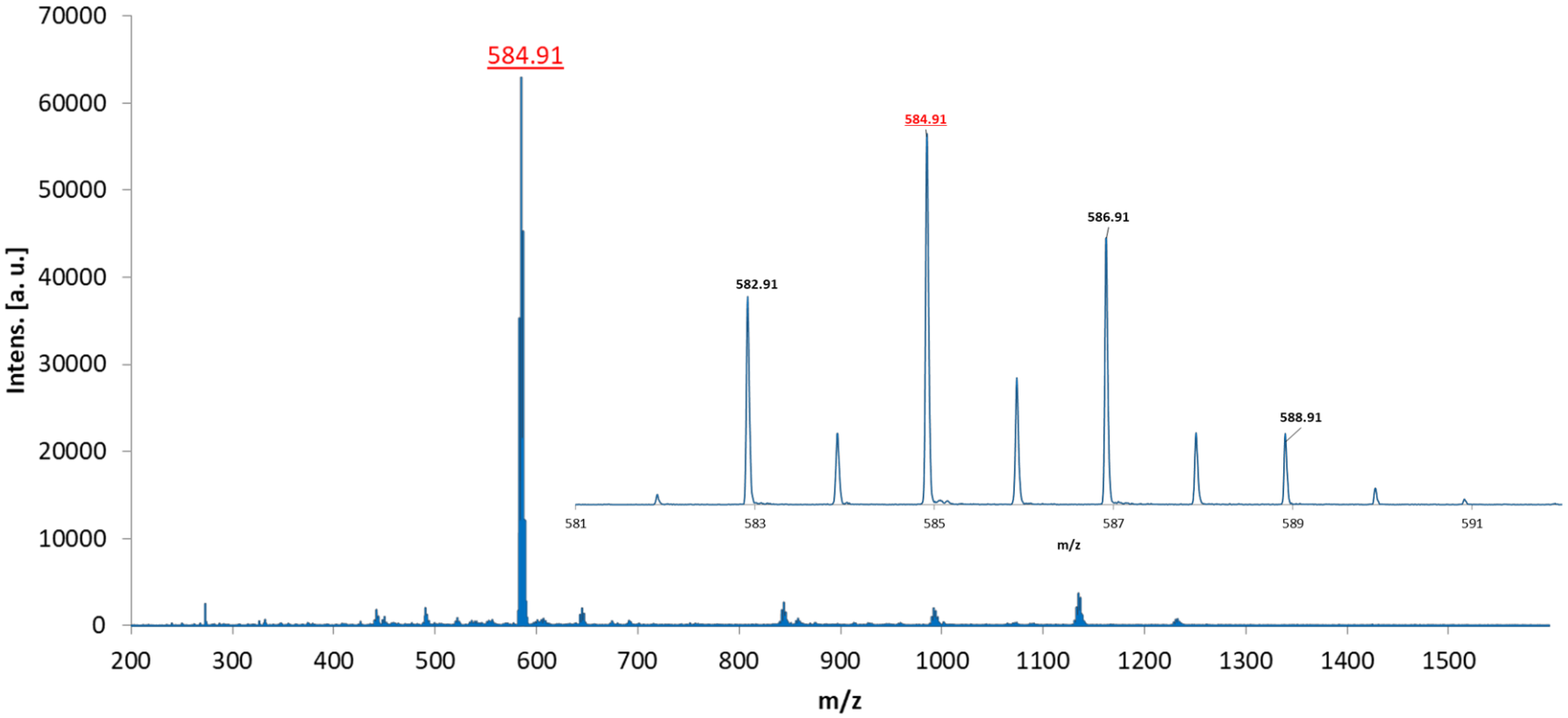


Fig. A6.18 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Cu_2(L^{16})Br]$

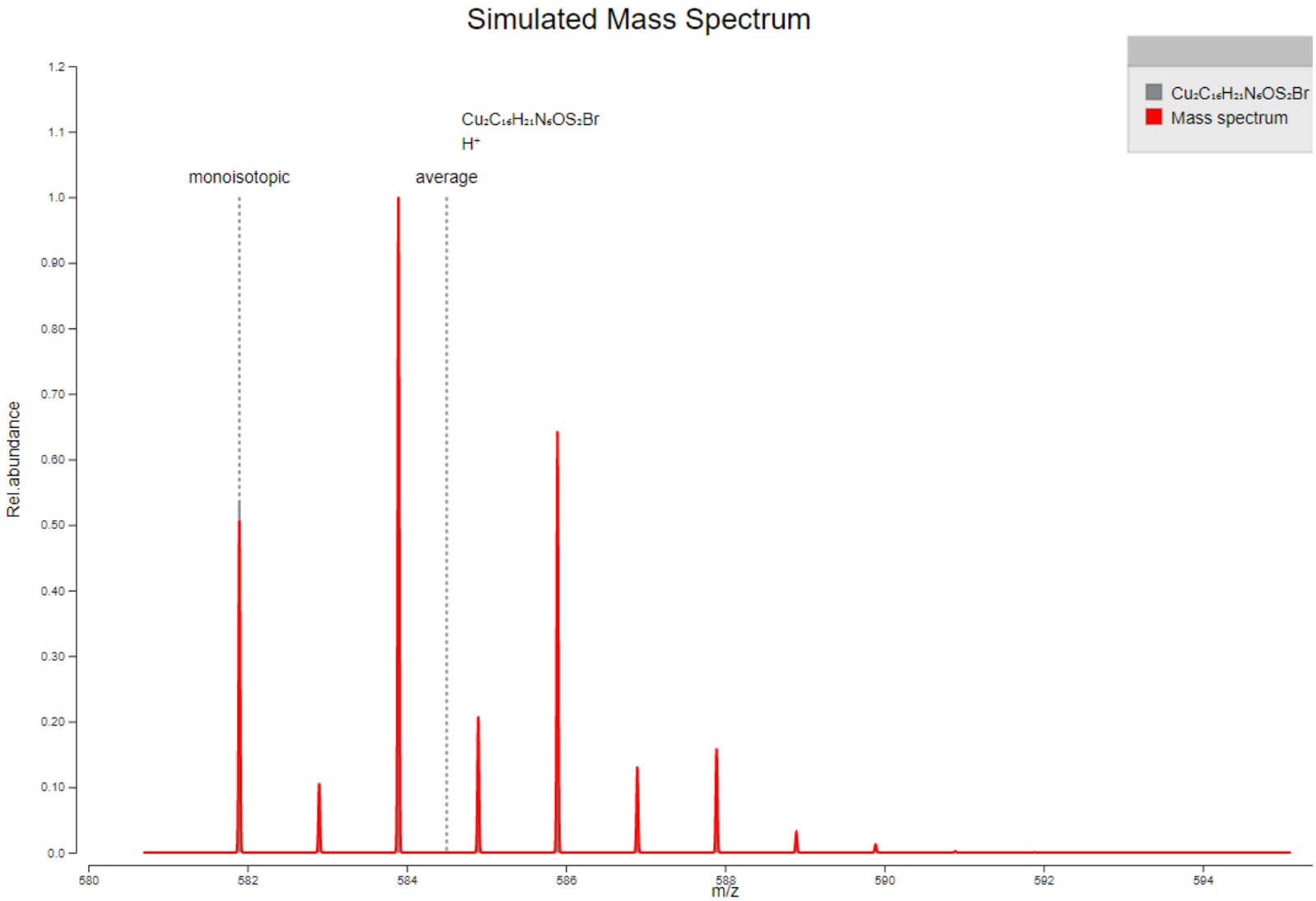


Fig. A6.19 Spectrul de masă simulat al compusului [$Cu_2(L^{16})Br$] prin Prot pi

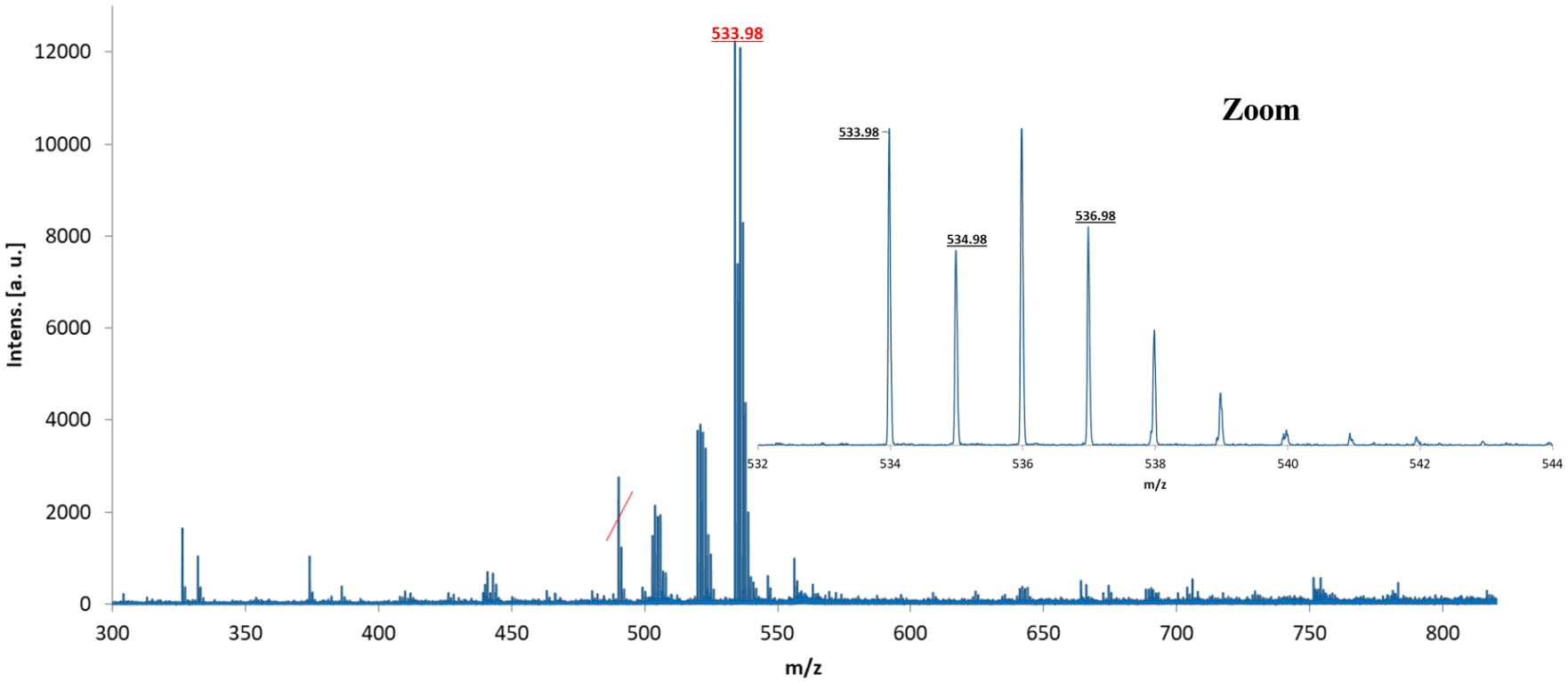


Fig. A6.20 Spectru de masă MALDI-TOF al compusului $[Cu_2(HL^{16})OCH_3]NO_3$

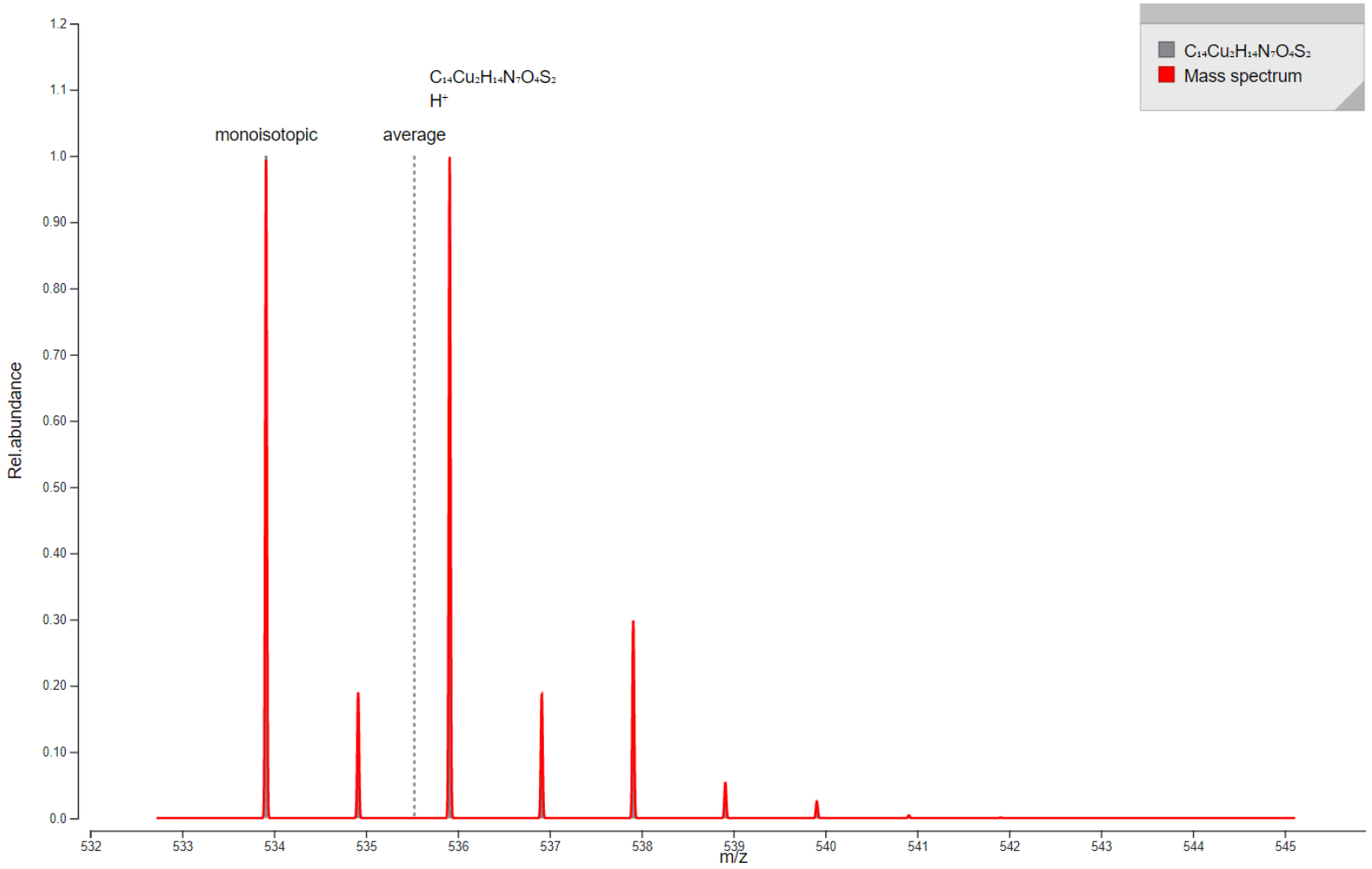


Fig. A6.21 Spectrul de masă simulat al compusului $[Cu_2(HL^{16})OCH_3]NO_3$ prin Prot pi

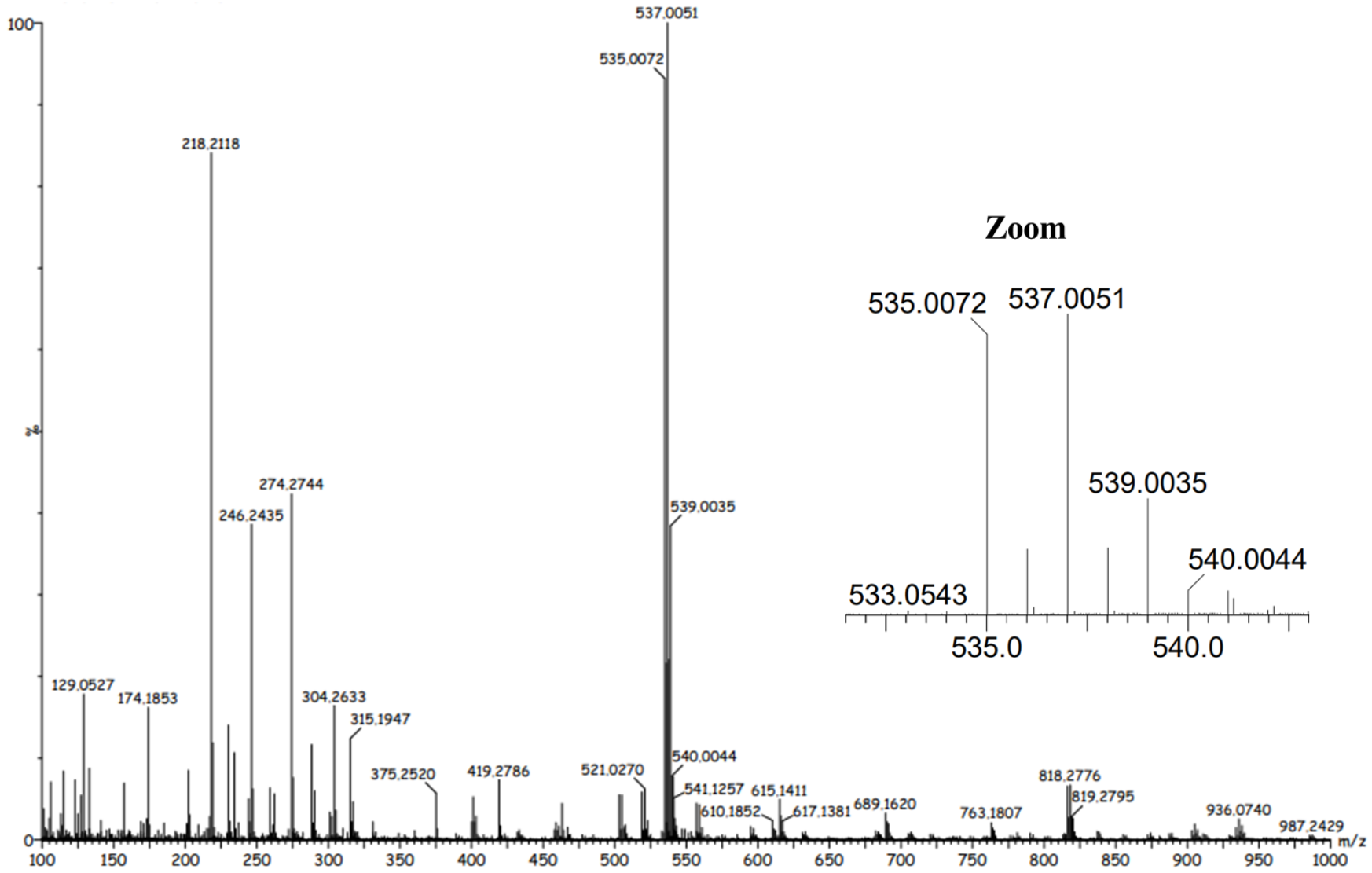


Fig. A6.22 Spectru de masă ESI-MS al compusului $Cu_2L^{16}Cl$

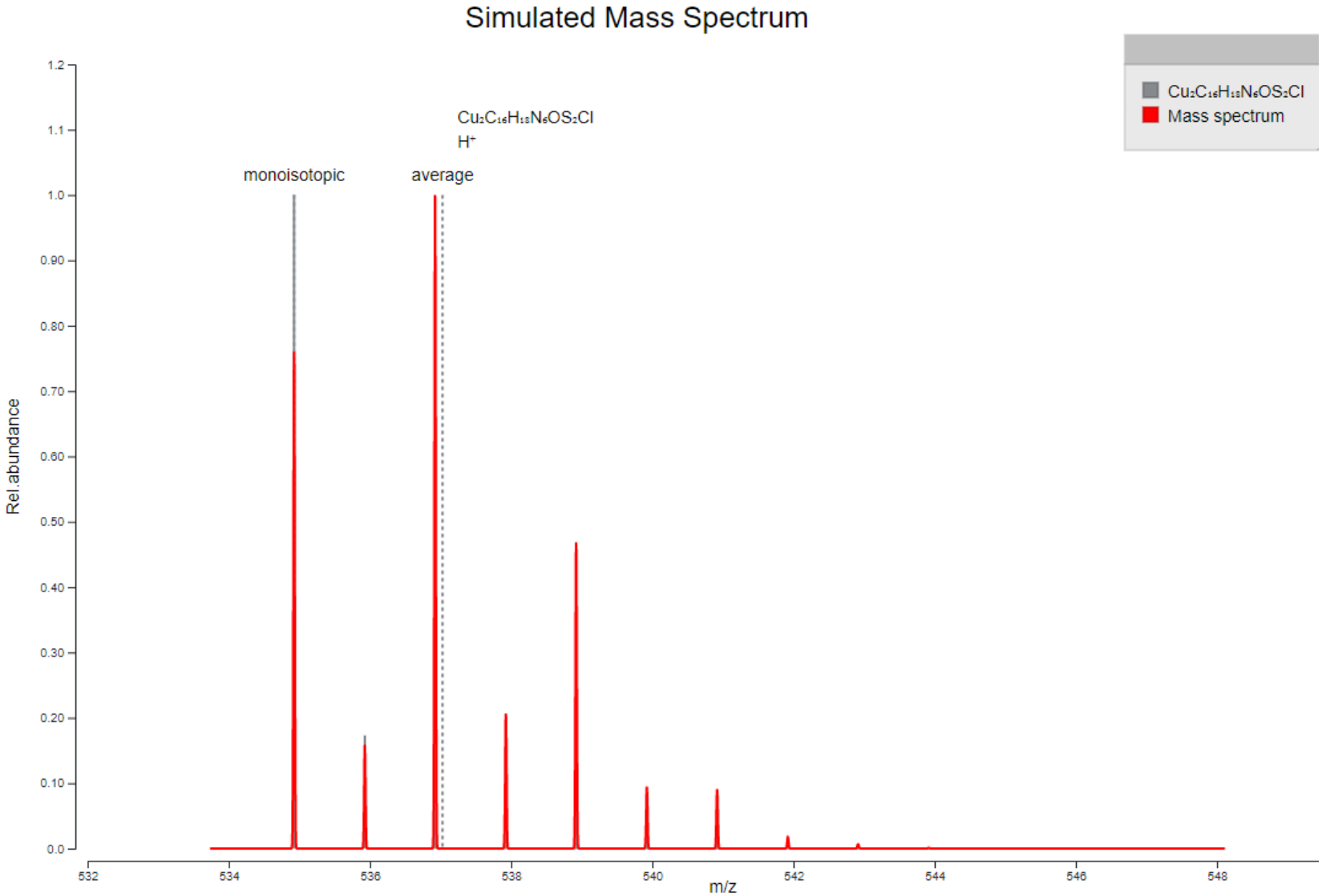


Fig. A6.23 Spectrul de masă simulat al compusului $Cu_2L^{16}Cl$ prin Prot pi

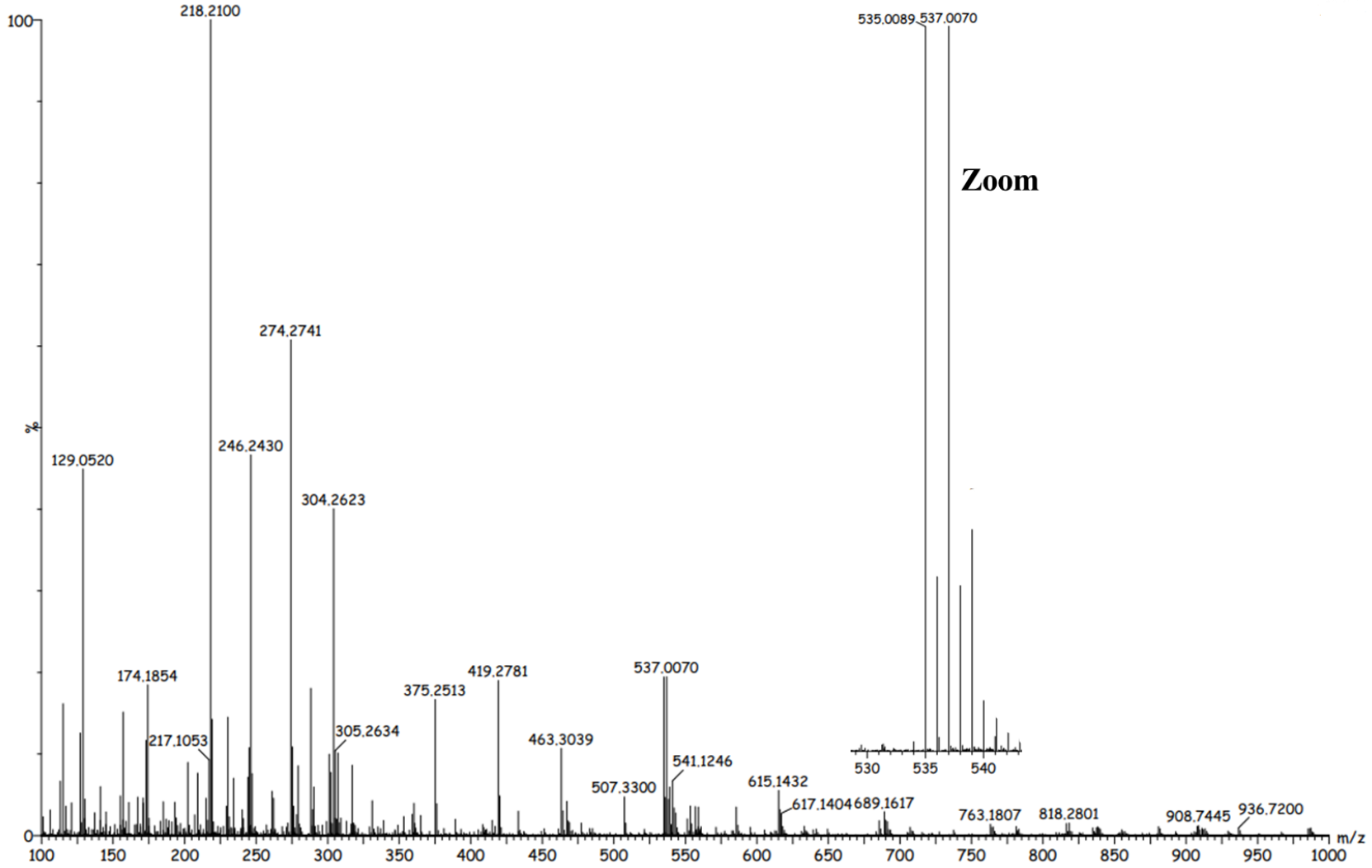


Fig. A6.24 Spectru de masă ESI-MS al compusului $[Cu_2(HL^{16})OCH_3]^+ClO_4^-$

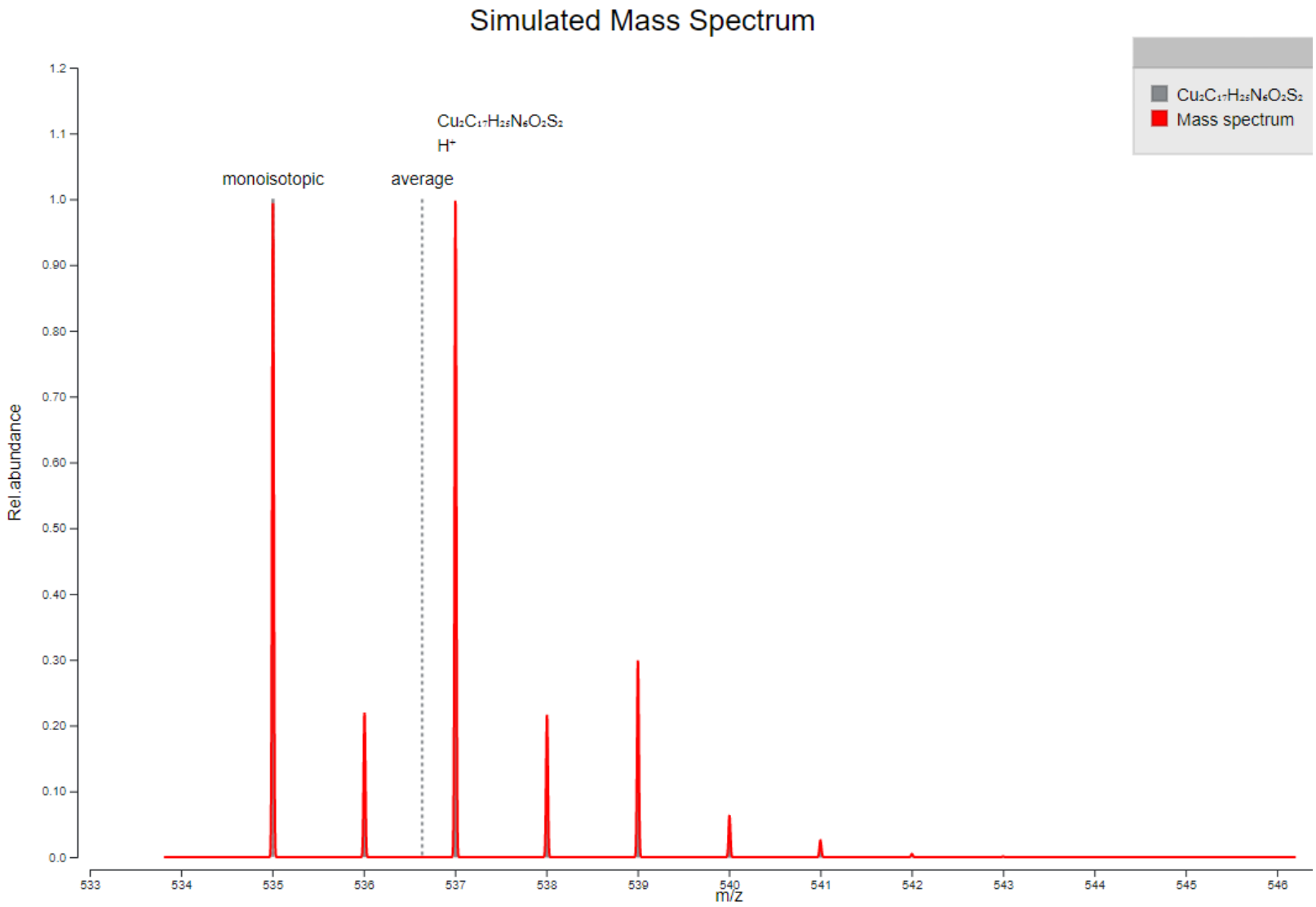


Fig. A6.25 Spectrul de masă simulat al compusului $[Cu_2(HL^{16})OCH_3]^+ClO_4^-$ prin Prot pi

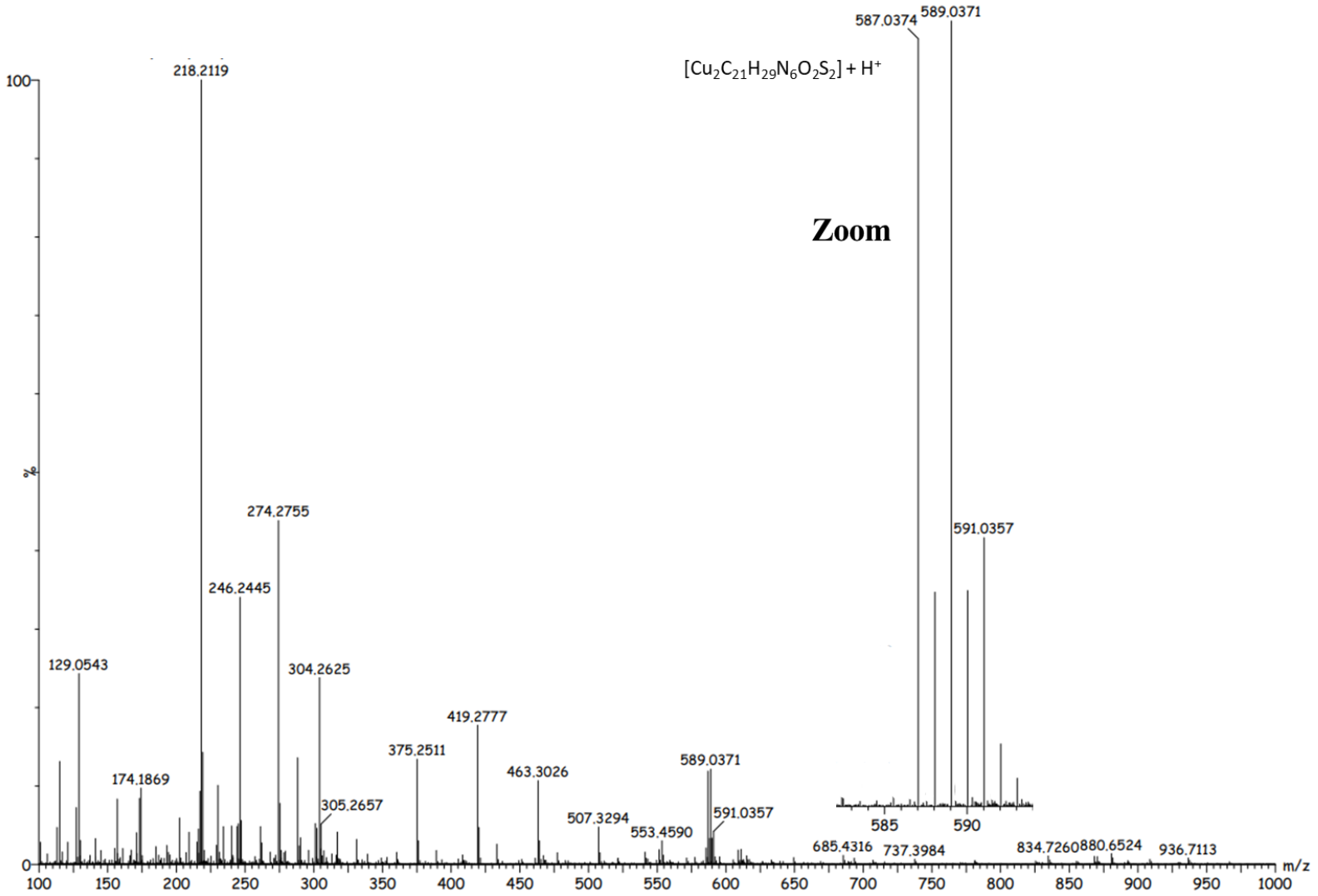


Fig. A6.26 Spectru de masă ESI-MS al compusului $Cu_2(L^{18})Cl$

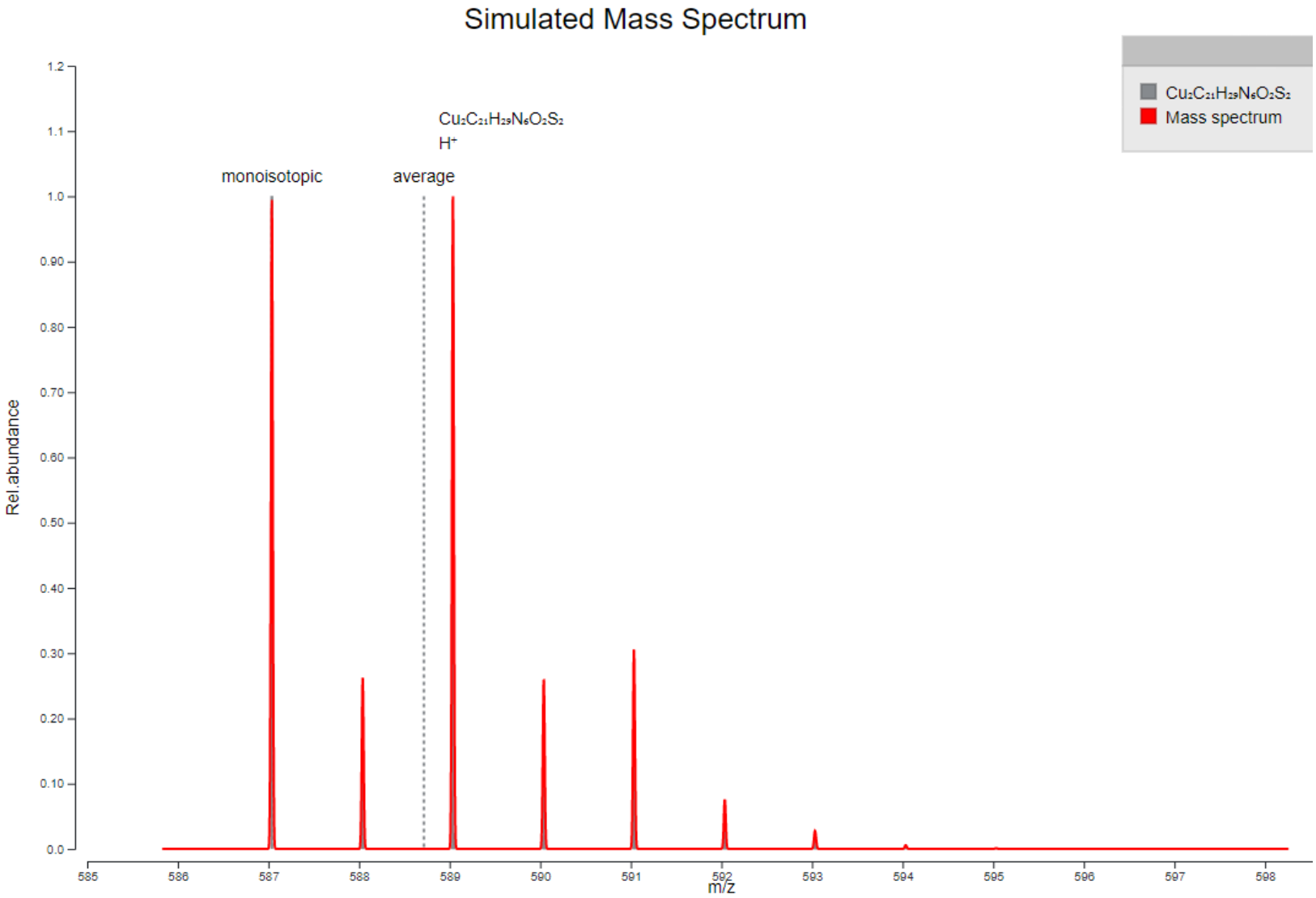


Fig. A6.27 Spectrul de masă simulat al compusului $Cu_2L^{18}Cl$ prin Prot pi

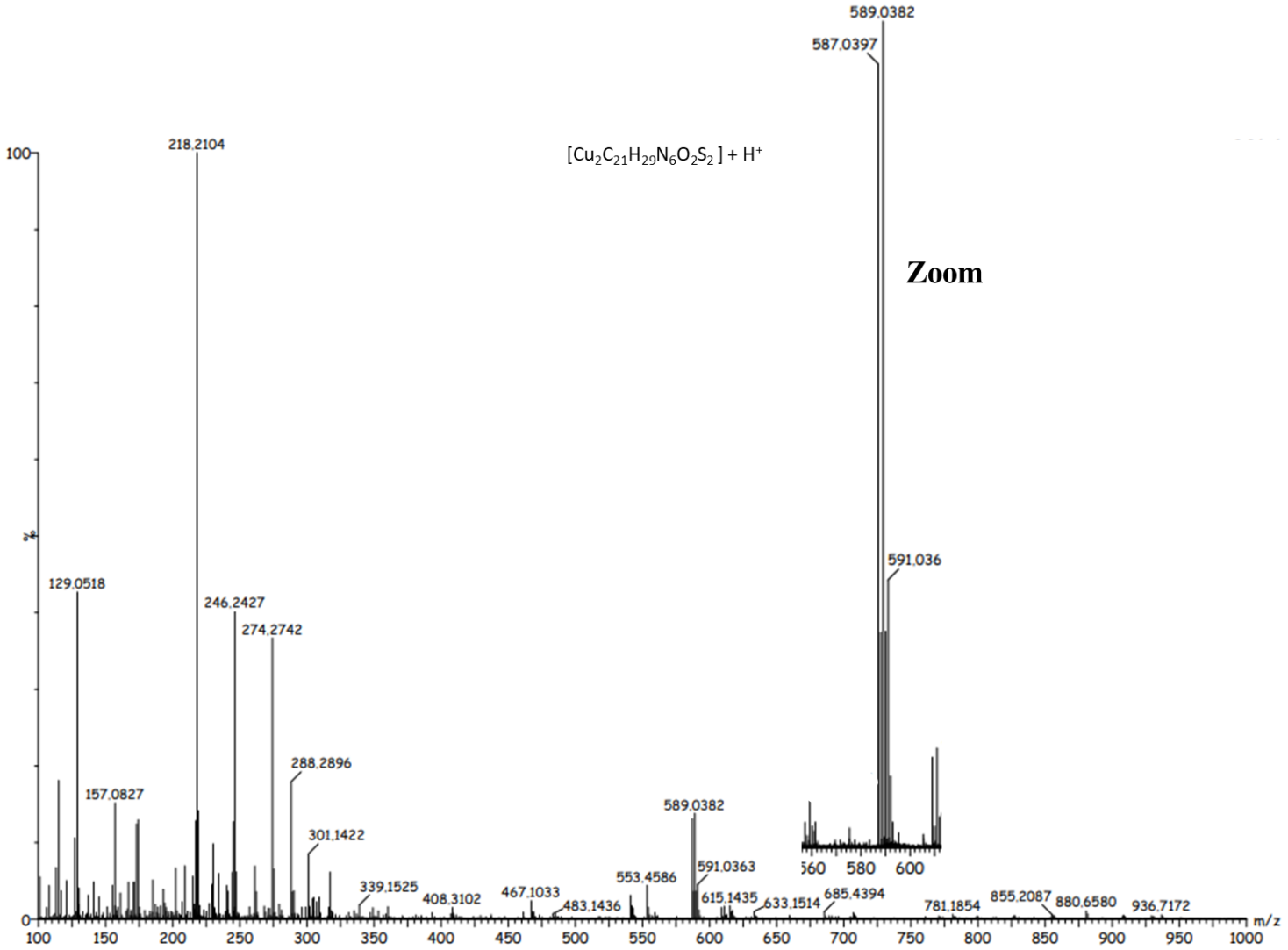


Fig. A6.28 Spectru de masă ESI-MS al compusului $[Cu_2(HL^{18})OCH_3]^+NO_3^-$

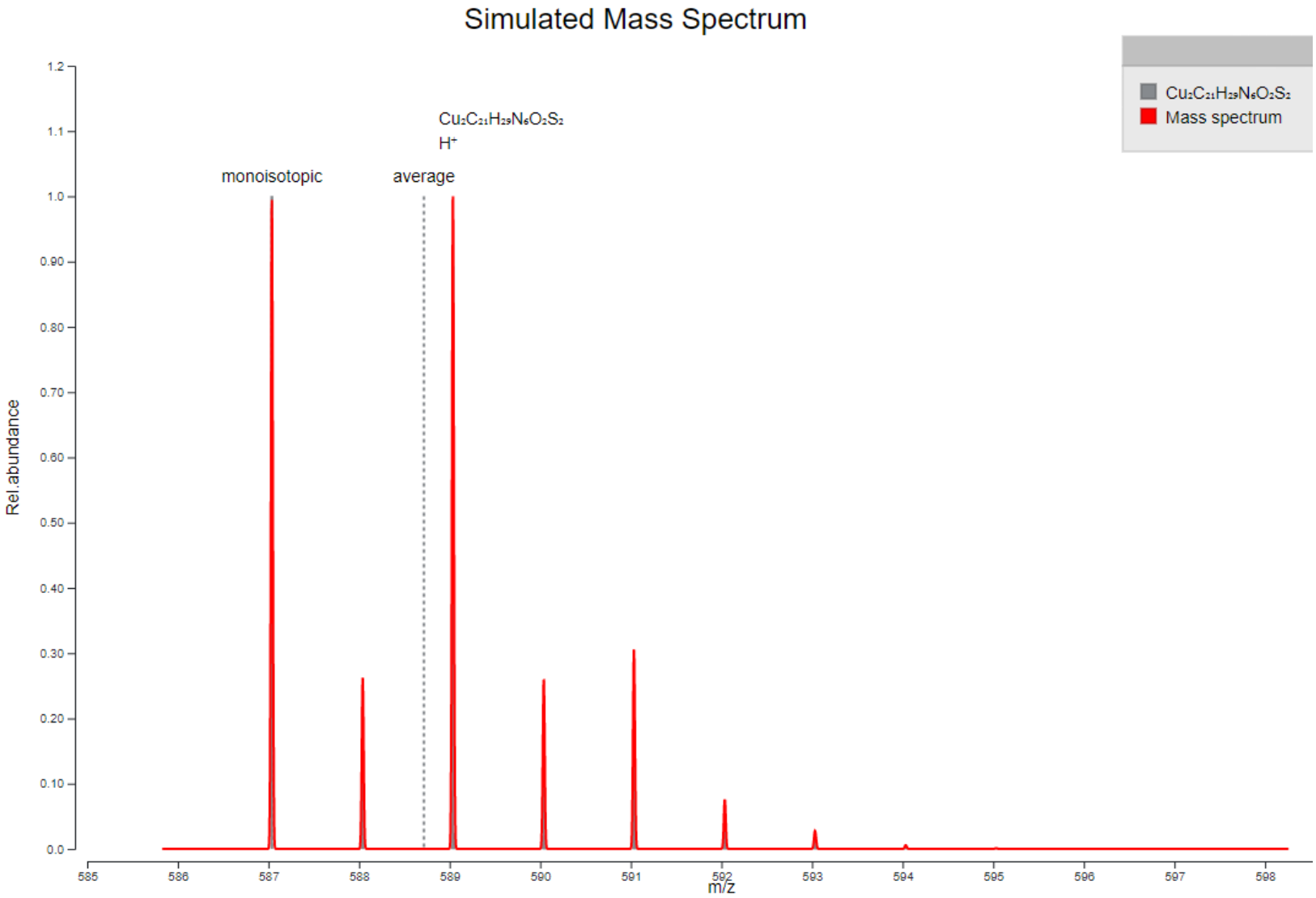


Fig. A6.29 Spectrul de masă simulat al compusului $[Cu_2(HL^{18})OCH_3]^+NO_3^-$ prin Prot pi

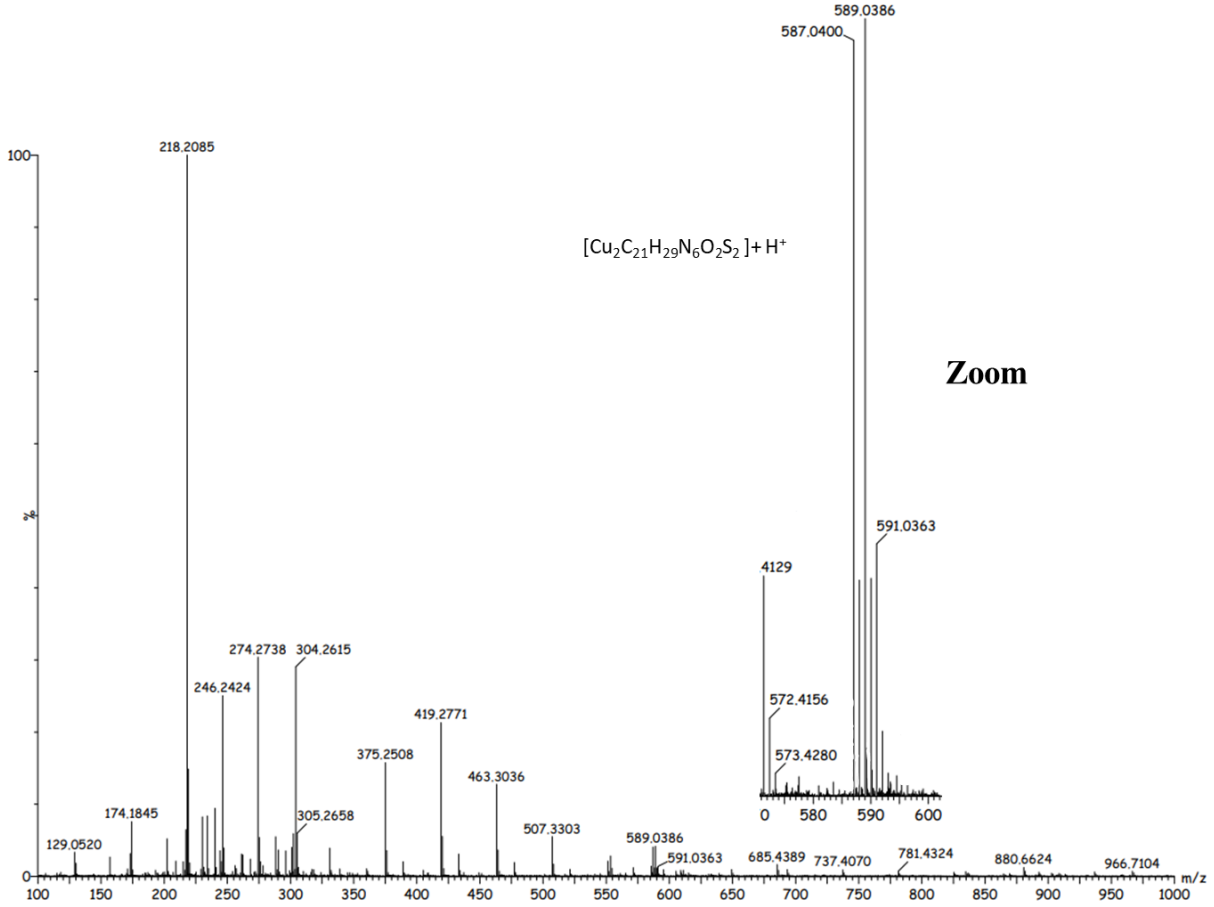


Fig. A6.30 Spectru de masă ESI-MS a compusului $[Cu_2(HL^{18})OCH_3]^+ClO_4^-$

Anexa 7. Date cristalografice

Tabelul A7.1 Datele cristalografice ale $[Mo_2O_2S_2(L^{6-7})]$

	$[Mo_2O_2S_2(L^6)]$	$[Mo_2O_2S_2(L^7)]$
Formula chimică	$C_{20}H_{22}Mo_2N_6O_4S_4(C_3H_7NO)_2$	$C_{36}H_{38}Mo_2N_6O_4S_4(C_2H_6O)_{1.5}(O)_{0.5}$
Mr (g/mol)	876.75	1015.94
Sistemul cristalin, grupul spațial	Ortorombic, *Pbca*	Triclinic, $P\bar{1}$
a (Å)	14.4020 (4)	11.2201 (6)
b (Å)	18.8426 (5	12.1164 (6)
c (Å)	27.1560 (8)	18.3239 (9)
α (°)	*90*	76.257 (2)
β (°)	*90*	87.948 (2)
γ (°)	*90*	88.316 (2)
V (Å^3)	7369.4 (4)	2417.7 (2)
Z	8	2
T (K)	210	210
Numărul de măsurări, indepentente și [I > 2σ(I)] reflexii observate	486382, 10801, 10137	158731, 14040, 11937
μ mm^{-1}	0.96	0.74
Dimensiunea cristalului (mm)	0.30 × 0.20 × 0.06	0.20 × 0.12 × 0.04
R_{int}	0.035	0.046
Valori θ (°)	θ_{max} = 30.1, θ_{min} = 2.3	θ_{max} = 30.0°, θ_{min} = 2.1°
Interval h, k, l	-20→20, -26→ 26, -38 → 38	-15→ 15, -17→ 17, -25→ 25
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.022, 0.053, 1.14	0.033, 0.107, 1.11
Numărul de reflexii, parametri, constrângeri	10801, 419, 0	14040, 563, 5

Tabelul A7.2 Datele cristalografice ale $[Mo_2O_2S_2(L^8)]$ și $[Mo_2O_2S_2(HL^{10})]$

	$[Mo_2O_2S_2(L^8)]$	$[Mo_2O_2S_2(HL^{10})]$
Formula chimică	$C_{35}H_{51}Mo_2N_9O_7S_4$	$C_{42}H_{51}Mo_2N_6O_8S_8$
Mr (g/mol)	1029.96	1216.24
Sistemul cristalin, grupul spațial	Triclinic, $P\bar{1}$	Monoclinic, *P 1 21/n 1 (14)*
a (Å)	9.8604 (4)	12.0604 (11)
b (Å)	11.8441 (5)	24.195 (2)
c (Å)	21.7263 (9)	21.7378 (18)
α (°)	74.869 (2)	
β (°)	79.023 (2)	95.725 (3)
γ (°)	65.735 (2)	
V (Å^3)	2223.01 (16)	6311.48 (90)
Z	2	4

Tabelul A7.3 Datele cristalografice ale $[Mo_2O_2S_2(L^{11\text{-}13})]_2$

	$[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$	$[Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$	$[Mo_2O_2S_2(L^{13})]_2$
Formula chimică	$C_{40}H_{64}Mo_4N_{16}O_{9.50}S_8$	$C_{41.50}H_{67.50}Mo_4N_{14.50}O_{8.25}S_8$	$C_{79}H_{125}Mo_4N_{12}O_{16.75}S_{17.50}$
Mr	1561.31	1541.84	2455.71
Sistemul cristalin, grupul spațial	Triclinic, $P\bar{1}$	Triclinic, $P\bar{1}$	Triclinic, $P\bar{1}$
a (Å)	14.458 (1)	14.7740 (7)	15.1256 (5)
b (Å)	15.6676 (9)	15.8521 (7)	19.0607 (6)
c (Å)	16.4741 (11)	17.0582 (9)	21.7932 (11)
α (°)	88.655 (3)	66.431 (2)	91.701 (3)
β (°)	73.617 (3)	67.927 (2)	95.393 (3)
γ (°)	70.679 (2)	68.124 (2)	108.581 (2)
V (Å^3)	3368.5 (4)	3275.0 (3)	5917.4 (4)
Z	2	2	2
T (K)	230	210	220
Numărul de măsurări, indepentente și [I > 2σ(I)] reflexii observate	133440, 16036, 11310	185221, 19885, 15880	357366, 27126, 22742
μ mm^{-1}	1.03	1.06	0.78
Dimensiunea cristalului (mm)	0.22 × 0.14 × 0.04	0.24 × 0.16 × 0.12	0.30 × 0.06 × 0.04
R_{int}	0.083	0.059	0.046
Valori θ (°)	θ_{max} = 27.9, θ_{min} = 1.8	θ_{max} = 30.5, θ_{min} = 2.3	θ_{max} = 27.5, θ_{min} = 1.8
Interval h, k, l	-19→ 19, -20→ 20, -21→ 21	-21→ 21, -22→ 22, -24→ 24	-19→ 19, -24→ 24, -28→ 28
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.067, 0.212, 1.08	0.034, 0.098, 1.10	0.063, 0.179, 1.07
Numărul de reflexii, parametri, constrângeri	16036, 767, 8	19885, 721, 4	27126, 1214, 3

Tabelul A7.4 Datele cristalografice ale $[Mo_2O_2S_2(HL^{16\text{-}17})]_{4\text{-}2}$, $[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$ și $[(Mo_2O_2S_2)_2(L^{20})]$

	$[Mo_2O_2S_2(HL^{16})]_4$	$[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_2$	$[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$	$[(Mo_2O_2S_2)_2(L^{20})]$
Formula chimică	$C_{83.5}H_{133.5}Mo_8N_{30.5}O_{18.5}S_{16}$	$C_{72}H_{96}Mo_4N_{16}O_{10}S_8$	$C_{54}H_{80}Mo_4N_{12}O_{10}S_{10}$	$C_{46.5}H_{74.5}Mo_4N_{15.5}O_{9.5}S_8$
Mr	3141.24	1985.94	1761.72	1642.99
Sistemul cristalin, grupul spațial	Monoclinic, *P 1 21 1*	Triclinic, $P\bar{1}$	Monoclinic, *P 1 21/n 1*	Triclinic, $P\bar{1}$
a (Å)	18.874 (1)	13.7244 (6)	17.7909 (14)	16.9629 (15)
b (Å)	19.4136 (9)	19.4365 (9)	34.6577 (27)	17.8328 (16)
c (Å)	22.1922 (11)	19.8169 (8)	18.0336 (14)	17.8742 (17)
α (°)				88.124 (4)
β (°)	94.657 (2)		114.409 (3)	64.362 (4)
γ (°)				67.573(4)
V (Å^3)	8104.65 (70)	4955.32 (38)	10117.47(139)	4448.69 (74)

Tabelul A7.5 Datele cristalografice ale complecșilor de Cu (II)

Structurile moleculare de Cu(II) nu sunt încă complet finisate, în special ce ține de poziționarea moleculelor de solvent și dezordine.

	$[Cu_2(HL^{15})OH]ClO_4$	**$[Cu_2(H_2L^{16})OC_2H_5(NO_3)_2]$**	**$[Cu_2(HL^{16})OC_2H_5]ClO_4$**	**$[Cu_2(L^{18})OC_2H_5]$**	**$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]NO_3$**	**$[Cu_2(HL^{18})OC_2H_5]ClO_4$**
Formula chimică	$Cu_2S_2O_{12.50}N_6C_{18\cdot08}H_{31}$	$Cu_4S_4O_{16}N_{16}C_{36}H_{52}$	$Cu_4S_4O_{14}N_{12}C_{36}H_{58}Cl_2$	$Cu_{16}S_{16}O_{16}N_{16}C_{176}H_{256}$	$Cu_2S_2O_5N_7C_{22}H_{31}$	$Cu_2S_2O_{4.50}N_6C_{22}H_{31}Cl_{0.50}$
Mr	794.55	1347.35	1336.24	4830.06	664.756	660.45
Sistemul cristalin, grupul spațial	Triclinic, P $\bar{1}$	Triclinic, *P* $\bar{1}$	Monoclinic, *P 1 21/c 1*	Monoclinic, *P 1 21/c 1*	Triclinic, *P 1 21/c 1*	Triclinique, *P*$\bar{1}$
a (Å)	9.0820 (11)	10.3405 (6)	13.4884 (6)	13.5152 (8)	8.3539 (5)	10.8643 (3)
b (Å)	11.3880 (11)	11.1184 (6)	14.4023 (5)	16.9186 (9)	13.0012 (7)	13.6260 (4)
c (Å)	16.0107 (16)	13.3824 (8)	18.7364 (7)	23.1322 (13)	15.5862 (8)	19.5887 (5)
α (°)	102.963 (9)		90			
β (°)	95.669 (9)		106.121 (5)			
γ (°)	99.977 (9)		90			
V (Å^3)	1572.9 (3)	1504.22 (15)	3496.7(3)	5269.31(51)	1495.45(14)	2818.16(13)

Anexa 8. ^{1}H RMN

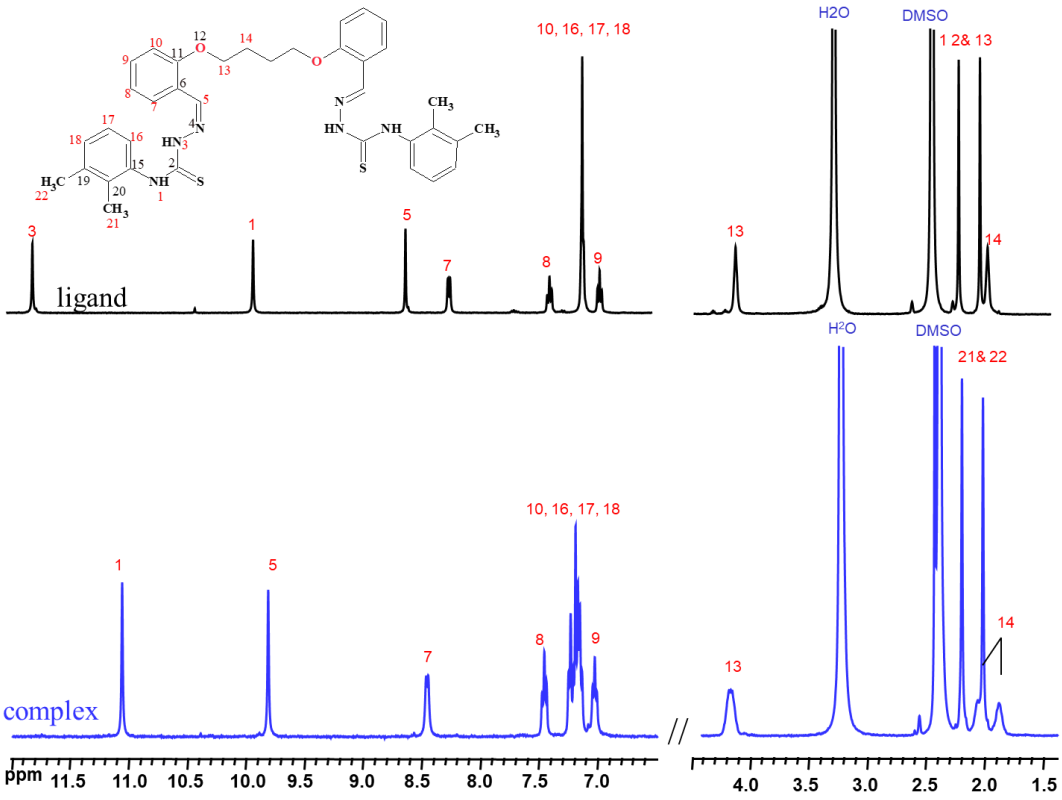


Fig. A8.1 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^7 (negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^7)]$ (albastru)

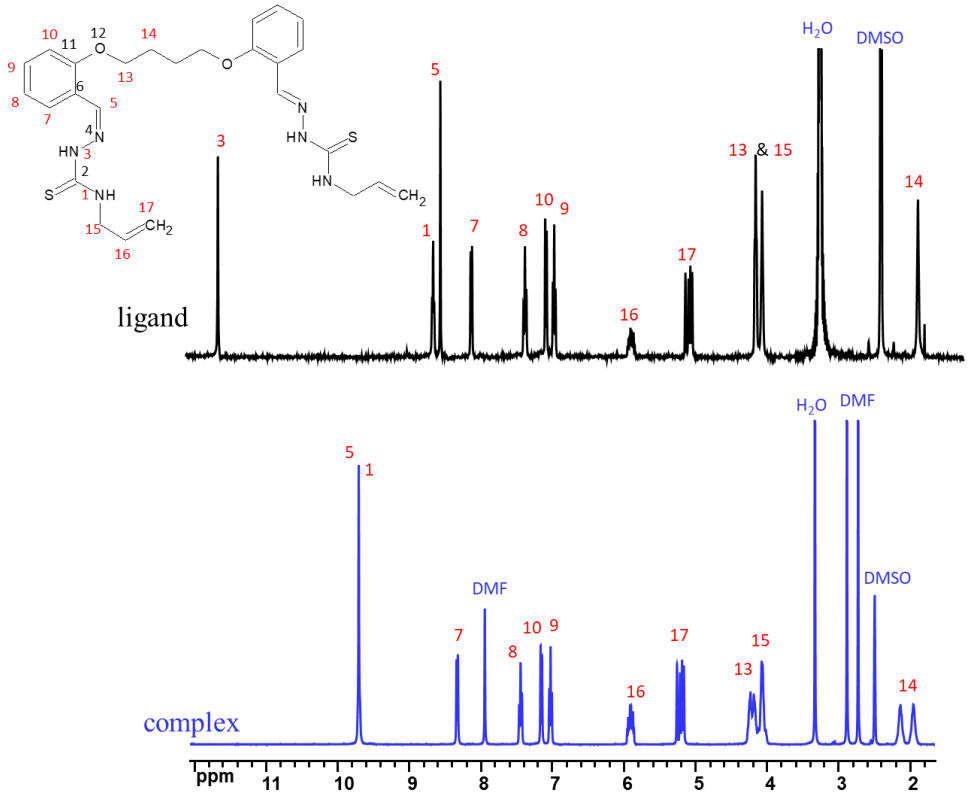


Fig. A8.2 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^8 (negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^8)]$ (albastru)

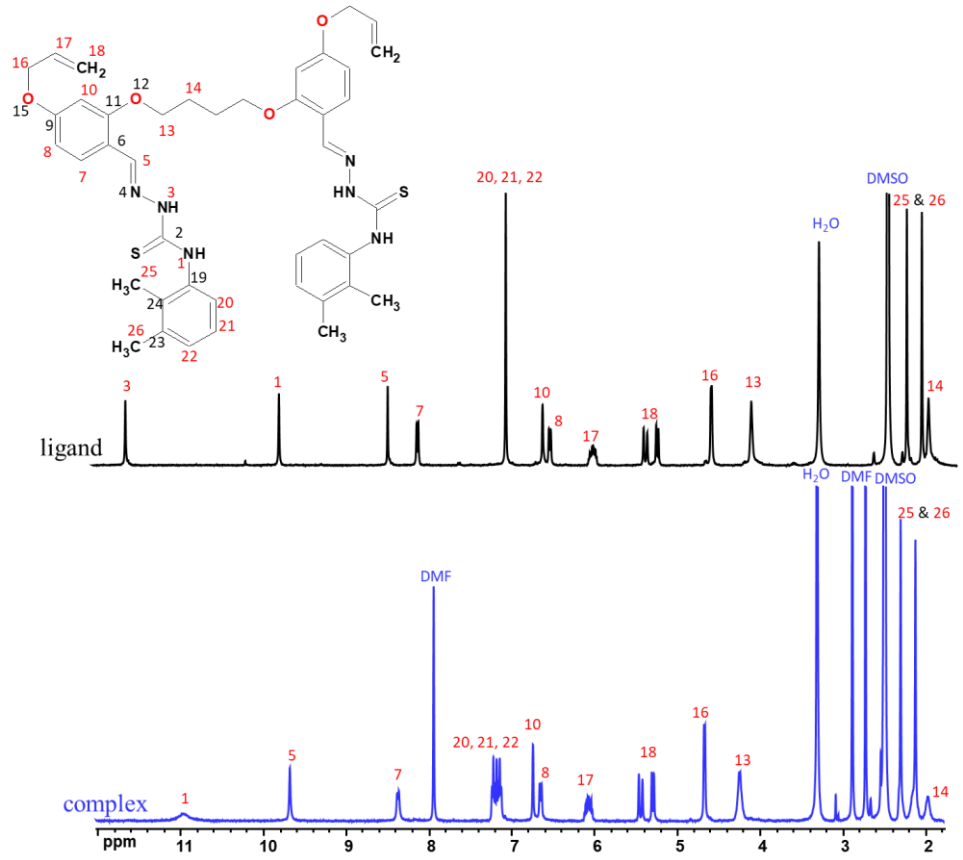


Fig. A8.3 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^9 (negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^9)]$ (albastru)

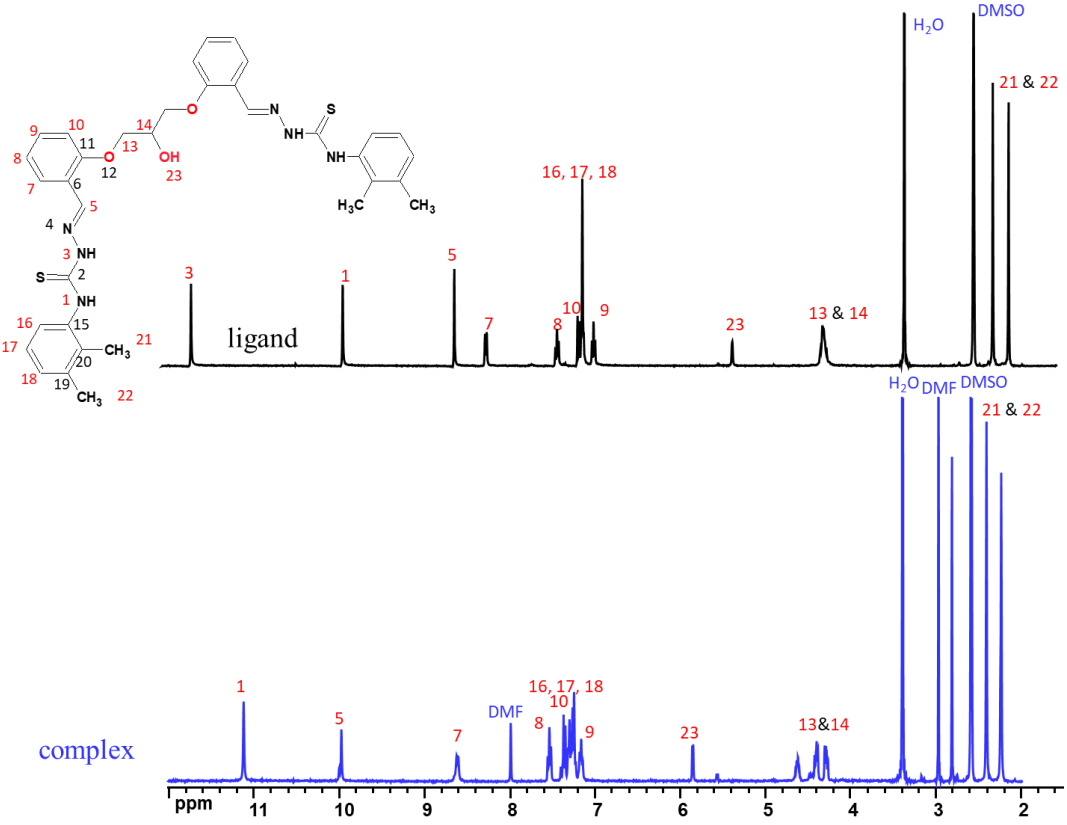


Fig. A8.4 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_3L^{10} (negru) și al $[Mo_2O_2S_2(HL^{10})]$ (albastru)

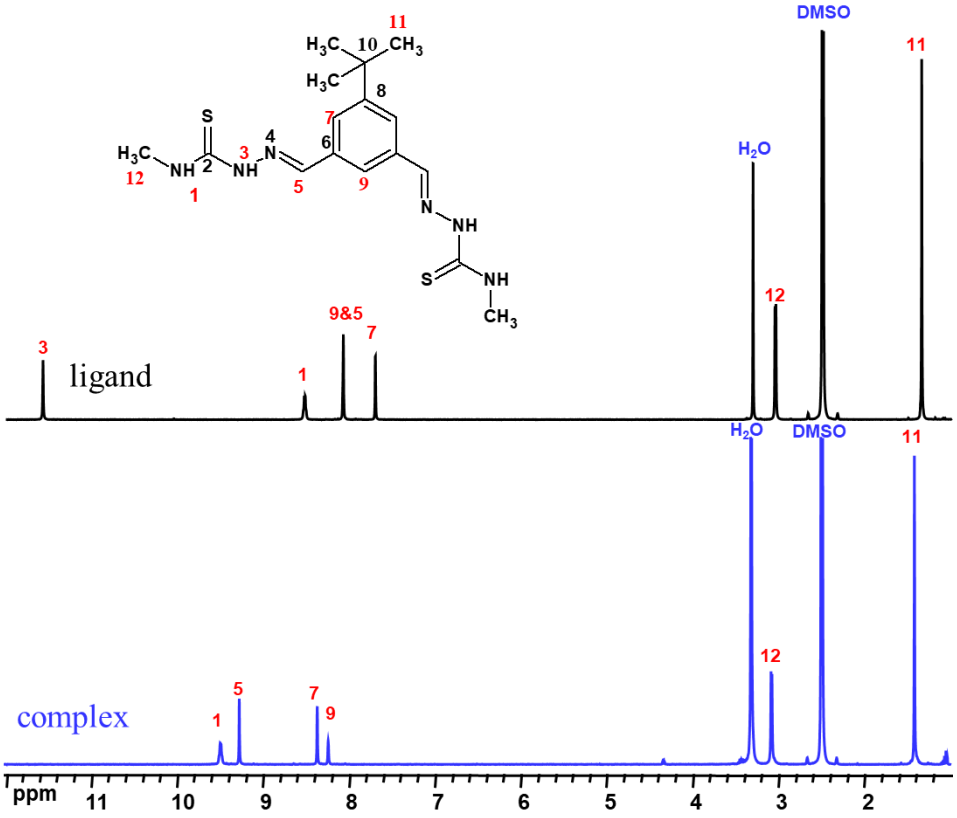


Fig. A8.5 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^{12} (negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$ (albastru)

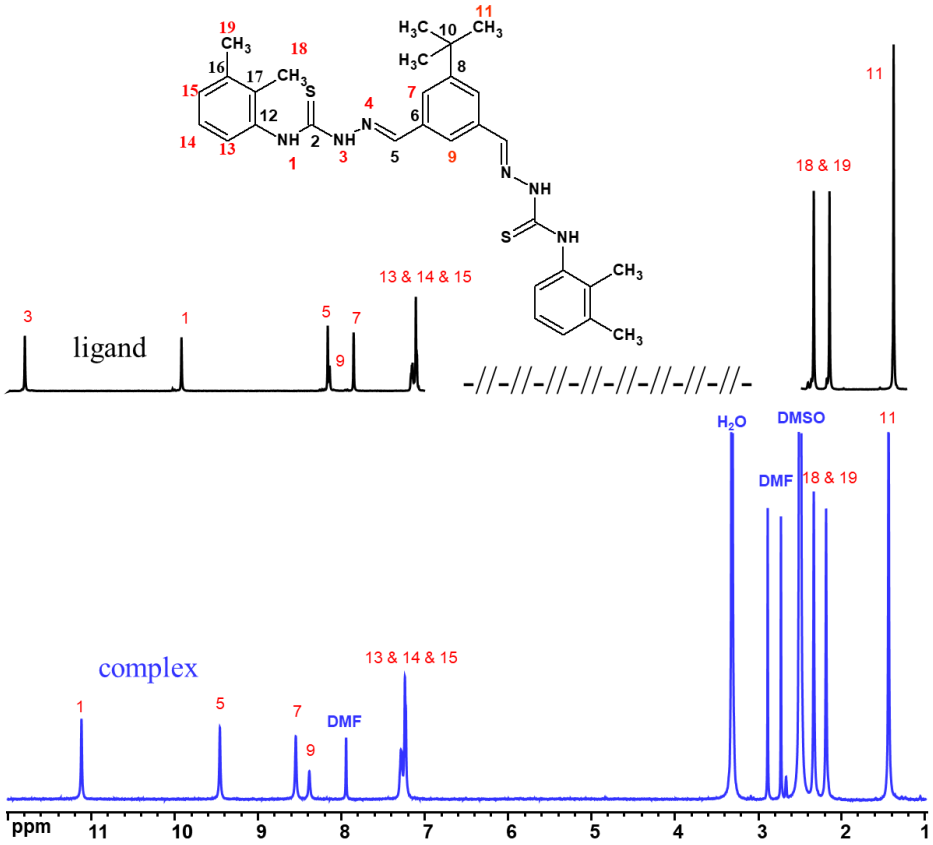


Fig. A8.6 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^{13} (negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^{13})]_2$ (albastru)

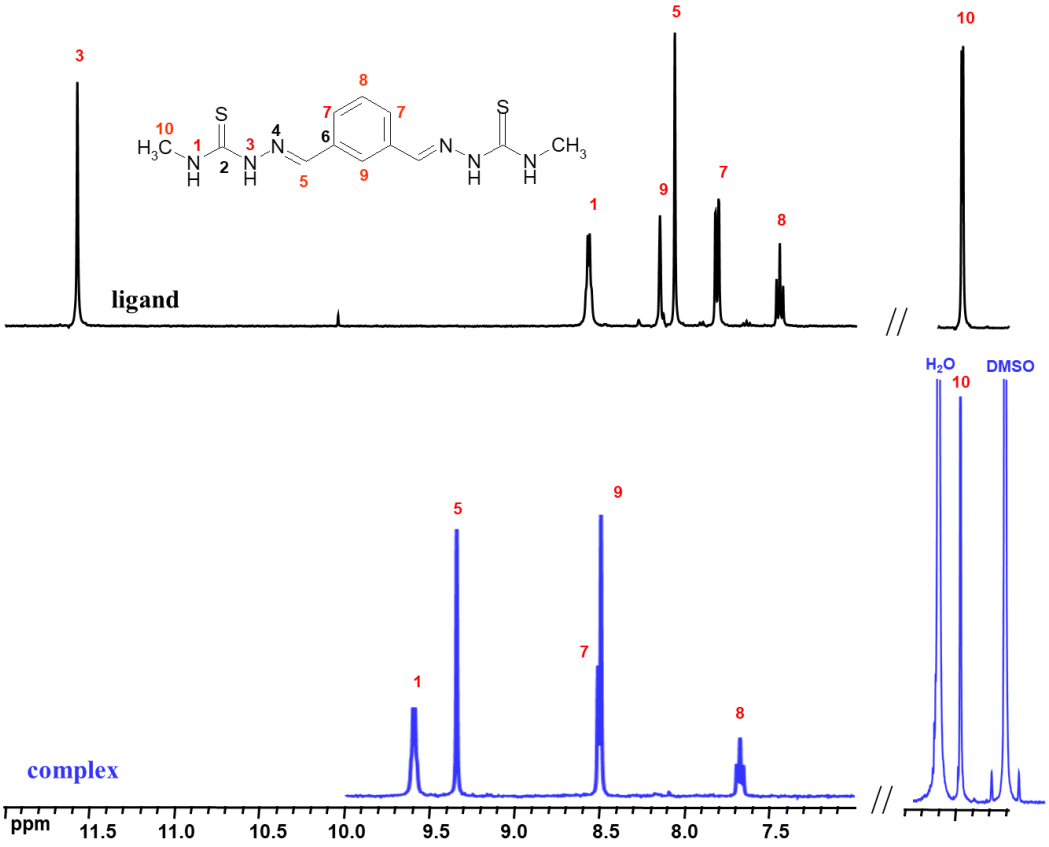


Fig. A8.7 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^{14} (negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^{14})]_2$ (albastru)

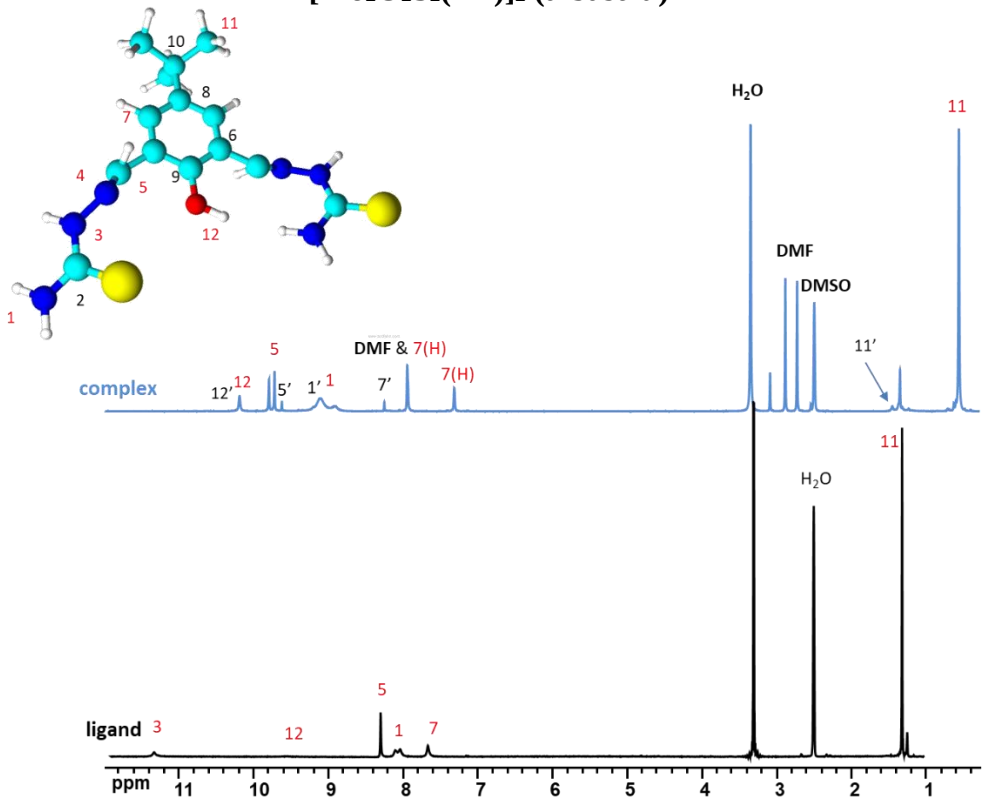


Fig. A8.8 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_3L^{15} (negru) și al complexului $[Mo_2O_2S_2(L^{15})]_2$ și $[Mo_2O_2S_2(L^{15})]_4$ (albastru)

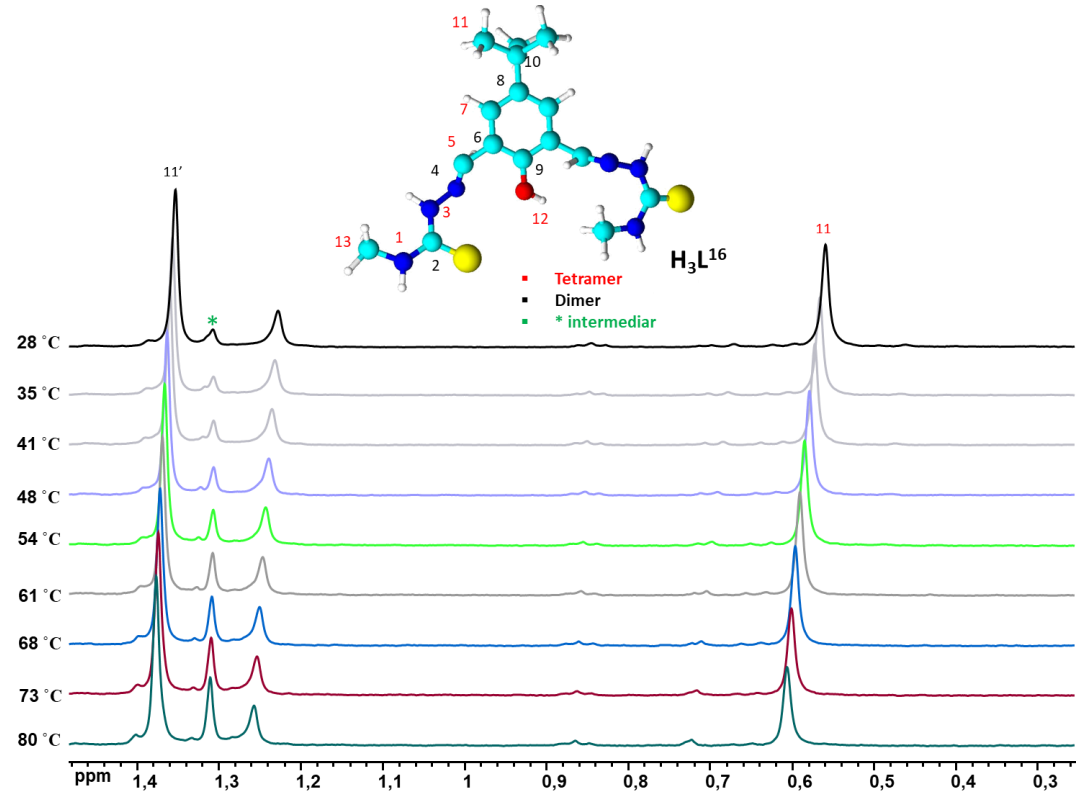


Fig. A8.9 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al complexului $[Mo_2O_2S_2(L^{16})]_2$ și $[Mo_2O_2S_2(L^{16})]_4$ la diferite temperaturi (de la 28 la 80 °C)

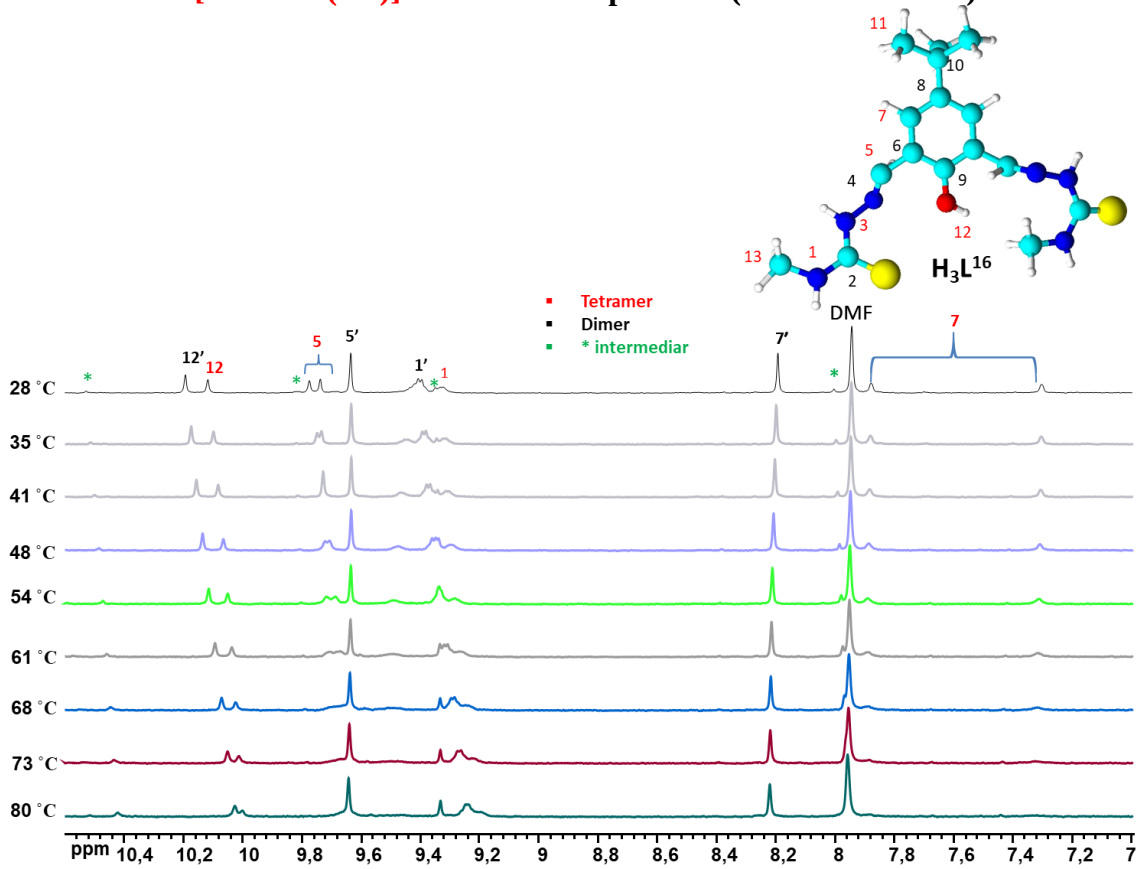


Fig. A8.10 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al complexului $[Mo_2O_2S_2(L^{16})]_2$ și $[Mo_2O_2S_2(L^{16})]_4$ la diferite temperaturi (de la 28 la 80 °C)

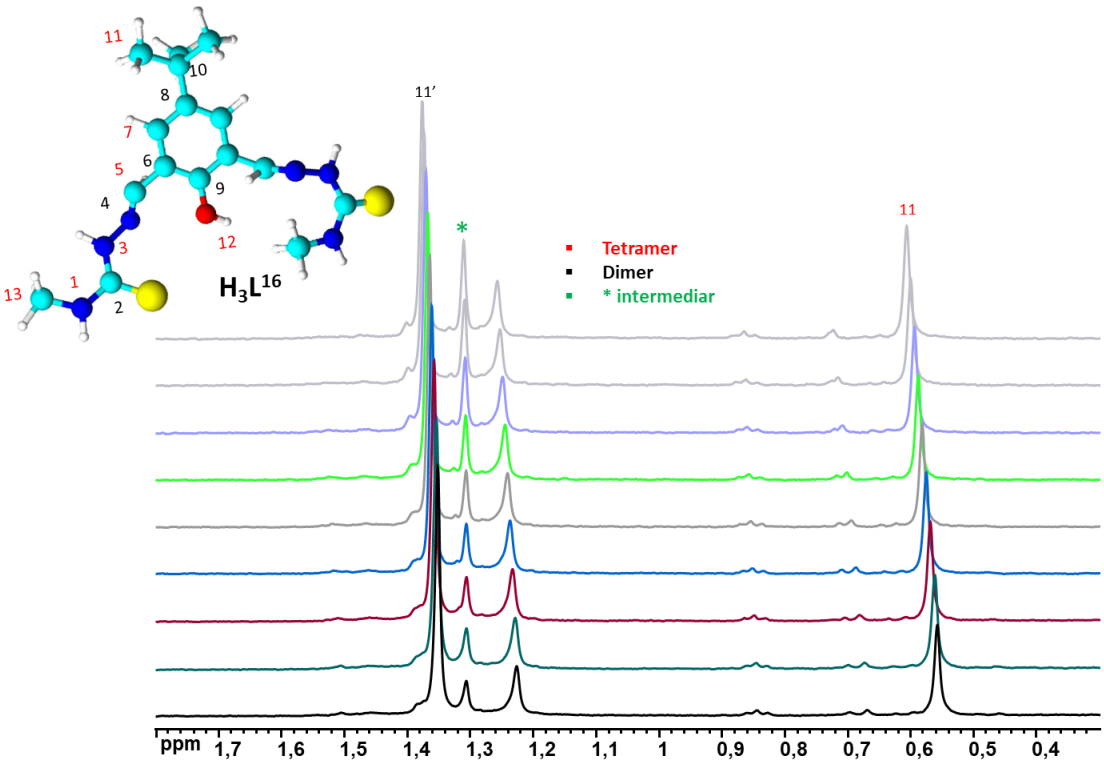


Fig. A8.11 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al complexului $[Mo_2O_2S_2(L^{16})]_2$ și $[Mo_2O_2S_2(L^{16})]_4$ la diferite temperaturi (de la 80 la 28 ˚C)

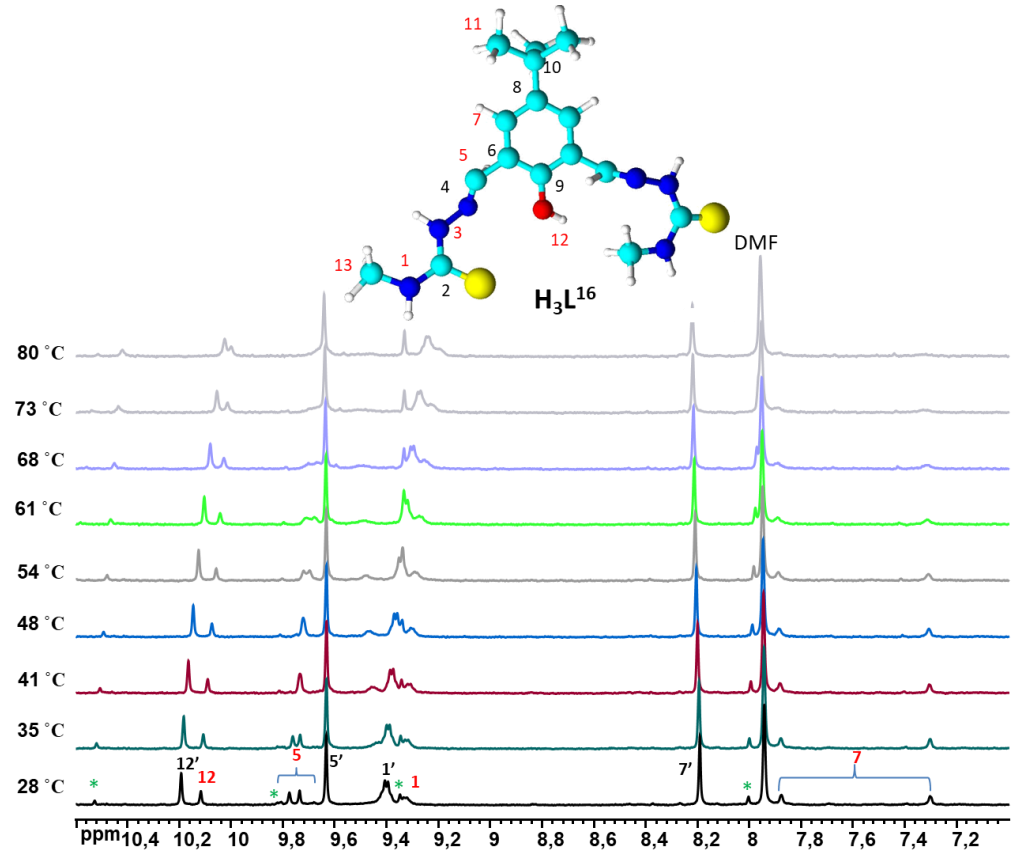


Fig. A8.12 400 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) spectru al complexului $[Mo_2O_2S_2(L^{16})]_2$ și $[Mo_2O_2S_2(L^{16})]_4$ la diferite temperaturi (de la 80 la 28 ˚C)

Anexa 9. RMN ^{1}H DOSY

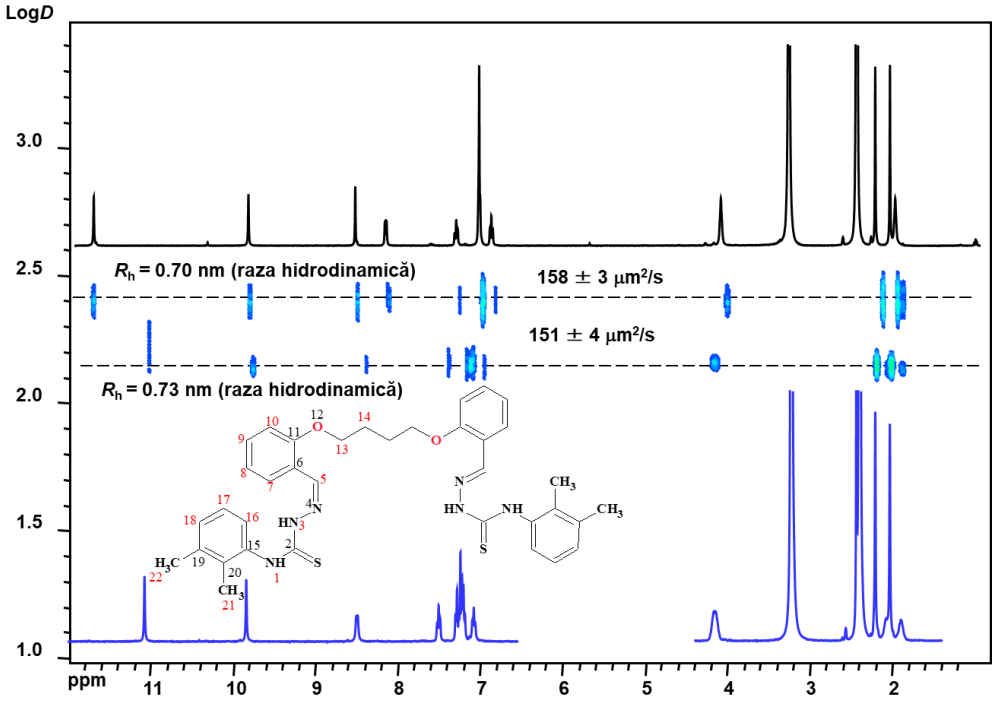


Fig. A9.1 400 MHz ^{1}H DOSY RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H$_2$L^{7}(negru) și al [Mo$_2$O$_2$S$_2$(L^{7})] (albastru)

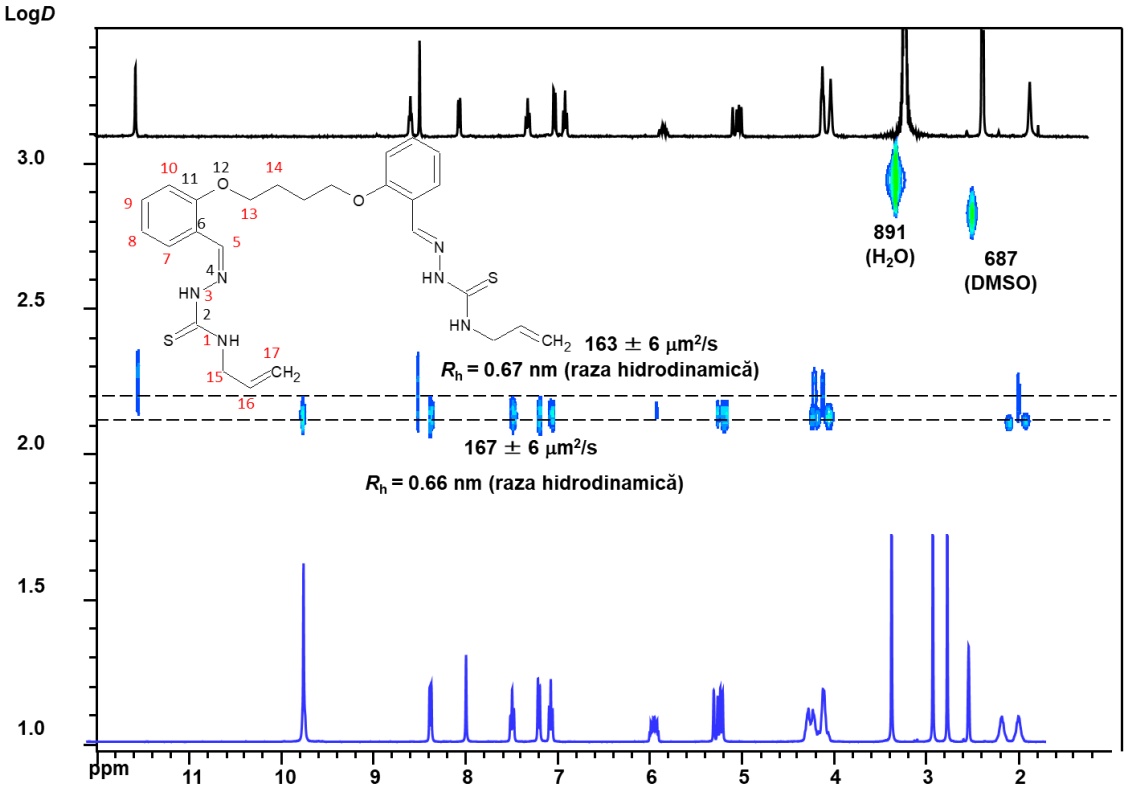


Fig. A9.2 400 MHz ^{1}H DOSY RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H$_2$L^{8}(negru) și al [Mo$_2$O$_2$S$_2$(L^{8})] (albastru)

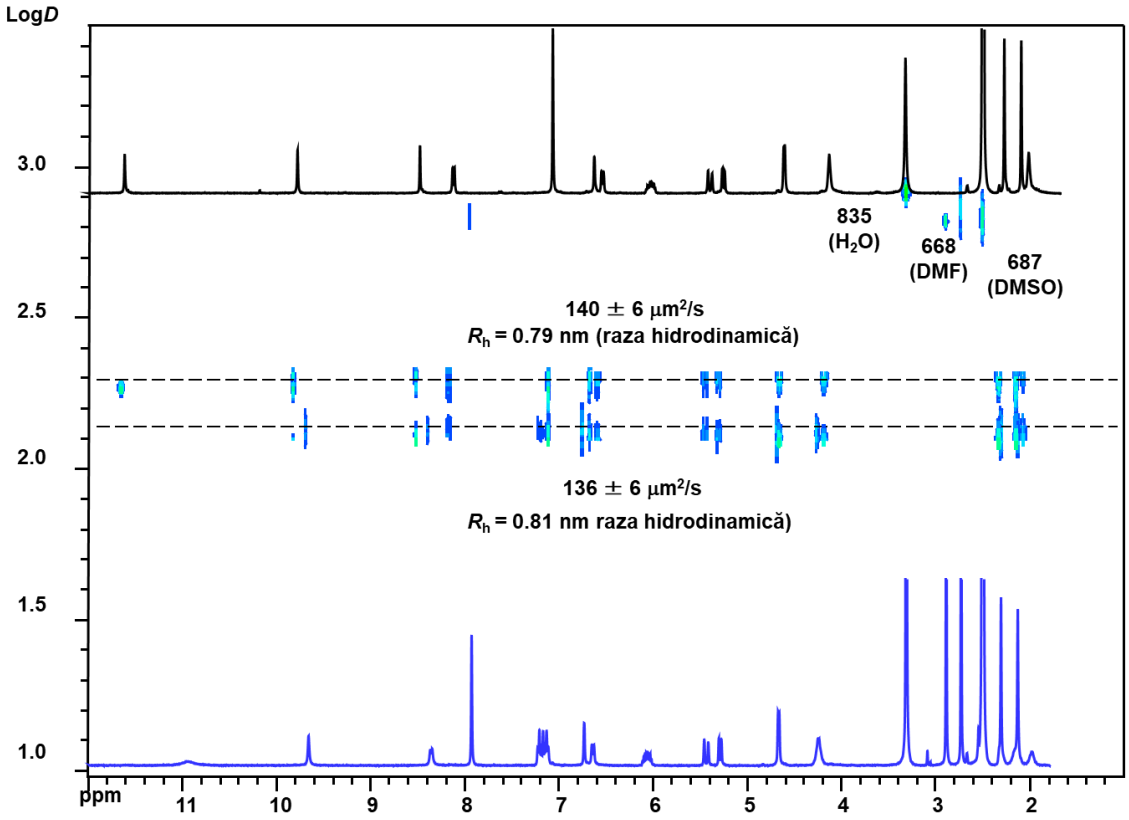


Fig. A9.3 400 MHz ^{1}H DOSY RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^9(negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^9)]$ (albastru)

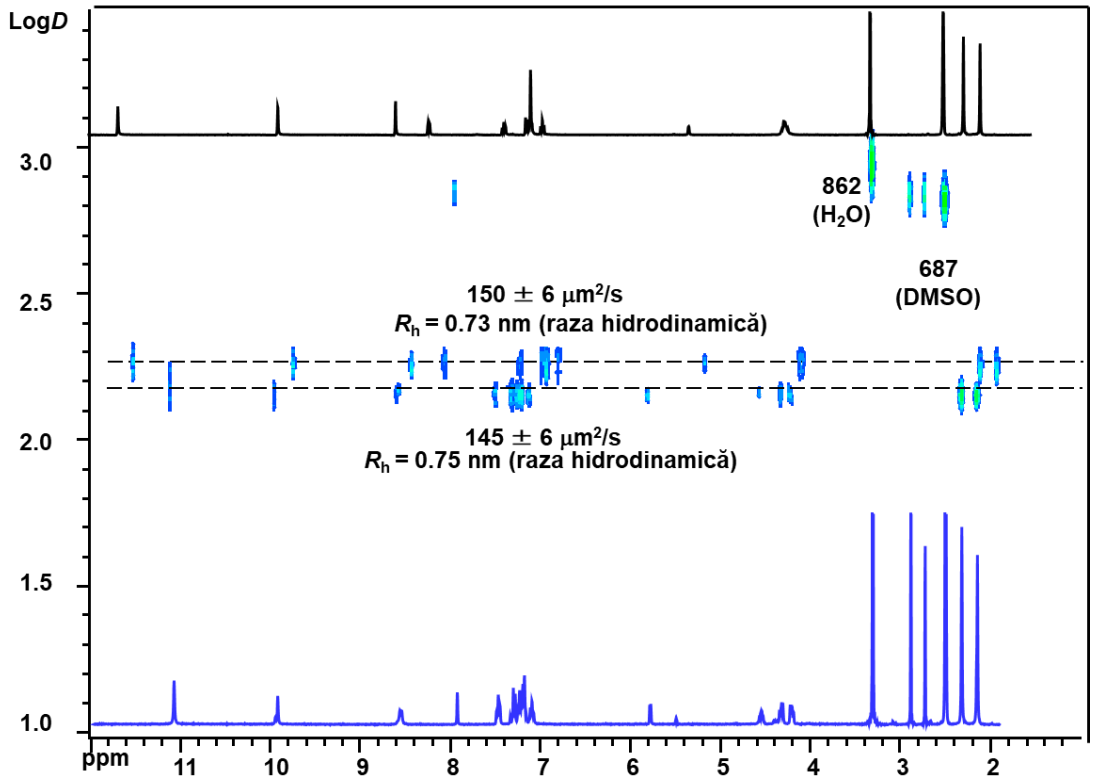


Fig. A9.4 400 MHz ^{1}H DOSY RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_3L^{10}(negru) și al $[Mo_2O_2S_2(HL^{10})]$ (albastru)

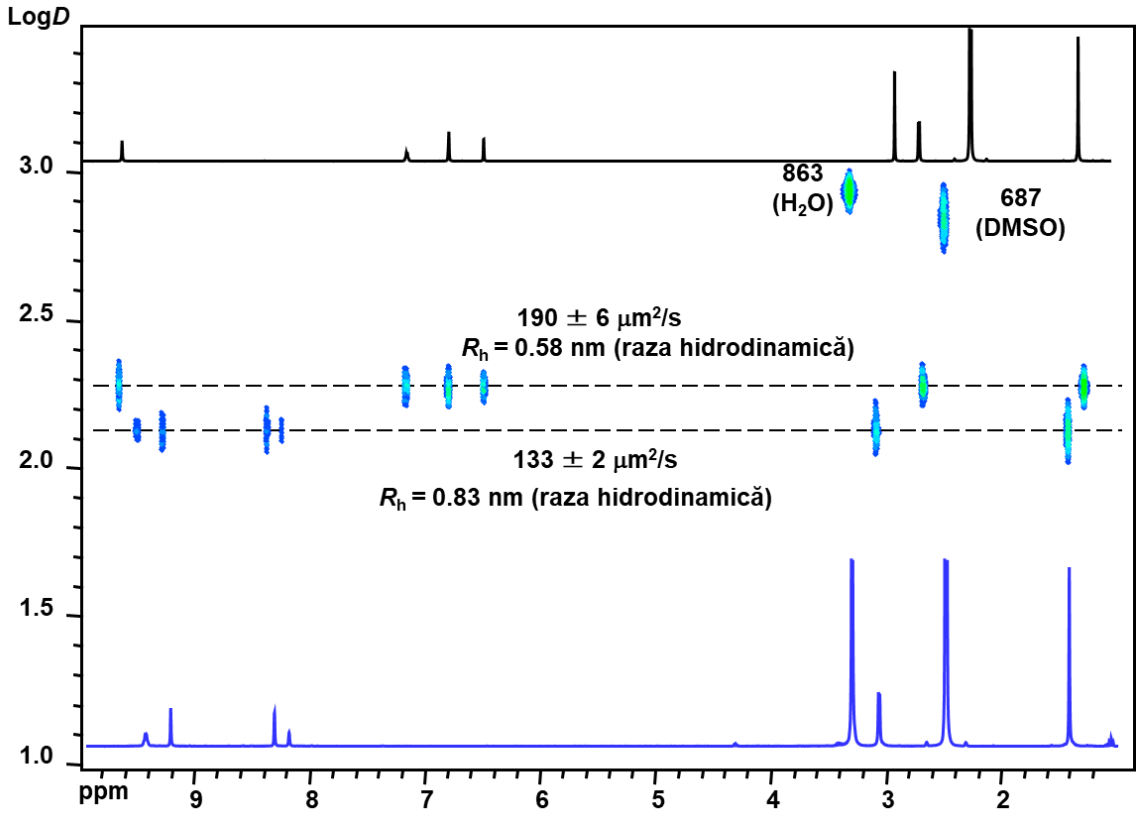


Fig. A9.5 400 MHz ^{1}H DOSY RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^{12}(negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^{12})]_2$ (albastru)

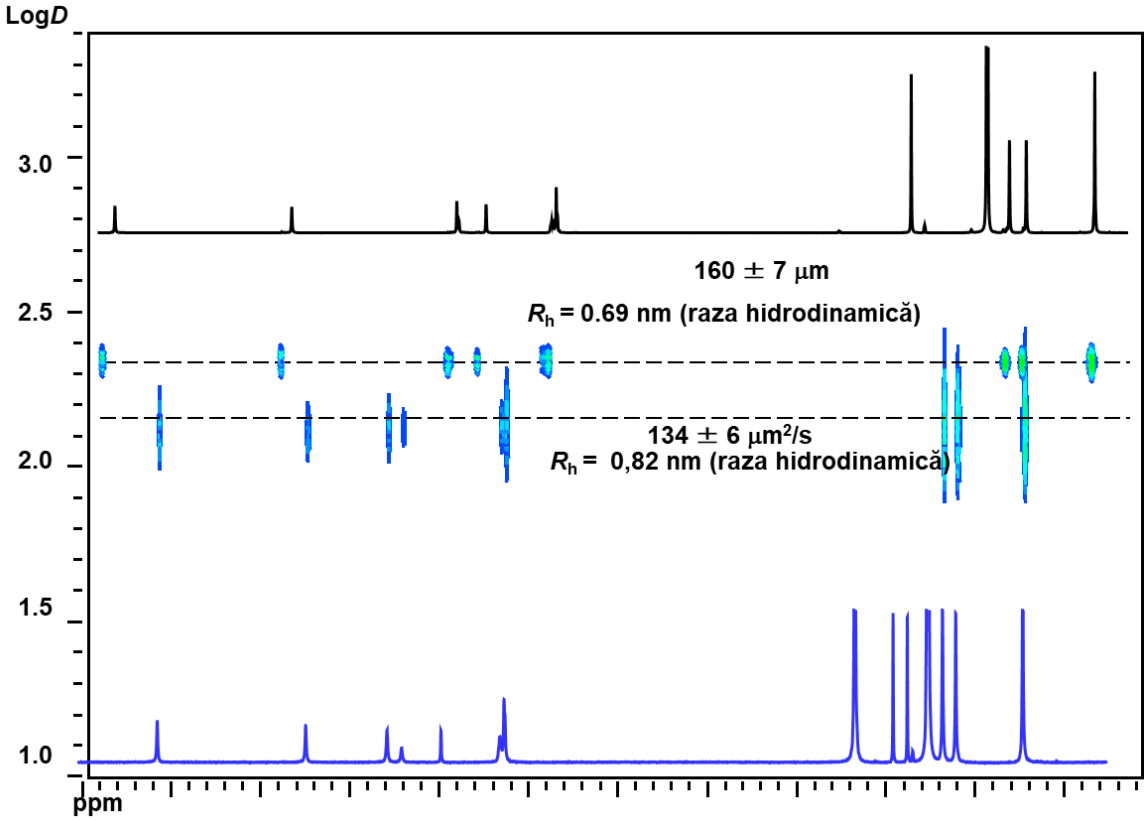


Fig. A9.6 400 MHz ^{1}H DOSY RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^{13}(negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^{13})]_2$ (albastru)

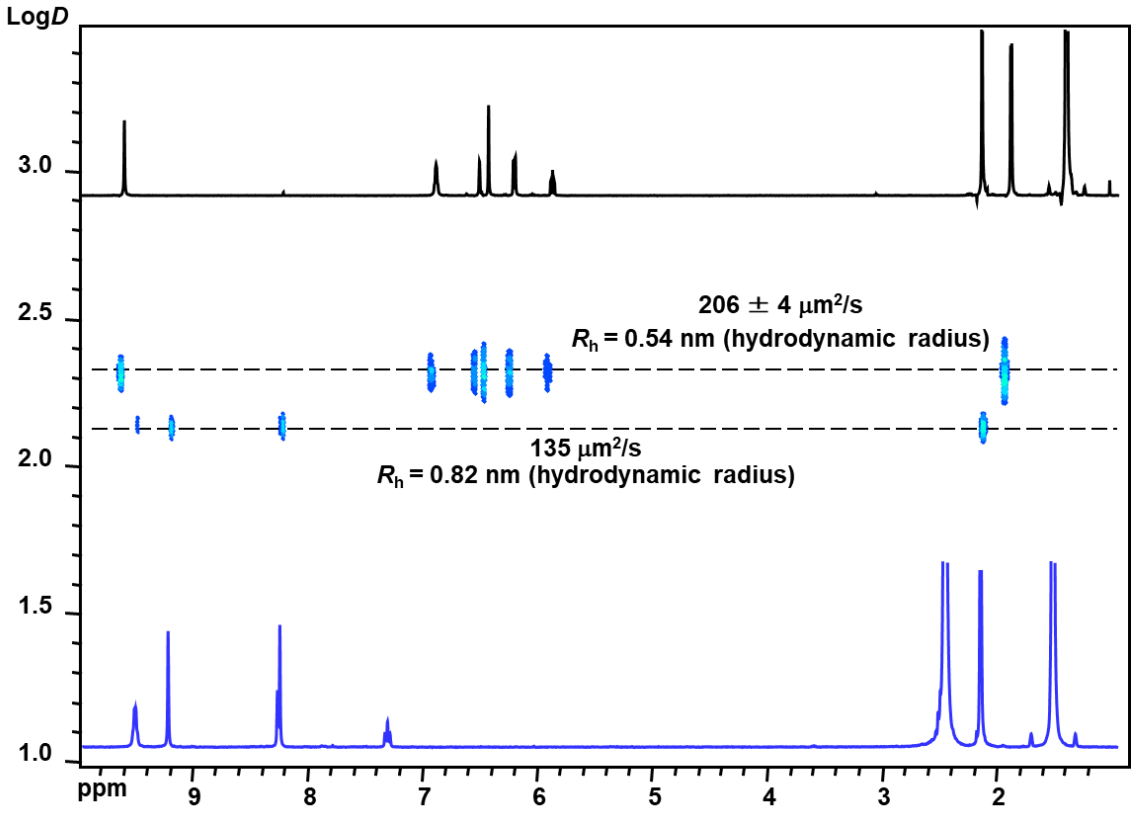


Fig. A9.7 400 MHz ^{1}H DOSY RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^{14}(negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^{14})]_2$ (albastru)

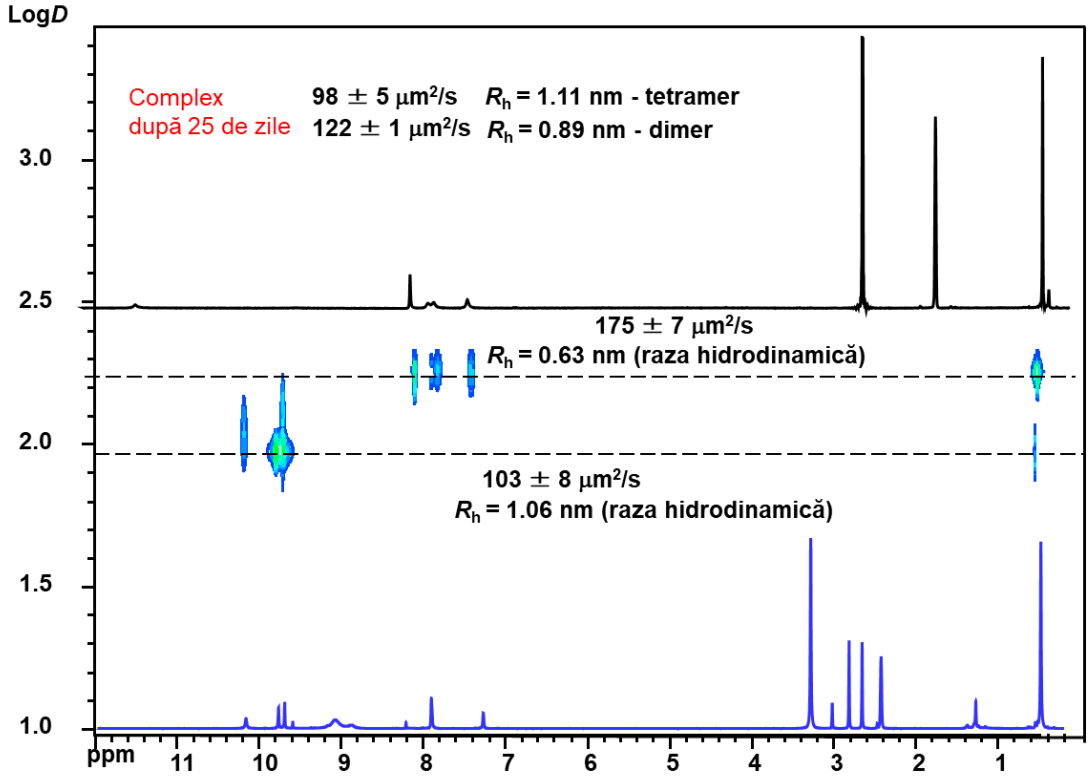


Fig. A9.8 400 MHz ^{1}H DOSY RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_3L^{15}(negru) și al $[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_2$ și $[Mo_2O_2S_2(HL^{15})]_4$ (albastru)

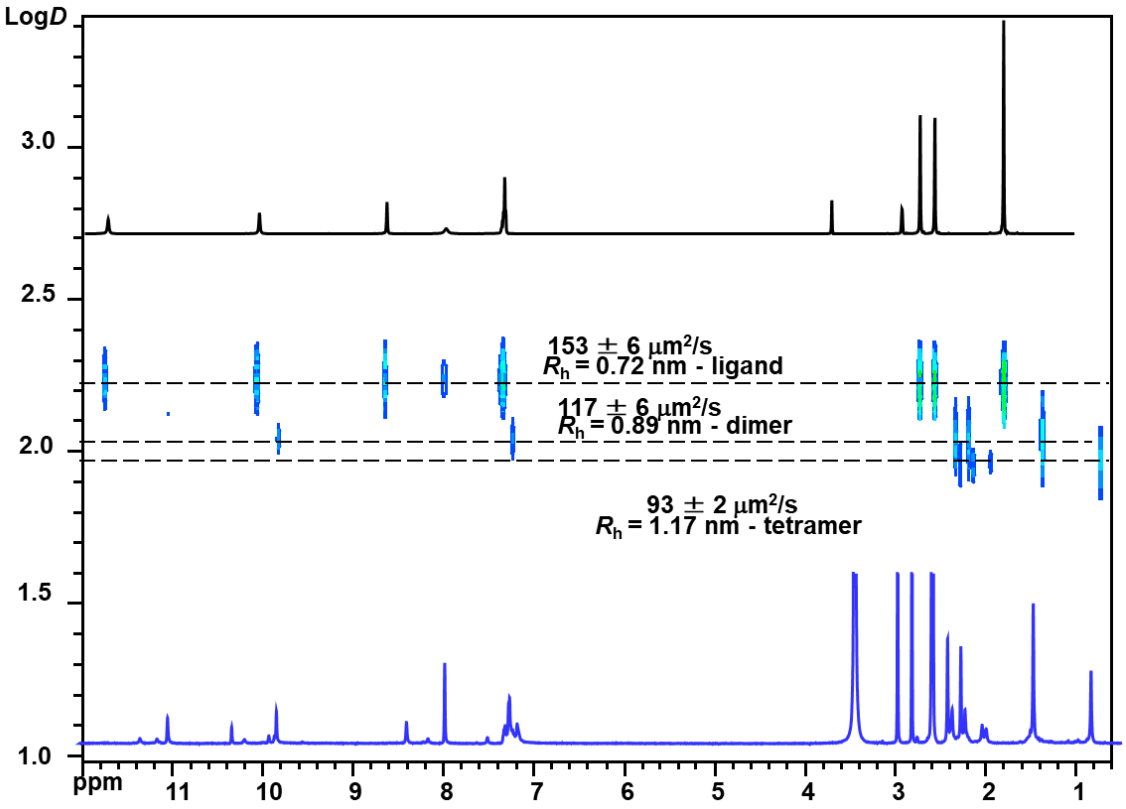


Fig. A9.9 400 MHz ^{1}H DOSY RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_3L^{17}(negru) și al $[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_2$ și $[Mo_2O_2S_2(HL^{17})]_4$ (albastru)

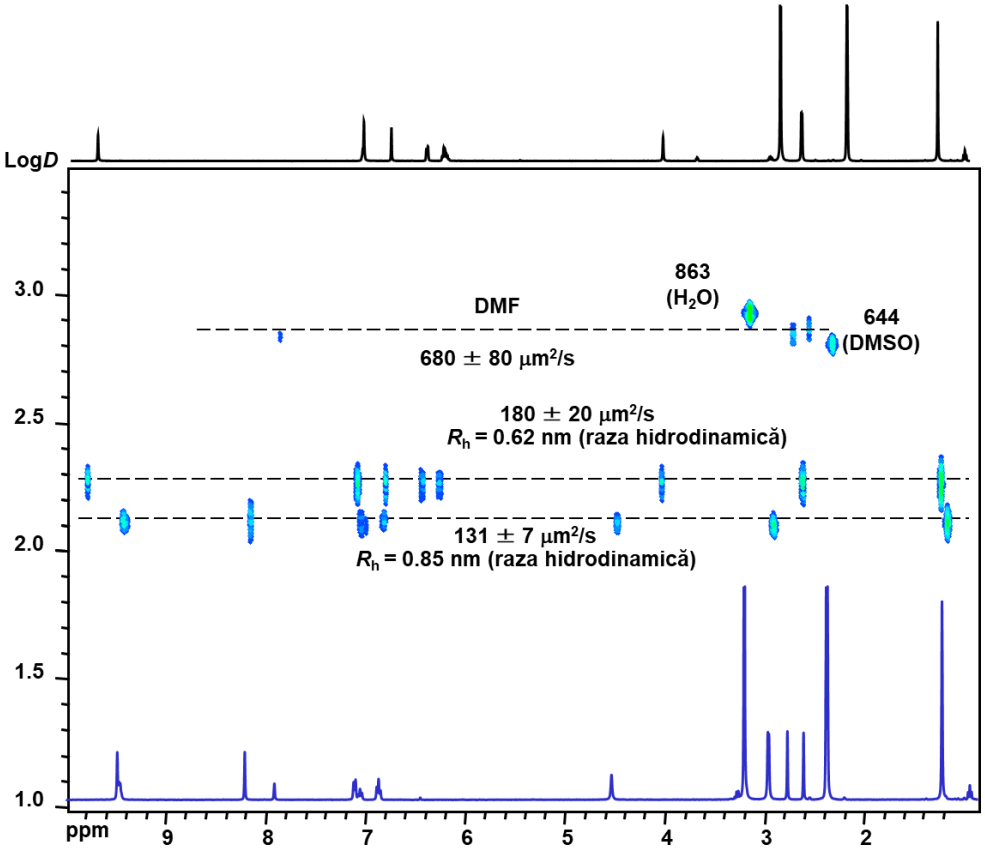


Fig. A9.10 400 MHz ^{1}H DOSY RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H_2L^{19}(negru) și al $[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$ (albastru)

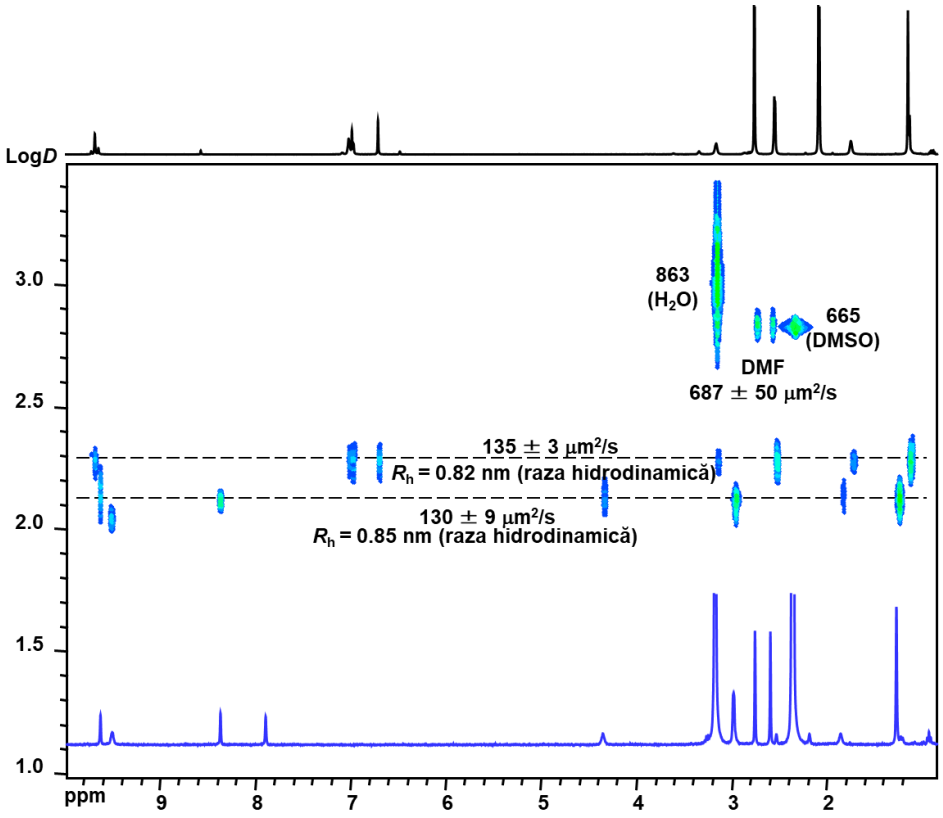


Fig. A9.11 400 MHz ^{1}H DOSY RMN (DMSO-d$_6$) spectru al ligandului H$_4$L^{20}(negru) și al [(Mo$_2$O$_2$S$_2$)$_2$L^{20}] (albastru)

Anexa 10. $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC RMN

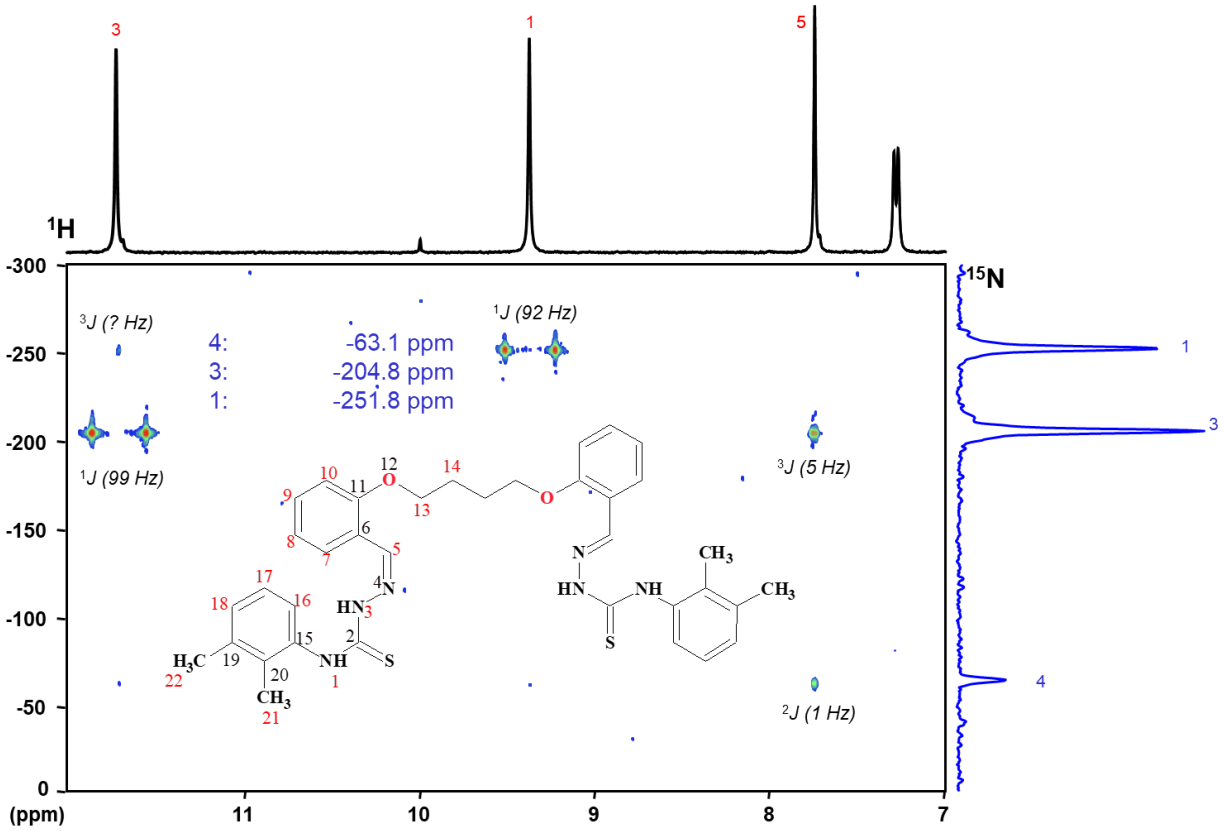


Fig. A10.1 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al H_2L^7

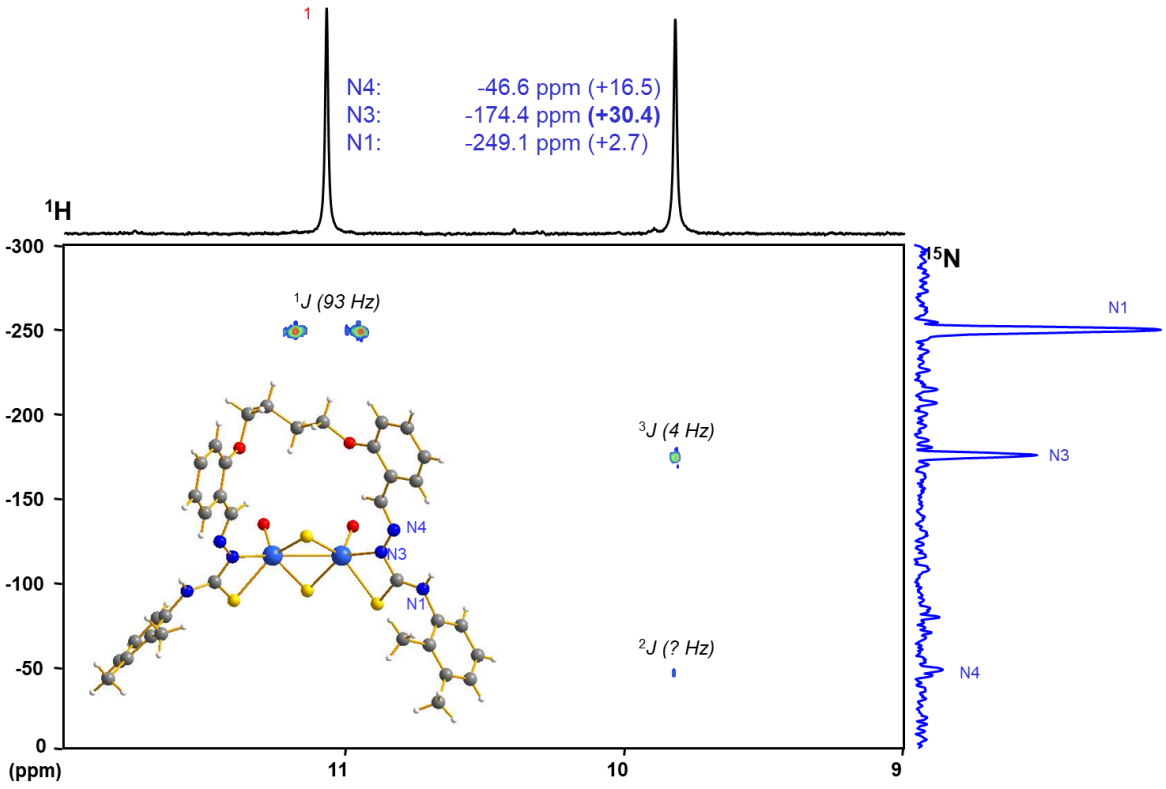


Fig. A10.2 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al $[Mo_2O_2S_2(L^7)]$

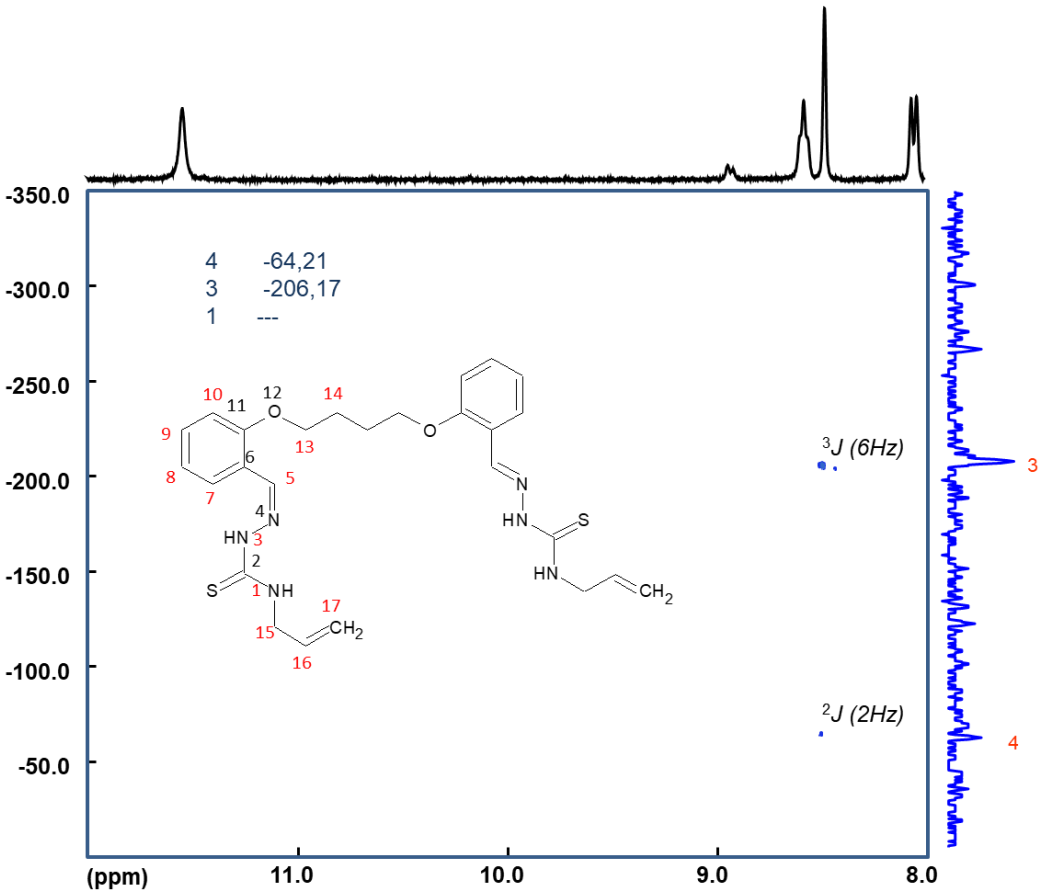


Fig. A10.3 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al H_2L^8

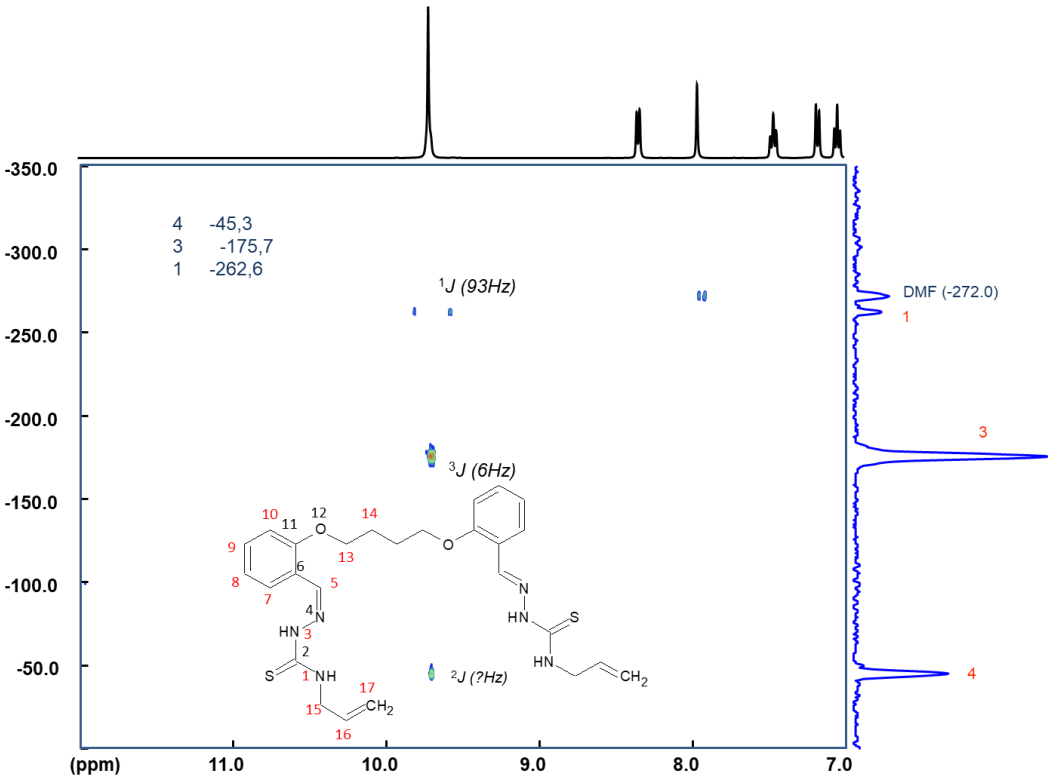


Fig. A10.4 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al $[Mo_2O_2S_2(L^8)]$

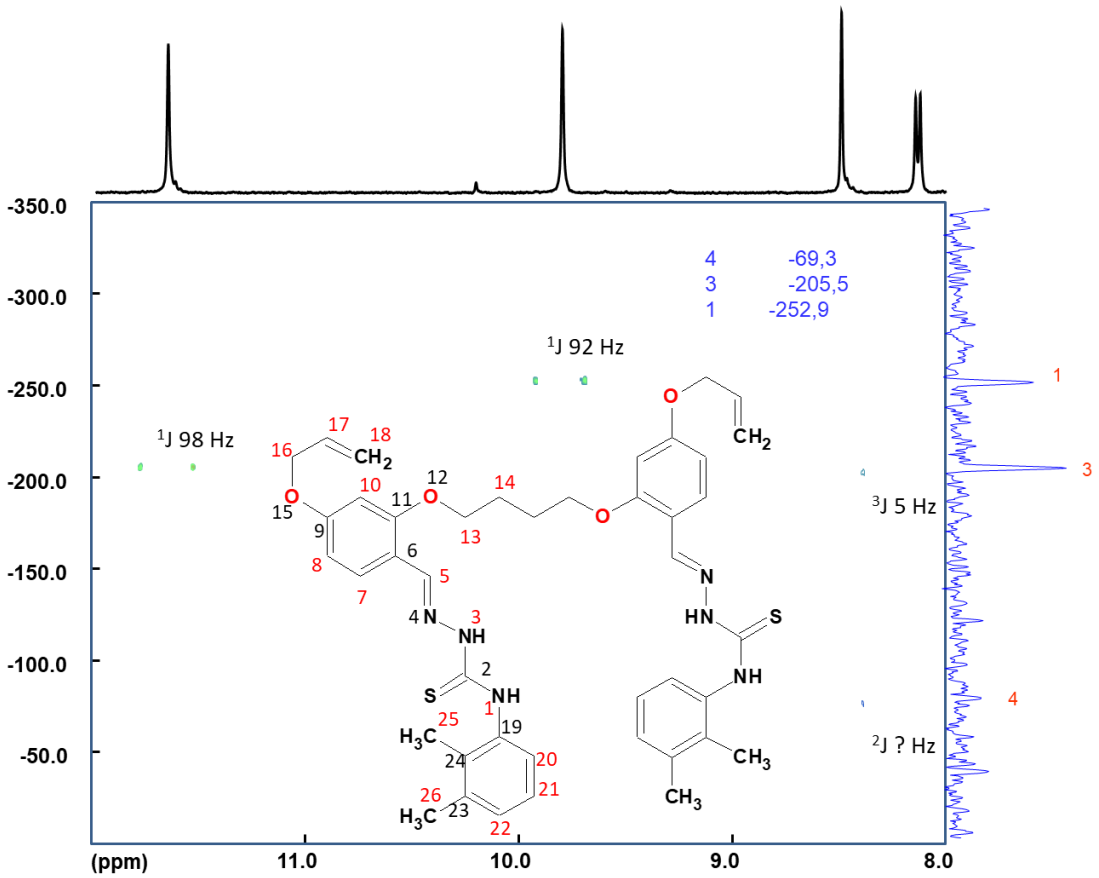


Fig. A10.5 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al H_2L^9

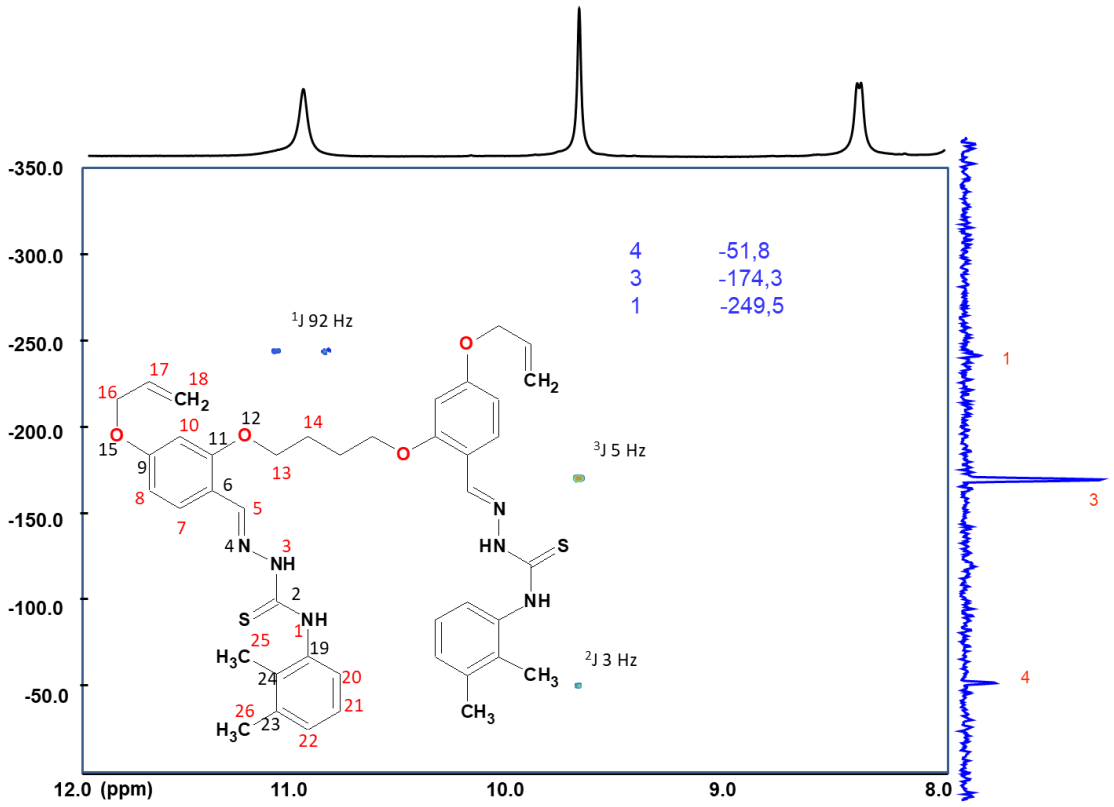


Fig. A10.6 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al $[Mo_2O_2S_2(L^9)]$

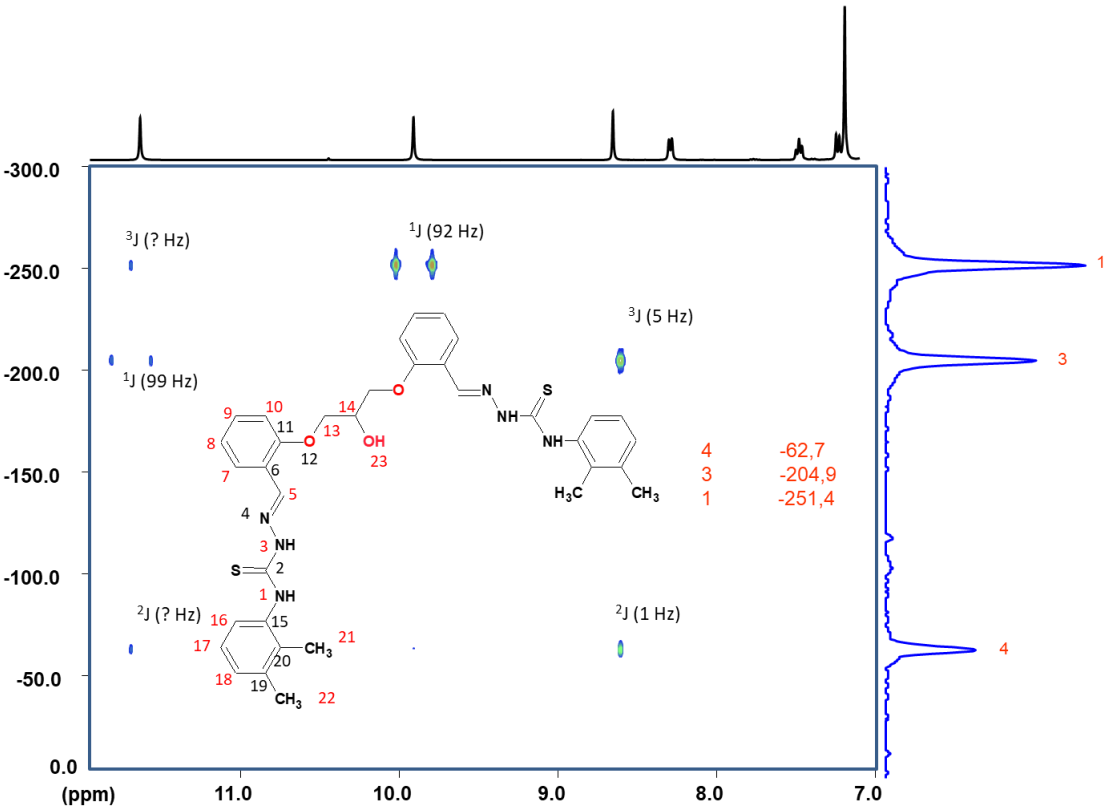


Fig. A10.7 400 MHz $^1H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al H_3L^{10}

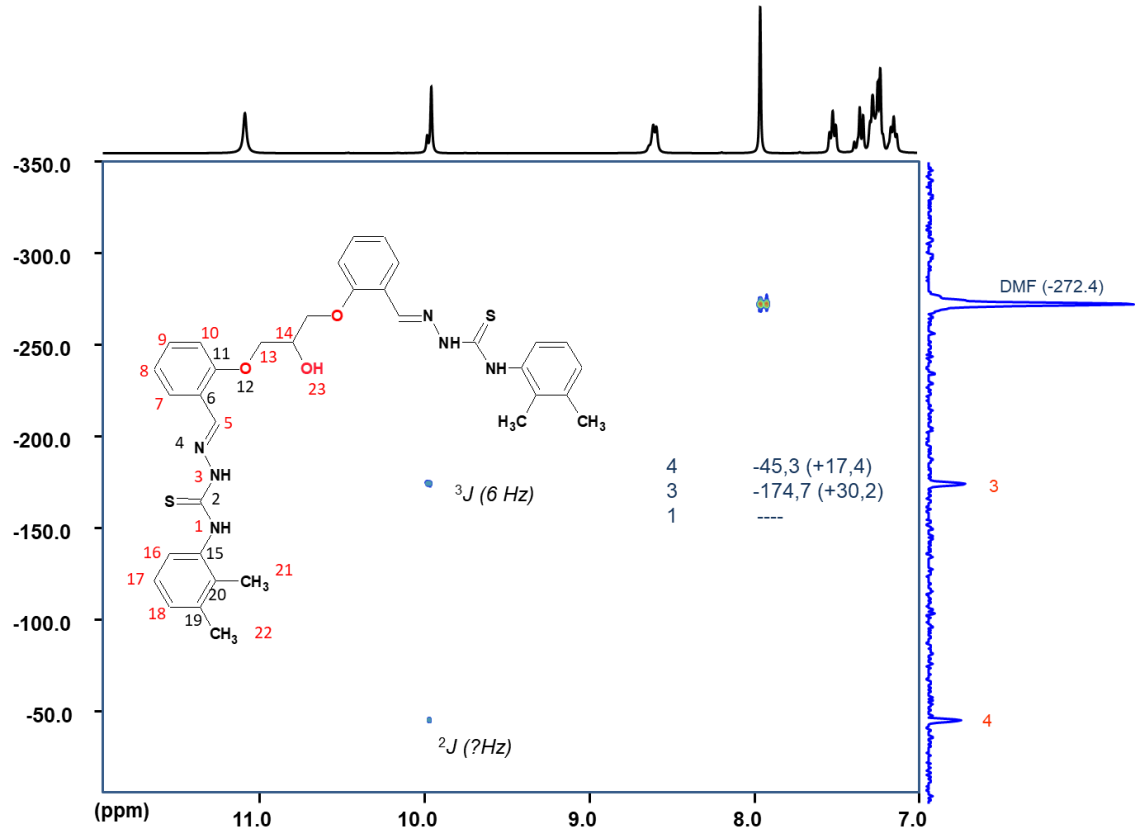


Fig. A10.8 400 MHz $^1H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al $[Mo_2O_2S_2(HL^{10})]$

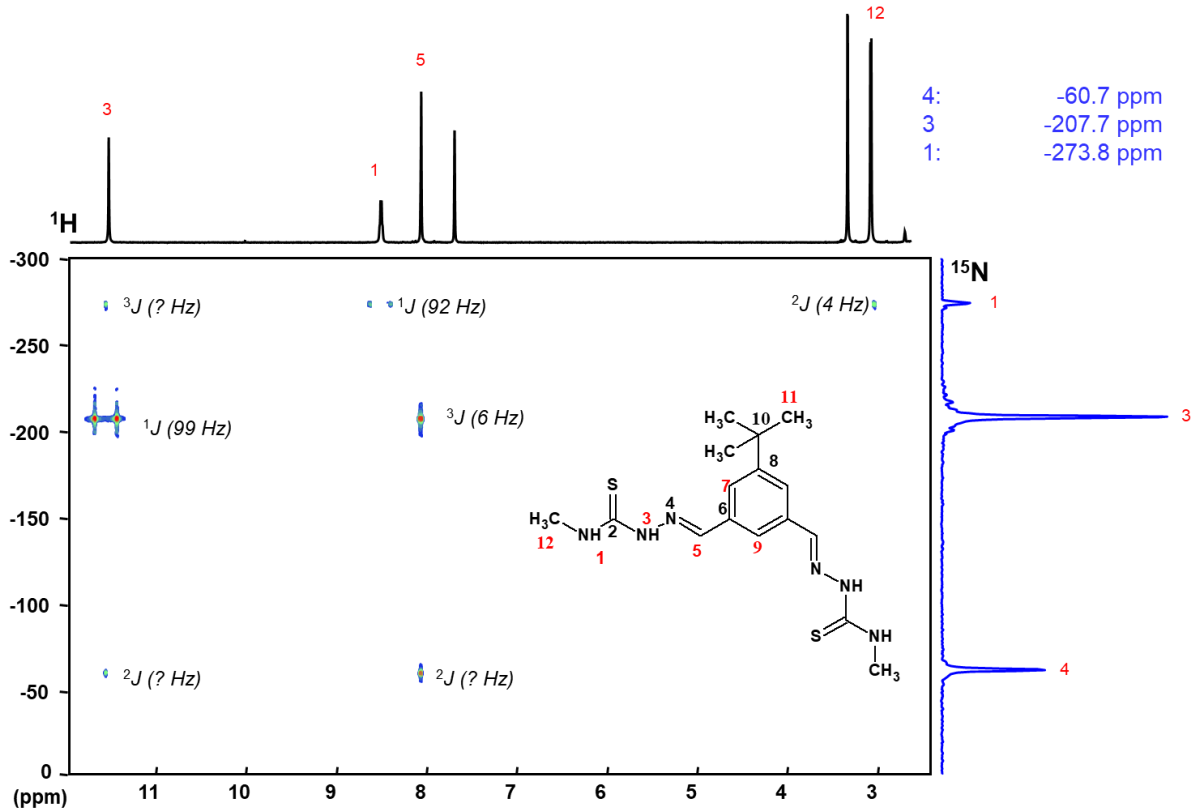


Fig. A10.9 400 MHz ^{1}H{^{15}N} HMBC RMN (DMSO-d$_6$) spectru al H$_2$L^{12}

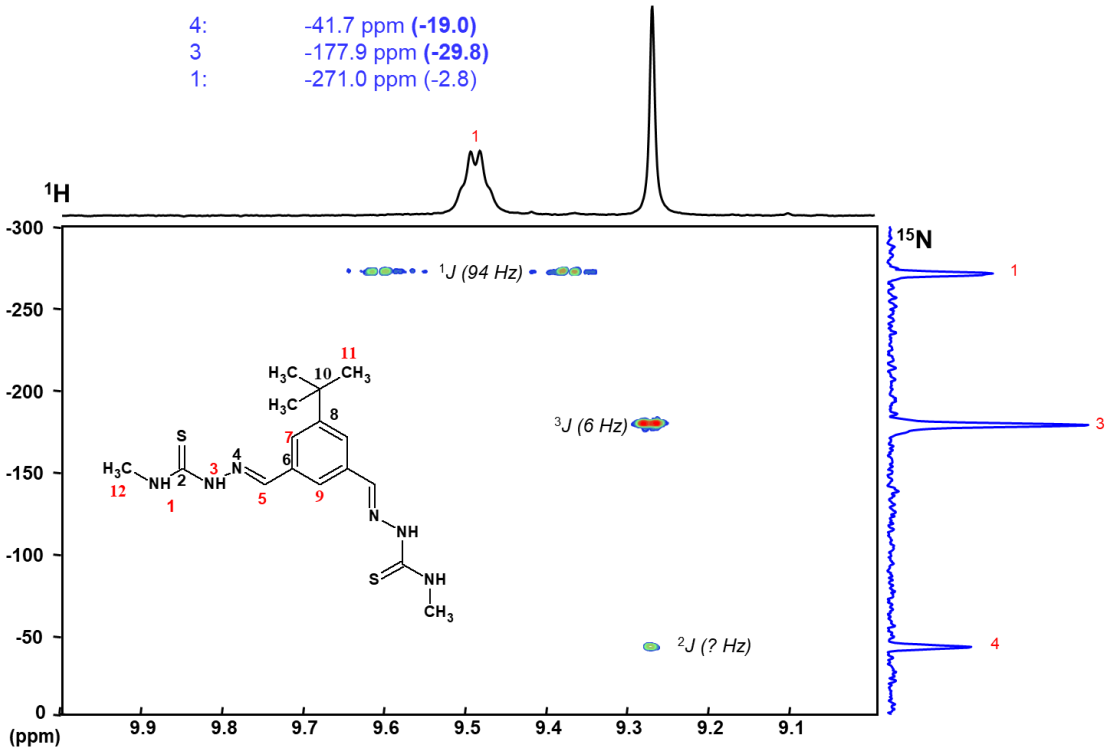


Fig. A10.10 400 MHz ^{1}H{^{15}N} HMBC RMN (DMSO-d$_6$) spectru al [Mo$_2$O$_2$S$_2$(L^{12})]$_2$

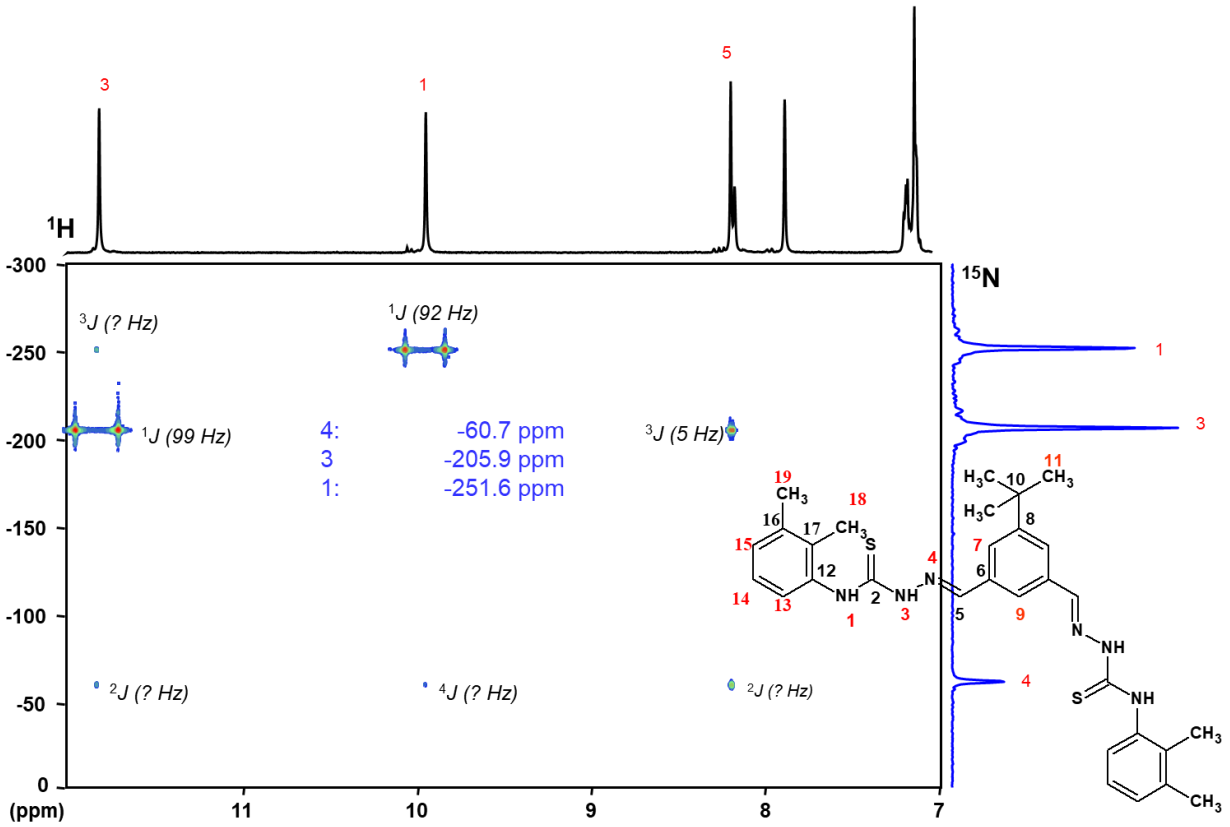


Fig. A10.11 400 MHz ^{1}H{^{15}N} HMBC RMN (DMSO-d$_6$) spectru al H$_2$L^{13}

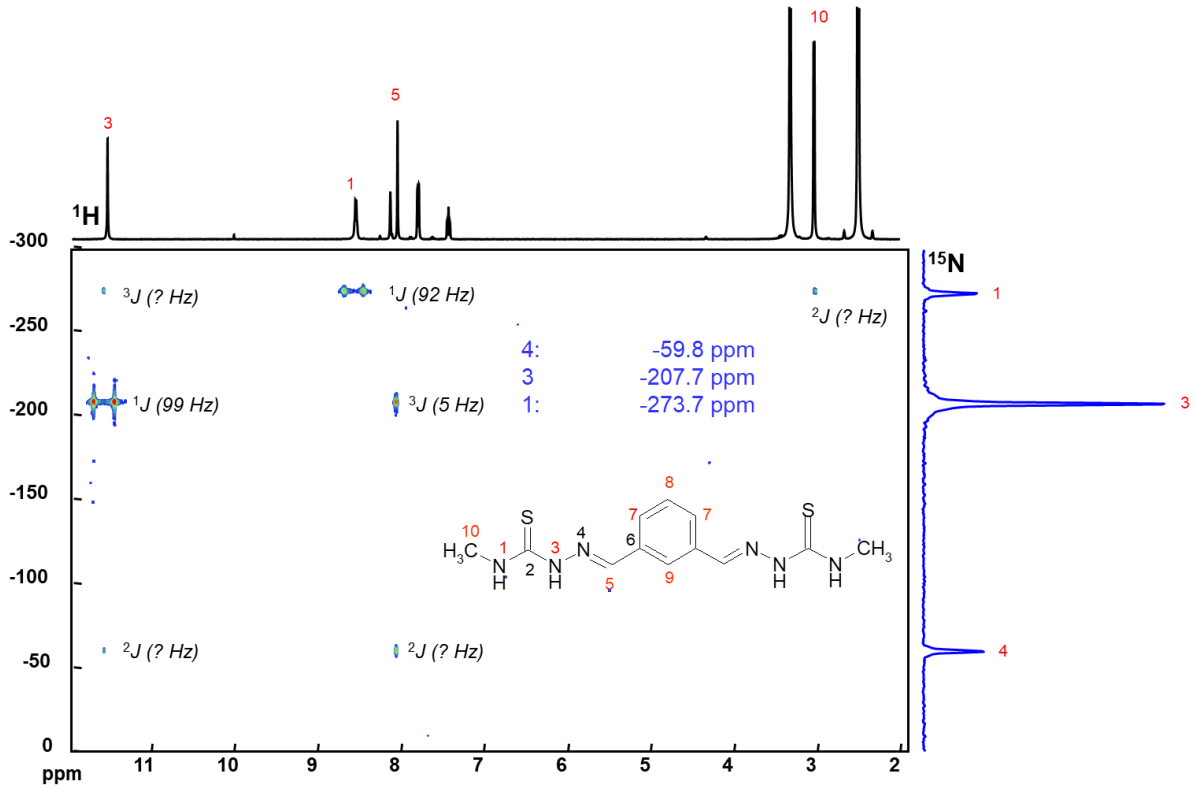


Fig. A10.12 400 MHz ^{1}H{^{15}N} HMBC RMN (DMSO-d$_6$) spectru al H$_2$L^{14}

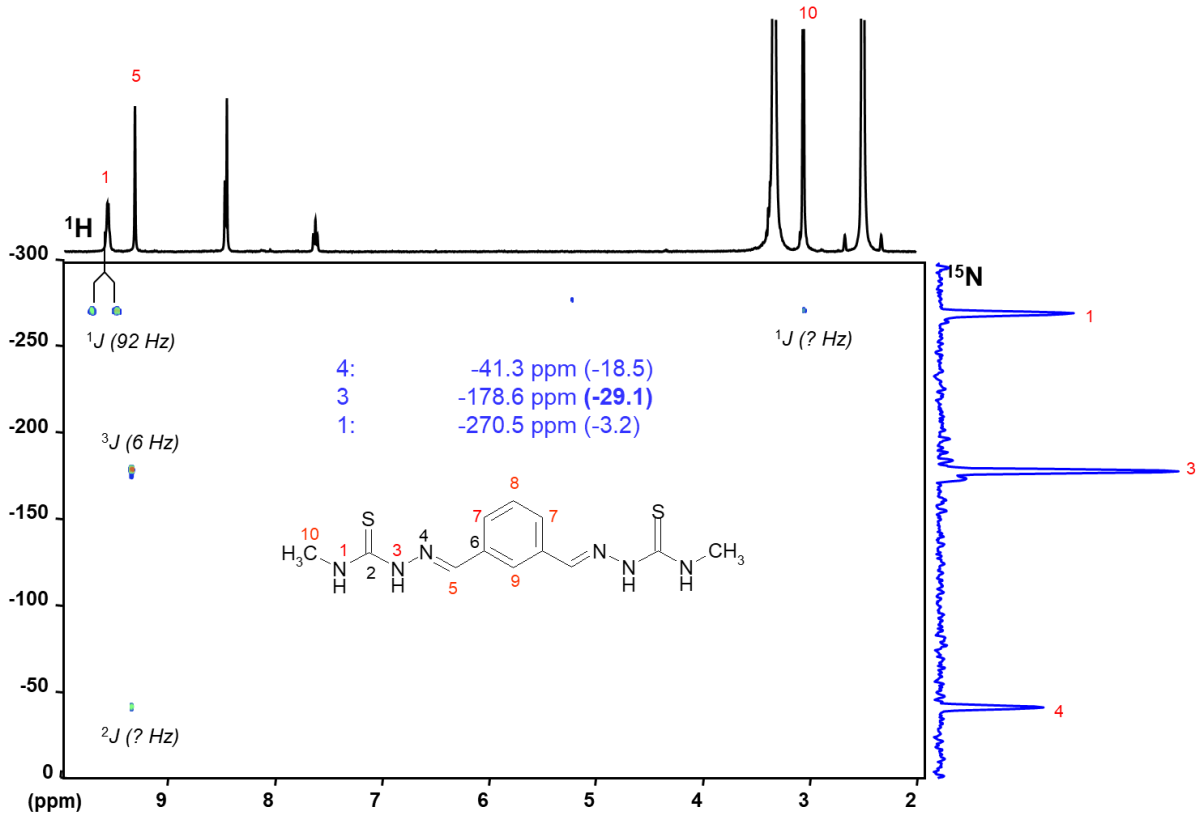


Fig. A10.13 400 MHz $^1H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al $[Mo_2O_2S_2(L^{14})]_2$

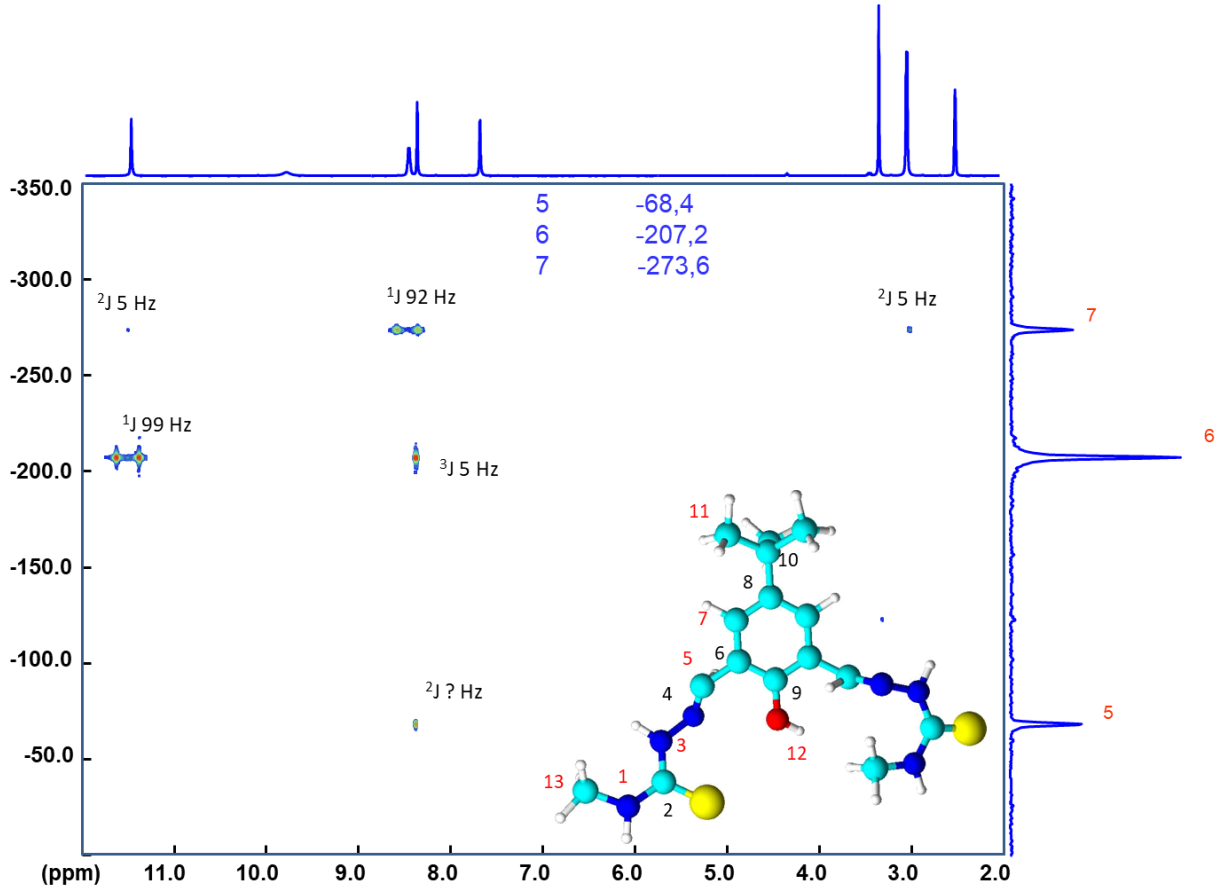


Fig. A10.14 400 MHz $^1H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al H_3L^{16}

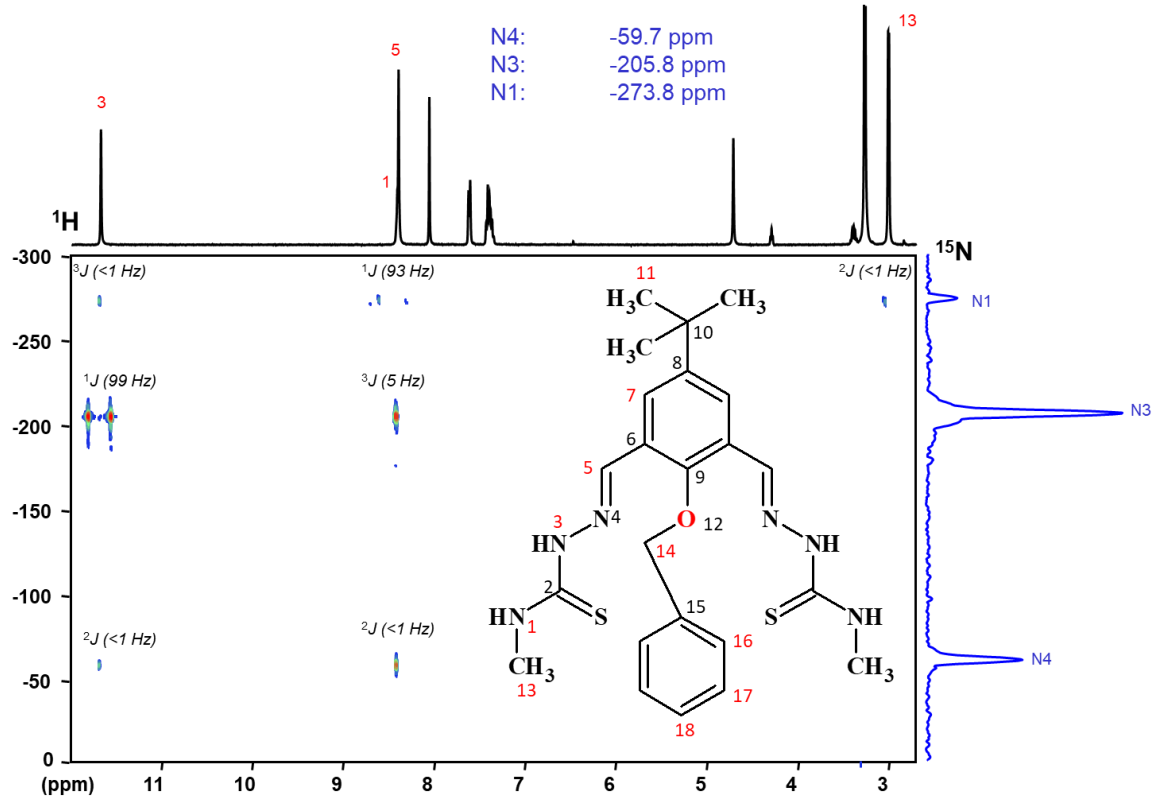


Fig. A10.15 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al H_2L^{19}

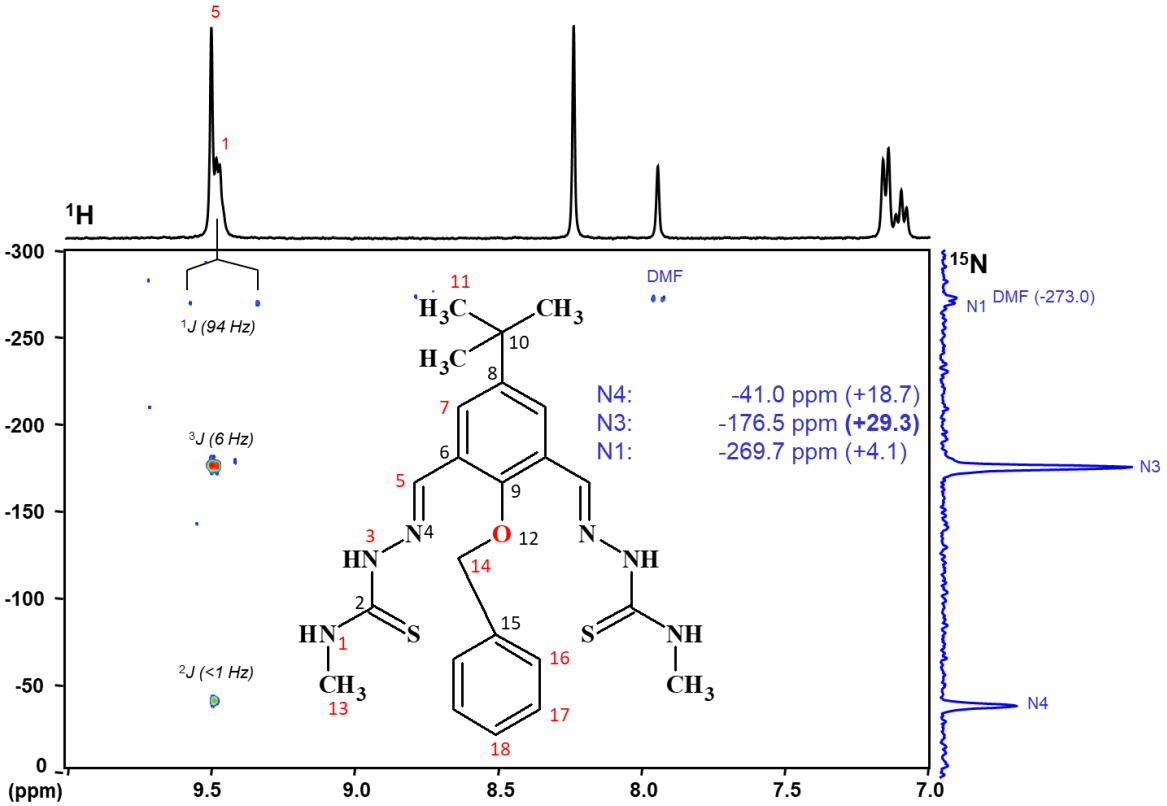


Fig. A10.16 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d_6) spectru al $[Mo_2O_2S_2(L^{19})]_2$

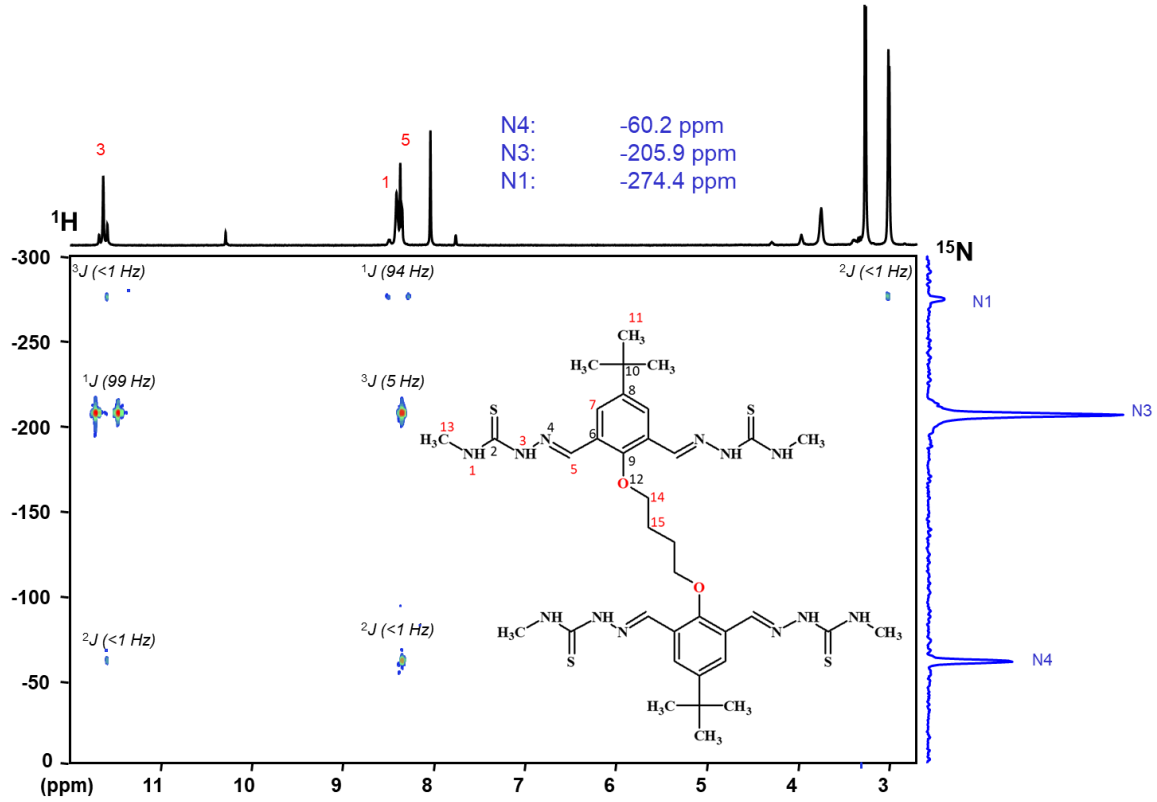


Fig. A10.17 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d$_6$) spectru al H_4L^{20}

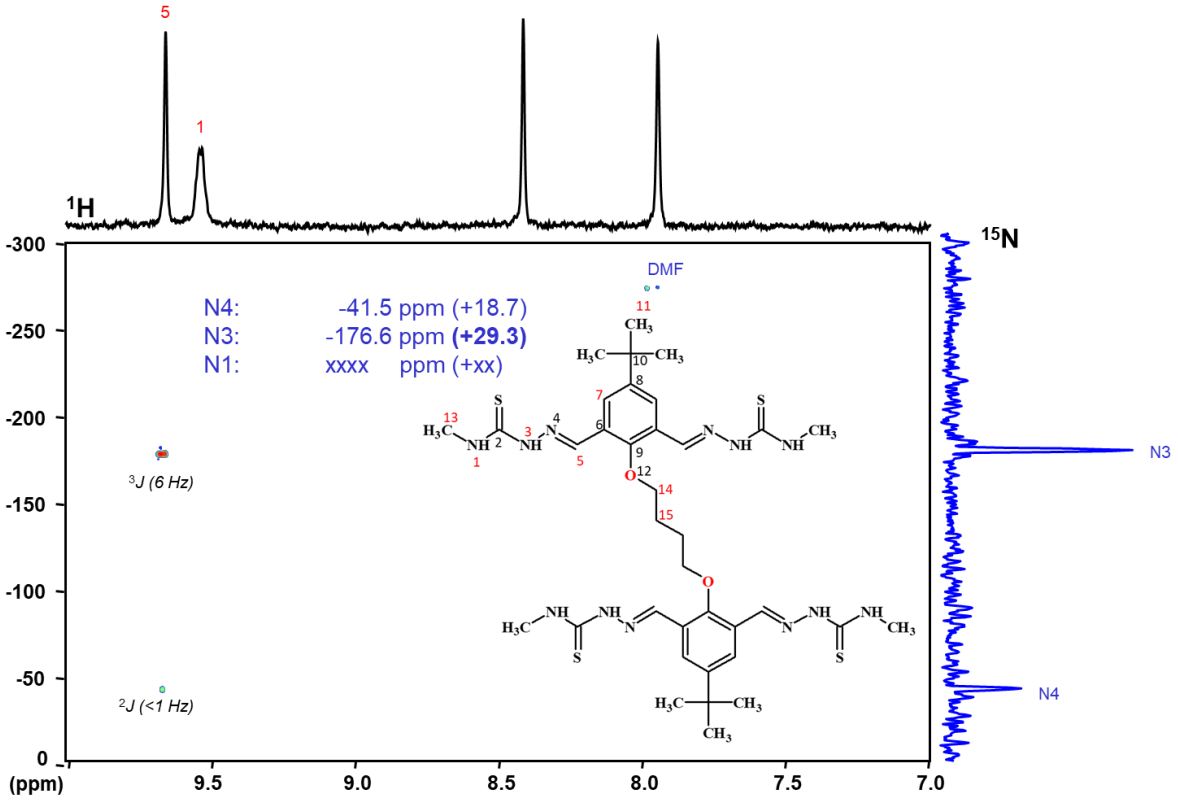


Fig. A10.18 400 MHz $^{1}H\{^{15}N\}$ HMBC RMN (DMSO-d$_6$) spectru al $[(Mo_2O_2S_2)_2(L^{20})]$

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Cebotari Diana

05.10.2022

CURRICULUM VITAE



Nume și prenume	**CEBOTARI Diana**
Cetățenie	**MDA, ROU**
Studii	
01.11.2019-01.11.2022	Studii superioare de doctorat în cotutelă, ciclul III, specialitatea: 142.02 chimie coordinativă, profil științific: 141 chimie anorganică *Universitatea de Stat din Moldova, str. A. Mateevici 60, Chișinău, RM* *Universitatea Paris-Saclay (ILV, UVSQ, 45 Av. des Etats Unis, 78000 Versailles, Franța)*
01.09.2017-30.06.2019	Studii superioare de master, ciclul II, specialitatea: chimie coordinativă, USM
01.09.2014-30.06.2017	Studii superioare de licență, ciclul I, specialitatea: chimie biofarmaceutică, USM
Stagii	
03.01.2020-prezent	Cercetător științific, LCȘ "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică", USM
14.03.2022-18.03.2022	Stagiar, Institutul de Științe Chimice din Rennes, Franța
07.01.2019-31.05.2019	Stagiar, Institutul Lavoisier din Versailles, Franța
01.08.2017-06.2019	Chimist, Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, Chișinău, Moldova
03.09.2016-31.12.2019	Cercetător științific stagiar, LCȘ "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică", USM
Domenii de interes științific	Sinteza organică și anorganică fină: compuși coordinativi în baza mono-, bis-tiosemicarbazonelor N-substituite cu metale de tranziție, metode fizico-chimice de analiză.

Participări în proiecte ştiinţifice naţionale şi internaţionale

20.80009.5007.10	Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicina (biofarmaceutica). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii. http://cercetare.usm.md/wp-content/uploads/20.80009.5007.10-1.pdf
(2020-30.07.2021)	Proiect AUF-RM. Sinteza și caracterizarea noilor compuși de coordinare a metalelor de tranziție pentru aplicații în biologie. [Synthèse et caractérisations de nouveaux complexes de coordination pour des applications en biologiques]. http://cercetare.usm.md/wp-content/uploads/proiecte_AUF_RM_actualizat_noiembrie_2020.pdf
15.817.02.24F	Strategii de elaborare a inhibitorilor moleculari antitumorali de o nouă generație. Sinteză, proprietăți și mecanisme de acțiune. http://cercetare.usm.md/wp-content/uploads/15.817.02.24F.pdf

Participări la manifestări ştiinţifice (naţionale şi internaţionale)

Lucrări ştiinţifice şi ştiinţifico-metodice publicate - număr de monografii, articole, materiale ale comunicărilor ştiinţifice, brevete de invenţii, manuale, ghiduri etc.

10 lucrări științifice, dintre care:

- **2** articole în reviste internaționale;
- **3** articole în reviste naționale;
- **5** rezumate la conferințe naționale și internaționale;
- un brevet internațional privind utilizarea complecșilor de Mo în apicultura;
- 1 cerere de brevet de invenție.

Premii, menţiuni, distincţii, titluri onorifice, etc.

1. Bursa de Excelență a Guvernului 2022
2. Bursa de Excelență Eiffel 2019, finanțată de Campus France
3. ''ADI 2019'' finanțat de IDEX Paris-Saclay, ANR-11-IDEX-0003-02
4. Medalii de aur la saloane de Inventică – **4**
   Medalii de argint la saloane de Inventică - **4**

Cunoaşterea limbilor

Română-maternă, Franceza-C1, Engleză-B1

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

Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departament Chimie Laboratorul de Cercetări Științifice "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică" Universitatea de Stat din Moldova, str. Alexe Mateevici, 60, MD 2009 Chișinău (Republica Moldova), blocul IV.
Tel. +373 68783731
e-mail:
cebotaridiana1995@gmail.com
diana.cebotari@uvsq.fr

LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

1. **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., FLOQUET, S., GULEA, A. Synthesis and characterisations of six new bis-thiosemicarbazone ligands. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii)*. 2021, Nr.6(136), pp. 101-112. DOI 10.5281/zenodo.4431691.
2. FUIOR, A., **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., GUERINEAU, V., TOUBOUL, D., MARROT, J., GULEA, A. et FLOQUET, S. Unprecedented coordination complexes combining the $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ cluster with thiosemicarbazone ligands. In: *Materiale Avansate in Biofarmaceutica si Tehnica: Conferința științifică națională cu participare Internațională*. 2021, pp. 326-342. Chișinău, Moldavie.
3. FUIOR, A., HIJAZI, A., GARBUZ, O., BULIMAGA, V., ZOSIM, L., **CEBOTARI, D.**, HAOUS, M., TODERAS, I., GULEA, A. et FLOQUET, S. Screening of biological properties of $Mo^{V}_2O_2S_2$ - and $Mo^{V}_2O_4$ - based coordination complexes: Investigation of antibacterial, antifungal, antioxidative and antitumoral activities versus growing of Spirulina platensis biomass. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2022, 226, 111627. DOI 10.1016/j.jinorgbio.2021.111627.
4. FUIOR, A., **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., MARROT, J., MINGUEZ ESPALLARGAS, G., GUERINEAU, V., TOUBOUL, D., RUSNAC, R., GULEA, A., et

FLOQUET, S. Synthesis, Structures, and Solution Studies of a New Class of $[Mo_2O_2S_2]$-Based Thiosemicarbazone Coordination Complexes. In: *ACS Omega*. 2022. DOI 10.1021/acsomega.2c00705.

5. **CEBOTARI, D**. Sinteza, structura și proprietățile biologice ale unor bis-tiosemicarbazone și compușilor coordinativi în baza acestor liganzi. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii)*. 2022, Nr 1(151), pp. 79-90. DOI 10.5281/zenodo.6695866.

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

1. **CEBOTARI, D.**, FUIOR, A., CALANCEA, S., HAOUAS, M., MARROT, J., GARBUZ, O., GULEA, A. și FLOQUET, S. Complexes de coordination $Mo_2O_2S_2$-thiosemicarbazones : de la synthèse aux propriétés. *GECOM – ConCoord*, 2022, Sévrier, Franța.
2. FUIOR, A., **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., GUERINEAU, V., TOUBOUL, D., MARROT, J., GULEA, A. și Floquet, S. Unprecedented coordination complexes combining the $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ cluster with thiosemicarbazone ligands. In: *Conferința științifică națională cu participare Internațională*. 2021, pp. 326-342. Chișinău, Moldova.
3. **CEBOTARI, D.** Sinteza și caracterizarea fizico-chimică ale unor bis-tiosemicarbazone noi. In: *Conferința științifică națională a doctoranzilor,,Metodologii contemporane de cercetare și evaluare''*. 2021.Chișinău, Moldova. ISBN 978-9975-159-17-3
4. **CEBOTARI, D.** Synthesis and characterization of complexes based on fragments $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ for application in biology. In: *Integrare prin cercetare și inovare*. 2020. Chișinău, Moldova. ISBN 978-9975-152-50-1
5. FUIOR, A., FLOQUET, S., **CEBOTARI, D.**, TODERAS, I., CEBOTARI, V., GULEA, A. $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ și $[Mo_2O_4]^{2+}$ -based coordination chemistry: from synthesis to biological applications. In: *International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry*". 2019, Chişinău, Moldova. ISBN 978-9975-62-428-2

Brevet și cerere de brevet

1. FUIOR, A., FLOQUET, S., CEBOTARI, V., **CEBOTARI, D.**, GULEA, A., TODERAS, I. Complement alimentaire à base de molybdene. Brevet depus în Franța la 23/07/2020. Dépôt FR2007784 étendu PCT en 2021.
2. GULEA, A., **CEBOTARI, D.**, FLOQUET, S., ȚAPCOV, V., BALAN, G., LOZAN-TÎRȘU, C. (μ_2-BROMO)-{μ_2-2,2'-[(5-*TERȚ*-BUTIL-2-OXIDO-1,3-FENILEN)-DIMETANILIDEN]BIS(N-METILHIDRAZIN-1-CARBOTIOAMIDO)}-DI-CUPRU(II) ÎN CALITATE DE INHIBITOR al proliferării fungilor din specia *Candida albicans*. Cerere de brevet 09.2022.