

**UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA**

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U.: 544.142.3:546.562:547.497.1(043)

**PAHOLNIȚAIA ANASTASIA**

**SINTEZA DIRIJATĂ ȘI PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE  
COMPLECȘILOR DE  $\text{Cu(II)}$  CU 2-HIDRAZINOBENZOTIAZOL  
ȘI 4-MORFOLINOTIOSEMICARBAZONE**

**141.02. Chimie coordinativă**

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

**CHIȘINĂU, 2024**

Teza a fost elaborată în laboratorul de cercetării științifice ”Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică”, Universitatea de Stat din Moldova

**Conducător științific:**

**GULEA Aurelian**, academician, profesor universitar, doctor habilitat în științe chimice, Om Emerit al R. Moldova

**Referenți oficiali:**

**BOUROȘ Pavlina** doctor în științe chimice, conferențiar cercetător,  
Institutul de Fizică Aplicată, USM, RM  
**COROPCEANU Eduard** doctor în științe chimice, profesor universitar,  
Universitatea Pedagogică de Stat „I. Creangă, RM

**Componența consiliului științific specializat:**

**LOZAN Vasile** doctor habilitat. în științe chimice, conferențiar cercetător -  
președinte  
**SÎRBU Angela** doctor în științe chimice, conferențiar universitar - secretar  
științific  
**DRAGANCEA Diana** doctor. în științe chimice, conferențiar universitar -  
membru  
**MACAEV Fliur** doctor habilitat în științe chimice, profesor cercetător,  
membru corespondent al AȘM - membru  
**GUȚANU Vasile** doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar -  
membru  
**RUDIC Valeriu** academician, doctor habilitat în biologie, profesor  
universitar, Om Emerit al R. Moldova - membru

Susținerea va avea loc la 12 aprilie 2024, ora 14.00 (sala 317) în ședința Consiliului științific specializat D 141.02-23-124 din cadrul Universității de Stat din Moldova, str.A.Mateevici, 60, Chișinău, MD 2009, Republica Moldova

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat din Moldova, str.A.Mateevici, 60, Chișinău, MD 2009, Republica Moldova și pe pagina web a ANACEC, (<http://www.cnaa.md>)

Rezumatul a fost expedit la 4 martie 2024

**Secretar științific al Consiliului științific specializat,**

**SÎRBU Angela** doctor. în științe chimice, conferențiar universitar

**Conducător științific,**

**GULEA Aurelian**, academician, profesor universitar,  
doctor habilitat în științe chimice, Om Emerit al R. Moldova

**Autor PAHOLNIȚAIA Anastasia**



© PAHOLNIȚAIA Anastasia, 2024

## CUPRINS

<b>REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....</b>	<b>4</b>
<b>1. SINTEZA ȘI CARACTERISTICILE COMPUȘILOR COORDINATIVI AI METALELOR 3d CU PRODUȘI AI CONDENSĂRII ÎN BAZA HIDRAZINOBENZOTIAZOLULUI, TIOSEMICARBAZONELOR, 4-AMINOTRIAZOLULUI, LIZINEI ȘI AMINOALCOOLILOR .....</b>	<b>6</b>
<b>2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI CERCETARE .....</b>	<b>7</b>
<b>3. SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE COMPUȘILORCOORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU HIDRAZONE ÎN BAZA 2-HIDRAZINOBENZATIAZOLULUI ȘI 4-MORFOLINOTIOSEMICARBAZONELOR .....</b>	<b>7</b>
3.1 Produși ai condensării în baza 2-hidrazinobenzotiazolului și compușii coordinațivi ai cuprului(II) cu acești liganzi.....	7
3.2 Compuși coordinațivi ai unor metale 3d în baza 4-morfolinotiosemicarbazonelor.....	12
3.3. Studiul proprietăților medico-biologice ale compușilor sintetizați.....	14
<b>4. STUDIUL FORMĂRII ȘI STABILITĂȚII COMPUȘILOR COORDINATIVI AI METALELOR 3D CU UNELE BAZE SCHIFF ÎN SOLUȚIE.....</b>	<b>20</b>
4.1. Caracteristicile spectrale și stabilitate compușilor coordinațivi ai metalelor 3d cu unele baze Schiff.....	20
<b>CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI.....</b>	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>27</b>
<b>LISTA PUBLICAȚIILOR .....</b>	<b>28</b>
<b>ADNOTARE.....</b>	<b>32</b>
<b>АННОТАЦИЯ.....</b>	<b>33</b>
<b>ANNOTATION.....</b>	<b>34</b>

**Actualitatea și importanța temei abordate.** Cuprul este un microelement foarte important, având un rol fundamental în procesele fiziologice. Distribuția cuprului în corpul uman variază în funcție de rata metabolică a țesuturilor, cu o prezență mai mare în organe, precum ficatul, rinichii, inima și creierul; un mic procent din cuprul total din corpul uman (cca 5%) se găsește în ser, din care majoritatea (până la 95%) este legat de ceruloplasmină.

Excesul de cupru liber din organism poate cataliza producerea de radicali liberi foarte reactivi care provoacă daune macromoleculilor biologice, inclusiv ADN-ului, proteinelor și lipidelor [1]. În special, o cantitate excesivă de cupru în organism poate provoca geneza unor patologii. De exemplu, în sindromul Wilson [2], o tulburare genetică conduce la acumularea cuprului în ficat, creier și în alte țesuturi, excesul de cupru poate avea efecte neurologice și neurodegenerative. În plus, excesul de cupru poate provoca apariția unor boli, precum Alzheimer și Parkinson, fibroza pulmonară [3], diabetul [4] și unele forme de cancer [5]. Pentru a evita aceste daune, este esențial să se mențină o anumită concentrație de cupru în celule [6].

Preparatele care se utilizează în prezent pentru tratarea acestor boli doar încetinesc manifestarea simptomelor. Pe lângă medicamentele obișnuite, în ultimul timp, tot mai mare atenție se acordă chelatoterapiei, care reprezintă una dintre metodele perspicace de tratare a maladiilor menționate. Agenții de chelare a cuprului sunt unele dintre cele mai eficiente metode de reglare a cantității de cupru în organism și de menținere a nivelurilor fiziologice. Acești agenți se leagă de cuprul liber, împiedicându-l să reacționeze cu alte molecule din organism și prevenind, astfel, formarea radicalilor liberi și deteriorarea celulelor. Aplicarea chelatoterapiei în medicina modernă a modificat radical viziunea asupra bolilor specificate și a făcut posibilă, în cazuri multiple, îmbunătățirea stării pacienților [7-9].

Mai mult, obținerea noilor compuși coordinați ai cuprului mărește spectrul de agenți noi de chelați ai cuprului și oferă posibilitate de a obține noi medicamente utile pentru tratamentul bolilor ce apar din cauza excesului de cupru în organism.

**Scopul lucrării.** Sinteza și cercetarea proprietăților chimice, fizico-chimice și biologice ale unor compuși coordinați și molecule organice din clasa azometinelor derivaților 2-hidrazinobenzoatiazolului și 4-morfolinotiosemicarbazonelor, ce conțin atomi donori de azot, sulf și oxigen, care pot interacționa cu AND-ul și posedă activitate antiproliferativă, antioxidantă și antimicrobiană. Pe lângă aceasta, este posibil a utiliza substanțele organice sintetizate în captarea selectivă a ionilor de cupru în condiții asemănătoare organismelor vii.

**Obiectivele cercetării:**

- Elaborarea metodelor de sinteză a azometinelor în baza 2-hidrazinobenzotiazolului și 4-morfolinotiosemicarbazonelor și compușilor coordinativi cu acești liganzi, studierea compoziției și a structurilor lor cu utilizarea metodelor fizice contemporane.
- Studierea activităților antiproliferative, antioxidative și antimicrobiene.
- Studierea procesului de complexare a sărurilor unor metale 3d în soluții apoase cu substanțe organice sintetizate și alte substanțe organice cu solubilitatea mărită în apă.
- Stabilirea legităților de complexare de natura ligandului și elucidarea selectivității față de ionii de  $\text{Cu}^{2+}$ .

**Ipoteza de cercetare.** Studiul literaturii de specialitate a arătat că compușii coordinativi ai cuprului în baza 2-hidrazinobenzotiazolului și 4-morfolinotiosemicarbazonelor care conțin în componența lor atomi donori de sulf, azot și oxigen, vor putea interacționa cu ADN-ul și din această cauză vor manifesta proprietăți antiproliferative și antimicrobiene. Totodată, aceste tipuri de substanțe organice pot forma compuși coordinativi cu biometale în condiții asemănătoare cu condițiile din organismul uman, cu diferită stabilitate, ceea ce prezintă interes din punctul de vedere al utilizării acestor substanțe pentru eliminarea cantităților nocive ale metalelor grele din organismul uman.

**Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese.** Pentru realizarea scopului și obiectivelor de cercetare, a fost studiată literatura de specialitate și utilizată experiența acumulată de către colaboratorii de la Departamentul Chimie, Laboratorul „Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică” al Centrului de Cercetări Științifice „Chimie aplicată și ecologică” de la Universitatea de Stat din Moldova. În studiul și interpretarea rezultatelor cristalografice, a fost folosit suportul metodologic elaborat și aprobat în Laboratorul „Metode fizice de studiere a solidului T. Malinowski” din cadrul Institutului de Fizică Aplicată al Universității de Stat din Moldova. Studiul spectrelor RMN a fost efectuat în cadrul Institutului de Chimie (USM). Cercetările proprietăților biologice au fost efectuate la Universitatea Laval, Quebec (Canada) și la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, și în cadrul Institutului de Zoologie (USM).

Rezultatele științifice expuse în teza de față au fost comunicate și discutate în cadrul următoarelor întruniri științifice internaționale și naționale:

- XXV Международная Чугаевская конференция по координационной химии. Суздаль. 6-11 июня 2011.
- International Conference of Young Researchers, IX<sup>th</sup> edition. Chisinau, Moldova, November 11, 2011.
- Conferința științifică cu participare internațională „Intervenții universitare – integrare prin cercetare și inovare”. Științe naturale, exacte și ingineresti. Chișinău, Moldova, 25-26

septembrie, 2012.

- International conference “Microbiological biotechnology – the scientifically intense domain of modern knowledge”. Chisinau, Moldova, July 6-8. 2011.
- Expoziția Internațională specializată INFOINVENT-2011. Chișinău, 22-25 noiembrie 2011.
- The 6<sup>th</sup> International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chisinau, Moldova, September 11-14, 2012.
- The 17<sup>th</sup> International Conference “Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry”, Chisinau, Moldova, October 24-26, 2012.
- Conferința științifică „Integrare prin cercetare și inovare”. Științe naturale, exacte și ingineresti. Chișinău, Moldova, 26-28 septembrie, 2013.
- Expoziția Internațională specializată INFOINVENT 2013, 19-22 noiembrie 2013.
- The International conference dedicated to the 55<sup>th</sup> anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova. Chisinau, May 28-30, 2014.
- 3<sup>rd</sup> French-Romanian Colloquium on Medicinal Chemistry. Iasi, Romania, October, 30-31, 2014.
- The 18<sup>th</sup> International Conference “Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry”. Chisinau, Moldova, October 8-9, 2015.
- Conferința științifică națională cu participare internațională „Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică”. Chișinău, Moldova, 26 mai, 2021.

**Publicații.** Rezultatele prezentate în lucrare au constituit obiectul a 4 articole științifice, 19 rezumate la diferite conferințe științifice locale și internaționale, 5 lucrări fără coautori și 2 brevete de invenție.

**Sumarul capitolelor tezei.** Lucrarea constă din patru capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie alcătuită din 201 de surse științifice citate.

Materialul este expus pe 112 pagini text de bază, conține 19 tabele, 89 de figuri și 31 de anexe.

## **1. SINTEZA ȘI CARACTERISTICILE COMPUȘILOR COORDINATIVI ALE METALELOR 3d CU PRODUȘI AI CONDENSĂRII ÎN BAZA 2-HIDRAZINOBENZOTIAZOLULUI, TIOSEMICARBAZONELOR, 4-AMINOTRIAZOLULUI, LIZINEI ȘI AMINOALCOOLILOR**

Bazele Schiff, care conțin 2-hidrazinobenzotiazol, tiosemicarbazone, 4-aminotriazol, lizină și aminoalcooli, descrise în literatura de specialitate, pot forma compuși coordinațivi, compoziția și structura cărora depinde de metoda de sinteză, restul de acid din componența sării și efectele sterice. Unii compuși coordinațivi în baza 2-hidrazinobenzotiazolului au proprietăți fluorescente.

Literatura de specialitate arată că, în sistemul microorganismului, ADN-ul compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu unele baze Schiff au o afinitate înaltă față de ADN și participă în unele procese metabolice care au loc în organismul uman și astfel manifestă proprietăți biologice. Așa dar, prezintă interes lărgirea spectrului de liganzi și compuși coordinativi care au afinitate mare față de ADN, ducând la schimbarea și tratarea multor maladii. La momentul actual, un interes aparte îl reprezintă utilizarea medicamentelor în chelatoterapie.

În afară de aceasta, liganzii acestor clase de substanțe se utilizează la extragerea metalelor 3d din soluție. Pentru tratarea unor tipuri de maladii legate de acumularea metalelor grele în organism, sunt necesare substanțe capabile să capteze metalele grele. De aceea, un interes deosebit îl reprezintă studierea selectivității acestor clase de substanțe care să coordoneze cu cuprul în condiții apropiate de cele fiziologice.

Diferiți autori au evidențiat o serie de neajunsuri în ceea ce privește compușii studiați în contextul activității biologice. Printre aceste neajunsuri se numără : o activitate biologică mai redusă decât s-ar aștepta, ceea ce limitează aplicabilitatea lor în diverse domenii, niveluri semnificative de toxicitate, ceea ce impune restricții asupra utilizării lor în aplicații medicale sau terapeutice. Anumiți compuși pot fi instabili în condiții specifice, ceea ce poate afecta stabilitatea și eficacitatea lor în timp .Pentru a soluționa aceste neajunsuri și a îmbunătăți activitatea biologică a compușilor este nevoie de optimizarea structurii moleculare a compușilor pentru a îmbunătăți activitatea biologică și a reduce efectele secundare nedorite. Este necesar de a adăuga sau a modifica substituenți din molecula compușilor pentru a îmbunătăți proprietățile farmacologice și a reduce toxicitatea. Cercetarea și dezvoltarea de noi formulări sau tehnologii de livrare pentru a îmbunătăți biodisponibilitatea și stabilitatea compușilor în organism

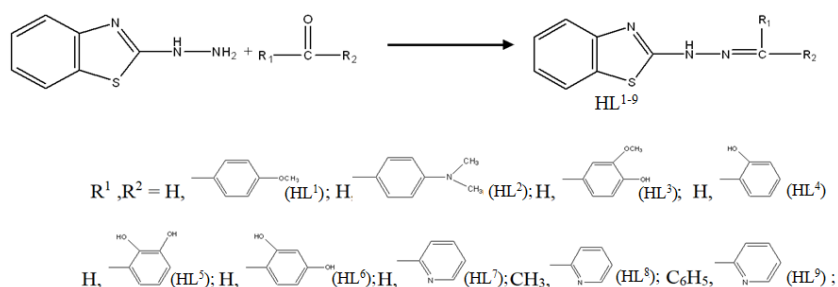
## **2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI CERCETARE**

În Capitolul 2 este expusă metodologia de cercetare pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse: descrierea aparatelor și reactivelor, metodele de sinteză , stabilită compoziția și structura unei tiosemicarbazide și a 18 baze Schiff. Liganzii sintetizați au fost utilizați pentru sinteza a 17 compuși coordinativi în stare solidă. Compoziția, structura și proprietățile fizico-chimice și biologice ale compușilor sintetizați au fost stabilite utilizând analiza elementală, spectroscopia RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C și IR, spectrofotometria, iar în unele cazuri analiza cu raze X. Studiarea procesului de complexare a unor săruri de cupru, cobalt, nichel, fier, mangan cu liganzi sintetizați a fost efectată în soluție prin metoda variațiilor continue și Benesi-Hildebrand. A fost descrise metode de testare a activității antiproliferative, antimicrobiene și antioxidante.

## **3. SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE COMPUȘILOR COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU HIDRAZONELE ÎN BAZA 2-HIDRAZINOBENZATIAZOLULUI ȘI 4-MORFOLINOTIOSEMICARBAZONELOR**

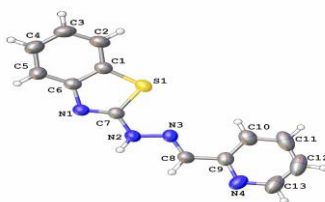
### 3.1. Producși ai condensării în baza 2-hidrazinobenzotiazolului și compuși coordinativi ai cuprului(II) cu acești liganzi

Pentru atingerea scopului, au fost sintetizate un șir de baze Schiff ale hidrazinobenzotiazolului. Agenții noi de complexare au fost obținuți conform unui procedeu cunoscut, cu anumite modificări conform următoarei scheme (Fig. 3.1).

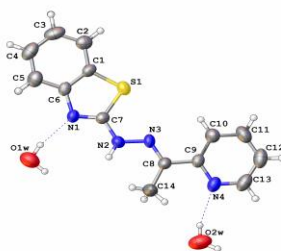


**Fig. 3.1. Schema de sinteză a hidrazonelor HL<sup>1-9</sup>**

La răcirea soluțiilor etanolice a 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului HL<sup>7</sup>, 2-[2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidratului HL<sup>8</sup> au fost obținute monocristale a căroră structură a fost determinată cu ajutorul analizei cu raze X.



**Fig. 3.2. Structura cristalină a 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului**  
Structura lor este planară, iar tioazolul HL<sup>8</sup> în structura sa mai conține două molecule de apă (Fig. 3.2; 3.3).



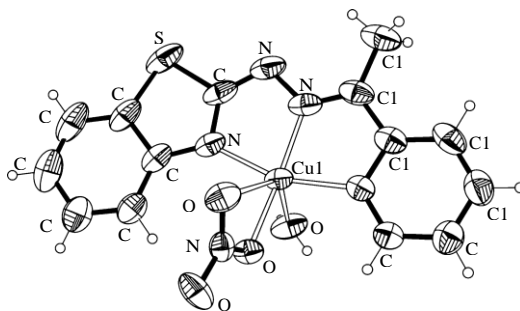
**Fig. 3.3. Structura cristalină a 2-[2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidratului**

În rezultatul reacției dintre sărurile de Cu(II) cu HL<sup>8-9</sup> au fost izolate și cercetate o serie de monocristale ale complexelor, pentru care a fost determinată structura moleculară.

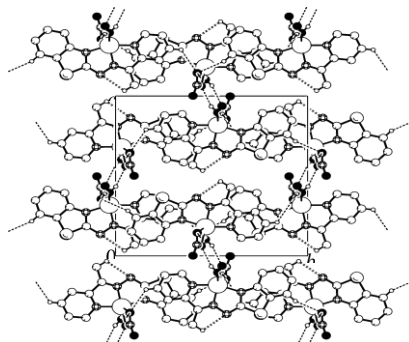
Cu ajutorul difracției cu raze X, au fost studiate două modificări cristaline de nitrato- {2-[2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolo}aquacupru (I și II) cu formula generală



[CuL<sup>8</sup>(H<sub>2</sub>O)NO<sub>3</sub>] $\cdot$ nH<sub>2</sub>O [n = 0 (I) și n = 1 (II)] și două modificări cloro-{2-[2-fenil(piridin-2-iletiden)hidrazin]-1,3-benzotiazolo}cupru (III și IV) cu formula generală [Cu(L<sup>9</sup>)Cl]. În structurile I-IV liganzii L<sup>8-9</sup> sunt monodeprotonați și coordinează cu atomul central prin donori de atomi de azot N1,N2 și N3 (Fig. 3,4; 3,5; 3,7). Legătura C1-N4 este scurtă (1,331-1,344Å) și foarte aproape de legătura dublă, ceea ce indică predominant contribuția formei b. În fragmentele tiazolice și hidrozinice se observă delocalizarea ligaturilor S-C, C-N și N-N, care au caracter . Totuși atomii N2 și C13 în I-IV formează legătură dublă (C-N 1,285-1,30 Å). 2,1°; 2,4°; 1,6°; și 1,1° în I-IV respectiv, iar unghiurile diedrice ale acestor metalo-cicluri alăturate de fragmentele benzotiazolice și piridinice (S1N1C1-C7) și (N3C8-C12) au valorile 1,5°; 3,0°; 1,8°; 3,0°; 1,1°; 5,4° și 5,3°; 3,1° respectiv. Inelul fenilic (C14-C19) în III și IV formează cu planurile metalociclurilor specificate unghiuri diedrice 63,4°; 61,1° și 59,4°; 60,8° În structurile I și II atomii de cupru, de asemenea, coordinează cu ioni de nitrat și molecule de apă. În același timp, în cristalele I complexii sunt monomeri (Fig. 3.4), întrucât în II ei sunt uniți cu punțile, ionul de nitrat formând un lanț polimeric de-a lungul direcției (100) (Fig. 3.6).



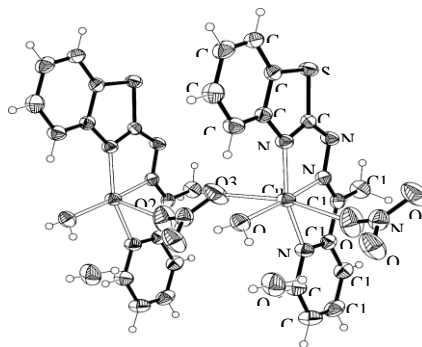
**Fig. 3.4. Structura compusului coordinativ molecular [CuL<sup>8</sup>(NO<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)]**



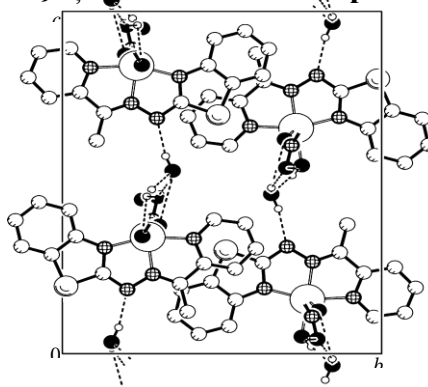
**Fig. 3.5. Formarea în cristal a lanțurilor din compușii complecși prin legături de hidrogen cu antrenarea moleculelor de apă coordonate. Evidențierea dimerilor centrosimetrice**

Poliedrul coordinativ al atomului de Cu1 în ambele cazuri este bipiramidă tetragonală distorsionată, a cărei structură în acești complecși este diferită. Bazele bipiramidelor în I și II sunt atomii de azot N1, N2, N3 ai ligandului organic L<sup>8</sup>, în forma I a patra poziție în baza

piramidei este ocupată de un atom de oxigen din grupa nitrat, atunci când în forma II – cu atomul de oxigen din apă. Deplasarea acestor donori de atomi de la valoarea lor medie este în I și II - 0,087; 0,103; -0,081; 0,070 și -0,078; 0,091; -0,076; 0,064 Å respectiv. Pozițiile axiale în complexul I sunt ocupate de molecula de apă și al doilea atom al grupei nitrat – O3, care este chelat bidentat.



**Fig. 3.6. Structura fragmentului cristalografic independent din polimerul coordinativ  $\{[\text{CuL}^8(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$  și a moleculelor de apă de cristalizare**

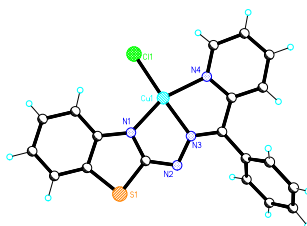


**Fig. 3.7. Formarea polimerului coordinativ  $\{[\text{CuL}^8(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$  și modul de împachetare a acestuia în cristal**

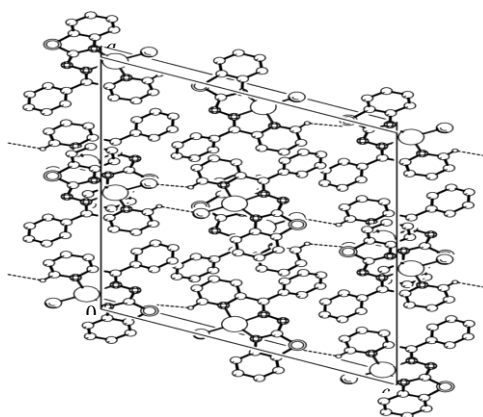
Abaterea atomului de cupru de la baza piramidei este de 0,175 Å în partea atomului de oxigen O1 din molecula de apă, distanțele respective Cu1-O1 și Cu1-O3 sunt 2,214(2) și 2,762(3) Å, care permit să descrie această bipiramidă ca (4+1+1). În complexul II pozițiile axiale sunt ocupate de atomii de oxigen O2 și O3 a nitrat-ionului, care joacă rol de punte. Abaterea atomului de cupru de la baza bipiramidei este de 0,039 Å în direcția atomului de oxigen O3 a grupei de nitrat, distanțele respective Cu1-O2 și Cu1-O3 sunt 2,583(2) și 2,549(2) Å se diferă mult din cele în complexul I și permit să descriem această bipiramidă ca (4+2). Unghiurile formate din aceste legături în baza bipiramidelor în I și II sunt în diapazonul de 50,9°-114,3°; 84,4-110,7° și 83,4°-101,13°; 81,4°-91,8° respectiv, iar unghiurile O1-Cu1-O3 și O2'-Cu1-O3

sunt  $134,6^\circ$  și  $165,6^\circ$ . Volumurile bipiramidelor atomilor de cupru în complexii sunt egale cu  $11,496$  și  $12,966 \text{ \AA}^3$ .

În cristalul de I datorită transmiterii de-a lungul direcției complexii sunt uniți cu legăturile de hidrogen  $O1-H1 \cdots O3$  în lanțuri nesfârșite legate între dânsii cu legături de hidrogen „nonclassical”  $C10-H11 \cdots O3$ ,  $C3-H10 \cdots O3$  în straturi paralele cu (001) planul. Straturile, la rândul lor, sunt legate în cristal cu legături de hidrogen  $O1-H2 \cdots O2$  datorită centrelor de simetrie (Fig. 3.5)



**Fig. 3.8. Structura moleculară a unui din polimorfii [Cu(L<sup>9</sup>)Cl]**

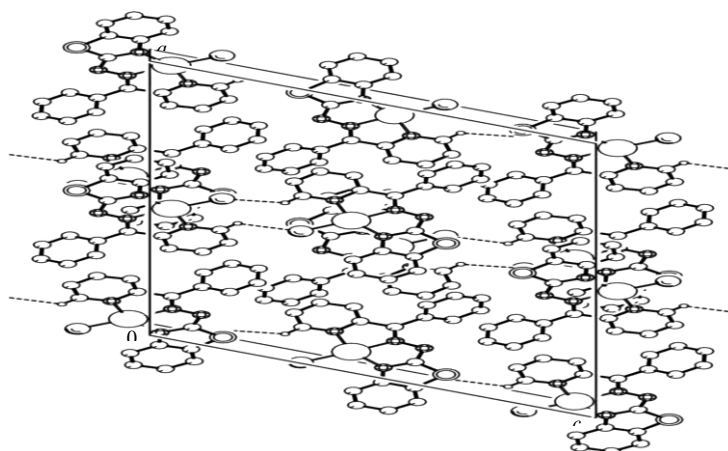


**Fig. 3.9. Modul de împachetare a primului polimorf cu evidențierea interacțiunilor fine Cu...N (3.28 Å)**

În cristalul II lanțurile polimerice sunt unite între ele cu legături de hidrogen  $O5-H13 \cdots N4$  și  $O1-H2 \cdots O5$  cu participarea moleculelor de apă din sfera interioară. Este caracterizat prin faptul că în interiorul lanțului grupei nitrat formează legături de hidrogen cu ambele molecule de apă  $O1-H1 \cdots O4$  și  $O5-H12 \cdots O4$ . Între lanțurile polimerice în cristal se observă  $\pi - \pi$  stivuire a interacțiunii dintre cicluri așa și interacțiunea  $X-H \cdots Cg(\pi\text{-inel})$ . Distanțele  $Cg(S1N1C1C2C7) \cdots Cg(N3C8-C12)$  ( $2-x, 1/2+y, 1/2-z$ ) au  $3,883 \text{ \AA}$ ,  $\beta=23,5^\circ$ . Pentru interacțiuni  $C14-H9 \cdots Cg(C8-C12)$  ( $2-x, 1/2+y, 1/2-z$ ) și  $C14-H10 \cdots Cg(C8-C12)$  ( $1-x, 1/2+y, 1/2-z$ ) distanța  $H \cdots Cg$  este  $2,69$  și  $2,80 \text{ \AA}$  respectiv,  $\gamma=7,5^\circ$  și  $13,7^\circ$ .

Compușii III și IV sunt modificări polimorfe. În compusul III atomul de cupru formează un compus coordinativ plan-pătratic (Fig. 3.8). Atunci când în IV se formează dimeri

centrosimetrice în funcție de punte sunt atomii de clor (Fig. 3.10). În compusul coordinativ III atomul de clor este terminal având cele mai scurte contacte intermoleculare cu participarea lui: Cl1 ... H12-C8 (-x, y, -1/2-z) 2.81 Å (Acest contact poate fi privit ca legătură de hidrogen) și Cl1 ... C1 (x, 2-y, -z) 3.556 Å.



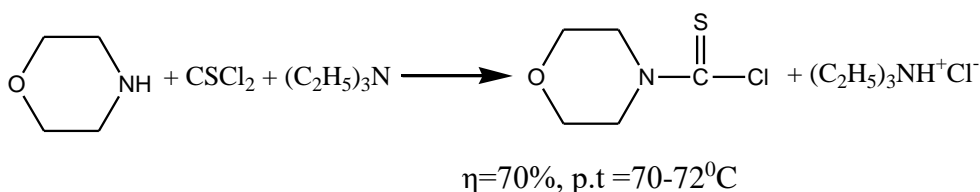
**Fig. 3.10. Modul de împachetare a polimorfului al doilea [Cu(L<sup>3</sup>)Cl]<sub>2</sub>**

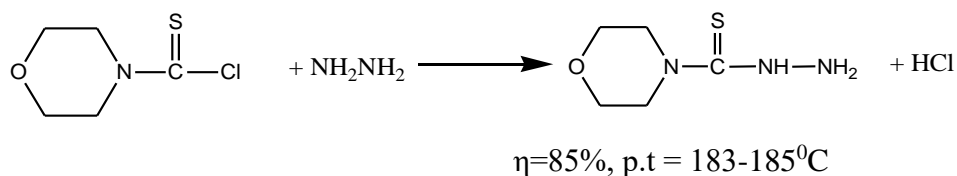
În cristalul IV poliedrul coordinativ al atomului central este bipiramida tetragonală distorsionată. În favoarea unei astfel de interpretări a probelor indică și criteriile propuse în [11]:  $\tau = (\beta - \alpha) / 60$ , unde valorile  $\alpha$  și  $\beta$  sunt cele mai mari unghiuri dintre legături, formate cu atomul central. Dacă  $\tau$  este egal cu 0, coordonarea metalului este descrisă ca bipiramida tetragonală ideală, iar la  $\tau$  egal cu unul ca bipiramida ideală trigonală. În cazul nostru  $\tau = (176,72 - 59,47) / 60 = 0,29$ , ceea ce confirmă că poliedrul coordinativ al atomului de cupru poate fi definit ca bipiramidă tetragonală distorsionată. Deplasarea atomilor donori N1, N2, N3, Cl1, care se află în baza piramidei în IV.

### 3.2. Compuși ai coordinativi ai unor metale 3d în baza 4-morfolinotiosemicarbazonelor.

A fost efectuată sintetizarea și studierea compușilor coordinativi ai cuprului, cobaltului, nichelului și zincului cu 4-morfolintiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HL<sup>17</sup>), 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei (HL<sup>18</sup>) și 4-morfolintiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei (HL<sup>19</sup>), stabilirea compoziției și structurii compușilor noi sintetizați.

Pentru sintetizarea 4-morfolintiosemicarbazidei la soluția de morfolină în cloroform a fost adăugat tiofosgen. În prezența trietilaminei, are loc formarea clorurii de morfolin-4-carbotioil, care în urma reacției cu hidrazinhidrat formează 4-morfolintiosemicarbazida. Puritya ei a fost confirmată cromatografic, determinarea punctului de topire și prin spectrele <sup>1</sup>H și <sup>13</sup>C-RMN (Fig. 3.11).





**Fig. 3.11. Schema de sinteză a 4-morfolinotiosemicarbazidei**

Toți compușii coordinativi cu liganzii HL17-19 au fost obținuți prin metoda templată de sinteză.

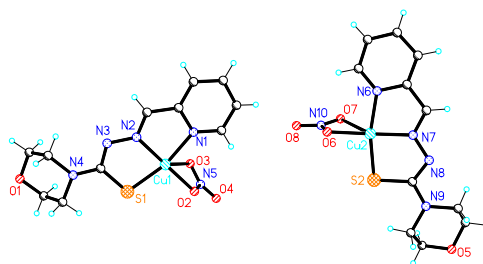
Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei a compușilor coordinativi sintetizați a demonstrat că compușii coordinativi de cupru cu HL<sup>18-19</sup> sunt paramagnetici și au structură monomerică, din cauză că valorile momentelor lor efective magnetice sunt apropiate de valoarea pur spinică caracteristică pentru un electron necuplat. Compușii coordinativi de cobalt și nichel cu 4-morfolinotiosemicarbazona 2-formilpiridinei și 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei sunt diamagnetici. Aceste date experimentale demonstrează că atomii centrali în compușii coordinativi ai cobaltului se află în înconjurarea octaedrică, iar în cazul nichelului – plan-pătratică a liganzilor. În afară de aceasta, se poate presupune că liganzii HL<sup>17</sup> și HL<sup>18</sup> în componența complexelor sintetizați se comportă ca liganzi care creează câmp tare. De asemenea, după valoarea momentului efectiv magnetic al complexului de cobalt, se poate emite ipoteza că 4-morfolinotiosemicarbazona 2-benzoilpiritinei în componența compusului coordinativ se comportă ca ligand care creează câmp slab.

Cercetarea comparativă a spectrelor IR 4-morfolinotiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și a compușilor coordinativi [Cu(L<sup>17</sup>)Br] (Anexa 12), [Ni(L<sup>17</sup>)Cl] și [Co(L<sup>17</sup>)<sub>2</sub>]Cl a demonstrat că tiosemicarbazona investigată în componența compușilor sintetizați se comportă ca ligand tridentat monodeprotonat, coordinându-se la atomul central prin atomii de azot piridinic și azometinic și atomul de sulf, formând două metalocicluri din cinci atomi. În favoarea acestui fapt vorbește deplasarea cu 10-15 cm<sup>-1</sup> și scindarea în două componente a benzilor de adsorbție  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , care în ligand inițial se observă la 1.580 cm<sup>-1</sup>. Tiosemicarbazona cercetată în compușii coordinativi sintetizați se află în forma tiolică deprotonată. Despre aceasta indică dispariția în spectrele IR complexelor benzei de adsorbție  $\nu(\text{C}=\text{S})$ , care în spectrul ligandului se observă la 775 cm<sup>-1</sup>. În afară de aceasta, în spectrele IR ale compușilor coordinativi apar trei benzi de adsorbție noi în domeniul 546 cm<sup>-1</sup>- 410 cm<sup>-1</sup> care, conform datelor din literatură, pot fi atribuite benzilor de adsorbție  $\nu(\text{M}-\text{N})$ ,  $\nu(\text{M}-\text{O})$ ,  $\nu(\text{M}-\text{S})$ .

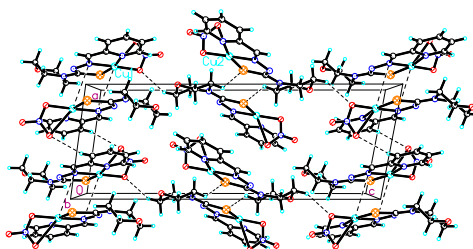
Cercetarea spectrelor IR ale complexelor [Cu(L<sup>18</sup>)Br] și [Co(L<sup>18</sup>)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> a arătat că tiosemicarbazona investigată în componența compușilor coordinativi se comportă ca ligand tridentat monodeprotonat, coordinându-se la atomul central prin atomii de oxigen fenolic deprotonat, azot azometinic și de sulf în forma tionică, formând două metalocicluri din șase și

cinci atomi. În favoarea acestui fapt vorbește dispariția în spectrele compușilor complecși a benzilor de adsorbție  $\nu$  (OH), care în ligandul inițial se observă în domeniul 2800-3200  $\text{cm}^{-1}$ . Banda de adsorbție  $\nu$  (C=N) în compușii coordinativi investigați este deplasată cu 15-20  $\text{cm}^{-1}$  spre frecvențe mai joase și se observă în domeniul 1594-1601  $\text{cm}^{-1}$ . Banda de adsorbție  $\nu$  (C=S) se observă la 730-750  $\text{cm}^{-1}$  și este deplasată cu 15-20  $\text{cm}^{-1}$  spre frecvențe mai joase. În favoarea modului sus-numit de coordinare a ligandului vorbește și de apariția în spectrele IR ale complecșilor investigați a benzilor de adsorbție  $\nu$  (M-N),  $\nu$ (M-O),  $\nu$ (M-S) în domeniul 410-540  $\text{cm}^{-1}$ .

La recristalizarea compușilor  $[\text{Cu}(\text{L}^{17})\text{NO}_3]$  și  $[\text{Cu}(\text{L}^{18})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]_2(\text{NO}_3)_2$  din etanol au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X. Experimentul a demonstrat că poliedrele de coordinare ale atomilor de metal din compușii similari capătă forma unei piramide tetragonale distorsionată, care are în planul ecuatorial atomii N1N3S1 și O2/N6N7S2 și O6 (unul din atomii de O din anionul  $\text{NO}_3$ ), iar în poziție apicală un alt atom de O din anionul anorganic, coordonat bidentat-chelat (Fig. 3.12). Formarea în cristal a straturilor supramoleculare prin legături de hidrogen C-H...S și C-H...O este prezentată în Fig.3.13.



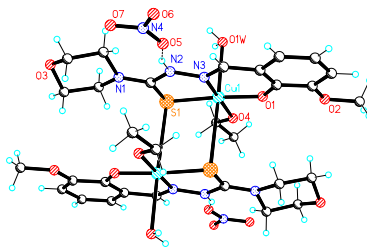
**Fig. 3.12. Structura compușilor coordinativi moleculari cristalografic independenți**  
 **$[\text{CuL}^{17}(\text{NO}_3)]$**



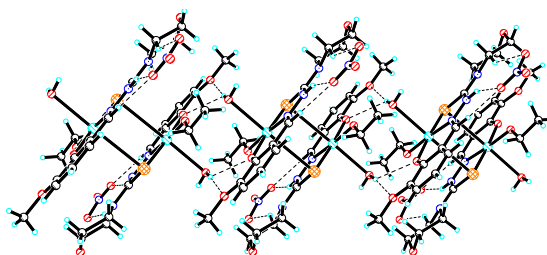
**Fig. 3.13. Evidențierea dimerilor centrosimetrice formați prin intermediul interacțiunilor**  
**fine Cu...N (3,52 Å)**

În cazul compusului coordinativ  $[\text{Cu}(\text{L}^{18})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]_2(\text{NO}_3)_2$  poliedrul de coordinare al atomilor de metal este o bipiramidă tetragonală distorsionată, care are în planul ecuatorial atomii O1N3S1 ai ligandului monodeprotonat  $\text{HL}^{18}$  și O4 ce aparțin ligandului de

acetat, iar în poziții apicale sunt poziționați un atom de O, ce aparține moleculei de apă, și atomul de S din fragmentul învecinat al complexului (Fig.3.14).

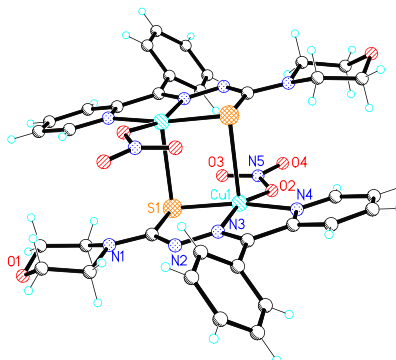


**Fig. 3.14. Structura cationilor dimerici centrosimetrici  $[\text{Cu}(\text{L}^{18})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2$  formați prin intermediul interacțiunilor Cu...S (3,25 Å).**

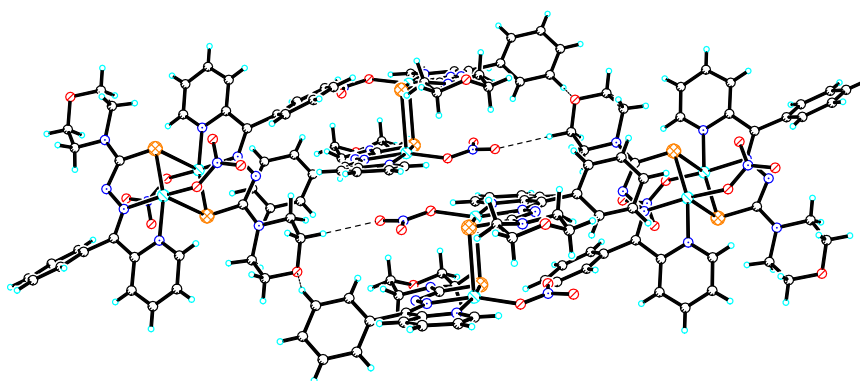


**Fig. 3.15. Fragment din structura cristalină a compusului  $[\text{Cu}(\text{L}^{18})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2$**

La recristalizarea compusului  $[\text{Cu}(\text{L}^{19})(\text{NO}_3)]_2$  din etanol, au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită folosind analiza cu raze X. A fost determinat poliedrul de coordinare al atomilor de metal este o piramidă tetragonală distorsionată, care are în planul ecuatorial atomii N4N3S1 ai ligandului monodeprotonat  $\text{L}^{19}$  și O2 din anionul  $\text{NO}_3$ , coordonat monodentat, iar în poziție apicală este așezat atomul de S din fragmentul învecinat al complexului (Fig. 3.16).



**Fig. 3.16. Structura dimerilor  $[\text{Cu}(\text{L}^{19})(\text{NO}_3)]_2$  centrosimetrici formați prin intermediul legăturilor Cu-S (2,850 Å)**



**Fig. 3.17. Modul de împachetare a dimerilor în cristal prin intermediul legăturilor fine de tipul C-H...O**

### **3.3. Studiul proprietăților medico-biologice ale compușilor sintetizați**

Din literatură este cunoscut că, compușii coordinativi ai metalelor 3d cu liganzi sintetizați în baza tiosemicarbazidei, inhibă creșterea și multiplicarea celulelor canceroase. Sunt elaborate câteva teorii care explică mecanismul acțiunii citostatice, una din aceste teorii explică apariția celulelor cancerului prin apariția în organism excesului de ioni-radicali, de atâta în conformitate cu această teorie pentru inhibarea creșterii și multiplicarea celulelor canceroase, este necesar de oprit procesul de formare a ion-radicalilor. Pentru aceasta se folosesc diferite substanțe care manifestă activitate antioxidantă. Ca etalon al activității antioxidative se folosește troloxul care la concentrația micromolară  $1 \mu\text{M}$  are  $\text{IC}_{50}$  egal cu 30. Rezultatele studierii activității antioxidative a compușilor sintetizați sunt prezentate în Tabelul 3.1. Din Tabelul 3.1 se observă că activitatea antioxidantă a compușilor investigați depinde de natura atomului central și de natura ligandului, cea mai mare activitate antioxidantă cu ambele metode are compusul coordinativ ai Co(II) cu 4-morfolintiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Cu ambii liganzi activitatea antioxidantă prin metoda DPPH se schimbă conform următorului șir  $\text{Co} > \text{Ni} > \text{Cu}$ .

În tabel este prezentată și caracteristica troloxului care servește ca etalon. De asemenea, se observă că compusul Co(II) cu 4-morfolintiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei manifestă activitatea de 150 de ori mai mare decât troloxul prin ambele metode, iar compusul nichelului cu 4-morfolintiosemicarbazona o-vanilinei manifestă activitate antioxidantă ca și trolox în cazul analizei prin metoda ABTS, iar complexii de cupru sunt de trei ori mai puțin activi decât troloxul în cazul analizei prin ambele metode.

**Tabelul 3.1. Efectul comparativ al substanțelor de testat cu referințe antioxidante DOXO asupra radicalilor liberi ABTS<sup>•+</sup> și DPPH<sup>•</sup>**



Compusul	ABTS <sup>•+</sup>	DPPH <sup>•</sup>
	IC <sub>50</sub> (μM) ±SD	IC <sub>50</sub> (μM) ±SD
Trolox	30±1	46±2
Rutin	20,7±0,1	64,8±2,1
DOXO	11,5±0,6	≥100
[Cu(L <sup>17</sup> )NO <sub>3</sub> ]	78±2	≥100
[Cu(L <sup>17</sup> )Br]	62±3	≥100
[Ni(L <sup>18</sup> )Cl]	30±1	71±1
[Co(L <sup>18</sup> ) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub>	38,2±0,1	57±2
[Co(L <sup>19</sup> ) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	0,20±0,01	32±3
[Ni(L <sup>19</sup> ) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	17±1	51±1
[Cu(L <sup>19</sup> )NO <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	90±1	≥100

În continuare, a prezentat interes studierea activității citostatice a compușilor coordinați sintetizați. Experimentul a fost realizat în orașul Laval, Canada, Quebec. În experiment au fost utilizate celulele HL-60 ale cancerului leucemiei mieloide umane. Datele experimentale obținute sunt reprezentate Tabelul 3.2.

Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților anticanceroase ale compușilor sintetizați sunt prezentate în Tabelul 3.2. Hidrazonile obținute în baza benzaldehidelor substituie (HL<sup>1</sup>- HL<sup>3</sup>) nu manifestă proprietăți cancerostatice, iar compușii sintetizați în baza aldehydelor salicilice și 2-formilpiridinei substituie inhibă creșterea celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane în limitele concentrațiilor 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-6</sup> mol/l. Asupra activității anticancer ale compușilor studiați, care manifestă activitate, influențează natura azometinei (Tab.3.3). Cea mai înaltă activitate au manifestat-o compușii obținuți în baza 2-formilpiridinei și mai mică activitate în baza aldehydei salicilice. Asupra activității cancerostatice cele mai active grupe de compuși (HL<sup>7</sup>, HL<sup>8</sup>, HL<sup>9</sup>) influențează natura radicalului R<sub>1</sub> și se micșorează conform următorului șir C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> > CH<sub>3</sub> > H. În cazul derivaților aldehydei salicilice, activitatea depinde de numărul și poziția grupeii OH în componența radicalului R<sub>2</sub>. Introducerea celei de-a doua grupe OH în inelul benzenic duce la creșterea activității de 4-9 ori.

**Tabelul 3.2. Activitatea antiproliferativă a liganzilor testați împotriva HL-60 leucemiei mieloide umane**

Compusul	IC <sub>50</sub> (μM) ±SD
DOXO	0,53±0,01
HL <sup>1</sup>	≥100
HL <sup>2</sup>	≥100
HL <sup>3</sup>	≥100
HL <sup>4</sup>	0,75±0,03
HL <sup>5</sup>	0,82±0,04
HL <sup>6</sup>	0,92±0,02
HL <sup>7</sup>	0,24±0,01
HL <sup>8</sup>	0,13±0,02
HL <sup>9</sup>	0,35±0,01

Poziția grupei hidroxo, de asemenea, influențează asupra activității. Dacă fragmentul hidroxibenzelidenic conține OH în poziția 2,4, atunci acest produs inhibă 80% de celule la concentrația 10<sup>-5</sup> mol/l. Dacă grupa OH se află în pozițiile 2 și 3, atunci compusul manifestă activitate anticancer atât la 10<sup>-5</sup> (60%), cât și la 10<sup>-6</sup> M (83%).

Din Tabelul 3.3 se vede că ambii produși ai condensării 2-hidrazinobenzotiazolului manifestă activitatea antiproliferativă atât la 10<sup>-5</sup>, cât și 10<sup>-6</sup> M inhibând de la 89 până la 99% celulele de cancer. Totuși, mai multă activitate a manifestat azometina care conține 2-acetilpiridina. La concentrația 10<sup>-7</sup>M, bazele Schiff manifestă o activitate slabă (10-15%). Compușii coordinativi ai Cu(II) cu baza Schiff care conține în compoziția sa fragmentul 2-acetilpiridinei manifestă o activitate înaltă la toate trei concentrații și inhibă de la 90 până la 99.3% celulele canceroase. Iar compușii coordinativi cu a doua azometină manifestă activitate numai la concentrații mari.

Din Tabelul 3.4 se vede că asupra activității citostatice influențează natura ligandului: cea mai înaltă activitate cancerostatică manifestă complexul [Cu(L<sup>17</sup>-H)NO<sub>3</sub>] inhibă 97,1% de celule.

**Tabelul 3.3. Activitatea antiproliferativă substanțelor sintetizate față de celulele canceroase HL-60 ale leucemiei mieloide umane**

Compusul	IC <sub>50</sub> (μM) ±SD
DOXO	0,25±0,01
HL <sup>7</sup>	0,33±0,01
HL <sup>8</sup>	0,24±0,04
[Cu(L <sup>7</sup> )Cl]	0,14±0,01
[Cu(L <sup>7</sup> )(H <sub>2</sub> O)NO <sub>3</sub> ]	1,25±0,03
[Cu(L <sup>8</sup> )Cl]	≤0,1
[CuL <sup>8</sup> (H <sub>2</sub> O)NO <sub>3</sub> ]	≤0,1

Compușii coordinativi ai Cu (II) în baza 4-morfolinotiosemicarbazonei a 2-acetilpiridinei și benzoilpiridinei manifestă o activitate mare de la 82 până la 97 % numai la concentrații mari. Dacă comparăm compușii coordinativi ai metalelor 3d cu 4-morfolinotiosemicarbazonei benzoilpiridinei se vede că asupra activității citostatice influențează natura atomului central și se schimbă conform următorului șir Cu(II) > Zn(II) > Co(II) ~ Ni(II), cea mai înaltă activitate cancerostatică manifestă complexul Cu(L<sup>19</sup>-H)NO<sub>3</sub> la concentrația 10<sup>-5</sup> mol/L inhibă 90% celule HL-60, la 10<sup>-6</sup> mol/L inhibă 95%, iar la 10<sup>-7</sup> mol/L inhibă numai 3% de celule.

Pentru comparație, în tabel sunt prezentate caracteristicile cancerostatice ale doxorubicinei utilizate în medicină pentru tratarea și profilaxia leucemiei. Din Tabelul 3.5 se observă că compusul Cu(L<sup>17</sup>-H)NO<sub>3</sub> manifestă activitate mai mare decât doxorubicina la concentrații mici și comparabilă la concentrații mari.

De asemenea, au fost efectuate testări la activitatea antiproliferativă la cancerul de prostată LNCaP, cancerul mamar MCF-7 și cancerul hepatic HepG2. Datele experimentale sunt prezentate în Tabelul 3.6 Din datele indicate să observă că azometina HL<sup>8</sup> la concentrații 10<sup>-5</sup>-10<sup>-6</sup> M nu manifestă activitatea celulelor cancerului de prostată LNCaP, iar la concentrația 10<sup>-7</sup> inhibă 12.7 % de celule. Compușii coordinativi obținuți în baza acestei azometine la concentrații mari (10<sup>-5</sup>-10<sup>-6</sup> M) inhibă de la 98,9 până la 15,5 % ale celulelor cancerului de prostată LNCaP și de la 44 % până la 100% inhibă celulele de cancer mamar MCF-7.

Este cunoscut faptul că medicamentele anticancer utilizate în practica medicală au un efect citotoxic ridicat asupra celulelor normale, ceea ce duce la reacții adverse severe. Pe baza acestui fapt, au fost utilizate celule epiteliale normale ale liniei MDSK pentru a evalua selectivitatea acțiunii substanțelor studiate

**Tabelul 3.4. Activitatea antiproliferativă a compușilor coordinativi sintetizați față de celulele canceroase HL-60 ale leucemiei mieloide umane**

Compusul	IC <sub>50</sub> (μM) ±SD
DOXO	0,25±0,02
[Cu(L <sup>17</sup> )NO <sub>3</sub> ]	≤0,1
[CuL <sup>18</sup> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)(H <sub>2</sub> O)] <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,33±0,04
[Co(L <sup>19</sup> ) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	≥10
[Zn(L <sup>19</sup> )Cl]	≥10
[Ni(L <sup>19</sup> ) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	≥10
[Cu(L <sup>19</sup> )NO <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	0,34±0,01

**Tabelul 3.5. Activitatea antiproliferativă a substanțelor sintetizate față de celulele canceroase de prostată LNCaP, cancerului mamar MCF-7 și cancerului hepatic HepG2 inhibate**

Compusul	LNCaP	MCF-7	HepG-2
	IC <sub>50</sub> (μM) ±SD		
DOXO	0,4±0,1	10,0±0,1	2,3±0,4
HL <sup>9</sup>	≥10	10,3±0,1	≥10
HL <sup>8</sup>	≥10	≥10	3,43±0,01
[Cu(L <sup>8</sup> )Cl]	0,12±0,01	0,10±0,03	≥10
[Cu(L <sup>8</sup> )(H <sub>2</sub> O)NO <sub>3</sub> ]	1,90±0,02	0,12±0,01	≥10

Așa cum se observă în Tabelul 3.5, cea mai activă substanță la toate tipurile de cancer este compusul coordinativ al Cu(II) 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului dihidrat la toate concentrațiile, IC<sub>50</sub> este foarte mic și un index de selectivitate mai bun decât doxorubicina.

Au fost efectuate cercetări în colaborare cu Laboratorul de Epidemiologie al Universității de Stat de Medicină „N.Testemițanu”. A fost cercetată activitatea bactericidă pentru unele substanțe sintetizate.

După cum se observă în Tabelul 3.6, cea mai mare sensibilitate față de substanțele sintetizate

au manifestat-o microorganismele gram-pozitive (*Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ГИСК 8035 ) ). Datele experimentale demonstrează că activitatea compușilor (HL<sup>2</sup> și HL<sup>7</sup>) depinde de natura fragmentului picolidinic sau benzilidenic al azometinei. Înlocuirea în componența HL<sup>7</sup> a atomului de hidrogen cu grupa C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> duce la micșorarea activității antimicrobiene. Înlocuirea fragmentului picolidinic al azometinei cu fragmentul salicilidinic duce la mărirea activității antimicrobiene, iar înlocuirea cu fragmentul dimetilaminobenzenic — la micșorarea activității antimicrobiene. Compușii coordinativi ai cuprului în baza 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului au fost testați la activitatea antimicrobiană. Compusul complex în baza CuCl<sub>2</sub> prezintă activitate antimicrobiană mai mare decât compusul complex în baza Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Compusul complex [Cu(L<sup>7</sup>)Cl] după activitatea antimicrobiană împotriva *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) este mai mare decât activitatea unor substanțe chimice utilizate în practica clinică pentru prevenirea și tratarea infecțiilor stafilococice.

**Tabelul 3.6. Concentrația minimă de inhibare (DMI) și concentrația bactericidă minimală (CBM) ale unor compuși în baza 2-hidrazinobenzotiazolului revendicate față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative (mg/ml)**

Compusul	Microorganismele gram-pozitive				Microorganismele gram-negative					
	<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923		<i>Bacillus cereus</i> ГИСК 8035		<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922		<i>Shigela sonnei</i>		<i>Salmonella abony</i> ГИСК 03/03	
	DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM
HL <sup>2</sup>	0,007	0,007	0,015	0,125	2,5	> 300	0,125	> 300	0,125	> 300
HL <sup>4</sup>	0,25	> 300	0,25	> 300	0,5	> 300	0,5	> 300	0,25	> 300
HL <sup>7</sup>	0,25	> 300	> 300	> 300	0,5	> 300	0,5	> 300	0,25	> 300
HL <sup>9</sup>	0,003	0,007	0,25	> 300	0,5	> 300	0,5	> 300	0,062	0,125
[Cu(L <sup>7</sup> )Cl]	0,003	0,01	0,03	0,25	0,03	0,5	0,03	0,25	0,062	> 300
[Cu(L <sup>7</sup> )(H <sub>2</sub> O)(NO <sub>3</sub> )]	0,12	> 300	0,062	0,5	0,062	0,5	0,125	0,5	0,015	0,5
Furacilina	0,009	0,019	0,009	0,019	0,019	0,038	0,038	0,015	0,075	0,150

#### 4. STUDIUL FORMĂRII ȘI STABILITĂȚII COMPUȘILOR COORDINATIVI AI METALELOR 3d CU UNELE BAZE SCHIFF ÎN SOLUȚIE

#### 4.1. Caracteristicile spectrale și stabilitate compușilor coordinativi ai metalelor 3d cu unele baze Schiff

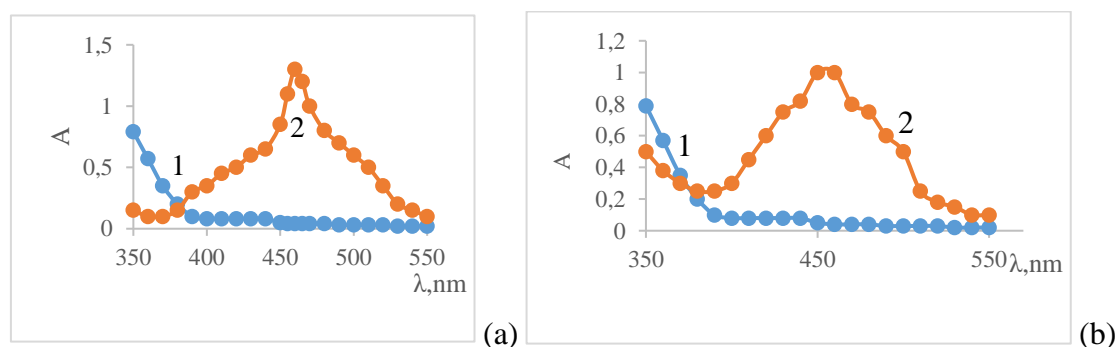
Procesele metabolice de formare și distrugere a compușilor coordinativi din biometale și liganzi în continuu decurg *in vivo* și mențin concentrația compusului la un nivel dat, asigurând o stare anumită a homeostazei metal-ligand. Există mii de patologii – microelementoze, determinate de un conținut excesiv sau deficitar al metalelor în organism, cum ar fi bolile Parkinson, Alzheimer și Wilson. Preparatele care în prezent se utilizează pentru tratarea acestor boli doar încetinesc manifestarea simptomelor. Pe lângă medicamentele obișnuite, în ultimul timp, tot mai mare atenție se atrage asupra helatoterapiei, care reprezintă una dintre metodele perspicace de tratare a maladiilor menționate .

Studiul termodinamic al formării compușilor coordinativi începe cu determinarea compoziției sistemelor și al echilibrelor chimice prezente în soluție. Studiul echilibrelor în soluție a compușilor coordinativi colorați se efectuează prin metodele spectrofotometrice. În general, compoziția unor compuși coordinativi se determină prin orice metodă fizico-chimică convenabilă ce constă în funcție de compoziția sistemului cercetat, esența cărora a fost expusă în Capitolul 2.4.

Pentru realizarea acestui scop, au fost determinate constantele de stabilitate a compușilor coordinativi în soluție apoase cu următoarele hidrazone: 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol ( $HL^7$ ), 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidrat ( $HL^8$ ).

Spectrele electronice ale  $HL^7$  și  $HL^8$  arată că în regiunea vizibilă liganzii absorb ne semnificativ și nu afectează absorbția maximă a compușilor coordinativi.

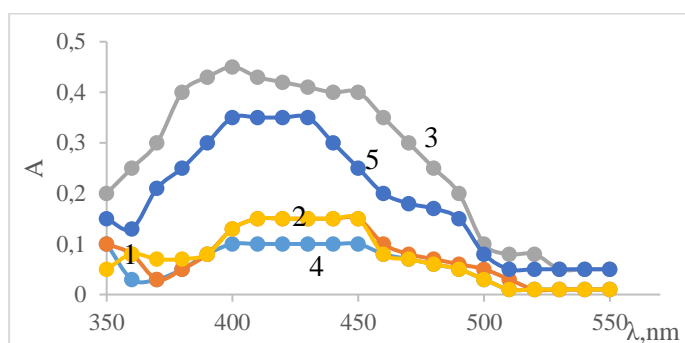
Adăugarea clorurii de cupru la soluțiile liganzilor studiați duce la formarea unor produși noi de culoare cafenie, care modifică spectrul electronic de absorbție prin apariția unei benzi noi la  $\lambda=460$  nm în cazul ligandului  $HL^7$  și  $\lambda=455$  nm cazul ligandului  $HL^8$  (Fig. 4.1).



**Fig. 4.1. Spectrele electronice de absorbție a compușilor coordinativi  $[Cu(L^7)]^{2+}$  (a) și  $[Cu(L^8)]^{2+}$  (b)**

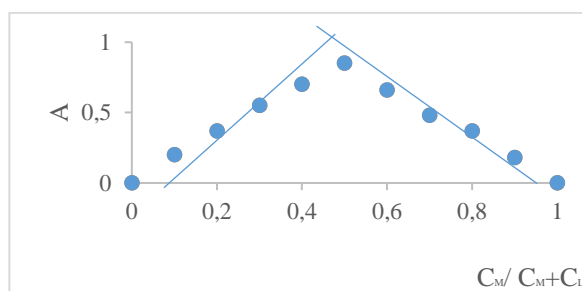
$(C_{HL^7,HL^8}=5 \cdot 10^{-5} \text{ M}, C_{Cu^{2+}}=5 \cdot 10^{-5} \text{ M}, l=1 \text{ cm}, pH=6)$

Din spectrele electronice de absorbție prezentate în Fig. 4.2 se vede ca domeniul optim de formare a compusului coordinativ în sistemul  $\text{Cu}^{2+} + \text{HL}^7$  este  $\text{pH} = 6$ .



**Fig. 4.2. Spectrele electronice de absorbție a compusului coordinativ  $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$   $\text{pH} = 4,09(1); 5,1(2); 6,0(3); 7,0(4); 7,3(5)$  ( $\text{C}_{\text{HL}^7} = 10^{-5} \text{ M}$ ,  $\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-5} \text{ M}$ ,  $l = 1 \text{ cm}$ ,  $\text{pH} = 6$ )**

Compusul format este stabil în timp și se menține în soluție cel puțin cinci ore. Prin metoda variațiilor continue a fost determinat raportul molar de combinare a componentilor (Fig. 4.3). Forma curbei din Fig. 4.3 este caracteristică formării unui compus stabil cu raportul  $\text{Cu} : \text{HL}^7 = 1:1$ . Conform metodei Benesi-Hildebrand, s-a construit dependența  $\frac{[D_0]}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ , tangenta la graficul funcției este  $\frac{1}{\varepsilon}$ , iar intercepta  $\frac{1}{\sqrt{K_f \cdot \varepsilon}}$  la valoarea constantă de  $\text{pH} = 6$ . Valoarea medie a coeficientului molar de absorbție  $\varepsilon$  calculată din mai multe experiențe este  $6361 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Constanta de stabilitate a compusului coordinativ este egală cu  $\beta = 2,086 \cdot 10^5$ ,  $\lg \beta = 5,319$  calculată din (Fig. 4.4).



**Fig. 4.3. Determinarea compoziției compusului coordinativ  $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$  prin metoda variațiilor continue ( $\text{C}_{\text{HL}^7} = 10^{-4} \text{ M}$ ,  $\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$ ,  $l = 1 \text{ cm}$ ,  $\lambda = 460 \text{ nm}$ ,  $\text{pH} = 6$ )**

Analogic a fost studiate și calculate constantele de stabilitate pentru compușii coordinativi ai cuprului (II) cobaltului (II), nichelului (II) și fierului (III) cu liganzii 1,3-Dihidroxi-2-metil-2-(salicilidenamino)propan( $\text{HL}^{10}$ ), Saliciliden-tris(hidroximetil)aminometan ( $\text{HL}^{11}$ ), 6-Amino-2-(2-hidroxibenzilideneamino)hexanoat de sodiu ( $\text{HL}^{12}$ ) N-(Piridin-2-ilmetilene)-4H-1,2,4-triazol-4-amină ( $\text{HL}^{13}$ ), 2-[(4-H-1,2,4-triazol-4-ilimino)metil]fenol ( $\text{HL}^{14}$ ), Morfolin-4-carbotoiil clorură ( $\text{HL}^{15}$ ), 4-Morfolinotiosemicarbazidă ( $\text{HL}^{16}$ ) în Tabel 4.1.

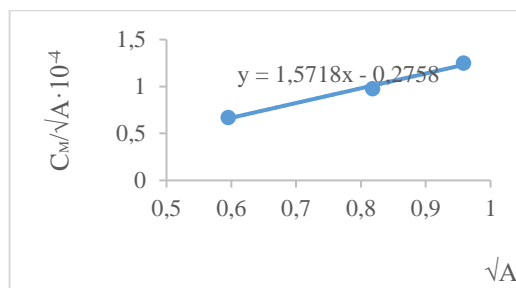


Fig. 4.4. Dependența  $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$  pentru compusul coordinativ  $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$  ( $C_{\text{HL}^7} = 10^{-4}\text{M}$ ,  $C_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4}\text{M}$ ,  $l = 1\text{cm}$ ,  $\lambda = 460\text{ nm}$ ,  $\text{pH} = 6$ )

Tabelul 4.1. Logaritmi zecimali ai constantelor de stabilitate

	HL <sup>7</sup>	HL <sup>8</sup>	HL <sup>10</sup>	HL <sup>11</sup>	HL <sup>12</sup>	HL <sup>13</sup>	HL <sup>14</sup>	HL <sup>16</sup>
$[\text{Cu}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_n]^+$	5,6	6,7	6,2	3,1	5,9	2,5	3,8	4,76
$[\text{Co}(\text{L})_2]^+$	5,3	8,4	4,3	4,2	-	1,0	-	-
$[\text{Ni}(\text{L})_2]$	3,7	7,9	2,3	-	-	2,3	-	-
$[\text{Fe}(\text{L})_2]^+$	-	-	5,3	3,8	3,4	-	-	-

Din datele obținute (Tab. 4.1), se observă că constanta de stabilitate pentru compușii coordinativi ai cuprului au valori maxime în cazul complexilor cu 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolul dihidrat și saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolul ( $\lg\beta = 6,2-6,7$ ), dar numai în cazul saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolului aceasta constantă este mai mare decât constantele de formare ale compușilor coordinativi ai altor biometale (cobalt(II), nichel(II), fier(III)), ceea ce înseamnă că acest ligand posedă o selectivitate față de ionii de cupru. Aceasta corespunde șirului lui Irving-Williams. Pentru complexii metalelor bivalente, stabilitatea acestora crește în perioada de la stânga la dreapta conform următorului șir  $\text{Mn(II)} < \text{Fe(II)} < \text{Co(II)} < \text{Ni(II)} < \text{Cu(II)}$ . Constantele de stabilitate a compușilor coordinativi ai 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului dihidrat sunt mai mari decât constantele de stabilitate a 2-[2-(piridin-2-ilmtiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului, putem să presupunem că acest fapt se datorează influenței grupării  $\text{CH}_3$  asupra densității electronice a azotului azometinic, măbind valoarea acesteia, prin urmare, se creează posibilitatea formării legăturilor mai puternice cu atomul central. Stabilitatea compusului  $[\text{CuL}^{13}]^{2+}$  este mai mică decât  $[\text{CuL}^{14}]^{2+}$ , deoarece legătura cu ionul central al metalului este donor-acceptor în cazul  $\text{HL}^{13}$ . Și în cazul  $\text{HL}^{14}$  natura legăturii este donor baza Lewis

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI



1. Au fost sintetizați 19 produși de condensare proliganzi HL<sup>1-19</sup>, a căror compoziție și structură a fost stabilită cu ajutorul analizelor spectroscopice RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C și IR. Iar pentru HL<sup>7</sup>-HL<sup>8</sup> structura a fost stabilită cu metoda difracției razelor X.
2. Folosind bazele Schiff (HL<sup>7,8,17,18,19</sup>), au fost sintetizați 18 compuși coordinativi ai unor metale 3d. Compoziția și structura lor au fost stabilite, folosind analiza elementală, magnetochimia, spectroscopia IR și cu raze X.
3. Cu ajutorul metodei difracției razelor X a fost determinat că compușii coordinativi [Cu(L<sup>8</sup>)(H<sub>2</sub>O)NO<sub>3</sub>] și [Cu(L<sup>9</sup>)Cl] ligandul coordinează la atomul central prin atomii de azot azometinic, piridinic și tiazolic. În compușii coordinativi ai cuprului [Cu(L<sup>17</sup>)NO<sub>3</sub>],[Cu(L<sup>19</sup>) (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], ligandul coordinează cu atomul central prin sulf tiolic deprotonat și atomii de azot piridinic și azometinic. În cazul [Cu(L<sup>18</sup>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ligandul coordinează cu atomul central prin sulf în formă tionică, azot azometinic și oxigen fenolic.
4. Prin metoda Benesi-Hildebrand, au fost calculate constantele de stabilitate în soluție ale compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu HL<sup>7</sup>, HL<sup>9</sup>, HL<sup>10</sup>, HL<sup>11</sup>, HL<sup>12</sup>, HL<sup>13</sup>,HL<sup>14</sup> și HL<sup>16</sup>. Din datele obținute se observă, că constanta de stabilitate pentru compușii coordinativi ai cuprului are valori maxime în cazul complexilor cu HL<sup>8</sup> și HL<sup>10</sup> (lgβ = 6,2-6,7), dar numai în cazul HL<sup>10</sup> această constantă este mai mare decât constanta de formare a compușilor coordinativi ai altor biometale (cobalt, nichel, fier), ceea ce înseamnă că acest ligand posedă selectivitate față de ionii de cupru.
5. Cercetarea activității antiproliferative a compușilor sintetizați față de celulele canceroase ale leucemiei mieloide umane HL-60 a arătat că [Cu(L<sup>7</sup>)Cl], [CuL<sup>8</sup>(H<sub>2</sub>O)NO<sub>3</sub>], [Cu(L<sup>8</sup>)Cl] și [CuL<sup>8</sup>(H<sub>2</sub>O)NO<sub>3</sub>] manifestă o activitate înaltă în diapazonul 10<sup>-5</sup>-10<sup>-7</sup> M și inhibă de la 90 până la 99,3% de celule canceroase. Compușii [Cu(L<sup>8</sup>)Cl] și [CuL<sup>8</sup>(H<sub>2</sub>O)NO<sub>3</sub> ], de asemenea, inhibă selectiv celulele canceroase de prostată LNCaP, ale cancerului mamar MCF-7 și ale cancerului hepatic HepG2 la concentrații 10<sup>-5</sup>-10<sup>-6</sup> M și au concentrație semimaximală de inhibare (IC<sub>50</sub>) în diapazonul 0,1-1,9 μM. Indicele de selectivitate (IS) atinge valorile 11-13. A fost stabilit că asupra activității antiproliferative a compușilor sintetizați influențează natura restului de acid din componența compusului coordinativ și pentru complexii cu compoziția asemănătoare Cl<sup>-</sup>> NO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Compușii coordinativi [Cu(L<sup>17</sup>)NO<sub>3</sub>],[Cu(L<sup>18</sup>) (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) (H<sub>2</sub>O) ]<sub>2</sub> ( NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, [Cu(L<sup>19</sup>)NO<sub>3</sub>]<sub>2</sub> inhibă de la 82 până la 97% de celule canceroase la concentrații mari. Compușii coordinativi obținuți în baza acestei azometine la 10<sup>-5</sup>,10<sup>-6</sup> M inhibă de la 98,9 până la 15,5% din celulele cancerului de prostată LNCaP și de la 44 până la 100% de celulele de cancer mamar MCF-7.

6. Activitatea antioxidantivă a compușilor testați a demonstrat că compusul coordinativ  $\text{Co}(\text{L}^{19})_2$  manifestă activitate de 150 de ori mai mare decât troloxul utilizat în medicină în calitate de etalon al activității antioxidative, iar compusul  $\text{Ni}(\text{L}^{19})_2$  manifestă activitate antioxidantivă la nivelul troloxului.
7. Cercetarea proprietăților antimicrobiene ale unor compuși sintetizați a arătat că ei posedă atât activitate bacteriostatică, cât și bactericidă selectivă în diapazonul concentrațiilor 0,009-0,150 mg/ml față de bacteriile atât gram-pozitive, cât și gram-negative. Datele experimentale obținute demonstrează că activitatea antimicrobiană a compușilor coordinativi este mai înaltă decât activitatea hidrazonelor inițiale. Compararea datelor obținute cu furacilina utilizată în medicină, a arătat că față de microorganismele gram-pozitive (*Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ГИСК 8035) complexii manifestă activitate de 2-3 ori mai înaltă, iar față de microorganismele gram-negative activitatea bacteriostatică și bactericidă a complexilor se află la nivelul medicamentului.

### Recomandări

1. Rezultatele cercetării pot fi utilizate în studiul proprietăților antitumorale, antioxidante și antimicrobiene — datorită corelației dintre fragmentele structurale din complexii sintetizați și activitatea lor biologică. Rezultatele cercetării au semnificație științifică și pot fi folosite la cursurile speciale de Chimie biofarmaceutică și Biochimie.
2. Compusul coordinativ  $[\text{Cu}(\text{L}^8)\text{Cl}]$  este recomandat pentru cercetări biologice, deoarece posedă activitate antiproliferativă pronunțată față de toate liniile de celule canceroase testate.
3. Cercetarea formării compușilor coordinativi în soluție apoasă scoate în evidență stabilitatea înaltă a compusului de cupru cu saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolului, care are constanta de stabilitate mai mare decât constantele de formare ale compușilor coordinativi ai altor biometale (cobalt, nichel, fier), ceea ce arată că acest ligand posedă selectivitate față de ionii de cupru și poate fi utilizat ca chelator în terapia bolilor asociate excesului de cupru în organismul uman.
4. Compusul coordinativ  $[\text{Co}(\text{L}^{19})_2]\text{Cl}_2$  manifestă activitate antioxidantivă de 150 de ori mai mare decât troloxul utilizat în medicină și poate fi recomandat în studiile ulterioare preclinice.
5. Compusul coordinativ  $[\text{Cu}(\text{L}^7)\text{Cl}_2]$  manifestă activitate antimicrobiană selectivă față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative mai înaltă decât unele medicamente utilizate în practica clinică pentru prevenirea și tratarea infecțiilor stafilococice și poate fi utilizat în studiile preclinice ulterioare

## BIBLIOGRAFIE

1. URIU-ADAMS, J.Y., KEEN, C.L. Copper, oxidative stress, and human health. In: *Molecular Aspects of Medicine* [online]. 2005, vol. 26, pp. 268-298. Disponibil: DOI:10.1016/j.mam.2005.07.015.
2. BREWER, George J. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. In: *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. [online]. 2000, 223, pp. 39-46. Disponibil: DOI: 10.1177/153537020022300105.
3. JANSSEN, R., DE BROUWER, B., VON DER THÜSEN, J.H., WOUTERS, E.F.M. Copper as the most likely pathogenic divergence factor between lung fibrosis and emphysema. In: *Medical Hypotheses* [online]. 2018, vol. 120, pp.49-54. Disponibil: DOI: 10.1016/j.mehy.2018.08.003.
4. LOWE, J., TAVEIRA-DA-SILVA, R., HILÁRIO-SOUZA, E. Dissecting copper homeostasis in diabetes mellitus. In: *Iubmb Life* [online]. 2017, vol. 69, pp. 255-262. Disponibil: DOI: 10.1002/iub.1614.
5. BALDARI, S., DI ROCCO, G., TOIETTA, G. Current Biomedical Use of Copper Chelation Therapy. In: *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, vol. 21, pp. 1069-1089. Disponibil: DOI:10.3390/ijms21031069.
6. KAPLAN, Jack H., MARYON, Edvard B. How mammalian cells acquire copper: An essential but potentially toxic metal. In: *Biophysical Journal* [online]. 2016, vol. 110, nr. 1, pp. 7-13. Disponibil: DOI: 10.1016/j.bpj.2015.11.025.
7. FASAE, K.D., ABOLAJI, A. O., FALOYE, T. R., ODUNSI, A. Y., OYETAYO, B. O., ENYA, J. I., ROTIMI, J. A., AKINYEMI, R. O., WHITWORTH, A. J., ASCHNER, M. Metallobiology and therapeutic chelation of biometals (copper, zinc and iron) in Alzheimer's disease: Limitations, and current and future perspectives. In: *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* [online]. 2021, vol. 67, 126779, pp. 1-21. Disponibil: DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126779.
8. RAJASEKHAR, K., GOVINDARAJU, Thimmaia Current progress, challenges and future prospects of diagnostic and therapeutic interventions in Alzheimer's disease. In: *RSC Advances* [online]. 2018, vol. 8, nr. 42, pp. 23780-23804. Disponibil: DOI:10.1039/c8ra03620a.
9. DETOMA, A.S., SALAMEKH, S., RAMAMOORTHY, A., LIM, M.H. Misfolded proteins in Alzheimer's disease and type II diabetes. In: *Chemical Society Reviews* [online]. 2012, vol. 41, nr. 2, pp. 608-621. Disponibil: DOI: 10.1039/c1cs15112f.

## Lurări științifice publicate

22 de lucrări științifice, dintre care 4 publicații cu un singur autor, 4 articole în reviste recenzate, 16 rezumate ale comunicărilor științifice, 2 brevete de invenție.

## LISTA PUBLICAȚIILOR

### 2. Articole în diferite reviste științifice

#### 2.1. În reviste internaționale cotate ISI și SCOPUS

1. CHUMAKOV, Yu., **PAHOLNIȚCAIA, A.**, PETRENKO, P., TSAPKOV, V., POIRIER, D., GULEA, A. Crystal structures of nitrate-{2-[2-(1-pyridine-2-ylethylidene)hydrazine]-1,3-benzothiazolo}aquacopper and chloro-{2-[2-phenyl(pyridine-2-ylethylidene)hydrazine]-1,3 benzothiazolo}copper. In: *Crystallography Reports*. 2015, vol. 60, Issue 1, pp. 75-82. Disponibil online DOI: <https://doi.org/10.1134/S1063774515010071>, IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/180377](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/180377).

#### 2.3. În reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

1. **PAHOLNIȚCAIA, A.**, BARBĂ, N., GULEA, A., JALBĂ, A., LOZAN-TÎRȘU, C. Sinteza și caracteristica hidrazonelor obținute în baza 2-hidrazinobenzotiazolului cu proprietăți antimicrobiene și antiproliferative. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2012, n r. 6(56) , pp. 82-86. ISSN 1814-3237 / ISSNe 1857-498X. Disponibil online IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/28975](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/28975).

2. GULEA, A., **PAHOLNITSCAIA, A.**, BARBA, A., POIRIER, D. Synthesis, structure and in vitro antiproliferative activity of some hydrazones and their copper complexes. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*. 2013, nr. 333(321), pp. 30-39. ISSN 1857-064X. Disponibil online IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/28627](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/28627).

3. **PAHOLNIȚCAIA, Anastasia**, Sinteza dirijată a bazelor Schiff care conțin hidrazinobenzotiazol, 4-aminotriazol, lizină și compușii lor coordinațivi. CZU : 54:579.61. În: *Studia Universitatis moldaviae (Seria Științe reale și ale naturii)*. 2016, nr.1(91), pp.136-148. ISSN 1814-3237/ISSNe 1857-498X. Disponibil online IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/45608](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/45608)

### 4. Materiale/ teze la forurile științifice

#### 4.1. Conferințe internaționale (peste hotare)

1. GULEA, A., CAPATNA, T., LOZAN-TIRSU, C., **PAHOLNIȚCAIA, A.**, GRAUR, V., TSAPKOV V., RUDIC V. Antimicrobial effect of copper coordination compounds with 4-phenylthiosemicarbazone pyridine-2-carboxyaldehyde derivatives. In: *XXV Международная Чугаевская Конференция по координационной химии*, 6-11 июня, 2011, Суздаль, Россия, сс. 540-541. ISBN 978-5-85229-397-8. Disponibil online: <http://www.spsl.nsc.ru/fulltext/konfe/XXVcchim2011.pdf>

2. GULEA, A., PAHOLNITCAIA, A., TSAPKOV, V., SOFRONI, L. Synthesis, structure and in vitro antiproliferative activity of some hydrazones. In: *3rd French-Romanian Colloquium on Medicinal Chemistry*, 30-31 October, 2014, Iasi, Romania, p.67. ISBN 978-9975-4224-7-5.

## 2.2. Conferințe internaționale în republică

1. GULEA, A., LOZAN-TIRSU, C., CAPATINA, T., PAHOLNITCAIA, A., TSAPKOV, V., RUDIC, V. Antimicrobial effect of copper coordination compounds with 4-phenyltiosemicarbazone pyridine-2-carboxyaldehyde derivatives. In: *Scientific international conference „Microbiologic biotechnology – the scientific intensive domain of modern knowledge*, 6-8 July, 2011, Chisinau, Moldova, p. 65. ISBN 978-9975-106-78-8. Disponibil online IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/84398](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/84398).
2. PAHOLNIȚCAIA, Anastasia. Sinteza și proprietățile antiproliferative în vitro ale hidrazonelor obținute în baza 2-hidrazinobenzotiazolului. In: *International Conference of Young Researchers*, 11 november, Chișinău, 2011, P-SII-6. ISBN 978-9975-4224-7-5. Disponibil online IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/130290](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/130290).
3. PETRENKO, P., CHUMAKOV, YU., PAHOLNITCAIA, A., TSAPKOV, V., GULEA, A. The study of two crystal forms of nitrate-{2-[2-(1-pyridin-2yl)ethylidene]hydrazinyl}benzothiazolocopper. In: *The 6th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics*, 11-14 September, 2012, Chisinau, Moldova, p. 93. ISBN 978-9975-66-290-1.  
Disponibil online IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/98190](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/98190).
4. PAHOLNITCAIA, Anastasia. Complexes of some helators with copper as potential agents of treatment of Wilson and Alzheimer iseases. In: *The International conference dedicated of the 55 th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova*, 28- 30 May, Chisinau, Moldova, 2014, p.103. ISBN 978-9975-62-371-1. Disponibil online IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/70904](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/70904).
5. PAHOLNITCAIA, A., POIER, D., PERREAULT, M., TATARCIUC, I., PETRENCO, P., GULEA, A. Synthesis and in vitro antileukemia activity of cooper (II) nitrate complex with 2-hydroxy-3-metoxybenzaldehyde 4-morpholinethiosemicarbazone . In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*, 8-9 October, 2015, Chisinau, Moldova, p. 112. Disponibil online IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/101846](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101846).
6. ISAC-GUTUL, T., PAHOLNITCAIA, A., TUTOVAN, E., DOROGONCEAN, C. Study of the thermodynamics of formation of copper (II) complex compounds with n-

[(e)-pyridine-2-ylmethylidene]-4h-1,2,4 -triazol-4-aminet. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*, 8-9 October, 2015, Chişinău, Moldova, p.79. Disponibil online IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/101756](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101756).

7. ISAC-GUTUL, T., TUTOVAN, E., **PAHOLNITCAIA, A.**, TRIBOI, C. Determination of composition and of apparent stability constant of complex compound of Cu(II) with 4-morpholynthiosemicarbazide. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*, 8-9 October, 2015, Chisinau Moldova, p.80. Disponibil online IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/101757](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101757).
8. **PAHOLNITCAIA, A.**, PERREAULT, M., GARBUZ, O., GUDUMAC, V., GULEA, A. Synthesis, structure, and biological activity of copper, nickel, and zinc complexes with 2-benzoylpyridine 4-morpholinethiosemicarbazone. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*, 8 – 9 October, 2015, Chisinau, Moldova, p. 113. Disponibil online IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/101848](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101848).
9. RUSNAC, R., ZATÎC, A., **PAHOLNITCAIA, A.**, GULEA, A. Synthesis and antitumor properties of derivatives 4-substituted-5-(piridin-4-yl)-4h-1,2,4-triazole-3-thio. Conference. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry" (dedicated to the memory of professor Constantin Turta and professor Mihail Revenco*, 8-9 October, 2015, Chisinau, Moldova, p.131. Disponibil online IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/101897](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101897).

#### 4.3. Conferințe cu participare internațională

1. **PAHOLNITCAIA, Anastasia.** Formarea compușilor complecși ai unor metale 3d cu saliciliden-tris (hidroximetil) aminometan și saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiol în soluții. În: *Conferința științifică „Integrare prin cercetare și inovare. Științe naturale, exacte și ingineresti*, 26-28 septembrie, 2013, Chişinău, Moldova, pp.83-84. Disponibil online IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/104956](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/104956).
2. **PAHOLNITCAIA, Anastasia,** TATARCIUC, Ion Sinteza, structura și proprietățile compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-morfolinthiosemicarbazonele piridin-2-carboxialdehidei, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei și a 2-benzoilpiridinei. În: *Conferința științifică națională cu participare internațională. „Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică”*, 26 mai, 2021, Chişinău, Moldova, pp.183-193. ISBNBN 978-9957-89-216-2.

#### 4.4. Conferințe naționale

1. **PAHOLNIȚCAIA, A., ȘOVA, S., BARBĂ, N., GULEA, A., POIRIER, D.** Unele baze Schiff cu benzotiazoli și activitatea lor anticancer. In: *Conferința științifică republicană a tinerilor cercetători „Chimia ecologică și estimarea riscului chimic”*. Ediția a XI-a. Chișinău. 25 noiembrie, 2010, Chișinău, Moldova, p.54-55. ISBN 978- 9975- 71– 022-0.

#### **7. Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

1. GULEA, Aurelian, **PAHOLNIȚCAIA, Anastasia**, POIRIER, Donald, ȚAPCOV, Victor *Inhibitor al celulelor HL-60 ale leucemiei umane mieloidă în baza nitrato-[N'-(1-piridin-2-ilmetiliden)morfolin-4-carbotiohidrazido(1-)] cupru*. Brevet de invenție MD nr. 4393. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozitului a 2015 0083. Data depozitului 2015.09.04. Publicat 2016.01.31. In: BOPI. 2016, nr.1, pp.24-25. Disponibil online BOPI: [https://www.agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI\\_01\\_2016.pdf](https://www.agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_01_2016.pdf)
2. **PAHOLNIȚCAIA, Anastasia**, POIRIER, Donald, ȚAPCOV, Victor, GULEA, Aurelian *Utilizarea N'-[1-(2-piridil)etiliden]morfolin-4-carbotiohidrazidei în calitate de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloidă umane*. Brevet de invenție MD nr. 4434 Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozitului a 2015 0097. Data depozit 2015.10.09. Publicat 2016.01.31. In: BOPI nr. 9. 2016 p.19. Disponibil online BOPI: [https://www.agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI\\_09\\_2016.pdf](https://www.agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_09_2016.pdf).

#### **Materiale la Saloanele de invenție**

1. GULEA, A., ȚAPCOV, V., **PAHOLINIȚCHI, A.**, POIRIER, D., GRAUR, V., JULEA, F., JALBĂ, A., BARBĂ, N., STRAISTARI, T., SOFRONI, L., BÎRSAN, M., GÎNJU, D. Inhibitori ai leucemiei mieloidă umane HL-60. Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT, 19-22 noiembrie, 2013, Chișinău, Moldova, p.108. Medalie de aur cu mențiune.
2. GULEA, A., ȚAPCOV, V., CĂPĂȚINA, T., **PAHOLINIȚCHI, A.**, JALBĂ, A., SOFRONI, L., SOFRONI, D. Inhibitori ai proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar. Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT-2011. 22-25 noiembrie, 2011, Chișinău, Moldova, p.107. Medalie de aur cu mențiune.
3. GULEA, A., GROPPA, V., LOZAN, C., TAPCOV, V., CAPATINA, T., JALBA, A., **PAHOLINIȚCHI, A.**, VIERU, V., BARBA, N. Composes avec de grands specters d'activite biologique. 39e Salon International des Inventions de Geneve, 8 avril, 2011, Geneve. Medalie de aur cu mențiune.

## ADNOTARE

**PAHOLNIȚAIA Anastasia, „Sinteza dirijată și proprietățile biologice ale complexilor de Cu(II) cu 2-hidrazinobenzotiazol și 4-morfolintiosemicarbazone”, teză de doctor în științe chimice, Chișinău, 2024**

**Structura tezei:** introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 201 referințe, 31 de anexe, 112 pagini de text de bază, 89 de figuri și 19 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 19 lucrări științifice și 2 brevete de invenție.

**Cuvinte-cheie:** 2-hidrazinobenzotiazol, 4-morfolintiosemicarbazonă, activitate antiproliferativă, leucemie, constantă de stabilitate, antioxidant, cupru, metale 3d.

**Scopul lucrării:** constă în sinteza și cercetarea proprietăților chimice, fizico-chimice și biologice ale unor compuși coordinativi și molecule organice din clasa azometinelor derivaților 2-hidrazinobenzoatiazolului și 4-morfolintiosemicarbazonelor, ce conțin atomi donori de azot, sulf și oxigen, care pot interacționa cu ADN și posedă activitate antiproliferativă, antioxidantă și antimicrobiană, și investigarea potențialei utilizări a substanțelor organice sintetizate pentru captarea selectivă a ionilor de cupru în condiții similare cu cele din organismele vii.

**Obiectivele cercetării:** elaborarea metodelor de sinteză a azometinelor în baza 2-hidrazinobenzoatiazolului și 4-morfolintiosemicarbazonelor și compușilor coordinativi cu acești liganzi, studierea compoziției și structurilor lor cu utilizarea metodelor fizice contemporane; studierea activităților antiproliferative, antioxidative și antimicrobiene; studierea procesului de complexare a sărurilor unor metale 3d în soluții apoase cu substanțe organice sintetizate și alte substanțe organice cu solubilitatea mărită în apă; stabilirea legăturilor de complexare de natura ligandului și elucidarea selectivității față de ionul de  $\text{Cu}^{2+}$ .

**Noutatea și originalitatea științifică** constă în sinteza liganzilor și a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza hidrazonelor 2-hidrazinobenzotiazolului și 4-morfolintiosemicarbazonelor noi; determinarea modului de coordonare a liganzilor, stabilirea structurii cristaline și moleculare a compușilor coordinativi sintetizați; stabilirea constantelor de stabilitate a compușilor coordinativi cu diferiți liganzi; studierea substanțelor obținute la activitate antioxidantă și activitatea antiproliferativă față de spectrul larg de celule canceroase.

**Rezultatele obținute contribuie la soluționarea unei probleme științifice importante:** stabilirea structurii compușilor coordinativi ai  $\text{Cu}^{2+}$  cu hidrazonelor în baza 2-hidrazinobenzotiazolului și 4-morfolintiosemicarbazonelor; studiul procesului de formare a compușilor coordinativi în soluție; studierea activităților antiproliferative, antioxidante și antimicrobiene.

**Semnificația teoretică** rezidă în stabilirea condițiilor de formarea în soluție a compușilor coordinativi, identificarea condițiilor de separare în formă solidă a unor compuși coordinativi, stabilirea compoziției, structurii, proprietăților fizico-chimice și antiproliferative, antioxidante și antimicrobiene ale acestora.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** rezultatele cercetării pot fi utilizate în studiul medicamentelor antioxidante, antitumorale, și antimicrobiene potențiale datorită identificării corelării dintre fragmentele structurale din complexii sintetizați și activitatea lor biologică. Rezultatele obținute au o semnificație științifică și pot fi folosite ca supliment la cursurile de Chimie biofarmaceutică și de Biochimie.

**Implementarea rezultatelor științifice** compușii coordinativi sintetizați largesc spectrul de substanțe care manifestă activitate antiproliferativă selectivă față de celulele canceroase ale leucemiei mieloide umane HL-60; cancerul de prostată LNCaP; cancerul mamar MCF-7; cancerul hepatic al tipului HepG2; adenocarcinomul BxPC-3; cancerul cervical HeLa; rhabdomiosarcoma RD mai mare decât Doxorubicina utilizată în medicină în calitate de citostatic.



## АННОТАЦИЯ

**ПАХОЛЬНИЦКАЯ Анастасия, «Синтез и биологические свойства комплексов Cu(II) с 2-гидразинобензотиазолом и 4-морфолинотиосемикарбазоном», диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук Кишинев, 2024 г.**

**Структура диссертации:** введение, 4 главы, общие выводы и рекомендации, библиография из 201 источников, 31 приложений и 112 страниц основного текста, 88 рисунков и 19 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 19 научных работах и 2 авторских свидетельства.

**Ключевые слова:** 2-гидразинобензотиазол, 4-морфолинотиосемикарбазон, антипролиферация, лейкоз, постоянная стабильность, антиоксидант, медь, 3d-металлов.

**Цель работы:** Синтез и исследование химических, физико-химических и биологических свойств некоторых координационных соединений и органических молекул из класса азометинов, производных 2-гидразинобензотиазола и 4-морфолинотиосемикарбазонов, которые содержат донорные атомы азота, серы и кислорода, которые могут взаимодействовать с ДНК и обладать антипролиферативной, антиоксидантной и противомикробной активностью. Кроме того, установление возможности использования синтезированных органических веществ для селективного захвата ионов меди в условиях, близких к условиям в живых организмах.

**Задачи исследования:** разработка методов синтеза азометинов на основе 2-гидразинобензотиазола, 4-морфолинотиосемикарбазонов и координационных соединений с этими лигандами, изучение их состава и строения с использованием современных физических методов. Изучение антипролиферативной, антиоксидантной и противомикробной активности. Исследование процесса комплексообразования солей некоторых 3d-металлов в водных растворах с синтезированными органическими веществами и некоторыми другими органическими веществами с повышенной растворимостью в воде. Установление закономерностей комплексообразования, от природы лиганда и выяснение селективности по отношению к иону  $Cu^{2+}$ .

**Научная новизна и оригинальность, способствующие решению важной научной проблемы:** синтез лигандов и координационных соединений Cu(II) на основе новых 2-гидразинобензотиазолгидразонов и 4-морфолинотиосемикарбазонов. Определение способа координации лигандов, установление кристаллической и молекулярной структуры синтезированных координационных соединений. Установление констант устойчивости координационных соединений с различными лигандами. Изучение полученных веществ на предмет антиоксидантной и антипролиферативной активности в отношении широкого спектра раковых клеток.

**Полученные результаты:** установление структуры комплексных соединений  $Cu^{2+}$  с гидразонами на основе 2-гидразинобензотиазола и 4-морфолинотиосемикарбазонов. Исследование процесса образования координационных соединений в растворе. Изучение антипролиферативной и антиоксидантной активностей.

**Теоретическая значимость работы:** заключается в установлении условий образования координационных соединений в растворе, поиске условий разделения и осаждения координационных соединений, установлении их состава, строения, физико-химических и антипролиферативных, антиоксидантных и противомикробных свойств.

**Практическая значимость работы:** результаты исследовательской части могут быть использованы при изучении потенциальных антиоксидантных, противоопухолевых и противомикробных препаратов благодаря обнаружению корреляции между структурными фрагментами синтезированных комплексов и их биологической активностью. Результаты исследования имеют научную значимость и могут быть использованы в качестве дополнения к курсам по биофармацевтической химии и биохимии.

**Внедрение научных результатов:** синтезированные координационные соединения расширяют спектр веществ, проявляющих избирательную антипролиферативную активность в отношении раковых клеток миелоблеома человека HL-60; рака предстательной железы LNCaP; рака молочной железы MCF-7; рака печени HepG2; аденокарциномы VxPC-3; рака шейки матки HeLa; рабдомиосаркома РД, больше чем Доксорубин, который применяется в медицине как цитостатик. Кроме того, некоторые из синтезированных соединений проявляют более высокую антиоксидантную активность, чем Тролокс, используемый в медицине как эталон антиоксидантных свойств

## ANNOTATION

**PAHOLNIȚAIA Anastasia, “Directed synthesis and biological properties of Cu(II) complexes with 2-hydrazinobenzothiazole and 4-morpholinthiosemicarbazone”, PhD thesis in chemistry, Chisinau, 2024**

**The structure of the thesis:** introduction, 4 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography consisting of 201 references, 31 annexes, 112 pages of text, 89 figures and 19 tables. The obtained results were published in 19 scientific publication and 2 patents.

**Keywords:** 2-hydrazinobenzothiazole, 4-morpholinthiosemicarbazone, antiproliferative, leukaemia, stability constant, antioxidant, copper, 3d metals.

**The aim of the study:** resides in the synthesis and study of the chemical, physico-chemical and biological properties of some coordination compounds and organic molecules from the class of azomethines, derivatives of 2-hydrazinobenzoathiazole and 4-morpholinthiosemicarbazones, which contain nitrogen, sulphur and oxygen donor atoms that can interact with DNA and possess antiproliferative, antioxidant and antimicrobial activity; research of the possibility of using the synthesized organic compounds in the selective capture of copper ions under physiologically relevant conditions.

**The objectives of the research:** synthesising azomethines based on 2-hydrazinobenzoathiazole and 4-morpholinthiosemicarbazones, and coordination compounds with these ligands, studying their composition and structures using modern physical methods; studying the antiproliferative, antioxidant and antimicrobial activities; studying the complexation process of salts of some 3d metals in aqueous solutions with synthesized organic substances and some other organic substances with increased water solubility; establishing the effects of the nature of the ligand on complexation and elucidating the selectivity towards the  $\text{Cu}^{2+}$  ion.

**Scientific novelty and originality of the research** consist in synthesising ligands and coordination compounds of Cu(II) based on the new 2-hydrazinobenzothiazole hydrazones and 4-morpholinthiosemicarbazones; determining the mode of coordination of the ligands, establishing the crystalline and molecular structure of the synthesized coordination compounds; establishing the stability constants of the coordination compounds with different ligands; studying the synthesized compounds for antioxidant and antiproliferative activity against a wide spectrum of cancer cells.

**The results which contribute to solving an important scientific problem:** finding the structure of the complex compounds of  $\text{Cu}^{2+}$  with hydrazones based on 2-hydrazinobenzothiazole and 4-morpholinthiosemicarbazone; study of the complexation process in solution; study of the antiproliferative, antioxidant and antimicrobial activities.

**The theoretical significance of the thesis** resides in establishing the conditions of the formation of coordination compounds in solution, finding conditions of isolation in solid form of the synthesized complexes, establishing their composition, structure, physico-chemical and antiproliferative, antioxidant and antimicrobial properties.

**Applicative value of the research:** The results of the research can be used in the study of potential antioxidant, antitumor, and antimicrobial drugs due to the established correlation between the structural fragments of the synthesized complexes and their biological activity. The presented results have a scientific significance and can be used as supplementary materials to the Biopharmaceutical Chemistry and Biochemistry courses.

**Implementation of the scientific results:** The synthesized coordination compounds expand the spectrum of substances that exhibit selective antiproliferative activity against human myeloid leukaemia HL-60, LNCaP prostate cancer, MCF-7 breast cancer, HepG2 liver cancer, BxPC-3 adenocarcinoma, HeLa cervical cancer, and rhabdomyosarcoma RD higher than Doxorubicin, which is used in medicine as a cytostatic agent. In addition, some of the synthesized compounds show higher antioxidant activity than Trolox that is used as an antioxidant standard in medicine.

**PAHOLNIȚAIA, ANASTASIA**

**SINTEZA DIRIJATĂ ȘI PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE  
COMPLECȘILOR DE Cu(II) CU 2-HIDRAZINOBENZOTIAZOL  
ȘI 4-MORFOLINOTIOSEMICARBAZONE**

**141.02. Chimie coordinativă**

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice.

---

Aprobat spre tipar: *01.03.2024*

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Coli de tipar.:1,6

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Tiraj ...35 ex...

Comanda nr. 1506.

---

Tipografia PrintShop IPRINT Grup SRL

Mun.Chișinău, MD 2012, str. Pușkin 22, casa presei , bir. 310

