UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
ŞCOALA DOCTORALĂ
ȘTIINȚE BIOLOGICE, GEONOMICE, CHIMICE ȘI TEHNOLOGICE

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 544.142.3:546.5:547.497.1(043)

RUSNAC ANNA

SINTEZA ŞI PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE COMBINAȚIILOR COORDINATIVE CU UNELE BIOMETALE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR 4-AMINOBENZOATULUI DE ETIL

Teză de doctor în ştiinţe chimice
141.02 CHIMIE COORDINATIVĂ

Conducător ştiinţific: **Gulea Aurelian**, doctor habilitat în ştiinţe chimice, profesor universitar, academician, Om Emerit al R.M.

Autor: **Rusnac Anna**

CHIŞINĂU 2023

©Rusnac Anna, 2023

MULȚUMIRI

Sincere mulțumiri și recunoștință deplină față de conducătorul meu științific domnului academician, dr.hab., prof. univ. **Aurelian GULEA**, pentru îndrumare, ghidare și promovare pe toată perioda studiilor doctorale precum și tezei de master.

De asemenea, mulțumesc profesorilor din cadrul Laboratorului de cercetări științifice ”Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” al USM, în special domnului doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar **Nicanor BARBĂ**; domnului doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar **Iacob GUȚU**; domnului doctor în științe chimice, conferențiar universitar **Victor ȚAPCOV** care mi-au oferit consultații pe parcursul anilor de doctorat.

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

Rezultatele cercetărilor biologice ale acestei tezei nu ar fi fost posibile fără ajutorul și contribuțiile valoroase ale doamnei doctor habilitat în științe medicale, conferențiar univesitar **Greta BĂLAN** pentru testarea activității antimicrobiene a compușilor sintetizați în cadrul tezei.

Precum și datorită contribuțiile valoroase ale doamnei doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător **Olga BURDUNIUC** de la Agenția Națională pentru Sănătate Publică pentru testarea activității antifungice.

Adresez mulțumiri doamnei doctor în științe biologice, **Olga GARBUZ** pentru testarea activității anticancer și antioxidative a compușilor sintetizați.

În cele din urmă doresc să-mi exprim recunoștința și adresez mulțumiri părinților mei și **FAMILIEI** mele dragi pentru pentru susținere și înțelegere pe parcursul anilor de doctorat.

Cuprins

ADNOTARE ... **6**

АННОТАЦИЯ ... **7**

ANNOTATION ... **8**

LISTA TABELELOR ... **9**

LISTA FIGURILOR ... **10**

LISTA ABREVIATURILOR ... **14**

INTRODUCERE ... **17**

1. COMBINAȚII COORDINATIVE ALE UNOR BIOMETALE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR ... **25**

1.1 Metode de sinteză a precursorilor pentru obținerea tiosemicarbazonelor ... **25**

1.2 Tiosemicarbazone, metode de sinteză și utilizare ... **28**

1.3 Sinteza combinațiilor coordinative ale metalelor 3*d*: Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) cu tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora cu proprietăți biologice ... **35**

1.4 Mecanisme de interacțiune dintre celulele țintă și combinații coordinative a Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) în baza tiosemicarbazonelor ... **46**

1.5 Concluzi la capitolul I ... **52**

2. **METODE DE SINTEZĂ ȘI CERCETARE ALE COMBINAȚIILOR COORDINATIVE CU UNELE BIOMETALE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR 4-AMINOBENZOATULUI DE ETIL** ... **53**

2.1 Sinteza și cercetarea (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor derivaților 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora ... **53**

2.2 Sinteza, cercetarea (*o*/*m*)-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și derivaților acestora ... **60**

2.3 Sinteza și cercetarea (acetat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și 2-acetilpiridinei ... **65**

2.4 Sinteza combinațiilor coordinative ai metalelor 3*d:* Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) cu tiosemicarbazonele HL^1 – HL^{15} ... **68**

2.5 Metode de cercetare ... **79**

2.6 Concluzii la capitolul 2 ..... **85**

3. ANALIZA FIZICO-CHIMICĂ A COMBINAȚIILOR COORDINATIVE ÎN BAZA UNOR BIOMETALE CU TIOSEMICARBAZONE ALE 4-AMINOBENZOATULUI DE ETIL 87

3.1 Spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN **87**

3.2 Cercetarea IR a combinațiilor coordinative și a tiosemicarbazonelor HL^{1}-HL^{15} **89**

3.3. Cercetarea structuri cristaline a combinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelor (HL^{1}-HL^{15}) prin intermediul difracției razelor X pe monocristal **95**

3.4. Concluzii la capitolul 3 ..... **111**

4. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE ALE COMBINAȚIILOR COORDINATIVE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR HL^{1}-HL^{15} 112

4.1 Rezultatele testărilor antioxidante ale combinațiilor coordinative în baza unor ioni de metale 3*d* și (*p(m,o)*-benzoat de etil)/(acetat de etil)tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora **112**

4.2. Rezultatele cercetărilor antibacteriene și antifungice ale coombinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelor HL^{1}-HL^{15}..... **117**

4.3. Cercetarea activităților anticancerigene ale combinațiilor coordinative ai Cu(II) în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și aldehidei salicilice **122**

4.4. Concluzii la capitolul 4 ..... **126**

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI 128

BIBLIOGRAFIE..... 131

ANEXE 148

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII..... 198

CURRICULUM VITAE..... 199

ADNOTARE

RUSNAC Anna, „Sinteza și proprietățile biologice ale combinațiilor coordinative cu unele biometale în baza tiosemicarbazonelor 4-aminobenzoatului de etil”, teza de doctor în științe chimice. Chișinău 2023.

Structura tezei: constă din introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 164 de titluri, 4 anexe, 114 pagini text de bază, 71 figuri, 13 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 20 lucrări științifice, inclusiv: brevet de invenție; 6 articole; 13 rezumate la conferințe naționale și internaționale.

Cuvinte cheie: combinații coordinative, biometale, tiosemicarbazone, 4-aminobenzoat de etil, structură, activitate antioxidantă, antibacteriană, antifungică, antitumorală.

Scopul lucrări: sinteza, caracterizarea și cercetarea proprietăților biologice ale combinațiilor coordinative cu unele biometale în baza tiosemicarbazonelor 4-aminobenzoatului de etil.

Obiectivele cercetării: sinteza 4-(p-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora; sinteza combinațiilor coordinative ale Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) în baza tiosemicarbazonelor (HL^1-HL^{15}); determinarea compoziției și structurii compușilor sintetizați cu ajutorul spectroscopiei IR, spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, analizei elementelor și analizei cu raze X pe monocristal; cercetarea proprietăților antioxidantive, antibacteriene, antifungice și antitumorale.

Noutatea și originalitatea științifică: în premieră au fost obținute **15** tiosemicarbazone funcționalizate cu fragmentul 4-aminobenzoat de etil și derivaților lui; au fost stabilite condițiile optimale de sinteză pentru obținerea a **33** de combinații coordinative noi ale unor biometale cu randamente înalte. Au fost cercetate proprietățile biologice a unei seriei de combinații coordinative. A fost brevetată o substanță organică de tip tiosemicarbazonă HL^1 care manifestă un potențial aplicativ sporit, datorită proprietăților inhibitori ai proliferării celulelor leucemiei umane mieloide (HL-60), cu activitate citostatică înaltă.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea unei probleme științifice importante: A fost efectuat *screening-ul* activităţilor antimicrobiene, antifungice, anticancer și antioxidativ în dependență de următorii factori: natura atomului central din cadrul compusului coordinativ; restul acid; poziția grupei esterice din inelul aromatic din compoziția tiosemicarbazonelor; componenta carbonilică.

Semnificația teoretică: contribuie la elaborarea unor strategii de funcționalizare eficientă a 4-aminobenzuatului de etil la obținerea combinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelor.

Valoarea aplicativă: cele mai pronunțate proprietăți antibacteriene au fost înregistrate asupra *S. aureus, C. krusei,* de către complecșii de cupru(II). Unele tiosemicarbazone după activitatea anticancerigenă, sunt de trei ori mai efective decât doxorubicina, utilizată în medicină și de 250 de ori mai activ ca *cis*-platina.

Implementarea rezultatelor ştiinţifice: A fost brevetat un compus organic din clasa tiosemicarbazonelor (**HL^1**) care manifestă un potențial aplicativ sporit, datorită concetrației semimaximale de inhibiție de ordinul $1 \cdot 10^{-7}$ mol/L la inhibarea creșteri celulelor de cancer HL-60.

АННОТАЦИЯ

РУСНАК Анна, "Синтез и биологические свойства координационных соединений с некоторыми биометаллами на основе тиосемикарбазонов этил 4-аминобензоата". Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук. Кишинев 2023.

Структура диссертации: состоит из введения, четырех глав, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 164 наименований, 4 приложений, 114 страниц основного текста, 71 рисунка, 13 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 20 научных работах, в том числе: патент на изобретение; 6 статей; 13 тезисов на национальных и международных конференциях.

Ключевые слова: координационные соединения, биометаллы, тиосемикарбазоны, этил-4-аминобензоат, структура, антиоксидантная, антибактериальная, противогрибковая, противоопухолевая активность.

Цель работы: Синтез и исследование биологических свойств координационных соединений некоторых биометаллов с тиосемикарбазонами на основе этил 4-аминобензоата.

Задачи исследования: синтез 4-(*p*-этилбензоат)тиосемикарбазонов 2-формилпиридина/салицилового альдегида и их производных; синтез координационных соединений Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) и Mn(II) на основе тиосемикарбазонов (HL^1-HL^{15}); определение состава и строения синтезированных соединений методами ИК-спектроскопии, ^{1}H-ЯМР, ^{13}C-ЯМР-спектроскопии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа монокристаллов; исследования антиоксидантных, антибактериальных, противогрибковых и противоопухолевых свойств.

Научная новизна и оригинальность: впервые получены **15** тиосемикарбазонов, функционализированных этил-4-аминобензоатным фрагментом, и его производными; установлены оптимальные условия синтеза для получения **33** новых координационных соединений биометаллов с высокими выходами. Исследованы биологические свойства ряда координационных соединений. Запатентовано органическое вещество типа тиосемикарбазон HL^1, проявляющее повышенный потенциал применения, благодаря ингибирующим свойствам пролиферации клеток меланомы человека (HL-60), обладающее высокой цитостатической активностью.

Полученные результаты способствуют решению научной задачи: антимикробную, противогрибковую, противораковую и антиоксидантную активность оценивали в зависимости от следующих факторов: природы центрального атома; кислотных остатков положения сложных эфирных групп в ароматическом кольце; карбонильного компонента.

Теоретическая значимость: способствует разработке эффективных стратегий функционализации этил-4-аминобензоата для получения координационных комплексов на основе тиосемикарбазонов.

Практическая значимость: наиболее выраженные антибактериальные свойства зафиксированы на *S. aureus, C. krusei* у комплексов меди(II). Некоторые тиосемикарбазоны обладают противораковой активностью в три раза эффективнее применяемого в медицине доксорубицина и в 250 раз активнее *цис*-платины.

Внедрение научных результатов: запатентовано органическое соединение из класса тиосемикарбазонов (HL^1), которое показывает повышенный потенциал применения, за счет полумаксимальной ингибирующей концентрации порядка $1 \cdot 10^{-7}$ моль/л при торможении роста HL-60 раковых клеток.

ANNOTATION

RUSNAC Anna, „Synthesis and biological properties of coordination compounds with some biometals based on thiosemicarbazones derived from ethyl 4-aminobenzoate", PhD thesis in chemical sciences. Chisinau 2023.

Thesis structure: consists of introduction, four chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 164 titles, 4 annexes, 114 pages of basic text, 71 figures, 13 tables. The obtained results were published in 20 scientific papers, including: a patent; 6 articles; 13 abstracts at national and international conferences.

Keywords: coordination compounds, biometals, thiosemicarbazones, ethyl 4-aminobenzoate, structure, antioxidant, antibacterial, antifungal, antitumor activity.

The aim of the work: synthesis, characterization and investigation of biological properties of the coordination compounds with some biometals based on thiosemicarbazones derived from ethyl 4-aminobenzoate.

Research objectives: synthesis of 4-(*p*-ethyl benzoate)thiosemicarbazones of 2-formylpyridine/salicylic aldehyde and their derivatives; synthesis of coordination compounds of Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) and Mn(II) based on thiosemicarbazones (HL^1-HL^{15}); determining the composition and structure of the synthesized compounds using IR spectroscopy, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR spectroscopy, elemental analysis and single crystal X-ray analysis; research on antioxidant, antibacterial, antifungal and antitumor properties.

Scientific novelty and originality: for the first time, **15** thiosemicarbazones functionalized with the ethyl 4-aminobenzoate fragment and its derivatives were obtained; the optimal synthesis conditions for obtaining **33** new coordinative compounds of biometals with high yields were established. The biological properties of a series of coordination compounds were investigated. An organic substance of the thiosemicarbazone type HL^1 has been patented, which shows increased application potential, due to the inhibitory properties of the proliferation of human myeloid leukemia cells (HL-60), with high cytostatic activity.

The obtained results contribute to the solution of an important scientific problem: antimicrobial, antifungal, anticancer and antioxidant activities were screened depending on the following factors: the nature of the central atom within the coordinating compound; the rest acid; the position of the ester group in the aromatic ring in the composition of thiosemicarbazones; the carbonyl component.

Theoretical significance: it contributes to the development of effective functionalization strategies of ethyl 4-aminobenzoate to obtain coordination compounds based on thiosemicarbazones.

Applicative value: the most pronounced antibacterial properties were recorded on *S. aureus, C. krusei,* by copper(II) complexes. Some thiosemicarbazones have anticancer activity three times more effective than doxorubicin, used in medicine and 250 times more active than cis-platinum.

Implementation of scientific results: an organic compound from the class of thiosemicarbazones (HL^1) was patented, which shows increased application potential, due to the half-maximal inhibition concentration of the order of $1 \cdot 10^{-7}$ mol/L when inhibiting the growth of HL-60 cancer cells.

LISTA TABELELOR

		Pag.
Tabelul 1.1.	Valorile IC_{50} ale tiosemicarbazonelor HT^{9}-HT^{13} față de liniile celulare tumorale maligne timp de 48 ore	41
Tabelul 1.2.	Prezentare generală a tiosemicarbazonelor selelective MDR.	42
Tabelul 1.3.	Datele activității anticancer al tiosemicarbazonelor salicilidenice (Clasa I) și tiosemicarbazone picolinilidenice (Clasa II), asupra linii celulare de sarcom uman MES-SA și Dx5.	42
Tabelul 1.4.	Concentrația minimă de inhibiție (CMI) împotriva *Candida albicans* a complecșilor de cupru(II) în baza -*orto,* -*meta* și -*para*-tolil-tiosemicarbazona-2-benzoilpiridinei	43
Tabelul 3.1.	Datele analizei în domeniul IR, a combinațiilor coordinative în baza (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și derivaților acestora (HL^{1}-HL^{4})	92
Tabelul 3.2.	Datele benzilor din domeniul IR, a liganzilor (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor aldehidei salicilice și derivaților acesteia (H_2L^{5}-H_2L^{9}) în comparație cu cea a combinațiilor coordinative ale acestora	93
Tabelul 3.3.	Datele benzilor din domeniul IR, a liganzilor (*o*/*m*-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și ai derivaților lor (HL^{10}-HL^{13}) în comparație cu cea a combinațiilor coordinative ale acestora	94
Tabelul 3.4.	Datele spectroscopiei IR, a combinațiilor coordinative în baza acetat de etil tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și 2-acetilpiridinei (HL^{14}-HL^{15})	94
Tabelul 4.1.	Proprietățile antioxidante ale complecșilor în baza tiosemicarbazonelor (HL^{1}-HL^{15}) cercetați prim metoda ABTS	112
Tabelul 4.2.	Activitățile bacteriostatice şi bactericide ale coombinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelor HL^{1}-HL^{15}	117
Tabelul 4.3.	Activitățile antifungice ale coombinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelor HL^{1}-HL^{15}	120
Tabelul 4.4.	Datele activităților antiproliferative ale tiosemicarbazonei HL^{1} pe celulue HL-60 (leucemiei umane mieloide)	123
Tabelul 4.5.	Activitatea anticancer a combinațiilor coordinative a Cu(II) cu (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HL^{1}) și (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona aldehidei salicilice (H_2L^{5})	124

LISTA FIGURILOR

		Pag.
Figura 1.1.	Schema de sinteză a 4-aminobenzoatului de etil	25
Figura 1.2.	Schema de metabolizare a 4-aminobenzoatului de etil în organismul uman	26
Figura 1.3.	Formula structurală Amlopidinei.	26
Figura 1.4.	Structuri ale oricofraginelor A−C (1−3).	27
Figura 1.5.	Metode de sinteză a 4-izotiocianatobenzoatului de etil	27
Figura 1.6.	Sinteza tiosemicarbazidei (3) în baza 4-izotiocianatobenzoatul de etil	29
Figura 1.7.	Obținerea 4-fenil tiosemicarbazonei (HT^1)	29
Figura 1.8.	Obținerea tiosemicarbazonei T^2, în urma reacție de adiție dintre izotiocianat și hidrazonă	29
Figura 1.9.	Structurile moleculare ale T^2 și T^3. Legătura de hidrogen intramoleculară este prezentată prin linie întreruptă	30
Figura 1.10.	Reprezentarea generală a conformaților tautomerice „tion-tiol” în structura tiosemicarbazonelor	31
Figura 1.11.	Molecule antiinfecțioase, utilizate comercial, ce posedă scheletul tiosemicarbazonă	32
Figura 1.12.	Formula structurală a unor tiosemicarbazone cu proprietăți antimicrobiene	32
Figura 1.13.	Molecule cu proprietăți antitumorale (FTSC, 5-HP, Triapina, COTI-2, DpC, STSC) ce conțin sceletul tiosemicarbazonic	34
Figura 1.14.	Structurile cristaline 4-aliltiozemicarbazonelor 2-formilpiridinei, 3-formilpiridinei și 4-formilpiridinei	36
Figura 1.15.	Structurile cristaline ale complecșilor $[Cu_2(T^4)_2(CH_3COO)_2]\cdot 4H_2O$ și $[Ni(HT^4)_2]Cl_2\cdot H_2O$, moleculele de apă au fost eliminate pentru claritate	37
Figura 1.16.	Proliferarea celulelor de cancer în prezența tiosemicarbazonelor și a combinațiilor coordinative ale acestora	38
Figura 1.17.	Structura moleculară a complexului $[CuT^5(phen)]$	39
Figura 1.18.	Schema de sinteză a complecșilor de Co(III) și structura moleculară a complexului $[Co(T^6)_2]Cl$	40
Figura 1.19.	Formula de structură a tiosemicarbazonelor HT^9 și HT^{10} și structura cristalină a complecxului $[Zn(T^9)_2]\cdot CH_3CN$	40
Figura 1.20.	Formule structurale ale 4-fenil-tiosemicarbazonelor cu derivați ai	41

2-formilpiridinei
Figura 1.21. Structura moleculară a complexului [Zn(AN-Et)$_2$] 44
Figura 1.22. Structura combinațiilor coordinative a Cu(II) în baza ligandului AN-Ph. 45
Figura 1.23. Structurile moleculare ale [Co(BpT)$_2$]Cl(1), [Co(BpT)$_2$](NO$_3$)·(H$_2$O)(2), [Co(ApT)$_2$]Br·(CH$_3$OH)(3) 46
Figura 1.24. Cerințe structurale pentru inhibiția enzimelor activitate 47
Figura 1.25. Legături de hidrogen dintre guanină şi molecula de inhibitor 4-aril-tiosemicarbazona 2-formilpiridinei 48
Figura 1.26. Activitatea moleculelor de inhibitori în funcţie de poziţia inelului piridinic. 48
Figura 1.27. Schema de sinteză a compușilor coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-2-formilpiridinei ce conțin nucleotide 49
Figura 1.28. Structurile cristaline a entităților de combinații coordinative a Cu(II) cu tiosemicarbazona piridin-2- carbaldehidei ce conțin fragmente ARN 50
Figura 1.29. Sinteza tiosemicarbazonei aldehidei salicilice și coordinarea acesteia la Cu(II) din tirozinază 50
Figura 1.30. Diagrama 3D a suprafeței moleculare care ilustrează modurile de legare ale complexului Cu(I) (5a), complexului Ni(II) (7d) (a interacționat cu situsul activ al compusului RdRp al SARS-CoV-2 (PDB ID: 6M71). 51
Figura 2.1. Schema de sinteză a (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazidei (3) 53
Figura 2.2. Schema de sinteză a (*p*-benzoatului de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și derivaților acestora 54
Figura 2.3. Schema de sinteză a (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor aldehidei salicilice și derivaților acestora 57
Figura 2.4. Schema de sinteză a (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazidei 60
Figura 2.5. Schema de sinteză a (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și derivaților acestora 61
Figura 2.6. Schema de sinteză a 2-izotiocianatobenzoat de etil și 3-amino-2-sulfaniliden-2,3-dihidrochinazolin-4(1*H*)-onei 63
Figura 2.7. Schema de sinteză a (*o*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei 64
Figura 2.8. Schema de sinteză a acetat de etil tiosemicarbazidei 65
Figura 2.9. Schema de sinteză a acetat de etil tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și 2-acetilpiridinei 66
Figura 2.10. Testul de proliferarea celulară cu resazurină 82

Figura 2.11.	Convertirea de către dehidrogenaze a MTT-lui la Formazan	82
Figura 2.12.	Mecanismul ipotetic de interacțiune a ABTS cu *pro*-oxidantul ($K_2S_2O_8$) [85] potrivit Venkatasubramanian, Maruthamuthu și Branchi et. al.	85
Figura 3.1.	Configurații geometrice *cis* / *trans* ale tiosemicarbazonelor HL^1 și HL^2	87
Figura 3.2.	Forme tautomere ale tiosemicarbazonelor HL^1 și HL^2, în DMSO	87
Figura 3.3.	Frangment din spectrele ^{1}H RMN ale tiosemicarbazonelor a) HL^1 și b) HL^2 în diapazonul deplasări chimice de 10-15 ppm	88
Figura 3.4.	Spectrele IR ale precursorilor la obținerea tiosemicarbazonelor HL^1-HL^{15}	89
Figura 3.5.	Spectrele IR al 4-izotiocianatobenzoatul de etil (2) și 4-(hidrazincarbotioamido)benzoatul de etil (3)	90
Figura 3.6.	Spectrul IR al tiosemicarbazonei HL^1	91
Figura 3.7.	Moduri de coordinare a tiosemicarbazonelor în baza 4-aminobenzoatului de etil la generatorul de complex (Cu^{2+})	94
Figura 3.8.	a) Structura moleculară a 4-[(dimetilcarbamotioil)amino]benzoatului de etil (2a), b) împachetarea cristalină a unităților structurale de-a lungul axei *b*	95
Figura 3.9.	a) Structura moleculară a 4-(hidrazincarbotioamido)benzoatului de etil (3), b) formarea dimerilor în compusul 3	96
Figura 3.10.	a) Structura moleculară a compusului [(hidrazincarbotioil)amino]acetat de etil (12) b) Fragment din proiecția cristalină cu reprezentarea asociatelor prin intermediul legături de hidrogen	96
Figura 3.11.	a) Structura moleculară a 4-({2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^1 H_2O)$^{\cdot}$. b) Fragment al împachetări structurii cristaline	97
Figura 3.12.	a) 4-({2-[1-(Piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^2). b) Modul de asociere a moleculelor de (HL^2) în cristal	98
Figura 3.13.	a) Structura molecule organice a 4-({2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]-hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^3). b) Fragment din structura cristalină a compusului (HL^3). b) Fragment al rețelei cristaline de-a lungul axei *c*	99
Figura 3.14.	a) Structura moleculară a 4-({2-[(chinolin-2-il)metiliden]hidrazin-carbotioil}amino)benzoat de etil (HL^4) b) Fragment al împachetări cristaline	100
Figura 3.15.	a) Structura moleculară a compusului 4-({2-[(2-hidroxinaftalen-1-	101

il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (H_2L^7). b) Împachetarea cristalină vizualizată de-a lungul axei *c*

Figura 3.16. a) Structura moleculei organice 3-({2-[(piridin-2-il)-metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{10}). b) Proiecția structurii cristaline de-a lungul axei *c* 102

Figura 3.17. a) Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL^{12}. b) Fragment al împachetări cristaline de-a lungul axei *b* 103

Figura 3.18. a) Structura moleculelor 2-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-carbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{13}) cristalografic independente. b) Fragment al împachetări cristaline 104

Figura 3.19. Structura moleculelor cristalografic independende de ({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)acetat de etil (HL^{15}) din cristal. b) Fragment din structura cristalină 105

Figura 3.20. a) Structura moleculară a compusului complex binuclear al $[Cu_2(L^2)_2(CH_3COO)_2]\cdot 5H_2O$ (C14). b) Fragment al împachetări cristaline 106

Figura 3.21. Structura moleculară a compusului complex $[Fe(L^2)_2]Cl\cdot 3C_2H_5OH\cdot 2H_2O$ (C18) 108

Figura 3.22. Modul de împachetare a unităților în celula elementară compusului (C18) 109

Figura 4.1. Seria descreșterii proprietăților antioxidante în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora 114

Figura 4.2. Seria descreșterii proprietăților antioxidante în baza *orto, meta, para* benzoat de etil tiosemicarbazonelor 2-acetilpiredinei 115

Figura 4.3. Seria activităților anticancer a derivaților (*m*-benzoat de etil)tiosemicarba-zonei 2-formilpiridinei 115

Figura 4.4. Seria activităților antioxidante ai (acetat de etil)tiosemicarbazonelor 116

Figura 4.5. Seria activităților antioxidante a combinațiilor coordinatice în funcție de atomul central. 117

Figura 4.6. Diagrama datelor proprietăților antiproliferative a tiosemicarbazonei HL^1 pe celule HL-60 în comparație cu doxorubicina și *cis*-platina 123

Figura 4.7. Diagrama datelor proprietăților antiproliferative pe celule TC-1 a $[Cu(L^1)Cl]$ (C1) și $[Cu(HL^5)Cl]$ (C23) în comparație cu *cis*-platina. 125

LISTA ABREVIATURILOR

ABTS - acid (2,2′-azino-*bis*-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonic)

CMI - concentrația minimă de inhibiție

CMB - concentrația minimă bactericidă

CMF - concentrația minimă fungicidă

DMSO-dimetildsulfoxid

DMF- N.N-diemtilformamidă

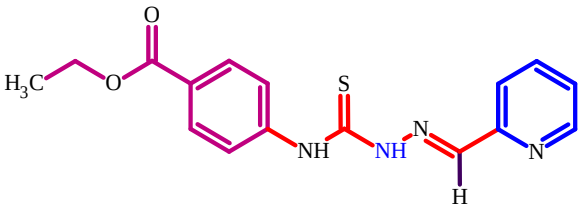
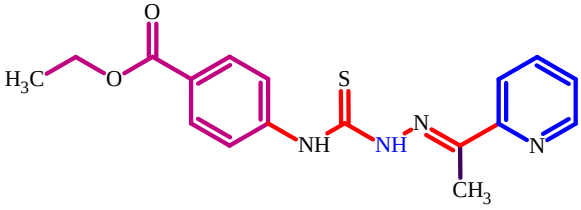
ppm - părți per million

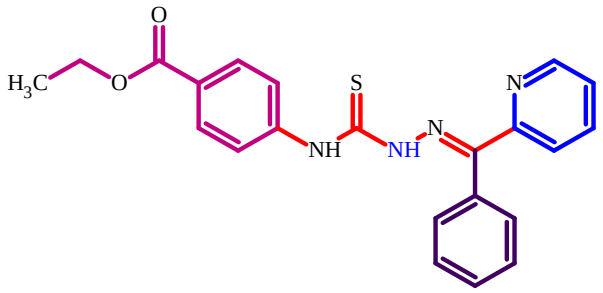
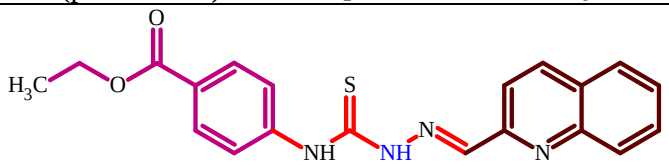
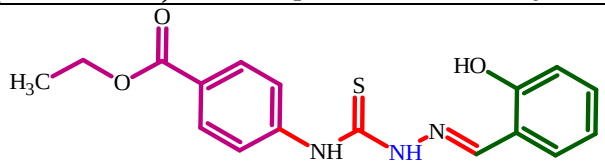
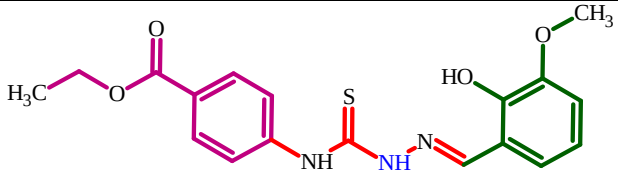
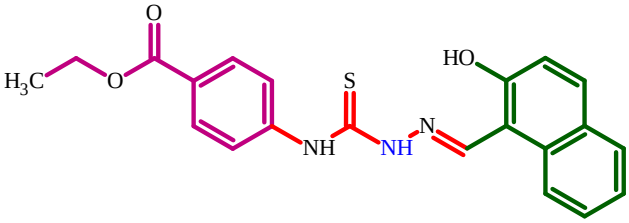
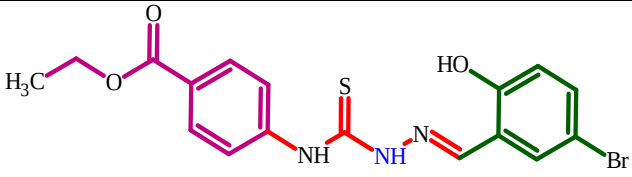
IC_{50}- concentrația semimaximală de inhibiție

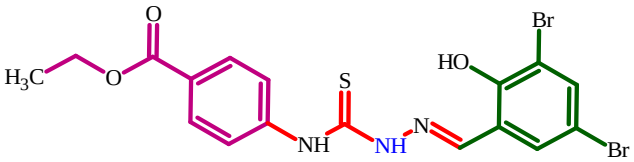
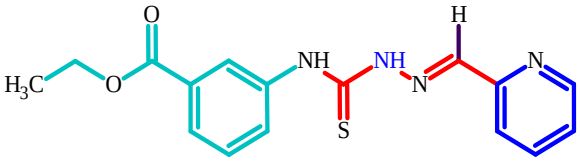
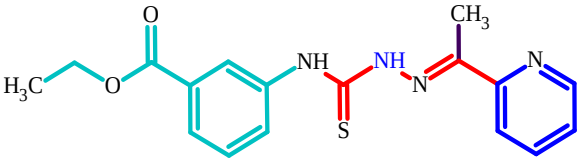
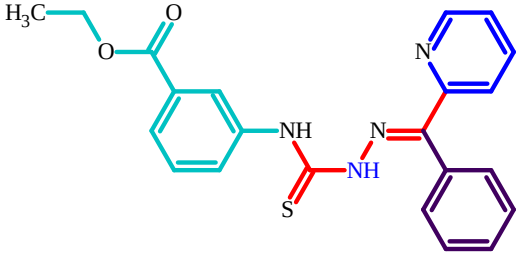
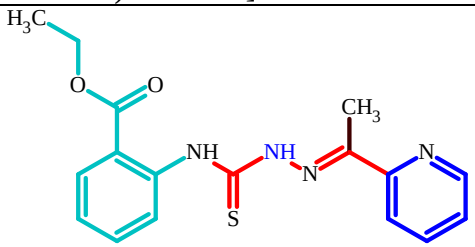
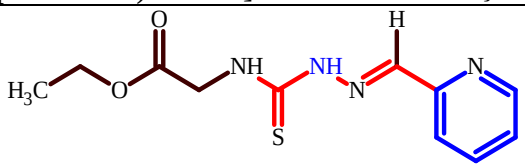
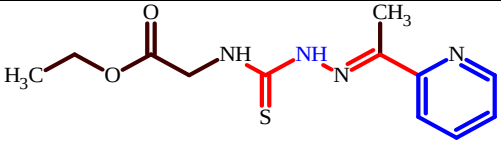
IS - indice de selectivitate

DP-denumire preferabilă

IUPAC- Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată

HL^1	 DP: (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei IUPAC: 4-({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil
HL^2	 DP: (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei IUPAC: 4-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil

HL^3	 DP: (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei IUPAC: 4-({2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil
HL^4	 DP: (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilchinolinei IUPAC: 4-({2-[(chinolin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil
H_2L^5	 DP: (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona aldehidei salicilice IUPAC: 4-({2-[(2-hidroxifenil)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil
H_2L^6	 DP: (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona *orto*-vanilinei IUPAC: 4-({2-[(2-hidroxi-3-metoxifenil)metiliden]hidrazincarbotiol}amino)benzoat de etil
H_2L^7	 DP: (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-hidroxi-1-naftaldehidei IUPAC: 4-({2-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil
H_2L^8	 DP: (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona aldehidei 3-bromosalicilice IUPAC: 4-({2-[(5-bromo-2-hidroxifenil)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil

H_2L^9	 DP: (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona aldehidei 3,5-dibromosalicilice IUPAC: 4-({2-[(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)-benzoat de etil
HL^{10}	 DP: (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei IUPAC: 3-({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil
HL^{11}	 DP: (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei IUPAC: 3-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil
HL^{12}	 DP: (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei IUPAC: 3-({2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil
HL^{13}	 DP: (*o*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei IUPAC: 2-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil
HL^{14}	 DP: (acetat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei IUPAC: ({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazinecarbotioil}amino)acetat de etil
HL^{15}	 DP: (acetat de etil)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei IUPAC: ({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)acetat de etil

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate

Cancerul este o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial și este a doua cauză de deces. Rata mortalității prin cancer a scăzut continuu din 1991, ducând la o scădere generală de 33% și la aproximativ 3,8 milioane de decese prin cancer evitate. Acest progres constant se datorează reducerii fumatului; adoptarea de screening pentru cancerul de sân, colorectal și de prostată; și îmbunătățiri ale tratamentului, cum ar fi chimioterapiile adjuvante pentru cancerele de colon și de sân [1]. Dar totuși este o problemă seriosă fiind a doua cauză de deces na nivel mondial, mai mult cancerul se dovedește adesea a fi de nevindicat datorită dezvoltării rezistenței la medicament [2]. În 1978, medicamentul - cisplatina a fost aprobat pentru prima dată ca agent antineoplazic și rămâne până în zilele de astăzi utilizat în terapie importantă și eficientă pentru tratamentul diferitelor tipuri de cancer, inclusiv: vezică, sân, col uterin, esofag, cap și gât, ovarian, prostată, plămâni cu celule mici și non-mici, stomac, cancere testiculare, limfoame Hodgkin și non-Hodgkin, melanom, mezoteliom, mielom multiplu, neuroblastom și sarcoame. În ciuda potențialului său larg anticancerigen, utilizarea sa clinică este limitată din cauza toxicitățile renale [3]. Deci, există o necisitate constantă de compuși chimioterapeutici noi cu activitate antitumorală înaltă și toxicitate scăzută.

Infecțiile microbiene sunt considerate amenințări globale la adresa sănătății publice, cauzând o cantitate semnificativă de mortalitate [4]. Deși aceste infecții pot fi provenite din diverși viruși, ciuperci și paraziți, bacteriile sunt cele mai frecvente organisme care dau naștere la boli infecțioase [5]. Infecțiile bacteriene multi-rezistente se numără printre principalele cauze de deces, alături de afecțiunile cardiovasculare și cancerul [6]. Tuberculoza, o boală infecțioasă cauzată de Mycobacterium tuberculosis, este nu numai extrem de contagioasă, ci și principalul motiv de deces dintr-o singură infecție [7]. Pe lângă acestea, numărul infecțiilor fungice a crescut dramatic, în special în rândul pacienților imunocompromiși cu istoric de chimioterapie canceroasă sau diagnosticați de SIDA [8]. Principalul obstacol pentru controlul bolilor infecțioase prin chimioterapie este numărul limitat de medicamente eficiente împotriva creșterii rezistenței antimicrobiene la medicamentele actuale [9]. Prin urmare din cauza creșterii rezistenței microorganizmelor patogene la medicamente, este nevoie de proiectarea, sinteza de noi molecule pentru a ține sub control infecțiile microbiene.

Chimia coordinativă se dezvoltă deja demult, începând din 1798 cu descoperirea clorurii de hexaaminecobalt(III) de către Tasser. Această descoperire este adevăratul început al dezvoltării chimiei coordinative, deoarece existența $[Co(NH_3)_6]Cl_3$ cu proprietăți deosebite a

trezit un mare interes în acesta și în sisteme similare. În ciuda faptului că descoperirea lui Tassar a fost întâmplătoare, înțelegerea lui că a găsit ceva nou și diferit de cel cunoscut anterior a confirmat abilitățile sale de cercetător [10].

Chimia coordinativă este una din cele mai importante ramuri după care în zilele de astăzi se dezvoltă chimia anorganică. Chimia coordinativă deasemanea este semnificativ legată cu chimia organică, bio- și geochimie, joacă un rol important în tehnologia chimică [11]. Combinații coordinative sunt molecule care prezintă unul sau mai mulți centri metalici care sunt legați de liganzi (atomi, ioni sau molecule organice care donează electroni metalului) formând legături coordinative (covalente).

Metalele joacă multe roluri diferite în lumea biologică, fie prin participarea lor la procesele biologice esențiale, ca constituenți toxici ai mediului nostru, fie ca agenți diagnostici și terapeutici indispensabili în medicina umană [12]. Doar un număr limitat de ioni metalici sunt esențiali pentru majoritatea organismelor vii [13], iar această scurtă introducere începe prin a ilustra importanța biologică a metalelor, nu numai în procesele vitale precum metabolismul intermediar, transferul de electroni, respirația și fotosinteza, dar și în neurotransmisie, semnalizare celulară, apoptoză și fertilizare. Ionii metalici sunt componente integrante ale numeroaselor enzime și proteine, ionii metalici sunt vitali pentru multe funcții neurologice și sunt implicați în mai multe tulburări neurologice [14].

În continuare este ilustrat ***Tabelul Biologic*** al elementelor indicând elementele esențiale pentru majoritatea formelor de viață, sunt hașurate cu verde, cu excepția cromului (Cr), care este hașurat în albastru, și elementele esențiale care sunt mai restrânse pentru unele forme de viață sunt hașurate cu roșu.

1																	18
H	2											13	14	15	16	17	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La*	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac*															

Cromul este un exemplu al importanței speciației chimice în biologie: complecșii de crom(III) sunt cei care au funcții benefice și toxicitate redusă, în timp ce Cr(VI), cromat, este un cancerigen uman.

Dintre cei șase ioni de metal în urmă esențiali, Zn are constante de legare a liganzilor intermediare între cele ale Mg^{2+} și Ca^{2+}. Manganul, fierul, cobaltul, cuprul și molibdenul au toate legături mult mai puternice de liganzii organici și, prin urmare, sunt slab mobili. În plus, au acces la cel puțin două stări de oxidare și, prin urmare, pot participa la transferul de electroni și la

cataliza redox, în timp ce zincul are acces doar la starea Zn^{2+}. Manganul poate apărea în sistemele biologice în trei stări de oxidare, Mn(II), Mn(III) și Mn(IV). La om, manganul este esențial pentru dezvoltare, metabolism și sistemul antioxidant prin implicarea sa într-o serie de enzime, inclusiv arginaza [12]. Un om de 70 kg conține aproximativ 5 g Fe, 2 g Zn, 100 mg Cu, 12–20 mg Mn, 5 mg Mo și 2 mg Cr și Co [13].

Pentru teza dată, conform Tabelului Biologic al elementelor, din seria metalelor 3*d*, pentru obținerea combinațiilor coordinative au fost alese următoare metale: Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) și Zn(II), cu scopul obținerii compușilor cu toxicitate mai redusă și pentru metabolizarea mai ușoară în organizm ai acestora.

De-a lungul mai multor decenii, și pâpă în zilele de azi, derivații tiosemicarbazonelor, având formula generală $R^1R^2C{=}N{-}NH{-}C(=S){-}NR^3R^4$, reprezintă o categorie de interes de compuși organici datorită proprietăților lor variabile ale donorului, diversității structurale, sintezei lor diverse și aplicațiilor biologice, medicinale și farmaceutice [15]. Încă din anii 1950 au fost utilizați ca potențiali agenți antituberculoși [16]. Ei posedă spectru larg de proprietăți biologice: antioxidante [17], antibacteriene [18], [19], antifungice [20], [21], antidiabetice[22], antiproliferative [23], antivirale [24], [25], antitumorale [26], anticancerigene [27]–[29] [23] și activități antiinflamatorii [24]. Tiosemicarbazona 3-aminopiridin-2-carboxaldehidei (Triapină) este o substanță studiată pe larg în chimioterapia cancerului [30]–[36]. Pe lângă proprietăți biologice derivații tiosemicarbazonelor sunt utilizați ca materiale senzoriale în diferite metode analitice, inclusiv colorimetrie, fluorimetrie, potențiometrie și voltametrie, pentru detectarea diferiților ioni [37].

În mod surprinzător, coordinarea tiosemicarbazonelor cu ionii metalici s-a dovedit benefică în ceea ce privește îmbunătățirea activității și scăderea considerabilă a efectelor secundare ale liganzilor [25]. Deoarece ionii metalici joacă un rol important în procesele celulare, o perturbare a homeostaziei lor naturale are un impact critic asupra unei celule[38].

4-Aminobenzoat de etil este un medicament anestezic [39], posedă gruparea amina (-NH^2) ce poate fi crescută (funcționalizată) în izotiocianat→tiosemicarbazid→tiosemicarbazonă aldehidei salicilice/2-formilpiridinei apoi coordinarea acestora la metale 3d pentru obținerea compușilor noi cu potențial biologic activ.

Scopul lucrări: sinteza, caracterizarea și cercetarea proprietăților biologice ale combinațiilor coordinative cu unele biometale în baza tiosemicarbazonelor 4-aminobenzoatului de etil.

Obiectivele cercetării:

- sinteza 4-(*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora;
- sinteza combinațiilor coordinative ale Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) în baza tiosemicarbazonelor obținute;
- determinarea compoziției și structurii compușilor sintetizați cu ajutorul spectroscopiei IR, spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, analizei elementelor și analizei cu raze X pe monocristal;
- cercetarea proprietăților antioxidantive, antibacteriene, antifungice și antitumorale.

Ipoteza de cercetarea presupune sinteza combinațiilor coordinative ale unor biometale cu liganzii de tip tiosemicarbazonie în baza funcționalizări 4-aminobenzoatului de etil și derivaților lui în calitate de principiu activ, care va avea rol de ingredient chee la îmbunătățirea activităților biologice. Compuși coordinativi vor spori: permiabilitatea celulară, capacitatea antioxidantivă, acțiunea antimicrobiană-antifungică și potențialul antitumoral.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese

Metodologia de cercetare presupune sinteza combinațiilor complexe și a liganzilor organici de tip: tiosemicarbazone în baza *4*-aminobenzoatului de etil prin metode cunoscute cu unele îmbunătățiri. Pentru sinteza tiosemicarbazonelor în baza *4*-aminobenzoatului de etil și derivaților lui au fost aplicate metode precum: sinteza organică, purificarea și recristalizarea din solvenți organici; separerea solvenților din probe de cercetare prin evaporare, distilare; iar pentru determinarea purități substanțelor organice a fost aplicată metoda cromatografiei în strat subțiere și pe coloană. Toți compușii sintetizați au fost analizați cu ajutorul spectroscopei FTIR. Investigarea formelor structurale tautomere în soluție a fost utilizată spectroscopia de rezonanță nucleară ^{1}H și ^{13}C-RMN precum și tehnicile DEPT-135, etc (Institutul de Chimie). Pentru confirmarea structurilor cristaline a unor compuși cristalini (monocristale) a fost aplicată difracția razelor X în monocristal, efectuată la Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni", Iași, România. Pentru unii compușii studiați a fost efectuată analiza elementală cu ajutorul analizatorului „PERKIN ELMER 2400" în laboratorul BioCIS la Chatenay-Malabry, Franța. Activitatea antimicrobiană și antifungică a fost efectuată în Laboratorul de Microbiologie al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică. Proprietățile anticancer a fost efectuate în cadrul Laboratorul de Biochimie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu". Proprietățile antioxidative a fost efectuate în cadrul Laboratorului de Sistematică și Filogenie Moleculară, Centrul de Cercetare a Invaziilor Biologice al Institutului de Zoologie.

Noutatea și originalitatea științifică

În premieră au fost obținute 15 tiosemicarbazone funcționalizate cu fragmentul 4-aminobenzoat de etil și stabilite condițiile optimale de sinteză pentru obținerea a 33 de combinații coordinative noi ale Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) cu randamente înalte. Pentru 14 compuși au fost obținute monocristale care au fost cercetate cu ajutorul analizei cu raze X pe monocristal. Studiul structural a demonstrat că liganzii derivații de la 2-formilpiridină sunt tridentați și coordinează la ionii de metale prin intermediul atomilor de azot piridinic, azometinic și de sulf tionic, formând două metalocicluri din 5 atomi. Au fost cercetate o serie de combinații coordinative asupra potențialului: antioxidativ, antimicrobian, antifungic și anticancer. A fost brevetată o substanță organică de tip tiosemicarbazonă HL^1 care manifestă un potențial aplicativ sporit, datorită proprietăților inhibitori ai proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei umane mieloide cu activitate citostatică înaltă.

Problema științifică care a fost soluționată constă în determinarea condițiilor optime de sinteză a unui șir de compuși coordinativi în baza unor biometale cu diferite tiosemicarbazone funcționalizate care conțin fragmentul 4-aminobenzoat de etil. A fost efectuat *screening-ul* activităţilor antimicrobiene, antifungice, anticancer și antioxidativ în dependență de următorii factori: natura atomului central din cadrul compusului coordinativ; restul acid; poziția grupei esterice din inelul aromatic din compoziția tiosemicarbazonelor; componenta carbonilică.

Valoarea aplicativă

Cele mai pronunțate proprietăți antioxidante dintre combinații coordinative le posedă complecșii pe bază de nichel. Cele mai bune rezultate ale activității antibacteriene au fost înregistrate asupra *Staphylococcus aureus, Candida krusei,* de către complecșii de cupru(II). Au fost cercetate proprietăți anticancer pe celule HL-60 ale leucemiei umane mieloide. Unele tiosemicarbazone după activitatea anticancerigenă, sunt de trei ori mai efective decât doxorubicina, utilizată în medicină și de 250 de ori mai active ca *cis*-platina.

Implementarea rezultatelor științifice

A fost brevetat un compus organic de tip tiosemicarbazonă (**HL^1**) care manifestă un potențial aplicativ sporit, datorită concetrației semimaximale de inhibiție de ordinul $1 \cdot 10^{-7}$ mol/L la inhibarea creșteri celulelor de cancer HL-60.

Publicații la tema tezei

În cadrul tema tezei de doctorat au fost publicate: **5** articole în reviste recenzate naționale și **unul** în revistă de culegeri naționale și **13** rezumate ale comunicărilor la diferite manifestări științifice naționale și internaționale; a fost obținut **un** brevet de invenție.

Volumul și structura lucrării

Materialul tezei este expus pe 205 pagini, inclusiv 71 figuri și 13 tabele. Lucrarea este structurată în 4 capitole, introducere, rezumatul tezei în 3 limbi, lista abrevierilor, sinteza literaturii de specialitate, 3 capitole de bază, concluzii generale și recomandări, 163 referințe bibliografice, declarația privind asumarea răspunderii și CV-candidatului.

Sumarul capitolelor tezei, cu axarea pe investigațiile efectuate și necesitatea acestora pentru atingerea scopului și a obiectivelor cercetării (fără a descrie rezultatele obținute).

1. COMBINAȚII COORDINATIVE ALE UNOR BIOMETALE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR. Capitolul 1. este structurat în cinci subcapitole în care este descris studiul literaturii din domeniu, studiul bibliografic include 120 de lucrări științifice, în care sunt descrise metode de sinteză a precursorilor pentru obținerea tiosemicarbazonelor, și anume sinteza 4-aminobenzoatului de etil și utilizarea acestuia în medicină, lipofilitatea și metabolizarea acestui în organism. Diferite metode de sinteză a 4-izotiocianatobenzoatului de etil, tiosemicarbazidelor și a tiosemicarbazonelor. Sunt descrise diferite medicamente ce conțin scheletul tiosemicarbazonic. Sunt descrise sinteze și proprietățile biologice a combinațiilor coordinative ale metalelor 3*d*: Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) cu tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora. Unde se relatează despre coordinarea tridentată a tiosemicarbazonelor. De asemenea este descris cum diferiți substituenți în poziția N^1 și N^4 influențează la activitatea biologică a acestora, cum are loc legarea tiosemicarbazonei cu ADN. De ce este benefică coordinarea tiosemicarbazonelor la metale 3d. Conform studiului literaturii de specialitate, controlul în Baza de Date Cristalografice Cambridge și Scifinder tiosemicarbazone cu derivații ai 2-formilpiridinei sau a aldehidei salicilice în baza 4-aminobenzoatului de etil și combinații coordinative ai acestora nu sunt descriși în literatura de specialitate până în prezent. Și deci prezintă interes sinteza și studiul proprietăților anti proliferative ai acestora.

2. METODE DE SINTEZĂ ȘI CERCETARE ALE COMBINAȚIILOR COORDINATIVE CU UNELE BIOMETALE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR 4-AMINOBENZOATULUI DE ETIL. Capitolul 2. este compus din șase subcapitole. În care este descris detailat metode de sinteza a cincisprezece tiosemicarbazone noi (**HL^1-HL^{15}**): (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor derivaților 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora, (o/m)-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și derivaților acestora, (acetat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și 2-acetilpiridinei, În subcapitolul 2.4 sunt descrise metode de sinteza a 33 combinații coordinative ai metalelor 3*d*: Mn(II), Fe(III), Co(III), Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu tiosemicarbazone (HL^1 – HL^{15}). Apoi sunt descrise detailat metode de cercetare utilizate, metode chimice și fizico-chimice: spectroscopia de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) ^{1}H și ^{13}C, spectroscopia FTIR, studiul difracției cu raze X pe monocristal, analiza titrimetrică a Cu(II), Mn(II), Co(III), Zn(II) Ni(II) și Fe(III), analiza conductometriei în soluție, determinarea punctului de topire, analiza elementală; metode biologice: studiul activități antioxidante cu ajutorul metodei metoda spectrofotometrice ABTS. Studiul activități antimicrobiene cu ajutorul metodei diluțiilor succesive unde în calitate ce cultură de referință în experimentul „*in vitro*” au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* (*S.aureus* G+), *Bacillus cereus* (*B. cereus* G+), *Escherihia coli* (E.coli G-) și *Acinetobacter baumannii* (*Ac. baumannii* G-). Studiul activității antifungice fost cercetat „*in vitro*” pe tulpini de laborator *Candida albicans* și *Candida krusei*. Sunt descrise metode experimentale „*in vitro*” efectuate pe celule de cancer cervical (HeLa), celule de cancer pancreatic (BxPC-3), celule de cancer muscular (TC-1), celulele leucemiei umane mieloide HL-60 și celule normale epiteliale renale de câine MDCK.

3. ANALIZA FIZICO-CHIMICĂ A COMBINAȚIILOR COORDINATIVE ÎN BAZA UNOR BIOMETALE CU TIOSEMICARBAZONE ALE 4-AMINOBENZOATULUI DE ETIL. Capitolul 3. este format din patru subcapitole care include caracterizările și discuțiile datelor obținute a cercetărilor structurale a compușilor sintetizați. Sunt descrise spectrele ^{1}H, ^{13}C, (DEPT-135) RMN unde la majoritatea tiosemicarbazonelor sintetizate (HL^1-HL^{15}), în solvent DMSO deuterat se observă două forme tautomere tion și tiol. Sunt descifrate spectrele unde sunt prezente doar picurile caracteristice compușilor obținuți ceea ce confirmă structura și puritatea acestora. Spectrele IR a combinațiilor coordinative sunt suprapuse cu spectrele tiosemicarbazonelor unde au fost observate apariția, dispariția, deplasarea unor benzi de absorbție din domeniul FTIR în urma coordinării tiosemicarbazonelor, datele acestora sunt descrise în tabele, spectrele sunt date în anexe. Datelor obținute confirmă coordinarea tridentată a

tiosemicarbazonelor. La recristalizarea din soluție etanolică a compușilor sintetizați a fost posibilă obținerea de monocristale în cazul a 3 precursori, 9 tiosemicarbazone și 2 combinații coordinative. La care a fost efectuat studiul difracție de raze X pe monocristal. Molecule organice sunt practic planare cu excepția radicalelor de etil și benzil, au fost observate diferite configurații la gruparea azometinică a tiosemicarbazonelor: trans și cis. Datele cristalografice a combinațiilor coordinative confirmă coordinarea tridentată a tiosemicarbazonelor.

4. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE ALE COMBINAȚIILOR COORDINATIVE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR HL^1-HL^{15}. Capitolul 4. conține patru subcapitole în cere se descrie datele obținute în urma cercetărilor biologice și discuțiile pe baza acestora. La 15 tiosemicarbazone (HL^1-HL^{15}) și 33 combinații coordinative în baza acestora (C1-C33), sunt descrise și discutate datele cercetărilor proprietăților antioxidante, antibacteriene și antifungice. Este cercetată relația structură activitate și anume ce influență diferitor substituenți în poziția N^1 a tiosemicarbazonelor așa ca 2-formilpiridina, 2-acetilpiridina, 2-benzoilpiridina, 2-formilchinolina, aldehida salicilică, *orto*-vanilina, 2-hidroxi-1-naftaldehidei, aldehida 3-bromosalicilică, aldehida 3,5-dibromosalicilică. De asemenea este cercetată influență diferitor substituenți în poziția N^4 a tiosemicarbazonelor și anume substituția în inelului benzenic *para, meta, orto* -benzoat de etil, și pentru influența însăși a inelului benzenic, acesta este înlocuit cu gruparea -CH_2- deci substituentul - acetat de etil. La combinații coordinative este cercetată influența anionului așa ca Cl^-, Br^-, NO_3^-, CH_3COO^-, ClO_4^-, și influența atomului central Cu(II), Mn(II), Fe(III), Co(III), Ni(II), și Zn(II).

Pentru cercetarea studiului proprietăților anticancer au fost alese combinații coordinative care posedă cele mai bune proprietăți antioxidante, antibacteriene, antifungice și anume combinații coordinative a Cu(II) în baza ligandului (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (C1-C5), pentru cercetarea relației structură activitate a fost aleasă o combinație coordinativă Cu(II) în baza ligandului (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona aldehidei salicilice (C23).

1. COMBINAȚII COORDINATIVE ALE UNOR BIOMETALE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR

1.1 Metode de sinteză a precursorilor pentru obținerea tiosemicarbazonelor

Obținere și utilizarea 4-aminobenzoatului de etil.

Pentru prima dată, în 1898, Heinrich Franz Peter Limpriht a obținut anestezina și novocaina. Anestezina (sau benzocaina) – denumire farmacologică, denumire după IUPAC **4-aminobenzoat de etil (1)** se obține conform schemei de mai jos, unde materialul de pornire este toluenul:

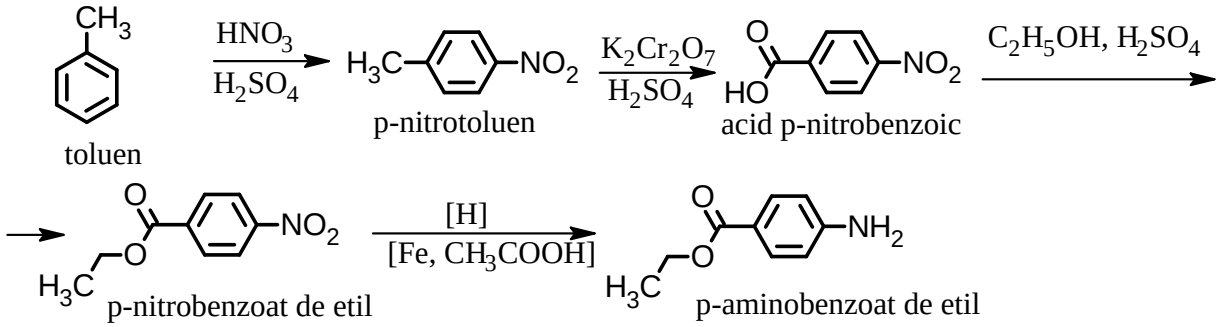


Figura 1.1. Schema de sinteză a 4-aminobenzoatului de etil

Proprietățile fizice. Este o pulbere cristalină albă, fără miros, are gust ușor amar; provoacă o senzație de amorțeală pe limbă, 1 g de benzocaină este solubil în 2500 mL apă, 5 mL etanol, 4 mL eter, 2 mL cloroform, în uleiuri grase (de la 30 până la 50 mL), greu solubil în acid clorhidric diluat [40].

Proprietățile farmacologice. Benzocaina este un anestezic local, folosit pentru ameliorarea temporară a durerii și mâncărimii asociate cu arsuri minore, arsuri solare, zgârieturi și mușcături de insecte sau iritații minore ale pielii.

Benzocaina conține grupare esterică, este un anestezic local care acționează prin prevenirea transmiterii impulsurilor de-a lungul fibrelor nervoase și la terminațiile nervoase. Benzocaina a fost folosită pentru prima dată pentru anestezia locală în stomatologie [41].

Benzocaina este indicată pentru anestezia locală în stomatologie, traumatisme minore și ca pregătire pentru anestezia infiltrativă. Produsele cu benzocaină sunt indicate pentru anestezia locală într-o mare varietate de afecțiuni, inclusiv iritația pielii, durerile bucale și hemoroizii [42].

Farmacodinamica. Benzocaina este indicată pentru utilizare ca anestezic topic. Are o durată de acțiune de aproximativ 10 minute și o gamă terapeutică largă [43]. Pacienţii trebuie sfătuiţi cu privire la riscurile de metahemoglobinemie [39], [44]–[46].

Mecanizmul de acțiune. Benzocaina difuzează în celulele nervoase, unde se leagă de canalele de sodiu, împiedicând deschiderea canalelor și blocând fluxul de ioni de sodiu [41], [47]. Celulele nervoase care nu pot permite sodiului să intre în celule nu pot depolariza și conduce impulsurile nervoase [47].

Metabolism: 4-aminobenzoat de etil suferă hidroliză esterică cu formarea acidului 4-aminobenzoic, apoi are loc reacția de acetilare cu formarea *N*-(4-acetilfenil)acetamidei. De asemenea la p-aminobenzoat de etil poare avea loc reacția de N-hidroxilare cu formarea 4-(hidroxiamino)benzoat de etil [47].

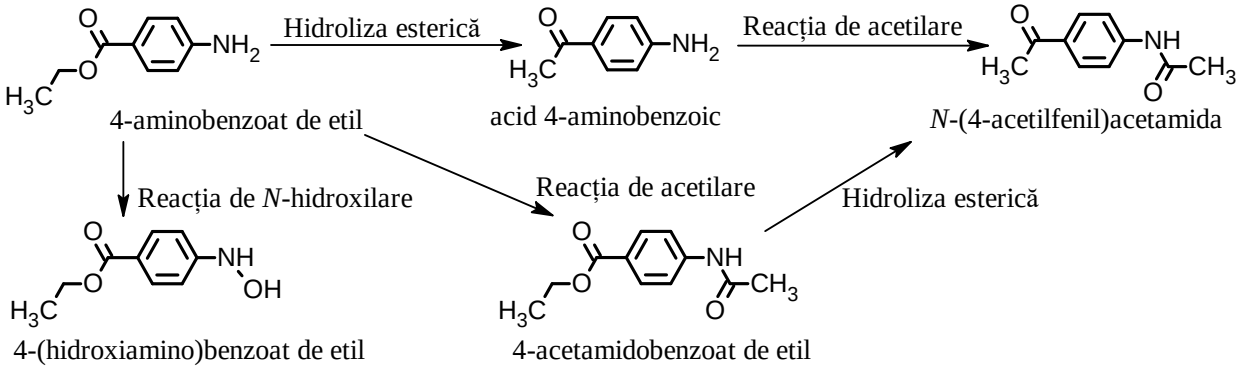
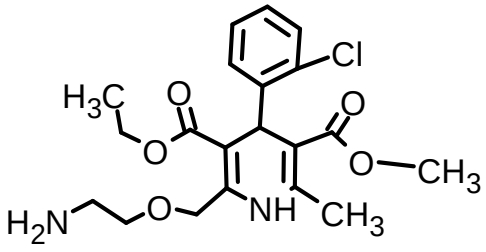


Figura 1.2. Schema de metabolizare a 4-aminobenzoatului de etil în organismul uman

Medicamentele cu logP<0 sunt hidrofile. Conform regulii de cinci Lipinski, compușii cu lipofilitate moderată (logP între 0 și 3) sunt optimi pentru administrare orală, datorită unui echilibru bun de solubilitate și permeabilitate. Nouăzeci la sută dintre medicamentele comercializate au o valoare logP în intervalul 0-5. În schimb, compușii foarte lipofili (logP>5) tind să se acumuleze în zonele lipoidale ale țesuturilor. LogP pentru 4-aminobenzoat de etil este de 2,2 deci posedă un echilibru bun de solubilitate și permeabilitate [48].

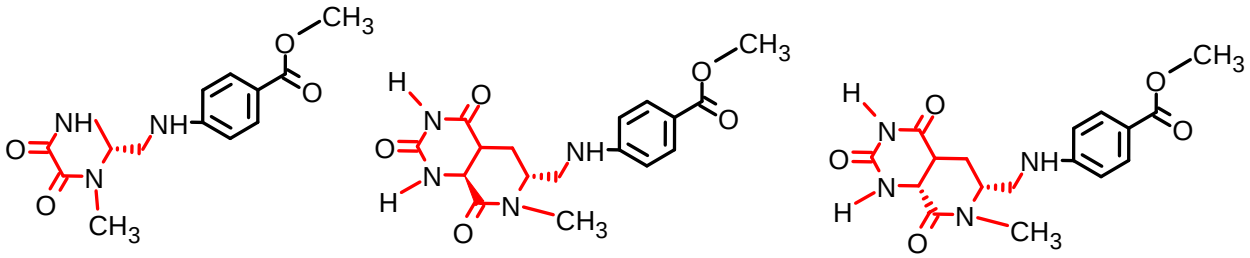
Sunt medicamente ce conțin în componența sa structurală fragmente din anestezină de exemplu *amlodipina* (comercial Norvasc) este un medicament folosit în tratamentul hipertensiunii arteriale și a bolii arteriale coronariene (cardiopatie ischemică) [49].



Amlopidina

Figura 1.3. Formula structurală Amlopidinei®

În natură există deasemenea compuși ce conțin în sceletul său fragmente din anestezină de exemplu *Orychophragines* A−C (1−3), trei alcaloizi cu schelet de 2,4-dioxohexahidro-1,3,5-triazin fuzionat cu 2-piperazinonă, ce au fost izolați din semințele de Orychophragmus violaceus.



1 2 3

Figura 1.4 Structuri ale oricofraginelor A−C (1−3)

Formulele structurale ale **A−C (1−3)** au fost stabilite pe baza analizei spectroscopice și a analizei cristalografice cu raze X. Oricofraginele A (1) au prezentat o citotoxicitate remarcabilă împotriva celulelor HepG2, A549, Hela și HCT-116 cu valori IC_{50} de 7,73, 10,79, 11,91 și, respectiv, 9,93 μM. Oricofraginele C (3) au prezentat o activitate moderată de protecție împotriva radiațiilor 60Co γ în celulele HUVEC. A fost propusă o cale biosintetică plauzibilă pentru 1-3 [49].

Metode de sinteză a 4-izotiocianatobenzoatului de etil:

În literatură sunt cunoscute mai multe metode de sinteză a 4-izotiocianatobenzoatului de etil [50] ilustrate în (Figura 1.5).

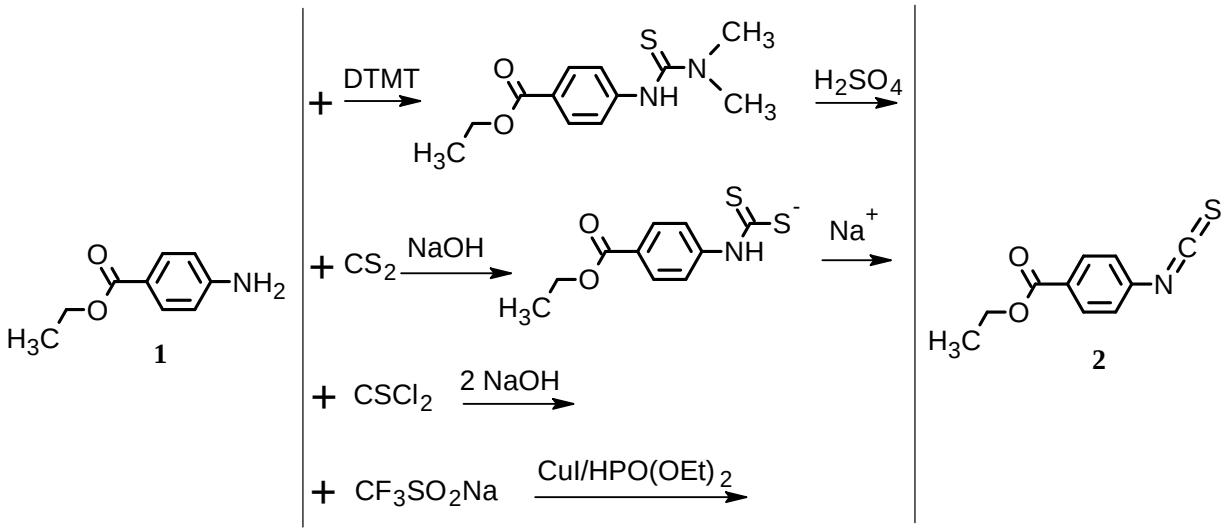


Figura 1.5. Metode de sinteză a 4-izotiocianatobenzoatului de etil

Metoda a I-a elaborată de către dl profesor universitar Barbă N., și colaboratorii presupune obținerea 4-izotiocianatobenzoatului de etil **(2)**, cu utilizarea disulfurii de tetrametiltiuram (DTMT) care este un reactiv accesibil din punct de vedere econimic, cu toxicitate scăzută, în *două etape*. 4-(Dimetilcarbamotioil)aminobenzoatul de etil se obține în

urma reacției dintre 4-aminobenzoat de etil **(1)** și DTMT în raport molar de 1:1 la încălzire de 90-95 °C în N,N-dimetilformamidă (DMF). Apoi compusul obținut este supus degradării termice (la încălzire cu acizi minerali concentrați în raport molar de 1:1 în 1,4-dioxan absolut) formând 4-izotiocianatobenzoatul de etil **(3)** care se extrage în stratul organic [51].

Metoda a doua constă în reacția dintre amina **1** și CS_2 în soluție de tetrahidrofuran (THF) și NaOH la 0-5 °C, apoi se ridică temperatura treptat până la tempetatura camerei, apoi amestecul se refluxează 18 ore și se răcește. Se adaugă Boc_2O (di-tert-butil dicarbonat) și DMAP (4-dimetilaminopiridia) dizolvate în THF, amestecul se agita timp de 60 min la temperatura camerei. În continuare la soluție se adaugă HCl de 1 N, și se extrage cu eter dietilic. Apoi are loc regenerarea solventului prin distilare și purificarea izotiocianatului **3** prin coloana cromatografică (silica gel, hexan/etilacetat, 5/1) [52].

Metoda a treia constă în: adăugarea tiofosgenului ($CSCl_2$) la amestecul format din amina **1** și trietilamină în THF la 0-5 °C, după care amestecul reactant se lasă la temperatura camerei timp de 12 ore. Apoi se adaugă apa și din amestecul obținut se efectuează extragere cu eter dietilic. Se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană (hexan/etilacetat = 30/1) se obține 4-izotiocianatobenzoat de etil sub forma unui solid galben, p.t. 38-40 °C, 99 % [53].

Metodele tradiționale de sinteză a izotiocianatului implică utilizarea de disulfurii de carbon (CS_2) sau tiofosgen ($CSCl_2$), reactivi care sunt foarte toxici.

A patra metodă constă în utilizarea reagentului Langlois (F_3CSO_2Na). Reagentul Langlois (F_3CSO_2Na) în reacție cu amine formează fluorura de tiocarbonil pentru izotiocianarea aminei primare în prezența iodurii de cupru(I) (catalizatorul de cupru joacă rol în deoxigenarea și deflorurare) și a dietil fosfonatului. Utilizarea reagentului F_3CSO_2Na este mai rentabilă deoarece este mai ieftin și stabil ca reactiv pentru obținerea izotiocianatilor atât a aminelor alifatice cât și a celor aromatice. Izotiocianarea aminei **1**, utilizând reactivul Langlois în prezența catalizatorului de iodură de cupru(I) 5 mol/L% și a dietil fosfonatului are loc la 110 °C, în toluen, obținându-se izotiocianatul **3** cu un randament de 85 % [54].

1.2 Tiosemicarbazone, metode de sinteză și utilizare

Metode de sinteză

Tiosemicaarbazidele se obțin în urma reacției dintre izotiocianat și hidrat de hidrazină: 4-(Hidrazincarbotioamido)benzoatului de etil **(3)** se obține la picurarea soluției de izotiocianat **2** la exces de hidrat de hidrazină în 1,4-dioxan absolut [55].

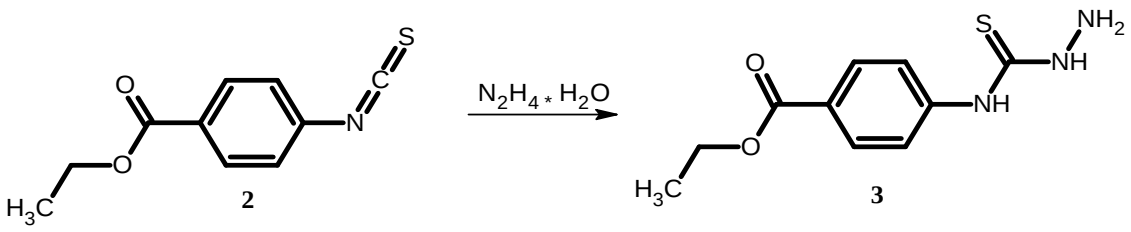


Figura 1.6. Sinteza tiosemicarbazidei (3) în baza 4-izotiocianatobenzoatul de etil

Tiosemicarbazonele în baza 4-aminobenzoatului de etil cu derivații ai 2-formilpiridinei sau a aldehidei salicilice și compușii coordinativi ai acestora nu sunt descriși în literatură până în prezent. Și deci prezintă interes sinteza, și cercetarea proprietăților antitumorale a acestora. În continuare sunt date câteva exemple de tiosemicarbazone N^4 substituite, pentru a studia sinteza acestora și proprietățile biologice, pentru a face corelația cu tiosemicarbazida **3**.

Sunt cunoscute mai multe metode de obținere a tiosemicarbazonelor. Metode clasică de obținere a tiosemicarbazonelor este condensarea aldehidelor sau cetonelor cu tiosemicarbazide într-un mediu acid [56]. De exemplu 4-fenil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei se obținute la condesarea 4-fenil-tiosemicarbazidei cu 2-acetilpiridina în etanol, reacția are loc la reflux timp de 3 ore (Figura 1.7) [55].

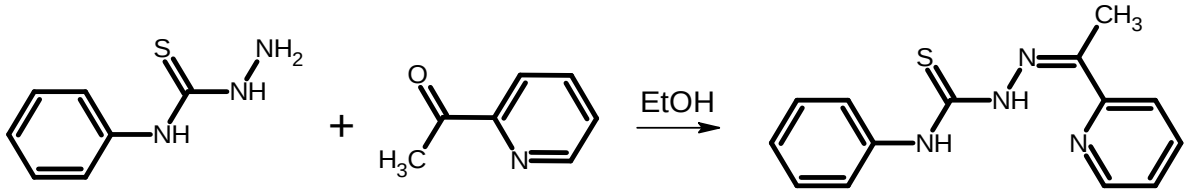


Figura 1.7. Obținerea 4-fenil tiosemicarbazonei (HT^1)

Tiosemicarbazonele mai pot fi obținute în urma reacțiilor dintre hidrazona corespunzătoare cu un izotiocianat, astfel au fost obținuți compușii T^2 și T^3 [57].

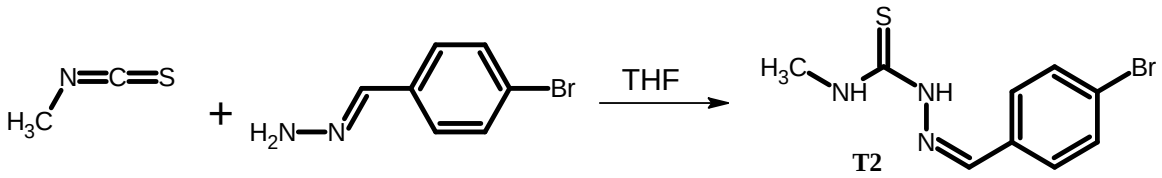
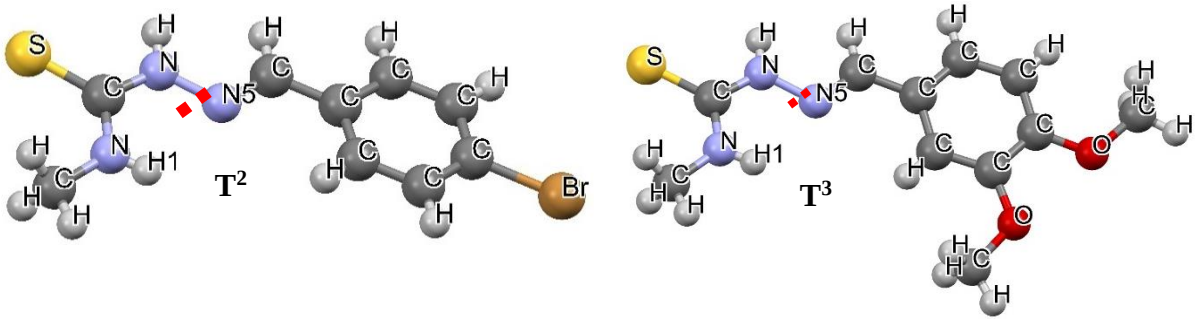


Figura 1.8. Obținerea tiosemicarbazonei T^2, în urma reacție de adiție dintre izotiocianat și hidrazonă

Pentru a confirma calea de sinteză presupusă și structurile moleculare ale compușilor sintetizați au fost efectuate analize cu raze X pentru T^2 și T^3. O vizualizare a acestor conformații poate fi observată în Figura 1.10, unde se observă formarea legăturii de hidrogen între atomul de hidrogen -H^1 atomul de azot azometinic N^5 [57].



CCDC-2058475 CCDC-2058476

Figura 1.9. Structurile moleculare ale T^2 și T^3. Legătura de hidrogen intramoleculară este prezentată prin linie întreruptă

Lungimile legăturilor C2=S3, N4–N5 și N5=C6 de 1,686(4), 1,373(4) și 1,266(5) Å în T2, 1,6896(13), 1,3809(14) și 1,2766(17) Å în T3 [57]. Respectiv, lungimele acestor legături sunt caracteristice și pentru alte molecule organice care conțin scheletul tiosemicarbazonic și confirmă faptul că în stare cristalină predomină forma tautomeră tionă.

Din punct de vedere structural, tiosemicarbazonele pot fi considerate ca derivați de tiouree cu fragment N-imino suplimentar. Foarte recent, s-a evidențiat că această clasă de compuși poate fi mai atractivă decât tioureele în chimia stării solide și în ingineria cristalului, datorită prezenței acestui fragment N-imino suplimentar, care nu numai că joacă un rol cheie în stabilizarea conformației S-cis/S-trans posibile din jurul fragmentului tiouree prin legăturile de hidrogen intramoleculare, dar îmbunătățește și capacitatea de donare a legăturilor de hidrogen a protonilor -NH vecini prin efectul său inductiv. Un alt notabil caracteristică care trebuie evidențiată și poate fi o considerație importantă în timpul aplicațiilor de inginerie cristalină a acestei clase de compuși este existența tautomerismului tiol-tion (Figura 1.10). Deși, tautomerul de tionă a fost observat frecvent în structurile lor în stare solidă [58] [59], dar posibilitatea unui alt tautomer nu poate fi exclusă având în vedere conjugarea extinsă și stabilitatea termodinamică (Figura 1). Diverse studii au arătat că tautomer echilibrul are o dependență puternică de natura solventului și polaritate [60] [61].

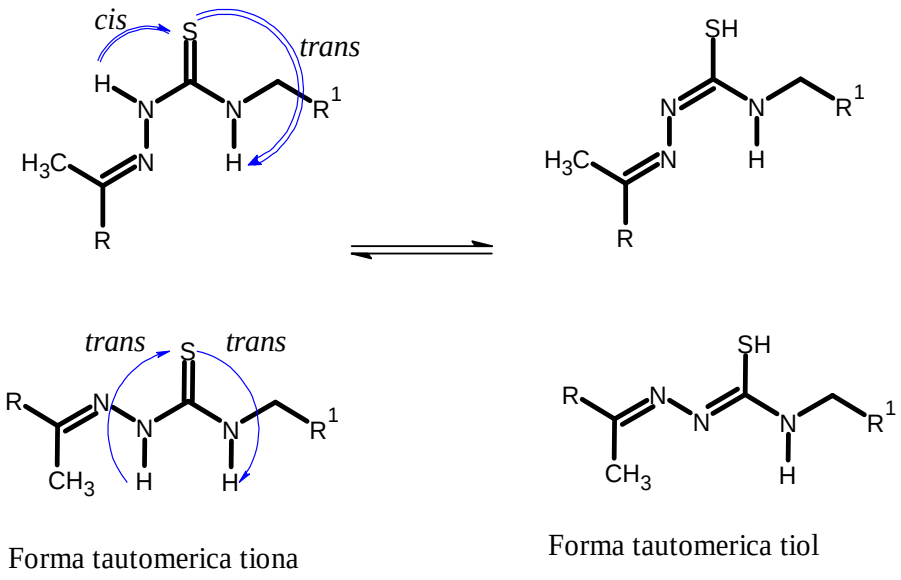


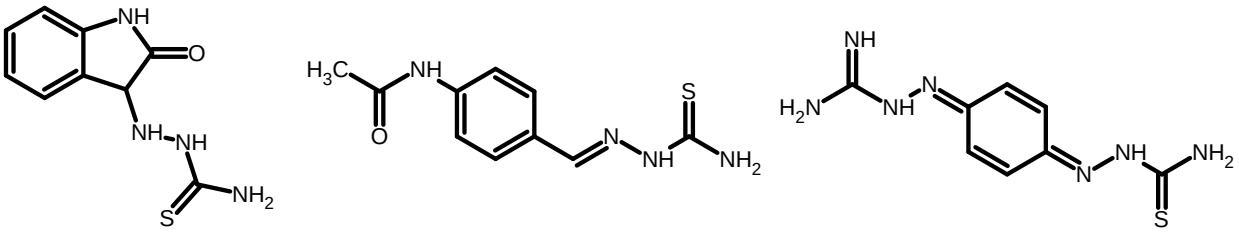
Figura 1.10. Reprezentarea generală a conformaților tautomerice „*tion-tiol*” în structura tiosemicarbazonelor

Prin urmare, prin controlul echilibrelor tautomerice, se poate de reglat nu numai proprietățile cum ar fi intensitatea, culoarea etc. ale soluțiilor, dar se poate avea și unele implicații serioase asupra structurilor în stare solidă, în diferiți solvenți [62].

Utilizarea tiosemicarbazonelor în medicină: scheletul tiosemicarbazonei este integrat în structurile diferitelor molecule valoroase din punct de vedere terapeutic. *Metisazona*, este un medicament antiviral ce inhibă sinteza ARNm și proteine, în special în virusurile variolei și adenovirusurile. Metisazon în calitate de medicament pentru profilaxie a fost utilizat încă din 1965 [63]. *Tioacetazona*, este un antibiotic ce se utilizează oral pentru tratamentul tuberculozei. În zilele de astăzi aproape nu se utilizează din cauza toxicității și a introducerii unor medicamente antituberculoase îmbunătățite, cum ar fi izoniazida.

Medicamentul are o activitate slabă împotriva Mycobacterium tuberculosis și este util doar în prevenirea rezistenței la medicamente mai puternice, cum ar fi izoniazida și rifampicina. Nu este niciodată folosit singur pentru a trata tuberculoza. Nu există niciun avantaj în utilizarea tioacetazonei dacă regimul utilizat conține deja etambutol, dar multe țări din Africa sub-sahariană folosesc încă tioacetazona deoarece este extrem de ieftină. Utilizarea tioacetazonei este în scădere, deoarece poate provoca reacții cutanate severe (uneori fatale) la pacienții HIV pozitivi. Mecanizmul de acțiune a tioacetazonei rămâne necunoscut, deși se crede că inhibă sinteza acidului micolic [64]. *Ambazon* este un medicament cu un puternic efect bacteriostatic. Are efect bacteriostatic împotriva streptococului hemolitic și pneumococului (la o diluție de 1:1000000) și a streptococului verzui (1:8000000), în majoritatea cazurilor împotriva dezvoltarii

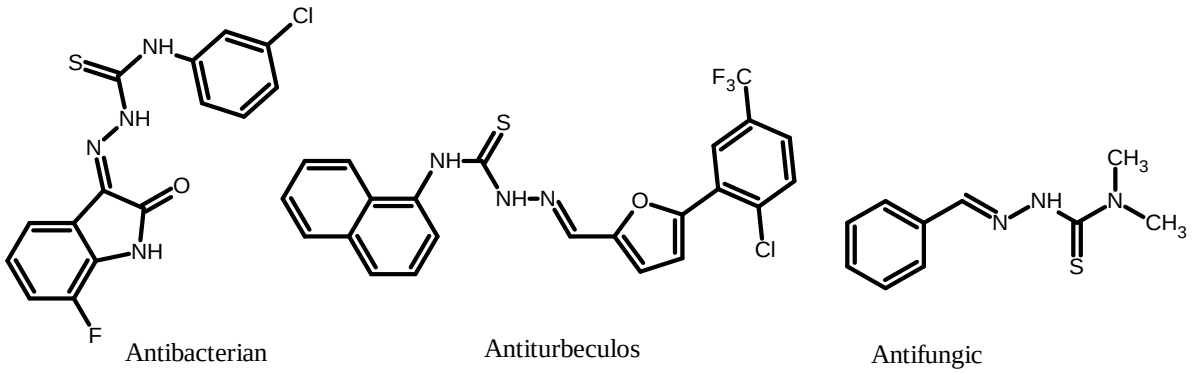
infecțiilor cavității bucale și ale tractului respirator superior. Nu afectează microflora intestinală [65].



Metisazona - antiviral *Tioacetazona* - antiturbeculos *Ambazon* - antibacterian

Figura 1.11. Molecule antiinfecțioase, utilizate comercial, ce posedă scheletul tiosemicarbazonă

Metisazona – antiviral, *Tioacetazona* – antiturbeculos și *Ambazon* – antibacterian (Figura 1.11), sunt câteva exemple de molecule de medicamente antiinfecțioase care posedă scheletul tiosemicarbazonei. Prin urmare, este evident că acest schelet structural are o capacitate absolută de a interfera cu procesele biochimice ale agenților infecțioși. Scheletul tiosemicarbazonelor, -C=N-NH-C(=S)-NH_2, probabil joacă un rol important în această abilitate datorită multor atomi donatori/acceptatori de legături de hidrogen care pot interacționa cu țintele biologice [66]. În consecință, utilizarea acestui grup promițător în timpul proiectării noilor compuși - medicamente antimicrobiene este o abordare rațională frecvent utilizată de cercetători. Zhang şi colab. a raportat isatin-β tiosemicarbazone ca inhibitori eficienți ai bacteriilor Gram-pozitive, în special Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA), având CMI de 0,39 mg/mL pentru (MRSA) clinic [67]. În plus, s-a descoperit că tiosemicarbazonele inhibă creșterea *Mycobacterium tuberculosis* prin inhibarea proteinei tirozin fosfatazei A [68]. Rogolino et al. au sintetizat și identificat noi tiosemicarbazone bioactive ca agenți antifungici [68]. Structurile celor mai activii derivați din lucrările menționate mai sus, sunt prezentate în (Figura 1.12).



Antibacterian Antiturbeculos Antifungic

Figura 1.12. Formula structurală a unor tiosemicarbazone cu proprietăți antimicrobiene

Adăugarea de grupări alchil la structurile potențialilor agenți antimicrobieni este considerată o modificare rațională care duce în general la activități îmbunătățite. Lipofilitatea crescută a compușilor cu aportul de grupări alchil facilitează difuzia acestora prin membranele biologice ale agenților patogeni microbieni [48]. De asemenea, tiosemicarbazonele cu substituenți alchil pe atomii de sulf au fost raportate cu activitățile lor antimicrobiene, împotriva diferitelor bacterii Gram-pozitive și Gram-negative, *Candida spp*. și *Mycobacterium tuberculosis* [69].

Cercetarea clinică anticancer s-a concentrat în principal pe tiosemicarbazone α-N-heterociclice. Deoarece acești compuși sunt chelatori foarte puternici pentru ionii metalici, inclusiv fierul [70]. Deja în 1956, s-a raportat că primul derivat, 2-formilpiridin tiosemicarbazona (FTSC, Figura 1.13) a arătat activitate împotriva leucemiei la șoareci [71].

După studii ample de structură-activitate, cel mai promițător compus, tiosemicarbazona 5-hidroxil-2-formilpiridinei (5-HP, Figura 1.13), a fost testat în studii clinice de fază I și s-a dovedit că posedă activitate anticanceroasă la pacienții cu leucemie. Din pacate, aceste teste au evidențiat, de asemenea, reacții adverse severe (în principal toxicitate gastrointestinală) și inactivare rapidă prin glucoronidare care a condus la retragerea compusului [72].

O optimizare ulterioară a condus la dezvoltarea tiosemicarbazonei 3-aminopiridin-2-carboxaldehide (Triapină, 3-AP, Figura 1.13), un compus care a fost testat între timp în mai mult de 30 de studii clinice de fază I și II. Triapina este un medicament care inhibă activitatea ribonucleotid reductazei, o enzimă esențială pentru sinteza ADN-ului. S-a demonstrat că induce apoptoza în celulele canceroase prin inhibarea furnizării de nucleotide către celulă. De asemenea, triapina inhibă ribonucleotid reductaza și provoacă fragmentarea ADN-ului, ducând la moartea celulelor. Studiile de patologie clinică au arătat că triapina poate inhiba creșterea celulelor canceroase și poate induce apoptoza în unele țesuturi tumorale. Cercetările sugerează, de asemenea, că triapina poate fi utilă ca radiosensibilizant sau chemosensibilizant pentru anumite tipuri de cancer [33], [73]. Similar cu rezultatele obținute cu 5-HP, triapina a arătat o activitate promițătoare împotriva bolilor hematologice, în timp ce cancerele solide s-au dovedit a a fi rezistente. Motivele acestei ineficiențe a monoterapiei Triapine împotriva tumorilor solide nu sunt încă pe deplin înțelese. Explicațiile probabile includ administrarea inadecvată a medicamentului din cauza timpului de înjumătățire plasmatică foarte scurt [74], metabolismului/excreției rapide [75] și/sau dezvoltării rapide a rezistenței la medicamente [76]. În ciuda acestor dezavantaje, tiosemicarbazonele au rămas în centrul interesului.

Astfel, au fost efectuate câteva studii recente de fază I care testează siguranța triapinei în terapia combinată (de exemplu, cu cisplatină [77], citarabină [78], doxorubicină [79], sau radiații

[80]). În plus, există două noi tiosemicarbazone α-N-heterociclice aflate în curs de evaluare clinică.

În decembrie 2015, COTI-2 (dezvoltat de Critical Outcome Technologies Inc., Figura 2.3) [81] a intrat într-un studiu clinic de fază I pentru tratamentul tumorilor maligne ginecologice avansate sau recurente (NCT02433626). Conform informațiilor furnizate de companie, COTI-2 prezintă o activitate anticanceroasă puternică în intervalul nanomolar, în special în liniile celulare mutante.

A doua tiosemicarbazonă testată în prezent este di-2-piridilcetonă 4-ciclohexil-4-metil-3-tiosemicarbazona (DpC, sintetizată de Oncochel Therapeutics, Figura 1.13) [82], care se află în evaluarea clinică de fază I din ianuarie 2016 (NCT02688101) pentru a-i evalua caracteristicile farmacocinetice și doza maximă tolerată la pacienții cu o serie de tumori avansate și rezistente.

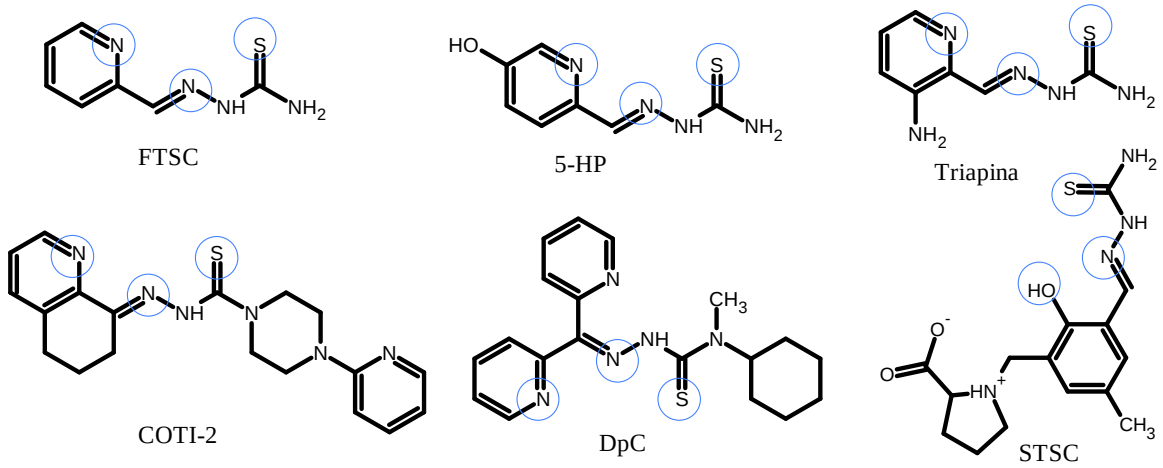


Figura 1.13. Molecule cu proprietăți antitumorale (FTSC, 5-HP, Triapina, COTI-2, DpC, STSC) ce conțin sceletul tiosemicarbazonic

Pe baza acestor evoluții recente promițătoare, elucidarea mecanismelor care stau la baza activității (biologice) a diferitelor tiosemicarbazone anticanceroase este de mare interes. Datele privind interacțiunea tiosemicarbazonelor (α-N-heterociclice) cu fierul, sugerează conecsiunea proprietăților chimice cu cunoștințele actuale despre moduri de acțiune biologice. Spre deosebire de mai multe medicamente, cum ar fi deferioxamina (DFO), care sunt utilizate pentru tratamentul supraîncărcării cu fier și chelați selectiv fierul (III), tiosemicarbazonele α-N-heterociclice formează de obicei complexe stabile atât cu fierul (II) cât și cu fierul (III) și, prin urmare, sunt capabili să efectueze ciclul redox între aceste două stări de oxidare în condiții fiziologice. Tiosemicarbazonele nu sunt chelatori de fier „simpli” (doar îndepărtarea fierului din circulație sau din celule), dar, în contrast, trebuie considerate mai degrabă medicamente care interacționează cu fierul, care afectează diverse căi biologice cu un mod de acțiune complex. Pe baza afinității largi de metal, cel puțin pentru unii derivați de tiosemicarbazone, alți ioni metalici

relevanți din punct de vedere biologic (în special cupru(II) și zinc(II)) au fost asociați cu mecanismul lor de acțiune [83].

În general, tiosemicarbazonele se coordonează cu ionii metalici printr-un mod de legare bidentat printr-un set de atimi donori neutru de azot, sulf (N,S) sau anionic (N,S–). Cu toate acestea, complexele metalice cu stabilitate mult mai mare pot fi formate atunci când se introduce o funcționalitate suplimentară de coordonare în moleculă, ca în cazul tiosemicarbazonelor α-N-heterociclice (conținând de obicei un fragment piridin-2-il) rezultând un set donor de atomi (N,N,S), precum și tiosemicarbazona salicilaldehidei (STSC) ce conține un set donor de atomi (O,N,S) [83], [84] (Figura 1.13, unde atomii donori sunt încercuiți).

1.3 Sinteza combinațiilor coordinative ale metalelor 3*d*: Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) cu tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora cu proprietăți biologice

Literatura de specialitate ne oferă o gamă largă de activități biologice în relație cu structura combinațiilor coordinative a ionilor de metale de tranziție cu tiosemicarbazone [85].

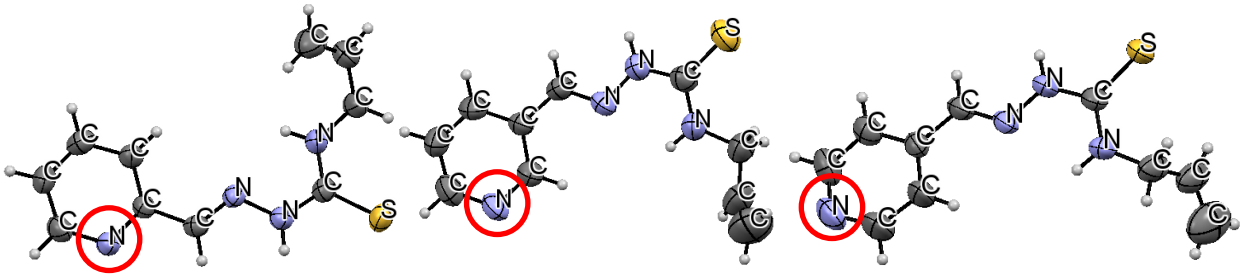
Combinații coordinative metalelor 3*d* au fost studiate pe larg, iar rezultatele lor au stabilit activitățile lor biologice împotriva diferitelor tipuri de proteine, enzime și celule. Klayman și colaboratori (1979) au susținut că sunt primii care au raportat activitatea anti-malarică a fragmentului 2-piridilalchiliden și au stabilit că grupările tiocarbonil sunt responsabile pentru activitatea antimalarică a liganzilor tiosemicarbazone 2-acetilpiridinei [86]. Mathew et al. (1970) au sugerat că metalele de tranziție prezintă o legare bună cu tiosemicarbazone. Scovill și colab. (1982) au sintetizat complecși de Cu(II), Ni(II), Fe(III) și Mn(II) cu tiosemicarbazone 2-acetilpiridinei și au evaluat efectul complexării asupra activității antimalarice și antileucemice. Descoperirile lor au arătat că coordinarea metalelor a îmbunătățit proprietatea antileucemică, dar scăzut activitatea antimalarică a ligandului [87]. Astfel de observații sugerează că coordonarea metalelor influențează legarea ligandului de proteine și enzime.

Cuprul(II) este un ion esențial activ din punct de vedere biologic, capacitatea sa de chelare și potențialul redox pozitiv permit participarea la reacțiile de transport biologic. De asemenea, ionii de cuprul(II) sunt centri activi a multor metaloproteine. În plus, complecșii de cupru(II) posedă o gamă largă de activitate biologică și sunt printre cei mai puternici agenți antivirali, antitumorali și antiinflamatori. De exemplu, s-a demonstrat că un complex de cupru(II) de tiosemicarbazonă 2-formilpiridinei inhibă ARN ce răspund de polimerazele ADN și capacitatea de transformare a virusului sarcomului Rous [88].

Complecșii de cupru(II) cu tiosemicarbazone 2-acetilpiridinei sunt agenți antimalarici activi. Ei posedă activitate antineoplazică puternică împotriva unui număr de tumori umane. Se consideră că mecanismul acțiunii lor antitumorale implică fie inhibarea enzimei, ribonucleotid reductazei (ARN), o enzimă obligatorie în sinteza ADN-ului, fie crearea de leziuni în catenele de ADN [89].

Tiosemicarbazonele derivate de la 2-formilpiridina se comportă ca liganzi donori de tip NNS, sunt de obicei acizi monobazici dar pot fi și neutri. Indiferent de substituientul din poziția azotului terminal (N^4) al tiosemicarbazidei, modul de coordinare al atomului central rămâne neschimbat. Compușii coordinativi în majoritatea cazurilor cu metale 3*d* sunt monomeri iar în unile cazuri se dimerizează prin intermediul perechilor de electroni necuplate de la atomi donori cum ar fi O, N, S precum în cazul atomilor de halogenură (I^-, Br^-, Cl^-). Dat fiind faptul căci interesul față de tiosemicarbazonele derivate de la 2-formilpiridă sunt un obiectiv al cercetării, prezintă interes cercetarea acestora privind strânsa legătură dintre activitate biologică și structura acestora.

Dintre tiosemicarbazonele N^4-substituite, se acordă mai multă atenție N^4-alchil și N^4-ariltiozemicarbazonelor (Figura 1.14).



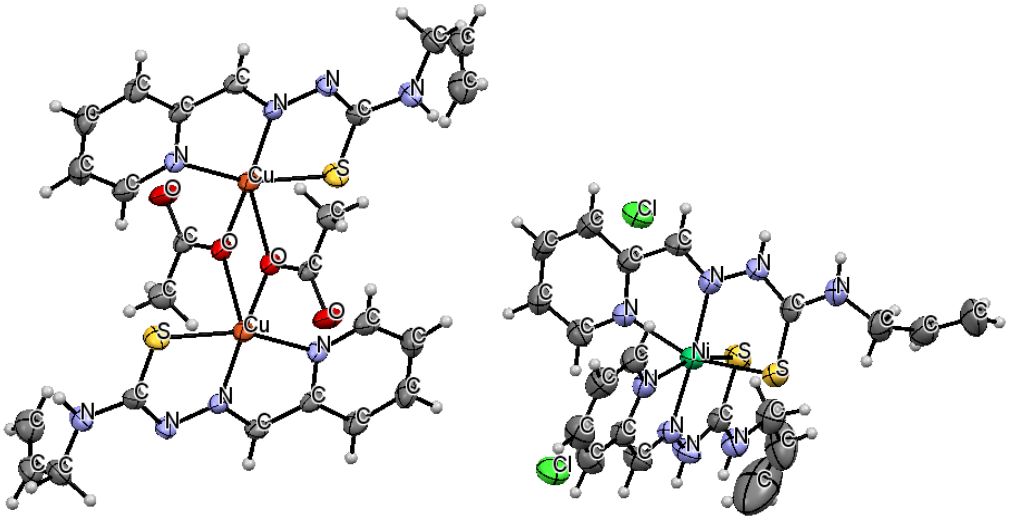
CCDC-2129913 CCDC-2129912 CCDC- 2129910

HT^4 HT^5 HT^6

Figura 1.14. Structurile cristaline 4-aliltiozemicarbazonelor 2-formilpiridinei, 3-formilpiridinei și 4-formilpiridinei

Cercetătorul științific Vasilii Graur sub îndrumarea academicianului Aurelian Gulea, a sintetizat o serie de combinații coordinative ale cuprului(II), nichelui(II), cobaltului(III) și zincului(II) cu 4-aliltiozemicarbazona 2-formilpiridinei (notat prin HT^4): $[Zn(H_2O)(T^4)Cl]$, $([Cu(T^4)Cl]$, $[Cu(T^4)Br]$, $[Cu_2(T^4)_2(CH_3COO)_2]\cdot 4H_2O$, $([Ni(HT^4)_2]Cl_2\cdot H_2O$ și $[Co(T^4)_2]Cl$. Compoziția și structura combinațiilor coordinative au fost studiate folosind analize elementală, spectroscopia IR și UV-Vis, conductivitate molară și măsurarea susceptibilității magnetice. Analiza cu difracția razelor X pe monocristal a elucidat structura tiosemicarbazonei HT^4 (Figura 1.14), precum și a complecșilor $[Cu_2(T^4)_2(CH_3COO)_2]\cdot 4H_2O$ și $([Ni(HT^4)_2]Cl_2\cdot H_2O$ (Figura 1.15). Pentru studiul influienței poziției a atomului de azot din inelul piridinic la activitate

biologică, au fost sintetizate 4-aliltiosemicarbazonelor 3-formilpiridinei și 4-formilpiridinei notate prin HT^5 și HT^6 (Figura 1.14) [90].



CCD-2129911 CCDC- 2129914

Figura 1.15. Structurile cristaline ale complecșilor $[Cu_2(T^4)_2(CH_3COO)_2]\cdot 4H_2O$ și $[Ni(HT^4)_2]Cl_2\cdot H_2O$, *moleculele de apă au fost eliminate pentru claritate*

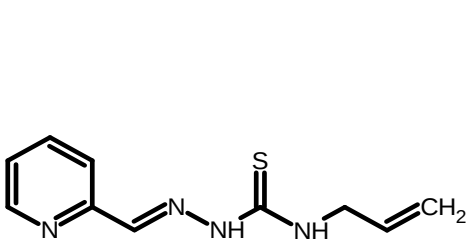
Atomul central din complexul $[Cu_2(T^4)_2(CH_3COO)_2]\cdot 4H_2O$ are numărul de coordinare cinci, geometrie de coordonare – piramidă tetragonală distorsionată, ligandul coordinează tridentat la metal prin setul de atomi donori NNS, iar în cristal acest compus formează dimerii în care monomerii sunt ținuți împreună de molecule de acetat de punte. În $[Ni(HT^4)_2]Cl_2\cdot H_2O$, atomul de nichel se află într-un mediu octaedric distorsionat fiind înconjurat de doi liganzi HT^4.

Au fost cercetate proprietățile antiproliferative ale acestor compuși față de o serie de linii celulare canceroase (HL-60, HeLa, BxPC-3, RD) și o linie celulară normală (MDCK). Liganzii HT^4, HT^5, HT^6, față de linia celulară HL-60 la concentrație de 1 μM, au corespunzător următoarea inhibiție 99.6, 1.5, 9.4. Deci cea mai bună inhibiție a celulelor de cancer sa depistat la 4-aliltiozemicarbazonelor 2-formilpiridinei (HT^4). Complexul de nichel prezintă o selectivitate ridicată (SI > 1000) față de linia celulară HL-60 și este cel mai puțin toxic, a cărui IC_{50} este de 0,09 μM. Complexul de zinc prezintă cea mai mare selectivitate față de linia celulară RD (SI = 640). Complecșii de cupru(II) sunt cei mai activi inhibitori moleculari ai proliferării celulelor canceroase, dar nu prezintă o selectivitate atât de mare și sunt semnificativ mai toxici, IC_{50} pentru complecșii de Cu(II) față de linia celulară HL-60 este de 0,10 μM. Complecșii zincului(II) și cuprului(II) manifestă activitate antibacteriană ridicată, unde cel mai bun rezultat a fost înregistrat de $[Cu(T^4)Cl]$ care posedă CMB pe stafilococus aureus de 0,12 μg/mL [90].

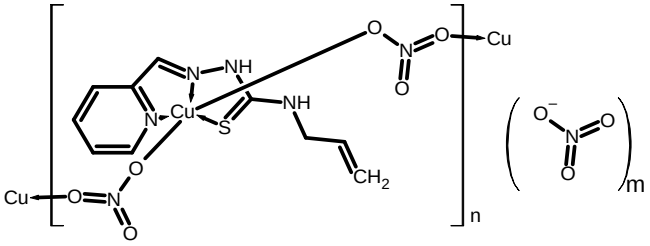
Natura atomului central în complex are o influență majoră asupra activității antiproliferatie. Activitatea complexului de zinc(II) față de celulele HL-60 este practic egală cu

activitatea ligandului liber HT^4. Între timp, activitatea complexului de cobalt este semnificativ mai scăzută, dar complecșii cuprului(II) și nichelui(II) sunt de trei ori mai active având IC_{50} = 0,1 μM în comparație cu activitatea ligandului liber HT^4, a cărui IC_{50} este de 0,3 μM [90].

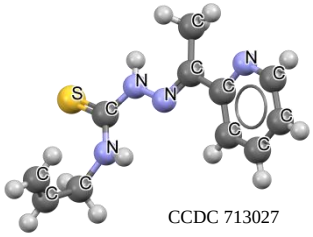
Activitatea antiproliferativă la celulele de cancer este mai mare pentru compușii coordinativi decât la moleculele organice (liganzi) aproximativ de 5-10 ori, mecanismul de inhibiţie a proliferării celulelor de cancer fiind unul întemeiat suplimentar pe interacţiunea dintre metal şi enzimă. Activitățile antiproliferative a liganzilor în comparație cu activitățile antiproliferative a complecşilor sunt prezentate în (Figura 1.16).



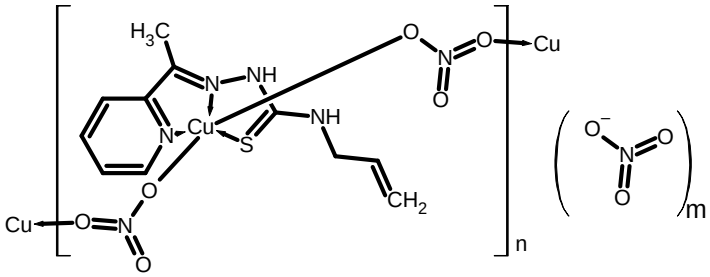
IC_{50}=0.12 μM



IC_{50}=0.015 μM



IC_{50}=0.01 μM



IC_{50}=0.008 μM

IC_{50} – concentraţia semimaximală de inhibare, μM

Figura 1.16. Proliferarea celulelor de cancer în prezenţa tiosemicarbazonelor și a combinațiilor coordinative ale acestora

Aceşti compuşi o capacitate de inhibiţie sporită la nivel de concentraţii nanomolare (IC_{50} = 0,01- 0,001 μM) care întrec de zeci şi sute de ori activitatea antitumorală, spre exemplu, a doxorubicinei – preparat utilizat actualmente pe larg în oncologie, având concomitent o toxicitate mică [91].

Mathan Kumar și alții au obținut tiosemicarbazona (H_2T^5) în urma reacției dintre N(4)-fenil-tiosemicarbazida și 3,5-diiodosalicilaldehidă în metanol la reflux obținându-se H_2T^5 cu randament de 80 %. Au fost ogținute coordinații coordinative a Cu(II): la soluția etanolică de ligand H_2T^5 s-a adăugat soluție etanolică de $Cu(OAc)_2$ la agitare constantă. Apoi a urmat adăugarea bazei heterociclice: bipiridina (bpy), fenantrolina (phen), dipirido[3,2-d:2',3'-f]quinoxalina (dpq) sau dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazine (dppz) în formă solidă, continuându-se

agitarea timp de o oră, obținându-se compușii coordinativi de culoare verde [CuT^5(bpy)], [CuT^5(phen)], [CuT^5(dpq)], [CuT^5(dppz)]. La compusul coordinativ [CuT^5(phen)] au fost obținute monocristale la evaporarea lentă din soluție acetonă-alcool (1:1), care au fost analizate cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal (Figura 1.17). Unde ligandul coordinează tridentat la atomul central prin setul de atomi donori O,N,S, fenantrolina coordinează bidentat prin intermeduil atomilor donori N, N, geometria este piramidă tetragonală, numărul de coordinare este cinci, ligandul este dublu deprotonat.

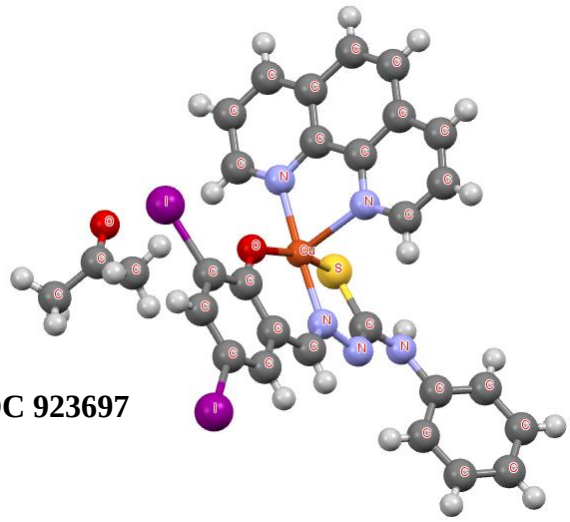


Figura 1.17. Structura moleculară a complexului [CuT^5(phen)]

De asemenea, a fost cercetată și activitatea anticancer a acestor complecși față de liniile de celule canceroase MCF-7. Complecșii posedă activitatea anticancer în ordinea următoare [CuT^5(dppz)]> [CuT^5(dpq)]> [CuT^5(bpy)]> [CuT^5(phen)], complexul [CuT^5(dppz)] posedă IC_{50} = 21.9 μM, dar complexul [CuT^5(dpq)] posedă IC_{50} = 28,1 μM activitatea acestora este mai mare decât a ligandului liber H_2T^5 (IC_{50}, μM = 49,7) față de liniile de celule canceroase MCF-7 [92].

Rajendran Manikandan, și alții au sintetizat și caracterizat o serie de liganzii derivați ai tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei N^4-substituită și complecșii corespunzători de cobalt(III) (Figura 2.12). Structura moleculară a complexului **1** a fost determinată prin studiul difracției cu raze X pe mono cristal unde se dovedește coordinarea celor două molecule de ligand la cationul de cobalt (III) prin intermediul atomilor donori S, N, N.

Cele două molecule de ligand din acest complex sunt mono deprotonate la azotul hidrazinic, rezultând două specii monoanionice tridendate care coordonează la metalul central prin intermediul sulfului tiolic, azotului iminic și azotului piridinic, rezultând o geometrie octaedrică distorsionată a atomului central (Figura 1.18) [93].

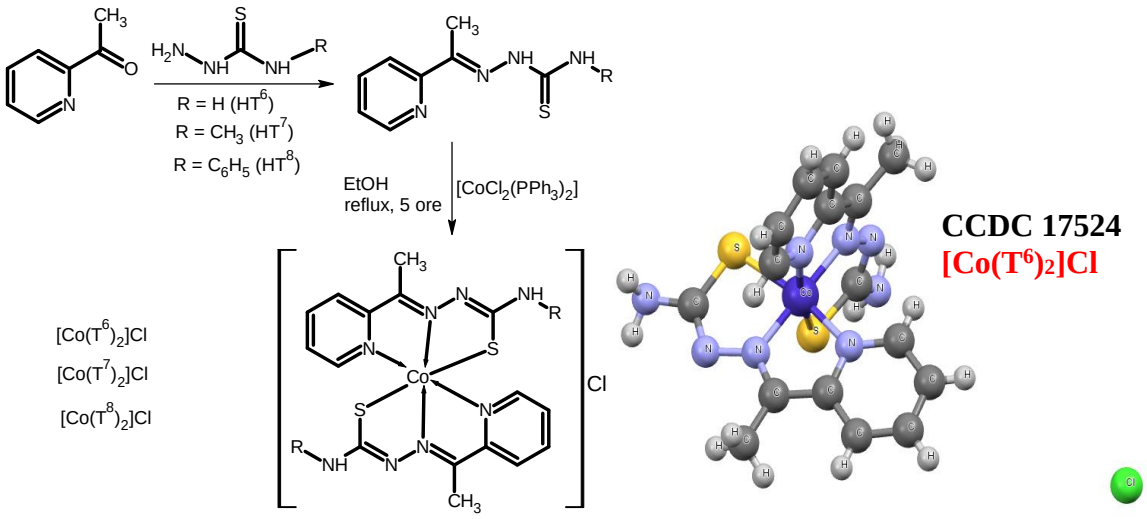


Figura 1.18. Schema de sinteză a complecșilor de Co(III) și structura moleculară a complexului $[Co(T^6)_2]Cl$

Manuel R. Bermejo și alții au obținut combinații coordinative ale Zn(II) cu 4-fenil(metil)-tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, acești complecși conțin două unități de ligand monodeprotonat și un centru metalic. În plus, în rețeaua cristalină a complexul de zinc se conține o moleculă de acetonitril (Figura 1.19) [94].

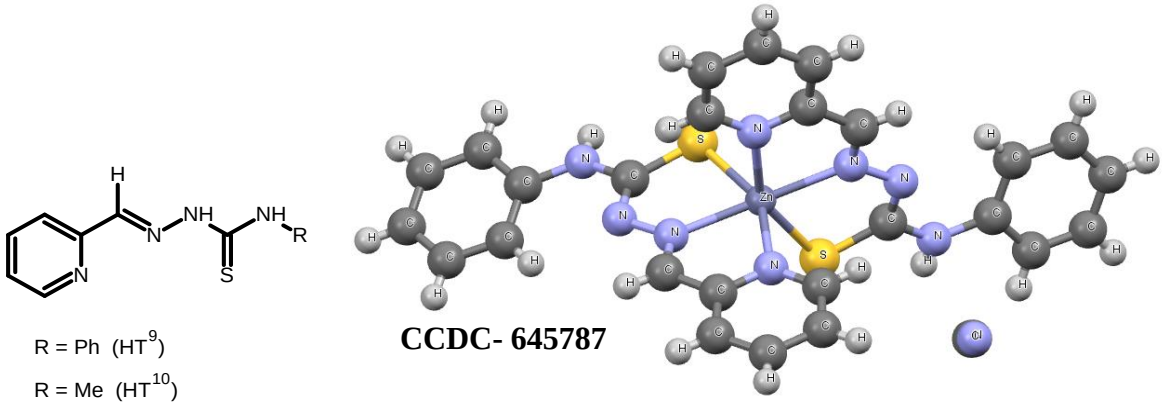


Figura 1.19. Formula de structură a tiosemicarbazonelor HT^9 și HT^{10} și structura cristalină a complecxului $[Zn(T^9)_2]\cdot CH_3CN$

A fost sintetizată o serie de liganzi în baza 4-fenil-tiosemicarbazidei cu diferiți derivați ai 2-formilpiridinei (Figura 1.20), la care au fost cercetate proprietățile anticancerigene.

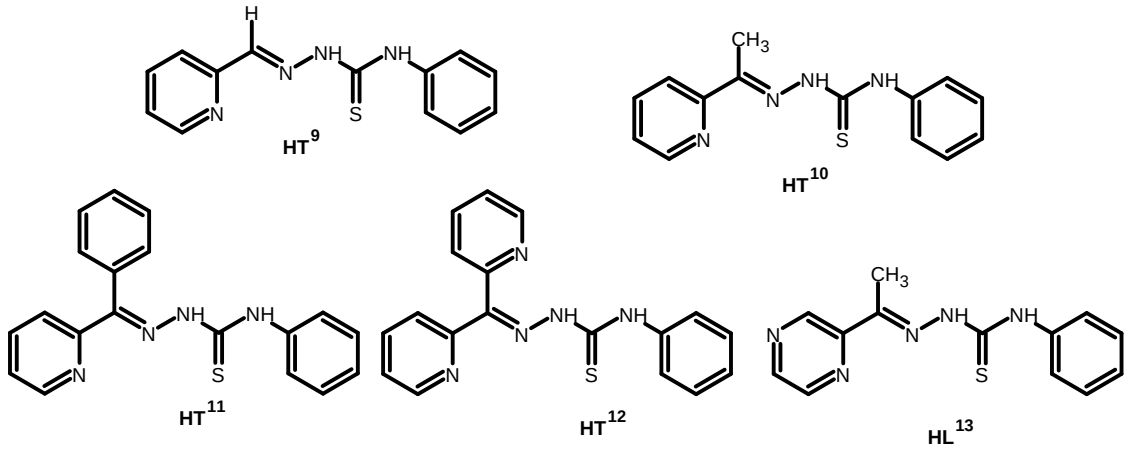


Figura 1.20. Formule structurale ale 4-fenil-tiosemicarbazonelor cu derivați ai 2-formilpiridinei

Au fost selectate patru linii celulare tumorale maligne pentru a evalua proprietățile anti-cancer ale liganzilor. Liniile celulare sunt celulele epiteliale alveolare bazale al adenocarcinomului uman (A549), linia celulară de cancer de vezică urinară umană (T24), linia celulară de cancer de sân (MCF-7) și celule normale - homo sapiens (MRC-5). Toate tiosemicarbazonele HT^9 - HT^{13} (Tabelul 2.1) au prezentat o activitate antiproliferativă semnificativă (Tabelul 1.1). Cel mai important este căci acești agenți prezintă toxicitate mai scăzută pe celule normale (MRC-5) în raport cu celulele tumorale [95].

Tabelul 1.1. Valorile IC_{50} ale tiosemicarbazonelor HT^9-HT^{13} față de liniile celulare tumorale maligne timp de 48 de ore

Compusul	IC_{50}(μM)				Factorul selictivității**
	A549	MCF-7	T24	MRC-5	
HT^9	11.58±0.43*	13.21±0.34	12.12±1.28	>60	>5.54
HT^{10}	6.64±0.54	7.53±0.29	9.23±1.12	>60	>7.97
HT^{11}	2.23±0.15	1.33±0.21	5.36±0.37	54.55±2.75	41.02
HT^{12}	0.89±0.23	0.65±0.06	1.45±0.23	40.23±3.43	61.89
HT^{13}	15.29±0.56	11.32±0.65	25.34±2.46	>60	>5.30

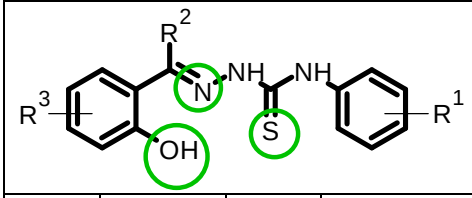
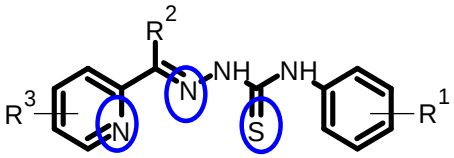
**Eroarea (SD) este notată prin ±.*

***Valoarea factorului selectivității reprezintă raportul dintre valorile IC_{50} ale MRC-5 și MCF-7.*

În cadrul programului de dezvoltare terapeutică (DTP) a NCI60 (tipuri de tumori provenite din diferite țesuturi) s-a efectuat analiza datelor de screening ale potențialelor medicamente care a condus la identificarea unor serii de compuși organici „selectivi pe celule tumorale MDR(din eng. *multidrug resistance*)". Fiind proiectată o serie de compuși care conțin tiosemicarbazone ale derivaților salicil-aldehidei (clasa I) și tiosemicarbazone ale derivaților 2-formilpiridinei (clasa II), în care sunt prezente entitățile chimice respective ale compușilor selectivi față de MDR (Tabelul 1.2). În general, există o corelație între structura a tiosemicarbazonelor și selectivitatea acestora față de MDR.

Seria este formată din două grupe de tiosemicarbazone (I-II), toate având un fragment 4-aril substituit, deoarece relația structură-activitate sugerează că ***grupările electron donore de electroni în poziția para a inelului aromatic au un efect benefic pentru activitatea selectivă către liniile celulare MDR***, ca de exemplu compușii cu grupări *metil-* și *metoxi-* în această poziție (tabelul 1.2).

Tabelul 1.2. Prezentare generală a tiosemicarbazonelor selelective MDR.

Chelatori donori ONS **Clasa I**				Chelatori donori NNS **Clasa II**							
											
	R^1	**R^2**	**R^3**		**R^1**	**R^2**	**R^3**		**R^1**	**R^2**	**R^3**
1a	H	H	H	**2a**	H	H	H	**2i**	2-Me	Me	H
1b	4-OMe	H	H	**2b**	H	Me	H	**2j**	4-NO_2	H	H
1c	4-Me	H	H	**2c**	4-OMe	Me	H	**2k**	4-NO_2	H	3-Et
1d	4-Me	Me	H	**2d**	4-OMe	H	2-Me	**2l**	3-CF_3	H	H
1e	3-CF_3	H	H	**2e**	4-OMe	H	3-Et	**2m**	3-CF_3	Me	H
1f	3-CF_3	H	4-NO_2	**2f**	4-Me	H	H	**2n**	2-CF_3	H	H
1g	2-CF_3	H	4-NO_2	**2g**	4-Me	Me	H	**2o**	2-CF_3	Me	H
				2h	3-Me	Me	H				

Saliciliden-tiosemicarbazone [96] (clasa I), picoliden-tiosemicarbazone (clasa II), sunt chelatorii cu atomii donatori ONS și NNS (atomii donatori ai liganzilor sunt încerciuți, tabelul 2.2). Analiza relațiilor structură-activitate în cadrul seriei de compuși investigați indică faptul că chelatorii donatorilor de NNS prezintă o activitate anticancer mai mare în comparație cu derivații ONS, indiferent de rezistență a celulelor, aceasta se observă bine dacă comparăm tiosemicarbazonele **1a** cu **2a**, **1c** cu **2f** și **1d** cu **2g** (tabelul 1.3).

Tabelul 1.3. Datele activității anticancer al tiosemicarbazonelor salicilidenice (Clasa I) și tiosemicarbazone picolinilidenice (Clasa II), asupra linii celulare de sarcom uman MES-SA și Dx5

Compuși		**pIC_{50}**							
		1a	**1b**	**1c**	**1d**				
Celule tumorale	MES-SA	**4,94**	5,42	**5,43**	**5,01**				
	Dx5	5,32	5,46	5,39	5,36				
Compuși		**2a**	**2b**	**2c**	**2d**	**2e**	**2f**	**2g**	**2h**
Celule tumorale	MES-SA	**6,16**	n.tox	6,47	5,33	6,38	**6,12**	**7,38**	7,50
	Dx5	6,25	n.tox	7,85	5,38	7,20	6,25	7,59	7,21
Compuși		**2i**	**2j**	**2k**	**2l**	**2m**	**2n**	**2o**	
Celule tumorale	MES-SA	7,53	5,57	4,97	6,08	5,02	6,92	7,49	
	Dx5	7,06	5,56	5,09	6,16	4,93	6,86	6,85	

Legendă la tabelul 1.3:

pIC_{50}	n.tox	4,00	4,50	5,00	5,50	6,00	6,50	7,00	7,50	8,00	8,50
IC_{50}, μM	Nu e toxic	100,0	31,6	10	3,2	1,0	0,316	0,100	0,031	0,010	0,0032

MES-SA și Dx5 sunt liniile celulare de sarcom uman (este o tumoare malignă de țesut conjunctiv, cu răspândirea metastazei pe cale sanguină și limfatică) care au fost luate ca celule rezistente după multidrog pentru cercetatea activității anticancer a tiosemicarbazonelor [97].

Isolda C. Mendes și alții au obținut trei complecși de cupru(II) în baza N(4)-*orto,* N(4)-meta și N(4)-para-tolil-tiosemicarbazone-2-benzoilpiridinei cu formula generală $[Cu(HT)Cl_2]$. Tiosemicarbazonele și complecșii acestora cu ionii de cupru(II) prezintă activități antifungice majore împotriva *Candida albicans* cu valori scăzute ale concentrației minime de inhibiție (CMI), în intervalul 8-0,3 μg mL^{-1} (23 - 0,7 μmol·L^{-1}) pentru liganzi liberi și în concentrația 1-0,1 μg·mL^{-1} (2 - 0,3 μmol·L^{-1}) pentru complecși. Rezultatele cercetărilor sugerează că coordinarea ligandului la cupru(II) este benefică deoarece reduce doza concentrației minime de inhibiție de 46 de ori în cazul HT^{15} (Tabelul 1.4) [98], [99].

Tabelul 1.4. Concentrația minimă de inhibiție (CMI) împotriva *Candida albicans* a complecșilor de cupru(II) în baza *-orto, -meta* și *-para*-tolil-tiosemicarbazona-2-benzoilpiridinei

Compusul	CMI		Compusul	CMI	
	μg mL^{-1}	μmol·L^{-1}		μg mL^{-1}	μmol·L^{-1}
HT^{14}	2	6	$[Cu(HT^{14})Cl_2]$ (1)	1	2
HT^{15}	8	23	$[Cu(HT^{15})Cl_2]$ (2)	0.3	0.5
HT^{16}	0.3	0.7	$[Cu(HT^{16})Cl_2]$ (3)	0.1	0.3
			$CuCl_2 \cdot 2H_2O$	64	375

Academicianul A. Gulea, și colaboratorii săi au cercetat activitatea anticancer a nitrato-[4-(3,4-dimetilfenil)-2-(2-oxo-3-metoixienzilidene)hidrazincarbotioamido]cupru(II). Rezultatele sugerează căci compusul sus numit este eficient în inhibarea proliferării celulelor canceroase pancreatice BxPC-3 și prezintă o activitate inhibitoare mai puternică asupra celulelor canceroase HeLa decât doxorubicina. În același timp, acest compus exercită efecte citotoxice scăzute asupra celulelor normale MDCK, de 10 ori mai mic decât doxorubicina. Rezultatele studiul antioxidantiv au corelat cu proprietățile antitumorale [100].

Fernando Cortezon-Tamarit și alții au sintetizat familie de liganzi aromatici mono(tiosemicarbazone) și combinații coordinative ale Zn(II) și Cu(II) în baza acestora. Sinteza de noi liganzi și complecșii lor Zn(II) a fost realizată folosind o metodă rapidă, eficientă și simplă asistată de microunde, care a înlocuit prepararea lor prin încălzire convențională.

Procedura generală pentru sinteza liganzilor aromatici mono(tiosemicarbazone) prin încălzire asistată cu microunde. Dicetona aromatică (1 echiv.) și tiosemicarbazida (0,9-1 echiv.) au fost încărcate într-o fiolă de microunde în etanol (5-10 mL). Amestecul a fost supus iradieri cu ultrasunet timp de 3 minute pentru a omogeniza dispersia și apoi s-au adăugat 3 picături de acid clorhidric concentrat. Fiola a fost închisă și încălzită sub iradiere cu microunde la 90 °C timp de 10 minute. Solidul a fost filtrat la cald, spălat cu etanol și apoi cu eter dietilic și uscat sub vid. Procedura generală pentru sinteza combinațiilor coordinative ale Zn(II) cu mono(tiosemicarbazone) la încălzire asistată cu microunde. Ligandul corespunzător (1 echiv., cantități exacte date în fiecare caz, mai jos) și acetatul de zinc anhidru (1 echiv., cantități exacte date în fiecare caz) au fost suspendate în etanol (5 mL) și amestecul a fost omogenizat prin ultrasunere. Amestecul de reacție a fost încălzit timp de 1 oră la 90 °C sub iradiere cu microunde și ulterior filtrat în timp ce este fierbinte. Solidul rezultat a fost spălat cu etanol, apoi CH_2Cl_2 și uscat sub vid. Noii liganzi de tiosemicarbazonă, notați HT, mono(4-R-3-tiosemicarbazone)chinolină, și complecșii lor corespunzători Zn(II), notați ZnT_2, mono(4-R-3-thiosemicarbazone)chinonă, unde R = H, Me , etil, alil și fenil, chinonă = acenaftenenchinonă (AN), aceantrenechinonă (AA), fenantrenechinonă (PH) și piren-4,5-dionă (PY) au fost izolate și complet caracterizate spectroscopic și prin spectrometrie de masă. Au fost obținute și analizate o multitudine de structuri de difracție cu raze X monocristaline, iar geometriile au fost, de asemenea, validate prin calcule DFT. Complecșii de Zn(II) au o geometrie octaedrică distorsionată, cu aranjamente tetraedrice ale donatorilor O/N/S în jurul centrului metalic (Figura 1.21) [101].

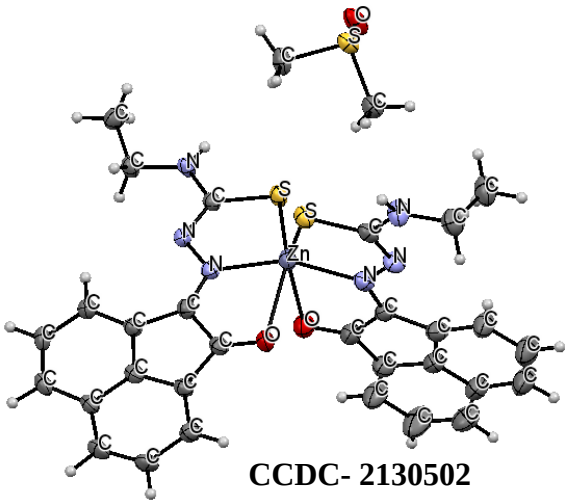


Figura 1.21. Structura moleculară a complexului [Zn(AN-Et)$_2$]

Au fost deasemenea obținute combinații coordinative a Cu(II) în raporturile 1:1, precum și în noul raport de 1:2 metal:ligand. Formarea speciilor de tip $Cu(AN\text{-}Ph)_2$ predomină, în special pentru ligandul de tip tiosemicarbazonă, abreviat AN-Ph (Figura 1.22).

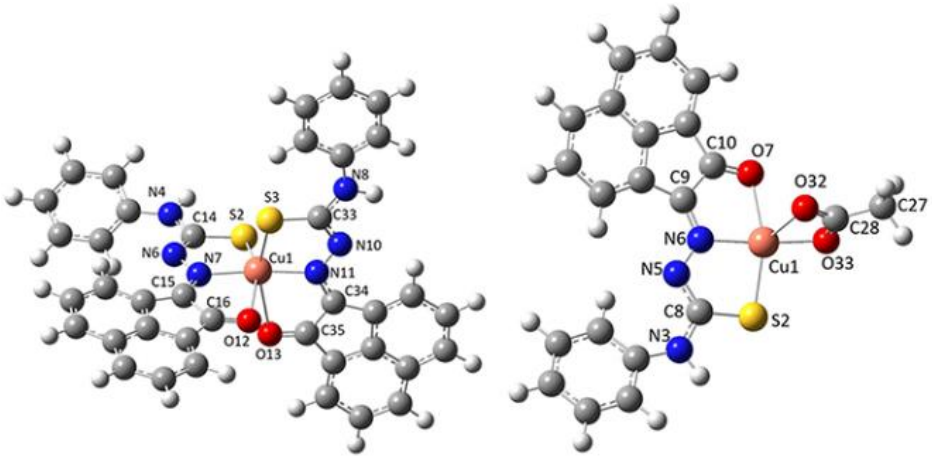
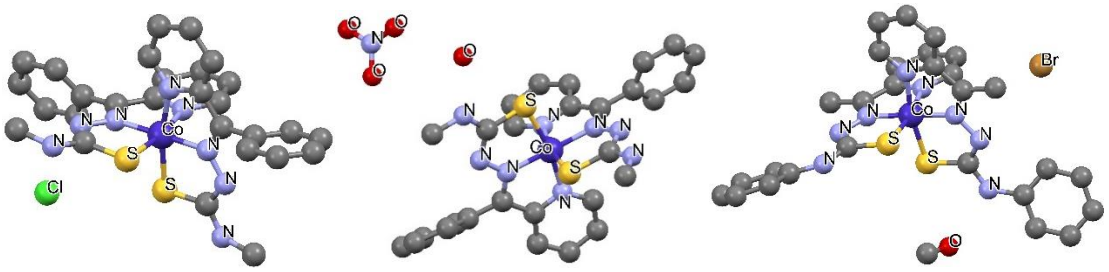


Figura 1.22. Structura combinațiilor coordinative a Cu(II) în baza ligandului AN-Ph.

Nivelurile de citotoxicitate ale unei selecții de liganzi și complecși de Zn(II) din această clasă au fost testate în continuare în linii de celule canceroase umane utilizate în mod obișnuit (HeLa, celule umane de cancer de col uterin și PC-3, celule umane de cancer de prostată). Testele au arătat că nivelurile lor de IC_{50} sunt comparabile cu cele ale medicamentului clinic cis-platină, evaluate în condiții similare [101].

Au fost sintetizați 5 complecși de cobalt(II/III) cu tiozemicarbazone heterociclice pe bază de piridină $[Co(BpT)_2]Cl$(1), $[Co(BpT)_2]NO_3 \cdot H_2O$ (2), $[Co(ApT)_2]Br \cdot CH_3OH$ (3), $[Co(BpT)_2]Br$ (4) și $[Co(BpT)(OAc)(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$ (5) au fost sintetizate (unde, HBpT = 2-benzoilpiridin-N^4-metiltiosemicarbazona, HApT = 2-acetilpiridin-N^4-feniltiosemicarbazona) și caracterizate prin metode analitice și spectroscopice. La complexare are loc monodeprotonarea liganzilor, ei coordinează prin atomii de S tiolat, N azometinic și piridinic. Ionul central din complecșii 1, 2, 3 și 4 se află în starea +3, în timp ce în complexul 5 - starea de oxidare +2. Structurile complecșilor 1, 2 și 3 au fost confirmate prin tehnica difracției cu raze X pe mono cristal (SCXRD), toate cristalizează în rețele monoclinice cu grup spațial P 2 1 /n (Figura 1.23). Studiul de andocare moleculară in silico cu ADN-B arată că complecșii posedă potențiale de legare mai bune decât liganzii liberi. De asemenea, complexul 3 de cobalt(III) cu gruparea fenil în poziţia N^4 s-a dovedit a avea o tendinţă de legare mai mare faţă de ADN-ul B ţintă terapeutic [102].



CCDC 2174135 (1) CCDC 2174136 (2) CCDC2174137 (3)

Figura 1.23. Structurile moleculare ale $[Co(BpT)_2]Cl$ (1), $[Co(BpT)_2]NO_3 \cdot H_2O$ (2), $[Co(ApT)_2]Br \cdot CH_3OH$ (3)

Măsurarea susceptibilității magnetice a complexilor 1-4 este de 293 K cee ace sugerează că sunt diamagnetice și indică oxidarea Co(II) la Co(III) și corespunde ionului d6 în câmp puternic. Complexul 5 se găsește paramagnetic cu un moment magnetic de 4.25 B.M. Conductivitatea molară a complexului 5 la 298 K în DMF este mult mai mică decât 65-90 $\Omega^{-1}cm^2mol^{-1}$, ceea ce arată natura sa neconductivă. Aceasta indică faptul că anionii sunt prezenți în interiorul sferei de coordonare și se coordonează cu ionul metallic.

1.4 Mecanisme de interacțiune dintre celulele țintă și combinații coordinative a Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) în baza tiosemicarbazonelor

Ribonucleotid reductază (ribonucleozid difosfat reductază, EC 1.17.4.1), este singura enzimă responsabilă pentru sinteza de *novo* a precursorilor dezoxiribonucleotidelor ADN și ca acest lucru este esențial pentru replicarea celulară. Astfel, prezența și activitatea sa este strâns corelată cu rata de creștere și este ținta agentului antitumoral util clinic hidroxiuree și a unui număr de agenți experimentali. Inhibarea ribonucleotid reductazei de către tiosemicarbazonele α(N)-heterociclice carboxaldehidei, care, ca clasă, constituie unii dintre cei mai puternici inhibitori cunoscuți ai enzimei de mamifere, o acțiune care duce la activitate antivirală și antineoplazică. Cei mai eficienți agenți ai acestei clase sunt capabili să interfereze cu creșterea unei varietăți de tumori transplantate la rozătoare și a limfomului spontan la câini (Agrawal și Sartorelli, 1978).

Compușii activi conțin toți inele heteroaromatice legate de o catenă laterală de tiosemicarbazidă prin atomul de carbon α la azotul din ciclu (Figura 1.24 a). Două sisteme de inele heterociclice au primit cea mai mare atenție, seria piridinei, în special 2-formil-5-hidroxipiridină tiosemicarbazona (5-HP; Figura 1.24 b), care a fost supusă unui studiu clinic de fază I ca potențial agent anticancerigen și seria izochinolinelor, reprezentată de 1-formilizochinolin tiosemicarbazona (IQ-1; Figura 1.24 c) și derivații săi. Compușii care conțin

purină, pirazină și alte inele heterociclice au prezentat, de asemenea, activitate (a se vedea pentru o revizuire, Agrawal și Sartorelli, 1978).

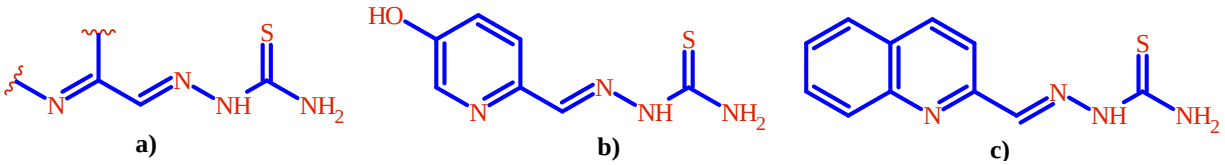
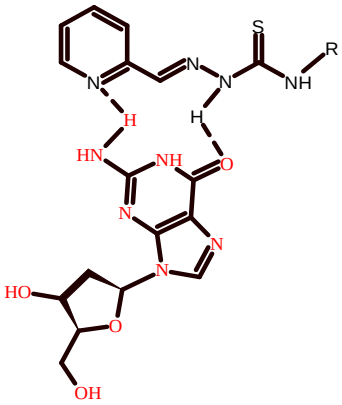


Figura 1.24. Cerințe structurale pentru inhibiția enzimelor activitate

Caracteristicile structurale necesare pentru activitatea tiosemicarbazonelor α-(N)-heterociclice au fost în mare parte deduse de French și colegii săi (1966, 1974) și de (Agrawal și Sartorelli, 1978; Sartorelli și colab., 1977). Este esențial ca lanțul lateral de tiosemicarbazidă să fie atașat într-o poziție α de un azot inel nelimitat cu caracter heteroaromatic. Activitatea împotriva ribonucleotid reductazei este semnificativ scăzută prin modificarea lanțului de tiosemicarbazide, deși în unele cazuri, compușii substituiți pe azotul terminal au păstrat activitatea antitumorală și au demonstrat o activitate inhibitorie crescută împotriva pirimidin nucleozid kinazei (Hochman și colab., 1972) și a fosfatazei alcaline (Lee). et al., 1973). Activitatea a fost corelată cu potențialul de a forma un chelat conjugat N,N,S-tridentat cu metale de tranziție [103].

Combinații coordinative ale cuprului(II) au proprietăți inhibitorii ai topoizomerazelor (participă la reglarea topologiei ADN), funcționează prin diferite mecanisme moleculare. Ele permit geneza rupurilor ADN-ului după formarea unui complex ternar sau acționează într-un mod catalitic, prezintă adesea proprietăți de intercalare a ADN-ului și producție de ROS și uneori prezintă efecte duale. Aceste acțiuni amplificate au repercusiuni asupra punctelor de control ale ciclului celular și asupra efectorilor morții [104].

În lucrările academicianul A. GULEA și colaboratorii săi sunt descrise rezultatele unor proiecte de cercetare bazate pe combinațiile coordinative ale ionilor de metale 3*d* cu $N^{(4)}$-aril-tiosemicarbazone în baza derivaților aldehidei salicilice și 2-formilpiridinei ca noi inhibitori de proliferare a celuelor de cancer. Rezultatele arată că tiosemicarbazonele derivate de la 2-formilpiridină posedă proprietăți antiproliferative mai pronunțate în comparație cu tiosemicarbazonele derivate de la salicil aldehidă. A fost propus un mecanism de inhibiție, caracteristic în special pentru moleculele organice, este bazat pe contactul intim cu ARN. Astfel, bazele aflate în componența ARN-ului, spre exemplu guanina, sunt capabile dea forma legături slabe de hidrogen de tip N-H···N sau N-H···O cu molecula de inhibitor după schema arătată mai jos (Figura 1.25) [91].

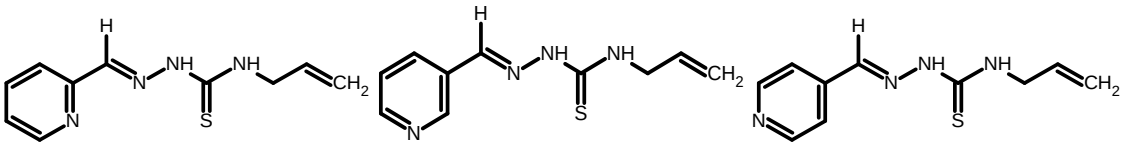


Legături de hidrogen slabe
N-H...N (13 kJ/mol)
N-H...O (8 kJ/mol)
Legături de hidrogen puternice
O-H...N (29 kJ/mol)
O-H...O (21 kJ/mol)

R= aril, ș.a.

Figura 1.25. Legături de hidrogen dintre guanină şi molecula de inhibitor 4-aril-tiosemicarbazona 2-formilpiridinei

Mecanismul teoretic propus mai sus are la baza măsurătorile experimentale ale proprietăţilor antiproliferative care au demonstrat că moleculele ce conţin azot în inelul piridinic în poziţia α au activitate de 1000 ori mai mare faţă de poziţiile β şi γ (Figura 1.26).



IC_{50} = 0.12 μM IC_{50} = >100 μM IC_{50} = >100 μM

Figura 1.26. Activitatea moleculelor de inhibitori în funcţie de poziţia inelului piridinic.

Tiosemicarbazonele și combinații coordinative ale acestora au fost de mult timp analizați ca agenți antitumorali și interacțiunile lor cu AND. Rubén Gil–García și alții au sintetizat și caracterizat compușii ce conțin entități $[CuT]^+$ (unde HT = tiosemicarbazona piridin-2-carbaldehidei) și adenină, citozină sau 9-metilguanină și unele dintre nucleotidele corespunzătoare, conform următoarei scheme (Figura 1.27) [105]:

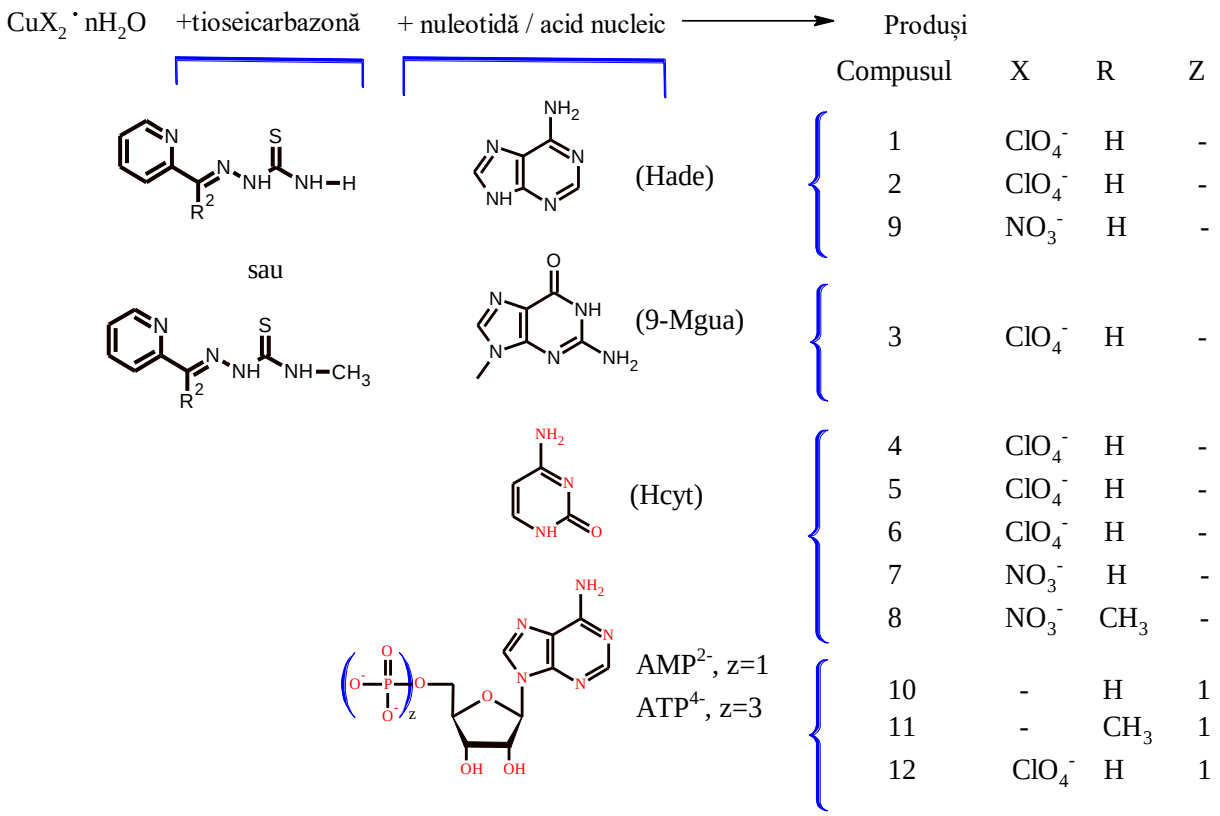
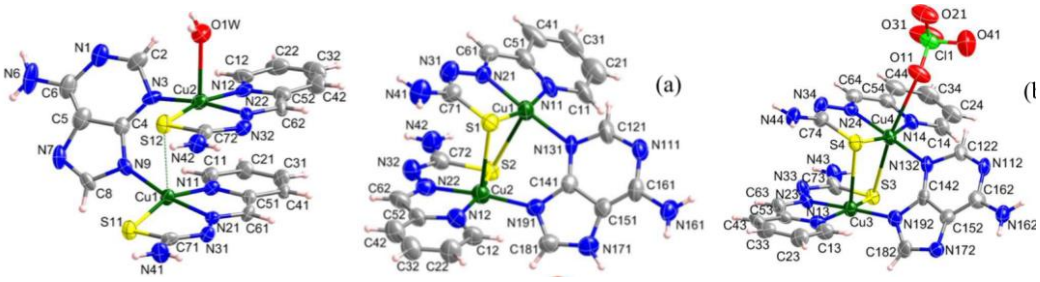
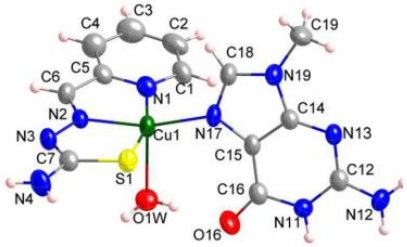


Figura 1.27. Schema de sinteză a compușilor coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazona 2-2-formilpiridinei ce conțin nucleotide

Au raportate structurile cristaline ale complecșilor de cobalt(III) cu tiosemicarbazone care conţin adenină şi 9-metilguanină precum sunt prezentate în Figura 1.28.



[{CuT}{(CuT)(OH2)}(ade)]+ [(CuT)2(Hade)]2+ [{CuL}{Cu(L)(ClO4)}{ade}]



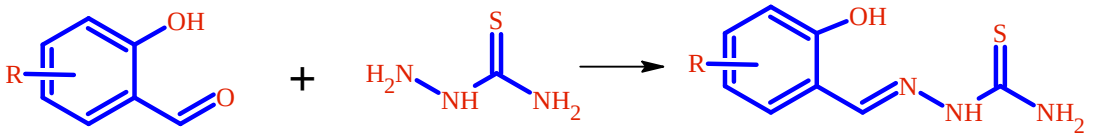
[{CuL(9-Mgua)}2(OH2)]2+

Figura 1.28. Structurile cristaline a entităților de combinații coordinative a Cu(II) cu tiosemicarbazona piridin-2-carbaldehidei ce conțin fragmente ARN

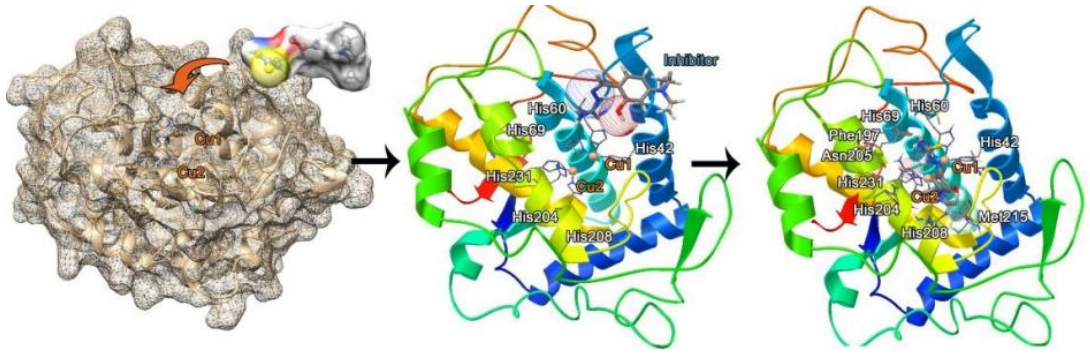
Toți acești compuși încorporează în structura sa tiosemicarbazone tridentate, monodeprotonate, legate de ionii Cu(II) prin atomii donori: N- piridinic, N- azometinic și S- tioamidic.

Au cercetat afinitatea tiosemicarbazonelor către ARN. Studiile experimentale și de calcul au arătat că entitățile de $[CuT(OH_2)]^+$ la concentrație scăzută se intercalează în dsARN poli(rA)•poli(rU) prin legături puternice de hidrogen, implicând reziduri de uracil și interacțiuni π–π. De fapt, interacțiunile necovalente sunt prezente atât în stare solidă, cât și în soluție. Acest comportament diferă de cel observat cu duplexurile ADN și creează o perspectivă optimistă în realizarea legării selective de ARN și posibilitățile sale de aplicare în medicină [105].

Compușii tiosemicarbazonei posedă proprietăți inhibitori ai tirozinazei. Rezultatele au arătat că eficacitatea inhibitorului a fost redusă drastic prin absența grupării orto-hidroxil și a fost îmbunătățită prin schimbarea substituenților benzaldehidei. Pentru a dezvolta un model farmacofor, sa explorat modul de legare al compușilor tiosemicarbazonei în situsul activ al tirozinazei.



Derivații aldehidei salicilice | Fragment de coordinare | Inhibitor de chelare a ionilor de metale

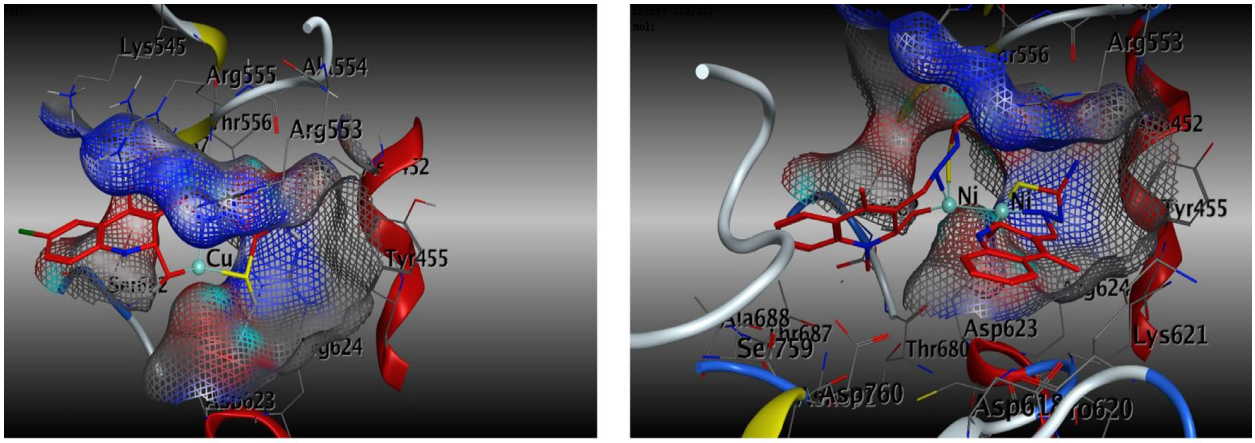


Interacțiunea hidrofobă→Interacțiuni de H, alterarea conformatiei→Coordinarea

Figura 1.29. Sinteza tiosemicarbazonei aldehidei salicilice și coordinarea acesteia la Cu(II) din tirozinază

Moleculele de tiosemicarbazonă se leagă de situsul activ al tirozinazei, datorită potrivirii lor perfecte atât cu situsul activ, cât și cu canalul substrat al tirozinazei, atât în ceea ce privește dimensiunea, cât și hidrofobicitatea. Legarea lor a fost stabilizată în principal prin coordonarea atomilor de sulf și azot din inhibitori la cuprul(II) binuclear din situsul activ al tirozinazei (Figura 1.29). Sunt necesare studii suplimentare asupra acestor tipuri de inhibitori, cum ar fi potențialii candidați la medicamente pentru tratarea pigmentării anormale a melaninei și inhibarea rumenirii alimentelor sau a fructelor [106].

Au fost sintetizate combinații coordinative ale Cu(I), Cu(II) și Ni(II) cu Tiosemicarbazonele substituite derivate din 2-chinolonă. Structura complecșilor a fost stabilită prin spectroscopie ESI, IR și RMN și analizeei elementale. Andocarea moleculară a fost utilizată pentru a evalua afinitatea de legare a fiecărui analog, precum și constanta de inhibiție (ki) la complexului RdRp ai SARS-CoV-2 (Figura 1.30). Rezultatele de andocare au susținut capacitatea complecșilor testate care pot inhiba RdRp-ul SARSCov-2, arată o energie de legare mai mare decât liganzii lor corespunzători. În plus, predicția ADMET a arătat că unii compuși se stratifică conform regulii lui Lipinski, indicând o absorbție orală bună, o biodisponibilitate ridicată, o bună permeabilitate și un transport prin membrane biologice. Prin urmare, acești complecșii pe bază de ioni de metale sugerează a fi potențiali buni candidați ca agenți anti-covid [107].



5a **7d**

Figura 1.30. Diagrama suprafeței moleculare care ilustrează modurile de legare ale complexului Cu(I) (5a), complexului Ni(II) (7d) (care interacționează cu *situsul activ* al compusului RdRp al SARS-CoV-2 (PDB ID: 6M71)

1.5 Concluzi la capitolul I

Tiosemicarbazonele [$R^1R^2C^2=N^3-N^2H-C^1(=S)-N^1HR^3$] reprezintă o clasă interesantă de liganzi donatori N, S datorită capacității lor variabile de donatori și diversității structurale. Salicilalden-tiosemicarbazonele cu atomi de donatori O, N, S sunt de interes considerabil datorită proprietăților lor structurale și biologice remarcabile. Interacțiunile dintre inelele aromatice ale liganzilor - tiosemicarbazone salicilaldehidei sunt foarte importante în proteine și în sistemele proteină-ADN pentru stabilizarea proteinelor și diferitele procese de reglementare. Tiosemicarbazonele derivaților 2-formilpiridinei deasemenea sunt de interes considerabil datorită proprietăților lor structurale (coordinează prin setul de atomi donori NNS) și antiproliferative.

Conform studiului literaturii de specialitate, investigațiile din baza de date cristalografice de la Cambridge și cercetarea cu ajutorul bazei de date sintetice SciFinder rezultă că: tiosemicarbazonele cu derivații ai 2-formilpiridinei sau a aldehidei salicilice în baza 4-aminobenzoatului de etil și combinații coordinative ai acestora nu sunt descriși în literatura de specialitare până în prezent, deci prezintă interes sinteza și studiul proprietăților antiproliferative ai acestora.

Introducerea 4-benzoatului de etil în poziția 4 a tiosemicarbazonelor (cu derivați ai aldehidei salicilice și ai 2-formilpiridinei) dă posibilitatea de obținere a noilor compuși cu potențial antitumoral, scheletul cărora va fi alcătuit din două părți: pe de o parte - proprietăți antitumorale, precum și pe de altă parte proprietățile anestezice, de asemenea va duce la mărirea lipofilității acesteia ceea ce va ușura penetrarea prin membrană celulară.

Tiosemicarbazone și complecșii de cupru(II) s-au dovedit a fi activi în distrugerea celulelor tumorale, precum și în inhibarea sintezei ADN acestora. Ionul de cupru(II) este deosebit de atractiv pentru studiu din cauza proprietăților sale spectroscopice și magnetice bogate, care se schimbă adesea pe parcursul catalizei enzimatice. Coordinarea tiosemicarbazonelor la cuprul(II) este benefică deoarece reduce doza concentrației minime de inhibiție în comparație cu tiosemicarbazonele necoordinate.

2. METODE DE SINTEZĂ ȘI CERCETARE ALE COMBINAȚIILOR COORDINATIVE CU UNELE BIOMETALE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR 4-AMINOBENZOATULUI DE ETIL

Cercetările au avut loc în cadrul Laboratorului de cercetări științifice „Materiale avansate de biofarmaceutică și tehnică” a Universităţii de Stat din Moldova. Toți reactivii și solvenții utilizați au fost de puritate analitică, procurați de la firmele: Sigma-Aldrich®, Acros Organics®, Alfa Aesar® ș.a.

2.1 Sinteza și cercetarea (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor derivaților 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora

(*p*-Benzoat de etil)tiosemicarbazida **(3)** poare fi obținută prin metode diferite, pornind de la 4-aminobenzoat de etil **(1)** în reacție cu tiofosgen ($CSCl_2$) sau cu disulfură de tetrametiltiuram (DTMT) (Figura 2.1).

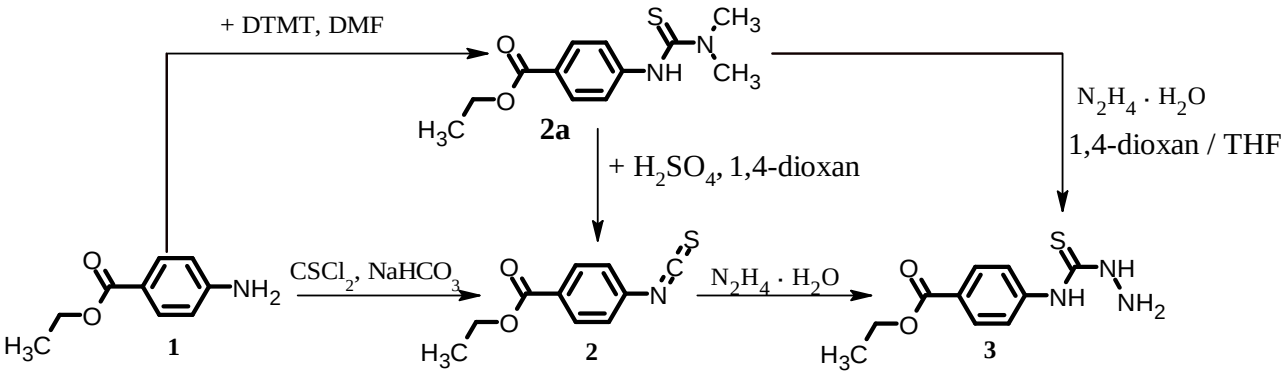


Figura 2.1. Schema de sinteză a (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazidei (3)

4-[(Dimetilcarbamotioil)amino]benzoatului de etil (2a). Se obține în urma reacției dintre 4-aminobenzoat de etil **(1)** și DTMT în raport molar de 1:1 la încălzire în N,N-dimetilformamidă. Se recristalizează din benzen, randamentul reacției este de 89%. Corespunde datelor din literatura de specialitate [108]–[110]. Apoi compusul **2a** este supus degradării termo-chimice (la încălzire cu acid sulfuric concentrat în raport molar de 1:1 în 1,4-dioxan anhidru) formând 4-izotiocianatobenzoatul de etil **(2)** care se extrage cu toluen sau benzen**.** 4-Izotiocianatobenzoatului de etil **(2)** se purifică cromatografic (coloana cu umplutură lichidă), a fost utilizat silicagel - cu un grad de puritate înalt, dimensiunea porilor 60 Å, dimensiunea particulei 400-630 μm, pentru cromatografie pe coloană. Spectrul IR în (Figura 3.4). Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

4-Izotiocianatobenzoatul de etil (2). La soluția formată din 40 mL benzen, 14.85 g (90 mmol) de 4-aminobenzoat de etil **1** se adaugă 7.56 g (90 mmol) $NaHCO_3$ dizolvat în 50 mL de

apă. Amestecul se plasează în baia cu gheață pe agitător magnetic și se adaugă cu picătura soluția formată din 11.5 g (100 mmol) de $CSCl_2$ în 15 mL benzen. Apare un intermediar alb, 4-[(clorocarbonotioil)amino]benzoat de etil. După adăugarea totală a soluției de $CSCl_2$, se mai adaugă 7.56 g (90 mmol) $NaHCO_3$. Pentru transformarea totală a intermediarului în izotiocianat, amestecul se agită timp de 2 ore la 0-10 ^oC, apoi 1 oră se ridică temperatura treptat până la 65-70 ^oC. În continuare stratul organic este separat de cel apos, concentrat și purificat cromatografic pe silicagel. Se obțin 17.00 g (91 %) izotiocianat **2**, p.t. 57-58 ^oC, coincide cu cel din literatură [51], R_f = 0.55 (eluent: benzen – etilacetat, 2:1).

FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): v(C-H)aromatic - 3003, v(N=C=S) - 2080, v(C=O)ester. - 1710, v(1,4 subst.)-857. Spectrul IR în (Figura 3.5).

4-(Hidrazincarbotioamido)benzoatul de etil (3). Se i-au 2.07 g (10 mmol) de 4-izotiocianatobenzoat de etil în 10 mL de alcool etilic și se adaugă cu picătura la soluția de 1.5 g (30 mmol) de monohidrat de hidrazină în 5 mL etanol. Inițial, izotioceanatul se adaugă la hidrazină, la temperatura camerei, la agitare, timp de 30 de minute. Amestecul reactant se mai agită la temperatura de 50 ^oC, timp de 30 de minute, apoi se răcește la 0 ^oC. Produsul obținut se filtrează, se spală cu apă și se recristalizează din etanol. Se obțin 1.88 g de tiosemicarbazidă **3** cu un randament de 79 %, p.t.=134-135 ^oC corespunde cu cel din literatură [55]. R_f = 0.24 (eluent: benzen – etilacetat, 2:1). ***FTIR(ν_{max}, cm^{-1}):*** v(N-H as) – 3342, v(N-H sy) - 3238, v(C-H) din CH_3 - 3067, v(C-H) din CH_2 - 2937, v(C=O)est. - 1710, v(C=S) - 1254, v(1,4 subst.) - 857. Spectrul IR în (Figura 3.5). ***RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 9.4 (s, 1H, Ar-NH); 8.0 (s, H, N-N H),. 4,4 (d, 2H, CH_2); 4.1 (d, 2H, NH_2); 1.41 (t, 3H, CH_3). ***RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz:*** 180.42 (C=S); 166.05 (C=O); 60.96 (CH_2); 14,33(CH_3). Spectrele RMN sunt în (Figura A1.1, A1.2, A1.3). Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

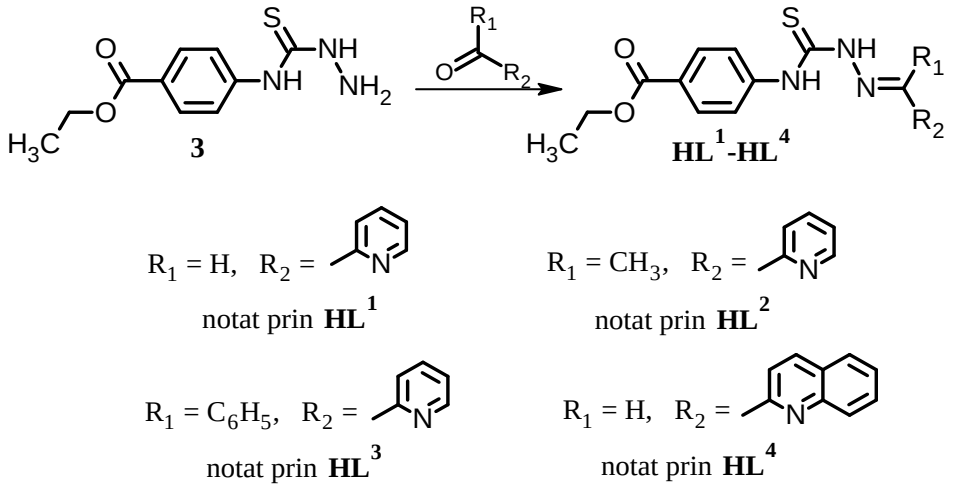


Figura 2.2. Schema de sinteză a (*p*-benzoatului de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și derivaților acestora

4-({2-[(Piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^1). Amestecul format din 0.91 g (3.8 mmol) 4-(hidrazincarbotioamido)benzoat de etil **3**, 0.42 g (3.9 mmol) piridin-2-carbaldehidă, 8 mL etanol și 2-3 picături de acid acetic glacial se refluxează timp de 3,5 ore. Se verifică consumul tiosemicarbazidei **3** cu ajutorul cromatografiei în strat subțire apoi se răcește la 0 °C. Produsul obținut se filtrează, se recristalizează din etanol și se usucă. Se obțin: 0.98 g (78 %) **HL^1**, p.t.= 164-165 °C, cristale albe, R_f= 0,21 (benzen:etil acetat, 3:1).

Analiza elementală pentru $C_{16}H_{16}N_4O_2S$, (%): C, 58.5; N, 17.1; Găsit, (%): C, 58.4; N, 17.0. ***FTIR(ν_{max}, cm^{-1}):*** 406, 446, 503, 519, 581, 597, 625, 675, 694, 751, 766, 849, 869, 928, 997, 1020, 1047, 1080, 1104, 1148, 1189, 1234, 1270, 1310, 1324, 1365, 1388, 1438, 1466, 1540, 1592, 1713, 2974, 2994, 3055, 3081, 3135, 3314. Spectrul IR în (Figura A2.1).

***RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 14.58 (4%, s, H, SH), 12.22 (96%, s, H, NH), 10.43 (s, H, NH), 8.61(d, H, CH), 8.45 (d, H, CH), 8.23 (s, H, CH), 7.97 (m, 2H, CH), 7.86 (m, 3H, CH), 7.42 (d, H, CH), 4.33 (q, 2H, CH_2), 1.34 (t, 3H, CH_3).

RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz: 176.48 (C=S), 165.84 (C=O), 153.42 (C=N), 149.89, 144.18, 143.84, 137.05, 129.66, 126.72, 125.38, 124.90, 121.26 (C-Ar), 61.11 (CH_2), 14.68 (CH_3). Spectrele RMN sunt în (Figura A1.9, A1.10).

4-({2-[1-(Piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^2). Amestecul format din 0.91 g (3.8 mmol) 4-(hidrazincarbotioamido)benzoatul de etil **3**, 0.42 g (3.9 mmol) 1-(piridin-2-il)etan-1-onă, 8 mL etanol și 3 picături de acid acetic glacial se refluxează timp de 3 ore. Se verifică cromatografic consumul tiosemicarbazidei **3**, apoi amestecul reactant se răcește la 0 °C. Produsul alb cristalin se filtrează, se recristalizează din etanol și se usucă. Se obțin: 1.07 g (82 %) **HL^2**, p.t.= 162-163 °C, R_f= 0,58 (benzen:etil acetat, 3:1).

Analiza elementală pentru $C_{17}H_{18}N_4O_2S$, (%): C, 59.6; N, 16.4; Găsit, (%): C, 59.5; N, 16.3. ***FTIR(ν_{max}, cm^{-1}):*** 404, 422, 500, 557, 601, 620, 659, 701, 739, 764, 781, 797, 847, 874, 928, 988, 1019, 1043, 1069, 1101, 1127, 1144, 1172, 1265, 1313, 1330, 1364, 1408, 1433, 1463, 1499, 1526, 1582, 1608, 1703, 2865, 2901, 2926, 2969, 3046, 3084, 3195, 3249, 3284, 3331. Spectrul IR în (Figura A2.2).

***RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 14.78 (5%, s, H, SH), 10.90 (95%, s, H, NH), 10.36 (s, H, NH), 8.62 (m, H, CH), 8.52 (m, H, CH), 7.96 (m, 3H, CH), 7.84 (m, 3H, CH), 7.43 (m, H, CH), 4.32 (q, 2H, CH_2), 2.49 (s, 3H, CH_3) 1.33 (t, 3H, CH_3).

RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz: 177.33 (C=S), 165.86 (C=O), 154.86 (C=N), 150.49, 149.02, 143.98, 136.95, 129.67, 126,71, 125.44, 124.75, 121.78 (C-Ar), 61.13 (CH_2),

14.68 (CH_3), 13.18 (CH_3). **^{13}C (DEPT-135):** 149.02, 136.95, 129.67, 125.45, 124.75, 121.79, 61.13 (CH_2), 40.18, 14.68, 13.19. Spectrele RMN sunt în (Figura A1.11, A1.12, A1.13). Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

4-({2-[Fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^3). Amestecul format din 0.91 g (3.8 mmol) 4-(hidrazincarbotioamido)benzoatul de etil **3**, 0.71 g (3.90 mmol) fenil(piridin-2-il)metanonă, 8 mL etanol și 4 picături de acid acetic glacial se refluxează timp de 5 ore. Se verifică cromatografic consumul tiosemicarbazonei **3,** apoi amestecul reactant se răcește la 0 ^{o}C. Produsul obținut se filtrează, se recristalizează din etanol și se usucă. Se obțin: 1.16 g (76 %) **HL^3**, p.t.= 163-164 °C, cristale sub formă de plăci de culoare galben pal, R_f= 0.84 (benzen:etil acetat, 3:1).

Analiza elementală pentru $C_{22}H_{20}N_4O_2S$, (%): C, 65.3; N, 13.9; Găsit, (%): C, 65.2; N, 13.8. ***FTIR(ν_{max}, cm^{-1}):*** 387, 411, 435, 460, 481, 498, 550, 606, 649, 690, 734, 765, 785, 803, 850, 931, 1023, 1105, 1155, 1173, 1271, 1278, 1364, 1404, 1443, 1466, 1543, 1591, 1610, 1697, 2904, 2930, 2978, 2987, 3015, 3057, 3086, 3290, 3315. Spectrul IR în (Figura A2.3).

***RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 14.27 (50%, s, H, SH), 9.73(50%, s, H, NH), 8.85 (m, 1H, NH), 8.05 - 7.26 (m, 13H, H-Ar), 4.34 (q, 2H, CH_2), 1.38 (t, 3H, CH_3).

RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz: ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) 175.85 (C=S), 166.08 (C=O), 152.29 (C=N), 148.61, 143.08, 142.22, 137.86, 137.36, 132.57, 130.28, 130.01, 129.48, 129.21, 128.66, 128.61, 127.08, 126.57, 124.52, 122.33, 122.17 (C-Ar), 60.89 (CH_2), 14.35 (CH_3). **^{13}C (DEPT-135):** 148.61, 137.36, 130.28, 129.49, 129.22, 128.66, 128.61, 126.58, 124.53, 122.33, 60.90 (CH_2), 14.35. Spectrele RMN sunt în (Figura A1.14, A1.15). Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

4-({2-[(Chinolin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^4). Amestecul format din 2.15 g (9.0 mmol) 4-(hidrazincarbotioamido)benzoatul de etil **3**, 1.43 g (9.10 mmol) chinolin-2-carbaldehida, 7 mL etanol și 4 picături de acid acetic glacial se refluxează timp de 6 ore. Se verifică cromatografic consumul tiosemicarbazidei **3**, apoi amestecul reactant se răcește la 0 ^{o}C, se filtrează, se recristalizează din etanol și se usucă. Se obțin: 3.08 g (91 %) **HL^4**, p.t.= 186-187 °C, cristale de culoare galben pal, R_f= 0.45 (benzen:etil acetat, 3:1).

Analiza elementală pentru $C_{20}H_{18}N_4O_2S$, (%): C, 63.5; N, 14.8; Găsit, (%): C, 63.4; N, 14.7. ***FTIR(ν_{max}, cm^{-1}):*** 400, 420, 452, 482, 495, 507, 525, 541, 570, 603, 624, 684, 757, 768, 787, 824, 848, 895, 923, 941, 959, 974, 1014, 1093, 1118, 1151, 1174, 1208, 1256, 1276, 1308, 1323, 1343, 1367, 1389, 1430, 1441, 1463, 1503, 1538, 1591, 1607, 1704, 2950, 2978, 2991, 3096, 3299. Spectrul IR în (Figura A2.4).

***RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 15.40 (3%, s, H, SH), 12.37 (97%, s, H, NH), 10.57 (s, H, NH), 8.55 (d, H, CH), 8.39 (t, 2H, CH), 8.00 (m, 4H, CH), 7.85 (d, 2H, CH), 7.79 (t, H, CH), 7.63 (t, H, CH), 4.31 (q, 2H, CH_2), 1.32 (t, 3H, CH_3).

RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz: 176.64 (C=S), 165.91(C=O), 153.90 (C=N), 147.78, 144.04, 143.80, 136.94, 130.58, 129.71, 129.22, 128.42, 127.85, 126.87, 125.62, 119.06 (C-Ar), 61.19 (CH_2), 14.64 (CH_3). Spectrele RMN sunt în (Figura A1.16, A1.17). Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

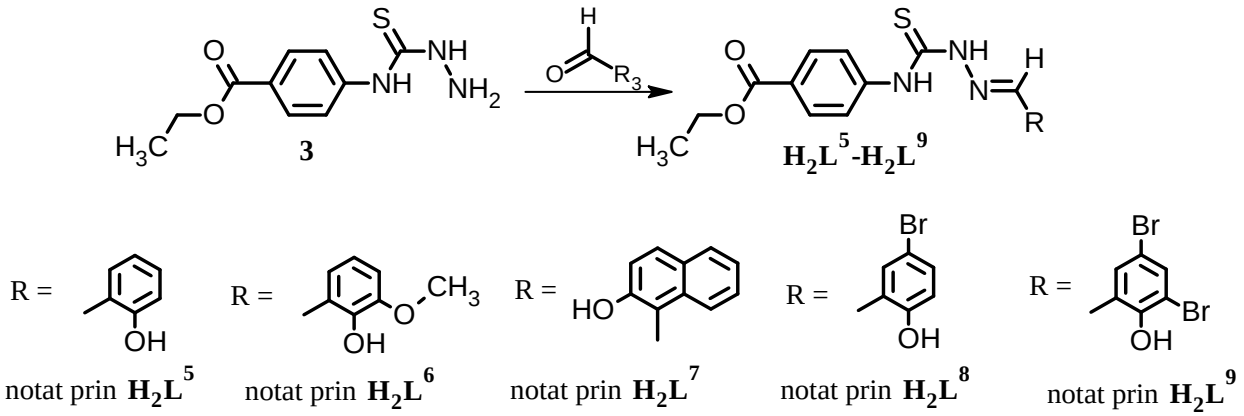


Figura 2.3. Schema de sinteză a (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor aldehidei salicilice și derivaților acestora

4-({2-[(2-Hidroxifenil)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (H_2L^5). Amestecul format din 0.91 g (3.8 mmol) 4-(hidrazincarbotioamido)benzoat de etil **3**, 0.48 g (3.9 mmol) 2-hidroxibenzaldehida, 8 mL etanol și 3 picături de acid acetic glacial, se refluxează timp de 1 oră. Se verifică cromatografic consumul tiosemicarbazidei **3**, apoi amestecul reactant se răcește la 0 °C, se filtrează, se recristalizează din etanol și se usucă. Se obțin: 1.21 g (93 %) **H_2L^5**, p.t.= 173-175 °C, cristale albe, R_f= 0.88 (benzen:etil acetat, 1:2).

Analiza elementală pentru $C_{17}H_{17}N_3O_3S$, (%): C, 59.5; N, 12.2; Găsit, (%): C, 59.4; N, 12.1. ***FTIR(ν_{max}, cm^{-1}):*** 407, 434, 450, 474, 506, 577, 630, 656, 702, 751, 776, 793, 834, 857, 875, 891, 930, 951, 977, 1019, 1035, 1078, 1100, 1126, 1155, 1170, 1209, 1274, 1333, 1365, 1410, 1468, 1499, 1514, 1539, 1572, 1587, 1604, 1621, 1713, 2878, 2903, 2935, 2989, 3046, 3135, 3382. Spectrul IR în (Figura A2.5).

***RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 11.97 (s, H, NH), 10.24 (s, H, NH), 10.04 (s, H, OH), 8.53 (s, H, CH), 8.10 (d, H, CH), 7.94 (m, 2H, CH) 7.87 (d, 2H, CH), 7.26 (m, H, CH), 6.89 (m, 2H, CH), 4.32 (q, 2H, CH_2), 1.33 (t, 3H, CH_3).

RMN (DMSOd$_6$) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz: 175.69 (C=S), 165.87 (C=O), 157.22 (C=N), 144.07, 132.03, 129.62, 126.58, 126.28, 124.83, 120.55, 119.73, 116.55 (C-Ar), 61.06, 56.51 (CH_2), 14.69 (CH_3). Spectrele RMN sunt în (Figura A1.18, A1.19).

4-({2-[(2-Hidroxi-3-metoxifenil)metiliden]hidrazincarbotiol}amino)benzoat de etil (H_2L^6). Amestecul format din 0.94 g (3.9 mmol) de 4-(hidrazincarbotioamido)benzoat de etil **3**, 0.59 (3.9 mmol) de 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida,10 mL etanol și 3 picături de acid acetic glacial, se refluxează timp de 2h (control cromatografic). După confirmarea consumului tiosemicarbazonei **3**, amestecul reactant se răcește la 0 ^oC, se filtrează, se recristalizează din etanol și se usucă. Se obțin 1.29 g (84 %) **H_2L^6**, p.t.=204-205 ^oC, cristale albe, R_f = 0.56 (benzen:etil acetat, 3:1).

Analiza elementală pentru $C_{18}H_{19}N_3O_4S$, (%): C, 57.9; N, 11.3; Găsit, (%): C, 57.8; N, 13.2. ***FTIR(ν_{max}, cm^{-1}):*** 412, 443, 495, 514, 535, 559, 591, 632, 661, 688, 702, 734, 760, 786, 815, 849, 879, 909, 935, 952, 1019, 1055, 1102, 1134, 1171, 1193, 1228, 1247, 1279, 1316, 1364, 1412, 1443, 1479, 1514, 1529, 1546, 1605, 1632, 1679, 1709, 2839, 2897, 2936, 2979, 3059, 3122, 3189, 3298. Spectrul IR în (Figura A2.6).

***RMN (DMSOd$_6$) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 11.98 (s, H, NH), 10.22 (s, H, NH), 9.38 (s, H, OH), 8.54 (s, H, N=CH), 7.94 (d, 2H, CH), 7.84 (d, 2H, CH), 7.69 (d, H, CH), 7.00 (d, H, CH), 6.81 (t, H, CH), 4.31 (q, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, CH_3), 1.32 (t, 3H, CH_3).

RMN (DMSOd$_6$) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz: 175.67 (C=S), 165.93 (C=O), 148.40 (C=N), 146.79, 144.02, 141.09, 129.64, 126.33, 124.92, 120.87, 119.51, 118.92, 113.68 (C-Ar), 61.12 (CH_3), 56.37 (CH_2), 14.66 (CH_3). **^{13}C (DEPT-135):** 141.05, 129.64, 124.95, 119.51, 118.90, 113.66, 61.12 (CH_2), 56.36, 14.66. Spectrele RMN sunt în (Figura A1.20, A1.21).

4-({2-[(2-Hidroxinaftalen-1-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (H_2L^7). Amestecul format din 1.39 g (5.8 mmol) de 4-(hidrazincarbotioamido)benzoat de etil, 1.00 g (5.8 mmol) de 2-hidroxinaftalen-1-carbaldehida, 10 mL de etanol și 3 picături de acid acetic glacial, se refluxează timp de 3h. După confirmarea consumului tiosemicarbazonei **3** prin control cromatografic, amestecul reactant se răcește la 0 ^oC, se filtrează, se recristalizează din etanol și se usucă. Se obțin 1.99 g (87 %) **H_2L^7**, p.t.= 209-210 ^oC, cristale albe, R_f = 0.58 (benzen:etil acetat, 3:1). Analiza elementală pentru $C_{21}H_{19}N_3O_3S$, (%): C, 64.1; N, 10.7; Găsit, (%): C, 64.0; N, 10.6. ***FTIR(ν_{max}, cm^{-1}):*** 411, 421, 439, 466, 492, 513, 528, 541, 563, 595, 623, 634, 686, 717, 742, 754, 764, 777, 788, 826, 847, 861, 871, 935, 952, 1017, 1097, 1131, 1178, 1265, 1283, 1317, 1371, 1400, 1416, 1442, 1470, 1498, 1538, 1593, 1622, 1682, 1709, 2894, 2928, 2963, 2992, 3072, 3222, 3317, 3344. Spectrul IR în (Figura A2.7).

RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 12.90 (30%, s, H, SH), 11.99 (70%, s, H, NH), 10.30 (s, H, NH), 9.16 (s, H, CH), 8.52 (s, H, OH), 7.97-7.22 (m, 10H, CH), 4.31 (q, 2H, CH_2), 1.32 (t, 3H, CH_3). ***RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz: 175.91 (C=S), 165.88 (C=O), 157.34 (C=N), 144.57, 144.19, 133.30, 132.12, 131.09, 129.87, 129.25, 128.57, 128.35, 126.21, 124.04, 118.98, 116.72 (C-Ar), 61.05 (CH_2), 14.66 (CH_3). **^{13}C (DEPT-135):** 144.54, 133.33, 131.50, 131.12, 129.88, 129.25, 128.39, 124.05, 118.95, 116.71, 113.18, 61.07 (CH_2), 60.76, 14.67. Spectrele RMN sunt în (Figura A1.22, A1.23, A1.24). Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

4-({2-[(5-Bromo-2-hidroxifenil)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (H_2L^8). Amestecul format din 0.96 g (4.0 mmol) de 4-(hidrazincarbotioamido)benzoat de etil **3**, 0.80 g (4.0 mmol) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehida, 8 mL de etanol și 3 picături de acid acetic glacial, se refluxează timp de 4h. Se verifică cromatografic consumul tiosemicarbazidei 3. După confirmarea sfârșitului de reacției, amestecul reactant se răcește la 0 ^{o}C, se filtrează, se recristalizează din etanol și se usucă. Se obțin 1.69 g (100 %) **H_2L^8**, p.t.=239-240 ^{o}C, cristale albe, R_f = 0.60 (benzen:etil acetat, 2:1). Analiza elementală pentru $C_{17}H_{16}BrN_3O_3S$, (%): C, 48.4; N, 10.0; Găsit, (%): C, 48.3; N, 9.9. ***FTIR(ν_{max}, cm^{-1}):*** 416, 466, 480, 501, 511, 555, 621, 631, 685, 703, 766, 816, 849, 879, 943, 1027, 1070, 1083, 1109, 1139, 1172, 1195, 1230, 1239, 1269, 1283, 1311, 1335, 1371, 1403, 1455, 1485, 1513, 1552, 1589, 1607, 1684, 2984, 3048, 3136, 3192, 3232, 3286. Spectrul IR în (Figura A2.8).

***RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 12.00 (s, H, NH), 10.37 (s, H, OH), 10.35(s, H, NH), 8.46 (s, H, CH), 8.33 (d, H, CH), 7.96 (m, 2H, CH), 7.81 (q, 2H, CH), 7.39 (q, H, CH), 6.87 (d, H, CH), 4.32 (q, 2H, CH_2), 1.34 (t, 3H, CH_3).

RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz: 176.08 (C=S), 165.88 (C=O), 156.41 (C=N), 144.08, 139.20, 134.18, 129.60, 129.05, 126.60, 125.63, 123.00, 118.71, 111.57 (C-Ar), 61.08 (CH_2), 14.69 (CH_3). Spectrele RMN sunt în (Figura A1.25, A1.26).

4-({2-[(3,5-Dibromo-2-hidroxifenil)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (H_2L^9). Amestecul format din 1.67 g (7.0 mmol) de 4-(hidrazincarbotioamido)benzoat de etil **3**, 2.00 g (7.0 mmol) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehida, 10 mL de etanol și 3 picături de acid acetic glacial, se refluxează timp de 4h. Se verifică consumul reactanților inițiali cu ajutorul cromatografiei în strat subțire. După confirmarea cromatografică a consumului tiosemicarbazidei **3**, amestecul reactant se răcește la 0 ^{o}C, se filtrează, se recristalizează din etanol și se usucă. Se obțin 3.49 g (99 %) **H_2L^9**, p.t.=205-206 ^{o}C, cristale albe, R_f = 0.69 (benzen:etil acetat, 2:1).

Analiza elementală pentru $C_{17}H_{15}Br_2N_3O_3S$, (%): C, 40.7; N, 8.4; Găsit, (%): C, 40.6; N, 8.3. ***FTIR(ν_{max}, cm^{-1}):*** 375, 384, 411, 476, 492, 559, 579, 606, 628, 689, 699, 707, 733, 761, 777,

828, 851, 862, 874, 937, 962, 1019, 1105, 1135, 1177, 1201, 1224, 1269, 1295, 1315, 1333, 1370, 1400, 1414, 1430, 1446, 1458, 1470, 1500, 1512, 1531, 1553, 1584, 1609, 1687, 2870, 2899, 2939, 2981, 3065, 3282, 3385, 3483. Spectrul IR în (Figura A2.9).

***RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 12.11 (s, H, NH), 10.44 (s, H, NH), 10.11 (s, H, OH), 8.45 (s, H, N=CH), 8.24 (s, H, CH), 7.97 (d, 2H, CH), 7.80 (t, 3H, CH), 4.32 (q, 2H, CH_2), 1.33 (t, 3H, CH_3).

RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz: 176.43 (C=S), 165.84 (C=O), 152.72 (C=N), 144.00, 136.07, 129.70 (C-Ar), 61.10 (CH_2), 14.69 (CH_3). Spectrele RMN sunt în (Figura A1.27, A1.28).

2.2 Sinteza, cercetarea (*o*/*m*)-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și derivaților acestora

Pentru cercetarea relației structură - activitate față de poziția substituienților în inel benzenic au fost sintetizate (*o/m)*-benzoat de etil)tiosemicarbazonele 2-formil(2-acetil și 2-benzoil)piridinei **(19-22)** conform schemei:

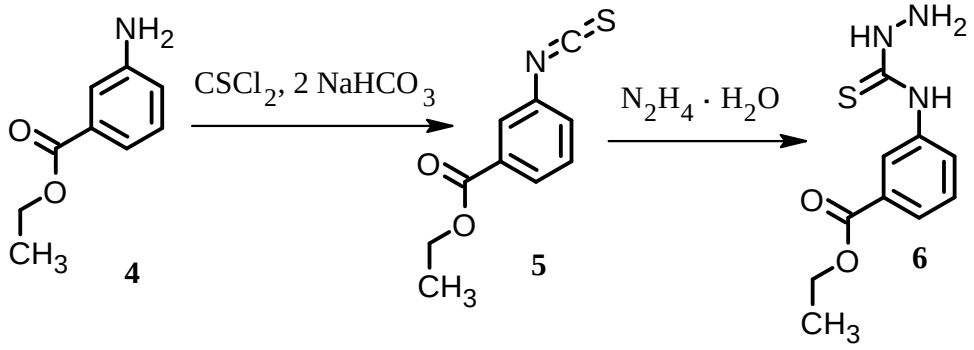


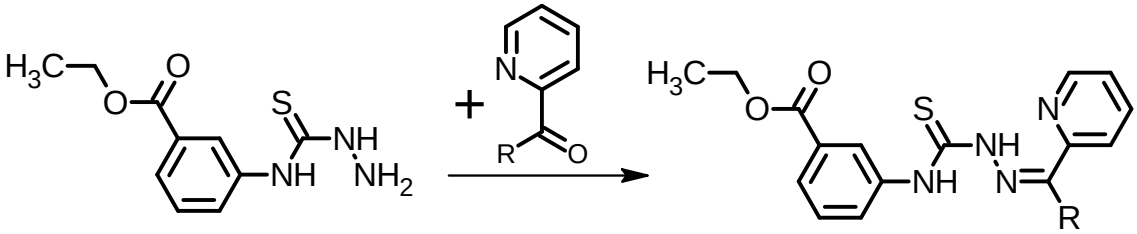
Figura 2.4. Schema de sinteză a (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazidei

3-Izotiocianatobenzoat de etil (5). La soluția formată din, 8.25 g (50 mmol) de 3-aminobenzoat de etil **4** și 20 mL hexan se adaugă 4.20 g (50 mmol) $NaHCO_3$ dizolvat în 60 mL de apă; amestecul se plasează în baia cu gheață pe agitător magnetic. La amestecul obținut se adaugă cu picătura soluția formată din 5.75 g (50 mmol) de $CSCl_2$ și 10 mL hexan (se observă precipitarea intermediarului 3-[(clorocarbonotioil)amino]benzoat de etil). După adăugarea totală a soluției de $CSCl_2$, se mai adaugă 4.20 g (50 mmol) $NaHCO_3$, agitarea continuă timp de 2 ore la temperatura 0-10 ^oC. Pentru transformarea totală a intermediarului în izotiocianat **5** temperatura se ridică până la 60 ^oC timp de o oră. Stratul organic se separă de cel apos și se usucă cu $CaCl_2$ anhidru. Soluția se trece prin colonița cu silicagel și produsul de reacție se purifică

cromatografic. Se obțin 9.34 g (90 %) izotiocianat **5**, p.f. 112 °C. R_f = 0.81 (eluent: benzen – etilacetat, 2:1). Corespunde cu literatura de specialitate [111].

3-[(Hidrazincarbotioil)amino]benzoat de etil (6). Se dizolvă 9.34 g (45 mmol) de 3-izotiocianatobenzoat de etil **5** în 10 mL de alcool și se adaugă cu picătura la soluția etanolică de 2.5 g (50 mmol) de monohidrat de hidrazină la temperatura camerei, la agitare magnetică, timp de 30 de minute. Amestecul reactant se mai agită la temperatura de 50 °C, timp de 30 de minute (cromatografic se confirmă consumul total al izotiocianatului **5**) și se răcește la 0 °C. Produsul obținut se filtrează și se recristalizează din etanol. Se obțin 12.52 g de tiosemicarbazidă **6** cu un randament de 86 %, p.t.=109-110 °C. R_f = 0.18 (eluent: benzen – etilacetat, 2:1).

FTIR ***(ν_{max}, cm^{-1}):*** ν(N-H as) – 3342, ν(N-H sy) - 3238, ν(C-H) din CH_3 - 3067, ν(C-H) din CH_2 - 2937, ν(C=O)est. - 1710, ν(C=S) - 1254, ν(1,4 subst.) - 857. ***RMN (DMSOd_6) δ (ppm)*** ***^{1}H, 400 MHz*****:** 1,41 (t, 3H), CH_3; 4,4 (d, 2H), CH_2; 4,1 (d, 2H) NH_2; 8,0 (s, H), N-N H; Ar-NH; 9,4 (s, 1H). ***RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz:*** (CH_3) -14,33; (CH_2) – 60,96; (C=O) – 166,05; (C=S) – 180,42. Spectrele RMN sunt în (Figura A1.4, A1.5, A1.6).



6 **HL^{10}- HL^{12}**

R = H notat prin **HL^{10}**

R = CH_3 notat prin **HL^{11}**

R = C_6H_5 notat prin **HL^{12}**

Figura 2.5. Schema de sinteză a (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și derivaților acestora

3-({2-[(Piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{10}). Amestecul format din 2.86 g (12 mmol) 3-(hidrazincarbotioamido)benzoat de etil **6**, 1.28 g (12 mmol) piridin-2-carbaldehidă, 10 mL etanol și 4 picături de acid acetic glacial se refluxează timp de 2 ore (se verifică cromatografic consumul tiosemicarbazidei **6**). Amestecul reactant se diluează cu puțină apă și se răcește la 0 °C. Produsul obținut se filtrează, se recristalizează din etanol și se usucă. Se obțin: 3.51 g (89 %) **HL^{10}**, p.t.= 170-171 °C, cristale albe, R_f= 0,25 (benzen:etil acetat, 2:1).

Analiza elementală pentru $C_{16}H_{16}N_4O_2S$, (%): C, 58.5; N, 17.1; Găsit, (%): C, 58.4; N, 17.0. ***FTIR*** ***(ν_{max}, cm^{-1}):*** 407, 459, 520, 562, 622, 634, 677, 708, 747, 780, 811, 867, 887, 928,

977, 997, 1022, 1076, 1104, 1149, 1194, 1236, 1271, 1327, 1364, 1389, 1416, 1466, 1489, 1531, 1561, 1581, 1606, 1697, 1723, 2849, 2916, 2975, 3050, 3113, 3147, 3248, 3332. Spectrul IR în (Figura A2.10).

***RMN (DMSOd$_6$) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 14.52 (4%, s, 1H, SH), 12.17 (96%, s, 1H, NH), 10.44 (s, 1H, NH), 8.60 (d, 1H, CH), 8.45 (d, 1H, CH), 8.22 (s, 1H, N=CH), 8.16 (s, 1H, CH), 7.85 (m, 3H, CH), 7.54 (t, H, CH), 7.41 (m, H, CH), 4.34 (q, 2H, CH_2), 1.34 (t, 3H, CH_3).

RMN (DMSOd$_6$) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz: 177.12 (C=S), 165.93 (C=O), 153.53 (C=N), 149.85, 143.95, 139.88, 137.01, 131.30, 130.42, 128.94, 126.93, 126.57, 124.82, 121.23 (C-Ar), 61.34 (CH_2), 14.65 (CH_3). **^{13}C (DEPT-135):** 149.85, 143.94, 137.02, 131.35, 128.95, 126.96, 126.58, 124.83, 121.22, 61.35 (CH_2), 14.65. Spectrele RMN sunt în (Figura A1.29, A1.30, A1.31). Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

3-({2-[1-(Piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{11}). Amestecul format din 2.86 g (12 mmol) 3-(hidrazincarbotioamido)benzoat de etil **17**, 1.45 g (12 mmol) 1-(piridin-2-il)etan-1-onă, 10 mL etanol și 4 picături de acid acetic glacial se refluxează timp de 4 ore, (se verifică cromatografic sfârșitul reacției). Amestecul reactant se diluează cu puțină apă și se răcește la 0 ^{o}C. Produsul obținut se filtrează și se recristalizează din etanol. Se obțin: 3.21 g (78 %) **HL^{11}**, p.t.= 119-120 °C, cristale albe, R_f= 0.35 (benzen:etil acetat, 2:1).

Analiza elementală pentru $C_{17}H_{18}N_4O_2S$, (%): C, 59.6; N, 16.4; Găsit, (%): C, 59.4; N, 16.3. ***FTIR(ν_{max}, cm^{-1}):*** 420, 446, 493, 532, 559, 601, 612, 631, 646, 680, 710, 737, 752, 787, 815, 859, 883, 908, 963, 993, 1012, 1031, 1052, 1080, 1104, 1122, 1153, 1187, 1246, 1284, 1341, 1365, 1393, 1434, 1459, 1488, 1538, 1586, 1606, 1715, 2866, 2897, 2924, 2969, 2988, 3064, 3195, 3257, 3288, 3332. Spectrul IR în (Figura A2.11).

***RMN (DMSOd$_6$) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 14.69 (6%, s, H, SH), 10.84 (96%, s, H, NH), 10.35 (s, H, NH), 8.62 (d, H, CH), 8.56 (d, H, CH), 8.16 (s, H, N=CH), 7.84 (t, 3H, CH), 7.54 (t, H, CH), 7.42 (m, H, CH), 4.34 (q, 2H, CH_2), 2.49 (s, 3H, CH_3), 1.34 (t, 3H, CH_3).

RMN (DMSOd$_6$) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz: 177.98 (C=S), 165.94 (C=O), 154.94 (C=N), 150.19, 148.98, 140.07, 136.87, 131.65, 130.36, 128.94, 127.21, 126.63, 124.67, 121.79 (C-Ar), 61.35 (CH_2), 14.65 (CH_3-C=N), 13.06 (CH_3). **^{13}C (DEPT-135):** 148.98, 136.87, 131.68, 128.95, 127.23, 126.64, 124.67, 121.79, 61.36 (CH_2), 14.66, 13.06. Spectrele RMN sunt în (Figura A1.32, A1.33, A1.34).

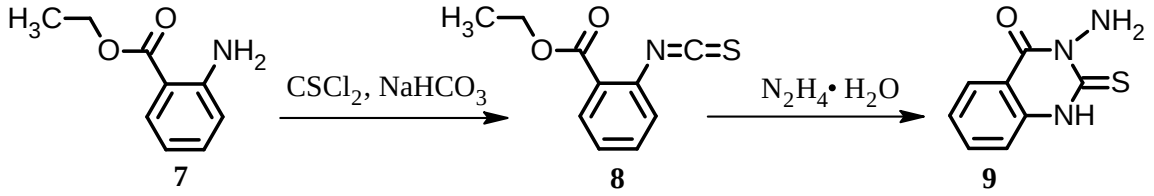
3-({2-[Fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{12}). Amestecul format din 2.82 g (11 mmol) 3-(hidrazincarbotioamido)benzoat de etil **17** 2.01 g (11 mmol) fenil(piridin-2-il)metanonă, 10 mL etanol și 4 picături de acid acetic glacial se refluxează timp de 7 ore (se verifică cromatografic consumul tiosemicarbazidei **17**). După confirmarea

sfârșitului reacției, amestecul reactant se diluează cu puțină apă și se răcește la 0 °C. Cristalele obținute se filtrează, se recristalizează din etanol și se usucă. Se obțin: 3.40 g (83 %) **HL[12]**, p.t.= 129-130 °C, cristale de culoare galben pal, R_f= 0.75 (benzen-etil acetat, 1:1).

Analiza elementală pentru $C_{22}H_{20}N_4O_2S$, (%): C, 65.3; N, 13.9; Găsit, (%): C, 65.3; N, 13.8. ***FTIR*(ν_{max}, *cm*$^{-1}$*):*** 436, 468, 493, 516, 537, 599, 633, 655, 679, 705, 736, 755, 797, 812, 857, 879, 901, 934, 949, 977, 1000, 1023, 1073, 1106, 1179, 1200, 1231, 1285, 1366, 1426, 1466, 1493, 1536, 1605, 1715, 2905, 2930, 2976, 3035, 3053, 3104, 3193, 3286, 3333. Spectrul IR în (Figura A2.12).

***RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 13.25 (76%, s, H, SH), 10.73 (24%, s, H, NH), 10.52 (s, H, NH), 8.91 (d, H, CH), 8.17 (d, H, CH), 8.06 (t, H, CH), 7.87 (t, H, CH), 7.82 (d, H, CH), 7.75 (d, H, CH), 7.64 (d, H, CH), 7.54 (d, H, CH), 7.50 (m, 3H, CH), 7.41 (d, H, CH), 4.33 (q, 2H, CH_2), 1.33 (t, 3H, CH_3).

RMN (DMSOd_6) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz: 177.24 (C=S), 165.89 (C=O), 151.85 (C=N), 149.39, 139.83, 138.82, 137.15, 131.17, 130.40, 129.91, 129.68, 129.23, 129.14, 129.02, 128.85, 126.84, 126.68, 125.63 (C-Ar), 61.37 (CH_2), 14.65 (CH_3). **^{13}C (DEPT-135):** 149.39, 149.16, 138.82, 137.04, 131.19, 130.07, 129.91, 129.68, 129.23, 129.14, 129.02, 128.85, 126.84, 126.69, 125.64, 124.72, 122.68, 61.37 (CH_2), 14.65. Spectrele RMN sunt în (Figura A1.35, A1.36, A1.37). Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).



7 **8** **9**

3-amino-2-sulfaniliden-2,3-dihidrochinazolin-4(1*H*)-onă

Figura 2.6. Schema de sinteză a 2-izotiocianatobenzoat de etil și 3-amino-2-sulfaniliden-2,3-dihidrochinazolin-4(1*H*)-onei

2-Izotiocianatobenzoat de etil (8). La soluția formată din 1.75 g (10 mmol) de 2-aminobenzoat de etil **7** și 5 mL hexan, se adaugă 0.84 g (10 mmol) $NaHCO_3$ și 25 mL apă, apoi tot amestecul se plasează în baia cu gheață pe agitător magnetic. La amestecul obținut se adaugă cu picătura soluția formată din 1.15 g (10 mmol) de $CSCl_2$ și 5 mL hexan. Apare un precipitat alb, de intermediar 2-[(clorocarbonotioil)amino]benzoat de etil. După adăugarea totală a soluției de $CSCl_2$, se mai adaugă 0.84 g (10 mmol) $NaHCO_3$. Pentru transformarea intermediarului în izotiocianat, amestecul se agită timp de 2 ore la 0-10 °C, apoi timp de 1 oră se ridică temperatura până la 60 °C. Stratul organic se separă, se usucă cu $CaCl_2$, apoi se distilă solventul. Se obțin

1.66 g. (80 %) izotiocianat **8**, p.f. 144-145 ^{o}C, R_f = 0.90 (eluent: benzen – etilacetat, 2:1) corespunde cu datele din literatură [112].

În comparație cu obținetea tiosemicarbazidelor **3, 6** în cazurile precedente, obținetea (*o*-benzoat de etil)tiosemicarbazidei din izotiocianat nu a avut loc, din cauza dificultăților sterice. În cazul dat are loc heterociclizarea cu obținerea 3-amino-2-sulfaniliden-2,3-dihidrochinazolin-4(1*H*)-onei **(9).**

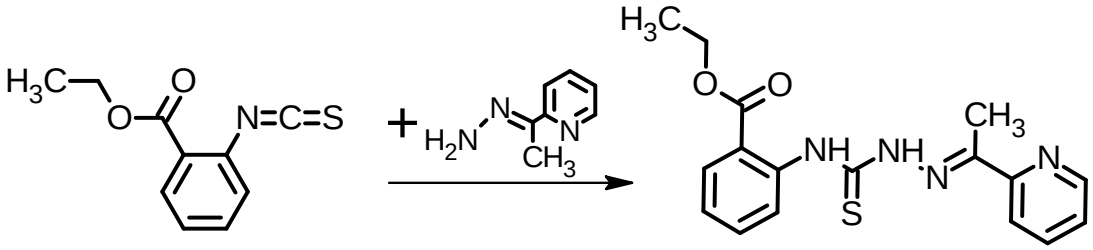
3-Amino-2-sulfaniliden-2,3-dihidrochinazolin-4(1*H*)-onă (9). Se dizolvă 9.34 g (45 mmol) de 2-izotiocianatobenzoat de etil **8** în 10 mL de alcool și se adaugă cu picătura la soluția etanolică de 2.5 g (50 mmol) de monohidrat de hidrazină la temperatura camerei, la agitare magnetică, timp de 30 de minute. Amestecul reactant se mai agită la temperatura de 50 ^{o}C, timp de 30 de minute (cromatografic se confirmă consumul total al izotiocianatului **5**) și se răcește la 0 ^{o}C. Produsul obținut se filtrează și se recristalizează din etanol. Se obțin 7.5 g de compus **9** cu un randament de 94 %, p.t.=85-86 ^{o}C. R_f = 0.80 (eluent: benzen – etilacetat, 2:1).

***FTIR*(ν_{max}, *cm^{-1}*):** 406, 435, 523, 544, 606, 640, 682, 694, 750, 857, 898, 997, 1025, 1059, 1101, 1164, 1212, 1250, 1272, 1294, 1349, 1399, 1426, 1468, 1482, 1542, 1606, 1632, 1679, 3203, 3283.

***RMN (DMSOd$_6$) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 13.14 (s, H, NH), 7.98 (d, H, CH), 7.75 (s, H, CH), 7.38 (m, 2H, CH), 6.38 (s, H, NH).

RMN (DMSOd$_6$) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz: 169.89 (C=S), 155.93 (C=O), 138.67, 135.34, 127.17, 124.89, 116.22, 115.18 (C-Ar). Spectrele RMN sunt în (Figura A1.7, A1.8).

Structura biciclului **9** a fost confirmată și cu ajutorul difracției cu raze X pe monocristal (Figura A1.7).



8 notat prin **HL^{13}**

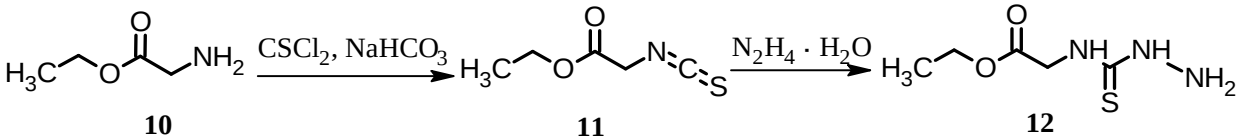
Figura 2.7. Schema de sinteză a (*o*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei

Pentru obținerea (*o*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei **(HL^{13})** a fost utilizată metoda de condensare între izotiocianat **8** și hidrazona 2-acetilpiridinei. Hidrazona 2-acetil piridinei se obține în urma reacției dintre hidrat de hidrazină și 2-acetilpiridina conform sursei [113].

2-({2-[1-(Piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL[13]). La amestecul format din 1.08 g (8 mmol) 2-(1-hidrazinilidenetil)piridina și 5 mL tetrahidrofuran se adaugă cu picătura soluția obținută din 1.66 g (8 mmol) de 2-izotiocianatobenzoat de etil **8** și 5 mL de hexan. După adăugarea totală a izotiocianatului **8,** amestecul se încălzește timp de 2 ore la 45-60 °C (se verifică cromatografic consumul izotiocianatului **8)**, apoi se distilă solventul. Produsul obținut se recristalizează din etanol și se usucă. Se obțin: 2.26 g (83 %) **HL[13]**, p.t.= 119-120 °C, solid alb cristalin, R_f= 0.35 (benzen:etil acetat, 2:1). Analiza elementală pentru $C_{17}H_{18}N_4O_2S$, (%): C, 59.6; N, 16.4; Găsit, (%): C, 59.5; N, 16.4. ***FTIR*(ν_{max}, *cm*$^{-1}$*):*** 369, 376, 387, 402, 424, 461, 521, 557, 589, 620, 638, 666, 680, 693, 742, 755, 779, 794, 827, 877, 931, 974, 990, 1019, 1060, 1084, 1113, 1143, 1182, 1253, 1288, 1299, 1357, 1434, 1447, 1465, 1491, 1526, 1585, 1602, 1694, 2853, 2902, 2916, 2974, 3032, 3087, 3223. Spectrul IR în (Figura A2.13). ***RMN (DMSOd$_6$) δ (ppm) ^{1}H, 400 MHz*:** 14.79 (5%, s, H, SH), 12.10 (95%, s, H, NH), 11.01 (s, H, NH), 8.98 (d, H, CH), 8.63 (m, H, CH), 8.59 (d, H, CH), 8.00 (q, H, CH), 7.86 (m, H, CH), 7.65 (m, 1H, CH), 7.43 (m, H, CH), 7.28 (m, H, CH), 4.35 (q, 2H, CH_2), 2.50 (s, 3H, CH_3), 1.32 (t, 3H, CH_3). ***RMN (DMSOd$_6$) δ (ppm) ^{13}C 100 MHz:*** 176.40 (C=S), 167.34 (C=O), 154.93 (C=N), 150.21, 149.11, 140.63, 136.97, 133.39, 130.91, 124.76, 124.53, 123.69, 121.43, 120.08 (C-Ar), 61.82 (CH_2), 14.39 (CH_3-C=N), 13.15 (CH_3). Spectrele RMN sunt în (Figura A1.38, A1.39). Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

2.3 Sinteza și cercetarea (acetat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și 2-acetilpiridinei

Pentru observarea influienței inelului aromatic în poziția 4 a tiosemicarbazonelor asupra activității biologice, acesta a fost înlocuit cu gruparea –CH_2–, (Figura 2.8).



10 **11** **12**

Figura 2.8. Schema de sinteză a acetat de etil tiosemicarbazidei

Isotiocianatoacetat de etil (11). Soluția formată din 10.31 g (100 mmol) aminoacetat de etil, 8.40 g (100 mmol) $NaHCO_3$ și 120 mL apă, se plasează în baia cu gheață pe agitător magnetic. La amestecul obținut se adaugă cu picătura, la agitare, soluția formată din 11.50g (100 mmol) de $CSCl_2$ și 50 mL hexan. Se formează la început un intermediar [(clorocarbonotioil)amino]acetat de etil. După adăugarea totală a soluției de $CSCl_2$, se mai adaugă 8.40 g (100 mmol) $NaHCO_3$. Amestecul se agită timp de 2 ore la 0-10 ^{o}C, apoi timp de 1

oră se ridică temperatura până la 60 °C. În acest timp intermediarul se transformă în izotiocianat 23 și se acumulează în hexan. Stratul organic se separă de cel apos și se usucă cu $CaCl_2$ anhidru. Soluția se plasează în coloniță cu silicagel și produsul se purifică cromatografic. După distilarea solventului se obțin 11.20 g. (80 %) izotiocianat **11**, p.f. = 104-106 °C corespunde cu cel din literatură [113], [114].

[(Hidrazincarbotioil)amino]acetat de etil (12). Soluția obținută din 11.20 g (80 mmol) de Isotiocianatoacetat de etil **11** și 10 mL de alcool se adaugă cu picătura la soluția etanolică de 4.00 g (80 mmol) monohidrat de hidrazină la temperatura camerei (se observă apariția unui precipitat alb). După adăugarea totală a izotiocianatului amestecul se agită la temperatura camerii timp de o oră. Cromatografic se confirmă consumul total al izotiocianatului **11**. Produsul obținut se filtrează și se usucă. Se obțin 11.21 g de tiosemicarbazidă **12** cu un randament de 79 %, p.t.=155-156 °C. R_f = 0.28 (eluent: benzen – etilacetat, 1:1).

FTIR(vmax, cm^{-1}): 3345, m, (N-H); 3310, m, (N-H); 3266, p, (N-H, NH_2); 2977, m, as, (C-H, CH_2); 2929, m, si, (C-H, CH_3); 1742, p, (C=O, ester); 1200, p, as, (C-O); 1145, p, si, (C-O);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ(ppm): 8.90(s, 1H, N-H), 8.13(s, 1H, N-H), 4.55(s, 2H, NH_2), 4.23 (d, 2H, CH_2), 4.09 (q, 2H, CH_2), 1.19 (t, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ(ppm): 182.31(C=S), 170.40(C=O), 60.76(CH_2), 45.24(CH_2), 14.59(CH_3).

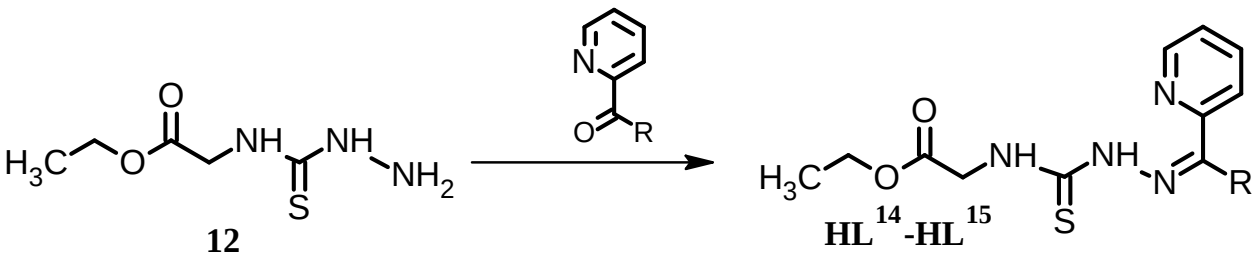


Figura 2.9. Schema de sinteză a acetat de etil tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și 2-acetilpiridinei

({2-[(Piridin-2-il)metiliden]hidrazinecarbotioil}amino)acetat de etil (HL^{14}). Amestecul format din 6.00 g (33.85 mmol) [(hidrazincarbotioil)amino]acetat de etil **12**, 3.62 g (33.85 mmol) piridin-2-carbaldehidă, 10 mL etanol și 4 picături de acid acetic glacial se refluxează timp de 3 ore. Se verifică cromatografic consumul tiosemicarbazidei **12**, apoi se

răcește la 0 °C. Produsul obținut se recristalizează din etanol. Se obțin: 8.11 g (90 %) **HL^{14}**, p.t.= 150-151 °C, solid alb, R_f= 0,70 (benzen:etil acetat, 1:2).

Analiza elementală pentru $C_{11}H_{14}N_4O_2S$, (%): C, 49.6; N, 21.0; Găsit, (%): C, 49.7; N, 21.0. ***FTIR(ν_{max}, cm^{-1}):*** 405, 460, 516, 556, 582, 623, 664, 693, 741, 776, 819, 865, 892, 928, 997, 1019, 1047, 1064, 1076, 1102, 1144, 1161, 1200, 1249, 1294, 1311, 1349, 1368, 1403, 1434, 1468, 1517, 1587, 1733, 2805, 2856, 2914, 2975, 3049, 3140, 3344, 3362. Spectrul IR în (Figura A2.14).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ(ppm): 14.28 (1%, s, H, SH), 11.95 (99%, s, H, NH), 9.00 (t, H, CH), 8.59 (m, H, CH), 8.23 (d, H, CH), 8.13 (s, H, N=C-H), 7.87 (m, H, CH), 7.40 (m, H, CH), 4.32 (d, 2H, CH_2), 4.14 (q, 2H, CH_2), 1.22 (t, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ(ppm): 178.96 (C=S), 169.86 (C=O), 153.60 (C=N), 149.93, 143.25, 137.06, 124.73, 120.61 (C-Ar), 60.97 (CH_2), 45.69 (CH_2-N), 14.60(CH_3). **^{13}C (DEPT-135):** 149.93, 143.25, 137.06, 124.74, 120.61, 60.98 (CH_2), 45.68 (CH_2), 14.60. Spectrele RMN sunt în (Figura A1.40, A1.41, A1.42).

({2-[1-(Piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)acetat de etil (HL^{15}). Amestecul format din 4.70 g (26.49 mmol) [(hidrazincarbotioil)amino]acetat de etil **12**, 3.21 g (26.49 mmol) 1-(piridin-2-il)etan-1-onă, 10 mL etanol și 4 picături de acid acetic glacial se refluxează timp de 6 ore (se verifică cromatografic consumul tiosemicarbazidei **12**), apoi se diluează cu puțină apă și se răcește la 0 °C. Produsul se recristalizează din etanol. Se obțin: 6.03 g (81 %) **HL^{15}**, p.t.= 140-141 °C, cristale albe, R_f= 0.44 (benzen:etil acetat, 1:2).

Analiza elementală pentru $C_{12}H_{16}N_4O_2S$, (%): C, 51.4; N, 20.0; Găsit, (%): C, 51.3; N, 19.9. ***FTIR(ν_{max}, cm^{-1}):*** 405, 417, 459, 488, 528, 551, 583, 618, 649, 740, 757, 777, 844, 861, 928, 962, 978, 991, 1023, 1071, 1101, 1135, 1199, 1262, 1290, 1305, 1340, 1364, 1433, 1461, 1502, 1523, 1581, 1677, 1718, 2896, 2923, 2978, 3060, 3080, 3120, 3138, 3189, 3340, 3359. Spectrul IR în (Figura A2.15). ***^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm):*** 14.69 (25%, s, H, SH), 12.00 (75%, s, H, NH), 10.01 (t, H, NH), 8.92-7.28 (m, 4H, Ar) 4.49 (d, 2H, CH_2), 4.25 (q, 2H, CH_2), 2.37 (s, 3H, CH_3), 1.29 (t, 3H, CH_3). ***^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm):*** 178.28, 178.22 (C=S), 169.76, 169.43 (C=O), 152.73 (C=N), 148.51, 147.90, 138.25, 137.50, 124.11, 124.07, 123.75, 120.57 (C-Ar), 61.72, 61.53 (CH_2), 46.13, 45.79 (CH_2), 22.25 (CH_3), 14.15, 11.39 (CH_3). **^{13}C (DEPT-135):** 148.50, 147.90, 137.50, 124.12, 124.08, 123.76, 120.57, 61.73, 61.54 (CH_2), 46.13, 45.78 (CH_2), 22.26, 14.16, 11.40. Are loc dublarea picurilor din cauza prezenței a două forme tautomere (*tion-tiol*). Spectrele RMN sunt în (Figura A1.43, A1.44, A1.45). Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

2.4 Sinteza combinațiilor coordinative ai metalelor *3d:* Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) cu tiosemicarbazonele HL^1 – HL^{15}

În scopul sintezei combinațiilor coordinative a Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) în calitate de ligand sau utilizat tiosemicarbazonele **HL^1** – **HL^{15}**.

Metoda generală de sinteză combinațiilor coordinative. La amestecul format din 1 mmol (sau 2 mmol) ligand și 20 mL alcool etilic, la încălzire și agitare se adaugă amestecul format din 1mmol sare de metal și 5 mL alcool etilic. În urma amestecării soluțiilor amestecul reactant îndată î-și schimbă culoarea. Se lasă la agitare și la încălzire cu reflux timp de 0.5 h (T=70-80 ^oC). Treptat se formează un precipitat. Apoi se răcește până la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Mai jos sunt date ecuații reacțiilor de obținere a combinațiilor coordinative.

$$\mathbf{Cu}X_2+HL^{1-15} = [CuL^{1-15}X] + HX$$

Unde X= Cl^-, Br^-, NO_3^-, CH_3COO^-, ClO_4^-

$$\mathbf{M}Cl_2+HL^{1-2} = [MiL^{1-2}Cl] + HCl$$

Unde M= Ni(II), Mn(II), Zn(II)

$$4\mathbf{Co}Cl_2\cdot 6H_2O+8HL^{1-2} +O_2 = 4[Co(L^{1-2})_2Cl] + 4HCl + 26H_2O$$

$$\mathbf{Fe}Cl_3\cdot 6H_2O+2HL^{1-2} = [Fe(L^{1-2})_2Cl] + 2HCl + 6H_2O$$

Cum observăm în urma reacțiilor de obținere a combinațiilor coordinative se formează acid, și experimental a fost dovedit prezența acestuia cu ajutorul pH-metrului, în soluțiile obținute în urma complexării au arătat valori pH=1-2 în cazul: HCl, HBr, HNO_3, $HClO_4$, și pH=4-5 în cazul prezenței CH_3COOH.

[Cu(L^1)Cl] (C1). La soluția ce conține 0.328g (1 mmol) HL^1, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2\cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^oC timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 90 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %); H(3.55/3.50%); Cu(14.90/14.96%); N(13.14/16.22%); S(7.52/7.45%). Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 $\mu S\cdot cm^{-1}$. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 364, 373, 395, 414, 447, 492, 504, 514, 521, 620, 624, 643, 656, 680, 694, 742, 765, 816, 860, 899, 931, 971, 1017, 1027, 1101, 1120, 1129, 1143, 1176, 1190, 1224, 1249, 1291, 1309, 1357, 1366, 1387, 1436, 1448, 1479, 1505, 1530, 1589, 1605, 1683, 2899, 2932, 2953, 2990, 3022, 3060, 3107, 3143, 3171, 3309. Spectrul IR în (Figura A3.1).

[Cu(L^1)Br] (C2). La soluția ce conține 0.328 g (1 mmol) HL^1, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.22 g (1 mmol) $CuBr_2$ dizolvat în 2 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 91 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}BrCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(40.82/40.75 %) H(3.21/3.15 %) Cu(13.50/13.43 %) N(11.90/11.98 %) S(6.81/6.76 %); Mr= 470.83. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 46.8 μS·cm^{-1}; **FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):** 411, 457, 502, 517, 615, 644, 663, 694, 740, 767, 827, 853, 878, 892, 916, 956, 1018, 1026, 1109, 1138, 1177, 1217, 1247, 1274, 1311, 1364, 1404, 1441, 1449, 1485, 1511, 1532, 1561, 1592, 1607, 1703, 2874, 2910, 2983, 3022, 3045, 3092, 3109, 3179, 3293. Spectrul IR în (Figura A3.2).

[Cu(L^1)NO_3] (C3). La soluția ce conține 0.328 g (1 mmol) HL^1, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.242 g (1 mmol) $Cu(NO_3)_2·3H_2O$ dizolvat în 5 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 78 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{17}BrCuN_5O_6S$: calculat/determinat pentru C(40.81/40.77 %) H(3.64/3.59 %) Cu(13.49/13.42 %) N(14.87/14.95 %) S(6.81/6.75 %); Mr= 470.95. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 55.8 μS·cm^{-1}; **FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):** 416, 463, 495, 508, 520, 617, 625, 645, 677, 697, 742, 767, 808, 817, 837, 859, 891, 924, 998, 1019, 1103, 1112, 1139, 1179, 1192, 1220, 1248, 1277, 1313, 1320, 1366, 1406, 1443, 1478, 1510, 1530, 1595, 1607, 1684, 2874, 2931, 2953, 2973, 2998, 3034, 3085, 3107, 3178, 3327. Spectrul IR în (Figura A3.3).

[Cu(H_2O)(L^1)CH_3COO] (C4). La soluția ce conține 0.328 g (1 mmol) HL^1, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.200 g (1 mmol) $Cu(CH_3COO)_2·H_2O$ dizolvat în 4 mL apă și 6 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 86 %. Analiza elementală pentru $C_{18}H_{22}CuN_4O_6S$: calculat/determinat pentru C(44.48/44.56 %) H(4.56/3.60 %) Cu(13.18/13.23 %) N(11.53/11.46 %) S(6.60/6.71 %); Mr= 470.95. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 15.5 μS·cm^{-1}; **FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):** 413, 434, 455, 487, 499, 521, 619, 643, 652, 676, 698, 739, 763, 772, 819, 865, 881, 890, 898, 928, 971, 1015, 1048, 1101, 1117, 1141, 1174, 1194, 1223, 1255, 1305, 1332, 1360, 1380, 1398, 1436, 1444, 1483, 1508, 1539, 1564, 1590, 1712, 2863, 2898, 2968, 2989, 3034, 3049, 3106, 3169, 3232, 3340, 3530. Spectrul IR în (Figura A3.4).

[Cu(H_2O)(L^1)]ClO_4 (C5). La soluția ce conține 0.328 g (1 mmol) HL^1, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.371 g (1 mmol) $Cu(ClO_4)_2·6H_2O$ dizolvat în 2 mL EtOH.

Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^{o}C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 75 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{17}ClCuN_4O_7S$: calculat/determinat pentru C(37.80/37.88 %) H(3.37/3.41 %) Cu(12.50/12.57 %) N(11.02/10.96 %) S(6.31/6.39 %); Mr= 508.39. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 89.5 μS·cm^{-1}; **FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):** 416, 452, 504, 521, 598, 619, 627, 645, 657, 681, 697, 745, 769, 822, 835, 862, 895, 941, 1016, 1071, 1140, 1175, 1190, 1222, 1251, 1285, 1318, 1368, 1402, 1441, 1484, 1505, 1538, 1590, 1602, 1683, 2901, 2943, 3030, 3065, 3107, 3169, 3312, 3496. Spectrul IR în (Figura A3.5).

[Ni(L^1)Cl] (C6). La soluția ce conține 0.328g (1 mmol) HL^1, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.238 g (1 mmol) $NiCl_2·6H_2O$ dizolvat în 2 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^{o}C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare roșie. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 96 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}Cl\ N_4NiO_2S$: calculat/determinat pentru C(45.59/45.64 %) H(3.59/3.51 %) N(13.29/13.23 %) Ni(13.92/13.98%) S(7.61/7.75 %); Mr= 421.53. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 85.4 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 419, 462, 469, 515, 609, 647, 693, 764, 850, 876, 899, 1021, 1098, 1132, 1176, 1190, 1216, 1248, 1276, 1311, 1356, 1408, 1442, 1458, 1486, 1511, 1538, 1595, 1608, 1699, 2906, 2934, 2983, 3065, 3091, 3119, 3182, 3263, 3301. Spectrul IR în (Figura A3.6).

[Co(L^1)$_2$]Cl (C7). La soluția ce conține 0.656 g (2 mmol) HL^1, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.238 g (1 mmol) $CoCl_2·6H_2O$ dizolvat în 3 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^{o}C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare cafenie. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 81 %. Analiza elementală pentru $C_{34}H_{40}ClCo\ N_8O_7S_2$: calculat/determinat pentru C(49.13/49.20 %) H(4.85/4.93 %) N(13.48/13.36 %) Co(7.09/6.98%) S(7.71/7.80 %); Mr= 831.25. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 175.6 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 381, 388, 396, 451, 462, 468, 488, 519, 614, 625, 647, 695, 762, 858, 900, 1002, 1016, 1098, 1129, 1175, 1191, 1223, 1253, 1272, 1311, 1320, 1360, 1403, 1430, 1485, 1509, 1547, 1600, 1675, 1697, 1706, 2963, 3021, 3101, 3167, 3217, 3346. Spectrul IR în (Figura A3.7).

[Fe(L^1)$_2$]Cl (C8). La soluția ce conține 0.656 g (2 mmol) HL^1, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.270 g (1 mmol) $FeCl_3·6H_2O$ dizolvat în 6 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^{o}C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de cafenie (sau verde inchis). Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 79 %. Analiza elementală pentru $C_{34}H_{36}ClFe\ N_8O_5S_2$: calculat/determinat pentru

C(51.55/51.60 %) H(4.58/4.64 %) N(14.15/14.10 %) Fe(7.05/6.94%) S(8.10/8.19 %); Mr= 792.13. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 129.1 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 413, 431, 448, 469, 502, 521, 605, 624, 692, 743, 766, 823, 856, 896, 1019, 1094, 1128, 1179, 1222, 1249, 1275, 1321, 1365, 1404, 1436, 1450, 1485, 1508, 1538, 1597, 1704, 2902, 2940, 2978, 3067, 3110, 3183, 3271. Spectrul IR în (Figura A3.8).

[Mn(L^1)$_2$] (C9). La soluția ce conține 0.656 g (2 mmol) HL^1, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.198 g (1 mmol) $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ dizolvat în 2 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare galbenă. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 94 %. Analiza elementală pentru $C_{32}H_{36}Mn\ N_8O_7S_2$: calculat/determinat pentru C(50.32/50.38 %) H(4.75/4.81 %) N(14.67/14.59 %) Mn(7.19/7.14%) S(8.40/8.31 %); Mr= 763.75. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 12.4 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 418, 441, 487, 504, 516, 638, 650, 671, 689, 731, 748, 767, 783, 848, 904, 936, 982, 1014, 1099, 1107, 1152, 1182, 1208, 1229, 1240, 1271, 1300, 1312, 1329, 1369, 1384, 1423, 1447, 1473, 1511, 1548, 1609, 1628, 1708, 2836, 2897, 2937, 2973, 3024, 3072, 3105, 3202, 3271. Spectrul IR în (Figura A3.9).

[Zn(H_2O)(L^1)Cl] (C10). La soluția ce conține 0.328g (1 mmol) HL^1, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.136 g (1 mmol) $ZnCl_2$ dizolvat în 6 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare galbenă. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 97 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}Cl\ N_4O_2SZn$: calculat/determinat pentru C(44.87/44.96 %) H(3.53/3.59 %) N(13.08/12.99 %) Zn(15.27/15.21%) S(7.49/7.56 %); Mr= 428.24. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 11.3 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 361, 374, 392, 413, 450, 482, 505, 514, 600, 626, 640, 674, 690, 703, 736, 745, 767, 850, 868, 895, 911, 935, 965, 1017, 1053, 1104, 1121, 1129, 1161, 1168, 1181, 1233, 1249, 1278, 1302, 1321, 1339, 1367, 1383, 1407, 1445, 1478, 1507, 1545, 1607, 1702, 2786, 2846, 2907, 2941, 2990, 3024, 3054, 3134, 3193, 3259, 3387. Spectrul IR în (Figura A3.10).

[Cu(L^2)Cl] (C11). La soluția ce conține 0.342g (1 mmol) HL^2, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 86 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 407, 418, 451,

481, 496, 517, 567, 615, 633, 651, 672, 694, 740, 766, 780, 797, 827, 850, 994, 1015, 1046, 1080, 1104, 1158, 1169, 1196, 1267, 1303, 1333, 1365, 1401, 1438, 1486, 1506, 1538, 1565, 1593, 1601, 1701, 2978, 3052, 3071, 3111, 3169, 3195, 3254, 3310. Spectrul IR în (Figura A3.11).

[Cu(L^2)Br] (C12). La soluția ce conține 0.342 g (1 mmol) HL^2, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.22 g (1 mmol) $CuBr_2$ dizolvat în 2 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 81 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}BrCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(40.82/40.75 %) H(3.21/3.15 %) Cu(13.50/13.43 %) N(11.90/11.98 %) S(6.81/6.76 %); Mr= 470.83. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 46.8 μS·cm^{-1}; **FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):** 408, 415, 446, 500, 517, 524, 569, 609, 634, 651, 674, 694, 736, 766, 786, 797, 823, 848, 881, 1019, 1032, 1046, 1085, 1105, 1127, 1159, 1171, 1191, 1250, 1276, 1304, 1326, 1368, 1404, 1457, 1498, 1508, 1539, 1564, 1594, 1601, 1609, 1699, 2905, 2926, 2956, 2985, 3061, 3109, 3174, 3247, 3314. Spectrul IR în (Figura A3.12).

[Cu(L^2)NO_3] (C13). La soluția ce conține 0.342 g (1 mmol) HL^2, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.242 g (1 mmol) $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ dizolvat în 5 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 71 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{17}BrCuN_5O_6S$: calculat/determinat pentru C(40.81/40.77 %) H(3.64/3.59 %) Cu(13.49/13.42 %) N(14.87/14.95 %) S(6.81/6.75 %); Mr= 470.95. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 55.8 μS·cm^{-1}; **FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):** 373, 381, 412, 454, 489, 501, 514, 565, 615, 636, 652, 672, 693, 741, 769, 777, 795, 853, 1016, 1045, 1083, 1105, 1128, 1156, 1169, 1195, 1249, 1275, 1309, 1333, 1370, 1403, 1450, 1494, 1510, 1536, 1563, 1603, 1703, 2926, 2981, 3054, 3107, 3172, 3238, 3324. Spectrul IR în (Figura A3.13).

[Cu_2(L^2)$_2$(CH_3COO)$_2$]·$5H_2O$ (C14). La soluția ce conține 0.342 g (1 mmol) HL^2, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.200 g (1 mmol) $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$ dizolvat în 4 mL apă și 6 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 89 %. Analiza elementală pentru $C_{18}H_{22}CuN_4O_6S$: calculat/determinat pentru C(44.48/44.56 %) H(4.56/3.60 %) Cu(13.18/13.23 %) N(11.53/11.46 %) S(6.60/6.71 %); Mr= 470.95. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 15.5 μS·cm^{-1}; **FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):** 413, 448, 500, 565, 619, 635, 652, 679, 698, 769, 796, 857, 928, 1017, 1044,

1080, 1101, 1157, 1168, 1198, 1258, 1273, 1332, 1400, 1438, 1488, 1508, 1542, 1572, 1601, 1711, 2924, 2984, 3060, 3106, 3174, 3243, 3408. Spectrul IR în (Figura A3.14). Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

[Cu(H_2O)(L^2)]ClO_4 (C15). La soluția ce conține 0.342 g (1 mmol) HL^2, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.371 g (1 mmol) $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ dizolvat în 2 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 67% . Analiza elementală pentru $C_{16}H_{17}ClCuN_4O_7S$: calculat/determinat pentru C(37.80/37.88 %) H(3.37/3.41 %) Cu(12.50/12.57 %) N(11.02/10.96 %) S(6.31/6.39 %); Mr= 508.39. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 89.5 $\mu S \cdot cm^{-1}$; **FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):** 369, 382, 394, 412, 459, 503, 565, 619, 634, 651, 679, 694, 767, 821, 853, 929, 1018, 1044, 1081, 1100, 1156, 1168, 1196, 1256, 1271, 1308, 1332, 1364, 1402, 1444, 1490, 1507, 1538, 1602, 1704, 2869, 2899, 2930, 2978, 3054, 3109, 3175, 3242. Spectrul IR în (Figura A3.15).

[Ni(L^2)Cl] (C16). La soluția ce conține 0.342 g (1 mmol) HL^2, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.238 g (1 mmol) $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ dizolvat în 2 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare roșie. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 95 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}Cl\ N_4NiO_2S$: calculat/determinat pentru C(45.59/45.64 %) H(3.59/3.51 %) N(13.29/13.23 %) Ni(13.92/13.98%) S(7.61/7.75 %); Mr= 421.53. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 85.4 $\mu S \cdot cm^{-1}$. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 424, 464, 498, 509, 577, 610, 691, 763, 800, 827, 848, 867, 988, 1023, 1047, 1077, 1102, 1128, 1153, 1178, 1201, 1231, 1255, 1279, 1322, 1365, 1408, 1452, 1510, 1540, 1597, 1690, 1702, 2901, 2989, 3065, 3126, 3184, 3296, 3315, 3336. Spectrul IR în (Figura A3.16).

[Co(L^2)$_2$]Cl (C17). La soluția ce conține 0.684 g (2 mmol) HL^2, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.238 g (1 mmol) $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ dizolvat în 3 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare cafenie. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 80%. Analiza elementală pentru $C_{34}H_{40}ClCo\ N_8O_7S_2$: calculat/determinat pentru C(49.13/49.20 %) H(4.85/4.93 %) N(13.48/13.36 %) Co(7.09/6.98%) S(7.71/7.80 %); Mr= 831.25. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 175.6 $\mu S \cdot cm^{-1}$. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 363, 376, 380, 391, 398, 425, 452, 503, 593, 609, 635, 648, 694, 768, 800, 827, 855, 1015, 1051, 1077, 1102, 1131, 1157, 1194, 1253, 1280, 1311, 1322, 1342, 1366, 1406, 1446, 1496, 1509, 1551, 1601, 1680, 2926, 2975, 3082, 3128, 3194, 3273. Spectrul IR în (Figura A3.17).

$[Fe(L^2)_2]Cl\cdot(C_2H_5OH)_3\cdot(H_2O)_2$ (C18). La soluția ce conține 0.684 g (2 mmol) HL^2, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.270 g (1 mmol) $FeCl_3\cdot 6H_2O$ dizolvat în 6 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de cafenie (sau verde inchis). Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 63%. Analiza elementală pentru $C_{34}H_{36}ClFeN_8O_5S_2$: calculat/determinat pentru C(51.55/51.60 %) H(4.58/4.64 %) N(14.15/14.10 %) Fe(7.05/6.94%) S(8.10/8.19 %); Mr= 792.13. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 129.1 $\mu S\cdot cm^{-1}$. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 377, 398, 418, 439, 454, 502, 519, 593, 609, 634, 646, 674, 694, 769, 800, 818, 855, 1016, 1048, 1073, 1100, 1133, 1155, 1181, 1192, 1253, 1280, 1322, 1341, 1365, 1406, 1446, 1500, 1547, 1601, 1681, 2894, 2973, 3082, 3127, 3191, 3273, 3460. Spectrul IR în (Figura A3.18). Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

$[Mn(L^2)_2]$ (C19). La soluția ce conține 0.684 g (2 mmol) HL^2, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.198 g (1 mmol) $MnCl_2\cdot 4H_2O$ dizolvat în 2 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare galbenă. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 90%. Analiza elementală pentru $C_{32}H_{36}MnN_8O_7S_2$: calculat/determinat pentru C(50.32/50.38 %) H(4.75/4.81 %) N(14.67/14.59 %) Mn(7.19/7.14%) S(8.40/8.31 %); Mr= 763.75. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 12.4 $\mu S\cdot cm^{-1}$. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 375, 386, 393, 405, 426, 445, 476, 484, 507, 565, 583, 642, 672, 706, 736, 769, 786, 818, 856, 875, 1016, 1043, 1077, 1105, 1148, 1175, 1252, 1275, 1306, 1365, 1398, 1434, 1477, 1509, 1534, 1549, 1561, 1606, 1632, 1661, 1707, 2901, 2985, 3065, 3107, 3173, 3213, 3289. Spectrul IR în (Figura A3.19).

$[Zn(H_2O)(L^2)Cl]$ (C20). La soluția ce conține 0.342 g (1 mmol) HL^2, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.136 g (1 mmol) $ZnCl_2$ dizolvat în 6 mL EtOH. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare galbenă. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 74 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}Cl\ N_4O_2SZn$: calculat/determinat pentru C(44.87/44.96 %) H(3.53/3.59 %) N(13.08/12.99 %) Zn(15.27/15.21%) S(7.49/7.56 %); Mr= 428.24. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 11.3 $\mu S\cdot cm^{-1}$. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 364, 394, 410, 483, 506, 566, 581, 643, 666, 690, 710, 737, 768, 820, 853, 877, 1017, 1027, 1107, 1164, 1178, 1192, 1240, 1252, 1276, 1318, 1344, 1363, 1393, 1440, 1481, 1509, 1543, 1561, 1607, 1634, 1706, 2907, 2986, 3065, 3104, 3131, 3211, 3288. Spectrul IR în (Figura A3.20).

2.2.2 Sinteza combinațiilor coordinative ai Cu(II) cu N$^{(4)}$-(*p(m,o)*-benzoat de etil) / (acetat de etil)tiosemicarbazonelor derivaților aldehidei salicilice și derivaților 2-formilpiridinei

[Cu(L^3)Cl] (C21). La soluția ce conține 0.404g (1 mmol) HL^3, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^oC timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 84 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 $\mu S \cdot cm^{-1}$. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 417, 454, 475, 501, 515, 560, 632, 650, 691, 742, 766, 792, 829, 853, 881, 971, 1026, 1101, 1174, 1205, 1256, 1309, 1333, 1364, 1400, 1433, 1475, 1493, 1510, 1535, 1592, 1605, 1700, 2873, 2903, 2934, 2955, 2980, 3050, 3107, 3177, 3310. Spectrul IR în (Figura A3.21).

[Cu(L^4)Cl] (C22). La soluția ce conține 0.378 g (1 mmol) HL^4, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^oC timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 96 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 $\mu S \cdot cm^{-1}$. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 364, 388, 409, 428, 465, 484, 497, 507, 518, 526, 559, 614, 627, 636, 669, 693, 744, 766, 782, 825, 860, 927, 938, 953, 994, 1022, 1109, 1136, 1177, 1190, 1227, 1251, 1280, 1314, 1346, 1363, 1404, 1448, 1477, 1507, 1532, 1593, 1607, 1685, 2899, 2932, 2967, 2990, 3024, 3066, 3104, 3180, 3319. Spectrul IR în (Figura A3.22).

[Cu(HL^5)Cl] (C23). La soluția ce conține 0.343 g (1 mmol) H_2L^5, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^oC timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește până la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 89 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 $\mu S \cdot cm^{-1}$. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 419, 435, 472, 496, 562, 596, 613, 662, 668, 689, 704, 761, 850, 918, 953, 1017, 1101, 1174, 1193, 1232, 1273, 1323, 1365, 1407, 1440, 1473, 1497, 1511, 1532, 1539, 1598, 1635, 1679, 1705, 2844, 2898, 2928, 2977, 3059, 3118, 3183, 3316. Spectrul IR în (Figura A3.23).

[Cu(HL^6)Cl] (C24). La soluția ce conține 0.373 g (1 mmol) H_2L^6, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^oC timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 87 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 415, 446, 511, 565, 600, 699, 731, 770, 826, 849, 879, 945, 972, 1017, 1074, 1099, 1107, 1171, 1211, 1245, 1262, 1279, 1308, 1329, 1364, 1409, 1435, 1446, 1497, 1513, 1552, 1594, 1605, 1674, 1713, 2830, 2893, 2931, 2981, 3064, 3205, 3363. Spectrul IR în (Figura A3.24).

[Cu(H_2O)(HL^7)Cl] (C25). La soluția ce conține 0.393 g (1 mmol) H_2L^7, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^oC timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 79 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 420, 462, 514, 596, 625, 639, 661, 684, 708, 753, 769, 824, 856, 900, 950, 971, 1032, 1110, 1123, 1147, 1179, 1199, 1276, 1344, 1366, 1392, 1428, 1460, 1513, 1542, 1574, 1599, 1609, 1619, 1719, 2777, 2904, 2980, 3090, 3215, 3334, 3435. Spectrul IR în (Figura A3.25).

[Cu(HL^8)Cl] (C26). La soluția ce conține 0.422 g (1 mmol) H_2L^8, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^oC timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 98 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 370, 395, 415, 443, 480, 500, 604, 622, 632, 691, 730, 764, 795, 816, 848, 926, 943, 1020, 1071, 1082, 1107, 1137, 1173, 1195, 1267, 1311, 1332, 1368, 1407, 1466, 1496, 1513, 1549, 1590, 1686, 1706, 2907, 2925, 2983, 3051, 3136, 3230, 3284, 3337. Spectrul IR în (Figura A3.26).

[Cu(HL^9)Cl] (C27). La soluția ce conține 0.501 g (1 mmol) H_2L^9, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^oC timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se

usucă. Randamentul 86 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 369, 417, 444, 487, 497, 507, 557, 602, 625, 664, 690, 722, 747, 765, 832, 845, 854, 948, 1029, 1056, 1080, 1105, 1119, 1159, 1175, 1210, 1223, 1261, 1280, 1305, 1340, 1361, 1376, 1410, 1446, 1496, 1515, 1545, 1591, 1609, 1640, 1694, 2894, 2952, 2979, 3076, 3127, 3182, 3350. Spectrul IR în (Figura A3.27).

[Cu(H_2O)$_2$(L^{10})Cl] (C28). La soluția ce conține 0.328 g (1 mmol) HL^{10}, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^oC timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 79 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 369, 373, 401, 413, 448, 504, 541, 594, 620, 642, 663, 678, 689, 750, 777, 807, 868, 891, 907, 928, 945, 976, 996, 1018, 1088, 1104, 1139, 1188, 1222, 1236, 1277, 1287, 1316, 1360, 1409, 1443, 1452, 1484, 1551, 1586, 1596, 1609, 1701, 2904, 2925, 2987, 3006, 3067, 3091, 3272, 3483, 3547. Spectrul IR în (Figura A3.28).

[Cu(L^{11})Cl] (C29). La soluția ce conține 0.342g (1 mmol) HL^{11}, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^oC timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 93 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 378, 397, 410, 446, 506, 537, 571, 591, 609, 647, 683, 736, 755, 770, 800, 820, 845, 901, 995, 1026, 1045, 1081, 1108, 1165, 1192, 1260, 1295, 1321, 1366, 1424, 1453, 1473, 1501, 1545, 1567, 1593, 1723, 2905, 2978, 2990, 3010, 3077, 3128, 3310. Spectrul IR în (Figura A3.29).

[Cu(L^{12})Cl] (C30). La soluția ce conține 0.404g (1 mmol) HL^{12}, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 ^oC timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 94 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38.

Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 376, 402, 414, 470, 505, 537, 560, 575, 597, 644, 650, 657, 681, 703, 743, 753, 789, 813, 892, 973, 1011, 1105, 1126, 1175, 1202, 1220, 1242, 1277, 1300, 1315, 1336, 1364, 1388, 1408, 1441, 1477, 1498, 1531, 1585, 1594, 1712, 2974, 3078, 3338, 3382. Spectrul IR în (Figura A3.30).

[Cu(L^{13})Cl] (C31). La soluția ce conține 0.342g (1 mmol) HL^{13}, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 86 % Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 412, 442, 525, 568, 600, 617, 647, 666, 697, 748, 780, 814, 852, 899, 1018, 1042, 1079, 1145, 1158, 1196, 1239, 1259, 1298, 1332, 1364, 1435, 1497, 1532, 1563, 1589, 1687, 2909, 2984, 3069, 3112, 3172, 3197, 3234, 3284. Spectrul IR în (Figura A3.31).

[Cu(H_2O)(L^{14})Cl] (C32). La soluția ce conține 0.266g (1 mmol) HL^{14}, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 79 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 413, 440, 486, 523, 567, 579, 619, 639, 649, 677, 719, 745, 783, 820, 830, 867, 927, 974, 1021, 1042, 1072, 1089, 1105, 1129, 1157, 1194, 1241, 1270, 1319, 1350, 1369, 1389, 1416, 1444, 1470, 1494, 1510, 1563, 1590, 1626, 1732, 2774, 2858, 2930, 2982, 3070, 3237, 3415. Spectrul IR în (Figura A3.32).

[Cu(L^{15})Cl] (C33). La soluția ce conține 0.280 g (1 mmol) HL^{15}, 20 mL etanol se adaugă soluția formată din 0.171 g (1 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dizolvat în 3 mL etanol. Amestecul reactant se agită și se refluxează la 80 °C timp de 30 min. Se formează treptat sediment microcristalin de culoare verde. Apoi se răcește pâna la temperatura camerii, se filtrează și se usucă. Randamentul 92 %. Analiza elementală pentru $C_{16}H_{15}ClCuN_4O_2S$: calculat/determinat pentru C(45.07/45.02 %) H(3.55/3.50 %) Cu(14.90/14.96%) N(13.14/16.22 %) S(7.52/7.45 %); Mr= 426.38. Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H_2O): 87.6 μS·cm^{-1}. ***FT-IR, (ν_{max}, cm^{-1}):*** 371, 417, 438, 473, 516, 548, 575, 627, 647, 673, 716, 737, 773, 865, 883, 931, 978, 1019, 1050, 1090, 1106, 1146, 1208, 1243, 1293, 1312, 1336, 1371, 1391, 1442, 1473, 1523, 1573, 1603, 1622, 1745, 2866, 2899, 2972, 3019, 3093, 3196. Spectrul IR în (Figura A3.33).

2.5 Metode de cercetare

1) Spectrele de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) ^{1}H *și* ^{13}C au fost înregistrate la temperatura camerii utilizând spectrometrul Bruker DRX-400 în cadrul Institutului de Chimie (USM). Deplasările chimice sunt măsurate în ppm față de tetrametilsilan (TMS), în calitate de solvent a fost utilizat DMSO-d_6 sau $CDCl_3$. În eprubeta pentru RMN se introduce 10-12 mg probă de analizat apoi se adaugă solvent deuterat corespunzător, de obicei DMSO-d_6, eprubeta se introduce în spectrometrul Bruker DRX-400. Rezultatele au fost interpretate cu ajutorul programului SPINWORKS/ MestreNova [115]–[117].

2) Spectrele FTIR au fost înregistrate la temperatura camerei utilizând spectrometru Bruker ALPHA, 4000-400 cm^{-1}, în cadrul laboratorului de cercetări științifice „Material Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică" al USM. Rezultatele spectrale au fost interpretate cu ajutorul programului OPUS 7.5 sau OMNIC. Compararea benzilor de absobție a grupelor funcționale a fost relatată conform literaturi de specialitate cu ar fi: Journal of Molecular Spectroscopy and Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy [118]–[120].

3) Studiul difracției cu raze X pe monocristal. Măsurătorile cristalografice au fost efectuate utilizând un difractometru de tip Xcalibur-Gemini „Oxford-Diffraction", cu monocromator de grafit înzestrat cu sursă de raze X de tip Mo-K_α. Cristalele au fost plasate la o distanţă de 40 mm faţă de detectorul CCD. Procedeele de determinare a parametrilor celulei elementare şi de integrare a datelor experimentale au fost efectuate cu ajutorul setului de programe „CrysAlis package Oxford Diffraction". Pentru obținerea structurii soluţiile au fost determinate prin metoda directă cu ajutorul programului SHELXS-97 şi fitate prin metoda patratelor minimale pe bază de Fo^2 în cadrul programului SHELXL-97 în varianta anisotropică pentru toţi atomii cu masă molară mai mare decăt a atomului de hidrogen. Atomii de hidrogen au fost introduși în poziții idealizate (dCH=0.96 Å) utilizând modelul pivot cu fixarea parametrilor isotropici de deplasare la valoarea de 120% față de valorile respective ale atomilor de carbon cu care sunt legați [121], [122].

4) Analiza titrimetrică a Cu(II), Mn(II), Co(III), Zn(II) şi Ni(II).

În balonul Kjeldal se adaugă 0,05 g de compus coordinativ și amestec de 2-3 picături acid sulfuric și 5 mL acid azotic concentrat. Conținutul se încălzește până la distrugerea compusului coordinativ. După ce rezidiul se răcește se adăugă apă distilată, excesul de acid se neutralizează excesul de acid cu $NaHCO_3$. Soluția obținută se trece cantitativ într-un balon cotat de 100 mL. Se ia o parte alicotă de 10 mL într-un balon de titrare, cu ajutorul soluției amoniacale se aduce la

pH=8, se adaugă murexid (indicator) până la obținerea soluției de culore galbenă intensă. Se titrează cu 0.01 N Trilon B (Na_2H_2EDTA) până la apariția culorii violet-pal [123].

Calculele se efectuează conform formulei:

$$\omega\ (\%, M) = \frac{C(tril.B)\cdot V(tril.B)\cdot M(echiv.)}{m\cdot 100} \qquad (1)$$

Unde: M - Cu(II), Mn(II), Co(III), Zn(II) sau Ni(II) în %; $C_{(tril.\ B)}$ – concentrația soluției de Na_2H_2EDTA, 0,01 mol·echiv./L (); $V_{(tril.\ B)}$ – volumul soluției de Na_2H_2EDTA consumat, mL; $M_{echiv.}$ – masa molară a echivalentului metalului (M), g/mol·echiv.

5) Analiza titrimetrică a Fe(III)

În balonul Kjeldal se adaugă 0,05 g de compus coordinativ și amestec de 2-3 picături acid sulfuric și 5mL acid azotic concentrat. Conținutul se încălzește până la distrugerea compusului coordinativ. După ce rezidiul se răcește se adăugă apă distilată, excesul de acid se neutralizează excesul de acid cu $NaHCO_3$. Soluția obținută se trece cantitativ într-un balon cotat de 100 mL. Se ia o parte alicotă de 10 mL într-un balon de titrare, cu ajutorul soluției amoniacale se aduce la pH=8, se adaugă acidul 5-sulfosalicilic (indicator) până la obținerea soluției de culore roșie intensă. Se titrează cu 0.01 N Trilon B (Na_2H_2EDTA) până la apariția culorii galbene [124].

6) Conductometria în soluție

Această analiză a fost efectuată cu ajutorul aparatului ADWA AD8000 (pH/mV/EC/TDS & Temperature Meter). Calibrarea electrodului (AD 76309) a fost efectuată cu soluții standard de 1430.0 µS/cm și 12,880.0 µS/cm. Compușii coordinativi au fost dizolvați în etanol. Valorile obținute au fost raportate la valorile etalon a unor electroliți de tipul 1:1, 1:2, 1:3 și 1:4 pentru a determina tipul de electrolit al compușilor cercetați. Conductivitatea electrică (C) este exprimată în µS/cm la 25 °C. Probele au fost solubilizate în H_2O/DMF/DMSO/EtOH sau amestecuri dintre solvenți enumerați. Concentrația probelor cercetate a fost de $1\cdot10^{-3}$M [125].

7) Determinarea punctului de topire

Punctul de topire al compușilor sintetizați a fost determinat la aparatul **Stuart® SMP10**, în intervalul de temperatură ambiată cu rezoluția de 1 °C, cu înregistrea punctul de topire în în intervalul de temperatură 25-300 °C, (Precizie ± 1,0 °C la 20 °C, ± 2,5 °C la 300 °C). Pentru aceasta, proba uscată și mojarată se introduce într-un capilar cu diametrul de circa 1 mm sudat la un capăt. Stratul de probă trebuie să aibă o înălțime de circa 4-6 mm.

8) Analiza elementală

Pentru compuși studiați a fost efectuată analiza elemental cu ajutorul analizatorului elemental „PERKIN ELMER 2400”, un instrument pentru determinarea rapidă a conținutului de carbon, hidrogen, azot, sulf din tiosemicarbazonele (HL^1-HL^{15}) și compuși coordinativi. Pe baza metodei clasice Pregl-Dumas, probele sunt arse într-un mediu cu oxigen, concomitent cu gazele de ardere rezultatele se determină în mod automat. Analizele elementare au fost efectuate de laboratorul BioCIS la Chatenay-Malabry, Franța.

10) Metodica de cercetare a proprietăților de proliferare a celulelor antitumorale

Studiile experimentale s-au efectuat pe celule de cancer cervical (HeLa), celule de cancer pancreatic (BxPC-3), celule de cancer muscular (TC-1), celulele leucemiei umane mieloide HL-60 și celule epiteliale renale de câine MDCK.

Metodica de studiere a celulele leucemiei umane mieloide HL-60.

Celulele leucemiei umane mieloide HL-60 obţinute din Colecţia Culturilor Tip American (*American Type Culture Collection, Rockville, MD*) au fost cultivate în formă de suspensie în mediul RPMI-1640 suplimentat cu 10% (V/V) ser embrionic de Sovine, 2 mM de L-glutamină, 100 IU penicilină/mL şi 100 μg de streptomicină/ml şi incubate în atmosferă umedă de 95% aer/5% CO_2 la 37ºC. Celulele au fost amestecate de 2-3 ori pe parcursul săptămânii, pentru a le păstra în fază omogenă. După aceasta, celulele au fost plasate în vase Falcon din plastic pentru culturi cu 24 compartimente (2 cm^2/celulă) la densitatea iniţială de $1 \cdot 10^5$ celule/mL/compartiment şi tratate cu soluţii de diferită concentaţie ale compusului declarat în apă sterilă. Fiecare procedură de tratare cu aceeaşi concentraţie a fost efectuată în câte trei compartimente [126].

Metodica de studiere a celulelor de cancer HeLa, BxPC-3, TC-1.

Celulele din liniile HeLa, BxPC-3, MDCK au fost tripsinizate din culturi subconfluente prin adăugarea a 3 mL de tripsină-EDTA 0,05% (Invitrogen) în baloane de 50 mL, urmată de incubare timp de 5-15 minute la 37°C, cu agitare ușoară regulată și numărate sub un microscop inversat (OLYMPUS). Testul de proliferare celulară a fost efectuat folosind Resazurin (sare de sodiu 7-hidroxi-3H-fenoxazin-3-onă-10-oxid de sodiu), ceea ce ne-a permis să măsurăm numărul de celule viabile. Reacția tripsinei a fost oprită prin adăugarea a 10 mL de mediu de cultură adecvat care conține 10% FBS. Suspensia celulară a fost centrifugată la 750 rotații per minut, timp de 10 min la 25°C. Celula a fost peletizată suspendată în 2 mL de mediu cu 10% ser fetal de bovine și bine amestecat. Celulele au fost numărate și aduse la o concentrație de $1 \cdot 10^5$ celule/mL. Suspensia de celule rezultată a fost însămânțată în godeuri triple ale unei plăci de microtitrare cu

96 de godeuri (Becton Dickinson and Company, Lincoln Park, NJ, SUA) (100µL/godeu) și incubat la 37°C, și 5% CO_2. După o perioadă inițială de 2-3 ore pentru a permite atașarea celulelor, 10 µL de compuși cercetați precum și martori de referință au fost adăugate direct la mediul rezultat. Placa a fost incubată în continuare timp de 24 ore la 37°C, și 5% CO_2 [127].

Compușii testați și probele de referință au fost dizolvate în DMSO pentru a prepara o soluție stoc de 10 mM, care a fost utilizată ca probă de referință pentru concentrații finale variind de la 10, 1, 0.1 µM în mediu. Compușii au fost incubați cu suspensie celulară la 37°C, 5% CO_2 timp de 24 h. După fiecare tratament, s-au adăugat 20 µL soluție de indicator de resazurină în fiecare godeu și incubat la 37°C, 5% CO_2 timp de 4 ore.

Concetrația semimaximală de inhibiție a fost calculată după formula:

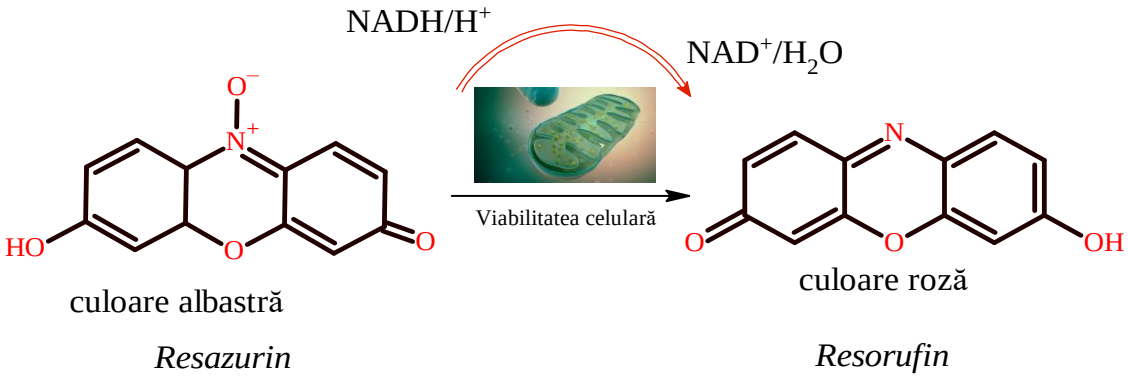


Figura 2.10. Testul de proliferarea celulară cu resazurină

Resazurina este redusă în mod eficient în mitocondrii, ceea ce o face utilă și pentru evaluarea activității metabolice mitocondriale. De obicei, în prezența NADPH dehidrogenazei sau NADH dehidrogenazei ca enzimă, NADPH sau NADH este reductorul care transformă resazurina în rezorufină. Prin urmare, sistemul resazurină/diaforază/NADPH poate fi utilizat pentru a detecta nivelul NADH, NADPH sau diaforază și orice activitate biochimică sau enzimatică care este implicată într-o reacție biochimică care generează NADH sau NADPH [128]–[132].

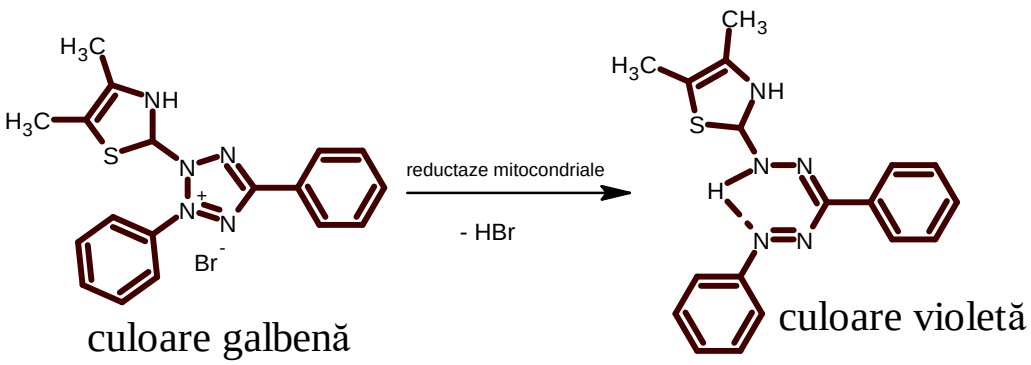


Figura 2.11. Convertirea de către dehidrogenaze a MTT-lui la Formazan

Testul MTT (tetrazol) de proliferare celulară

Testul de proliferare celulară a fost efectuat folosind testul colorimetric MTT (bromură de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazoliu). Testul MTT a fost efectuat conform metodei propuse de Mosmann, cu unele modificări [133]. Testul determină activitatea metabolică a celulelor, pe baza reducerii MTT de ***tetrazoliu galben*** [bromură de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazoliu] de către NAD(P) celular) oxido-reductază H-dependentă în formazan insolubil (E,Z)-5-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-1,3-difenilformazan). Formazanul format poate fi dizolvat cu izopropanol, obținându-se astfel o culoare violetă cu un maxim de absorbție la lungimea de undă de 570 nm. Intensitatea culorii violet este direct proporțională cu numărul de ***celule vii*** și indică astfel viabilitatea celulei. Pentru evaluarea viabilității celulelor, s-au turnat în suspensie de celule de studiu 100 µL o microplacă cu fund plat cu 96 de godeuri la o densitate de 1×10^4 celule/godeu. Celulele au fost lăsate să adere timp de 24 de ore la 37 °C într-un incubator cu 3-5% CO_2. Mediul a fost îndepărtat și cristalele de formazan formate au fost solubilizate în izopropanol (100 uL per godeu) timp de 30 de minute la 37 °C. Fiecare procedură de tratare cu aceiași concentrație a fost efectuată în câte trei compartimente. Rezultatele au fost citite la lungimea de undă 570 nm folosind spectrofotometrul cu microplăci multimode Synergy H1 Hydrid Reader (BioTek Instruments, Winooski, VT, SUA) [134]–[136].

6) Metodica studieri activităţi antimicrobiene:

Activitatea antimicrobiană a fost determinată în mediul nutritiv lichid bulion peptonat din carne 2 %, pH 7.0, prin metoda diluţiilor succesive. În calitate ce cultură de referinţă în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus (S.aureus G+), Escherihia coli (E.coli G-), Acinetobacter baumannii (Ac. baumannii G-), Bacillus cereus (B. cereus G+), Bacillus subtilis (B. subtilis G+),* Dizolvarea substanţei studiate în dimetilsulfoxid, cultivarea microorganismelor, obţinerea suspensiei, determinarea concentraţiei minime de inhibare (CMI) şi a concentraţiei minime bactericide (CMB), au fost efectuate după metoda standard descrisă în [137], [138]. În calitate de substanță de comparație a servit Furacilina (CMI=3.7-4.6 µg/mL), Amikacina (CMI=4.0-8.0 µg/mL), Ciprofloxacina (CMI= 1.0-7.0 µg/mL), pentru microorganismele gram negative [139]/pozitive [140].

7) Metodica studieri activităţi antifungică:

Proprietăţile antimicotice ale compușilor (HL^1-HL^{15}/C1-C33) au fost cercetate „*in vitro*” pe tulpini de laborator *Candida albicans; Candida krusei; Candida parapsilosis; Cryptococcus*

neoformans. Activitatea s-a determinat în mediul nutritiv lichid Sabouroud (pH=6.8). Inoculatele se pregătesc din tulpini de fungi recoltate în decurs de 3-7 zile. Concentraţia lor în suspensie constitue (2-4)·10^6 unităţi formatoare de colonii într-un mililitru [141]. În calitate de substanță de comparație pentru tulpinile de fungi studiate, a servit Fluconazol (CMI=0.78-1.56 μg/mL), Ketoconazol (CMI= 0.78-1.56 μg/mL), Nistatin (CMI= 32 μg/mL), Miconazol (CMI= 16 μg/mL) [140], comparate cu datele din literatura de specilitate [142].

8) Metodica studieri activități antioxidative:

Pentru determinarea activității antioxidante a fost folosită metoda spectrofotometrică, unde la soluțiile ce conțin radicali liberi coloraţi specific (radicalul cation ABTS (2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolină-6-sulfonat) descrisă de Re și colab., [143], cation radicalul $ABTS^{\bullet+}$ a fost format prin reacția dintre soluție de ABTS de 7 μM cu soluție de persulfat de potasiu, 2.4 μM, incubat la 25°C la întuneric timp de 12-16 ore. Radicalul format a fost diluat cu soluție tampon de acetat de sodiu (0.02 M, pH 6.5). Au fost preparate diluții de 48 substanțe experimentale în dimetilsulfoxid (DMSO). După aceea, 20 μL din fiecare diluție a substanțelor experimentale au fost transferate într-o placă de microtitrare cu 96 de godeuri și 180 μL de soluție de lucru $ABTS^{\bullet+}$ a fost adaugată cu modulul de distribuire a cititorului hibrid (Sinergy H1, Biotek). Acest amestec se agită 15 *s* schimbarea absorbanței a fost măsurată la lungime de unda de 734 nm după 30 de minute de incubare la 25°C. Experimentul a fost efectuat în trei repetări. Troloxul (10 mM) a fost folosit ca standart, a fost preparat în apă distilată pentru a fi utilizat ca un stoc etalon în concentrații care variază de la 6.25 pînă la 50 μM, Trolox (soluție metanolică de 2 mM) a fost utilizat ca referință în concentrații de diluție variind de la 0.1 până la 100 μM. Procentul de inhibare a fost calculat după formula:

$$\mathbf{[(A_0-A_1)/A_0]\cdot 100\%}, \qquad (2)$$

unde A_0 - absorbanța controlului, iar A_1- absorbanța probei.

Ecuația acido-bazică a moleculei de ABTS potrivit A. Garcia-Leis, sursele [144]–[147].

$$ABTS \underset{}{\overset{pK_{a1}=1.4}{\rightleftharpoons}} ABTS^- \overset{pK_{a2}=2.2}{\rightleftharpoons} ABTS^{2-}$$

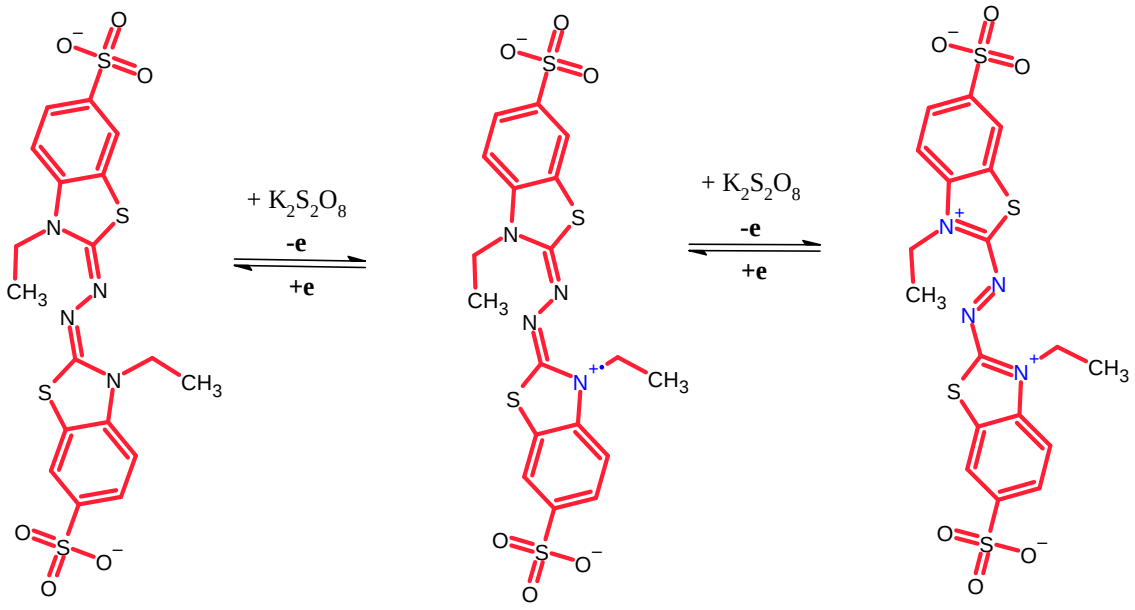


Figura 2.12. Mecanismul ipotetic de interacțiune a ABTS cu *pro*-oxidantul ($K_2S_2O_8$) potrivit Venkatasubramanian, Maruthamuthu și Branchi et. al.

Rezultatele analizei obținute prin diverse metode nu sunt întotdeauna comparabile, deoarece determinarea sensibilității antioxidantilor este individuală cu diferite reacții indicatoare. În prezent, nu există un standard unificat pentru determinarea cantitativă a antioxidanților și este dificil de comparat rezultatele obținute prin diferite metode.

2.6 Concluzii la capitolul 2

Au fost obținute 15 tiosemicarbazone noi în baza 4-aminobenzoatului de etil (HL^1-HL^{15}). Produșii intermediari precum izotiocianatul; tiosemicarbazida au fost purificați prin recristalizare din solvenți organici / purificare cromatografică prin coloană cu silicagel (umplutura lichidă).

Pentru confirmarea purității și unicității substanțelor organice intermediare cât și a celor finale a fost efectuat controlul cromatografic în strat subțire, cu developarea ulterioară în baia de iod, rezultatul obținut a fost doar o singură pată pe placa cromatografică în raport cu substanțe de comparație, ceea ce ne vorbește despre puritatea acestora. Factorul de retenție R_f pentru fiecare compus obținut este diferit de cel al reactanților inițiali ceea ce confirmă obținerea unui produs nou.

Structura produșilor noi obținuți a fost confirmată cu ajutorul rezonanței magnetice nucleare ^1H, ^{13}C, ^{13}C (DEPT-135) RMN, în spectrele cărorare regăsim doar picurile caracteristice compușilor preconizați, ceea ce confirmă structura și de asemenea puritatea a acestora.

Pe lângă analiza RMN în soluție, a fost efectuată și spectroscopia FTIR în stare solidă prin analiza ATR; în spectrele IR sunt prezente benzi de absorbție a grupărilor funționale, care au fost adăugate în moleculă prin funcționalizarea presursorilor (reacții de susbtituție, adiție, condensare, etc.).

Au fost sintetizați 33 de combinații coordinative noi în baza tiosemicarbazonelor (HL^1-HL^{15}) pe matricia ionilor de Cu(II), Mn(II), Fe(III), Co(III), Ni(II) și Zn(II). Puritatea, raportul de combinare și structura a combinațiilor coordinative a fost determinată cu ajutorul cu ajutorul anlizei IR, analizei elementelor conform cărora a fost precizat raportul dintre ligand și ionul de metal în complex. Cercetarea proprietăților electrice în soluție a permis elucidarea tipului de electrolit pe care îl prezintă fiecare complex în parte în solventul apă-etanol.

Analiza cu raze X pe monocristal a permis elucidarea consecvenței în structura moleculară a compușilor sintetizați. Astfel pentru o serie de compuși organici și coordinativi, au fost cu succes obținute monocristale din mediul de sinteză la evaporarea lentă la temperatura camerei. Studiile difracționale cu raze X ale monocristalelor a servit drept punct final al structuri pentru 3 precursori, 9 tiosemicarbazone și 2 combinații coordinative.

3. ANALIZA FIZICO-CHIMICĂ A COMBINAȚIILOR COORDINATIVE ÎN BAZA UNOR BIOMETALE CU TIOSEMICARBAZONE ALE 4-AMINOBENZOATULUI DE ETIL

3.1 Spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN

Spectrele RMN a tiosemicarbazonelor **HL^{1}-HL^{15}** confirmă structura moleculară a acestora. În spectrele ^{1}H RMN la integrare regăsim exact numărul hidrogenilor din molecula investigată. În spectrele ^{13}C RMN, se văd bine prezența tuturor atomilor de carbon din moleculă. Poziția semnalelor protonice față de tetrametilsilam ne ajută la înțelegerea cât de ecranat este (inversul creșteri frecvenței **ν** la câmp constant) și în ce loc a moleculei se află, pot fi evidențiate formele izomerice posibile (*cis*, *trans*) (Figura 3.1), precum și forme tautomerice tion, tiol. În spectrele ^{13}C (DEPT-135) ne pun în evedență carbonii hidrogenați.

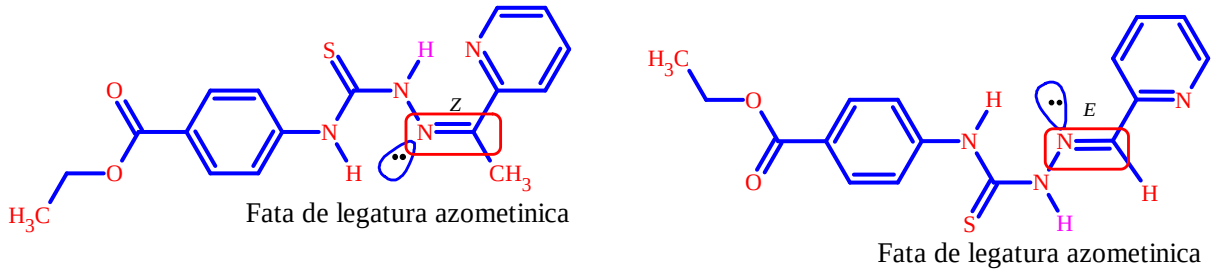


Figura 3.1. Configurații geometrice *cis* / *trans* ale tiosemicarbazonelor HL^{1} și HL^{2}

La majoritatea tiosemicarbazonelor obținute în spectrele ^{1}H RMN, solvent ***DMSOd$_6$***; sunt observate două forme tautomere, la integrarea picurilor la 14.08 ppm, 1H(S-H), sunt 4-6% de formă tautomeră tiol și la integrarea picului la 10.90 ppm, s, 1H(N^{2}-H), 94-96% de formă tautomeră tion. Mai jos sunt date exemple de forme tautomere la liganzii HL^{1} și HL^{2} (Figura 3.2).

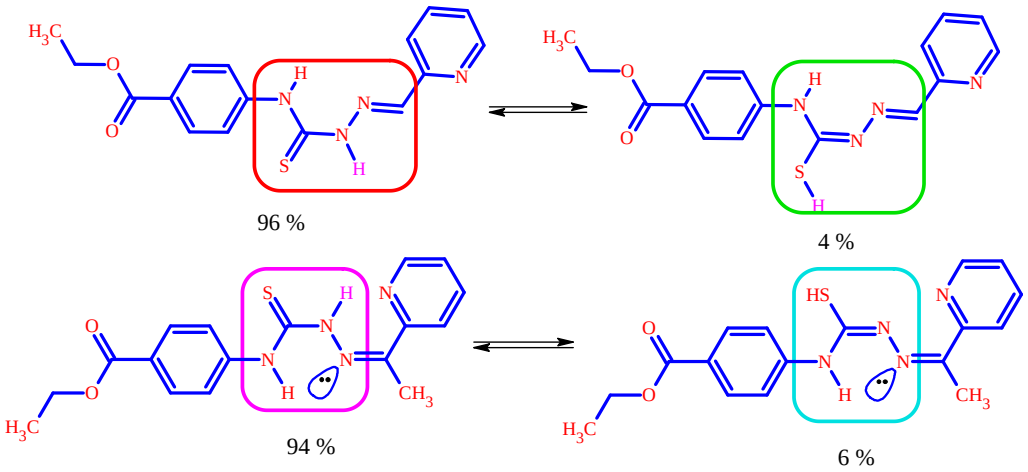


Figura 3.2. Forme tautomere ale tiosemicarbazonelor HL^{1} și HL^{2}, în DMSO

Reprezentarea fragmentelor din spectrele ^{1}H RMN ale tiosemicarbazonelor HL^{1} și HL^{2} sunt ilustrate în (Figura 3.3), iar spectrele în întregime (0-15 ppm) sunt prezentate în Anexa 1.

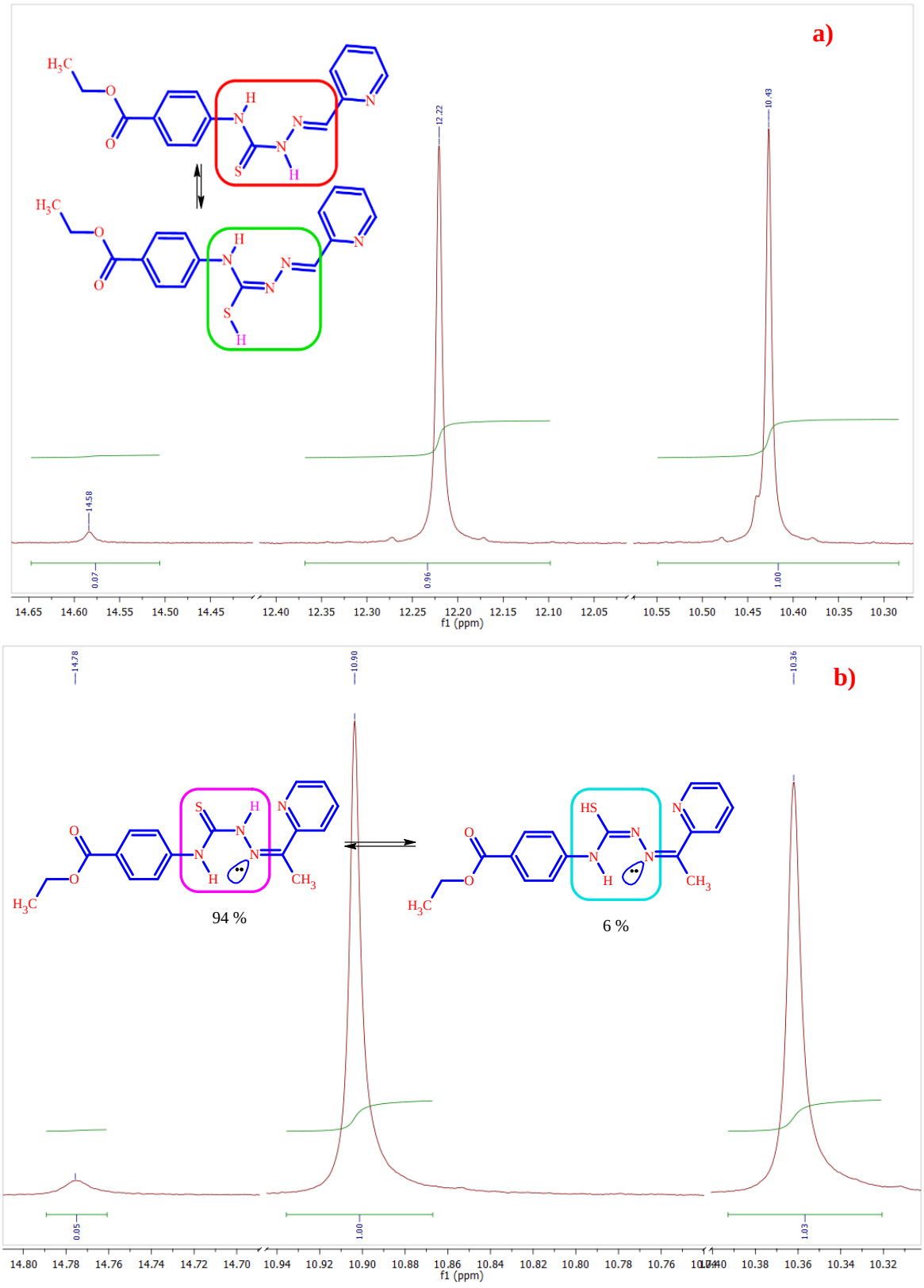


Figura 3.3. Frangment din spectrele ^{1}H RMN ale tiosemicarbazonelor a) HL^{1} și b) HL^{2} în diapazonul deplasări chimice de 10-15 ppm

Reprezentarea deplină a spectrelor RMN pentru tiosemicarbazonele HL^1-HL^{15} este în Anexa 1, Figurile A1.1-A1.45.

3.2 Cercetarea IR a combinațiilor coordinative și a tiosemicarbazonelor HL^1-HL^{15}

Pentru a putea cerceta obiectiv apariția sau dispariția unur benzi de absorbție în domeniul IR al tiosemicarbazonelor au fost analizați toți intermediari; la fiecare dintre aceștea au fost plasați în raport comparativ unul față de altul (Figura 3.4).

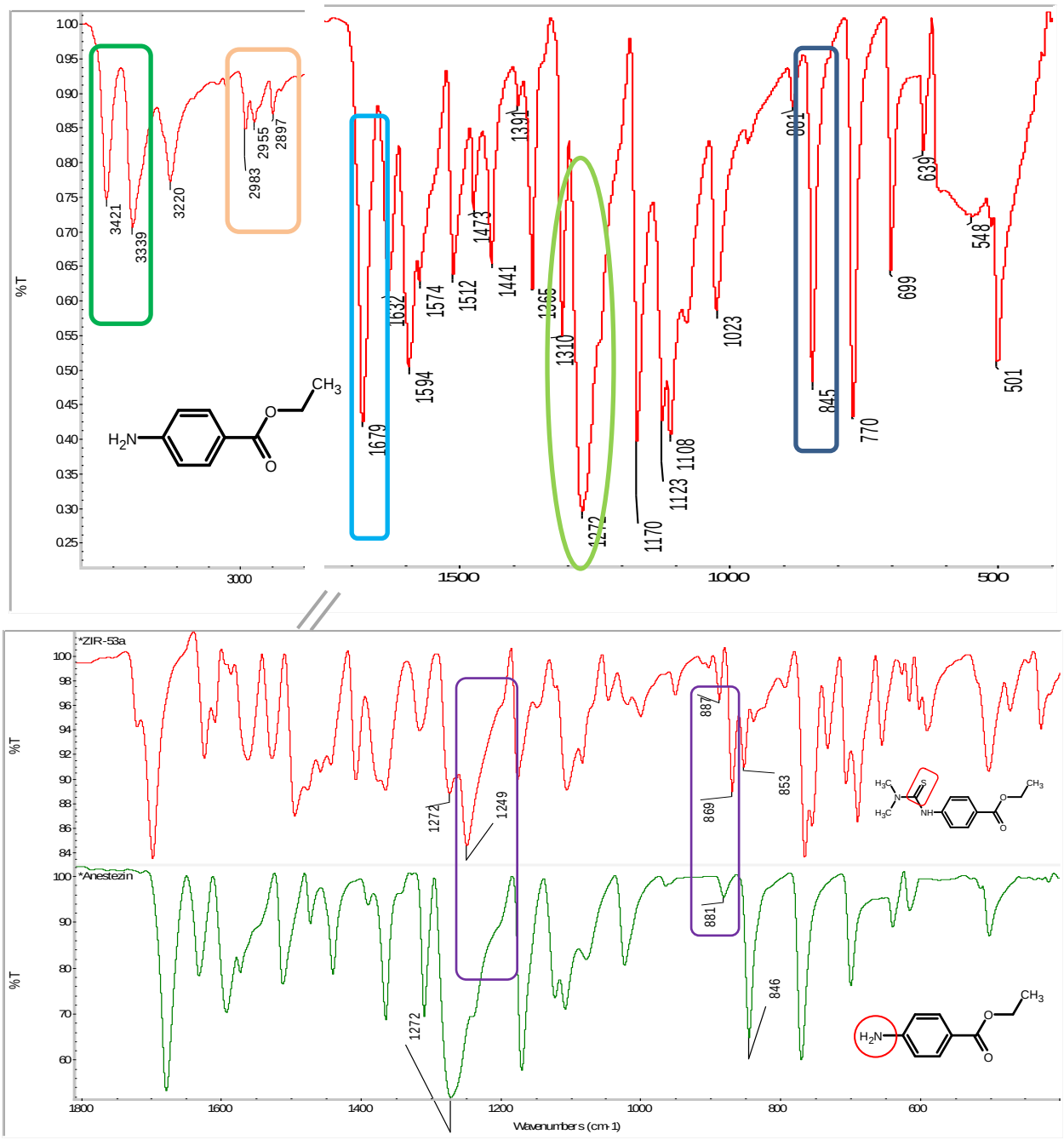


Figura 3.4. Spectrele IR ale precursorilor la obținerea tiosemicarbazonelor HL^1-HL^{15}

Identificarea vibrație ν(C=S) [148] [149], care apare (bandă nouă) în spectrul IR al tiouree 2a.

În (Figura 3.5) sunt reprezentate spetrele de comparație dintre izotiociantul 4-izotiocianatobenzoatul de etil (**2**) și 4-(hidrazincarbotioamido)benzoatul de etil (**3**) unde putem observa dispația benzi -NCS de la 2056 cm^{-1}în spectrul IR al (2) și apariția vibrației caracteristice aminei primare NH_2 asimetric/simetric la 3328 și 3238 cm^{-1}, aceste detalii foarte importante servesc drept reper la analiza analitică a procesului de sinteză (Figura 3.5) (suplimentar la analiza cromatografică în strat subțire).

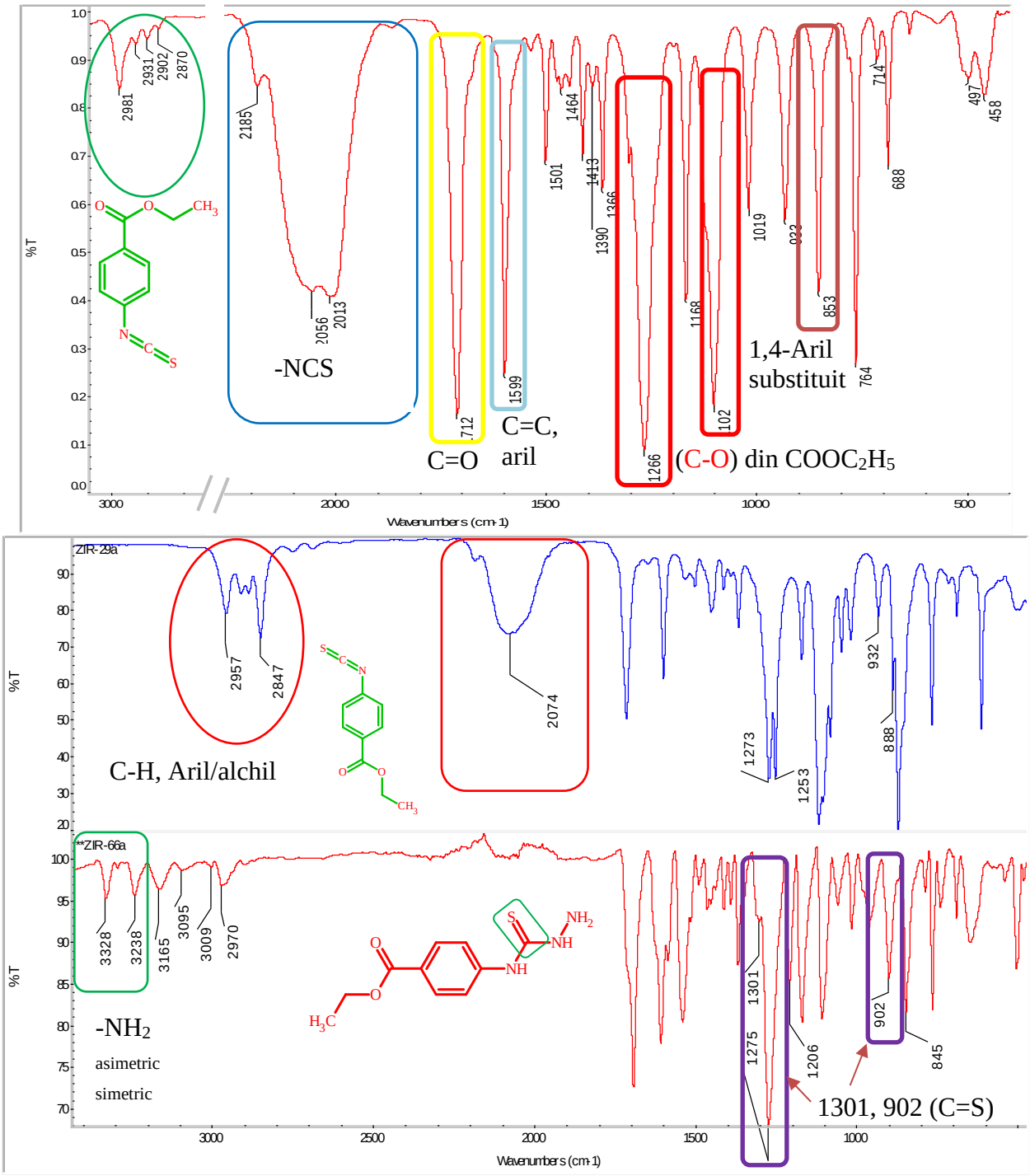


Figura 3.5. Spectrele IR al 4-izotiocianatobenzoatul de etil (2) și 4-(hidrazincarbotioamido)benzoatul de etil (3)

Datele spectrale IR a tiosemicarbazonelor HL^1-HL^{15} relatate în Anexa 2, Figurile A2.1-A2.15, pot servi drept sursă optimală la caracterizarea structurală la reproducerea sintezelor și veificarea purităților produșilor obținuți dacă în prealabil au fost caracterizați de către analiza spectroscopică RMN. Astfel cu ajutorul FTIR putem identifica prezența unor grupări funcționale așa ca gruparea carbonil, acetil, etc. Dacă se investighează substituția în inelulu benzenic la fel cu ajutorul IR am putea defini ce fel de tiosemecarbazonă este proba analizată. Astfel pe baza datelor spectrale au fost caracterizate și identificate tiosemicarbazonele HL^1-HL^{15}, un exemplu de caracterizare spectrală IR este în (Figura 3.6).

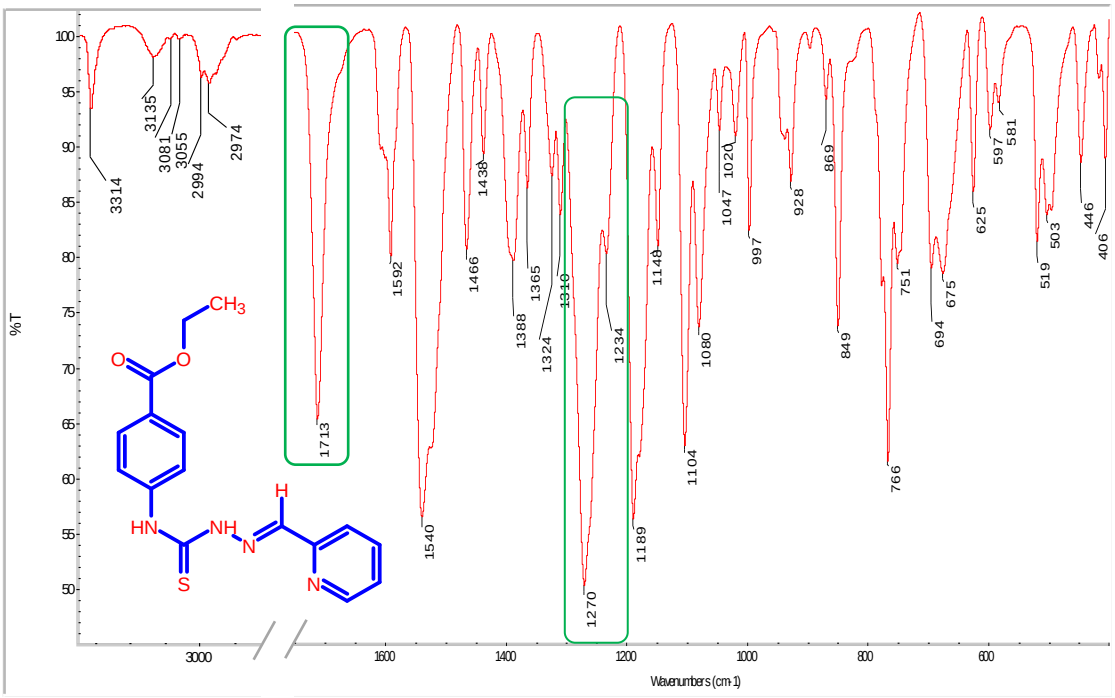


Figura 3.6. Spectrul IR al tiosemicarbazonei HL^1

Spectrascopia IR a complecșilor sintetizați în baza tiosemicarbazonelor HL^1-HL^{15}, ne ajută la înțelegerea formării legăturilor noi prin suprapunerea (compararea) spectrelor a tiosemicarbazonelor și a combinațiilor coordinative ale acestora. Deasemenea putem depista deplasarea sau dispariția unor grupări în urma coordinării la atomul central din structura coplecșilor.

În contiuare în (Tabelul 3.1) sunt reprezentate numerele de undă caracteristice pentru unele grupe funcționale din structura complecșilor C1-C33, din domeniul IR pentru precursori combinațiilor coordinative precum și a produșilor de coordinare.

Tabel 3.1. Datele analizei în domeniul IR, a combinațiilor coordinative în baza (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și derivaților acestora (HL^1-HL^4)

Nr.	Compusul	IR(cm^{-1})					
		ν $N^{(Py/N1)}\rightarrow Cu$ / (S-Cu)	ρ (Py)	ν (C=S)	ν (C-S)	ν (=N-N=)	ν (C=N) azometin
HL^1		-/-	625	1310	-	-	1592
C1	$[Cu(L^1)Cl]$	546/413	621	-	899	1027	1605
C2	$[Cu(L^1)Br]$	456/410	615	-	892	1026	1606
C3	$[Cu(L^1)NO_3(H_2O)]$	557/416	617	-	895	1025	1607
C4	$[Cu(L^1)CH_3COO(H_2O)]$	456/413	620	-	899	1029	1598
C5	$[Cu(L^1)(H_2O)]ClO_4$	449/416	618	-	893	1030	1602
C6	$[Ni(L^1)_2]$	513/410	635	-	903	1062	1598
C7	$[Co(L^1)_2Cl]$	469/430	645	-	867	1049	1593
C8	$[Fe(L^1)_2Cl]$	498/410	621	-	839	1054	1584
C9	$[Mn(L^1)Cl]$	517/431	634	-	879	1063	1571
C10	$[Zn(L^1)Cl]$	521/439	632	-	831	1064	1563
HL^2		-/-	567	1313	-	-	1606
C11	$[Cu(L^2)Cl]$	517/418	632	-	827	1046	1592
C12	$[Cu(L^2)Br]$	489/410	630	-	829	1049	1595
C13	$[Cu(L^2)NO_3]$	518/419	628	-	828	1045	1593
C14	$[Cu_2(L^2)_2(CH_3COO)_2]\cdot 5H_2O$	507/421	631	-	827	1047	1588
C15	$[Cu(H_2O)(L^2)]ClO_4$	512/414	633	-	826	1045	1593
C16	$[Ni(L^2)_2]$	534/417	639	-	896	1054	1581
C17	$[Co(L^2)_2]$ Cl	499/426	648	-	878	1035	1598
C18	$[Fe(L^2)_2]Cl\cdot(C_2H_5OH)_3\cdot(H_2O)_2$	529/411	623	-	884	1039	1584
C19	$[Mn(L^2)]$	531/429	639	-	892	1081	1547
C20	$[Zn(H_2O)(L^2)Cl]$	515/441	634	-	879	1064	1590
HL^3		-/-	606	1317	-	-	1591
C21	$[Cu(L^3)Cl]$	473/417	628	-	828	970	1601
HL^4		-/-	638	1308	-	-	1632
C22	$[Cu(L^4)Cl]$	524/435	630	-	869	1049	1642

Benzile de absorbție din domeniu IR ai complecșilor sintetizați ne sugerează că gruparea funcțională azometinică ν(C=N, 1600 cm^{-1}) se deplasează la numere de undă mai mari în comparație cu ligandul necoordinat ν(C=N, 1592 cm^{-1}), apar banzi noi ν(N→Cu, S-Cu, C-S, =N-N=, 470, 419, 830, 1026 cm^{-1}), ce lipsesc în spectrul ligandului, ν(inel piridinic, 624, cm^{-1}) se deplasează la numere de undă mai mici în spectrele combinațiilor coordinative (C1-C5) și la numere de undă mai mari în spectrele combinațiilor coordinative (C11-C15, C21, C22). Conform datelor obținute putem presupune că ligandul coordinează tridentat la metal, coordonându-se la atomul central prin intermediul atomilor de azot piridinic, azometinic și sulf tiolic, formând două metalocicluri din 5 atomi.

Tabelul 3.2. Datele benzilor din domeniul IR, a liganzilor (*p*-benzoat de etil tiosemicarbazoneli aldehidei salicilice și derivaților acesteia (H_2L^5-H_2L^9) în comparație cu cea a combinațiilor coordinative ale acestora

Nr.	Compusul	IR(cm^{-1})				
		ν(O-H)	ν(N^2-H)	ν(C=N^1)	ν_1 / ν_2(C=S)	ν(M-O)/ (M-N)/ (M-S)
H_2L^5		3383	3134	1585	1259/834	-/-/-
C23	[Cu(HL^5)Cl]	-	3121	1598	1250/850	545/472/436
H_2L^6		3343	3221	1592	1260/850	-/-/-
C24	[Cu(HL^6)Cl]	-	3224	1598	1175/865	631/578/462
H_2L^7		3354	3264	1549	1285/862	-/-/-
C25	[Cu(H_2O)(HL^7)Cl]	-	3258	1537	1197/871	595/467/421
H_2L^8		3341	3241	1528	1270/891	-/-/-
C26	[Cu(HL^8)Cl]	-	3296	1579	1208/907	560/454/442
H_2L^9		3360	3249	1548	1217/912	-/-/-
C27	[Cu(HL^9)Cl]	-	3254	1567	1226/897	562/460/414

Benzile de absorbție din domeniu IR ai complecșilor sintetizați ne sugerează că gruparea funcțională azometinică ν(C=N, 1598 cm^{-1}) se deplasează la numere de undă mai mari în comparație cu ligandul necoordinat ν(C=N, 1585 cm^{-1}), apar banzi noi ν(O-Cu, N→Cu, S-Cu la 545, 472, 436 cm^{-1}) ce lipsesc în spectrul ligandului, ν(C=S, 1250, cm^{-1}) se deplasează la numere de undă mai mici în comparație cu ligandul necoordinat ν(C=S, 1259, cm^{-1}). Banda de absorbție ν(O-H, 3383 cm^{-1}) dispare din spectre combinațiilor coordinative ceea ce vorbește despre deprotonarea acesteia. Conform datelor obținute putem presupune că ligandul coordinează tridentat la metal, prin atomul de sulf-tiolic, atomul de azot azometinic și atomul de oxigen-fenolic.

Tabelul 3.3. Datele benzilor din domeniul IR, a liganzilor 4-(*o*(*m*)-benzoat de etil tiosemicarbazonelor derivaților 2-formilpiridinei (HL^{10}-HL^{13}) în comparație cu cea a combinațiilor coordinative ale acestora

Nr.	Compusul	IR(cm^{-1})				
		ν (N→Cu)/ (S-Cu)	ρ (Py)	ν (C-S)	ν (=N-N=)	ν (C=N) azometinic
	HL^{10}	-	638	898	1037	1595
C28	[Cu(L^{10})Cl]	584/419	654	910	1063	1589
	HL^{11}	-	621	874	1031	1578
C29	[Cu(L^{11})Cl]	596/424	694	899	1069	1597
	HL^{12}	-	623	876	1024	1584
C30	[Cu(L^{12})Cl]	584/430	649	912	1096	1596
	HL^{13}	-	635	890	1054	1580
C31	[Cu(L^{13})Cl]	576/413	698	913	1099	1584

Tabelul 3.4. Datele spectroscopiei IR, a combinațiilor coordinative în baza acetat de etil tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și 2-acetilpiridinei (HL^{14}-HL^{15})

Nr.	Compusul	IR(cm^{-1})				
		ν (N→Cu)/ (S-Cu)	ρ (piridinic)	ν (C-S)	ν (=N-N=)	ν (C=N) azometinic
	HL^{14}	-	632	984	1039	1589
C32	[Cu(H_2O)(L^{14})Cl]	582/414	695	915	1095	1547
	HL^{15}	-	625	863	1065	1563
C33	[Cu(L^{15})Cl]	589/435	690	919	1099	1529

Conform datelor analizei IR am putea reprezenta următoarea repartizare a legăturilor chimice în complecși cuprului(II) cu tiosemicarbazonele HL^1-HL^{15} (Figura 3.7):

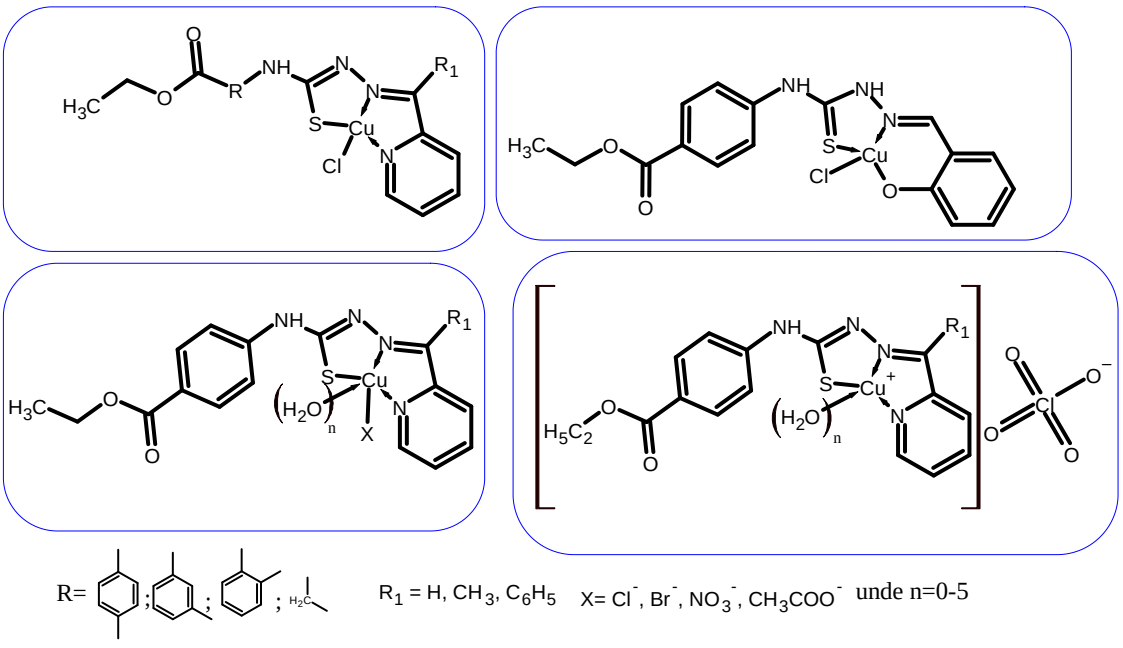


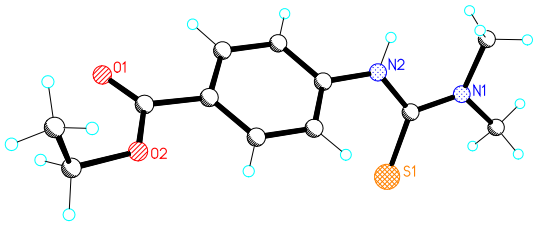
Figura 3.7. Moduri de coordinare a tiosemicarbazonelor în baza 4-aminobenzoatului de etil la generatorul de complex (Cu^{2+})

3.3. Cercetarea structuri cristaline a combinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelor (HL^1-HL^{15}) prin intermediul difracției razelor X pe monocristal

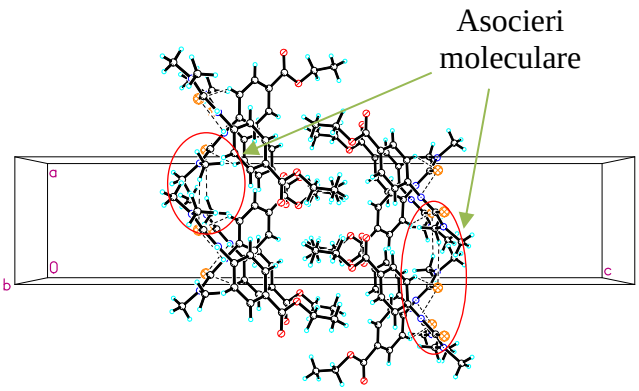
Difracție de raze X pe monocristal este utilizată pentru elucidarea caracteristică a moleculei prin indentificarea distanțelor interatomice, a unghiurilor de valență a acestora și parametrii celulei elementare. Deci elucidarea structurii moleculare și determinarea împachetării cristaline a acestor molecule. În cazul studiului combinațiilor coordinative cu ioni de metal paramagnetici difracție de raze X pe monocristal constituie cea mai bună și exactă metodă de indentificare structurală a moleculei.

Cu ajutorul difracției de razelor X pe monocristal au fost obținute pentru prima dată structurile moleculare a 3 precursori ai tiosemicarbazonelor la recristalizare din etanol: 4-[(dimetilcarbamotioil)amino]benzoatului de etil **(2a)** reprezentat în (Figura 3.8); 4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]benzoatului de etil **(3)** (Figura 3.9) și [(hidrazincarbotioil)amino]acetat de etil **(12)** (Figura 3.10).

Analiza cristalografică a substanțelor **2a, 3** și **12** a scos în evidență conformația geometrică practic planară a acestor molecule și sunt situate în planuri paralele, excepție a planarității fiind grupa etil.



a)

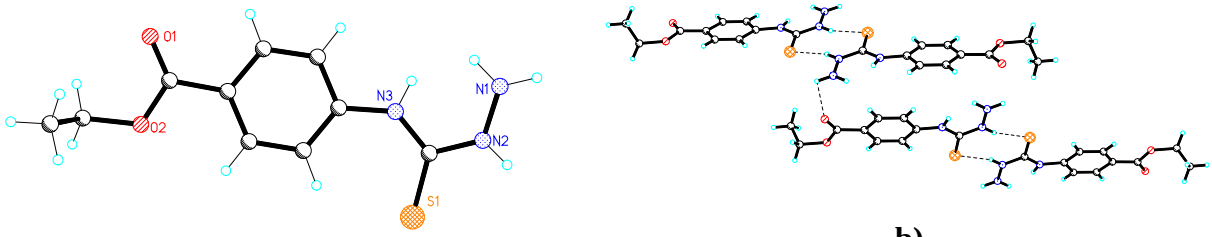


b)

Figura 3.8. a) Structura moleculară a 4-[(dimetilcarbamotioil)amino]benzoatului de etil (2a), b) împachetarea cristalină a unităților structurale de-a lungul axei *b*

Asocierea moleculară în compusul **2a** are loc prin legături de hidrogen N-H...S și C-H...S (Figura 3.4, b). Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 și atomul de carbon tiocarbaminic este de 1.340 Å. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N2 este de 1.358 Å. În stare cristalină tiourea **2a** se află în forma tautomeră tionă, ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1 și atomul de carbon tiocarbaminic care constituie 1.681 Å.

Din datele cristalografice ale 4-(hidrazincarbotioamido)benzoatul de etil **(3)** formarea dimerilor se observă prin intermediul pseuciclurilor cu antrenarea grupării amine primare N^1H în calitate de donor de proton către atomii de S^1 în calitate de acceptor. Asocierea în lanțuri a acestora prin legăturile de hidrogen N-H…O (Figura 3.9).

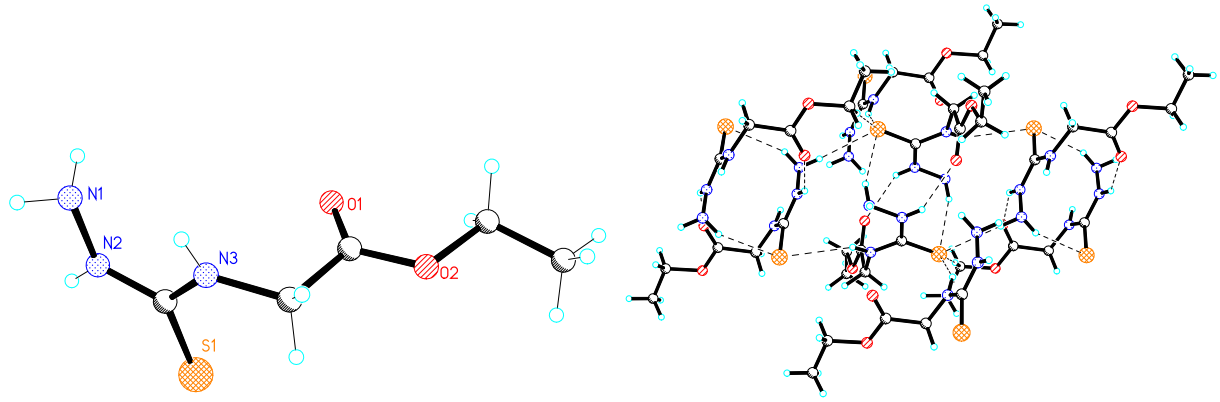


a) **b)**

Figura 3.9. a) Structura moleculară a 4-(hidrazincarbotioamido)benzoatului de etil (3), b) formarea dimerilor în compusul 3

Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 și N2 (Figura 3.5) este de 1.404 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături simple (ordinare)[150] [151]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N2 și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.347 Å. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3 este de 1.336 Å. În stare cristalină tiosemicarbazida **3** se află în forma tautomeră tionă, ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1 și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.5) care constituie 1.683 Å. Distanța dintre O1-C este de 1.204 Å, iar dintre O2-C de 1.322 Å (Figura 3.9). Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

Asocierea moleculelor de [(hidrazincarbotioil)amino]acetat de etil **(12)** în lanțuri are loc prin intermediul legături de hidrogen având în calitate de acceptor atomul de S (Figura 3.10, b).

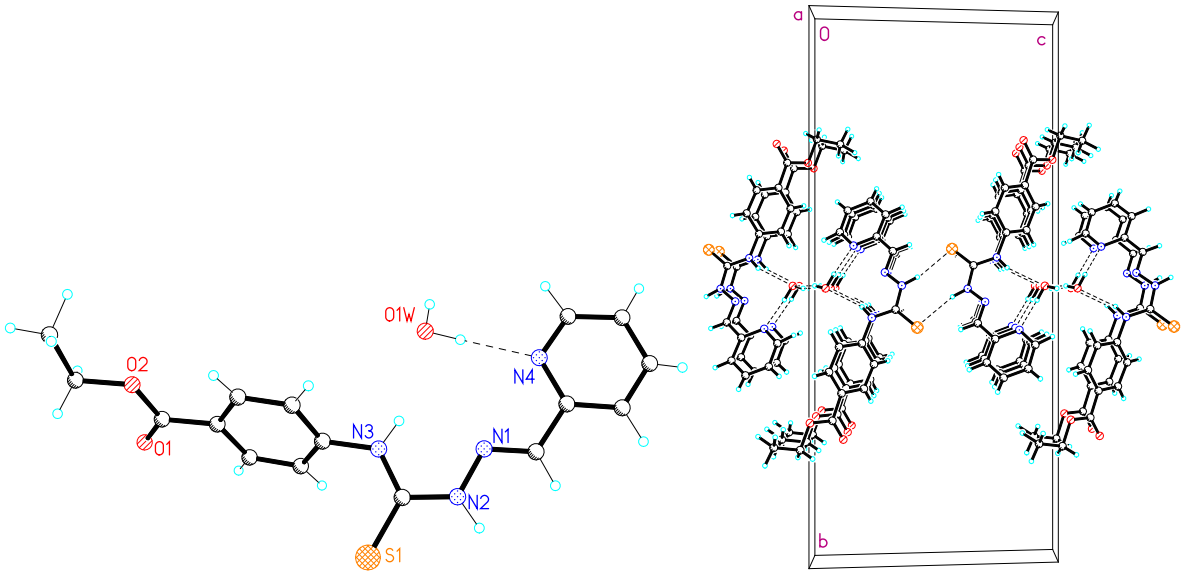


a) **b)**

Figura 3.10. a) Structura moleculară a compusului [(hidrazincarbotioil)amino]-acetat de etil (12) b) Fragment din proiecția cristalină cu reprezentarea asociatelor prin intermediul legături de hidrogen

Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 și N2 (Figura 3.10) este de 1.411 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N2 și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.325 Å. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3 este de 1.328 Å (Figura 3.6). În stare cristalină tiosemicarbazida **12** se află în forma tautomeră tionă, ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1 și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.10) care constituie 1.701 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble [153]. Distanța interatomică a grupări esterice din Figura 3.6 și anume dintre atomul de oxigen O1-C este de 1.192 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2-C este de 1.326 Å. Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

La recristalizarea din etanol a tiosemicarbazonelor **HL^{1}-HL^{15}** a fost posibilă obținerea monocristalelor care au servit drept sursă de investigație a structurilor moleculare a nouă liganzi organici (Figurile 3.11-3.19).



a) **b)**

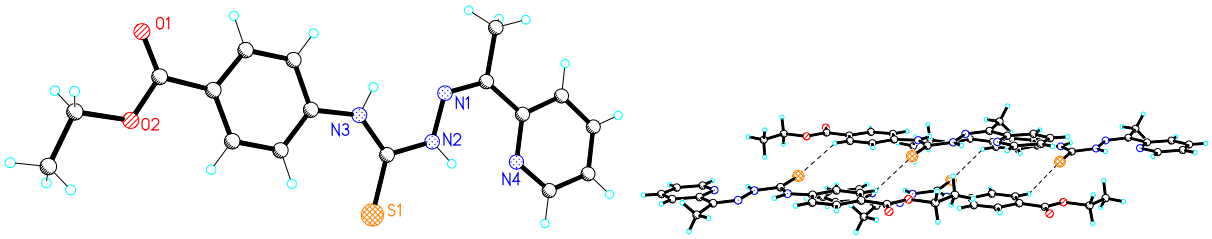
Figura 3.11. a) Structura moleculară a 4-({2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{1} H$_2$O)$^{\cdot}$. b) Fragment al împachetări structurii cristaline

La (p-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (**HL^{1}**) observăm configurația trans în raport cu gruparea azometinică N1=C. La formarea pseudo-macrociclurilor participă molele de apă care formează legătură de hidrogen dintre atomul de azot N4(piridinic) cu atomul de hidrogen de la molecula de apă O1W, distanța fiind de 2.196 Å (Figura 3.11).

Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 atomul de carbon al grupări azometinice este de 1.274 Å care ne indică la natura legături duble [154]. Distanța interatomică dintre atomul

de azot N1 și N2 (Figura 3.7) este de 1.372 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N2 și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.346 Å. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3 este de 1.340 Å (Figura 3.11). În stare cristalină tiosemicarbazona **HL^1** se află în forma tautomeră tionă (C=S), ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1 și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.11) care constituie 1.684 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble [153]. Distanța interatomică a grupări esterice din Figura 3.7 și anume dintre atomul de oxigen O1-C este de 1.209 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2-C este de 1.345 Å. Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

La (p-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei (**HL^2**) observăm configurația ***cis*** față de gruparea azometinică (C=N^1) din Figura 3.8, suplimentar atomul de hidrogen de la azotul hidrazinic N2 participă la formarea legăturii de hidrogen cu atomul de azot piridinic N4, ceea ce stabilizează această configurație. Asocierea moleculelor compusului **HL^2** în cristal are loc prin legături de hidrogen C-H...S (Figura 3.12).



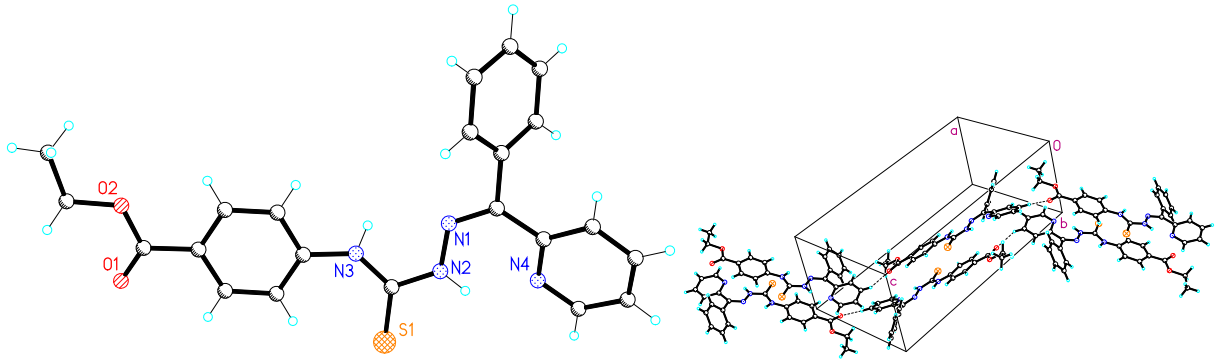
a) **b)**

Figura 3.12. a) 4-({2-[1-(Piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^2). b) Modul de asociere a moleculelor de (HL^2) în cristal

Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 atomul de carbon al grupări azometinice este de 1.293 Å (Figura 3.12) care ne indică la natura legături duble [154]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 și N2 (Figura 3.12) este de 1.365 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N2 și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.367 Å. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3 este de 1.345 Å (Figura 3.12). În stare cristalină tiosemicarbazona **HL^2** se află în forma tautomeră tionă (C=S), ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1 și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.8) care constituie 1.654 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble [153]. Distanța interatomică a grupări esterice din (Figura 3.12) și anume dintre

atomul de oxigen O1-C este de 1.203 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2-C este de 1.332 Å.

În cazul (p-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei **(HL^3)** (Figura 3.13) observăm configurația ***cis*** față de gruparea azometinică (C=N^1) care este în concordanță cu datele din literatura de specialitate pe baza derivaților 2-benzoilpiridinei [155]–[157], suplimentar atomul de hidrogen (centrul acid) de la azotul hidrazinic N2 participă la formarea legăturii de hidrogen cu atomul de azotul piridinic N4 (centrul bazic) (Figura 3.13), ceea ce stabilizează această configurație. Formarea lanțurilor prin intermediul legăturilor fine de tipul C-H…O (Figura 3.13).

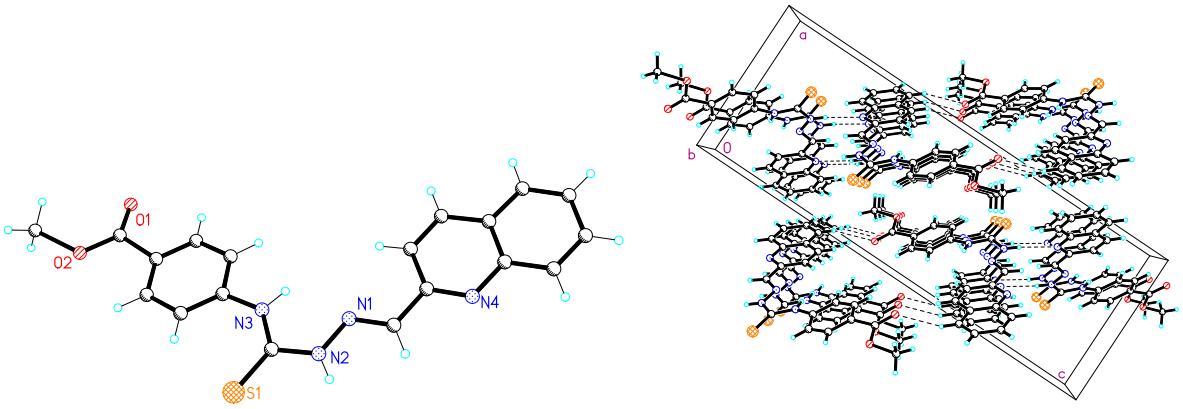


a) **b)**

Figura 3.13. a) Structura molecule organice a 4-({2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]-hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^3). b) Fragment al rețelei cristaline de-a lungul axei *c*

Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 atomul de carbon al grupări azometinice este de 1.309 Å (Figura 3.13) care ne indică la natura legături duble [154]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 și N2 (Figura 3.13) este de 1.365 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N2 și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.378 Å. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3 este de 1.342 Å (Figura 3.9). În stare cristalină tiosemicarbazona **HL^3** se află în forma tautomeră tionă (C=S), ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1 și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.13) care constituie 1.659 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble [153]. Distanța interatomică a grupări esterice din Figura 3.9 și anume dintre atomul de oxigen O1-C este de 1.209 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2-C este de 1.328 Å. Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

La recristalizarea (p-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilchinolinei **(HL^4)** din etanol se obțin monocristale care au fost cercetate cu ajutorul difracției cu raze X pe monocristal, observăm configurația ***trans*** față de gruparea azometinică (N1=C) (Figura 3.14). Formarea lanțurilor prin legături de hidrogen N-H…N și asocierea lor în straturi prin legături de hidrogen C-H…O.

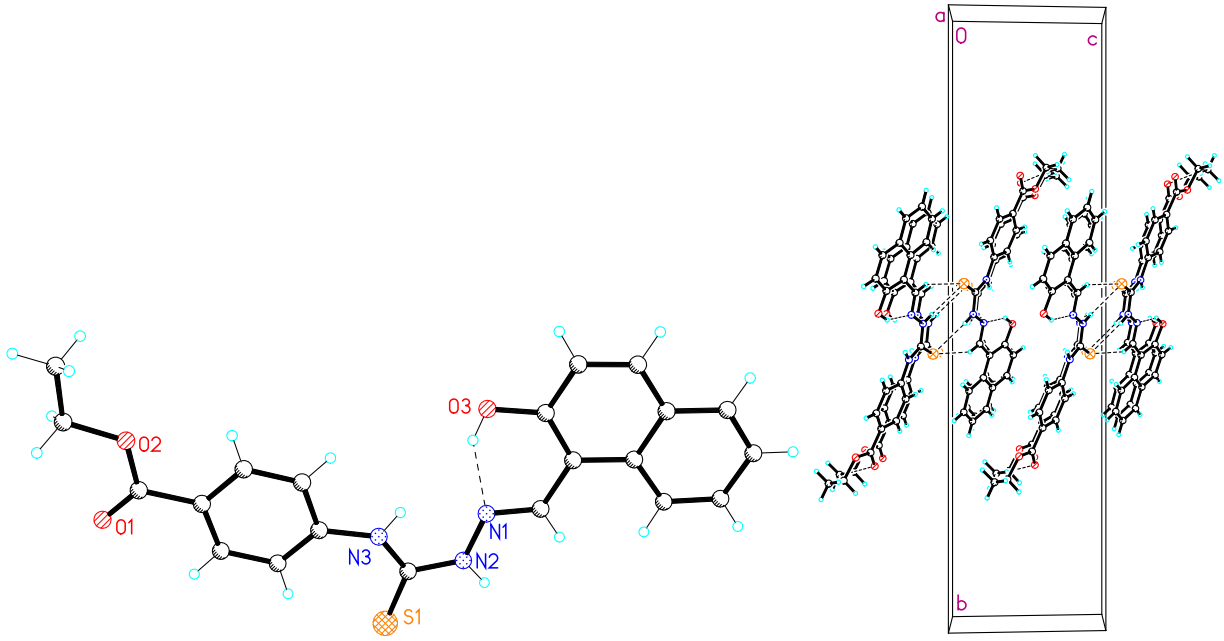


a) **b)**

Figura 3.14. a) Structura moleculară a 4-({2-[(chinolin-2-il)metiliden]-hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^4). b) Fragment al împachetări cristaline

Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 atomul de carbon al grupări azometinice este de 1.281 Å (Figura 3.14) care ne indică la natura legături duble [154]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 și N2 (Figura 3.14) este de 1.358 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N2 și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.362 Å. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3 este de 1.347 Å (Figura 3.14). În stare cristalină tiosemicarbazona **HL^4** se află în forma tautomeră tionă (C=S), ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1 și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.14) care constituie 1.650 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble [153]. Distanța interatomică a grupări esterice din (Figura 3.14) și anume dintre atomul de oxigen O1-C este de 1.219 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2-C este de 1.209 Å. Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

La (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-hidroxinaftaldehidei **(H_2L^7)** observăm configurația *trans* față de gruparea azometinică (C=N^1) (Figura 3.15) stabilizată prin legătura de hidrogen intramoleculară O-H...N. Asocierea moleculelor compusului **H_2L^7** în cristal are loc prin legături de hidrogen C-H...S, N-H...S (Figura 3.15).

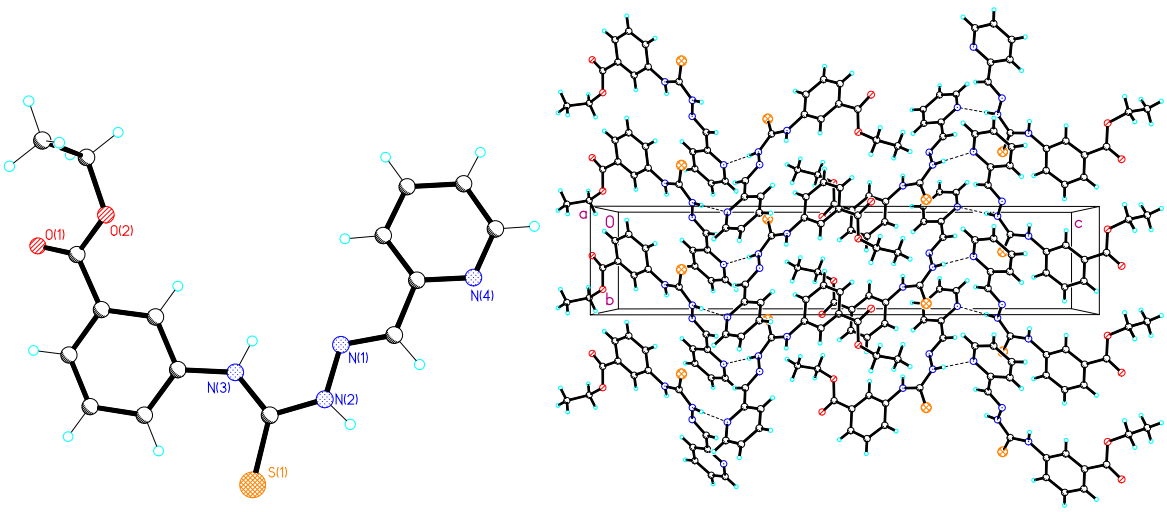


a) **b)**

Figura 3.15. a) Structura moleculară a 4-({2-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (H_2L^7). b) Împachetarea cristalină vizualizată de-a lungul axei *c*

Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 atomul de carbon al grupări azometinice este de 1.293 Å (Figura 3.15) care ne indică la natura legături duble [154]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 și N2 (Figura 3.15) este de 1.378 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N2 și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.350 Å. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3 este de 1.335 Å (Figura 3.15). În stare cristalină tiosemicarbazona **H_2L^7** se află în forma tautomeră tionă (C=S), ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1 și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.15) care constituie 1.680 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble [153]. Distanța interatomică a grupări esterice din (Figura 3.15) și anume dintre atomul de oxigen O1-C este de 1.210 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2-C este de 1.324 Å. Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

În cazul recristalizări (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei **(HL^{10})** **(**Figura 3.16) din soluția hidro-alcoolică se obțin monocristale care în urma investigaților structurale observăm configurația ***trans*** față de gruparea azometinică (C=N^{1}). Asocierea moleculelor compusului **HL^{10}** în cristal are loc prin legături de hidrogen N-H...N (Figura 3.16).

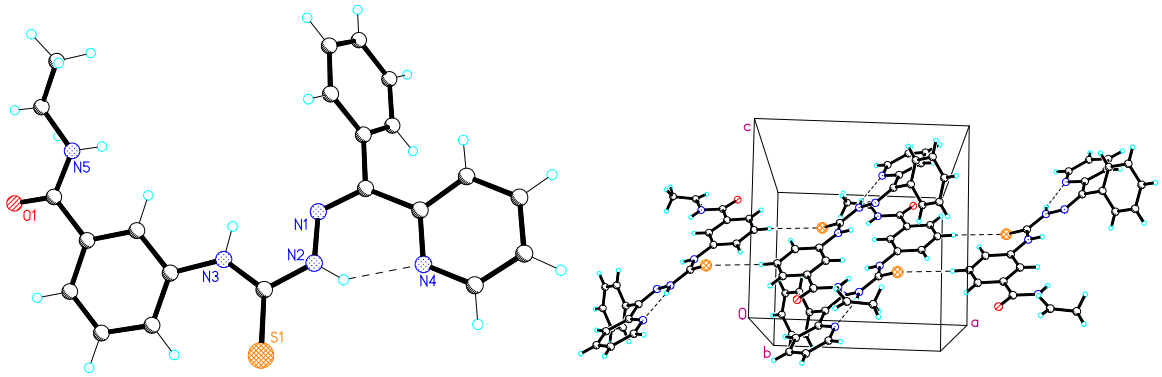


a) **b)**

Figura 3.16. a) Structura moleculară a 3-({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{10}). b) Proiecția structurii cristaline de-a lungul axei *c*

Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 atomul de carbon al grupări azometinice este de 1.277 Å (Figura 3.16) care ne indică la natura legături duble [154]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 și N2 (Figura 3.16) este de 1.375 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N2 și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.351 Å. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3 este de 1.348 Å (Figura 3.16). În stare cristalină tiosemicarbazona **HL^{10}** se află în forma tautomeră tionă (C=S), ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1 și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.16) care constituie 1.667 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble [153]. Distanța interatomică a grupări esterice din (Figura 3.16) și anume dintre atomul de oxigen O1-C este de 1.200 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2-C este de 1.340 Å.

Pentru (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei **(HL^{12})** observăm configurația ***cis*** față de gruparea azometinică (C=N^{1}), suplimentar atomul de hidrogen de la azotul hidrazinic N2 participă la formarea legăturii de hidrogen cu azotul piridinic N4, deci astfel această configurație este stabilizată prin legătura de hidrogen intramoleculară N-H…N. În fragmentul structurii cristaline **(HL^{12})** formarea dimerilor centrosimetrici are loc prin intermediul legături de hidrogen fine de tipul C-H…S (Figura 3.17).

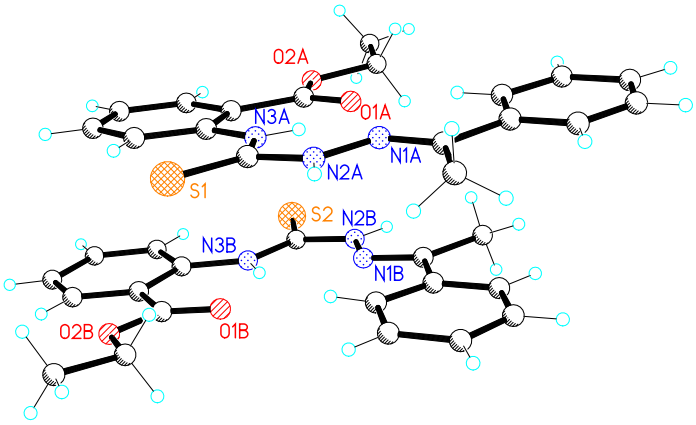


a) **b)**

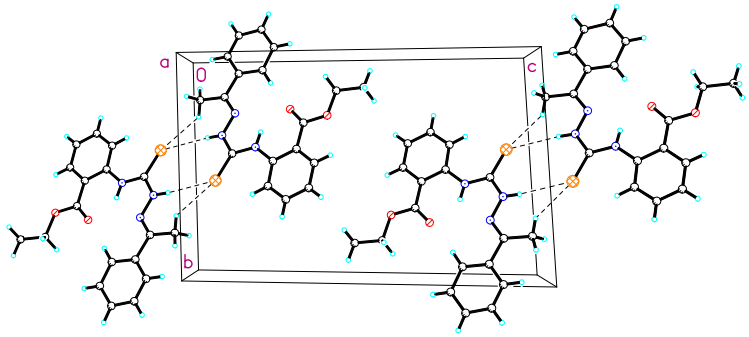
Figura 3.17. a) Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL^{12}. b) Fragment al împachetări cristaline de-a lungul axei *b*

Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 atomul de carbon al grupări azometinice este de 1.297 Å (Figura 3.17) care ne indică la natura legături duble [154]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 și N2 (Figura 3.17) este de 1.366 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N2 și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.362 Å. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3 este de 1.342 Å (Figura 3.17). În stare cristalină tiosemicarbazona **HL^{12}** se află în forma tautomeră tionă (C=S), ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1 și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.17) care constituie 1.668 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble [153]. Distanța interatomică a grupări esterice din (Figura 3.17) și anume dintre atomul de oxigen O1-C este de 1.201 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2-C este de 1.325 Å. Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

Pentru (*o*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei **(HL^{13})** observăm configurația *trans* față de gruparea azometinică. Împachetarea are loc prin formarea dimerilor centrosimetrici prin legături de hidrogen N-H…S și C-H…S (Figura 3.18).



a)

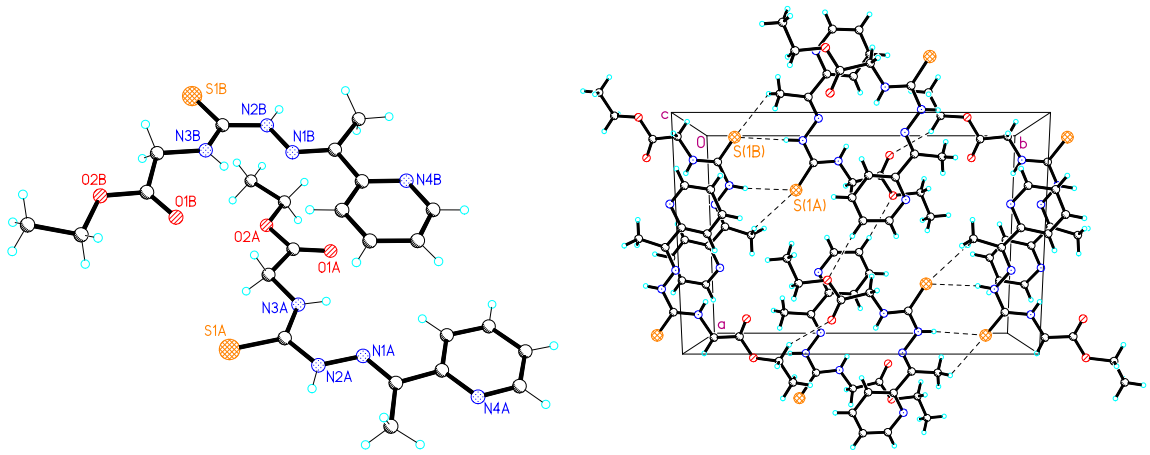


b)

Figura 3.18. a) Structura moleculelor 2-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{13}) cristalografic independente. b) Fragment al împachetări cristaline

Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 atomul de carbon al grupări azometinice este de 1.284 Å (Figura 3.18) care ne indică la natura legături duble [154]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 și N2 (Figura 3.18) este de 1.376 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N2 și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.362 Å. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3 este de 1.353 Å (Figura 3.18). În stare cristalină tiosemicarbazona **HL^{13}** se află în forma tautomeră tionă (C=S), ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1 și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.18) care constituie 1.669 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble [153]. Distanța interatomică a grupări esterice din (Figura 3.18) și anume dintre atomul de oxigen O1-C este de 1.208 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2-C este de 1.335 Å. Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

În steriochimia (acetat de etil)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei **(HL^{15})** observăm configurația *trans* față de gruparea azometinică (C=N^{1}), (Figura 3.19).. Împachetatea are loc prin formarea dimerilor moleculari prin intermediul legăturilor de hidrogen N-H…S și C-H..S. Asocierea în lanțurilor prin intermediul legăturilor fine de tipul C-H…O (Figura 3.19).



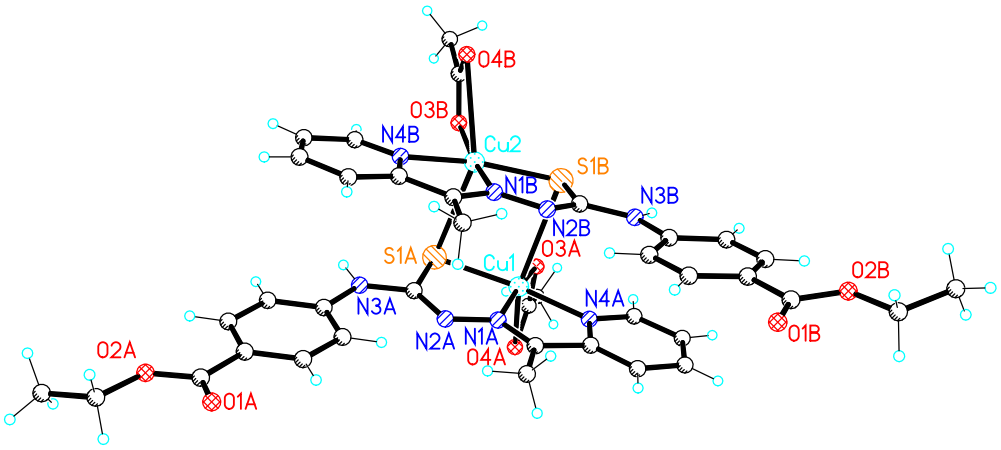
a) **b)**

Figura 3.19. Structura moleculelor cristalografic independende de ({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)acetat de etil (HL^{15}) din cristal. b) Fragment din structura cristalină

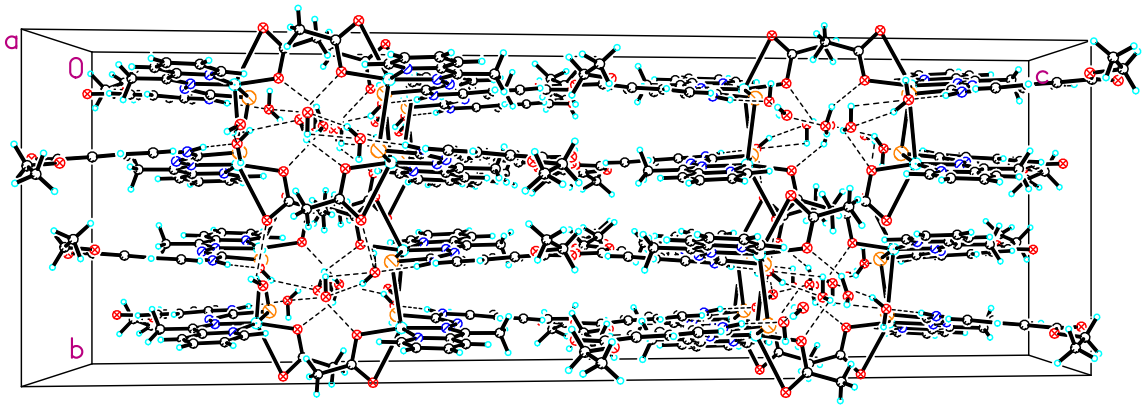
Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 atomul de carbon al grupări azometinice este de 1.285 Å (Figura 3.19) care ne indică la natura legături duble [154]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N1 și N2 (Figura 3.19) este de 1.381 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N2 și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.360 Å. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3 este de 1.322 Å (Figura 3.19). În stare cristalină tiosemicarbazona **HL^{15}** se află în forma tautomeră tionă (C=S), ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1 și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.19) care constituie 1.669 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble [153]. Distanța interatomică a grupări esterice din (Figura 3.19) și anume dintre atomul de oxigen O1-C este de 1.194 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2-C este de 1.330 Å. Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

La recristalizarea compusului coordinativ $[Cu_2(L^2)_2(CH_3COO)_2]\cdot 5H_2O$ (**C14**) din soluție etanolică au fost obținute monocristale care au fost analizate cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal (Figura 3.20 a). Compusul coordinativ **C14** cristalizează în sistemul monoclinic, grupul centrosimetric I2/a, ce conține un dimer la care generatorul de complex are numărul de

coordinare 6, având o geometrie octaedrică atomul central. Trei poziți de coordinare sunt alocate de ligand prin intermediul atomului de azot piridinic, azot azometinic și atomul de sulf tiolic. Pozițiile de coordianare 4 și 5 sunt ocupate de atomi de oxigen de la ionul acetat care coordinează bidentat la atomul central. Prin intemediul perechi neparticipante al atomului de sulf al molecului vecine de ligand se formează punte de coasere a celor două centre generatore de complex. Asocierea în cristal are loc prin intermediul moleculelor de cristalizare de apă (Figura 3.20 b).



a)



b)

Figura 3.20. a) Structura moleculară a compusului complex binuclear al $[Cu_2(L^2)_2(CH_3COO)_2]\cdot 5H_2O$ (C14). b) Fragment al împachetări cristaline

Distanța interatomică dintre atomul de azot N1A atomul de carbon al grupări azometinice este de 1.293 Å (Figura 3.20) care ne indică la natura legături duble [154]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N1A și N2A (Figura 3.20) este de 1.355 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N2A și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.287 Å, care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble în urma deprotonări tiosemicarbazonei HL^2 [158]–[161]. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3A este de

1.369 Å (Figura 3.20 a). În stare cristalină ligandul din sfera de coordinare a complexului **C14** se află în forma tautomeră tiolică (C-S) datorită coordinări la gneratorul de complex, ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1A și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.20) care constituie 1.750 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături simple [162]–[164]. Distanța interatomică a grupări esterice din (Figura 3.20) și anume dintre atomul de oxigen O1A-C este de 1.180 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2A-C este de 1.345 Å. Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

Legătura metal-azot în cazul complexului **C14** Cu1-N4A este de 2.005 Å (Figura 3.20). Distanța dintre atomul de azot azometinic Cu1, este de 1.974 Å, distanța pentru S1A-Cu1, situată la 2.252 Å, ne demonstrează geometria octaedrică distorsionată a ionului central. Sfera de coordinare a ionului central este completat de acetat ionul bidentat coordinat. Lungimea legătrilor din acetat ion (Figura 3.20 a) dintre atomul de carbon C-O3A, este de 1.948 Å și dintre atomul de carbon C-O4A, este de 2.681 Å.

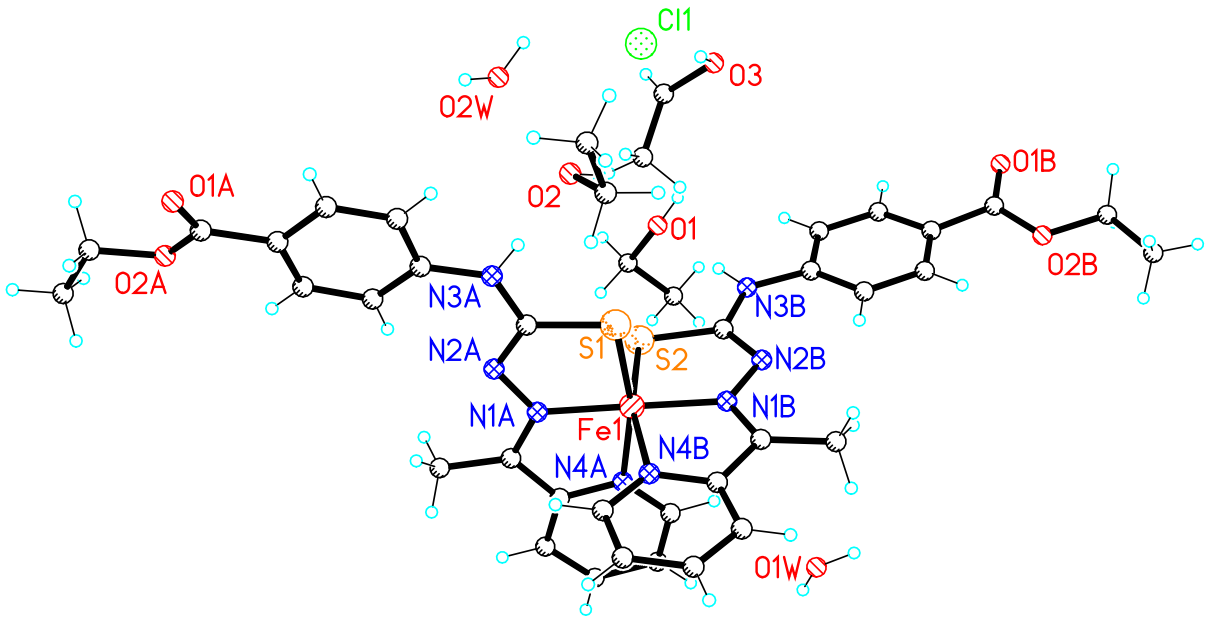
Distanța interatomică dintre atomul de azot N1B atomul de carbon al grupări azometinice este de 1.278 Å (Figura 3.20) care ne indică la natura legături duble [154]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N1B și N2B (Figura 3.20) este de 1.361 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N2B și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.304 Å, care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble în urma deprotonări tiosemicarbazonei **HL^2** [158]–[161]. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3B este de 1.361 Å (Figura 3.20). În stare cristalină ligandul din sfera de coordinare a complexului **C14** se află în forma tautomeră tiolică (C-S) datorită coordinări la gneratorul de complex, ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1B și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.20 a) care constituie 1.738 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături simple [162]–[164]. Distanța interatomică a grupări esterice din (Figura 3.20) și anume dintre atomul de oxigen O1B-C este de 1.184 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2B-C este de 1.345 Å.

Legătura metal-azot în cazul complexului **C14** Cu2-N4B este de 2.008 Å (Figura 3.20 a). Distanța dintre atomul de azot azometinic N1B-Cu2, este de 1.964 Å, distanța pentru S1B-Cu2, situată la 2.254 Å, ne demonstrează geometria octaedrică distorsionată a ionului central. Sfera de coordinare a ionului central este completat de acetat ionul bidentat coordinat. Lungimea legătrilor din acetat ion (Figura 3.20) dintre atomul de carbon C-O3B, este de 1.951 Å și dintre atomul de carbon C-O4B, este de 2.646 Å. Distanța dintre cele două unități de coordinare care

sunt cusute prin intermediul punți de sulf, de la fiecare moleculă de ligand vecin, este de S1A-Cu2, este de 2.955 Å, și S1B-Cu1, este de 2.984 Å.

La recristalizare din soluția etanolică a complexului $[Fe(L^2)_2]Cl \cdot 3C_2H_5OH \cdot 2H_2O$ (**C18**), au fost obținute monocristale care au fost analizate cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal (Figura 3.21 a).

Poliedrul de coordinare al complexul **C18** (Figura 3.21) reprintă un octaedru distorsionat format din setul de atomi donori NNS. Anionul clorură se află în sfera externă de coodinare a atomului central. Complexul C18 cristalizează în sistemul triclinic, grupul de spațiere P-1 (Anexa 4, Tabelul A4.1).



a)

Figura 3.21. Structura moleculară a compusului complex $[Fe(L^2)_2]Cl \cdot 3C_2H_5OH \cdot 2H_2O$ (C18)

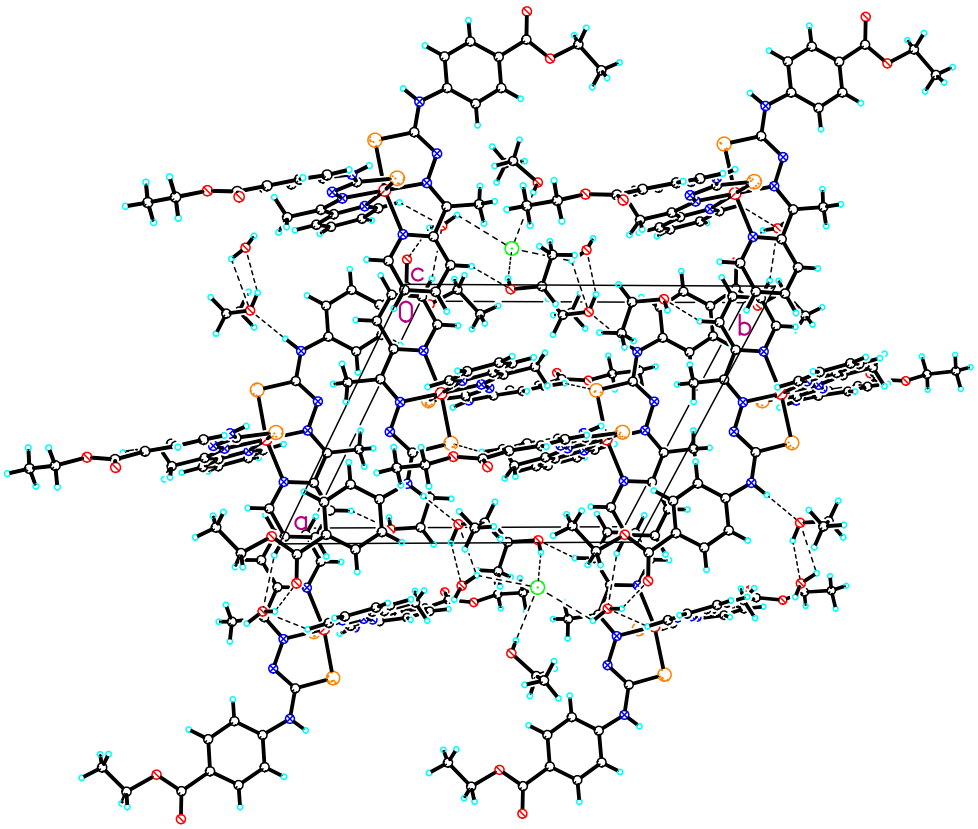
Atomul central din compusul coordinativ are numărul de coordinare 6, și adoptă o geometrică de octaedrică. La atomul central coordinează 2 molecule de ligand prin intermediul atomului de azot piridinic, azot azometinic și atomul de sulf tiolic. Anionul de clorură se află în sfera externă. Modul de împachetare a componentelor în cristal are loc prin antrenarea anionului anorganic la formarea legăturilor de hidrogen în calitate de acceptor.

Distanța interatomică dintre atomul de azot N1A atomul de carbon al grupări azometinice este de 1.300 Å (Figura 3.21) care ne indică la natura legături duble [154]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N1A și N2A (Figura 3.21) este de 1.382 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152]. Distanța interatomică dintre

atomul de azot N2A și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.316 Å, care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble în urma deprotonări tiosemicarbazonei **HL²** [158]–[161].

Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3A este de 1.356 Å (Figura 3.21). În stare cristalină ligandul din sfera de coordinare a complexului **C18** se află în forma tautomeră tiolică (C-S) datorită coordinări la gneratorul de complex, ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S1 și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.21) care constituie 1.755 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături simple [162]–[164]. Distanța interatomică a grupări esterice din (Figura 3.21) și anume dintre atomul de oxigen O1A-C este de 1.210 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2A-C este de 1.331 Å.

Stabilizarea complexului este asigurată prin intermediul moleculelor de apă și etanol cocristalizat în interiorul rețelei cristaline (Figura 3.22).



b)

Figura 3.22. Modul de împachetare a unităților în celula elementară compusului (C18)

Legătura metal-azot în cazul complexului **C18** Fe1-N4A este de 1.990 Å (Figura 3.21 a). Distanța dintre atomul de azot azometinic N1A-Fe1, este de 1.917 Å, distanța pentru S1-Fe1, situată la 2.217 Å, ne demonstrează geometria octaedrică a ionului central.

Sfera de coordinare a ionului central este completată de molecula vecină de ligand cu distanțele interatomice metal-azot Fe1-N4B este de 1.996 Å (Figura 3.21). Distanța dintre atomul de azot azometinic N1B-Fe1, este de 1.911 Å, distanța pentru S2-Fe1, situată la 2.220 Å. Distanța interatomică dintre atomul de azot N1B atomul de carbon al grupări azometinice este de 1.321 Å (Figura 3.21) care ne indică la natura legături duble [154]. Distanța interatomică dintre atomul de azot N1B și N2B (Figura 3.21) este de 1.377 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături ordinare [152].

Distanța interatomică dintre atomul de azot N2B și atomul de carbon tiocarbamic este de 1.325 Å, care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături duble în urma deprotonări tiosemicarbazonei $\mathbf{HL^2}$ [158]–[161]. Distanța dintre atomul de carbon tiocarbaminic și atomul de azot N3B este de 1.354 Å (Figura 3.21). În stare cristalină ligandul din sfera de coordinare a complexului **C18** se află în forma tautomeră tiolică (C-S) datorită coordinări la gneratorul de complex, ca confirmare în acest caz servește distanța interatomică dintre atomul de sulf S2 și atomul de carbon tiocarbaminic (Figura 3.21) care constituie 1.759 Å care conform datelor din literatura de specialitate poate fi atribuit legături simple [162]–[164]. Distanța interatomică a grupări esterice din (Figura 3.21) și anume dintre atomul de oxigen O1B-C este de 1.198 Å, iar distanța dintre atomul de oxigen O2B-C este de 1.337 Å. Datele cristalografice și unii parametrii de structură sunt în (Tabelul A4.1).

3.4. Concluzii la capitolul 3

Structura tiosenicarbazomelor sintetizate (HL^1-HL^{15}) a fost cercetată și confirmată cu ajutorul spectroscopiilor ^1H RMN, ^{13}C RMN, ^{13}C (DEPT-135), unde sunt prezente doar picurile caracteristice compușilor obținuți, la majoritatea tiosemicarbazonelor în solvent DMSO-d_6 au fost observate două forme tautomere: tionică (50-99%) și tiolică (1-50%).

La tiosemicarbazone (HL^1-HL^{15}) și combinații coordinative (C1-C33) ale acestora a fost efectuată spectrascopia IR, spectrile tiosemicarbazonelor au fost suprapuse cu spectrele complecșilor unde au fost observate apariția, dispariția, deplasarea unor benzi de absorbție din domeniul IR în urma coordinării tiosemicarbazonelor. Conform datelor obținute putem identifica că tiosemicarbazonele derivate de la 2-formilpiridina coordinează tridentat la atonul central prin intermediul setului de atomi donori: azot piridinic, azot azometinic și sulf tionoc, formând două metalocicluri din cinci atomi.

Tiosemicarbazonele derivate de la salicil aldehida deasemenea coordinează tridentat la atonul central prin intermediul setului de atomi donori: azot piridinic, azot azometinic și oxigen fenolic, formând două metalocicluri unul din cinci și unul din șase atomi.

La recristalizarea din soluție etanolică a compușilor sintetizați a fost posibilă obținerea de monocristale în cazul a 3 precursori, 9 tiosemicarbazone și 2 combinații coordinative. La care a fost efectuat studiul difracție de raze X pe monocristal.

Molecule organice sunt practic planare cu excepția radicalelor de etil și benzil, au fost observate diferite configurații la gruparea azometinică a tiosemicarbazonelor: trans în cazul liganzilor HL^1, HL^4, H_2L^7, HL^{10}, HL^{13}, HL^{15}; cis în cazul liganzilor HL^2, HL^3, HL^{12}. De aici putem conceptualiza că în dependență de substituientul în poziția N^4 configurația este diferită. Distanța între carbon și sulf este de 1,68Å ceea ce corespunde legăturii duble (tionică).

Datele cristalografice a combinațiilor coordinative confirmă coordinarea tridentată a tiosemicarbazonelor și mono deprotonarea acestora, deoarece distanța între carbon și sulf este de 1,75Å ceea ce corespunde legăturii simple (tiolice).

4. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE ALE COMBINAȚIILOR COORDINATIVE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR HL^1-HL^{15}

După sinteza substanțelor, cercetarea și confirmarea structurii acestora urmează ultimul capitol cu rezultatele studiului biologic a compușilor sintetizați și anume studiul proprietăților antioxidante, antibacteriene, antifungice și antitumorale, metodicile cărora au fost descrise în capitolul 2, subcapitolul 2.5.

4.1 Rezultatele testărilor antioxidante ale combinațiilor coordinative în baza unor ioni de metale 3*d* și (*p*(*m*,*o*)-benzoat de etil) / (acetat de etil)tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora

Au fost cercetate proprietățile antioxidante a 15 tiosemicarbazone (HL^1-HL^{15}) și 33 complecși utilizând metoda ABTS, rezultatele obținute sunt prezentat în Tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Proprietățile antioxidante ale complecșilor în baza tiosemicarbazonelor (HL^1-HL^{15}) cercetați prim metoda ABTS

Cod	Formula	% Inhibiție ±SD			IC_{50}, ±SD µM
		100 µM	10 µM	1 µM	
HL^1		91.71±2.35	38.32±1.11	3.13±0.08	14.73±0.43
C1	$[Cu(L^1)Cl]$	79.94±1.00	65.45±1.30	13.55±0.41	**6.56**±0.19
C2	$[Cu(L^1)Br]$	75.61±0.70	58.52±0.30	14.81±0.40	**9.14**±0.25
C3	$[Cu(L^1)NO_3]$	90.50±0.70	55.81±1.20	11.52±0.25	**8.03**±0.23
C4	$[Cu(H_2O)(L^1)CH_3COO]$	84.12±0.61	45.43±1.20	19.83±0.55	11.35±0.33
C5	$[Cu(H_2O)(L^1)]ClO_4$	83.93±2.52	41.62±1.15	15.93±0.45	13.39±0.40
C6	$[Ni(L^1)Cl]$	85.23±2.00	62,82±1.61	33.8±0.10	**3.70**±0.10
C7	$[Co(L^1)_2]Cl$	2.05±0.03	1.67±0.04	1.25±0.03	>100
C8	$[Fe(L^1)_2]Cl$	44.00±0.89	9.33±0.09	0.60±0.01	>100
C9	$[Mn(L^1)_2]$	95.81±0.05	37.78±0.91	10.83±0.25	14.00±0.38
C10	$[Zn(L^1)Cl]$	93.50±1.51	18.56±0.05	8.47±0.39	23.41±0.57
HL^2		89.81±0.70	36.64±1.00	0.53±0.01	15.85±0.44
C11	$[Cu(L^2)Cl]$	56.73±0.66	14.49±0.21	0.60±0.01	74.46±1.70
C12	$[Cu(L^2)Br]$	88.01±2.41	10.53±0.41	1.8±0.05	33.51±1.00
C13	$[Cu(L^2)NO_3]$	53.77±1.25	13.58±0.40	1.58±0.04	83.32±2.38
C14	$[Cu_2(L^2)_2(CH_3COO)_2]\cdot 5H_2O$	45.80±1.20	22.21±0.60	11.82±0.03	≥100
C15	$[Cu(H_2O)(L^2)]ClO_4$	33.70±0.46	13.28±0.30	0.54±0.01	>100
C16	$[Ni(L^2)Cl]$	91.83±2.50	52.9±1.50	13.82±0.40	**8.37±0.18**
C17	$[Co(L^2)_2]Cl$	48.31±1.10	17.17±0.50	6.17±0.15	116.20±2.95
C18	$[Fe(L^2)_2]Cl\cdot(C_2H_5OH)_3\cdot(H_2O)_2$	22.43±0.65	0.24±0.34	0.30±0.01	>100
C19	$[Mn(L^2)_2]$	96.33±0.10	35.33±0.38	9.28±0.21	14.81±0.10
C20	$[Zn(H_2O)(L^2)Cl]$	51.61±1.50	27.31±0.27	6.69±0.20	88.65±2.10
HL^3		90.00±0.61	46.30±1.20	1.81±0.05	11.94±0.35
C21	$[Cu(L^3)Cl]$	20.00±0.60	17.21±0.50	7.71±0.20	>100

(Continuare Tabelul 4.1)					
HL^4		37.58±0.84	15.94±0.22	0.54±0.01	>100
C22	$[Cu(L^4)Cl]$	54.09±1.52	31.29±0.90	2.10±0.06	65.30±1.94
H_2L^5		96.75±0.14	29.06±0.41	8.17±0.20	16.74±0.08
C23	$[Cu(HL^5)Cl]$	75.38±1.36	23.37±0.22	7.50±0.21	32.57±0.90
H_2L^6		88.51±2.50	34.14±1.00	3.43±0.09	17.41±0.50
C24	$[Cu(HL^6)Cl]$	76.83±2.10	49.54±1.40	13.34±0.10	13.09±0.35
H_2L^7		95.83±0.10	49.10±0.12	12.85±0.06	**9.38±0.01**
C25	$[Cu(H_2O)(HL^7)Cl]$	34.62±0.52	31.32±0.22	13.16±0.16	≥100
H_2L^8		54.43±1.32	15.70±0.39	0.30±0.01	81.91±2.30
C26	$[Cu(HL^8)Cl]$	32.41±0.51	2.46±0.07	3.36±0.10	>100
H_2L^9		44.13±0.89	14.25±0.72	0.42±0.01	>100
C27	$[Cu(HL^9)Cl]$	36.37±0.54	8.03±0.20	4.32±0.10	>100
HL^{10}		96.11±0.06	39.79±0.36	9.34±0.25	13.15±0.15
C28	$[Cu(H_2O)_2(L^{10})Cl]$	51.94±0.10	91.89±0.43	8.22±0.20	90.64±0.82
HL^{11}		95.69±0.06	43.96±0.18	10.21±0.26	11.53±0.04
C29	$[Cu(L^{11})Cl]$	49.69±1.20	21.00±0.42	6.78±0.20	114.70±1.04
HL^{12}		95.69±0.06	30.52±0.10	4.79±0.10	16.47±0.08
C30	$[Cu(L^{12})Cl]$	37.64±0.32	15.53±0.25	4.61±0.12	≥100
HL^{13}		96.42±0.08	14.61±0.13	3.67±0.10	22.51±0.04
C31	$[Cu(L^{13})Cl]$	3.50±0.10	7.14±0.20	4.72±0.10	>100
HL^{14}		70.19±0.54	9.83±0.25	3.22±0.09	52.83±0.35
C32	$[Cu(H_2O)(L^{14})Cl]$	12.11±0.34	11.11±0.15	5.83±0.12	>100
HL^{15}		72.56±0.46	12.14±0.10	4.36±0.12	46.76±0.47
C33	$[Cu(L^{15})Cl]$	5.04±0.12	9.28±0.13	6.22±0.13	>100
Trolox		75.31±1.77	23.30±0.25	7.45±1.18	**33.3±0.90**

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

Proprietățile antioxidante după concentrația semimaximală de inhibiție a cation radicalilor $ABTS^{\cdot+}$ (IC_{50}) ale tiosemicarbazonelor HL^1-HL^{15} scad în seria:
H_2L^7>HL^{11}>HL^3>HL^{10}>HL^1>HL^2>HL^{12}>H_2L^5>H_2L^6>HL^{13}>HL^{15}>HL^{14}>H_2L^8>H_2L^9>HL^4.

Observăm din seria de mai sus, că cele mai pronunțate proprietăți antioxidante le posedă **H_2L^7** (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-hidroxinaftaldehidei a cărei IC_{50} este egal cu 9.38 μM, această activitate posibil se datorează prezenței grupărilor –OH, și –SH prezente în structra moleculei unde atomul de hidrogen este mai labil și poate să inhibe radicalii liberi ale compușilor oxidanții. Tiosemicarbazona H_2L^7 este de trei ori mai pronunțat antioxidant decât a substanța de comparație trolox (antioxidant pronunțat utilizat în medicină) a cărui IC_{50} este egal cu 33.3 μM.

Dacă schibăm poziția N^1 a tiosemicarbazinei și păstrăm poziția N^4 (*p*-benzoat de etil) neschimbat, obținem următoarea serie de descreștere a proprietăților antioxidante:

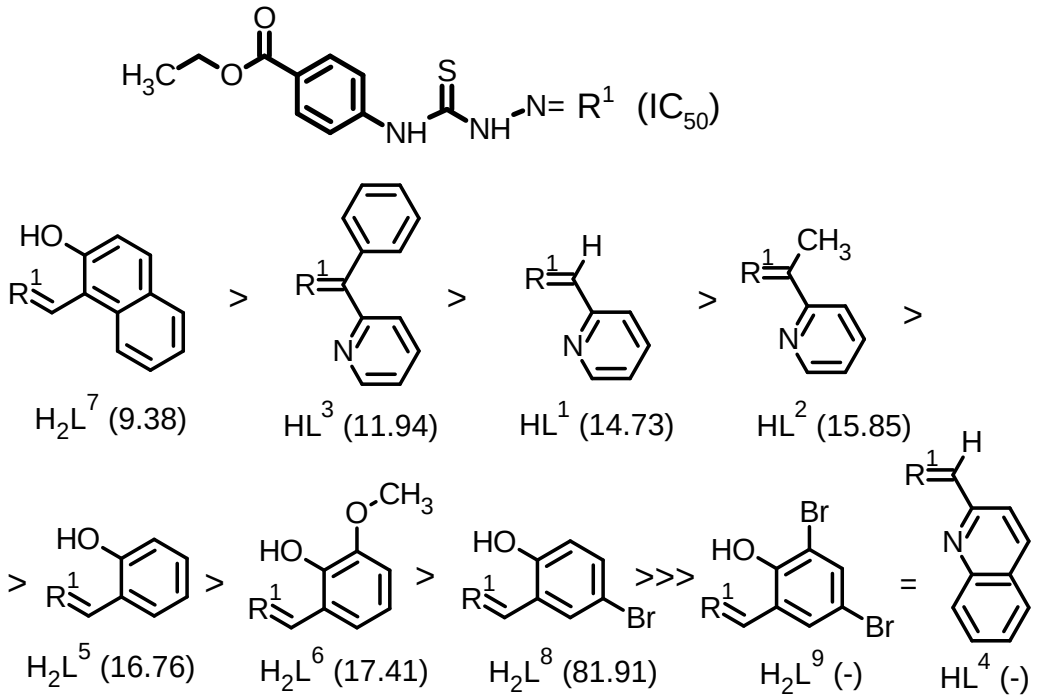


Figura 4.1. Seria descreșterii proprietăților antioxidante în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora

Din (Figura 4.1), tiosemicarbazonele din această serie sunt derivate de la 2-formilpiridina cu IC_{50} cuprinse între 11,94-15,85 μM și anume **HL^3** (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei cu $IC_{50}(HL^3)$=11.94 μM, urmat de (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei a cărui IC_{50}(**HL^1**)=14.73 μM, și (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei, IC_{50}(**HL^2**)=15.85 μM iar dacă în poziția N1 a tiosemicarbazonei întroducem fragmentul 2-formilchinolina proprietățile antioxidante scad. În baza rezultatelor de mai sus obținem următoarea serie (HL^3>HL^1>HL^2>>>HL^4) deci corespunzător (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazone 2-benzoil/2-formil/2-acetil-piridina/2-formilchinolina.

Dacă să urmărim seria tiosemicarbazonelor derivaților aldehidei salicilice din (Figura 4.1) iar celelalte grupări rămân neschimbate, obținem seria H_2L^7>H_2L^5>H_2L^6>H_2L^8>H_2L^9 a căror corespunzător IC_{50} este 9.38, 16.74, 17.41, 81.91 μM, ultimul ligand H_2L^9 nu posedă proprietăți antioxidative.

Următorul din serie generală a liganzilor este HL^{11} (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei cu IC_{50} 11.53 μM. Dacă schibăm poziția N^4 a toconei și păstrăm poziția N^1 -(piridin-2-il)etiliden neschimbat, obținem următoarea serie:

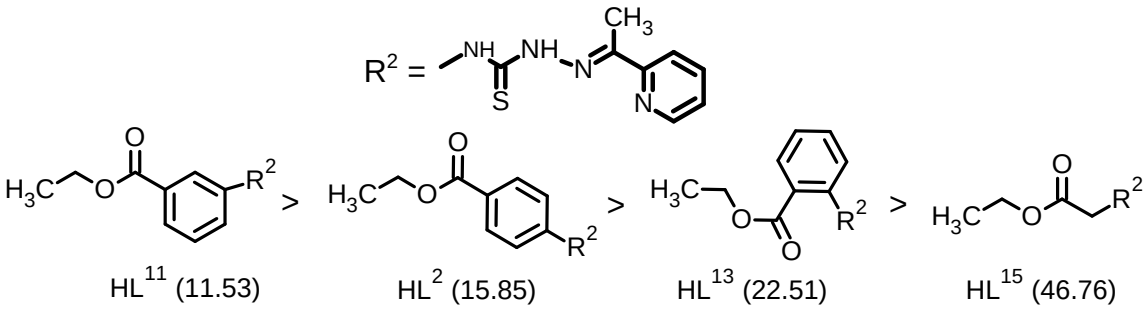


Figura 4.2. Seria descreșterii proprietăților antioxidante în baza *orto, meta, para* benzoat de etil tiosemicarbazonelor 2-acetilpiredinei

Din seria dată (Figura 4.2) observăm că la schimbarea poziției din meta în para (benzoat de etil) și celelalte părți ale moleculei rămân neschimbate, proprietățile antioxidative puțin scad IC_{50}(**HL^{2}**)=15.85 μM și dacă se schimbă poziția în orto scade și mai mult IC_{50}(**HL^{13}**)=22.51 μM. Dacă înlocuim inelul aromatic din poziția N^4 a tiosemicarbazonei cu gruparea -CH_2- duce la scăderea a proprietăților antioxidante aproape de 4 ori în comparație cu primul compus din această serie. Deci prezența a inelului aromatic în poziția N^4 a tiosemicarbazonelor este benefică deoarece duce la majorarea potențialului antioxidantiv al acestora.

Dacă păstrăm poziția N^4(*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor invariabilă și funcționalizăm tiosemicarbazona în poziția N^1, obținem următoare serie a proprietăților antioxidante HL^{11}>HL^{10}>HL^{12} (Figura 4.3) corespunzător seria în funcție de carbonil: (2-acetil, 2-formil, 2-benzoil)piridina, cu IC_{50} =11.53, 13.15, 16.47 μM.

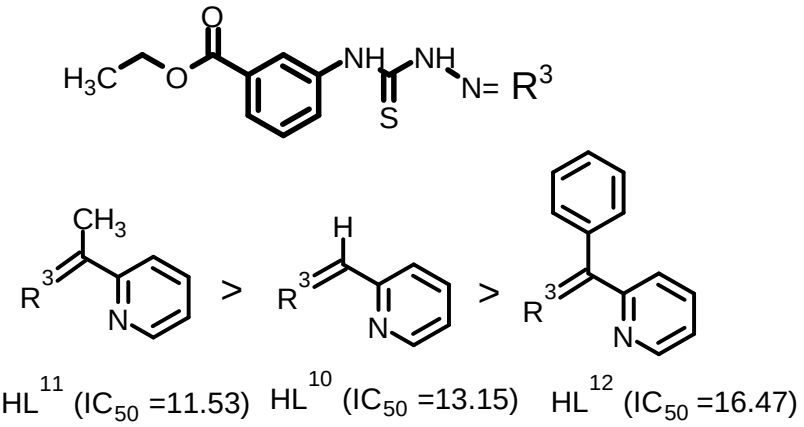


Figura 4.3. Seria activităților anticancer a derivaților (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei

Iar dacă, la tiosemicarbazonele HL^1, HL^2 în poziția N^4 înlocuim inelul aromatic cu gruparea metilenică **-CH_2-** proprietățile antioxidante scad de trei ori în comparație cu prezența inelului aromatic (HL^{15}, HL^{14}) corespunzător IC_{50} = 45.76; 52.83 μM (Figura 4.4).

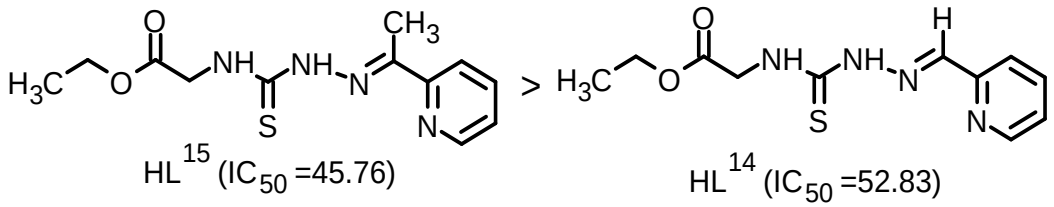


Figura 4.4. Seria activităților antioxidante al (acetat de etil)tiosemicarbazonelor

Deci în concluzie: dacă să urmărim în seria tiosemicarbazonelor poziția N^4 benzoat de etil: *orto, meta*, *para*, și substituția inelului aromatic cu -CH_2-, cel mai activ este derivatul ***meta*** (**HL^{11}**), urmat de ***para*** (HL^2), apoi ***orto*** (**HL^{13}**), iar dacă inelul benzenic este înlocult cu -CH_2- activitatea lui scade (pe exemplul tiosemicarbazonei **HL^{15}**). Dacă să urmărim în seria tiosemicarbazonelor poziția N^1, derivații 2-formilpiridinei seriile se schimbă în dependență ce fragmente avem în poziția N^4 (vezi Figurile 4.1, 4.3, 4.4).

La complexarea tiosemicarbazonelor cu ionii metalelor 3*d*, proprietățile antioxidante în unele cazuri sunt mai pronunțate iar în alte mai puțin semnificative. Explicația logică ar fi: formarea legăturilor coordinative S-M, O-M (M – metal 3*d*) și dispariția grupărilor S-H, O-H de exemplu la HL^2>>>[Cu(L^2)Cl], H_2L^7>>>[Cu(HL^7)Cl].

Dacă să urmărim proprietățile antioxidante ale combinațiilor coordinative cu ligand HL^1, (Tabelul 4.1, **C 1 - C 10**) aici complecșii au activități antioxidante mai pronunțate chiar decât ligandul liber, de unde putem obține următoarea serie:

[Ni(L^1)Cl] > [Cu(L^1)Cl] > [Cu(L^1)NO_3] > [Cu(L^1)Br] > [Cu(H_2O)(L^1)CH_3COO] > [Cu(H_2O)(L^1)]ClO_4 > [Mn(L^1)$_2$] > [Zn(L^1)Cl] > [Fe(L^1)$_2$]Cl > [Co(L^1)$_2$]Cl

Cel mai activ este [Ni(L^1)Cl] cu IC_{50} = 3.70 μM și este de 4 ori mai activ decât ligandul HL^1, și de 9 ori mai activ decât Troloxul. Următorii în seria compușilor studiați sunt complecșii cuprului(II) și în dependență de anion manifestă proprietăți antiaxidante diferite și anume: **Cl^-** > NO_3^- > Br^- > CH_3COO^- > ClO_4^-, care corespunzător în funcție de IC_{50} = **6.56**, 8.03, 9.14, 11.35, 13.39 μM, primul este de două ori mai activ decât ligandul inițial, ultimul posedă aproape aceiași activitate. Următorii din serie sunt complecșii [Mn(L^1)$_2$]>[Zn(L^1)Cl] care au corespunzator IC_{50} = 14.00, 23.41 μM. Ultimii sunt [Fe(L^1)$_2$]Cl>[Co(L^1)$_2$]Cl la care activitatea antioxidantă este destul de scăzută.

În continuare este reprezentată o diagramă care evidențiază rolul atomului central la manifestarea proprietăților antioxidantive de către un complex careva anume (Figura 4.5).

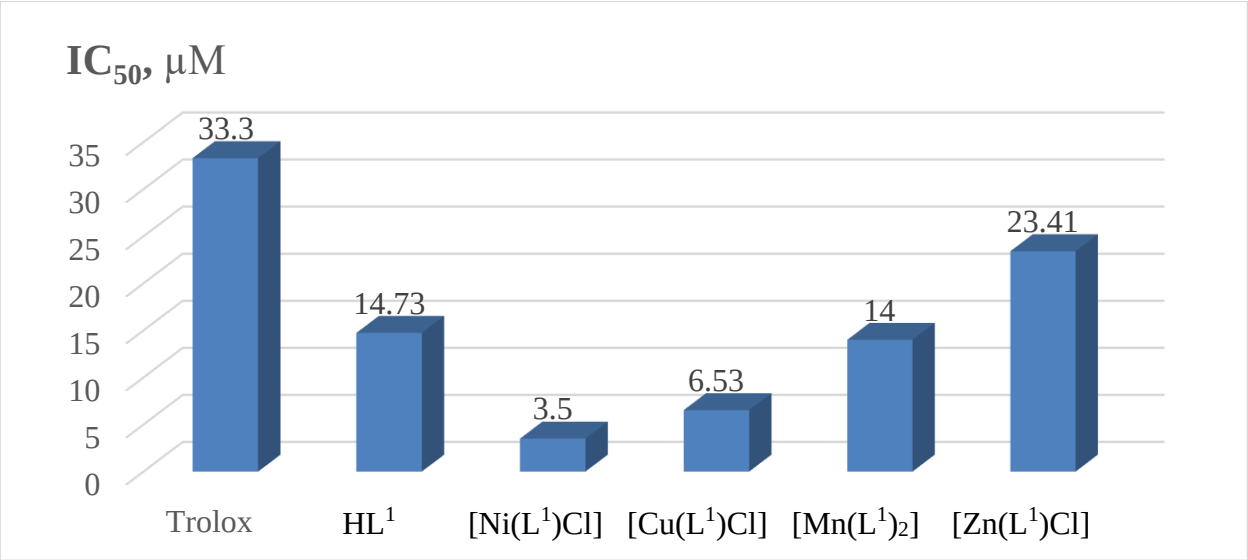


Figura 4.5. Seria activităților antioxidante a combinațiilor coordinative în funcție de atomul central

Deci cele mai active combinații coordinative sunt în baza Ni(II) și Cu(II), cel mai potrivit anion în complex este ionul clorură (Cl^-).

4.2. Rezultatele cercetărilor antibacteriene și antifungice ale coombinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelor HL^1-HL^{15}

1) Rezultatele studiului proprietăților antibacteriene ale compușilor sintetizați.

La treizeci și trei combinații coordinative în baza cinsprezece tiosemicarbazone: HL^1 – HL^{15} au fost cercetate activități bacteriostatice și bactericide față de *Staphylococcus aureus (G+), Bacillus cereus (G+), Escherichia coli (G-) și Acinetobacter bamannii (G-).*

Tabelul 4.2. Activitățile bacteriostatice şi bactericide ale coombinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelor HL^1-HL^{15}

Cod	Formula	CMI/CMB µg/mL			
		***S. aureus* ATCC 25923**	***B. cereus* ATCC 11778**	***E. coli* ATCC 25922**	***A. baumannii* BAA-747**
HL^1		>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C1	$[Cu(L^1)Cl]$	**0.12/0.24**	0.24/0.49	250/500	62.50/125
C2	$[Cu(L^1)Br]$	0.49/0.98	0.49/0.98	31.25/62.50	62.50/125
C3	$[Cu(L^1)NO_3]$	0.24/0.49	0.24/0.49	125/250	125/250
C4	$[Cu(H_2O)(L^1)CH_3COO]$	0.24/0.49	0.24/0.49	250/500	125/250
C5	$[Cu(H_2O)(L^1)]ClO_4$	0.49/0.98	0.49/0.98	250/500	125/250
C6	$[Ni(L^1)Cl]$	>500/>500	>500/>500	>500/>500	250/500
C7	$[Co(L^1)_2]Cl$	15.63/15.63	15.63/31.25	>500/>500	>500/>500

(Continuare Tabelul 4.2)					
C8	$[Fe(L^1)_2]Cl$	>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C9	$[Mn(L^1)_2]$	>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C10	$[Zn(L^1)Cl]$	>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
HL^2		125/>500	125/500	>500/>500	>500/>500
C11	$[Cu(L^2)Cl]$	0.24/0.49	0.24/0.49	>500/>500	250/500
C12	$[Cu(L^2)Br]$	**0.12/0.24**	0.24/0.49	>500/>500	250/500
C13	$[Cu(L^2)NO_3]$	31.25/31.25	15.63/31.25	>500/>500	>500/>500
C14	$[Cu_2(L^2)_2(CH_3COO)_2]\cdot 5H_2O$	0.24/0.49	0.24/0.49	>500/>500	250/500
C15	$[Cu(H_2O)(L^2)]ClO_4$	3.91/15.63	7.81/15.63	>500/>500	>500/>500
C16	$[Ni(L^2)Cl]$	3.91/7.81	3.91/7.81	>500/>500	250/500
C17	$[Co(L^2)_2]Cl$	500/250	250/250	>500/>500	>500/>500
C18	$[Fe(L^2)_2]Cl\cdot(C_2H_5OH)_3\cdot(H_2O)_2$	>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C19	$[Mn(L^2)_2]$	>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C20	$[Zn(H_2O)(L^2)Cl]$	>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
HL^3		500/500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C21	$[Cu(L^3)Cl]$	0.24/0.49	0.24/0.49	>500/>500	250/500
HL^4		>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C22	$[Cu(L^4)Cl]$	250/250	125/125	>500/>500	>500/>500
H_2L^5		>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C23	$[Cu(HL^5)Cl]$	**0.97/1.95**	0.48/0.97	>500/>500	>500/>500
H_2L^6		>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C24	$[Cu(HL^6)Cl]$	>500/>500	125/250	>500/>500	>500/>500
H_2L^7		>500/>500	500/>500	>500/>500	>500/>500
C25	$[Cu(H_2O)(HL^7)Cl]$	62.5/125	3.91/15.63	>500/>500	>500/>500
H_2L^8		>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C26	$[Cu(HL^8)Cl]$	62.50/125	7.81/7.81	>500/>500	>500/>500
H_2L^9		7.81/15.63	7.81/7.81	>500/>500	>500/>500
C27	$[Cu(HL^9)Cl]$	7.81/15.63	7.81/7.81	>500/>500	>500/>500
HL^{10}		>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C28	$[Cu(H_2O)_2(L^{10})Cl]$	7.81/7.81	7.81/7.81	>500/>500	>500/>500
HL^{11}		250/>500	62.50/125	>500/>500	>500/>500
C29	$[Cu(L^{11})Cl]$	15.63/15.63	7.81/15.63	>500/>500	>500/>500
HL^{12}		>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C30	$[Cu(L^{12})Cl]$	15.63/15.63	15.63/15.63	>500/>500	>500/>500
HL^{13}		>500/>500	500/>500	>500/>500	>500/>500
C31	$[Cu(L^{13})Cl]$	31.25/31.25	62.50/62.50	>500/>500	>500/>500
HL^{14}		500/>500	3.91/3.91	>500/>500	>500/>500
C32	$[Cu(H_2O)(L^{14})Cl]$	7.81/7.81	15.63/7.81	>500/>500	500/500
HL^{15}		125/250	125/125	>500/>500	>500/>500
C33	$[Cu(L^{15})Cl]$	1.95/1.95	1.95/3.91	250/500	125/125
Furacilina		4.67/9.35	4.67/9.35	4.67/4.67	4.67/9.35

** CMI - concentrația minimă de inhibitie; ** CMB - concentrația minimă bactericidă.*

Tiosemicarbazone necoordinate aproape nu posedă proprietăți antimicrobiene. La complexare activitățile antimicrobiene a combinațiilor coordinative sunt cu mult mai mari decât

ai liganzilor necoordinați, de exemplu [Cu(L^1)Cl] >>>HL^1 (Tabelul 4.2). Cele mai bune rezultate au fost înregistrate față de debacteriile gram pozitive *Staphylococcus aureus* de [Cu(L^1)Cl] și [Cu(HL^2)Br]·H_2O a căror CMI este *0.12 μg/mL și este de 40 de ori mai mică decât la substanța Furacillina dată pentru comparație, ce se utilizează în medicină* (Tabelul 4.2). Cercetarea relației structură activitate și anume a combinațiilor coordinative ale Cu(II) cu tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei și derivații acestora a demonstrat că cele mai active sunt în baza ligandului HL^1 (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei.

În cazul schimbării influienței anionilor din seria ligandului HL^1 față*microorganisme Staphylococcus aureus cei mai activi* compuși coordinativi *sunt în seria* [Cu(L^1)Cl] > [Cu(L^1)NO_3] = [Cu(H_2O)(L^1)CH_3COO] > [Cu(L^1)Br] = [Cu(H_2O)(L^1)ClO_4], a căror CMI este corespunzător 0.12, 0.24, 0.24, 0.49, 0.49 μg/mL.

Față de microorganisme gram-negative *E.coli cel mai activ* compus coordinativ *este* [Cu(L^1)Br] > [Cu(L^1)NO_3] > [Cu(L^1)Cl] = [Cu(H_2O)(L^1)CH_3COO] = [Cu(H_2O)(L^1)ClO_4]. a căror CMI este corespunzător 31.25, 125, 250, 250, 250 μg/mL.

Dacă schimbăm atomul central în complex din Cu(II) în Ni(II) în cazul complecșilor [Cu(L^1)Cl]>>>[Ni(L^1)Cl] activitatea antibacteriană față*Staphylococcus aureus* și *E.coli* dispare, iar în cazul *Acinetobacter baumannii* scade de 4 ori. În cazul complecșilor [Cu(L^2)Cl]>>>[Ni(L^2)Cl] activitatea antibacteriană față*Staphylococcus aureus* scade de 15 ori.

Dacă schimbăm atomul central în complexul Cu(II) cu Co(III) în cazul complecșilor [Cu(L^1)Cl]>>>[Co(L^1)$_2$]Cl, activitatea antibacteriană față de *Staphylococcus aureus* scade de 130 de ori. Dacă înlocuim atomul central precum Fe(III), Mn(II) sau Zn(II) activitatea antibacteriană scade cardinal.

La combinații coordinative ale Cu (II) în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona salicil aldehidei și derivații acesteia (H_2L^5-H_2L^9) deasemenea observăm că la complexare activitățile antimicrobiene a combinațiilor coordinative sunt mai mari decât ai ligandului necoordint: [Cu(HL^5)Cl] >>>HL^5. În cazul dat cel mai bun rezultat a fost înregistrat de [Cu(HL^5)Cl] care este de cinci ori mai activ decât substanța de comparație – *Furacilina* (Tabelul 4.2), a căreia CMI = 4,67 μg/mL, iar complexul [Cu(HL^5)Cl] posedă CMI = 0,97 μg/mL. Dacă poziția N^1 a tiosemicarbazonei aldehidei salicilice se schimbă în *orto*-vanilină, atunci activitatea antimicrobiană scade.

Dacă comparăm rezultatele antibacteriene ale combinațiilor coordinative în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și derivații acesteia cu (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazona aldehidei salicilice și derivații acesteia față de microorganisme gram-pozitive *Staphylococcus aureus* și *Bacillus cereus* observăm că combinațiile coordinative ale Cu(II) în

baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și derivații acesteia sunt mai active decât combinații coordinative ale Cu(II) cu (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona aldehidei salicilice și derivații acesteia.

Schimbarea poziției N^4(*p*-benzoat de etil) a tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei din combinații coordinative, din *para* **C11** în *meta* **C29**, *orto* **C31** sau substituția inelului benzenic cu gruparea -CH_2- **C33**, duce la micșorarea activității antibacteriene față de microorganisme gram-pozitive *Staphylococcus aureus*, și anume în următorul șir **C11**>**C33**>**C29**>**C31** corespunzător CMI este 0.24, 1.95, 15.63, 31.25 μg/mL.

1) Rezultatele studiului proprietăților antifungice ale compușilor sintetizați.

La treizeci și trei combinații coordinative (**C1** – **C33**) în baza cinsprezece tiosemicarbazone: HL^1 – HL^{15} au fost cercetarea activități antifungice ale acestora față de *Candida albicans* și *Candida krusei.* Rezultatele acestor cercetări sunt repezentate în Tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. Activitățile antifungice ale coombinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelor HL^1-HL^{15}

Cod	**Formula**	**CMI/CMF** (μg/mL)	
		***Candida albicans* ATCC 10231**	***Candida krusei* ATCC 6258**
HL^1		125/250	125/250
C1	$[Cu(L^1)Cl]$	3.91/125	0.98/1.95
C2	$[Cu(L^1)Br]$	3.91/15.63	7.81/15.63
C3	$[Cu(L^1)NO_3]$	0.98/1.95	7.81/15.63
C4	$[Cu(H_2O)(L^1)CH_3COO]$	1.95/3.91	3.91/7.81
C5	$[Cu(H_2O)(L^1)]ClO_4$	3.91/7.81	31.25/62.50
C6	$[Ni(L^1)Cl]$	>500/>500	>500/>500
C7	$[Co(L^1)_2]Cl$	31.25/125	>500/>500
C8	$[Fe(L^1)_2]Cl$	>500/>500	>500/>500
C9	$[Mn(L^1)_2]$	500/>500	>500/>500
C10	$[Zn(L^1)Cl]$	>500/>500	>500/>500
HL^2		15.63/31.25	15.63/31.25
C11	$[Cu(L^2)Cl]$	0.98/1.95	1.95/3.91
C12	$[Cu(L^2)Br]$	1.95/7.81	0.98/1.95
C13	$[Cu(L^2)NO_3]$	125/250	125/250
C14	$[Cu_2(L^2)_2(CH_3COO)_2]\cdot 5H_2O$	0.98/1.95	7.81/15.63
C15	$[Cu(H_2O)(L^2)]ClO_4$	62.5/125	62.5/125
C16	$[Ni(L^2)Cl]$	500/>500	500/>500
C17	$[Co(L^2)_2]Cl$	>500/>500	>500/>500
C18	$[Fe(L^2)_2]Cl\cdot(C_2H_5OH)_3\cdot(H_2O)_2$	>500/>500	>500/>500
C19	$[Mn(L^2)_2]$	500/>500	>500/>500
C20	$[Zn(H_2O)(L^2)Cl]$	>500/>500	>500/>500
HL^3		31.25/62.50	31.25/62.50

(Continuare Tabelul 4.3)			
C21	[Cu(L^3)Cl]	1.95/3.91	125/250
HL^4		>500/>500	>500/>500
C22	[Cu(L^4)Cl]	250/>500	>500/>500
H_2L^5		62.50/250	>500/>500
C23	[Cu(HL^5)Cl]	>500/>500	500/>500
H_2L^6		>500/>500	>500/>500
C24	[Cu(HL^6)Cl]	>500/>500	>500/>500
H_2L^7		500/>500	>500/>500
C25	[Cu(H_2O)(HL^7)Cl]	>500/>500	>500/>500
H_2L^8		>500/>500	>500/>500
C26	[Cu(HL^8)Cl]	>500/>500	>500/>500
H_2L^9		125/250	125/250
C27	[Cu(HL^9)Cl]	>500/>500	>500/>500
HL^{10}		>500/>500	>500/>500
C28	[Cu(H_2O)$_2$(L^{10})Cl]	>500/>500	>500/>500
HL^{11}		125/500	125/500
C29	[Cu(L^{11})Cl]	62.50/125	62.50/125
HL^{12}		250/>500	250/>500
C30	[Cu(L^{12})Cl]	62.50/250	62.50/250
HL^{13}		250/>500	250/>500
C31	[Cu(L^{13})Cl]	125/250	125/250
HL^{14}		62.5/500	62.5/500
C32	[Cu(H_2O)(L^{14})Cl]	125/250	125/250
HL^{15}		125/200	125/200
C33	[Cu(L^{15})Cl]	15.63/31.25	15.63/31.25
Nistatina		32/64	32/64

** CMI - concentrația minimă de inhibitie; ** CMF - concentrația minimă fungicidă*

Proprietățile antifungice a tiosemicarbazonelor sunt moderate, cel mai bun rezultat a fost înregistrat de către **HL^2** (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona-2-acetilpiridinei, a cărei CMI față*Candida albicans* este de 15.63 μg/mL, și este de două ori mai efectiv decât a substanței date pentru comparație Nistatina (utilizată în medicină în calitate de medicament antifungice) a cărei CMI este de 32 μg/mL. La complexare proprietățile antifungice de asemenea ca și în cazul proprietățptor antibacteriene sunt cu mult mai mari în comparație cu ligand necoordinat de exemplu [Cu(L^1)Cl]>>>HL^1 , a căror corespunzător CMI 3.91, 125 μg/mL (Tabelul 4.3).

Cele mai bune rezultate a activității antifungice față*Candida albicans* au fost înregistrate la combinațiile coordinative [Cu(L^1)NO_3], [Cu(L^2)Cl], [Cu_2(L^2)$_2$(CH_3COO)$_2$]·5H_2O, a căror CMI este de 0.98 μg/mL și sunt de 33 ori mai efective decât substanța de comparație Nistatina. Dacă să urmărim seria combimațiilor coordinative ai Cu(II) în baza ligandului **HL^1**, influența anionului asupra proprietăților antifungige față de *Candida albicans* obținem următoarea serie:

$[Cu(L^1)NO_3]$ > $[Cu(H_2O)(L^1)CH_3COO]$ > $[Cu(H_2O)(L^1)]ClO_4$ > $[Cu(L^1)Br]$ > $[Cu(L^1)Cl]$ a căror corespunzător CMI/CMF 0.98/1.95, 1.95/3.91, 3.91/7.81, 3.91/15.63, 3.91/125 µg/mL.

Dacă să urmărim seria combimațiilor coordinative ai Cu(II) în baza ligandului **HL^2**, influența anionului asupra proprietăților antifungige față de *Candida albicans* aici pe primul loc sunt anionii de Cl^- și CH_3COO^-, conform următorului șir de descreștere a proprietăților antifungice: $[Cu(L^2)Cl]$ = $[Cu_2(L^2)_2(CH_3COO)_2]\cdot 5H_2O$ > $[Cu(L^2)Br]$ > $[Cu(H_2O)(L^2)]ClO_4$ > $[Cu(L^2)NO_3]$, corespunzător CMI: 0.98, 0.98, 1.95, 62.5, 125 µg/mL

Cele mai bune rezultate a activității antifungice față de *Candida krusei* au fost înregistrate la combinațiile coordinative $[Cu(L^1)Cl]$, $[Cu(HL^2)Br]$, a căror CMI este de 0.98 µg/mL și este de 33 ori mai mic ca valoare, deci este de 33 de ori mai efectiv decât la substanța de comparație Nistatina a cărei CMI este de 32 µg/mL. Dacă să urmărim seria combimațiilor coordinative ai Cu(II) în baza ligandului HL^1, influența anionului asupra proprietăților antifungige față de *Candida krusei* obținem usmătoarea serie: $[Cu(L^1)Cl]$ > $[Cu(H_2O)(L^1)CH_3COO]$ > $[Cu(L^1)Br]$ = $[Cu(L^1)NO_3]$ > $[Cu(H_2O)(L^1)]ClO_4$, corespunzător CMI: 0.98, 3.91, 7.81, 7.81, 31.25 µg/mL. Iar la combinații coordinative în baza ligandului **HL^2** obținem usmătoarea serie: $[Cu(L^2)Br]$ > $[Cu(L^2)Cl]$ > $[Cu_2(L^2)_2(CH_3COO)_2]\cdot 5H_2O$ > $[Cu(H_2O)(L^2)]ClO_4$ > $[Cu(L^2)NO_3]$, corespunzător CMI: 0.98, 1.95, 7.81, 125, 250 µg/mL**.**

Dacă schimbăm atomul central în complex, din Cu(II) în Ni(II), Co(III), Fe(III), Mn(II) sau Zn(II) activitatea antifungică scade considerabil.

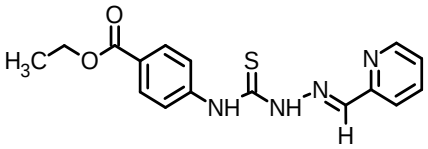
Dacă comparăm rezultatele antifungice ale combinațiilor coordinative în baza (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazona 2-formilpiridinei și derivații acesteia cu (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazona aldehidei salicilice, observăm că combinațiile coordinative ale Cu(II) în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona-2-formilpiridinei posedă proprietăți antifungice cu mult mai pronunțate.

Dacă schimbăm fragmentul N^4 (*p*-benzoat de etil) a tiosemicarbazonei 2-acetipiridinei din combinații coordinative, din *para* **C11** în *meta* **C29**, *orto* **C31** sau substituția inelului benzenic cu gruparea $-CH_2-$ **C33**, duce la micșorarea activității antifungice față de *Candida albicans, Candida krusei*, și anume în următorul șir **C11**>**C33**>**C29**>**C31** corespunzător CMI(*Candida albicans*) este 0.98, 15.63, 62.50, 125 µg/mL.

4.3. Cercetarea activităților anticancerigene ale combinațiilor coordinative ai Cu(II) în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și aldehidei salicilice

Au fost cercetate proprietăți anticancer la (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HL^1) pe celule HL-60 ale leucemiei umane mieloide (Tabelul 4.4):

Tabelul 4.4. Datele activităților antiproliferative ale tiosemicarbazonei HL^1 pe celulue HL-60 (leucemiei umane mieloide)

Denumirea	Formula	Concentraţie, mol/L			IC_{50}, µmol/L
		10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	
4-({2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazincarbotioil}-amino)benzoat de etil (**HL^1**)		100.0	85.1	78.2	0.1

(*p*-Benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei (**HL^1**) la concentraţia 10^{-5} M inhibă creşterea şi multiplicarea a 100.0 %, la 10^{-6} M –85.1%, iar la concentaţia 10^{-7} M – 78.2% de celule HL-60 ale leucemiei umane mieloide şi are IC_{50} egal cu 0.1 µmol/L.

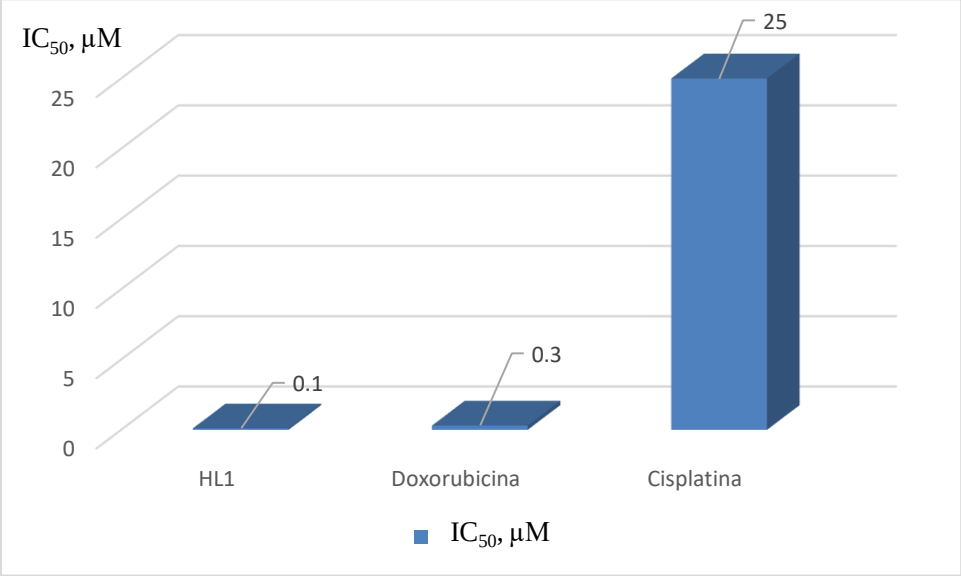


Figura 4.6. Diagrama datelor proprietăților antiproliferative a tiosemicarbazonei HL^1 pe celule HL-60 în comparație cu doxorubicina și *cis*-platina

Acest compus are IC_{50} egal cu 0.1 µmol/L, după activitatea anticancerigenă este de trei ori mai efectiv decât Doxorubicina® (utilizată în medicină) și de 250 de ori mai activ ca cisplatina. Proprietăţile depistate ale compusului dat prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai leucemiei umane mieloide. Aceste date au fost brevetate (MD 4613).

La șase combinații coordinative ale Cu(II) în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei (HL^1) și (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei aldehidei salicilice (H_2L^5) au fost

cercetate antivitățile anticancer pe celule de cancer cervical (HeLa), celule de cancer pancreatic (BxPC-3), celule de cancer muscular (TC-1), a fost studiată și totoxicitatea pe celule epidemiale renale de câine MDCK, în calitate de martor s-a luat *cis*-platina (citostatic) utilizat în medicină, rezultatele sunt prezentate mai jos:

Tabelul 4.5. **Activitatea anticancer a combinațiilor coordinative a Cu(II) cu (p-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HL^1) și (p-benzoat de etil)tiosemicarbazona aldehidei salicilice (H_2L^5)**

Cod	Formula	$IC_{50,}$ μM						
		MDCK	HeLa	IS*	BxPC-3	IS	TC-1	IS
	cis-platina	30.9	4.0	7.7	11.2	2.8	4.6	6.7
C1	$[Cu(L^1)Cl]$	**6.5**	4.7	1.4	1.1	5.9	**0.3**	**21.7**
C2	$[Cu(L^1)Br]$	1.0	1.1	0.9	0.5	2.0	0.3	3.3
C3	$[Cu(L^1)NO_3]$	0.9	0.9	1.0	0.4	2.3	0.5	1.8
C4	$[Cu(H_2O)(L^1)CH_3COO]$	1.1	1.3	0.8	0.5	2.2	0.5	2.2
C5	$[Cu(H_2O)(L^1)]ClO_4$	**7.7**	3.8	2.0	**1.1**	**7.0**	0.6	12.8
C23	$[Cu(HL^5)Cl]$	30.9	22.9	1.3	30.2	1.0	1.6	**19.3**

**IS – indece de selectivitate*

Rezultatele studiului proprietăților anticancer a combinațiilor coordinative ai Cu(II) cu (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HL^1) ne arată că celulele HeLa și BxPC - 3 cel mai bine sunt inhibate de $[Cu(L^1)NO_3]$ a cărui IC_{50} este de 0.9 și corespunzător 0.4 μM, iar celulele de TC-1 mai bine sunt inhibate de $[Cu(L^1)Cl]$ și $[Cu(L^1)Br]$, a căror IC_{50} este de 0.3 μM. Acești complecși au o activitate mai pronunțata decât substanța martor *cis*-platina.

În privința toxicități, este calculat raportul ale concentrațiilor semimaximale de inhibiție IC_{50} celulelor bune MDCK către celule de cancer, numit indice de selectivitate (IS):

$$IS = \frac{IC_{50}(MDSK)}{IC_{50}(\textit{celulelor de cancer})}$$

$[Cu(H_2O)(L^1)]ClO_4$ (**C5**) posedă cel mai mare indice de selectivitate la raportul IC_{50}(MDCK/BxPC-3) este 7, în comparatie cu raportul a *cis*-platina IC_{50}(MDCK/ BxPC-3) este 2.8. Deci acest IS ne arată că acestea substanța dată întrece nu numai activitatea anticancer dar și selectivitatea *cis*-platinei de 2.5 ori.

Compusul $[Cu(L^1)Cl]$ posedă cel mai mare indice de selectivitate la raportul IC_{50}(MDCK/TC-1) este de 21.7, în comparatie cu *cis*-platina a cărui raport IC_{50}(MDCK/TC-1) este de 6.7. Deci $[Cu(L^1)Cl]$ în cazul dat este de 3.2 ori ori mai selectiv decît *cis*-platina.

Rezultatele studiului proprietăților anticancer a combinației coordinative ai Cu(II) cu (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona aldehidei salicilice (**C23**) ne arată că cel mai bun rezultat a fost

înregistrat pe celule de cancer TC-1, la acest complex [Cu(HL^5)Cl] se observă o selectivitate, IS la raportul IC_{50}(MDCK/TC-1) este de 19.3, și este de 2.9 ori mai mare (mai selectiv) în comparație IS al *cis*-platinei a cărui raport IC_{50}(MDCK/TC-1) este de 6.7. Rezultatele activităților anticancer au fost comunicte în cadrul conferințelor [14, 15].

Este interesant faptul că, indice de selectivitate la raportul IC_{50}(MDCK/TC-1) ale combinațiilor coordinative [Cu(L^1)Cl] (**C1**) și [Cu(HL^5)Cl] (**C23**) este apropiat 21.7 și corespunzător19.7. Având IC_{50}(TC-1) destul de diferit la **C1** este de 0.3 la **C23** este egal cu 1.6 µM (este mai mare de 5 ori). Acest fapt se datorează analizei toxicității pe celule normale MDCK, complexul **C1** având IC_{50}(MDCK) egal cu 6.5 µM iar complexul **C23** având IC_{50}(MDCK) egal cu 30.9 µM.

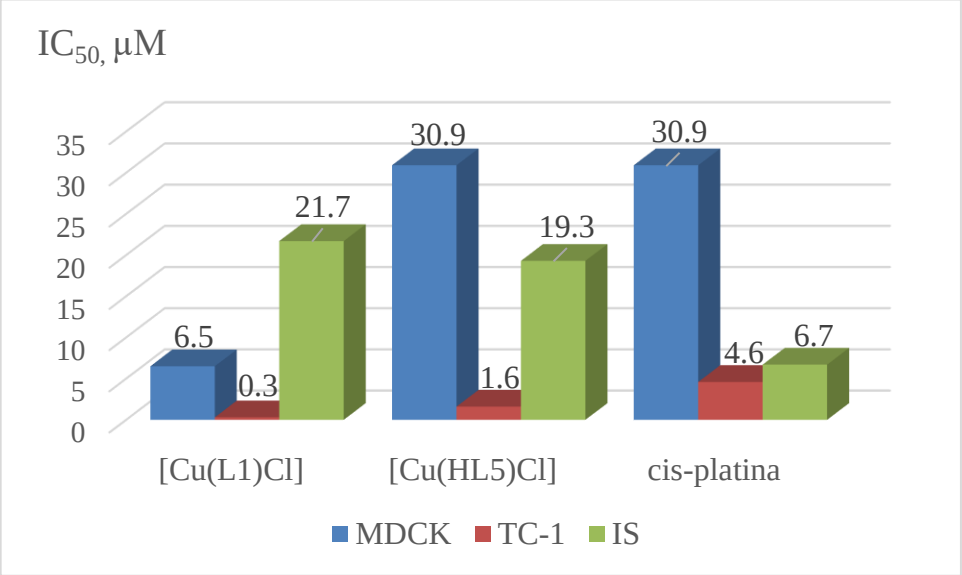


Figura 4.7. Diagrama datelor proprietăților antiproliferative pe celule TC-1 a [Cu(L^1)Cl] (C1) și [Cu(HL^5)Cl] (C23) în comparație cu *cis*-platina

Astfel pentru inhibiția a aceluiași eșantion de celule de cancer TC-1 și celule normale MDCK în primul caz **C1** va trebui concentrația de 0.3 µM într-al doilea caz **C 23** 1.6 µM.

Combinațiile coodinative în baza (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei **(HL^1)** au proprietăți anticancer mai pronunțate în comparație cu combinațiia coodinativă în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei aldehidei salicilice **(HL^5)**.

4.4. Concluzii la capitolul 4

Au fost cercetate proprietățile antioxidante, antibacteriene și antifungice la 15 tiosemicarbazone (HL^1-HL^{15}) și 33 complecși sintetizați (C1-C33). În urma cercetărilor putem concluziona următoarele date: cele mai pronunțate activități antioxidante le posedă combinații coordinative a Ni(II) și Cu(II) în baza ligandului (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HL^1), cel mai potrivit anion în complex este Cl^-. Complexul de $[Ni(L^1)Cl]$ cu IC_{50} = 3.70 μM este de 4 ori mai activ decât ligandul HL^1, și de 9 ori mai activ decât troloxul. Complexul de $[Cu(L^1)Cl]$ posedă IC_{50} = 6.56 μM, este de doua ori mai activ decat ligandul.

Tiosemicarbazonele necoordinate practic nu posedă proprietăți antimicrobiene. La complexare activitățile antimicrobiene a combinațiilor coordinative sunt cu mult mai mari decât ai liganzilor necoordinați. Cele mai bune rezultate au fost înregistrate față de de bacteriile gram pozitive *Staphylococcus aureus* de $[Cu(L^1)Cl]$ și $[Cu(HL^2)Br]\cdot H_2O$ a căror CMI este *0.12 μg/mL și este de 40 de ori mai mică decât la substanța Furacillina dată pentru comparație, ce se utilizează în medicină*. Proprietățile antifungice a tiosemicarbazonelor sunt moderate, cel mai bun rezultat a fost înregistrat de către **HL^2** (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei, a cărei CMI față*Candida albicans* este de 15.63 μg/mL, și este de două ori mai efectiv decât a substanței date pentru comparație Nistatina. La complexare proprietățile antifungice de asemenea ca și în cazul proprietățptor antibacteriene sunt cu mult mai mari în comparație cu ligand. Cele mai bune rezultate a activității antifungice față de *Candida albicans* au fost înregistrate la combinațiile coordinative $[Cu(L^1)NO_3]$, $[Cu(L^2)Cl]$, $[Cu_2(L^2)_2(CH_3COO)_2]\cdot 5H_2O$, a căror CMI este de 0.98 μg/mL și sunt de 33 ori mai efective decât substanța de comparație Nistatina. Cele mai bune rezultate a activității antifungice față*Candida krusei* au fost înregistrate la combinațiile coordinative $[Cu(L^1)Cl]$, $[Cu(HL^2)Br]$, a căror CMI este de 0.98 μg/mL și este de 33 ori mai mic ca valoare, deci este de 33 de ori mai efectiv decât la substanța de comparație Nistatina

În cazul studiului relației structură activitate a combinațiilor coordinative schimbarea poziției N^4 a tiosemicarbazonelor (*p*-benzoat de etil), din para, în meta, orto sau substituția inelului benzenic cu gruparea $-CH_2-$ duce la diminuarea proprietăților antioxidante, antibacteriene și antifungice.

Dacă schimbăm atomul central în complex, din Cu(II) în Ni(II), Co(III), Fe(III), Mn(II) sau Zn(II) activitatea antifungică scade considerabil. Conform datelor aontioxidante și antimicrobiene obținute a compușilor sintetizați pentru cercetatea proprietăților anticancer au fost selectate combinații coordinativeale Cu(II) (**C1-C5**) în baza ligandului (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridunei (**HL^1**) a căror rezultatele activităților antioxidante,

antibacteriene și antifungice au fost cele mai bune. Pentru comparație a fost selectat și complexul Cu(II) (**C23**) în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona aldehidei salicilice (**H_2L^5**).

Au fost cercetate proprietăți anticancer la (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HL1) fațăcelule HL-60 ale leucemiei umane mieloide. Acest compus are IC_{50} egal cu 0,1 μmol/L, după activitatea anticancerigenă este de trei ori mai efectiv decât doxorubicina (utilizată în medicină) și de 250 de ori mai activ ca cisplatina. Rezultatele studiului proprietăților anticancer a combinațiilor coordinative ai Cu(II) cu (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HL^1) ne arată că celulele HeLa și BxPC -3 cel mai bine sunt inhibate de [Cu(L^1)NO_3] a cărui IC_{50} este de 0.9 și corespunzător 0.4 μM, iar celulele de TC-1 mai bine sunt inhibate de [Cu(L^1)Cl] și [Cu(L^1)Br], a căror IC_{50} este de 0.3 μM. Acești complecși au o activitate mai pronunțată decât substanța martor *cis*-platina. Complexul [Cu(H_2O)(L^1)]ClO_4 (**C5**) posedă cel mai mare indice de selectivitate la raportul IC_{50}(MDCK/BxPC-3) care este egal cu 7, în comparație cu raportul a *cis*-platina IC_{50}(MDCK/ BxPC-3) este 2.8. Deci acest IS ne arată că acestă substanță întrece nu numai activitatea *antinancer* dar și *selectivitatea cis*-platinei de 2.5 ori. Compusul [Cu(L^1)Cl] (**C1**) posedă cel mai mare indice de selectivitate la raportul IC_{50}(MDCK/TC-1) este de 21.7, în comparatie cu *cis*-platina a cărui raport IC_{50}(MDCK/TC-1) este de 6.7. Deci [Cu(L^1)Cl] în cazul dat este de 3.2 ori ori mai selectiv decât *cis*-platina. Combinații coordinative ale Cu(II) în baza (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazonei derivate de la 2-formilpiridină au proprietăți antioxidante, antibacteriene, antifungice și anticancer mai pronunțate în comparație cu combinații coordinative ale Cu(II) în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazone derivate de la aldehida salicilică.

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

1) Pentru prima dată a fost funționalizată benzocaina cu fragment tiosemicarbazonic, astfel fiind obținute 15 tiosemicarbazone (**HL^1-HL^{15}**) noi în baza 4-aminobenzoatului de etil. La interacțiunea tiosemicarbazonelor sintetizate cu unele metale 3*d*: Cu(II), Mn(II), Fe(III), Co(III), Ni(II) și Zn(II) au fost obținute 33 combinații coordinative (**C1-C33**) noi.
2) Puritatea, compoziția și structura compușilor obținut a fost confirmată și determinată cu ajutorul: punctului de topire, analizei cromatografice în strat subțire/ coloana cu silicagel, spectroscopiei IR, spectroscopiei ^{1}H, ^{13}C/(DEPT-135) RMN, analizei elementale, conductivității molre și studiului cu raze X pe monocristal.
3) Spectrele ^{1}H, ^{13}C RMN a tiosemicarbazonelor în soluție de DMSO-d_6 au pus în evidență prezența a două forme tautomere: tionică (50-99%) și tiolică (1-50%).
5) Au fost izolate monocristale a tioureei **2a**, tiosemicarbazidelor **3** și **12**, a 9 tiosemicarbazone și a 2 combinații coordinative, la care a fost efectuat studiul difracție cu raze X pe monocristal. Structura cristalină a moleculelor organice este practic planară. Au fost observate diferite configurații geometrice față de legătura dublă a grupării azometinice a tiosemicarbazonelor: *trans* în cazul HL^1, HL^4, H_2L^7, HL^{10}, HL^{13}, HL^{15} și *cis* HL^2, HL^3, HL^{12}. În stare cristalină a tiosemicarbazonelor cercetate cu raze X, distanța dintre atomul de carbon și atomul de sulf este de 1.654-1.680Å ceea ce corespunde legăturii duble (tionică).
6) Datele cristalografice a combinațiilor coordinative $[Cu_2(L^2)_2(CH_3COO)_2]\cdot 5H_2O$ (**C14**) și $[Fe(L^2)_2]Cl\cdot 3C_2H_5OH\cdot 2H_2O$ (**C18**) confirmă coordinarea tridentată (NNS) a tiosemicarbazonelor derivate de la 2-formilpiridină în forma monodeprotonată.

Studiul proprietăților antioxidante.

1) Cele mai pronunțate proprietăți antioxidante în seria tiosemicarbazonlor HL^1-HL^{15}, le posedă ligandul **H_2L^7** (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-hidroxinaftaldehidei a cărei IC_{50} este egală cu 9.38 μM și este de trei ori mai activ decât a substanței etalon Trolox. Coordinarea tiosemicarbazonei **H_2L^7** la ioni de Cu(II) duce la diminuarea proprietăților antioxidante.
2) Cele mai pronunțate proprietăți antioxidante le posedă combinații coordinative în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei (**HL^1**). Complexul $[Ni(L^1)Cl]$ (**C6**) cu IC_{50} = 3.70 μM este de 4 ori mai activ decât ligandul HL^1, și de 9 ori mai activ decât Troloxul. Complexul $[Cu(L^1)Cl]$ (**C1**) posedă IC_{50} = 6.56 μM, și este de două ori mai activ decât ligandul necoordinat. La schimbarea anionului în complexul $[Cu(L^1)Cl]$, se obține următoarea serie a descreșterii proprietăților antioxidante: **Cl^-** > NO_3^- > Br^- > CH_3COO^- > ClO_4^-.

Atomul central în complex de asemenea joacă un rol important asupra proprietăților antioxidante a combinațiilor coordinative, la schimbarea căruia obținem următoarea serie: Ni>Cu>Mn>Zn>Fe>Co.

Studiul proprietăților antimicrobiene.

1) Tiosemicarbazonele **HL^1-HL^{15}** posedă proprietăți antimicrobiene puțin pronunțate. Însă la coordinare cu ioni de Cu(II) are loc amplificarea acestor proprietăți. Cele mai bune rezultate a activității antibacteriene asupra *Staphylococcus aureus* au fost înregistrate la $[Cu(L^1)Cl]$ (**C1**) și $[Cu(L^2)Br]$ (**C12**) a căror CMI este 0.12 μg/mL și care sunt de 40 de ori mai activi decât substanța de referință Furacillinum.
2) Cele mai bune rezultate a activității antifungice față*Candida albicans* au fost înregistrate la combinațiile coordinative $[Cu(L^1)NO_3]$ (**C3**), $[Cu(L^2)Cl]$ (**C11**), $[Cu_2(L^2)_2(CH_3COO)_2]\cdot 5H_2O$ (**C14**), a căror CMI este de 0.98 μg/mL și sunt de 32 ori mai active decât substanța de referință Nistatina, în cazul *Candida krusei* au fost înregistrate aceleași rezultate pentru combinațiile coordinative $[Cu(L^1)Cl]$ (**C1**), $[Cu(L^2)Br]$ (**C12**).
3) Dacă schimbăm atomul central în complexul $[Cu(L^1)Cl]$, activitatea antimicrobiană scade considerabil conform următoarei serii Cu>>>Ni>Co>Mn=Zn=Fe.

Studiul proprietăților anticancer:

1) Au fost cercetate proprietăți anticancer la (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei **(HL^1)** pe celule HL-60. Tiosemicarbazona HL^1 are IC_{50} egal cu 0.1 μM, fiind de trei ori mai activă decât Doxorubicina și de 250 de ori mai activă ca *cis*-platina.
2) Complexul $[Cu(L^1)NO_3]$ (**C3**) inhibă cel mai bine celulele HeLa și BxPC-3, a cărui IC_{50} este 0,9 și corespunzător 0,4 μM. Combinațiile coordinative $[Cu(L^1)Cl]$ (**C1**) și $[Cu(L^1)Br]$ (**C2**) inhibă cel mai bine celulele de TC-1, a căror IC_{50} este de 0,3 μM, acești complecși au o activitate mai pronunțată decât substanța martor *cis*-platina.
3) Complexul $[Cu(H_2O)(L^1)]ClO_4$ (**C5**) posedă cel mai mare ***indice de selectivitate*** pe raportul IC_{50} (MDCK/BxPC-3) este egal cu 7, în comparație cu IS a *cis*-platinei, este egal cu 2.8. Astfel raportul dat indică că complexul $[Cu(H_2O)(L^1)]ClO_4$ (**C5**) întrece nu numai activitatea anticancer dar și selectivitatea de 2.54 de ori. Complexul $[Cu(L^1)Cl]$ (**C1**) posedă cel mai mare ***indice de selectivitate*** pe raportul IC_{50} (MDCK/TC-1) este egal cu 21.7, în comparație cu IS *cis*-platinei este egal cu 6.71, astfel complexul $[Cu(L^1)Cl]$ (**C1**) întrece selectivitatea *cis*-platinei de 3.22 ori.

Recomandări

1) Datele obținute se pot utiliza în calitate de material instructiv – educativ în cadrul cursurilor speciale de chimie, ciclul licență (Chimie organică II, Chimie Biofarmaceutică) și ciclul masterat.
2) La compușii sintetizați sunt înregistrate activități înalte a proprietăților antioxidante, antimicrobiene și anticancer, astfel se recomandă extinderea cercetărilor acestei clase de compuși.
4) Compusul (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei **(HL^1)** ce posedă proprietăți anticancer înalte pe celule HL-60 a fost brevetat (MD 4613) și se recomandă pentru aplicații farmaceutice pentru extinderea arsenalului de inhibitori al leucemiei umane mieloide.

BIBLIOGRAFIE

[1]R. L. SIEGEL, K. D. MILLER, N. S. WAGLE, and A. JEMAL, „Cancer statistics, 2023," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 73, no. 1, pp. 17–48, 2023, doi: 10.3322/caac.21763.

[2]M. M. GOTTESMAN, T. FOJO, and S. E. BATES, „Multidrug resistance in cancer: Role of ATP-dependent transporters," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 2, no. 1, pp. 48–58, 2002, doi: 10.1038/nrc706.

[3]J. ZHANG, Z. YE, K. D. TEW, and D. M. TOWNSEND, „Cisplatin chemotherapy and renal function," in *Advances in Cancer Research*, 1st ed., vol. 152, Elsevier Inc., 2021, pp. 305–327.

[4]D. E. BLOOM and D. CADARETTE, „Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengthening the Global Response," *Front. Immunol.*, vol. 10, no. MAR, Mar. 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00549.

[5]M. VOUGA and G. GREUB, „Emerging bacterial pathogens: The past and beyond," *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 22, no. 1, pp. 12–21, 2016, doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.010.

[6]N. ZHANG and S. MA, "Recent development of membrane-active molecules as antibacterial agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 184, p. 111743, 2019, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111743.

[7]R. BANSAL, D. SHARMA, and R. SINGH, "Tuberculosis and its Treatment: An Overview," *Mini-Reviews Med. Chem.*, vol. 18, no. 1, pp. 58–71, 2016, doi: 10.2174/1389557516666160823160010.

[8]F. BONGOMIN, S. GAGO, R. O. OLADELE, and D. W. DENNING, "Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision," *J. Fungi*, vol. 3, no. 4, 2017, doi: 10.3390/jof3040057.

[9]R. VIVAS, A. A. T. BARBOSA, S. S. DOLABELA, and S. JAIN, "Multidrug-Resistant Bacteria and Alternative Methods to Control Them: An Overview," *Microb. Drug Resist.*, vol. 25, no. 6, pp. 890–908, 2019, doi: 10.1089/mdr.2018.0319.

[10] Н. А. КОСТРОМИНА, Н.А., КУМОК, В.Н., СКОРИК, *Химия координационных соединений*. Москва "высшая школа," 1990.

[11] FRED BASOLO; RONALD C. JOHNSON, "Coordination Chemistry," *Angew. Chemie Int. Ed. 6(11), 951–952.*, no. Mi, pp. 5–24, 1987.

[12] R. R. CRICHTON, "An overview of the role of metals in biology," *Pract. Approaches to Biol. Inorg. Chem.*, pp. 1–16, 2019, doi: 10.1016/B978-0-444-64225-7.00001-8.

[13] W. MARET, "The metals in the biological periodic system of the elements: Concepts and conjectures," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–8, 2016, doi: 10.3390/ijms17010066.

[14] S. C. BURDETTE and S. J. LIPPARD, “ICCC34 - Golden edition of coordination chemistry reviews. Coordination chemistry for the neurosciences,” *Coord. Chem. Rev.*, vol. 216–217, pp. 333–361, 2001, doi: 10.1016/S0010-8545(01)00308-3.

[15] N. P. PRAJAPATI and H. D. PATEL, “Novel thiosemicarbazone derivatives and their metal complexes: Recent development,” *Synth. Commun.*, vol. 49, no. 21, pp. 2767–2804, 2019, doi: 10.1080/00397911.2019.1649432.

[16] P. SOUZA, P. MAIA, H. BARROS, C. Q. F. LEITE, V. DEFLON, and F. PAVAN, “Vanadium Complexes with Hydrazone or Thiosemicarbazone Ligands as Potential Anti-Mycobacterium tuberculosis Agents,” *Curr. Clin. Pharmacol.*, vol. 10, no. 1, pp. 66–72, 2014, doi: 10.2174/1574884708666131229124748.

[17] O. ZILKA, J. F. POON, and D. A. PRATT, “Radical-trapping antioxidant activity of copper and nickel bis(Thiosemicarbazone) complexes underlies their potency as inhibitors of ferroptotic cell death,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 143, no. 45, pp. 19043–19057, Nov. 2021, doi: 10.1021/JACS.1C08254/SUPPL_FILE/JA1C08254_SI_001.PDF.

[18] E. PAHONTU *et al.*, “Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 19, no. 4, pp. 865–878, Apr. 2015, doi: 10.1111/jcmm.12508.

[19] S. A. KHAN, A. M. ASIRI, K. AL-AMRY, and M. A. MALIK, “Synthesis, Characterization, Electrochemical Studies, and In Vitro Antibacterial Activity of Novel Thiosemicarbazone and Its Cu(II), Ni(II), and Co(II) Complexes,” *Sci. World J.*, vol. 2014, no. Ii, pp. 1–9, 2014, doi: 10.1155/2014/592375.

[20] D. C. REIS *et al.*, “Structural studies and investigation on the activity of imidazole-derived thiosemicarbazones and hydrazones against crop-related fungi,” *Molecules*, vol. 18, no. 10, pp. 12645–12662, 2013, doi: 10.3390/molecules181012645.

[21] A. GABER *et al.*, “Biological Activity : Antimicrobial and Molecular Docking Study,” vol. 26, no. 2288, pp. 1–18, 2021.

[22] F. TOK, B. KÜÇÜKAL, N. BALTAŞ, G. TATAR YILMAZ, and B. KOÇYIĞIT-KAYMAKÇIOĞLU, “Synthesis of novel thiosemicarbazone derivatives as antidiabetic agent with enzyme kinetic studies and antioxidant activity,” *https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2099857*, vol. 197, no. 12, pp. 1284–1294, 2022, doi: 10.1080/10426507.2022.2099857.

[23] J. QI, X. WANG, T. LIU, M. KANDAWA-SCHULZ, Y. WANG, and X. ZHENG, “Synthesis, antiproliferative activity and mechanism of copper(II)-thiosemicarbazone complexes as potential anticancer and antimicrobial agents,” *J. Coord. Chem.*, vol. 73, no. 7,

pp. 1208–1221, 2020, doi: 10.1080/00958972.2020.1768378.

[24] H. BERALDO and D. GAMBINO, “The Wide Pharmacological Versatility of Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes,” *Mini-Reviews Med. Chem.*, vol. 4, no. 1, pp. 31–39, 2004, doi: 10.2174/1389557043487484.

[25] D. C. QUENELLE, K. A. KEITH, and E. R. KERN, “*In vitro* and *in vivo* evaluation of isatin-β-thiosemicarbazone and marboran against vaccinia and cowpox virus infections,” *Antiviral Res.*, vol. 71, no. 1, pp. 24–30, 2006, doi: 10.1016/j.antiviral.2006.02.010.

[26] M. WANG, L. F. WANG, Y. Z. LI, Q. X. LI, Z. D. XU, and D. M. QU, “Antitumour activity of transition metal complexes with the thiosemicarbazone derived from 3-acetylumbelliferone,” *Transit. Met. Chem.*, vol. 26, no. 3, pp. 307–310, 2001, doi: 10.1023/A:1007159301849.

[27] Y. YU *et al.*, “Thiosemicarbazones from the Old to New: Iron Chelators That Are More Than Just Ribonucleotide Reductase Inhibitors,” *J. Med. Chem.*, vol. 52, no. 17, pp. 5271–5294, Sep. 2009, doi: 10.1021/jm900552r.

[28] K. HAŁDYS *et al.*, “Halogenated aromatic thiosemicarbazones as potent inhibitors of tyrosinase and melanogenesis,” *Bioorg. Chem.*, vol. 94, no. July, p. 103419, 2020, doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103419.

[29] F. SHEHADEH-TOUT *et al.*, “Innovative thiosemicarbazones that induce multi-modal mechanisms to down-regulate estrogen-, progesterone-, androgen- and prolactin-receptors in breast cancer,” *Pharmacol. Res.*, vol. 193, no. April, p. 106806, 2023, doi: 10.1016/j.phrs.2023.106806.

[30] R. A. FINCH, M.-C. LIU, A. H. CORY, J. G. CORY, and A. C. SARTORELLI, “Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone; 3-AP): an inhibitor of ribonucleotide reductase with antineoplastic activity,” *Adv. Enzyme Regul.*, vol. 39, no. 1, pp. 3–12, Jul. 1999, doi: 10.1016/S0065-2571(98)00017-X.

[31] A. M. TRAYNOR *et al.*, “A phase II trial of Triapine® (NSC# 663249) and gemcitabine as second line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1503,” *Invest. New Drugs*, vol. 28, no. 1, pp. 91–97, 2010, doi: 10.1007/s10637-009-9230-z.

[32] S. WADLER, D. MAKOWER, C. CLAINMONT, P. LAMBERT, K. FEHN, and M. SZNOL, “Phase I and pharmacokinetic study of the ribonucleotide reductase inhibitor, 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone, administered by 96-hour intravenous continuous infusion,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 9, pp. 1553–1563, 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.07.158.

[33] M. J. MACKENZIE *et al.*, “A phase II study of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP) and gemcitabine in advanced pancreatic carcinoma. A trial of the Princess Margaret Hospital Phase II consortium,” *Invest. New Drugs*, vol. 25, no. 6, pp. 553–558, 2007, doi: 10.1007/s10637-007-9066-3.

[34] J. KOLESAR *et al.*, “Population pharmacokinetics of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (Triapine®) in cancer patients,” *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 67, no. 2, pp. 393–400, 2011, doi: 10.1007/s00280-010-1331-z.

[35] J. E. KARP *et al.*, “A Phase I study of the novel ribonucleotide reductase inhibitor 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP, Triapine®) in combination with the nucleoside analog fludarabine for patients with refractory acute leukemias and aggressive myelopro,” *Leuk. Res.*, vol. 32, no. 1, pp. 71–77, 2008, doi: 10.1016/j.leukres.2007.05.003.

[36] J. F. ZEIDNER *et al.*, “A phase II trial of sequential ribonucleotide reductase inhibition in aggressive myeloproliferative neoplasms,” *Haematologica*, vol. 99, no. 4, pp. 672–678, 2014, doi: 10.3324/haematol.2013.097246.

[37] O. ÖZBEK and C. BERKEL, “Sensor properties of thiosemicarbazones in different analytical methods,” *Polyhedron*, vol. 238, p. 116426, Jul. 2023, doi: 10.1016/J.POLY.2023.116426.

[38] R. RZYCKA-KORZEC *et al.*, “Effect of the complex-formation ability of thiosemicarbazones containing (aza)benzene or 3-nitro-1,8-naphthalimide unit towards Cu(II) and Fe(III) ions on their anticancer activity,” *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 415, no. April, p. 113314, 2021, doi: 10.1016/j.jphotochem.2021.113314.

[39] G. C. DE FREIRAS, R. T. POZZOBON, D. S. BLAYA, and C. H. MOREIRA, “Efficacy of benzocaine 20% topical anesthetic compared to placebo prior to administration of local anesthesia in the oral cavity: A randomized controlled trial,” *Anesth. Prog.*, vol. 62, no. 2, pp. 46–50, 2015, doi: 10.2344/0003-3006-62.2.46.

[40] Э.Н. АКСЕНОВА, *Фармацевтическая химия*. Москва: Лаборатория знаний, 2021.

[41] D. E. BECKER and K. L. REED, “Essentials of local anesthetic pharmacology.,” *Anesth. Prog.*, vol. 53, no. 3, pp. 98–109, 2006, doi: 10.2344/0003-3006(2006)53[98:EOLAP]2.0.CO;2.

[42] J. DEUPREE, “Benzocaine,” in *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier, 2007, pp. 1–3.

[43] H.-S. LEE, “Recent advances in topical anesthesia,” *J. Dent. Anesth. Pain Med.*, vol. 16, no. 4, p. 237, 2016, doi: 10.17245/jdapm.2016.16.4.237.

[44] T. J. MOORE, C. S. WALSH, and M. R. COHEN, “Reported adverse event cases of

methemoglobinemia associated with benzocaine products," *Arch. Intern. Med.*, vol. 164, no. 11, pp. 1192–1196, 2004, doi: 10.1001/archinte.164.11.1192.

[45] M. A. HIEGER, J. L. AFELD, K. L. CUMPSTON, and B. K. WILLS, "Topical Benzocaine and Methemoglobinemia," *Am. J. Ther.*, vol. 24, no. 5, pp. e596–e598, 2017, doi: 10.1097/MJT.0000000000000521.

[46] N. R. HARTMAN *et al.*, "More methemoglobin is produced by benzocaine treatment than lidocaine treatment in human in vitro systems," *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 70, no. 1, pp. 182–188, 2014, doi: 10.1016/j.yrtph.2014.07.002.

[47] D. A. HANCK, E. NIKITINA, M. M. MCNULTY, H. A. FOZZARD, G. M. LIPKIND, and M. F. SHEETS, "Using lidocaine and benzocaine to link sodium channel molecular conformations to state-dependent antiarrhythmic drug affinity," *Circ. Res.*, vol. 105, no. 5, pp. 492–499, 2009, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.198572.

[48] G. PICCARO, G. POCE, M. BIAVA, F. GIANNONI, and L. FATTORINI, "Activity of lipophilic and hydrophilic drugs against dormant and replicating Mycobacterium tuberculosis," *J. Antibiot. (Tokyo).*, vol. 68, no. 11, pp. 711–714, 2015, doi: 10.1038/ja.2015.52.

[49] M. ONO *et al.*, "Prevalence of Amlodipine-induced Gingival Overgrowth," *International Journal of Oral-Medical Sciences*, vol. 9, no. 2. pp. 96–100, 2010, doi: 10.5466/ijoms.9.96.

[50] **A. RUSNAC**, "Compușii coordinativi ai unor biometale cu liganzii în baza tiosemicarbazonelor ce conțin 4-aminobenzoat de etil," *Stud. Univ. Mold. - Științe R. și ale Nat.*, vol. 1, no. 131, pp. 75–84, 2020, doi: 10.5281/zenodo.3953858.

[51] NICANOR BARBA; GHENADIE ARNAUT; SERGHEI CHERGHEJA; RUSLAN STAVER, "Sinteza 3(4)-izotiocianatobenzoaţilor de etil din esterii acizilor 3(4)-N,N-dimetiltioureidobenzoici," *Analele ştiinţifice ale Univeristăţii Stat din Mold.*, pp. 221–223, 2001.

[52] RUSNAC ROMAN; NICOLENCO NICOLETA; ZAROVNAIA ALINA; RUSU VIRGINIA; BÎRCĂ MARIA; GULEA AURELIAN, "Metode de sinteză a unor izotiocianați alifatici, aromatici, heterociclici," in *Integrare prin cercetare şi inovare.: Ştiinţe ale naturii şi exacte, 7-8 noiembrie, Chisinau, Republica Moldova: CEP USM, SNE, ISBN 978-9975-149-46-4.*, 2019, pp. 202–206, [Online]. Available: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/88855.

[53] L. HROCH *et al.*, "Synthesis and evaluation of frentizole-based indolyl thiourea analogues as MAO/ABAD inhibitors for Alzheimer's disease treatment," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 25, no. 3, pp. 1143–1152, 2017, doi: 10.1016/j.bmc.2016.12.029.

[54] Y. Y. LIAO *et al.*, "Isothiocyanation of amines using the Langlois reagent," *Chem.*

Commun., vol. 53, no. 45, pp. 6073–6076, 2017, doi: 10.1039/c7cc02373a.

[55] D. L. KLAYMAN, J. F. BARTOSEVICH, T. S. GRIFFIN, C. J. MASON, and J. P. SCOVILL, "2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents," *J. Med. Chem.*, vol. 22, no. 7, pp. 855–862, Jul. 1979, doi: 10.1021/jm00193a020.

[56] S. BULLO *et al.*, "Efficient Synthesis, Spectroscopic Characterization, and Nonlinear Optical Properties of Novel Salicylaldehyde-Based Thiosemicarbazones: Experimental and Theoretical Studies," *ACS Omega*, vol. 8, no. 15, pp. 13982–13992, 2023, doi: 10.1021/acsomega.3c00421.

[57] M. PITUCHA *et al.*, "Influence of complexation of thiosemicarbazone derivatives with Cu (II) ions on their antitumor activity against melanoma cells," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 6, pp. 1–25, 2021, doi: 10.3390/ijms22063104.

[58] R. JAWARIA *et al.*, "Robustness of thioamide dimer synthon, carbon bonding and thioamide-thioamide stacking in ferrocene-based thiosemicarbazones," *CrystEngComm*, vol. 17, no. 12, pp. 2553–2561, 2015, doi: 10.1039/c4ce02566k.

[59] A. HAMEED *et al.*, "Robustness of a thioamide {···H-N-C=S}2 synthon: Synthesis and the effect of substituents on the formation of layered to cage-like supramolecular networks in coumarin-thiosemicarbazone hybrids," *New J. Chem.*, vol. 39, no. 8, pp. 6052–6061, 2015, doi: 10.1039/c5nj00734h.

[60] A. R. HAJIPOUR, S. GHORBANI, M. KARIMZADEH, S. JAJARMI, and A. NAJAFI CHERMAHINI, "A DFT approach for simple and solvent assisted-proton movement: Biurea as a case of study," *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1084, pp. 67–74, 2016, doi: 10.1016/j.comptc.2016.03.009.

[61] R. PIS-DIEZ, G. A. ECHEVERRÍA, O. E. PIRO, J. L. JIOS, and B. S. PARAJÓN-COSTA, "A structural, spectroscopic and theoretical study of an o-vanillin Schiff base derivative involved in enol-imine and keto-amine tautomerism," *New J. Chem.*, vol. 40, no. 3, pp. 2730–2740, 2016, doi: 10.1039/c5nj01039j.

[62] M. HUSSAIN, R. JAWARIA, Z. SHAFIQ, G. ABBAS, and M. M. NASEER, "Ferrocene-based thiosemicarbazones: Solvent effect on thiol-thione tautomerism and conformational polymorphism," *J. Organomet. Chem.*, vol. 846, pp. 121–128, 2017, doi: 10.1016/j.jorganchem.2017.05.005.

[63] Y. V. PATSKOVSKY *et al.*, "Aromatic thiosemicarbazones, their antiviral action and interferon. 1. The decreasing of adenovirus type 1 resistance against interferon by methisazone in vitro," *Biopolym. Cell*, vol. 12, no. 2, pp. 74–83, 1996, doi: 10.7124/bc.000425.

[64] P. NUNN, J. PORTER, and P. WINSTANLEY, “Thiacetazone—avoid like poison or use with care?,” *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 87, no. 5, pp. 578–582, Sep. 1993, doi: 10.1016/0035-9203(93)90096-9.

[65] G. LÖBER and H. HOFFMANN, “Ambazone as a membrane active antitumor drug,” *Biophys. Chem.*, vol. 35, no. 2–3, pp. 287–300, 1990, doi: 10.1016/0301-4622(90)80016-Z.

[66] O. EBENEZER, A. SINGH-PILLAY, N. A. KOORBANALLY, and P. SINGH, “Antibacterial evaluation and molecular docking studies of pyrazole–thiosemicarbazones and their pyrazole–thiazolidinone conjugates,” *Mol. Divers.*, vol. 25, no. 1, pp. 191–204, 2021, doi: 10.1007/s11030-020-10046-w.

[67] X. M. ZHANG *et al.*, “Synthesis and evaluation of isatin-β-thiosemicarbazones as novel agents against antibiotic-resistant Gram-positive bacterial species,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 101, pp. 419–430, 2015, doi: 10.1016/j.ejmech.2015.06.047.

[68] L. SENS *et al.*, “Synthetic thiosemicarbazones as a new class of Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase A inhibitors,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 26, no. 21, pp. 5742–5750, 2018, doi: 10.1016/j.bmc.2018.10.030.

[69] M. G. GÜNDÜZ *et al.*, “S-alkylated thiosemicarbazone derivatives: Synthesis, crystal structure determination, antimicrobial activity evaluation and molecular docking studies,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1242, 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130674.

[70] A. M. TSIMBERIDOU, Y. ALVARADO, and F. J. GILES, “Evolving role of ribonucleoside reductase inhibitors in hematologic malignancies,” *Expert Rev. Anticancer Ther.*, vol. 2, no. 4, pp. 437–448, 2002, doi: 10.1586/14737140.2.4.437.

[71] D. R. RICHARDSON, “Iron chelators as therapeutic agents for the treatment of cancer,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 42, no. 3, pp. 267–281, Jun. 2002, doi: 10.1016/S1040-8428(01)00218-9.

[72] B. R. TOFTNESS *et al.*, “Clinical and Pharmacological Studies with 5-Hydroxy-2-formylpyridine Thiosemicarbazone,” *Cancer Res.*, vol. 32, no. 7, pp. 1455–1462, 1972.

[73] F. J. GILES *et al.*, “Phase I and pharmacodynamic study of Triapine®, a novel ribonucleotide reductase inhibitor, in patients with advanced leukemia,” *Leuk. Res.*, vol. 27, no. 12, pp. 1077–1083, 2003, doi: 10.1016/S0145-2126(03)00118-8.

[74] K. PELIVAN *et al.*, “Differences in protein binding and excretion of Triapine and its Fe(III) complex,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 160, pp. 61–69, 2016, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.10.006.

[75] K. PELIVAN *et al.*, “Comparison of metabolic pathways of different A-N-heterocyclic thiosemicarbazones,” *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 410, no. 9, pp. 2343–2361, 2018, doi:

10.1007/s00216-018-0889-x.

[76] W. MIKLOS *et al.*, “Triapine-mediated ABCB1 induction via PKC induces widespread therapy unresponsiveness but is not underlying acquired triapine resistance,” *Cancer Lett.*, vol. 361, no. 1, pp. 112–120, 2015, doi: 10.1016/j.canlet.2015.02.049.

[77] C. A. KUNOS, E. CHU, J. H. BEUMER, M. SZNOL, and S. P. IVY, “Phase I trial of daily triapine in combination with cisplatin chemotherapy for advanced-stage malignancies,” *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 79, no. 1, pp. 201–207, 2017, doi: 10.1007/s00280-016-3200-x.

[78] O. M. ODENIKE *et al.*, “Phase I study of the ribonucleotide reductase inhibitor 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone (3-AP) in combination with high dose cytarabine in patients with advanced myeloid leukemia,” *Invest. New Drugs*, vol. 26, no. 3, pp. 233–239, 2008, doi: 10.1007/s10637-008-9115-6.

[79] W. R. SCHELMAN *et al.*, “A phase i study of Triapine® in combination with doxorubicin in patients with advanced solid tumors,” *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 63, no. 6, pp. 1147–1156, 2009, doi: 10.1007/s00280-008-0890-8.

[80] C. A. KUNOS *et al.*, “Phase I trial of pelvic radiation, weekly cisplatin, and 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP, NSC #663249) for locally advanced cervical cancer,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 16, no. 4, pp. 1298–1306, 2010, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2469.

[81] K. Y. SALIM, S. M. VAREKI, W. R. DANTER, S. SAN-MARINA, and J. KOROPATNICK, “Correction: COTI-2, a novel small molecule that is active against multiple human cancer cell lines in vitro and in vivo [Oncotarget, 7, (2016), (41363-41379)]DOI: 10.18632/oncotarget.9133,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 36, p. 60724, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.20600.

[82] Z. L. GUO, D. R. RICHARDSON, D. S. KALINOWSKI, Z. KOVACEVIC, K. C. TAN-UN, and G. C. F. CHAN, “The novel thiosemicarbazone, di-2-pyridylketone 4-cyclohexyl-4-methyl-3-thiosemicarbazone (DpC), inhibits neuroblastoma growth in vitro and in vivo via multiple mechanisms,” *J. Hematol. Oncol.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–16, 2016, doi: 10.1186/s13045-016-0330-x.

[83] É. A. ENYEDY *et al.*, “Comparative solution equilibrium study of the interactions of copper (II), iron(II) and zinc(II) with triapine (3-Aminopyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone) and related ligands,” *Eur. J. Inorg. Chem.*, no. 11, pp. 1717–1728, 2010, doi: 10.1002/ejic.200901174.

[84] M. N. M. MILUNOVIC *et al.*, “L-and D-Proline Thiosemicarbazone Conjugates:

Coordination Behavior in Solution and the Effect of Copper(II) Coordination on Their Antiproliferative Activity," *Inorg. Chem.*, vol. 51, no. 17, pp. 9309–9321, Sep. 2012, doi: 10.1021/ic300967j.

[85] S. GUPTA, N. SINGH, T. KHAN, and S. JOSHI, "Thiosemicarbazone derivatives of transition metals as multi-target drugs: A review," *Results Chem.*, vol. 4, p. 100459, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.rechem.2022.100459.

[86] D. L. KLAYMAN, J. P. SCOVILL, J. F. BARTOSEVICH, and C. J. MASON, "2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 2. N4,N4-Disubstituted derivatives as potential antimalarial agents," *J. Med. Chem.*, vol. 22, no. 11, pp. 1367–1373, Nov. 1979, doi: 10.1021/jm00197a017.

[87] J. P. SCOVILL, D. L. KLAYMAN, and C. F. FRANCHINO, "2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones. 4. Complexes with Transition Metals as Antimalarial and Antileukemic Agents," *J. Med. Chem.*, vol. 25, no. 10, pp. 1261–1264, 1982, doi: 10.1021/jm00352a036.

[88] D. X. WEST *et al.*, "Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 123, pp. 49–71, 1993, doi: 10.1016/0010-8545(93)85052-6.

[89] O. PALAMARCIUC, RAMONA DANAC, AUREL PUI , ION CORJA, ROXANA-MARIA AMARANDI, CATALINA IONICA CIOBANU, MIRCEA-ODIN APOSTU, "New M(II) (M¼Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Pd) coordinative compounds with 2- formylpyridine S-methyl-isothiosemicarbazide," *J. Mol. Struct.*, vol. 1207, p. 127747, 2020, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.127747.

[90] V. GRAUR, Y. CHUMAKOV, O. GARBUZ, C. HUREAU, V. TSAPKOV, and A. GULEA, "Synthesis, Structure, and Biologic Activity of Some Copper, Nickel, Cobalt, and Zinc Complexes with 2-Formylpyridine N 4-Allylthiosemicarbazone," *Bioinorg. Chem. Appl.*, vol. 2022, 2022, doi: 10.1155/2022/2705332.

[91] GULEA AURELIAN, "Noi inhibitori de proliferare a celulelor de cancer," *Akademos*, vol. 1, no. 28, pp. 102–107, 2013, [Online]. Available: http://www.akademos.asm.md/files/Noi inhibitori de proliferare a celulelor de cancer.pdf.

[92] S. MATHAN KUMAr *et al.*, "Synthesis, structural analysis and cytotoxic effect of copper(II)-thiosemicarbazone complexes having heterocyclic bases: A selective naked eye sensor for F- and CN-," *Polyhedron*, vol. 85, no. Ii, pp. 830–840, 2015, doi: 10.1016/j.poly.2014.09.044.

[93] R. MANIKANDAN, P. VISWANATHAMURTHI, K. VELMURUGAN, R. NANDHAKUMAR, T. HASHIMOTO, and A. ENDO, "Synthesis, characterization and

crystal structure of cobalt(III) complexes containing 2-acetylpyridine thiosemicarbazones: DNA/protein interaction, radical scavenging and cytotoxic activities," *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 130, pp. 205–216, 2014, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.11.008.

[94] M. R. BERMEJO *et al.*, "New neutral metal complexes from the 4-N-phenylthiosemicarbazone-2- pyridinecarboxaldehyde ligand -113Cd and207Pb NMR studies," *Zeitschrift fur Anorg. und Allg. Chemie*, vol. 633, no. 11–12, pp. 1911–1918, 2007, doi: 10.1002/zaac.200700274.

[95] J. QI *et al.*, "Synthesis, antiproliferative activity and mechanism of gallium(III)-thiosemicarbazone complexes as potential anti-breast cancer agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 154, no. Iii, pp. 91–100, 2018, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.05.016.

[96] ISTRATI Dorin; GULEA Aurelian; ŢAPCOV Victor; ZARICIUC Elena; COTOVAIA Aliona., "Cloro-{N-(3,4-dimetilfenil)-2-[1-(2-hidroxifenil)etiliden]hidrazincarbotioamido}nichel, care manifest ă activitate antimicrobiană faţă de bacteriile din speciile Klebsiella pneumoniae şi Pseudomonas aeruginosa," Brevet de inventie 4462 (13) B1, Numar depozit a 2016 0021, Data depozit 2016.02.29, C07F 15/04 (2006.01) C07C 337/08 (2006.01) A61K 31/30 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01), Publicat 31.01.2017. In: BOPI. 2017 nr.1, pp. 28–29, 2017.

[97] V. F. S. PAPE *et al.*, "Design, synthesis and biological evaluation of thiosemicarbazones, hydrazinobenzothiazoles and arylhydrazones as anticancer agents with a potential to overcome multidrug resistance," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 117, pp. 335–354, 2016, doi: 10.1016/j.ejmech.2016.03.078.

[98] I. C. MENDES, J. P. MOREIRA, N. L. SPEZIALI, A. S. MANGRICH, J. A. TAKAHASHI, and H. BERALDO, "N(4)-tolyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazones and their copper(II) complexes with significant antifungal activity. Crystal structure of N(4)-para-tolyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazone," *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 17, no. 8, pp. 1571–1577, 2006, doi: 10.1590/S0103-50532006000800013.

[99] J. D. CONNER *et al.*, "Cu(II) Benzoylpyridine Thiosemicarbazone Complexes: Inhibition of Human Topoisomerase II<i>α</i> and Activity against Breast Cancer Cells," *Open J. Inorg. Chem.*, vol. 06, no. 02, pp. 146–154, 2016, doi: 10.4236/ojic.2016.62010.

[100] A. A. ALY, E. M. ABDALLAH, S. A. AHMED, M. M. RABEE, and S. BRÄSE, "Transition Metal Complexes of Thiosemicarbazides, Thiocarbohydrazides, and Their Corresponding Carbazones with Cu(I), Cu(II), Co(II), Ni(II), Pd(II), and Ag(I)—A Review," *Molecules*, vol. 28, no. 4, pp. 1–39, 2023, doi: 10.3390/molecules28041808.

[101] F. CORTEZON-TAMARIT *et al.*, "Structural and Functional Diversity in Rigid Thiosemicarbazones with Extended Aromatic Frameworks: Microwave-Assisted Synthesis and Structural Investigations," vol. 12, p. 50, 2023, doi: 10.1021/acsomega.2c08157.

[102] P. K. MANIYAMPARA, L. K. SURESH, D. K. JAYAKUMAR, D. E. MANOJ, and M. R. P. KURUP, "Novel Co(Ii/Iii) Complexes of Pyridine-Based Nns Donor Thiosemicarbazones: Synthesis, X-Ray Characterization, Dft Calculations, Hirshfeld Surface Analysis, and Molecular Docking Study," *SSRN Electron. J.*, pp. 1–36, 2022, doi: 10.2139/ssrn.4137380.

[103] E. COLLEEN MOORE and A. C. SARTORELLI, "Inhibition of ribonucleotide reductase by α-(N)-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones," *Pharmacol. Ther.*, vol. 24, no. 3, pp. 439–447, Jan. 1984, doi: 10.1016/0163-7258(84)90013-5.

[104] C. MOLINARO, A. MARTORIATI, L. PELINSKI, and K. CAILLIAU, "Copper complexes as anticancer agents targeting topoisomerases i and ii," *Cancers (Basel).*, vol. 12, no. 10, pp. 1–26, 2020, doi: 10.3390/cancers12102863.

[105] R. GIL-GARCÍA *et al.*, "Selectivity of a thiosemicarbazonatocopper(ii) complex towards duplex RNA. Relevant noncovalent interactions both in solid state and solution," *Dalt. Trans.*, vol. 45, no. 46, pp. 18704–18718, 2016, doi: 10.1039/c6dt02907h.

[106] P. CAI, Y. XIONG, Y. YAO, W. CHEN, and X. DONG, "Synthesis, screening and biological activity of potent thiosemicarbazone compounds as a tyrosinase inhibitor," *New J. Chem.*, vol. 43, no. 35, pp. 14102–14111, 2019, doi: 10.1039/c9nj02360g.

[107] A. A. ALY, E. M. ABDALLAH, S. A. AHMED, M. M. RABEE, and E. S. M. N. ABDELHAFEZ, "Metal complexes of thiosemicarbazones derived by 2-quinolones with Cu(I), Cu(II) and Ni(II); Identification by NMR, IR, ESI mass spectra and in silico approach as potential tools against SARS-CoV-2," *J. Mol. Struct.*, vol. 1265, p. 133480, 2022, doi: 10.1016/j.molstruc.2022.133480.

[108] GULEA Aurelian, RUSNAC Roman, **RUSNAC Anna**, ŢAPCOV, Victor."Etil-4-{2-[(piridin-2-ilmetiliden)hidrazinocarbotioil]amino}benzoat monohidrat care manifestă proprietăţi de inhibitor al proliferării celulelor HL- 60 ale leucemiei mieloide umane," MD 4613, 2019.

[109] **A. RUSNAC**, R. RUSNAC, O. GARBUZ, N. BARBĂ, and A. GULEA, "Sinteza și studiul proprietăților antioxidative ale unor noi derivați ai benzoxazolilor," *Stud. Univ. Mold. - Științe R. și ale Nat.*, vol. 1, no. 1, pp. 125–132, 2018.

[110] Roman, RUSNAC; **Anna RUSNAC**; Olga, GARBUZ; Nicanor, BARBĂ; Aurelian, GULEA. "Sinteza unor tiosemicarbazone în baza N-{4-

[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei," *Stud. Univ. Mold. - Științe R. și ale Nat.*, vol. 6, no. 96, pp. 189–194, 2016, [Online]. Available: http://ojs.studiamsu.eu/index.php/real-nature/article/view/634/608.

[111] "PubChem Compound Summary for CID 589806, Ethyl 3-isocyanatobenzoate.," *National Center for Biotechnology Information*, 2023. https://us.vwr.com/store/product/8980057/ethyl-3-isothiocyanatobenzoate-99?fbclid=IwAR1C-2NPDzLKvHupR5uUgO22KySQZqgrOB8HZsIpecGpU5wa7AnJa1qcvHU.

[112] E. P. PAPADOPOULOS, "Friedel-Crafts thioacylation with ethoxycarbonyl isothiocyanate. One-step synthesis of aromatic thioamides," *J. Org. Chem.*, vol. 41, no. 6, pp. 962–965, Mar. 1976, doi: 10.1021/jo00868a013.

[113] J. XU, Y. LIU, and S. HSU, "Hydrogels Based on Schi ff Base Linkages for," *Molecules*, vol. 24, no. 3005, pp. 1–21, 2019.

[114] R. A. VOLKMANN, J. T. DAVIS, and C. N. MELTZ, "Stereochemical control in the addition of isothiocyanatoacetate esters to boron trifluoride activated 3-thiazolines. A novel synthesis of d-biotin," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 105, no. 18, pp. 5946–5948, Sep. 1983, doi: 10.1021/ja00356a055.

[115] J. VALDÉS-MARTÍNEZ, R. A. TOSCANO, D. X. WEST, J. J. I. III, and G. A. BAIN, "Crystal and Molecular Structure of 2-Benzoylpyridine N 4- p - methoxyphenylthiosemicarbazone," vol. 44, no. 1999, pp. 144–147, 2000.

[116] G. F. PAULI, T. GÖDECKE, B. U. JAKI, and D. C. LANKIN, "Quantitative 1H NMR. Development and potential of an analytical method: An update," *J. Nat. Prod.*, vol. 75, no. 4, pp. 834–851, 2012, doi: 10.1021/np200993k.

[117] M. B. ERNO PRETSCH, PHILIPPE BUHLMANN, *Structure Determination of Organic Compounds*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009.

[118] K. NAKAMOTO, "Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Handbook of Vibrational Spectroscopy," *Handb. Vib. Spectrosc.*, pp. 1872–1892, 2006, doi: 10.1002/9780470027325.s4104.

[119] K. NAKAMOTO, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry*, 6th ed. Canada: John Wiley and Sons, Inc., 2009.

[120] НАКАМОТО KAZUO, *ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений*. 1991.

[121] G. M. SHELDRICK, "SHELXS-2018/3: Program for Solution of Crystal Structures.

University of Göttingen, Germany." 2018.

[122] G.M. SHELDRICK, "Acta Cryst A64." p. 339, 2008.

[123] B. Z. PANOSSIAN, J. FERRARI, M. DE ALMEIDA, and D. ZEHBOUR PANOSSIAN, "Plating & Surface Finishing," *Tech. Artic.*, 2004.

[124] S. LICHT *et al.*, "Analysis of ferrate(VI) compounds and super-iron Fe(VI) battery cathodes: FTIR, ICP, titrimetric, XRD, UV/VIS, and electrochemical characterization," *J. Power Sources*, vol. 101, no. 2, pp. 167–176, 2001, doi: 10.1016/S0378-7753(01)00786-8.

[125] A. FATHY, A. B. M. IBRAHIM, S. ABD ELKHALIK, A. VILLINGER, and S. M. ABBAS, "Trivalent Cobalt Complexes with NNS Tridentate Thiosemicarbazones: Preparation, Structural Study and Investigation of Antibacterial Activity and Cytotoxicity against Human Breast Cancer Cells," *Inorganics*, vol. 10, no. 9, pp. 1–14, 2022, doi: 10.3390/inorganics10090145.

[126] E. PAHONŢU *et al.*, "Synthesis, characterization, antimicrobial and antiproliferative activity evaluation of Cu(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) and Pt(II) complexes with isoniazid-derived compound," *Molecules*, vol. 22, no. 4, 2017, doi: 10.3390/molecules22040650.

[127] E. PAHONŢU *et al.*, "Synthesis and characterization of novel Cu(II), Pd(II) and Pt(II) complexes with 8-ethyl-2-hydroxytricyclo(7.3.1.02,7)tridecan-13-one-thiosemicarbazone: Antimicrobial and in Vitro antiproliferative activity," *Molecules*, vol. 21, no. 5, pp. 1–18, 2016, doi: 10.3390/molecules21050674.

[128] S. SHAHANGIAN, K. O. ASH, and D. E. ROLLINS, "An enzymatic method for the analysis of formate in human plasma," *J. Anal. Toxicol.*, vol. 8, no. 6, pp. 273–276, 1984, doi: 10.1093/jat/8.6.273.

[129] K. LINNET, "Effect of protein on determination of total bile acids in serum is minimized by preheating the sample.," *Clin. Chem.*, vol. 29, no. 10, pp. 1871–1872, 1983, doi: 10.1093/clinchem/29.10.1871a.

[130] D. W. DE JONG and W. G. WOODLIEF, "Fluorimetric assay of tobacco leaf dehydrogenases with resazurin," *BBA - Enzymol.*, vol. 484, no. 2, pp. 249–259, 1977, doi: 10.1016/0005-2744(77)90081-X.

[131] S. BARNES and J. G. SPENNEY, "Stoichiometry of the nadh-oxidoreductase reaction for dehydrogenase determinations," *Clin. Chim. Acta*, vol. 107, no. 3, pp. 149–154, 1980, doi: 10.1016/0009-8981(80)90442-8.

[132] H. WINARTASAPUTRA, V. N. MALLET, S. S. KUAN, and G. G. GUILBAULT, "Fluorometric and colorimetric enzymic determination of triglycerides (triacylglycerols) in serum.," *Clin. Chem.*, vol. 26, no. 5, pp. 613–617, 1980, doi: 10.1093/clinchem/26.5.0613.

[133] I. MITRA *et al.*, “Benzimidazole based Pt(II) complexes with better normal cell viability than cisplatin: Synthesis, substitution behavior, cytotoxicity, DNA binding and DFT study,” *RSC Adv.*, vol. 6, no. 80, pp. 76600–76613, 2016, doi: 10.1039/c6ra17788c.

[134] V. PANTEA, V. COBZAC, O. TAGADIUC, V. PALARIE, and V. GUDUMAC, “*In Vitro* Evaluation of the Cytotoxic Potential of Thiosemicarbazide Coordinating Compounds in Hepatocyte Cell Culture,” *Biomedicines*, vol. 11, no. 2, 2023, doi: 10.3390/biomedicines11020366.

[135] GULEA Aurelian; GUDUMAC Valentin; GARBUZ Olga; ŢAPCOV Victor; PAHONŢU Elena-Mihaela, “Utilizarea di(μ-S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1)]cupru(II)} în calitate de antioxidant,” Brevet de invenție 4469 (13) B1,A61K 33/34; A61K 31/30; A61K 31/175; A61K 31/18; A61P 39/06. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit: a 2016 0122. Data depozit: 2016.11.03. Publicat 2017.03.31, BOPI nr. 3/2017.

[136] A. GULEA, I. TODERAS, O. GARBUZ, I. ULCHINA, V. GRAUR, and N. RAILEAN, “Biological Evaluation of a Series of Amine-Containing Mixed-Ligand Copper(II) Coordination Compounds with 2-(2-hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide,” *Microsc. Microanal.*, vol. 28, no. 5, pp. 1696–1702, 2022, doi: 10.1017/S1431927622000733.

[137] J. M. YUN, M. H. KWEON, H. KWON, J. K. HWANG, and H. MUKHTAR, “Induction of apoptosis and cell cycle arrest by a chalcone panduratin A isolated from Kaempferia pandurata in androgen-independent human prostate cancer cells PC3 and DU145,” *Carcinogenesis*, vol. 27, no. 7, pp. 1454–1464, 2006, doi: 10.1093/carcin/bgi348.

[138] B. T. KIM, K. J. O, J. C. CHUN, and K. J. HWANG, “Synthesis of dihydroxylated chalcone derivatives with diverse substitution patterns and their radical scavenging ability toward DPPH free radicals,” *Bull. Korean Chem. Soc.*, vol. 29, no. 6, pp. 1125–1130, 2008, doi: 10.5012/bkcs.2008.29.6.1125.

[139] Greta BĂLAN; Olga SOFRONIE; Irina-Felicia RUSU; Livia ȚAPU; Olga BURDUNIUC, “Mecanisme de rezistență la antimicrobiene caracteristice bacililor gram-negativi de importanță clinică,” *Akademos*, vol. 4, pp. 34–42, 2022, doi: 10.52673/18570461.22.4-67.04.

[140] E. PAHONȚU *et al.*, “Synthesis, characterization, molecular docking studies and in vitro screening of new metal complexes with Schiff base as antimicrobial and antiproliferative agents,” *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 33, no. 11, pp. 1–17, 2019, doi: 10.1002/aoc.5185.

[141] Maria ANTON; Olga BURDUNIUC; Nadejda NERONOVA; Greta BALAN,

"Antimicrobial Resistance Analysis of Clinical Escherichia coli," in *One Health and Risk Management*, 2023, vol. 2, no. S, p. 49, [Online]. Available: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/183292.

[142] H. KARACA GENÇER *et al.*, "New Benzimidazole-1,2,4-Triazole Hybrid Compounds: Synthesis, Anticandidal Activity and Cytotoxicity Evaluation," *Molecules*, vol. 22, no. 4, p. 507, Mar. 2017, doi: 10.3390/molecules22040507.

[143] R. Re, N. PELLEGRINI, A. PROTEGGENTE, A. PANNALA, M. YANG, and C. RICE-EVANS, "Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 26, no. 9–10, pp. 1231–1237, May 1999, doi: 10.1016/S0891-5849(98)00315-3.

[144] N. J. MILLER and C. A. RICE-EVANS, "Spectrophotometric determination of antioxidant activity," *Redox Rep.*, vol. 2, no. 3, pp. 161–171, Jun. 1996, doi: 10.1080/13510002.1996.11747044.

[145] N. LIANG and D. D. KITTS, "Antioxidant property of coffee components: Assessment of methods that define mechanism of action," *Molecules*, vol. 19, no. 11, pp. 19180–19208, 2014, doi: 10.3390/molecules191119180.

[146] L. YANG, H. LIU, D. XIA, and S. WANG, "Antioxidant properties of camphene-based thiosemicarbazones: Experimental and theoretical evaluation," *Molecules*, vol. 25, no. 5, 2020, doi: 10.3390/molecules25051192.

[147] S. SLOAN-DENNISON, N. C. SHAND, D. GRAHAM, and K. FAULDS, "Resonance Raman detection of antioxidants using an iron oxide nanoparticle catalysed decolourisation assay," *Analyst*, vol. 142, no. 24, pp. 4715–4720, 2017, doi: 10.1039/c7an01151b.

[148] C. N. R. RAO and R. VENKATARAGHAVAN, "The C=S stretching frequency and the '-N-C=S bands' in the infrared," *Spectrochim. Acta*, vol. 18, no. 4, pp. 541–547, Apr. 1962, doi: 10.1016/S0371-1951(62)80164-7.

[149] D. M. WILES, B. A. GINGRAS, and T. SUPRUNCHUK, "The C=S stretching vibration in the infrared spectra of some thiosemicarbazones," *Can. J. Chem.*, vol. 45, no. 5, pp. 469–473, 1967, doi: 10.1139/v67-081.

[150] V. GRAUR *et al.*, "Novel Antioxidants Based on Selected 3d Metal Coordination Compounds with 2-Hydroxybenzaldehyde 4,S-Diallylisothiosemicarbazone," *Acta Chim. Slov.*, vol. 70, no. 1, pp. 122–130, 2023, doi: 10.17344/acsi.2022.7885.

[151] K. OHUI *et al.*, "New Water-Soluble Copper(II) Complexes with Morpholine-Thiosemicarbazone Hybrids: Insights into the Anticancer and Antibacterial Mode of Action," *J. Med. Chem.*, vol. 62, no. 2, pp. 512–530, Jan. 2019, doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01031.

[152] A. KOCHEM, “Synthèse et caractérisation de complexes de coordination contenant des ligands redox-actifs,” 2013.

[153] V. M. LEOVAC, S. B. NOVAKOVIĆ, G. A. BOGDANOVIĆ, M. D. JOKSOVIĆ, K. MÉSZÁROS SZÉCSÉNYI, and V. I. ČEŠLJEVIĆ, “Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands. Part LVI: Nickel(II) complex with 1,3-diphenylpyrazole-4-carboxaldehyde thiosemicarbazone and unusually deformed coordination geometry,” *Polyhedron*, vol. 26, no. 14, pp. 3783–3792, 2007, doi: 10.1016/j.poly.2007.04.012.

[154] B. ROGALEWICZ *et al.*, “Antitumor Activity and Physicochemical Properties of New Thiosemicarbazide Derivative and Its Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II) Complexes,” *Molecules*, vol. 27, no. 9, p. 2703, Apr. 2022, doi: 10.3390/MOLECULES27092703.

[155] D. X. WEST, J. J. I. III, N. M. KOZUB, G. A. BAIN, and A. E. LIBERTA, “Copper(II) complexes of 2-formyl-, 2-acetyl- and 2-benzoyl- pyridine N(4)-phenyl-, N(4)-o-methoxyphenyl-, N(4)-p-methoxy- phenyl- and N(4)-p-nitrophenylthiosemicarbazones,” *Transit. Met. Chem.*, vol. 21, pp. 213–218, 1996.

[156] M. A. BHAT *et al.*, “Synthesis and anti-Candidal activity of N-(4-aryl/cyclohexyl)-2-(pyridine- 4-yl carbonyl) hydrazinecarbothioamide,” *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 24, no. 5, pp. 1299–1302, 2014, doi: 10.1016/j.bmcl.2014.01.060.

[157] M. C. LIU, T. S. LIN, J. G. CORY, A. H. CORY, and A. C. SARTORELLI, “Synthesis and biological activity of 3- and 5-amino derivatives of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone,” *J. Med. Chem.*, vol. 39, no. 13, pp. 2586–2593, 1996, doi: 10.1021/jm9600454.

[158] E. PAHONȚU *et al.*, “Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Antiproliferative Activity Evaluation of Cu(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) and Pt(II) Complexes with Isoniazid-Derived Compound,” *Molecules*, vol. 22, no. 4, p. 650, Apr. 2017, doi: 10.3390/molecules22040650.

[159] C. M. REIS DOS, D. S. PEREIRA, R. DE OLIVEIRA PAIVA, L. F. KNEIPP, and A. ECHEVARRIA, “Microwave-assisted synthesis of new N 1,NN 4- substituted thiosemicarbazones,” *Molecules*, vol. 16, no. 12, pp. 10668–10684, 2011, doi: 10.3390/molecules161210668.

[160] Y. M. CHUMAKOV *et al.*, “Crystal structures of copper(II) chloride, copper(II) bromide, and copper(II) nitrate complexes with pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone,” *Crystallogr. Reports*, vol. 53, no. 5, pp. 786–792, 2008, doi: 10.1134/S1063774508050106.

[161] A. P. GULEA, K. S. LOZAN-TYRSHU, V. I. TSAPKOV, I. D. KORZHA, and V. F. RUDIK, “Coordination compounds of copper with 2-formylpyridine 4-(dimethylphenyl)

thiosemicarbazones," *Russ. J. Gen. Chem.*, vol. 82, no. 11, pp. 1869–1872, 2012, doi: 10.1134/S1070363212110242.

[162] A. FUIOR *et al.*, "Synthesis, Structures, and Solution Studies of a New Class of $[Mo_2O_2S_2]$-Based Thiosemicarbazone Coordination Complexes," *ACS Omega*, vol. 7, no. 19, pp. 16547–16560, doi: 10.1021/acsomega.2c00705.

[163] B. SHAKYA, N. SHAHI, F. AHMAD, P. N. YADAV, and Y. R. POKHAREL, "2-Pyridineformamide N(4)-ring incorporated thiosemicarbazones inhibit MCF-7 cells by inhibiting JNK pathway," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 29, no. 13, pp. 1677–1681, 2019, doi: 10.1016/j.bmcl.2019.04.031.

[164] P. F. RAPHEAL, E. MANOJ, and M. R. PRATHAPACHANDRA KURUP, "Copper(II) complexes of N(4)-substituted thiosemicarbazones derived from pyridine-2-carbaldehyde: Crystal structure of a binuclear complex," *Polyhedron*, vol. 26, no. 4, pp. 818–828, 2007, doi: 10.1016/j.poly.2006.09.091.

ANEXE

Anexa 1

Spectrele ^{1}H, ^{13}C, DEPT-135 RMN pentru precursori și tiosemicarbazone HL^{1}-HL^{15}

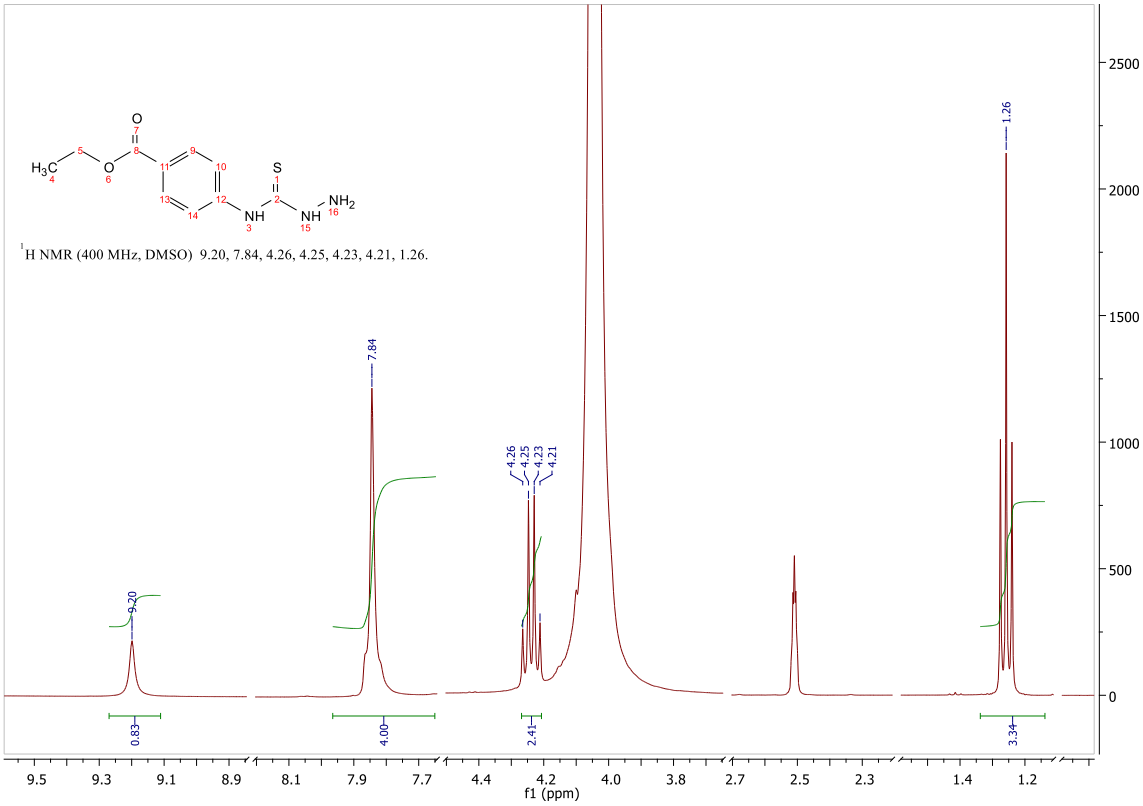


Figura A1.1. Spectrul ^{1}H RMN al 4-(hidrazincarbotioamido)benzoatului de etil, solvent *DMSO-d₆*

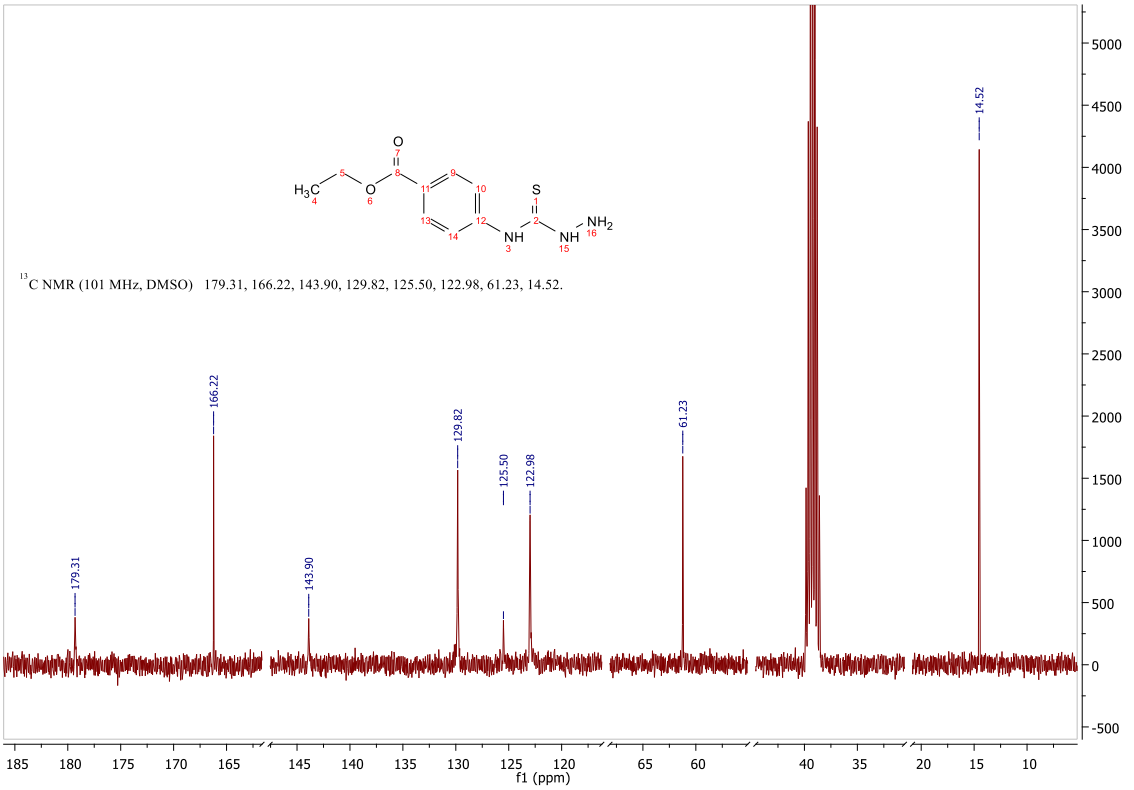


Figura A1.2. Spectrul ^{13}C RMN al 4-(hidrazincarbotioamido)benzoatul de etil, solvent *DMSO-d₆*

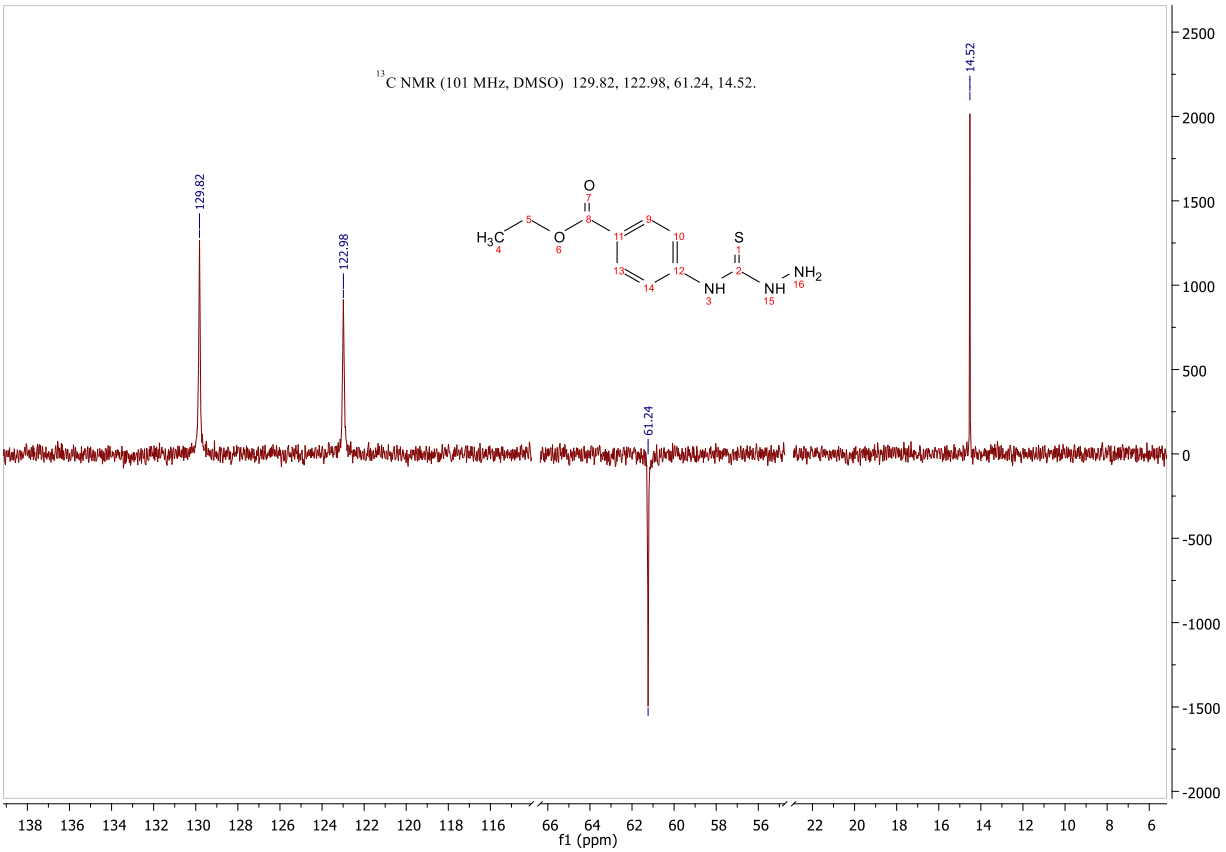


Figura A1.3. Spectrul ^{13}C (DEPT-135) al 4-(hidrazincarbotioamido)benzoatului de etil, solvent *DMSO-d₆*

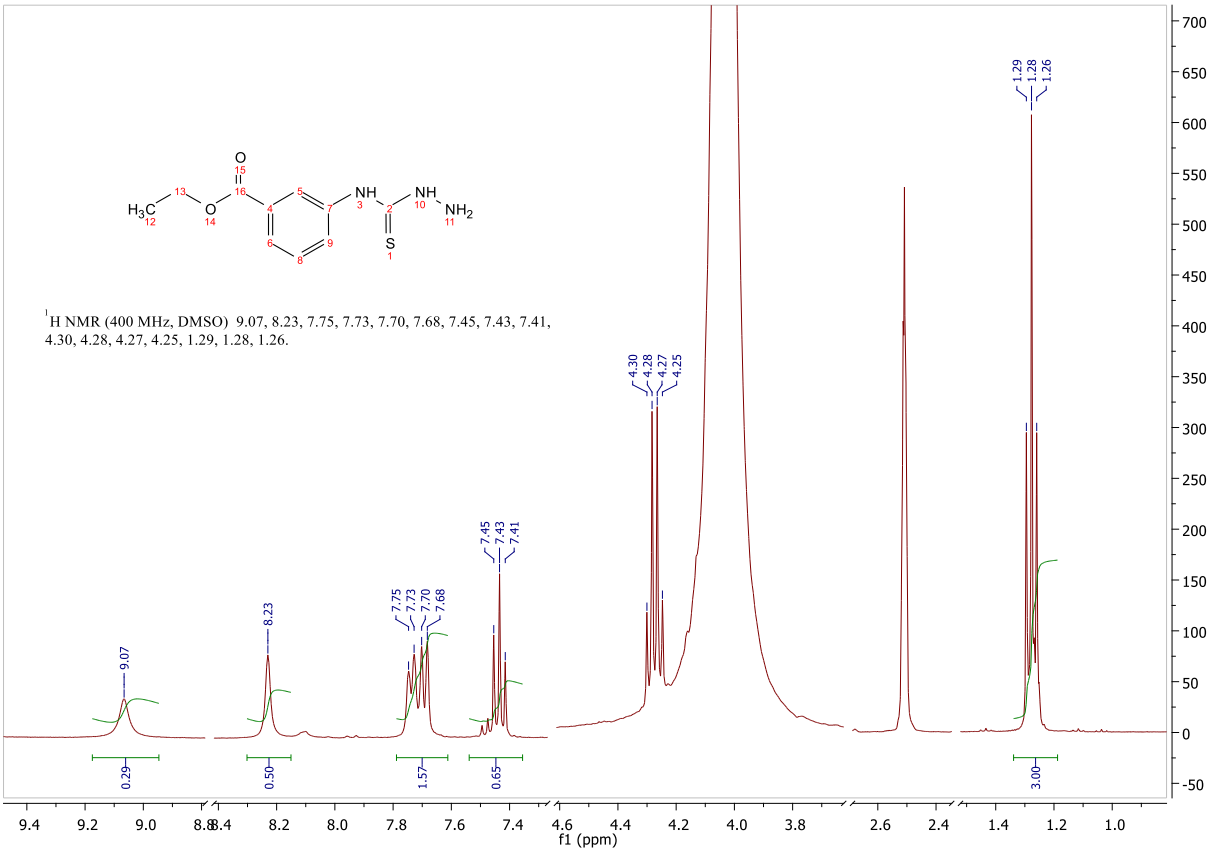


Figura A1.4. Spectrul ^{1}H RMN al 3-(hidrazincarbotioamido)benzoatului de etil, solvent *DMSO-d₆*

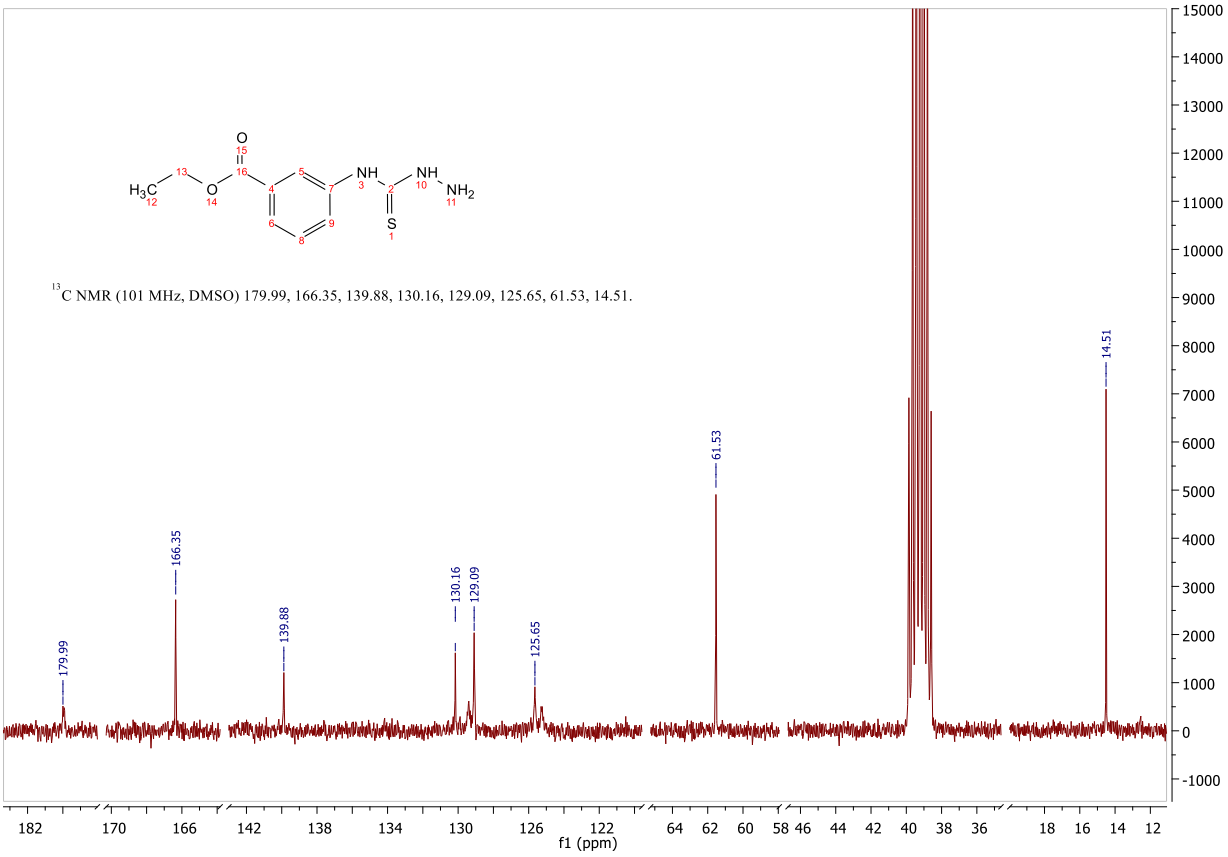


Figura A1.5. Spectrul ^{13}C RMN al 3-(hidrazincarbotioamido)benzoatului de etil, solvent *DMSO-d$_6$*

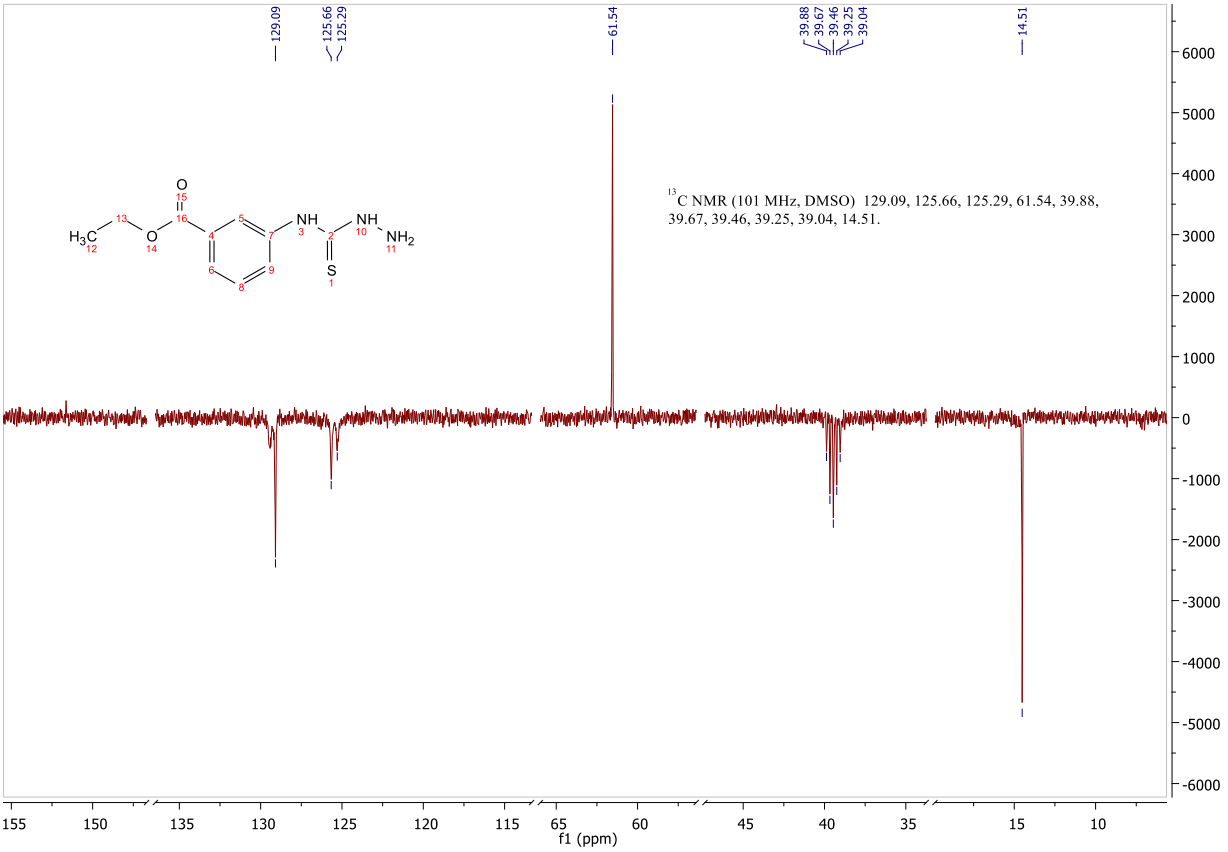


Figura A1.6. Spectrul ^{13}C (DEPT-135) al 3-(hidrazincarbotioamido)benzoatului de etil, solvent *DMSO-d$_6$*

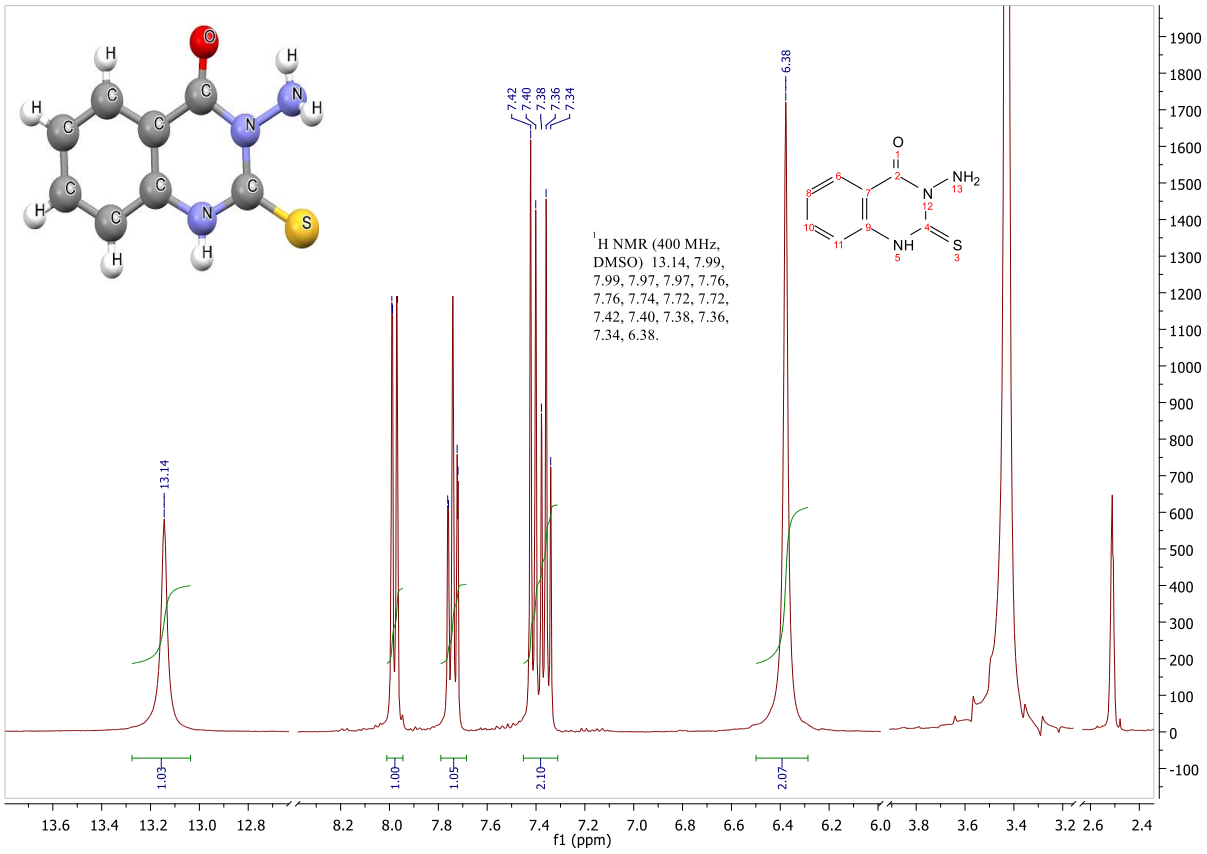


Figura A1.7. Spectrul ^{1}H RMN al 3-amino-2-sulfaniliden-2,3-dihidrochinazolin-4(1*H*)-onă, solvent *DMSO-d*$_6$

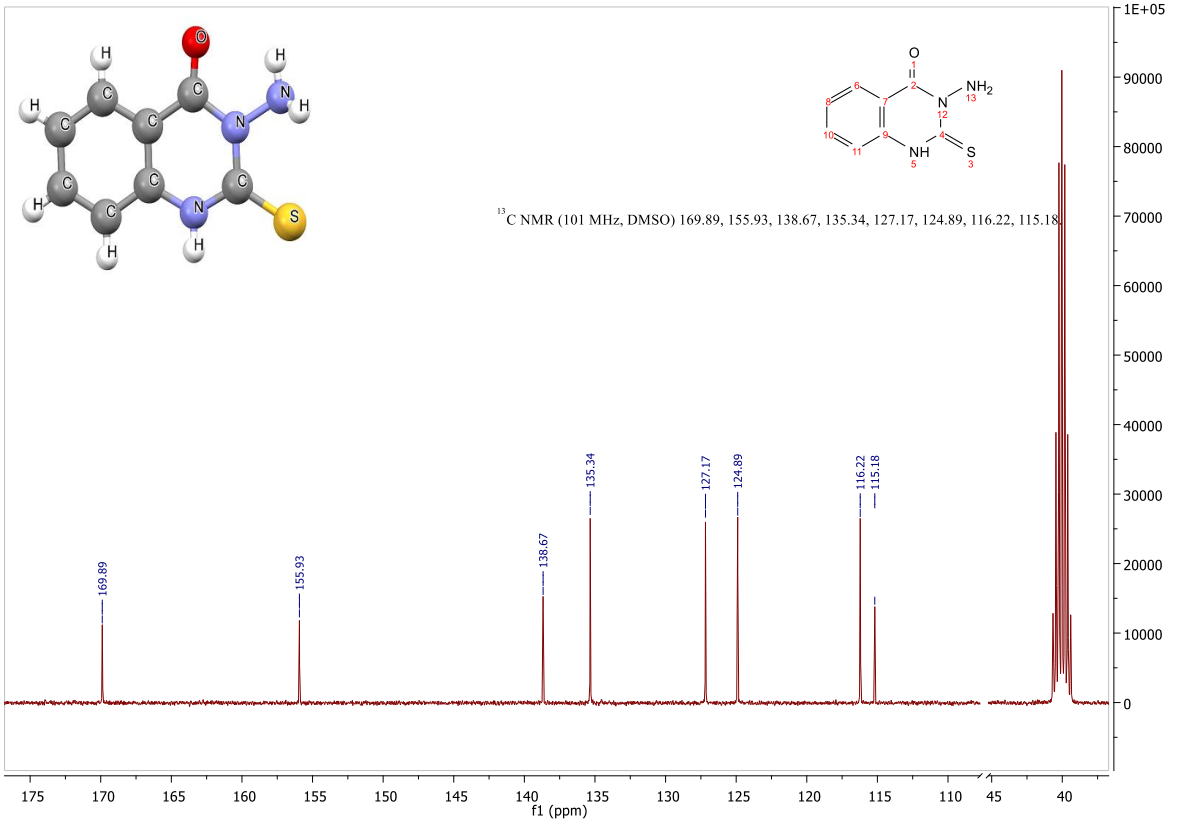


Figura A1.8. Spectrul ^{13}C RMN al 3-amino-2-sulfaniliden-2,3-dihidrochinazolin-4(1*H*)-onă, solvent *DMSO-d*$_6$

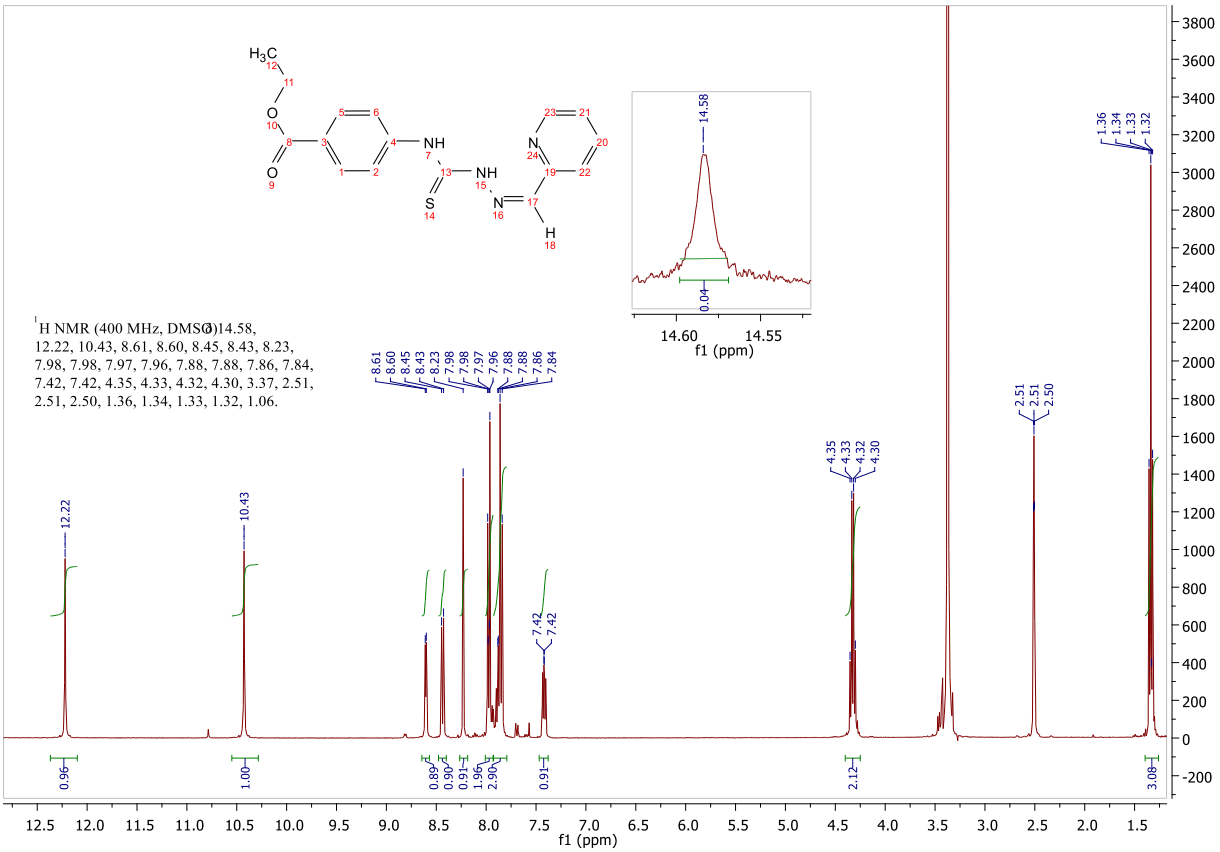


Figura A1.9. Spectrul ^{1}H RMN al 4-({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{1})

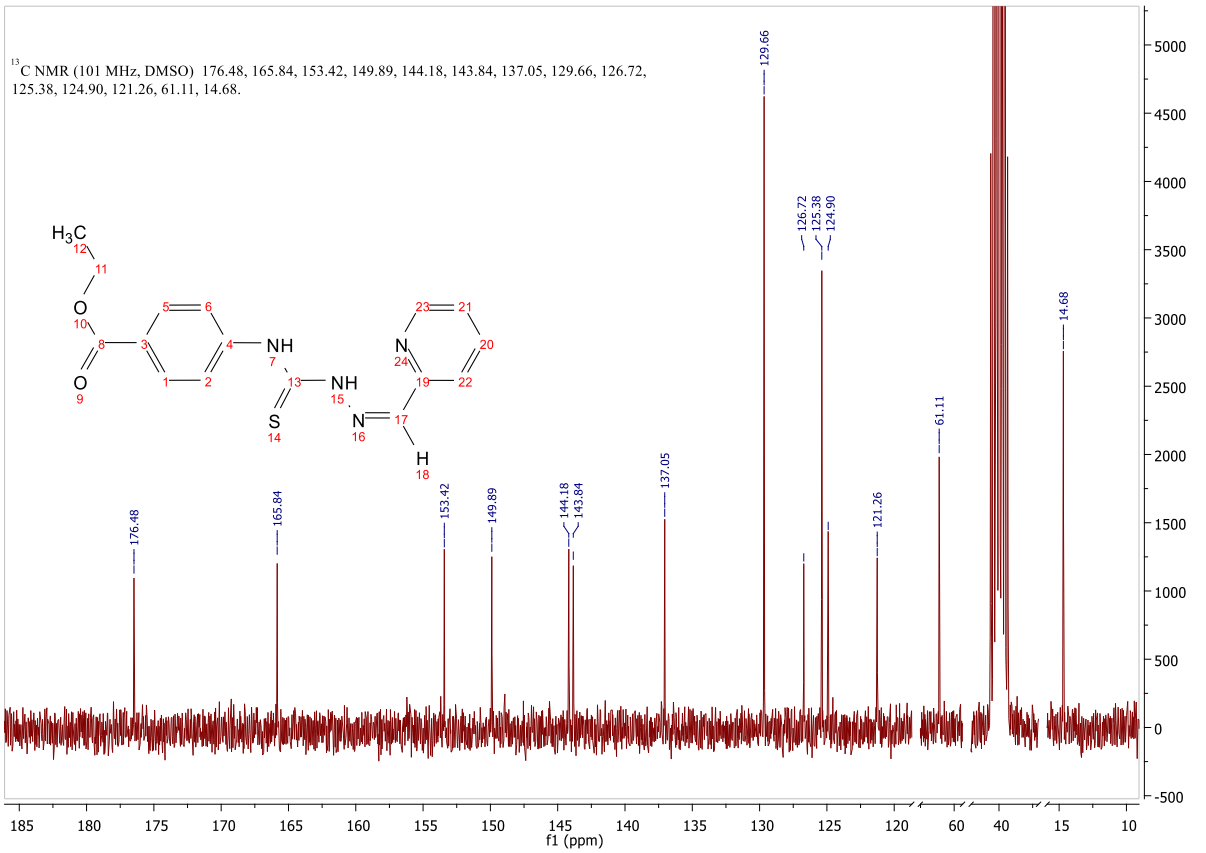


Figura A1.10. Spectrul ^{13}C RMN al 4-({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{1})

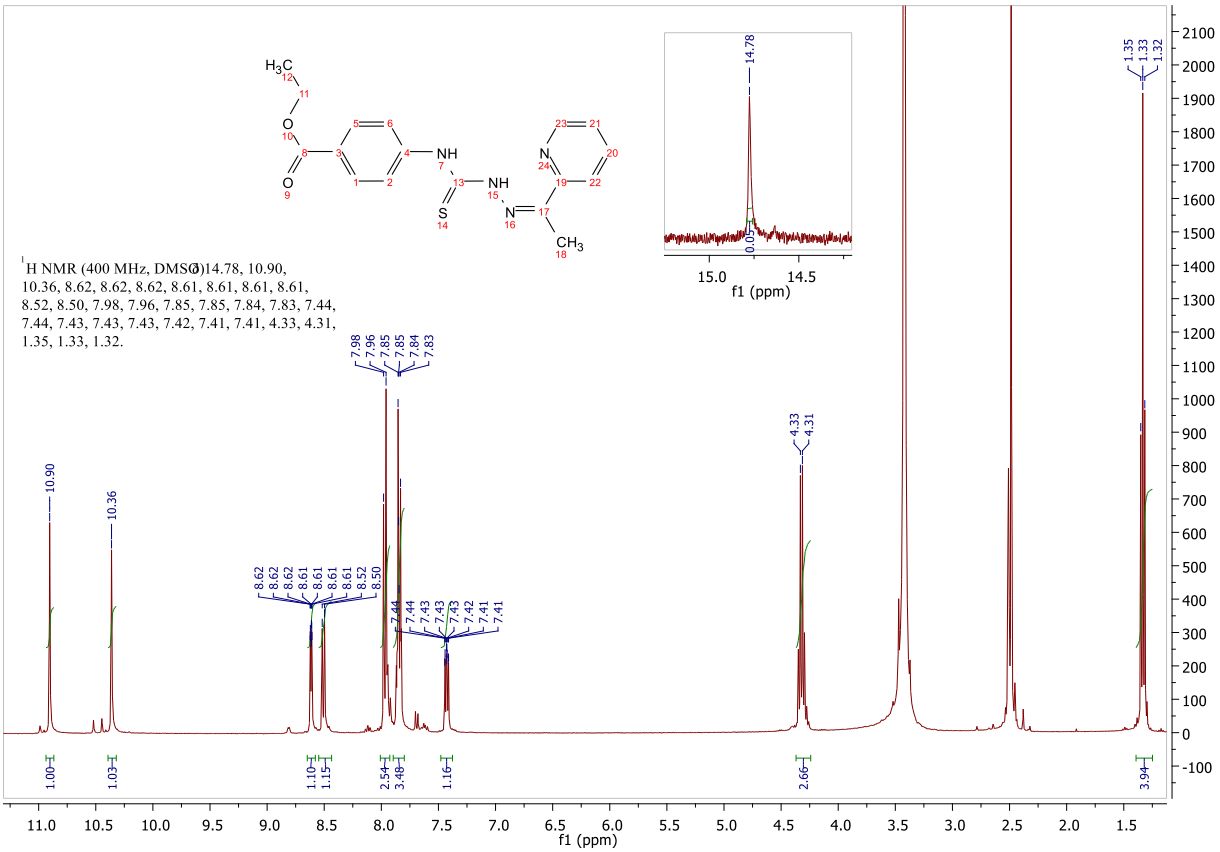


Figura A1.11. Spectrul ^{1}H RMN al 4-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^2)

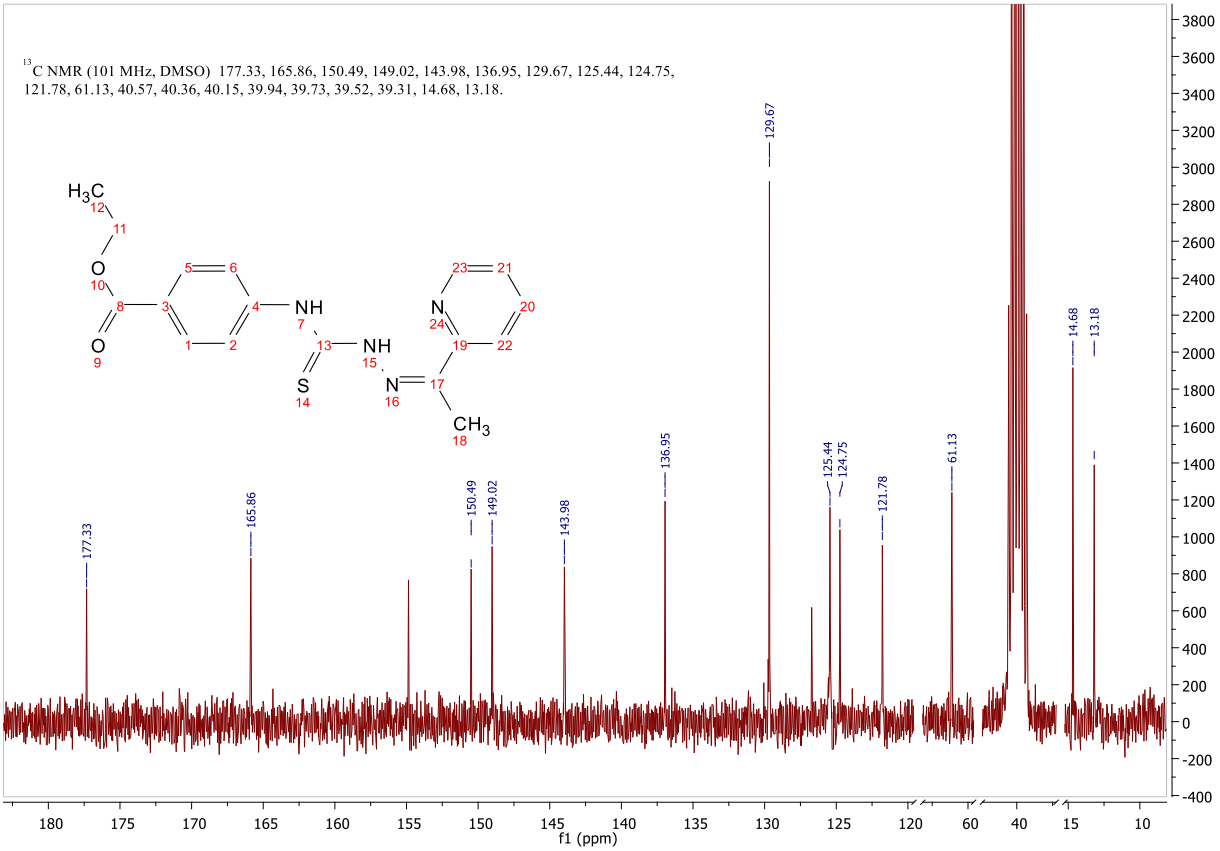


Figura A1.12. Spectrul ^{13}C RMN al 4-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^2)

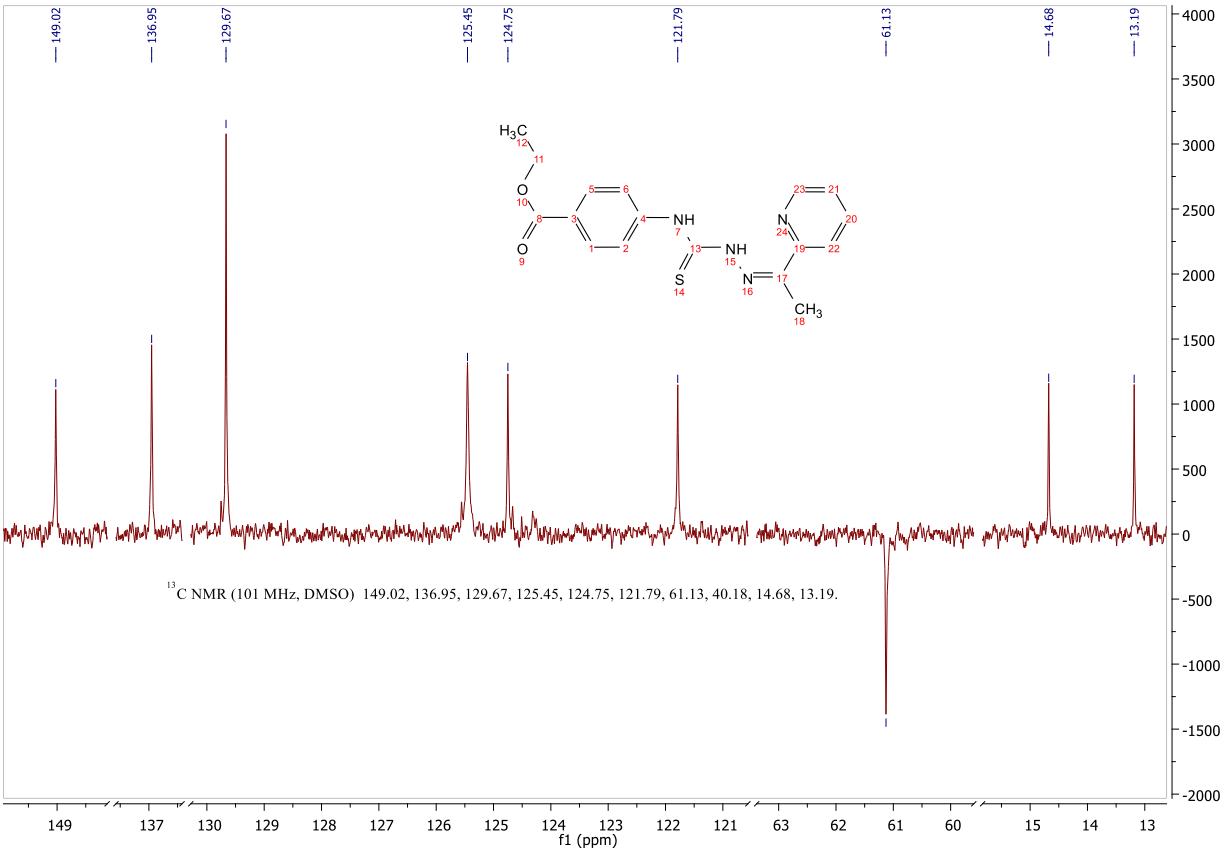


Figura A1.13. Espectrul ^{13}C (DEPT-135) al 4-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^2)

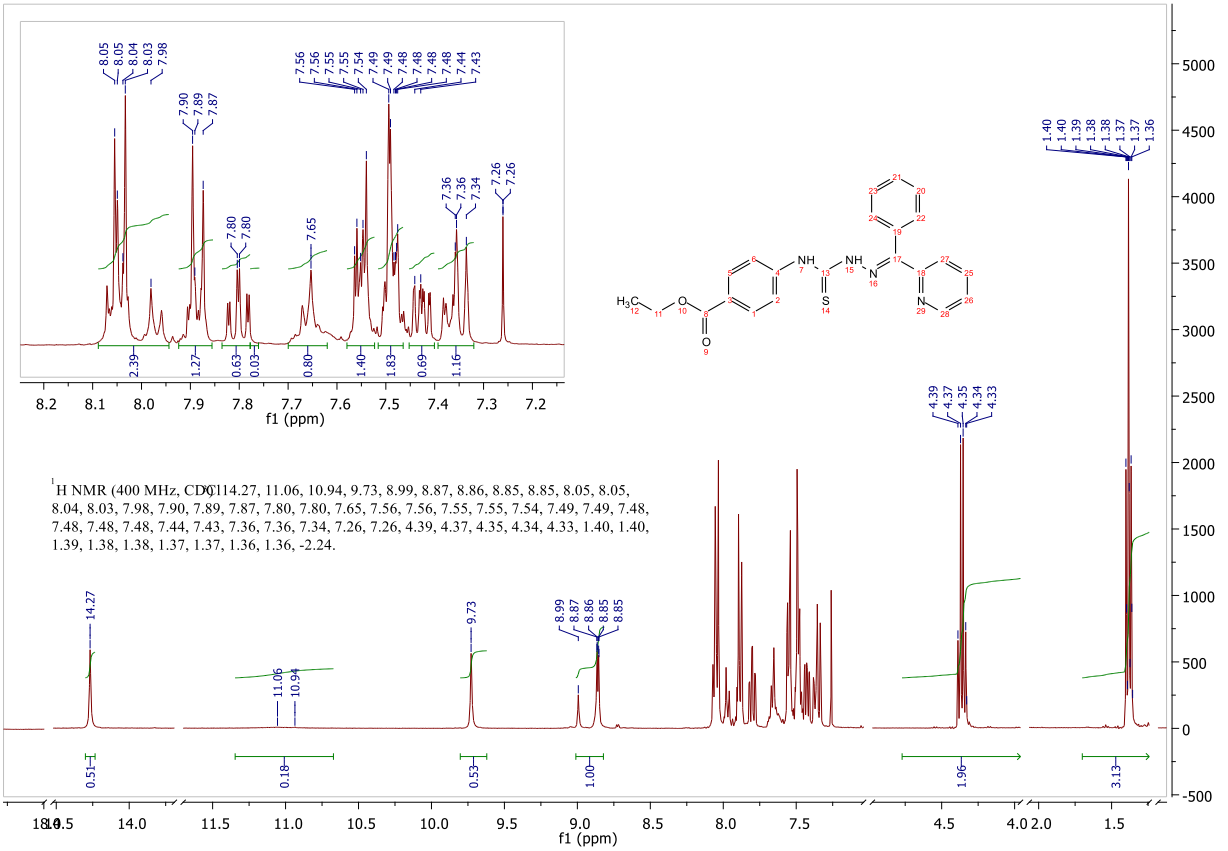


Figura A1.14. Spectrul ^{1}H RMN al 4-({2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^3)

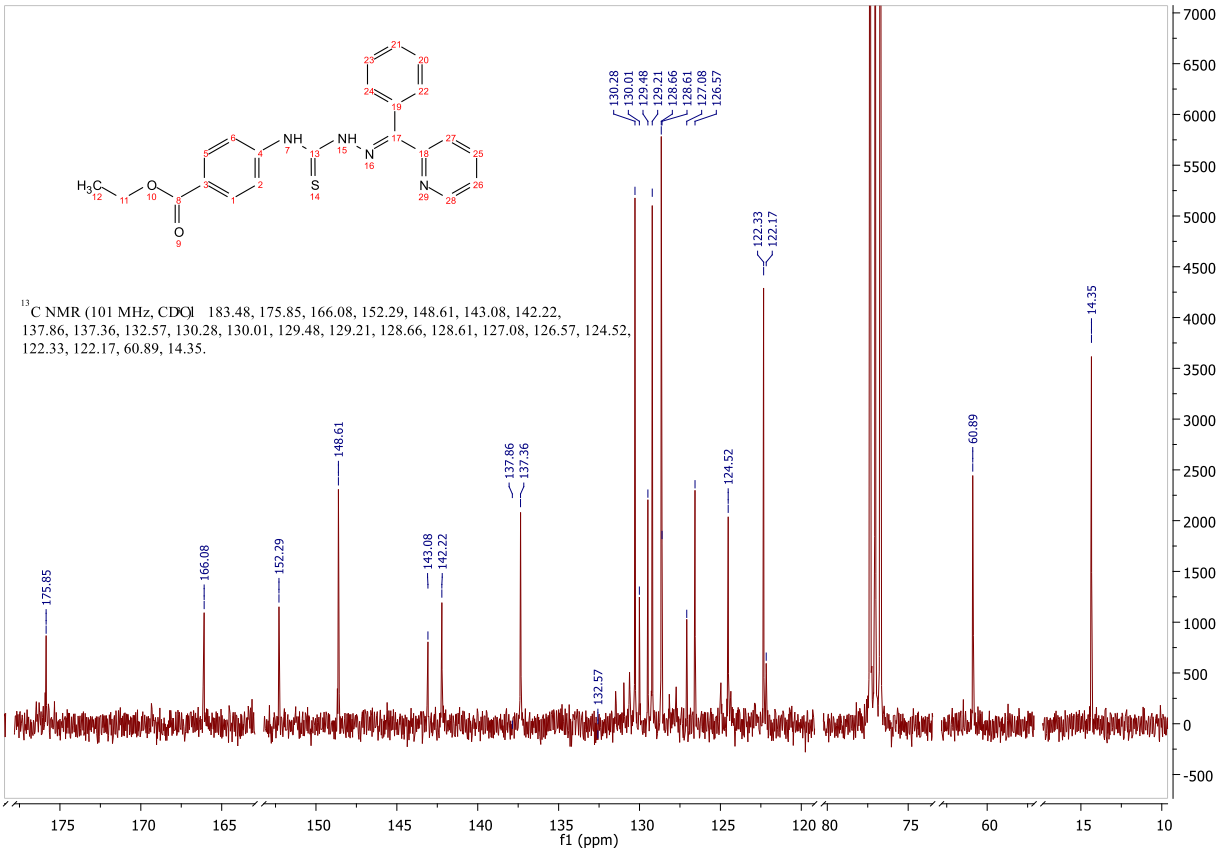


Figura A1.15. Espectrul ^{13}C RMN al 4-({2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^3)

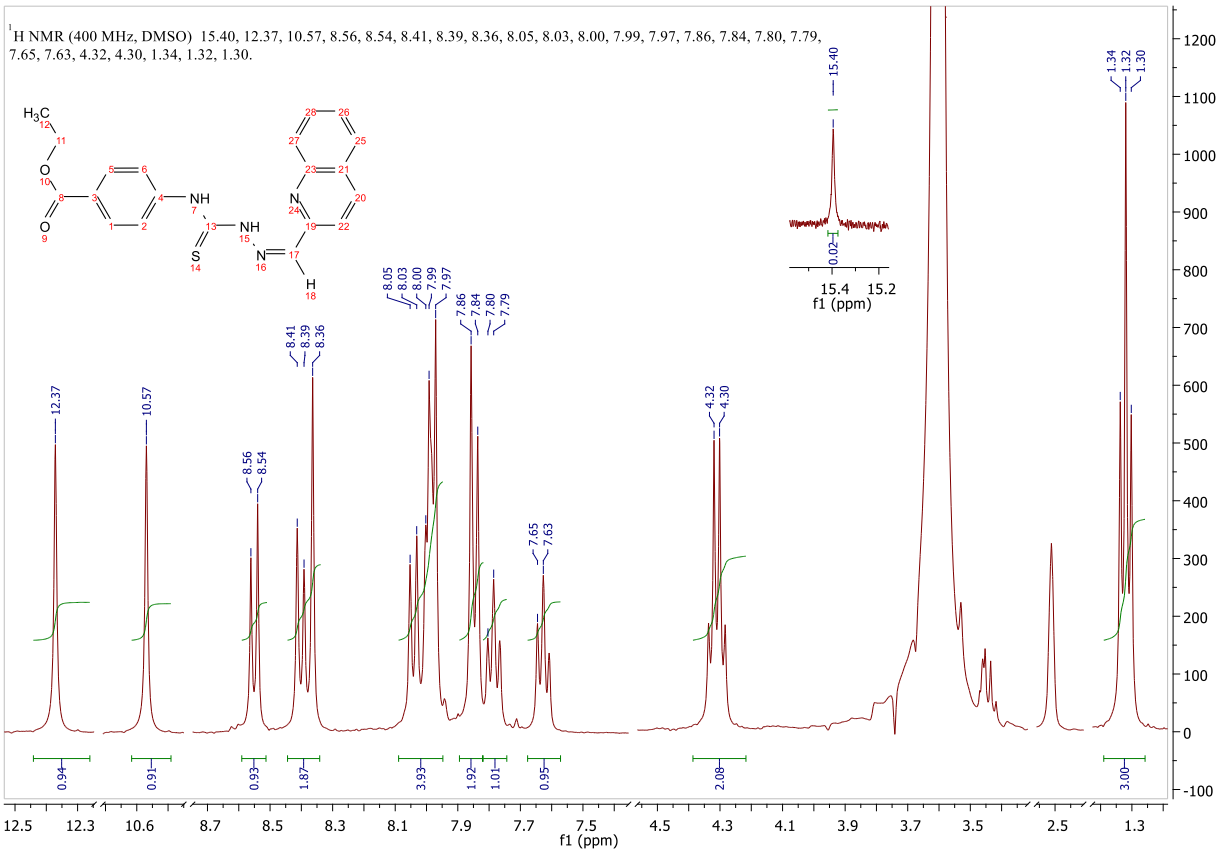


Figura A1.16. Spectrul ^{1}H RMN al 4-({2-[(chinolin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^4)

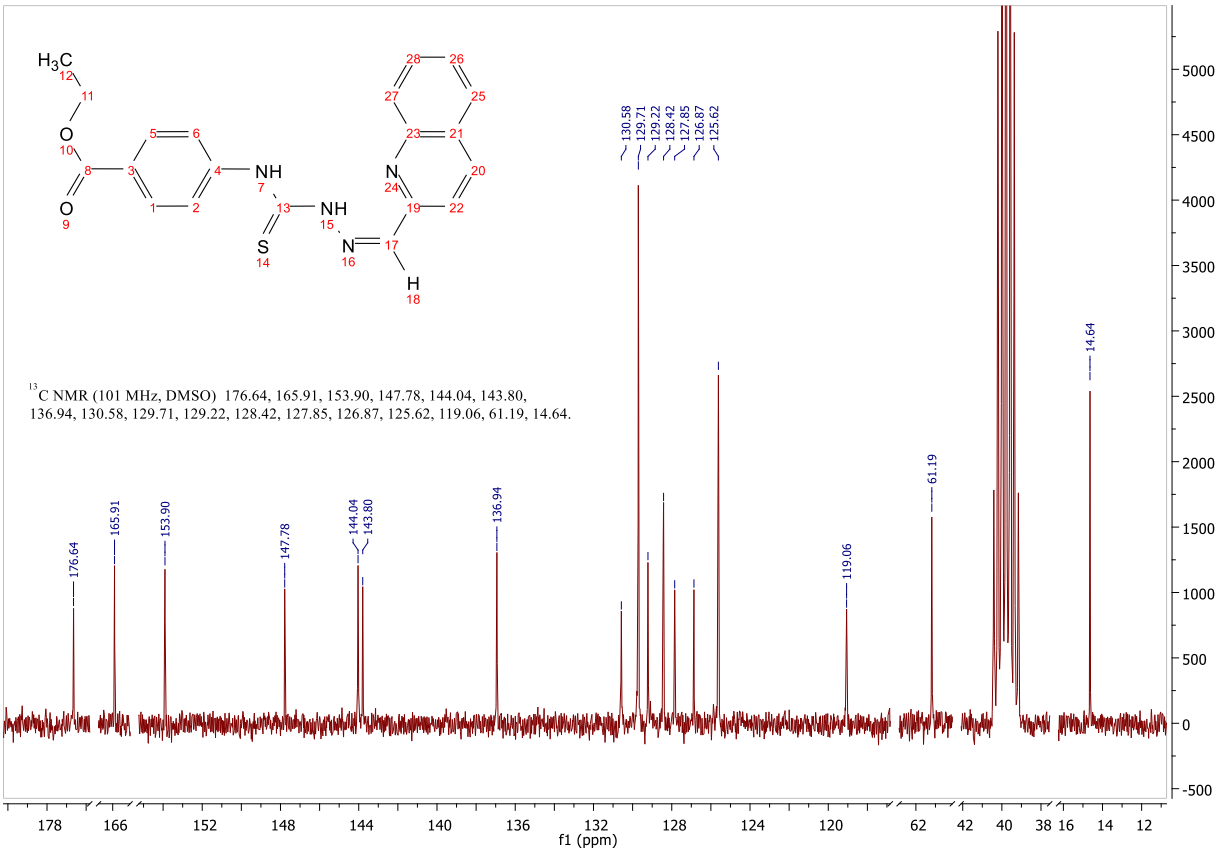


Figura A1.17. Spectrul ^{13}C RMN al 4-({2-[(chinolin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^4)

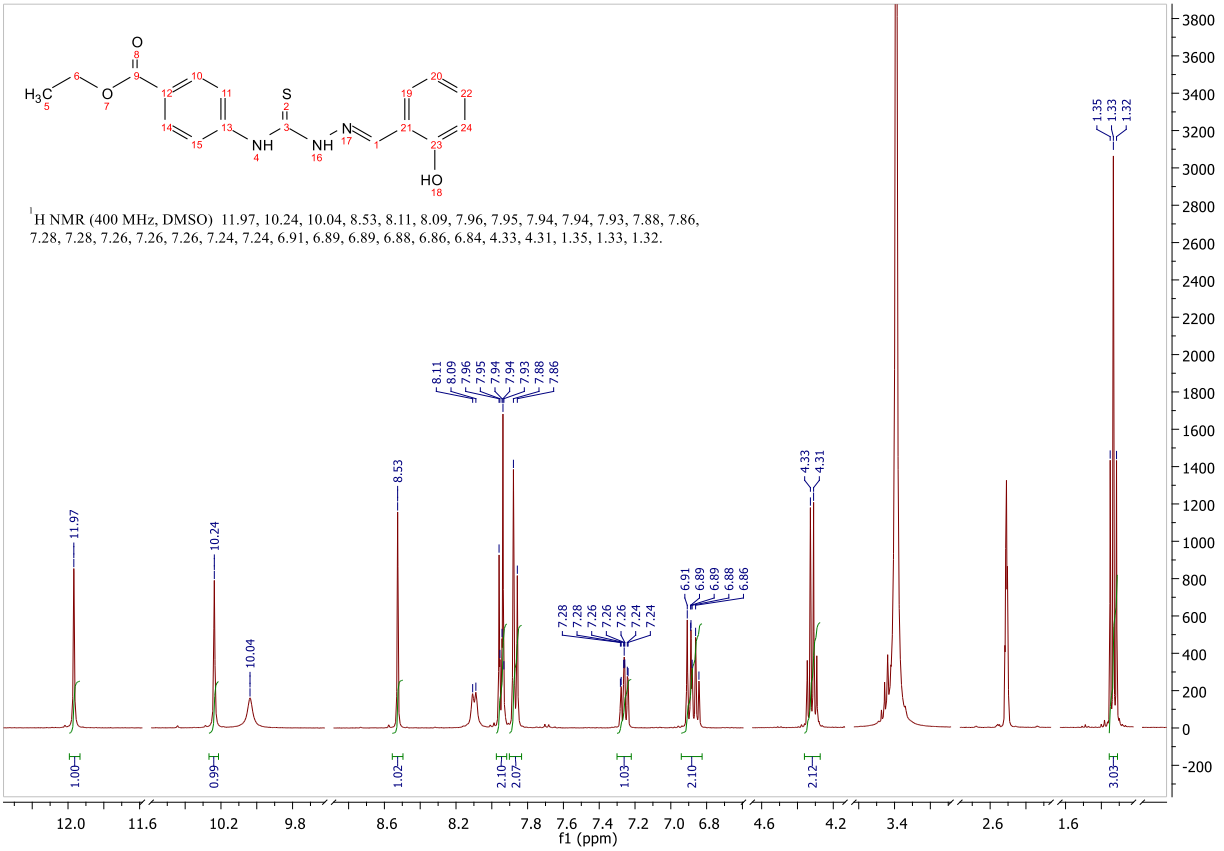


Figura A1.18 Spectrul ^{1}H RMN al 4-({2-[(2-hidroxifenil)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (H_2L^5)

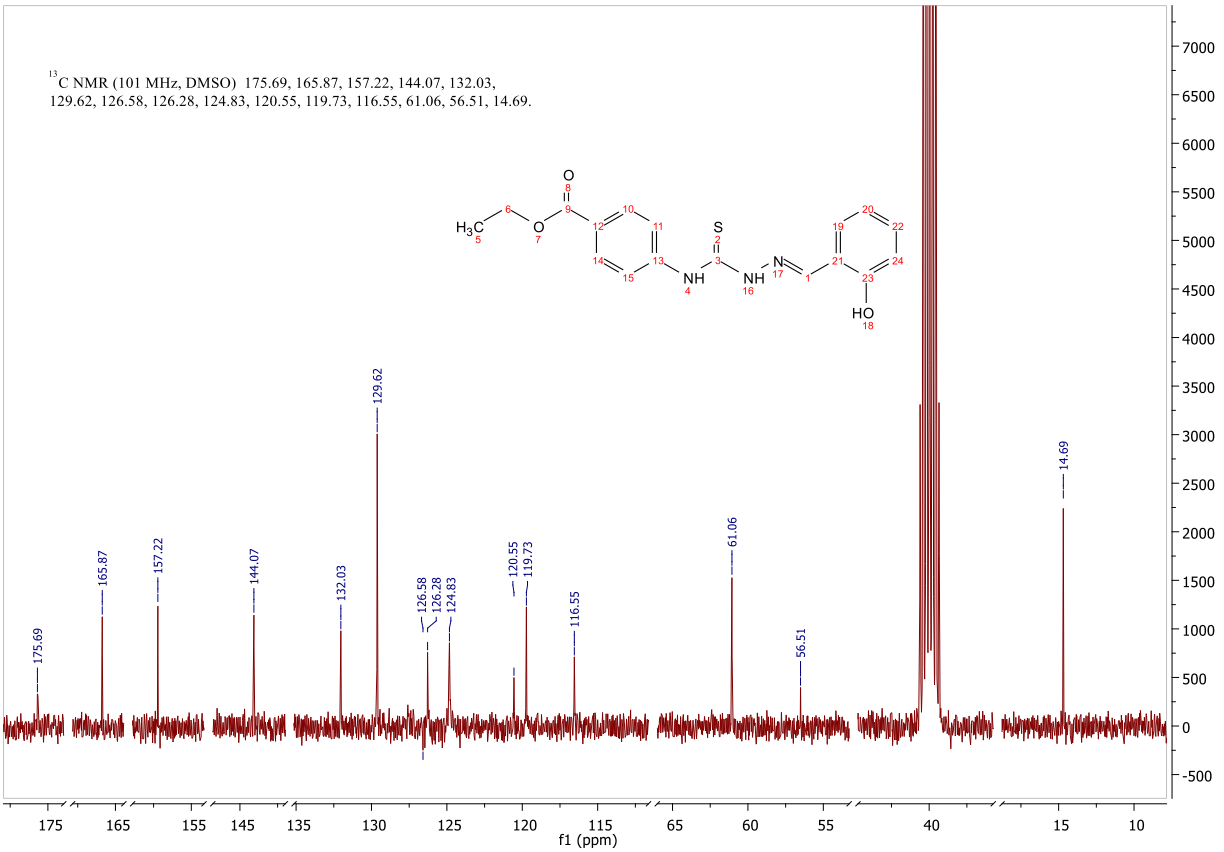


Figura A1.19. Spectrul ^{13}C RMN al 4-({2-[(2-hidroxifenil)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (H_2L^5)

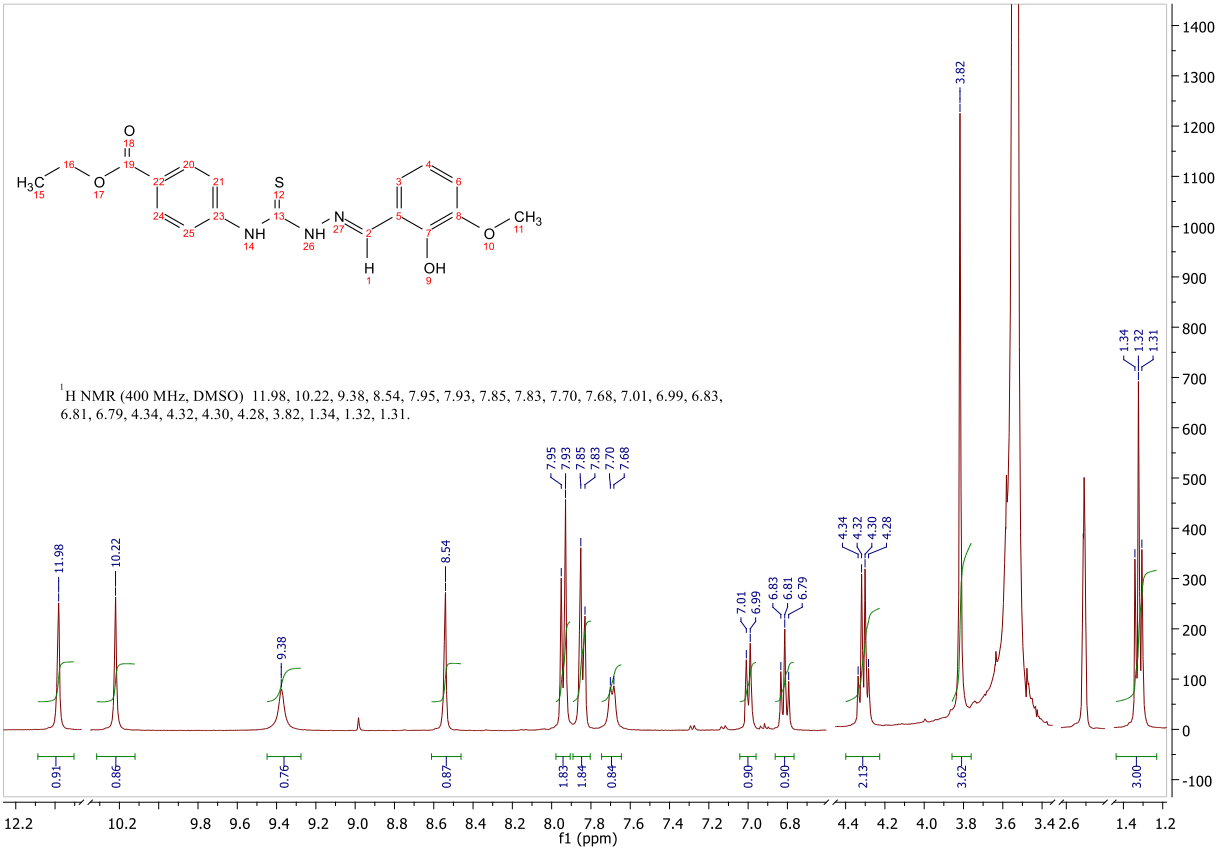


Figura A1.20. Spectrul ^{1}H RMN al 4-({2-[(2-hidroxi-3-metoxifenil)metiliden]hidrazincarbotiol}amino)benzoat de etil (H_2L^6)

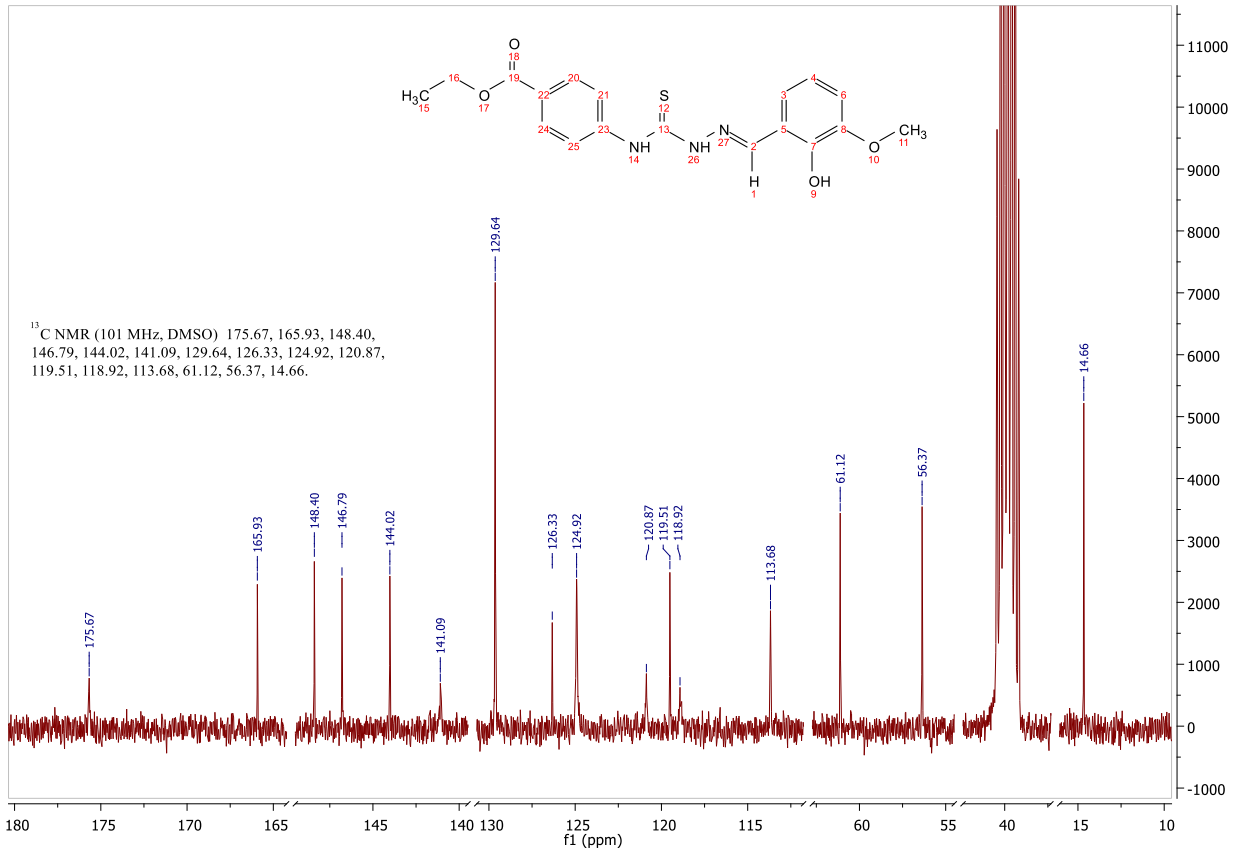


Figura A1.21. Spectrul ^{13}C RMN al 4-({2-[(2-hidroxi-3-metoxifenil)metiliden]hidrazincarbotiol}amino)-benzoat de etil (H_2L^6)

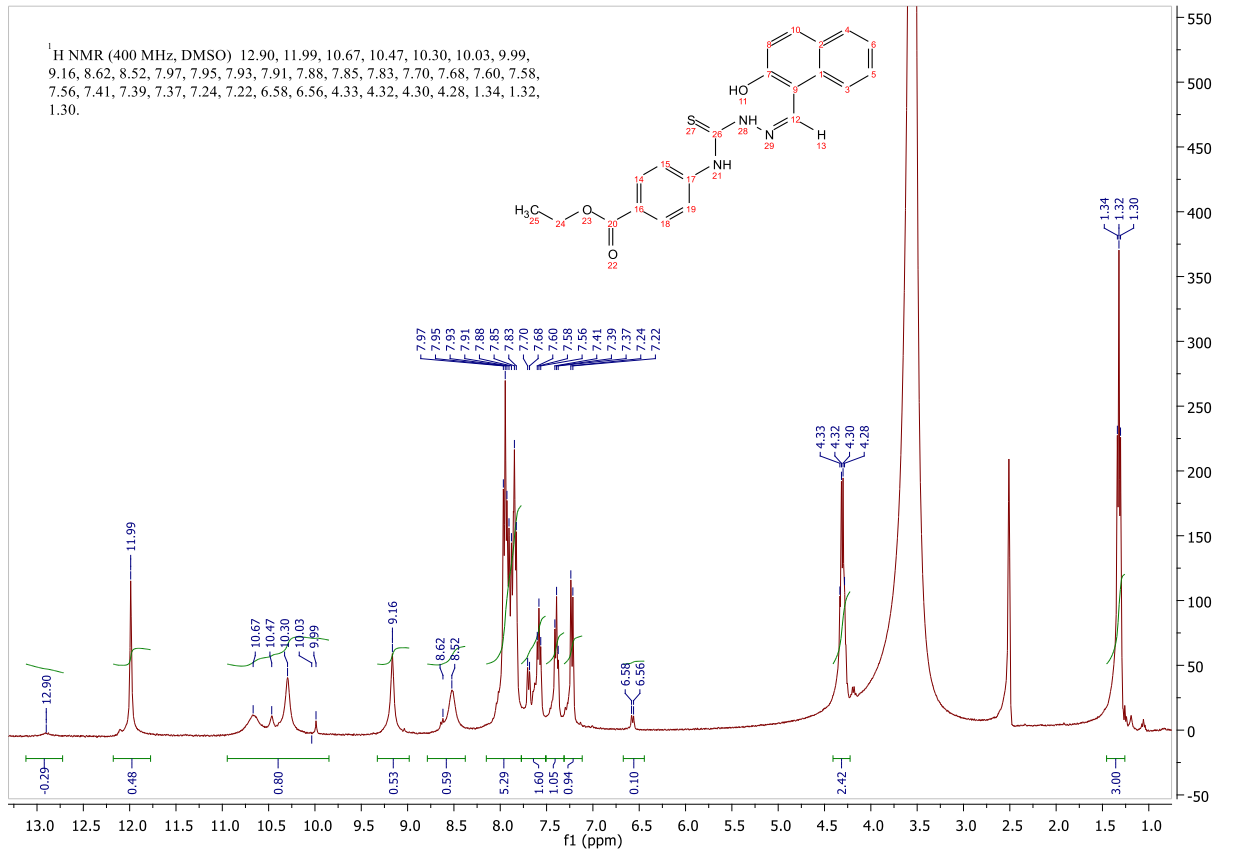


Figura A1.22. Spectrul ^{1}H RMN al 4-({2-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (H_2L^7)

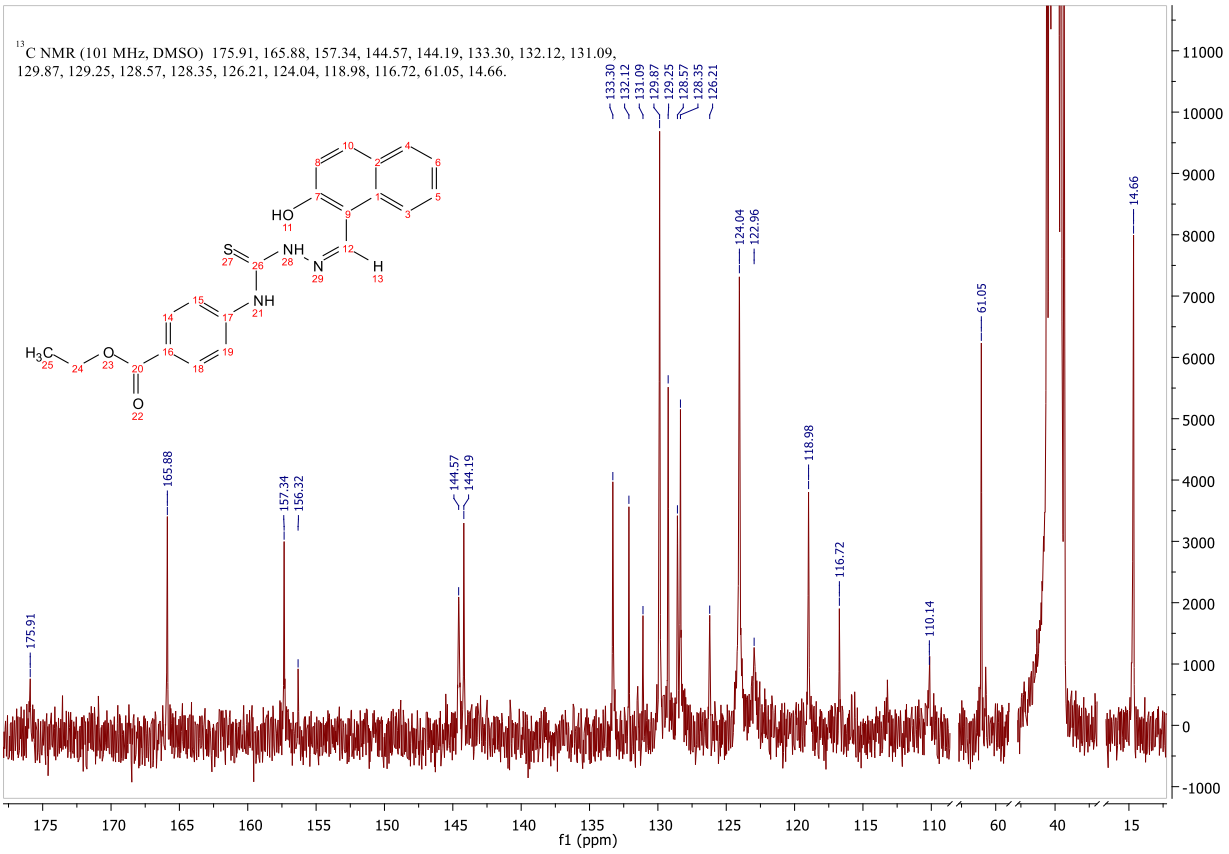


Figura A1.23. Spectrul ^{13}C RMN al 4-({2-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (H_2L^7)

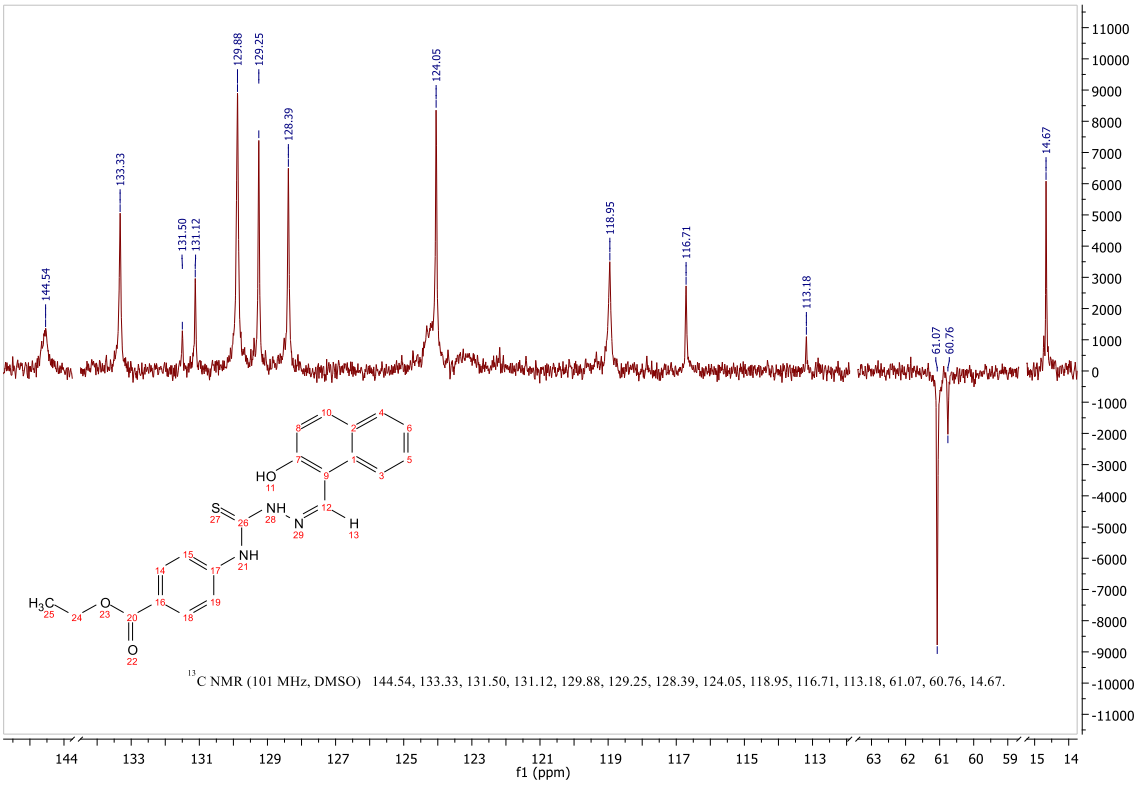


Figura A1.24. Spectrul ^{13}C (DEPT-135) al 4-({2-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)-benzoat de etil (H_2L^7)

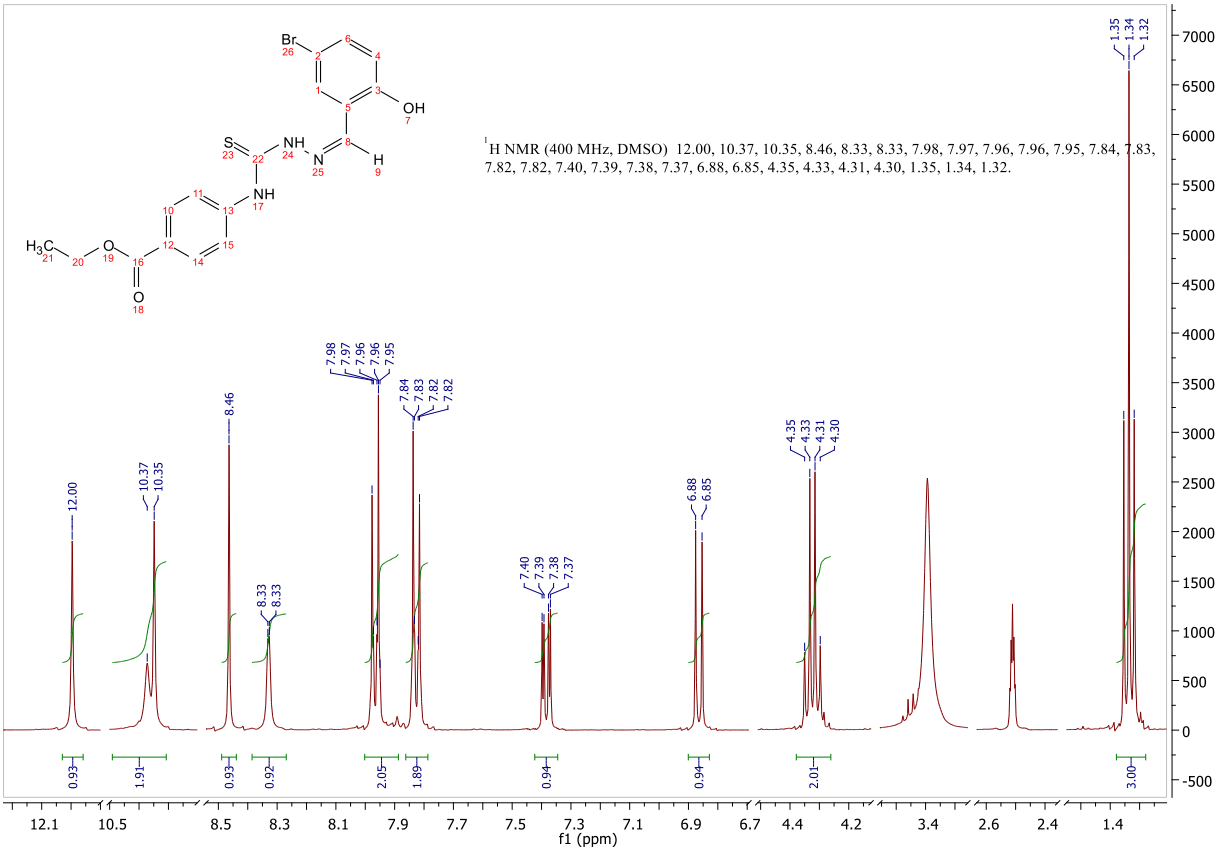


Figura A1.25. Spectrul ^{1}H RMN al 4-({2-[(5-bromo-2-hidroxifenil)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)-benzoat de etil (H_2L^8)

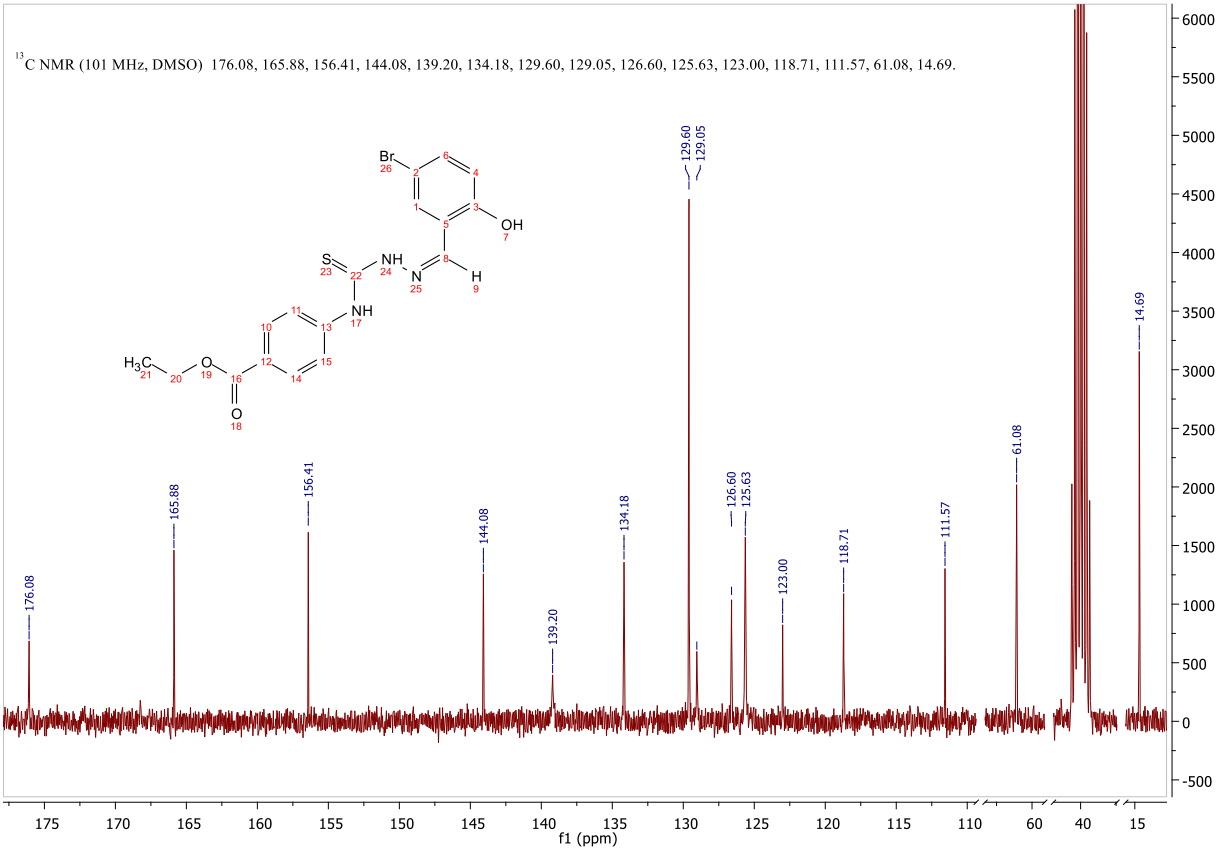


Figura A1.26. Spectrul ^{13}C RMN al 4-({2-[(5-bromo-2-hidroxifenil)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)-benzoat de etil (H_2L^8)

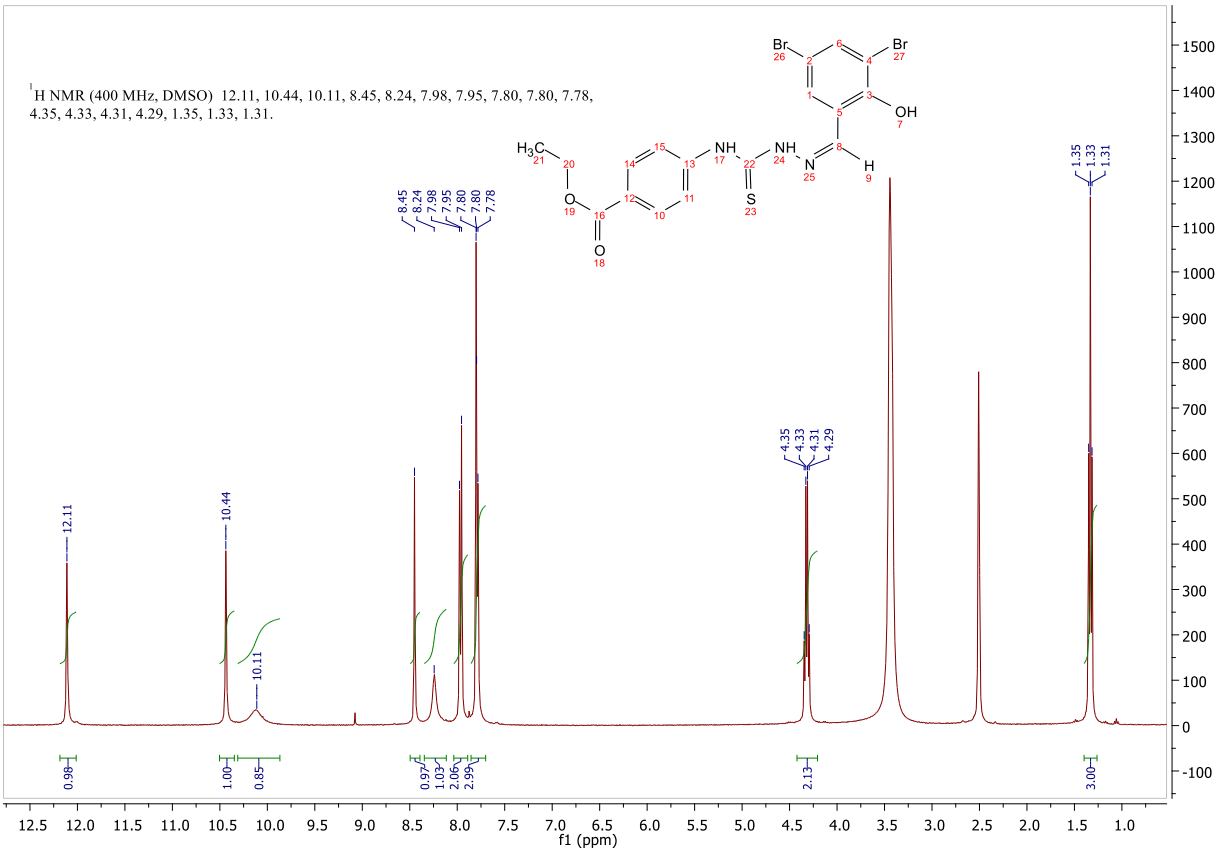


Figura A1.27. Spectrul ^{1}H RMN al 4-({2-[(3,5-*di*bromo-2-hidroxifenil)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)-benzoat de etil (H_2L^9)

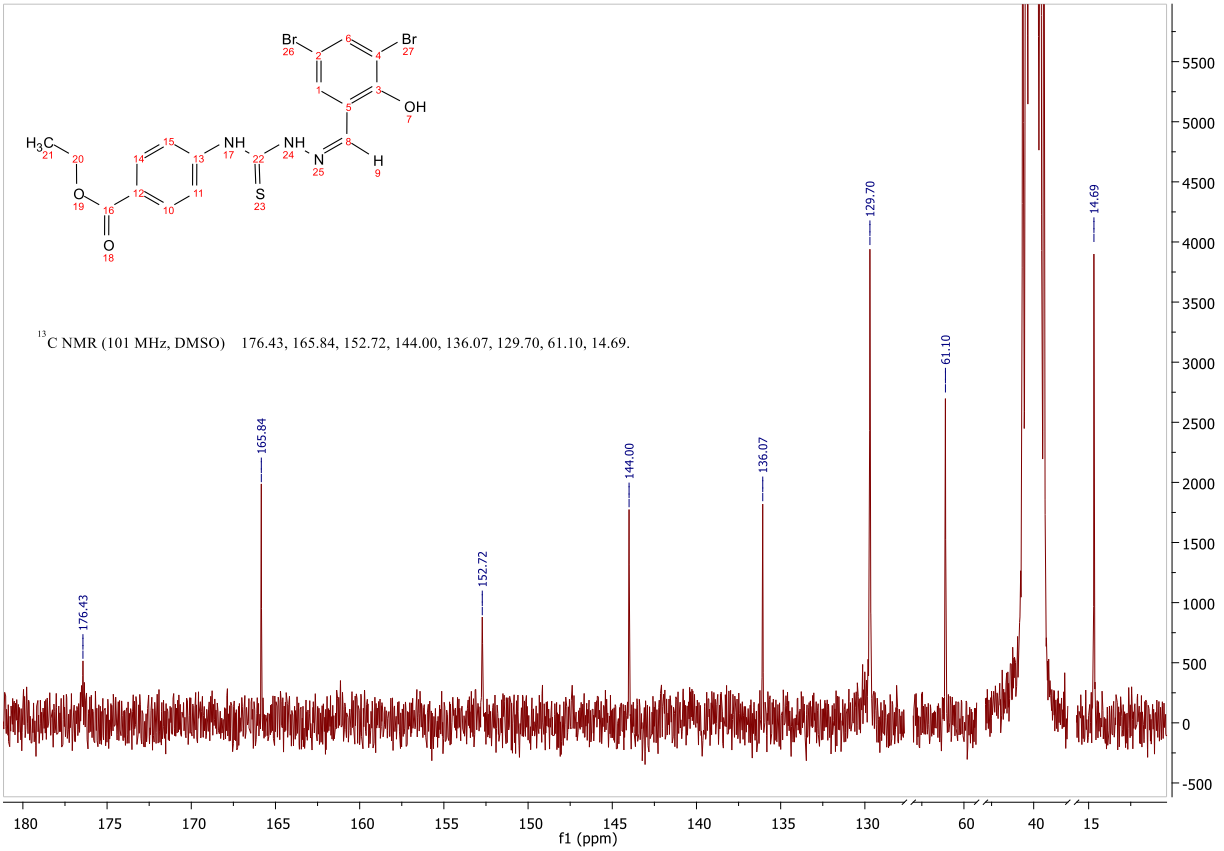


Figura A1.28. Spectrul ^{13}C al 4-({2-[(3,5-*di*bromo-2-hidroxifenil)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (H_2L^9)

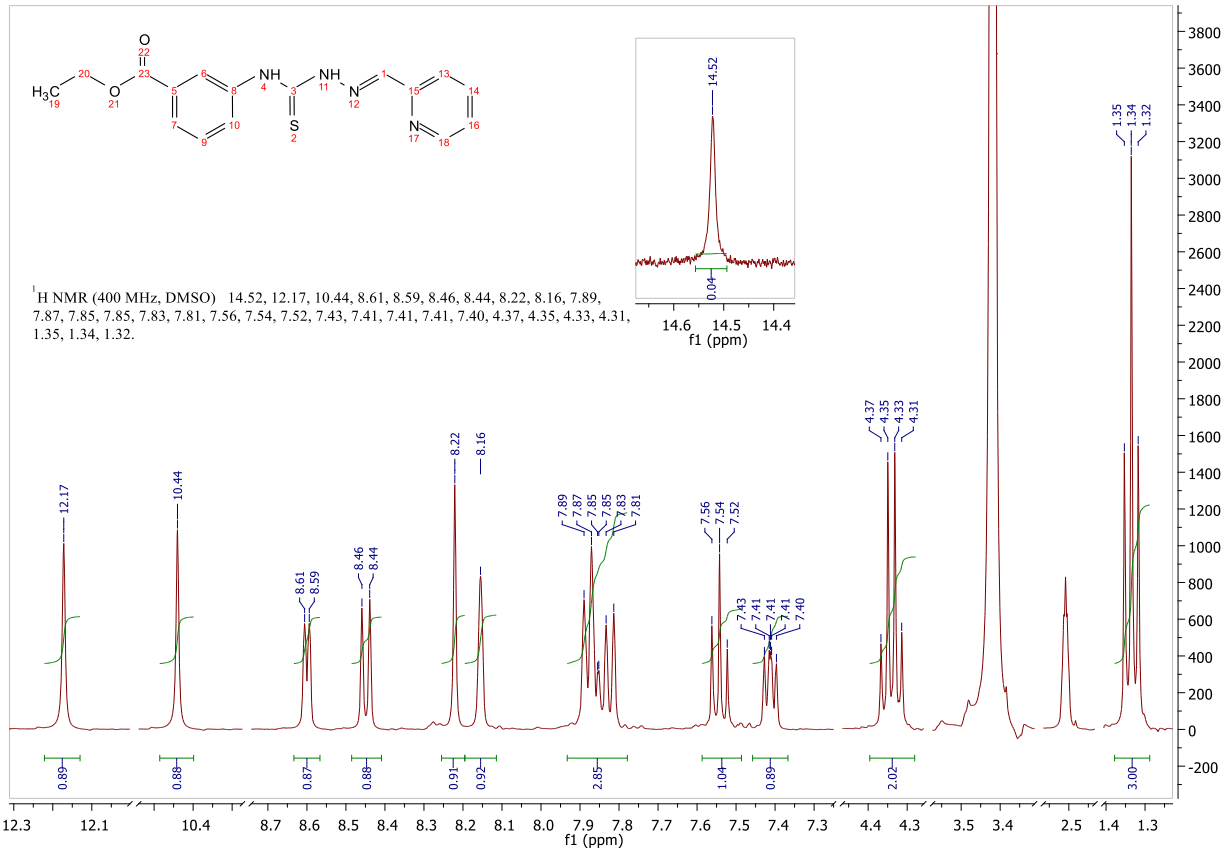


Figura A1.29. Spectrul ^{1}H RMN al 3-({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{10})

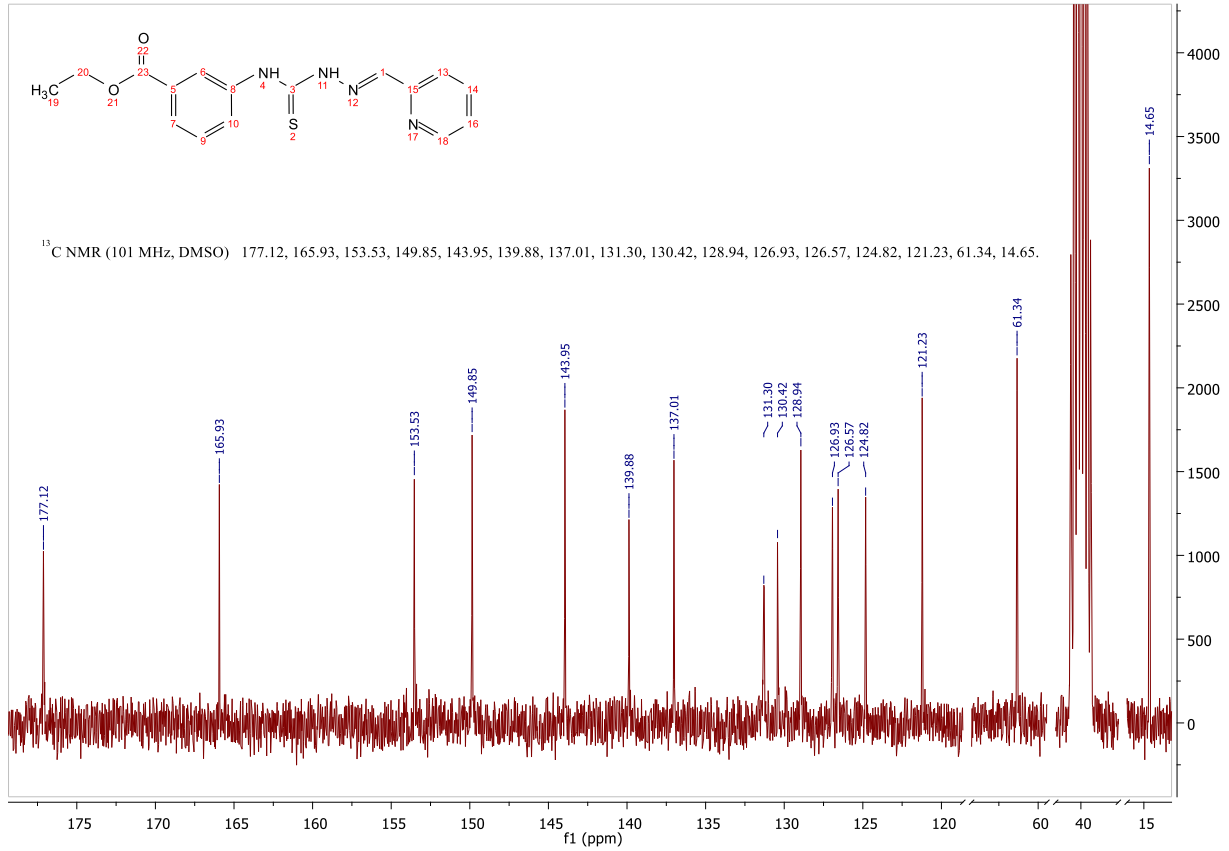


Figura A1.30. Spectrul ^{13}C al 3-({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{10})

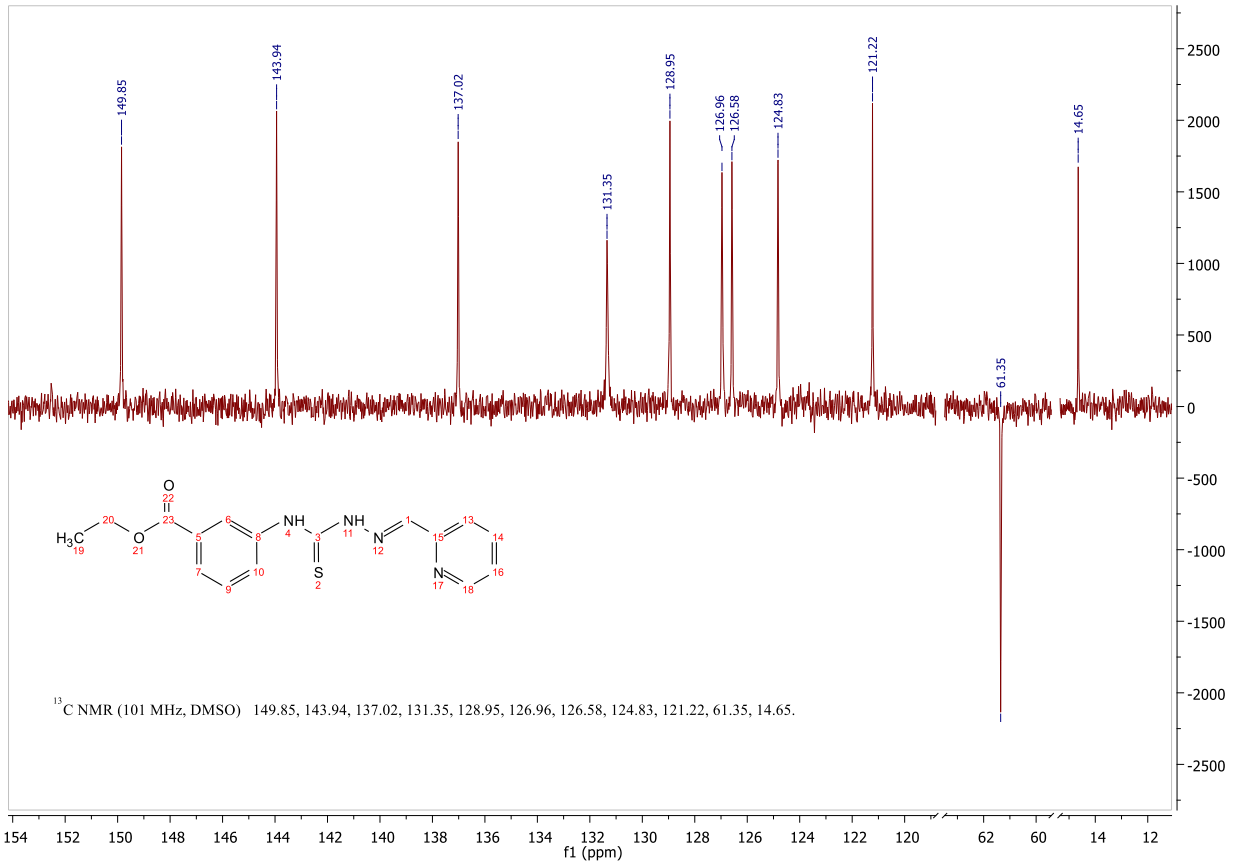


Figura A1.31. Spectrul ^{13}C (DEPT-135) al 3-({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{10})

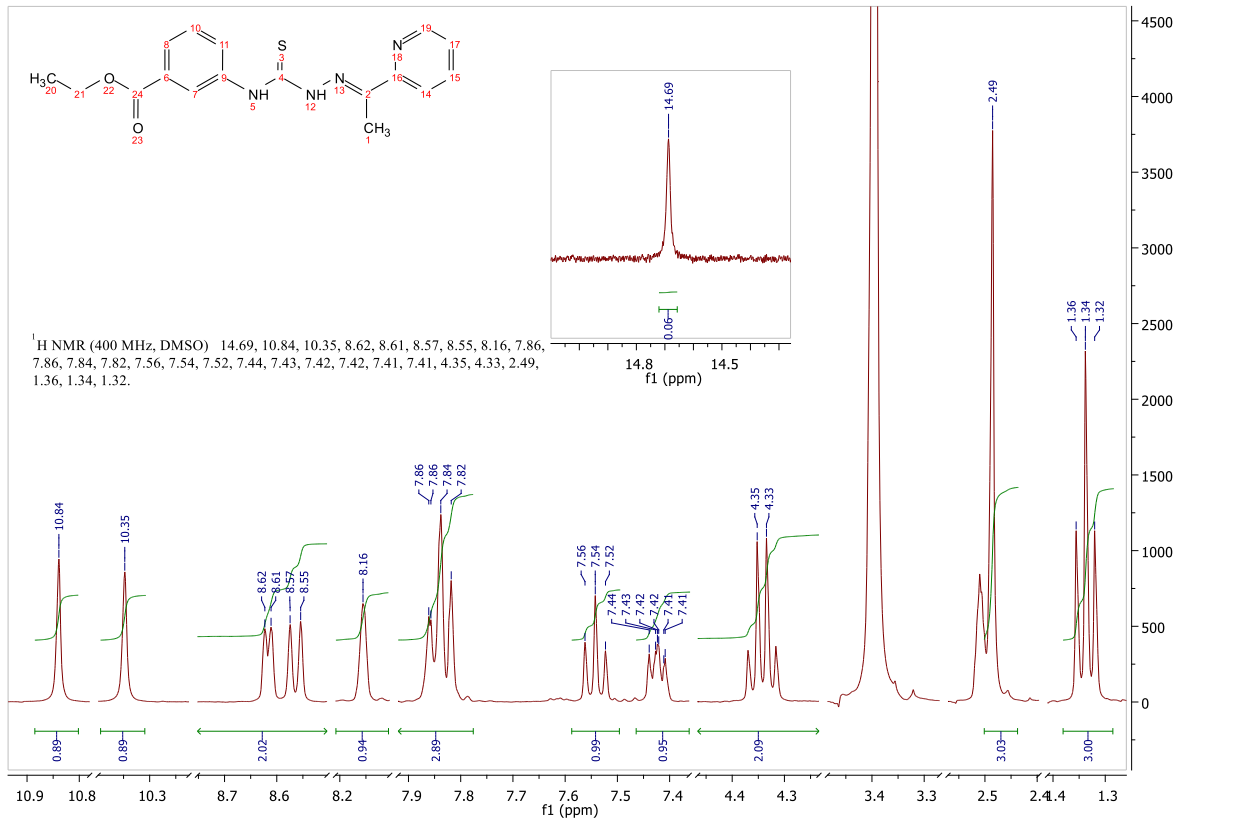


Figura A1.32. Spectrul ^{1}H RMN al 3-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{11})

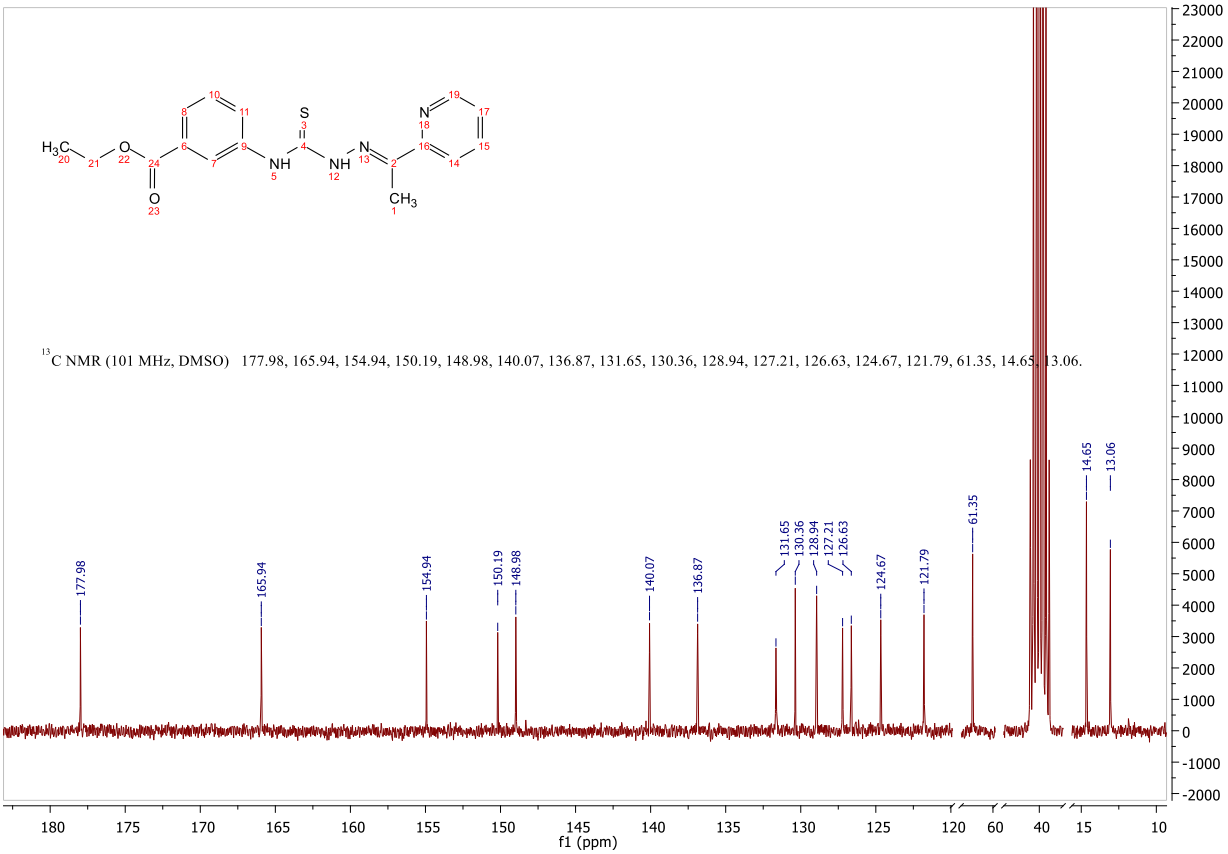


Figura A1.33. Spectrul ^{13}C al 3-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{11})

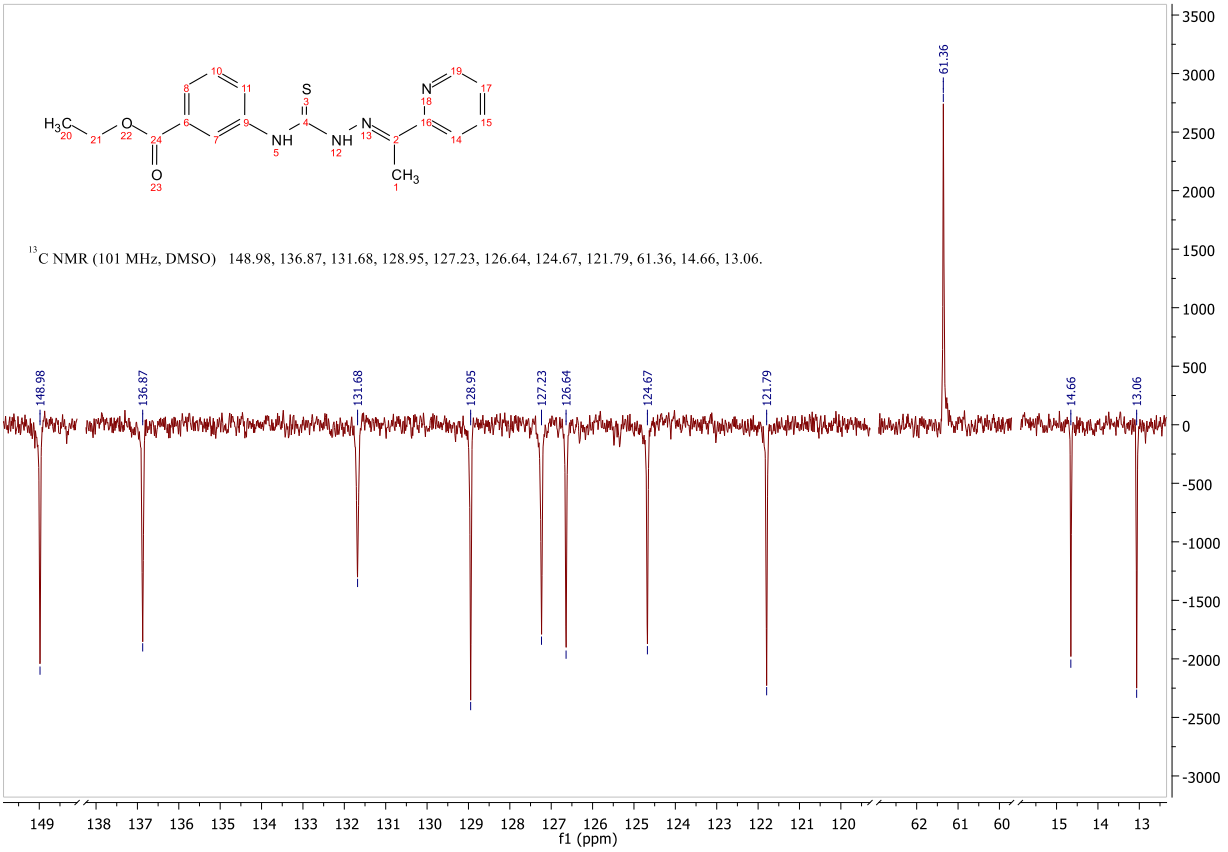


Figura A1.34. Spectrul ^{13}C (DEPT-135) al 3-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{11})

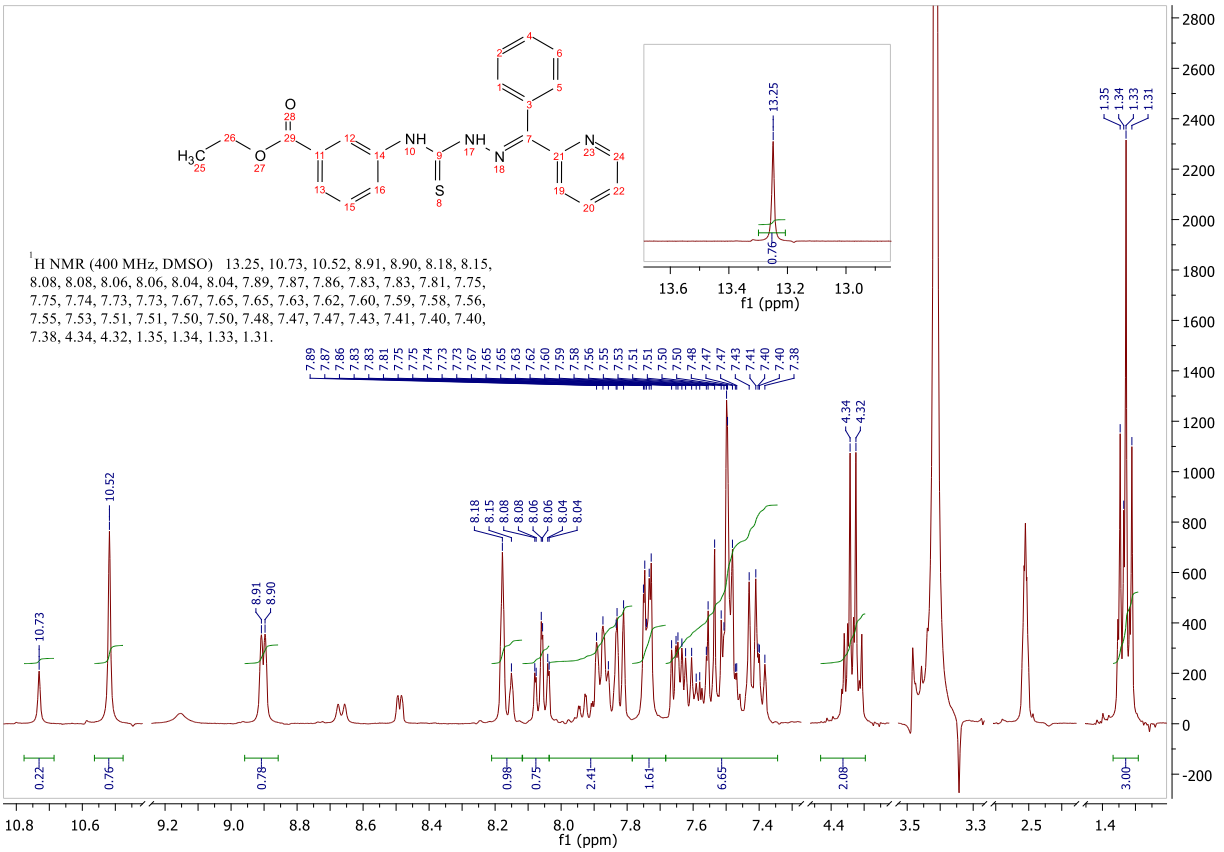


Figura A1.35. Espectrul ^{1}H RMN al 3-({2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{12})

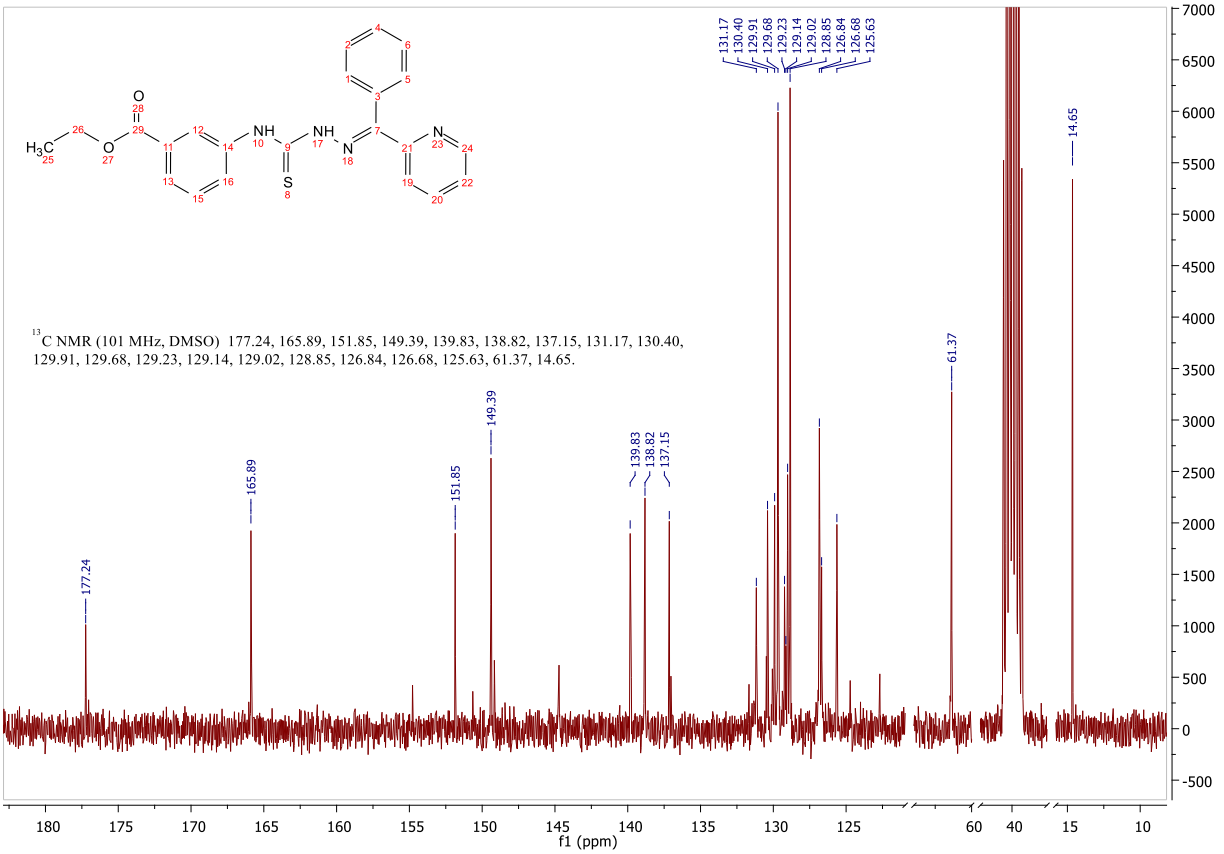


Figura A1.36. Espectrul ^{13}C al 3-({2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{12})

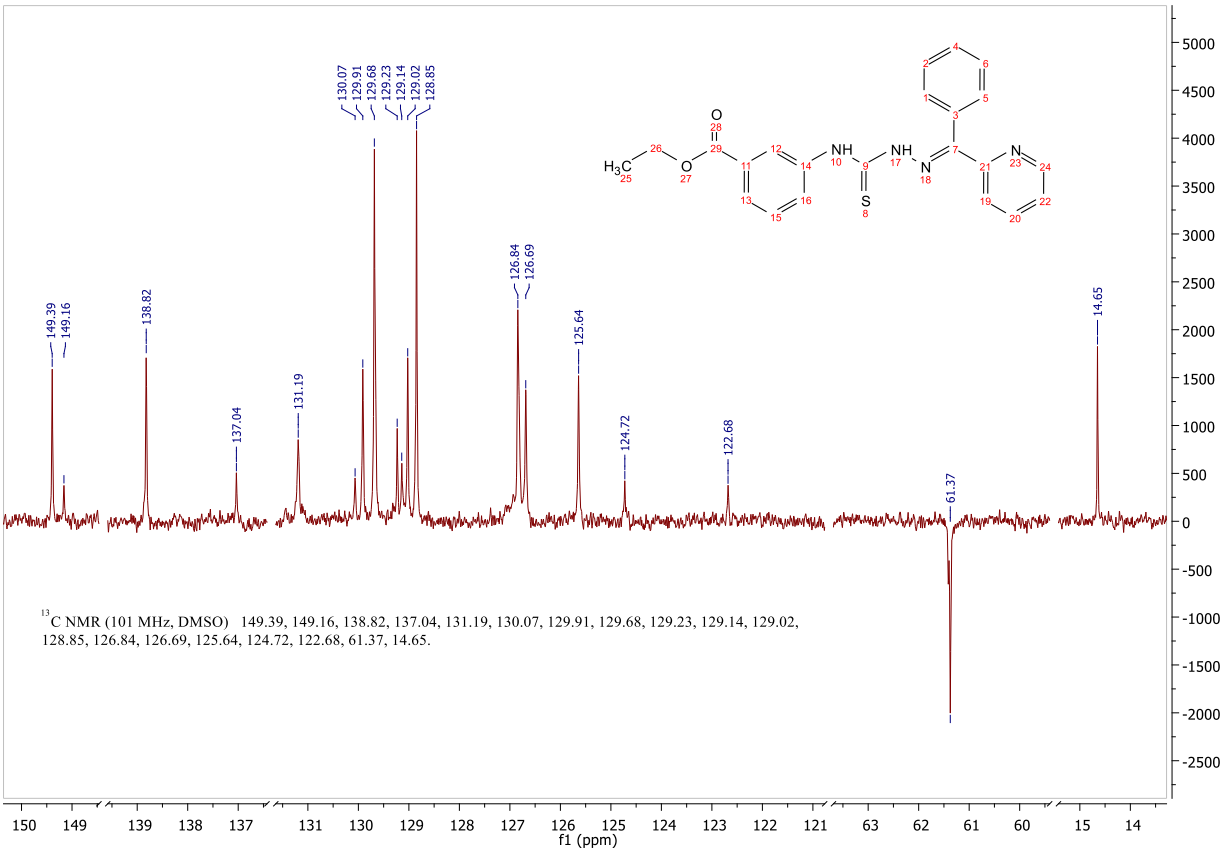


Figura A1.37. Spectrul ^{13}C (DEPT-135) al 3-({2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{12})

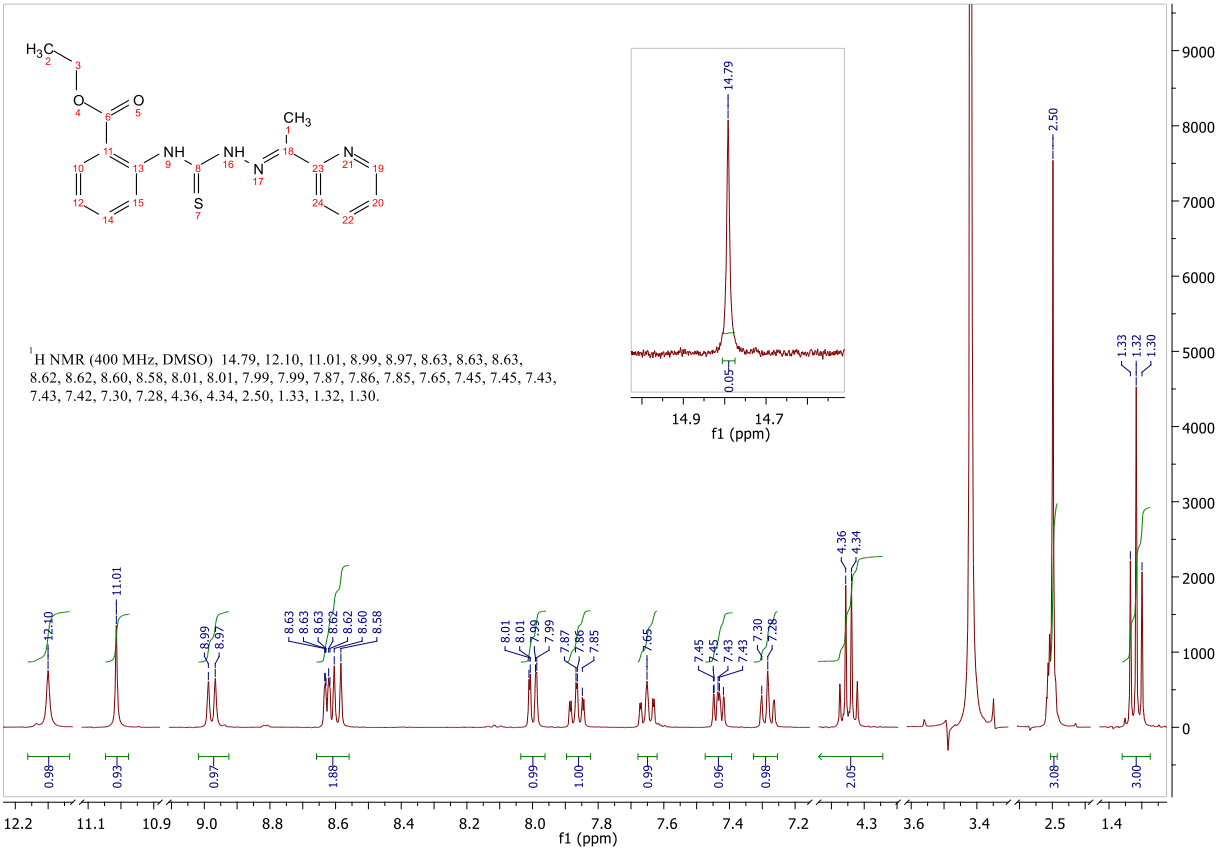


Figura A1.38. Spectrul ^{1}H RMN al 2-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{13})

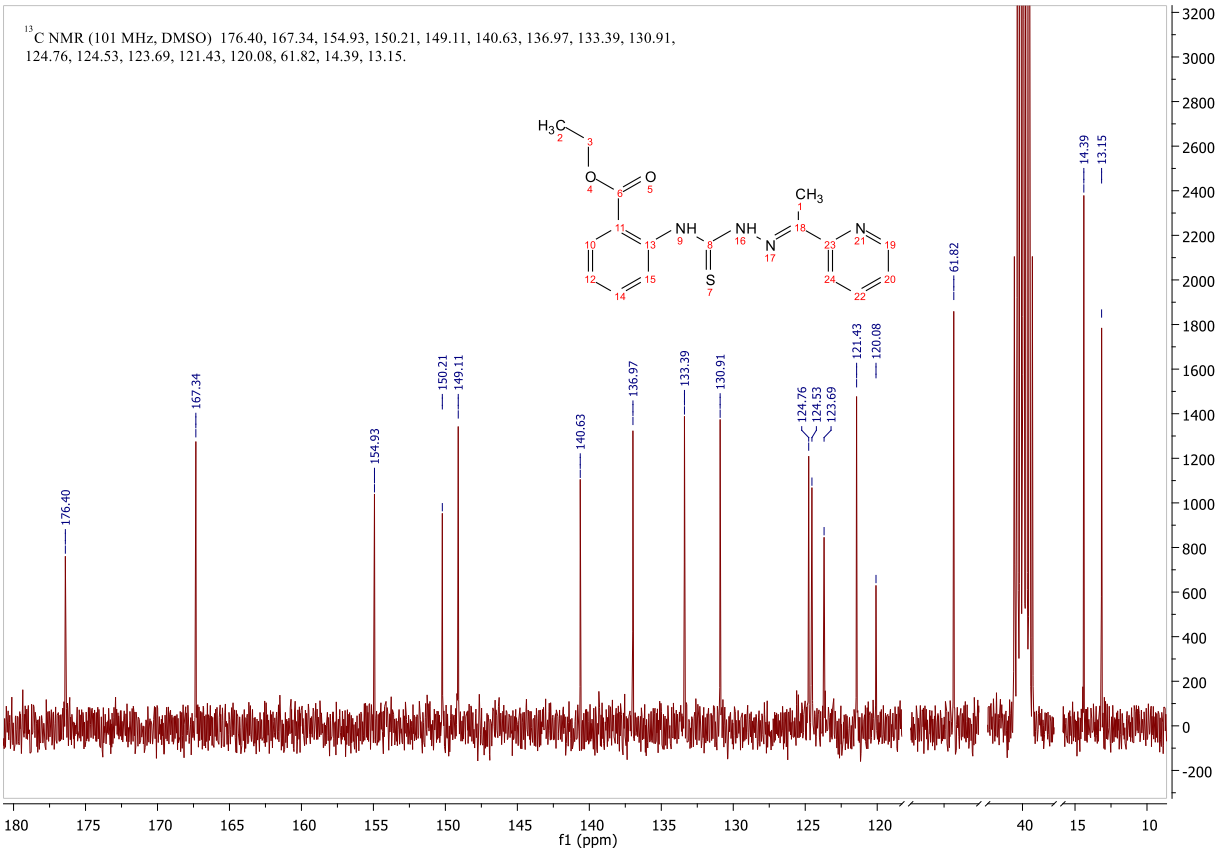


Figura A1.39. Spectrul ^{13}C RMN al 2-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil (HL^{13})

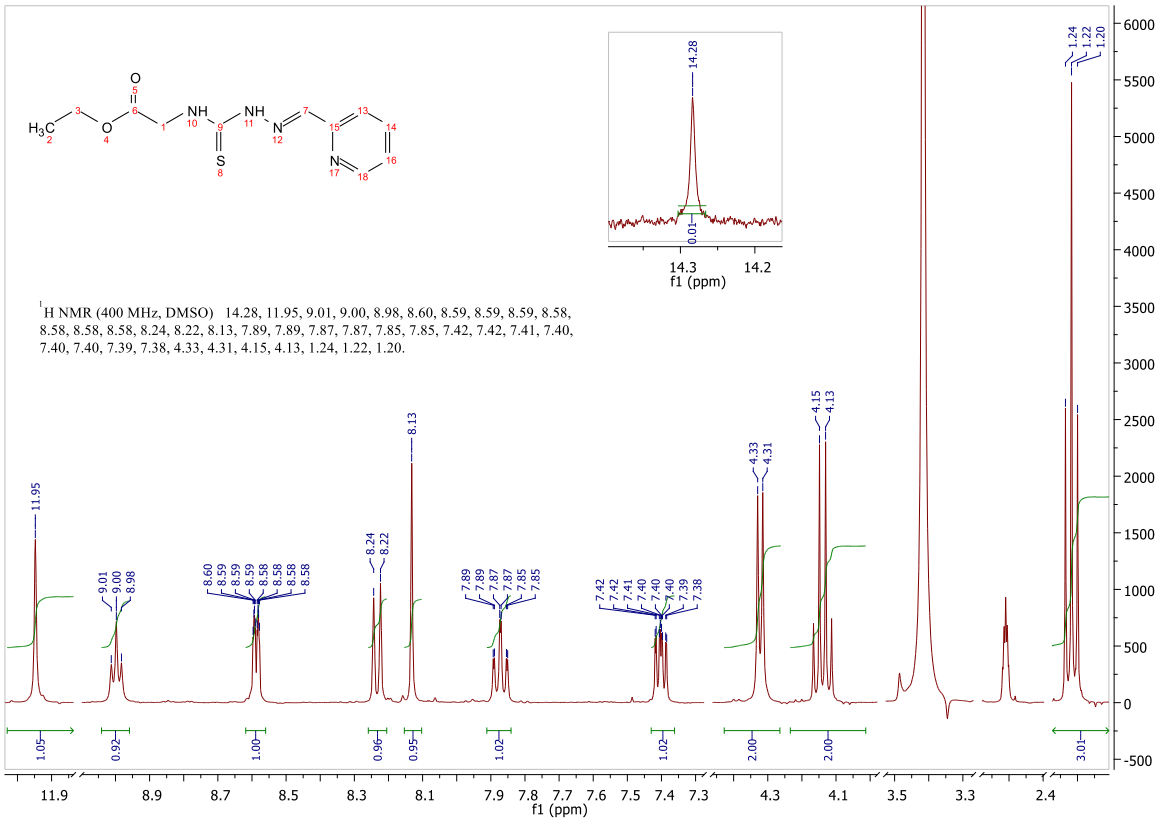


Figura A1.40. Spectrul ^{1}H RMN al ({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazinecarbotioil}amino)acetat de etil (HL^{14})

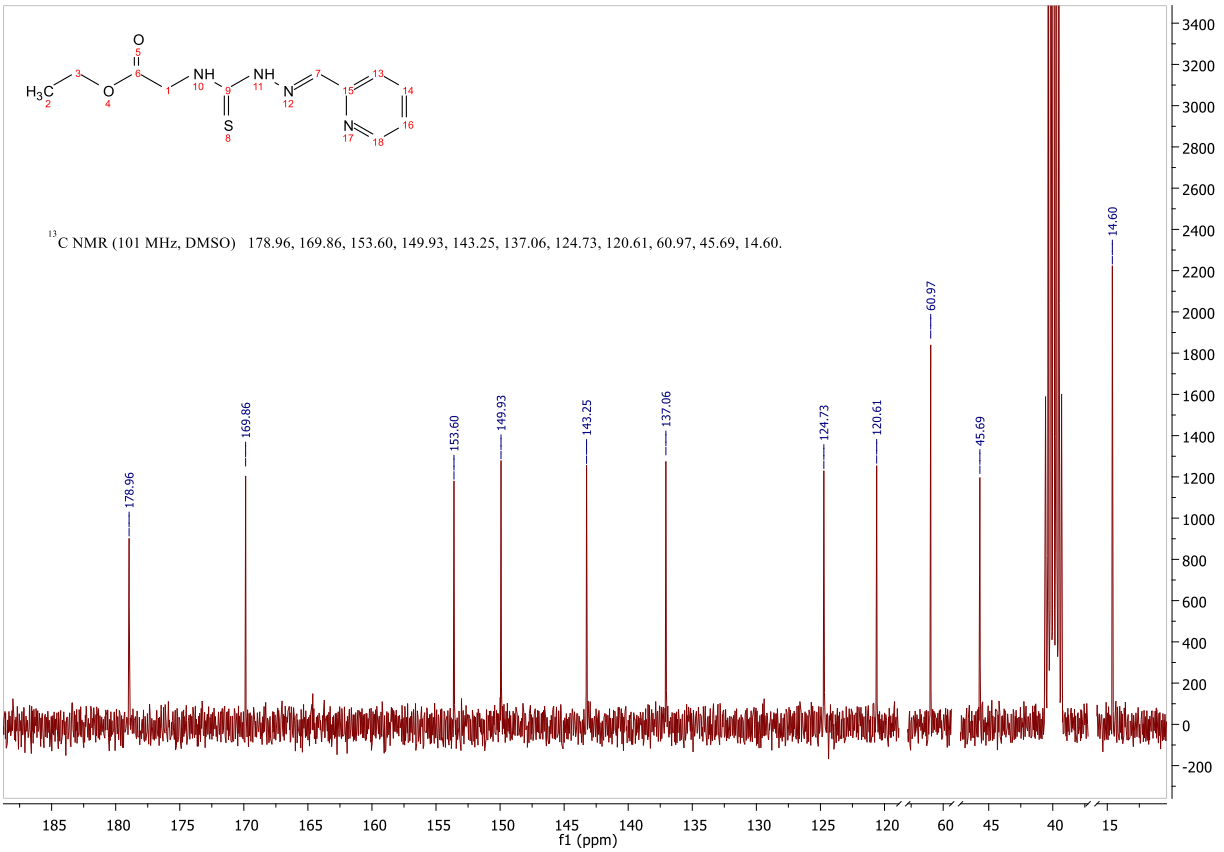


Figura A1.41. Spectrul ^{13}C al ({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazinecarbotioil}amino)acetat de etil (HL^{14})

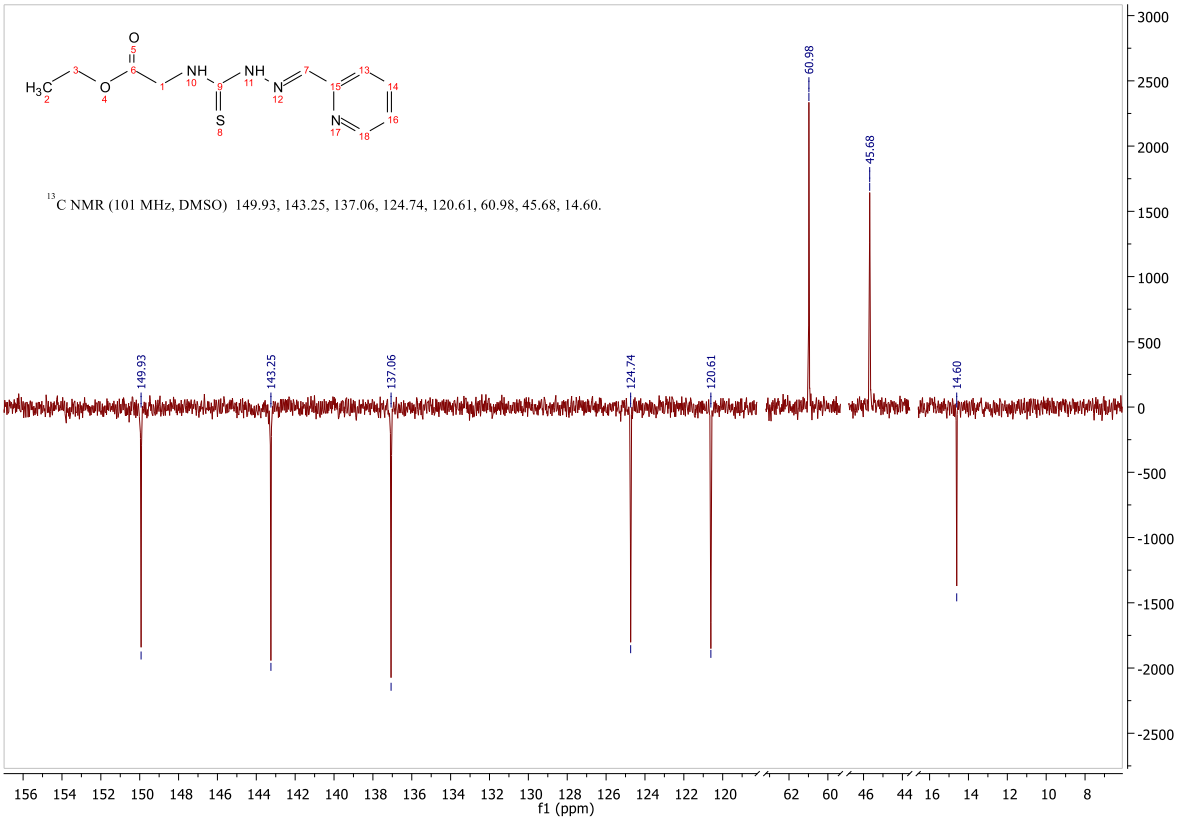


Figura A1.42. Spectrul ^{13}C (DEPT-135) al ({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazinecarbotioil}amino)-acetat de etil (HL^{14})

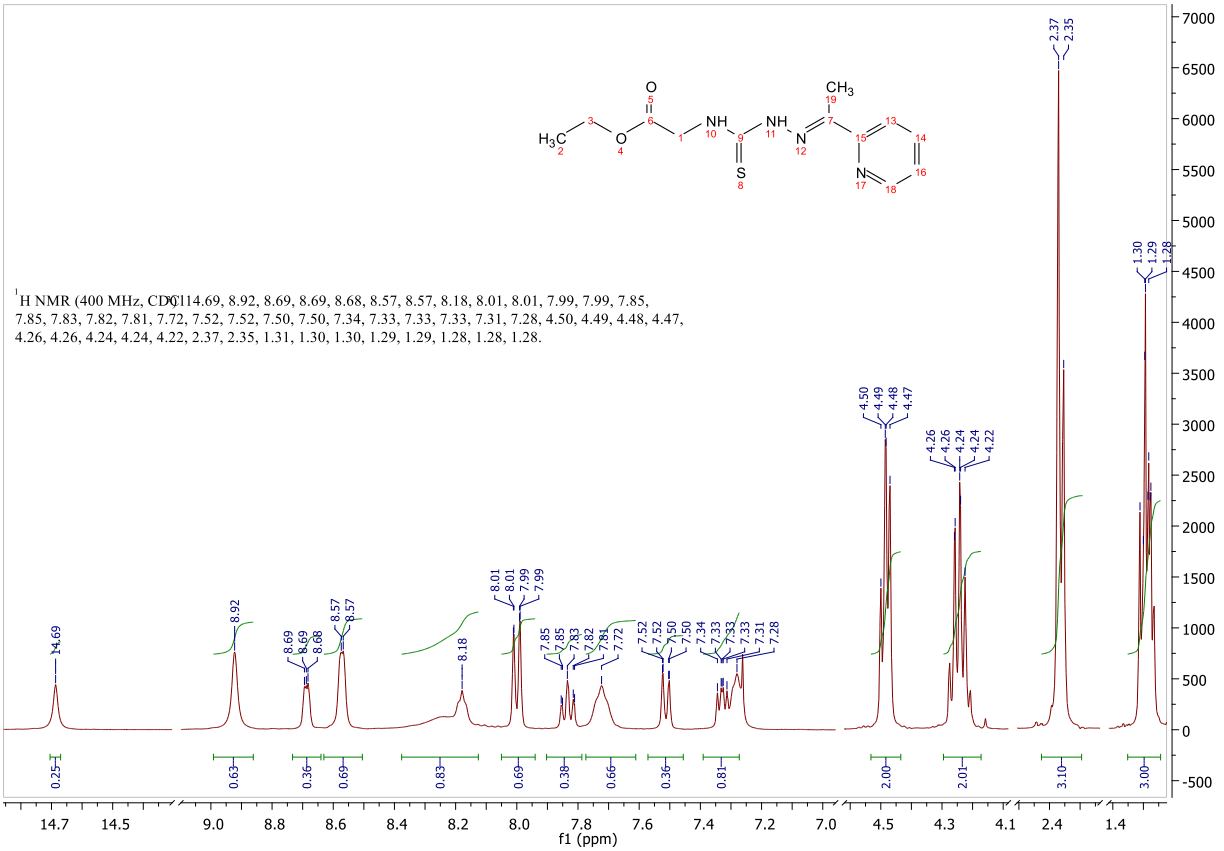


Figura A1.43. Spectrul ^{1}H RMN al ({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)acetat de etil (HL^{15})

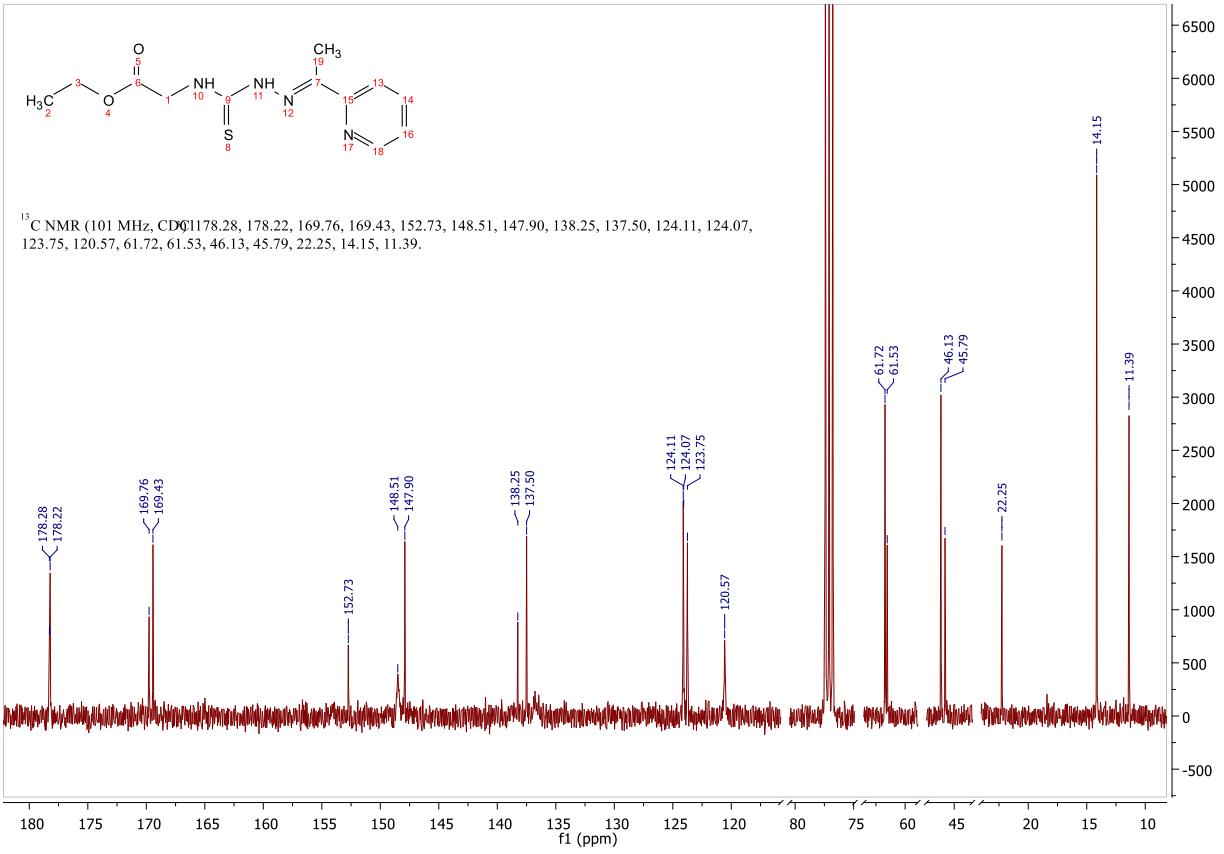


Figura A1.44. Spectrul ^{13}C al ({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)acetat de etil (HL^{15})

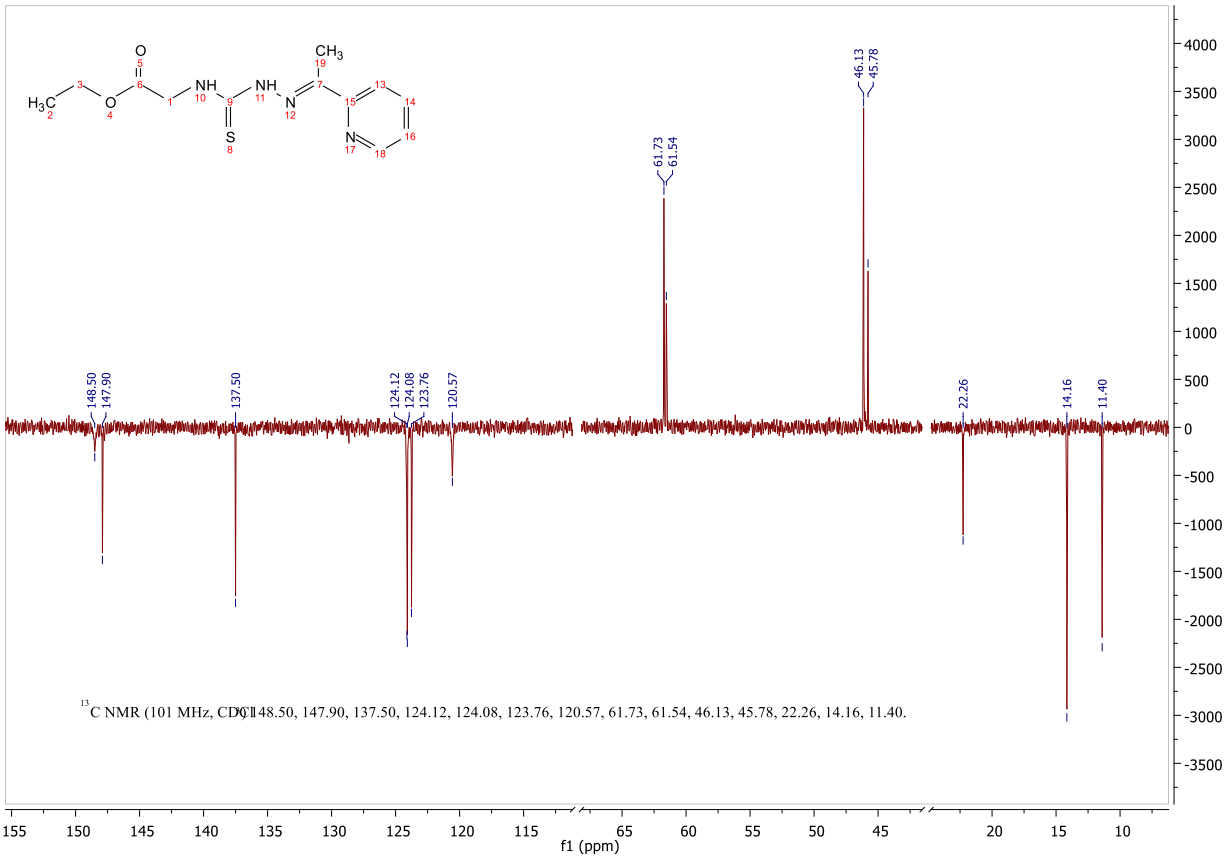


Figura A1.45. Spectrul ^{13}C (DEPT-135) al ({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil}amino)acetat de etil (HL^{15})

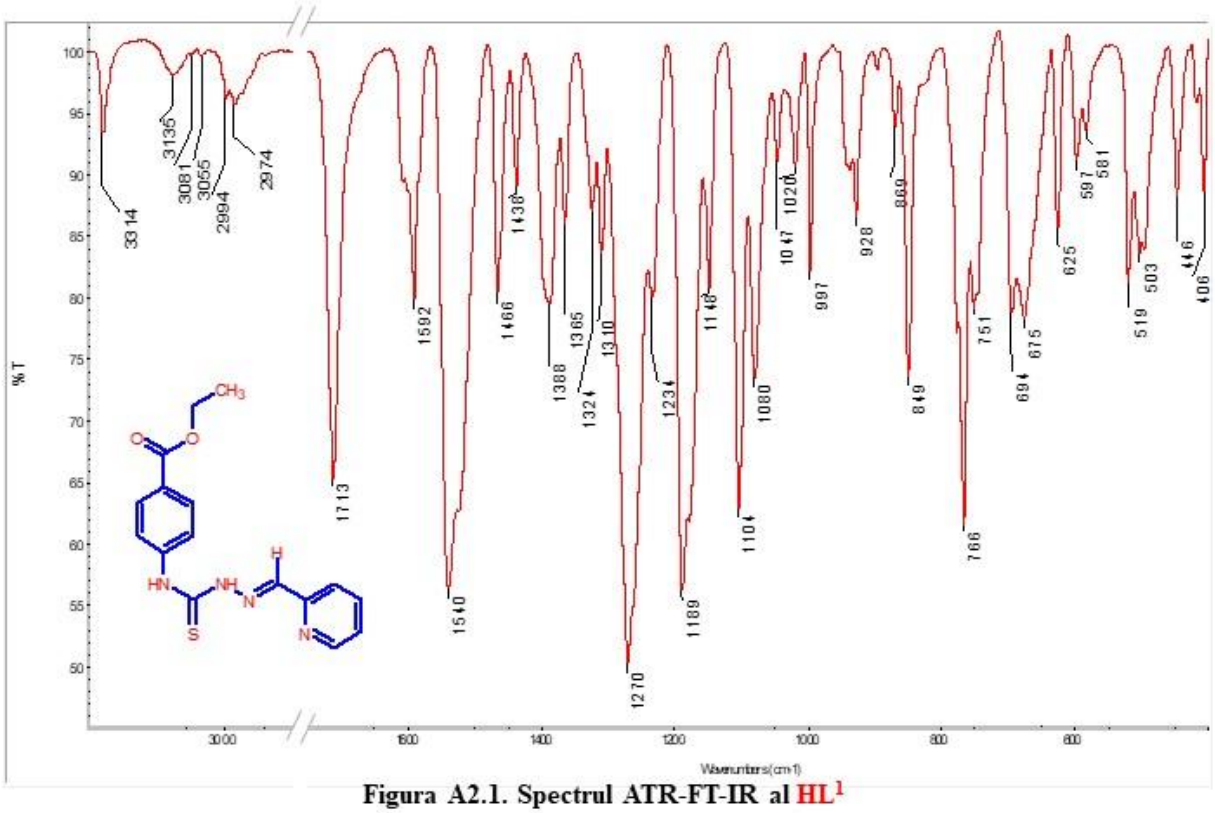


Figura A2.1. Spectrul ATR-FT-IR al HL^1

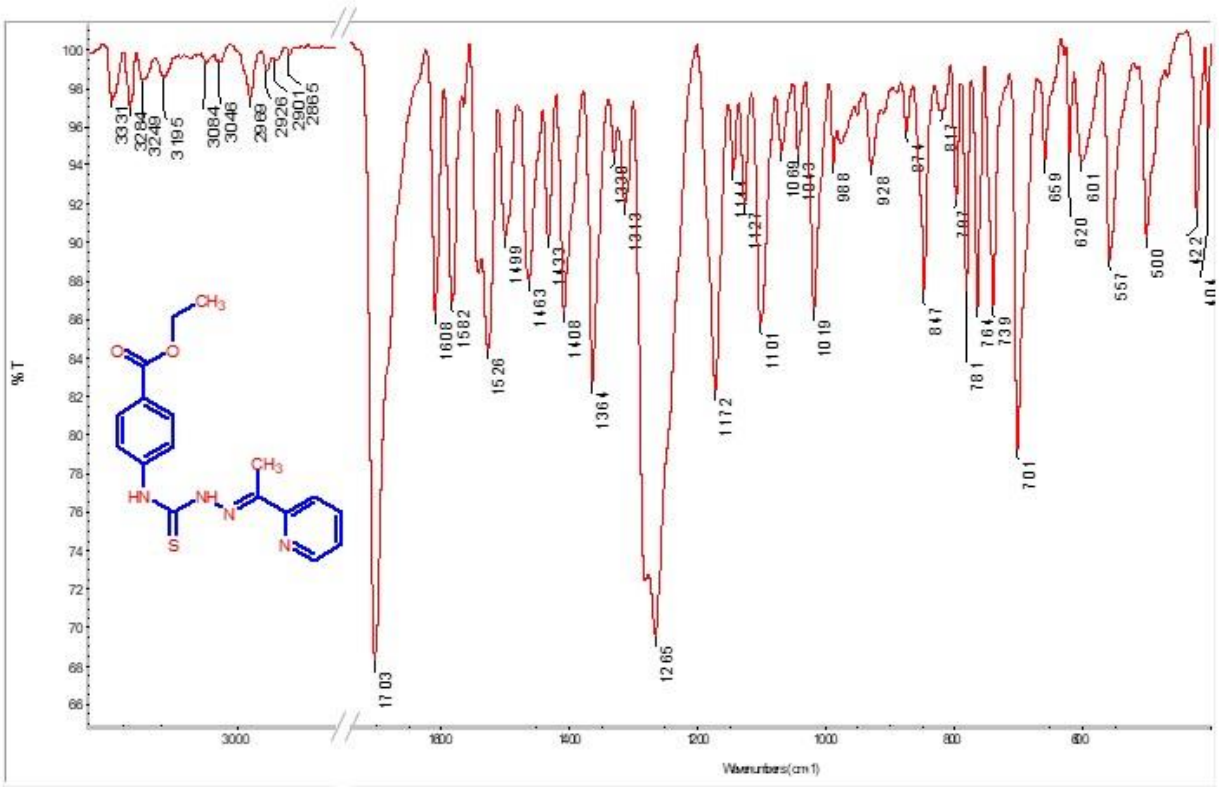


Figura A2.2. Spectrul ATR-FT-IR al HL^2

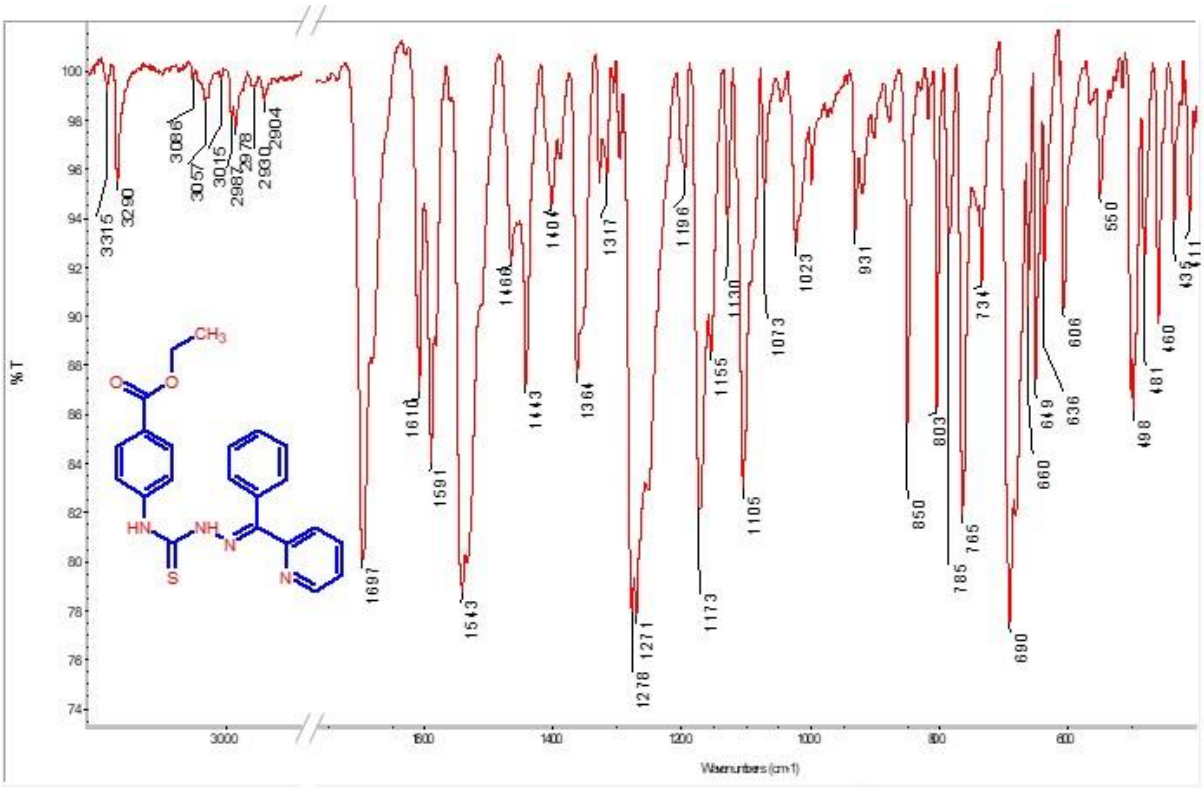


Figura A2.3. Spectrul ATR-FT-IR al HL[3]

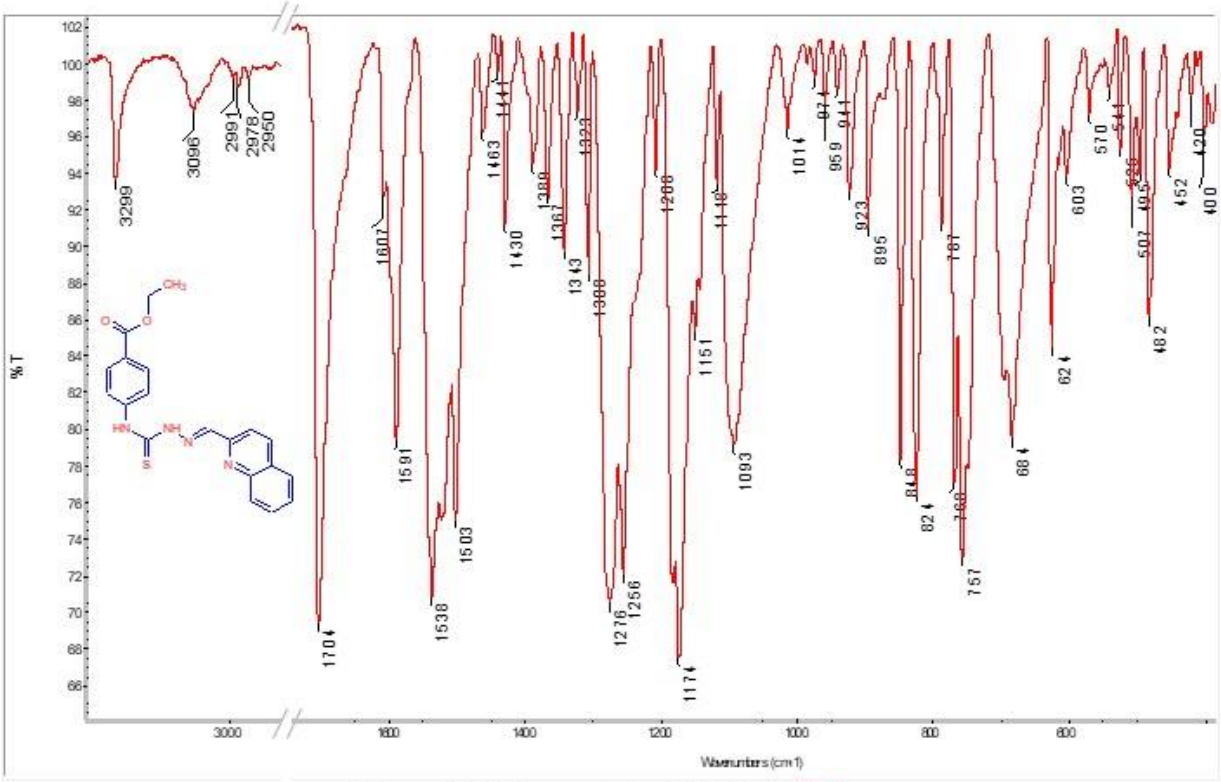


Figura A2.4. Spectrul ATR-FT-IR al HL[4]

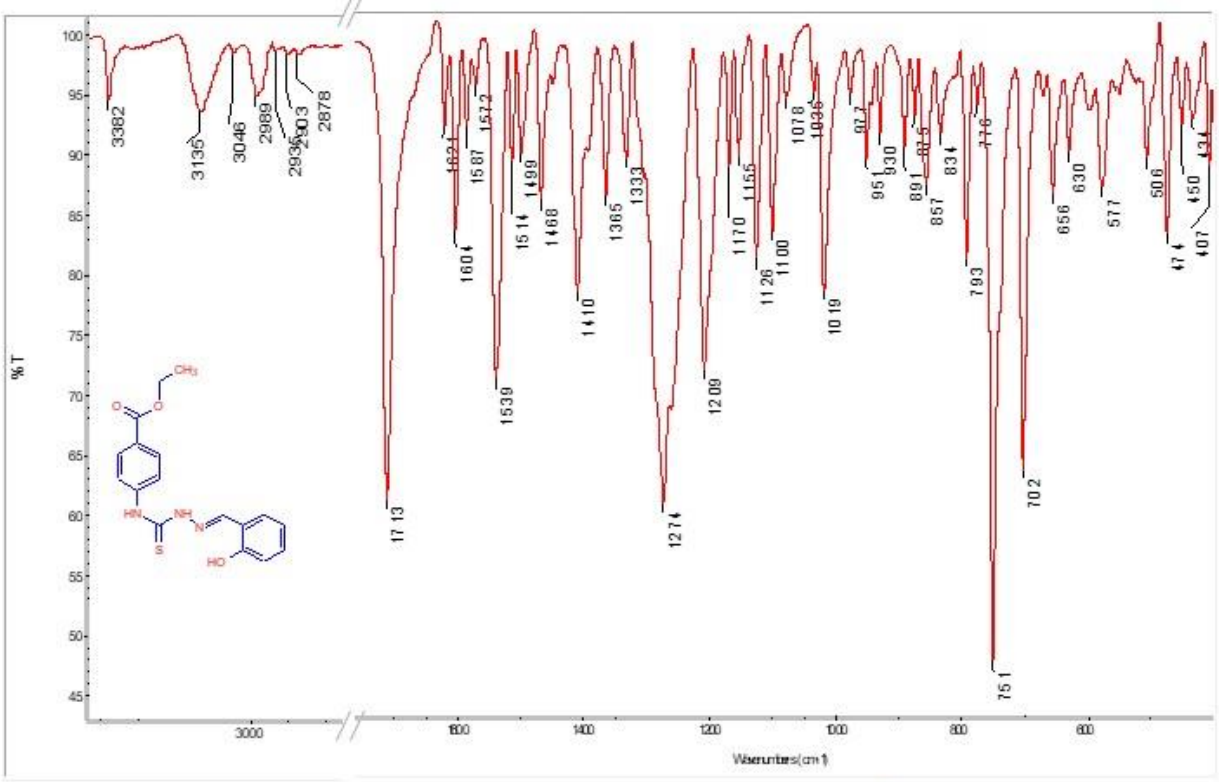


Figura A2.5. Spectrul ATR-FT-IR al H_2L^5

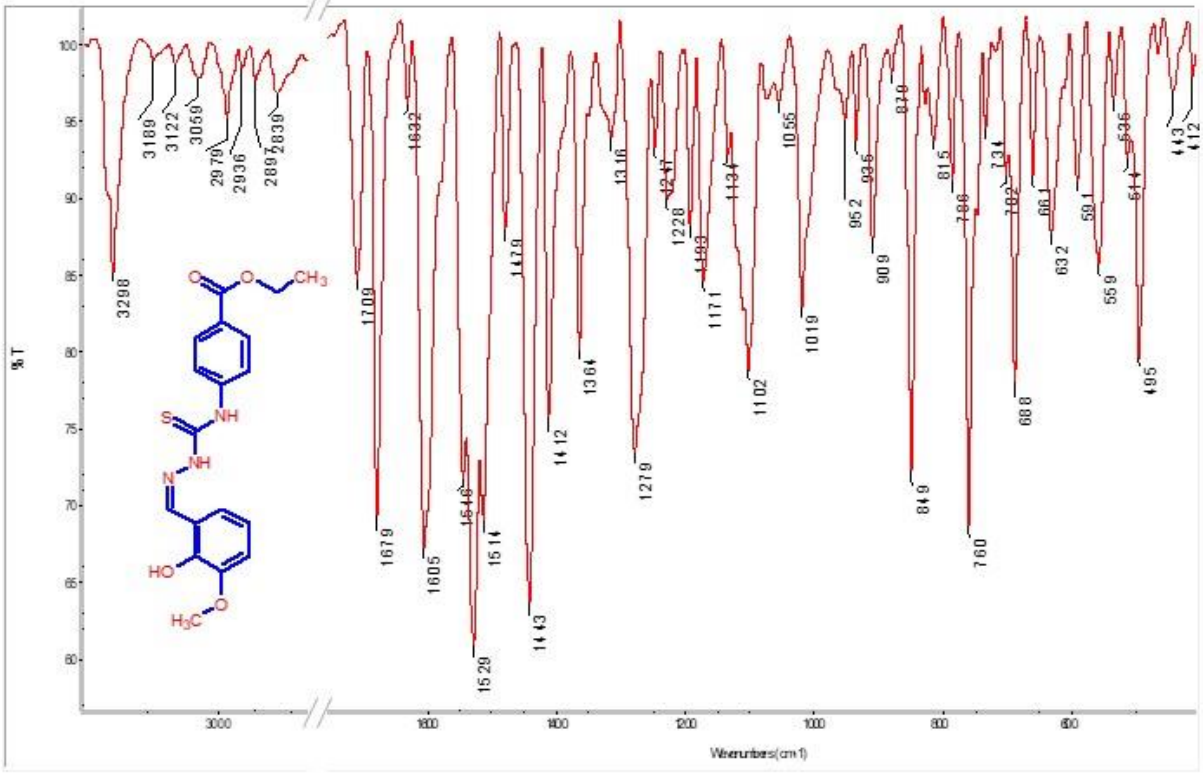


Figura A2.6. Spectrul ATR-FT-IR al H_2L^6

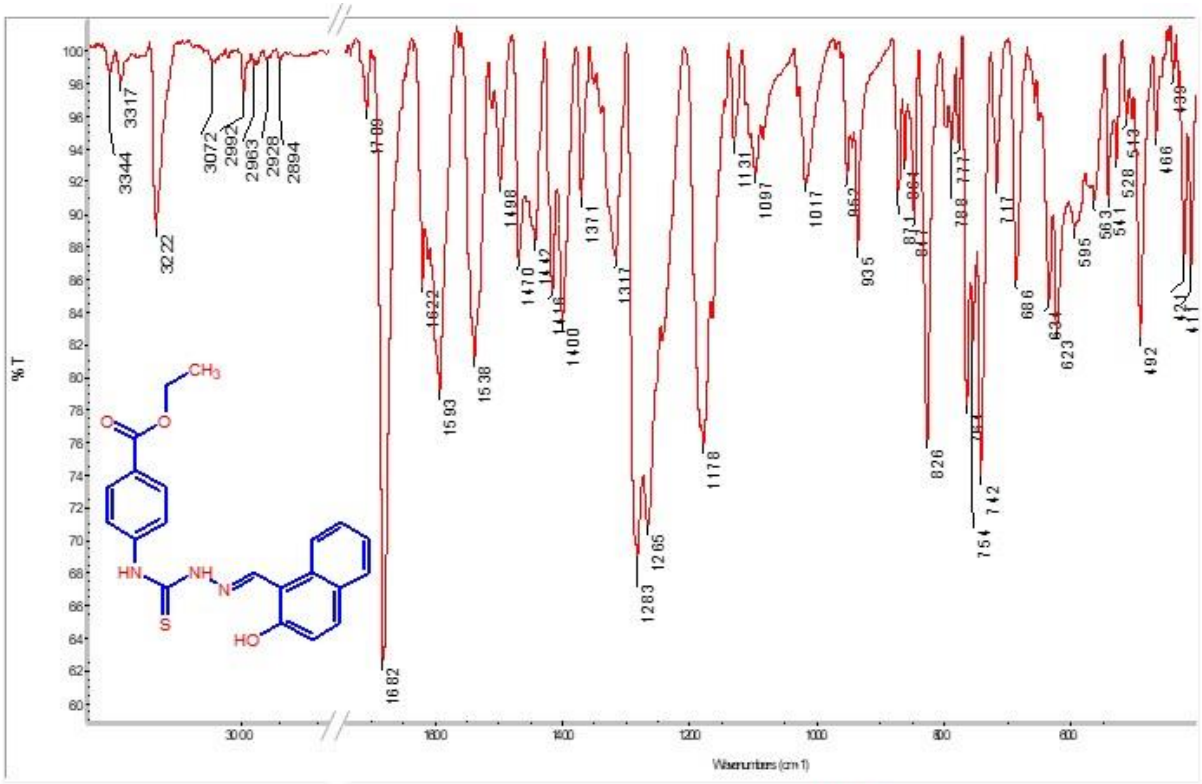


Figura A2.7. Spectrul ATR-FT-IR al H_2L^7

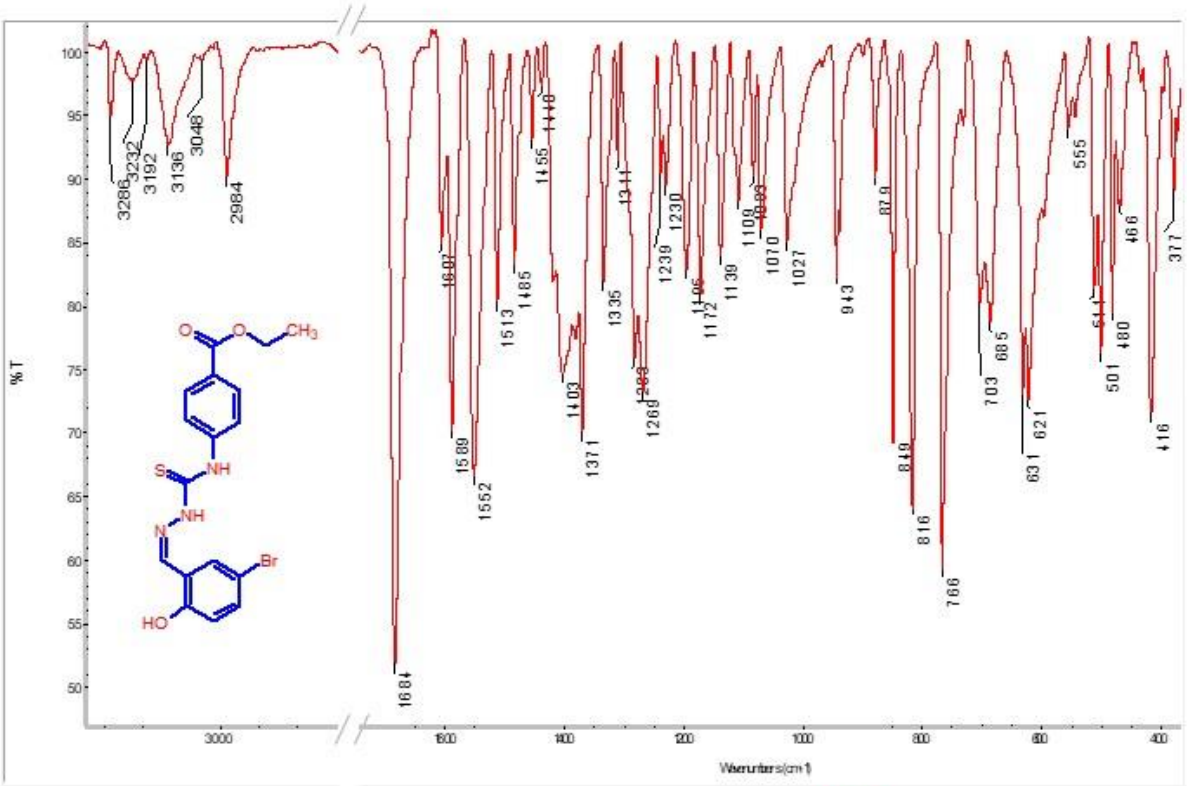


Figura A2.8. Spectrul ATR-FT-IR al H_2L^8

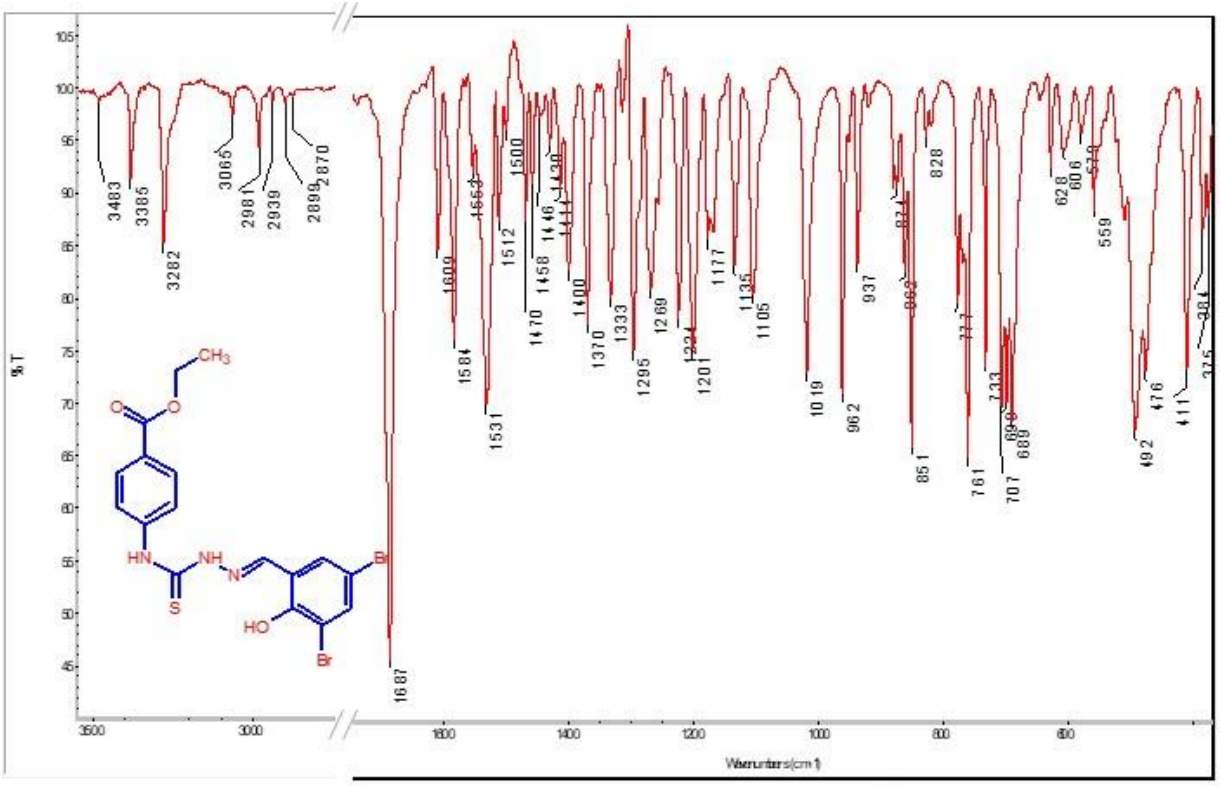


Figura A2.9. Spectrul ATR-FT-IR al H_2L^9

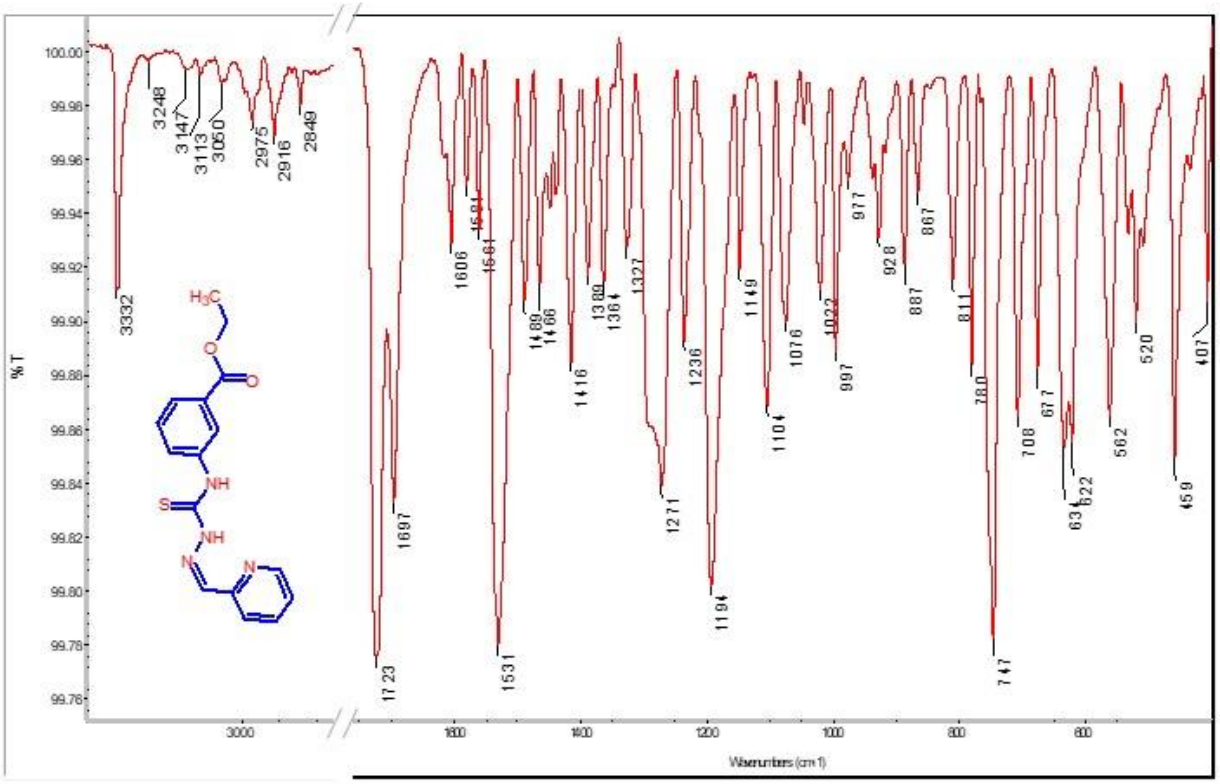


Figura A2.10. Spectrul ATR-FT-IR al HL^{10}

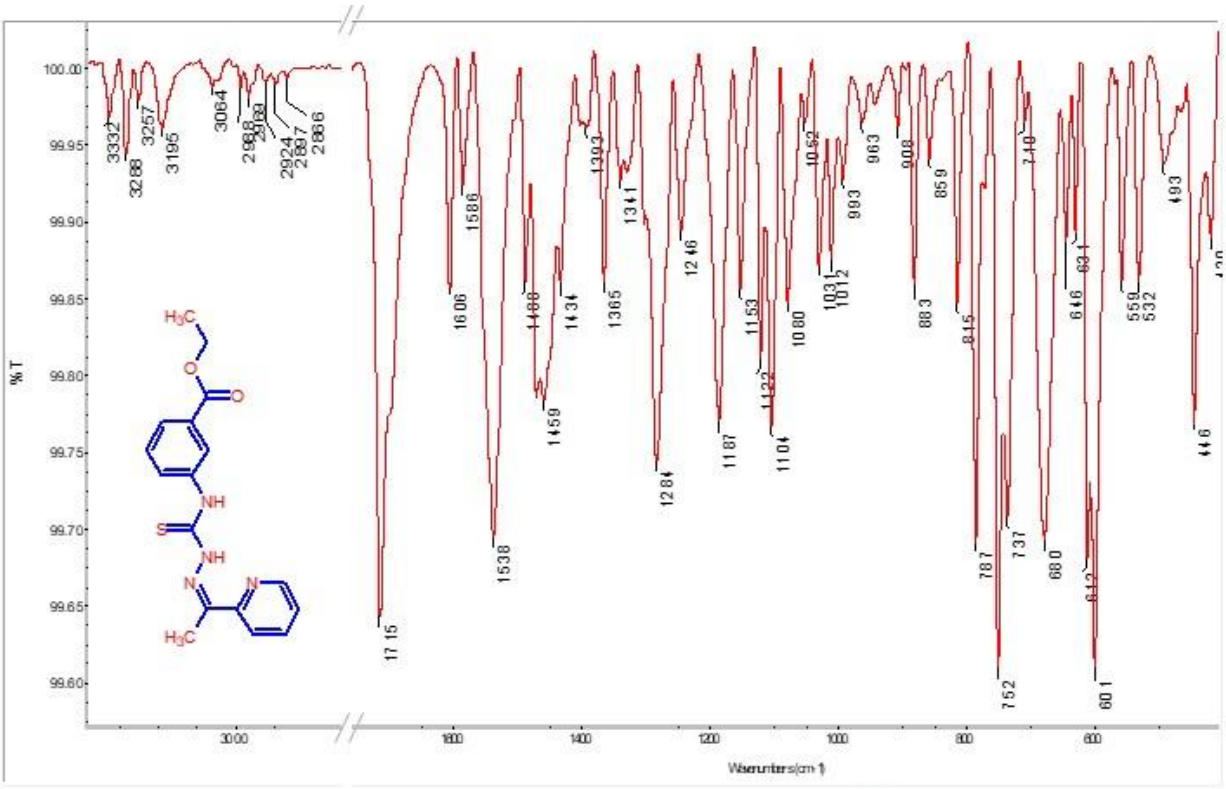


Figura A2.11. Spectrul ATR-FT-IR al HL[11]

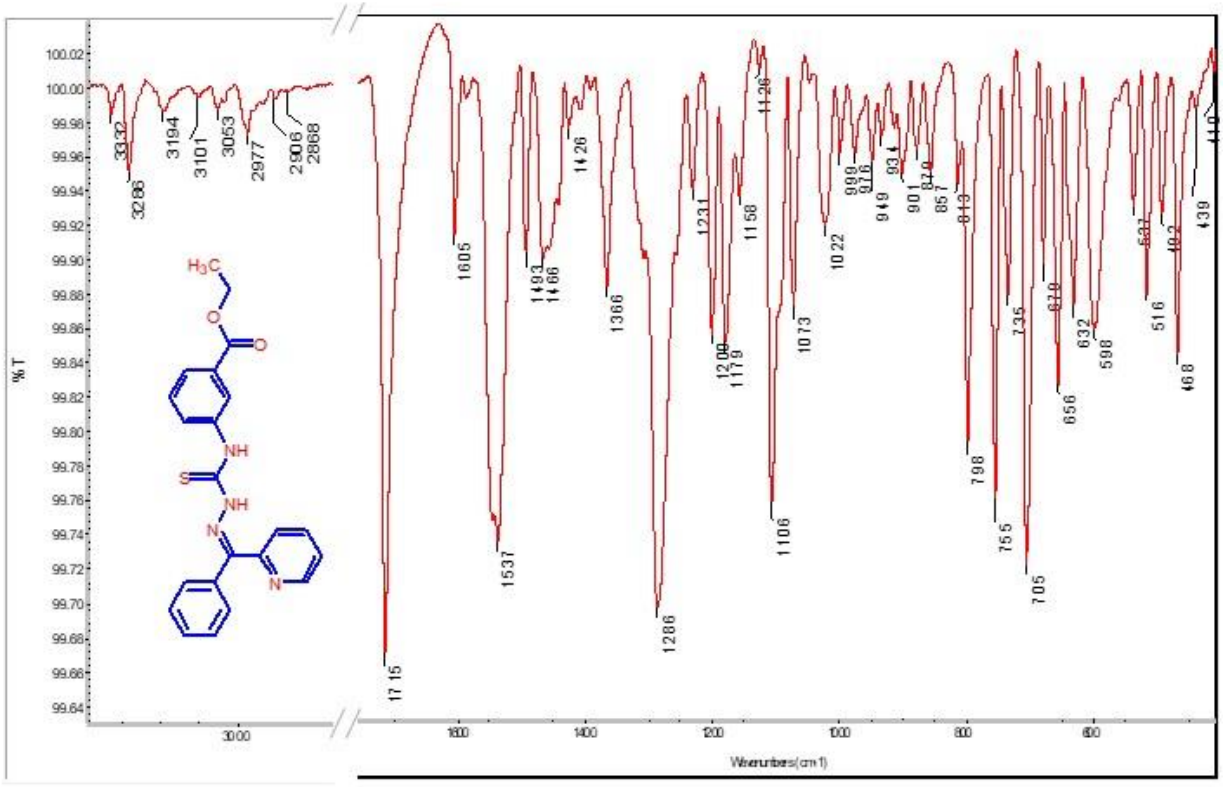


Figura A2.12. Spectrul ATR-FT-IR al HL[12]

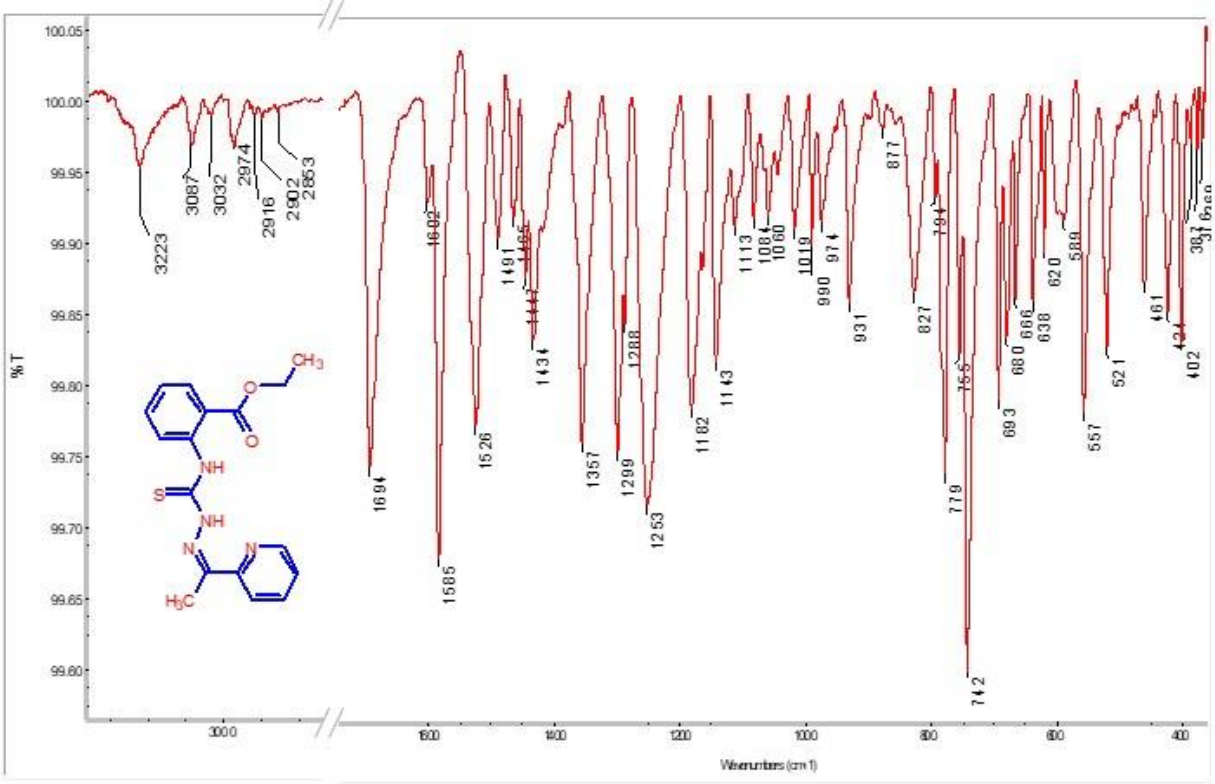


Figura A2.13. Spectrul ATR-FT-IR al HL[13]

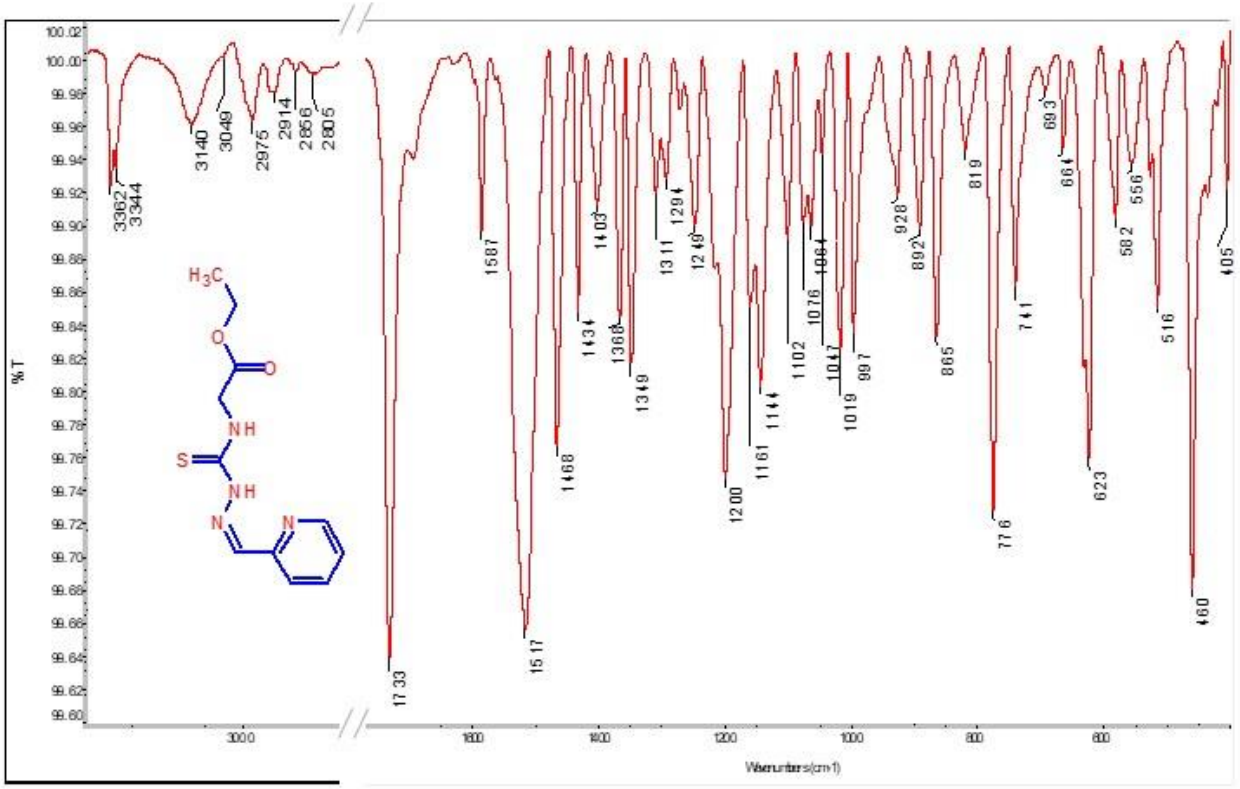


Figura A2.14. Spectrul ATR-FT-IR al HL[14]

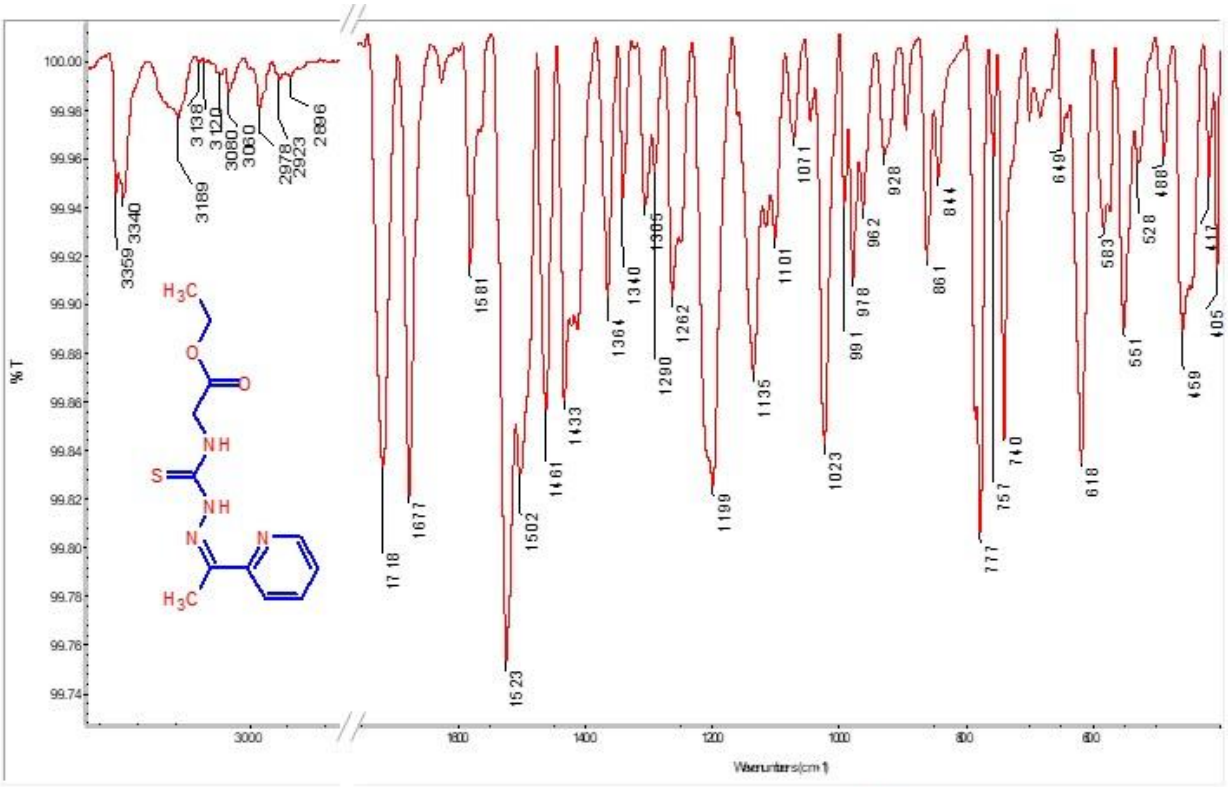


Figura A2.15. Spectrul ATR-FT-IR al HL[15]

Anexa 3
Spectrele IR al combinațiilor coordinative C1-C33

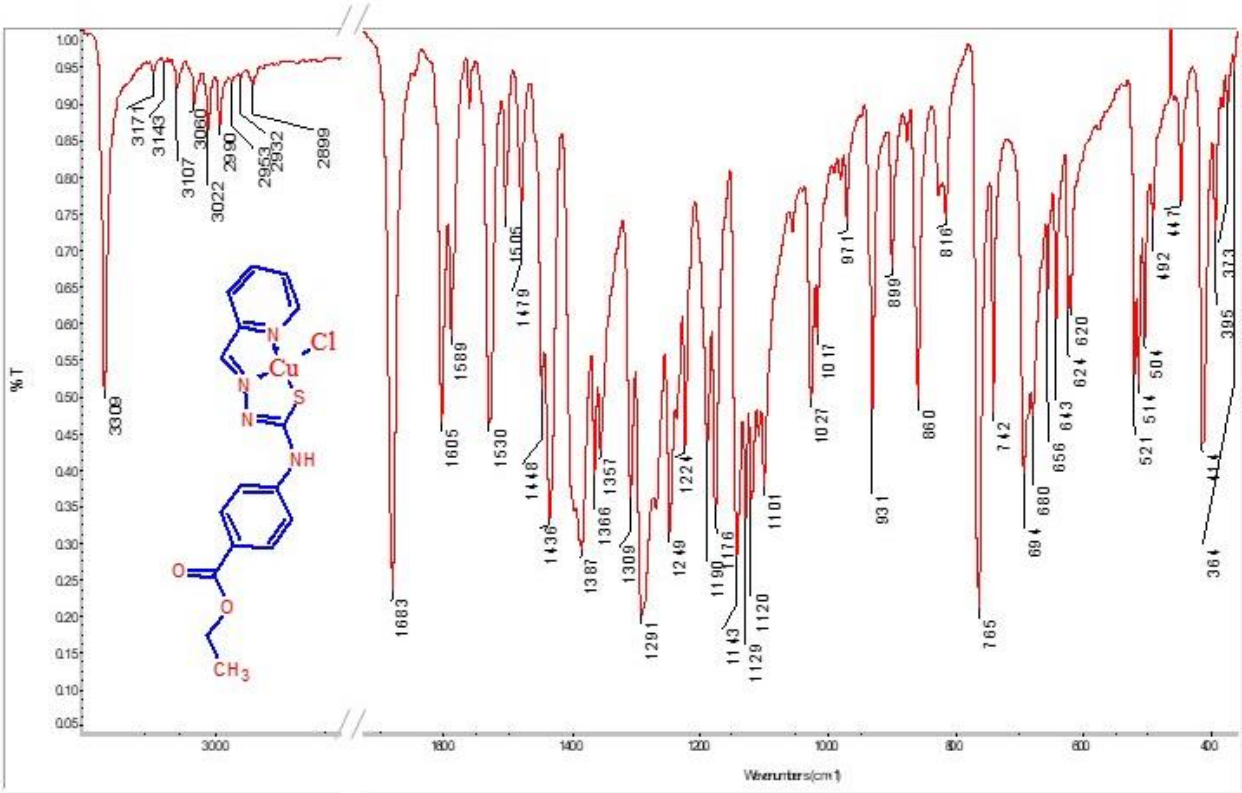


Figura A3.1. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 1

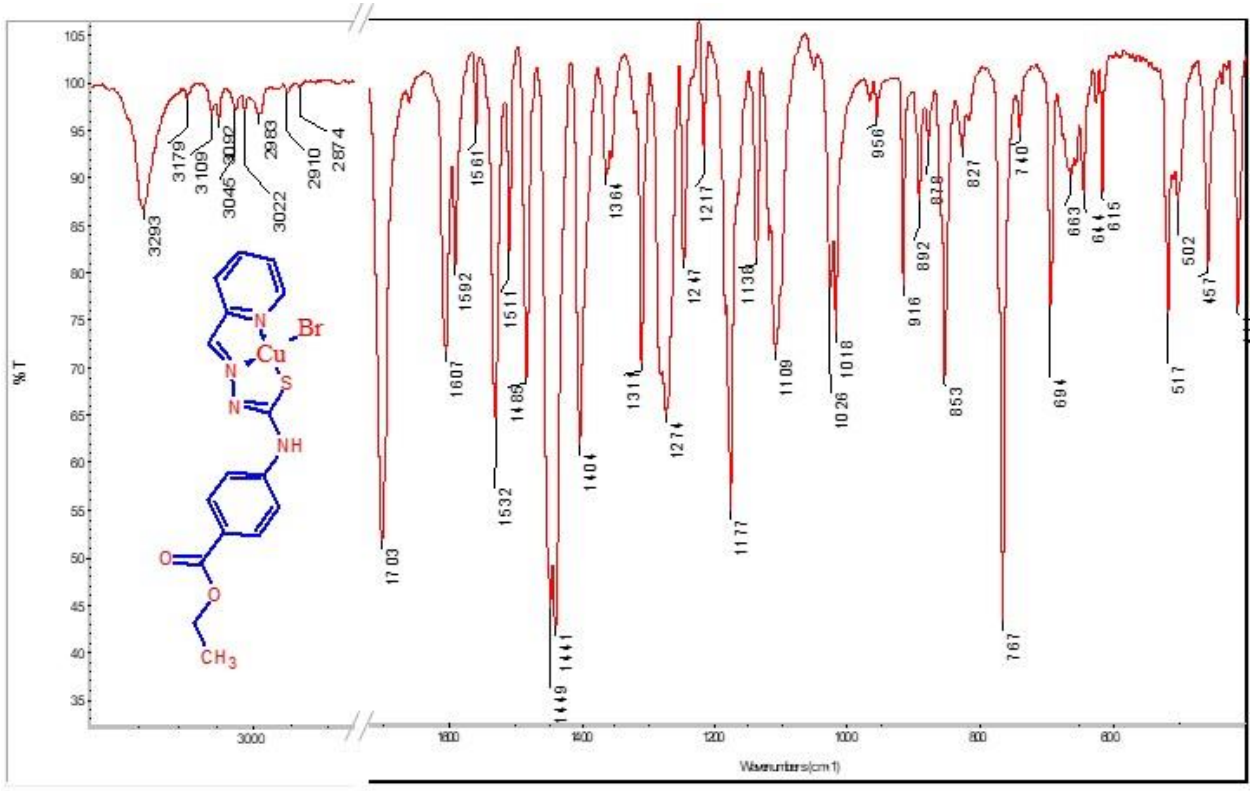


Figura A3.2. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 2

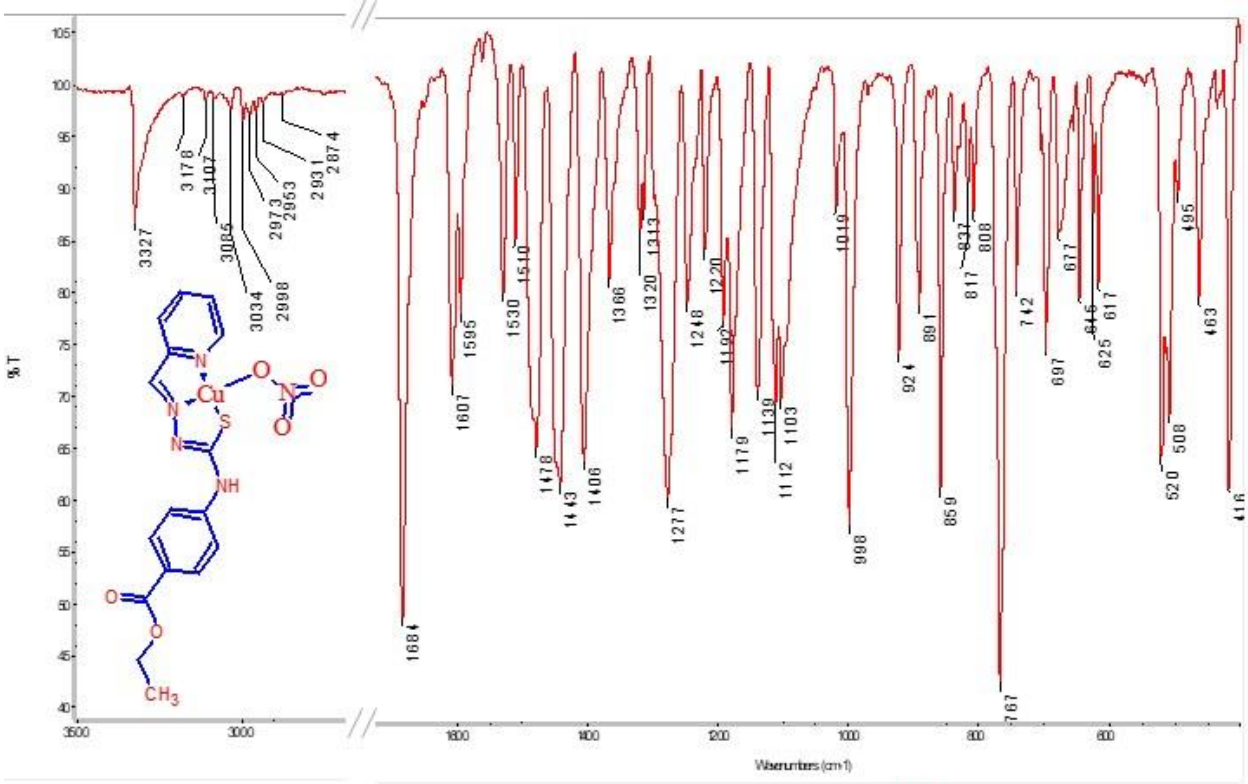


Figura A3.3. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 3

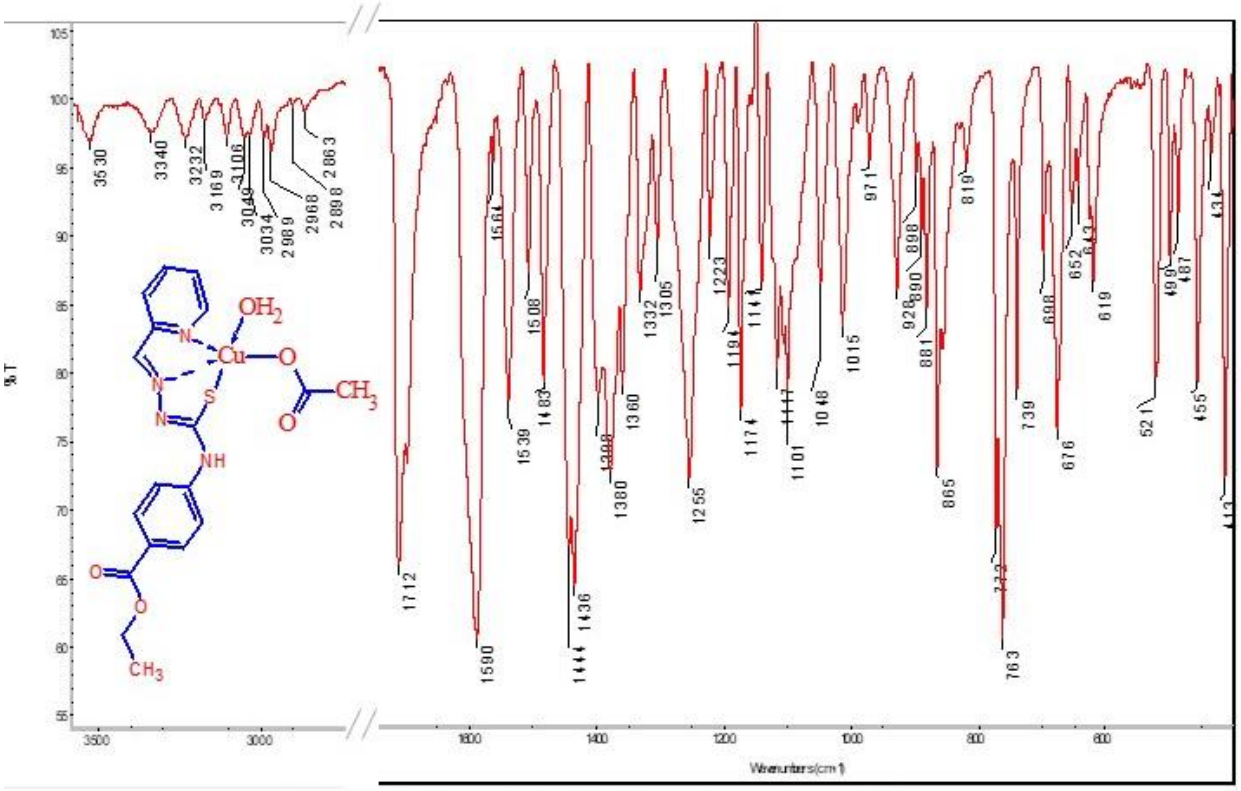


Figura A3.4. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 4

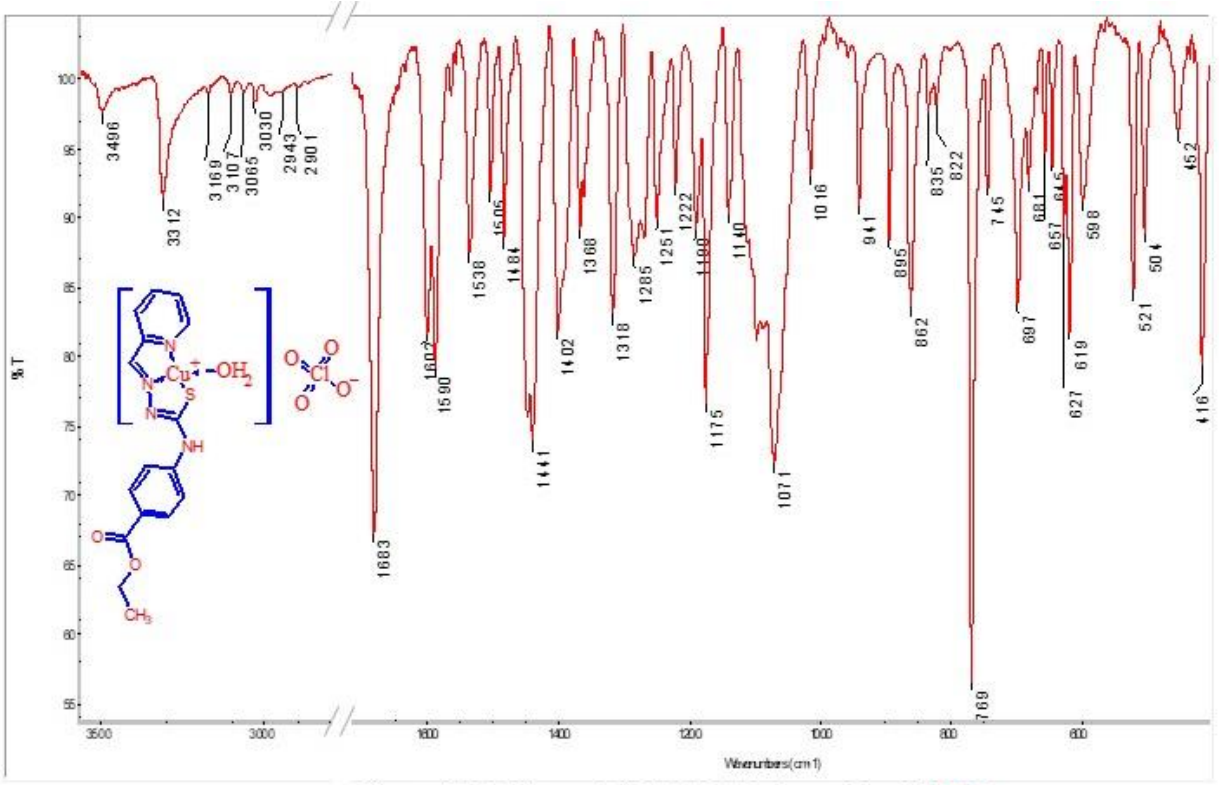


Figura A3.5. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 5

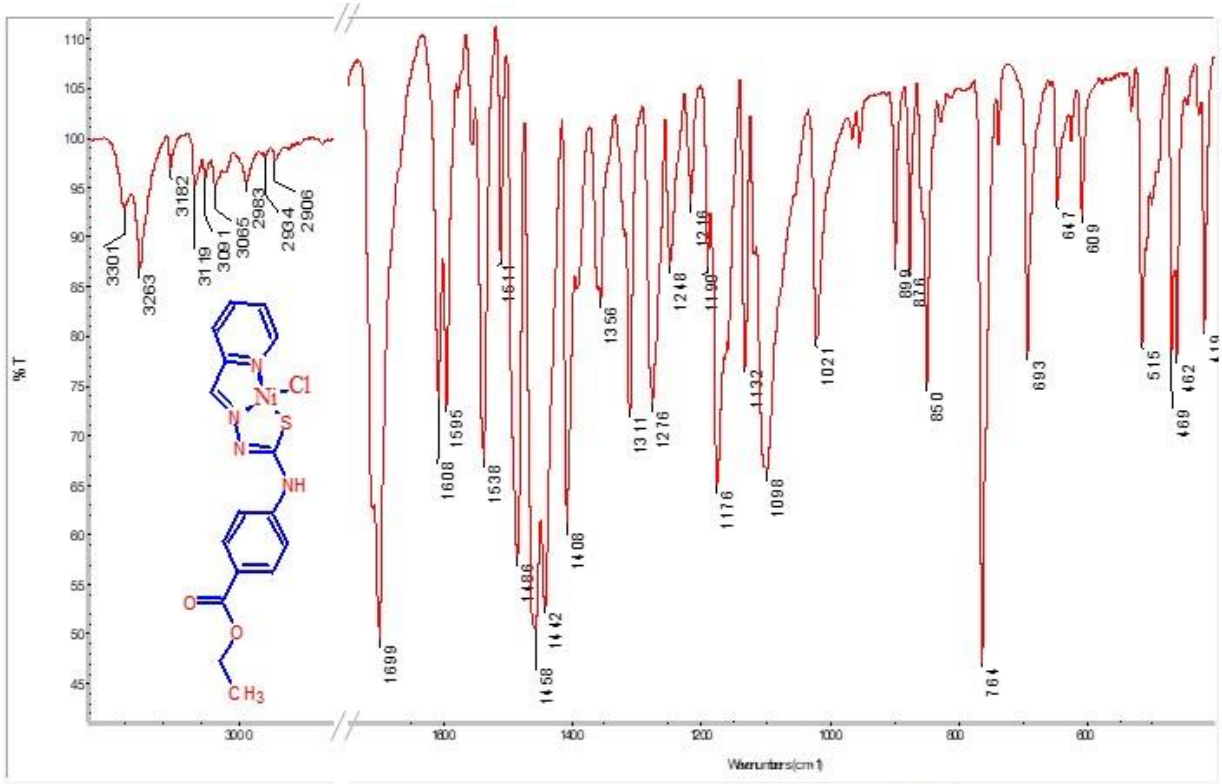


Figura A3.6. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 6

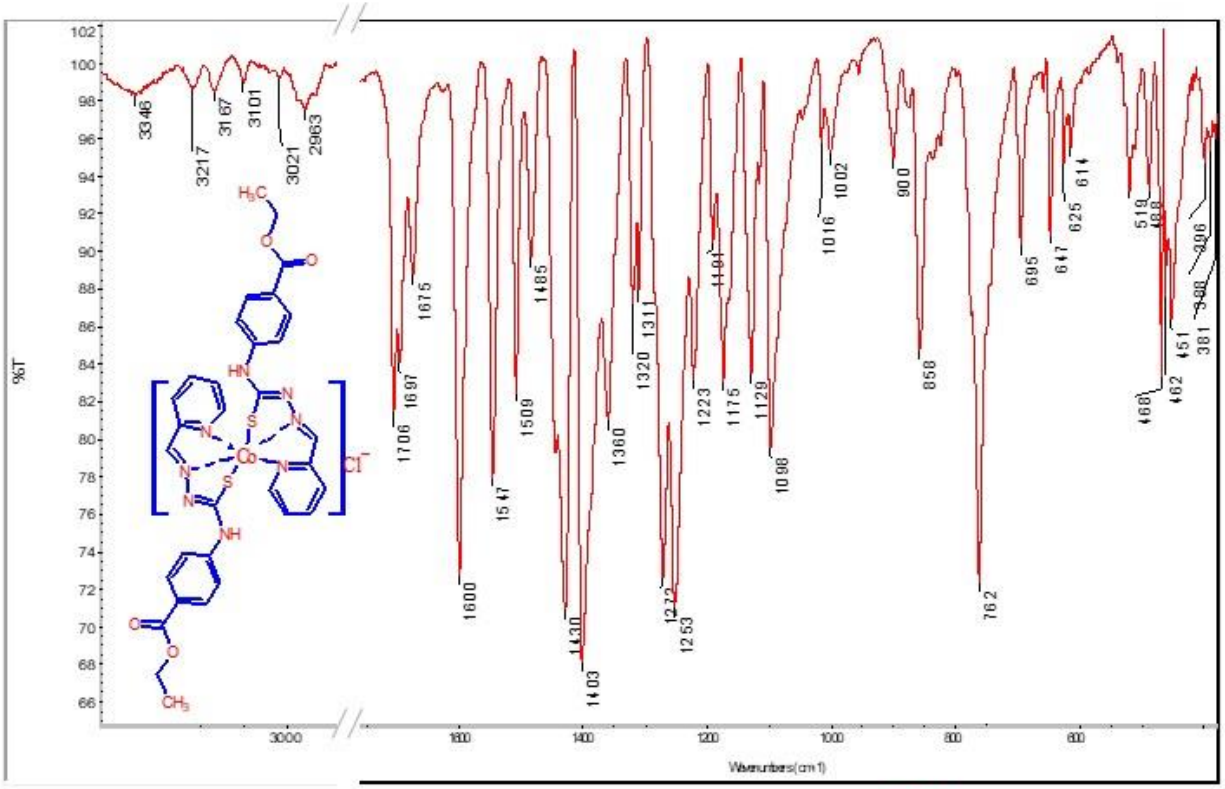


Figura A3.7. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 7

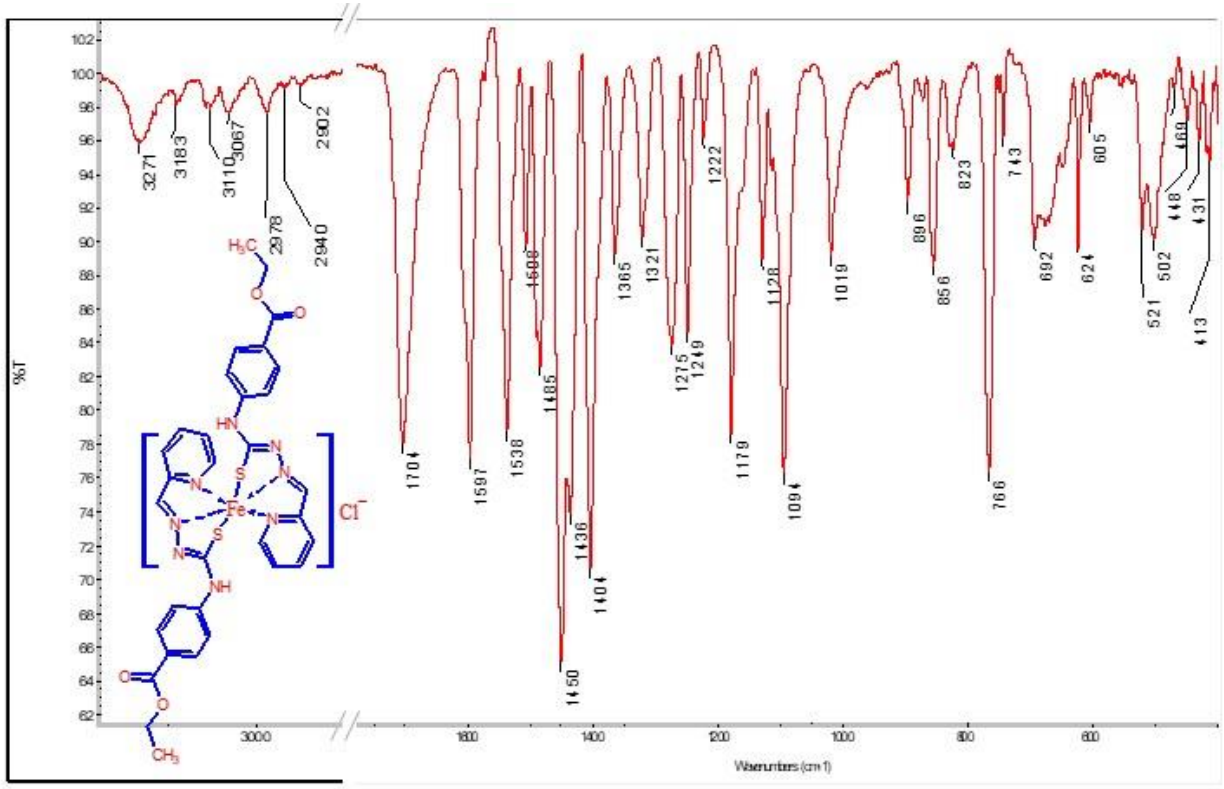


Figura A3.8. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 8

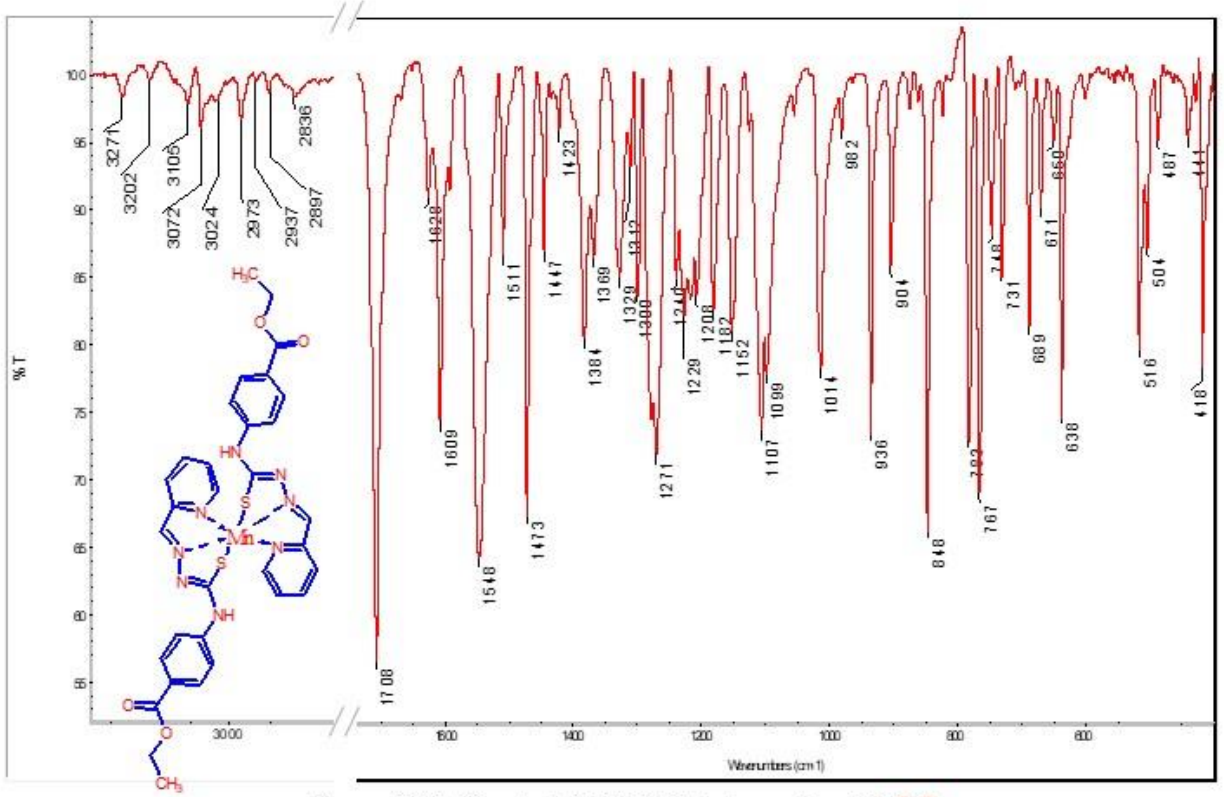


Figura A3.9. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 9

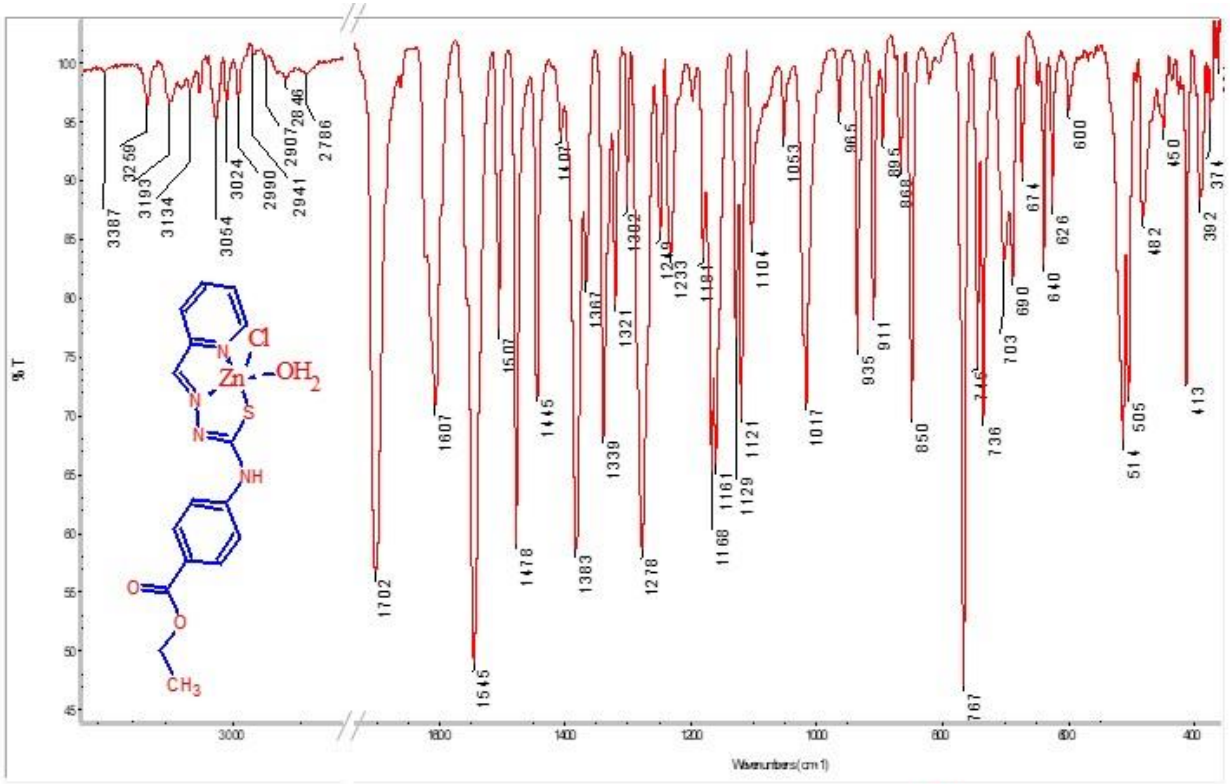


Figura A3.10. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 10

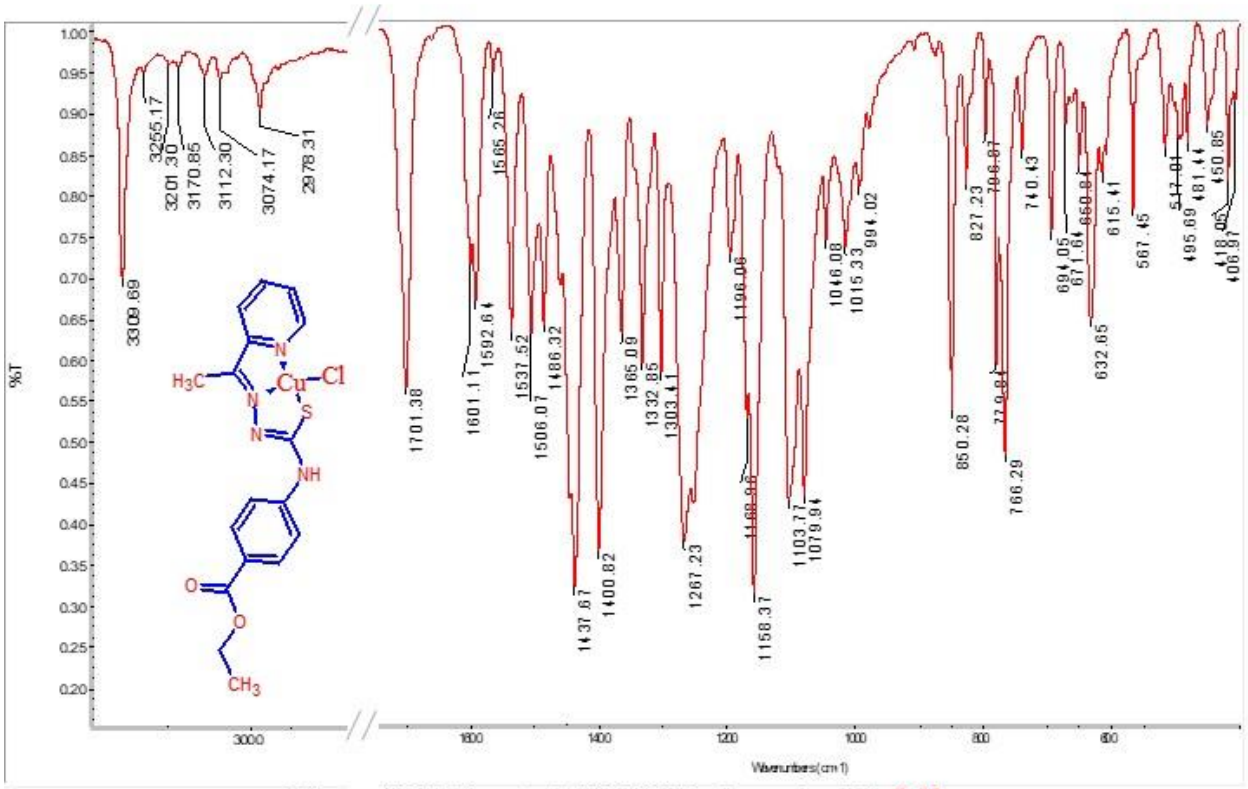


Figura A3.11. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 11

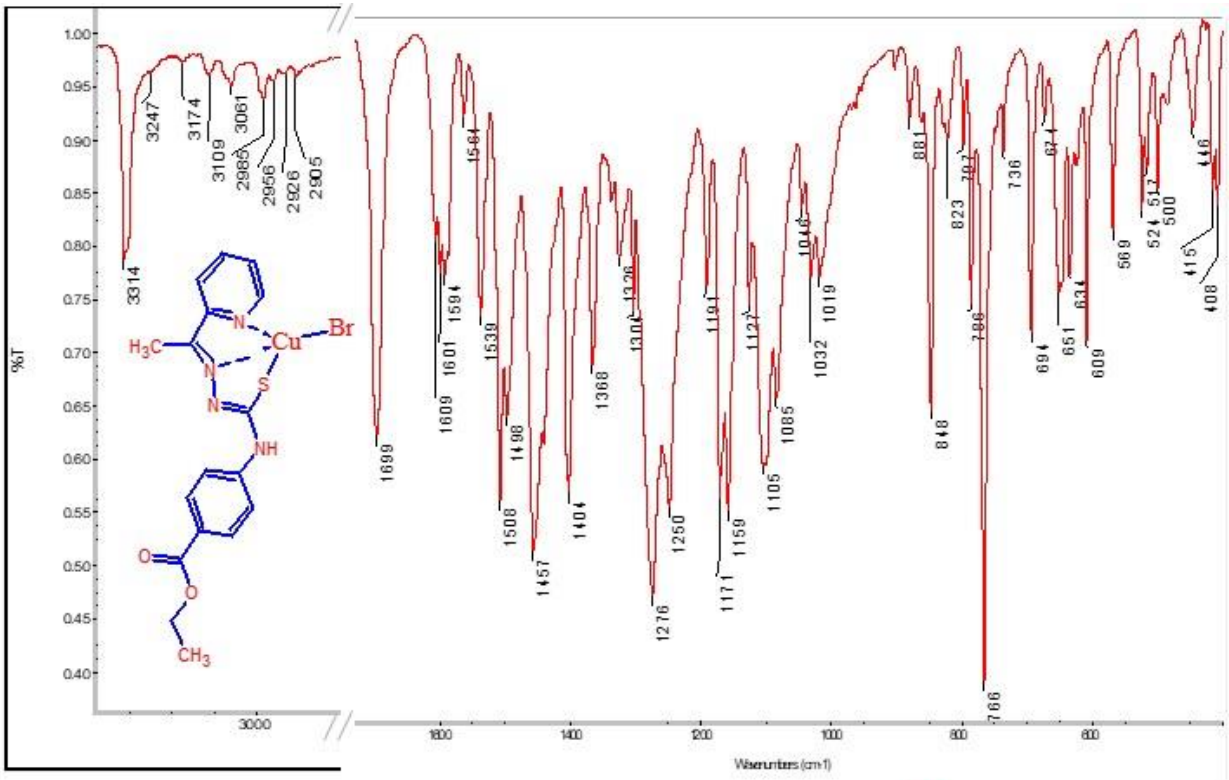


Figura A3.12. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 12

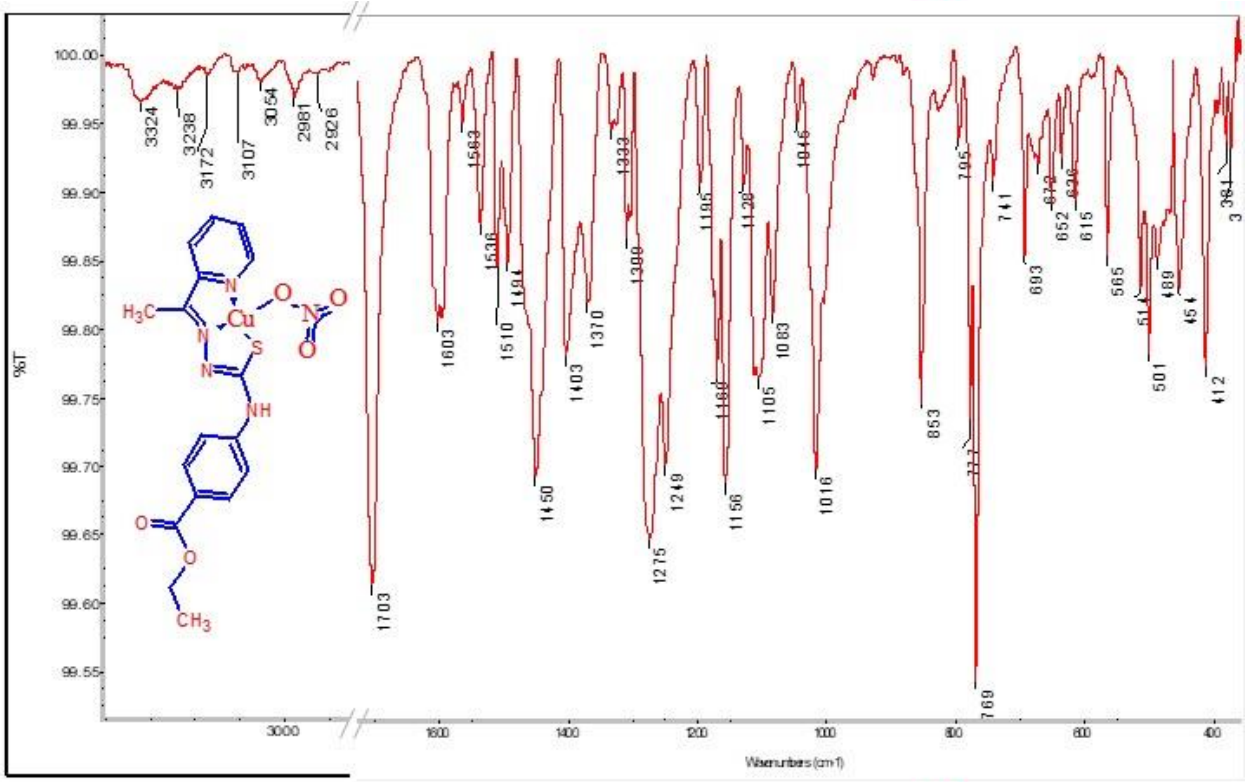


Figura A3.13. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 13

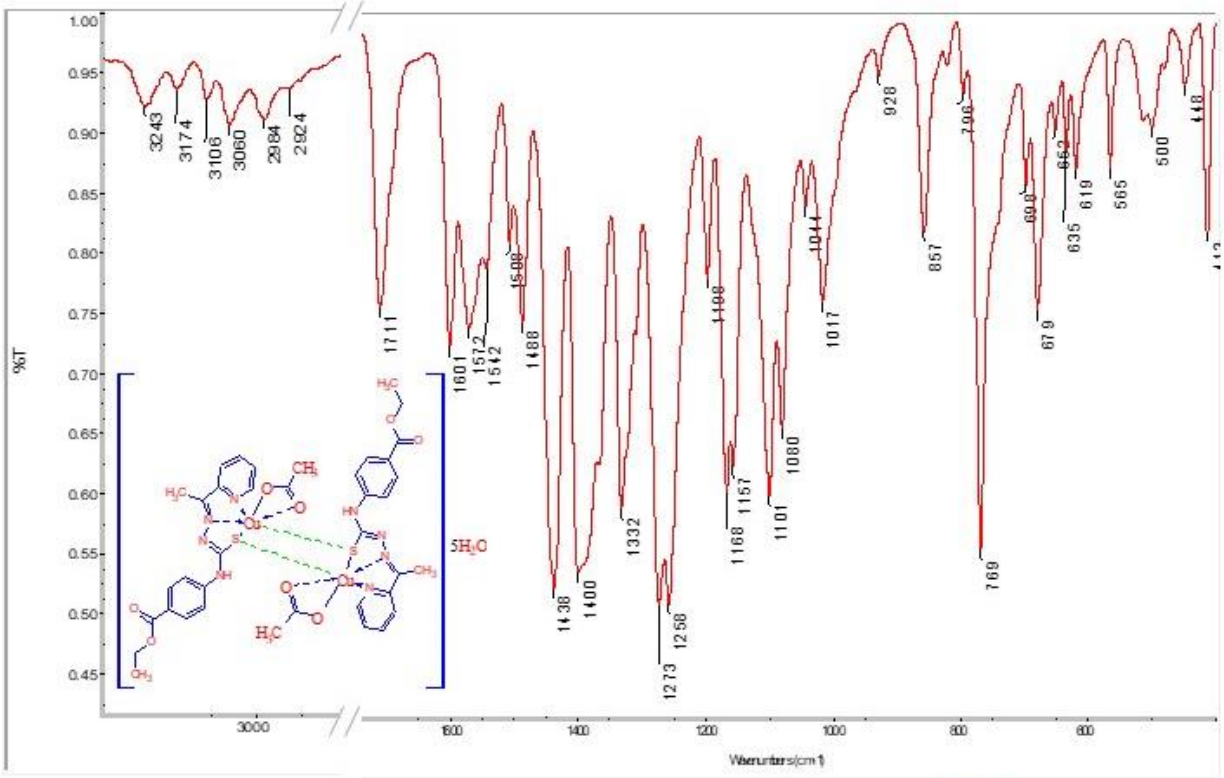


Figura A3.14. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 14

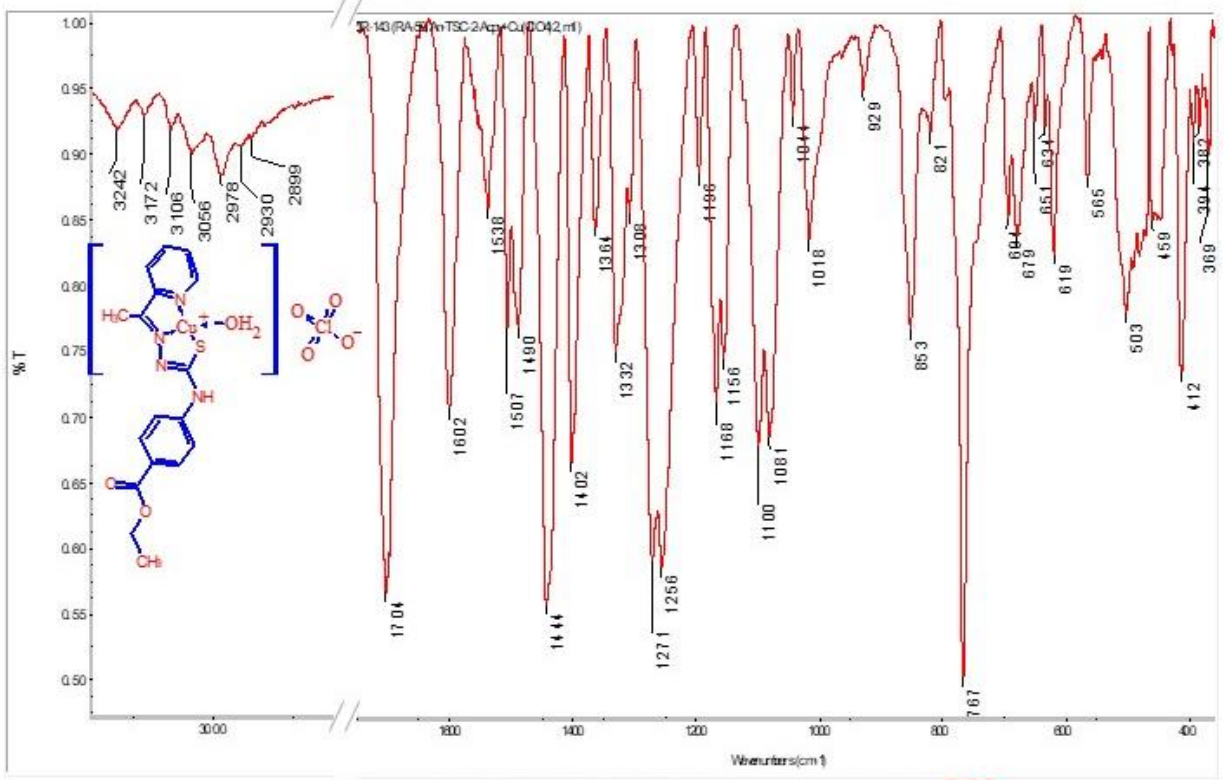


Figura A3.15. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 15

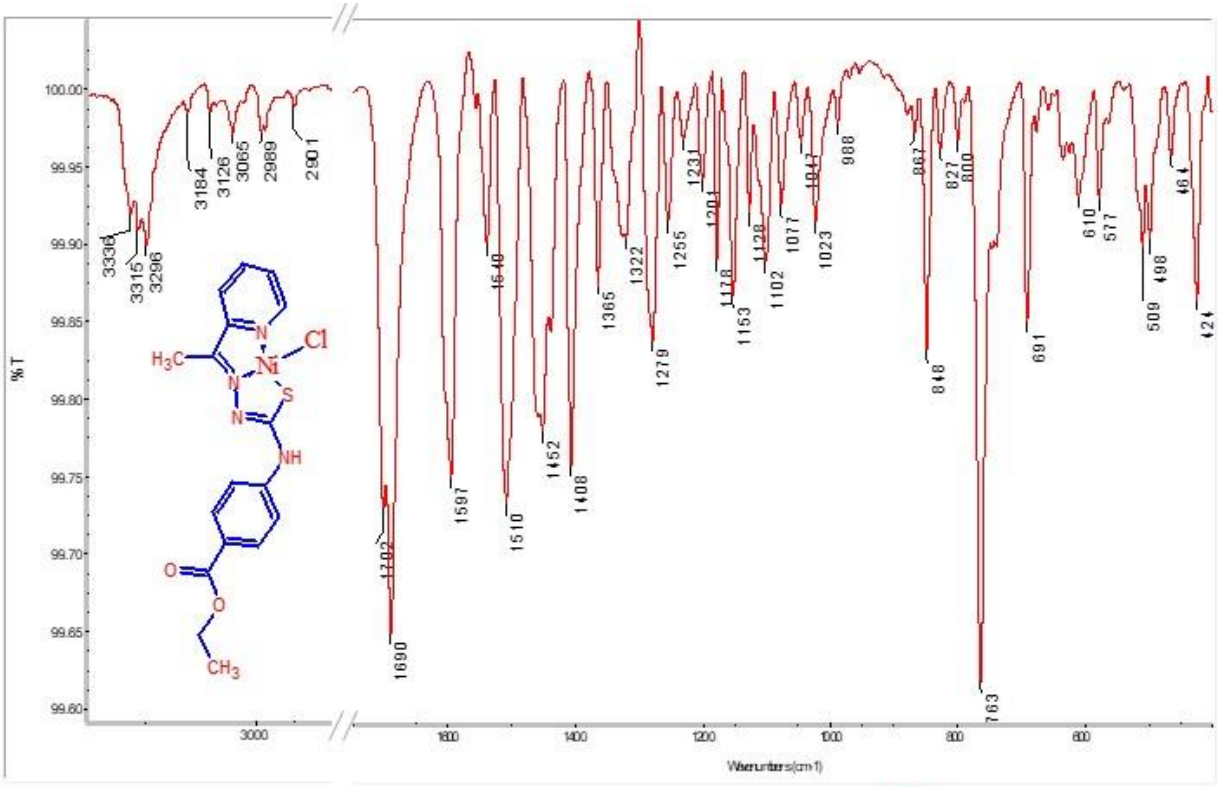


Figura A3.16. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 16

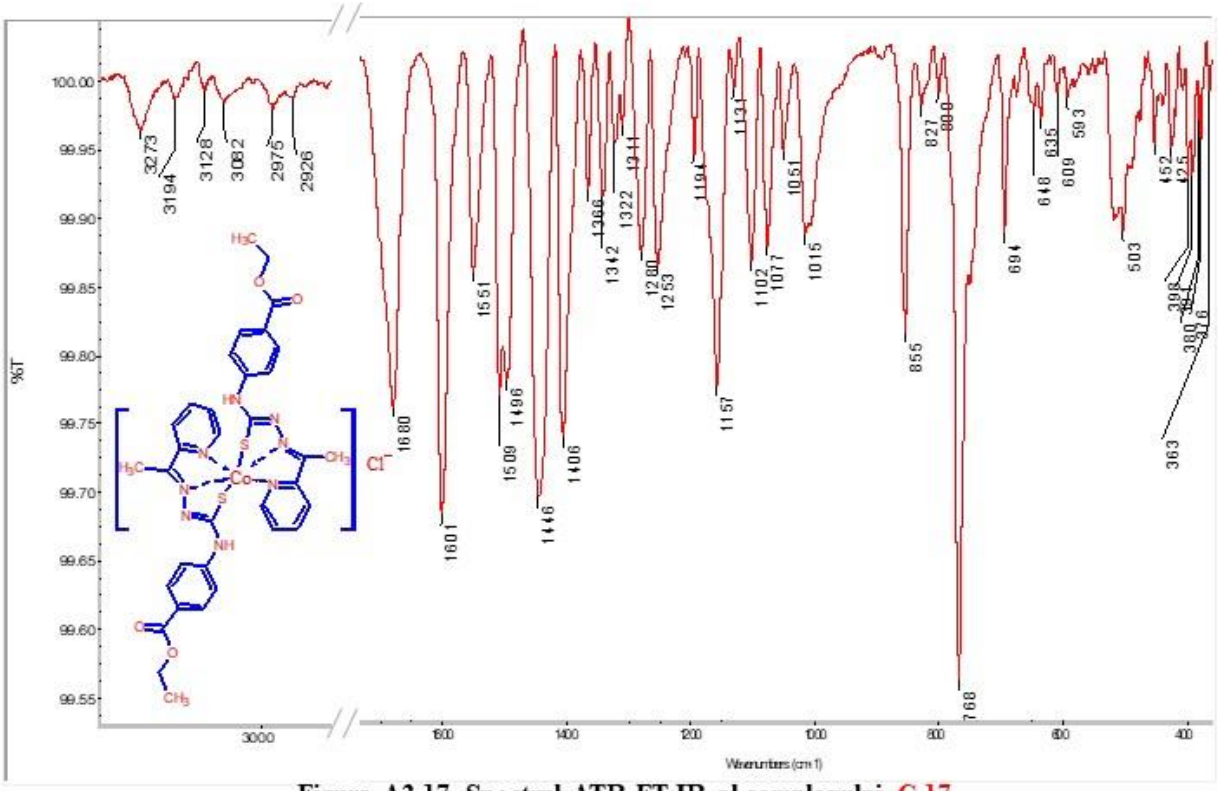


Figura A3.17. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 17

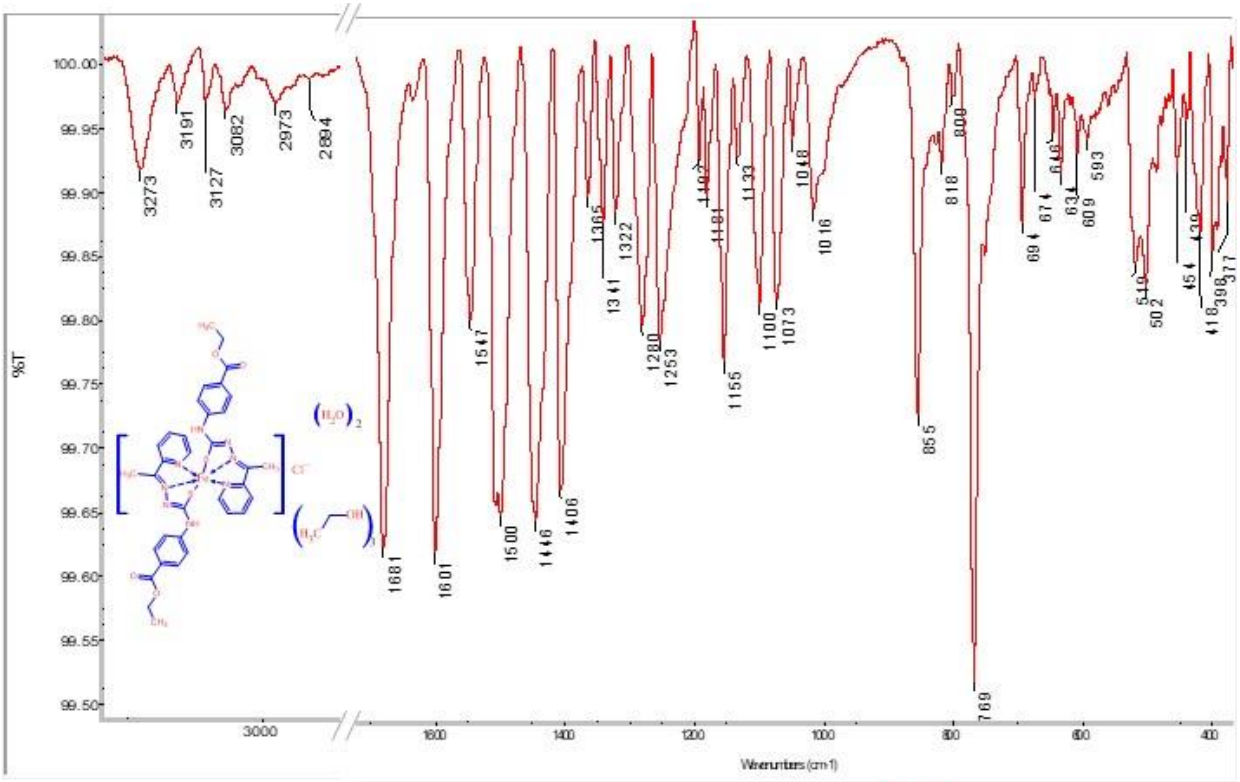


Figura A3.18. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 18

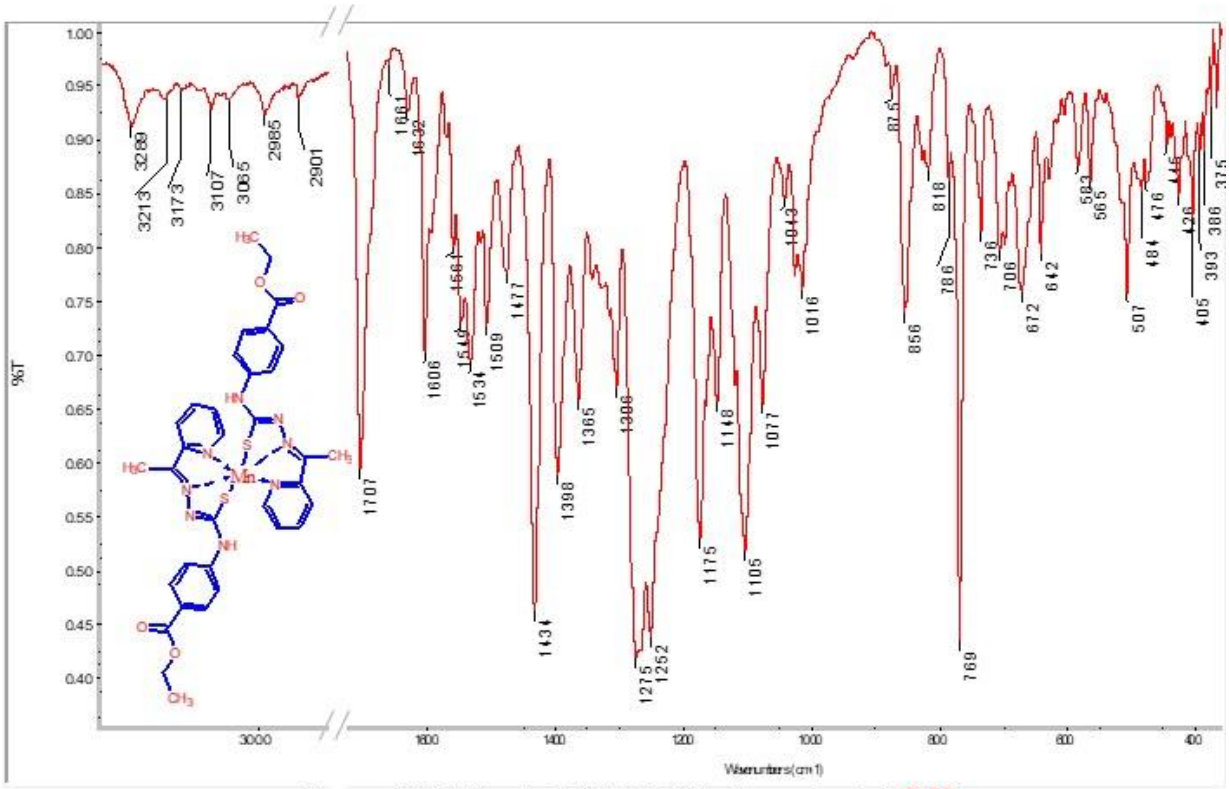


Figura A3.19. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 19

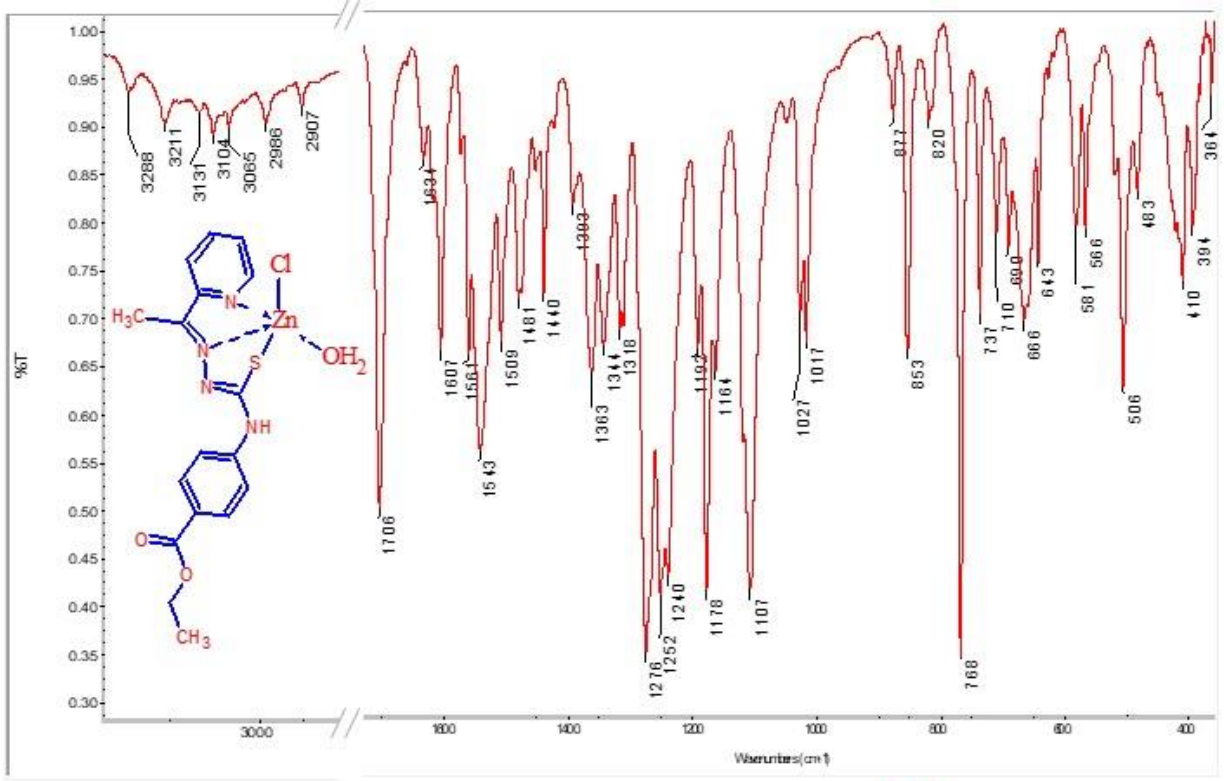


Figura A3.20. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 20

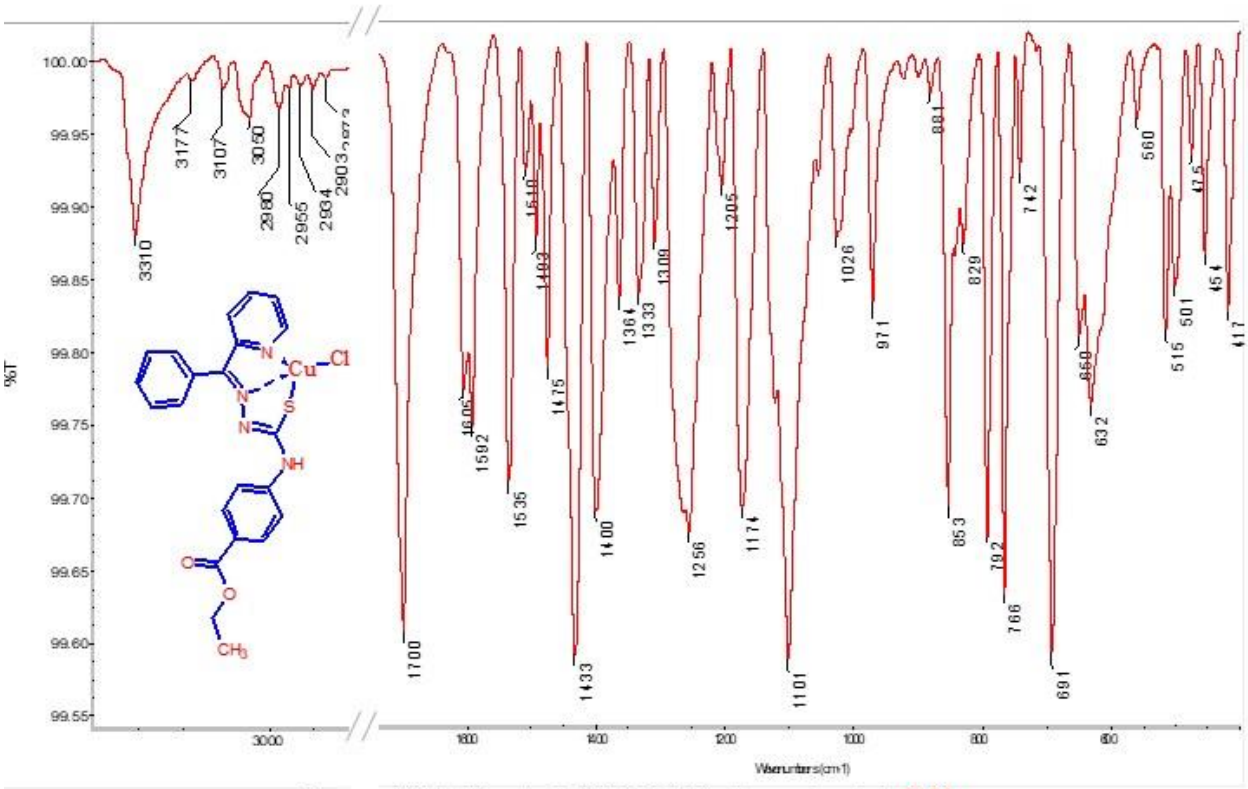


Figura A3.21. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 21

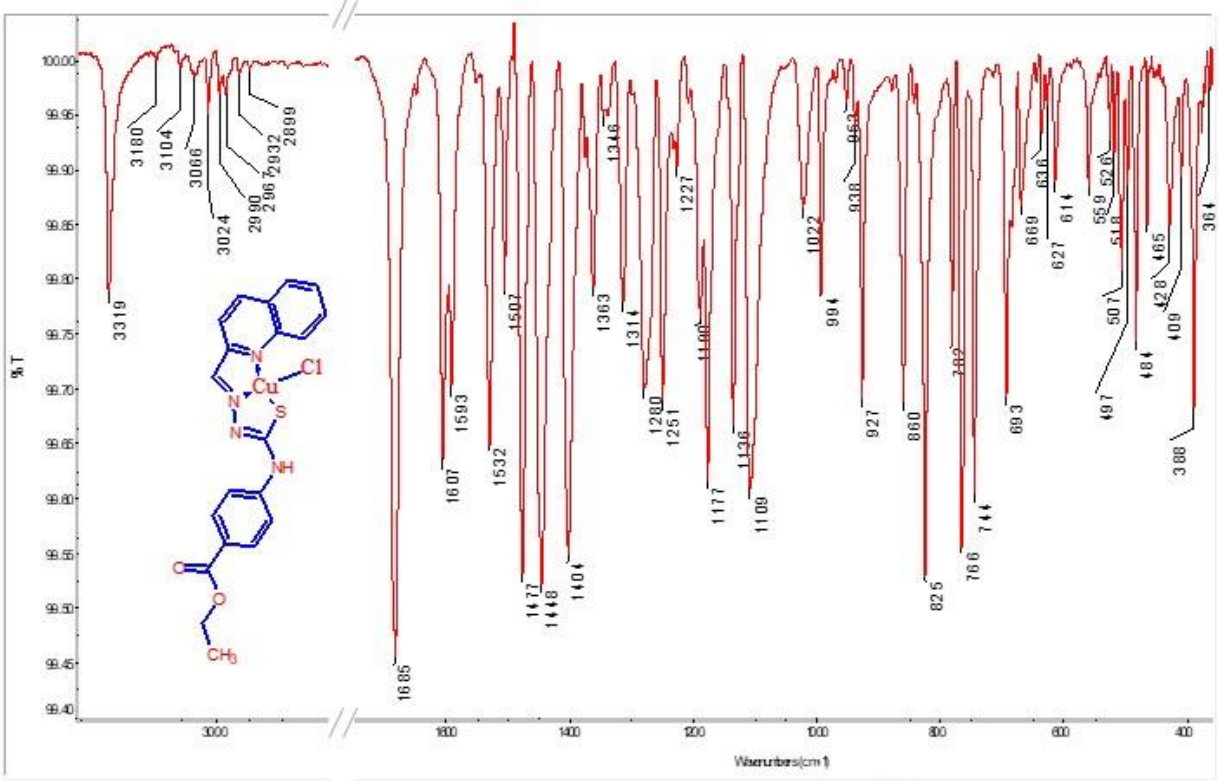


Figura A3.22. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 22

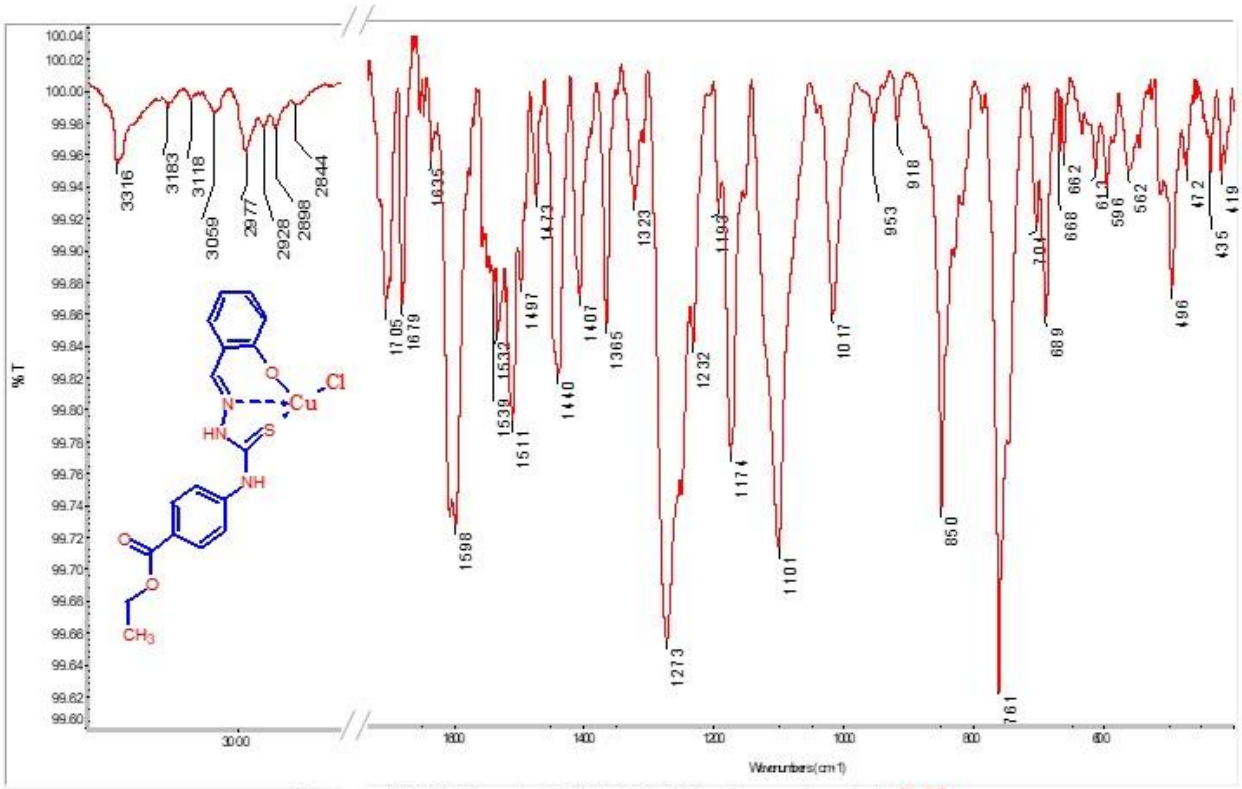


Figura A3.23. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 23

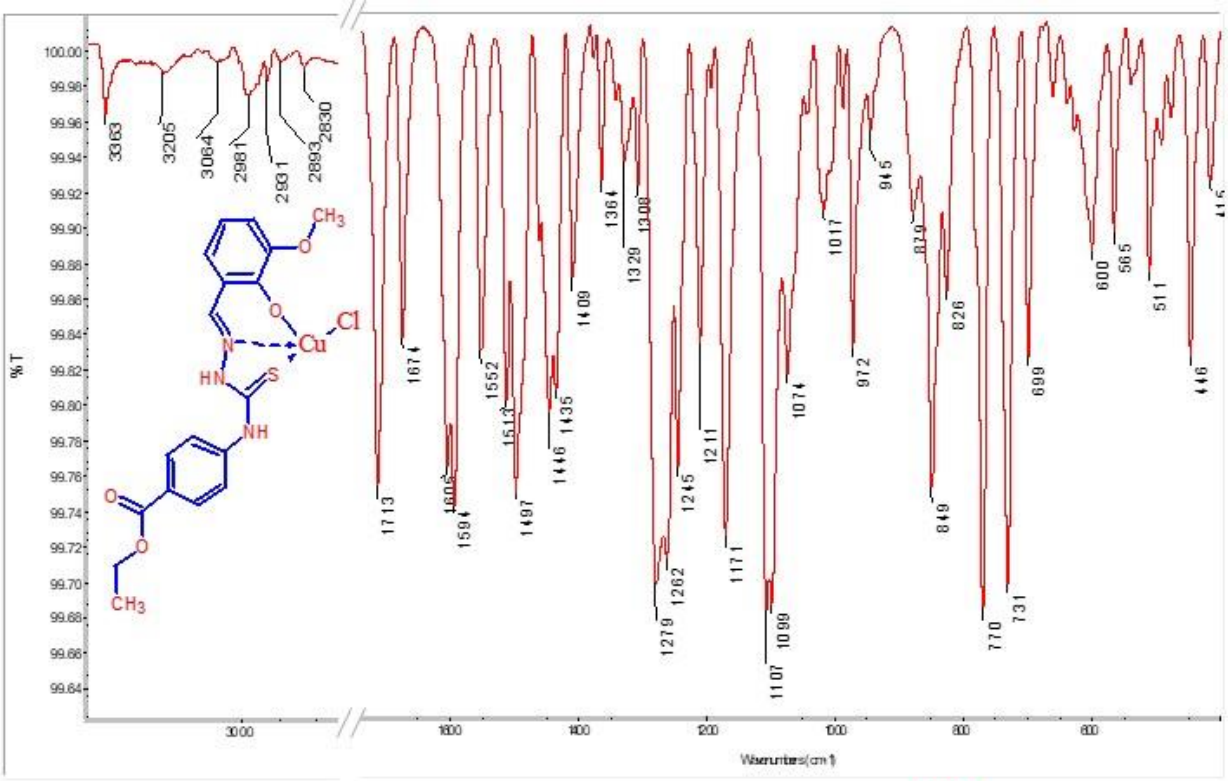


Figura A3.24. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 24

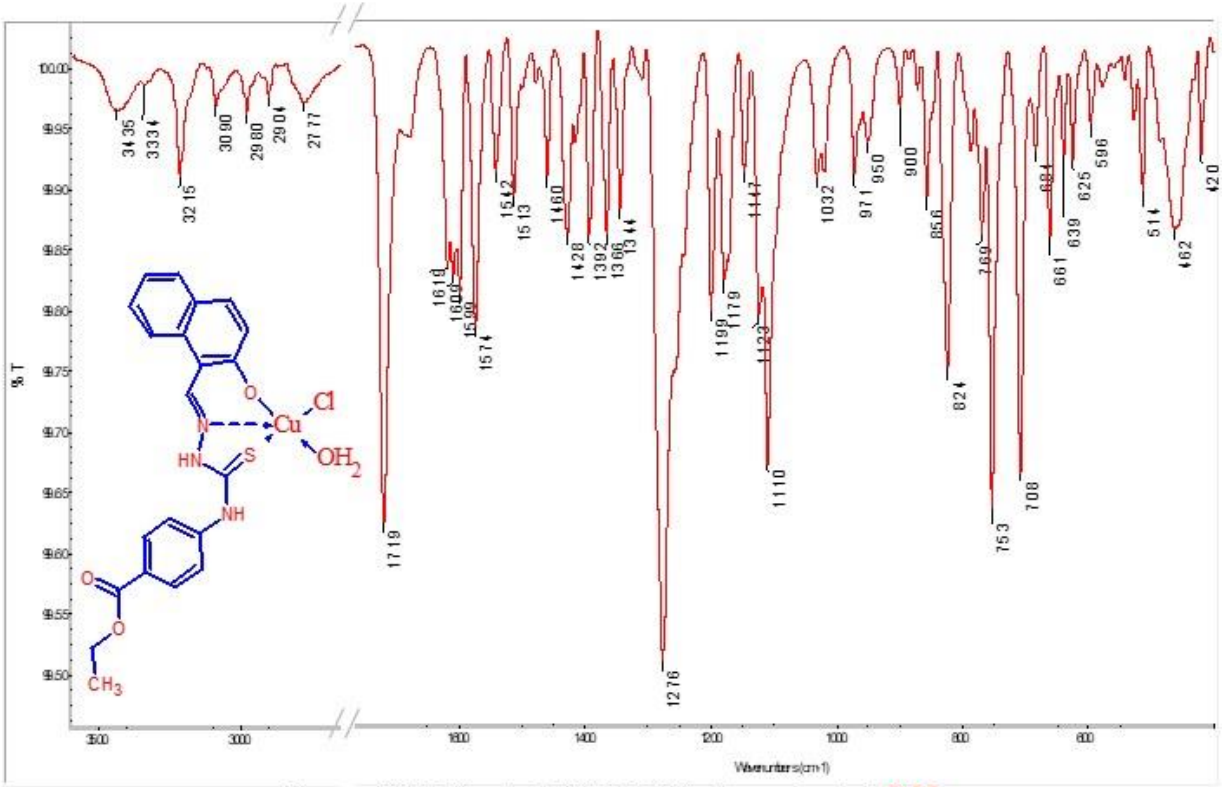


Figura A3.25. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 25

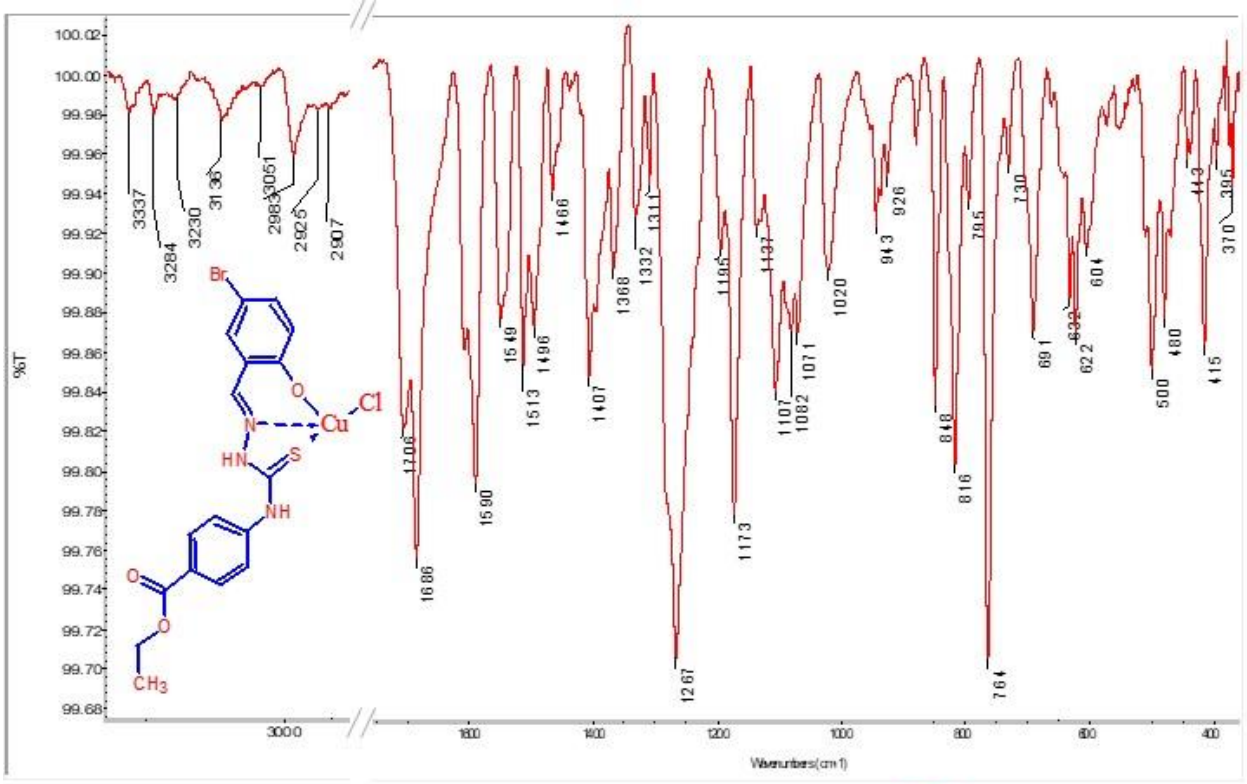


Figura A3.26. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 26

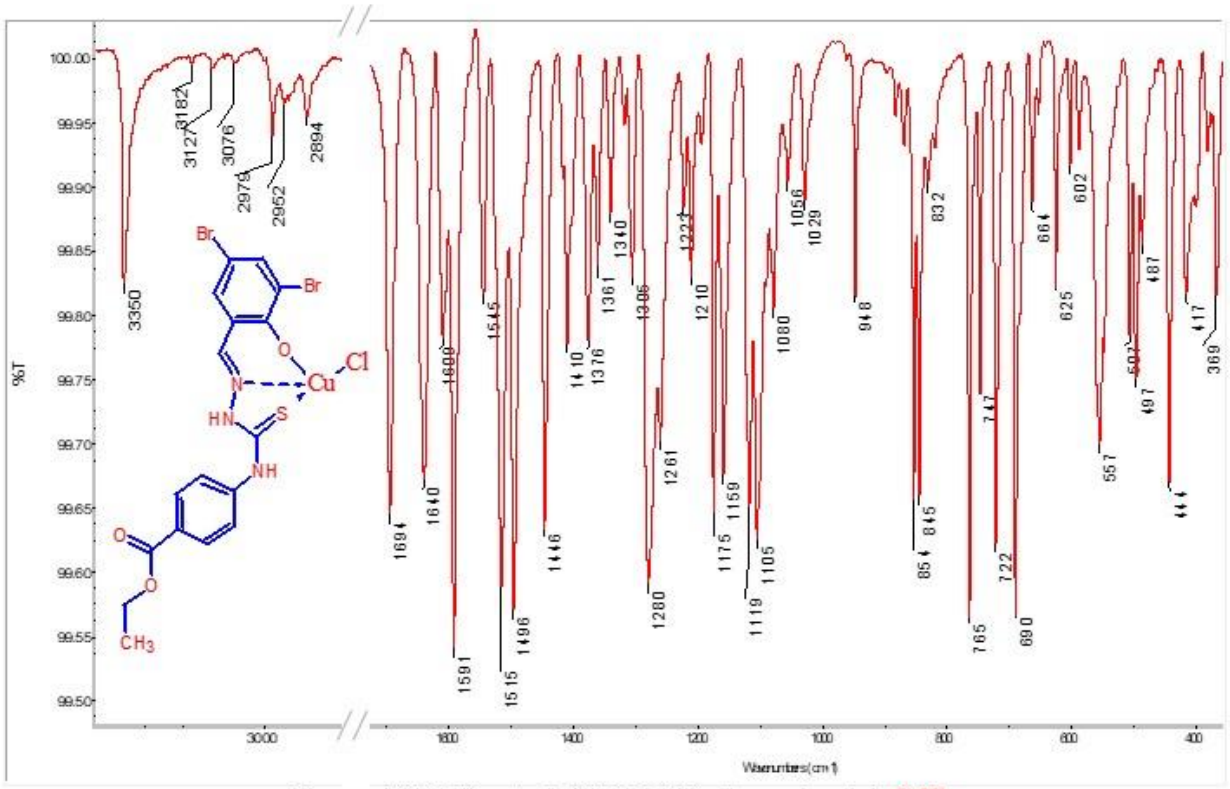


Figura A3.27. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 27

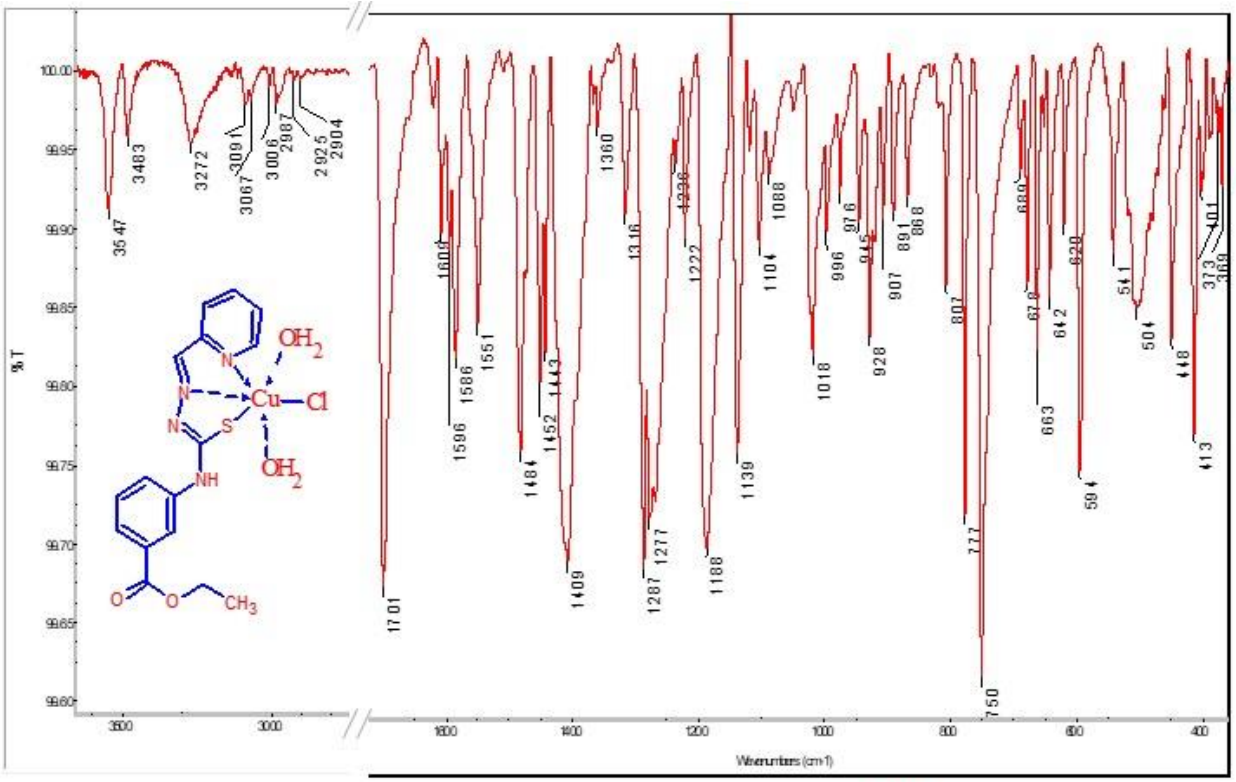


Figura A3.28. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 28

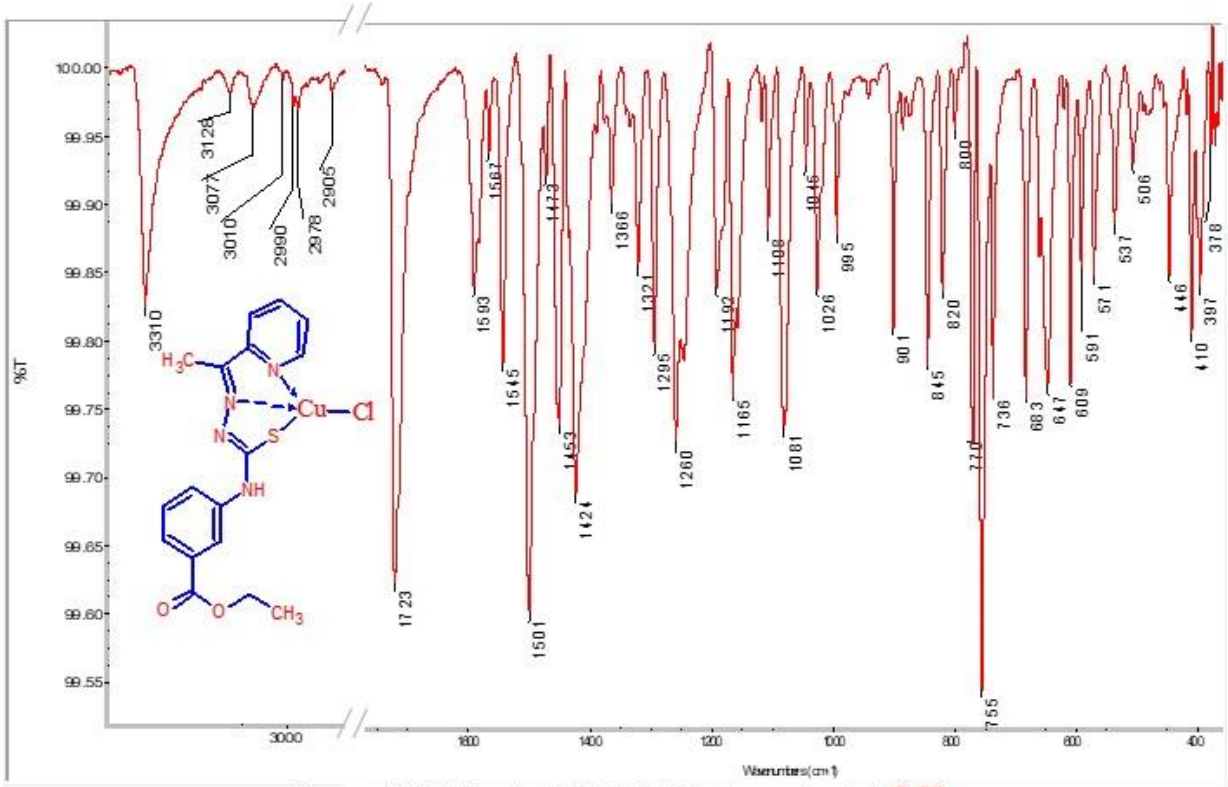


Figura A3.29. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 29

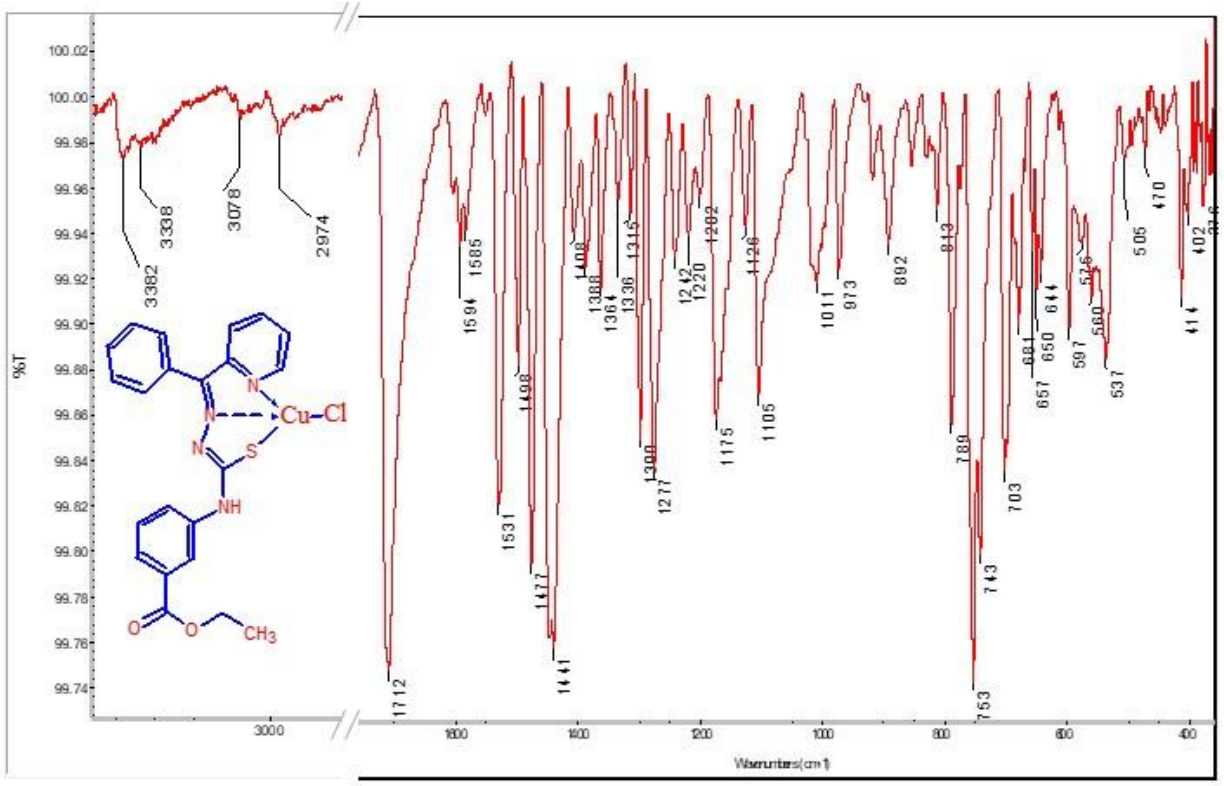


Figura A3.30. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 30

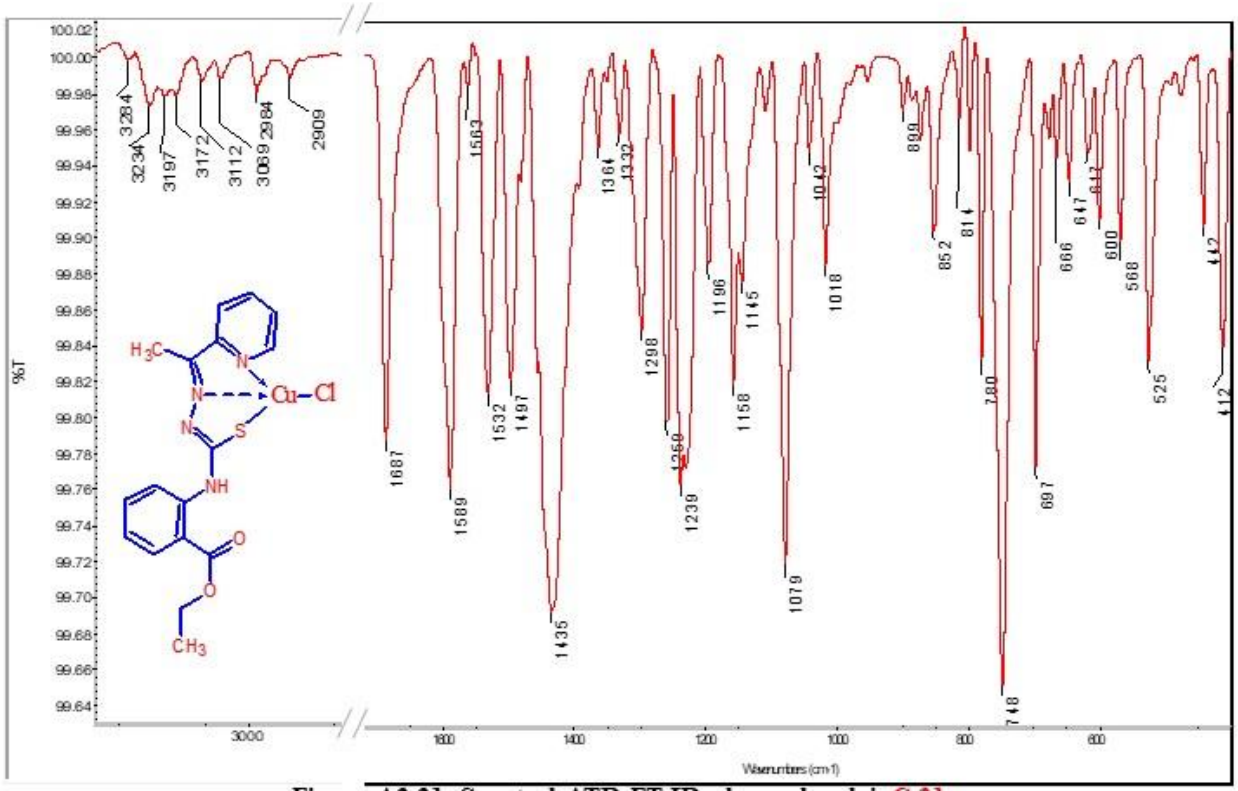


Figura A3.31. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 31

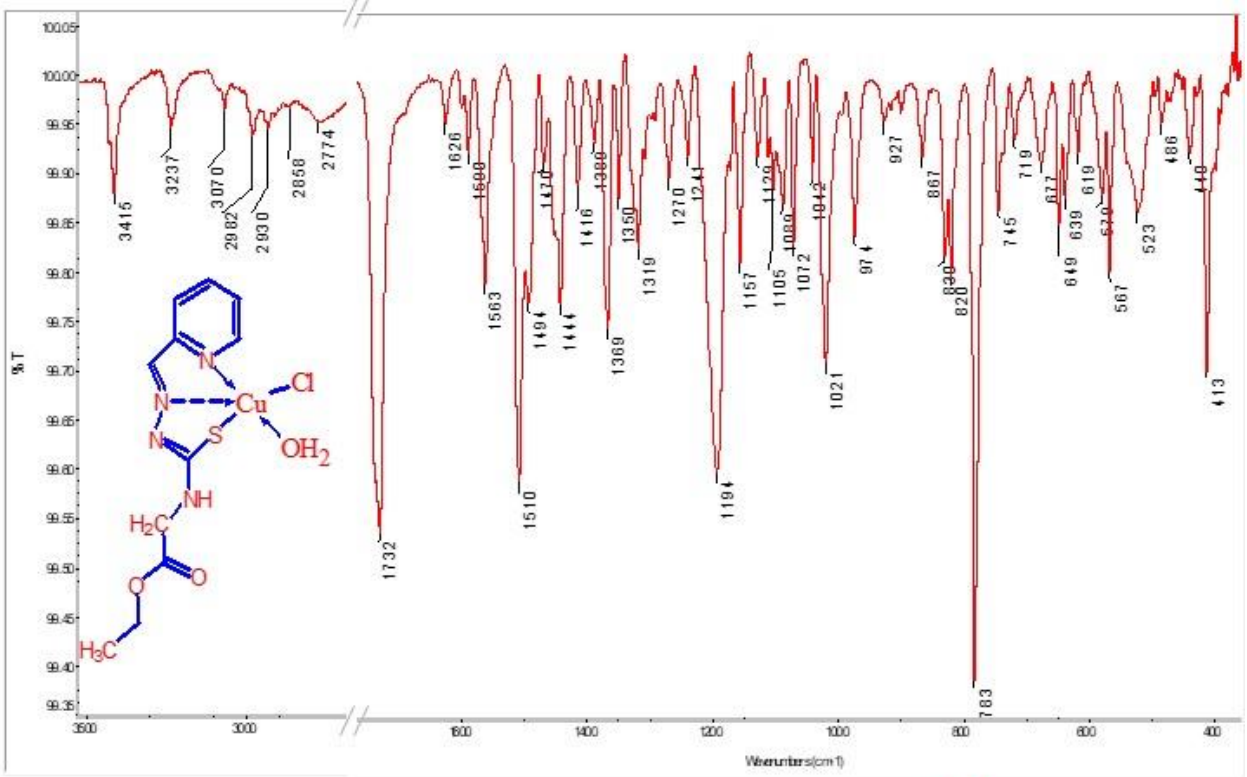


Figura A3.32. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 32

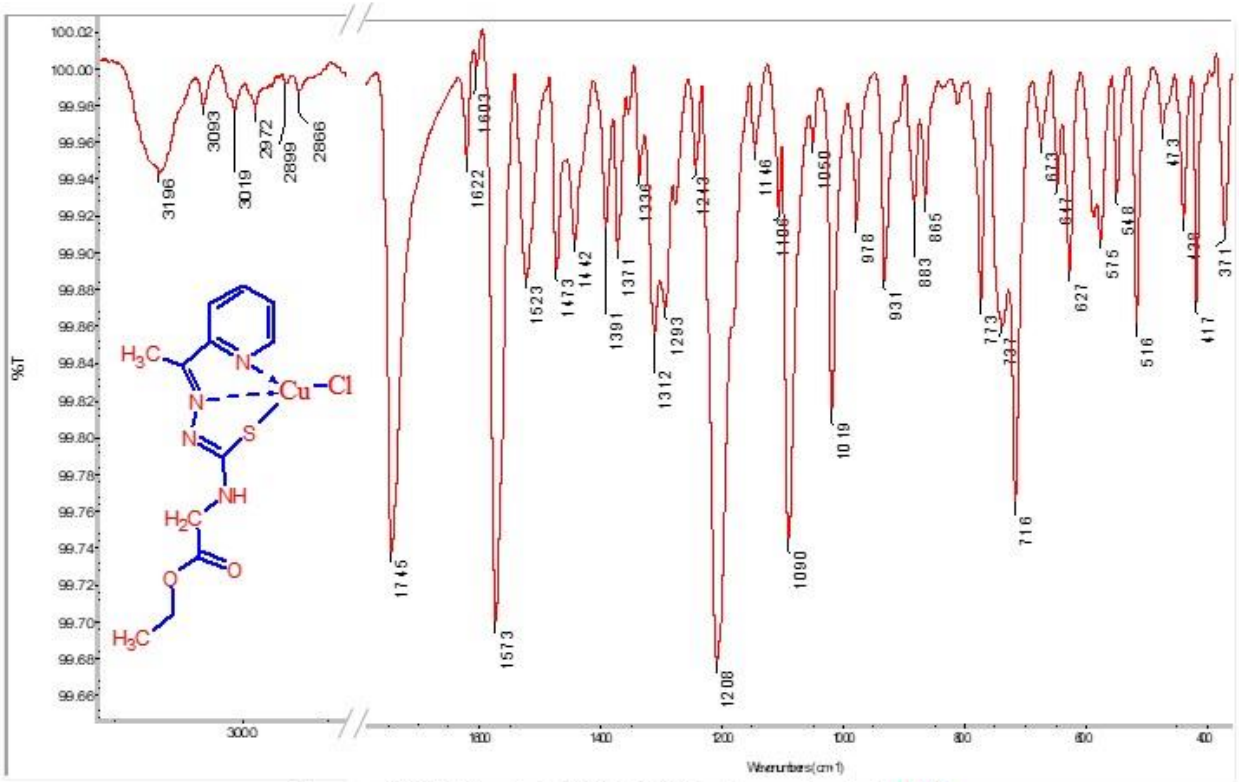


Figura A3.33. Spectrul ATR-FT-IR al complexului C 33

Anexa 4

Tabelul A4.1 Datele cristalografice și unii parametrii de structură

Compusul		**Intermediar 2a**	**Intermediar 3**	**Intermediar 24**	**HL[1]**
Formula chimică		$C_{12}H_{16}N_2O_2S$	$C_{10}H_{13}N_3O_2S$	$C_5H_{11}N_3O_2S$	$C_{16}H_{16}N_4O_2S$
Mr		252	239	177	328
Sistemul cristalin		Ortorombic	Ortorombic	Monoclinic	Monoclinic
Grupul de spațiu		P b a 2	P 2_1/n	P 2_1/c	P 2_1/c
Parametrii celulei elementare	***a***(Å)	7.3470	12.4111	13.7312	4.3332
	b(Å)	9.9506	8.4484	5.4800	29.719
	c(Å)	35.598	8.5616	15.8472	13.5460
	α(grad)	90	90	90	90
	β(grad)	90	101.5	90	98.8
	γ (grad)	90	90	90	90
	V (A^3)	2602.5	879.5	1192.3	1723.7
R-Factor(%)		5.01	8.21	6.29	6.31

(Continuare)

Compusul		**HL[2]**	**HL[3]**	**HL[4]**
Formula chimică		$C_{17}H_{18}N_4O_2S$	$C_{22}H_{20}N_4O_2S$	$C_{20}H_{18}N_4O_2S$
Mr		342	404	378
Sistemul cristalin		Triclinic	Monoclinic	Monoclinic
Grupul de spațiu		P-1	P 2_1/c	P 2_1/c
Parametrii celulei elementare	***a***(Å)	8.7972	12.2173	9.7437
	b(Å)	9.2693	7.4612	7.3614
	c(Å)	11.1502	23.2750	26.6043
	α(grad)	78.2	90	90
	β(grad)	84.7	99.4	90.4
	γ (grad)	77.4	90	90
	V (A^3)	867.5	2092.9	1908.2
R-Factor(%)		7.58	8.12	9.54

(Continuare)

Compusul		**H_2L[7]**	**HL[10]**	**HL[12]**
Formula chimică		$C_{21}H_{19}N_3O_3S$	$C_{16}H_{16}N_4O_2S$	$C_{22}H_{20}N_4O_2S$
Mr		393	328	404
Sistemul cristalin		Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
Grupul de spațiu		P 2_1/c	P 2_1/c	P 2_1/c
Parametrii celulei elementare	***a***(Å)	5.7837	9.1699	10.2086
	b(Å)	36.2722	6.0890	21.4101
	c(Å)	9.1959	28.6101	9.4893
	α(grad)	90	90	90
	β(grad)	95.2	90.7	90.7
	γ (grad)	90	90	90
	V (A^3)	1921.1	1597.3	2073.8
R-Factor(%)		7.96	6.33	6.65

(Continuare)

Compusul		**HL[13]**	**HL[15]**
Formula chimică		$C_{17}H_{18}N_4O_2S$	$C_{12}H_{16}N_4O_2S$
Mr		342	280
Sistemul cristalin		Triclinic	Ortorombic
Grupul de spațiu		P-1	P 2_1/n
Parametrii celulei elementare	***a***(Å)	8.28371	11.8471
	b(Å)	11.6583	16.9107
	c(Å)	18.4572	15.0920
	α(grad)	85.4	90
	β(grad)	77.5	110.1
	γ (grad)	80.2	90
	V (A^3)	1713.6	2838.4
R-Factor(%)		7.41	6.63

(Continuare)

Compusul		**C 14**	**C18**
Formula chimică		$C_{38}H_{52}Cu_2N_8O_{14}S_2$	$C_{40}H_{56}ClFeN_8O_9S_2$
Mr		1036	948
Sistemul cristalin		Monoclinic	Triclinic
Grupul de spațiu		I 2/a	P-1
Parametrii celulei elementare	***a***(Å)	15.4816	12.3062
	b(Å)	13.9561	14.8565
	c(Å)	43.6816	14.8623
	α(grad)	90	95.8
	β(grad)	99.4	107.6
	γ (grad)	90	113.6
	V (A^3)	9309.7	2293.7
R-Factor(%)		7.81	7.49

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, **RUSNAC Anna**, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări şi realizări ştiinţifice. Conştientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecinţele în conformitate cu legislaţia în vigoare.

RUSNAC Anna

04.09. 2023



CURRICULUM VITAE

INFORMAŢII PERSONALE

Anna RUSNAC



str. Testemiţianu 20/2 ap. 2, MD - 2003 or. Durleşti, mun. Chişinău (Republica Moldova)

(+373) 68 248 995 ; 79 844 690 ☎ 022 58 30 04

ana.rusnac@usm.md

zzannagg@mail.ru

Sexul Feminin | Data naşterii 09 Decembrie 1991 | Naţionalitatea MDA

Specialitatea **141.02 Chimie Coordinativă**

EXPERIENŢA PROFESIONALĂ

8 august 22-prezent Șef laborator de încercări "Vinuri Ialoveni" SA

03.01.2019-prezent Cercetător ştiinţific

LCȘ "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică", în cadrul Universității de Stat din Moldova

2 Ian 16–31 Dec 2018 Cercetător ştiinţific stagiar

LCȘ "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică", în cadrul Universității de Stat din Moldova.

1 Oct 15–28 mai 18 Laborant superior

Departamentul Chimie, USM, Chişinău (Republica Moldova)

1 Feb 15–30 Nov 15 Inginer, categoria I

USM, Chişinău (Republica Moldova)

LCȘ "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică", în cadrul Universității de Stat din Moldova

1 Sept 14–31 Dec 14 Cercetător ştiinţific stagiar

USM, Chişinău (Republica Moldova)

LCȘ "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică", în cadrul Institutului de Cercetare și Inovare, USM

EDUCAŢIE ŞI FORMARE

14–16 Iun 16 Diplomă de master

Universitatea de Stat din Moldova, mun. Chişinău (Republica Moldova)

11–20 Iun 14 Diplomă de licenţă

Universitatea de Stat din Moldova, mun. Chişinău (Republica Moldova)

1 Sept 99–31 Mai 11 Diplomă de Bacalaureat

Liceul Teoretic "Hyperion", or. Durleşti, mun. Chişinău (Republica Moldova)

DOMENII DE INTERES ŞTIINŢIFIC

Combinații coordinative în baza biometalelor 3*d*

PARTICIPĂRI ÎN PROIECTE ŞTIINŢIFICE NAŢIONALE ŞI INTERNAŢIONALE

1. Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicină (biofarmaceutică). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii. Cifrul proiectului **20.80009.5007.10** (2020-2023)
2. Strategii de elaborare a inhibitorilor moleculari antitumorali de o nouă generaţie. Sinteza, proprietăţi şi mecanisme de acţiune. Cifrul proiectului **15.817.02.24F** (2015-2019)

LUCRĂRI ŞTIINŢIFICE ŞI ŞTIINŢIFICO-METODICE PUBLICATE - NUMĂR DE ARTICOLE, MATERIALE ALE COMUNICĂRILOR ŞTIINŢIFICE, BREVETE DE INVENŢII

ARTICOLE

1. **RUSNAC, Anna**, GARBUZ, Olga, ŞOVA, Sergiu, GULEA, Aurelian. Sinteza combinațiilor coordinative noi ale unor metale 3*d* în baza N(4)-(acetat de etil) tiosemicarbazonelor 2-formil și 2-acetilpiridinei. Proprietăți antioxidante. In: *Revista de Ştiinţă, Inovare, Cultură şi Artă „Akademos”*, 2022, nr. 4(67), pp. 19-26. ISSN 1857-0461. DOI: 10.52673/18570461.22.4-67.02
2. GARBUZ, Olga, RAILEAN, Nadejda, GOSTEV, Igor, **RUSNAC, Anna**, TODERAŞ, Ion, GULEA, Aurelian. Evaluarea biologică a compuși lor coordinativi ale cuprului(II) cu unele tiosemicarbazone heterociclice. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii)*, 2022, nr. 6(156), pp. 144-149. ISSN 1814-3237. DOI: 10.5281/zenodo.7445721
3. **RUSNAC, Anna**, GARBUZ, Olga, SHOVA, Sergiu, GULEA, Aurelian. Synthesis, characterization, antioxidant activity evaluation of 3d metals complexes with N(4)-((3)-ethyl benzoate)thiosemicarbazones of 2-formyl(2-acetyl, 2-benzoil)pyridine. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii)*, 2022, nr. 6(156), pp. 150-158. ISSN 1814-3237. DOI: 10.5281/zenodo.7445743
4. **RUSNAC, Anna**; ȚURCANU, Nina; BURDUNIUC (POPA), Olga; BALAN, Greta; GARBUZ, Olga; GULEA, Aurelian. Sinteza combinațiilor coordinative cu unele metale 3d în baza N(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazone ale

ARTICOLE

derivaților aldehidei salicilice. proprietăți antimicrobiene, antifungice și antioxidative. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii)*. 2021, nr. 6(146), pp. 141-148. ISSN 1814-3237. DOI: 10.5281/zenodo.5702137.

5. **RUSNAC, Anna**. Compușii coordinativi ai unor biometale cu liganzii în baza tiosemicarbazonelor ce conțin 4-aminobenzoat de etil. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Ştiinţe Reale şi ale Naturii).* 2020, nr. 1(131), pp. 75-84. ISSN 1814-3237. DOI:10.5281/zenodo.3953858
6. **RUSNAC, Anna**. Sinteza combinațiilor coordinative ale Cu(II) în baza tiosemicarbazonelor ce conțin 4-aminobenzoat de etil. proprietățile biologice. In: Culegire de articole. Conferință Științifică națională cu participare internațională "Materiale avansate în Biofarmaceutică și tehnică" Dedicată aniversării a 75-a de la nașterea academicianului AURELIIAN GULEA și de la fondare a Universității de Stat din Moldova 26 mai 2021, p. 218-233. (articol +conf, raport)

PARTICIPĂRI LA MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE (NAŢIONALE ȘI INTERNA-ŢIONALE)

1. **RUSNAC, Anna**, BALAN, Greta, GULEA, Aurelian. Coordination Compounds of Cu(II), Ni(II) Based on Ethyl 4-Benzoate Thiosemicarbazons Derivatives of Salicyl Aldehyde. Antimicrobial and Antifungal Properties. In: *IFMBE Proceedings*, 3-5 noiembrie 2021, Chişinău. Chişinău: Pontos, 2022, Ediția 5, pp. 629-636. ISSN 16800737. DOI: 10.1007/978-3-030-92328-0_80
2. **RUSNAC**, **Anna,** GARBUZ, Olga, SHOVA, Sergiu, GULEA, Aurelian. *Sinteza, caracterizarea și cercetarea activității antioxidative a N(4)acetat de etil tiosemicarbazonelor 2-formil(2-acetil) piridinei.* Conferința ştiinţifică naţională cu participare internaţională „Integrare prin cercetare şi inovare" dedicată Zilei internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare, 10-11 noiembrie 2022. Ştiinţe ale naturii și exacte. Chimie și Tehnologie Chimică. p. 205-207. (poster)
3. GARBUZ, Olga, RAILEAN, Nadejda, GOSTEV, Igor, **RUSNAC, Anna**, TODERAŞ, Ion, GULEA, Aurelian. Evaluarea biologică a compușilor coordinativi ale cuprului(II) cu unele tiosemicarbazone heterociclice. In: *Integrare prin cercetare și inovare.: Ştiinţe ale naturii și exacte*, 10-11 noiembrie 2022, Chișinău. Chisinau, Republica Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic al USM, 2022, pp. 177-178. ISBN 978-9975-62-469-5.

MATERIALE ALE COMUNICĂRILOR ŞTIINŢIFICE

4. **RUSNAC**, **Anna,** GARBUZ, Olga, SHOVA, Sergiu, GULEA, Aurelian. Copper complexes with N^4(2-ethyl benzoate) thiosemicarbazone of 2-acetylpyridine. The National Conference with international participation, life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community. September 29-30, **2022**. E. Chemistry and chemical compounds in biology, agriculture and medicine. CZU: 547.947. p. 223 (raport)
5. **RUSNAC**, **Anna,** CARPINSCHI, Alexandrina, BÎRCĂ, Maria, GULEA, Aurelian. Conferința ştiinţifică naţională cu participare internaţională „integrare prin cercetare și inovare", USM, 10-11 noiembrie **2021**. Chișinău. ISBN 978-9975-152-48-8. *Sinteza unor noi tiosemicarbazone ale 2-formil(2-acetil și 2-benzoil)piridinei.* p.162-165 (raport)
6. **RUSNAC**, **Anna**. Sinteza combinațiilor coordinative ale cuprului(II) și nichelului(II) în baza N(4)-(p-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor 5-br (3,5-di br)salicil aldehidei. Conferinței științifice naționale a doctoranzilor dedicată

aniversării a 75-a a USM „Metodologii contemporanede cercetare și evaluare” 22-23 aprilie **2021**. p. 82-87.

7. **РУСНАК Анна Григорьевна**. *Синтез нового тиосемикарбазона на основании анестезина и 2-хинолинкарбоксальдегида*. Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», секция «Химия» 12-23 апреля **2021**. [citat 27.04.2021]. Disponibil: https://lomonosov2021.chem.msu.ru/poster/sintez-novogo-tiosemikarbazona-na-osnovanii-anestezina-i-2-hinolinkarboksaldegida/
8. **RUSNAC**, **Anna**, GARBUZ, Olga, GULEA, Aurelian. Conferinţa ştiinţifică naţională cu participare internaţională „integrare prin cercetare şi inovare” 10-11 noiembrie **2020**. Chișinău. ISBN 978-9975-142-49-6. *Sinteza și cercetarea proprietăților anticancer ale combinațiilor coordinative în baza cuprului (II) și 4-({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil.* p.213-216. (raport)
9. **RUSNAC**, **Anna,** BĂLAN, Greta, ȚAPCOV, Victor, GULEA, Aurelian. Conferinţa ştiinţifică naţională cu participare internaţională „integrare prin cercetare şi inovare” 7-8 noiembrie **2019**. Chișinău. ISBN 978-9975-142-49-6. *Cercetarea relației structură activitate a compușilor coordinativi ai Cu(II) cu benzoat de etil-4-tiosemicarbazone-2-formil(acetil și benzoil)piridinei asupra microorganizmelor Acinetobacter Bamannii și E.Coli.* p. 223-225 *(poster)*.
10. **RUSNAC, Anna,** BĂLAN, Greta, ȚAPCOV, Victor, GULEA, Aurelian. International Conference “achievements and perspectives of modern chemistry” dedicated to the 60th anniversary from the Institute of Chemistry. October 9-11, **2019**, Chișinău, Republic of Moldova. *Synthesis and antimicrobiaal propierties of new cooper (II) complexes with benzoate of ethil 4-({2-[pyridine-2-yl)methylidene]hidrazinecarbothioyl}amino)*. p. 140 (poster)
11. БЭЛАН Г.Г., **РУСНАК А.Г.,** ГУЛЯ А.П. VII Ежегодная международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины» и «Спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения» «Симуляционный Тренинг по Лапароскопической Хирургии» 10-12 апреля **2019**, г. Баку, Азербайджан. *Исследование антимикробных свойств координационных соединений меди(II) на основе этилового эфира 4-({[2-(2-гидроксибензилиден) гидразинил]карбонотиоил}амино)бензоата*. с.4.
12. **RUSNAC**, **Anna,** GHILEȚCHI, Natalia, GARBUZ, Olga, GULEA, Aurelian. Conferinţa ştiinţifică naţională cu participare internaţională „integrare prin cercetare şi inovare” 9-10 noiembrie **2018**. Chișinău. ISBN 978-9975-142-49-6. *Sinteza și cercetarea proprietăților anticancer ale combinațiilor coordinative în baza Cu(II) și Ni(II) cu etil 4({[2-(2-hidroxibenziliden)hidrazinil]carbonotioil}amino)benzoat*. p.228-231.
13. **RUSNAC**, **A.,** PETRENKO, P., CHUMAKOV, Yu., GULEA, A. 9th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chisinau, Moldova, September 25-28, **2018**. *The cristal structure and antitumor properties of ethyl 4-[(dimethylcarbamothioyl)amino]benzoate and ethyl 4-[(hydrazinylcarbonothioyl)amino]benzoate*. p.129.

BREVETE

GULEA A., RUSNAC R., **RUSNAC A**., ȚAPCOV V. *Etil-4-{2-[(piridin-2-ilmetiliden)hidrazinocarbotioil]amino}benzoat monohidrat care manifesta proprietați de inhibitor al proliferarii celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane*. Brevet de invenție 4613 (13) B1, C07C 337/08, C07C 69/78, A61K 31/175, A61P 35/02. Nr. depozit a2017 0078, Data depozit 11.09.2017. Publicat 31.01.2019. In: BOPI. **2019, nr.1,** pp. 46.

DIPLOME ȘI MEDALII CERTIFICATE

1. **Medalie de argint**. Târgului Internațional de Inventică și Educație Creativă pentru Tineret, ICE-USV, ediția III, organizat de Universitatea „Ștefan cel Mare” din Suceava., **2021**. **Anna RUSNAC**, Olga GARBUZ, Aurelian GULEA. Combinații coordinative ale cuprului(II) cu *N*(4)-(p-benzoat de etil) tiosemicarbazone 2-formil(2-acetil)piridinei, sinteza și cercetarea proprietăților anticancer.
2. **РУСНАК Анна** Григорьевна. *Синтез нового тиосемикарбазона на основании анестезина и 2-хинолинкарбоксальдегида*. 40 Международный конкурс научно-ссследовательских работ Лабораторные и практические работы по химическим наукам. **Лауреат I** ст. 16 июня **2021**.
3. **Medalie de aur**. *Salonul international de invenții, inovații “Traian Vuia”, Timișoara.* 15 octombria **2020**. Aurelian, GULEA, Roman, RUSNAC, **Anna, RUSNAC**, Victor, ȚAPCOV. *Etil-4-{2-[(piridin-2-ilmetiliden)hidrazinocarbotioil]amino}benzoat monohidrat care manifesta proprietați de inhibitor al proliferarii celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane*.
4. **Gold medal.** *Euro Invent 12 Edition, European exhibition of creativity and innovation*. May 23, **2020** online Iași – România. Aurelian, GULEA, Roman, RUSNAC, **Anna, RUSNAC**, Victor, ȚAPCOV. *Ethyl-4-{2-[(pyridin-2-ylmethylidene)hydrazinocarbothioyl]amino}benzoate monohydrate exhibiting properties of human myeloid leukemia HL-60 cell proliferation inhibitor.*
5. Diploma of Achievement, medal inventica 2020. *In recognition of high scientific contribution and loyalty to the XXIV-th international exhibition of inventics*. 29-31 July **2020**. Iasi, Romania. Aurelian, GULEA, Roman, RUSNAC, **Anna, RUSNAC**, Victor, ȚAPCOV. *Ethyl 4-{2-[(pyridin-2-ylmethylidene)hydrazinocarbothioyl]amino} benzoate monohydrate exhibiting properties of human myeloid leukemia HL-60 cell proliferation inhibitor.*
6. Certificate of participation of the “Cadet Inova’20” exhibition. *The international student innovation and scientific research exhibition “Cadet Inova’20”. The “Nicolae Bălescu” land forces academy of Sibiu, Romania 26-28 march **2020.*** Aurelian, GULEA, Roman, RUSNAC, **Anna, RUSNAC**, Victor, ȚAPCOV. *Ethyl 4-{2-[(pyridin-2-ylmethylidene)hydrazinocarbothioyl]amino}benzoate monohydrate exhibiting properties of human myeloid leukemia HL-60 cell proliferation inhibitor.*

PREMII, MENŢIUNI, DISTINCŢII

1. **Locul II** în cadrul concursului național „Ma thèse en 180 secondes" République de Moldova, fait à Chisinau, le 15 juin **2022**.(prezentare)
2. Deținătoare a **Bursei de excelență** a Guvernului RM pe anul de studiu **2021**.
3. **Premiului municipal pentru tineret** în domeniile literaturii, artei, științei, tehnicii și activism civic, ediția **2021** (secțiunea Știință/Chimie) acordat de Primăria municipiului Chișinău. Direcția generală educație, tineret și sport a Consiliului municipal Chișinău.
4. **Locul II** și diploma de participare în Marea Finală, la cea de-a şasea ediţie "SCIENCE SLAM MOLDOVA" **13.12.2016.**

APARTENENŢĂ LA SOCIETĂŢI/ASOCIAŢII ŞTIINŢIFICE NAŢIONALE ȘI INTERNAŢIONALE

Membru al Societății de Chimie din Republica Moldova
https://sch-rm.blogspot.com/

CUNOAŞTEREA LIMBILOR (CU INDICAREA GRADULUI DE CUNOAŞTERE)

Limba maternă	Română			
Alte limbi străine cunoscute	ÎNȚELEGERE		VORBIRE	
	Ascultare	Citire	Participare la conversaţie	Discurs oral
Limba Rusă	C2	C2	C2	C2
Limba Engleză	B1	B1	B1	B1
Limba Franceză	A1	A1	A1	A1

Niveluri: A1 și A2: Utilizator elementar - B1 și B2: Utilizator independent - C1 și C2: Utilizator experimentat
Cadrul european comun de referinţă pentru limbi străine

DATE DE CONTACT DE SERVICIU (ADRESĂ, TELEFON, E-MAIL)

(+373) **68 248 995**;
(+373) 79 844 690
☎ 022 58 30 04
ana.rusnac@usm.md / zzannagg@mail.ru -personal

Actualizat la data 01.09.2023