

**MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII
UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 546.56:547-304.6

SÎRBU ANGELA

**SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE
COMPUȘILOR COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU UNELE
TIOSEMICARBAZONE SOLUBILE ÎN APĂ**

141.01. CHIMIE ANORGANICĂ

Teză de doctor în chimie

Conducător științific:

REVENCO Mihail

doctor habilitat în științe chimice,
profesor universitar

Consultant științific:

ARION Vladimir

doctor habilitat în științe chimice,
conferențiar universitar

Autor:

CHIȘINĂU, 2020

© Sîrbu Angela, 2020

*În memoria dlui **Mihail Revenco**,
membru corespondent AȘM,
doctor habilitat, profesor universitar*

*Exprim sincere mulțumiri consultantului științific dlui **Vladimir Arion**, doctor habilitat, conferențiar universitar, pentru coordonarea și contribuția deosebită în realizarea lucrării.*

*Sunt profund recunoscătoare dlui **Sergiu Șova**, doctor în științe chimice și dnei **Polina Bouroș**, doctor în științe chimice, pentru aportul adus la realizarea tezei prin consultații, obținerea și analiza unor rezultate experimentale.*

ADUC MULȚUMIRI

tuturor colegilor Departamentului Chimie, Laboratorului „Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică”, Universitatea de Stat din Moldova, pentru sfaturi utile, încurajări și bunăvoința lor; colaboratorilor: Laboratorului Metode fizice de studiere a solidului „T. Malinowski” din cadrul Institutului de Fizică Aplicată și Institutului de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași, România; Departamentului Chimie, Universitatea Națională din Singapore; Institutului de Chimie Anorganică a Universității din Viena, Austria; Departmentului Chimie Anorganică și Analitică, Universitatea din Szeged, Ungaria; Institutului de Chimie Fizică și Fizică Chimică, Facultății de Tehnologie Chimică și Alimentară, Universitatea Slovacă de Tehnologie din Bratislava, Slovacia.

Mulțumesc din suflet familiei mele pentru susținerea și sprijinul acordat în perioada realizării acestei lucrări.

CUPRINS

ADNOTARE	7
АННОТАЦИЯ	8
ANNOTATION	9
LISTA ABREVIERILOR	10
INTRODUCERE	11
1. COMPUȘI COORDINATIVI AI METALELOR DE TRANZIȚIE CU LIGANZI ÎN BAZA ALDEHIDEI SALICILICE	16
1.1. Generalități.....	16
1.2. Compuși coordinativi cu chalcogensemicarbazonele aldehidei salicilice.....	19
1.3. Compuși coordinativi cu chalcogensemicarbazonele tridentate coordonate ONN.....	38
1.4. Concluzii la capitolul 1.....	43
2. METODE DE SINTEZĂ ȘI CERCETARE	45
2.1. Reactivii utilizați.....	45
2.2. Metode de sinteză a agenților de coordonare.....	45
2.3. Metode de sinteză a compușilor coordinativi.....	50
2.4. Metode de analiză și cercetare.....	55
2.5. Concluzii la capitolul 2.....	62
3. FORMAREA ȘI STABILITATEA ÎN SOLUȚII A COMPUȘILOR COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU TIOSEMICARBAZONELE ALDEHIDEI SALICILICE 5-SUBSTITUITE	63
3.1. Caracteristicile spectrale și stabilitatea compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice și derivații ei.....	63
3.2. Compuși coordinativi ai cuprului(II), nichelului(II), cobaltului(II) cu derivați ai tiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice și aplicațiile lor	73
3.2.1. Caracteristicile spectrale ale tiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice și compușilor coordinativi ai cuprului(II), nichelului(II), cobaltului(II) cu aceasta.....	73
3.2.2. Determinări cantitative ale cuprului(II) și cobaltului(II), utilizând formarea compușilor coordinativi cu tiosemicarbazona aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice.....	77
3.2.3. Caracteristicile spectrale ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu derivați ai tiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice.....	79

3.2.4. Procesele de disociere a grupelor donore de protoni și lipofilitatea derivaților tiosemicarbazonei aldehidei 5-metilentrimetilamoniusalicilice.....	81
3.2.5. Stabilitatea soluțiilor complecșilor cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei 5-metilentrimetilamoniusalicilice și reducerea lor cu GSH.....	85
3.3. Concluzii la capitolul 3.....	88
4. SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE COMPUȘILOR COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU DERIVAȚI AI TIOSEMICARBAZONELOR ALDEHIDEI SALICILICE 5-SUBSTITUITE.....	90
4.1. Sinteza și structura compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice și unii derivați ai acesteia.....	90
4.2. Structura compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei 5-metilentrimetilamoniusalicilice.....	95
4.3. Proprietățile electrochimice ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei 5-sulfosalicilice.....	101
4.4. Studiul proprietăților antiproliferative ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei 5-sulfosalicilice	104
4.5. Inducerea ROS și activarea protecției antioxidante.....	106
4.6. Activitatea antiproliferativă a complecșilor cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei 5-metilentrimetilamoniusalicilice.....	110
4.7. Caracterizarea compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice și derivaților ei cu ajutorul spectroscopiei de rezonanță electronică paramagnetică (REP). Stabilitatea tiosemicarbazonelor aldehidei 5-sulfosalicilice și complecșilor acestora cu cupru(II) la radiații UVA.....	112
4.8. Concluzii la capitolul 4.....	127
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....	129
BIBLIOGRAFIE.....	132
ANEXE.....	154
Anexa 1. Datele cristalografice, caracteristicile experimentului cu raze X și parametrii precizării structurii compușilor 1, 1', 2 și 3.....	154
Anexa 2. Lungimile legăturilor interatomice (d , Å) și valorile unghiurilor de valență (ω , °), inclusiv în poliedrele de coordinare pentru compușii 1 și 2.....	155
Anexa 3. Lungimile legăturilor interatomice (Å), inclusiv în poliedrele de coordinare pentru compușii 1' și 3.....	157

Anexa 4. Datele cristalografice, caracteristicile experimentului cu raze X și parametrii precizării structurii compușilor (H ₂ L ⁵)Cl și 5, 9, 10, 11.....	158
Anexa 5. Distanțele interatomice (Å) și unghiurile de valență (°) din poliedrele de coordinare ale compușilor 5, 9, 10, 11.....	160
Anexa 6. Parametrii legăturilor de hidrogen din (H ₂ L ⁵)Cl·1.5H ₂ O și 5, 9, 10, 11.....	161
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	164
CURRICULUM VITAE.....	165

ADNOTARE

Sîrbu Angela, „Sinteza, structura și proprietățile compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu unele tiosemicarbazone solubile în apă”, teză de doctor în chimie, Chișinău, 2020.

Structura tezei: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 228 referințe, 6 anexe, 130 pagini de text de bază, 81 figuri și 10 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 17 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: compuși coordinativi ai cuprului(II), solubilitate în apă, tiosemicarbazonele derivaților aldehidei salicilice, stabilitatea complexilor, activitate antiproliferativă, specii reactive de oxigen.

Scopul lucrării: studiul proceselor de formare și separare ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice, stabilirea structurii, proprietăților compușilor obținuți și determinarea posibilităților de valorificare a proprietăților lor utile.

Obiectivele cercetării: sinteza tiosemicarbazonelor aldehidelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice; studiul procesului de formare a compușilor coordinativi în soluții apoase (determinarea parametrilor spectrofotometrici, componenței, stabilității, domeniului de pH ș.a.); stabilirea condițiilor de separare și optimizarea metodelor reproductibile de sinteză a compușilor coordinativi; determinarea structurii moleculare a compușilor prin metoda difracției cu raze X; stabilirea unor proprietăți chimice, electrochimice și activității biologice ale compușilor cercetați.

Noutatea și originalitatea științifică: sinteza a douăzeci de compuși organici și coordinativi ai cuprului(II) solubili în apă, determinarea parametrilor de formare a complexilor tiosemicarbazonelor aldehidelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice cu cupru(II) în soluții apoase; stabilirea modului de coordonare al liganzilor, structurilor moleculare și cristaline ale compușilor coordinativi obținuți; determinarea comportamentului electrochimic și activității antiproliferative a compușilor coordinativi ai cuprului(II), elucidarea mecanismului de acțiune biologică, în special capacitatea lor de a induce specii ROS la nivel intracelular. A fost demonstrat că, la expunerea la radiații UVA, tiosemicarbazonele se comportă ca fotosensibilizatori, care generează anionul radicalului superoxid și radicalul hidroxil prin fotoactivarea oxigenului molecular.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea problemei științifice importante: stabilirea parametrilor de formare a complexilor cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice în soluții apoase, determinarea activității antiproliferative a acestor compuși coordinativi.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: pentru prima dată a fost efectuat studiul procesului de formare în soluții apoase a compușilor cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituite în poziția cinci cu grupe ușor ionizabile, a fost acumulată informația despre condițiile de formare și stabilitatea lor în soluții. A fost stabilită structura compușilor coordinativi în stare solidă, determinate proprietățile biologice ale compușilor coordinativi ai cuprului(II). Valoarea aplicativă constă în sinteza noilor compuși solubili în apă, cu activitate antiproliferativă, elucidarea fotostabilității complexilor și tiosemicarbazonelor cercetate.

Implementarea rezultatelor științifice: a fost demonstrată capacitatea compușilor coordinativi de a produce în celule canceroase specii ROS, care promovează mecanismul de apărare antioxidantă mediată de proteina nrf2.

АННОТАЦИЯ

Сырбу Анжела, „Синтез, структура и свойства координационных соединений меди(II) с некоторыми водорастворимыми тиосемикарбазонами”, диссертация на соискание учёной степени доктора химии, Кишинэу, 2020.

Структура диссертации: введение, 4 главы, выводы и рекомендации, библиография, включающая 228 наименований; 6 приложений, 130 страниц основного текста, 81 рисунок, 10 таблиц. Результаты опубликованы в 17 научных работах.

Ключевые слова: координационные соединения меди(II), растворимость в воде, тиосемикарбазоны производных салицилового альдегида, стабильность комплексов, антипролиферативная активность, активные формы кислорода.

Цель работы: изучение процессов образования и выделения координационных соединений меди(II) с тиосемикарбазонами 5-сульфосалицилового и 5-метилентриметиламмонийсалицилового альдегидов, определение структуры, свойств полученных соединений и применение их свойств.

Задачи исследования: синтез тиосемикарбазонов 5-сульфосалицилового и 5-метилентриметиламмонийсалицилового альдегидов; изучение процесса образования координационных соединений в водных растворах (определение спектрофотометрических параметров, состава, стабильности, области рН и т. д.); установление условий выделения и оптимизация воспроизводимых методов синтеза координационных соединений; определение молекулярной структуры выделенных соединений методом рентгеноструктурного анализа; установление некоторых химических, электрохимических свойств и биологической активности исследованных соединений.

Научная новизна и оригинальность: синтез двадцати водорастворимых органических и координационных соединений меди(II), определение параметров образования тиосемикарбазоновых комплексов меди(II) в водных растворах; установление молекулярных и кристаллических структур полученных соединений; определение электрохимического поведения и антипролиферативной активности координационных соединений меди(II), выяснение механизма действия, в частности их способности индуцировать виды АФК на внутриклеточном уровне. Было показано, что при воздействии УФ-излучения тиосемикарбазоны ведут себя как фотосенсибилизаторы, которые генерируют анион супероксидного радикала и гидроксильный радикал путем фотоактивации молекулярного кислорода.

Полученные результаты, способствующие решению важной научной проблемы: установление параметров образования комплексов меди(II) с водорастворимыми тиосемикарбазонами 5-сульфосалицилового и 5-метилентриметиламмонийсалицилового альдегидов и определение антипролиферативной активности этих координационных соединений.

Теоретическое и прикладное значение работы: впервые проведено исследование процесса образования в водных растворах соединений меди(II) с тиосемикарбазонами салицилового альдегида, замещенного в пятом положении легкоионизируемыми группами, накоплена информация об условиях их образовании и устойчивости в растворе. Была определена структура координационных соединений в твёрдом состоянии, определены биологические свойства координационных соединений меди(II). Практическое значение работы состоит в синтезе новых водорастворимых координационных соединений, с антипролиферативной активностью, описание фотостабильности комплексов и исследованных тиосемикарбазонов.

Внедрение научных результатов: продемонстрирована способность координационных соединений продуцировать в раковых клетках активные формы кислорода, которые индуцируют механизм антиоксидантной защиты, опосредованного белком nrf2.

ANNOTATION

Sirbu Angela, „Synthesis, structures and properties of coordination compounds of copper(II) with some water-soluble thiosemicarbazones”. PhD thesis in chemistry, Chisinau, 2020.

Thesis structure: introduction, 4 chapters, general conclusions and recommendations, 228 references, 6 annexes, 130 pages of the basic text, 81 figures and 10 tables. The results are published in 17 scientific publications.

Keywords: coordination compounds of copper(II), aqueous solubility, thiosemicarbazones of salicylaldehyde derivatives, stability of complexes, antiproliferative activity, reactive oxygen species.

The aim of the thesis: study the ways of formation and isolation of the coordination compounds of copper(II) with the thiosemicarbazones of the 5-sulfosalicylic and the 5-methylenetrimethylammoniumsalicylic aldehydes, establishing the structure, the properties of the obtained compounds and determination the ways to exploit their useful properties.

The objectives of the thesis: synthesis of the thiosemicarbazones of 5-sulfosalicylic and 5-methylenetrimethylammoniumsalicylic aldehydes; the study of the formation the coordination compounds in aqueous solutions (determination the spectrophotometric parameters, the composition, the stability, the formation domain, etc.); establishing the conditions of isolation and optimizing the reproducible synthesis methods in solid state of the coordinating compounds; determination of the structure of the compounds by the X-ray diffraction method; establishment of the chemical, electrochemical properties and biological activity of the investigated compounds.

Scientific novelty and originality: synthesis of 20 water-soluble organic and coordination compounds of copper(II), determination of the formation parameters of the copper(II) thiosemicarbazones of 5-sulfosalicylic and 5-methylenimethylammoniumsalicylic aldehydes in aqueous solutions; elucidation of the coordination mode of the ligands, molecular and crystal structures of the obtained compounds; investigation of the electrochemical behavior and antiproliferative activity of the copper(II) complexes, elucidation of the mechanism of action, especially their ability to induce ROS species at the intracellular level. It has been shown that, when exposed to UVA radiation, thiosemicarbazones behave as photosensitizers, which generate the superoxide radical anion and the hydroxyl radical by photoactivation of molecular oxygen.

The obtained results that contribute to the solving of an important scientific problem: establishing the parameters of the copper(II) complex formation with thiosemicarbazones of 5-sulfosalicylic and 5-methylenetrimethylammoniumsalicylic aldehydes in aqueous solutions, study of the antiproliferative activity of coordination compounds.

Theoretical significance and practical value: for the first time, the study of the process of formation in aqueous solutions of the compounds of copper(II) with thiosemicarbazones of salicylic aldehyde substituted in position 5 with slightly ionizable groups was carried out, information about their formation and stability in solutions was accumulated. The structure of the coordination compounds in solid state was determined, the biological properties of the coordinating compounds of copper(II) were investigated. The applicative value consists in the synthesis of the new water-soluble compounds, with antiproliferative activity, the elucidation of the photostability of the investigated complexes and metal free thiosemicarbazones.

Implementation of scientific results: the ability of the coordination compounds to produce ROS species in cancer cells with the promotion of the mechanism of antioxidant defense mediated by the nrf2 protein, has been demonstrated.

LISTA ABREVIERILOR

UV-Vis	domeniul radiațiilor electromagnetice ultraviolet-vizibil
2,2'-bipy	2,2'-bipiridină
4,4'-bipy	4,4'-bipiridină
phen	o-fenantrolină
tmphen	tetrametilfenantrolină
Me	metil
Et	etil
Ph	fenil
DMSO	dimetilsulfoxid
DMF	dimetilformamidă
ROS	specii reactive de oxigen
GSH	L-glutation
EDTA	acid etilendiamintetraacetic
TSCAS	tiosemicarbazona aldehidei salicilice
NaH ₂ L ¹	tiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice sub formă de sare de sodiu
NaH ₂ L ²	4-metiltiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice sub formă de sare de sodiu
NaH ₂ L ³	4-etiltiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice sub formă de sare de sodiu
NaH ₂ L ⁴	4-feniltiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice sub formă de sare de sodiu
H ₂ L ⁵ Cl	clorura tiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice
H ₂ L ⁶ Cl	clorura 4-metiltiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice
H ₂ L ⁷ Cl	clorura 4-etiltiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice
H ₂ L ⁸ Cl	clorura 4-feniltiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice
H ₂ DCF-DA	diacetat de 2',7'-diclorodihidrofluoresceină
DCF	2',7'-diclorofluoresceină
TBHP	terț-butilhidroperoxid
DMPO	5,5-dimetil-1-pirolină N-oxid

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate

Chimia coordinativă este una din ramurile chimiei moderne, care poate pune la dispoziție numeroși compuși coordinativi cu proprietăți prestabilite. Compușii coordinativi pot fi diversificați prin schimbarea metalului, a naturii liganzilor, a seturilor de atomi coordinați, a naturii legăturilor chimice, a interacțiunilor intermoleculare, prin gama unităților structurale etc. Astfel, prin modelarea speciei organice poate fi influențată structura, aranjarea unităților moleculare în spațiu și proprietățile materialelor finale.

Așa cum tiosemicarbazonele formează cu metalele de tranziție compuși coordinativi cu diferite proprietăți chimice, fizice, structurale, biologice, ele prezintă un interes deosebit pentru cercetătorii chimiști. Tiosemicarbazonele reprezintă produsele de condensare a tiosemicarbazidelor cu diferiți compuși carbonilici. Posibilitatea de a varia substituenții și pozițiile lor poate asigura diversitatea tiosemicarbazonelor cu o anumită capacitate de coordinare și geometrie. Ele reacționează, de obicei, ca liganzi chelatanți cu ionii metalelor de tranziție, coordinând prin atomii de sulf și azot hidrazinic cu formarea unui metalociclu din cinci atomi. Grupul N-C=S posedă un interes chimioterapeutic considerabil și este responsabil pentru activitatea farmacologică.

Caracterizarea compușilor coordinativi cu activitate biologică, de obicei, se efectuează în fază solidă sau în solvenți organici, dar aceste tehnici nu pot furniza informații suficiente despre biotransformările medicamentelor în fluidele biologice. De aceea, cunoașterea celor mai posibile forme chimice ale acestor complecși în soluții apoase, în special la pH-ul fiziologic, este o condiție obligatorie pentru o înțelegere mai completă a mecanismelor echilibrilor protolitice și ar putea fi utile pentru obținerea celor mai eficiente și selective chimioterapeutice. Unul din dezavantajele esențiale ale reactivilor în baza tiosemicarbazonelor este solubilitatea lor redusă în apă, care limitează posibilitățile realizării studiilor echilibrilor protolitice în soluții apoase. Problema solubilității poate fi rezolvată prin funcționalizarea agenților de coordinare cu grupe ușor ionizabile. În literatura de specialitate sunt disponibile puține informații despre compușii coordinativi ai tiosemicarbazonelor solubile în apă.

Astfel, studierea compușilor coordinativi ai metalelor cu tiosemicarbazonele solubile în apă, punerea în evidență a unor proprietăți utile noi, evaluarea lor în contextul celor cunoscute, rămâne a fi o problemă actuală, cu rezultate promițătoare.

Scopul lucrării

Scopul lucrării a fost de a studia procesele de formare și separare ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehydelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice, de a stabili structura, proprietățile compușilor obținuți și de a determina posibilități de valorificare a proprietăților lor utile.

Obiectivele cercetării

Pentru atingerea scopului, au fost trasate și rezolvate următoarele obiective:

- sinteza tiosemicarbazonelor aldehydelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice;
- studiul procesului de formare a compușilor coordinativi în soluții apoase (determinarea parametrilor spectrofotometrici, componenței, stabilității, domeniului de pH ș.a.);
- stabilirea condițiilor de izolare și optimizarea metodelor reproductibile de sinteză în stare solidă a compușilor coordinativi;
- determinarea structurii moleculare a compușilor obținuți prin metoda difracției cu raze X;
- stabilirea proprietăților chimice, electrochimice și activității biologice ale compușilor cercetați.

Ipoteza de cercetare

În baza analizei literaturii de specialitate s-a presupus că introducerea grupelor ușor ionizabile în componența tiosemicarbazonelor aldehydelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice va conduce la creșterea solubilității în apă a compușilor organici cercetați. Reieșind din acestea au fost determinați parametrii de formare ai complexilor tiosemicarbazonelor aldehydelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice cu cupru(II) în soluții apoase; a fost stabilit modul de coordonare al liganzilor, structurile moleculare și cristaline ale compușilor coordinativi obținuți; a fost determinat comportamentul electrochimic și activitatea antiproliferativă a compușilor coordinativi ai cuprului(II), elucidat mecanismul de acțiune biologică, în special capacitatea lor de a induce specii ROS la nivel intracelular. A fost demonstrat că, la expunerea la radiații UVA, tiosemicarbazonele se comportă ca fotosensibilizatori, care generează anionul radicalului superoxid și radicalul hidroxil prin fotoactivarea oxigenului molecular.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese

Pentru realizarea obiectivelor propuse și atingerea scopului a fost studiată metodologia de cercetare și utilizată experiența acumulată de către colaboratorii de la Departamentul Chimie, în Laboratorul „Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică” de la Universitatea de Stat din Moldova. În studiul și interpretarea rezultatelor cristalografice au fost folosite complexe de program utilizate în Laboratorul Metode fizice de studiere a solidului „T. Malinowski” din cadrul Institutului de Fizică Aplicată și în Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni” din Iași, România, iar pentru cercetarea proprietăților biologice - metodologia elaborată la Departamentul Chimie, Universitatea Națională din Singapore, Institutul de Chimie Anorganică a Universității din Viena, Austria, Departmentul de Chimie Anorganică și Analitică, Universitatea din Szeged, Ungaria. Proprietățile spectro-electrochimice au fost studiate la Institutul de Chimie Fizică și Fizică Chimică, Facultatea de Tehnologie Chimică și Alimentară, Universitatea Slovacă de Tehnologie din Bratislava, Slovacia.

Studiul structural și al proprietăților compușilor coordinativi sintetizați a fost efectuat cu ajutorul unui set de metode moderne de cercetare, precum analiza elementală, spectre IR, spectre RMN, spectrofotometrie UV-Vis, voltametrie ciclică, analize structurale cu raze X, metode de determinare a proprietăților medico-biologice ș.a.

Pentru interpretarea rezultatelor s-a făcut apel la baza teoretico-științifică recunoscută și materialele publicate în literatura de specialitate.

Problema științifică care a fost soluționată constă în stabilirea parametrilor formării complexilor cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehydelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice în soluții apoase, determinarea activității antiproliferative a acestor compuși coordinativi, în special capacitatea lor de a genera specii ROS la nivel intracelular, care promovează mecanismul de apărare antioxidantă mediată de proteina nrf2.

Pentru prima dată a fost efectuat studiul procesului de formare în soluții apoase a compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehydei salicilice substituie în poziția 5 cu grupe ușor ionizabile, a fost acumulată informația despre formarea și stabilitatea lor în soluții apoase. A fost stabilită structura compușilor coordinativi în stare solidă, au fost determinate unele proprietăți biologice ale complexilor coordinativi ai cuprului(II).

Valoarea aplicativă constă în sinteza noilor compuși coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehydelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice, solubili în apă cu stabilitate înaltă și determinarea activității antiproliferative, în special capacitatea de a produce specii ROS în celule canceroase și elucidarea fotostabilității tiosemicarbazonelor cercetate și a compușilor coordinativi ai acestora.

Rezultatele de bază au fost prezentate și discutate la diverse manifestări științifice naționale și internaționale:

- The International conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova (Chișinău, 2014);
- 7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics (Chișinău, 2014);
- The XVIII-th International Conference „Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry” (Chișinău, 2015);
- Faculty of Chemistry Conference „Alexandru Ioan Cuza” University Days (Iași, România, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019);
- Conferința științifică „Integrare prin cercetare și inovare” (Chișinău, 2015, 2016, 2018);
- 8th International conference on Materials Science and Condensed Matter Physics (Chișinău, Moldova, 2016).

Rezultatele prezentate în teză au constituit obiectul a 17 publicații științifice, inclusiv 4 articole științifice (2 articole în reviste cu factor de impact și 2 articole în reviste naționale) și 13 rezumate la diferite conferințe naționale și internaționale. Publicații fără coautori – 3.

Sumarul capitolelor tezei

Lucrarea constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie cu 228 surse științifice citate. Materialul este expus pe 130 pagini de text de bază, conține 10 tabele, 81 figuri și 6 anexe.

În „Introducere” este descrisă actualitatea și importanța temei abordate, scopul lucrării, obiectivele cercetării, ipoteza de cercetare, sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese, sumarul capitolelor tezei.

Primul capitol, „Compuși coordinați ai metalelor de tranziție cu liganzi în baza aldehidei salicilice”, al lucrării cuprinde o trecere în revistă a cercetărilor științifice referitor la sinteza, structura și proprietățile fizico-chimice, medico-biologice și analitice ale compușilor coordinați ai metalelor de tranziție cu chalcogenemicarbazonele aldehidei salicilice, coordonate ONS și chalcogenemicarbazonele tridentate coordonate ONN și derivații acestora.

Capitolul doi, „Metode de sinteză și cercetare”, conține o descriere a metodelor de sinteză și izolare a agenților de coordonare și a compușilor coordinați, rezultatele analizelor elementale, metodologia de stabilire a structurii și proprietăților, precum și o descriere informativă a echipamentului și tehnicilor utilizate în procesul de studiu.

Materialul prezentat în al treilea capitol, „Formarea și stabilitatea în soluții a compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice 5-substituite”, caracterizează procesul de formare a compușilor coordinativi ai cuprului(II), nichelului(II), cobaltului(II) cu tiosemicarbazonele aldehydelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice în soluții apoase.

Capitolul patru, „Sinteza, structura și proprietățile compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu derivați ai tiosemicarbazonele aldehidei salicilice 5-substituite”, prezintă informații despre structura cristalină a compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehydelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice, comportamentul electrochimic în dimetilsulfoxid și în apă, activitatea antiproliferativă a compușilor coordinativi ai cuprului(II), însoțită de generarea speciilor ROS în celule canceroase, despre fotostabilitatea tiosemicarbazonele cercetate și a compușilor coordinativi ai cuprului(II) la iradiere UVA.

1. COMPUȘI COORDINATIVI AI METALELOR DE TRANZIȚIE CU LIGANZI ÎN BAZA ALDEHIDEI SALICILICE

1.1. Generalități

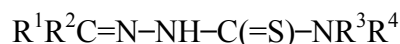
Bazele Schiff sunt produși de condensare a aminei primare cu compuși carbonilici și au fost raportate inițial de către Schiff în 1864 [1]. Caracteristica structurală comună a acestor compuși este gruparea azometină cu formula generală $RCH=N-R_1$, în care R și R₁ sunt alchil, aril, cicloalchil sau grupări heterociclice cu diferiți substituenți. Mai multe studii [2, 3] au demonstrat că prezența unei singure perechi de electroni pe orbitalul hibridizat sp^2 al atomului de azot din grupa azometinică are o importanță chimică și biologică considerabilă. Datorită modului relativ ușor de preparare, a flexibilității sintetice și a proprietății speciale a grupării C=N, bazele Schiff sunt în general agenți de coordinare excelenți [4-7], în special atunci când o grupare funcțională precum -OH sau -SH este prezentă aproape de gruparea azometină, astfel încât să formeze cu ionul metalic un inel din cinci sau șase membri. Diversificarea liganzilor de tip baze Schiff și aplicațiile biologice, analitice și industriale ale compușilor coordinativi demonstrează o importanță deosebită în acest domeniu.

În prezent, domeniul de cercetare care include chimia coordinativă a bazelor Schiff s-a extins enorm. Importanța compușilor coordinativi cu bazele Schiff pentru chimia bioanorganică, aplicațiile biomedicale, chimia supramoleculară, cataliza și știința materialelor, procesele de separare și încapsulare și formarea materialelor cu proprietăți și structuri neobișnuite a fost bine recunoscută și revizuită [8]. Bazele Schiff, obținute din aldehidele aromatice orto-substituite cu o grupare hidroxil, au provocat inițial interesul cercetătorilor din cauza capacității lor de a acționa ca liganzi bidentati pentru ionii metalici [9-11]. Mai târziu, din studiile privind relația cantitativă între structură și activitatea antitumorală a unei serii de baze Schiff, derivate din amine aromatice și diferite aldehide substituite, s-a demonstrat că azometinele, rezultate din aldehidele salicilice, au oferit cea mai bună corelație [12]. De asemenea, bazele Schiff, obținute din aldehide salicilice, au fost raportate ca regulatori de creștere a plantelor și compuși cu activitate antimicrobiană sau antimicotică [13]. Bazele Schiff sunt active împotriva unei game largi de microorganisme, de exemplu: *Candida Albicans*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus polymxa*, *Trychophyton gypseum*, *Mycobacteria*, *Erysiphe graminis* și *Plasmopora viticola*.

Datorită capacității lor de coordinare, bazele Schiff sunt folosite ca reactivi în metodele de analiză spectrofotometrică a ionilor metalici. Bazele Schiff și complexii acestora sunt folosiți drept catalizatori în diverse procese industriale chimice și petrochimice [14-16].

Din grupa agenților de coordinare de tipul bazelor Schiff au fost intens studiate tiosemicarbazonele, datorită faptului că formează compuși coordinativi cu metalele de tranziție cu diferite proprietăți chimice, fizice, structurale, biologice, prezentând un interes deosebit pentru cercetători [17-19].

Tiosemicarbazonele reprezintă o clasă de compuși organici, care rezultă în urma condensării tiosemicarbazidelor cu aldehide sau cetone, cu formula generală:



Variind substituenții R^n pot fi obținute diverse tiosemicarbazone cu o anumită capacitate de coordinare și geometrie. Tiosemicarbazonele reacționează de obicei ca liganzi chelatanți cu ioni ai metalelor de tranziție, coordinând prin atomul de sulf și atomul de azot hidrazinic ($-CH=N-$) cu formarea unui ciclu metalic din cinci atomi.

Tiosemicarbazonele aldehidelor și cetonelor heterociclice posedă un spectru larg de activități chimioterapeutice potențial utile, cum ar fi activitățile antimalarie, antibacteriene, antivirale [20, 21]. Din punct de vedere chimic, tiosemicarbazonele heterociclice prezintă interes din cauza diversității mari ca liganzi, care derivă din prezența mai multor atomi donori, flexibilității lor și capacității lor de a coordina în forme neutre sau deprotonate. Compuși coordinativi ai metalelor de tranziție cu tiosemicarbazonele prezintă deseori activități biologice sporite în comparație cu tiosemicarbazonele necomplexate.

Materialele consacrate tiosemicarbazonelelor heterociclice publicate până în anul 1989 au fost generalizate de către D. West cu colaboratorii săi [22]. Proprietățile biologice au fost examinate nu numai în funcție de natura metalului, dar și în aspect stoechiometric și stereochimic. După o scurtă relatare despre activitatea biologică a tiosemicarbazonelelor heterociclice necoordinate, autorii generalizează metodele de sinteză, modurile lor de coordinare și fenomenele de izomerizare în compuși coordinativi. Toate acestea sunt urmate de o discuție multilaterală despre structura și proprietățile biologice ale compușilor coordinativi ai acestor agenți de complexare cu fierul(III), fierul(II), cuprul(II), cobaltul(III), cobaltul(II) și nichelul(II) [22].

Proprietățile catalitice ale compușilor coordinativi ai metalelor cu tiosemicarbazonele au fost evaluate pentru diferite procese chimice. De exemplu, compușii coordinativi ai paladiului cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice manifestă efect catalitic în reacțiile Heck [23] și Suzuki-Miyaura [24, 25]. Proprietățile analitice ale tiosemicarbazonelelor și semicarbazonelelor au fost prezentate în [26, 27].

Datorită tautomerizării tion-tiol al fragmentului tiosemicarbazidic tiosemicarbazonele sunt liganzi versatili în ambele forme neutre (HL) și anionice (L^-) (Figura 1.1).

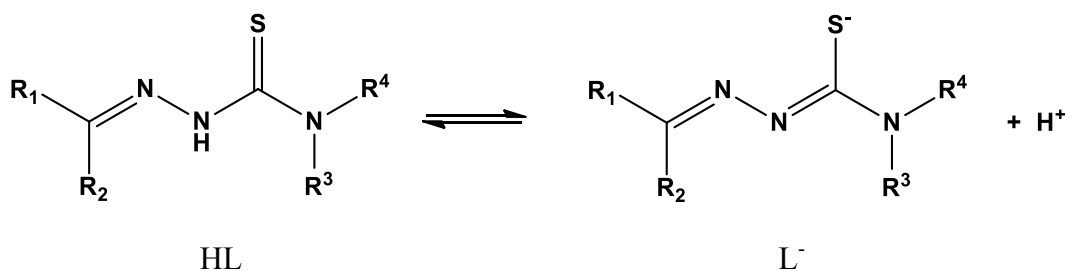


Fig. 1.1. Liganzii în forma neutră (HL) și anionică (L)

Fragmentul chalcogenemicarbazidic se condensează cu diferite componente carbonilice, formând chalcogenemicarbazone care există în două forme izomere *cis*- și *trans*- (Figura 1.2) [19, 28, 29, 30].

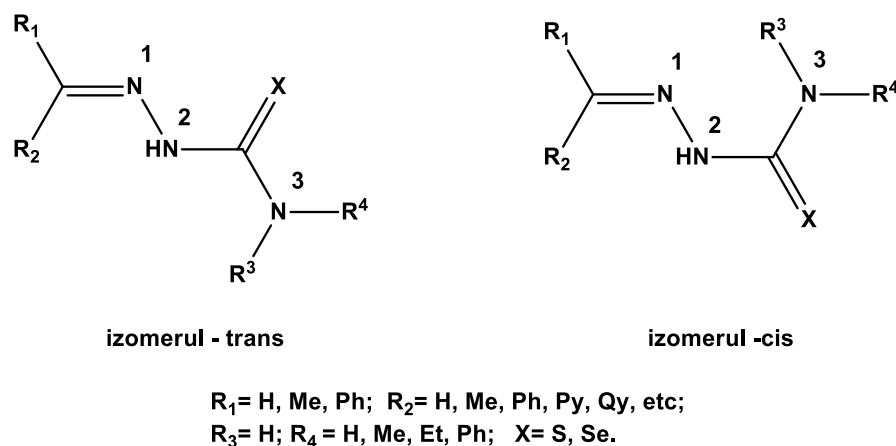


Fig. 1.2. Formele *cis*- și *trans*- ale chalcogenemicarbazonelor

Pentru a mări numărul liganzilor derivați de la chalcogenemicarbazide se utilizează reacțiile template. Într-un șir de lucrări a fost elucidat aspectul cinetic și termodinamic al reacțiilor template, a fost acumulată informație despre legătura naturii templatului cu geometria de coordinare pe care o preferă, despre particularitățile structurii electronice cu parametrii principali ai ligsonilor și produșii finali de condensare, despre corelarea mărimii matricii cu macrociclu sintetizat, despre posibilitatea realizării variantelor de compromis, despre modalitatea de a coordina în condițiile reacției de asamblare [28, 31, 32].

E cunoscut că fragmentul tiosemicarbazidic coordonează cu ionii de metale prin intermediul setului (N, S) ca ligand bidentat și doar când în ligand apare o grupare de coordinare adițională se diversifică modurile de coordinare. Prezența unei grupări funcționale în componenta carbonilică în poziția potrivită mărește numărul de atomi ce pot forma legături cu metalul și ligandul devine tri-, tetra- sau polidentat, cu seturi diferite de atomi de coordinare.

Alchilarea tiosemicarbazidei la atomul de sulf schimbă atomii donori coordinați de la N, S la N, N. Acest procedeu duce la schimbarea setului de atomi folosiți pentru coordonare, particularităților chimice și a proprietăților compușilor obținuți cu acești liganzi.

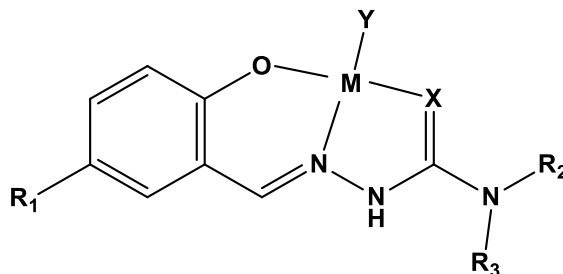
Stabilitatea compușilor coordinativi formați de tiosemicarbazone cu metalele depinde de un șir de factori, cum ar fi natura și caracterul ionului de metal, poziția și tipul substituenților din fragmentul tiosemicarbazidic, inclusiv atomul donor X din fragmentul adițional al ligandului. De exemplu, în compușii coordinativi cu metalele, tiosemicarbazonele sunt antrenate ca liganzi tridentați, ce coordonează prin setul de atomi (X, N, S), unde X poate fi O, S sau N [17, 18, 19].

Pentru analiza situației în domeniu au fost studiate sursele bibliografice ce vizează liganzii tridentați derivați de la aldehida salicilică, condensate cu diferite tiosemicarbazide substituie.

1.2. Compuși coordinativi cu chalcogensemicarbazonele aldehidei salicilice

Liganzii derivați de la chalcogensemicarbazonele aldehidei salicilice formează cu ionii metalelor de tranziție compuși coordinativi cu componentă, ce depinde de natura și gradul de oxidare a ionului de metal, de posibilitățile de deprotonare a ligandului. Ei pot fi descriși prin formula generală de tipul $[M(H_2L)_2]X_2$, $[M(HL)_2]$, $[M(HL)X]$, $M(L)A$ sau $[ML]_2$, unde M – ion de metal bivalent, X – monoanion; $[M'(HL)_2]X$, $[M'(HL)(L)]$ sau $K[M'(L)_2]$, unde M' – ion de metal trivalent.

La interacțiunea liganzilor H_2L de tipul tiosemicarbazonei aldehidei salicilice cu metale bivalente, cum ar fi Cu(II), Ni(II), Pd(II) etc, în medii neutre se obțin compuși coordinativi cu formula generală $[ML(Y)]^n$ (Y – anion, solvent; n = 0, 1), cu poliedrul de coordonare plan-pătratic (Figura 1.3) [33-36].



$R_1 = H, Cl, Br, Me, OMe, NO_2$; $R_2 = H$; $R_3 = H, Me, Et, Ph$;
 $X = O, S, Se$; $Y = Cl, NO_3, ClO_4, Ac, Py, NH_3$ etc.

Fig. 1.3. Compuși coordinativi cu formula generală $[MLY]^n$ (Y – anion, solvent)

La interacțiunea sărurilor de cupru(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituită în pozițiile 3 și 5 se formează compuși coordinativi cu componența $[CuL(Y)]$, care sunt asamblați în dimeri prin intermediul atomului de sulf al fragmentului tiosemicarbazidic. Fiecare atom de cupru este coordinat în plan prin intermediul setului de atomi donori O, N, S ai ligandului și oxigenul unei molecule de dimetilformamidă. În acest compus poliedrul de coordinare al cuprului este o piramidă tetragonală, vârful căreia este ocupat de atomul de sulf al moleculei vecine. Două piramide se asociază în dimer cu distanța $Cu1 \cdots Cu1(a)$ egală cu 3.652 (5) Å (Figura 1.4) [37].

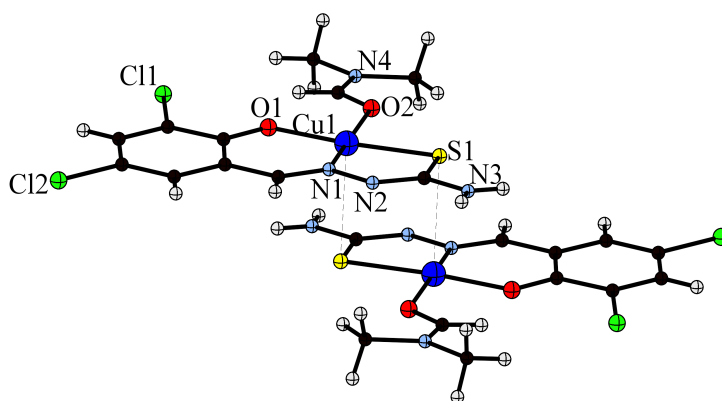


Fig. 1.4. Structura moleculară a compusului $[Cu(TSCAS)DMF]_2$

Tiosemicarbazonele aldehidei salicilice interacționează cu sărurile de nichel(II) în soluții alcaline, formând compuși coordinativi mononucleari cu poliedrul de coordinare plan pătrată, asigurată de setul de atomi O, N, S al ligandului și o moleculă de amoniac coordonată prin intermediul atomului de azot. Acești compuși se caracterizează prin solubilitate înaltă în diferiți solvenți și proprietăți biologice avansate [38].

În [39] sunt descriși compușii cuprului(II) și nichelului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituite în poziția azotului terminal cu substituenții metil, etil, fenil. Tipul de compuși obținuți cu acești liganzi nu diferă. Tiosemicarbazonele studiate coordonează cu ionii de metal prin setul de atomi donori O, N, S al liganzilor, iar poziția a patra este ocupată de atomul de fosfor din trifenilfosfină sau atomul de azot din piridină (Figura 1.5) [39]. Substituenții din poziția azotului terminal nu afectează geometria poliedrelor de coordinare a compușilor de nichel(II), dar influențează aranjamentele de împachetare descrise în [39]. Grupa metil este antrenată la interacțiunile dintre componentele cristalului, în timp ce grupa etil nu a demonstrat nici o interacțiune. În final, ligandul trifenilfosfină PPh_3 coordonează cu nichel(II), dar nu coordonează cu cuprul(II).

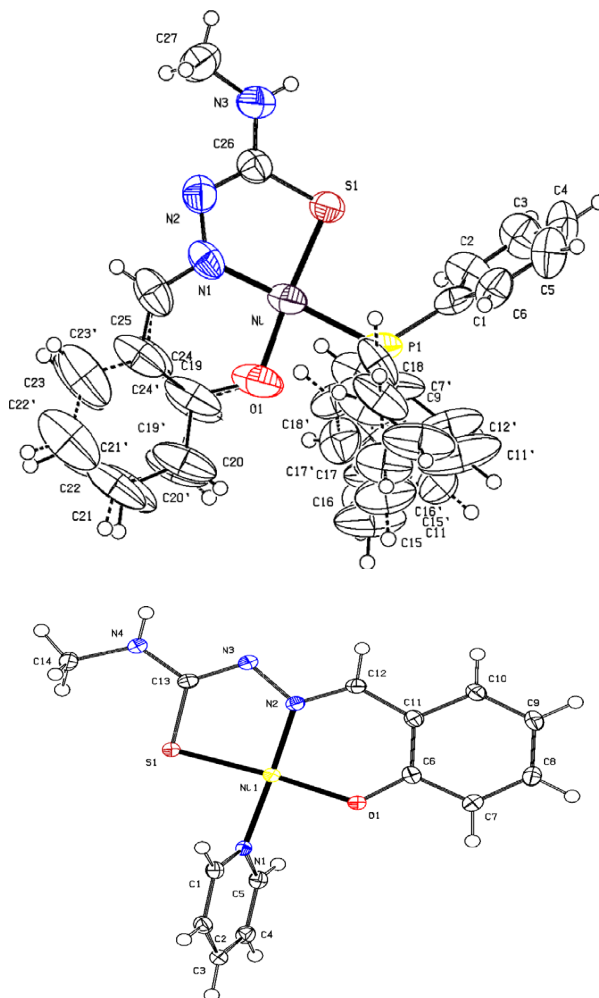


Fig. 1.5. Structura moleculară a compușilor [Ni(TSCAS-N-Me)PPh₃] și [Ni(TSCAS-N-Me)py]

Un șir de tiosemicarbazone ale aldehidei salicilice cu formula generală (R₁)N-NH-C(S)-NH(R₃), și compușii coordinativi ai cuprului(II), nichelului(II) și zincului(II) cu acestea au fost sintetizați și caracterizați [40]. În rezultatul condensării aldehidei salicilice și derivaților ei (aldehidei 5-cloro-, 5-bromo-, 5-nitro-, 5-metil- și 3,5-diclorosalicilice) (R₁) cu tiosemicarbazida sau 4-feniltiosemicarbazida (R₃ = H, C₆H₅) s-au obținut baze Schiff, compoziția cărora a fost determinată cu ajutorul spectroscopiei IR, ¹H RMN și ¹³C RMN. Toți liganzii și compușii coordinativi ai metalelor cercetați au fost testați ca inhibitori ai proliferării celulelor HL-60. Liganzii 4-feniltiosemicarbazona aldehidei salicilice, 4-feniltiosemicarbazona aldehidei 5-bromosalicilice și 4-feniltiosemicarbazona aldehidei 5-nitrosalicilice cu o concentrație de 10 μM inhibă proliferarea celulelor respectiv 90%, 75% și 70%. Din cele prezentate se poate afirma, că prezența radicalului fenil în componența bazelor Schiff este importantă. Compușii coordinativi ai cuprului(II), coordinați prin setul de atomi O, N, S ai ligandului organic și apă în sfera internă, posedă activitate antiproliferativă, antibacteriană și

antifungică mai pronunțată decât cei care conțin amină în sfera internă, deoarece blochează centrul activ al metalelor. Activitatea antiproliferativă scade dramatic pentru compușii coordinativi ai nichelului și zincului [40].

Compușii coordinativi ai Ni(II) și Cu(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice de tipul $[ML(H_2O)]$ au fost utilizați în calitate de precursori în reacții de asamblare cu 4,4'-bipiridina (4,4'-bipy) [41]. Tiosemicarbazona coordonează prin trei legături la ionii de cupru(II) sau nichel(II), a patra poziție este ocupată de un fragment piridinic cu formarea dimerilor, iar în cazul cuprului fragmentele dimere se asociază în lanțuri polimere (Figura 1.6). Două fragmente mononucleare sunt asamblate în binucleare prin intermediul atomilor de azot donori ai 4,4'-bipiridinei. La formarea acestor compuși, la bază este reacția de schimb a moleculei de apă coordonată cu 4,4'-bipiridină. Pentru compușii cuprului este caracteristic că extremitățile dimerului liniar se asociază cu moleculele vecine în dimeri stratiformi prin intermediul atomilor de sulf și formează în final lanțuri polimerice. În aceste sisteme, compușii Ni(II) au proprietăți de sorbent, adsorb până la 0.32 mmol/g de metanol ($0.013 \text{ cm}^3/\text{g}$) la temperatura de 295 K. Acești compuși sunt recomandați pentru pregătirea materialelor poroase [41].

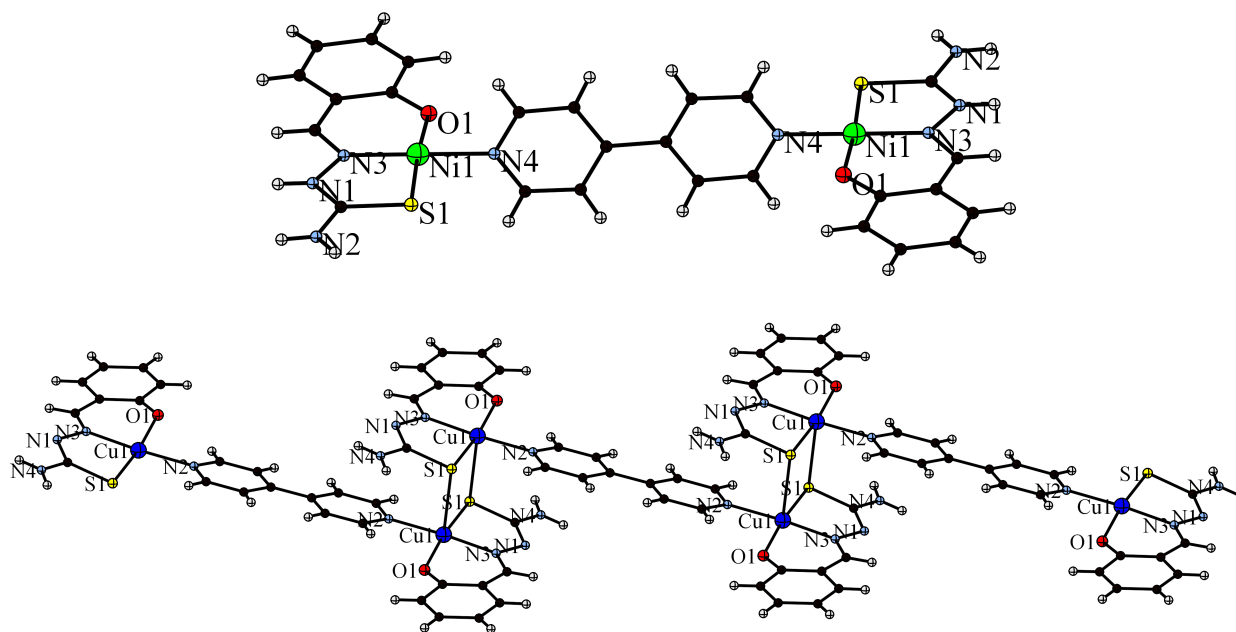


Fig. 1.6. Structura moleculară a compușilor $[(NiTSCAS)_2(4,4'-bipy)]$ și $[(CuTSCAS)_2(4,4'-bipy)]_n$

Pentru compuşii cuprului un interes mai mare prezintă studiul proprietăţilor magnetice, care demonstrează o stare de spin pentru atomii de Cu(II) - $S_T = 1/2$ şi o comportare paramagnetică pe toată durata de temperaturi, iar la temperaturi joase o interacţiune de schimb antiferomagnetică slabă cu $J/K_B = -9.7$ K pentru $g = 2.07$ ($H = -2JS_1S_2$) [41].

Noi compuşi coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazone ale aldehydelor 5-cloro-, 5-bromo-, 5-nitro-, 5-metil-, 3,5-dicloro- şi 3,5-dibromo- salicilice au fost sintetizaţi şi testaţi faţă de opt tulpini de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, şi *Proteus vulgaris* [42]. Seria de compuşi coordinativi au fost preparaţi la interacţiunea soluţiilor alcoolice de clorură, bromură sau nitrat de cupru(II) cu tiosemicarbazonele aldehydei salicilice în raport molar 1:1. Utilizând procedee analoge de sinteză, bazate pe reacţiile dintre aceleaşi săruri de cupru şi tiosemicarbazonele cercetate în prezenţa piridinei la pH = 7.0-7.5 s-au obţinut compuşi coordinativi ce conţin piridină (Figura 1.7). Compoziţia şi structura compuşilor sintetizaţi au fost determinate prin intermediul analizei elementale, tehnicilor magnetochimice, IR şi termogravimetrice.

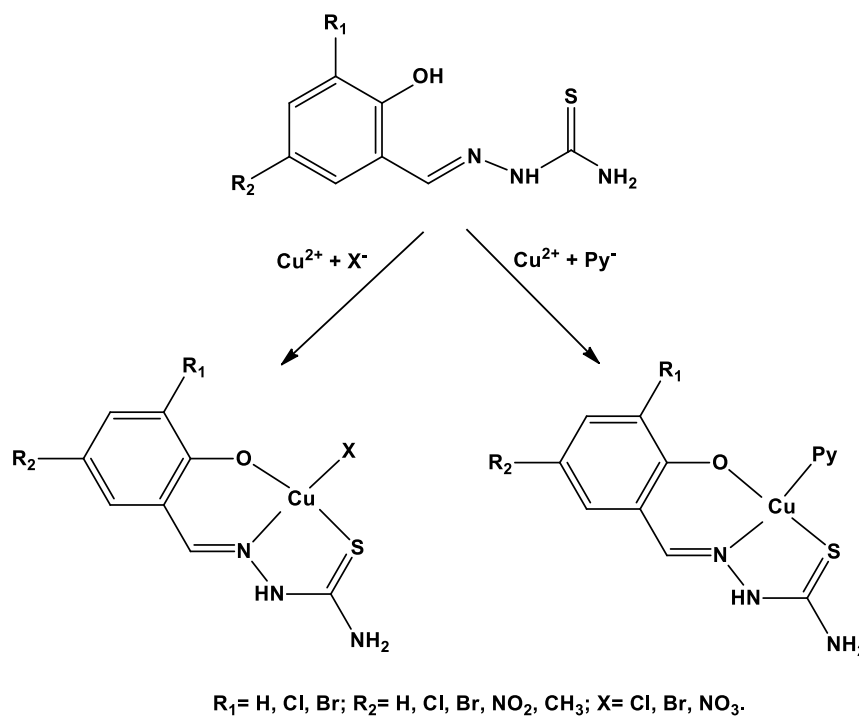


Fig. 1.7. Schema de sinteză a compuşilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehydei salicilice substituie

Aceşti compuşi coordinativi ai cuprului(II) prezintă activitate antimicrobiană mai pronunţată faţă de speciile gram-pozitive (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus faecalis*). Proprietăţile antimicrobiene ale compuşilor de cupru(II)

depind de natura substituenților și pozițiile lor în fragmentul salicilic. În seria de compuși ce conțin piridină, activitatea scade în următoarea ordine a derivaților: 3,5-dibromo > 3,5-dicloro > 5-bromo > 5-cloro = 5-nitro > 5-metil. Natura restului acid din sfera internă a compusului coordinativ, de asemenea, influențează activitatea antimicrobiană. Pentru același substituent, în molecula complexului, efectul antibacterian maxim a fost observat pentru un complex de bromură, în timp ce activitatea minimă antibacteriană a fost demonstrată de un complex de clorură [42].

În [43] a fost descrisă prepararea și caracterizarea compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu N³-metil (sau etil) tiosemicarbazonele aldehidei salicilice în prezența 2,2'-bipiridinei (2,2'-bipy), 1,10-fenantrolinei (phen) și 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolinei (tmphen) (Figura 1.8).

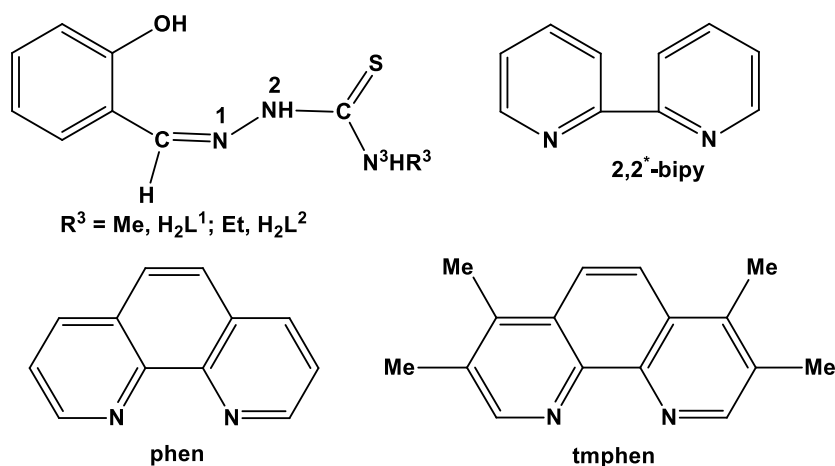


Fig. 1.8. Formulele de structură ale tiosemicarbazonele aldehidei salicilice și N,N-liganzilor

Tiosemicarbazonele bazate pe aldehydă salicilică (H₂L) coordonează prin setul de atomi O, N, S cu ionii de cupru(II) ca un dianion, formând specii [Cu(k³-O,N,S-L)], care, în prezența unui ligand monodentat, cum ar fi piridina, formează compuși coordinativi cu poliedrul de coordinare plan-pătratic [39]. În studiile prezentate în [43] s-a demonstrat că liganzii bidentați, cum ar fi 2,2'-bipiridina (2,2'-bipy), 1,10-fenantrolina (phen) și 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (tmphen) cu specii [Cu(k³-O,N,S-L)] formează compuși coordinativi cu structuri trigonal-bipiramidale sau tetragonal-piramidale (Figura 1.9).

Adăugarea 2,2'-bipiridinei la [Cu(k³-O,N,S-L)] a condus la formarea compușilor coordinativi cu stoichiometrie diferită (Figura 1.10). Pentru R³ = Me în H₂L¹ (Figura 1.8) s-a obținut un complex mononuclear cu forma poliedrului de coordinare piramidă pătrată [CuL¹(2,2'-bipy)] (1) (Figura 1.10). De altfel, introducerea grupării etil la azotul N³ (R³ = Et în

H_2L^2) a favorizat formarea unui complex dinuclear, în care monomerii sunt uniți prin punte N^2 [$Cu_2(L^2)_2(2,2'$ -bipy)] (2), unde pentru Cu(1) numărul de coordinare este 5, iar pentru Cu(2) – 4. În schimb, la interacțiunea [$Cu(k^3$ -O,N,S-L)] (pentru $L = L^1$ ($R^3 = Me$), $L = L^2$ ($R^3 = Et$)) cu tetrametilfenantrolină s-au obținut compuși coordinativi cu structură tetragonal-piramidală [CuL^1 (tmphen)]·0.11{(CH₃OH)₆}·2H₂O (5) și [CuL^2 (tmphen)] (6) (Figura 1.10) [43].

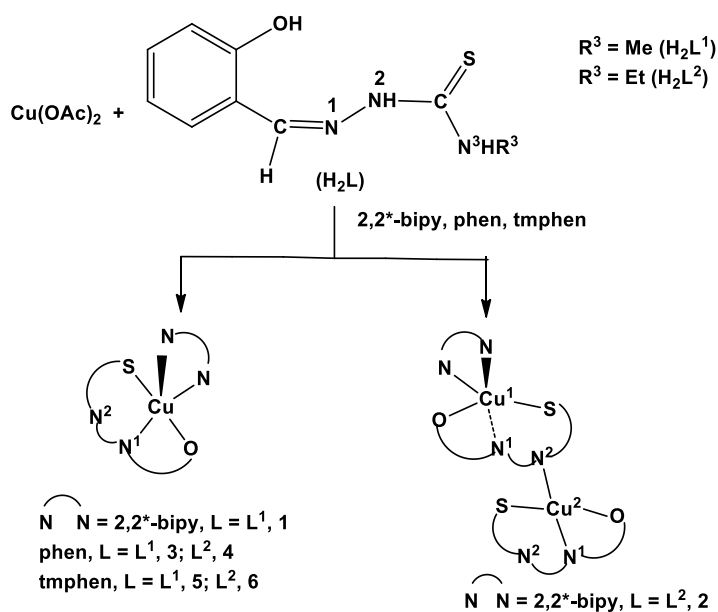


Fig. 1.9. Compuși coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice

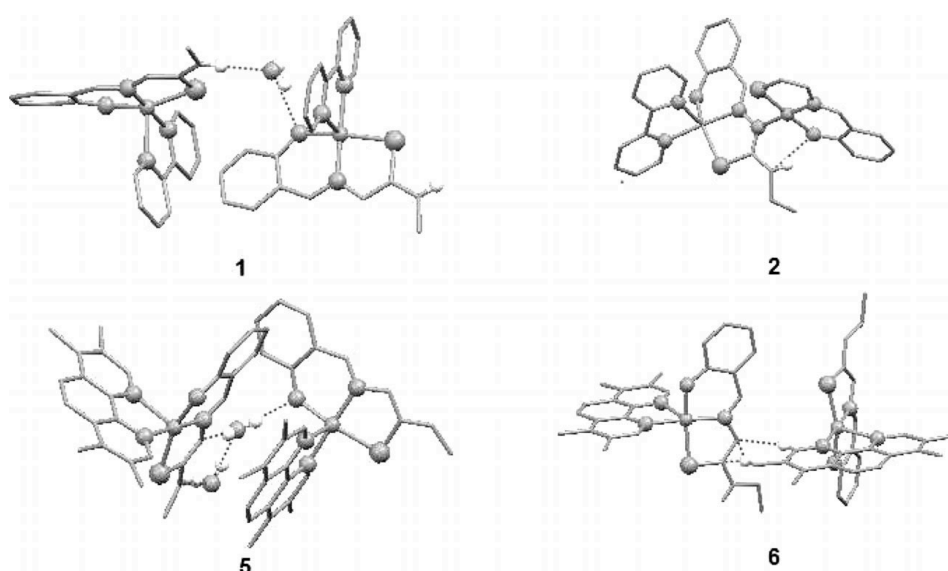


Fig. 1.10 Interacțiuni inter- și intramoleculare în complexii [$CuL^1(2,2'$ -bipy)] (1), [$Cu_2(L^2)_2(2,2'$ -bipy)] (2), [CuL^1 (tmphen)]·0.11{(CH₃OH)₆}·2H₂O (5) și [CuL^2 (tmphen)] (6)

Formarea compușilor mono- și dinucleari s-ar putea datora prezenței unor interacțiuni intramoleculare și intermoleculare între două molecule vecine [43]. În complexul (1), apa prezentă în rețeaua cristalină este angajată în legături puternice de hidrogen între grupările N³H și fenolato ale două molecule vecine. În complexul (2) nu există solvent de cristalizare, dar hidrogenul grupării N³H din tioligand coordinat cu Cu(1) este implicat în legături de hidrogen cu gruparea fenolato a tioligandului coordinat la Cu(2) și aceasta a favorizat formarea unui complex dinuclear (Figura 1.10). La complexul (5) apa este prezentă în cristal și este implicată într-o interacțiune puternică cu azotul hidrazinic, N²⋯H-OH cu distanța N²⋯H 2.023(4) Å. În rețeaua cristalină a complexului (6) nu există solvent, dar azotul hidrazinic este implicat în interacțiuni intermoleculare cu tetrametilfenantrolina, N²⋯H-C (tmphen) cu distanța N²⋯H 2.610 (2) și 2.723(5) Å. Aceste interacțiuni diferite ar putea fi responsabile pentru formarea compușilor coordinativi cu poliedrul de coordinare tetragonal-piramidal în (1), (5), (6) mai degrabă decât pentru complexul dinuclear (2). Prezența unei grupări etil la atomul marginal N³ induce proprietăți de fluorescență complecșilor (2), (4) și (6). Datorită creșterii capacității de donor a tioliganzilor sporesc proprietățile fluorescente a coliganzilor prin modul de îmbunătățire a duratei de viață a stării excitate. Valorile momentelor magnetice pentru compușii coordinativi cercetați μ_{eff} sunt cuprinse între 1.79–1.83 μB [43].

Investigațiile privind compușii coordinativi ai nichelului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice au fost evidențiate prin opt complecși mononucleari și unul dinuclear de tipul [Ni(4-PhTSCAS)D] și {[Ni(4-PhTSCAS)]₂D}·2DMSO [D = imidazol (1), metilimidazol (2), piridină (3), 4-aminopiridină (4), 4,4'-bipiridină (5), 4-metilpiridină (6), morfolină (7), tiomorfolină (8) și 2-aminofenol (9)] (Figura 1.11) [44]. Complexul cu configurația plan-pătrată [Ni(4-PhTSCAS)(H₂4-PhTSCAS)]·CH₃OH a servit drept complex de bază în cadrul studiului privind influența bazelor heterociclice Lewis ca liganzi monodentați (sau punți de legătură în cazul complexului 5 în sfera de coordinare a nichelului(II)), în funcție de nucleofilitatea și stereochemia lor [45]. Investigațiile anterioare au confirmat caracterul labil al coordinerii a 4-feniltiosemicarbazonei aldehidei salicilice cu ionul Ni(II) printr-un atom donor S și au asigurat o oportunitate de a fi înlocuit cu ușurință cu diferite baze Lewis prin alt set donor -N, -N/O sau -N/S, introdus prin utilizarea diferitor baze heterociclice [44].

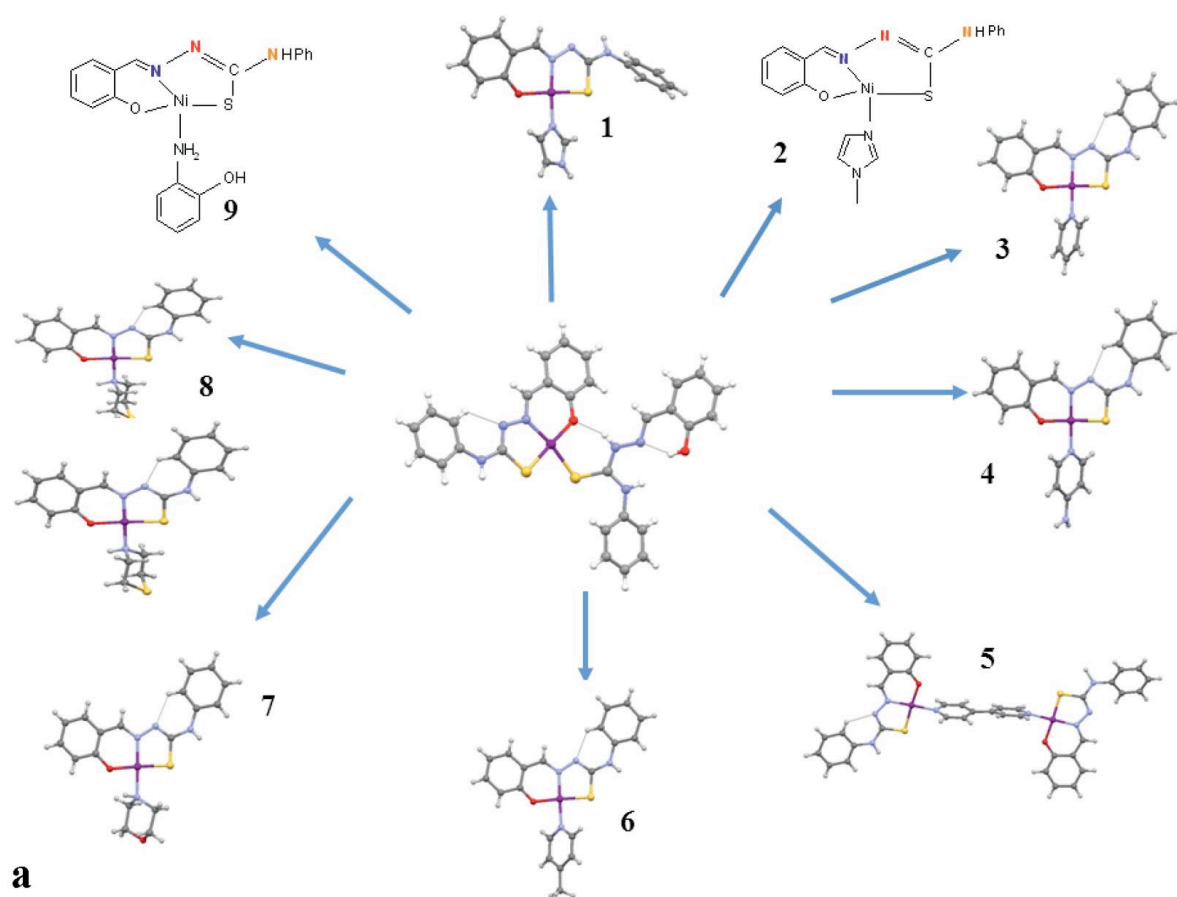


Fig. 1.11. Prezentarea schematică a complexilor 1-9 obținuți prin reacția complexului $[\text{Ni}(\text{4-PhTSCAS})(\text{H}_2\text{4-PhTSCAS})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ cu suspensia metanolică a bazei Lewis corespunzătoare

Compușii au fost caracterizați prin spectroscopie RMN în soluție și IR, difracție cu raze X pe pulbere (PXRD) și monocristal (SCXRD). Analiza structurală cu raze X a șapte complecși preparați (**1** și **3-8**) a confirmat formarea produșilor cu ionul Ni(II), coordinat prin atomii donori O, N, S ai 4-feniltiosemicarbazonei aldehidei salicilice și atomul donator N al ligandului neutru D, cu poliedrul de coordinare plan-pătrat. Datele structurale și spectroscopice experimentale sunt în concordanță cu valorile calculate ale energiilor standard Gibbs de legătură [44]. Toate rezultatele au demonstrat o afinitate față de legătura preferată cu atomul donator N comparativ cu atomii donori O sau S și ar putea explica substituirea ușoară a legăturii prin S în complexul de bază $[\text{Ni}(\text{4-PhTSCAS})(\text{H}_2\text{4-PhTSCAS})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$.

Stabilitatea complexilor este strâns legată de nucleofilitatea atomului donator N, dar și de polaritatea solvenților, deoarece stabilitatea tuturor complexilor este mai mică cu creșterea constantei dielectrice a solventului. O comparație dintre valorile calculate ale energiilor standard

Gibbs de legătură și datele analizei cu raze X pe monocristal conduc la concluzia că complexii **1**, **3**, **4** și **6** sunt termodinamic mai stabili decât ceilalți și dimerizarea ciclică obținută fie prin legături intermoleculare de hidrogen de N-H...N (în **1**), fie prin N-H...S (**3**, **4** și **6**) contribuie la o stabilizare suplimentară în contextul împachetării moleculelor în cristal. Rezultatele analizelor structurale prezentate, a celor spectroscopice și a mecanicii cuantice demonstrează că acest tip de complecși pot fi utilizați ca modele pentru explicarea activității catalitice și biologice a Ni(II) datorită celui de-al patrulea loc de coordinare labil cu ligandul donor S, O sau N [44].

Pentru a elucida efectul substituenților la atomii de C¹ și N³ ai tioliganzilor au fost studiați un șir de compuși coordinați ai nichelului(II) cu tiosemicarbazone în baza aldehidei salicilice [(2-OH-5-R¹-C₆H₃)-C¹(R²)=NNHC(=S)NHR³, LH₂; R¹ = H, Me, NO₂; R² = H, Me; R³ = H, Me, Et] și prin utilizarea bipiridinelor, fenantrolinelor ca liganzi auxiliari (Figura 1.12) [46].

Pentru liganzii în baza tiosemicarbazonei au fost documentate patru moduri diferite de coordonare, care implică inclusiv atomul N² (Figura 1.12). Tipul I a fost observat în complexul tetranuclear de cupru și în doi complecși hexanucleari de cupru și argint cu tiosemicarbazone bazate pe ferocen și aldehida salicilică [47], tipul II a fost confirmat numai într-un complex metalic mixt octanuclear Ru-Ni [48], iar tipul III de coordonare a fost realizat de bistiocarbohidrazone, ce conțin radicali piridil- sau 2-hidroxi- [49, 50, 51]. Tipul IV de coordonare a fost documentat într-un complex dinuclear de cupru(II) cu N³-etiltiosemicarbazona aldehidei salicilice [43] și în mai mulți complecși ai nichelului(II), raportați în [46] (Figura 1.12).

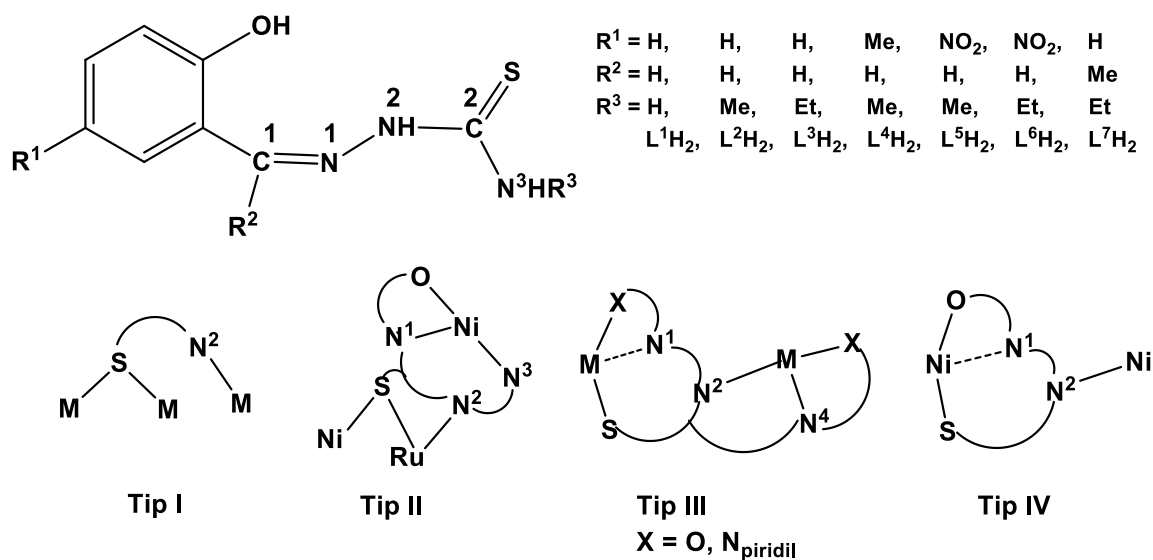


Fig. 1.12. Tiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituie. Moduri de coordonare a tiosemicarbazonei, ce implică atomul N²

Metodologia utilizată pentru sinteza complexelor presupune coordinarea inițială a nichelului(II) cu o tiosemicarbazonă într-un solvent organic pentru a obține un produs insolubil cu compoziția $[\text{NiL}]$, care a reacționat în continuare cu un ligand donator N, N (Figurile 1.12, 1.13) [46]. Ca urmare, au fost sintetizați o serie de compuși dinucleari și doi mononucleari cu compoziția $[\text{Ni}_2\text{L}_2(2,2'\text{-bipy})(\text{D})]$ [$2,2'\text{-bipy} = 2,2'\text{-bipiridină}$, $\text{L} = \text{L}^1$ ($\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$), $\text{D} = \text{H}_2\text{O}$ (**1**); $\text{L} = \text{L}^2$ ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Me}$), $\text{D} = \text{CH}_3\text{OH}$ (**2**); $\text{L} = \text{L}^3$ ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Et}$), $\text{D} = \text{CH}_3\text{OH}$ (**4**); $\text{L} = \text{L}^3$, $\text{D} = \text{H}_2\text{O}$ (**5**); $\text{L} = \text{L}^4$ ($\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Me}$), $\text{D} = \text{CH}_3\text{OH}$ (**6**)], $[\text{Ni}_2\text{L}^3_2(2,2'\text{-bipy})]$ (**3**), $[\text{Ni}_2\text{L}^3_2(\text{dmbipy})(\text{H}_2\text{O})]$ (**7**, $\text{dmbipy} = 4,4'\text{-dimetil-2,2'\text{-bipiridină}}$), $[\text{Ni}_2\text{L}^5_2(2,2'\text{-bipy})_2]$ (**8**, $\text{R}^1 = \text{NO}_2, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Me}$), $[\text{NiL}^6(2,2'\text{-bipy})]$ (**9**, $\text{R}^1 = \text{NO}_2, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Et}$), $[\text{NiL}^7(2,2'\text{-bipy})(\text{H}_2\text{O})]$ (**10**, $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{Et}$), $[\text{Ni}_2\text{L}^3_2(4,4'\text{-bipy})]$ (**11**, $4,4'\text{-bipy} = 4,4'\text{-bipiridină}$) și $[\text{Ni}_2\text{L}^7_2(4,4'\text{-bipy})]$ (**12**) (Figura 1.13) [46].

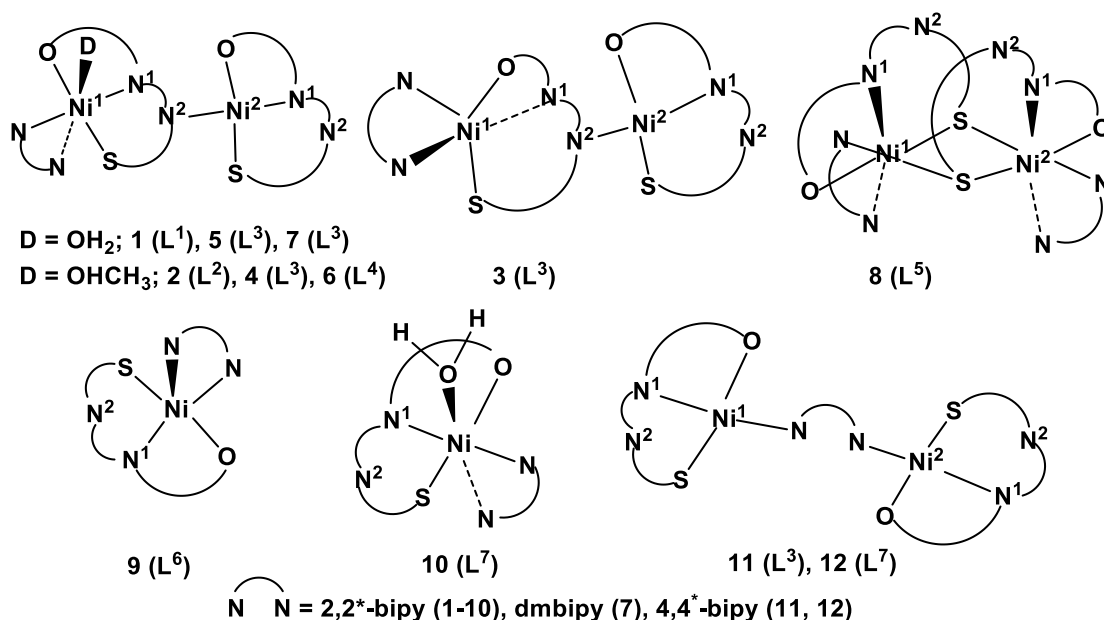


Fig. 1.13. Formulele de structură ale compușilor coordinativi ai Ni(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice în prezența liganzilor donori N, N

Variația substituenților la atomii de C^1 și N^3 ai tiosemicarbazonele aldehidei salicilice au condus la formarea complexelor mononucleari (**9** și **10**) și a celor dinucleari (**1-8**, **11** și **12**). Pentru $\text{R}^2 = \text{H}$, tioliganzii cu $\text{R}^1 = \text{H}$ sau Me și $\text{R}^3 = \text{H}$, Me sau Et formează dimeri, în care un atom de nichel este pentacoordinat sau hexacoordinat, iar celălalt tetracoordinat, adică 5:4 sau 6:4 (**1-7**), legați prin punți de atomi donori N^2 (Figurile 1.12, 1.13). Prezența substituentului NO_2 în 2-hidroxifenil probabil a modificat capacitatea atomilor donori de oxigen din gruparea fenolato, a atomilor donori N^2 și N^1 , iar ligandul preferă să coordoneze prin atomul de S, care

este o sursă bogată de densitate electronică. Această punte de S este favorizată de substituentul metil la azotul marginal N^3 în complexul **8** și este defavorizată prin prezența unei grupări voluminoase etil în complexul **9**. Introducerea unei grupări metil la atomul C^1 din nou a inhibat legătura cu atomul N^2 și în rezultat are loc formarea unui complex octaedric (**10**, $R^1 = H$; $R^3 = Et$). Prin urmare, prezența unei grupări metil la C^1 în loc de H asigură un efect steric mai pronunțat și defavorizează formarea legăturii între N^2 și atomul de Ni vecin în complexul **10** (Figura 1.14) [46].

Complexul dinuclear al nichelului(II) **3** implică coordinarea ligandului organic prin setul de atomi O, N^1 , S și prin punți de atomi de N^2 pentru a forma pentru atomul Ni(1) o bipiramidă trigonală cu planul ecuatorial N(1) bipiridinic, O, S și în pozițiile apicale atomii de N^1 azometinic și N(2) bipiridinic, iar alt atom de metal Ni(2) este tetracoordinat într-o configurație plan-pătrată (coordinare - 5:4) (Figura 1.13). Pentru complexii **1**, **2**, **4-7** se păstrează același set de coordinare O, N^1 , S și punți de N^2 ai ligandului, formând în jurul atomilor de nichel o configurație octaedrică și plan-pătrată (coordinare - 6:4). În compusul dinuclear **8**, fiecare atom de nichel este coordonat prin atomii donori O, N^1 , S ai tioligandului și atomii N, N ai 2,2'-bipiridinei. Atomii de nichel pentacoordinați dimerizează prin punți de atomi de S pentru a forma complexul **8** cu fragmentul $Ni(\mu-S)_2Ni$, cu forma poliedrului metalului octaedrică (coordinare - 6:6). În **11**, **12** fiecare atom de nichel este coordonat prin atomii donori O, N^1 , S ai tiosemicarbazonei și atomii de azot ai 4,4'-bipiridinei, într-o înconjurare plan-pătrată, cu formarea unui complex dinuclear cu coordinare 4:4. Compușii coordinativi mononucleari coordonează prin O, N^1 , S și atomii de metal au geometrii piramidal-pătrate (**9**) și octaedrice (**10**) (Figurile 1.13, 1.14) [46]. Gruparea metil la atomul C^1 în complexul **10** inhibă coordinarea prin atomul N^2 (Figura 1.14).

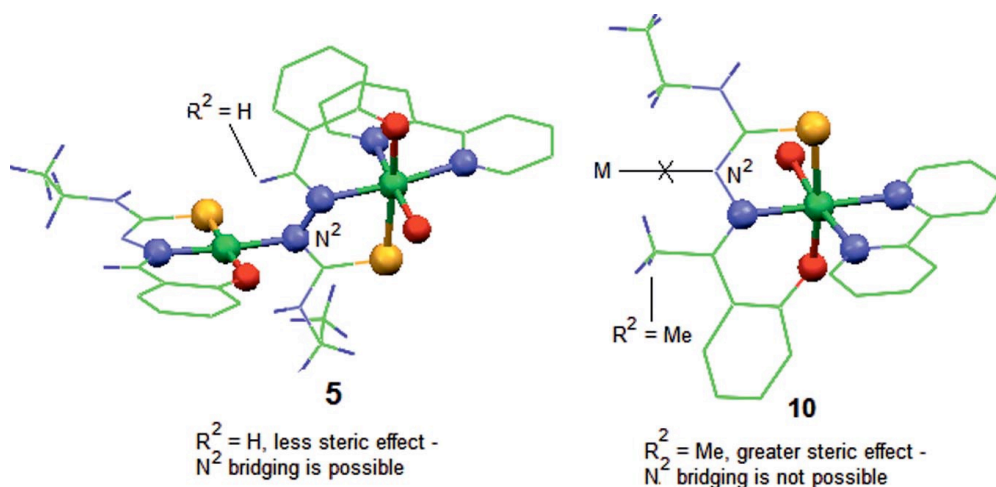


Fig. 1.14. Structura compușilor 5 și 10 [46]

Complecșii **1-10** sunt paramagnetici cu valorile momentului magnetic μ_{eff} cuprinse în intervalul 2.97-3.38 μB . Din toți compușii coordinativi obținuți, numai complexul **2** prezintă emisii de fluorescență la 384 și 480 nm și **3** prezintă emisii de fluorescență mai moderată la 398 nm [46].

Datorită faptului că compușii cuprului(II) manifestă diverse proprietăți biologice, numărul de publicații consacrate lor este destul de mare. În [52] autorii au prezentat formarea a opt compuși coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazone N^3 -substituie ale aldehidei 5-metoxisalicilice [5-MeO-2-HO-C₆H₄-C¹(H)=N¹-N²H-C²(=S)-N³HR; R = Me, H₂L¹; Et, H₂L²; Ph, H₂L³; H, H₂L⁴] în prezența 2,2'-bipiridinei (2,2'-bipy) și 1,10-fenantrolinei (phen). De exemplu, acetatul de cupru Cu(OAc)₂ a reacționat cu tiosemicarbazona H₂L¹ în metanol, formând un compus brun cu compoziția [Cu(O,N¹,S-L¹)]. La adăugarea 2,2'-bipiridinei la precipitatul de [Cu(O,N¹,S-L¹)], dizolvat în amestec de metanol și acetonitril, a fost preparată o substanță verde-închisă cu formula [Cu(O,N¹,S-L¹)(2,2'-bipy)]·CH₃OH (**1**). Tiosemicarbazonele H₂L², H₂L³, H₂L⁴ au format complecși cu componența [Cu(O,N¹,S-L)(2,2'-bipy)] (L = L², **3**, L³, **5**, L⁴, **7**), [Cu(O,N¹,S-L)(phen)]·0.5H₂O (L = L¹, **2**; [Cu(O,N¹,S-L)(phen)] (L² **4**, L³, **6**; L⁴, **8**) (Figura 1.15). Toți compușii sintetizați din [52] sunt de culoare verde-închisă și sunt solubili în diclormetan, metanol, acetonitril și dimetilsulfoxid.

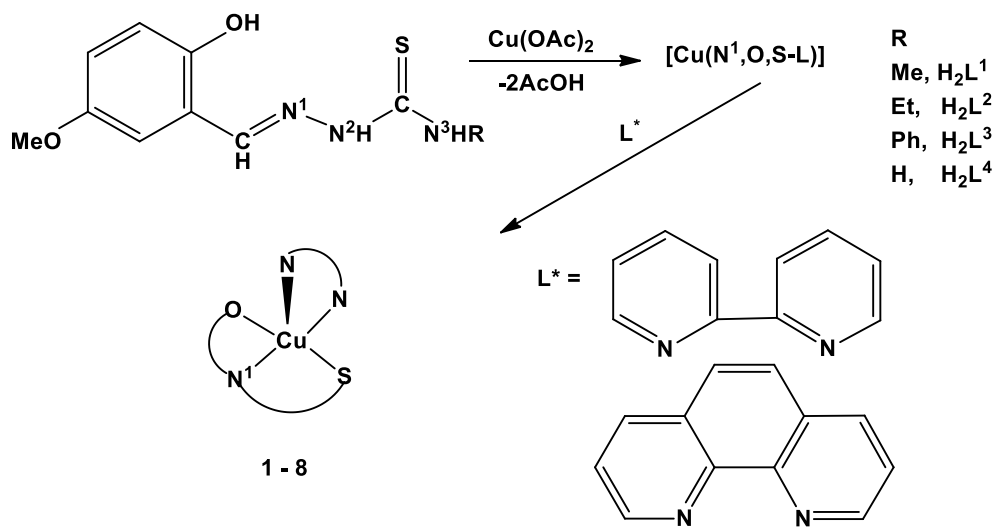


Fig. 1.15. Schema de sinteză a complecșilor 1 – 8 [52]

Prođușii **1-8** sunt compuși mononucleari, în care atomul de metal este coordonat cu tiosemicarbazona prin setul de atomi donori O, N, S și atomii donori N, N ai 2,2'-bipiridinei sau 1,10-fenantrolinei. Forma poliedrului de coordinare al cuprului reprezintă o piramidă pătrată ușor distorsionată, în baza căreia se află tioligandul unit cu ionul central prin intermediul setului de

atomi donori O, N, S și un atom de azot al bipiridinei sau fenantrolinei, iar poziția apicală este ocupată de celălalt atom donator de azot al coligandului [52]. Compușii coordinativi **2, 4, 5, 6, 8**, ce conțin fenantrolină prezintă fluorescență în intervalul lungimilor de undă 375 - 475 nm [52]. Acești complecși de cupru(II) au prezentat o activitate inhibitorie semnificativă (activitate antimicrobiană) a creșterii *Staphylococcus aureus* (MTCC740), *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA), *Klebsiella pneumoniae 1* (MTCC109), *Shigella flexneri* (MTCC1457), *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC741) și *Candida albicans* (MTCC227). Activitatea creșterii *Staphylococcus aureus* (MRSA) este o descoperire interesantă, fiindcă se constată că gentamicina disponibilă pe piață este inactivă împotriva acestei tulpini bacteriene. În special, complexul format din N-feniltiosemicarbazona aldehidei 5-metoxisalicilice a prezentat o activitate antimicrobiană mai bună împotriva diverselor bacterii și drojdii investigate, decât gentamicina [52].

Prezența grupeii OH în tiosemicarbazona aldehidei salicilice ar putea oferi o coordinare diferită și mai favorabilă pentru ionii metalici care preferă atomul donator de oxigen în loc de atomul de azot piridinic din tiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Numeroși complecși metalici ai tiosemicarbazonei aldehidei salicilice și derivații săi cu ioni de metale Pd(II), Zn(II), Cu(II), Ni(II) și V(IV/V) au fost preparați [39, 53-58] și testați *in vitro* pe diferite tipuri de cancer și tuberculoză, precum paraziți și bacterii [54-56]. De exemplu, un complex mononuclear al cuprului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice a prezentat o activitate distinctă asupra unei linii de celule leucemice umane [59], iar compușii coordinativi ai Zn(II) cu diferiți derivați ai tiosemicarbazonei aldehidei salicilice posedă o activitate antimicrobiană considerabilă [60].

De obicei, caracterizarea complecșilor biologic activi se efectuează în fază solidă sau în solvenți organici, dar aceste tehnici nu pot furniza informații suficiente despre biotransformările medicamentelor ce conțin metale în fluidele biologice. Cu toate acestea, cunoașterea celor mai plauzibile forme chimice ale acestora în soluții apoase, în special la pH-ul fiziologic, este o condiție obligatorie pentru a înțelege mecanismul echilibrelor protolitice și ar putea fi util pentru obținerea celor mai eficiente și selective preparate chimioterapeutice. Foarte puțină informație este disponibilă în literatura de specialitate despre stabilitatea termodinamică a complecșilor tiosemicarbazonei aldehidei salicilice și a derivaților săi, cel mai probabil, datorită solubilității lor, în general scăzute în apă, care are ca rezultat limitări experimentale pentru studierea echilibrelor în soluție [61]. Utilizarea amestecurilor solvent organic/apă pot furniza informații de stabilitate, ceea ce este, fără îndoială, util pentru compararea stabilității complecșilor cu ioni metalici diferiți sau a unei serii de liganzi. În același timp, concluziile obținute nu pot fi transferate direct pentru comportamentul complecșilor metalici în soluții apoase. Cu toate

acestea, în lucrarea [62] s-a constatat că fenomenul de apariție a unor specii noi în prezența a 30% de dimetilsulfoxid este comparabil cu cel în apă pură.

Stoichiometria și stabilitatea complexelor de cupru(II), zinc(II), fier(II)/(III) și galiu(III) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice (TSCAS, H₂L) au fost studiate în soluție apoasă cu 30% DMSO, evidențiind cele mai posibile specii care au apărut la un pH fiziologic [61]. Pe baza datelor pH-potențimetrice, s-a constatat, că ionii de Cu(II) și Zn(II) formează compuși coordinativi cu raportul molar metal-ligand 1:1, în timp ce Fe(II), Fe(III) și Ga(III) formează complecși cu raportul metal-ligand 1:2. Speciile obținute au fost confirmate prin diferite tehnici, cum ar fi spectroscopie ¹H RMN, spectrometrie UV-Vis, fluorimetrie și spectroscopie REP în funcție de natura ionului de metal. În compușii coordinativi protonați [MLH] sau [ML₂H] este propus modul de coordinare (O⁻, N¹, S), iar în compușii de tip [ML]⁻ și [ML₂]⁻ se realizează coordinarea prin setul (O⁻, N¹, S⁻). Modul de coordinare în complexul [Zn₂(HL)(L)(OAc)EtOH] a fost confirmată prin difracție cu raze X (Figura 1.16). Doi atomi de Zn(II) coordonează prin setul de atomi donori O, N, S ai tiosemicarbazonei aldehidei salicilice și două punți de oxigen fenolic, formând un nucleu Zn₂O₂. Poziția a cincea al atomului de Zn1 este ocupată de o moleculă de alcool etilic, iar pentru Zn2 – acetat ionul, rezultând o geometrie pyramidal-pătrată distorsionată pentru atomii de zinc [61].

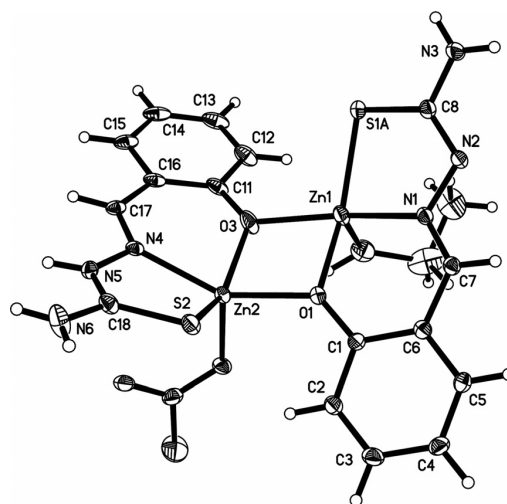


Fig. 1.16. Structura complexului [Zn₂(HL)(L)(OAc)EtOH]

În mediu bazic s-au format specii mixte de hidroxid pentru ionii de Zn(II), Cu(II) și Fe(II/III). Speciile predominante la pH = 7.4 sunt [CuL], [ZnL], [Fe^{II}L₂H]⁻ și [Fe^{II}L₂]²⁻, [Fe^{III}L₂], [Ga^{III}L₂H] și [Ga^{III}L₂]⁻. [CuL] posedă o stabilitate atât de mare, încât este capabilă să-și păstreze componența în timpul diluării. Totuși, complecșii ionilor Zn(II), Fe(II), Fe(III) disociază parțial,

și hidroliza completă are loc în cazul Ga(III) pentru o concentrație mai mică de 10 $\mu\text{mol/L}$. Astfel, eficacitatea coordinării TSCAS cu ionii metalici la $\text{pH} = 7.4$ crește în ordinea $\text{Ga(III)} < \text{Zn(II)} < \text{Fe(II)} < \text{Fe(III)} < \text{Cu(II)}$ [61].

Capacitatea de coordinare a metalului în compușii cu TSCAS și compoziția complexelor formați a fost comparată cu cei ai tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei. Au fost găsite diferențe semnificative în componența complexelor de Cu(II) și Zn(II), și anume, tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei au format complecși dinucleari ai cuprului(II), în timp ce aceste specii nu au fost găsite pentru compușii cu TSCAS. De asemenea, s-a subliniat că coordinarea prin atomul de oxigen fenolic al TSCAS față de atomul de azot piridinic al tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei conduce la o creștere a capacității de legare a metalului în cazul ionului de Ga(III). În orice caz, stabilitatea redusă a complexului Fe(II) cu TSCAS este probabil un motiv pentru a explica activitatea biologică inferioară a compușilor tiosemicarbazonei aldehidei salicilice în raport cu tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei [61].

Lucrarea [63] este consacrată sintezei și caracteristicii a două tiosemicarbazone conjugate cu prolină, enantiomeric pure, cu solubilitate apoasă îmbunătățită, și anume, tiosemicarbazona 2-hidroxi-3-metil-(S)-pirolidin-2-carboxilat-5-metilbenzaldehydei [L-Pro-STSC sau (S)-H₂L] și tiosemicarbazona 2-hidroxi-3-metil-(R)-pirolidin-2-metilbenzaldehydei [D-Pro-STSC sau (R)-H₂L] (Figura 1.17). Reacțiile de formare a complexelor metalici cu L-Pro-STSC, stoichiometria și stabilitatea termodinamică a complexelor fierului(II), fierului(III), cuprului(II) și zincului(II) cu L-Pro-STSC în amestec de 30% de dimetilsulfoxid în H₂O a fost studiat cu ajutorul pH-potențiometrii, spectrofotometriei UV-Vis, rezonanței electronice paramagnetice, spectroscopiei ¹H RMN și spectrofluorimetriei. La interacțiunea CuCl₂·2H₂O cu (S)-H₂L și (R)-H₂L s-au preparat respectiv complecșii [Cu{(S)-H₂L}Cl]Cl și [Cu{(R)-H₂L}]. Un studiu cu raze X al [Cu{(R)-H₂L}Cl]Cl a demonstrat formarea unui complex de cupru(II) cu geometrie plan-pătrată, care se leagă în straturi cu o distanță interplanară de 3.3 Å. În soluții la ionii de Cu²⁺ și Zn²⁺ coordonează o moleculă de ligand, în timp ce Fe²⁺ și Fe³⁺ formează complecși cu raportul molar metal-ligand 1:1 și 1:2, în care ligandul tridentat este legat prin setul de atomi donori (O, N¹, S). Complecșii [Fe^{III}L₂]⁻ și [CuL] posedă o stabilitate atât de mare, încât disocierea lor la un pH fiziologic are loc cu greu în domeniul de concentrații micromolare, mai relevante din punct de vedere biologic. Totodată, valorile gradului de disociere sunt semnificative pentru complecșii cu ionii Zn²⁺ și Fe²⁺, caracterizați prin stabilitate scăzută. Compușii coordinativi formați cu L-Pro-STSC prezintă un comportament destul de similar, în comparație cu TSCAS, în ceea ce privește tipul, stabilitatea și modul de coordinare a liganzilor în complecși, deși complexul Fe³⁺

cu L-Pro-STSC se caracterizează prin stabilitate ridicată. Datorită influenței fragmentului de prolină al lanțului lateral crește solubilitatea în apă a ligandului și a complexului cu metalul [63].

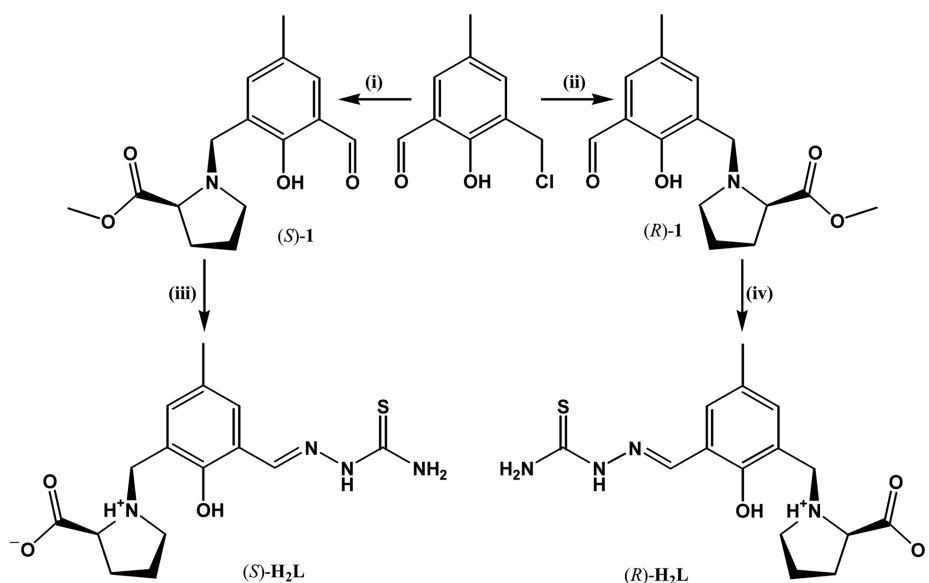


Fig. 1.17. Sinteza tiosemicarbazonei conjugate cu prolină (S)-H₂L și (R)-H₂L

Activitatea antiproliferativă a doi liganzi chirali (S)-H₂L și (R)-H₂L și a complexelor corespunzătoare de cupru(II) a fost testată pe două linii celulare de cancer uman, și anume, SW480 (carcinom de colon) și CH1 (carcinom ovarian). Tiosemicarbazonele conjugate cu prolină L- și D-Pro-STSC prezintă numai activitate citotoxică moderată cu valori IC₅₀ de 62 μM și, respectiv, 75 μM în celule de CH1, iar în celule SW480 - IC₅₀ > 100 μM. Cu toate acestea, complexii de cupru(II) corespunzătoare sunt de 13 și de 5 ori mai activi în celule CH1, pe baza comparării valorilor IC₅₀, iar în celulele SW480 creșterea activității antiproliferative este chiar mai mare. În ambele linii celulare testate, L-Pro-STSC și complexul de cupru(II) al acesteia prezintă o activitate antiproliferativă puțin mai pronunțată decât compușii cu un fragment D-Pro, obținând valori IC₅₀ de 4,6 și 5,5 μM pentru [Cu(L-Pro-STSC)Cl]Cl în celule CH1 și, respectiv, în SW480 [63].

Tiosemicarbazonele posedă o gamă largă de proprietăți biologice, inclusiv activități antitumorale, antimalariene și antimicrobice [64]. Proprietățile biologice ale TSC sunt adesea dependente de coordinarea ionilor metalici [65] și, prin urmare, ar putea fi candidați buni ca inhibitori chelați ai virusului gripal de endonuclează. Tiosemicarbazonele pot coordina cu centrul metalic bidentat N, S, dar când este prezentă o grupare cu coordonare suplimentară, atunci sunt posibile diverse moduri de legătură [66]. În special, prezența grupei OH în derivații tiosemicarbazonei aldehidei salicilice ar putea oferi o coordonare mai favorabilă pentru ioni de metal, precum Mg²⁺, care preferă atomii donori de oxigen. Inhibitorii virusului polimerazei (PA)

endonucleazei raportați sunt atribuiți chelatării ionilor bivalenți (Mg^{2+} , Mn^{2+}) în poziția catalitică a enzimei, care este situată în partea N-terminală a polimerazei (PA-Nter). În lucrarea [67] autorii au sintetizat un șir de derivați ai tiosemicarbazonei aldehidei salicilice și au evaluat capacitatea lor de a inhiba activitatea catalitică a polimerazei PA-Nter. Compușii **1-6** (Figura 1.18) au fost evaluați împotriva virusului gripal, atât în testele enzimatiche cu PA-Nter, cât și în testele de creștere a virusului în celulele de rinichi canin Madin–Darby (MDCK). Pentru a stabili o relație structură-activitate, a fost de asemenea evaluată o hidrazonă analog cu cea mai activă tiosemicarbazonă. Compușii **2** și **4** (poziția 3-hidroxi- și 5-hidroxi- a inelului benzenic) au prezentat o activitate moderată în analiza enzimatică a polimerazei PA-Nter și activitate antivirală în ambele teste de cultură celulară utilizate în acest studiu. În particular, compusul **2**, cu două grupări OH în poziția 2 și 3 a inelului benzenic, este cel mai activ și acest lucru este în concordanță cu rezultatele recent raportate cu un inhibitor 2,3-dihidroxifenilamidă [68] în literatura de specialitate privind utilizarea polifenolilor naturali pentru inhibarea virusului gripal [69]. Tiosemicarbazonele **1-5** pot să coordoneze cu ionul de magneziu, demonstrat prin analiza cu raze X pentru $[Mg(HL^1)_2 \cdot (CH_3OH)_2]$ (Figura 1.19) [67]. Deoarece coordonarea poate exprima un mod de acțiune al moleculelor din această clasă, s-a studiat interacțiunea a două dintre acestea (**1** și **2**), una cu activitate biologică și alta fără activitate biologică versus enzimei de polimerază PA-Nter, cu Mg^{2+} , ion care este probabil implicat în activitatea endonucleazică a complexului gripal de polimerază [67].

În complexul $[Mg(HL^1)_2 \cdot (CH_3OH)_2]$ ionul de magneziu este înconjurat de doi liganzi monodeprotonați (HL^1), coordinați bidentat prin gruparea metoxi și gruparea hidroxil deprotonată, formând două cicluri planare din cinci atomi. Două molecule de metanol completează poliedrul de coordonare octaedric al magneziului (Figura 1.19) [67].

În final, studiile de inhibare ale endonucleazei PA cu compușii **1** și **2** s-au efectuat pentru a elucida în continuare mecanismul posibil de acțiune al acestei clase de inhibitori [67].

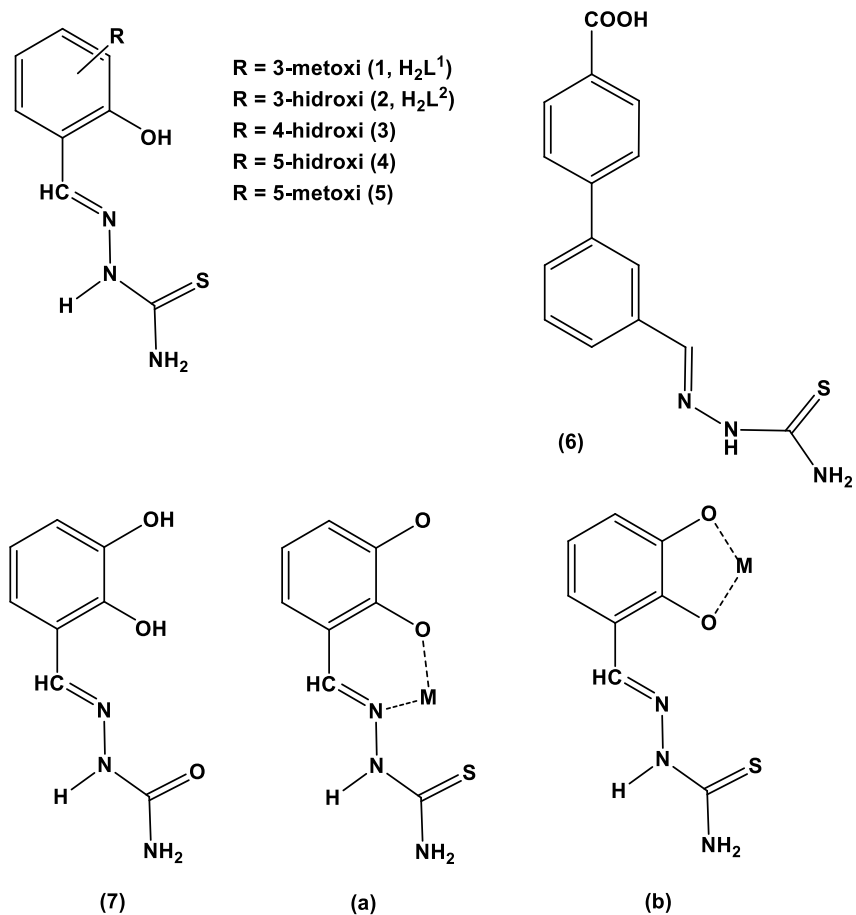


Fig. 1.18. Formulele de structură ale liganzilor 1-7 și modurile lor de coordinare

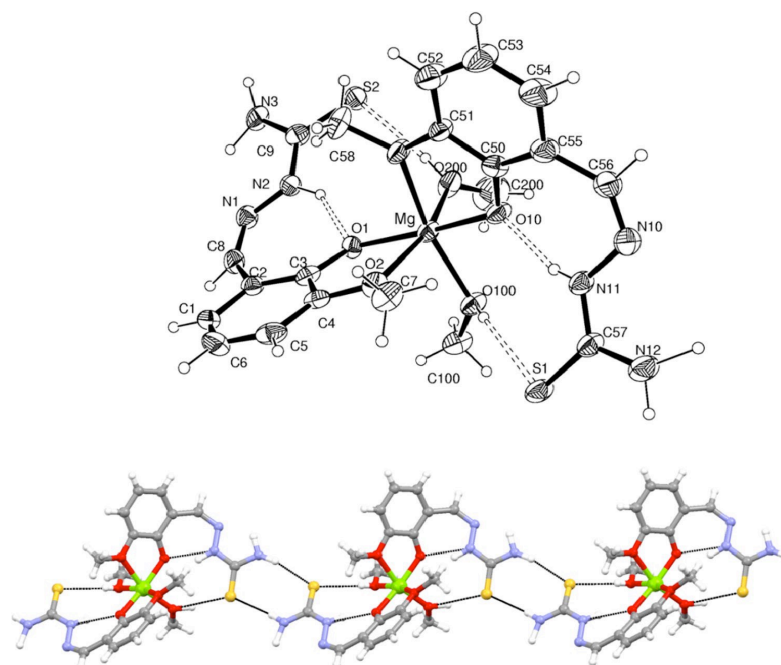


Fig. 1.19. Structura moleculară a complexului $[\text{Mg}(\text{HL}^1)_2 \cdot (\text{CH}_3\text{OH})_2]$ și împachetarea moleculelor în cristal

1.3. Compuși coordinativi cu chalcogensemicarbazonele tridentate coordonate ONN

Capacitatea de coordonare a izotiosemicarbazonei (S-derivați ai tiosemicarbazonei) poate fi mărită, dacă în reacțiile de condensare cu izotiosemicarbazidele sunt utilizate aldehide sau cetone, care conțin grupări funcționalizate suplimentar într-o poziție adecvată pentru coordonare [70]. În general, grupa terminală de amină (sau izotioamidă) nu participă în reacție de condensare cu aldehide sau cetone în condiții tipice pentru aceste tipuri de transformări organice. Cu atât mai mult, din izotiosemicarbazidele S-substituite care sunt stabile în majoritatea cazurilor ca săruri, pot fi izolate izotiosemicarbazonele S-substituite în stare solidă într-o formă neprotonată ca bază.

Din seria chalcogensemicarbazonei aldehidei salicilice cu setul de coordonare O, N, N se evidențiază S-alchilizotiosemicarbazonele aldehidei salicilice. De exemplu, S-alchilizotiosemicarbazonele aldehidei salicilice, unde alchil = metil [71], etil, n-butil, n-nonil [72], S-alilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice [73], S-metil-4-fenilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice [74], S-etilizotiosemicarbazona aldehidei 3-metoxisalicilice [75], de asemenea S-n-butilizotiosemicarbazona aldehidei 2-hidroxi-naftalinei [72] sau derivatul imidazolului [76], S-metilizotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei [77] au fost caracterizate prin difracția cu raze X împreună cu câțiva compuși izolați ca săruri și anume iodura S-etilizotiosemicarbazonei 2-hidroxiacetofenonei [78], iodura S-metilizotiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei [79] sau iodura 4-alil-S-metilizotiosemicarbazonei aldehidei salicilice [80] și clorura S-metilizotiosemicarbazonei 8-formilchinolinei [81]. Alți liganzi potențial tridentati au fost raportați în lucrarea [70]. Aceste izotiosemicarbazone formează complecși în care acționează ca liganzi neutri, monoanionici și dianionici. Modul de protonare adoptat al liganzilor depinde de bazicitatea lor și condițiile de preparare ale complecșilor metalici. În medii apă-alcool au fost preparați complecși metalici cu izotiosemicarbazone neutre sau monoanionice, în timp ce în prezența bazelor tari are loc deprotonarea grupelor amine terminale și au fost sintetizați complecși metalici cu liganzi mono- sau dianionici [70]. Pentru S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice au fost determinate două constante de disociere în soluție apoasă, la 298 K, prin spectroscopie UV-Vis, și anume $K'_a = 10^{-11,2}$ și $K''_a = 10^{-13,2}$ [82].

De altfel, izotiosemicarbazonele pot adopta diferite forme tautomerice la formarea compușilor coordinativi metalici, și anume izotioamidă sau izotioimidă, numită scurt ca amidă și imidă, de exemplu formele tautomere pentru S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice monoanionice (Figura 1.20) [70].

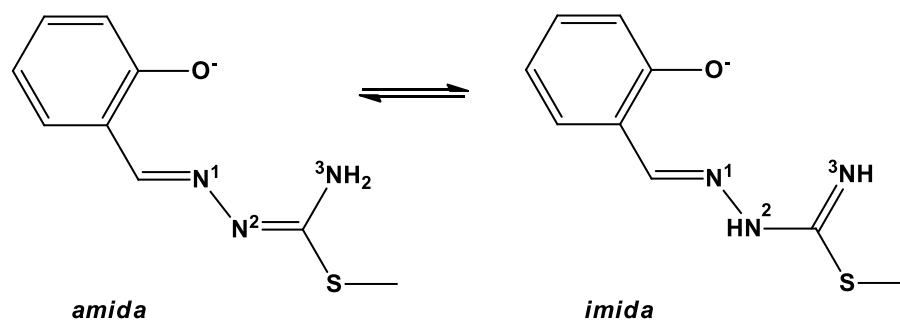


Fig. 1.20. Formele tautomere ale izotiosemicarbazonei adoptate în complexii metalici

Într-adevăr, studiile difracției cu raze X pe monocristal au confirmat prezența atomilor de hidrogen la N^2 și N^3 în $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{HL}^{17})(\text{Py})_3][\text{Co}^{\text{II}}\text{Cl}_3(\text{Py})]$ (HL^{17} – S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice) [83], $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Cl}_2(\text{HL}^{35})]$ (HL^{35} – S-metil- N^1 -[1-(2-hidroxifenil)etiliden] izotiosemicarbazona) [84]. În acești complecși ligandul este monoanionic și adoptă forma tautomerică imidică. În $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{17})(\text{Him})]$ [85] și $\text{NH}_4[\text{VO}_2(\text{L}^{17})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ [86] ligandul este probabil stabilizat sub formă de amidă. Acest lucru este sugerat de prezența atomului de hidrogen la azotul terminal și de absența hidrogenului la atomul N^2 în compusul $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{17})(\text{Him})]$ [85]. În plus, lungimea legăturii C– N^3 este semnificativ mai mare decât C– N^2 . Prezența unei legături de hidrogen între atomul de azot din amoniu și N^2 a confirmat indirect lipsa atomului de hidrogen la N^2 [85].

Tiosemicarbazona aldehidei salicilice coordinează cu principalele metale de tranziție, în general, ca ligand tridentat prin atomii donori O, N, S [87-95], ca un ligand bidentat prin intermediul atomilor donori N și S cu formarea unui ciclu din cinci membri [96, 97] sau cicluri chelate cu patru membri [98, 99], precum și în cazuri rare legături N, S între atomii de metal [100] sau ca un ligand monodentat prin atomul de sulf [101]. În toate exemplele cunoscute, coordinarea tiosemicarbazonei aldehidei salicilice are loc cu implicarea atomului de sulf indiferent de denticitatea ligandului și mărimea ciclului format la coordinare. Singura excepție este complexul de molibden(VI) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice, în care coordinarea tridentată are loc prin intermediul atomilor donori O, N, N [102]. Tioalchilarea derivaților tiosemicarbazidei modifică chimia de coordinare a izotiosemicarbazonei sintetizate prin reacțiile de condensare ale izotiosemicarbazidelor cu aldehide sau cetone potrivite. În comparație cu isothiosemicarbazidele bidentate, coordinarea izotiosemicarbazonei aldehidei salicilice și altor aldehide aromatice sau cetone potențial tridentate la metale de tranziție 3d are loc prin atomii terminali, respectiv, atomul hidrazinic N^1 și izotioamidă / izotioimidă N^3 , în timp ce cel de-al treilea atom donor este furnizat de aldehida-mamă sau cetonă, de exemplu, în compușii V(V)

[103, 104], V(III), Cr(III) [105], Mn(IV) [106], Fe(III) [84, 107], Co(III) [105, 108, 109], Ni(II) [110-112, 76, 113, 114], Cu(II) [115, 85, 116-118] și Zn(II) [119].

Atomul de sulf nu este implicat în legătura cu metalul, chiar dacă un astfel de mod de coordinare este sugerat de configurația S-metilizotiosemicarbazonei aldehidei salicilice H_2L^{17} în stare solidă (Figura 1.21). Transformarea configurației Z a H_2L^{17} , cu atomul hidrazinic N^1 și gruparea tiometil de aceeași parte a legăturii centrale $C=N^2$, în configurația E, adoptată în complexii metalici enumerați mai sus, este probabil facilitată de echilibrul tautomic al izotiosemicarbazidei prezentat în Figura 1.20.

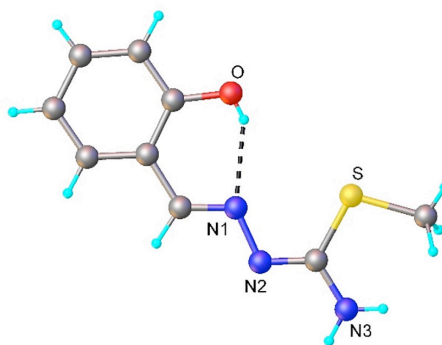


Fig. 1.21. Structura moleculară a S-metilizotiosemicarbazonei aldehidei salicilice H_2L^{17}

În cazul fierului(III) au fost preparați compuși coordinativi cu raport metal-ligand 1:1 și 1:2 [84, 122]. În urma reacției $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ cu S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice H_2L^{17} în metanol și cu H_2L^{35} (HL^{35} - S-metil- N^1 -[1-(2-hidroxifenil)etiliden] izotiosemicarbazona) în etanol într-un raport molar 1:1 s-au obținut cristale negre pătrate de $[Fe^{III}Cl_2(HL^{17})]$ și cristale negre-marou cu componența $[Fe^{III}Cl_2(HL^{35})]$, în timp ce tratamentul $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ cu 4 mol-echivalenți de $CH_3COONa \cdot 3H_2O$ în etanol, urmată de separarea NaCl precipitat și adăugarea a 2 mol-echivalenți de H_2L^{17} a dat naștere unor cristale negre ale complexului $[Fe^{III}(L^{17})(HL^{17})]$. Dacă clorura de fier(III) reacționează mai întâi cu numai 1.5 mol-echiv de $CH_3COONa \cdot 3H_2O$ în etanol și procedura se repetă, se formează cristale negre aciforme ale complexului $[Fe^{III}(HL^{17})_2]Cl$. Din aceleași materii prime în raport molar 1:2, în metanol, în prezența excesului de amoniac se obțin cristale negre de $[Fe^{III}(HL^{17})_2]Br$ și $[Fe^{III}(HL^{17})_2](NO_3) \cdot 1.5H_2O$. Toți compușii au fost studiați prin spectroscopia Mössbauer.

În urma reacției S-metil-4-fenilizotiosemicarbazonei aldehidei salicilice H_2L^{38} cu $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ în etanol a fost obținut complexul $[Cu(HL^{38})H_2O]NO_3$ [104]. Structurile obținute în urma analizei cu raze X ale compușilor $[Cu(HL^{38})H_2O]NO_3$ și H_2L^{38} sunt prezentate în Figura 1.22. Compusul coordinativ a fost descris cu o geometrie tetragonal-piramidală, cu o

interacțiune metal-anion de nitrat (Figura 1.22), distanța Cu...O3 este de 2.418(5) Å. Izotiosemicarbazona este monoanionică și acționează ca ligand tridentat coordinând cu cupru(II) prin oxigenul fenolic și doi atomi de azot. Comparând structura H₂L³⁸ cu cea a H₂L¹⁷ (Figura 1.21) a fost demonstrat că introducerea unei grupări voluminoase la atomul terminal N³ al izotiosemicarbazonei aldehidei salicilice nu afectează modul de coordinare sau capacitatea donorului de a forma complecși metalici.

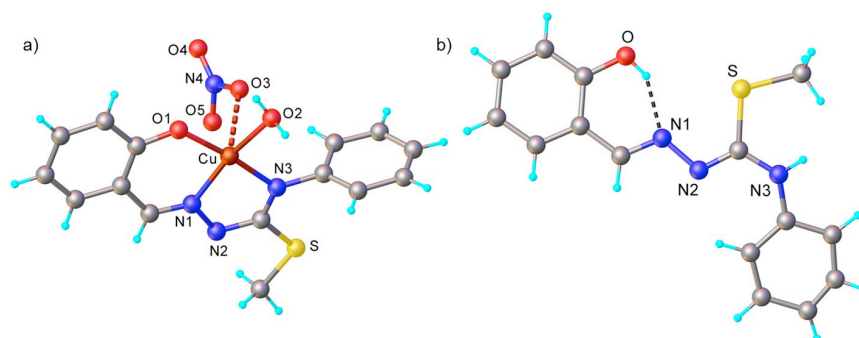


Fig. 1.22. Structura compuşilor [Cu(HL³⁸)H₂O]NO₃ și H₂L³⁸

Complexul [Cu(HL⁵²)SO₄(H₂O)]·H₂O a fost preparat din S-metilizotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei [H₂L⁵²]I și CuSO₄·5H₂O în amestec de etanol-H₂O 3:1, în timp ce din aceleași materii prime folosind metanol ca solvent a fost obținut un complex dinuclear [Cu₂(HL⁵²)₂(μ-SO₄)₂]·2H₂O [79]. Reacția [H₂L⁵²]I cu Cu(ClO₄)₂·6H₂O în raport de 1:1.5 mol în metanol a decurs cu precipitarea iodurii de cupru CuI, după separarea acesteia, s-au adăugat CH(OEt)₃ și NH₄SCN. În final a fost izolat un compus cu componența [Cu(HL⁵²)(NCS)(SCN)]. Acesta din urmă are o geometrie piramidal-pătrată, în care cupru(II) coordonează HL⁵² prin intermediul a trei atomi de azot, iar poziția a patra din baza piramidei este ocupată de un atom de N al grupei NCS. Cea de-a doua grupă NCS este legată apical cu atomul de metal prin intermediul atomului de S [120, 121].

Din diferite săruri de cobalt și HL⁵² în metanol s-au preparat complecși de cobalt(III) cu compoziția [Co(L⁵²)₂]X·MeOH, unde X = NO₃⁻, Br⁻, HSO₄⁻, [Co(L⁵²)₂]₂[Co^{II}(NCS)₄], [Co(HL⁵²)(L⁵²)]I₂·2MeOH și [Co(HL⁵²)(L⁵²)] [Co^{II}Cl₄], toți fiind caracterizați prin difracție cu raze X [77].

O serie de compuși coordinativi ai nichelului(II) și cuprului(II) cu S-metilizotiosemicarbazona 8-formilchinolinei (HL⁵³), și anume Ni(HL⁵³)X₂·nH₂O, în care X = Cl⁻, NO₃⁻, [Ni(L⁵³)(NH₃)]NO₃, Cu(HL⁵³)X₂·nH₂O, în care X = Cl⁻, Br⁻, NO₃⁻, ClO₄⁻, 1/2SO₄²⁻, Cu(HL⁵³)(phen)(ClO₄)₂·H₂O și [Cu(L⁵³)(NH₃)]ClO₄ au fost sintetizați și caracterizați în [123].

Rezultatul unui studiu prin difracția cu raze X a cristalelor compusului $[\text{Cu}(\text{HL}^{53})(\text{NO}_3)_2]$ [124] este prezentat în Figura 1.23.

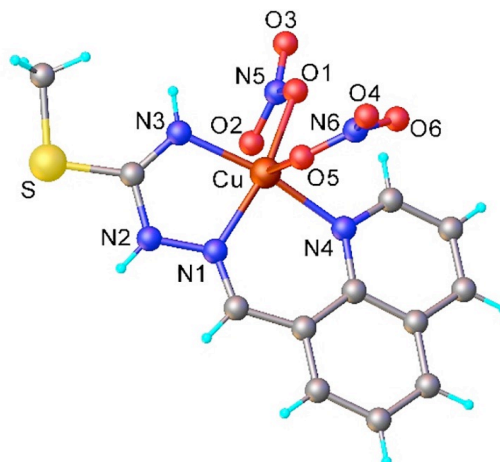


Fig. 1.23. Structura complexului $[\text{Cu}(\text{HL}^{53})(\text{NO}_3)_2]$

Recent, prin reacția dintre soluția apoasă de $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ cu S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice H_2L^{17} în DMF/MeOH 1:1 s-au obținut cristale rombice portocalii-închise de $[\text{PdCl}(\text{HL}^{17})]$. Ionul de paladiu care este un tiofil puternic atrage perechea de electroni de la atomul de sulf și impune coordinarea ligandului prin setul de atomi O, N, S. Poliedrul de coordinare al ionului de paladiu plan-pătrat este completat de ionul de clor (Figura 1.24) [125]. Lungimea și ramificarea lanțului alchil la atomul de sulf nu a afectat modul de coordinare a ligandului la ionul de paladiu(II), în toate cazurile fiind antrenat atomul de sulf (Figura 1.24) [126].

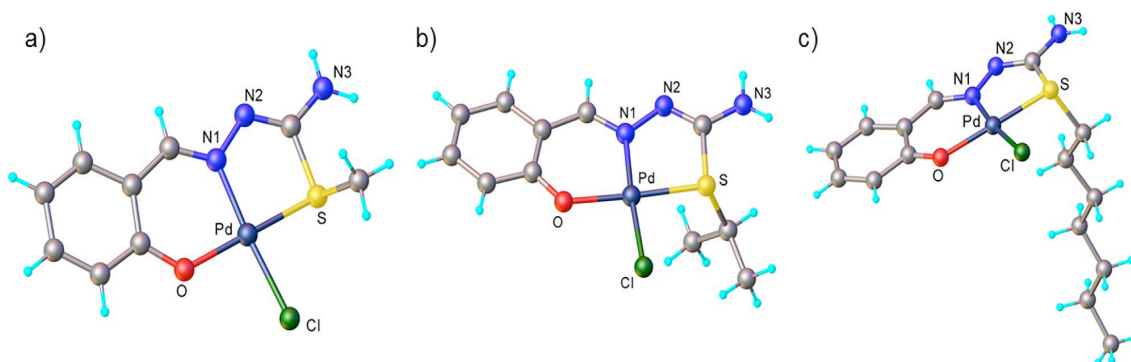


Fig. 1.24. Structura complecșilor: a) $[\text{PdCl}(\text{HL}^{17})]$, b) $[\text{PdCl}(\text{HL}^{20})]$, c) $[\text{PdCl}(\text{HL}^{22})]$

Interesant este faptul, că atomul de sulf nu participă la coordinare cu paladiu(II), dacă la sinteză este folosită sarea $\text{K}_2[\text{Pd}(\text{NO}_2)_4]$. Într-adevăr, $\text{K}_2[\text{Pd}(\text{NO}_2)_4]$ și S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice H_2L^{17} reacționează în apă-metanol în prezență de HCl 0.1 M cu formarea unui produs brun. Analiza cu raze X a demonstrat formarea unui

complex al paladiului(II) cu un nou ligand rezultat din nitrozarea grupei terminale NH₂ (Figura 1. 25) [125].

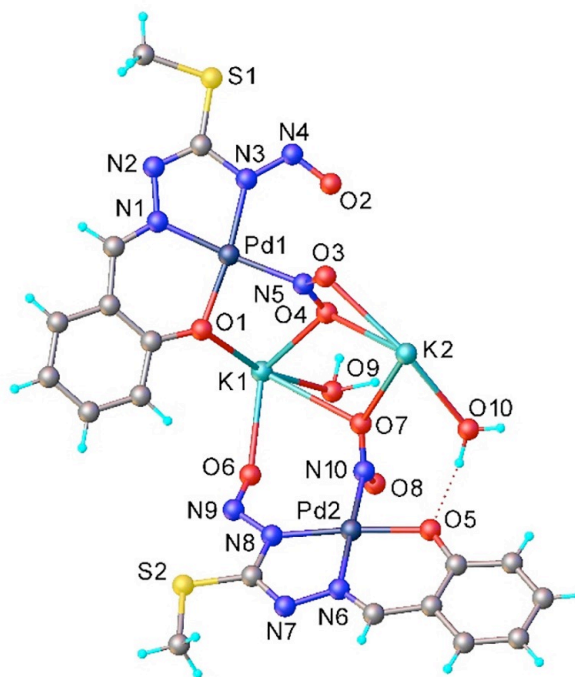


Fig. 1.25. Fragment al structurii cristaline a complexului paladiului(II) cu un produs de nitrozare al H₂L¹⁷

1.4. Concluzii la capitolul 1

Studierea surselor bibliografice consacrate tiosemicarbazonelor aldehidei salicilice și derivaților ei confirmă interesul cercetătorilor referitor la sinteza și proprietățile compușilor coordinativi cu metalele de tranziție.

Tiosemicarbazona aldehidei salicilice coordinează cu principalele metale de tranziție, în general, ca ligand tridentat prin atomii donori O, N, S, ca un ligand bidentat prin intermediul atomilor N și S cu formarea unui ciclu din cinci membri sau cicluri de chelat din patru membri, precum și în cazuri rare legături N, S între atomii de metal sau ca un ligand monodentat prin atomul de sulf. În toate exemplele cunoscute, coordinarea tiosemicarbazonei aldehidei salicilice are loc cu implicarea atomului de sulf indiferent de denticitatea ligandului și ciclul format la coordinare. Singura excepție este complexul de molibden(VI) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice, în care coordinarea tridentată are loc prin intermediul atomilor donori O, N, N. Tioalchilarea derivaților de tiosemicarbazidă modifică chimia de coordinare a izotiosemicarbazonei sintetizate prin reacțiile de condensare ale izotiosemicarbazidelor cu aldehide sau cetone potrivite. Coordinarea izotiosemicarbazonelor aldehidei salicilice și altor aldehide aromatice sau cetone potențial tridentate la metale 3d are loc prin atomii terminali,

respectiv, atomul hidrazinic N^1 și izotioamidă/izotioimidă N^3 , în timp ce cel de-al treilea atom donor este furnizat de aldehida sau cetona, care a fost utilizată pentru condensare.

Cu toate că o bună parte din tiosemicarbazonele cunoscute posedă o gamă largă de proprietăți biologice relevante (antibacteriene, antivirale, antitumorale etc.), coordonarea lor la metale de tranziție amplifică aceste particularități. Mai eficientă în acest aspect este coordonarea în sfera ionului de cupru(II).

Din cauza solubilității reduse în apă este limitată aplicarea tiosemicarbazonelor și a complexilor de cupru(II) ale acestora ca agenți anticancerigeni. De aceea complexii metalici ai tiosemicarbazonelor cu solubilitate apoasă îmbunătățită sunt foarte doriți și așteptați. Publicarea studiilor despre tiosemicarbazonele aldehidei salicilice cuplate cu L- sau D-prolină au evidențiat formarea compușilor cu solubilitate mare în apă. Deși acești noi derivați TSC au exercitat numai efecte citotoxice moderate în celule de carcinom ovarian CH1, coordonarea lor cu cupru(II) a dus la creșterea semnificativă a citotoxicității.

Astfel, în urma investigării surselor bibliografice s-a cristalizat scopul acestei lucrări, care vizează acumularea informației despre procesele de formare, stabilizare și izolare a compușilor coordinativi cu tiosemicarbazonele derivaților aldehidei salicilice solubili în apă, despre structura și proprietățile lor, despre posibilitățile de valorificare a proprietăților acestor produși.

2. METODE DE SINTEZĂ ȘI CERCETARE

2.1. Reactivii utilizați

În lucrare au fost utilizați reactivi anorganici și reactivi de natură organică de calitate „puriss” (97 – 99.99%): tiosemicarbazide, aldehide și solvenți organici, procurați de la companiile „Sigma-Aldrich”, „Acros Organics”, „Alfa Aesar”.

2.2. Metode de sinteză a agenților de coordinare

Sinteza compușilor organici, utilizați în calitate de liganzi, a fost efectuată conform procedurilor descrise în literatură.

Sarea de sodiu a aldehidei 5-sulfosalicilice a fost obținută conform metodelor descrise în [127, 128].

Tiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice sub formă de sare de sodiu ($\text{NaH}_2\text{L} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$) a fost preparată prin reacția de condensare a tiosemicarbazidei cu sarea de sodiu a aldehidei 5-sulfosalicilice. Amestecul ce conținea 0.91 g (10 mmol) de tiosemicarbazidă și 2.24 g (10 mmol) de sare de sodiu a aldehidei 5-sulfosalicilice a fost refluxat timp de o oră. În timpul reacției, amestecul reactant și-a modificat culoarea de la galben la incolor. După răcirea amestecului până la 4 °C precipitatul alb a fost separat prin filtrare, spălat cu metanol rece și uscat în vid.

Randament: 2.9 g, 97.5%.

Fără punct de topire, descompunere fără topire, debut la 225 °C.

Calculat pentru $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ (Mr = 324.31), %: C, 29.63; H, 3.42; N, 12.96; S, 19.77. Găsit, %: C, 29.79; H, 3.56; N, 12.99; S, 20.01.

^1H RMN (500.10 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.37(s, 1H, NNHCS), 10.04 (s, 1H, OH), 8.37 (s, 1H, CH=N), 8.10 (s, 1H, NH₂), 7.95 (s, 1H, H_{Ar}), 7.74 (s, 1H, NH₂), 7.47 (m, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.81 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H_{Ar}) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125.76 MHz, DMSO-d₆): δ = 178.1, 156.9, 141.2, 140.4, 129.3, 124.8, 119.2, 115.6 ppm.

IR: ν = 1621, 1525, 1175, 1112, 1038, 833, 660, 595 cm^{-1} .

ESI-MS (negativ): m/z 274 [$\text{H}_2\text{L}^{\text{H}}$]⁻.

UV-Vis (DMSO), λ_{max} , nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 344 (46000), 317 (31600), 304 sh.

4-Metiltiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice sub formă de sare de sodiu ($\text{NaH}_2\text{L}^2 \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$) a fost obținută prin reacția de condensare a 4-metiltiosemicarbazidei cu sarea de sodiu a aldehidei 5-sulfosalicilice. Amestecul format din 1.05 g (10.0 mmol) de 4-metiltiosemicarbazidă și 2.24 g (10 mmol) de sare de sodiu a aldehidei 5-sulfosalicilice, dizolvat în 30 mL de metanol, a fost refluxat timp de o oră. În timpul reacției, culoarea amestecului s-a modificat de la galben la incolor. După răcire până la 4 °C, precipitatul alb cristalin a fost filtrat, spălat cu metanol rece și uscat în vid.

Randament: 3.1 g, 95.8%.

Fără punct de topire, descompunere fără topire, debut la 280 °C.

Calculat pentru $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}_2 \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ ($M_r = 333.83$), %: C, 32.38; H, 3.77; N, 12.59; S, 19.21. Găsit, %: C, 32.46; H, 3.50; N, 12.52; S, 19.43.

^1H RMN (500.10 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.38$ (s, 1H, NNHCS), 10.02 (s, 1H, OH), 8.39 (s, 1H, CH=N), 8.32 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, NHMe), 8.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 (m, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.02 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125.76 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 178.1$, 156.8, 140.9, 140.7, 129.3, 124.7, 119.5, 115.6, 31.4 ppm.

IR: $\nu = 1618$, 1568, 1195, 1113, 1072, 842, 823, 660, 605 cm^{-1} .

ESI-MS (negativ): m/z 288 [$\text{H}_2\text{L}^{\text{Me}}$] $^-$.

UV-Vis (DMSO), λ_{max} , nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 344 (23380), 330sh, 312 (20250), 302sh.

4-Etiltiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice sub formă de sare de sodiu ($\text{NaH}_2\text{L}^3 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$) a fost obținută prin reacția de condensare a 4-etiltiosemicarbazidei cu sarea de sodiu a aldehidei 5-sulfosalicilice. Amestecul format din 1.19 g (10.0 mmol) de 4-etiltiosemicarbazidă și 2.24 g (10 mmol) de sare de sodiu a aldehidei 5-sulfosalicilice, dizolvat în 30 mL de metanol, a fost refluxat timp de o oră. În timpul reacției, amestecul și-a modificat culoarea de la galben la incolor. După răcire până la 4 °C, precipitatul alb cristalin a fost filtrat, spălat cu metanol rece și uscat în vid.

Randament: 3.25 g, 96.0%.

Fără punct de topire, descompunere fără topire, debut la 260 °C.

Calculat pentru $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}_2 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ ($M_r = 338.85$), %: C, 35.44; H, 4.02; N, 12.40; S, 18.93. Găsit, %: C, 35.27; H, 3.75; N, 12.65; S, 19.08.

^1H RMN (500.10 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.33$ (s, 1H, NNHCS), 10.05 (s, 1H, OH), 8.40 (s, 1H, CH=N), 8.35 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, NHCH_2), 7.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.47 (m, $J = 8.4$,

2.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.68–3.52 (m, 2H, NHCH₂), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃, 3H).

¹³C{¹H} RMN (125.76 MHz, DMSO-d₆): δ = 178.1, 157.0, 140.7, 140.5, 129.3, 124.8, 119.7, 115.3, 38.8, 15.1 ppm.

IR: ν = 1535, 1175, 1039, 942, 837, 734, 666, 607 cm⁻¹.

ESI-MS (negativ): m/z 302 [H₂L^{Et}]⁻.

UV-Vis (DMSO), λ_{max}, nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 343 (55700), 313 (38400), 302 sh.

4-Feniltiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice sub formă de sare de sodiu (NaH₂L⁴·1.5H₂O) a fost obținută prin reacția de condensare a 4-feniltiosemicarbazidei cu sarea de sodiu a aldehidei 5-sulfosalicilice. Amestecul format din 1.67 g (10.0 mmol) de 4-feniltiosemicarbazidă și 2.24 g (10 mmol) de sare de sodiu a aldehidei 5-sulfosalicilice, dizolvat în 30 mL de metanol, a fost refluxat timp de o oră. În timpul reacției, amestecul s-a modificat de la galben la incolor. După răcire până la 4 °C, precipitatul alb cristalin a fost filtrat, spălat cu metanol rece și uscat în vid.

Randament: 3.8 g, 95.0%.

Fără punct de topire, descompunere fără topire, debut la 211 °C.

Calculat pentru C₁₄H₁₂N₃NaO₄S₂·1.5H₂O (Mr = 400.41), %: C, 41.93; H, 3.63; N, 10.46; S, 16.44. Găsit, %: C, 41.93; H, 3.63; N, 10.46; S, 16.44.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.72 (s, 1H, NNHCS), 10.08 (s, 1H, OH), 8.49 (s, 1H, CH=N), 8.07 (s, 1H, NHPH), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 (m, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42–7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}) 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C{¹H} RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 176.3, 157.1, 141.4, 140.5, 139.7 129.5, 128.5, 126.0, 125.6, 125.2 119.3, 115.6 ppm.

IR: ν = 1609, 1542, 1192, 1106, 1031, 782, 696, 656 cm⁻¹.

ESI-MS (negativ): m/z 350 [H₂L^{Ph}]⁻.

UV-Vis (DMSO), λ_{max}, nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 346 (75400), 315 (56700), 304sh.

Sinteza clorurii aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice a fost efectuată conform [129].

Clorura tiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice ((H₂L⁵)Cl·1.4H₂O), a fost obținută în urma reacției de combinare echimolare. La 0.91 g (10 mmol) de tiosemicarbazidă, dizolvată în 20 ml amestec H₂O/MeOH (1:3), au fost adăugate 2.29 g (10 mmol) de clorura aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice, dizolvate în 20 ml MeOH.

Amestecul obținut a fost agitat la temperatura de 65 °C timp de 20 min., apoi filtrat și lasat la evaporare lentă, la temperatura camerei. După două zile a fost obținut un produs cristalin de culoare galbenă-pală sub formă de plachete, care au fost separate prin filtrare, spălate cu o cantitate minimă de metanol și uscate în aer.

Randament: 2.6 g, 85.0%.

Fără punct de topire, descompunere fără topire, debut la 225 °C.

Calculat pentru $C_{12}H_{19}N_4OSCl \cdot 1.4H_2O$ (Mr = 328.05), %: C, 43.94; H, 6.70; N, 17.08; S, 9.77. Găsit, %: C, 44.26; H, 6.55; N, 16.88; S, 9.98.

1H RMN (500 MHz, $(CD_3)_2SO$, 25 °C): δ 11.51 (s, 1H, $N^{2'}H$), 10.67 (s, 1H, C^2-OH), 8.36 (s, 1H, $C^{11}H$), 8.30 (s, 1H, $N^{3'}-H$), 8.10 (s, 1H, C^6H), 7.81 (s, 1H, $N^{3'}-H$), 7.35 (dd, 1H $J = (8.4 \text{ Hz}, 2.2 \text{ Hz})$, C^4-H), 7.05 (d, 1H $J = (8.4 \text{ Hz})$, C^3H), 4.41 (s, 2H, C^7H_2), 3.01 (m, 9H, $3 \times C^{8-10}H_3$).

$^{13}C\{^1H\}$ RMN (126 MHz, $(CD_3)_2SO$, 25 °C): $\delta = 177.81 (C^{12})$, 157.91 (C^2), 138.22 (C^{11}), 134.97(C^4), 130.91 (C^6), 120.78 (C^1), 118.98 (C^5), 116.52 (C^3), 67.79 (C^7), 51.56 (C^{8-10}).

IR: $\nu = 3365, 3322, 3240, 3153, 2323, 1888, 1593, 1521, 1445, 1363, 1249, 1168, 1087, 968, 870, 844, 822, 751 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS în MeOH/ $CH_3CN + 0.1\% H_2O$ (pozitiv): m/z 208 [$H_2L^1-NMe_3$] $^+$, 267 [H_2L^1] $^+$.

Clorura 4-metiltiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice ($(H_2L^6)Cl \cdot H_2O$) a fost obținută după procedeul descris mai sus, în urma reacției de condensare. La 1.05 g (10 mmol) de 4-metiltiosemicarbazidă, dizolvată în 20 ml amestec $H_2O/MeOH$ (1:3), au fost adăugate 2.29 g (10 mmol) de clorura aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice, dizolvate în 20 ml MeOH. Amestecul obținut a fost agitat la temperatura de 65 °C timp de 20 min., apoi filtrat și lasat la evaporare lentă, la temperatura camerei. După două zile a fost obținut un produs cristalin de culoare galbenă-pală, care a fost separat prin filtrare, spălat cu o cantitate minimă de metanol și uscat în aer.

Randament: 2.5 g, 70.0%.

Calculat pentru $C_{13}H_{21}N_4OSCl \cdot H_2O$ (Mr = 334.87), %: C, 47.02; H, 6.87; N, 16.71; S, 9.81. Găsit, %: C, 46.63; H, 6.92; N, 16.73; S, 9.58.

1H RMN (500 MHz, $(CD_3)_2SO$, 25 °C): $\delta = 11.55$ (s, 1H, $N^{2'}-H$), 10.61 (s, 1H, C^2-OH), 8.44 (s, 1H, $N^{3'}-H$), 8.35 (s, 1H, $C^{11}-H$), 8.20 (s, 1H, C^6-H), 7.35 (dd, 1H $J = (8.4 \text{ Hz})$, C^4-H), 7.05 (d, 1H $J = (8.3 \text{ Hz})$, C^3-H), 4.44 (s, 2H, C^7H_2), 3.05-3.00 (m, 12H, $3 \times C^{8-10}H_3$ și $C^{13}H_3$).

$^{13}C\{^1H\}$ RMN (126 MHz, $(CD_3)_2SO$, 25 °C): $\delta = 177.64 (C^{12})$, 157.76 (C^2), 137.89 (C^{11}), 134.78 (C^4), 131.40 (C^6), 120.85 (C^1), 119.4 (C^5), 116.46 (C^3), 67.65 (C^7), 51.55 (C^{8-10}), 30.87 (C^{13}).

IR: $\nu = 3285, 3139, 2998, 1613, 1532, 1243, 1162, 1083, 1040, 975, 879, 828, 762, 640$ cm^{-1} .

ESI-MS în MeOH/CH₃CN + 0.1% H₂O (pozitiv): m/z 222 [H₂L²-NMe₃]⁺, 281 [H₂L²]⁺.

Clorura 4-etiltiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice ((H₂L⁷)Cl·0.6H₂O), a fost obținută după procedeul descris mai sus, în urma reacției de condensare. La 1.19 g (10 mmol) de 4-etiltiosemicarbazidă, dizolvată în 20 mL amestec H₂O/MeOH (1:3), au fost adăugate 2.29 g (10 mmol) de clorura aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice, dizolvate în 20 mL MeOH. Amestecul obținut a fost agitat la temperatura de 65 °C timp de 20 min., apoi filtrat și lasat la evaporare lentă, la temperatura camerei. După două zile a fost obținut un produs cristalin de culoare galbenă-pală, care a fost separat prin filtrare, spălat cu o cantitate minimă de metanol și uscat în aer.

Randament: 2.7 g, 77.0%.

Calculat pentru C₁₄H₂₃ClN₄OS·0.6H₂O (Mr = 340.93), %: C, 49.28; H, 7.15; N, 16.43; S, 9.38. Găsit, %: C, 48.93; H, 6.84; N, 16.64; S, 10.00.

¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂SO, 25 °C): δ 11.49 (s, 1H, N¹-H), 10.66 (s, 1H, OH), 8.47 (s, 1H, N³-H), 8.35 (s, 1H, C¹¹-H), 8.22 (s, 1H, C⁶-H), 7.35 (dd, 1H (8.4 Hz, 2.1 Hz), C⁴-H), 7.09-7.03 (m, 1H, C³-H), 4.47 (s, 2H, C⁷H₂), 3.62 (q (dd), 2H (J = 13.3 Hz, 6.9 Hz), C¹³H₂), 3.03 (s, 9H, 3×C⁸⁻¹⁰H₃), 1.16 (t, 3H (J = 7.1 Hz), C¹⁴H₃).

¹³C{¹H} RMN (126 MHz, (CD₃)₂SO, 25 °C): δ 176.60 (C¹²), 157.81 (C²), 138.07 (C¹¹), 134.77 (C⁴), 131.40 (C⁶), 120.79 (C¹), 119.05 (C⁵), 116.47 (C³), 67.43 (C⁷), 51.54 (C⁸⁻¹⁰), 38.26 (C¹³), 14.61 (C¹⁴).

IR: $\nu = 3355, 3197, 2977, 2697, 2322, 1612, 1531, 1486, 1271, 1222, 1079, 972, 922, 878, 843, 804, 752$ cm^{-1} .

ESI-MS în MeOH/CH₃CN + 0.1% H₂O (pozitiv): m/z 236 [H₂L³-NMe₃]⁺, 295 [H₂L³]⁺.

Clorura 4-feniltiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice ((H₂L⁸)Cl·H₂O), a fost obținută după procedeul descris mai sus, în urma reacției de condensare. La 1.67 g (10 mmol) de 4-feniltiosemicarbazidă, dizolvată în 20 mL amestec H₂O/MeOH (1:3), au fost adăugate 2.29 g (10 mmol) de clorura aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice, dizolvate în 20 mL MeOH. Amestecul obținut a fost agitat la temperatura de 65 °C timp de 20 min., apoi filtrat și lasat la evaporare lentă, la temperatura camerei. După două zile a fost obținut un produs cristalin de culoare galbenă-pală, care a fost separat prin filtrare, spălat cu o cantitate minimă de metanol și uscat în aer.

Randament: 3.1 g, 78.0%.

Calculat pentru $C_{18}H_{23}ClN_4OS \cdot H_2O$ ($M_r = 396.94$), %: C, 54.47; H, 6.35; N, 14.11; S, 8.08. Găsit: C, %. 54.55; H, 6.04; N, 13.94; S, 8.03.

1H RMN (500 MHz, $(CD_3)_2SO$, 25 °C): δ 11.94 (s, 1H, $N^{2'}$ -H), 10.81 (s, 1H, C^2 -OH), 9.94 (s, 1H, $N^{3'}$ -H), 8.49 (s, 1H, C^{11} -H), 8.20 (s, 1H, C^6 -H), 7.64 (m, 2H, C^{14} -H și C^{18} -H), 7.43-7.33 (m, 3H, C^4 -H, C^{15} -H și C^{17} -H), 7.20 (t, 1H ($J = 7.3$ Hz), C^{16} -H), 7.11 (t, 1H ($J = 7.2$ Hz), C^3 -H), 4.45 (s, 2H, C^7H_2), 3.03 (s, 9H, $3 \times C^{8-10}H_3$).

$^{13}C\{^1H\}$ RMN (126 MHz, $(CD_3)_2SO$, 25 °C): δ 175.73 (C^{12}), 158.15 (C^2), 139.19 (C^{11}), 138.94 (C^{13}), 135.23 (C^4), 131.27 (C^6), 128.11 (C^{15} și C^{17}), 125.37 (C^{16}), 125.21 (C^{14} și C^{18}), 120.53 (C^1), 119.05 (C^5), 116.47 (C^3), 67.63 (C^7), 51.54 (C^{8-10}).

IR: $\nu = 3552, 3455, 3277, 2950, 2855, 2715, 1613, 1531, 1500, 1441, 1268, 1203, 1070, 971, 872, 833, 746, 699, 645, 583$ cm^{-1} .

ESI-MS in MeOH/ $CH_3CN + 0.1\%$ H_2O (pozitiv): m/z 284 $[H_2L^4-NMe_3]^+$, 343 $[H_2L^4]^+$.

2.3. Metode de sinteză a compușilor coordinativi

$[Cu(HL^1)(DMSO)_2]$ (1)

La o soluție fierbinte care conține 0.32 g, (1.0 mmol) de $NaH_2L^1 \cdot 1.5H_2O$ în 10 mL DMSO a fost adăugată cu picătura o soluție de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.25 g, 1.0 mmol) în DMSO (5 mL). Amestecul reactant a fost agitat la 100 °C timp de 30 de minute și a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei. După 3 zile un produs verde cristalin a fost separat prin filtrare, spălat cu DMSO (2 mL) și uscat în vid.

Randament: 0.40 g, 81.0%.

Calculat pentru $C_{12}H_{19}CuN_3O_6S_4$ ($M_r = 493.10$), %: C, 29.23; H, 3.88; N, 8.52; S, 26.01. Găsit, %: C, 28.88; H, 3.79; N, 8.17; S, 26.34.

IR: $\nu = 1603, 1524, 1457, 1394, 1330, 1214, 1163, 1104, 1017, 947, 826$ cm^{-1} .

ESI-MS (pozitiv): m/z 437 $[CuNa(HL^1)(DMSO)]^+$, 415 $[Cu(H_2L^1)(DMSO)]^+$.

UV-Vis (DMSO), λ_{max} , nm (ϵ , $M^{-1}cm^{-1}$): 604 (400), 568 (380), 383sh, 331sh, 315 (80700).

$[Cu_2(HL^1)_2(H_2O)_3]$ (1')

Monocristale adecvate pentru analiza cu raze X au fost obținute după cum urmează: un amestec de $NaH_2L^1 \cdot 1.5H_2O$ (3.2 mg) și $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (2.5 mg) a fost dizolvat în 1 mL de apă pe

o sticlă de ceas. După o zi din soluția verde au fost separate cristale aciforme pentru analiza cu raze X, cu componența $[\text{Cu}_2(\text{HL}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_3]$.

$[\text{Cu}(\text{HL}^2)(\text{DMSO})_2]$ (2)

La o soluție fierbinte care conține 0.33 g, (1.0 mmol) de $\text{NaH}_2\text{L}^2 \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ în 10 mL DMSO a fost adăugată cu picătura o soluție de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.25 g, 1.0 mmol) în DMSO (5 mL). Amestecul reactant a fost agitat la 100 °C timp de 30 de minute și a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei. După 5 zile un produs verde cristalin a fost separat prin filtrare, spălat cu DMSO (2 mL) și uscat în vid.

Randament: 0.40 g, 81.0%.

Calculat pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{CuN}_3\text{O}_6\text{S}_4$, ($M_r = 507.13$) %, : C, 30.79; H, 4.17; N, 8.29; S, 25.29. Găsit, %: C, 30.63; H, 4.21; N, 8.24; S, 25.16.

IR: $\nu = 1604, 1213, 1156, 1015, 948, 820, 708, 663 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS (pozitiv): m/z 451 $[\text{CuNa}(\text{HL}^2)(\text{DMSO})]^+$, 429 $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^2)(\text{DMSO})]^+$.

UV-Vis (DMSO), λ_{max} , nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 598 (460), 568 (460), 383sh, 331sh, 320 (13700).

Monocristale pentru cristalografia cu raze X au fost obținute nemijlocit din sinteză.

$[\text{Cu}(\text{HL}^3)(\text{H}_2\text{O})]_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (3)

La o soluție fierbinte care conține 0.34 g, (1.0 mmol) de $\text{NaH}_2\text{L}^3 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ în 50 mL apă a fost adăugată cu picătura o soluție de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.25 g, 1.0 mmol) în 20 mL de apă. Amestecul reactant a fost agitat la 80 °C timp de 30 de minute. După răcire soluția a fost lăsată la temperatura camerei timp de 3 ore. Produsul verde cristalin a fost separat prin filtrare, spălat cu apă (5 ml) și uscat în vid.

Randament: 0.35 g, 87.0%.

Calculat pentru $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{CuN}_3\text{O}_6\text{S}_2$ ($M_r = 400.92$), %: C, 29.96; H, 3.77; N, 10.48; S, 16.00. Găsit, %: C, 29.81; H, 3.64; N, 10.33; S, 16.22.

IR: $\nu = 1604, 1535, 1468, 1326, 1192, 1145, 1022, 826 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS (pozitiv): m/z 387 $[\text{CuNa}(\text{HL}^3)]^+$, 365 $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^3)]^+$.

UV-Vis (H_2O), λ_{max} , nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 601 (590), 569 (560), 375 (19000), 320sh, 312sh, 265 (33700), 250sh, 210 (36800).

[Cu(HL⁴)(H₂O)]·0.65H₂O (4)

La o soluție fierbinte care conține 0.40 g, (1.0 mmol) de NaH₂L⁴·0.75H₂O în 50 mL apă a fost adăugată cu picătura o soluție de CuSO₄·5H₂O (0.25 g, 1.0 mmol) în 20 mL de apă. Amestecul reactant a fost agitat la 80 °C timp de 30 de minute. După răcire soluția a fost lăsată la temperatura camerei timp de 3 ore. Produsul verde cristalin a fost separat prin filtrare, spălat cu apă (5 mL) și uscat în vid.

Randament: 0.38 g, 86.0%.

Calculat pentru C₁₄H₁₁CuN₃O₄S₂·1.65H₂O (Mr = 442.66) %: C, 37.99; H, 3.26; N, 9.49; S, 14.49. Găsit, %: C, 37.68; H, 2.99; N, 9.40; S, 14.45.

IR: $\nu = 1602, 1111, 1026, 832 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS (pozitiv): m/z 457 [CuNa₂(L⁴)]⁺.

UV-Vis (H₂O), λ_{max} , nm (ϵ , M⁻¹cm⁻¹): 604 (620), 567 (605), 382 (44300), 325 (53300), 268 (53100), 237(83400).

[Cu(HL⁵)Cl]Cl·2.5H₂O (5)

A fost amestecat 0.33 g (1 mmol) de ligand (H₂L⁵)Cl·1.4H₂O și 0.17 g (1 mmol) de clorură de cupru(II) CuCl₂·2H₂O. La amestecul solid a fost adăugat 10 mL de apă, suspensia a fost agitată la temperatura de 50 °C până la dizolvarea completă a componentelor. La soluția obținută a fost adăugat 30 mL alcool etilic, iar soluția rezultată a fost lăsată pentru evaporare lentă la temperatura camerei. După o săptămână a fost obținut un produs cristalin de culoare verde-închis. Cristalele au fost spălate cu alcool etilic și uscate în aer.

Randament: 0.32 g, 71.9%.

Calculat pentru C₁₂H₁₈Cl₂CuN₄OS·2.5H₂O (Mr = 445.85) %: C, 32.33; H, 5.20; N, 12.56; S, 7.20. Găsit, %: C, 32.46; H, 4.94; N, 12.28; S, 7.20.

IR: $\nu = 3277, 3071, 2815, 2691, 2323, 2083, 1625, 1534, 1474, 1351, 1178, 967, 875, 825, 727, 677 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS în MeOH/CH₃CN + 0.1% H₂O (pozitiv): m/z 268 [Cu(L¹-NMe₃)]⁺, 328 [Cu(L¹)]⁺.

[Cu(HL⁶)Cl]Cl·2.5H₂O (6)

Sinteza compusului a fost realizată prin amestecarea a 0.26 g (0.76 mmol) de clorură a 4-metiltiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice (H₂L⁶)Cl, dizolvate în 10 mL apă, cu 0.13 g (0.76 mmol) de CuCl₂·2H₂O dizolvate în 10 mL alcool etilic. După o zi cristalele de culoare verde aciforme au fost filtrate, spălate cu alcool etilic și uscate în aer.

Randament: 0.23 g, 65.7%.

Calculat pentru $C_{13}H_{20}Cl_2CuN_4OS \cdot 2.5H_2O$ ($M_r = 459.88$) %: C, 33.95; H, 5.48; N, 12.18; S, 6.97. Găsit, %: C, 33.96; H, 5.30; N, 11.78; S, 6.86.

IR: $\nu = 3335, 3235, 3020, 2978, 2885, 2796, 1607, 1528, 1476, 1349, 1175, 1032, 921, 876, 826, 760, 710, 617 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS în MeOH/CH₃CN + 0.1% H₂O (pozitiv): m/z 283 [Cu(L⁶-NMe₃)]⁺, 342 [Cu(L⁶)]⁺.

[Cu(HL⁷)Cl]Cl·2.5H₂O (7)

La soluția fierbinte ce conține 0.26 g (0.76 mmol) de ligand (H₂L⁷)Cl în 10 mL apă a fost adăugat 0.13 g (0.76 mmol) de CuCl₂·2H₂O dizolvate în 20 ml alcool etilic. Soluția a fost agitată la temperatura de 50 °C, apoi a fost lăsată pentru evaporare lentă la temperatura camerei. După două zile a fost obținut un produs cristalin de culoare verde-închis. Cristalele au fost spălate cu alcool etilic și uscate la aer.

Randament: 0.24 g, 66.7%.

Calculat pentru $C_{14}H_{22}Cl_2CuN_4OS \cdot 2.5H_2O$ ($M_r = 473.91$) %: C, 35.95; H, 5.74; N, 11.82; S, 6.77. Găsit, %: C, 35.67; H, 5.41; N, 11.60; S, 6.97.

IR: $\nu = 3352, 3215, 3024, 2978, 2850, 2322, 1586, 1530, 1476, 1352, 1174, 1048, 921, 878, 829, 621 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS în MeOH/CH₃CN + 0.1% H₂O (pozitiv): m/z 297 [Cu(L⁷-NMe₃)]⁺, 356 [Cu(L⁷)]⁺.

[Cu(HL⁸)Cl]Cl·5H₂O (8)

Sinteza compusului a fost realizată în mod analog cu cel descris anterior pentru 7 prin amestecarea soluției fierbinți ce conține 0.30 g (0.76 mmol) de ligand (H₂L⁸)Cl în 10 mL apă cu 0.13 g (0.76 mmol) de CuCl₂·2H₂O dizolvate în 20 mL alcool etilic. Soluția a fost agitată la temperatura de 50 °C, apoi a fost lăsată pentru evaporare lentă la temperatura camerei. După două zile a fost obținut un produs cristalin de culoare verde-închis. Cristalele au fost spălate cu alcool etilic și uscate la aer.

Randament: 0.31 g, 71.9%.

Calculat pentru $C_{18}H_{22}Cl_2CuN_4OS \cdot 5H_2O$ ($M_r = 566.99$) %: C, 38.13; H, 5.69; N, 9.88; S, 5.66. Găsit, %: C, 38.17; H, 5.48; N, 9.70; S, 5.81.

IR: $\nu = 3437, 3364, 3119, 2955, 2849, 2798, 2323, 2116, 1584, 1542, 1479, 1443, 1325, 1257, 1176, 970, 923, 874, 827, 756, 640 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS în MeOH/CH₃CN + 0.1% H₂O (pozitiv): m/z 345 [Cu(L⁸-NMe₃)]⁺, 404 [Cu(L⁸)]⁺.

[Cu(HL⁵)(Cl)(NO₃)]·2H₂O (9)

La amestecul, ce conține 0.33 g (1 mmol) de ligand (H₂L⁵)Cl·1.4H₂O și 0.24 g (1 mmol) de nitrat de cupru(II) Cu(NO₃)₂·3H₂O, a fost adăugat 10 mL apă. Suspensia a fost agitată la temperatura de 50 °C până la dizolvarea completă a componentelor. La soluția obținută a fost adăugat 30 mL alcool etilic, iar soluția rezultată a fost lăsată pentru evaporare lentă la temperatura camerei. După o săptămână a fost obținut un produs cristalin de culoare verde-închis. Cristalele au fost spălate cu alcool etilic și uscate la aer.

Randament: 0.14 g, 30.4%.

Calculat pentru C₁₂H₂₂Cl₁Cu₁N₅O₆S₁ (Mr = 463.40) %: C, 31.10; H, 4.79; N, 15.11; S, 6.91. Găsit, %: C, 31.19; H, 4.73; N, 15.17; S, 6.86.

[Cu(H₂L⁵)Cl]SO₄·0.75 H₂O (10)

La amestecul, ce conține 0.33 g (1 mmol) de ligand (H₂L⁵)Cl·1.4H₂O și 0.25 g (1 mmol) de sulfat de cupru(II) CuSO₄·5H₂O, a fost adăugat 10 mL apă. Suspensia a fost agitată la temperatura de 50 °C până la dizolvarea completă a componentelor. La soluția obținută a fost adăugat 30 mL alcool etilic, iar soluția rezultată a fost lăsată pentru evaporare lentă la temperatura camerei. După o săptămână a fost obținut un produs cristalin de culoare verde-închis. Cristalele au fost spălate cu alcool etilic și uscate la aer.

Randament: 0.17 g, 35.8%.

Calculat pentru C₂₄H₃₉Cl₂Cu₂N₈O_{11.50}S₄ (Mr = 949.85) %: C, 30.45; H, 4.14; N, 11.80; S, 13.48. Găsit, %: C, 30.56; H, 4.18; N, 11.87; S, 13.42.

[Cu(HL⁵)Cl]ClO₄·1.75 H₂O (11)

La amestecul, ce conține 0.33 g (1 mmol) de ligand (H₂L⁵)Cl·1.4H₂O și 0.37 g (1 mmol) de perchlorat de cupru(II) Cu(ClO₄)₂·6H₂O, a fost adăugat 10 mL apă. Suspensia a fost agitată la temperatura de 50 °C până la dizolvarea completă a componentelor. La soluția obținută a fost adăugat 30 mL alcool etilic, iar soluția rezultată a fost lăsată pentru evaporare lentă la

temperatura camerei. După o săptămână a fost obținut un produs cristalin de culoare verde-închis. Cristalele au fost spălate cu alcool etilic și uscate la aer.

Randament: 0.16 g, 32.2%.

Calculat pentru $C_{24}H_{43}Cl_4Cu_2N_8O_{13.5}S_2$ (Mr = 992.66) %: C, 29.04; H, 4.37; N, 11.29; S, 6.45. Găsit, %: C, 29.11; H, 4.31; N, 11.24; S, 6.49.

2.4. Metode de analiză și cercetare

Determinări spectrofotometrice

Studiile spectrofotometrice UV-Vis au fost efectuate folosind spectrofotometru Agilent CARY 300 în domeniul de 200-800 nm cu cuve de 1 cm.

Pentru asigurarea concentrației constante a ionilor de hidrogen la studiul proceselor de formare a compușilor coordinativi în soluție a fost utilizată o soluție tampon $CH_3COOH+CH_3COONa$ [130]. Valoarea pH-ului a fost măsurată/verificată cu un pH-metru I-160 cu o precizie de ± 0.005 .

Soluția sării de cupru a fost preparată prin dizolvarea probelor cântărite de nitrat de cupru(II) în apă distilată. Concentrația exactă a cuprului a fost determinată prin metoda iodometrică cu o soluție standardizată de tiosulfat de sodiu [131].

Formarea compușilor coordinativi cu cupru(II) a fost studiată prin metoda raportului molar și metoda variației continue la valoare constantă a pH-ului, în prezență de KCl 0.1 M. În cazul metodei raportului molar concentrația ligandului sau a ionului metalic a fost constantă, în timp ce concentrația celeilalte componente a fost variată. Raportul metal-ligand a fost diferit pentru metoda lui Job [132], iar suma concentrațiilor ionului metalic și a ligandului a fost constantă. Constantele de stabilitate condiționale (β') ale compușilor coordinativi investigați au fost calculate folosind formula generală: $\beta' = \frac{[complex]}{[M][ligand]}$ și obținute la pH constant în reacții competitive cu sarea disodică a acidului etilendiaminotetraacetic (EDTA). Constantele de disociere ale liganzilor, constantele de stabilitate condiționale ale compușilor coordinativi metalici și spectrele individuale ale speciei au fost calculate prin programul de calcul PSEQUAD [133]. Constantele generale de stabilitate ale complecșilor $[CuL^R]$ (β) au fost calculate pornind de la constantele de stabilitate condiționată: $\beta = \beta' \times \alpha_H$, unde $\alpha_H = 1 + ([H^+] \times 10^{pK^1})$.

Metoda difracției cu raze X

Structura compușilor obținuți au fost determinate prin metoda difracției cu raze X pe monocristale la difractometrele: Oxford-Diffraction XCALIBUR E CCD echipat cu radiație MoK α , pe monocromator de grafit, Oxford Diffraction SuperNova utilizând radiația cu

microsursă Nova CuK α , Bruker Apex II și Xcalibur E, înzestrate cu detector spațial-sensibil CCD, utilizând iradierea MoK α , $\lambda=0.71073$ Å (monocromatorul fiind din grafit) la temperatura camerei. Determinarea celulelor elementare și integrarea datelor au fost efectuate utilizând programul Crys Alis [134]. Structura compușilor cristalini a fost determinată prin metode directe folosind Olex2 [135] și rafinată prin metoda semipătratică F² cu ajutorul programului SHELXL-97 [136] utilizând un model anizotrop pentru atomi nehidrogenici. Toți atomii de H au fost introduși în poziții ideale ($d_{\text{CH}} = 0.96$ Å), folosind modelul de echitație cu parametri izotropici de deplasare stabiliți la 120% din atomul lor de echitație.

Voltametrie ciclică

Experimentele voltametrice ciclice cu soluții 0.5 mM de compuși coordinativi ai cuprului(II) în 0.1 M *n*Bu₄NPF₆ (hexafluorofosfat de tetrabutilamoniu, calitate „puriss”, Fluka, uscat la presiune redusă la 70 °C timp de 24 de ore înainte de utilizare) și electrolitul suport în DMSO (SeccoSolv max 0.025% H₂O, Merck) au fost realizate în atmosferă de argon, folosind un sistem cu trei electrozi: electrod de lucru și referință de platină și electrod auxiliar de argint. Ferocenu a servit drept standard intern. Pentru controlul potențialului în studiile voltametrice a fost utilizat potențostatul Heka PG310USB (Lambrecht, Germania) cu un program software PotMaster 2.73. La prepararea soluțiilor apoase ale complexilor de cupru(II) investigați a fost utilizat NaCl cu grad de puritate analitică (Slavus Ltd, SK-Bratislava) și apa distilată și deionizată. Ca electrolit de suport a fost utilizat 0.1 M NaCl în soluții apoase netamponate. Experimentele voltametriei ciclice au fost realizate în atmosferă de argon, folosind un aranjament cu trei electrozi cu un fir de platină ca electrod de lucru și electrozi de referință. Pentru soluțiile apoase a fost utilizat un electrod de referință gel de Ag/AgCl în miniatură de la Pine Research Instrumentation (USA).

Linii celulare și condițiile de cultură

Celulele canceroase de sân MCF-7 și MDA-MB-231, celulele carcinomului ovarian uman A2780 și A2780cis și celulele renale embrionare umane HEK293 au fost obținute de la ATCC. Celulele A2780 și A2780cis au fost cultivate în mediu RPMI 1640, conținând 10% ser fetal bovin (FBS). MCF-7, MDA-MB-231 și HEK293 au fost cultivate în mediu DMEM, conținând 10% FBS. Celulele MDA-MB-231 aderente au fost crescute în culturi de țesut Falcon de 75 cm² și toate celelalte celule au fost crescute în cultură de țesut de 25 cm² (BD Biosciences, Singapore). Toate liniile celulare au fost crescute la 37 °C într-o atmosferă umidificată de 95% aer și 5% CO₂. Toate soluțiile de medicament au fost preparate în DMSO și concentrația finală a DMSO în mediu nu a depășit 1% (v/v) pentru care viabilitatea celulară nu a fost inhibată. Valoarea concentrației reale a cuprului din soluțiile stoc a fost determinată prin ICP-OES.

Inhibarea testului de viabilitate celulară

Citotoxicitatea compușilor a fost determinată prin analiza microculturii colorimetrice (testul MTT). Celulele au fost recoltate din probe de cultură prin tripsinizare și au fost însămânțate în plăci de microkultură cu 96 de godeuri (Greiner Bio-One) la densitatea de însămânțare de 6000 celule pe godeu. După ce celulele au fost lăsate pentru înmulțirea exponențială timp de 24 ore, au fost tratate cu medicamente de diferite concentrații în mediu timp de 72 ore. Medicamentele au fost diluate complet în mediu la concentrația dorită și a fost adăugat 100 μL din soluția de medicament în fiecare godeu și apoi au fost diluate în serie în alte godeuri. După expunerea timp de 72 ore, soluțiile de medicament au fost înlocuite cu 100 μL de MTT în mediu (5 mg mL^{-1}) și incubate timp de încă 45 de minute. Ulterior, mediul a fost aspirat și cristalele purpurii formate în celulele viabile au fost dizolvate în 100 μL de DMSO pe godeu. Densitățile optice au fost măsurate la 570 nm cu un fotometru pentru microplăci. Cantitatea de celule viabile a fost exprimată în valori tratate/controlate (T/C) prin comparație cu celulele martor netratate, iar concentrațiile de inhibare 50% (IC_{50}) au fost calculate din curbe de concentrație-efect prin extrapolare. Evaluarea a fost bazată pe mijloace din cel puțin trei experimente independente, fiecare cuprinzând șase repetiții pe nivel de concentrație.

Măsurarea speciilor de oxigen reactiv celular prin citometrie în flux

Celulele MDA-MB-231 au fost recoltate din baloane de cultură prin tripsificare și 1 mL de soluție celulară a fost transferată în 1.5 mL microtuburi (2×10^5 celule/mL). Celulele au fost centrifugate (5 min, 2.5×10^3 r/min) și spălate cu 1 mL de soluție de sare echilibrată Hank (HBSS) și centrifugate din nou (5 min, 2.5×10^3 r/min). Supranatantul a fost înlocuit cu 20 μM de diacetat de 2',7'-diclorodihidrofluoresceină (H2DCF-DA) în HBSS și celulele au fost incubate timp de 10 minute la 37 °C în întuneric pe un Eppendorf Thermomixer pentru activarea probelor. Apoi celulele au fost centrifugate (5 min, 2.5×10^3 r/min) și supranatantul a fost înlocuit cu soluțiile de medicament în Mediul Eagle Modificat Dubelco (DMEM) incolor fără FBS la concentrațiile dorite. După aceasta celulele au fost incubate cu soluții de medicament timp de 5 ore (37 °C) la întuneric pe un termomixer Eppendorf. În calitate de martor pozitiv a fost utilizat terț-butilhidroperoxid (TBHP, 50 μM) și trolox - ca absorbant ROS. Probele cu trolox au fost pretratate cu trolox (100 μM) timp de 30 de minute înainte de a fi tratate cu medicamentul indicat la concentrațiile dorite și trolox (100 μM) timp de 5 ore, similar celui descris mai sus. După 5 ore, soluțiile celulare au fost imediat filtrate cu un filtru de celule de 60 μm înainte de analiză cu analizor de celule BD LSRFortessa. A fost adăugat 0.46 g iodură de propidiu L^{-1} (PI) la probele filtrate pentru a identifica celulele moarte. Datele au fost prelucrate și transmise utilizând BD FACSDiva 6.2. Analiza cantitativă a fost efectuată utilizând software-ul Summit.

Cantitatea de specii ROS a fost exprimată în ceea ce privește valorile tratate/de control (T/C), comparativ cu celulele de control tratate numai cu sonda H₂DCF-DA. Evaluarea a fost efectuată pe mijloace provenind din cel puțin trei experimente independente.

Analiza Western blot

Celulele MDA-MB-231 au fost însămânțate în plăci cu 6 sonde Cellstar (Greiner Bio-One) la o densitate de 500 000 celule pe godeu. După ce celulele au fost lăsate pentru înmulțirea exponențială timp de 24 ore, au fost tratate cu complecși de cupru la diferite concentrații timp de 24 de ore. Celulele au fost spălate de două ori cu 1 mL PBS și lizate cu tampon de liză [100 μL, 1% IGEPAL CA-630, 150 mM NaCl, 50 mM Tris-HCl (pH 8.0), inhibitor de protează timp de 5-10 min la 4 °C. Lizatele celulare au fost răzuite din godeuri și transferate în microtuburi separate de 1.5 mL. Supranatantul a fost apoi colectat după centrifugare (13000 r/min, 4 °C timp de 15 min) și conținutul total de proteină din fiecare probă a fost cuantificat prin analiza lui Bradford. Cantități egale de proteină (50 μg) au fost reconstituite în tampon de încărcare [5% DDT, 5 × tampon Laemmli] și încălzite la 105 °C timp de 10 min. Ulterior, amestecurile de proteine au fost separate pe un gel SDS-PAGE de 10% prin electroforeză (90 V timp de 30 min, urmat de 120 V timp de 60 min) și transferate pe o membră nitroceluloză (200 mA timp de 2 ore). Benzile de proteine au fost vizualizate cu soluție de colorare Ponceau S, iar membranele de nitroceluloză au fost tăiate în benzi bazate pe scara proteică. Membranele au fost spălate cu un tampon de spălare (0.1% Tween-20 în 1×DPBS) de trei ori timp de 5 minute. Ulterior, au fost blocate în 5% (greutate/volum) de lapte fără grăsimi în tampon de spălare (anticorp de actină) sau 5% BSA (greutate/volum) în tampon de spălare (anticorpi p21 și nrf2) timp de o oră și apoi incubate cu anticorpii primari adecvați în laptele fără grăsime 2% (g / v) în tampon de spălare (anticorp de actină) sau 5% BSA (greutate/volum) în tampon de spălare (anticorpi p21 și nrf2) la 4 °C peste noapte. Membranele au fost spălate cu o soluție tampon de 3 ori timp de 7 minute. După incubarea cu anticorpi secundari conjugați cu peroxidază de hrean (temperatura camerei, 1.5 h), membranele au fost spălate cu o soluție tampon de 4 ori timp de 5 min. Complecșii au fost detectați cu substraturi Luminata HRP (Merck Millipore) și au fost analizați utilizând imagistica cu chemiluminescență îmbunătățită (PXi, Syngene). Actinul a fost folosit ca un control de încărcare. Au fost utilizați următorii anticorpi: p21 (F-5) și nrf2 (sc13032) de la Santa Cruz Biotechnologies, β-Actin (ab75186) de la Abcam, IgG anti-rabbit ECL (NA934V) și ECL Antimouse IgG. Toți anticorpii au fost utilizați la 1:500 diluții, cu excepția actinei (1:10000), anti-rabbit și anti-mouse (1:5000).

Linii celulare și condiții de cultură

Liniile celulare ale adenocarcinomului colonic uman Colo205 sensibil la doxorubicină (ATCC-CCL-222) și Colo320/MDR-LRP multimedament rezistent supranumit ABCB1 (MDR1) -LRP (ATCC-CCL-220.1) au fost achiziționate de la LGC Promochem, Teddington, Marea Britanie. Celulele au fost cultivate în mediu RPMI 1640 suplimentat cu 10% ser bovin fetal neactivat termic, 2 mM L-glutamină, 1 mM Na-piruvat și 100 mM Hepes. Liniile celulare au fost incubate la 37 °C, în atmosferă de 5% CO₂ și aer 95%. Celulele semiaderente de cancer de colon uman au fost detașate cu soluție Trypsin-Versene (EDTA) timp de 5 minute la 37 °C.

Linia celulară de fibroblast pulmonar embrionar uman MRC-5 (ATCC CCL-171) a fost achiziționată de la LGC Promochem, Teddington, Marea Britanie. Celulele au fost cultivate într-un mediu esențial minimal (Eagle's Minimal Essential Medium) (EMEM, care conține 4.5 g/L glucoză), completat cu un amestec de aminoacizi neesențiali, o selecție de vitamine și 10% de ser fetal neactiv termic. Celulele au fost incubate la 37 °C, în atmosferă de 5% CO₂ și aer 95%.

Linia de celule de neuroblastom SH-SY5Y (ATCC® CRL-2266™) a fost achiziționată de la LGC Promochem, Teddington, Marea Britanie. Linia celulară a fost cultivată în mediul esențial minimal (EMEM, care conține 4.5 g/L glucoză), completat cu un amestec de aminoacizi neesențiali, o selecție de vitamine și 10% de ser fetal bovin neactivat termic. Celulele au fost incubate la 37 °C, în atmosferă de 5% CO₂ și aer 95%.

Analiza pentru efectul citotoxic

Studiul pe linii celulare de fibroblast pulmonar embrionar uman necanceros MRC-5, pe celule de adenocarcinom colonic uman (Colo205 sensibil la doxorubicină și celule de adenocarcinom colonic Colo320 rezistent la multimedament) și linia de celule de neuroblastom SH-SY5Y au fost utilizate pentru a determina efectul compușilor asupra creșterii celulare. Efectele creșterii concentrațiilor compușilor asupra creșterii celulare au fost testate pe plăci de microtitrare cu fund plat cu 96 de godeuri. Compușii au fost diluați într-un volum de 100 μL de mediu.

Celulele de fibroblast pulmonar embrionar uman MRC-5 și neuroblastom SH-SY5Y au fost cultivate în plăci de microtitrare cu fund plat cu 96 de godeuri, folosind EMEM suplimentat cu 10% ser fetal neactivat termic. Densitatea celulelor a fost ajustată la 2×10^4 celule în 100 μL pe godeu, celulele au fost însămânțate timp de 24 ore la 37 °C, 5% CO₂, apoi mediul a fost îndepărtat din plăcile care conțin celulele și diluțiile compușilor realizate anterior într-o placă separată au fost adăugate celulelor în 200 μL.

În cazul celulelor adenocarcinomului colonic, diluțiile în serii de două ori ale compușilor au fost preparate în 100 μL de RPMI 1640, pe orizontală. Celulele de adenocarcinom colonic

semiaderente au fost tratate cu soluție Trypsin-Versene (EDTA). Celulele au fost ajustate la o densitate de 2×10^4 celule în 100 μL de mediu RPMI 1640 și au fost adăugate la fiecare godeu, cu excepția godeurilor de control al mediului. Volumul final al godeurilor care conțin compuși și celule a fost de 200 μL .

Plăcile de culturi au fost incubate la 37 °C timp de 24 ore. La sfârșitul perioadei de incubație, la fiecare godeu au fost adăugați 20 μL de soluție MTT (bromură de tiazolil albastru de tetrazoliu, Sigma) (dintr-o soluție stoc de 5 mg/mL). După incubare la 37 °C timp de 4 ore, au fost adăugați 100 μL de soluție de dodecil sulfat de sodiu (SDS) (Sigma) (10% în 0.01 M HCl) în fiecare godeu și plăcile au fost în continuare incubate la 37 °C peste noapte. Creșterea celulelor a fost determinată prin măsurarea densității optice (OD) la 540/630 nm cu cititorul Multiscan EX ELISA reader (Thermo Labsystems, Cheshire, WA, SUA). Inhibarea creșterii celulare a fost determinată conform formulei de mai jos:

$$IC_{50} = 100 - \left[\frac{OD_{\text{probă}} - OD_{\text{controlul mediului}}}{OD_{\text{controlul celular}} - OD_{\text{controlul mediului}}} \right] \cdot 100$$

Rezultatele sunt exprimate în termeni de IC_{50} , definiți ca doza inhibitoare care reduce creșterea celulelor expuse la compușii testați cu 50%.

Spectrometrie de rezonanță paramagnetică electronică REP

Experimentele REP pentru complecși în stare solidă la temperatura camerei și la 100 K au fost efectuate cu un EMX Plus spectrometru REP (Bruker, Rheinstetten, Germania) care operează în banda Q în standardul ER 5106 QT pentru cw-EPR și cu un spectrometru EMX EPR (Bruker, Rheinstetten, Germania), care funcționează în bandă X la modularea câmpului de 100 kHz în cavitatea rectangulară după standardul TE102 (ER 4102 ST). Cuvele de cuarț cu pereți groși REP (Bruker) au fost utilizate în toate experimentele pentru complecși în stare solidă. Temperatura a fost coborâtă la 100 K de către unitatea de control ER 4141VT-U (banda Q; Bruker) sau ER 4111 VT (banda X; Bruker), folosind azot lichid. Valorile g au fost determinate prin măsurarea simultană a probei de referință care conține standardul Mn(II) / MgO, un standard puternic (Bruker) plasat pe peretele celulei REP sau folosind teslameterul de rezonanță magnetică nucleară (ER 036TM, Bruker, Rheinstetten, Germania) și contorul de frecvență integrat. Efectul temperaturii asupra spectrelor REP ale complecșilor de Cu(II) **1-4** în soluția apoasă sau DMSO au fost monitorizate în intervalul de temperatură 298-348 K, folosind o unitate de control a temperaturii Bruker ER 4111 VT. Spectrele experimentale REP au fost prelucrate și analizate de software-ul Bruker WinEPR și spectrele simulate au fost calculate

utilizând programul de simulare SimFonia (Bruker) sau EasySpin 5.1.10 [224] care funcționează în cadrul programului Matlab (MathWorks, Natick, MA, SUA).

Generarea de intermediari paramagnetici a fost monitorizată prin spectroscopie REP utilizând spectrometru EMX. Proaspăt preparate, soluțiile de 1 mM de complecși de Cu(II) **1-4** sau tiosemicarbazone respective $\text{NaH}_2\text{L}^1\text{-NaH}_2\text{L}^4$ au fost amestecate cu soluția de agent de captare a spinului DMPO înainte de măsurătorile REP, cu atenție au fost aerate și transferate imediat într-o celulă de cuarț plată (WG 808-Q, Wilmad-LabGlass, Vineland, NJ, SUA). Probele au fost iradiate la 298 K direct în cavitatea ER 4102 ST și spectrele REP au fost măsurate *in situ*. Radiatorul monocromatic cu LED-uri UV ($\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ nm}$, iradiere 13 mWcm^{-2} ; Bluepoint LED, Höppler UV Technology, Gräfelfing / München, Germania) a fost utilizat ca sursă de lumină UVA monocromatică. Spectrele REP experimentale ale aductelor de spin au fost simulate folosind software-ul Winsim2002 (NIEHS, Durham, NC, SUA) adecvat pentru analiza și montarea multi-componentelor izotopice ale spectrelor REP ale radicalilor de nitroxid [225].

Spectrofotometrie după iradierea soluțiilor

Spectrele UV-Vis ale complecșilor de Cu(II) **1-4** și tiosemicarbazonelor $\text{NaH}_2\text{L}^1\text{-NaH}_2\text{L}^4$ au fost înregistrate cu spectrofotometru UV-3600 UV/Vis/NIR (Shimadzu, Kyoto, Japonia) la 298 K. O celulă (TCC-240A, Shimadzu) a fost utilizată pentru controlul temperaturii. Au fost efectuate experimente pentru a monitoriza modificările spectrelor electronice de absorbție după iradierea discontinuă în soluții apoase sau DMSO. Soluțiile inițiale (1 mM) au fost preparate direct înainte de măsurări în apă deionizată, soluții tampon sau DMSO (SeccoSolv, Merck, Darmstadt, Germania) și diluate până la concentrația finală de 0.1 mM. Soluțiile pregătite au fost iradiate într-o cuvă de cuarț dreptunghiulară de 1 cm (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, SUA), utilizând o sursă monocromatică de LED ($\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ nm}$, iradiere 13 mW cm^{-2} ; Bluepoint LED) în condiții atmosferice. Primul spectru a fost măsurat fără iradiere, iar spectrele următoare au fost înregistrate imediat după o expunere definită, până când timpul total de iradiere a fost 60 de minute. Înregistrarea spectrelor a fost realizată utilizând software-ul UV Probe (Shimadzu, Kyoto, Japonia) și procesate cu programul OriginPro (OriginLab, Northampton, MA, SUA). Valorile pH ale soluțiilor au fost măsurate cu un pH-metru Jenway 3520 (Jenway, Stone, Staffordshire, UK), utilizând un electrod combinat pH (Sentek P13, Essex, UK). Pentru calibrare au fost utilizate soluții tampon Jenway (pH 4, 7 și 9).

2.5. Concluzii la capitolul 2

Conform metodelor de sinteză prezentate în acest capitol au fost sintetizate și separate opt tiosemicarbazone ale aldehidei salicilice substituite în poziția 5, solubile în apă. Liganzii obținuți au fost utilizați pentru sinteza a 12 compuși coordinativi ai cuprului(II) în stare solidă. Pentru compușii coordinativi ai cuprului(II), nichelului(II), cobaltului(II) a fost realizat studiul în soluții.

Compoziția, structura, și proprietățile compușilor obținuți au fost stabilite, utilizând metode moderne de analiză și de cercetare precum analiza elementală, spectre IR, spectre RMN, spectrofotometrie, voltametrie ciclică, analize structurale cu raze X, metode de determinare a proprietăților medico-biologice ș.a.

3. FORMAREA ȘI STABILITATEA ÎN SOLUȚII A COMPUȘILOR COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU TIOSEMICARBAZONELE ALDEHIDEI SALICILICE 5-SUBSTITUITE

3.1. Caracteristicile spectrale și stabilitatea compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice și derivații ei

Unul din dezavantajele esențiale ale tiosemicarbazonelor este solubilitatea lor redusă în apă, care limitează studiile echilibrului protolitic în soluții apoase. Problema solubilității poate fi rezolvată prin funcționalizarea agenților de coordonare cu grupe ușor ionizabile. În literatura de specialitate sunt disponibile foarte puține informații despre stabilitatea complexelor cu derivații tiosemicarbazonei aldehidei salicilice.

Prin reacția de condensare a tiosemicarbazidei 4-substituite și aldehidei 5-sulfosalicilice sub formă de sare de sodiu în metanol au fost obținute patru tiosemicarbazone ale aldehidei 5-sulfosalicilice sub formă de sare de sodiu cu substituenți diferiți R la atomul de azot terminal al fragmentului tiosemicarbazidic H, Me, Et, Ph: NaH_2L^1 , NaH_2L^2 , NaH_2L^3 , NaH_2L^4 (Figura 3.1, Figura 3.2).

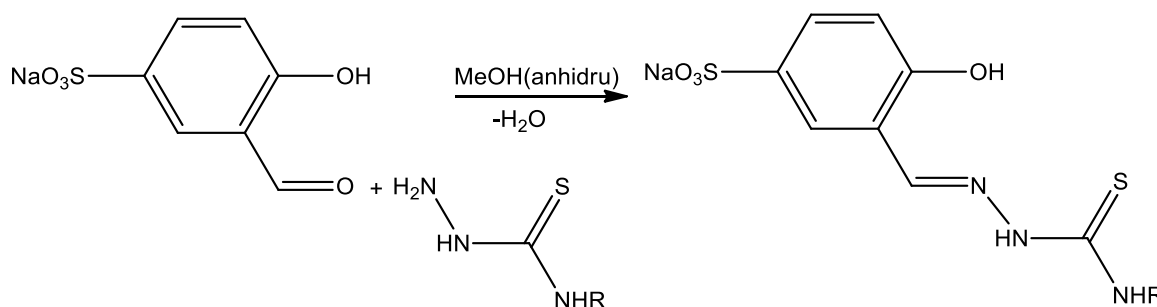


Fig. 3.1. Schema reacției de condensare a aldehidei 5-sulfosalicilice și tiosemicarbazidei 4-substituite

Sinteza NaH_2L^1 și NaH_2L^4 este bine documentată în literatura de specialitate [128], în timp ce celelalte două tiosemicarbazone nu au fost raportate anterior. Compușii preparați au fost caracterizați prin analiza elementală, spectroscopii IR, ^1H și ^{13}C RMN și spectrometrie de masă ESI. Semnalul de rezonanță a aldimeinei a fost observat ca un singlet în regiunea 8.37-8.49 ppm în ^1H RMN, indicând formarea bazelor Schiff NaH_2L^1 , NaH_2L^2 , NaH_2L^3 , NaH_2L^4 . Spectrele în IR au arătat benzi de absorbție caracteristice pentru legătura $\text{C}=\text{N}$ la 1605-1621 cm^{-1} și pentru grupa $\text{C}=\text{S}$ la 814-845 cm^{-1} . Spectrele de masă ESI măsurate pentru ioni negativi conțin picuri cu m/z 274, 288, 302 și 350, care au fost atribuite $[\text{H}_2\text{L}^{\text{R}}]^-$, unde $\text{R} = \text{H, Me, Et}$ și, respectiv, Ph.

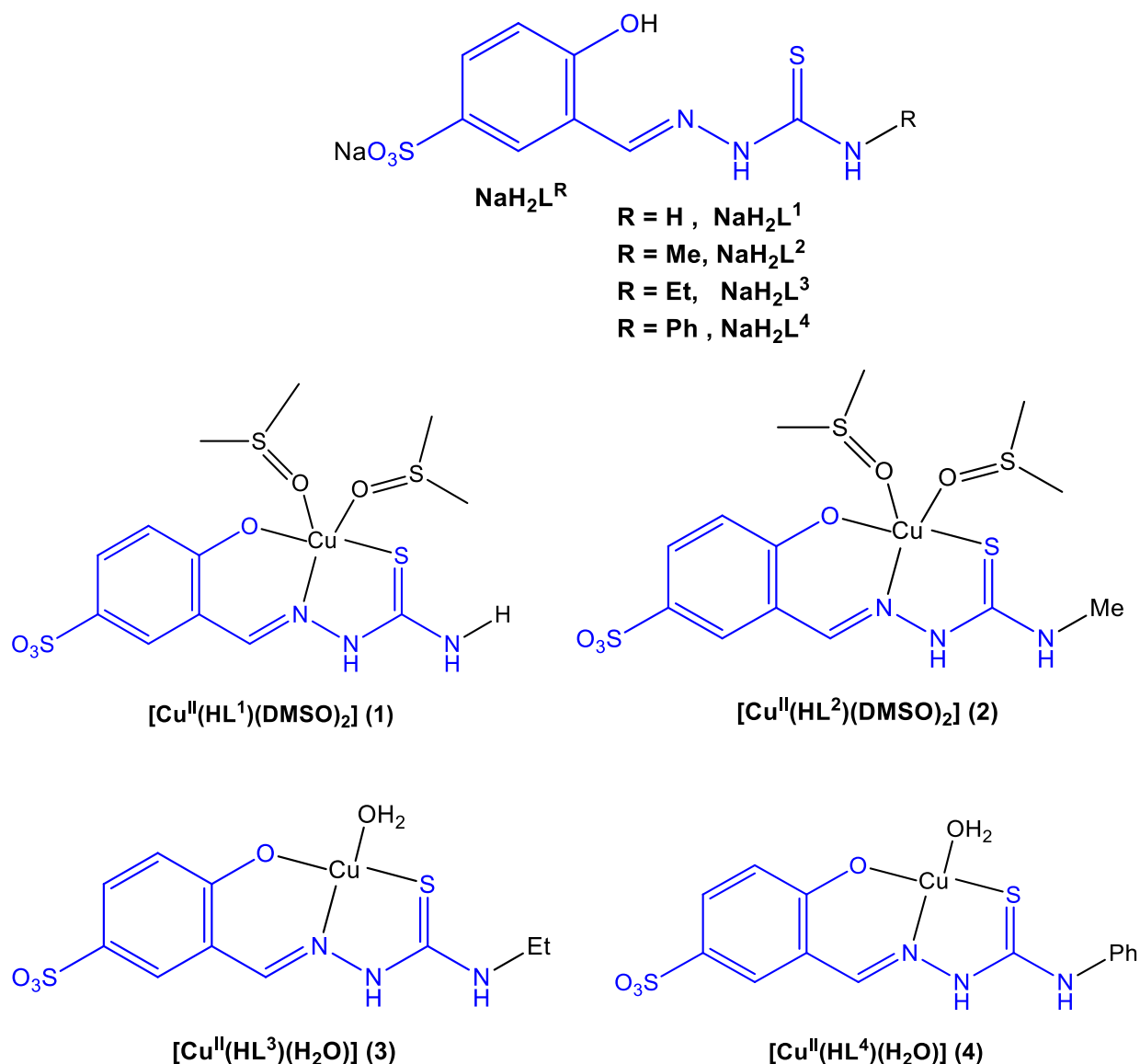


Fig. 3.2. Formulele de structură ale tiosemicarbazonelor $\text{NaH}_2\text{L}^{\text{R}}$ și ale compușilor coordinativi ai $\text{Cu}(\text{II})$ cu acestea

Compușii coordinativi ai cuprului $[\text{Cu}(\text{HL}^1)(\text{DMSO})_2]$ (1) și $[\text{Cu}(\text{HL}^2)(\text{DMSO})_2]$ (2) au fost preparați la interacțiunea NaH_2L^1 și, respectiv NaH_2L^2 cu $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ în DMSO, iar $[\text{Cu}(\text{HL}^3)(\text{H}_2\text{O})]$ (3) și $[\text{Cu}(\text{HL}^4)(\text{H}_2\text{O})] \cdot 0.65\text{H}_2\text{O}$ (4) (Figura 3.2) prin reacții asemănătoare în apă. Formarea compușilor 1-4 și puritatea lor au fost confirmate prin analiza elementală, spectrul IR, UV-vis și de masă, precum și prin analiza difracției cu raze X pe monocristal în cazul 1-3. Spectrele electronice de absorbție pentru 1-4 în DMSO au arătat benzi de absorbție cu λ_{max} la 567-604 nm și coeficienți molari de absorbție de 380-620 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, care au fost atribuite tranzițiilor d-d.

Procesele de disociere ale tiosemicarbazonei aldehidei 5-sulfosalicilice (NaH_2L^1) și derivaților săi NaH_2L^2 , NaH_2L^3 , NaH_2L^4 au fost cercetate prin metoda spectrofotometrică (Figura 3.3). Studiile au fost efectuate în soluții apoase. Solubilitatea în apă la 25 °C a tiosemicarbazonei investigate reprezintă 100 g/L pentru NaH_2L^1 , 70 g/L pentru NaH_2L^2 , 25 g/L pentru NaH_2L^3 și 6 g/L pentru NaH_2L^4 .

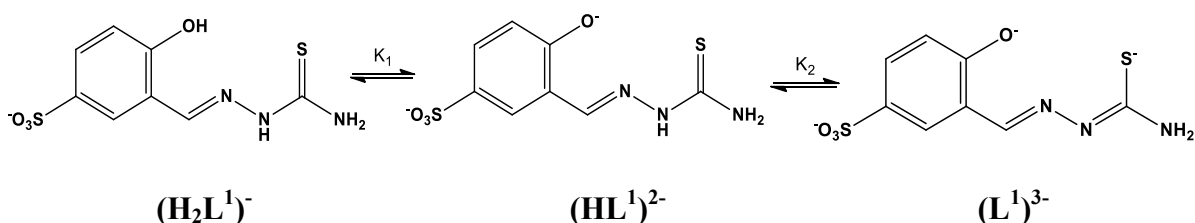


Fig. 3.3. Treptele de disociere ale tiosemicarbazonei aldehidei 5-sulfosalicilice

Disocierea tiosemicarbazonei aldehidei 5-sulfosalicilice a fost însoțită de schimbări spectrale caracteristice la variația pH-ului soluției (Figura 3.4). În mediul acid soluțiile apoase ale reactivului au fost incolore și s-au caracterizat spectral prin absorbanță maximă la lungimile de undă egale cu 302 nm, specific cromoforului azometinic și 328 nm - pentru fragmentul fenolic. În mediul alcalin colorația soluțiilor a devenit slab verzuie, care spectral a dezvăluit apariția unei benzi puternice cu maximumul de absorbție la 367 nm.

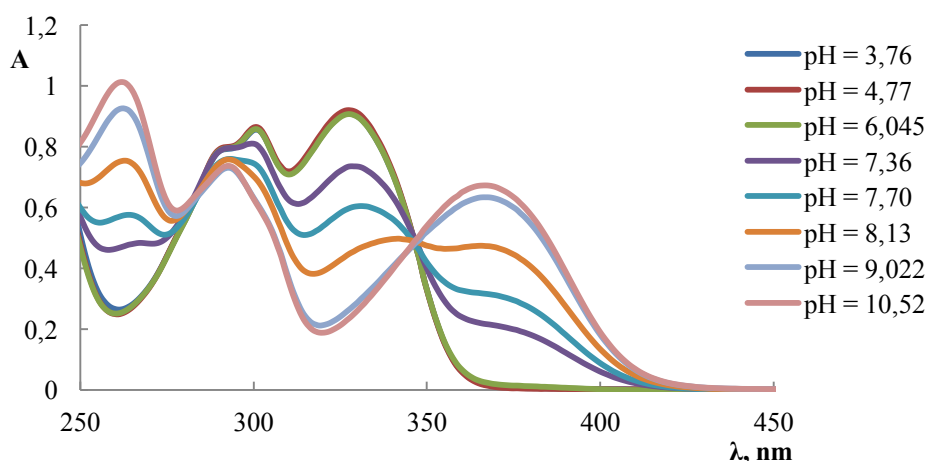


Fig. 3.4. Spectrele electronice de absorbție ale soluțiilor de NaH_2L^1 la diferite valori de pH ($C(\text{NaH}_2\text{L}^1) = 4.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $I = 0.1 \text{ M KCl}$)

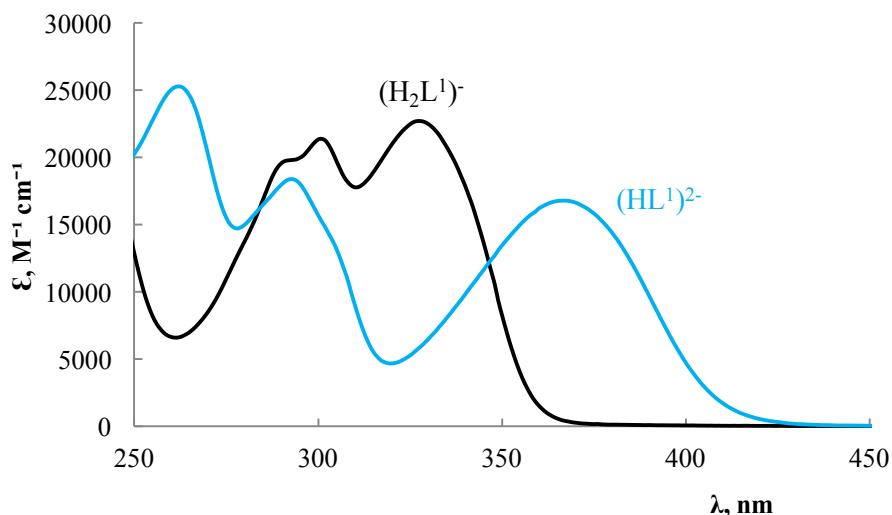


Fig. 3.5. Modificarea valorii coeficientului molar de absorbție pentru speciile $(H_2L^1)^-$ și $(HL^1)^{2-}$ în funcție de lungimea de undă

Tiosemicarbazona NaH_2L^1 conține doi protoni dissociabili. Pe întregul interval de pH studiat gruparea sulfonat a rămas deprotonată datorită caracterului său puternic acid, fapt ce a confirmat solubilitatea sporită a ligandului în apă. Prima treaptă de disociere a $(H_2L^1)^-$ a fost atribuită deprotonării grupei fenolice și este redată de pK_1 , în timp ce pK_2 aparține grupei hidrazinice N^2-H a fragmentului tiosemicarbazidic, iar sarcina negativă este localizată pe atomul de sulf prin intermediul echilibrului tautomerice tion-tiol (Figura 3.3). Conform datelor bibliografice pentru tiosemicarbazona aldehidei salicilice nesubstituite au fost obținute constantele de disociere $pK_1 = 8.84$ și $pK_2 = 12.57$ în solvent mixt 30% DMSO/apă [61]. Este remarcabil faptul, că pK_2 are o valoare destul de ridicată, de aceea deprotonarea are loc într-un domeniu al pH-ului puternic bazic, unde măsurările devin nesigure și limitează determinarea exactă a constantei din cauza erorii electrodului de sticlă. Reieșind din acestea, pentru liganzii studiați este posibilă determinarea constantei pK_1 pe baza spectrelor electronice de absorbție înregistrate. În Figura 3.6. sunt reprezentate valorile absorbanței măsurate pentru NaH_2L^1 și NaH_2L^2 în funcție de pH-ul soluțiilor.

Deplasarea batocromă a benzilor de absorbție cu valori λ_{max} mai mari (367-370 nm) a fost observată pentru toți liganzii datorită deprotonării grupei fenolice, ceea ce a dus la extinderea sistemelor conjugate de electroni π . Valorile pentru pK_1 determinate au fost introduse în Tabelul 3.1. Substituenții la azotul terminal nu au avut nici o influență semnificativă asupra pK_1 . Aceste valori (7.73-7.82) au fost considerabil mai scăzute, comparativ cu cea a ligandului de referință, tiosemicarbazona aldehidei salicilice TSCAS (8.84), ceea ce ar putea fi explicat prin doi factori:

1) efectul mare de retragere al electronilor pentru substituentul sulfonat; 2) valoarea pK_a a unei baze anionice (cum ar fi OH fenolic) a fost mărită în prezența DMSO conform modelului solventului electrostatic Born [137].

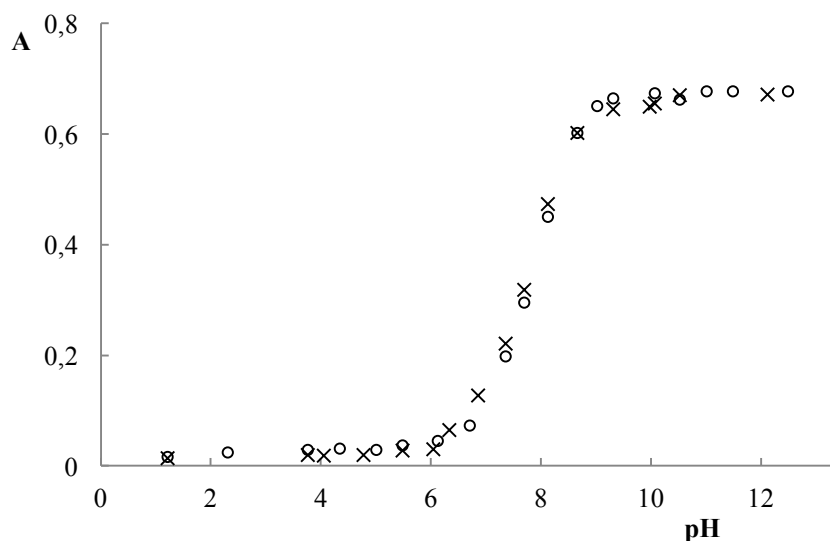


Fig. 3.6. Dependența absorbanței NaH_2L^1 (x) și NaH_2L^2 (o) de mediul soluției ($C(\text{lig}) = 3.9 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda = 363 \text{ nm}$, $I = 0.1 \text{ M KCl}$)

La adăugarea ionilor de cupru(II) la NaH_2L^1 culoarea soluției s-a schimbat de la incolor la verde deschis, într-un interval vast de pH. Această schimbare a culorii se datorează formării compusului coordinativ al cuprului(II) cu NaH_2L^1 . Înregistrarea spectrului în variantă diferențială ($NaH_2L^1 + Cu(II)$)/ NaH_2L^1 la aceleași valori de pH conduce la separarea componentei compusului coordinativ, caracterizat prin maxim de absorbție $\lambda = 375 \text{ nm}$. În Figura 3.7 sunt prezentate spectrele electronice de absorbție ale ligandului NaH_2L^1 în absența și în prezența ionilor de cupru(II) și spectrul electronic de absorbție în variantă diferențială ($NaH_2L^1 + Cu(II)$)/ NaH_2L^1 .

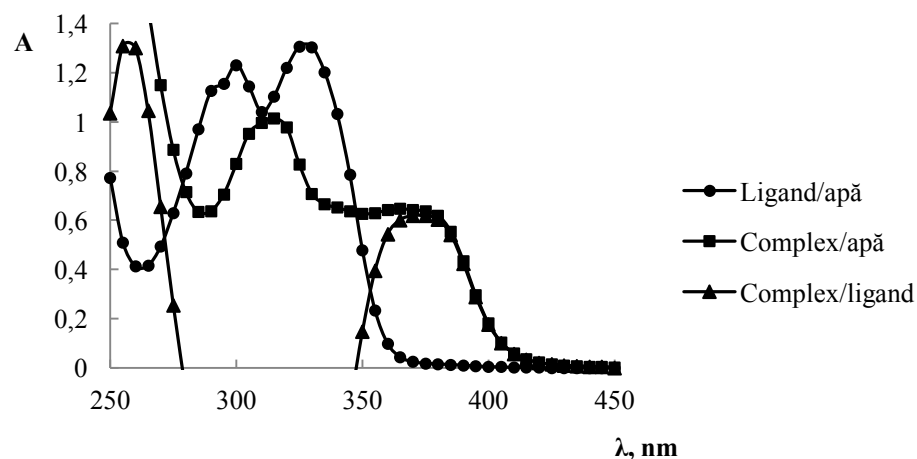


Fig. 3.7. Modificarea spectrului electronic de absorbție al soluției de NaH₂L¹ la adăugarea sărurilor de cupru(II) ($C(\text{Cu}^{2+}) = 6 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C(\text{Lig}) = 6 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $\text{pH} = 5.75$, $I = 0.1 \text{ M KCl}$)

Din variația absorbanței optice la lungimea de undă $\lambda = 375 \text{ nm}$ în sistemul Cu^{2+} și NaH_2L^1 în funcție de pH, reprezentată în Figura 3.8, este evident că valorile pH-ului în intervalul 5.0-6.3 reprezintă domeniul optim de formare a compusului colorat. Presupunând procese similare de complexare pentru liganzii cercetați și TSCAS, formarea complexului $[\text{CuL}^1]^-$ era de așteptat să apară în intervalul pH-ului ușor acid-neutru prin setul de atomi donori (O^- , N^1 , S^-) [138]. La valori mai mici ale pH-ului ar fi posibilă protonarea grupei hidrazinice $\text{N}^2\text{-H}$, în timp ce la valori ale pH-ului mai bazice ar putea avea loc deprotonarea moleculei de apă coordnată, ce ocupă poziția a patra de coordinare cu formare de $[\text{CuL}^1(\text{OH})]^{2-}$.

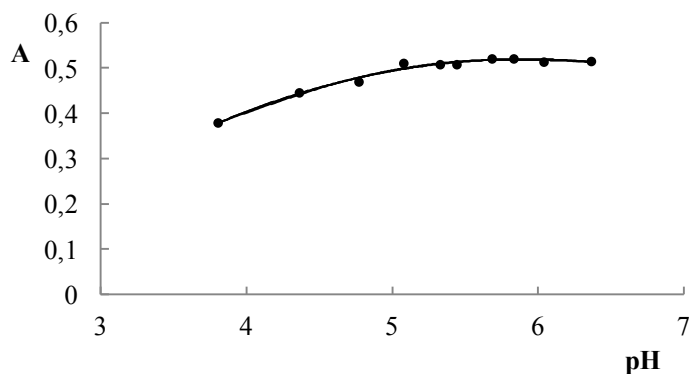


Fig. 3.8. Dependența absorbănței soluțiilor $\text{Cu}^{2+} + \text{NaH}_2\text{L}^1$ de pH ($C(\text{NaH}_2\text{L}^1) = 6.48 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}$, $C(\text{Cu}^{2+}) = 4.8 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}$, $\lambda = 375 \text{ nm}$, $I = 0.1 \text{ M KCl}$)

Este de remarcă faptul că complexul de cupru(II), format în domeniul de pH între 5.0-6.3 a fost stabil în timp, păstrând o valoare constantă a absorbției mai mult de 10 ore.

Raportul molar de combinare a componentelor a fost studiat prin mai multe metode. Atât metoda variațiilor continue (Figura 3.9), cât și cea a raporturilor molare (Figura 3.10, 3.11) demonstrează că în condițiile date se formează un compus cu raportul molar de combinare $\text{Cu}:\text{NaH}_2\text{L}^1 = 1:1$.

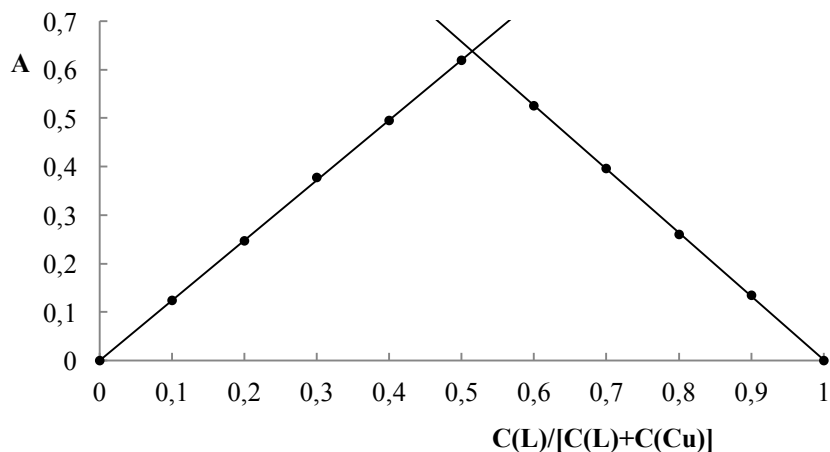


Fig. 3.9. Dependenta absorbantei sistemului $\text{Cu(II)} + \text{NaH}_2\text{L}^1$ în metoda variațiilor continue pentru concentrația sumară

$$C(\text{Cu}^{2+}) + C(\text{NaH}_2\text{L}^1) = 1.2 \cdot 10^{-4} \text{ M}, \text{ pH} = 5.75, \lambda = 375 \text{ nm}, I = 0.1 \text{ M KCl}$$

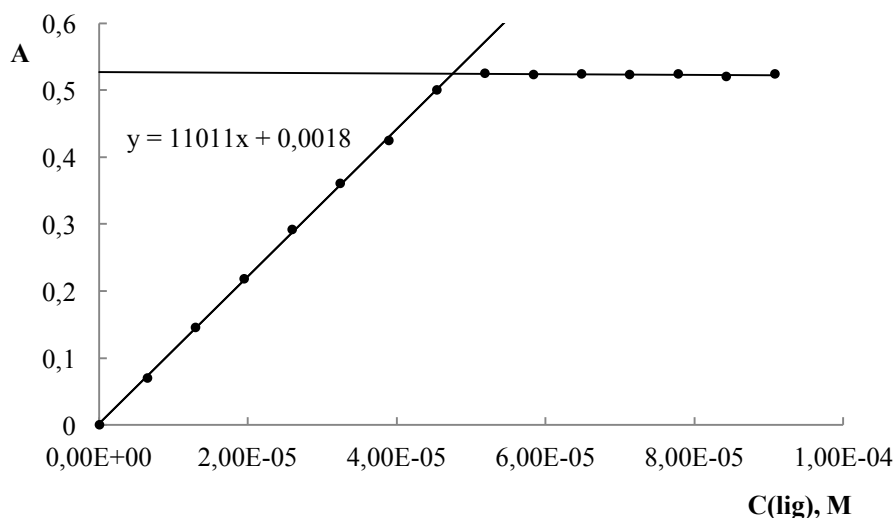


Fig. 3.10. Dependenta absorbantei la $\lambda = 375 \text{ nm}$ de concentrația NaH_2L^1 ($\text{pH} = 5.75$, $C(\text{Cu}^{2+})_{\text{const}} = 4.8 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $I = 0.1 \text{ M KCl}$)

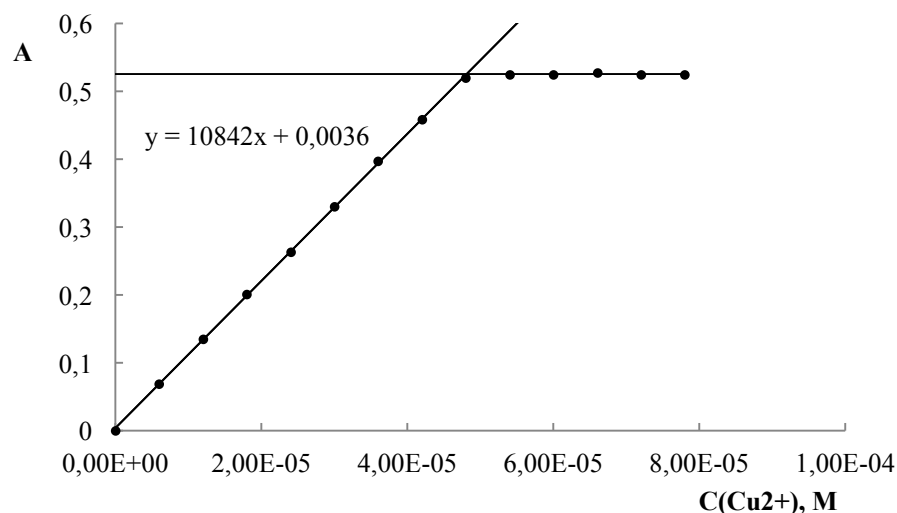


Fig. 3.11. Dependența absorbantei la $\lambda = 375$ nm de concentrația cuprului(II) (pH = 5.75, $C(\text{NaH}_2\text{L}^1)_{\text{const}} = 4.8 \cdot 10^{-5}$ M, I = 0.1 M KCl)

Ceilalți trei derivați (NaH_2L^2 , NaH_2L^3 , NaH_2L^4) au fost de asemenea investigați, folosind aceeași abordare pentru a elucida efectul substituenților la azotul terminal al fragmentului tiosemicarbazidic asupra formării complexului de cupru(II) în soluții apoase.

Pe baza valorilor absorbanțelor înregistrate prin metoda raporturilor molare (când concentrația unui reactant este constantă, iar concentrația celuilalt variază), s-ar putea concluziona, că formarea complexilor este practic cantitativă în condițiile aplicate. Aceasta nu a permis determinarea directă a constantelor aparente (condiționale) de formare (β') ale complexilor de cupru(II) $[\text{CuL}^R]$. Prin urmare, constantele de formare condiționale pentru acești complecși au fost determinate spectrofotometric prin reacții competitive cu EDTA la pH = 5.75 (Figura 3.12), utilizând programul PSEQUAD [133]. Atât tiosemicarbazona cercetată, cât și EDTA, formează complecși de tipul $[\text{CuL}]$ în condițiile efectuării experimentului. În plus, atât EDTA, cât și tiosemicarbazona au o contribuție neglijabilă la valorile absorbantei compușilor, măsurate la lungimea de undă 375 nm. Calculele efectuate au furnizat valorile medii ale absorbivității molare (ϵ) a complexilor formați. Valorile obținute sunt prezentate în Tabelul 3.1. Prezența substituenților H, metil, etil și fenil la atomul terminal de azot al tiosemicarbazonei a influențat valorile absorbivității molare a complexilor. În special pentru NaH_2L^4 absorbția a crescut semnificativ datorită conjugării π -electronilor inelului benzenic. Constantele de stabilitate condițională au fost similare, reflectând capacitățile de formare ale legăturilor tiosemicarbazonelor studiate cu cupru(II), cu excepția derivatului fenil, care are o constantă mai mare cu circa jumătate de ordin. Folosind valorile pK_1 și constantele de stabilitate condițională

ale complexelor $[\text{CuL}^{\text{R}}]^-$ au fost de asemenea calculate constantele totale de stabilitate (β) (Tabelul 3.1). Valorile constantelor condiționale și totale de stabilitate obținute au reflectat formarea complexelor de cupru(II) foarte stabili cu toți cei patru liganzi și gradul de disociere al acestor complexe la pH fiziologic a fost estimat a fi mai mic de 1% chiar la concentrația $\leq 1 \mu\text{M}$.

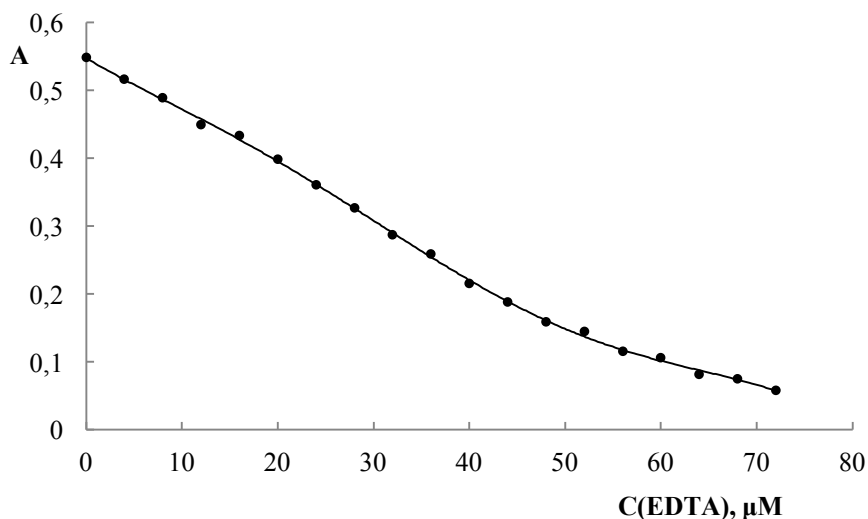


Fig. 3.12. Dependența absorbantei sistemului ternar $\text{Cu(II)}-\text{NaH}_2\text{L}^1-\text{EDTA}$ funcție de concentrația EDTA la $\lambda = 375 \text{ nm}$

(pH = 5.75, $C_{\text{ligand}} = 50.0 \mu\text{M}$, $C_{\text{Cu(II)}} = 50.0 \mu\text{M}$, $C_{\text{EDTA}} = 72.0 \mu\text{M}$, I = 0.1 M KCl)

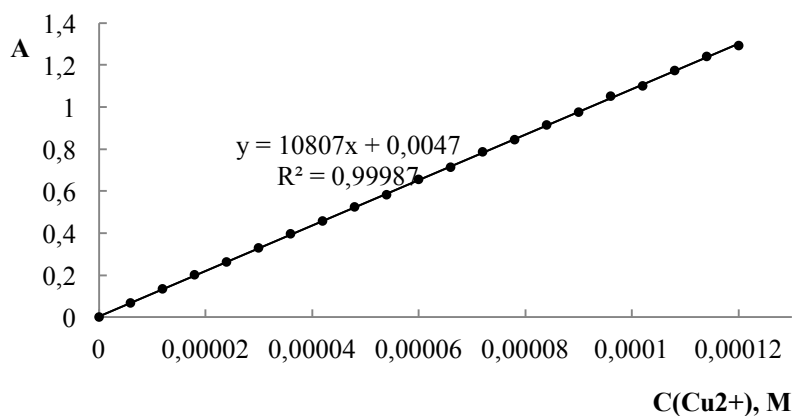


Fig. 3.13. Dependența absorbantei soluțiilor sistemului $\text{Cu}^{2+} + \text{NaH}_2\text{L}^1$ de concentrația cuprului ($\lambda = 375 \text{ nm}$, $C(\text{NaH}_2\text{L}^1) = 1.32 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, pH = 5.75, I = 0.1 M KCl)

Tabelul 3.1. Valorile constantelor de disociere pK_1 ale liganzilor, parametrii spectrofotometrici ai liganzilor și complecșilor Cu(II), valorile constantelor condiționale de stabilitate (β') și constantelor totale de stabilitate (β) pentru complecșii Cu(II) cu NaH_2L^1 , NaH_2L^2 , NaH_2L^3 , NaH_2L^4

Parametrul	Ligandul			
	NaH_2L^1	NaH_2L^2	NaH_2L^3	NaH_2L^4
Maximumuri în spectrele electronice ale reactivilor (λ , nm)	302, 328, 367	302, 328, 367	302, 329, 367	303, 332, 370
Constanta de disociere pK_1	7.73 ± 0.02	7.82 ± 0.02	7.79 ± 0.02	7.73 ± 0.04
Maximumul de absorbție al compusului coordinativ (λ , nm)	375	375	375	380
Raportul molar de combinare Cu:L	1:1	1:1	1:1	1:1
Domeniul optim de formare (pH)	5.1 - 6.3	5.3 - 6.3	5.3 - 6.3	4.8 - 6.0
Absorbțivitatea molară (ϵ , $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$) la λ_{max}	10890	12462	13025	17825
$lg\beta'$ pentru $[Cu L^R]$ la pH=5.75	12.81 ± 0.06	12.87 ± 0.06	12.77 ± 0.07	13.50 ± 0.04
$lg\beta$ ($\beta = \beta' \times \alpha_H$)	14.79	14.94	14.81	15.48
Domeniul de concentrații unde se respectă legea Lambert-Bouguer-Beer (μM)	6 - 100	10 - 100	10 - 100	6 - 100

Spectrele UV-Vis ale sistemului de cupru(II)- NaH_2L^1 au fost înregistrate într-un domeniu larg de concentrații (de la 6 până la 100 μM) (Figura 3.13.). Dependența liniară $A = f(C)$ denotă stabilitate înaltă în soluție a complexului la valoarea dată a pH-ului. Este de remarcat faptul, că complexul $[CuL]$ al substanței de referință TSCAS posedă o constantă totală de stabilitate mult mai mare ($\log \beta = 19.02$) datorită valorii mai mari a pK_2 , care a fost determinată în prezența a 30% DMSO. Totuși, constanta condițională de stabilitate este semnificativ mai mică ($\log \beta' = 9.04$) la pH = 5.75 [61]. Tiosemicarbazonele aldehidei 5-sulfosalicilice studiate formează complecși cu stabilitate mai mare în comparație cu TSCAS.

3.2. Compuși coordinativi ai cuprului(II), nichelului(II), cobaltului(II) cu derivați ai tiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice și aplicațiile lor

3.2.1. Caracteristicile spectrale ale tiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice și compușilor coordinativi ai cuprului(II), nichelului(II), cobaltului(II) cu aceasta

Tiosemicarbazona aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice ((H₂L⁵)Cl) are structură ionică, este solubilă în apă și formează soluții stabile în timp. Spectrele electronice de absorbție în domeniul UV-vizibil demonstrează modificări caracteristice în funcție de pH-ul soluțiilor. În mediul acid, soluțiile apoase ale tiosemicarbazonei sunt incolore și se caracterizează spectral prin absorbanta maximă la lungimea de undă egală cu 302 nm, caracteristic cromoforului azometinic și cu 328 nm - pentru fragmentul fenolic. În mediul alcalin, colorația soluțiilor devine galbenă, care spectral dezvăluie dezvoltarea unei benzi de absorbție cu maximumul la 373 nm (Figura 3.14).

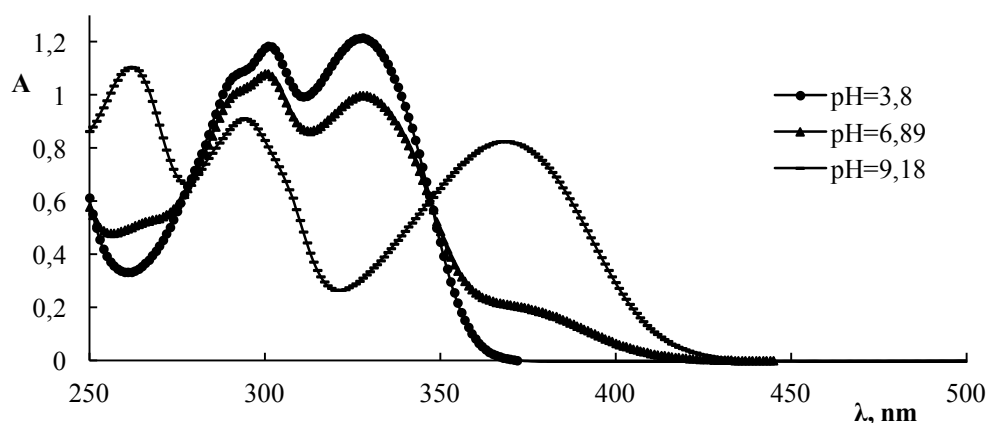


Fig. 3.14. Modificarea spectrelor electronice de absorbție ale soluțiilor ligandului (H₂L⁵)Cl în dependență de pH (C = 6.0 · 10⁻⁵ M, I = 0.1 M KCl)

Modificarea culorii cu variația pH-ului este determinată de disocierea reactivului. Procesul de disociere corespunde deprotonării grupei fenolice și este redat de pK₁, în timp ce pK₂ caracterizează disocierea grupei hidrazinice N²-H a fragmentului tiosemicarbazidic, iar sarcina negativă este localizată pe atomul de sulf, datorită echilibrului tautomer tion-tiol. Este evident, că pK₂ are o valoare ridicată, conform datelor bibliografice pentru tiosemicarbazona aldehidei salicilice nesubstituite (pK₁ = 8.84 și pK₂ = 12.57 în solvent mixt 30% DMSO/apă) [61], de aceea, deprotonarea are loc într-un domeniu al pH-lui puternic bazic, unde măsurările devin nesigure și limitează determinarea exactă a constantei. Reieșind din acestea, pentru

ligandul raportat a fost determinată constanta $pK_1 = 7.46$ prin metoda spectrofotometrică (Figura 3.15).

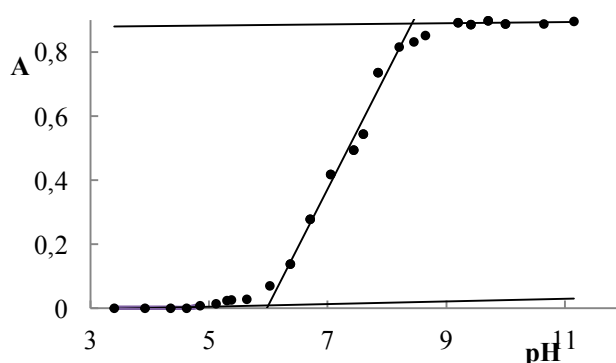


Fig. 3.15. Dependenta absorbantei ligandului $(H_2L^5)Cl$ de mediul soluției ($C((H_2L^5)Cl) = 6.0 \cdot 10^{-5} M$, $\lambda = 375 nm$, $I = 0.1 M KCl$)

Adăugarea soluțiilor de săruri ale metalelor de tranziție la cele de tiosemicarbazonă provoacă schimbarea culorii în domeniul de $pH < 7$. În prezența ionilor de cupru(II) și nichel(II) schimbări vizibile se observă, când apare o colorație galben-verzuie față de soluția incoloră a reactivului organic în aceleași condiții. Soluțiile devin galbene în cazul ionilor de cobalt(II). În spectrele electronice de absorbție apar maximumuri la 375, 373, și 390 nm respectiv pentru complexii cu cupru(II), nichel(II) și cobalt(II). Toate acestea vorbesc despre faptul că în condițiile indicate ar putea avea loc formarea unor compuși coordinativi ai $((H_2L^5)Cl)$ cu ionii de metale indicate. În Figura 3.16 sunt prezentate schimbările spectrelor electronice de absorbție ale soluțiilor ligandului $(H_2L^5)Cl$ la adăugarea sărurilor de cupru(II).

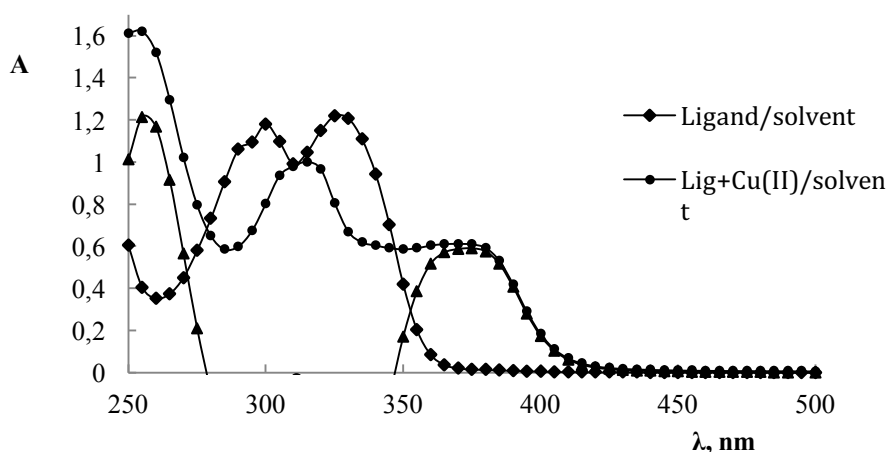


Fig. 3.16. Modificarea spectrului soluției $(H_2L^5)Cl$ la adăugarea sărurilor de cupru(II)

($pH = 5.50$, $C(Cu^{2+}) = C((H_2L^5)Cl) = 6.0 \cdot 10^{-5} M$, $I = 0.1 M KCl$)

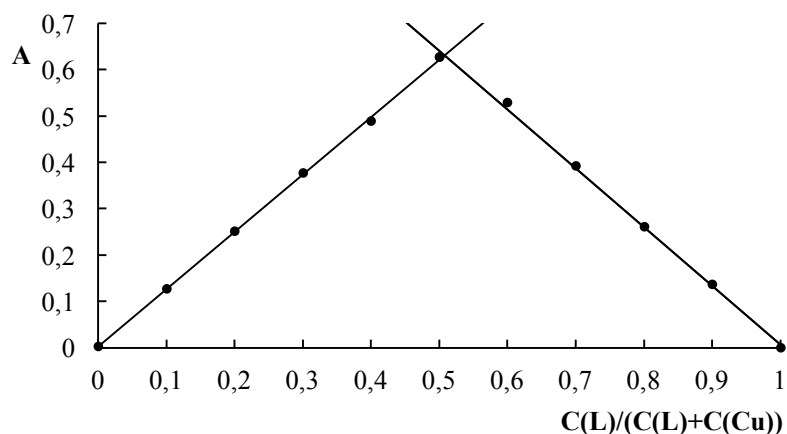


Fig. 3.17. Absorbanta soluțiilor sistemului Cu(II) + (H₂L⁵)Cl în metoda variațiilor continue ($C(Cu^{2+}) + C((H_2L^5)Cl) = 1.2 \cdot 10^{-4}$ M, pH = 5.45, $\lambda = 375$ nm, I = 0.1 M KCl)

În baza datelor studiului spectrofotometric al procesului de formare al compușilor coordinativi ai Cu(II) cu (H₂L⁵)Cl a fost determinat domeniul optim de formare, raportul molar de combinare, absorbtivitatea molară. Compușii formați sunt stabili în soluții timp de cel puțin trei ore. Raportul molar de combinare a fost stabilit prin metoda variațiilor continue la diferite concentrații și confirmat prin metoda raporturilor molare [139]. Rezultatele dependenței absorbantelor obținute cu metodele variațiilor continue și raporturilor molare sunt reprezentate în Figurile 3.17, 3.18, 3.19.

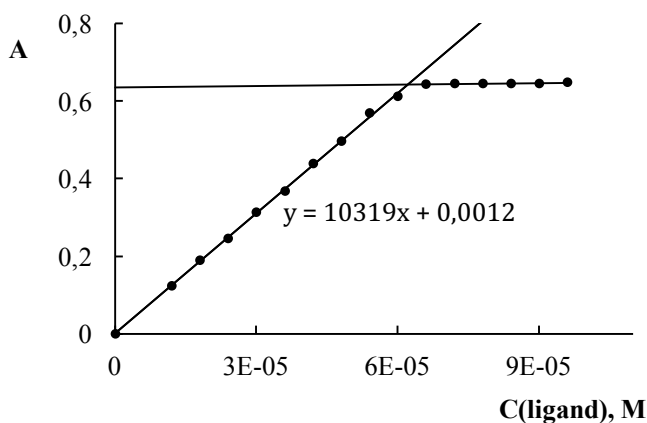


Fig. 3.18. Dependența absorbantelor sistemului Cu(II) + (H₂L⁵)Cl de raportul molar al componentelor ($C(Cu)_{const} = 6.02 \cdot 10^{-5}$ M, I = 0.1 M KCl, pH = 5.45, $\lambda = 375$ nm, l = 1 cm)

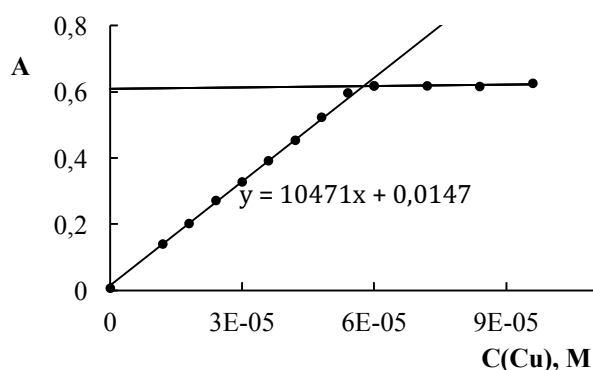


Fig. 3.19. Dependența absorbantei sistemului Cu(II) + (H₂L⁵)Cl de raportul molar al componentilor (C((H₂L⁵)Cl)_{const} = 6·10⁻⁵ M, I = 0.1 M KCl, pH = 5.45, λ = 375 nm, l = 1 cm)

Absorbivitatea molară pentru complexii cercetați a fost determinată, folosind metoda raporturilor molare și graficul de etalonare. În Tabelul 3.2 sunt prezentate valorile unor parametri spectrofotometrici ai compușilor coordinativi ai (H₂L⁵)Cl cu ionii metalelor cercetate.

Tabelul 3.2. Caracterizarea complexilor (H₂L⁵)Cl cu cupru(II), nichel(II), cobalt(II)

Parametrul considerat	Cu(II)	Ni(II)	Co(II)
Maximumul în spectrul electronic de absorbție (nm)	375	373	390
Raportul molar de combinare metal:ligand	1:1	1:1	1:2
Domeniul optim de formare (pH)	4.7-5.9	6.0-6.6	5.0-6.1
Absorbivitatea molară (ε, mol ⁻¹ ·L·cm ⁻¹)	10500	11040	12260

Analiza rezultatelor arată că (H₂L⁵)Cl nu este un reactiv selectiv. Lungimile de undă ale maximumurilor în spectrele electronice de absorbție diferă puțin, fiind situate în același domeniu.

Raportul molar de combinare metal-ligand este 1:1 pentru cupru(II) și nichel(II), și 1:2 pentru cobalt(II). Această comportare diferită poate fi explicată de natura generatorilor de complecși, precum și de capacitatea de coordinare a ligandului. Natura legăturilor chimice din reactiv și topologia centrelor de coordinare mărturisesc că tiosemicarbazona studiată poate fi un ligand planar tridentat. Ionii de cupru(II) și nichel(II) au tendința de a forma compuși cu structură plan-pătrată și permite coordonarea unui singur ligand tridentat. Ionul de cobalt(II) formează compuși cu structură octaedrică și raportul molar 1:2 pare a fi firesc.

Domeniul de pH optimal de formare al compușilor coordinativi este practic același pentru toți ionii studiați, ceea ce denotă că are loc complexarea cu aceeași formă a ligandului.

Graficul de etalonare înregistrată pentru fiecare complex la lungimea de undă a absorbției maxime corespunde liniarității în domeniul de concentrații $(0.6 - 10.0) \cdot 10^{-5}$ M pentru cupru(II), $(0.6 - 7.2) \cdot 10^{-5}$ M pentru cobalt(II) și $(0.7 - 6.2) \cdot 10^{-5}$ M pentru nichel(II).

Complecșii acestor ioni de metale posedă o absorbivitate molară considerabilă, ceea ce permite testarea reactivului dat pentru elaborarea metodelor de determinare spectrofotometrică ale acestor metale.

3.2.2. Determinări cantitative ale cuprului(II) și cobaltului(II), utilizând formarea compușilor coordinativi cu tiosemicarbazona aldehidei 5-metilentrimetilamoniusalicilice

Determinarea cantitativă a cuprului(II) prin metoda graficului de etalonare

Pentru determinarea cantitativă a cuprului(II) a fost folosit graficul de etalonare a complexului, înregistrată la lungimea de undă 375 nm și pH = 5.45. Pornind de la o soluție standard, care conținea 10^{-2} mol/L de cupru(II), a fost preparată o soluție de lucru cu concentrația $C = 3.008 \cdot 10^{-4}$ M. În cinci baloane cotate de 25 mL au fost trecute volume diferite de cupru(II), a fost adăugat 5 mL de soluție de reactiv $(H_2L^5)Cl$ de $6 \cdot 10^{-4}$ M și 5 mL soluție tampon cu pH = 5.45 și volumul soluțiilor adus până la cotă cu apă distilată. A fost măsurată absorbanta soluțiilor în cuve de 1 cm la lungimea de undă 375 nm, folosind soluția de ligand cu aceeași concentrație în calitate de soluție de comparație. Concentrațiile soluțiilor finale au fost determinate din graficul de etalonare cu ecuația $A_x = 10719C_x - 0.001$ (Figura 3.20). Rezultatele analizei sunt prezentate în Tabelul 3.3. Rezultatul mediu determinat este $m(Cu)_{găsit} = 1.909 \pm 0.036$ mg ($t_{0.95;5} = 2.78$). Eroarea relativă a analizei este de 0.1%, fiind cuprinsă în limitele erorii admisibile pentru metoda spectrofotometrică de analiză.

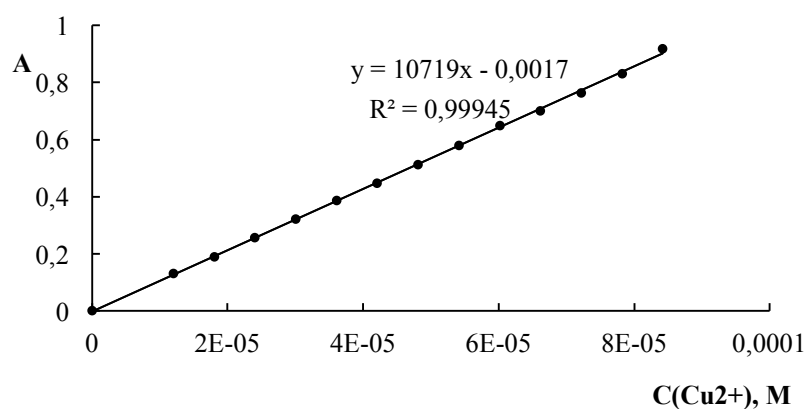


Fig. 3.20. Graficul de etalonare pentru $(Cu^{2+} + (H_2L^5)Cl)$ ($C((H_2L^5)Cl) = 1.2 \cdot 10^{-4}$ M, pH = 5.45, I = 0.1 M KCl, $\lambda = 375$ nm, l = 1 cm)

Tabelul 3.3. Rezultatele determinării cuprului(II) prin metoda graficului de etalonare

A_x	$C_x \cdot 10^5 \text{ M}$	$C_x \cdot 10^4 \text{ M}$	$m(\text{Cu})_{\text{introdus, mg}}$	$m(\text{Cu})_{\text{găsit, mg}}$
0.250	2.3444	2.9305	1.911	1.862
0.347	3.2428	3.0026		1.908
0.451	4.2121	3.0086		1.911
0.547	5.1077	3.0400		1.932
0.651	6.0860	3.0430		1.933

Determinarea concomitentă a cuprului(II) și cobaltului(II)

Din analiza spectrelor electronice de absorbție ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) și cobaltului(II) cu $(\text{H}_2\text{L}^5)\text{Cl}$ se pot alege două lungimi de undă, ce pot permite determinarea cantitativă a cuprului(II) și cobaltului(II) în amestec prin metoda spectrofotometrică.

Pentru analiza amestecului au fost selectate lungimile de undă 375 și 410 nm, la care valorile absorbivității molare a complecșilor cercetați sunt: $\epsilon_{375}(\text{Cu}^{2+}) = 10887 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{410}(\text{Cu}^{2+}) = 1147 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{375}(\text{Co}^{2+}) = 12745 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{410}(\text{Co}^{2+}) = 11055 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Pornind de la soluții standard de cupru(II) și cobalt(II), au fost preparate soluții de analizat cu un raport diferit de cupru(II) și cobalt(II). Complexarea a fost asigurată de o concentrație a reactivului $\text{C}((\text{H}_2\text{L}^5)\text{Cl}) = 1.68 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ și o soluție tampon cu $\text{pH} = 5.45$. Rezultatele analizei sunt prezentate în Tabelul 3.4. Eroarea medie relativă a determinărilor este de 3.2% pentru cobalt(II) și 1.9% pentru cupru(II), care satisfac cerințele înaintate față de rezultatele analizelor spectrofotometrice.

Tabelul 3.4. Rezultatele analizei amestecului de cupru(II) și cobalt(II) cu $(\text{H}_2\text{L}^5)\text{Cl}$ prin metoda spectrofotometrică

A_{375}	A_{410}	$\text{C}(\text{Co}) \cdot 10^4, \text{ M}$	$\text{C}(\text{Cu}) \cdot 10^4, \text{ M}$	$m(\text{Co})_{\text{intr, mg}}$	$m(\text{Co})_{\text{găsit, mg}}$	$m(\text{Cu})_{\text{intr, mg}}$	$m(\text{Cu})_{\text{găsit, mg}}$
0.987	0.465	3.1018	2.9440	1.768	1.828	1.906	1.871
0.914	0.454	3.0708	2.9174		1.810		1.854
1.006	0.529	3.1092	2.9602		1.832		1.881
0.849	0.447	3.0705	2.9046		1.810		1.846
1.019	0.590	3.1086	2.9469		1.832		1.872
0.716	0.374	3.0746	2.9741		1.812		1.890
0.881	0.520	3.1406	2.9421		1.851		1.869

Pentru $t_{0.95;7} = 2.45$

(1.825±0.014)

(1.869±0.014)

Reieșind din rezultatele obținute, reactivul $(H_2L^5)Cl$ poate fi propus pentru determinarea microcantităților de cupru(II) și cobalt(II) în cazul când cantitatea de substanță este prea mică pentru a aplica metode de analize clasice.

3.2.3. Caracteristicile spectrale ale compuşilor coordinativi ai cuprului(II) cu derivați ai tiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice

Pentru determinarea influenței prezenței substituentului și naturii lui de la azotul terminal al fragmentului tiosemicarbazidic au fost sintetizați și studiați trei derivați ai $(H_2L^5)Cl$ – clorura 4-metil-, 4-etil-, 4-fenil- tiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice ($(H_2L^6)Cl$, $(H_2L^7)Cl$, $(H_2L^8)Cl$). Acești derivați au fost obținuți prin reacția de condensare a tiosemicarbazidelor respective cu clorura aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice în soluții alcoolice (Figura 3.21).

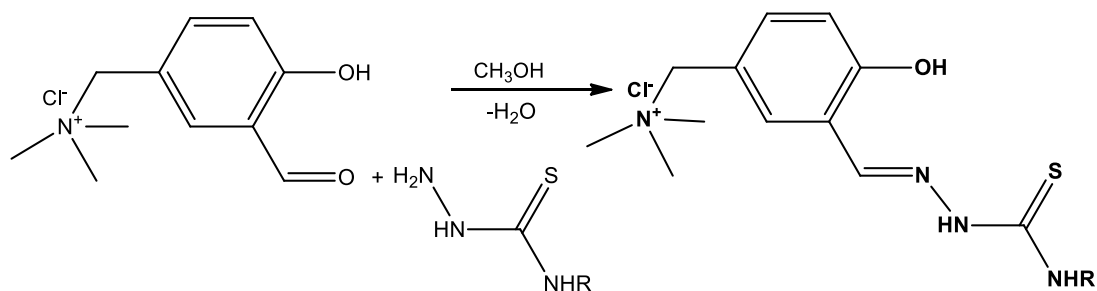


Fig. 3.21. Schema reacției de condensare a aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice și tiosemicarbazidei 4-substituite

Solubilitatea în apă la 25 °C a tiosemicarbazonelor reprezintă 10 g/L pentru $(H_2L^5)Cl$, 30 g/L pentru $(H_2L^6)Cl$, 5 g/L pentru $(H_2L^7)Cl$ și 2 g/L pentru $(H_2L^8)Cl$.

Procesul de formare a compuşilor coordinativi ai cuprului(II) cu derivații tiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice a fost studiat folosind metodele aplicate în subcapitolul 3.2.1. Parametrii spectrofotometrici ai soluțiilor liganzilor și complexilor sunt prezentați în Tabelul 3.5.

Din studiul realizat este evident că substituenții de la azotul terminal al fragmentului tiosemicarbazidic influențează comportamentul reactivului, modificând unii parametri.

În toate cazurile studiate, pentru soluții acide, derivații se caracterizează prin maximumuri de absorbție în spectrele electronice la $\lambda = 302$ (303) nm, specific cromoforului azometinic și $\lambda = 328$ (332) nm pentru fragmentul fenolic. Datorită deprotonării grupei fenolice, pentru toți liganzii a fost observată apariția noilor benzi puternice cu $\lambda = 367$ –371 nm.

Substituenții de la azotul terminal al tiosemicarbazonei nu au nici o influență asupra valorilor constantelor de disociere pK_1 determinate, cu excepția substituentului fenil.

Raportul molar de combinare Cu:ligand = 1:1 rămâne neschimbat pentru compușii cercetați. Forma curbelor înregistrate prin metoda raporturilor molare, caracterul linear al etapei de formare până la starea de saturare, denotă faptul că în soluție se formează un singur compus.

Tabelul 3.5. Valorile constantelor de disociere pK_1 pentru liganzi, raportul molar de combinare Cu:L, condițiile optime de formare și parametrii spectrofotometrici pentru complexii Cu(II) cu $(H_2L^5)Cl$, $(H_2L^6)Cl$, $(H_2L^7)Cl$, $(H_2L^8)Cl$

Parametrul	Ligandul			
	$(H_2L^5)Cl$	$(H_2L^6)Cl$	$(H_2L^7)Cl$	$(H_2L^8)Cl$
Maximumuri în spectrele electronice ale reactivilor (λ , nm)	302, 328 367	302, 328 367	302,329 367	303, 332 371
Constanta de disociere pK_1	7.46 ± 0.01	7.54 ± 0.02	7.31 ± 0.01	7.03 ± 0.01
Maximumul de absorbție al complexului (λ , nm)	375	375	375	380
Raportul de combinare Cu:L	1:1	1:1	1:1	1:1
Domeniul optim de formare (pH)	4.7 - 5.9	5.3 - 6.2	5.2 - 6.4	4.8 - 6.2
Absorbțivitatea molară (ϵ , $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$) la λ_{max}	10500	12925	12527	17927
Domeniul de concentrații unde se respectă legea Lambert-Bouguer-Beer (μM)	6 - 100	10 - 100	10 - 100	6 - 100

Indiferent de natura substituenților (donor, acceptor de electroni) prezența lor în moleculele ligandului mărește absorbanta molară. Acest fapt se explică prin posibilitatea extinderii delocalizării electronilor prin invocarea electronilor grupei NH-R (R = CH₃, C₂H₅, C₆H₅). În cazul 4-metil- și 4-etilderivatului ($(H_2L^6)Cl$, $(H_2L^7)Cl$) responsabili de conjugare sunt cuplurile de electroni, care sunt aranjați într-o poziție favorabilă pentru delocalizare. Pentru 4-feniltiosemicarbazonă ($(H_2L^8)Cl$) absorbția a crescut semnificativ, deoarece în conjugare se implică inelul benzenic prin alegerea unei poziții favorabile a planului substituentului cu cel al metalociclurilor.

3.2.4 Procesele de disociere a grupelor donore de protoni și lipofilitatea derivaților tiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice

Procesele de disociere ale liganzilor $(H_2L^5)Cl$, $(H_2L^6)Cl$, $(H_2L^7)Cl$, $(H_2L^8)Cl$ au fost studiate prin titrări spectrofotometrice UV-Vis în soluții apoase în domeniul de pH 1-11.5. Spectrele electronice de absorbție înregistrate ale soluțiilor $(H_2L^5)Cl$ (Figura 3.22) prezintă modificări caracteristice ale benzilor de tranziție suprapuse $\pi \rightarrow \pi^*$ și $n \rightarrow \pi^*$ dependente de pH, provenite datorită cromoforului azometinic ($\lambda_{max} \sim 302$ nm) și grupei fenolice ($\lambda_{max} \sim 328$ nm). Cu toate acestea, acești liganzi conțin doi protoni disociabili, și anume atomii de hidrogen al grupei OH fenolice și NH-ului hidrazinic. Doar o etapă de deprotonare a putut fi observată în intervalul de pH studiat pe baza apariției punctelor izobestice la 230, 280 și 347 nm. Prin urmare, doar o valoare pK_1 a fost determinată pentru fiecare ligand, reieșind din prelucrarea spectrelor (Tabelul 3.6).

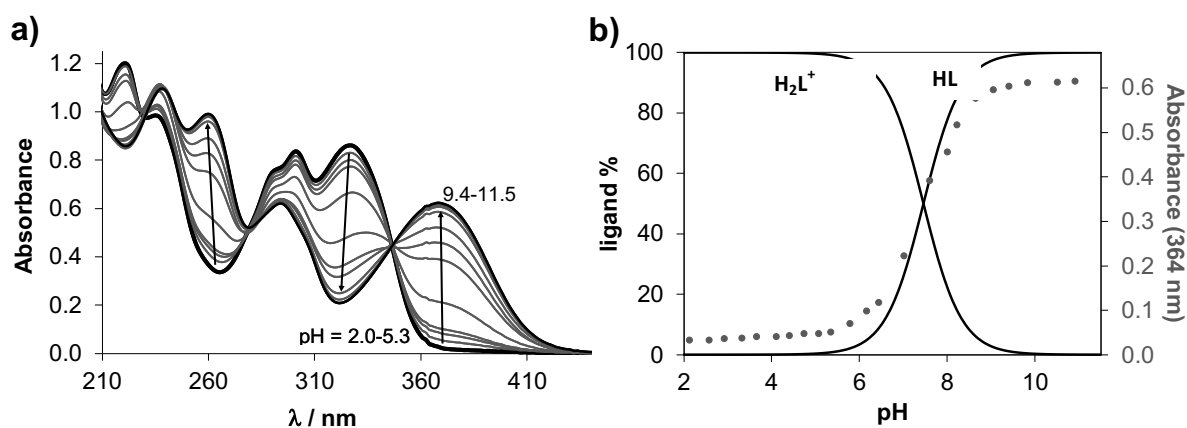


Fig. 3.22. Spectrele electronice de absorbție ale $(H_2L^5)Cl$ înregistrate la diferite valori de pH (a) și diagrama de distribuție a formelor procesului de disociere reprezentate împreună cu modificările absorbției la 364 nm (●) (b) ($C_L = 50 \mu M$, $I = 0.1 M$ (KCl), $t = 25^\circ C$)

Derivații monometilați și monoetilați la azotul terminal au valori pK_1 similare cu cele ale ligandului nesubstituit, în timp ce gruparea fenil în această poziție are ca rezultat o aciditate mai sporită. Diagrama de distribuție a concentrației calculată din valorile pK_1 (Figura 3.22(b)) prezentată pentru $(H_2L^5)Cl$ arată că acești compuși sunt parțial deprotonați la pH fiziologic: 42-55% din ligand este sub formă HL neutră în cazul $(H_2L^5)Cl$, $(H_2L^6)Cl$, $(H_2L^7)Cl$, iar pentru $(H_2L^8)Cl$ - 70%. În mod special, această formă neutră HL formează un zwitterion datorită prezenței grupelor NMe_3^+ și O^- , ceea ce duce la o solubilitate sporită în apă. Caracterul lipofil al liganzilor la pH 7.4, exprimat prin coeficienți de distribuție ($\log D_{7.4}$ din Tabelul 3.6), a fost caracterizat prin metoda tradițională a balonului de agitare, folosind spectrele UV-Vis obținute după înregistrare (Figura 3.23(a)). Valorile $\log D_{7.4}$ determinate dezvăluie faptul că introducerea

grupărilor metil, etil și fenil mărește lipofilitatea în următoarea ordine: $(H_2L^5)Cl < (H_2L^6)Cl < (H_2L^7)Cl < (H_2L^8)Cl$. Acești compuși sunt mult mai hidrofilii decât compusul de referință nesubstituit, tiosemicarbazona aldehidei salicilice (TSCAS) ($\log D_{7.4}$: +1.74 [61]).

Tabelul 3.6. Valorile constantelor de disociere pK_1 ale liganzilor cercetați, constantele totale de stabilitate ($\log\beta$), pK_a și pK_{derivat} pentru complexii Cu(II) cu $(H_2L^5)Cl$, $(H_2L^6)Cl$, $(H_2L^7)Cl$, $(H_2L^8)Cl$, valorile pCu calculate ($I = 0.1 \text{ M (KCl)}$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$), coeficienții de distribuție ($\log D_{7.4}$) ai liganzilor și complexilor la $pH = 7.4$, constantele de viteză observate (k_{obs}) obținute pentru reacția redox a complexilor cu GSH ($pH = 7.4$; $C_{\text{complex}} = 25 \text{ } \mu\text{M}$, $C_{\text{GSH}} = 1.25 \text{ mM}$)

	$(H_2L^5)Cl$	$(H_2L^6)Cl$	$(H_2L^7)Cl$	$(H_2L^8)Cl$
$pK_1 (H_2L^+)$	7.46 ± 0.01	7.54 ± 0.01	7.31 ± 0.01	7.03 ± 0.01
% HL la pH 7.4	47%	42%	55%	70%
$\log D_{7.4}(\text{ligand})$	-0.84 ± 0.03	-0.39 ± 0.01	$+0.06 \pm 0.04$	$+0.68 \pm 0.04$
$\log\beta[CuHL]^{2+}$	12.00 ± 0.01	11.73 ± 0.02	11.66 ± 0.03	11.26 ± 0.02
$\log\beta[CuL]^+$	8.14 ± 0.01	7.76 ± 0.02	7.67 ± 0.03	8.55 ± 0.02
$\log\beta[CuLH_{-1}]^a$	-1.66 ± 0.02	-1.48 ± 0.08	-1.65 ± 0.09	-1.31 ± 0.05
$pK_a[CuHL]^{2+}$	3.86	3.97	3.99	2.71
$pK_a[CuL]^+$	9.80	9.24	9.32	9.86
$\log K_{\text{derivat}}[CuL]^{+b}$	0.68	0.22	0.36	1.52
pCu^c	12.21	11.79	11.82	12.80
$\log D_{7.4}(\text{complex})$	-1.00 ± 0.01	-0.79 ± 0.01	-0.40 ± 0.01	-0.17 ± 0.01
$k_{\text{obs}} (\text{min}^{-1})$	0.061 ± 0.022	0.073 ± 0.002	0.058 ± 0.001	0.025 ± 0.005

^a $[CuLH_{-1}] = [CuL(OH)]$. ^b $\log K_{\text{derivat}} = \log\beta[CuL]^+ - pK_a(H_2L^+)$ la echilibrul: $Cu^{2+} + H_2L^+ \rightleftharpoons [CuL]^+ + 2H^+$. ^c $pCu = -\log[Cu(II)]$ la $pH = 7.4$; $C_{Cu(II)} = 10 \text{ } \mu\text{M}$; $C_L = 10 \text{ } \mu\text{M}$.

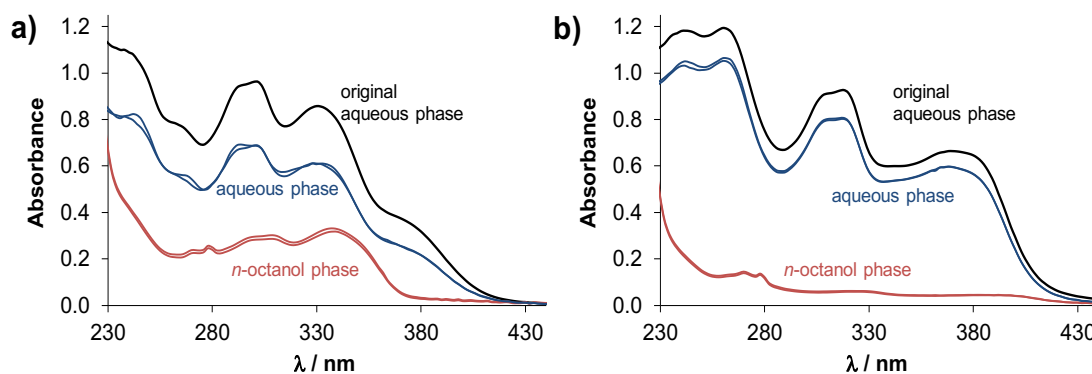


Fig. 3.23. Spectrele electronice de absorbție ale (H₂L⁶)Cl (a) și ale complexului cu Cu(II) (b) în soluții apoase înregistrate înainte (linie neagră) și după (linie albastră) separare și în soluție de *n*-octanol (linie roșie) după separare (pH = 7.4, (20 mM PBS), I = 0.1 M KCl, t = 25 °C)

Este cunoscut faptul că tiosemicarbazonele pot exista ca izomeri E și Z față de legătura dublă C=N. Pentru a dezvălui formarea acestor izomeri și a investiga în continuare procesele de disociere a protonilor a fost efectuată titrarea ¹H RMN pentru (H₂L⁵)Cl (Figura 3.24 (a)). Două seturi de semnale au fost observate pe întregul interval de pH studiat, deoarece izomerii sunt într-un proces lent de interconversie, respectând scara de timp a RMN ($t_{1/2}(\text{obs}) > \sim 1 \text{ ms}$) în acest mediu. Cu toate acestea, gradul de separare a picului a fost variat pentru diferiți protoni, iar uneori picurile se suprapuneau puternic (de exemplu CH=N, CH₂, CH₃). Pe baza semnalelor integrate, fracția molară a izomerului major este ~ 70% la pH = 1 și crește până la o valoare constantă ~ 85% la pH > 4. Identificarea izomerilor a fost bazată pe deplasările chimice ale protonului grupei hidrazinice NH și valorile pK_a, determinate pentru izomeri (Figura 3.24) pe baza dependenței deplasărilor chimice de pH (Figura 3.25). Grupa NH este destul de sensibilă la formarea izomerilor și pe baza datelor din literatură [140-142], speciile majore au fost identificate ca izomerul E, caracterizat printr-un pic NH la 10.02 ppm și pH ~ 1 deplasat până la 10.09 ppm cu creșterea pH-ului paralel cu deprotonarea grupei OH. În timp ce picul NH (la 11.08 ppm) al minorului, izomerul Z, poate fi detectat doar în intervalul de pH acid, cel mai probabil ca o consecință a formării legăturii de hidrogen între această porțiune NH și fenolatul deprotonat (vezi formula sugerată pentru L forma izomerului minor din Figura 3.24). Pe de altă parte, pK_a calculat pentru izomerul minor este cu circa jumătate din unitatea de logaritmi mai mică (6.95 față de 7.51) decât cea a celuilalt izomer, ceea ce poate fi explicat prin formarea legăturii intramoleculare de hidrogen, ce facilitează deprotonarea grupei OH. În special, spectrele ¹H RMN înregistrate în DMSO-*d*₆ nu au indicat formarea izomerilor (sau liniile de

rezonanță s-au prăbușit într-un pic unic, ca urmare a interconversiei rapide a izomerilor) și de asemenea nu s-au găsit izomeri în cazul TSCAS în 30% DMSO- d_6 /H $_2$ O [61].

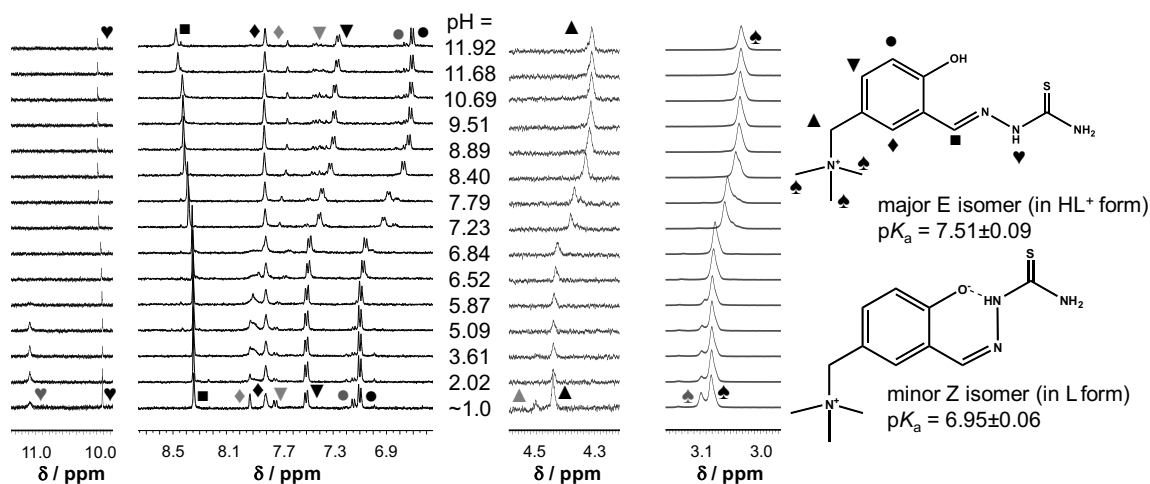


Fig. 3.24. Spectrele ^1H RMN înregistrate pentru ligandul $(\text{H}_2\text{L}^5)\text{Cl}$ (cu o mărire diferită a regiunilor selectate pentru o vizibilitate mai bună) la diferite valori de pH cu simboluri utilizate pentru alocarea rezonanțelor protonice în cazul izomerului E (simboluri negre) și izomerului Z (simboluri gri) și valorile lor pK_a calculate pe baza modificărilor deplasărilor chimice ($C_L = 200 \mu\text{M}$, $I = 0.1 \text{ M KCl}$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, 10% (v/v) $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$)

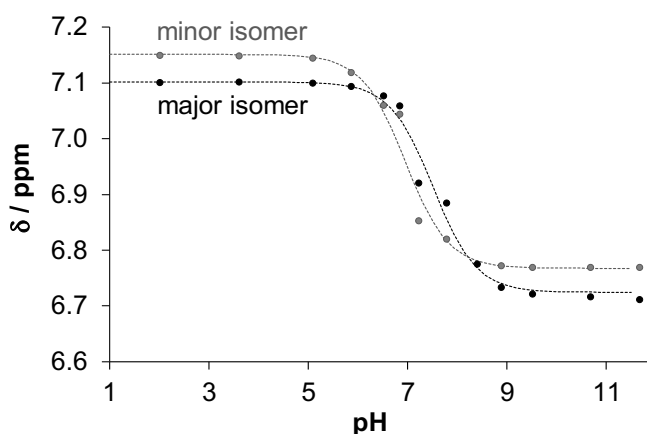


Fig. 3.25. Deplasările chimice ale protonului CH(3) ale izomerilor majori (●) și minori (●) pentru $(\text{H}_2\text{L}^5)\text{Cl}$ trasate față de valorile pH-ului (linii punctate) ($C_L = 200 \mu\text{M}$, $I = 0.1 \text{ M KCl}$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, 10% (v/v) $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$)

3.2.5. Stabilitatea soluțiilor complecșilor de cupru(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice și reducerea lor cu GSH

Soluția complecșilor de cupru(II) ale TSCAS a fost deja detaliat caracterizată de autorii [61]. Cu toate acestea, măsurătorile au fost efectuate în amestec de solvenți DMSO/H₂O 30% (w/w). A fost determinată formarea exclusiv a complecșilor metal-ligand 1:1, în care ligandul coordinează tridentat prin setul de atomi donori (O, N, S). Anume, în intervalul de pH acid, se formează o specie protonată cu azotul hidrazinic care nu coordinează, fiind încă protonat. Complexul în care ligandul este coordonat în modul său dianionic datorită deprotonării azotului hidrazinic, se obține în intervalul de pH 6–9. Este de menționat, că în acest complex sarcina negativă este localizată la atomul de sulf în loc de azot datorită echilibrului tautomic tion-tiol. În mediu bazic se formează specii hidroxido mixte cu modul de coordinare (O⁻, S, N⁻)(OH) [61]. Reieșind din acestea, este de așteptat un model similar de coordinare în cazul complecșilor studiați, iar datorită prezenței grupei NMe₃⁺ și a substituenților diferiți la azotul terminal este probabilă o stabilitate diferită a complecșilor.

Spectrele electronice de absorbție UV-Vis pentru sistemele cupru(II)-tiosemicarbazonă au fost înregistrate pentru diferite raporturi molare metal-ligand (a se vedea spectrele înregistrate pentru sistemul Cu(II)-(H₂L⁵)Cl cu raportul Cu:L = 1:1 în Figura 3.26(a)) și constantele totale de stabilitate ar putea fi calculate pentru speciile [CuHL]²⁺, [CuL]⁺ și [CuLH₋₁] (Tabelul 3.6). Deoarece forma protonată a ligandului a fost formulată ca H₂L⁺, în complexul [CuHL]²⁺, ligandul coordinează cel mai probabil prin setul de atomi donori (O⁻, S, N). Complexul [CuL]⁺ este format prin deprotonarea azotului hidrazinic, iar [CuLH₋₁] este o specie hidroxido mixtă [CuL(OH)]. Valorile pK_a ale complecșilor (Tabelul 3.6, pag. 82) indică faptul, că deprotonarea azotului hidrazinic are loc în intervalul de pH 3–5, iar în cazul derivatului fenil într-un interval de pH mai acid, deoarece are un pK_a[CuHL]₂₊ mai mic. Formarea complecșilor hidroxido micști are loc în intervalul de pH 9–11 pentru toate cazurile.

Din diagrama de distribuție a concentrației calculate pentru sistemul Cu(II)-(H₂L⁵)Cl (Figura 3.26(b)) se observă, că complexul [CuL]⁺ predomină într-un interval larg de pH, inclusiv la pH-ul fiziologic. Pentru a compara stabilitatea acestui tip de complecși, a fost calculată o constantă de stabilitate derivată luând în considerare bazicitatea liganzilor (vezi valorile logK_{derived} [CuL]⁺ din Tabelul 3.6). De asemenea, valorile pCu au fost calculate pentru comparație la pH 7.4 (Tabelul 3.6). Atât valorile logK_{derivat}[CuL]⁺, cât și pCu dezvăluie următoarea abilitate de coordinare a cuprului(II) cu liganzii: (H₂L⁶)Cl ~ (H₂L⁷)Cl < (H₂L⁵)Cl << (H₂L⁸)Cl, prin urmare, doar substituentul fenil la N-terminal sporește stabilitatea complexului de

cupru(II). Este de remarcă faptul că valorile pCu calculate reflectă o stabilitate semnificativ ridicată a complexelor de cupru(II) la pH 7.4, deoarece gradul de disociere este estimat $< 0,1\%$ pentru concentrația complexelor de $10 \mu M$.

Valorile $\log D_{7.4}$ au fost, de asemenea, calculate pentru complexi (Tabelul 3.6), reprezentând natura lor mai hidrofilă în comparație cu liganzii lor respectivi (Figura 3.23(b)), și se respectă aceeași tendință pentru lipofilitate ca și în cazul liganzilor.

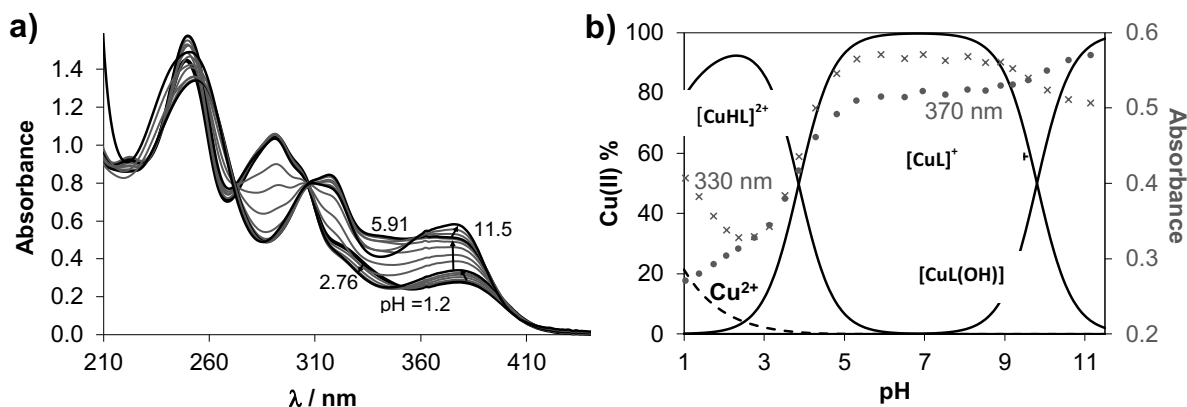


Fig. 3.26. Spectrele electronice de absorbție pentru complexul cuprului(II) cu $(H_2L^5)Cl$ înregistrate la diferite valori de pH (a) și diagrama de distribuție a concentrațiilor formelor procesului de disociere reprezentate grafic împreună cu modificările absorbției la 330 (x) și 370 nm (•) (b) ($C_{complex} = 50 \mu M$, $I = 0.1 M KCl$, $t = 25 \text{ }^\circ C$)

Activitatea anticancer a complexelor de cupru(II) ale tiosemicarbazonelor este adesea sugerată a fi legată de reacția lor de oxidoreducere cu tiolii celulari, cum ar fi L-glutation (GSH). GSH este capabil să reducă complexul de cupru(II)-TSC cu formare de specii de cupru(I), a căror reoxidare are ca rezultat specii ROS. În cazul Dp44mT și DpC a fost raportat că în lizozomi complexii de cupru(II) pot fi implicați în producerea ROS, datorită ciclului de oxidoreducere care duce la permeabilizarea membranei lizozomale și în final la apoptoză [143]. Prin urmare, a fost investigată spectrofotometric reacția de oxidoreducere directă a complexelor de cupru(II) cu GSH în condiții strict anaerobe la pH = 7.4. Modificările spectrale au fost monitorizate la lungimile de undă 300–500 nm, folosind excesul ridicat de agent reducător (50 echivalenți), astfel că în acest interval modificările spectrale sunt caracteristice numai absorbției complexului metalic și a ligandului TSC. În plus, a fost testat și acidul ascorbic, dar reacția a fost foarte lentă, sugerând că acești complexi de cupru(II) nu pot fi reduși eficient de către agentul reducător. Dimpotrivă, au fost observate modificări spectrale semnificative cu GSH. În Figura 3.27(a) sunt reprezentate modificările spectrelor electronice de absorbție ale complexului format

de $(\text{H}_2\text{L}^6)\text{Cl}$ (și pentru $(\text{H}_2\text{L}^5)\text{Cl}$ în Figura 3.28(a)). Primul spectru înregistrat după amestecarea reagenților a prezentat mai multe schimbări ale benzilor de absorbție, cel mai probabil datorate formării unui complex ternar cu GSH, așa cum este raportat pentru diverși complecși TSC [144, 145]. Apoi, a fost observată o diminuare semnificativă a absorbției la $\lambda_{\text{max}} = 376 \text{ nm}$, în timp ce valoarea absorbției a crescut la λ_{max} pentru ligandul liber ($\sim 329 \text{ nm}$), cel mai probabil în rezultatul descompunerii complexului instabil de cupru(I). Barbotarea O_2 prin soluție duce la o regenerare aproape completă a complecșilor de cupru(II) (vezi exemplul pentru complexul de $(\text{H}_2\text{L}^5)\text{Cl}$ Figura 3.28(b)) ceea ce sugerează un proces de oxidoreducere reversibil. Ceilalți complecși studiați au demonstrat un comportament similar, însă în cazul complexului $(\text{H}_2\text{L}^8)\text{Cl}$, care s-a dovedit a fi ceva mai stabil decât ceilalți, a fost observată o reacție mai lentă (vezi modificările de absorbție din Figura 3.27(b)). Pentru a obține date comparabile, curbele de absorbție-timp înregistrate au fost analizate în principal la λ_{max} a complexului și au fost calculate constantele de viteză observate (k_{obs}) (Tabelul 3.6), ceea ce reprezintă o descriere semicantitativă a cineticii reacției. Aceste valori k_{obs} sunt în concordanță cu constatarea de mai sus.

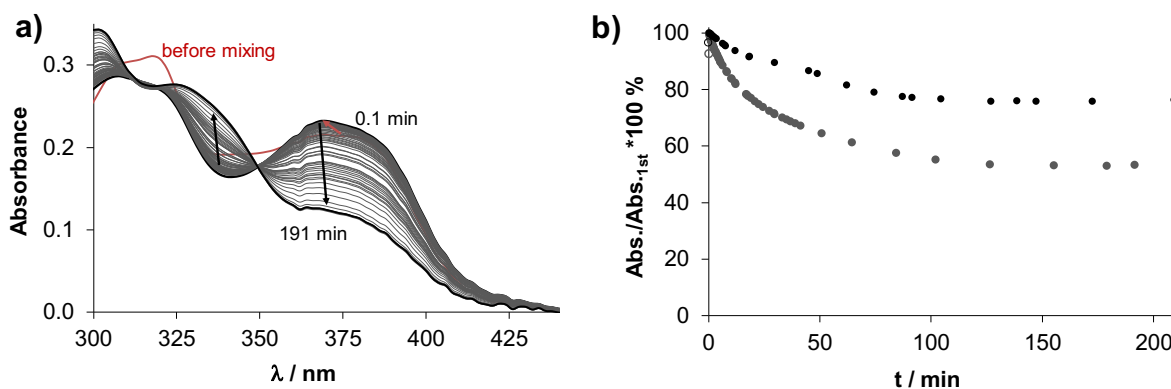


Fig. 3.27. Spectrele de absorbție UV-Vis înregistrate în timp pentru complexul cuprului(II) cu $(\text{H}_2\text{L}^6)\text{Cl}$ în prezența a 50 echivalenți GSH înainte (linie roșie) și după amestecarea soluțiilor (linii negre) în cuve identice (a). Valorile absorbantei în dependență de timp la 370 nm (●) pentru complexul cu $(\text{H}_2\text{L}^6)\text{Cl}$ și la 376 nm (○) pentru complexul cu $(\text{H}_2\text{L}^8)\text{Cl}$ (b). Absorbția evidențiată din primul spectru înregistrat după amestecare este considerat 100%, simbolurile goale denotă valorile absorbantei măsurate înainte de amestecare (pH = 7.4 (50 mM HEPES), $C_{\text{complex}} = 25 \mu\text{M}$; $C_{\text{GSH}} = 1.25 \text{ mM}$, $I = 0.1 \text{ M KCl}$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$)

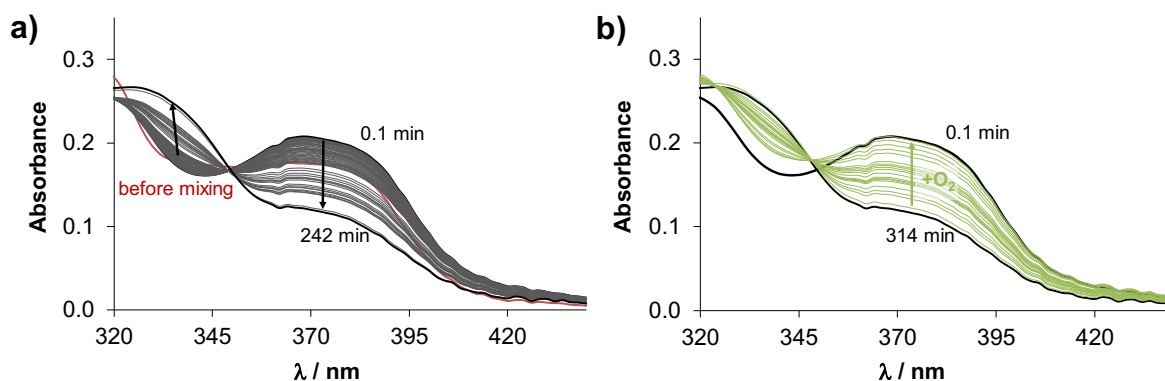


Fig. 3.28. Spectrele de absorbție UV-Vis înregistrate în timp pentru complexul cuprului(II) cu $(H_2L^5)Cl$ în prezența a 50 echivalenți GSH înainte (linie roșie) și după amestecarea soluțiilor (linii negre) în cuve identice (a). Modificările absorbției după barbotarea oxigenului în amestecul reactant (linii verzi) (b). ($pH = 7.4$ (50 mM HEPES), $C_{complex} = 25 \mu M$; $C_{GSH} = 1.25$ mM, $I = 0.1$ M KCl, $t = 25^\circ C$)

3.3 Concluzii la capitolul 3

Procesele de formare ale compușilor coordinativi ai cuprului(II), nichelului(II), cobaltului(II) cu tiosemicarbazonele aldehydelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice în soluții apoase au fost cercetate și analizate în aspect cantitativ și aplicativ. Pentru compușii coordinativi studiați au fost determinați parametrii spectrofotometrici, domeniul de pH optim de formare, raportul de combinare metal:ligand, stabilitatea compușilor.

Din studiul realizat este evident, că substituenții din poziția 4 a fragmentului tiosemicarbazidic influențează comportamentul reactivului, modificând unii parametri. În toate cazurile studiate, în soluții acide derivații se caracterizează prin maximumuri de absorbție în spectrele electronice la $\lambda = 302$ (303) nm, specific cromoforului azometinic și $\lambda = 328$ (332) nm, cauzate de fragmentul fenolic. Datorită deprotonării grupei fenolice, pentru toți liganzii a fost observată apariția noilor benzi puternice cu $\lambda = 367-371$ nm.

Substituenții de la azotul terminal al tiosemicarbazonei nu au nici o influență asupra valorilor constantelor de disociere pK_1 determinate, cu excepția substituentului fenil.

Indiferent de natura substituenților (donor, acceptor de electroni), prezența lor în moleculele ligandului mărește absorbțivitatea molară. Acest fapt se explică prin admiterea extinderii delocalizării electronilor prin invocarea electronilor grupei $NH-R$ ($R = CH_3, C_2H_5, C_6H_5$). În cazul 4-metil- și 4-etil derivaților responsabili de conjugare sunt cuplurile de electroni, care se află într-o poziție favorabilă pentru delocalizare. Pentru 4-feniltiosemicarbazonă

absorbția a crescut semnificativ, deoarece în conjugare se implică inelul benzenic prin acceptarea unei poziții favorabile a planului substituentului cu cel al metalociclorilor.

Valorile $\log D_{7.4}$ determinate dezvăluie faptul că introducerea grupărilor metil, etil și fenil mărește lipofilitatea în următoarea ordine: $(H_2L^5)Cl < (H_2L^6)Cl < (H_2L^7)Cl < (H_2L^8)Cl$. Acești compuși sunt mult mai hidrofilii, decât compusul de referință nesubstituit, tiosemicarbazona aldehidei salicilice (TSCAS). Compușii coordinativi ai cuprului(II) sunt mai hidrofilii (Tabelul 3.6), în comparație cu liganzii lor respectivi și se respectă aceeași tendință pentru lipofilitate, ca și în cazul liganzilor.

Adăugarea soluțiilor ionilor de Cu(II), Ni(II), Co(II) la soluțiile apoase ale tiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice provoacă schimbări în spectrul electronic, ceea ce denotă formarea compușilor coordinativi. Intensitatea benzii de absorbție pentru compușii noi formați depinde de natura metalului, tiosemicarbazonei și de raportul de combinare. Studiul a demonstrat că, în soluții apoase cuprul(II) și nichelul(II) formează compuși în care raportul molar de combinare metal:ligand este 1:1, iar pentru cobalt(II) - 1:2. Ioni de cupru și nichel au tendința de a forma compuși cu structură plan-pătrată și permite coordinarea unui singur ligand tridentat. Ionul de cobalt(II) formează compuși cu structură octaedrică și raportul de combinare 1:2 pare a fi firesc. Domeniul de formare a compușilor coordinativi este practic același pentru toți ionii studiați, ceea ce denotă că are loc complexarea cu una și aceeași formă deprotonată a ligandului.

În baza studiului realizat a fost propusă o metodă de determinare concomitentă a conținutului de cupru(II) și cobalt(II) în apă cu reactivul $(H_2L^5)Cl$. Erorile relative ale analizelor efectuate se încadrează în limitele erorilor admisibile pentru metodele spectrofotometrice.

Prin titrarea 1H RMN au fost investigate procesele de disociere a protonilor și demonstrată formarea izomerilor E și Z față de legătura dublă C=N pentru $(H_2L^5)Cl$.

Atât valorile $\log K_{\text{derivat}}[CuL]^+$, cât și pCu (Tabelul 3.6) dezvăluie următoarea abilitate de coordinare a cuprului(II) cu liganzii: $(H_2L^6)Cl \sim (H_2L^7)Cl < (H_2L^5)Cl \ll (H_2L^8)Cl$. Prin urmare, doar substituentul fenil la azotul terminal a mărit stabilitatea complexului de cupru(II).

Activitatea anticancer a complecșilor de cupru(II) ale tiosemicarbazonelor este adesea sugerată a fi legată de reacția lor de oxidoreducere cu tioli celulari, cum ar fi L-glutation (GSH). GSH este capabil să reducă complexul de cupru(II)-TSC, cu formare de specii de cupru(I), a căror reoxidare are ca rezultat apariția speciilor ROS. A fost investigată reacția de oxidoreducere directă a complecșilor de cupru(II) cu GSH cu metoda spectrofotometrică în condiții strict anaerobe la $pH = 7.4$. Modificările spectrale au demonstrat un proces de oxidoreducere reversibil.

4. SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE COMPUȘILOR COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU DERIVAȚI AI TIOSEMICARBAZONELOR ALDEHIDEI SALICILICE 5-SUBSTITUITE

4.1. Sinteza și structura compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice și unii derivați ai acesteia

La interacțiunea NaH_2L^1 și, respectiv NaH_2L^2 cu $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ în DMSO au fost separați compușii coordinativi ai cuprului $[\text{Cu}(\text{HL}^1)(\text{DMSO})_2]$ (**1**) și $[\text{Cu}(\text{HL}^2)(\text{DMSO})_2]$ (**2**), iar $[\text{Cu}_2(\text{HL}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_3]$ (**1'**), $[\text{Cu}(\text{HL}^3)(\text{H}_2\text{O})]_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**3**) prin reacții asemănătoare în apă. Monocristalele obținute pentru complecșii de cupru(II) **1**, **2**, **1'** și **3** au fost studiate prin difracție cu raze X, iar structura lor este prezentată în Figurile 4.1 și 4.2. Compușii **1** și **2** cristalizează într-un sistem cristalin monoclinic, grupul spațial $P\bar{1}$ (Anexa 1). Analiza prin difracție cu raze X a relevat prezența unei unități mononucleare. Unitatea asimetrică conține un ligand organic anionic și două molecule de DMSO coordonate la ionul de cupru(II). Poliedrul de coordinare al ionului de cupru(II) a fost asigurată de setul donor O, N, S al bazei Schiff (Cu1–S1 2.2623(2) Å - **1** și 2.254(1) Å - **2**, Cu1–O1 1.898(4) Å - **1** și 1.881(3) Å - **2**, Cu1–N1 1.946(4) Å - **1** și 1.953(4) Å - **2**) și doi atomi de oxigen ai moleculelor de DMSO, unul fiind situat în planul bazal al poliedrului (Cu–O5 1.970(4) Å pentru **1**, 1.972(3) Å pentru **2**), iar celălalt în poziție apicală (Cu–O6 2.560(4) Å pentru **1**, 2.659(9) Å pentru **2**) (Anexa 2). Grupa sulfonat a ligandului din **1** și **2** nu participă la coordonarea ionului cupru(II). Astfel, poliedrul de coordinare a atomului central de cupru este o piramidă pătrată ușor distorsionată (valoarea $\tau = 0.098$ și 0.111 [138] pentru **1** și, respectiv, **2**), iar numărul de coordinare al ionului de metal 4+1. Structurile cristaline ale compușilor **1** și **2** sunt stabilizate printr-un sistem de legături de hidrogen N–H \cdots O, formând o rețea supramoleculară (Figurile 4.3 și 4.4).

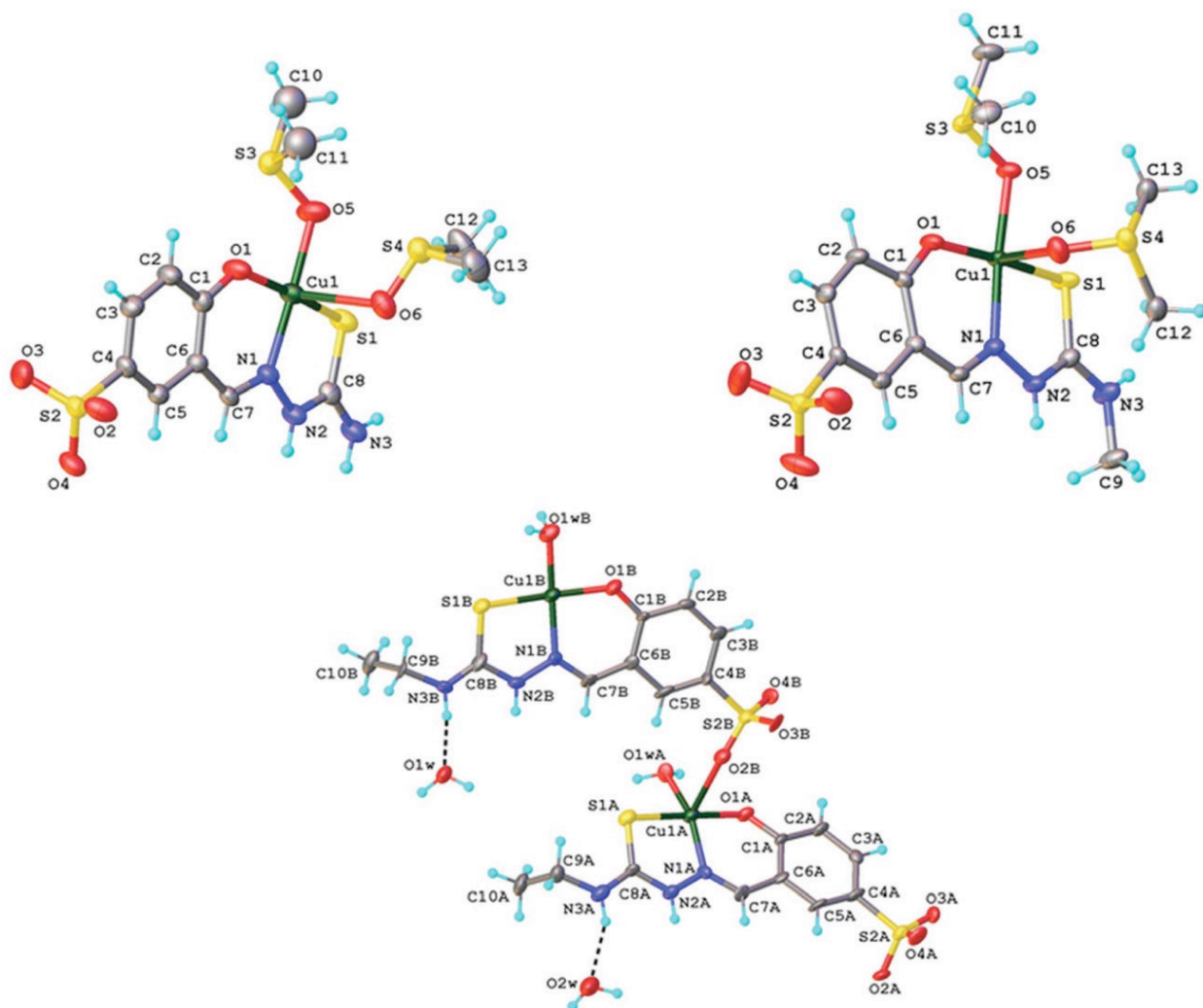


Fig. 4.1. Reprezentarea ORTEP a structurii moleculare a compusului 1 (sus în stînga), 2 (sus în dreapta) și partea asimetrică a compusului tetranuclear 3 (partea de jos)

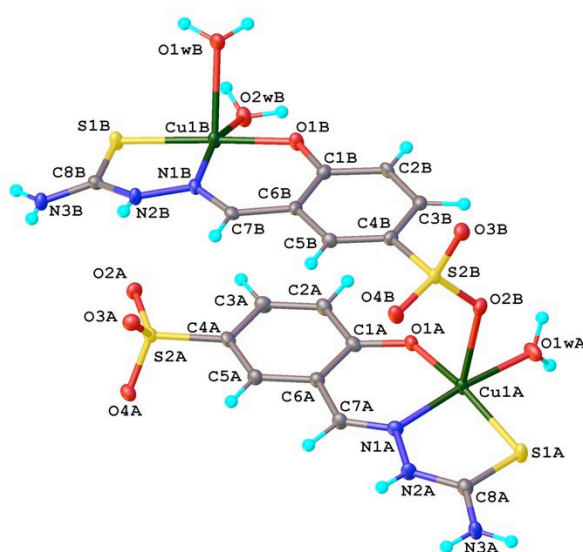


Fig. 4.2. Reprezentarea ORTEP a structurii moleculare a compusului 1'

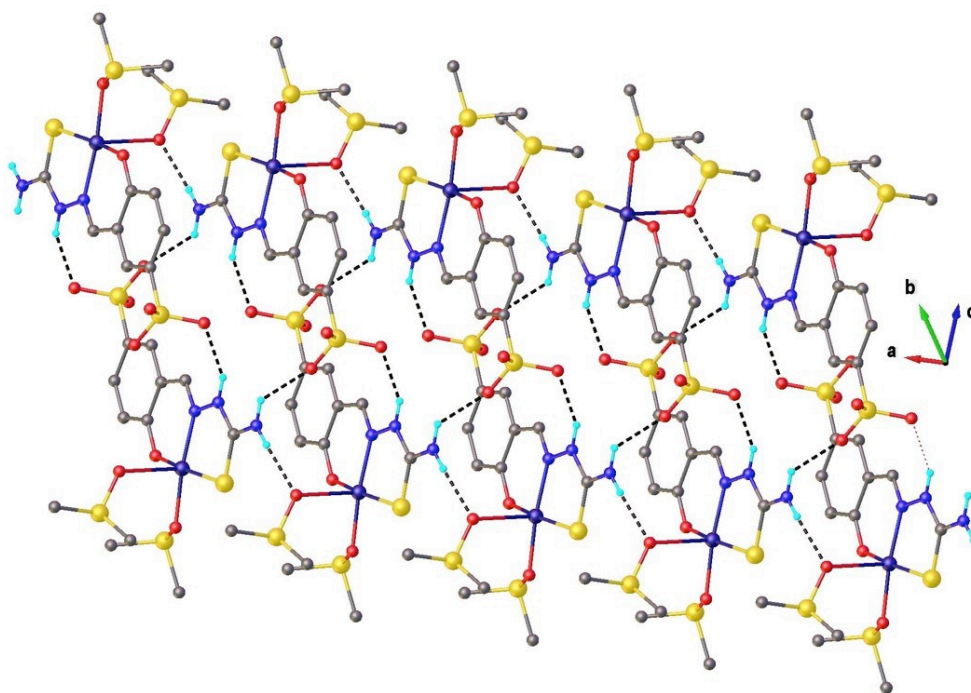


Fig. 4.3. Fragment al structurii cristaline a compusului 1

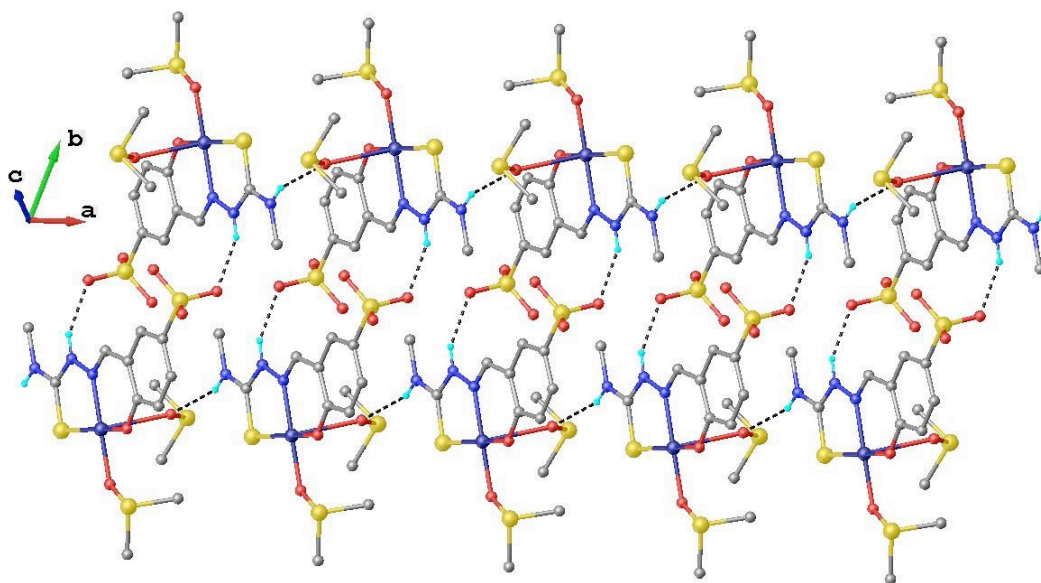


Fig. 4.4. Fragment al structurii cristaline a compusului 2

Spre deosebire de **1** și **2**, una dintre grupările sulfonat din compusul **1'** (Figura 4.2) participă la coordinare prin intermediul unuia dintre atomii de oxigen la atomul de cupru(II) al fragmentului vecin. Două fragmente $\text{Cu}(\text{HL})^1$, denumite A și B sunt unite prin legătura $\text{Cu1A}-\text{O2B}$ de 2.432(2) Å (Anexa 3). Ca urmare, compusul este un dimer. Atomii de cupru sunt coordinați prin setul O, N, S al ligandului organic și poliedrul de coordinare pentru Cu1A este

completat de o moleculă de apă și un atom de O din gruparea SO_3 a fragmentului B al dimerului, iar pentru Cu1B - de două molecule de apă. Distanțele interatomice din baza piramidei sunt comparabile (Anexa 3) și asigură formarea unei configurații aproape de cea pătrată. Distanțele apicale Cu1A–O2B egală cu 2.432(2) Å și Cu1B–O2WB egală cu 2.344(2) Å, sunt mai mari în comparație cu lungimea legăturilor Cu–O din baza piramidei (1.930(2) și 1.890(2) Å) (Anexa 3). Structura cristalului **1'** este dirijată de prezența legăturilor de hidrogen O–H···O și N–H···O, care leagă moleculele într-o rețea tridimensională (Figura 4.5).

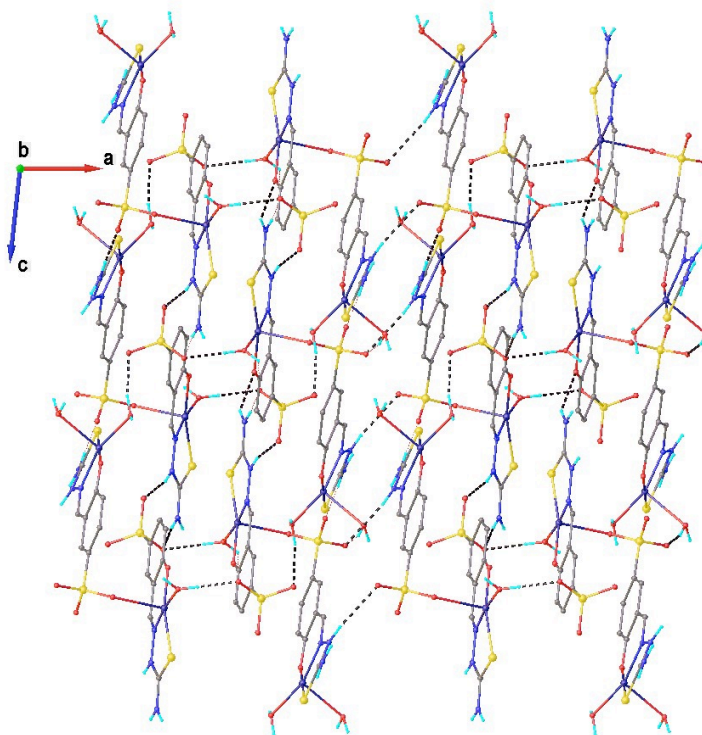


Fig. 4.5. Fragment al structurii cristaline tridimensionale a compusului 1'.

Structura derivatului $[\text{Cu}(\text{HL}^3)(\text{H}_2\text{O})]_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**3**) prezintă două unități asimetrice legate prin punți sulfonat, rezultând într-un complex tetranuclear (Figura 4.6). Pe lângă acestea, structura complexului este susținută suplimentar prin legături de hidrogen, care implică molecule de apă coordonate și o interacțiune $\pi \cdots \pi$ la distanța de 3.682 Å. După cum se poate observa, rolul celor patru grupări sulfonat este totalmente diferit. Două dintre grupările sulfonat nu coordonează la atomii de cupru, în timp ce celelalte două acționează ca punți bidentate, distanța Cu1A···Cu1B' egală cu 4.795(3) Å. Distanțele intramoleculare Cu–O, Cu–N, Cu–S, Cu–O sunt incluse în Anexa 3. Ca și pentru **1**, **1'** și **2**, valoarea parametrului τ egal cu 0.127 pentru Cu1A și 0.077 pentru Cu1B în **3** indică, că poliedrul de coordinare al atomilor centrali este o piramidă tetragonală. Așa cum era de așteptat, din cauza prezenței interacțiunilor intermoleculare,

structura cristalină pentru **3** poate fi descrisă ca o rețea supramoleculară tridimensională bazată pe legături de hidrogen O–H···O și N–H···O (Figura 4.7).

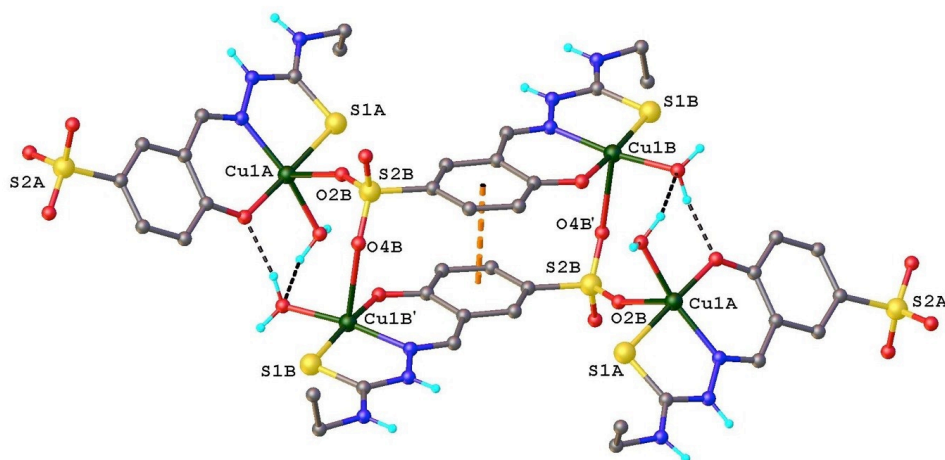


Fig. 4.6. Structura moleculară a complexului tetranuclear **3. Interacțiunea centroid-centroid este indicată printr-o linie oranj întreruptă**

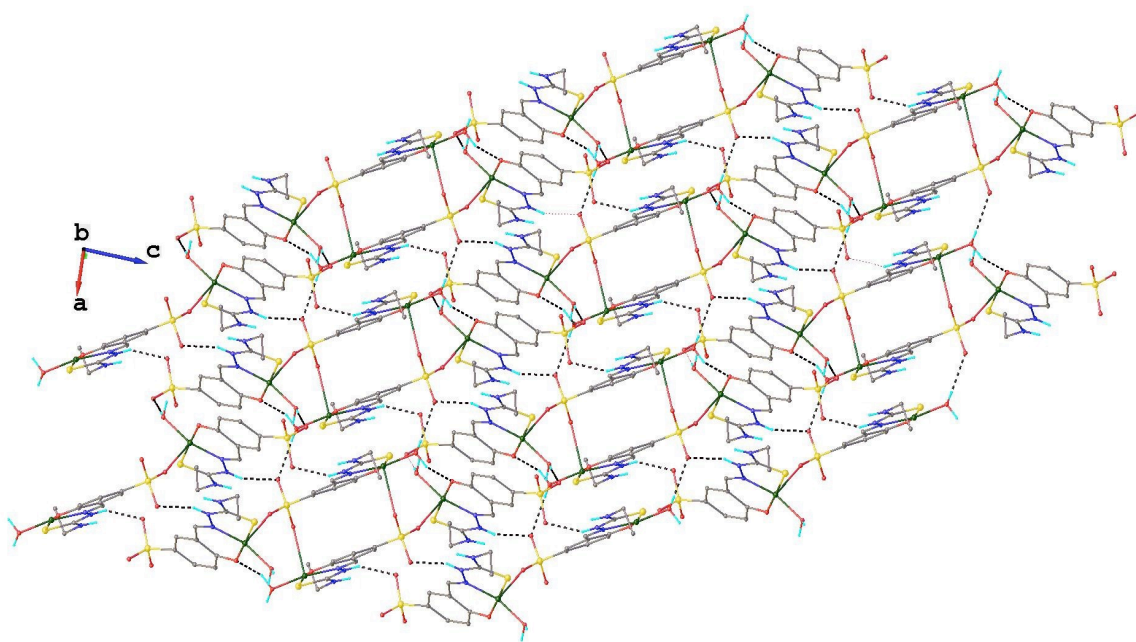


Fig. 4.7. Fragment al structurii cristaline tridimensionale a compusului **3**

4.2. Structura compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice

Studiul cu raze X al monocristalelor de clorură a tiosemicarbazonei aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice a stabilit că acest compus cristalizează în formă de sare, cu formula $(H_2L^5)Cl \cdot 1.5H_2O$, în care sarcina cationului organic $(H_2L^5)^+$ este compensată de cea a anionului Cl^- . Structura compusului și numerotarea atomilor este prezentată în Figura 4.8. O analiză a Bazei de Date Structurale Cambridge (BDSC) [146] a evidențiat circa 300 tiosemicarbazone. Conformația fragmentului tiosemicarbazidic din $(H_2L^5)^+$ este similară cu cea din tiosemicarbazonele necoordinate [147-150], având *cis*-poziționarea atomilor terminali de azot N(1) și N(3) în raport cu legătura centrală N(2)–C(1). În formă de cation organic în BDSC au fost depistate tiosemicarbazone care conțin unitatea piridinium și diverși anioni, cum ar fi Cl^- ori ClO_4^- [151-155]. O analiză comparativă a distanțelor interatomice din fragmentul tiosemicarbazidic al $(H_2L^5)^+$ (S(1)–C(1), N(1)–C(1), N(2)–C(1), N(2)–N(3) și N(3)–C(2) (Anexa 5) cu cele din [151] (1.688, 1.311, 1.356, 1.361), [152] (1.272 Å, 1.675, 1.275, 1.382, 1.358 și 1.284 Å) ori [153] (1.697, 1.313, 1.350, 1.365 și 1.287 Å) indică o delocalizare a densității electronice.

În cristalul $(H_2L^5)Cl \cdot 1.5H_2O$ cationii organici sunt legați între ei în dimeri centrosimetrice, prin legături de hidrogen N(3)–H...S(1) (Anexa 6, Figura 4.9), iar prin intermediul interacțiunilor fine de tipul $\pi \cdots \pi$ (distanța dintre centrele aromatice este 3.521 Å) ultimii se unesc în lanțuri. Anionul Cl^- și moleculele de apă de solvatare unesc în cristal aceste lanțuri într-un sistem 3D, așa cum atomul Cl(1) este antrenat ca acceptor de proton în șase legături de hidrogen atât de tipul N–H...Cl și O(W)–H...Cl (Anexa 6.), cât și cele de tipul C–H...Cl (C(11)–H...Cl(1)* (C...Cl 3.503 Å, H...Cl 2.73 Å, unghiul CHCl 138°)), iar moleculele de apă sunt antrenate la formarea legăturilor de hidrogen atât ca donori de proton în O(W)–H...Cl și O(W)–H...S, cât și ca acceptori în O(1)–H...O(1W) (Anexa 6).

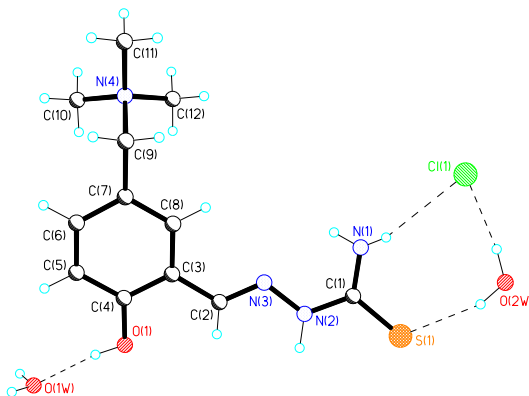


Fig. 4.8. Structura componentelor cristalografic independente din $(H_2L^5)Cl \cdot 1.5H_2O$

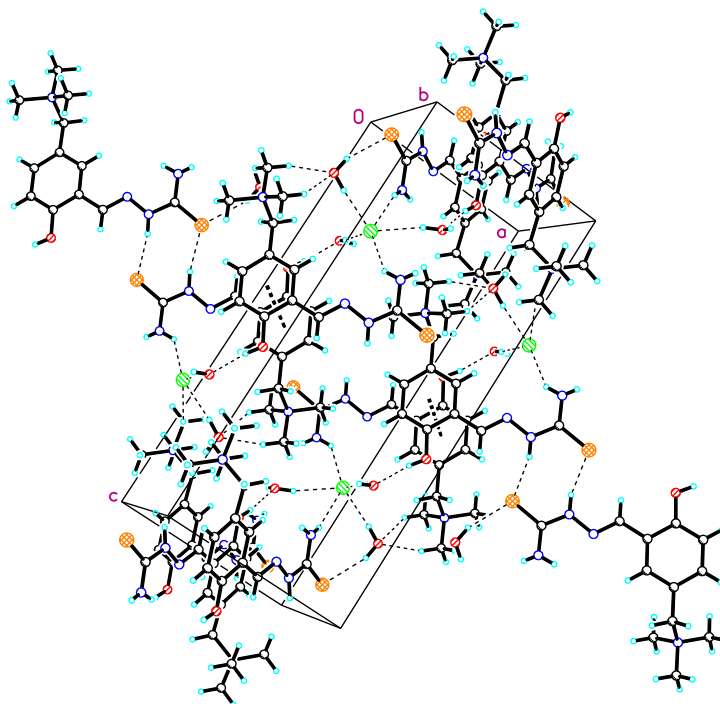


Fig. 4.9. Fragment din structura cristalină a compusului $(H_2L^5)Cl \cdot 1.5H_2O$

La interacțiunea $(H_2L^5)Cl$ cu diferite săruri de cupru(II) în medii neutre au fost obținuți patru compuși cu formulele $[Cu(HL^5)Cl]Cl \cdot 2.25H_2O$ (**5**), $[Cu(HL^5)(Cl)(NO_3)] \cdot 2H_2O$ (**9**), $[Cu(H_2L^5)Cl]SO_4 \cdot 0.75H_2O$ (**10**) și $[Cu(HL^5)Cl]ClO_4 \cdot 1.75H_2O$ (**11**) de culoare verde intensă, solubili în apă, alcool etilic, insolubili în eter dietilic. Monocristale pentru studii cu raze X au fost obținute prin evaporarea lentă din amestec apă:etanol 1:3.

Indiferent de faptul că liganzii organici $(HL^5)^0/(H_2L^5)^+$ pot coordina tridentat la atomul de metal, atât compoziția compușilor obținuți, cât și forma poliedrului de coordinare al metalului, ce poate fi anticipată ca plan-pătrată, și modul de împachetare, care este influențat de anionul anorganic utilizat, rămân probleme nesoluționate. Studiul cu raze X a stabilit, că raportul molar cupru:ligand organic în compușii finali **5**, **9**, **10**, **11** este 1:1. Liganzii organici $(HL^5)^0/(H_2L^5)^+$ în acești compuși Cu(II) coordinează tridentat prin setul de atomi donori O, N, S în formă de ion bipolar, singur fiind electroneutral, însă conținând două centre ionice (zwitterion) în **5**, **9**, **11** și în forma sa protonată în **10**. În rezultatul coordinării, liganzii organici $(HL^5)^0/(H_2L^5)^+$ suferă schimbări conformaționale, fapt ce le-au permis acestor liganzi să coordineze prin setul O, N, S, formând cu Cu(II) două cicluri metalice chelate asociate, unul fiind format din șase membri ($CuOCCCN$), iar celălalt din cinci membri ($CuNNCS$) (Figura 4.10a–d).

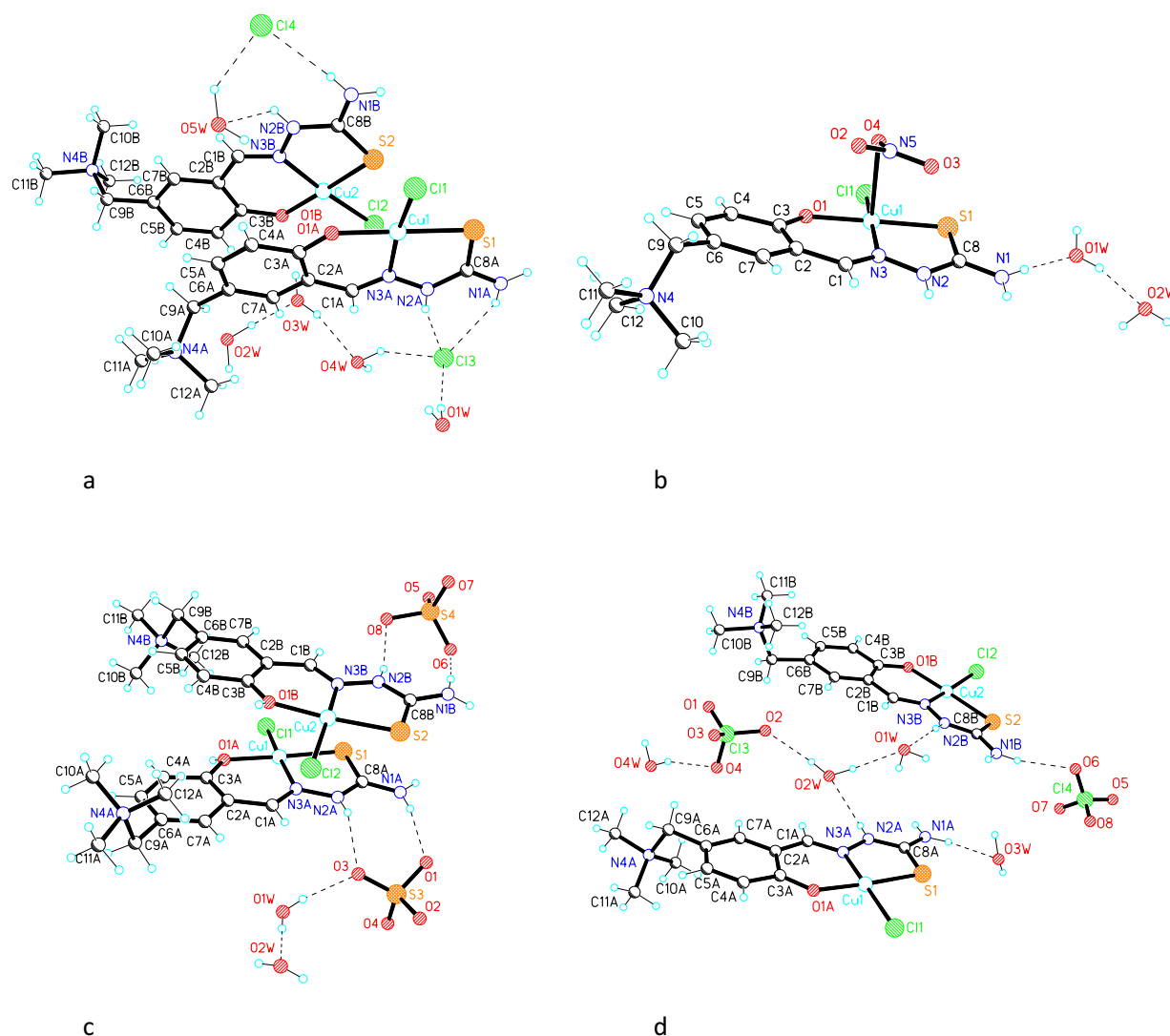


Fig. 4.10a-d. Unitățile cristalografic independente din cristalele compușilor de Cu(II) 5, 9, 10, 11

Ca urmare, în $(HL^5)^0/(H_2L^5)^+$ a avut loc o rotație în jurul legăturii ordinare centrale N–C din fragmentul tiosemicarbazidic. Aici se poate menționa că acest mod de coordonare al tiosemicarbazoneilor cu antrenarea atomului de sulf se păstrează în compușii de Cu(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice [63, 156, 157], însă nu se păstrează doar în compusul de molibden(VI) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice [102] și în majoritatea compușilor cu izotiosemicarbazone alchilate [146]. Poliedrul de coordonare al cuprului este completat până la plan-pătrat de anionul Cl⁻. Distanțele interatomice Cu–Cl, Cu–S, Cu–N și Cu–O în **5**, **9**, **10**, **11** sunt în intervalele 2.237(2) – 2.253(1) Å, 2.244(2) – 2.275(1) Å, 1.941(7) – 1.968(4) Å și 1.887(5) – 1.930(6) Å, respectiv (Anexa 5) și corespund cu cele stabilite în compușii de Cu(II) cu tiosemicarbazone, având ca ion coordonat Cl⁻: Cu–Cl, Cu–S, Cu–N și Cu–O, sunt egale

respectiv cu 2.267, 2.226, 1.956, 1.887 Å pentru A [156], 2.262, 2.232, 1.966, 1.886, pentru B [156] și 2.266, 2.266, 1.951, 1.918 Å pentru compusul din [63].

O analiză mai riguroasă a distanțelor interatomice metal-ligand în **5**, **9**, **10**, **11** a stabilit pentru unii atomi de metal o apropiere a unor atomi donori din compușii de Cu(II) vecini ori din anionul anorganic, fapt ce poate permite descrierea poliedrului de coordinare, având forma unei piramide pătrate, iar numărul de coordinare 4+1.

Astfel, în **5**, în unitatea asimetrică sunt atât doi cationi $[\text{Cu}(\text{HL}^5)\text{Cl}]^+$ A și B și doi anioni Cl^- din sfera externă a complexului (Cl(3) și Cl(4)) cristalografic independenți, cât și molecule de apă de hidratare (Figura 4.10a), cei doi cationi complecși (A și B) se unesc în dimeri prin legătura $\text{Cu}(1)\cdots\text{S}(2)$ egală cu 3.026 Å (Figura 4.11). Ca urmare, pentru Cu(1) avem numărul de coordinare 4+1, iar pentru Cu(2) – 4, iar formula mai corectă a compusului ar fi $[\text{Cu}(\text{HL}^5)\text{Cl}]_2\text{Cl}_2\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$. În rezultatul împachetării componentelor în cristal, distanțele interatomice $\text{Cu}\cdots\text{Cu}$ sunt în intervalul 4.245 – 4.340 Å. Sistemul complicat de legături de hidrogen, în care ca donori de protoni sunt antrenate grupările amine și amide din cationii complecși și moleculele de apă de cristalizare, iar în calitate de acceptori – ionii Cl^- coordinați și cei din sfera externă, atomii de oxigen din cationii complecși și moleculele de apă de cristalizare (Anexa 6), inclusiv și interacțiunile fine de tipul $\text{C}-\text{H}\cdots\text{Cl}$ unesc componentele într-o rețea tridimensională. Din fragmentul structurii cristaline prezentat în Figura 4.11 se evidențiază formarea din moleculele de cristalizare și anionii de Cl^- necoordinați la metal în cristalul **5** a sintonilor supramoleculari $R^{10}_6(20)$, ce unesc dimerii între ei în lanțuri.

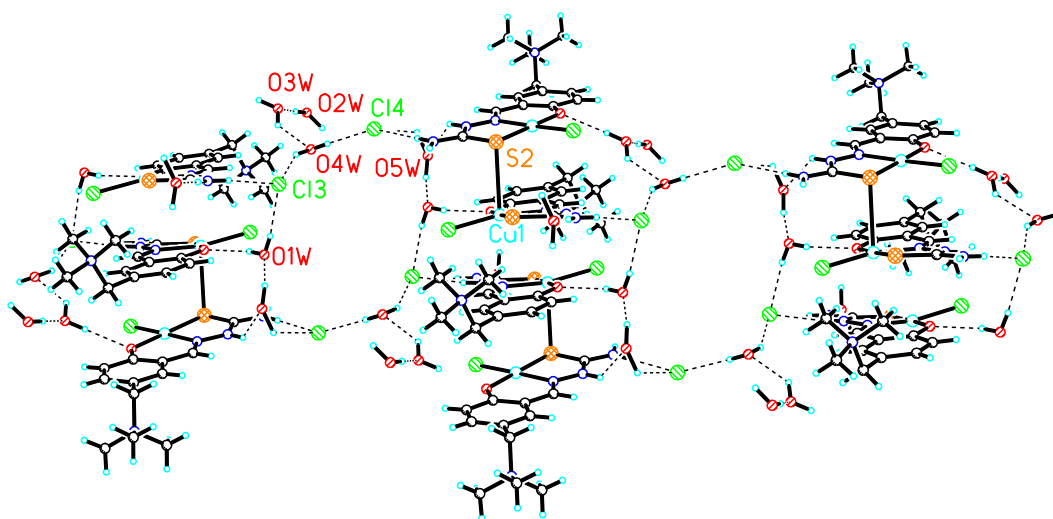


Fig. 4.11. Fragment din structura cristalină a compusului 5 cu evidențierea sintonilor supramoleculari $R^{10}_6(20)$, ce unesc dimerii între ei în lanțuri

În celula elementară a cristalului **9** sunt împachetați compuși coordinativi moleculari $[\text{Cu}(\text{HL}^5)(\text{Cl})(\text{NO}_3)]$ și mai multe molecule de apă de cristalizare (Figura 4.10b). Numărul de coordinare pentru Cu(1) din cationul complex este 4+1, poliedrul de coordinare fiind format nu numai din setul de atomi donori ONS ai ligandului HL^5 și de ionul Cl^- coordinat, dar și de atomul O(3) al anionului NO_3^- , distanța interatomică $\text{Cu}(1)\cdots\text{O}(3)$ fiind 2.818 Å. Ca urmare, natura acestui compus e puțin deosebită de cea din **5**, deoarece este un compus coordinativ molecular. În cristal ultimul se unește în unități centrosimetrice dimerice prin intermediul legăturilor de hidrogen $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ (Figura 4.12), în care sunt antrenate ca donori de protoni grupările $-\text{NH}_2$ și $=\text{NH}$ ale ligandului HL dintr-un complex, iar ca acceptori – atomii de oxigen din anionul NO_3^- coordinat, aparținând complexului vecin, formând sintoni $\text{R}^2_2(8)$. Aceste unități dimerice se unesc în lanțuri prin legături de hidrogen la formarea cărora sunt antrenate molecule de apă cocrystalizate (Figura 4.12). Un sistem complicat de legături de hidrogen (Anexa 6), inclusiv și cele de tipul $\text{C}-\text{H}\cdots\text{S}$ unesc componentele într-o rețea tridimensională.

În **10**, partea asimetrică a celulei elementare conține doi cationi complecși $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^5)\text{Cl}]^{2+}$ A și B, doi anioni anorganici SO_4^{2-} , cât și molecule de apă de cristalizare (Figura 4.10c). Aici, pentru cationii A și B nu a fost stabilită nici o apropiere între ei și nici cu alte componente donore din cristal, cele mai apropiate contacte fiind $\text{Cu}(2)\cdots\text{N}(2a)$ și $\text{Cu}(2)\cdots\text{N}(3a)$ egale cu 3.554 și 3.569 Å respectiv. În cristal, cationii complecși A și B se unesc cu anionii anorganici în sintoni $\text{R}^2_2(8)$ prin intermediul legăturilor de hidrogen $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ (Figura 4.13), în care sunt antrenate ca donori de protoni grupările $-\text{NH}_2$ și $=\text{NH}$ ale liganzilor HL^5 , iar ca acceptori – atomii de oxigen din anionii SO_4^{2-} . Sistemul complicat de legături de hidrogen, în care ca donori de protoni sunt antrenate grupările amine și amide din cationii complecși și moleculele de apă de hidratare, iar în calitate de acceptori – ionii Cl^- coordinați și atomi de O din anionii SO_4^{2-} din sfera externă, atomii de oxigen din cationii complecși și din moleculele de apă de hidratare (Anexa 6), inclusiv și interacțiunile fine de tipul $\text{C}-\text{H}\cdots\text{Cl}$ unesc componentele într-o rețea tridimensională.

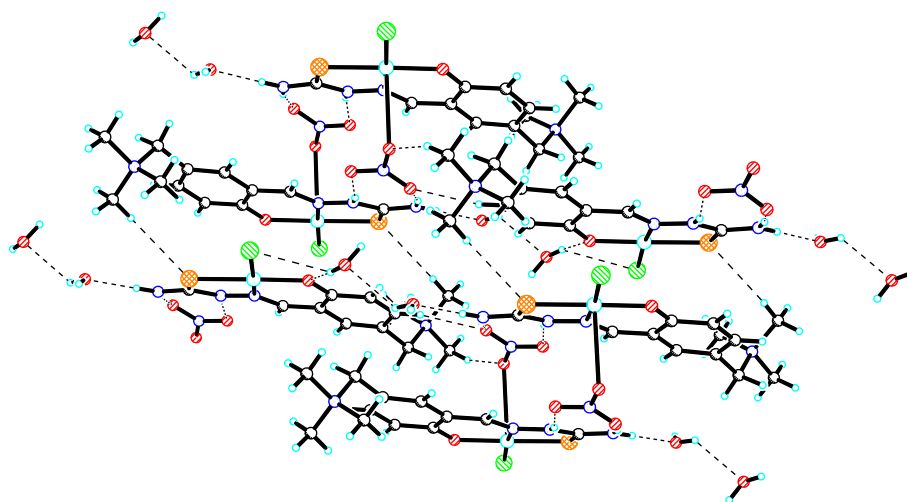


Fig. 4.12. Fragment din structura cristalină a compusului 9 cu evidențierea dimerului și a sintonilor $R^2_2(8)$

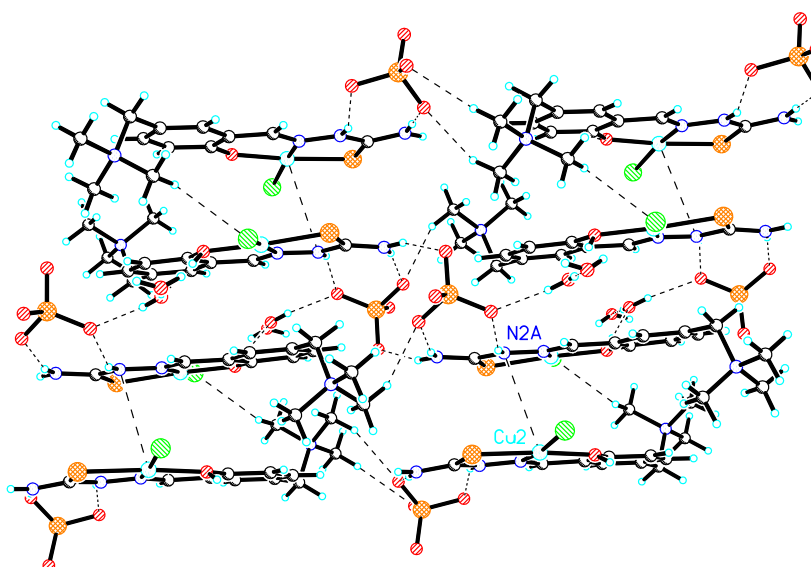


Fig. 4.13. Fragment din structura cristalină a compusului 10 cu evidențierea modului de împachetare a componentelor

În **11**, unitatea asimetrică conține doi cationi complecși $[Cu(HL^5)Cl]^+$ A și B și doi anioni ClO_4^- , cât și molecule de apă de cristalizare (Figura 4.10d). Cei doi cationi complecși (A și B) se unesc în dimeri prin contactul $Cu(2)\cdots S(1) = 3.028 \text{ \AA}$ (Figura 4.14). Ca urmare, pentru Cu(1) avem numărul de coordinare 4, pentru Cu(2) – 4+1, iar formula mai corectă a compusului ar fi $[Cu(HL^5)Cl]_2(ClO_4)_2 \cdot 3.5H_2O$. În dimer distanțele interatomice $Cu\cdots Cu$ sunt de 4.025 și 4.290 \AA . Sistemul complicat de legături de hidrogen, în care ca donori de protoni sunt antrenate grupările amine și amide din cationii complecși și moleculele de apă de cristalizare, iar în calitate de

acceptori – ionii Cl⁻ coordinați și cei de oxigen din anionii din sfera externă, atomii de oxigen din cationii complecși și moleculele de apă de solvatare (Anexa 6), inclusiv și interacțiunile fine de tipul C–H...Cl unesc componentele într-o rețea tridimensională. Din analiza sistemului de legături de hidrogen din **11** (Anexa 6) și din fragmentul structurii cristaline prezentate în Figura 4.14 se evidențiază, că în acest cristal nu are loc formarea sintonilor în care ar fi antrenate ca donori grupările –NH₂ și =NH ale liganzilor HL⁵, iar ca acceptori – atomii de oxigen din anionii ClO₄⁻. Doar în acest compus se evidențiază asamblarea prin legături de hidrogen N–H...Cl a cationilor A între ei și respectiv B între ei.

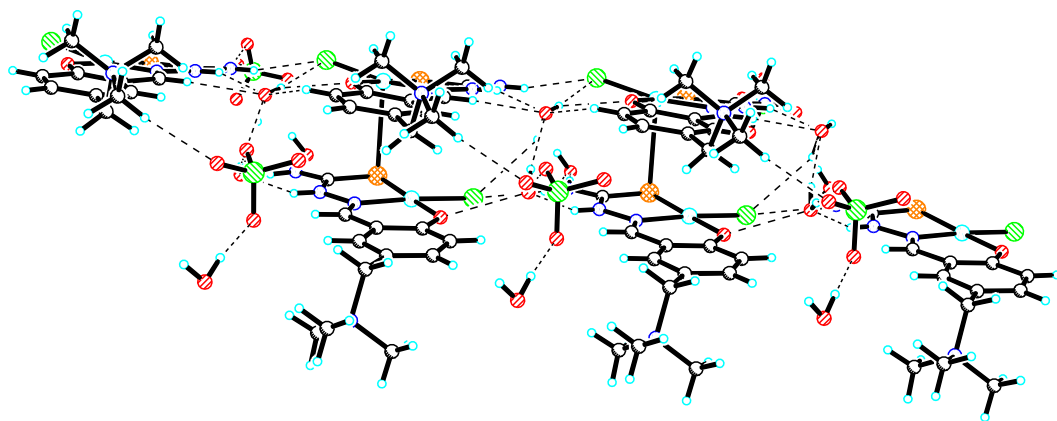


Fig. 4.14. Fragment din structura cristalină a compusului 11 cu evidențierea unităților dimerice

4.3. Proprietățile electrochimice ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei 5-sulfosalicilice

Electrochimie în DMSO

Ciclul de oxidoreducere între stările Cu(II) și Cu(I) joacă un rol important în activitatea biologică a compușilor cuprului(II). Transformările redox de tip Fenton în sistemele Cu(I)/Cu(II)/H₂O₂/O₂ sunt responsabile pentru producerea unei varietăți de specii reactive de oxigen (ROS), inclusiv HO[•] și O₂^{•-}. Prin urmare, s-a investigat comportamentul redox al compușilor **1-4** în DMSO, în care toți cei patru compuși prezintă o solubilitate bună. Pentru compușii **1-3**, ce conțin hidrogen sau substituent alifatic la atomul de azot N³ al tiosemicarbazidei, au fost obținute rezultate similare. Voltamogramele ciclice corespunzătoare în DMSO/*n*Bu₄NPF₆ la viteza de baleiaj de 100 mVs⁻¹ sunt prezentate în Figura 4.15a.

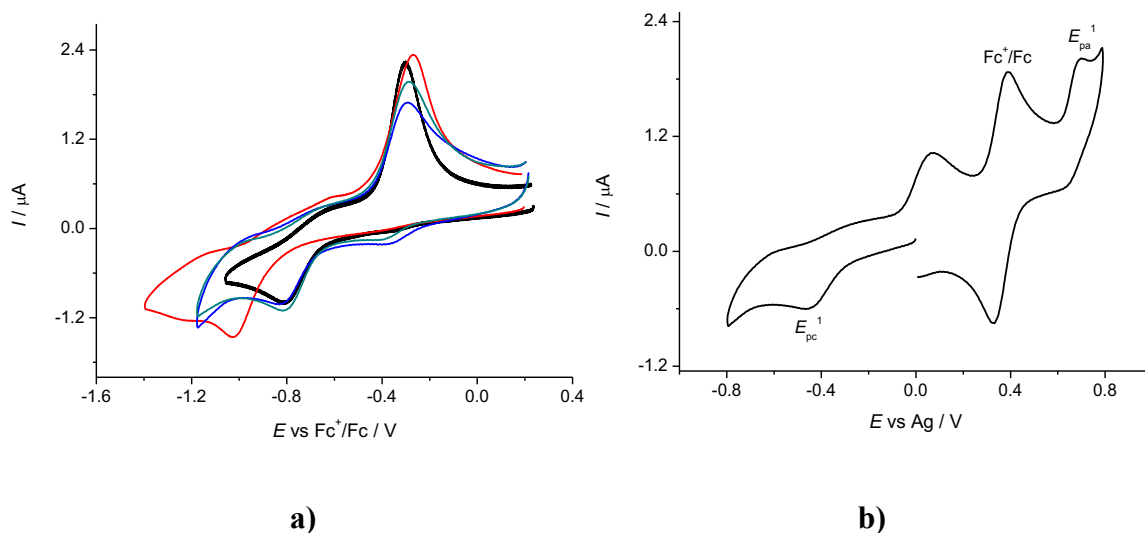


Fig. 4.15. Voltamogramele ciclice ale compușilor 1 (linie neagră), 2 (linie albastră), 3 (linie verde) și 4 (linie roșie) cu concentrația 0.5 mM, în DMSO/ $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, la viteza de baleiaj de 100 mV s^{-1} (a). Voltamograma ciclică a compusului 2 (0.25 mM) în prezența ferocenuului (0.25 mM), în DMSO/ $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, la viteza de baleiaj de 100 mV s^{-1} (b)

Voltamogramele se caracterizează printr-un pic de reducere care se presupune că este cauzat de procesul de reducere $\text{Cu(II)} \rightarrow \text{Cu(I)}$ și un pic de reoxidare deplasat puternic pentru speciile Cu(I) formate după reducere. Complecșii **1-3** au arătat picuri de reducere ireversibilă similare cu $E_{\text{pc}}^1 = -0.81 \text{ V}$ față de Fc^+/Fc^0 , care au fost atribuite reducerii $\text{Cu(II)} \rightarrow \text{Cu(I)}$. Apariția picului de oxidare intens în timpul scanării inverse la aproximativ -0.3 V față de Fc^+/Fc^0 a prezentat caracteristici tipice ale unui proces de redizolvare. În consecință, procesul de reducere în regiunea primului pic catodic a fost ireversibil electrochimic și a condus la depunerea complecșilor de cupru(I) mai puțin solubili pe suprafața electrodului. La fel se comportă și compusul **4**, dar a fost observată și o schimbare a potențialului primului pic catodic la $E_{\text{pc}}^1 = -1.02 \text{ V}$ față de Fc^+/Fc^0 , indicând faptul că substituția la atomul marginal de azot al tiosemicarbazidei cu grupa fenil a dus la o creștere a potențialului catodic de reducere a Cu(II) . Este de remarcat faptul, că la ciclurile de oxidoreducere răspunsul voltametriei ciclice a prezentat schimbări neglijabile în forma voltamogramelor corespunzătoare în partea catodică, confirmând repetabilitatea proceselor observate. După redizolvarea complexului de cupru(I) prin reoxidare, la scanarea inversă, complexul de cupru(II) recuperat ar putea fi din nou redus la același potențial catodic.

Un astfel de comportament de oxidoreducere a fost caracteristic pentru un șir de complecși de cupru(II) electrochimic activi și ar putea fi explicată printr-o schemă de reacție cu două căi [158, 159], cu specii de cupru(II) și cupru(I) cu stabilitate diferită, unde transferul de

electroni în sistemele Cu(II/I) a fost însoțită de schimbări marcante în geometria lor de coordinare. În plus, a fost observat și un proces de oxidoreducere quasireversibil în partea anodică a curbelor cu pic de oxidare la +0.34 V față de Fc^+/Fc^0 , după cum se vede pentru **2** în Figura 4.15b. Același pic anodic a fost observat pentru **1** și **3**. Intensitatea picului anodic corespunzător a fost similară cu cea a picului catodic și, de asemenea, în cazul semnalului cu ferocen de aceeași concentrație molară, confirmând procesul de transfer electronic în cazul primului proces de oxidare.

Electrochimie în apă

Un comportament de oxidoreducere analog electrochimiei în DMSO, cu un pic de reducere înalt și un pic de reoxidare puternic deplasat, a fost observat pentru **1-4** în soluții apoase de 0.1 M NaCl netamponate, la viteza de baleiaj de 100 mVs^{-1} cu electrodul de lucru de platină (Figura 4.16). Trebuie remarcat faptul că pentru studiile voltametrice ciclice au fost folosite soluții saturate ale complecșilor respectivi. Cea mai redusă solubilitate în apă a fost observată pentru compusul **4**, iar cea mai mare pentru compusul **1**.

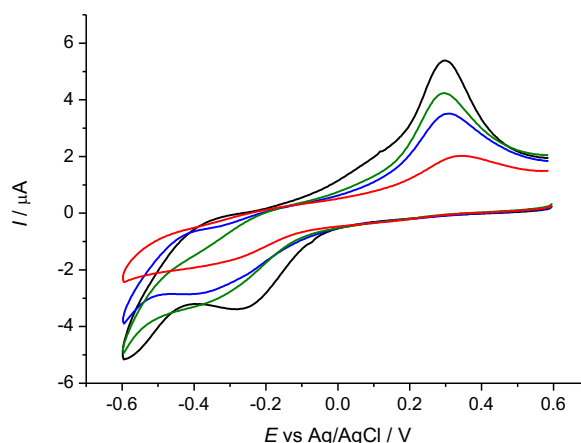


Fig. 4.16. Voltamogramele ciclice ale soluțiilor saturate pentru compușii 1 (linie neagră), 2 (linie albastră), 3 (linie verde) și 4 (linie roșie) în $\text{H}_2\text{O}/\text{NaCl}$ la o viteză de baleiaj de 100 mVs^{-1}

Deplasările potențialului de oxidare anodică a complecșilor **1-4** prin înlocuirea DMSO aprotic cu mediul apos donor de protoni sunt determinate de energia de solubilitate preconizată pentru DMSO și H_2O și prin implicarea protonilor în procesul redox în apă în contrast cu mediul aprotic [160, 161]. Cel mai mic potențial de reducere $E_{\text{pc}}^1 = -0.27 \text{ V vs. Ag/AgCl}$ a fost observat pentru **1** cu gruparea terminală $-\text{NH}_2$ în ligand. Pentru comparație, potențialul de oxidoreducere

În soluțiile apoase netamponate a fost recalculat față de potențialul (Fc^+/Fc^0), reieșind din potențialele redox cunoscute pentru Ag/AgCl (0.197 V) și ferocen (0.64 V), în comparație cu electrodul standard de hidrogen. În consecință, potențialul picului catodic pentru **1** în sistemul $\text{H}_2\text{O}/\text{NaCl}$ ar corespunde potențialului -0.71 V față de Fc^+/Fc^0 . Pentru **2-4**, au fost observate voltamograme ciclice foarte asemănătoare cu primul pic catodic larg, cu un maxim la aproximativ -0.35 V față de Ag/AgCl ($E_{\text{pc}}^1 = -0.79$ V față de Fc^+/Fc^0), similar cu cele înregistrate când a fost folosit DMSO ca solvent.

4.4. Studiul proprietăților antiproliferative ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei 5-sulfosalicilice

Compușii cuprului(II) și tiosemicarbazonele aldehidei 5-sulfosalicilice corespunzătoare au fost testate pentru citotoxicitate împotriva unui grup de linii de celule canceroase umane, care includ adenocarcinomul mamar MCF7, carcinomul ovarian (A2780 și A2780cis), adenocarcinomul de sân uman MDA-MB-231 și celulele necanceroase umane embrionare HEK293. Valorile IC_{50} sunt prezentate în Tabelul 4.1 și curbele efect-concentrație sunt prezentate în Figura 4.17. Valorile au fost determinate cu ajutorul testului MTT, după expunere timp de 72 de ore și reprezintă mediile \pm deviațiile standard, obținute din cel puțin trei experimente independente.

Tabelul 4.1. Citotoxicitatea tiosemicarbazonelor studiate și a compușilor coordinativi ai cuprului(II) 1-4

Compusul	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})^a$				
	A2780	A2780cisR	MCF7	MDA-MB-231	HEK293
NaH_2L^1	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
NaH_2L^2	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
NaH_2L^3	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
NaH_2L^4	516 \pm 210	>1000	>1000	>1000	>1000
1	56 \pm 9	84 \pm 14	61 \pm 5	97 \pm 14	>95
2	30 \pm 3	40 \pm 3	35 \pm 1	>40	>40
3	59 \pm 15	106 \pm 2	93 \pm 9	134 \pm 22	>120
4	78 \pm 14	134 \pm 19	131 \pm 5	116 \pm 36	>170
cisplatina	0.60 \pm 0.05	11 \pm 2	22 \pm 7	27 \pm 8	4.3 \pm 1.0

^a50% concentrații de inhibiție (IC₅₀) în linii celulare de adenocarcinom de sân uman MCF7, carcinomul ovarian A2780, A2780cis, adenocarcinomul de sân uman MDA-MB-231 și celulele umane embrionare HEK293, determinate cu ajutorul testului MTT după expunere timp de 72 de ore. Valorile reprezintă mediile ± deviațiile standard, obținute din cel puțin trei experimente independente.

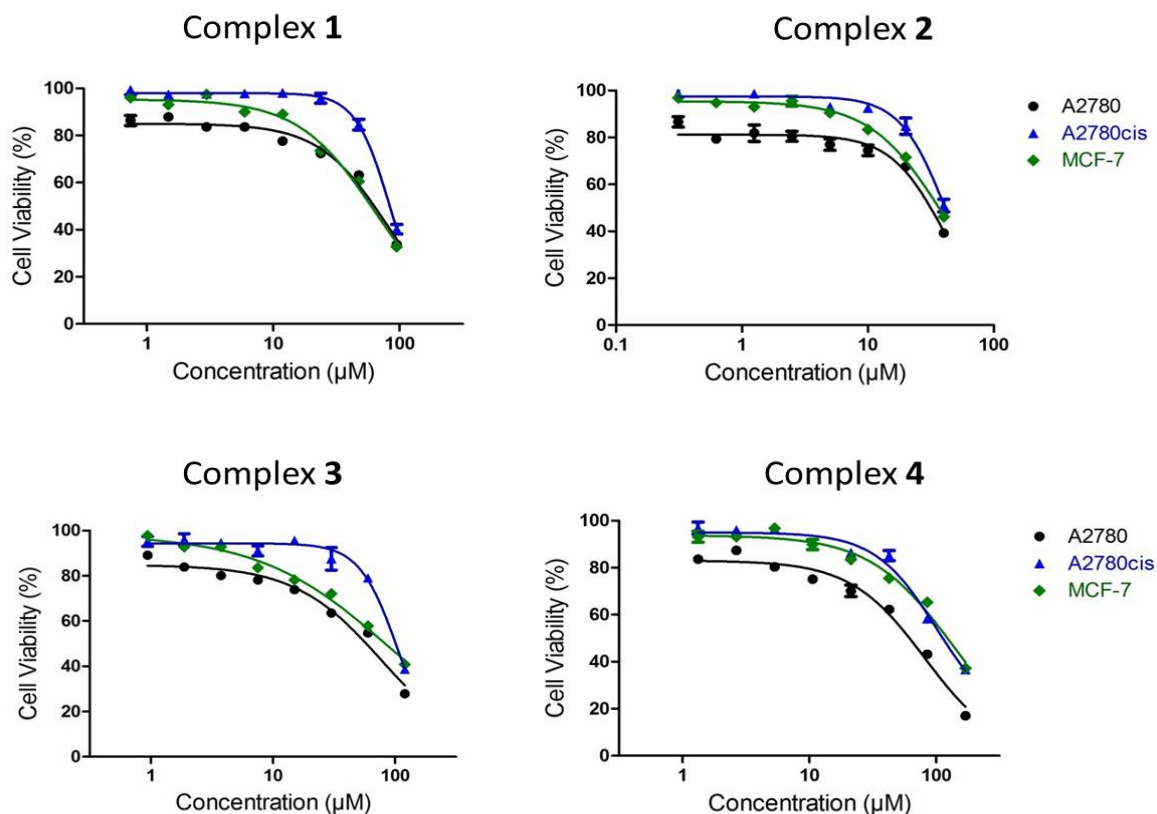


Fig. 4.17. Curbele concentrație–efect pentru complexii 1-4 în linii celulare canceroase A2780 (●), A2780cis(Δ) și MCF-7 (◆)

Tiosemicarbazonele au fost solubile în apă pentru întreaga gamă de concentrații testate, dar coordinarea cuprului(II) a redus solubilitatea în apă și DMSO a complexilor și a limitat în mod semnificativ intervalul de concentrație, care ar putea fi folosit pentru studii biologice. Activitățile antiproliferative ale complexilor de cupru(II) și liganzilor corespunzători au fost analizate anterior în diferite linii celulare. Multe tiosemicarbazone, inclusiv triapina, prezintă o citotoxicitate foarte ridicată până la concentrații nanomolare [162-165], care a fost postulată a fi cel puțin parțial legată de potențialul de inhibare al ribonucleotid reductazei [166], dar există și exemple de TSC cu o activitate antiproliferativă moderată [63, 159-161]. Coordinarea tiosemicarbazonei la cupru(II) conduce, de obicei, la o creștere a activității antiproliferative a complexilor de cupru(II) rezultați [63, 164]. O excepție notabilă este complexul triapinei cu

cupru(II), care a arătat o scădere semnificativă a activității anticanceroase, comparativ cu cea a triapinei [165].

Rezultatele obținute au demonstrat că tiosemicarbazonele nu posedă citotoxicitate semnificativă împotriva liniilor de celule canceroase testate, cu excepția NaH_2L^4 . La coordinarea lor cu cupru(II), a fost observată o creștere de 10-30 ori a citotoxicității. Nu s-au putut stabili relații clare între structură și activitate, deoarece complexii de cupru(II) nu au fost analogi din punct de vedere structural. Cu toate acestea, **1** și **2**, fiind coordinați cu doi liganzi DMSO, au demonstrat citotoxicități mai mari decât **3** și **4**, care conțineau liganzi H_2O în loc de DMSO. Împotriva carcinomului ovarian A2780 și a A2780cisR, rezistent la cisplatină, complexii testați au arătat eficacități similare cu o creștere de 1.3-2 ori a activităților în A2780cisR comparativ cu cea din linia de celule parentale A2780. Linia celulară A2780cisR a fost derivată din A2780 prin expunere cronică la cisplatină și marcată de niveluri ridicate de proteine de reparație și de glutationare [167, 168]. Acest lucru a sugerat că complexii de cupru(II) își exercitau citotoxicitatea printr-o cale diferită în comparație cu cisplatină, care prezintă o diferență de 10-20 ori între aceste linii celulare.

Complexii cu cupru(II) sunt toxici pentru celulele normale datorită activității lor redox și afinității pentru pozițiile de legătură tipic ocupate de alte metale (de exemplu, fier). Prin urmare, complexii au fost testați împotriva liniei celulare renale embrionare netumorigenă HEK293 ca model al celulelor sănătoase. Complexii TSC-Cu, testați anterior pentru activitatea lor antiproliferativă în linia celulară de fibroblaste embrionare murine necanceroase (NIH/3T3), nu au prezentat o selectivitate particulară față de celulele canceroase, în comparație cu celulele sănătoase [164]. Pe baza rezultatelor testului MTT, **1-4** au demonstrat o citotoxicitate ușor scăzută împotriva celulelor necanceroase.

4.5. Inducerea ROS și activarea protecției antioxidante

Complexii cuprului(II) pot iniția reacția Fenton intracelular, care are ca rezultat acumularea ROS [169-172], mecanismul presupus al activității biologice pentru mulți complecși de cupru(II), în general [165, 173, 174]. Într-adevăr, majoritatea studiilor descriu activitățile anticanceroase observate, luând în considerație potențialul de oxidoreducere al complexilor de cupru(II). Reducerea Cu(II) la Cu(I) are loc în prezența tiolilor intracelulari, cum ar fi glutationul (GSH), [175, 176], rezultând o epuizare a grupurilor de GSH. În reacția cu oxigenul molecular, Cu(I) este reoxidat la Cu(II) , generând astfel radicali reactivi de superoxid ($\text{O}_2^{\cdot-}$), care sunt dăunătoare proceselor celulare [175, 177, 178]. Circa 25 de ani în urmă, Petering și coautorii au demonstrat, că chelații de cupru(II) ai tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și 4-formilpiridinei

au fost capabili să inducă moartea celulară asociată cu generarea ROS și epuizarea glutatationului celular [178-180]. Mai apoi, a fost demonstrat, că diferiți complecși ai cuprului(II) cu TSC pot ușor reacționa cu glutatationul GSH și pot induce stres oxidativ [165, 181, 182]. Generarea speciilor ROS are loc și ca o consecință a metabolismului și celulele au dezvoltat sisteme antioxidante ca un mecanism de apărare. Rezultatele sugerează că celulele canceroase au suferit stres ROS pentru a intensifica proliferarea și alte procese necesare pentru dezvoltarea tumorii [183]. Drept rezultat, nivelul de bază al stresului oxidativ în celulele canceroase este mai mare, decât cel din celulele normale și, prin urmare, ele devin vulnerabile la agenți chimioterapeutici sau la agenți activi de oxidoreducere, cum ar fi complecșii de cupru(II), care pot majora producerea de ROS.

Pe baza rezultatelor experimentelor electrochimice, s-a așteptat ca activitatea de oxidoreducere a **1-4** să mărească semnificativ cantitatea de ROS în celulele canceroase. Intervalul potențialului de oxidoreducere biologic accesibil din celule este de la -0.4 V până la +0.8 V față de electrodul normal de hidrogen, iar reacțiile cu potențiale mai mari sau mai mici nu pot să aibă loc în mediul celular. Așa cum se poate vedea în Figura 4.16, potențialul de reducere al tuturor complecșilor apare în intervalul accesibil din punct de vedere biologic, ceea ce înseamnă că pot fi reduse cu GSH și favorizează generarea de radicali. În plus, în voltamogramele ciclice s-au înregistrat picuri de oxidare. Prin urmare, era de așteptat ca în celulele canceroase Cu(I) să se reoxidizeze în Cu(II) în reacțiile Fenton.

Acumularea ROS a fost evaluată pe linia celulară MDA-MB-231 de cancer de sân triplu-negativ cu rezistență mare, utilizând diacetat de 2',7'-diclorodihidrofluoresceină (H₂DCF-DA), considerată drept probă. Acesta traversează membrana celulară prin difuzie pasivă și este reținută în celulă după scindarea enzimatică. La oxidarea cu ROS, H₂DCF nefluorescent este transformat în 2',7'-diclorofluoresceină (DCF) cu fluorescență înaltă, ca indicație a nivelurilor ROS intracelulare semnificative. Pentru a stabili dacă inducerea ROS ar putea duce la moartea celulelor, au fost detectate speciile ROS la un moment timpuriu de 5 ore după incubarea cu compuşii cercetați. Valorile au fost normalizate la fluorescența celulelor netratate și au fost prezentate ca schimbare relativă față de fluorescența celulelor tratate cu proba fluorescentă. Valorile fluorescenței medii generate au fost reprezentate pe o diagramă pentru o vizualizare comodă (Figura 4.18). Terț-butilhidroperoxid (TBHP, 50 μM), un peroxid organic, a fost utilizat drept control pozitiv în testul ROS.

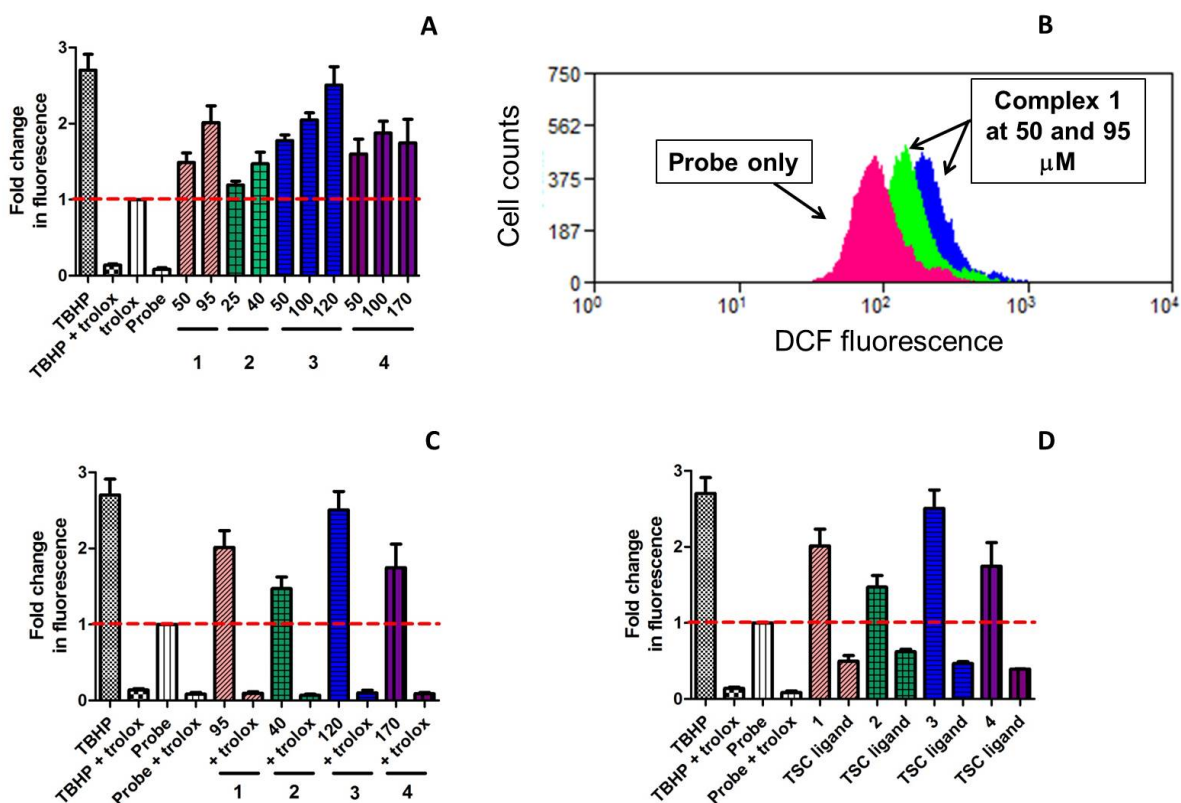


Fig. 4.18. Detectarea ROS cu H₂DCF-DA (20 μM) după expunerea celulelor MDA-MB-231 cu TBHP (control pozitiv), trolox și complexii 1–4 la concentrațiile indicate (A), complexii 1–4 la concentrațiile indicate și complexii corespunzătoare tratați cu trolox (C), complexii 1–4 la concentrațiile indicate și TSC corespunzătoare (D). Valorile reprezintă mediile ± abateri standard de la cel puțin trei experimente reproductibile independente cu timpul de expunere de 5 ore. Histograme reprezentative pentru creșterea fluorescenței DCF la tratament cu compusul 1 (B)

Complexii cuprului(II) 1-4 au demonstrat o inducere semnificativă a speciilor ROS într-o manieră dependentă de doză după 5 ore de incubare (Figura 4.18A). Nivelul speciilor ROS generate a fost comparabil cu cel al TBHP. Toți complexii au indus o cantitate similară de ROS în condiții identice, corelate cu potențialul lor de reducere similar. În contrast, tiosemicarbazonele corespunzătoare nu au arătat nici o generare a speciilor ROS (Figura 4.18D). De fapt, nivelul lor de fluorescență a fost chiar mai mic decât fluorescența probei, ceea ce a indicat rolul cuprului(II) în generarea ROS. Vitamina E solubilă în apă, analog al troloxului (100 μM), este folosită pentru a proteja celulele împotriva stresului oxidativ, de aceea troloxul a fost utilizat în acest test ca un agent de captură ROS [184]. Celulele au fost preincubate cu trolox timp de 30 de min și expuse la 1-4 timp de încă 5 ore. După cum se vede din Figura 4.18C,

nivelurile fluorescenței intracelulare au scăzut semnificativ în prezența troloxului, chiar și după expunere la TBHP, ceea ce indică stingerea efectivă a ROS. Aceste rezultate sugerează, că complexii de cupru(II) acționează prin inducerea unor nivele critice de specii reactive de oxigen.

După generarea ROS, celulele își pot activa sistemul de apărare antioxidant ca mecanism de supraviețuire, care va avea ca rezultat exprimarea factorului de transcripție nrf2. Proteina nrf2 reglementează un număr de gene în aval responsabile de creșterea celulelor și apoptoza, repararea ADN-ului și răspunsul inflamator. Rolul acestor gene în aval este de a contracara efectele mortale ale ROS excesive care, atunci când sunt lăsate necontrolate, vor conduce la un nivel ridicat de stres oxidativ și, în consecință, la moartea celulelor [185]. Mai mulți complecși de cupru(II) au demonstrat că induc activarea nrf2. Dietil-ditiocarbamatul de cupru(II) a activat nrf2 în celulele endoteliale vasculare, în contrast cu complecșii de Fe(II) și Zn(II) analogici structural, în timp ce CuSO₄ și ligandul dietilditiocarbamat de la sine nu au reușit să inducă reglarea nrf2 [180, 186]. A fost raportat că [diacetil-bis(N4-metiltiosemicarbazonato)cupru(II)] [Cu^{II}ATSM] induce exprimarea enzimelor antioxidante prin activarea nrf2 și a proteinei co-activatoare DJ-1 ca răspuns la stresul oxidativ, atât *in vitro*, cât și *in vivo* [187]. Recent, Newton și colaboratorii săi au raportat un complex cupru(II)-TSC NSC689534 cu proprietăți de inducere ROS și de degradare a GSH, care a fost supus analizelor microarray [180]. A fost demonstrat, că NSC689534 a activat mai multe lanțuri ROS legate, incluzând un număr de gene implicate în stres oxidativ mediat de nrf2 [180].

Întrucât **1-4** au indus o cantitate semnificativă de ROS, a fost investigată exprimarea nrf2 în celulele MDA-MB-231 după expunere. Deoarece inducerea speciilor ROS au început la punctele timpurii, celulele au fost expuse complecșilor și ligandului NaH₂L³ la concentrațiile indicate timp de 24 de ore. Ulterior, exprimarea nrf2 a fost determinată prin Western blot. Așa cum se poate vedea în Figura 4.19, toți complecșii au indus exprimarea marcantă a nrf2 într-o manieră dependentă de concentrație și cea mai puternică reglare a corespuns concentrațiilor IC₅₀.

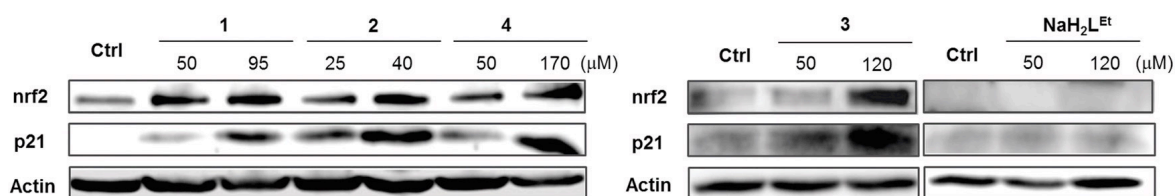


Fig. 4.19. Analiza Western blot a proteinelor nrf2 și p21. Celulele MDA-MB-231 au fost colectate după incubare cu compușii investigați, la concentrațiile indicate timp de 24 de ore. Lizatele au fost izolate și examinate prin Western blot. Actinul a fost folosit ca o probă de control.

Pentru validarea ulterioară, a fost examinată și exprimarea proteinei p21. Proteina p21 este un inhibitor de kinază dependentă de ciclină (cdk), despre care se știe că este o țintă majoră a stopării ciclului celular mediată de proteina p53 [188].

La afectarea ADN-ului celulelor canceroase de către compușii citotoxici, p21 activează oprirea ciclului celular între faza G1 și S pentru a permite celulelor repararea completă a ADN-ului înainte de a trece la o altă fază a ciclului celular. A fost raportat că p21 a îmbunătățit supraviețuirea celulelor prin creșterea reglementării apărării antioxidante mediate de nrf2 [189, 190]. După cum era de așteptat, nivelurile de proteină p21 au fost reglate în mod dependent de doză, în acord cu reglarea nrf2. În plus, au fost testate efectele compusului **3**, în comparație cu proliferarea corespunzătoare a ligandului NaH_2L^3 la concentrații similare și a fost constatat, că NaH_2L^3 nu a indus nici un răspuns antioxidant în celulele canceroase MDA-MB-231. În mod concludent, rezultatele au demonstrat rolul-cheie al cuprului(II) pentru activitatea citotoxică a acestei clase de complecși și a implicat inducerea ROS ca mod de bază al acțiunii.

4.6. Activitatea antiproliferativă a complecșilor cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice

Activitatea de inhibare a creșterii celulare a tiosemicarbazonelor aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice (H_2L^{5-8})Cl și complecșilor de cupru(II) **5-8** a fost determinată pe linii celulare de adenocarcinom colonic uman Colo205 sensibil la doxorubicină, adenocarcinom colonic uman Colo320 rezistent la medicamente, neuroblastom SH-SY5Y și linii celulare necanceroase de fibroblast embrionar uman MRC-5. În calitate de medicament de referință a fost utilizată Cisplatina. Reieșind din valorile IC_{50} (Tabelul 4.2), tiosemicarbazona cu substituentul etil la atomul de azot marginal al fragmentului tiosemicarbazidic (H_2L^7)Cl a prezentat activitate citotoxică mai mare în linii celulare Colo320 și neuroblastom SH-SY5Y în

comparație cu alte tiosemicarbazone studiate. Toate celelalte tiosemicarbazone cercetate nu au atins valorile IC_{50} în intervalul investigat de concentrații până la 100 μ M. La coordinarea cuprului(II) cu tiosemicarbazonele respective are loc creșterea efectului citotoxic. Complecșii **7** și **8** (cu substituenții 4-etil- și 4-fenil-) au demonstrat citotoxicități mai mari în comparație cu **5** și **6**.

Tabel 4.2. Citotoxicitatea tiosemicarbazonelor (H_2L^{5-8})Cl și a compușilor coordinativi ai cuprului(II) 5-8

Linii celulare Compusul	IC_{50} (μ M)			
	MRC5	Colo205 sensibil	Colo320 rezistent	SH-SY5Y
(H_2L^5)Cl	>100	>100	>100	>100
(H_2L^6)Cl	>100	>100	>100	>100
(H_2L^7)Cl	>100	>100	63.83 \pm 3.92	88.13 \pm 9.19
(H_2L^8)Cl	>100	>100	>100	>100
5	>100	88.79 \pm 4.4	>100	45.44 \pm 9.1
6	>100	73.4 \pm 2.24	>100	23.35 \pm 3.57
7	57.79 \pm 2.65	27.51 \pm 1.68	30.47 \pm 3.26	10.34 \pm 2.65
8	52.71 \pm 6.49	36.99 \pm 3.06	45.02 \pm 2.49	38.07 \pm 5.18
cisplatina	55.67 \pm 4.06	68.82 \pm 5.08	12.69 \pm 0.79	26.03 \pm 2.38

Cel mai înalt efect citotoxic a fost observat pentru complexul **7** în linia celulară SH-SY5Y cu $IC_{50} = 10.34 \pm 2.65 \mu$ M, acesta fiind mai mare decât efectul produs de compusul de referință cisplatina cu $IC_{50} = 26.03 \pm 2.38 \mu$ M. În linii celulare Colo205 sensibil la doxorubicină complecșii **7** și **8** cu $IC_{50} = 27.51 \pm 1.68 \mu$ M și respectiv $IC_{50} = 36.99 \pm 3.06 \mu$ M au arătat activități mai pronunțate, decât cisplatina ($IC_{50} = 68.82 \pm 5.08 \mu$ M). Împotriva neuroblastomului SH-SY5Y complecșii **6** ($IC_{50} = 23.35 \pm 3.57 \mu$ M) și **7** ($IC_{50} = 10.34 \pm 2.65 \mu$ M) au demonstrat un efect citotoxic mai pronunțat decât cisplatina ($IC_{50} = 26.03 \pm 2.38 \mu$ M). Analiza datelor experimentale denotă că compusul coordinativ al Cu(II) cu 4-etiltiosemicarbazona aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice posedă activitate antiproliferativă pronunțată în toate liniile de celule canceroase testate.

4.7. Caracterizarea compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice și derivaților ei cu ajutorul spectroscopiei de rezonanță electronică paramagnetică (REP). Stabilitatea tiosemicarbazonelor aldehidei 5-sulfosalicilice și complexilor acestora cu cupru(II) la radiații UVA

Crearea medicamentelor anticanceroase este o sarcină multilaterală, care necesită elucidarea fotostabilității medicamentelor posibile într-un mediu biocompatibil, pentru a evita descompunerea rapidă nedorită a speciilor active. Instabilitatea fotochimică a unor produse farmaceutice poate duce la efecte secundare nedorite în timpul aplicării lor, precum și la probleme în manipulare și administrare [192-196]. De aceea a fost studiat efectul expunerii radiației UVA asupra liganzilor NaH_2L^1 , NaH_2L^2 , NaH_2L^3 , NaH_2L^4 și complexilor de cupru(II) ai acestora (**1-4**) și, în special, capacitatea compușilor de a genera specii ROS la iradiere. Tehnica de captare a spinului în rezonanța paramagnetică electronică (REP) cu ajutorul 5,5-dimetil-1-pirolină-N-oxidului (DMPO), drept captură de spin, a fost aplicată pentru a genera specii ROS după iradierea UVA a complexilor **1 - 4** și liganzilor NaH_2L^1 - NaH_2L^4 în apă sau DMSO. Complecșii Cu(II) au arătat o fotostabilitate ridicată și o capacitate limitată de a produce ROS. Totuși, după expunerea la radiații UVA, fotoexcitarea liganzilor NaH_2L^1 - NaH_2L^4 a cauzat schimbări semnificative în spectrele lor electronice. Aceste schimbări au fost atribuite interacțiunilor cu specii ROS generate (radicali hidroxil, anioni radicali de superoxid), identificate, folosind captura de spin. În plus, a fost confirmată formarea radicalilor hidroxil în experimente fără celule, investigând proprietățile de oxidoreducere a complexilor de Cu(II) cu peroxidul de hidrogen, prin realizarea experimentelor REP de captare a spinului. Datele obținute sunt în concordanță cu cele raportate anterior pentru celulele canceroase [191].

Spectrele REP ale complexilor de cupru(II) în stare solidă

În Figura 4.20 sunt prezentate spectrele de rezonanță electronică paramagnetică (REP) ale benzilor X și Q pentru complecșii de Cu(II) **1-4** în stare solidă, măsurate la 100 K. Spectrele REP complet compatibile au fost obținute deja la temperatura camerei. Pentru complecșii **1-3**, spectrele REP cu simetrie axială și scindări hiperfine nerezolvate au fost măsurate în ambele domenii de frecvență, în timp ce cea mai bună rezoluție a componentelor tensorului g a fost furnizată de spectrele REP a benzii Q (Figura 4.20b). Valorile lui g_{\parallel} și g_{\perp} , rafinate prin simulări pe calculator, din spectrele experimentale REP ale complexilor **1-3** (Tabelul 4.3) se potrivesc bine pentru $g_{\parallel} > g_{\perp} > 2.0023$, fiind în concordanță cu starea electronică $d_{x^2-y^2}$ a ionului de Cu(II). Pentru a obține informații mai detaliate, am evaluat parametrul $G = (g_{\parallel} - 2)/(g_{\perp} - 2)$, ca măsură a interacțiunii de schimb între centrele de cupru din solidul policristalin [197, 198]. Valorile G de

2.91 sau 3.31, ambele sub 4, au fost calculate din spectrele benzii X și Q ale complexului **3**, indicând o interacțiune de schimb în acest complex în stare solidă. În contrast, valorile G mai mari de 4 au fost obținute din spectrele complexelor **1** și **2**. Acest fapt a indicat doar o interacțiune de schimb neglijabil, care a fost corelat bine cu diferențele de structură descrise anterior în studiul difracției cu raze X pe monocristale ale complexelor **1-3** [191].

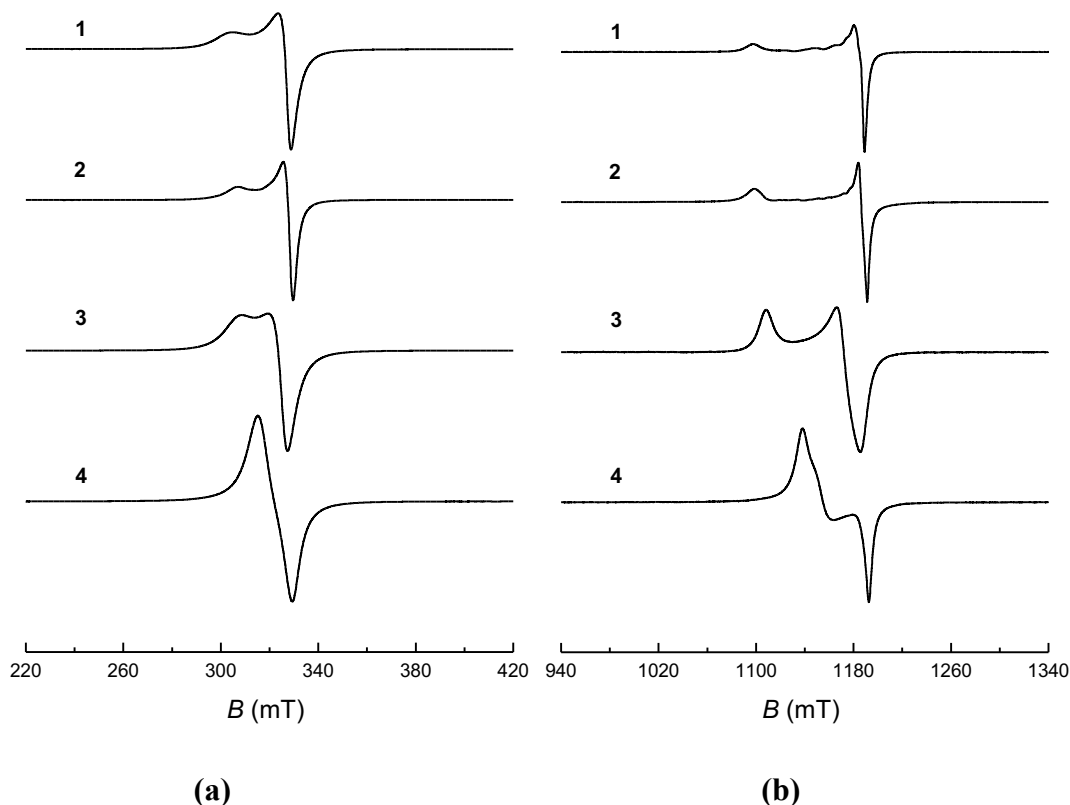


Fig. 4.20. Spectrele de rezonanță electronică paramagnetică (REP) în banda X (a) și banda Q (b) ale complexelor de Cu(II) 1-4 măsurate la 100 K. Setările spectrometrului EPR: (a) frecvența cuptorului microundelor, 9.458 GHz; puterea microundelor, 10.03 mW; câmp central, 320 mT; creștere, $7.1 \cdot 10^2$; amplitudinea de modulare, 05 mT; scanare, 84 s; constanta de timp, 40.96 ms; (b) frecvența microundelor, 33.999 GHz; puterea microundelor, 2.28 mW; câmp central, 1140 mT; creștere, $2.0 \cdot 10^1$; amplitudinea de modulare, 0.05 mT; scanare, 121 s; constanta de timp, 163.84 ms. Parametrii hamiltonieni de spin evaluați din simulări sunt prezentați în Tabelul 4.3

Analiza structurală a compușilor **1** și **2** a confirmat coordinarea la cupru(II) a bazei Schiff prin setul ONS-donor și a două molecule de DMSO prin atomi de O situate în poziția ecuatorială și apicală, cu geometria atomului central care corespunde unei piramide pătrate ușor distorsionate [191]. Structurile cristaline ale compușilor **1** și **2** sunt stabilizate printr-un sistem de

legături de hidrogen N-H···O, formând o rețea supramoleculară tridimensională. Pe de altă parte, structura compusului **3** constă dintr-un complex tetranuclear centrosimetric format din două unități asimetrice ale Cu(II), cu poliedrul de coordinare tetragonal-piramidal al atomilor centrali. Structura cristalină pentru **3** poate fi descrisă ca o rețea supramoleculară tridimensională bazată pe legături de hidrogen O-H···O și N-H···O [191]. Spectrele REP în banda X și banda Q a complexului **4** au prezentat caracteristici rombice care au fost bine rezolvate, în special la o frecvență mai mare fără cuplare hiperfină (Figura 4.20b). Componentele rombice a tensorului g care au fost evaluate din simularea spectrelor experimentale sunt colectate în Tabelul 4.3.

Analiza simulării spectrelor REP la ambele frecvențe a evidențiat următoarea ordine $g_{\parallel}(1) > g_{\parallel}(2) > g_{\parallel}(3) > g_z(4)$ (Tabelul 4.3), care poate reflecta modificările interacțiunii de-a lungul axei z datorită efectului steric al substituentului legat direct la azotul terminal. Prin urmare, a fost analizată relația dintre g_{\parallel} sau g_z față de parametrul steric Taft-Dubois E_s' [199, 200]. Dependența liniară obținută pentru complexii **1-4** în ambele domenii de frecvență a evidențiat impactul factorului steric cauzat de prezența substituenților de hidrogen (**1**), metil (**2**), etil (**3**) sau fenil (**4**), privind geometria de coordinare a atomului central (Figura 4.21). Spectrele REP ale compușilor policristalini **1-3** au o simetrie axială, în timp ce spectrele cu simetrie rombică au fost observate pentru complexul **4** care conține grupa fenil cu cea mai mare cerință sterică la azotul terminal (Figura 4.20, Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Parametrii hamiltonieni de spin elucidați din simulările spectrelor experimentale REP ale complexilor de cupru(II) 1-4 măsurate la 100 K

Complex de Cu(II)	Parametrii hamiltonieni de spin							
	Banda-X			Banda-Q				
	g_{\perp}^1	g_{\parallel}^1	g_{av}^2	g_{\perp}^3	g_{\parallel}^3	g_{av}^2		
1	2.055	2.222	2.111	2.046	2.215	2.102		
2	2.048	2.199	2.098	2.043	2.212	2.099		
3	2.067	2.195	2.109	2.058	2.192	2.103		
¹	g_x^1	g_y^1	g_z^1	g_{av}^2	g_x^3	g_y^3	g_z^3	g_{av}^2
4	2.045	2.104	2.132	2.093	2.038	2.099	2.135	2.090

± 0.002 ; $^2g_{av} = (2g_{\perp} + g_{\parallel})/3$ pentru simetrie axială, $g_{av} = (g_x + g_y + g_z)/3$ pentru simetrie rombică; $^3\pm 0.003$.

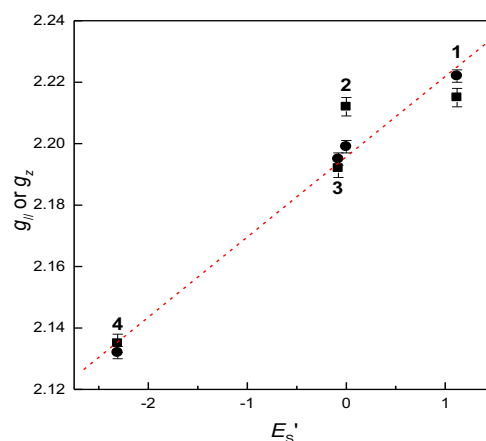


Fig. 4.21. Relația dintre valorile g_{\parallel} sau g_z evaluate din simularea spectrelor REP în banda X (●) și banda Q (■) pentru complexii Cu(II) față de parametrul steric Taft-Dubois E_s' [199]

Compușii coordinativi ai Cu(II) în soluții

Complexii Cu(II) **1-4**, precum și liganzii corespunzători, relevă o solubilitate moderată în apă și DMSO. Ca urmare, experimentele REP și UV-Vis ulterioare au fost efectuate folosind acești solvenți. Spectrele REP ale complexilor **1-4**, măsurate la 298 K în DMSO sau apă, au demonstrat cuplare hiperfină a Cu(II) ($I = 3/2$) și a unui nucleu de azot ($I = 1$), datorită coordinării în plan ecuatorial a unui atom de azot în complexii de cupru(II) (Cu:Lig = 1:1), așa cum este ilustrat în Figura 4.22 pentru complexul **4**. Cuplarea hiperfină cu atomul de azot a fost doar parțial rezolvată, în special pentru DMSO [200], datorită mișcărilor moleculare restrânse, care duc la lărgirea liniei [61, 201, 202]. Prin urmare, pentru a îmbunătăți rezoluția, spectrele REP au fost măsurate în intervalul de temperatură de 298-348 K. Creșterea temperaturii a condus la o rezoluție mai bună privind scindarea hiperfină a azotului fără nici o schimbare semnificativă a modelului de Cu(II) (Figura 4.22b). La creșterea temperaturii a fost observat efectul analog pentru ambii solvenți. Parametrii hamiltonieni de spin pentru **1-4** (g , A_{Cu} și A_N ; rezumate în Tabelul 4.4 pentru 298 K) au fost elucidate din simulările detaliate ale spectrelor REP pentru banda X. Spectrul REP pentru **4** a fost, de asemenea, măsurat într-o soluție de DMSO înghețată la 100 K și analiza parametrilor anizotropi hamiltonieni de spin elucidată din simularea lui ($g_x = 2.057$, $g_y = 2.040$, $g_z = 2.227$; $A_{Cu, x} = 2.30$ mT, $A_{Cu, y} = 1.78$ mT, $A_{Cu, z} = 18.07$ mT; $A_{N, x} = 1.46$ mT, $A_{N, y} = 1.82$ mT, $A_{N, z} = 2.23$ mT), au dat valorile lui $g_{av} = 2.108$, $A_{Cu, av} = 7.38$ mT și $A_{N, av} = 1.84$ mT, care s-au potrivit bine cu parametrii corespunzători obținuți din spectrele măsurate în soluțiile DMSO la 298 K (Tabelul 4.4). Acest lucru confirmă faptul, că modul de coordonare este

păstrat după îngheț, în mod analog complexului Cu(II) cu tiosemicarbazona aldehydei salicilice (TSCAS) în apă descris anterior [201].

În Figura 4.22 sunt prezentate spectrele REP ale complexului **4** în DMSO la diferite temperaturi (298 K și 348 K), în apă la 298 K, împreună cu spectrele obținute la 298 K prin amestecarea soluțiilor apoase echimolare (1 mM) a ligandului NaH_2L^4 ($\text{pH} = 7$) și CuSO_4 (Figura 4.22d). Spectre REP identice au fost înregistrate pentru **4** în apă și în amestec echimolar $\text{NaH}_2\text{L}^4/\text{CuSO}_4$ (Figura 4.22c, d), care evidențiază formarea complexului de Cu(II) în raport molar 1:1 prin intermediul setului donor ONS al ligandului în condițiile experimentale date. În mod analog, adăugarea unei soluții echimolare ($\text{pH} = 7$) a liganzilor NaH_2L^1 - NaH_2L^3 la CuSO_4 în apă conduce la formarea imediată a complecșilor de Cu(II), pentru care spectrele REP sunt compatibile cu cele măsurate în soluțiile apoase ale **1-3**. Un astfel de comportament al liganzilor se potrivește bine cu rezultatele spectrofotometrice anterioare ale formării complecșilor în soluțiile apoase care conțin NaH_2L^1 - NaH_2L^4 și ionii de cupru(II) [191].

Tabelul 4.4. Parametrii hamiltonieni de spin elucidați din simulările spectrelor REP experimentale pentru banda X ale complecșilor de cupru(II) 1-4 măsurate la 298 K în DMSO și apă

Complex de Cu(II)	Valorile- g^1				Cuplare hiperfină (mT)							
	g_x	g_y	g_z	g_{av}	$A_{\text{Cu},x}$	$A_{\text{Cu},y}$	$A_{\text{Cu},z}$	$A_{\text{Cu},av}$	$A_{\text{N},x}$	$A_{\text{N},y}$	$A_{\text{N},z}$	$A_{\text{N},av}$
<i>Dimetilsulfoxid</i>												
1	2.0994	2.0935	2.0944	2.0958	7.02	7.44	6.92	7.13	2.16	1.46	1.73	1.78
2	2.0923	2.0850	2.0934	2.0902	6.99	7.43	7.21	7.21	2.05	1.61	1.81	1.82
3	2.0909	2.0938	2.0945	2.0931	7.02	7.39	7.38	7.26	1.87	1.71	1.67	1.75
4	2.0966	2.0931	2.1073	2.0990	7.13	7.46	7.59	7.39	1.75	1.81	1.88	1.81
<i>Apă</i>												
1	2.0955	2.1049	2.0997	2.1000	6.89	7.30	7.38	7.19	1.97	1.76	1.69	1.81
2	2.0931	2.1007	2.0965	2.0968	7.37	7.28	7.53	7.39	1.93	1.66	1.56	1.72
3	2.0967	2.0989	2.0968	2.0975	7.28	7.38	7.23	7.30	1.70	1.73	1.81	1.75
4	2.0971	2.0948	2.1065	2.0995	7.20	7.15	7.93	7.43	1.93	1.59	1.63	1.72

¹±0.0005

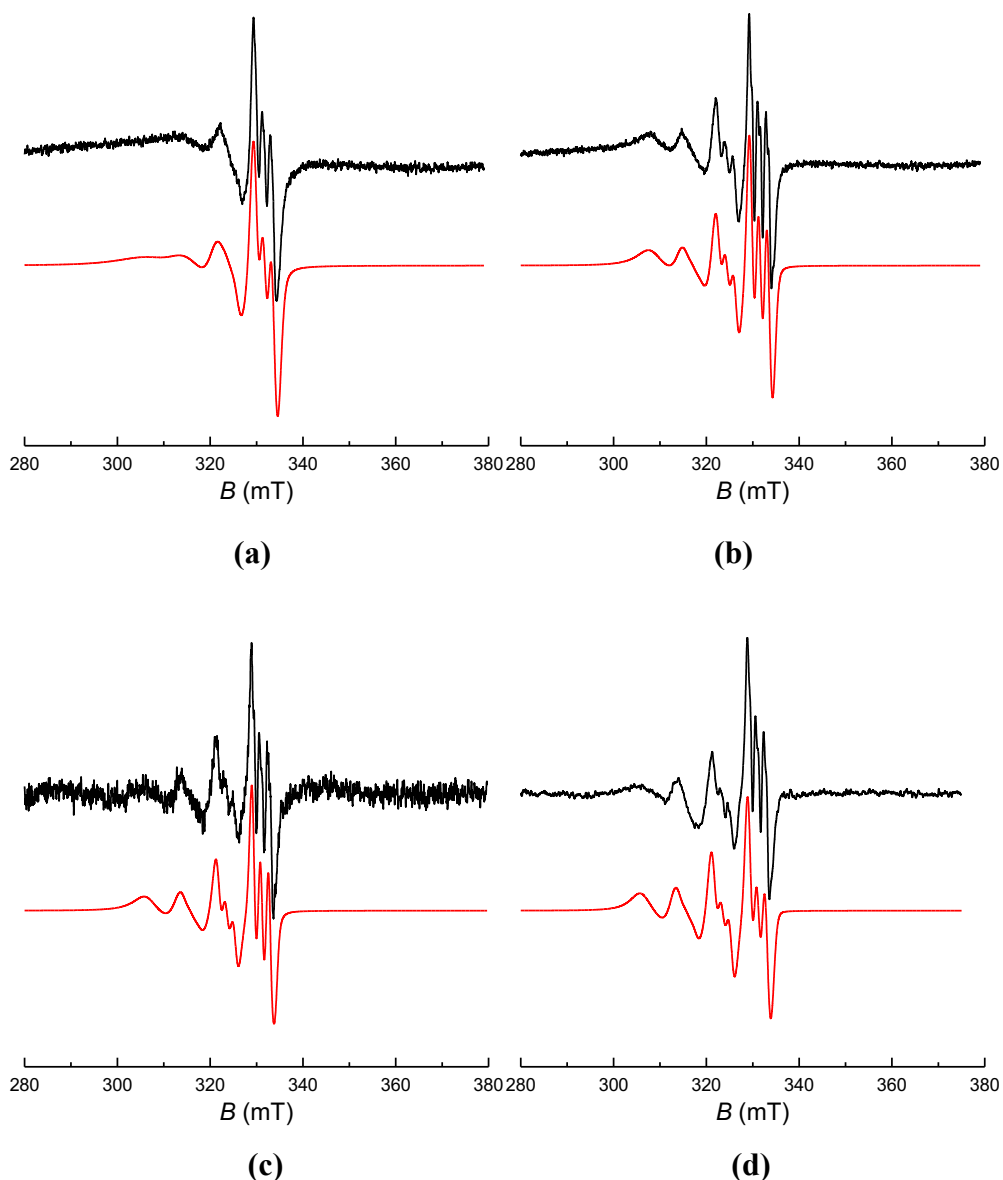


Fig. 4.22. Spectrele REP experimentale (-) și simulate (-) ale complexului 4 în DMSO (0.8 mM) la 298 K (a) sau 348 K (b) și în H₂O (0.4 mM) la 298 K (c); Spectrul REP obținut prin amestecarea soluțiilor apoase echimolare (1 mM) de ligand NaH₂L⁴ (pH = 7) și CuSO₄ la 298 K, împreună cu cel simulat (d). Setările spectrometrului REP: frecvența microundelor, 9.424 GHz; puterea microundelor, 10.01 mW; câmp central, 329.7 mT; creștere, $2.0 \cdot 10^5$; amplitudinea de modulare, 0.2 mT; scanare, 42 s; constantă de timp, 10.24 ms; numărul de scanări, 25. Parametrii spin-hamiltonieni elucidați din simulări sunt colectați în Tabelul 4.7

După cum a fost descris mai sus, spectrele REP obținute prin amestecarea soluțiilor apoase echimolare de ligand NaH₂L⁴ și CuSO₄ sunt pe deplin compatibile cu cele măsurate

pentru **4** în soluții apoase (Figura 4.22c, d). Formarea complexelor de Cu(II) cu un raport molar Cu:ligand = 1:1 în soluții apoase $\text{NaH}_2\text{L}^1\text{-NaH}_2\text{L}^4/\text{Cu(II)}$ a fost cercetată anterior prin spectroscopie UV-Vis [191]. Un comportament analog a fost confirmat și în studiul acesta, folosind soluții tampon de ligand (pH = 7). În Figura 4.23 sunt prezentate spectrele UV-Vis măsurate în soluțiile apoase de complecși ai Cu(II) **1** și **4**, împreună cu spectrele electronice de absorbție obținute prin amestecarea CuSO_4 cu NaH_2L^1 sau NaH_2L^4 . Toate maximumurile de absorbție ale $\text{NaH}_2\text{L}^1/\text{CuSO}_4$ și **1** (253 nm, 313 nm și 368 nm), precum și $\text{NaH}_2\text{L}^4/\text{CuSO}_4$ și **4** (237 nm, 262 nm, 320 nm și 380 nm), împreună cu o bandă largă (600 nm) de tranziție d-d cu intensitate joasă, sunt situate în aceleași poziții și au intensități comparabile. Toate acestea confirmă prezența complexelor de Cu(II) identici în soluții apoase. Adăugarea ionilor de Cu(II) la soluțiile tamponate de ligand au condus la formarea complexului corespunzător cu raportul molar 1:1 și banda de absorbție caracteristică ($\lambda_{\text{max}} \sim 375$ nm), urmată de o scădere neglijabilă a intensității în timp (perioada de 60 min), cel mai probabil reflectând echilibrul la pH-ul dat așa cum a fost descris în [191].

Pentru a investiga generarea de specii reactive de oxigen datorită fotoexcitării UVA a complexelor de Cu(II) **1-4**, care pot îmbunătăți acțiunea lor citotoxică, au fost monitorizate modificările în spectrele electronice ale acestor complecși la expunerea unei surse de radiații monocromatice UVA ($\lambda_{\text{max}} = 365$ nm). Au fost înregistrate mici variații în spectrele electronice în timpul expunerii complexelor de Cu(II) **1-4** dizolvați în apă, precum și la iradierea soluțiilor apoase preparate prin amestecarea $\text{NaH}_2\text{L}^1\text{-NaH}_2\text{L}^4/\text{CuSO}_4$ (Figura 4.16). Fotostabilitatea similară a complexelor **1-4** a fost confirmată, de asemenea, în soluții DMSO după fotoexcitarea UVA, așa cum este ilustrat în Figura 4.24(a) pentru complexul **4**, spre deosebire de o transformare semnificativă fotoindusă a ligandului NaH_2L^4 , care a apărut în condiții experimentale identice (Figura 4.24(b)). Mai mult, rezultatele experimentelor REP de captare a spinului cu DMPO în apă sau DMSO, au evidențiat numai o generare foarte limitată de ROS la iradierea *in situ* a complexelor **1-4** (datele nu sunt prezentate). Presupunem că prezența ionilor de Cu(II) determină stingerea stărilor excitate ale complexelor **1-4** [203, 204], ceea ce a dus la o scădere semnificativă a capacității lor de a activa moleculele de oxigen și de a produce specii ROS după fotoexcitare.

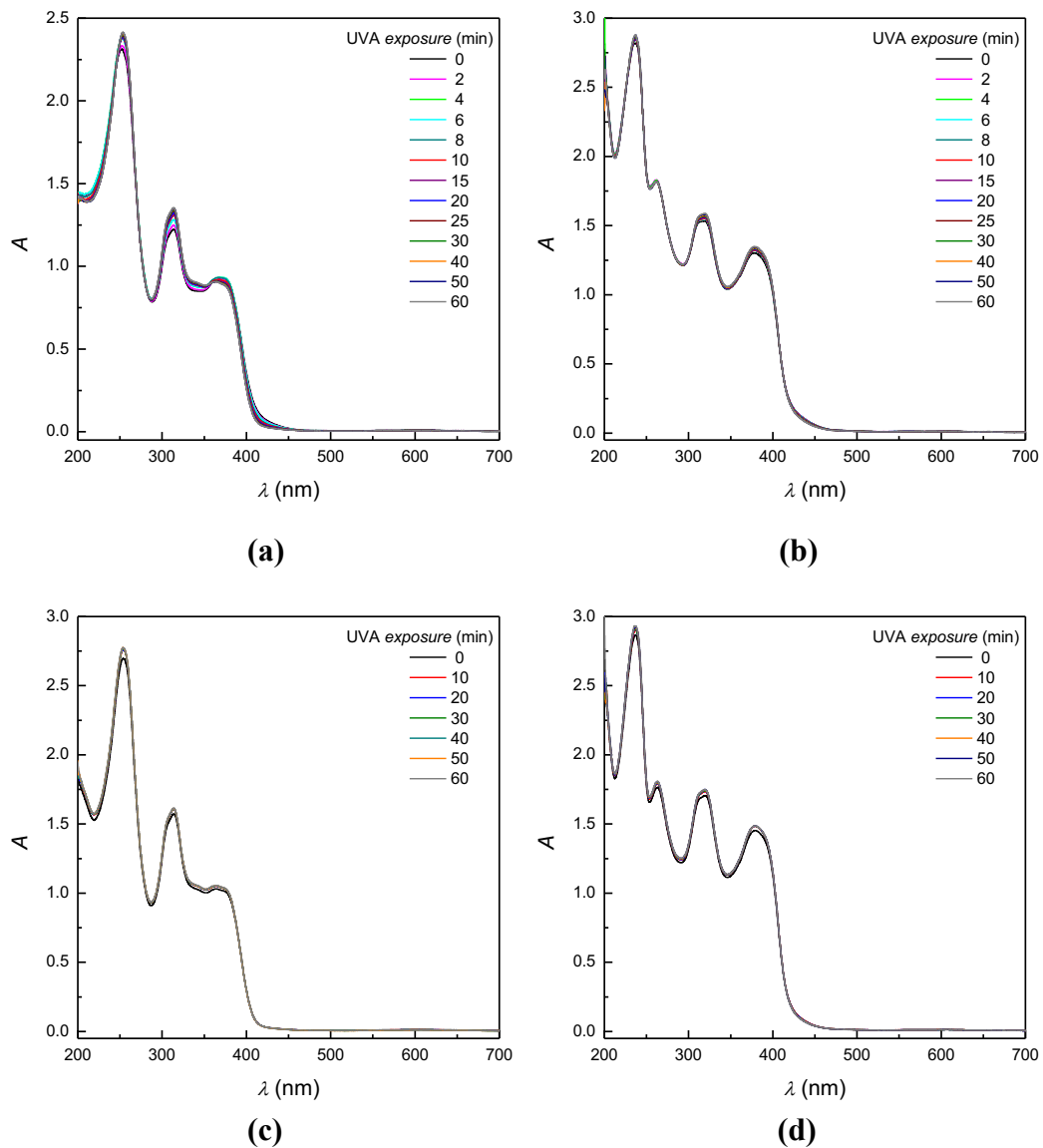


Fig. 4.23. Spectrele electronice de absorbție ale amestecului echimolar $\text{NaH}_2\text{L}^1/\text{CuSO}_4$ (a) și $\text{NaH}_2\text{L}^4/\text{CuSO}_4$ (b) în comparație cu spectrele pentru complexul 1 (c) și 4 (d) în soluții apoase la 298 K, înainte și după expunerea discontinuă la UVA ($\lambda_{\text{max}} = 365$ nm, iradiere 13 mWcm^{-2} ; $C_0(\text{NaH}_2\text{L}^1, \text{NaH}_2\text{L}^4) = C_0(\text{CuSO}_4) = C_0(1, 4) = 0.1 \text{ mM}$, grosimea cuvei 1 cm)

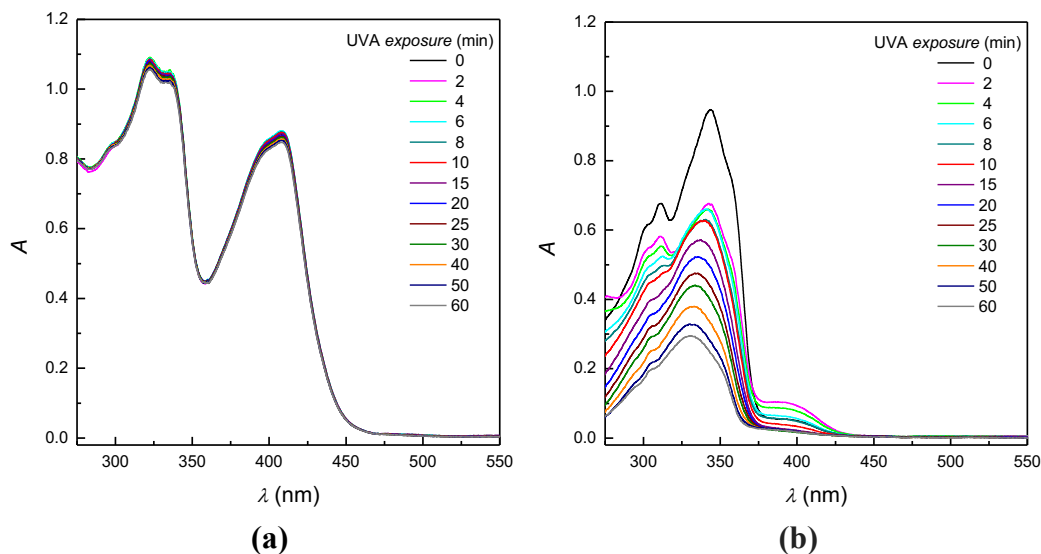
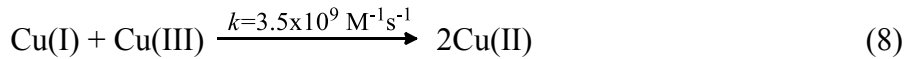
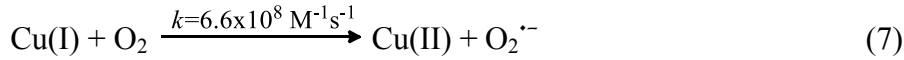
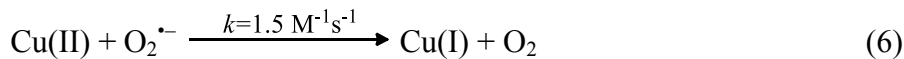
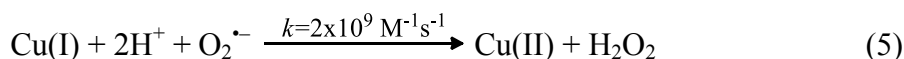
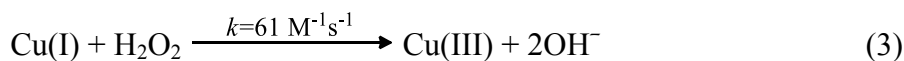
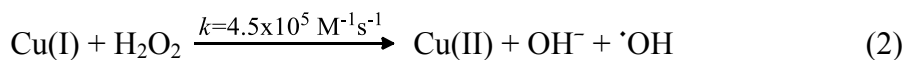
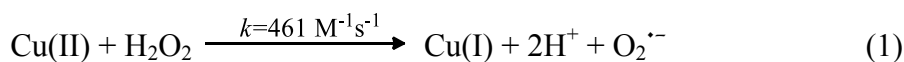


Fig. 4.24. Modificările spectrelor electronice de absorbție ale soluțiilor de 0.1 mM de complex 4 (a) și ligand NaH_2L^4 (b) în DMSO monitorizate la iradiere discontinuă UVA ($\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ nm}$, iradiere 13 mW cm^{-2} , grosimea cuvei optice 1 cm, temperatura 298 K)

Complecșii de Cu(II) **1-4** cercetăți anterior au demonstrat o activitate moderată anticancer față de liniile celulare de cancer uman asociate cu o acumulare marcantă de specii ROS. Peroxidul de hidrogen este acceptat ca metabolit normal al oxigenului în metabolismul aerobic al celulelor și țesuturilor [205, 206], iar interacțiunea cu ionii de Cu(II) poate avea ca rezultat generarea de specii reactive de oxigen și produse intermediare dăunătoare [207, 208]. Un comportament de oxidoreducere simplificat al ionului de Cu(II) în reacția cu peroxidul de hidrogen este rezumat în ecuațiile (1) - (8), având în vedere existența ionilor de cupru cu gradele de oxidare +1, +2 și +3 [209]:



Pentru a urmări interacțiunea dintre peroxidul de hidrogen și complecșii de Cu(II) **1-4**, însoțită de generarea speciilor ROS, au fost efectuate experimente REP de captare a spinului

utilizând drept captură de spin DMPO. Adăugarea peroxidului de hidrogen în soluțiile apoase de **1-4**, conținând DMPO, a condus la apariția unui semnal REP cu patru linii caracterizat prin parametrii hamiltonieni de spin $A_N = 1.485$ mT, $A_H = 1.480$ mT și $g = 2.0057$, atribuite aductului de spin \cdot DMPO-OH [210, 211]. Figura 4.25a demonstrează spectrul REP al aductului de spin DMPO-OH monitorizat într-o soluție apoasă al complexului **2**, în prezența H_2O_2 și DMPO. Intensitatea semnalului REP a \cdot DMPO-OH a crescut proporțional cu concentrația H_2O_2 , care a fost adăugată la complexii **1-4** cu concentrații exacte. Această creștere a intensității semnalului demonstrează un mecanism de reacție complicat de generare a radicalilor hidroxilici (ecuațiile (1)-(8)). Mecanismele exacte ale reacțiilor care au loc în sistemul dat nu pot fi determinate, dar experimentele REP cu H_2O_2 au confirmat formarea aductului de spin-radical hidroxilic numai în soluțiile de complecși ai Cu(II) **1-4**. Un semnal cu intensitate scăzută a \cdot DMPO-OH a fost monitorizat în soluțiile de liganzi NaH_2L^1 - NaH_2L^4 , conținând H_2O_2 și DMPO (Figura 4.25b) și, de asemenea, în sistemul de referință (soluție apoasă DMPO conținând H_2O_2). Aceasta reflectă interacțiunea capturii de spin reactive cu H_2O_2 . Adăugarea peroxidului de hidrogen în soluțiile apoase de **1-4** nu a avut nici un efect asupra intensității semnalului REP al ionilor de Cu(II) paramagnetici, care a fost corelat cu transformarea rapidă a Cu(I)/Cu(III) diamagnetici în Cu(II) în soluțiile H_2O_2 aerate [209].

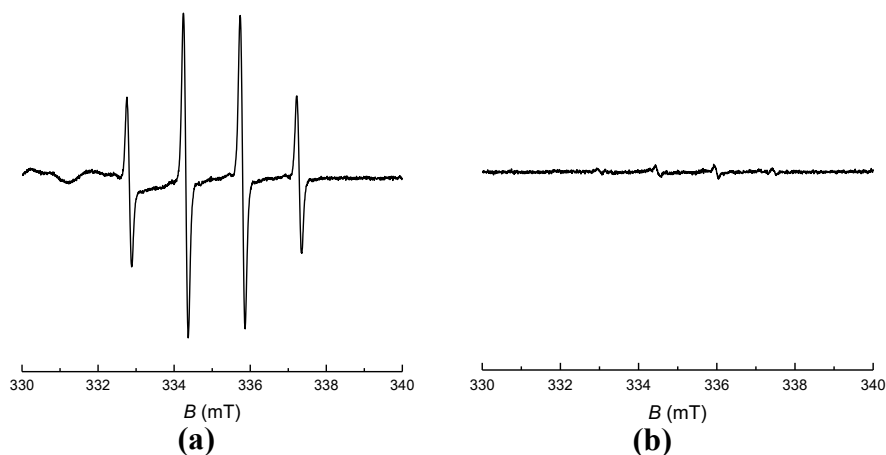


Fig. 4.25. Spectrul REP al aductului de spin \cdot DMPO-OH măsurat la 298 K în soluțiile: (a) $2/H_2O_2/DMPO/H_2O$ și (b) $NaH_2L^2/H_2O_2/DMPO/H_2O$. Concentrațiile inițiale: $C_0(2) = 0.4$ mM, $C_0(NaH_2L^2) = 0.4$ mM, $C_0(H_2O_2) = 0.4$ M, $C_0(DMPO) = 0.04$ M. Setările spectrometrului REP: frecvența microundelor 9.448 GHz; puterea microundelor, 10.03 mW; câmp central, 335.0 mT; creștere, $2.0 \cdot 10^5$; amplitudine de modulare, 0.1 mT; scanare, 42 s; constanta de timp, 10.24 ms; numărul de scanări 30

Procesele fotoinduse ale liganzilor monitorizate prin tehnica REP de captare a spinului

Mulți compuși heterociclici utilizați în farmaceutică sunt cunoscuți a fi sensibili la expunere UVA, care ar putea crește sau inhiba activitatea lor biologică. Astfel de procese fotoinduse sunt adesea legate de generarea de specii reactive de oxigen ca urmare a activării oxigenului molecular prin stările excitate ale moleculei fotoactive sau direct prin modificările moleculare ale compusului însuși [212, 213]. Anterior, a fost studiat în detalii fotoactivarea oxigenului molecular la excitarea diferitor derivați de chinolonă (fluorochinolone, nitrochinolone, selenadiazolochinolone), și au fost stabilite efecte fotobiologice considerabile pentru mai mulți derivați [214-217].

Informațiile privind comportamentul tiosemicarbazonelor aromatice la iradiere sunt limitate [218, 219]. Abilitatea liganzilor $\text{NaH}_2\text{L}^1\text{-NaH}_2\text{L}^4$ de a activa oxigenul și de a genera ROS datorită iradierii UVA, a fost investigată în soluții apoase aerate (pH = 7) sau DMSO, utilizând tehnica REP de captare a spinului cu DMPO. În Figura 4.26 sunt prezentate spectrele REP experimentale și simulate ale aductului de spin DMPO obținute la expunerea UVA a ligandului NaH_2L^4 în ambii solvenți. Spectrul REP înregistrat după iradierea sistemului $\text{NaH}_2\text{L}^4/\text{DMPO}/\text{soluție tampon/aer}$ constă din două semnale. Semnalul dominant cu 12 linii al $^1\text{DMPO-OOH}$ cu parametrii hamiltonieni de spin $A_N = 1.417 \text{ mT}$, $A_H^\beta = 1.197 \text{ mT}$, $A_H^\gamma = 0.118 \text{ mT}$; $g = 2.0058$ [210], este suprapus pe semnalul cu patru linii tipic unui spin-aduct $^1\text{DMPO-OH}$. Totuși, în sistemele apoase, $\text{O}_2^{\cdot-}/^1\text{OOH}$ fotogenerat este ușor transformat în H_2O_2 [220], care poate fi implicat în reacțiile consecutive (foto) care produc ^1OH [211]. După ce radiația a fost întreruptă, semnalul $^1\text{DMPO-OOH}$ a fost transformat în $^1\text{DMPO-OH}$, reflectând comportamentul bine cunoscut și stabilitatea scăzută a $^1\text{DMPO-OOH}$ în mediu apos [221]. Spectrele REP analogice ale aducțiilor de spin DMPO au fost obținute la expunerea la UVA a tuturor liganzilor $\text{NaH}_2\text{L}^1\text{-NaH}_2\text{L}^4$ în soluții tampon, astfel formarea aductului de spin $^1\text{DMPO-OOH}$ a evidențiat interacțiunea moleculelor fotoexcitate cu molecule de oxigen molecular prin mecanismul de transfer de electroni [222].

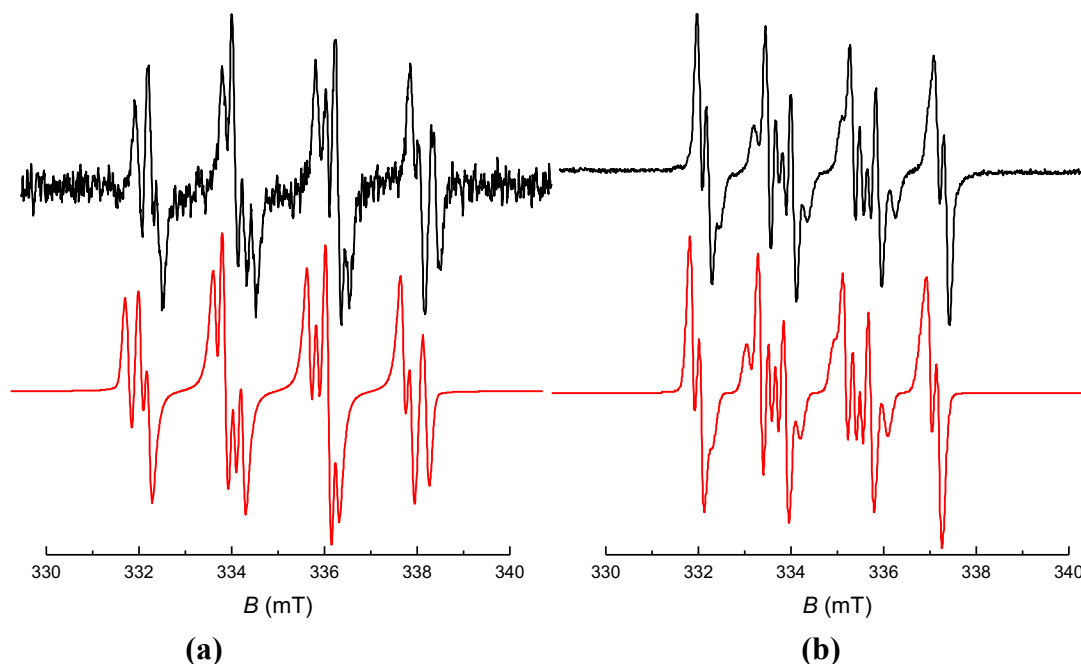


Fig. 4.26. Spectrele REP experimentale (-) și simulate (-) monitorizate la expunerea UVA a ligandului NaH_2L^4 în soluția tampon apoasă (pH=7) (a) sau DMSO (b), în prezența unui agent de capturare a spinului DMPO. ($C_0(\text{NaH}_2\text{L}^4) = 0.8 \text{ mM}$, $C_0(\text{DMPO}) = 0.04 \text{ M}$, $\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ nm}$, iradiere 13 mWcm^{-2}). Setările spectrometrului REP: frecvența microundelor, 9.458 sau 9.434 GHz; puterea microundelor, 20.02 sau 10.01 mW; câmp central, 335.2 mT; câmp magnetic, 8 mT; creștere, $5.02 \cdot 10^5$ sau $2.0 \cdot 10^5$; amplituda de modulare, 0.1 sau 0.05 mT; scanare, 42 s; constanta de timp, 20.48 sau 10.24 ms; numărul de scanări 25

Stabilitatea sporită a anionului radical de superoxid fotogenerat în medii aprotice [220] este bine documentată prin intensitatea crescută a semnalului REP al aductului de spin, măsurat la iradierea soluției $\text{NaH}_2\text{L}^4/\text{DMPO}/\text{DMSO}/\text{aer}$ (Figura 4.26b). Fotoactivarea *in situ* a sării NaH_2L^4 în soluția DMPO/DMSO aerată a determinat generarea imediată a unui spectru cu douăsprezece linii caracteristice cu parametrii spin-hamiltonieni ($A_N = 1.275 \text{ mT}$, $A_H^\beta = 1.033 \text{ mT}$, $A_H^\gamma = 0.138 \text{ mT}$; $g = 2.0057$), care a fost complet compatibil cu aductul de spin DMPO-O_2^- [210], găsit ca o componentă principală a soluției (concentrație relativă 66%). Analiza spectrului simulat prezentat în Figura 4.26b dezvăluie prezența anionului radical superoxid, precum și prezența altor specii paramagnetice, generate prin interacțiunea cu DMSO [211, 223], captat ca spin-aduct DMPO-OCH_3 ($A_N = 1.314 \text{ mT}$, $A_H^\beta = 0.800 \text{ mT}$, $A_H^\gamma = 0.167 \text{ mT}$, $g = 2.0057$, concentrație relativă 34%). Generarea aductului de spin DMPO-O_2^- , monitorizată după excitarea cu UVA a $\text{NaH}_2\text{L}^1\text{-NaH}_2\text{L}^4$ în soluție de DMSO a confirmat activarea oxigenului

molecular prin intermediul moleculelor de liganzi fotoexcitate. Așa cum a fost menționat mai sus, adăugarea unei cantități echimolare de ioni de Cu(II) la o soluție de ligand sau complexii de Cu(II) dizolvați **1-4** nu au produs nici un aduct de spin DMPO la expunere UVA și procesele fotoinduse au fost complet inhibitate.

Fotoexcitarea UVA a liganzilor monitorizată prin spectroscopie UV-Vis

Tiosemicarbazonele reprezintă compuși polifuncționali cu potențial de ciclizare la iradiere UV, iar reacția depinde de condițiile experimentului, precum și de structura precursorilor [218, 219]. Cercetările anterioare au demonstrat, că iradierea UV prelungită a tiosemicarbazonei 2-metil-4-fenil benzalhidei duce la obținerea derivaților Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-tionei corespunzători prin formarea intermediarilor stabili de 1,2,4-triazolidin-5-tionă [219].

Disocierea protonilor pentru liganzii NaH_2L^1 - NaH_2L^4 în soluțiile apoase respective la valori de pH diferite sunt asociate cu modificările caracteristice ale spectrelor electronice de absorbție [191]. Soluțiile apoase ale NaH_2L^1 - NaH_2L^4 sunt incolore în mediu neutru, cu maximumul de absorbție la 240 nm, 300 nm și 327 nm (Figura 4.27), în timp ce în soluțiile alcaline (pH=10) maximumurile de absorbție au fost înregistrate la 260 nm, 292 nm și 367 nm (Figura 4.28). Liganzii NaH_2L^1 - NaH_2L^4 au prezentat o fotostabilitate limitată. Ca și în cazul iradierii UVA în soluțiile tamponate, schimbări semnificative au fost înregistrate în spectrele electronice de absorbție, care au fost doar puțin dependente de caracterul substituentului de la azotul terminal (Figurile 4.27 și 4.28). Fotoexcitarea UVA a liganzilor NaH_2L^1 - NaH_2L^4 la pH neutru a condus la o scădere substanțială a absorbției la 300 și 327 nm în decurs de 60 min. Acest lucru este tipic pentru aldimină și cromoforii fenolici [191] (Figura 4.27), reflectând fototransformarea lor. Așa cum experimentele cu captarea spinului au confirmat fotogenerarea $\text{O}_2^{\cdot-}/\text{OOH}$ și a radicalilor hidroxil în condițiile experimentale asemănătoare, putem presupune că degradarea observată a cromoforilor aldiminei și fenolului au fost induse de atacul radicalilor datorită speciilor ROS fotogenerate.

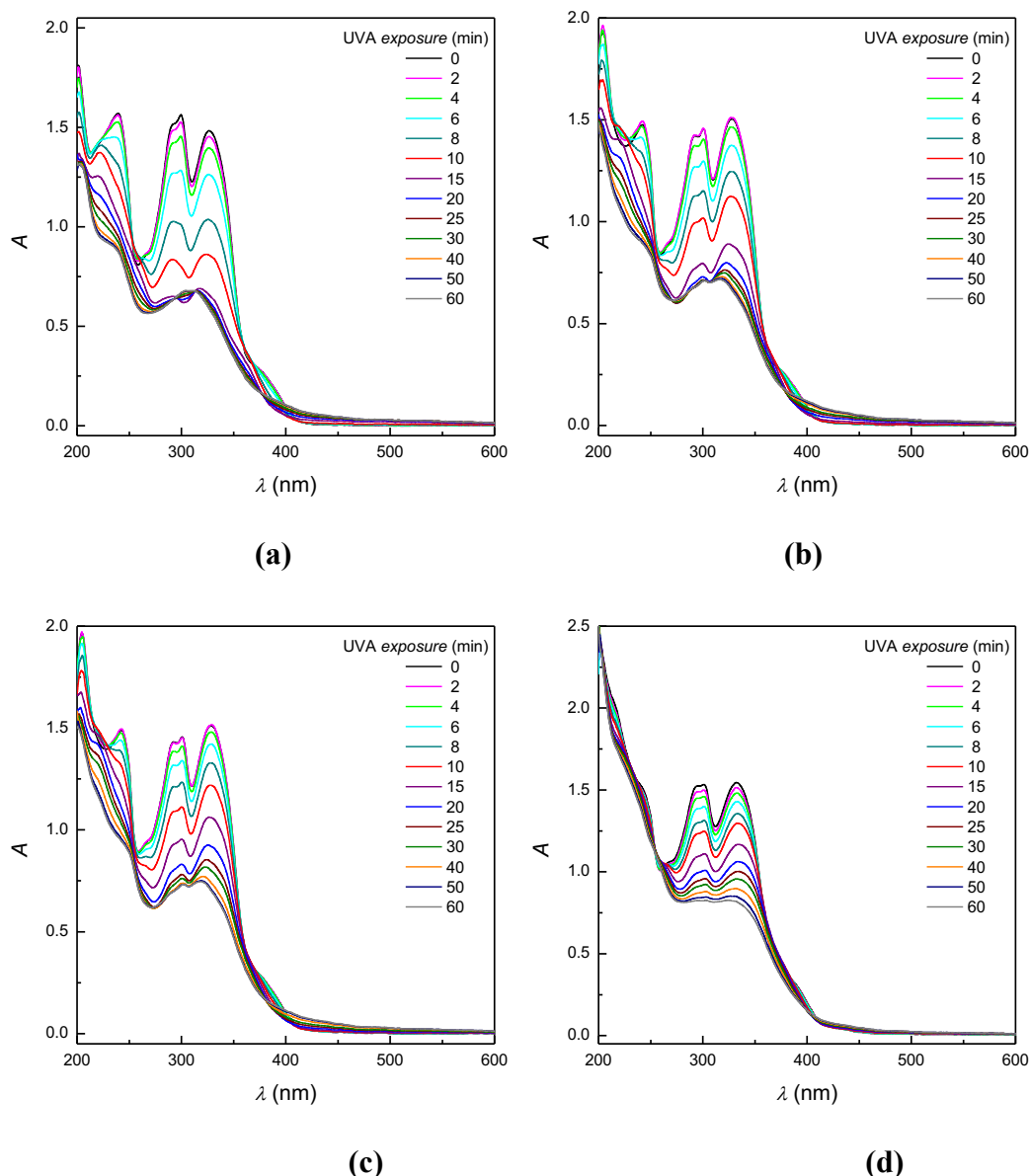


Fig. 4.27. Modificările din spectrele electronice de absorbție monitorizate la iradiere UVA discontinuă ($\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ nm}$, iradiere 13 mWcm^{-2}) în soluții 0.1 mM ($\text{pH} = 7$) de liganzi NaH_2L^1 (a), NaH_2L^2 (b), NaH_2L^3 (c) și NaH_2L^4 (d) (lățimea cuvei optice 1 cm , temperatura 298 K)

Banda de absorbție intensă la 370 nm , găsită în spectrele electronice în soluții alcaline ($\text{pH}=10$) corespunde deprotonării grupei fenolice a liganzilor NaH_2L^1 - NaH_2L^4 , care reflectă prezența unui sistem conjugat extins [191]. Fotoexcitarea moleculelor de ligand NaH_2L^1 - NaH_2L^4 cu radiație UVA ($\lambda_{\text{max}}=365 \text{ nm}$) a determinat o scădere substanțială a benzilor de absorbție la 250 nm , 300 nm și 370 nm în condițiile experimentale menționate mai sus. Scăderea absorbanței a fost, de asemenea, însoțită de apariția unei benzi de absorbție cu intensitate mică la $\sim 550 \text{ nm}$, vizibilă în special pentru ligandul NaH_2L^1 cu hidrogen la azotul terminal (Figura 4.28).

Fotostabilitatea limitată a tuturor liganzilor la expunerea UVA a fost, de asemenea, monitorizată în DMSO, dezvăluind scăderea intensității benzii de absorbție la 345 nm, așa cum se arată pentru NaH_2L^4 din Figura 4.24b.

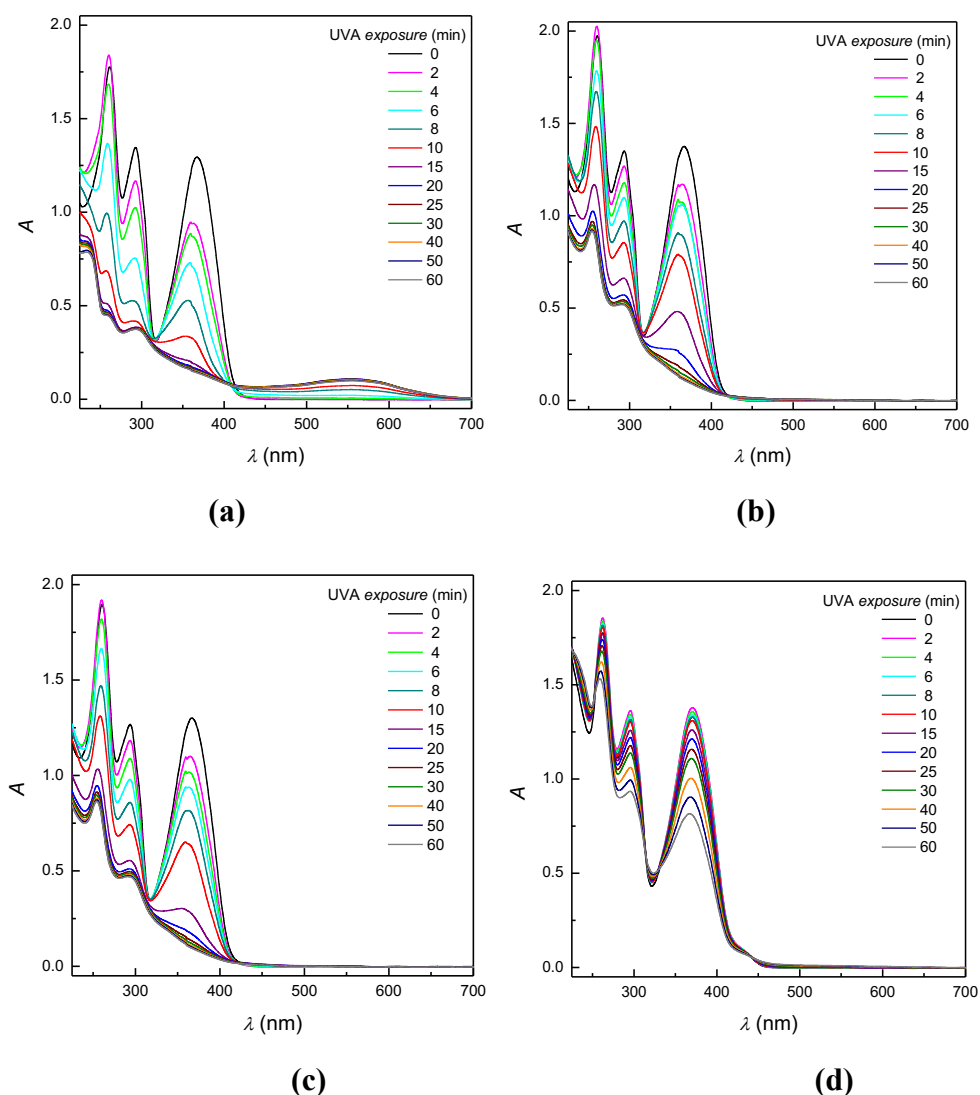


Fig. 4.28. Modificările din spectrele electronice de absorbție monitorizate la iradiere UVA discontinuă ($\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ nm}$, iradiere 13 mWcm^{-2}) în soluții 0.1 mM (pH = 10) de liganzi

NaH_2L^1 (a), NaH_2L^2 (b), NaH_2L^3 (c) și NaH_2L^4 (d) ($l = 1 \text{ cm}$, temperatura 298 K)

Rezultatele experimentelor REP de captare a spinului și modificările monitorizate în spectrele electronice de absorbție a liganzilor NaH_2L^1 - NaH_2L^4 la expunerea radiațiilor UVA au confirmat generarea fotoindusă a speciilor ROS datorită fotoactivării oxigenului molecular și a fotostabilității limitate a liganzilor în soluții apoase și DMSO [226].

4.7. Concluzii la capitolul 4

La interacțiunea NaH_2L^1 și, respectiv NaH_2L^2 cu $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ în DMSO au fost separați compușii coordinativi $[\text{Cu}(\text{HL}^1)(\text{DMSO})_2]$ (**1**) și $[\text{Cu}(\text{HL}^2)(\text{DMSO})_2]$ (**2**), iar $[\text{Cu}_2(\text{HL}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_3]$ (**1'**) și $[\text{Cu}(\text{HL}^3)(\text{H}_2\text{O})]_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**3**) au fost obținuți prin reacții asemănătoare în apă. Compușii **1** și **2** cristalizează într-un sistem cristalin monoclinic cu grupul spațial $P\bar{1}$ (Anexa 1). Analiza prin difracție cu raze X a relevat prezența unei unități mononucleare, în care unitatea asimetrică conține un ligand dianionic coordonat la ionul cupru(II) și două molecule de DMSO coordonate. Poliedrul de coordonare al ionului de cupru(II) a fost asigurată de setul donor ONS al bazei Schiff și doi atomi de oxigen ai moleculelor de DMSO, unul fiind situat în planul bazal al poliedrului iar celălalt în poziție apicală. Grupa sulfonat a ligandului din **1** și **2** nu participă la coordonarea cuprului(II). Astfel, poliedrul de coordonare al atomului central de cupru are forma unei piramide pătrate ușor distorsionate, iar numărul de coordonare al ionului de metal este 4+1.

Spre deosebire de **1** și **2**, una dintre grupările sulfonat din compusul **1'** participă la formarea legăturii Cu–O prin intermediul unuia dintre atomii de oxigen cu atomul de cupru(II) al fragmentului vecin. Două fragmente $\text{Cu}(\text{HL}^1)$, notate A și B sunt unite prin legătura Cu1A–O2B 2.432(2) Å (Anexa 3). Ca urmare, ambii atomi de cupru sunt coordinați tridentat prin setul ONS al liganzilor $(\text{HL})^{2-}$ și poliedrul de coordonare al atomului Cu1A este completat de o moleculă de apă, iar pentru Cu1B – de două molecule de apă. Structura cristalului $[\text{Cu}_2(\text{HL}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_3]$ este determinată de legăturile de hidrogen O–H \cdots O și N–H \cdots O, ce au dus la formarea unei rețele tridimensionale.

Structura derivatului centrosimetric tetranuclear $[\text{Cu}(\text{HL}^3)(\text{H}_2\text{O})]_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**3**) este formată din două unități asimetrice $[\text{Cu}(\text{HL}^3)(\text{H}_2\text{O})]_2$ legate prin punți sulfonat (Figura 4.6). Pe lângă aceasta, structura complexului este susținută suplimentar prin legături de hidrogen, care implică molecule de apă coordonate și interacțiuni $\pi \cdots \pi$, confirmată prin distanța centroid-centroid 3.682 Å. După cum se poate observa, rolul celor patru grupări sulfonat este diferit: două dintre grupările sulfonat nu se coordonează la atomii de cupru, în timp ce celelalte două acționează ca niște punți bidentate, distanța Cu1A \cdots Cu1B' este egală cu 4.795(3) Å.

Studiul cu raze X al monocristalelor de tiosemicarbazonă a aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice a stabilit că acest compus cristalizează în formă de sare, cu formula $(\text{H}_2\text{L}^5)\text{Cl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$, în care sarcina cationului organic $(\text{H}_2\text{L}^5)^+$ este compensată de cea a anionului Cl. La interacțiunea $(\text{H}_2\text{L}^5)\text{Cl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ cu diferite săruri de cupru(II) în medii neutre au fost obținuți patru compuși cu formulele $[\text{Cu}(\text{HL}^5)\text{Cl}]_2\text{Cl}_2 \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ (**5**), $[\text{Cu}(\text{HL}^5)(\text{Cl})(\text{NO}_3)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**9**), $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^5)\text{Cl}]\text{SO}_4 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ (**10**) și $[\text{Cu}(\text{HL}^5)\text{Cl}]_2(\text{ClO}_4)_2 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$

(11). Studiul cu raze X a stabilit, că raportul cupru:ligand organic în compușii finali **5**, **9**, **10**, **11** este 1:1. Trei compuși ai cuprului sunt compuși ionici, formați din cationul complex $[\text{Cu}(\text{HL}^5)\text{Cl}]^+$ ori $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^5)\text{Cl}]^{2+}$, anionii fiind Cl^- , ClO_4^- și SO_4^{2-} respectiv, iar compusul ce conține anionul NO_3^- este un complex molecular. Toți compușii conțin molecule de apă de solvatare. Liganzii organici $(\text{HL}^5)^0/(\text{H}_2\text{L}^5)^+$ în acești compuși ai Cu(II) coordonează tridentat prin setul de atomi donori O,N,S în formă de ion bipolar, singur fiind electroneutral, însă conținând două centre ionice (zwitterion) în **5**, **9**, **11** și în forma sa protonată în **10**. În rezultatul coordinării, liganzii organici $(\text{HL}^5)^0/(\text{H}_2\text{L}^5)^+$ suferă schimbări conformaționale, fapt ce le-a permis acestor liganzi să coordoneze prin setul ONS, formând cu Cu(II) două cicluri metalice chelate asociate, unul fiind format din șase membri (CuOCCCN), iar celălalt din cinci membri (CuNNCS).

Potențialul de reducere al tuturor complexelor cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei 5-sulfosalicilice apare în intervalul accesibil din punct de vedere biologic, ceea ce înseamnă că pot fi reduși cu GSH. În plus, în voltamogramele ciclice s-au înregistrat picuri de oxidare deplasate puternic pentru speciile Cu(I) formate după reducere.

Activitatea antiproliferativă a tuturor compușilor a fost testată împotriva diferitelor linii de celule canceroase cu rezistență diferită față de chimioterapie. În timp ce toate tiosemicarbazonele au fost necitotoxice pentru toate concentrațiile testate, complexii de cupru(II) au demonstrat activitate antiproliferativă semnificativă. Modul de acțiune al complexelor de cupru(II) - tiosemicarbazona poate fi legat de inducerea stresului oxidativ sever, deoarece acestea au demonstrat că induc speciile ROS în celulele canceroase la punctele timpurii, care promovează apărarea antioxidantă mediată de proteina nrf2. Rezultatele demonstrează în mod clar rolul cuprului(II) în mecanismul de acțiune al noilor complexe.

Experimentele REP de captare a spinului au demonstrat că, la expunerea la radiații UVA, liganzii NaH_2L^1 - NaH_2L^4 se comportă ca fotosensibilizatori, care generează anionul radicalului superoxid și radicalul hidroxil prin fotoactivarea oxigenului molecular. Adăugarea unei cantități echivalente de ioni de Cu(II) la soluțiile apoase de liganzi a condus la formarea complexelor cu raportul molar metal:ligand 1:1, în care liganzii coordonează prin setul de atomi donori ONS, confirmat de rezultatele studiului REP și spectrele electronice de absorbție complet compatibile cu cele găsite pentru soluțiile complexelor de Cu(II) **1-4**. Fotoactivarea oxigenului molecular și generarea speciilor ROS sunt semnificativ inhibitate de fotoexcitarea cu radiații UVA a complexelor de cupru(II). Capacitatea redox a ionului central de cupru(II) cu peroxidul de hidrogen a dus la formarea radicalilor hidroxil, detectați ca aductul de spin $^{\bullet}\text{DMPO-OH}$.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. Au fost sintetizați opt agenți de coordinare, ce au cristalizat în formă de săruri (tip cationic și anionic) solubile în apă și optimizate metode de sinteză și separare a doisprezece compuși coordinativi noi ai cuprului(II) cu acești liganzi [191, 226, 227].
2. Modificarea substituenților la atomul de azot terminal al tiosemicarbazonei nu influențează asupra valorilor constantei de disociere a liganzilor (pK_1), cu excepția fenil derivatului. În soluții apoase, derivații tiosemicarbazonei aldehidelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice reacționează cu ionii de cupru(II), formând compuși cu raportul molar de combinare metal:ligand 1:1, care manifestă stabilitate înaltă. Coeficientul molar de absorbție al soluțiilor de complecși este dependent de natura substituentului de la atomul de azot terminal [191, 227].
3. Prin metoda de difracție cu raze X pe monocristal a fost stabilit modul de coordinare al liganzilor, structura moleculară și cristalină a unei tiosemicarbazone și opt compuși coordinativi. Rezultatele demonstrează că, liganzii coordonează tridentat prin setul de atomi O, N, S, în formă neutră sau ionică, iar forma poliedrului de coordinare al atomului central și componența sferei interne depind de natura anionului și a substituenților din ligand [191, 226].
4. Pentru compușii coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehydei 5-metiltrimetilamoniusalicilice a fost investigată reacția de oxidoreducere directă cu L-glutation (GSH) în condiții strict anaerobe la $pH = 7.4$. Cercetările au demonstrat că GSH poate să reducă complecșii de cupru(II) cu formare de specii de cupru(I). La barbotarea O_2 prin soluție complecșii de cupru(II) au fost aproape regenerați, ceea ce sugerează un proces de oxidoreducere reversibil.
5. Proprietățile electrochimice ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehydei 5-sulfosalicilice au fost investigate prin voltametrie ciclică în apă și DMSO. Potențialul de reducere al tuturor complecșilor apare în intervalul accesibil din punct de vedere biologic, ceea ce înseamnă că pot fi reduși cu GSH. Diferențele potențialelor de reducere a Cu(II) și oxidare a Cu(I) demonstrează ireversibilitatea acestor procese [191].
6. Activitatea antiproliferativă a tuturor compușilor a fost testată pe diferite linii de celule canceroase cu rezistență diferită față de chimioterapie. Tiosemicarbazonele au fost necitotoxice pentru toate concentrațiile testate, iar complecșii de cupru(II) au demonstrat activitate antiproliferativă semnificativă. Modul de acțiune al complecșilor cuprului(II) poate fi legat de inducerea stresului oxidativ sever, deoarece s-a demonstrat că ei induc

semnificativ specii ROS în celulele canceroase, care promovează mecanismul de apărare antioxidantă mediată de proteina nrf2. Rezultatele demonstrează rolul atomului de cupru(II) în mecanismul de acțiune al compușilor relațai [191].

7. Experimentele REP de captare a spinului au demonstrat că la expunerea la radiații UVA tiosemicarbazonele aldehidei 5-sulfosalicilice se comportă ca fotosensibilizatori, care generează anionul radicalului superoxid și radicalul hidroxil prin fotoactivarea oxigenului molecular. Fotoactivarea oxigenului molecular și generarea speciilor ROS sunt diminuate semnificativ de fotoexcitarea cu radiații UVA a complecșilor de cupru(II). Capacitatea de oxidoreducere a ionului central de cupru(II) cu peroxidul de hidrogen a dus la formarea radicalilor hidroxil, detectați ca aductul de spin $^{\bullet}\text{DMPO-OH}$ [228].

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea problemei științifice importante: stabilirea parametrilor formării complecșilor cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehydelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice în soluții apoase, determinarea activității antiproliferative a acestor compuși coordinațivi, în special capacitatea lor de a genera specii ROS la nivel intracelular, care promovează mecanismul de apărare antioxidantă mediată de proteina nrf2.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute constă în:

- determinarea parametrilor de formare ai complecșilor tiosemicarbazonele aldehydelor 5-sulfosalicilice și 5-metiltrimetilamoniusalicilice cu cuprul(II) în soluții apoase;
- perfecționarea metodelor de sinteză a compușilor cuprului(II) cu acești liganzi, care asigură puritatea produsului final și reproductibilitatea rezultatelor;
- determinarea structurilor moleculare și cristaline ale compușilor obținuți și a modului de coordinare a liganzilor;
- stabilirea comportamentului electrochimic și activității antiproliferative ale compușilor coordinațivi ai cuprului(II), elucidarea mecanismului de acțiune biologică, în special capacitatea lor de a induce specii ROS la nivel intracelular.
- demonstrarea faptului că, la expunerea la radiații UVA tiosemicarbazonele se comportă ca fotosensibilizatori, care generează anionul radicalului superoxid și radicalul hidroxil prin fotoactivarea oxigenului molecular.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Pentru prima dată a fost efectuat studiul procesului de formare în soluții apoase a compușilor coordinațivi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituie în poziția 5 cu grupe ușor ionizabile, a fost

acumulată informația despre formarea și stabilitatea lor în soluții apoase. A fost stabilită structura compușilor coordinativi în stare solidă, au fost determinate unele proprietăți biologice ale complexilor coordinativi ai cuprului(II). Valoarea aplicativă constă în sinteza noilor compuși solubili în apă cu stabilitate înaltă și evidențierea activității antiproliferative, în special capacitatea de a produce specii ROS în celule canceroase și elucidarea fotostabilității tiosemicarbazonelor cercetate și a compușilor coordinativi ai acestora.

Aprobarea rezultatelor. Concluziile și recomandările formulate au fost materializate în conținutul mai multor publicații științifice și pot servi drept bază teoretico-științifică pentru efectuarea cercetărilor ulterioare.

Rezultatele prezentate în lucrare au constituit obiectul a 17 publicații științifice, inclusiv 4 articole științifice (în reviste cu factor de impact *Dalton Transaction*, *Molecules* și în revista națională *Studia Universitatis Moldaviae*) și 13 rezumate la diferite conferințe naționale și internaționale: the International conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova (Chișinău, 2014); 7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics (Chișinău, 2014); the XVIII-th International Conference „Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry” (Chișinău, 2015); Faculty of Chemistry Conference „Alexandru Ioan Cuza” University Days (Iași, România, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019); conferința științifică „Integrare prin cercetare și inovare” (Chișinău, 2015, 2016, 2018); 8th International conference on Materials Science and Condensed Matter Physics (Chișinău, Moldova, 2016).

Recomandări

Capacitatea compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele aldehidei 5-sulfosalicilice de a produce specii ROS în celule canceroase, care promovează mecanismul de apărare antioxidantă mediată de proteina nrf2, permite a recomanda compușii cercetați în studiile următoare, pentru a fi utilizați în industria farmaceutică.

Compusul coordinativ al cuprului(II) cu 4-etiltiosemicarbazona aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice se recomandă în următoarele studii biologice, deoarece posedă activitate antiproliferativă pronunțată în toate liniile de celule canceroase testate.

Tiosemicarbazona aldehidei 5-metiltrimetilamoniusalicilice poate fi recomandată pentru determinarea microcantităților de cupru(II) prin metoda spectrofotometrică.

BIBLIOGRAFIE

1. CIMERMAN, Z., MILJANIĆ, S. and GALIĆ, N. Schiff bases derived from aminopyridines as spectrofluorimetric analytical reagents. *Croatica Chemica Acta*. 2000, 73(1), pp. 81-95. ISSN-0011-1643.
2. ELMALI, A., KABAK, M. and ELERMAN, Y. The rapid synthesis of Schiff's bases without solvent under microwave irradiation. *Journal Molecular Structure*. 2000, 477, pp. 151-163.
3. PATEL, P.R., THAKER, B.T. and ZELE, S. Preparation and characterisation of some lanthanide complexes involving a heterocyclic-diketone. *Indian Journal of Chemistry*. 1999, 38, pp. 563-567. <http://hdl.handle.net/123456789/15786>.
4. METZLER, C.M., CAHILL, A. and METZLER, D.E. Equilibriums and absorption spectra of Schiff bases. *Journal of the American Chemical Society*. 1980, 102(19), pp. 6075-6082. DOI:10.1021/ja00539a017.
5. DUDEK, G.O. and DUDEK, E.P. Spectroscopic study of keto-enol tautomerization in phenol derivatives. *Chemical Communications (London)*. 1965, 19, pp. 464-466. DOI: 10.1039/C19650000464.
6. PATAI, S. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*. London; New York : Interscience Publishers, 1970.
7. JUNGREIS, E. and THABET, S. Analytical applications of Schiff bases. *Chelates in Analytical Chemistry*. 1969, 2, pp. 149-177.
8. SINGH, P., GOEL, R.L. and SINGH, B.P. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Schiff Bases. *Journal of Indian Chemical Society*. 1975, 52, pp. 958-959.
9. SACCONI, L.M.F.F.P., CIAMPOLINI, M., MAGGIO, F. and CAVASINO, F.P. Studies in Coordination Chemistry. IX. 1 Investigation of the Stereochemistry of Some Complex Compounds of Cobalt (II) with N-Substituted Salicylaldimines. *Journal of the American Chemical Society*. 1962, 84(17), pp. 3246-3248. DOI: 10.1021/ja00876a005.
10. HOLM, R.H. and SWAMINATHAN, K. Studies on Nickel (II) Complexes. III. Bis-(N-arylsalicylaldimine) Complexes. *Inorganic Chemistry*. 1962, 1(3), pp. 599-607. DOI: 10.1021/ic50003a030.
11. PERCY, G.C. and THORNTON, D.A. N-aryl salicylaldimine complexes: Infrared and PMR spectra of the ligands and vibrational frequencies of their metal (II) chelates. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. 1972, 34(11), pp. 3357-3367. DOI: 10.1016/0022-1902(72)80230-6.

12. HODNETT, E.M. and MOONEY, P.D. Antitumor activities of some Schiff bases. *Journal of medicinal chemistry*, 1970, 13(4), pp. 786-786. DOI: 10.1021/jm00298a054.
13. SALIMON, J., SALIH, N., IBRAHEEM, H. and YOUSIF, E. Synthesis of 2-N-salicylidene-5-(substituted)-1, 3, 4-thiadiazole as potential antimicrobial agents. *Asian Journal of Chemistry*. 2010, 22(7), p.5289. <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=79951927003&partnerID=8YFLogxK>
14. GUPTA, K.C. and SUTAR, A.K. Catalytic Activities of Schiff Base Transition Metal Complexes. *Coordination Chemistry Reviews*. 2008, 252, No. 12-14, pp. 1420-1450. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.09.005.
15. KWIATKOWASKI, E., et al. Chiral dioxovanadium(V) complexes with single condensation products of 1,2-diaminocyclohexane and aromatic *o*-hydroxycarbonyl compounds: Synthesis, characterization, catalytic properties and structure. *Polyhedron*. 2007, 26, pp. 2559-2568. DOI: 10.1016/j.poly.2006.12.032.
16. GRIVANI, G., et al. Polynuclear oxovanadium(IV) Schiff base complex $[\text{VO}_2]_n$ (L = (5-bromo-2-hydroxybenzyl-2-furylmethyl)imine): Synthesis, characterization, crystal structure, catalytic properties and thermal decomposition into V_2O_5 nano-particles. *Inorganic Chemistry Communications*. 2013, 27, pp. 82-87. DOI: 10.1016/j.inoche.2012.10.029.
17. PADHYE, S., KAUFFMAN, G.B. Transition metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. *Coordination Chemistry Reviews*. 1985, 63, pp. 127-160. DOI: 10.1016/0010-8545(85)80022-9.
18. WEST, D.X. et al. Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies. *Coordination Chemistry Reviews*. 1993, 123(1), pp. 49-71. DOI: 10.1016/0010-8545(93)85052-6.
19. CAMPBELL, M.J.M. Transition metal complexes of thiosemicarbazide and thiosemicarbazones. *Coordination Chemistry Reviews*. 1975, 15(2-3), pp. 279-319. DOI: 10.1016/S0010-8545(00)80276-3.
20. KLAYMAN, D.L. et al. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones XI: 2(α -hydroxyacetyl)pyridine thiosemicarbazones as antimalarial and antibacterial agents. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1984, 73(12), pp. 1763-1767. DOI: 10.1002/jps.2600731226.
21. DODD, R.H., OUANNES, C., ROBERT-GERO, M. and POTIER, P. Hybrid molecules: Growth inhibition of leishmania donovani promastigotes by thiosemicarbazones of 3-carboxy-Beta-carbolines. *Journal of medicinal chemistry*. 1989, 32(6), pp. 1272-1276. DOI:10.1021/jm00126a021.

22. WEST, D.X., PADHYE, S.B., SONAWAN, P.B. Structural and physical correlations in the biological properties of transition metal heterocyclic thiosemicarbazone and *S*-alkyldithiocarbazate complexes. *Structure&Bonding*. 1991, 76. pp. 1-50. DOI:10.1007/3-540-53499-7_1.
23. KOVALA-DEMERTZI, D. et al. First use of a palladium complex with a thiosemicarbazone ligand as catalyst precursor for the Heck reaction. *Tetrahedron Letters*. 2004, 45, p. 2923-2926. DOI:10.1016/j.tetlet.2004.02.062.
24. KOSTAS, I.D. et al. Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of aryl bromides and chlorides with phenylboronic acid under aerobic conditions catalyzed by palladium complexes with thiosemicarbazone ligands. *Tetrahedron Letters*. 2005, 46, pp. 1967-1970. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.02.003.
25. KOSTAS, I.D. Microwave-promoted Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl halides with phenylboronic acid under aerobic conditions catalyzed by a new palladium complex with thiosemicarbazone ligands. *Tetrahedron Letters*. 2006, 47, pp. 4403-4407. DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.04.088.
26. GARG, B.S., JAIN, V.K. Analytical Application of Thiosemicarbazones and Semicarbazones. *Microchemical Journal*. 1988, 38, pp. 144-169.
27. SINGH, R.B., ISHII, H. Analytical Potentialities of Thiosemicarbazones and Semicarbazones. *Critical Rev. Analyt. Chem.* 1991, 22(5), pp. 381-409. DOI: 10.1080/10408349108051640.
28. РЕВЕНКО, М.Д. *Продукты взаимодействия солей ванадия, никеля, меди с тиоселеносемикарбазонами пировиноградной кислоты и салицилового альдегида*. Дис. канд. хим. наук. Кишинев, 1973.
29. AKAR, A.M., LIVINGSTON, S.E. Metal complexes of sulphen-nitrogen chelating agents. *Coord. Chem. Rev.* 1974, 13, pp. 101-1332. DOI: 10.1016/S0010-8545(00)80253-2.
30. РЕВЕНКО, М.Д. *Превращения изохалькогенсемикарбазидного фрагмента на матрицах ионов переходных металлов*. Дис. докт. хим. наук. Одесса, 1991.
31. MALINOVSKII, T.I., SIMONOV, Yu.A., GERBELEU, N.V. et al. *Problems of crystal chemistry*. Moscow, Nauka, 1985, pp. 39-93.
32. GERBELEU, N.V., ARION V.B., BURGESS J. *Template Synthesis of Macrocyclic Compounds*. Wiley-VCH, 1999, p. 566.
33. LEOVAC, V.M. et al. Metal complexes with Schiff-base ligands - pyridoxal and semicarbazide-based derivatives. *J. Serb. Chem. Soc.* 2005, 70, nr. 3, pp. 393-422. <http://vinar.vin.bg.ac.rs/bitstream/id/12337/2877.pdf>

34. GULYA, A.P. et al. Synthesis and antimicrobial activity of sulfanylamide – containing copper(II) and nickel(II) salicylidene-thiosemicarbazidates. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2007, 41, nr. 11, pp. 29 - 32. DOI: 10.1007/s11094-008-0023-z.
35. RUBCIC, M. et al. Vanadium-induced formation of thiazole and thiazoline compounds. Mononuclear and binuclear oxovanadium(V) complexes with open-chain and cyclized thiosemicarbazone ligands. *Dalton Transactions*. 2009, pp. 9914-9923. DOI: 10.1039/B913653C.
36. JOSEPH J. et al. Synthesis, characterization and antibacterial activity of the Schiff bases derived from thiosemicarbazide, salicylaldehyde, 5-bromosalicylaldehyde and their copper(II) and nickel(II) complexes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*. 2010, 40, pp. 930-933. DOI: 10.1080/15533174.2010.522661.
37. WANG, Y., LIU, Z., and GAO, J.Y. (3,5-Dichlorosalicylaldehyde thiosemicarbazonato- k^3S,N^1,O)(N,N'-dimethylformamide- kO)copper(II) dimethylformamide solvate. *Acta Crystallographica*. Section E, E64, 2008, pp. m633-m634. DOI: 10.1107/S1600536808008982
38. GYEPES, E. and GLOWIAK T. Amine(salicylaldehyde thiosemicarbazonato)nickel(II). *Acta Crystallographica*. 1989, C45, nr. 3, pp. 391-392. DOI: 10.1107/S0108270188011886.
39. LOBANA, T.S, KUMARI, P., HUNDAL, G., BUTCHER, R.J. Metal derivatives of N1-substituted thiosemicarbazones with divalent metal ions (Ni, Cu): Synthesis and structures. *Polyhedron*. 2010, 29, pp. 1130-1136. DOI: 10.1016/j.poly.2009.12.013.
40. PAHONTU, E. et al. Synthesis and characterization of some new Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes with salicylidene thiosemicarbazones: antibacterial, antifungal and *in vitro* antileukemia activity. *Molecules*. 2013, 18, pp. 8812-8836. DOI: 10.3390/molecules18088812.
41. KOLOTILOV, S.V. et al. Synthesis, structure, sorption and magnetic properties of Ni(II) and Cu(II) complexes with thiosemicarbazone of 2-hydroxybenzaldehyde, bridged by 4,4'-bipyridine. *Inorganica Chimica Acta*. 2007, 360(6), pp. 1883-1889. DOI: 10.1016/j.ica.2006.09.025.
42. PRISAKAR, V.I. et al. Synthesis and antimicrobial activity of coordination compounds of copper with substituted salicylaldehyde thiosemicarbazones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2005, 39(6), pp. 30-32. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11094-005-0142-8.pdf>

43. LOBANA, T.S. et al. Metal derivatives of thiosemicarbazones: crystal and molecular structures of mono- and dinuclear copper(II) complexes with N¹-substituted salicylaldehyde thiosemicarbazones. *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2012, 638, pp. 1861-1867. DOI: 10.1002/zaac.201200180.
44. CINDRIĆ, M., PAVLOVIĆ, G., HRENAR, T. Donor abilities of heterocyclic neutral Lewis bases in a nickel(II) salicylaldehyde 4-phenylthiosemicarbazono coordination environment. *European Journal of Inorganic Chemistry.* 2013, pp. 563–571. DOI: 10.1002/ejic.201201050.
45. CINDRIĆ, M. et al. Tree roots to nickel(II) salicylaldehyde 4-phenil and 4-methylthiosemicarbazono complexes: mechanochemical and electrochemical and conventional approach. *Cryst. Eng.Comm* 14. 2012, pp. 3039-3045. DOI: 10.1039/C2CE06611D
46. LOBANA, T.S, KUMARI, P., CASTINEIRAS, A., BUTCHER, R.J. The effect of C-2 substituents of salicylaldehyde-based thiosemicarbazones on the synthesis, spectroscopy, structures, and fluorescence of nickel(II) complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry.* 2013, pp. 3557-3566. DOI: 10.1002/ejic.201300209.
47. ASHFIELD, L.J., COWLEY, A.R., DILWORTH, J.R., DOMELLY, P.S. Functionalized thiosemicarbazone clusters of copper(I) and silver(I). *Inorganic Chemistry.* 2004, 43(14), pp. 4121–4123. DOI: 10.1021/ic035451+.
48. PAL, I., et al. Synthesis, structure, and properties of a novel heterooctametallic complex containing a cyclic Ru₄Ni₄ core. *Angewandte Chemie.* 2001, 113, pp. 3007-3009; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, pp. 2923-2925. DOI: 10.1002/1521-3773(20010803)40:15%3C2923::AID-ANIE2923%3E3.0.CO;2-J.
49. DRAGANCEA, D. et al. Dinuclear copper(II) complexes with bis-thiocarbohydrazone ligands. *European Journal of Inorganic Chemistry,* 2008, pp. 2530-2536. DOI: 10.1002/ejic.200701187.
50. DRAGANCEA, D., ARION, V.B., SHOVA, S., et al. Azine-bridged octanuclear copper(II) complexes assembled with a one-stranded ditopic thiocarbohydrazone ligand. *Angew. Chem.* 2005, 117, 8152; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 7938-7942. DOI: 10.1002/anie.200501807.
51. MOUBARAKI, B. et al. Preparation, characterisation and structures of copper(II) complexes of an asymmetric anti-cancer drug analogue. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1999, pp. 3573-3578. DOI: 10.1039/A905020E.

52. LOBANA, T.S. et al. Synthesis, structures, spectroscopy and antimicrobial properties of complexes of copper(II) with salicylaldehyde N-substituted thiosemicarbazones and 2,2'-bipyridine or 1,10-phenanthroline. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014, 76, pp. 145-154. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.02.009.
53. MANGALAM, N.A., KURUP, M.R.P. Synthesis and spectral investigations of vanadium(IV/V) complexes derived from an ONS donor thiosemicarbazone ligand *Spectrochim. Acta Part A*. 2009, 71, pp. 2040-2044. DOI: 10.1016/j.saa.2008.07.043.
54. CHELLAN, P. et al. Synthesis and in vitro evaluation of palladium(II) salicylaldiminato thiosemicarbazone complexes against *Trichomonas vaginalis*. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2011, 105, pp. 1562-1568. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2011.07.023.
55. RAMACHANDRAN, E. et al. Synthesis, X-ray crystal structure, DNA binding, antioxidant and cytotoxicity studies of Ni(II) and Pd(II) thiosemicarbazone complexes. *Metallomics*. 2012, 4, pp. 218-227. DOI: 10.1039/C1MT00143D.
56. KALAIVANI, P. et al. Influence of terminal substitution on structural, DNA, Protein binding, anticancer and antibacterial activities of palladium(II) complexes containing 3-methoxy salicylaldehyde-4(N) substituted thiosemicarbazones. *Dalton Trans.* 2012, 41, pp. 2486-2499. DOI: 10.1039/C1DT11838B.
57. LALY, S., PARAMESWARAN, G. Thermal, spectral, ESR and magnetic studies of some copper(II) thiosemicarbazone complexes. *Thermochim. Acta*. 1990, 168, pp. 43-51. DOI: 10.1016/0040-6031(90)80623-7.
58. WEST, D.X., Salberg, M.M., Bain, G.A., Liberta, A. E.,Valdes-Martinez, J.V., Hernandez Ortega, S. *Transition Met. Chem.* 1996, 21, pp. 206-212. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00165968>.
59. GULEA, A. et al. *In vitro* antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: Chemical synthesis and structure – activity relationships. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2008, 23, pp. 806-818. DOI: 10.1080/14756360701743002.
60. KHALIL, S.M.E., SHEBL, M.F., AL-GOHANI, S. Zinc(II) thiosemicarbazone complex as a ligand towards some transition metal ions: synthesis, spectroscopic and antimicrobial studies. *Acta Chim. Slov.* 2010, 57, pp. 716-725. https://www.researchgate.net/profile/Magdy_Shebl/publication/256984284_ZincII_Thiosemicarbazone_Complex_As_a_Ligand_Towards_Some_Transition_Metal_Ions_Synthesis_Spectroscopic_and_Antimicrobial_Studies/links/543c46220cf20af5c9bf5ae0.pdf.

61. ENYEDY, E.A. et al. Complex-formation ability of salicylaldehyde thiosemicarbazone towards Zn(II), Cu(II), Fe(II), Fe(III) and Ga(III) ions. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2012, 25, pp. 4036-4047. DOI: 10.1002/ejic.201200360.
62. ENYEDY, E.A. et al. Interaction of Triapine and related thiosemicarbazones with iron(III)/(II) and gallium(III): a comparative solution equilibrium study. *Dalton Transactions*. 2011, 40, pp. 5895-5905. DOI: 10.1039/C0DT01835J.
63. MILUNOVIC, M.N.M et al. L- and D- proline thiosemicarbazone conjugates: coordination behavior in solution and the effect of copper(II) coordination on their antiproliferative activity. *Inorganic Chemistry*. 2012, 51, pp. 9309-9321. DOI: 10.1021/ic300967j.
64. KNOX, J.J et al. Phase II study of triapine® in patients with metastatic renal cell carcinoma: a trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC IND.161). *Inves New Drugs*. 2007, 25, pp. 471-477. DOI 10.1007/s10637-007-9044-9.
65. TORTI, S.V., TORTI, F.M. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nature Reviews Cancer*. 2013, 13, pp. 342-355. DOI: 10.1038/nrc3495.
66. PELOSI, G. Thiosemicarbazone metal complexes: from structure to activity. *The Open Crystallography Journal*. 2010, 3, pp. 16-28. DOI: 10.2174/1874846501003010016.
67. ROGOLINO, D. et al. Investigation of the salicylaldehyde thiosemicarbazone scaffold for inhibition of influenza virus PA endonuclease. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2015, 20(7), pp. 1109-1121. DOI 10.1007/s00775-015-1292-0.
68. CARCELLI, M. et al. Metal-chelating 2-hydroxyphenyl amide pharmacophore for inhibition of influenza virus endonuclease. *Molecular Pharmaceutics*. 2014, 11(1), pp. 304-316. DOI: 10.1021/mp400482a.
69. YANG, Z.F. et al. Comparison of in vitro antiviral activity of tea polyphenols against influenza A and B viruses and structure–activity relationship analysis. *Fitoterapia*. 2014, 93, pp. 47-53. DOI: 10.1016/j.fitote.2013.12.011.
70. ARION, V.B. Coordination chemistry of S-substituted isothiosemicarbazides and isothiosemicarbazones. *Coordination Chemistry Reviews*. 2019, 387, pp. 348-397. DOI: 10.1016/j.ccr.2019.02.013.
71. ARGAY, G. et al. Synthesis and molecular structure of salicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazone, C₉H₁₁N₃OS. *Monatsh. Chem*. 1983, 114, pp. 1205-1211.
72. ILYUKHIN, A.B., SERGIENKO, V.S., ABRAMENKO, V.L. Crystal and molecular structures of salicylal-S-alkylisothiosemicarbazones, β-oxynaphthal-S-butylisothiosemicarbazone and their complexes with dioxomolybdenum(VI).

- Kristallografiya*.1994, 39, pp. 843-859.
<https://ui.adsabs.harvard.edu/#abs/1994CryRp..39..765I/abstract>.
73. BOUROSH, P.N. et al. Structure of salicylaldehyde S-allylthiosemicarbazone, *Zh. Strukt. Khim.* 1986, 27, pp. 95-99.
 74. BOUROSH, P.N. et al. Synthesis and crystal structure of salicylaldehyde S-methyl-4-phenylthiosemicarbazone H₂L and its copper complex [Cu(HL)(H₂O)]NO₃, *Zh. Neorg. Khim.* 1987, 32, pp. 2482-2488.
 75. TAKJOO, R. et al. Synthesis, spectroscopy DFT and crystal structure investigations of 3-methoxy-2-hydroxybenzaldehyde S-ethylthiosemicarbazone and its Ni(II) and Mo(VI) complexes. *Polyhedron*. 2013, 55, pp. 225-232. DOI: 10.1016/j.poly.2013.02.078.
 76. TAKJOO, R. et al. An integrated experimental and theoretical investigation of the structural and spectroscopic properties of two nickel(II) thiosemicarbazone complexes, *J. Coord. Chem.* 2014, 67, pp. 1392-1404.
 77. RODIC, M.V. et al. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands: Part 59. Synthesis, structures and electrochemical properties of cobalt(III) complexes with 2-acetylpyridine S-methylthiosemicarbazone. *Polyhedron*. 2012, 46, pp. 124-132.
 78. AHMADI, M. et al. New complexes of an unsymmetrical tetradentate thiosemicarbazone: structural, spectral and thermogravimetric investigations, and their nanoparticles synthesis. *Polyhedron*. 2014, 81, pp. 115-122. DOI: 10.1016/j.poly.2014.05.075.
 79. LEOVAC, V.M. et al. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands. Part 56. Square-pyramidal complexes of copper(II) with 2-acetylpyridine S-methylthiosemicarbazone. *Polyhedron*. 2009, 28, pp. 3570-3576.
 80. CHUMAKOV, Y. Private communication. 2017.
 81. BOTOSHANSKII, M. et al. Structure of quinoline-8-aldehyde S-methylthiosemicarbazone dihydrochloride. *J. Struct. Chem.* 2009, 50, pp. 181-184. DOI: 10.1007/s10947-009-0026-y.
 82. CHUGURYAN, D.G., DZYUBENKO, V.I., GERBELEU, N.V. Complex formation of neptunium(V) with some thiosemicarbazide derivatives in aqueous solution. *Radiokhimiya*. 1987, 29, pp. 286-293.
 83. DIVJAKOVIC, V. et al. Tetrahedral and octahedral cobalt(II) in the structure of tris(pyridine)(salicylaldehyde S-methylthiosemicarbazonato)cobalt(II) trichloro(pyridine)cobaltate(II), *Acta Crystallogr., Sect B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* 1982, 38, pp. 1738-1741. DOI: 10.1107/S0567740882007079.

84. YAMPOLSKAYA, M.A. et al. Structure and properties of {S-methyl-N1-[1-(2-hydroxyphenyl) ethylidene]isothiosemicarbazidato-O, N1, N4}dichloroiron(III). *Zh. Neorg. Khim.* 1985, 30, pp. 1221-1226.
85. SIMONOV, Yu.A. et al. Crystal and molecular structure of [S-methyl-N1-(salicylidene) isothiosemicarbazidato-O, N1, N4](imidazole)copper(II). *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* 1984, 275, pp. 1419-1424. <https://ui.adsabs.harvard.edu/#abs/1984SPhD...29..263S/abstract>.
86. PETROVIC, A.F. et al. Synthesis, structure and spectra of ammonium (salicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazonato) dioxovanadate(V) monohydrate. *J. Coord. Chem.* 1982, 11, pp. 239-245. DOI: 10.1080/00958978208079743.
87. ZHANG, Z. et al. Four copper(II) compounds synthesized by anion regulation: structure, anticancer function and anticancer mechanism. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, 121, pp. 399-409. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.05.021.
88. GYEPES, E., GLOWIAK, T. Ammine(salicylaldehyde thiosemicarbazonato)nickel(II). *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* 1989, 45, pp. 391-392. DOI: 10.1107/S0108270188011886.
89. YEMELI, E.W.T. et al. Light-induced bistability in iron(III) spin-transition compounds of 5X-salicylaldehyde thiosemicarbazone (X = H, Cl, Br). *Chem. Eur. J.* 2010, n/a-n/a. DOI: 10.1002/chem.201002100.
90. VOJINOVIC-JESIC, L. et al. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands. Part 58. Synthesis, spectral and structural characterization of dioxovanadium(V) complexes with salicylaldehyde thiosemicarbazone. *J. Serb. Chem. Soc.* 2011, 76, pp. 865-877.
91. SORIANO-GARCÍA, M. et al. Structure of bis[salicylaldehyde thiosemicarbazonato(1-)] chromium(III) perchlorate trihydrate, $[\text{Cr}(\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{OS})_2]\text{ClO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* 1985, 41, pp. 500-502. DOI: 10.1107/S0108270185004425.
92. HALDER, S. et al. Synthesis, structure, spectroscopic properties and cytotoxic effect of some thiosemicarbazone complexes of palladium. *New J. Chem.* 2008, 32, pp. 105-114. DOI: 10.1039/B707448D.
93. LOBANA, T.S. et al. The influence of substituents at C2 carbon atom of thiosemicarbazones {R(H)C2=N3-N2(H)-C1(=S)-N1H2} on their dentacy in Pt^{II}/Pd^{II} complexes: synthesis, spectroscopy, and crystal structures. *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2008, 634, pp. 931-937. DOI: 10.1002/zaac.200700538.

94. CASAS, J.S. et al. Diorganotin(IV) derivatives of salicylaldehyde thiosemicarbazone. The crystal structure of dimethyl- and diphenyl- (salicylaldehyde thiosemicarbazonato)tin(IV), *Inorg. Chim. Acta.* 1994, 216, pp. 169-175. DOI: 10.1016/0020-1693(93)03724-O.
95. KALAIVANI, P. et al. Versatile coordination behavior of salicylaldehyde thiosemicarbazone in ruthenium(II) carbonyl complexes: synthesis, spectral, X-ray, electrochemistry, DNA binding, cytotoxicity, and cellular uptake studies. *Organometallics.* 2012, 31, pp. 8323-8332. DOI: 10.1021/om300914n.
96. ABRAM, U. et al. Gold complexes with thiosemicarbazones: reactions of bi- and tridentate thiosemicarbazones with dichloro[2-(dimethylaminomethyl)phenyl-C1, N]gold(III), [Au(damp-C1,N)Cl₂]. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2000, pp. 735-744. DOI: 10.1039/A908712E.
97. PRABHAKARAN, R. et al. Synthesis, DNA/protein binding and in vitro cytotoxic studies of new palladium metallothiosemicarbazones. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, pp. 6742-6752. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.08.005.
98. BASULI, F., PENG, S.-M., BHATTACHARYA, S. Steric control of the coordination mode of the salicylaldehyde thiosemicarbazone ligand. Syntheses, structures, and redox properties of ruthenium and osmium complexes. *Inorg. Chem.* 1997, 36, pp. 5645-5647. DOI: 10.1021/ic9705094.
99. LOBANA, T.S. et al. Synthesis of [2-(pyridin-2-yl)phenyl]-mercury(II) arylthiosemicarbazones: an unusual coordination mode of a deprotonated 2-formyl-(2-hydroxybenzene)-thiosemicarbazone. *Polyhedron.* 1998, 17, pp. 3701-3709. DOI: 10.1016/S0277-5387(98)00165-X.
100. ASHFIELD, L.J. et al. Functionalized clusters of copper(I) and silver(I). *Inorg. chem.* 2004, 43, pp. 4121-4123. DOI: 10.1021/ic035451+.
101. LOBANA, T.S. et al. Coinage metal derivatives of salicylaldehyde thiosemicarbazones: Synthesis, structures, bond isomerism and H-bonded networks. *Polyhedron.* 2009, 28, pp. 1583-1593. DOI: 10.1016/j.poly.2009.03.019.
102. CINDRIC, M. et al. Synthesis and characterization of some mono- and dinuclear molybdenum(VI) thiosemicarbazonato complexes. *Polyhedron.* 2005, 24, pp. 369-376. DOI: 10.1016/j.poly.2004.12.007.
103. PETROVIC, A.F. et al. Synthesis structural and spectral investigations of new types of dioxovanadium(V) complexes with S-methylthiosemicarbazones derived from salicyl and 2,4-dihydroxybenzaldehydes. X-ray structure of ammonium(salicylaldehyde S-

- methylthiosemicarbazonato) dioxovanadate(V) monohydrate. *Trans. Met. Chem.* 1986, 11, pp. 207-213. DOI: D10.1007/BF00619470.
104. LEOVAC, V.M., PETROVIC, A.F. Synthesis, structure and spectra of ammonium (2,4-dihydroxybenzaldehyde S-methylthiosemicarbazonato)dioxovanadate(V). *Trans. Met. Chem.* 1983, 8, pp. 337-340. DOI: 10.1007/BF00618566.
 105. LEOVAC, V.M., GERBELEU, N.V., CANIC, V.D. Coordination compounds of cobalt(III), chromium(III), and vanadium(III) with salicylaldehyde S-methylthiosemicarbazone. *Russ. J. Inorg. Chem.* 1982, 27, pp. 514-517.
 106. M.A. YAMPOLSKAYA, M.A. et al. Synthesis and structure of the coordination compound of manganese(IV) with salicylaldehyde S-n-propylisothiosemicarbazone. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* 1989, 305, pp. 639-642.
 107. TOMIC, Z.D. et al. Multi- π , π stacked interaction between planar chelate rings in the crystal structure of dichloro(2-hydroxy-1-naphthaldehyde-3-methylisothiosemicarbazonato) iron(III) hemiethanol solvate. *Inorg. Chem. Commun.* 2006, 9, pp. 833-835. DOI: 10.1016/j.inoche.2006.04.030.
 108. BOGDANOVIC, G.A. et al. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands. Part XLI. Two crystal structures of cobalt(III) complexes with salicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazone and theoretical study on orientations of coordinated pyridines. *Polyhedron.* 2001, 20, pp. 2231-2240. DOI: 10.1016/S0277-5387(01)00819-1.
 109. TAKJOO, R. et al. Co(III) and Fe(III) complexes of Schiff bases derived from 2,4-dihydroxybenzaldehyde sallyisothiosemicarbazone hydrobromide. *J. Coord. Chem.* 2013, 66, pp. 3915-3925. DOI: 10.1080/00958972.2013.856420.
 110. SIMONOV, Yu.A. et al. Structure of {S-methyl-N1-(salicylidene)isothiosemicarbazidato-O, N1, N4}(pyridine)nickel perchlorate methanolate. *Zh. Neorg. Khim.* 1992, 37, pp. 790-795.
 111. GÜVELI, S., ÜLKÜSEVEN, B. Nickel(II)-triphenylphosphine complexes of ONS and ONN chelating 2-hydroxyacetophenone thiosemicarbazones. *Polyhedron.* 2011, 30, pp. 1385-1388. DOI: 10.1016/j.poly.2011.02.041.
 112. TAKJOO, R. et al. Square planar nickel(II) complexes derived from 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde Sethylisothiosemicarbazone: Preparation, characterization and structural studies. *Polyhedron.* 2014, 80, pp. 243-249. DOI: 10.1016/j.poly.2014.04.055.
 113. GÜVELI, S. et al. Nickel(II)-PPh₃ complexes of S, N-substituted thiosemicarbazones - structure, DFT study, and catalytic efficiency. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2016, pp. 538-544. DOI: 10.1002/ejic.201501227.

114. GÜVELI, S. et al. Divalent nickel complexes of thiosemicarbazone based on 5-bromosalicylaldehyde and triphenylphosphine: Experimental and theoretical characterization. *Polyhedron*. 2016, 113, pp. 16-24. DOI: 10.1016/j.poly.2016.03.057.
115. PETROVIC, D., LEOVAC, V.M., LAZAR, D. (Salicylaldehyde S-methylthiosemicarbazonato)(pyridine)copper(II) nitrate. *Cryst. Struct. Commun.* 10 (1981, 10, pp. 823-826.
116. LEOVAC, V.M. et al. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands, IV: Synthesis and molecular structure of 5-nitrosalicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazonato-piperidine-copper(II). *Monatsh. Chem.* 1989, 120, pp. 181-186.
117. BOUROSH, P.N. et al. Crystal and molecular structure of [S-methyl-N1-(3-carboxysalicylidene)isothiosemicarbazidato-O, N1, N4(2-)](ammine)copper(II). *Koord. Khim.* 1993, 19, pp. 864-867.
118. GALESIC, N. et al. Structure of (2,4-dihydroxybenzaldehyde S-methylisothiosemicarbazonato)isothiocyanatocopper(II)-dihydrate. *Z. Kristallog. – Cryst. Mater.* 1993, 203, pp. 57-66. DOI: 10.1524/zkri.1993.203.12.57.
119. YAMPOLSKAYA, M.A. et al. Multinuclear zinc isothiosemicarbazones. *Zh. Neorg. Khim.* 1987, 32, pp. 1655-1660.
120. DREW, M.G.B. et al. Effect of H-bonding on the ambivalence of SCN⁻ towards copper(II), *Inorg. Chim. Acta.* 2009, 362, pp. 1501-1505. DOI: 10.1016/j.ica.2008.07.007.
121. CARRANZA, J. et al. Preparation, crystal structures and magnetic properties of three thiocyanato-bridged copper(II) complexes with 2,2'-biimidazole or 2-(2'-pyridyl)imidazole as terminal ligands. *Polyhedron*. 2009, 28, pp. 2249-2257. DOI: 10.1016/j.poly.2009.04.001.
122. GERBELEU, N.V. et al. Coordination compounds of iron(III) with S-methylthiosemicarbazone of salicylaldehyde. *Koord. Khim.* 1980, 6, pp. 446-450.
123. GERBELEU, N.V., LEOVAC, V.M., REVENKO, M.D. Coordination compounds of nickel and copper(II) with 8-quinolinaldehyde S-methylthiosemicarbazone. *Zh. Neorg. Khim.* 1978, 23, pp. 2452-2456.
124. PETROVIC, D. et al. The crystal structure of dinitrato-(S-methylthiosemicarbazone- 8-quinolinaldehyde)copper(II) complex. *Z. Kristallog. – Cryst. Mater.* 150 (1979, 150, pp. 3-11. DOI: 10.1524/zkri.1979.150.14.3.

125. REVENKO, M.D. et al. Ambident nature and reactivity of salicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazone in palladium(II) complexes. *Zh. Neorg. Khim.* 2009, 54, pp. 756-765.
126. REVENCO, M.D. et al. Specificity of salicylaldehyde S-alkylisothiosemicarbazones coordination in palladium(II) complexes. *Polyhedron.* 2014, 80, pp. 250-255. DOI: 10.1016/j.poly.2014.05.006.
127. BERRY, K.J. et al. Water-soluble cobalt(II) complexes of *NN'*-substituted bis(salicylaldehyde-5-sulphonic acids). Oxygen-carrying properties and conversion into cobalt(III) organometallic compound. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1982, pp. 109-116. DOI: 10.1039/DT9820000109.
128. BOTSIVALI, M. et al. Studies on singlet oxygen in aqueous solution. Part 2. Water-soluble square-planar nickel complexes as quenchers. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1985, pp. 1147-1149. DOI: 10.1039/DT9850001147.
129. CHUNHUI, H. et al. Cleavage of C–S bonds with the formation of a tetranuclear Cu(I) cluster. *Inorg. Chem.* 2007, 46, pp. 5537-5543. DOI: 10.1021/ic062059y.
130. ЛУРЬЕ, Ю.Ю. *Справочник по аналитической химии.* 5-издание. Москва: Химия, 1988.
131. REVENCO, M., SÎRGHIE, I., CHETRUȘ, P. *Titrimetrie.* Chișinău: USM, 1998. 275 p.
132. RENNY, J.S. et al. Method of continuous variations: applications of job plots to the study of molecular associations in organometallic chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, pp. 11998-12013. DOI: 10.1002/anie.201304157.
133. ZÉKÁNY, L., NAGYPÁL, I. Computational methods for the determination of formation constants. *Computational methods for the determination of stability constants.* Plenum Press: New York, 1985, pp. 291-299.
134. Oxford Diffraction Ltd., CrysAlisRED, 2003.
135. DOLOMANOV, O. V. et al. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr.* 2009, 42, pp. 339-341. DOI: 10.1107/S0021889808042726.
136. SHELDRIK, G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr.* 2008, 64A, pp. 112-122. DOI: 10.1107/S0108767307043930.
137. BORN, M. Volumes and heats of hydration of ions. *Z. Phys.* 1920, 1, pp. 45-48.
138. ADDISON, A.W. et al. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen–sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(*N*-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1984, pp. 1349–1356. DOI: 10.1039/DT9840001349.

139. БУЛАТОВ, М., КАЛИНКИН, И.П. *Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектрофотометрическим методам анализа*. 2-е издание, Ленинград: Химия, 1968.
140. BERNHARDT, P.V., MARTÍNEZ, M., RODRÍGUEZ, C., VAZQUEZ, M. Biologically active thiosemicarbazone Fe chelators and their reactions with ferrioxamine B and ferric EDTA; a kinetic study. *Dalton Trans.* 2012, 41, pp. 2122-2130. DOI: 10.1039/C1DT11685A.
141. KOWOL, C.R. et al. Effect of metal ion complexation and chalcogen donor identity on the antiproliferative activity of 2-acetylpyridine *N,N*-dimethyl(chalcogen)semicarbazones. *J. Inorg. Biochem.* 2007, 101, pp. 1946-1957. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2007.07.026.
142. DÖMÖTÖR, O. et al. A comparative study of α -*N*-pyridyl thiosemicarbazones: Spectroscopic properties, solution stability and copper(II) complexation. *Inorg. Chim. Acta.* 2018, 472, pp. 264-275. DOI: 10.1016/j.ica.2017.07.001.
143. PARK, K.C. et al. Copper and conquer: copper complexes of di-2-pyridylketone thiosemicarbazones as novel anti-cancer therapeutics. *Metallomics.* 2016, 8, pp. 874-886. DOI: 10.1039/C6MT00105J.
144. JUNGWIRTH, U. et al. Anticancer activity of metal complexes: involvement of redox processes. *Antioxid. Redox Signal.* 2011, 15, pp. 1085–1127. DOI: 10.1089/ars.2010.3663.
145. A. SANTORO, A. et al. Reactivity of Cu(II)–, Zn(II)– and Fe(II)–thiosemicarbazone complexes with glutathione and metallothionein: from stability to dissociation to transmetallation. *Metallomics.* 2019, 11, pp. 994–1004. DOI: 10.1039/C9MT00061E.
146. ALLEN, F.H., JANSEN, M. Structural relationships between cations and alloys; an equivalence between oxidation and pressure. *Acta Crystallogr. B.* 2002, 58, pp. 38-51. DOI: 10.1107/S0108768101019310.
147. KRAVTSOV, V.Kh. et al. The crystal and molecular-structure of thiosemicarbazone hemihydrate of pyrrocemic anilide. *Kristallografia (Russ.)*. 1982, 27, pp. 74-80.
148. VRDOLJAK, V. et al. Synthesis and characterisation of thiosemicarbazonato molybdenum(VI) complexes and their in vitro antitumor activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, pp. 38-48. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.09.021.
149. BOUROSH, P.N. et al. Molecular and crystal structure of quinoline-2-aldehyde thiosemicarbazone. *J. Strukt. Him. (Russ.)*. 2009, 50, pp. 532-535. DOI: 10.1007/s10947-009-0078-z.
150. CHUMAKOV, Yu.M., BYUSHKIN, V.N., BODYU V.G. Structure of 8-quinolinaldehyde thiosemicarbazone. *J. Strukt. Him. (Russ.)*. 1985, 26, pp. 114-119.

151. ENYEDY, E.A., et al. Comparative solution equilibrium study of the interactions of copper(II), iron(II) and zinc(II) with triapine (3-aminopyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone) and related ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010. pp. 1717-1728. DOI: 10.1002/ejic.200901174.
152. KURODA, R., NEIDLE, S., WILMAN, D.E.V. The structure of 5-amino-4-methyl-1-iso-quinolinecarbaldehyde thiosemicarbazone hydrochloride, $C_{12}H_{14}N_5S^+Cl^-$. *Acta Crystallogr., C*. 1984, 40, pp. 465-467. DOI: 10.1107/S0108270184004510.
153. IVKOVIC, S.A. et al. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands. Part 61. Comparative analysis of structural properties of the pyridoxal thiosemicarbazone ligands. Crystal structure of $PLTSC \cdot HCl \cdot 2H_2O$ and its complex $[Fe(PLTSC)Cl_2(H_2O)]Cl$. *Struct. Chem.* 2015, 26, pp. 269-277. DOI: 10.1007/s11224-014-0491-6.
154. MORSALI, A. et al. Crystal structure of pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazonium perchlorate, $(C_7H_9N_4S)(ClO_4)$. *Z. Kristallogr.-New Cryst. Struct.* 2001, 216, pp. 607-608. DOI: 10.1524/ncrs.2001.216.14.641.
155. SMOLENTSEV, A.I. et al. Crystal structures of pyridine-4-aldehyde thiosemicarbazone perchlorate and trifluoromethane sulfonate. *J. Strukt. Him.(Russ.)*. 2009, 50, pp. 522-526. DOI: 10.1007/s10947-009-0076-1.
156. SEN, S. et al. Structural and spectral studies of a new copper(II) complex with a tridentate thiosemicarbazone ligand. *Struct. Chem.* 2008, 19, pp. 137-142. DOI: 10.1007/s11224-007-9263-x.
157. CHUMAKOV, YU.M. et al. Crystal structure of copper sulfate and thiocyanate complexes with 5-bromo-and 5-nitrosalicylaldehyde thiosemicarbazones. *Koord. Khim. (Russ.)*. 2008, 34, pp. 44-52. DOI: 10.1134/S1070328408010089.
158. BERNARDO, M.M. et al. Evidence for a square scheme involving conformational intermediates in electron-transfer reactions of copper(II)/(I) systems. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, pp. 1224-1231. DOI: 10.1021/ja00186a009.
159. RORABACHER, D. B., Electron Transfer by Copper Centers. *Chem. Rev.* 2004, 104, pp. 651-697. DOI: 10.1021/cr020630e.
160. ROSSINI, E., KNAPP, E.-W. Proton solvation in protic and aprotic solvents. *J. Comput. Chem.* 2016, 37, pp. 1082-1091. DOI: 10.1002/jcc.24297.
161. GALSTYAN, A., KNAPP, E.-W. Accurate redox potentials of mononuclear iron, manganese, and nickel model complexes. *J. Comput. Chem.* 2009, 30, pp. 203-211. DOI: 10.1002/jcc.21029.

162. KOWOL, C.R. et al. Impact of metal coordination on cytotoxicity of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (Triapine) and novel insights into terminal dimethylation. *J. Med. Chem.* 2009, 52, pp. 5032-5043. DOI: 10.1021/jm900528d.
163. KOWOL, C.R. et al. Gallium(III) and iron(III) complexes of α -N-heterocyclic thiosemicarbazones: synthesis, characterization, cytotoxicity, and interaction with ribonucleotide reductase. *J. Med. Chem.* 2007, 50, pp. 1254-1265. DOI: 10.1021/jm0612618.
164. DOBROVA, A. et al. Structure-antiproliferative activity studies on L-proline- and homoproline-4-N-pyrrolidine-3-thiosemicarbazone hybrids and their nickel(II), palladium(II) and copper(II) complexes. *Dalton Trans.* 2016, 45, pp. 13427-13439. DOI: 10.1039/C6DT02784A.
165. KOWOL, C.R. et al. Mechanisms underlying reductant-induced reactive oxygen species formation by anticancer copper(II) compounds. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2012, 17, pp. 409-423. DOI: 10.1007/s00775-011-0864-x.
166. KALINOWSKI, Yu.Y. et al. Thiosemicarbazones from the old to new: iron chelators that are more than just ribonucleotide reductase inhibitors. *J. Med. Chem.* 2009, 52, pp. 5271-5294. DOI: 10.1021/jm900552r.
167. MASUDA, H. et al. Increased DNA repair as a mechanism of acquired resistance to cis-diamminedichloroplatinum(II) in human ovarian cancer cell lines. *Cancer Res.* 1988, 48, pp. 5713-5716. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/48/20/5713.full-text.pdf>.
168. GODWIN, A.K. et al. High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992, 89, pp. 3070-3074. DOI: 10.1073/pnas.89.7.3070.
169. GARCIA-BOSCH, I., SIEGLER, M.A., Copper-Catalyzed Oxidation of Alkanes with H₂O₂ under a Fenton-like Regime. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, pp. 12873-12876. DOI: 10.1002/anie.201607216.
170. ARNAL, N., TACCONI DE ALANIZ, M.J., MARRA, C.A. Cytotoxic effects of copper overload on human-derived lung and liver cells in culture. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012, 1820, pp. 931-939. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.03.007.
171. XIAO, Y. et al. Metabolomics analysis reveals heavy metal copper-induced cytotoxicity in HT-29 human colon cancer cells. *RSC Adv.* 2016, 6, pp. 78445-78456. DOI: 10.1039/C6RA09320E.

172. BOODRAM, J. N. et al. Breast cancer stem cell potent copper(II)-non-steroidal anti-inflammatory drug complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, pp. 2845-2850. DOI: 10.1002/anie.201510443.
173. JUNGWIRTH, U. et al. Anticancer activity of metal complexes: involvement of redox processes. *Antioxid. Redox Signaling* 2011, 15, pp. 1085-1127. DOI: 10.1089/ars.2010.3663.
174. BYRNES, R.W., ANTHOLINE, W.E., PETERING, D.H., Oxidation-reduction reactions in Ehrlich cells treated with copper-neocuproine. *Free Radical Biol. Med.* 1992, 13, pp. 469-478. DOI: 10.1016/0891-5849(92)90141-3.
175. MAJUMDER, S. et al. The role of a novel copper complex in overcoming doxorubicin resistance in Ehrlich ascites carcinoma cells in vivo. *Chem.-Biol. Interact.* 2006, 159, pp. 90-103. DOI: 10.1016/j.cbi.2005.10.044.
176. BASU, S. et al. Detection and characterization of a glutathione conjugate of a novel copper complex. *In Vivo.* 2009, 23, pp. 401-408. <http://iv.iarjournals.org/content/23/3/401.full.pdf>.
177. TSANG, S.Y. et al. Copper-1,10-phenanthroline induces internucleosomal DNA fragmentation in HepG2 cells, resulting from direct oxidation by the hydroxyl radical. *Biochem. J.* 1996, 317, pp. 13-16. <https://pdfs.semanticscholar.org/e093/be72b7ffc4251e2d315ea336b1903d63ac2.pdf>.
178. BYRNES, R.W. et al. Oxidative stress induced by a copper-thiosemicarbazone complex. *Biochemistry.* 1990, 29, pp. 7046-7053. DOI: 10.1021/bi00482a014.
179. SARYAN, L.A. et al. Interaction of 2-formylpyridine thiosemicarbazonato copper(II) with Ehrlich ascites tumor cells. *Biochem. Pharmacol.* 1981, 30, pp. 1595-1604. DOI: 10.1016/0006-2952(81)90386-5.
180. HANCOCK, C.N. et al. A copper chelate of thiosemicarbazone NSC 689534 induces oxidative/ER stress and inhibits tumor growth in vitro and in vivo. *Free Radical Biol. Med.* 2011, 50, pp. 110-121. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.10.696.
181. ANTHOLINE, W.E., TAKETA, F. Effects of 2-formylpyridine monothiosemicarbazonato copper II on red cell components. *J Inorg Biochem.* 1984, 20, pp. 69-78. DOI: 10.1016/0162-0134(84)80007-0.
182. NARASIMHAN, J., ANTHOLINE, W.E., CHITAMBAR, C.R., PETERING, D.H. Inhibition of iron uptake in HL60 cells by 2-formylpyridine monothiosemicarbazonato Cu(II). *Arch Biochem Biophys.* 1991, 289, pp. 393-398. DOI: 10.1016/0003-9861(91)90429-M.

183. SCHUMACKER, P.T. Reactive oxygen species in cancer cells: live by the sword, die by the sword. *Cancer Cell*. 2006, 10, pp. 175-176. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.08.015.
184. MESSIER, E.M. et al. Trolox contributes to Nrf2-mediated protection of human and murine primary alveolar type II cells from injury by cigarette smoke. *Cell Death Dis*. 2013, 4, pp. 560-573. DOI: 10.1038/cddis.2013.96.
185. KWAK, M.-K., KENSLER, T. W. Cytoprotection against oxidative damage by Nrf2-regulated genes. *J. Toxicol. Public Health*. 2007, 23, pp. 207-214.
186. FUJIE, T. et al. Copper diethyldithiocarbamate as an activator of Nrf2 in cultured vascular endothelial cells. *JBIC, J. Biol. Inorg. Chem*. 2016, 21, pp. 263-273. DOI: 10.1007/s00775-016-1337-z.
187. SRIVASTAVA, S. et al. Cardioprotective effects of Cu^(II)ATSM in human vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes mediated by Nrf2 and DJ-1. *Scientific Reports*. 2016, 6, 7. DOI: 10.1038/s41598-016-0012-5.
188. FRASER, J.A. Regulation and function of the original p53-inducible p21 gene. *Springer*. 2010, pp. 100-116. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-1-4419-8231-5.pdf>.
189. VILLENEUVE, N.F., SUN, Z., CHEN, W., ZHANG, D.D. Nrf2 and p21 regulate the fine balance between life and death by controlling ROS levels. *Cell Cycle*. 2009, 8, pp. 3255-3256. DOI: 10.4161/cc.8.20.9565.
190. CHEN, W. et al. Direct interaction between Nrf2 and p21Cip1/WAF1 upregulates the Nrf2-mediated antioxidant response. *Mol. Cell*. 2009, 34, pp. 663-673. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.04.029.
191. SÎRBU, A. et al. Copper(II) thiosemicarbazone complexes induce marked ROS accumulation and promote nrf2-mediated antioxidant response in highly resistant breast cancer cells. *Dalton Trans*. 2017, 46, pp. 3833–3847. DOI: 10.1039/C7DT00283A.
192. ONOUE, S., TSUDA, Y. Analytical studies on the prediction of photosensitive/phototoxic potential of pharmaceutical substances. *Pharm. Res*. 2006, 23, pp. 156–164. DOI: 10.1007/s11095-005-8497-9.
193. VARGAS, F. et al. Studies of the photooxidant properties of antibacterial fluoroquinolones and their naphthalene derivatives. *Pharmazie*. 2009, 64, pp. 116–122. DOI: 10.1691/ph.2009.8649.
194. DE GUIDI, G., BRACCHITTA, G., CATALFO, A. Photosensitization reactions of fluoroquinolones and their biological consequences. *Photochem. Photobiol*. 2011, 87, pp. 1214–1229. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2011.00978.x.

195. IOELE, G., DE LUCA, M., GAROFALO, A., RAGNO, G. Photosensitive drugs: A review on their photoprotection by liposomes and cyclodextrins. *Drug Deliv.* 2017, 24, pp. 33–44. DOI: 10.1080/10717544.2017.1386733.
196. COELHO, L. et al. Photostabilization strategies of photosensitive drugs. *Int. J. Pharm.* 2018, 541, pp. 19–25. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.02.012.
197. HATHAWAY, B.J., BILLING, D.E. The electronic properties and stereochemistry of mono-nuclear complexes of the copper(II) ion. *Coord. Chem. Rev.* 1970, 5, pp. 143–207. DOI: 10.1016/S0010-8545(00)80135-6.
198. HATHAWAY, B.J., TOMLINSON, A.A.G. Copper(II) ammonia complexes. *Coord. Chem. Rev.* 1970, 5, pp. 1–43. DOI: 10.1016/S0010-8545(00)80073-9.
199. MACPHEE, J.A., PANAYE, A., DUBOIS, J.E. Steric effects—I. A critical examination of the Taft steric parameter— E_s . Definition of a revised, broader and homogeneous scale. Extension to highly congested alkyl groups. *Tetrahedron* 1978, 34, pp. 3553–3562. DOI: 10.1016/0040-4020(78)88431-2.
200. BICKNELL, R.T.M., DAVIES, D.B., LAWRENCE, K.G. Density, refractive index, viscosity and ^1H nuclear magnetic resonance measurements of dimethyl sulphoxide at 2°C intervals in the range $20\text{--}60^\circ\text{C}$. Structural implications. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 1982, 78, pp.1595–1601. DOI:10.1039/F19827801595.
201. ÁRKOSI, Z., et al. An electron paramagnetic resonance study of copper(II)- β -substituted β -amino acid systems by the two-dimensional simulation method: First evidence of primarily steric effects of substituents on equilibria of metal complexes. *Inorg. Chem.* 2003, 42, 4842–4848. DOI: 10.1021/ic030065d.
202. DIAZ, A., POGNI, R., CAO, R., BASOSI, R. EPR characterization of a series of mono- and bis-thiosemicarbazone copper(II) complexes. *Inorg. Chim. Acta* 1998, 275–276, pp. 552–556. DOI: 10.1016/S0020-1693(97)06067-2.
203. KEMLO, J.A., SHEPHERD, T.M. Quenching of excited singlet states by metal ions. *Chem. Phys. Lett.* 1977, 47, pp. 158–162. DOI: 10.1016/0009-2614(77)85329-3.
204. HORVÁTH, O. Photochemistry of copper(I) complexes. *Coord. Chem. Rev.* 1994, S135–136, pp.303–324. DOI: 10.1016/0010-8545(94)80071-5.
205. SIES, H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol.* 2017, 11, pp. 613–619. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.035.
206. SIES, H. Role of metabolic H_2O_2 generation: Redox signaling and oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 2014, 289, pp. 8735–8741. DOI: 10.1074/jbc.R113.544635.

207. KALINOWSKI, D.S., et al. Redox cycling metals: Pedaling their roles in metabolism and their use in the development of novel therapeutics. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2016, 1863, pp. 727–748. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.026.
208. JOMOVA, K., BAROS, S., VALKO, M. Redox active metal-induced oxidative stress in biological systems. *Trans. Met. Chem.* 2012, 37, pp. 127–134. DOI: 10.1007/s11243-012-9583-6.
209. PHAM, A.N., XING, G., MILLER, C.J., WAITE, T.D. Fenton-like copper redox chemistry revisited: Hydrogen peroxide and superoxide mediation of copper-catalyzed oxidant production. *J. Catal.* 2013, 301, pp. 54–64. DOI: 10.1016/j.jcat.2013.01.025.
210. BUETTNER, G.R. Spin trapping: ESR parameters of spin adducts. *Free Radic. Biol. Med.* 1987, 3, pp. 259–303. DOI: 10.1016/S0891-5849(87)80033-3.
211. DVORANOVÁ, D., BARBIERIKOVÁ, Z., BREZOVÁ, V. Radical intermediates in photoinduced reactions on TiO₂ (An EPR spin trapping study). *Molecules* 2014, 19, pp. 17279–17304. DOI: 10.3390/molecules191117279.
212. ALOISI, G. et al. DNA cleavage induced by photoexcited antimalarial drugs: A photophysical and photobiological study. *Photochem. Photobiol.* 2007, 83, pp. 664–674. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2004.tb00392.x.
213. WAINWRIGHT, M. Photodynamic therapy: The development of new photosensitisers. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2008, 8, pp. 280–291. DOI: 10.2174/187152008783961888.
214. JANTOVÁ, S. et al. UVA-induced effects of 2,6-disubstituted 4-anilinoquinazolines on cancer cell lines. *J. Photochem. Photobiol. B* 2016, 154, pp. 77–88. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2015.11.014.
215. BARBIERIKOVÁ, Z. et al. Fused-ring derivatives of quinoxalines: Spectroscopic characterization and photoinduced processes investigated by EPR spin trapping technique. *Molecules* 2014, 19, pp. 12078–12098. DOI: 10.3390/molecules190812078.
216. BARBIERIKOVÁ, Z., et al. Spectroscopic characterization, photoinduced processes and cytotoxic properties of substituted *N*-ethyl selenadiazoloquinolones. *J. Phys. Org. Chem.* 2013, 26, pp. 565–574. DOI: 10.1002/poc.3133.
217. BARBIERIKOVÁ, Z., et al. Photoinduced superoxide radical anion and singlet oxygen generation in the presence of novel selenadiazoloquinolones (An EPR study). *Photochem. Photobiol.* 2011, 87, pp. 32–44. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2010.00832.x.

218. GRUTTADAURIA, M., et al. Photochemical cyclization of some aldehyde thiosemicarbazones. *J. Heterocycl. Chem.* 1992, 29, pp. 233–236. DOI: 10.1002/jhet.5570290142.
219. BUSCEMI, S., GRUTTADAURIA, M. Photocyclization reaction of some 2-methyl-4-phenyl- substituted aldehyde thiosemicarbazones. Mechanistic aspects. *Tetrahedron* 2000, 56, pp. 999–1004. DOI: 10.1016/S0040-4020(00)00012-0.
220. HAYYAN, M., HASHIM, M.A., ALNASHEF, I.M. Superoxide ion: Generation and chemical implications. *Chem. Rev.* 2016, 116, 3029–3085. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00407.
221. ZHAO, H. et al. Synthesis and biochemical applications of a solid cyclic nitron spin trap: A relatively superior trap for detecting superoxide anions and glutathyl radicals. *Free Radic. Biol. Med.* 2001, 31, pp. 599–606. DOI: 10.1016/S0891-5849(01)00619-0.
222. KRASNOVSKY, A.A., JR. Primary mechanisms of photoactivation of molecular oxygen. History of development and the modern status of research. *Biochemistry* 2007, 72, pp. 1065–1080. DOI: 10.1134/S0006297907100057.
223. BREZOVÁ, V., GABČOVÁ, S., DVORANOVÁ, D., STAŠKO, A. Reactive oxygen species produced upon photoexcitation of sunscreens containing titanium dioxide (An EPR study). *J. Photochem. Photobiol. B* 2005, 79, pp. 121–134. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2004.12.006.
224. STOLL, S., SCHWEIGER, A. EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR. *J. Magn. Reson.* 2006, 178, pp. 42–55. DOI: 10.1016/j.jmr.2005.08.013.
225. DULING, D.R. Simulation of multiple isotropic spin-trap EPR spectra. *J. Magn. Reson. B* 1994, 104, pp. 105–110. DOI: 10.1006/jmrb.1994.1062.
226. SÎRBU, A., SECU, M., BOUROȘ, P., PALAMARCIUC, O. Sinteza și structura compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei 5-(metiltrimetilamoniu)salicilice. *Studia Universitatis Moldaviae.* 2016, nr.6(96), pp. 214–224. ISSN1814-3237.
227. SÎRBU, A. Studiul spectrofotometric al compușilor coordinativi ai cobaltului(II), nichelului(II) și cuprului(II) cu tiosemicarbazona aldehidei 5-(metiltrimetilamoniu)salicilice. *Studia Universitatis Moldaviae.* 2016, nr.1(91), pp. 149-155. ISSN1814-3237.
228. HRICOVÍNI, M., MAZÚR, M., SÎRBU, A., PALAMARCIUC, O., ARION V.B., and BREZOVÁ, V. Copper(II) thiosemicarbazone complexes and their proligands upon UVA

irradiation: an EPR and spectrophotometric steady-state study. *Molecules*. 2018, 23, pp. 721. DOI: 10.3390/molecules23040721.

ANEXE

Anexa1. Datele cristalografice, caracteristicile experimentului cu raze X și parametrii precizării structurii compușilor 1, 1', 2 și 3

Compusul	1	2	1'	3
Formula brută	$C_{12}H_{19}CuN_3O_6S_4$	$C_{13}H_{21.3}CuN_3O_{6.15}S_4$	$C_{16}H_{20}Cu_2N_6O_{11}S_4$	$C_{40}H_{60}Cu_4N_{12}O_{24}S_8$
M	493.08	509.81	727.70	1603.64
Grupul spațial	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P2_1/c$	$P\bar{1}$
a , Å	6.3750(3)	7.6632(4)	13.5205(8)	8.0020(4)
b , Å	12.3166(9)	11.5805(6)	11.0919(6)	13.1053(6)
c , Å	13.7976(12)	12.2566(8)	16.2446(9)	14.1945(7)
α , grade	75.444(7)	86.844(5)	90	88.965(3)
β , grade	77.550(6)	72.387(6)	96.219(5)	88.544(3)
γ , grade	76.945(5)	79.287(5)	90	80.556(3)
V , Å ³	1006.90(12)	1018.63(10)	2421.8(2)	1467.76(12)
Z	2	2	4	1
λ [Å]	0.71073	0.71073	1.54184	1.54184
ρ_{calc} , g/cm ³	1.626	1.662	1.996	1.814
Dimensiune cristalului [mm]	0.45 × 0.20 × 0.15	0.45 × 0.20 × 0.15	0.29 × 0.05 × 0.03	0.03 × 0.03 × 0.09
T , K	293	200	100	130
μ , mm ⁻¹	1.532	1.518	6.054	5.086
2 θ șir	3.1 - 50.06	3.58 - 50.06	9.674 - 133.184	6.23 - 100.866
Reflexe colectate	6669	7072	9210	30234
Reflexe independente	3554 [R_{int} = 0.0233]	3601 [R_{int} = 0.0253]	4226 [R_{int} = 0.0370]	3010 [R_{int} = 0.2465]
Nr parametrilor precizați	3554/22/237	3601/8/261	4226/0/387	3010/12/403
R_1	0.0601	0.0382	0.0334	0.0721
wR_2	0.1376	0.0839	0.0894	0.1748
GOOF	1.051	1.058	1.040	1.100

Anexa 2. Lungimile legăturilor interatomice (d , Å) și valorile unghiurilor de valență (ω , °), inclusiv în poliedrele de coordinare pentru compușii 1 și 2

Legături	1	2
Cu1-S1	2.2623(2)	2.254(1)
Cu1-O1	1.898(4)	1.881(3)
Cu1-O5	1.970(4)	1.972(3)
Cu1-O6	2.560(4)	2.659(7)
Cu1-O1W	-	-
Cu1A-O2	-	-
Cu1-N1	1.946(4)	1.953(4)
S1-C8	1.694(5)	1.717(5)
S2-O2	1.461(4)	1.449(4)
S2-O3	1.447(4)	1.431(4)
S2-O4	1.445(4)	1.448(4)
S2-C4	1.769(5)	1.772(5)
S3-O5	1.591(5)	1.537(3)
S3-C10	1.75(1)	1.770(5)
S3-C11	1.73(1)	1.780(5)
S4-O6	1.509(4)	1.524(7)
S4-C12	1.774(7)	1.850(8)
S4-C13	1.770(6)	1.83(1)
O1-C1	1.300(6)	1.302(6)
N1-N2	1.391(6)	1.387(5)
N1-C7	1.285(6)	1.285(6)
N2-C8	1.352(6)	1.342(6)
N3-C8	1.319(6)	1.315(6)
N3-C9	-	1.453(6)
C1-C2	1.403(7)	1.412(7)
C1-C6	1.432(7)	1.422(6)
C2-C3	1.377(7)	1.373(7)
C3-C4	1.408(7)	1.392(7)
C4-C5	1.364(7)	1.375(7)
C5-C6	1.405(7)	1.410(7)
C6-C7	1.434(7)	1.435(6)
Unghiuri de valență		
S1-Cu1-O6	90.38(10)	109.06(15)
O1-Cu1-S1	169.24(15)	170.84(13)
O1-Cu1-O5	90.40(16)	90.57(14)
O1-Cu1-O6	100.38(16)	80.05(19)
O1-Cu1-N1	92.45(16)	93.15(15)
O5-Cu1-S1	89.62(13)	90.26(10)
O5-Cu1-O6	89.52(17)	91.16(19)
N1-Cu1-S1	86.52(12)	86.47(12)
N1-Cu1-O5	173.64(18)	175.53(16)
N1-Cu1-O6	95.55(15)	87.0(2)
C8-S1-Cu1	96.47(18)	96.49(17)

Continuare la **Anexa 2**

O2-S2-C4	106.5(2)	105.4(2)
O3-S2-O2	111.6(3)	113.0(3)
O3-S2-C4	106.6(3)	106.8(2)
O4-S2-O2	111.7(2)	111.3(3)
O4-S2-O3	113.7(3)	113.5(3)
O4-S2-C4	106.1(2)	106.2(2)
O5-S3-C10	102.4(7)	105.0(2)
O5-S3-C11	104.2(7)	103.5(2)
C11-S3-C10	101.0(7)	97.8(3)
O6-S4-C12	105.1(3)	99.4(7)
O6-S4-C13	106.6(3)	101.9(9)
C13-S4-C12	98.5(3)	91.8(11)
C1-O1-Cu1	128.9(3)	128.4(3)
S3-O5-Cu1	117.5(3)	120.0(2)
S4-O6-Cu1	114.5(2)	128.4(4)
N2-N1-Cu1	117.2(3)	117.5(3)
C7-N1-Cu1	126.8(3)	126.3(3)
C7-N1-N2	116.0(4)	116.2(4)
C8-N2-N1	118.4(4)	118.4(4)
C8-N3-C9	-	124.3(4)
O1-C1-C2	119.6(5)	118.7(4)
O1-C1-C6	123.6(5)	123.8(4)
C2-C1-C6	116.9(5)	117.5(4)
C3-C2-C1	122.3(5)	121.7(4)
C2-C3-C4	120.3(5)	120.6(5)
C3-C4-S2	120.4(4)	120.8(4)
C5-C4-S2	120.6(4)	119.8(4)
C5-C4-C3	118.9(5)	119.3(4)
C4-C5-C6	122.0(5)	121.4(4)
C1-C6-C7	122.8(4)	123.6(4)
C5-C6-C1	119.7(4)	119.3(4)
C5-C6-C7	117.6(4)	117.0(4)
N1-C7-C6	125.1(5)	124.4(4)
N2-C8-S1	120.9(4)	120.7(4)
N3-C8-S1	121.4(4)	120.2(4)
N3-C8-N2	117.7(5)	119.2(4)

Anexa 3. Lungimile legăturilor interatomice (Å), inclusiv în poliedrele de coordinare pentru compușii 1' și 3

	1'		3	
	A	B	A	B
Cu1-S1	2.2814(8)	2.2692(8)	2.274(4)	2.262(4)
Cu1-O1	1.930(2)	1.890(2)	1.932(8)	1.912(8)
Cu1-O1 _w	1.977(2)	2.344(2)	1.946(8)	1.964(8)
Cu1-O2B	2.432(2)	2.016(2)	-	2.396(9)
Cu1-N1	1.950(2)	1.956(2)	1.954(10)	1.936(10)
Cu1B-O4B1	-	-	-	2.512(9)
S1-C8	1.713(3)	1.712(3)	1.688(12)	1.717(13)
S2-O2	1.457(2)	1.470(2)	1.468(8)	1.445(9)
S2-O3	1.460(2)	1.472(2)	1.464(8)	1.496(8)
S2-O4	1.482(2)	1.447(2)	1.498(8)	1.483(8)
S2-C4	1.755(3)	1.759(3)	1.763(12)	1.751(12)
O1-C1	1.301(4)	1.292(3)	1.322(13)	1.325(13)
N1-N2	1.389(3)	1.380(3)	1.384(13)	1.393(13)
N1-C7	1.283(4)	1.301(4)	1.295(14)	1.290(14)
N2-C8	1.334(4)	1.349(4)	1.347(15)	1.379(15)
N3-C8	1.324(4)	1.316(4)	1.320(15)	1.301(15)
N3-C9	-	-	1.470(15)	1.459(14)
C1-C2	1.423(4)	1.420(4)	1.414(17)	1.398(16)
C1-C6	1.426(4)	1.431(4)	1.425(17)	1.421(16)
C2-C3	1.370(4)	1.377(4)	1.358(16)	1.382(16)
C3-C4	1.407(4)	1.405(4)	1.378(17)	1.404(17)
C4-C5	1.382(4)	1.378(4)	1.395(17)	1.364(17)
C5-C6	1.403(4)	1.407(4)	1.381(16)	1.424(16)
C6-C7	1.444(4)	1.438(4)	1.461(17)	1.420(17)
C9-C10	-	-	1.501(18)	1.501(17)

Anexa 4. Datele cristalografice, caracteristicile experimentului cu raze X și parametrii precizării structurii compușilor (H₂L⁵)Cl și 5, 9, 10, 11

Compusul	(H ₂ L ⁵)Cl	5	9	10	11
Formula brută	C ₁₂ H ₂₃ Cl ₁ N ₄ O _{2.50} S ₁	C ₂₄ H ₄₅ Cl ₄ Cu ₂ N ₈ O _{6.50} S ₂	C ₁₂ H ₂ Cl ₁ Cu ₁ N ₅ O ₆ S ₁	C ₂₄ H ₄₁ Cl ₂ Cu ₂ N ₈ O _{11.50} S ₄	C ₂₄ H ₄₃ Cl ₄ Cu ₂ N ₈ O _{13.5} S ₂
M	330.85	882.68	463.40	951.87	992.66
Singonia	monoclinică	triclinică	triclinică	triclinică	monoclinică
Grupul spațial	<i>P2₁/n</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P2₁/n</i>
<i>a</i> , Å	9.0467(2)	11.7180(4)	8.9565(6)	11.6010(7)	14.0540(12)
<i>b</i> , Å	8.5157(3)	12.4144(5)	10.6684(11)	12.6292(8)	8.7866(4)
<i>c</i> , Å	21.2527(7)	14.4822(8)	12.0136(8)	14.1606(8)	33.5797(18)
α , grade	90	80.471(4)	113.779(8)	97.326(5)	90
β , grade	90.7260(10)	69.420(4)	101.859(6)	111.625(6)	93.022(6)
γ , grade	90	79.432(3)	103.116(7)	92.211(5)	90
<i>V</i> , Å ³	1637.16(9)	1927.1(2)	964.58(13)	1904.7(2)	4140.9(5)
<i>Z</i>	4	2	2	2	4
ρ_{calc} , g/cm ³	1.342	1.521	1.595	1.660	1.592
μ , mm ⁻¹	0.372	1.537	1.417	1.541	1.452
<i>F</i> (000)	7046	910	478	978	2036
Dimensiunile cristalului, mm	0.1 x 0.1 x 0.1	042 x 0.12 x 0.04	0.38 x 0.22 x 0.04	0.18 x 0.10 x 0.04	0.20 x 0.20 x 0.06

Continuare la Anexa 4

Regiunea θ , grade	2.44 – 25.50	2.98 – 25.500	3.20 – 25.24	2.88 – 25.50	2.90 – 25.50
Intervalele indicilor Miller	$-10 \leq h \leq 9$	$-14 \leq h \leq 14$	$-10 \leq h \leq 10$	$-14 \leq h \leq 13$	$-17 \leq h \leq 16$
Regiunea θ , grade	$-10 \leq k \leq 10$	$-15 \leq k \leq 13$	$-12 \leq k \leq 12$	$-15 \leq k \leq 15$	$-10 \leq k \leq 7$
	$-25 \leq l \leq 25$	$-17 \leq l \leq 17$	$-14 \leq l \leq 9$	$-17 \leq l \leq 14$	$-40 \leq l \leq 23$
Reflexe măsurate / reflexe independente	10901 / 3035 [$R_{int} = 0.0238$]	11389/7108 [$R_{int} = 0.0338$]	5426/3478 [$R_{int} = 0.0350$]	11405/7033 [$R_{int} = 0.0335$]	14678/7625 [$R_{int} = 0.0903$]
Parametri precizați	191	440	239	485	518
<i>GOOF</i>	1.000	1.001	1.002	1.007	0.989
Factorul de divergență R ($I > 2\sigma(I)$)	$R_1 = 0.0489$, $wR_2 = 0.1306$	$R_1 = 0.0574$, $wR_2 = 0.1351$	$R_1 = 0.0615$, $wR_2 = 0.1177$	$R_1 = 0.0691$, $wR_2 = 0.1826$	$R_1 = 0.0913$, $wR_2 = 0.1057$
Factorul R (pe tot setul de reflexe)	$R_1 = 0.0561$, $wR_2 = 0.1356$	$R_1 = 0.0960$, $wR_2 = 0.1565$	$R_1 = 0.1121$, $wR_2 = 0.1423$	$R_1 = 0.1084$, $wR_2 = 0.2034$	$R_1 = 0.2398$, $wR_2 = 0.1338$
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$, $e \cdot \text{Å}^{-3}$	0.682, -0.615	0.502, -0.342	0.425, -0.336	0.558, -0.434	0.584, -0.654

Anexa 5. Distanțele interatomice (Å) și unghiurile de valență (°) din poliedrele de coordinare ale compușilor 5, 9, 10, 11

Distanța interatomică	5		9	10		11	
	A	B		A	B	A	B
Cu(1)–O(1)	1.917(3)	1.901(4)	1.916(3)	1.909(4)	1.883(5)	1.930(6)	1.897(6)
Cu(1)–N(3)	1.958(4)	1.968(4)	1.959(4)	1.961(6)	1.962(6)	1.949(7)	1.941(7)
Cu(1)–S(1)	2.275(1)	2.268(2)	2.256(2)	2.243(2)	2.256(2)	2.254(3)	2.263(3)
Cu(1)–Cl(1)	2.246(1)	2.249(2)	2.253(1)	2.237(2)	2.248(3)/ 2.15(1)	2.249(2)	2.252(3)
Unghiul de valență	5		9	10		11	
	A	B		A	B	A	B
O(1)–Cu(1)–N(3)	91.7(1)	92.3(2)	92.0(1)	92.6(3)	91.5(2)	91.2(2)	92.1(3)
O(1)–Cu(1)–S(1)	177.4(1)	177.4(1)	178.1(1)	176.4(2)	175.8(2)	177.1(2)	178.1(2)
O(1)–Cu(1)–Cl(1)	91.1(1)	90.8(1)	90.8(1)	92.3(2)	87.1(2)/ 93.6(4)	90.7(2)	91.6(2)
N(3)–Cu(1)–S(1)	86.3(1)	85.3(1)	86.1(1)	85.8(2)	86.7(2)	85.9(3)	86.1(2)
N(3)–Cu(1)–Cl(1)	168.8(1)	175.8(1)	171.3(1)	173.5(2)	170.6(2)/ 163.2(4)	174.4(2)	169.6(2)
S(1)–Cu(1)–Cl(1)	91.17(5)	91.66(6)	91.08(6)	89.48(8)	95.68(9)/ 87.5(3)	91.2(1)	90.30(10)

Anexa 6. Parametrii legăturilor de hidrogen din (H₂L⁵)Cl·1.5H₂O și 5, 9, 10, 11

D–H...A	D(H...A)	D(D...A)	∠(D–H...A)	Transformarea simetrică pentru acceptor
(H₂L⁵)Cl·1.5H₂O				
N(1)–H(1)···Cl(1)	2.82	3.435(2)	134	–x–1/2, y+1/2, –z+3/2
N(1)–H(2)···Cl(1)	2.63	3.314(2)	163	x, y, z
N(2)–H(1)···S(1)	2.54	3.367(2)	155	–x–1, –y, –z+1
O(1)–H(1)···O(1W)	1.85	2.663(3)	172	x, y, z
O(1W)–H(1)···Cl(1)	2.26	3.098(2)	164	x+1/2, –y+1/2, z–1/2
O(1W)–H(2)···Cl(1)	2.30	3.136(2)	168	–x, –y, –z+1/2
O(2W)–H(1)···Cl(1)	2.14	3.021(5)	172	x, y, z
O(2W)–H(2)···S(1)	2.40	3.240(5)	162	x, y, z
5				
N(1A)–H(1)···Cl(3)	2.58	3.338(5)	147	x, y, z
N(1A)–H(2)···O(5W)	2.01	2.865(5)	177	x+1, y, z
N(2A)–H(1)···Cl(3)	2.28	3.104(4)	162	x, y, z
N(1B)–H(1)···Cl(4C)	2.05	2.78(2)	142	x, y, z
N(1B)–H(1)···Cl(4A)	2.31	3.15(1)	166	x, y, z
N(1B)–H(1)···Cl(4)	2.60	3.454(7)	176	x, y, z
N(1B)–H(1)···Cl(4D)	2.68	3.46(2)	151	x, y, z
N(1B)–H(2)···O(2W)	2.01	2.859(6)	168	x, y+1, z
N(2B)–H(1)···O(5W)	2.39	3.036(6)	132	x, y, z
N(2B)–H(1)···Cl(4C)	2.47	3.10(2)	131	x, y, z
N(2B)–H(1)···Cl(4D)	2.60	3.40(2)	154	x, y, z
N(2B)–H(1)···Cl(4A)	2.82	3.54(1)	143	x, y, z
O(1W)–H(1)···O(1A)	2.10	2.849(5)	165	–x+2, –y+2, –z+1
O(1W)–H(1)···Cl(1)	2.99	3.483(4)	125	–x+2, –y+2, –z+1
O(1W)–H(2)···Cl(3)	2.36	3.196(5)	171	x, y, z
O(2W)–H(1)···O(3W)	1.76	2.748(6)	175	x, y, z
O(2W)–H(2)···Cl(1)	2.33	3.162(5)	143	x, y–1, z
O(3W)–H(1)···O(1B)	2.16	3.058(7)	172	x, y, z

Continuare la **Anexa 6**

O(3W)–H(2)…O(4W)	2.12	2.827(8)	136	x, y, z
O(4W)–H(1)…Cl(4)	2.39	3.237(8)	179	$x+1, y-1, z$
O(4W)–H(1)…Cl(4D)	2.89	3.69(2)	157	$x+1, y-1, z$
O(4W)–H(1)…Cl(4A)	2.92	3.77(1)	176	$x+1, y-1, z$
O(4W)–H(2)…Cl(3)	2.25	3.162(5)	153	x, y, z
O(5W)–H(1)…Cl(4A)	2.26	2.99(1)	121	x, y, z
O(5W)–H(1)…Cl(4C)	2.64	3.42(2)	127	x, y, z
O(5W)–H(2)…O(1W)	1.63	2.727(6)	170	$-x+2, -y+2, -z+1$

9

N(1)–H(1)…O(2)	2.04	2.883(6)	169	$-x+1, -y+2, -z+1$
N(1)–H(2)…O(1W)	1.98	2.839(5)	177	x, y, z
N(2)–H(1)…O(4)	1.99	2.823(5)	162	$-x+1, -y+2, -z+1$
O(1W)–H(1)…Cl(1)	2.33	3.148(4)	155	$-x+1, -y+3, -z+2$
O(1W)–H(2)…O(3W)	2.14	2.671(7)	123	x, y, z
O(1W)–H(2)…O(2W)	2.26	2.767(7)	121	x, y, z
O(2W)–H(1)…O(1)	1.95	2.804(5)	166	$x+1, y+1, z$
O(2W)–H(2)…O(4)	2.69	3.321(9)	133	$x, y+1, z$
O(3W)–H(1)…O(1W)	1.92	2.671(6)	144	x, y, z
O(3W)–H(2)…Cl(1)	2.84	3.303(5)	116	$x+1, y+1, z$

10

O(1A)–H(1)…O(1W)	2.102	3.007(9)	174	$-x+1, -y+2, -z+1$
N(1A)–H(1)…O(1)	2.02	2.848(8)	161	x, y, z
N(1A)–H(2)…O(4)	2.15	2.981(7)	161	$-x+1, -y+3, -z+1$
N(2A)–H(1)…O(3)	2.15	2.936(8)	151	x, y, z
O(1B)–H(1)…O(2W)	2.14	2.989(10)	173	$-x, -y+2, -z+1$
N(1B)–H(1)…O(6)	2.00	2.855(9)	172	x, y, z
N(1B)–H(2)…O(7A)	2.01	2.74(7)	142	$-x, -y+3, -z$
N(1B)–H(2)…O(7)	2.08	2.911(9)	162	$-x, -y+3, -z$
N(2B)–H(1)…O(6A)	1.82	2.68(4)	176	x, y, z
N(2B)–H(1)…O(8)	2.02	2.812(9)	152	x, y, z
O(1W)–H(1)…O(2W)	1.82	2.67(1)	180	x, y, z

Continuare la Anexa 6

O(1W)–H(2)…O(3)	2.01	2.771(9)	172	x, y, z
O(2W)–H(1)…Cl(1)	2.96	3.803(9)	180	$-x+1, -y+2, -z+1$
O(2W)–H(2)…O(6A)	2.55	3.21(4)	148	$x, y, z+1$

11

N(1A)–H(1)…Cl(1)	2.45	3.304(7)	176	$-x+2, -y+1, -z+2$
N(1A)–H(2)…O(3W)	1.94	2.80(3)	172	x, y, z
N(1A)–H(2)…O(7W)	2.24	2.09(3)	172	x, y, z
N(2A)–H(1)…O(6W)	2.25	3.01(2)	147	x, y, z
N(2A)–H(1)…O(2W)	2.31	3.08(2)	150	x, y, z
N(1B)–H(1)…Cl(2)	2.39	3.199(7)	157	$x, y+1, z$
N(1B)–H(2)…O(6)	2.16	2.93(2)	157	x, y, z
N(1B)–H(2)…Cl(4)	2.92	3.753(8)	164	x, y, z
N(2B)–H(1)…O(5W)	1.86	2.68(2)	158	x, y, z
N(2B)–H(1)…O(1W)	1.93	2.76(1)	160	x, y, z
O(1W)–H(1)…Cl(1)	2.84	3.65(1)	151	$x, y-1, z$
O(1W)–H(2)…Cl(2)	2.61	3.51(1)	174	$x, y+1, z$
O(2W)–H(1)…O(1W)	2.19	3.12(3)	170	x, y, z
O(2W)–H(2)…O(2)	2.17	3.03(3)	173	x, y, z
O(3W)–H(1)…O(4W)	2.27	3.19(4)	156	$-x+1, -y+1, -z+2$
O(4W)–H(1)…O(4)	2.10	2.95(2)	159	x, y, z
O(4W)–H(1)…Cl(3)	2.88	3.77(2)	170	x, y, z
O(4W)–H(2)…O(5)	2.32	3.20(9)	160	$x-1/2, -y+1/2, z-1/2$
O(5W)–H(1)…Cl(2)	2.80	3.67(2)	155	$-x+2, -y, -z+2$
O(5W)–H(2)…O(1B)	2.05	2.82(2)	151	$x, y+1, z$
O(6W)–H(2)…O(1A)	2.11	2.94(2)	169	$x, y-1, z$
O(6W)–H(2)…O(2)	2.23	3.05(2)	173	x, y, z
O(7W)–H(1)…Cl(2)	2.45	3.30(5)	155	$x, y+1, z$
O(8W)–H(1)…O(4)	2.13	3.09(4)	179	x, y, z
O(8W)–H(1)…Cl(3)	2.74	3.61(4)	151	x, y, z
O(8W)–H(2)…O(5)	2.14	3.01(4)	172	$x-1/2, -y+1/2, z-1/2$
O(8W)–H(2)…Cl(4)	2.99	3.77(4)	150	$x-1/2, -y+1/2, z-1/2$

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

SÎRBU Angela

13.12.2019

CURRICULUM VITAE

Nume și prenume: Sîrbu Angela

Data și locul nașterii: 15 august 1971,

Cărpineni, Hîncești, Republica Moldova

Cetățenie: Republica Moldova

Studii:

1993 – 1996

Studii de doctorat în chimie, Universitatea de Stat din Moldova.

1988 – 1993

Facultatea Chimie și Tehnologie Chimică, Universitatea de Stat din Moldova.

Stagii:

2010 – prezent

Cercetător științific în Laboratorul „Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică”, USM.

1996 – prezent

Lector universitar la Departamentul Chimie, Facultatea Chimie și Tehnologie Chimică, USM.

1993 – 1994

Profesor de chimie, Liceul Teoretic „V. Alecsandri”, Chișinău.

Domenii de interes științific:

Chimie coordinativă; chimie analitică; sinteza și studiul compușilor coordinativi ai metalelor de tranziție cu derivați ai tiosemicarbazonei naftochinonei, cu tiosemicarbazona α -isatinei, cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituie; reactivi analitici organici.

Participări în proiecte științifice:

2017

Studiul avansat al compușilor coordinativi ai cuprului cu liganzi heterociclici. Proiect finanțat de AUF în cadrul programului: Dezvoltarea capacității de cercetare în Republica Moldova.

2015 – 2019

Activizarea agenților chimici prin coordonare pentru obținerea produselor inovative noi. Proiect instituțional 15.817.02.28F.

2014 - 2015

Design-ul și asamblarea unor noi magneți moleculari pe baza precursorilor de mangan(III) cu derivați ai tiosemicarbazidei. Proiect în cadrul Programei de Stat: Design-ul substanțelor chimice și dirijarea arhitecturii materialelor pentru diverse aplicații 14.518.02.01A.

2011 – 2014

Cercetări fundamentale în domeniul proiectării și asamblării template a reactivilor organici, combinațiilor coordinative și a materialelor magnetice



noi pentru aplicații analitice, medico-biologice, catalitice și electronice.
Proiect instituțional 11.817.08.42F.

Participări la manifestări științifice:

- 2014 The International conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova (Chișinău, Moldova);
- 2014 7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics (Chișinău, Moldova);
- 2015 The XVIII-th International Conference „Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry” (Chișinău, Moldova);
- 2015, 2016 Faculty of Chemistry Conference „Alexandru Ioan Cuza” University Days (Iași, România, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019);
- 2015, 2016, 2018 Conferința științifică „Integrare prin cercetare și inovare” (Chișinău, Moldova);
- 2016 8th International conference on Materials Science and Condensed Matter Physics (Chișinău, Moldova);
- 2017, 2018, 2019 Faculty of Chemistry Conference „Alexandru Ioan Cuza” University Days (Iași, România).

Lucrări științifice și științifico-metodice:

28 lucrări științifice, dintre care
3 articole în reviste internaționale cu factor de impact,
3 articole în reviste naționale,
3 lucrări metodice,
19 rezumate la conferințe naționale și internaționale.

Limbi cunoscute: Româna – limba maternă, rusa (fluent), engleza (mediu), franceza (mediu).

Date de contact: Adresa: MD-2009, Chișinău, str. A. Mateevici, 60, bl. IV, of. 307, Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea Chimie și Tehnologie Chimică.

Telefon: (+373) 68468484

E-mail: sirbuleanca@gmail.com