

SINTEZA ȘI ANALIZA FIZICO-CHIMICĂ A COMPUȘILOR COORDINATIVI AI Cu(II) ÎN BAZA 4-CICLOHEXIL- TIOSEMICARBAZONEI 3-ETOXISALICILICE

Roman RUSNAC, Andrei CIURSIN, Sergiu ȘOVA, Angela SÎRBU, Aurelian GULEA

Universitatea de Stat din Moldova

În acest articol sunt descrise metode de sinteză și analiza fizico-chimică a 5 compuși coordinativi în baza ionului de *Cu(II)* și 4-ciclohexil-tiosemicarbazona aldehidei 3-etoxisalicilice. În primul pas a fost efectuată sinteza ligandului prin intermediul a două metode clasice cu perfecționarea ulterioară, obținându-se astfel H_2L în calitate de chelator al ionilor de cupru(II). Pentru cercetarea structurii și geometria 4-ciclohexil-tiosemicarbazonei aldehidei 3-etoxisalicilice a fost aplicată spectroscopia 1H , ^{13}C și ^{15}N -RMN, ^{13}C -DEPT-135 RMN și ^{15}N HSQC-RMN. Substanțele sintetizate au fost analizate prin intermediul metodelor moderne de cercetare precum: spectroscopia FTIR, UV-vis și analizei elementale, difracția razelor X pe monocristal; activitatea biologică este în proces de studiu.

Cuvinte-cheie: compuși coordinativi, 4-ciclohexil-tiosemicarbazone, aldehida 3-etoxisalicilică.

SYNTHESIS AND PHYSICAL-CHEMICAL ANALYSIS OF THE COORDINATION COMPOUNDS OF Cu(II) BASED ON 3-ETHOXYCYCLOHEXYLALDEHYDE 4-CYCLOHEXYL-THIOSEMICARBAZONE

In this article, methods of synthesis and physicochemical analysis of 5 coordination compounds based on *Cu(II)* ion and 3-ethoxycyclohexyl aldehyde 4-cyclohexyl-thiosemicarbazone are described. In the first step, the synthesis of the ligand was carried out by means of two classical methods with subsequent refinement, thus obtaining the H_2L as a chelator of copper(II) ions. 1H , ^{13}C and ^{15}N -NMR spectroscopy, ^{13}C -DEPT-135 NMR and ^{15}N HSQC-NMR spectroscopy were applied to investigate the structure and geometry of the 3-ethoxycyclohexyl aldehyde 4-cyclohexyl-thiosemicarbazone. The synthesized substances were analyzed by means of modern research methods such as: FTIR spectroscopy, UV-vis and elemental analysis, single crystal X-ray diffraction; the biological activity is under study.

Keywords: coordination compounds, 4-cyclohexyl-thiosemicarbazone, 3-ethoxycyclohexyl aldehyde.

Introducere

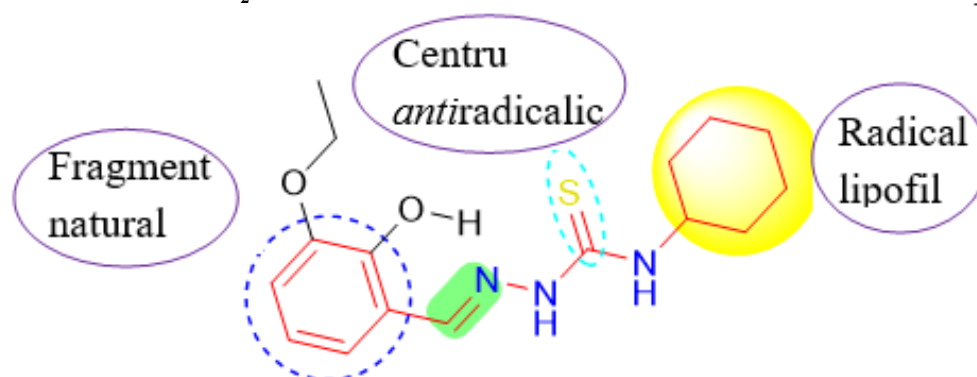
Cancerul rămâne a fi una dintre cele mai răspândite cauze de deces. În fiecare an rata deceselor de la această maladie crește. Primii compuși descoperiți, care au arătat efectul antitumoral [1], anticancer [2-6] au fost compușii coordinativi a platinei, anume *cis*-platina și unii derivații ai ei - carboplatin și oxaliplatin. Aceasta a impulsionat cercetarea activă în acest domeniu, ca rezultat au fost efectuate sinteze a mii de compuși coordinativi noi în baza platinei cu diferiți liganzi organici. În ciuda eforturilor depuse, activitatea biologică multor din ei nu era pe nivelul așteptărilor. Testările clinice au arătat un anumit efect citotoxic fără efectul terapeutic semnificativ [4]. Pe de altă parte, s-a început studiul compușilor coordinativi cu alte metale tranziționale, în special metale 3d [5]. Majoritatea ionilor de metale 3d intră în compoziția metaloproteinelor, cofactorilor și formează destul de ușor compuși coordinativi. De obicei, din structura metaloproteinelor se observă că atomul central este coordonat prin intermediul atomilor de sulf, oxigen și azot [2, 7]. Acest set de atomi se întâlnește și la tiosemicarbazone – o clasă de compuși organici, cu interes științific ridicat în ultimele două decenii [8-12]. Datorită proprietăților sale biologice tiosemicarbazone tind să-și găsească utilizare în calitate de agenți: anticancer, antivirali, antibiotice, antitumorale, antimalarice, antioxidative și antifungice [6-13]. Structura chimică a tiosemicarbazonei determină capacitatea de formare

a compușilor coordinativi, unde tiosemicarbazonele servesc în calitate de liganzi polidentati, prin intermediul atomilor de azot, sulf și în unele cazuri oxigen [8-10]. Utilizarea tiosemicarbazonei în calitate de liganzi cu ionii metalelor 3d permit sintetizarea a mii de compuși noi, dar trebuie luate în considerare unele proprietăți biologice a complexilor sintetizați că ei vor depinde în mare parte de structura ligandului inițial [13]. O mulțime de compuși coordinativi a tiosemicarbazonei au pe lângă efectului dorit, toxicitate înaltă sau nu sunt toxici, dar nici biologic activi nu sunt. Aceasta determină necesitatea de alegere selectivă a substituenților, care vor intra în compoziția finală a ligandului. La fel acest lucru poate să ducă la elaborarea în perspectivă a medicamentelor farmacofor selective. O perspectivă deosebită au tiosemicarbazonele în baza substanțelor de proveniență naturală sau derivații lor. Sunt cunoscute multe substanțe naturale care manifestă o anumită activitate biologică, fiind puțin toxici pentru oameni, spre exemplu citral, aldehida cinamică sau *orto*-vanilina.

Pentru lucrarea dată în calitate de substituent în poziția 1 a tiosemicarbazidei a fost utilizată 3-etoxisalicilaldehida, care este drept derivat al *orto*-vanilinei – substanța, ce se întâlnește în uleiurile multor plante. În calitate de atom central a fost ales cupru(II). Fiind un biometal, cuprul intră în compoziția multor enzime și cofactori și este des întâlnit în metabolismul fierului, producerea melaninei, formării țesuturilor.

Scopul lucrării: determinarea condițiilor optime pentru sinteza compușilor coordinativi ai cuprului(II) în baza *N*-ciclohexil-tiosemicarbazonei 3-etoxisalicilice și analiza fizico-chimică.

Fig. 1. Formula de structură pentru (E)-*N*-ciclohexil-2-(3-etoxi-2-hidroxibenziliden)hidrazin-1-carbotioamida notat prin H₂L.



Materiale și metode

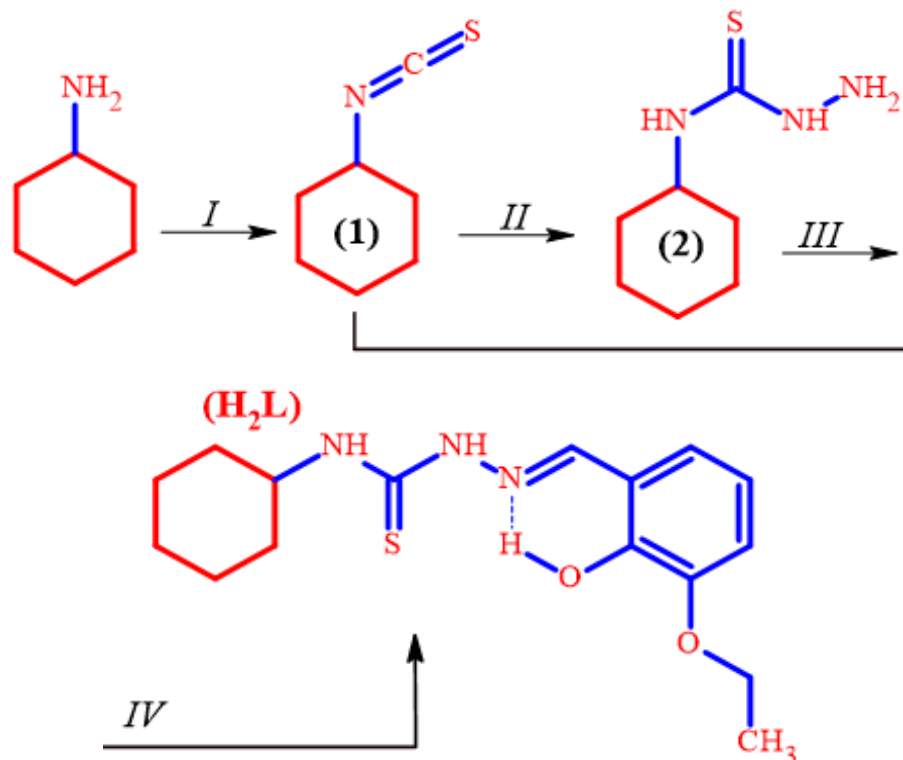
Reactivi și metode de cercetare

Cercetările științifice au avut loc în cadrul Laboratorului de cercetări științifice „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” a Universității de Stat din Moldova. Sintezele au fost efectuate cu reagenți procurați de la companiile „Sigma-Aldrich”, „Acros Organics” sau „Alfa Aesar”, fiind folosiți în sinteză fără o purificare prealabilă. Analiza titrimetrică la metal a fost efectuată conform metodicii [12]. Spectrele FTIR au fost înregistrate pe probe în formă de pulbere la aparatul Bruker ALPHA, în diapazonul numerelor de undă 4000-400 cm⁻¹. Spectrele de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) ¹H și ¹³C și ¹⁵N au fost efectuate la temperatura camerei utilizând spectrometrul Bruker DRX-400. În calitate de solvent a fost utilizat DMSO-d₆. Analiza cu difracția razelor X pe monocristal a fost efectuată la difractometrul 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 distanță de 40 mm față de detectorul CCD. Procedeele de determinare a parametrilor celulei elementare și de integrare a datelor experimentale au fost efectuate cu ajutorul setului de programe „Crys Alis package Oxford Diffraction”. Pentru compușii coordinativi [Cu(HL)Cl] (1) și [Cu(HL)(H₂O)]NO₃ (5) soluțiile au fost determinate prin metoda directă cu ajutorul programului SHELXS-97 și fite prin metoda pătratelor minimale pe bază de Fo² în cadrul programului SHELXL-97 în varianta anizotropică pentru toți atomii cu masă molară mai mare decât a atomului de hidrogen.

Procedee de sinteză

N-Ciclohexil-2-(3-etoxi-2-hidroxi-benziliden)hidrazin-1-carbotioamida {denumirea IUPAC, (H₂L)} a fost obținută în urma reacției de condensare dintre N-ciclohexilhidrazincarbotioamida cu 3-etoxi-2-hidroxi-benzaldehyda în alcool etilic conform metodici [2, 5], (Fig. 2).

Fig. 2. Schema de sinteză a 4-ciclohexil-tiosemicarbazonei 3-etoxisalicil aldehydei (H₂L).



Sinteza precursorilor inițiali a decurs prin intermediul a patru etape. Astfel, în etapele I-II are loc sinteza ciclohexil izotiocianatului (CAS: 1122-82-3) și 4-ciclohexil-3-tiosemicarbazidei (CAS:21198-18-5) conform metodelor descrise în literatura de specialitate [1, 18], etapa IV de sinteză a tiosemicarbazonei H₂L [18], a fost efectuată prin intermediul ciclohexil izotiocianatului [14], și etoxi-6-(hidrazonometil)fenol (hidrazona aldehydei 3-etoxisalicilice - denumirea preferabilă).

Hidrazona aldehydei 3-etoxisalicilice. Monohidratul de hidrazină cum așa de 1.12 g, (22.4 mmol) se dizolvă în 10 mL de etanol într-un balon conic. La soluția obținută, se adaugă prin picurare aldehyda 3-etoxisalicilică 0.93 g, (5.6 mmol) dizolvată în 10 mL de etanol, la agitare permanentă. Amestecul se agită 1.5 ore la 45-50 °C. Soluția obținută se concentrează prin distilare și se răcește la temperatura camerei. Se depune un solid cristalin, care este filtrat, spălat cu etanol rece și uscat la temperatura camerei. Produsul obținut este de culoare galben deschisă, se obține un η= 88-90%, punctul de topire= 106-108 °C.

Sinteza N-ciclohexil-2-(3-etoxi-2-hidroxi-benziliden)hidrazin-1-carbotioamida (H₂L)

- Într-un balon pentru sinteză (Fig. 2) se adaugă aldehyda 3-etoxisalicilică 6.64 g, (40 mmol), și 6.92 g, (40 mmol) de 4-ciclohexil-3-tiosemicarbazida în 20 mL etanol și 2-3 picături de acid acetic glacial. Amestecul obținut se refluxează 6 ore (control cromatografic). După răcire se observă apariția unui sediment cristalin, se filtrează, se spală cu etanol rece și se usucă la temperatura camerei. Produsul obținut se recrystalizează din etilacetat-etanol (1:1), se obține un solid alb cu η= 97%, punctul de topire= 241-243 °C.

- Într-un balon conic (Fig. 2) se dizolvă 2-etoxi-6-(hidrazonometil)fenol 0.85 g, (4.7 mmol) în 8 mL de etanol și se adaugă 7 mL soluție alcoolică care conține 0.66 g, (4.7 mmol) ciclohexilizotiocianat. Amestecul se agită 4 ore la temperatura camerei (control cromatografic-cromatografia în strat subțiere). Se observă depunerea unui solid alb. Sinteza se răcește, până la temperatura camerei, solidul obținut se filtrează, se spală cu etanol rece și se usucă la temperatura camerei. Produsul obținut este solid alb cu un η= 80%, punctul de topire= 241-243 °C.

Fig. 3. Spectrele FTIR pentru compușii coordinativi 1-3.

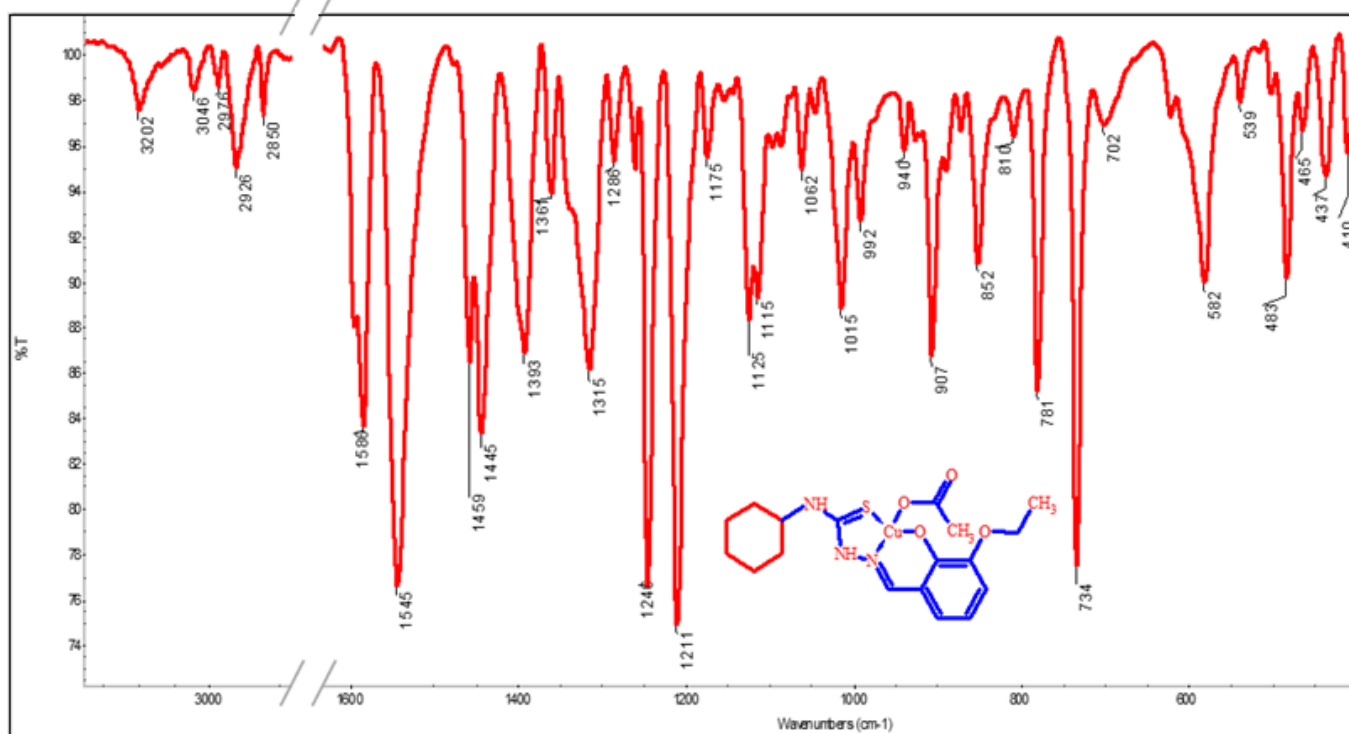
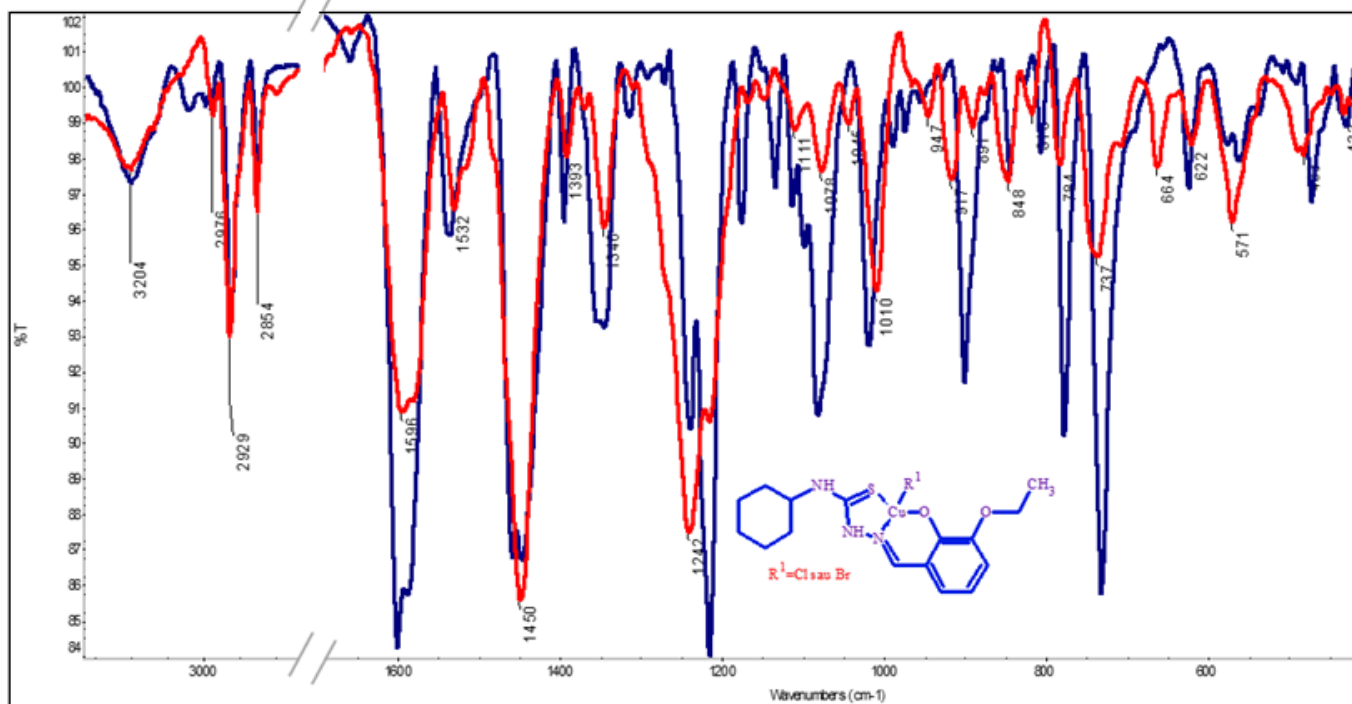
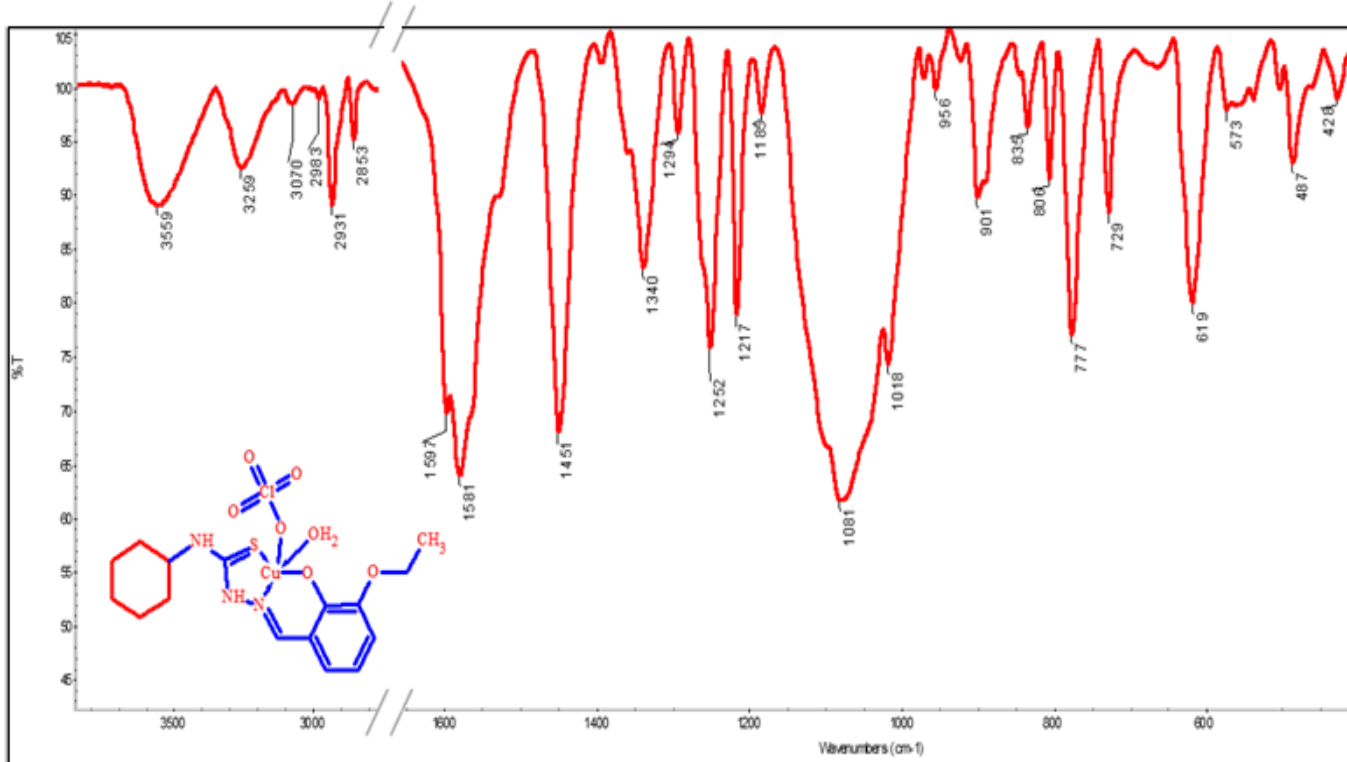
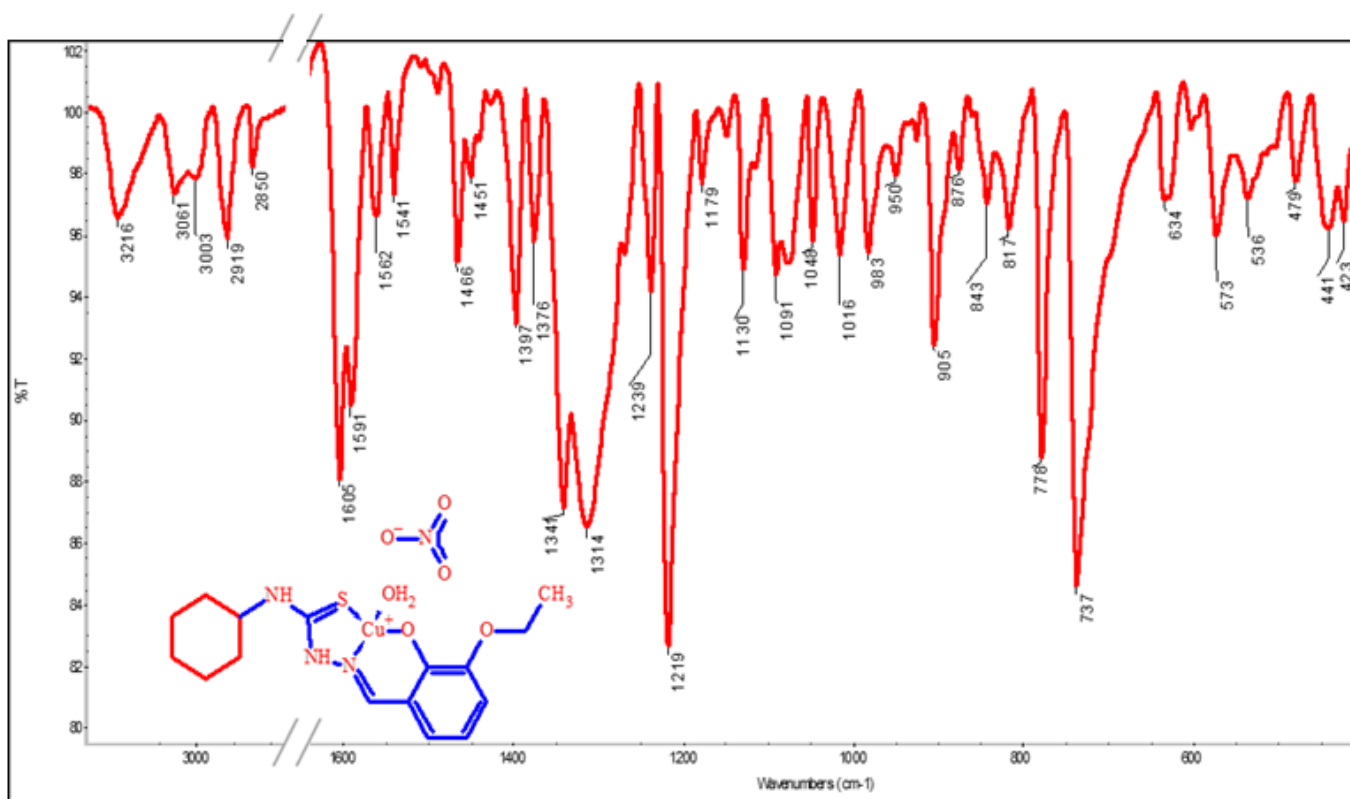


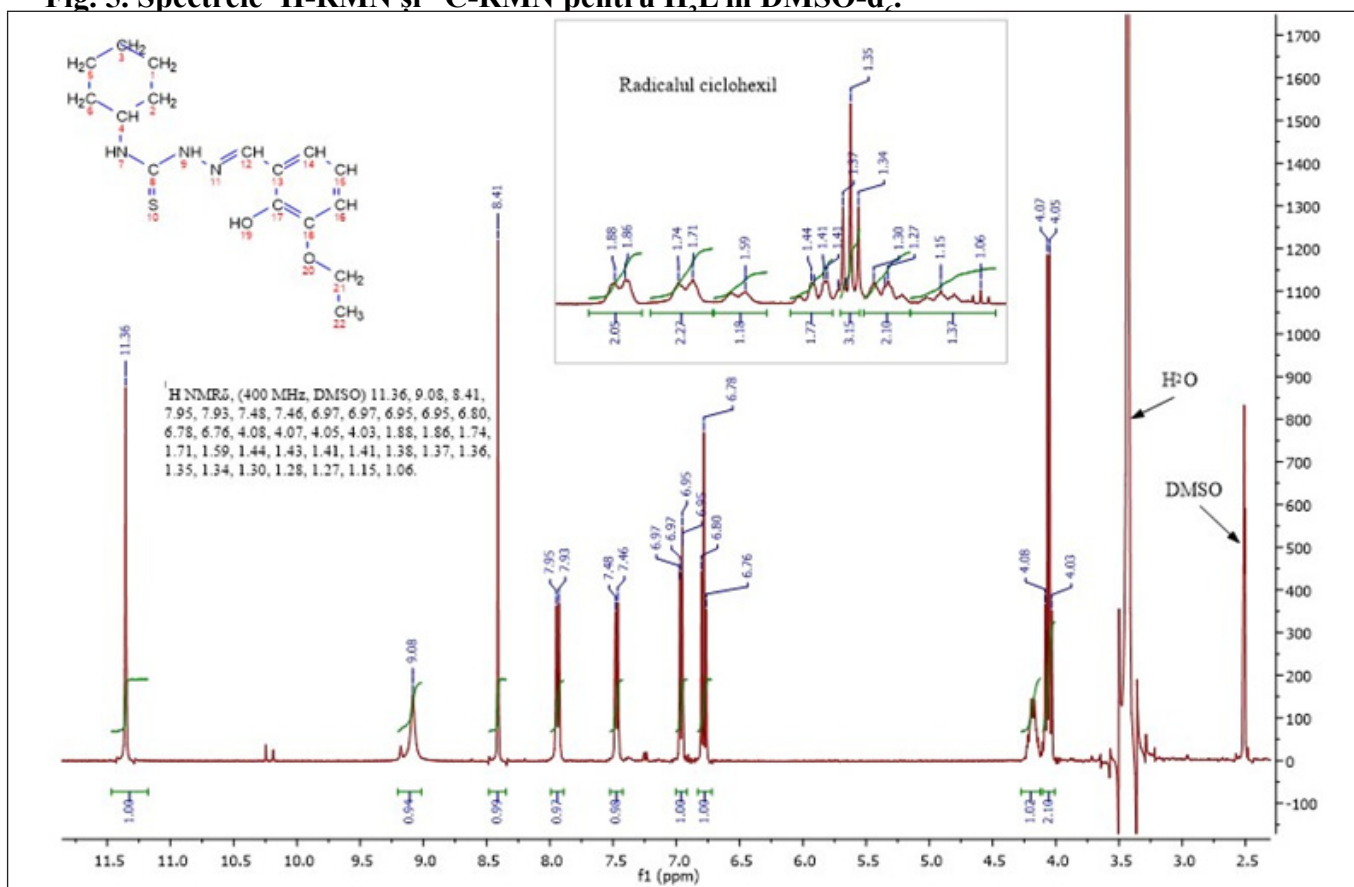
Fig. 4. Spectrele FTIR pentru compușii coordinativi 4-5.



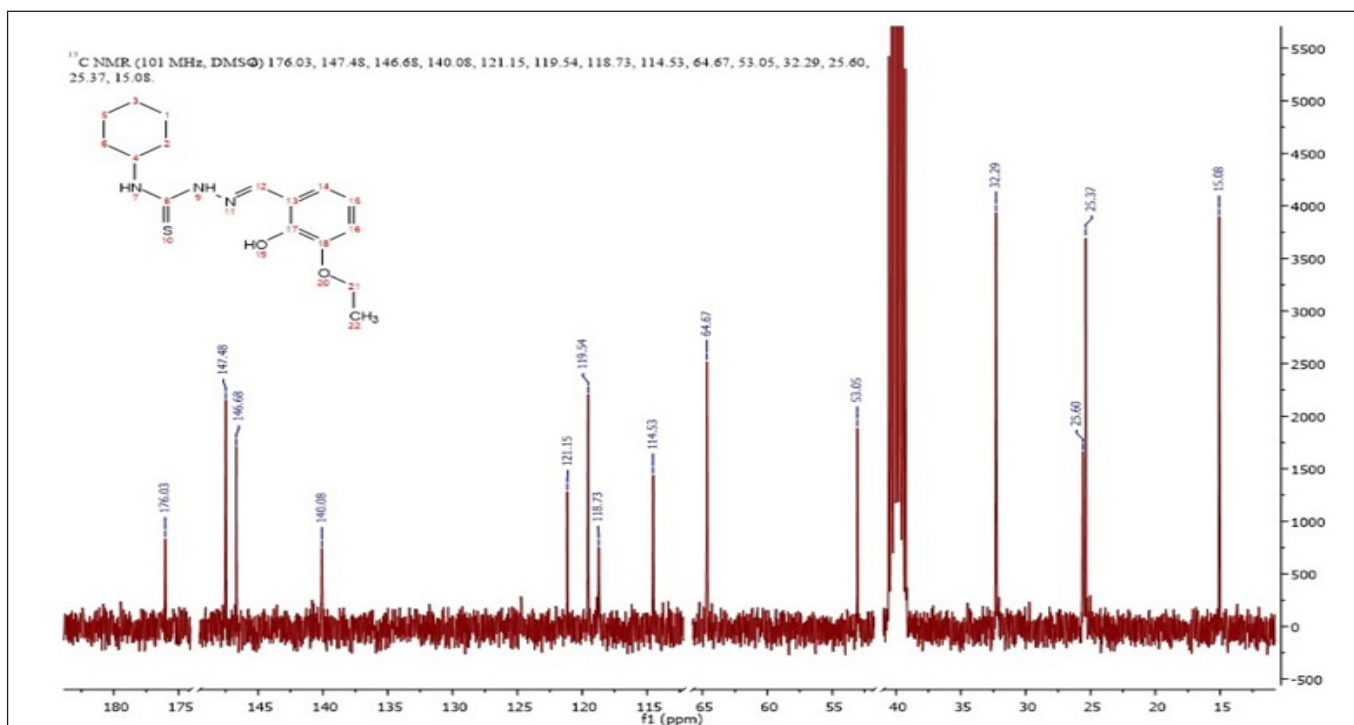
FT-IR (Bruker ALPHA), (ν_{\max} , cm^{-1}): $[\text{Cu}(\text{HL})(\text{H}_2\text{O})\text{ClO}_4]$ (4) 428; 487; 573; 619; 729; 777; 806; 835; 901; 956; 1018; 1081; 1185; 1217; 1252; 1294; 1340; 1451; 1581; 1597; 2853; 2931; 2983; 3070; 3259; 3559.



FT-IR (Bruker ALPHA), (ν_{\max} , cm^{-1}): $[\text{Cu}(\text{HL})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ (5) 423; 441; 479; 536; 573; 634; 737; 778; 817; 843; 876; 905; 950; 983; 1016; 1048; 1091; 1130; 1179; 1219; 1239; 1314; 1341; 1376; 1397; 1451; 1466; 1541; 1562; 1591; 1605; 2850; 2919; 3003; 3061; 3216; 3441

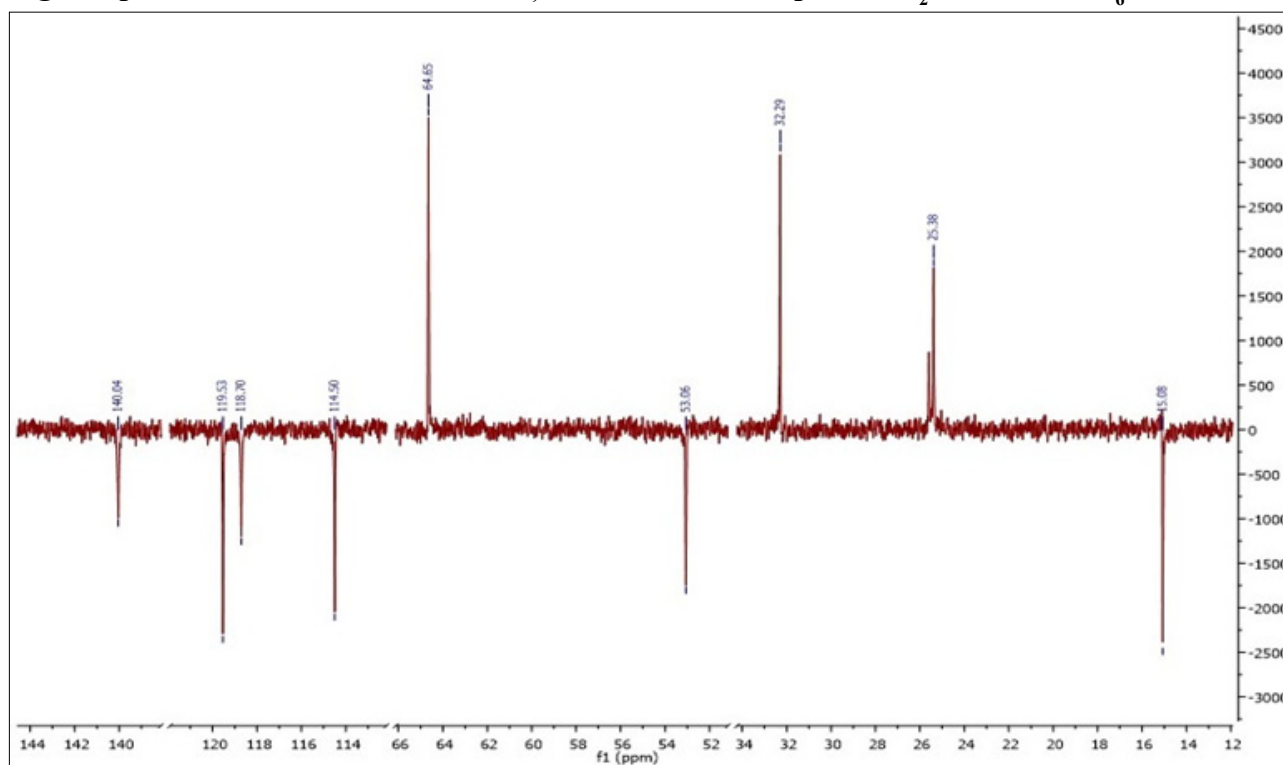
Fig. 5. Spectrele ^1H -RMN și ^{13}C -RMN pentru H,L în DMSO- d_6 .

^1H -RMN (DMSO- d_6 , ppm) δ : 11.36, 9.08, 8.41, 7.95, 7.93, 7.48, 7.46, 6.97, 6.97, 6.95, 6.95, 6.80, 6.78, 6.76, 4.08, 4.07, 4.05, 4.03, 1.88, 1.86, 1.74, 1.71, 1.59, 1.44, 1.43, 1.41, 1.41, 1.38, 1.37, 1.36, 1.35, 1.34, 1.30, 1.28, 1.27, 1.15, 1.06.

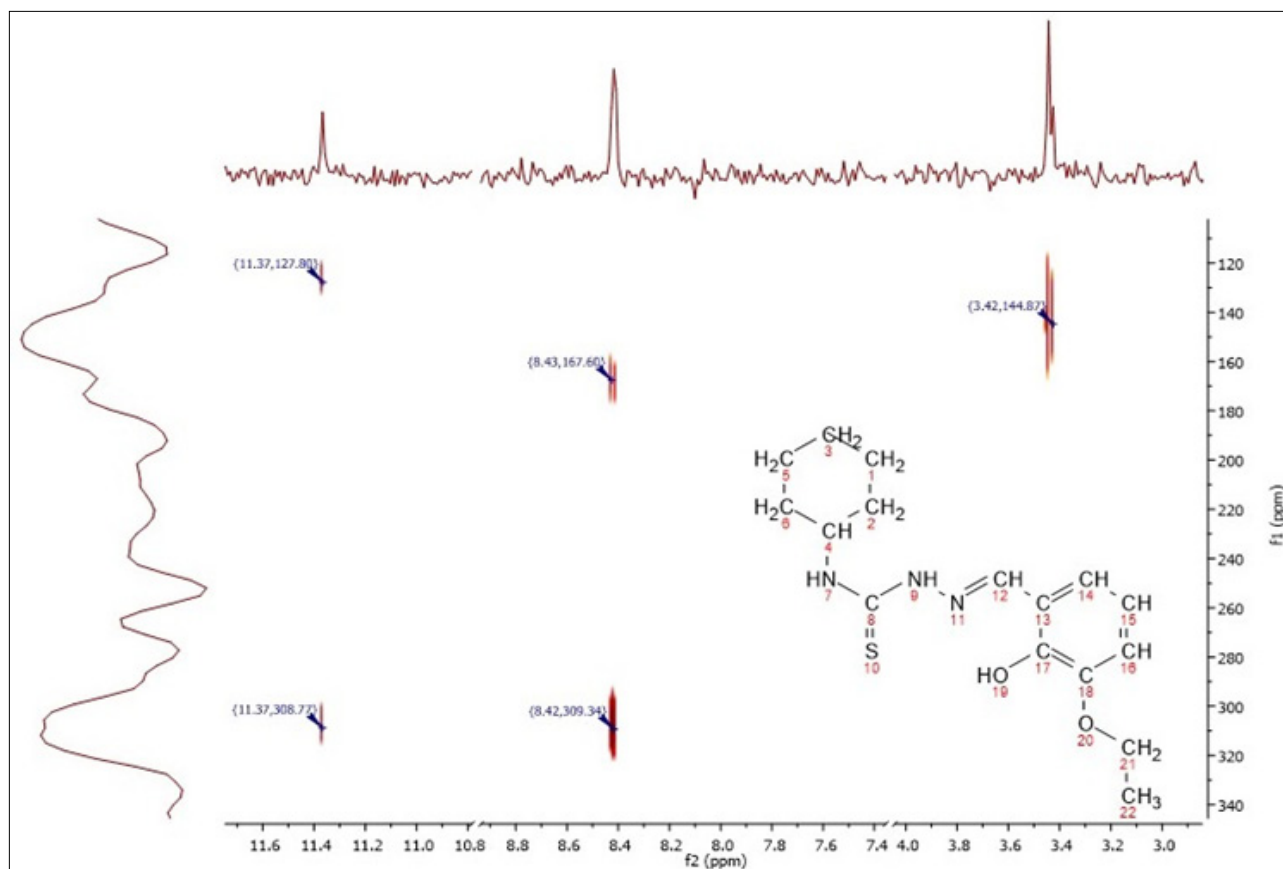


^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , ppm) δ : 176.03, 147.48, 146.68, 140.08, 121.15, 119.54, 118.73, 114.53, 64.67, 53.05, 32.29, 25.60, 25.37, 15.08.

Fig. 6. Spectrele ^{13}C - DEPT-135 RMN și ^{15}N HSQC-RMN pentru H_2L în DMSO-d_6 .

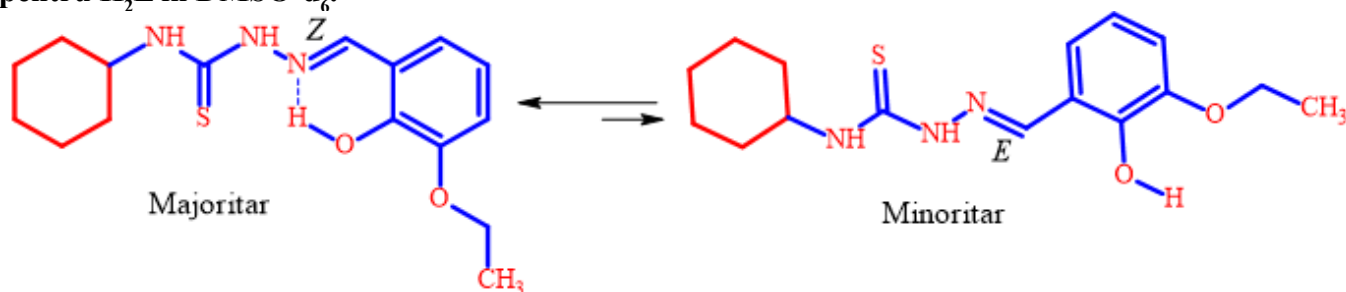


^{13}C -RMN - DEPT-135 (DMSO-d_6 , ppm) δ : 140.04, 119.53, 118.70, 114.50, 64.65, 53.06, 32.29, 25.38, 15.08.



^{15}N HSQC-RMN δ , (400 MHz, DMSO-d_6) 11.37(127.80), 11.37(308.77), 8.43(167.60), 8.42(309.34), 3.42(144.87).

Fig. 7. Forme tautomere în soluție confirmate prin intermediul spectroscopiei ^{15}N HSQC-RMN pentru H_2L în DMSO-d_6 .



Procedura de sinteză a combinațiilor coordinative ale Cu(II) .

Sinteza compușilor coordinativi 1-5. Într-un balon conic termorezistent înzestrat cu un deflegmator, se adaugă 0.3214 g (1 mmol) de H_2L care se dizolvă la fierbere în 10 mL alcool etilic. Se trece în soluție tot H_2L , după care se picură soluția etanolică de (1 mmol) sare de cupru(II). Conținutul balonului se refluxează la o agitare magnetică timp de 1.5 h. Solidul obținut se filtrează prin pâlnia Buchner cu disc fritat, se recrystalizează din etanol (96 %), apoi uscarea are loc într-un exicator cu vid în prezența P_2O_5 , până la o masa constantă (analiza elementală și parametrii fizici sunt indicați în Tabelul 1 și Tabelul 2).

Tabelul 1. Analiza elementală a compușilor coordinativi sintetizați.

Codul	Formula brută	$\omega(\text{Cu})$, % teoretic/practic	$\omega(\text{S})$, % teoretic/practic	$\omega(\text{N})$, % teoretic/practic
[Cu(HL)Cl] (1)	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClCuN}_3\text{O}_2\text{S}$	15.15/14.96	7.64/7.80	10.02/10.15
[Cu(HL)Br] (2)	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrCuN}_3\text{O}_2\text{S}$	13.70/13.56	6.91/6.56	9.06/9.30
[Cu(HL)CH ₃ COO] (3)	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{CuN}_3\text{O}_4\text{S}$	14.34/14.00	7.24/7.00	9.48/9.23
[Cu(HL)(H ₂ O)ClO ₄] (4)	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClCuN}_3\text{O}_7\text{S}$	12.67/12.82	6.39/6.23	8.38/8.15
[Cu(HL)(H ₂ O)]NO ₃ (5)	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{CuN}_4\text{O}_6\text{S}$	13.70/13.61	6.91/6.79	12.07/11.92

Tabelul 2. Date fizice despre compușii coordinativi sintetizați.

Codul	Mr	Conductivitatea, $\mu\text{S/cm}$	Punctul de topire, °C	Culoarea	η , %
[Cu(HL)Cl] (1)	419	7.4	179-180	verde deschis	88
[Cu(HL)Br] (2)	464	7.3	175-176	brun	86
[Cu(HL)CH ₃ COO] (3)	443	6.4	240-241	verde briliant	92
[Cu(HL)(H ₂ O)ClO ₄] (4)	501	10.1	se descompune	verde mat	75
[Cu(HL)(H ₂ O)]NO ₃ (5)	464	60.3	221-222	verde închis	70

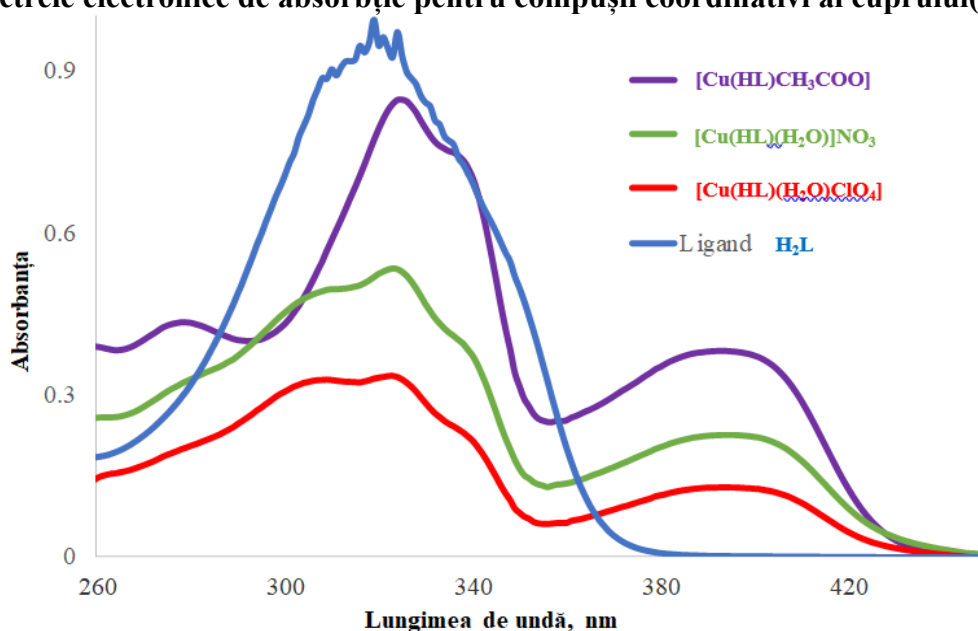
În spectrele UV-vis tiosemicarbazona (H_2L) apare sub forma unui pic cu mai multe vârfuri în domeniu 310-330 nm, cu maximum la 320 nm. În spectrele electronice ale compușilor coordinativi sunt prezente două picuri, cu maxime la 325 nm și 393 nm. Se observă diferența bruscă în absorbanta compușilor coordinativi unul față de altul, ce poate fi datorită anionului diferit în compoziția lor, poate fi considerat factorul care generează geometria atomului central.

Substanța	λ_{max}^1 , (nm)	A^1	ξ^1 ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{max}^2 , (nm)	A^2	ξ^2 ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
Ligand H_2L	320	0.945	94500	-	-	-
[Cu(HL)CH ₃ COO] (3)	325	0.847	84700	393	0.382	38200
[Cu(HL)(H ₂ O)ClO ₄] (4)	323	0.334	33400	393	0.128	12800

[Cu(HL)(H₂O)]NO₃ (5)	323	0.534	53400	393	0.226	22600
---	-----	-------	--------------	-----	-------	--------------

$l = 1\text{ cm}$, $C = 1 \cdot 10^{-5}\text{ M}$.

Fig. 8. Spectrele electronice de absorbție pentru compușii coordinativi ai cuprului(II) (în EtOH).

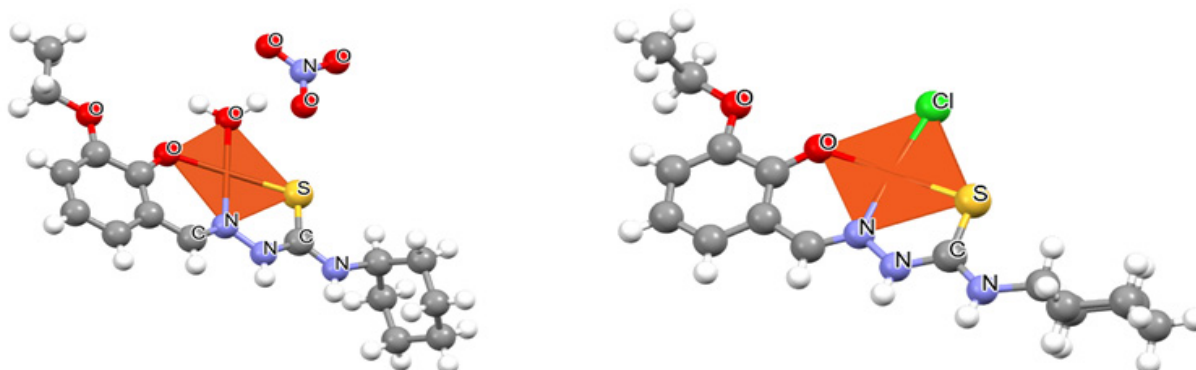


Rezultate și discuții

În spectrele RMN se pot observa picuri caracteristice structurii H₂L. Astfel la deplasarea chimică de 176.03 ppm este caracteristic pentru grupa funcțională tionică (C=S). Datorită faptului că ligandul H₂L manifestă aciditate fenolică forma tautomeră regăsită în spectrele ¹H-RMN și ¹⁵N-RMN este cea tionică stabilizată prin legături de hidrogen (Fig.7).

Sinteza compușilor coordinativi **1-5**, a fost realizată după metode clasice de sinteză. Prin intermediul metodelor moderne de studiu a structurii compușilor sintetizați atât organici cât și coordinativi denotă faptul că toți au prezentat o puritate de 90% a formelor descrise în lucrare, cele 10 % reprezintă forme izomere și compuși organici modificați în urma coordinării pe matrice de Cu(II). Astfel la recristalizarea complexelor **1** și **5** din soluția etanolică s-au obținut monocristale de culoare verde sub formă de plăci paralelipipedice, care au fost analizate cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal, confirmând următoarea structură moleculară: [Cu(HL)Cl] (**1**) și [Cu(HL)(H₂O)]NO₃ (**5**). Ionul central are numărul de coordinare patru, poliedrul de coordinare fiind un plan-pătrat. Pentru [Cu(HL)(H₂O)]NO₃ (**5**) în sfera exterioară se găsește anionul nitrat. În ambele cazuri la complexii **1** și **5** ligandul este monodeprotonat prin intermediul oxigenului fenolic, formând legături coordinative prin intermediul atomului de N azometinic și S tionic la atomul central (Fig. 9).

Fig. 9. Structura moleculară a compușilor coordinativi și [Cu(HL)Cl] (**1**) și [Cu(HL)(H₂O)]NO₃ (**5**).



Concluzii

1. A fost sintetizat ligandul nou (*E*)-*N*-ciclohexil-2-(3-etoxi-2-hidroxibenziliden)hidrazin-1-carbotioamida, puritatea căruia a fost confirmată cu ajutorul cromatografiei în strat subțire, spectroscopiei FTIR precum și cu ajutorul spectrelor ^1H -RMN, ^{13}C -RMN și ^{15}N -RMN.

2. Au fost obținuți cinci compuși coordinativi noi în baza sărurilor de Cu(II) și ligandul *N*-ciclohexil-2-(3-etoxi-2-hidroxibenziliden)hidrazin-1-carbotioamida. Structura și repartizarea legăturilor chimice în compuși coordinativi **1-5** au fost confirmată cu ajutorul analizei titrimetrică la metal și gravimetrică la sulf și metodei Dumas de analiză a azotului, spectroscopiei FTIR, conductivității în soluție (EtOH).

3. Structurile moleculare ale compușilor coordinativi $[\text{Cu}(\text{HL})\text{Cl}]$ (1) și $[\text{Cu}(\text{HL})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ (5) au fost stabilite cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal. În ambele cazuri ionul central are numărul de coordinare patru, poliedrul de coordinare fiind plan-pătrat.

Referințe:

1. ARCADIE FUIOR, DIANA CEBOTARI, MOHAMED HAOUAS, JÉRÔME MARROT, GUILLERMO MINGUEZ ESPALLARGAS, VINCENT GUÉRINEAU, DAVID TOUBOUL, ROMAN RUSNAC, AURELIAN GULEA, AND SÉBASTIEN FLOQUET. Synthesis, structures, and solution studies of a new class of $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]$ -based thiosemicarbazone coordination complexes. *ACS omega*, 2022, 7.19: 16547-16560. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsomega.2c00705>
2. ARCADIE FUIOR, DIANA CEBOTARI, OLGA GARBUZ, SERGIU CALANCEA, AURELIAN GULEA, SÉBASTIEN FLOQUET. Biological properties of a new class of $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]$ -based thiosemicarbazone coordination complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 2023, 548: 121372. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2022.121372>
3. ELENA PAHONTU, FELICIA JULEA, TUDOR ROSU, VICTOR PURCAREA, YURIE CHUMAKOV, PETRU PETRENCO, AURELIAN GULEA. *Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones*. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2015, 19(4), pp. 865-78. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcmm.12508>
4. MICHAEL A. JAKUPEC, MATHEA S. GALANSKI, VLADIMIR B. ARION, CHRISTIAN G. HARTINGER AND BERNHARD K. KEPPLER. Antitumour metal compounds: more than theme and variations. *Dalton transactions*, 2008, 2: 183-194. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2008/dt/b712656p/unauth>
5. MAHENDIRAN DHARMASIVAM, BUSRA KAYA, THARUSHI WIJESINGHE, MAHAN GHOLAM AZAD, MIGUEL A. GONZÁLVEZ, MOHAMMAD HUSSAINI, JASON CHEKMAREV, PAUL V. BERNHARDT, and DES R. RICHARDSON. Designing Tailored Thiosemicarbazones with Bespoke Properties: The Styrene Moiety Imparts Potent Activity, Inhibits Heme Center Oxidation, and Results in a Novel „Stealth Zinc (II) Complex”. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2023, 66, 2, pp. 1426–1453. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.2c01600>
6. LIBERTA, A. E., WEST, D. X. Antifungal and antitumor activity of heterocyclic thiosemicarbazones and their metal complexes: current status. *Biometals* 5, 121–126(1992). <https://doi.org/10.1007/BF01062223>
7. M. BELICCHI FERRARI, S. CAPACCHI, G. PELOSI, G. REFFO, P. TARASCONI, R. ALBERTINI, S. PINELLI, P. LUNGI. Synthesis, structural characterization and biological activity of helicin thiosemicarbazone monohydrate and a copper(II) complex of salicylaldehyde thiosemicarbazone. *Inorganica Chimica Acta*. Volume 286, Issue 2, 1999, pages 134-141, ISSN 0020-1693. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(98\)00383-1](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(98)00383-1).
8. DIANA CEBOTARI, SERGIU CALANCEA, JÉRÔME MARROT, RÉGIS GUILLOT, CLÉMENT FALAISE, VINCENT GUÉRINEAU, DAVID TOUBOUL, MOHAMED HAOUAS, AURELIAN GULEA and SÉBASTIEN FLOQUET. Tuning the nuclearity of $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ -based assemblies by playing with the degree of flexibility of bis-thiosemicarbazone ligands. *Dalton Transactions*, 2023, 52.10: 3059-3071. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/dt/d2dt03760b/unauth>
9. VASILII GRAUR, IRINA USATAIA, OLGA GARBUZ, and AURELIAN GULEA. Novel copper (II) complexes with S-substituted isothiosemicarbazone as highly selective anticancer compounds against BxPC-3 Cell Line. In: *Medical Sciences Forum*. MDPI, 2022, p. 33. <https://www.mdpi.com/2673-9992/14/1/33>

10. SCOVILL, JOHN P., DANIEL L., KLAYMAN, CHRIS, LAMBROS, GEORGE, E. CHILDS, and JOHN, D. NOTSCH. „2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 9. Derivatives of 2-acetylpyridine 1-oxide as potential antimalarial agents”. *Journal of Medicinal Chemistry* 27, no. 1(1984), pp. 87-91. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm00367a019>
11. GULEA, A. P., MITKEVICH, N. L., CHUMAKOV, Y. M., PETRENKO, P. A., BALAN, G. G., BURDUNIUC, O. S. and TSAPKOV, V. I., *Synthesis, structure, and biological activity of coordination compounds of cobalt (II), nickel (II), and copper (II) with N-(methoxyphenyl)-2-[(5-nitrofuryl)methylene]hydrazinecarbothioamides*. *Russian Journal of General Chemistry*, 2019, 89(7), pp. 1415-1423. <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070363219070119>
12. RUSNAC, ROMAN, ANNA RUSNAC, OLGA GARBUZ, and AURELIAN GULEA. „Synthesis and structure of copper (II) coordination compounds with 4-N-substitute-thiosemicarbazone of 4-benzoil-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihidro-3H-pyrazol-3-one. Antioxidant, antimicrobial and antitumor properties”. *Economy Transdisciplinarity Cognition*, 2019, 22, no. 2 pp. 5-14. http://www.ugb.ro/Downloads/Info%20Studenti/20192020/etc2019no2/03_Rusnac,_Rusnac,_Garbuz,_Gulea.pdf
13. RUSNAC, R., NICOLENCO, N., ZAROVNAIA, A., RUSU, V., BÎRCĂ, M., GULEA A., *Metode de sinteză a unor izotiocianați alifatici, aromatici, heterociclici*. Conferința științifică națională cu participare internațională integrare prin cercetare și inovare 7-8 noiembrie 2019. Științe ale Naturii și Exacte. Rezumate ale comunicărilor, 2019, p. 202-206. ISBN 978-9975-149-47-1. http://usm.md/wp-content/uploads/Rezumate-St_NaturiiExacte.pdf
14. RUSNAC, R. *Designul și sinteza compușilor biologic activi ai unor metale 3d cu tiosemicarbazone N(4)-substituie ale derivaților 2-formilpiridinei*: rezumatul tz. de doct. în șt. chimice. Chișinău, 2022, 31 p. http://www.cnaa.md/files/theses/20222/58084/roman_rusnac_abstract.pdf
15. GULEA A. Noi inhibitori de proliferare a celulelor de cancer. In: *Akademos*, vol. 1, no. 28, pp. 102–107, 2013. http://www.akademos.asm.md/files/Noi_inhibitori_de_proliferare_a_celulelor_de_cancer.pdf
16. DANIEL L. KLAYMAN, JOSEPH F. BARTOSEVICH, T. SCOTT GRIFFIN, CARL J. MASON, and JOHN P. SCOVILL. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents. In: *J. Med. Chem.*, vol. 22, no. 7, pp. 855–862, Jul. 1979. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00193a020>.
17. ROMAN RUSNAC, ANNA RUSNAC, OLGA GARBUZ, NICANOR BARBĂ, AURELIAN GULEA. Sinteza unor tiosemicarbazone în baza N-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei. In: *Stud. Univ. Mold. - Științe R. și ale Nat.*, vol. 6, no. 96, pp. 189–194, 2016. <https://natural.studiamsu.md/wp-content/uploads/2022/01/29.-p.189-194..pdf>
18. ANDREI CIURSIN. Sinteza N-ciclohexiltiosemicarbazonei 3-etoxisalicilice prin metoda de: adiție, substituție și condensare. Sesiunea „Sesiunea națională cu participare internațională de comunicări științifice studențești dedicată aniversării a 75-a a USM”, Chișinău, Moldova, 22-23 aprilie 2021. https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/47-48_24.pdf.
19. LYČKA, ANTONÍN. ¹⁵N NMR study of (E) and (Z)-2-(2-(2-hydroxy-4-nitrophenyl) hydrazono)-1-phenylbutane-1,3-diones. A suitable method for analysis of hydrazone isomers. *Dyes and Pigments*, 2018, 150: 181-184. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0143720817318429?via%3Dihub>

Date despre autori:

Roman RUSNAC, doctor în științe chimice, lector universitar; cercetător științific în LCS” Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: roman.rusnac@usm.md

ORCID: 0000-0002-5713-5251

Andrei CIURSIN, student, Departamentul Chimie, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: andrei.ciursin@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3160-4582

Angela SÎRBU, doctor, conferențiar universitar; cercetător științific superior, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: angela.sirbu@usm.md

ORCID: 0000-0003-3173-5176

Sergiu ȘOVA, doctor, conferențiar universitar; cercetător științific superior, Universitatea de Stat din Moldova; Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni», România.

E-mail: shova@icmpp.ro

ORCID: 0000-0002-1222-4373

Aurelian GULEA, doctor habilitat, profesor universitar, academician, cercetător științific principal, șef. LCȘ” Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: aurelian.gulea@usm.md

ORCID: 0000-0003-2010-7959

Notă: Articol elaborat în cadrul proiectului: „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: 20.80009.5007.10.

Prezentat la 10.05.2023