

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

Cu titlul de manuscris  
C.Z.U.: 544.142.3:546.56:547.497(043)

**RUSNAC ROMAN**

**DESIGNUL ȘI SINTEZA COMPUȘILOR BIOLOGIC ACTIVI AI  
UNOR METALE 3d CU TIOSEMICARBAZONE  
N(4)-SUBSTITUITE ALE DERIVAȚILOR 2-FORMILPIRIDINEI**

Teză de doctor în științe chimice  
141.02 Chimie Coordinativă

Conducător științific: Gulea Aurelian, academician,  
profesor universitar, doctor habilitat în științe chimice, Om Emerit al R. Moldova

Comisia de îndrumare:

Barbă Nicanor, doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar

Bulimestru Ion, doctor în științe chimice, conferențiar universitar

Bîrcă Maria, doctor în științe chimice, conferențiar universitar

Autor: \_\_\_\_\_

**CHIȘINĂU, 2022**

© Rusnac Roman, 2022

## Mulțumiri

*Cu plecăciune aduc sincere mulțumiri celor care m-au încurajat și mi-au oferit suport constant pentru realizarea tezei de doctor.*

*Mulțumesc conducătorului științific domnului Academician, doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar Gulea Aurelian, pentru îndrumare și promovare pe parcursul realizării tezei de doctor.*

*De asemenea, mulțumesc colegilor din Laboratorul de cercetări științifice "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică" al USM, în special domnului doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar Barbă Nicanor, domnului doctor în științe chimice, conferențiar universitar Bulimestru Ion, domnului doctor în științe chimice, conferențiar universitar Victor Țapcov, domnei doctor în științe chimice, conferențiar universitar Bîrcă Maria, care mi-au oferit consultații pe parcursul anilor de doctorat.*

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

*Rezultatele cercetărilor biologice ale acestei tezei nu ar fi fost posibile fără ajutorul și contribuțiile valoroase ale colegilor noștri din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”; doamnei doctor, conferențiar univesitar Greta Bălan pentru testarea activității antimicrobiene a compușilor sintetizați. Agenției Naționale pentru Sănătate Publică cu care am avut colaborări fructuoase, și anume doamnei doctor, conferențiar univesitar Olga Burduniuc pentru testarea activității antifungice a compușilor sintetizați și doamnei doctor în științe biologice, Olga Garbuz pentru testarea activității anticancer, antioxidative și toxicități compușilor sintetizați.*

Țin să mulțumesc FAMILIEI mele dragi pentru susținere pe parcursul anilor de doctorat.

## Cuprins

<b>ADNOTARE</b> .....	5
<b>ANNOTATION</b> .....	6
<b>АННОТАЦИЯ</b> .....	7
<b>LISTA TABELELOR</b> .....	8
<b>LISTA FIGURILOR</b> .....	10
<b>LISTA ABREVIATURILOR</b> .....	12
<b>INTRODUCERE</b> .....	13
<b>1. COMBINAȚII COORDINATIVE ALE UNOR METALE 3d CU TIOSEMICARBAZONE N(4)-SUBSTITUITE ALE DERIVAȚILOR 2- FORMILPIRIDINEI</b> .....	19
1.1 Sinteza și structura generală a tiosemicarbazonelor .....	19
1.2 Proprietăți biologice ale unor tiosemicarbazone heterociclice .....	25
1.3 Compuși coordinativi, sinteză și proprietăți biologice .....	30
1.4 Concluzii la capitolul 1 .....	52
<b>2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI CERCETARE</b> .....	53
2.1 Sinteza tiosemicarbazonelor N(4)-substituie HL <sup>1</sup> -HL <sup>10</sup> .....	53
2.2 Metode de sinteză a combinațiilor coordinative .....	65
2.3 Metode de analiză și cercetare .....	91
2.4 Concluzii la capitolul 2 .....	93
<b>3. COMPUȘI COORDINATIVI AI UNOR ELEMENTE 3d CU N(4)- (ARIL/ALCHIL)TIOSEMICARBAZONE ÎN BAZA DERIVAȚILOR 2- FORMILPIRIDINEI. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE</b> .....	94
3.1 Structura și proprietățile biologice ale complexilor de cupru(II) cu N(4)-fenilacetamid-3- tiosemicarbazone .....	94
3.2 Combinații coordinative ale unor metalelor 3d cu N(4)-ciclohexil-3-tiosemicarbazone .....	97
3.3 Combinații coordinative ale cuprului(II) cu N(4)-hexil-3-tiosemicarbazone .....	102
3.4 Combinații coordinative ale cuprului(II) cu N(4)- <i>terț</i> -butil-3-tiosemicarbazone .....	107
3.5 Concluzii la capitolul 3 .....	123
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI</b> .....	124
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	126
<b>ANEXE</b> .....	138
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII</b> .....	177
<b>CURRICULUM VITAE</b> .....	178



## ADNOTARE

**Rusnac Roman:** ”Designul și sinteza compușilor biologic activi ai unor metale 3d cu tiosemicarbazone N(4)-substituite ale derivaților 2-formilpiridinei”, teză de doctor în științe chimice, Chișinău, 2022. Teza constă din: introducere, 3 capitole, concluzi generale și recomandări, referințe bibliografice cu 181 surse, 10 anexe, 123 pagini, 70 figuri, și 33 de tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 30 de lucrări științifice (6 articole în reviste naționale, 1 articol în revistă internațională, 23 teze la conferințe și 2 brevete de invenție și 1 cerere de brevet de invenție).

**Cuvinte-cheie:** tiosemicarbazone, compuși coordinativi, metale 3d, activitate biologică, RMN-FTIR, difracție cu raze X pe monocristal.

**Domeniul de studiu:** chimie coordinativă

**Scopul și obiectivele tezei:** sinteza și caracterizarea fizico-chimică a unor compuși coordinativi în baza ionilor Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) cu diferite N(4)-ciclohexil (*fenilacetamidă; terț-butil*) tiosemicarbazone derivate de la 2-formilpiridină; *screening-ul* activităților antimicrobiene și antifungice, anticancer și antioxidative a compușilor coordinativi sintetizați precum și determinarea relației structură-activitate; sinteza N(4)-ciclohexil (*fenilacetamidă; terț-butil*) tiosemicarbazonelor derivate de la 2-formilpiridină; sinteza compușilor coordinativi ai Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) cu tiosemicarbazone N(4)-substituite; caracterizarea fizico-chimică compușilor organici și anorganici obținuți prin intermediul metodelor moderne de cercetare: spectroscopia RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ , REP, FT-IR, spectrofotometria UV-vis, difracția cu raze X, spectroscopia de masă, conductometria în soluție, analiza elementală; cercetarea proprietăților antimicrobiene, antifungice și antioxidative ale compușilor atât intermediari cât și finali; Elucidarea corelației structură-activitate și propunerea unor compuși sintetizați spre studiul biologic avansat.

**Noutatea și originalitatea științifică** constă în sinteza a 55 compuși coordinativi, inclusiv 6 complecși binucleari și 49 de compuși coordinativi mononucleari. Pentru prima dată au fost propus un mecanism al formării combinațiilor coordinative în baza ionului de cupru(II) și studiate proprietățile antimicrobiene și antifungice ale tuturor compușilor sintetizați atât intermediari cât și finali.

**Problema științifică soluționată.** Au fost stabilite procedee optime de obținere a compușilor coordinativi prin metode clasice optimizate de sinteză. Au fost obținute tiosemicarbazone funcționazite cu diferiți substituenți în poziția N(4) cu lipofilitate majorată. Majoritatea compușilor coordinativi sintetizați manifestă o solubilitate bună în etanol și apă.

**Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.** Teza data contribuie la: lărgirea clasei de substanțe biologice active pe baza tiosemicarbazonelor N(4) substituite; identificarea influenței ionului central asupra proprietăților biologice; înțelegerea corelației dintre lipofilitatea radicalilor în poziția N(4) a tiosemicarbazonelor derivate de la 2-formilpiridină.

**Aplicabilitatea acestei lucrări** o reprezintă compușii coordinativi cu activitate antimicrobiană selectivă asupra microorganismelor gram-pozitive.

## ANNOTATION

**Rusnac Roman:** "Design and synthesis of biologically active compounds of 3*d* metals with *N*(4)-substituted thiosemicarbazones of 2-formylpyridine derivatives", PhD thesis in chemical sciences, Chisinau, 2022. Thesis consists of introduction, 3 chapters, general conclusions and recommendations, bibliographic references with 181 sources, 10 annexes, 123 pages, 70 figures, and 33 tables. The results are published in 30 scientific papers (6 articles in national journals, 1 article in an international journal, 23 theses at conferences, 2 patents and 1 patent application).

**Keywords:** thiosemicarbazones, coordination compounds, 3*d* metals, biological activity, FTIR NMR, single crystal X-ray diffraction.

**Field of study:** Coordination Chemistry

**The aim and objectives of the thesis:** synthesis and physico-chemical characterization of some coordination compounds based on metal ions Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) with different *N*(4)-cyclohexyl(phenylacetamide; *tert*-butyl)thiosemicarbazones derived from 2-formylpyridine; screening of antimicrobial and antifungal, anticancer and antioxidant activities of the synthesized coordination compounds; elucidation of the structure-activity relationship; synthesis of *N*(4)-cyclohexyl (phenylacetamide; *tert*-butyl)thiosemicarbazones derived from 2-formylpyridine; synthesis of coordination compounds of Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) with *N*(4)-substituted thiosemicarbazones; physico-chemical characterization of the obtained organic and inorganic compounds by modern research methods: <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N NMR spectroscopy; EPR; FT-IR; UV-vis spectrophotometry; X-ray diffraction; mass spectroscopy; conductometry in solution; elemental analysis. Investigation on the antimicrobial, antifungal and antioxidant properties of both intermediate and final compounds; elucidation of the structure-activity relationship and the proposal of some of the synthesized compounds for the advanced study of biological activity.

**The scientific novelty and originality** consists in the synthesis of **55** coordination compounds, including **6** binuclear compounds and **49** mononuclear complexes. For the first time, a mechanism of the formation of coordination compounds based on copper(II) ion was proposed and the antimicrobial and antifungal properties of both intermediate and final, have been performed.

**Scientific problem solved.** Optimal conditions for obtaining the coordination compounds by classical synthesis methods have been established. Thiosemicarbazones functionalized with various substituents in *N*(4) position with increased lipophilicity have been obtained. Most of the synthesized coordination compounds show good solubility in ethanol and water.

**Theoretical significance and applicative value of the paper.** The thesis contributes to: the enlargement of biologically active compounds based on *N*(4) substituted thiosemicarbazones; identifying the influence of the central atom on biological properties; understanding the relationship between radical lipophilicity at *N*(4) position and 2-formylpyridine-derived thiosemicarbazones.

**The applicative value of the results of this thesis** consists of a series of coordination compounds with selective antimicrobial activity on gram-positive microorganisms.

## АННОТАЦИЯ

**Руснак Роман:** «Дизайн и синтез биологически активных соединений 3*d*-металлов с тиосемикарбазами *N*(4)-замещенных производных 2-формилпиридина», диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук, Кишинев, 2022. Диссертация состоит из введения, трех глав, в которых представлены обзор исследований, имеющихся в литературе, и собственный вклад, основывающийся на экспериментально полученных результатах, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 183 наименований, 123 страницы основного текста, 33 таблиц, 10 приложений и 70 рисунков. Полученные результаты опубликованы в 30 научных работах (6 статей в национальных журналах, 1 статья в международном журнале, 23 тезиса конференций, 2 патента и 1 заявка на патенты).

**Ключевые слова:** тиосемикарбазоны, координационные соединения, 3*d*-металлы, биологическая активность, ИК-Фурье спектроскопия, ЯМР спектроскопия, дифракция рентгеновских лучей на монокристаллах.

**Область исследования:** Координационная Химия.

**Цель и задачи работы:** синтез и физико-химическая характеристика некоторых координационных соединений на основе ионов металлов Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) с различными *N*(4)-циклогексил (фенилацетамидом; *трет*-бутил) тиосемикарбазами производных 2-формилпиридина; скрининг антимикробной, противогрибковой, противоопухолевой и антиоксидантной активности синтезированных координационных соединений; выявление взаимосвязи структура-активность; синтез *N*(4)-циклогексил (фенилацетамида; *трет*-бутил) тиосемикарбазонов, производных от 2-формилпиридина; синтез координационных соединений Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) с *N*(4)-замещенными тиосемикарбазами; физико-химическая характеристика полученных органических и неорганических соединений современными методами анализа: спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, ЭПР; ИК, УФ-видимая спектрофотометрия, дифракция рентгеновского излучения, масс-спектроскопия, кодуноктометрия в растворе, элементный анализ; исследование противомикробных, противогрибковых и антиоксидантных свойств как промежуточных, так и конечных полученных соединений; выявление корреляции структура-активность и предложение некоторых синтезированных соединений для углубленного изучения биологических исследований.

**Научная новизна и оригинальность** заключается в синтезе **55** координационных соединений, в том числе **6** биядерных координационных соединений и **49** одноядерных координационных соединений. Впервые предложен механизм образования координационных соединений на основе ионов меди(II) и изучены антимикробные и противогрибковые свойства всех синтезированных соединений, как промежуточных, так и конечных.

**Научная проблема решена.** Установлены оптимальные условия получения координационных соединений классическими методами синтеза. Были получены тиосемикарбазоны, функционализированные различными заместителями в положении *N*(4) с повышенной липофильностью. Большинство синтезированных координационных соединений обладают хорошей растворимостью в этаноле и воде.

**Теоретическая значимость и прикладное значение работы.** Диссертация способствует: выделению класса биологически активных веществ на основе замещенных тиосемикарбазонов *N*(4); выявление влияния центрального атома на биологические свойства; понимание корреляции между радикальной липофильностью в положении *N*(4) и тиосемикарбазами, производными 2-формилпиридина.

**Область применения** этой работы - координационные соединения с селективной антимикробной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов.

## LISTA TABELELOR

<b>Tabelul 1.1.</b> Activitatea $N(4)$ -R <sup>1</sup> -tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei împotriva Macrofilariei	p.26
<b>Tabelul 1.2.</b> Valorile IC <sub>50</sub> (μM) ale tiosemicarbazonei 3-aminopiridin-2-carboxalhidei (3-AP), ale desferrioxaminei (DFO) și ale chelatorilor din seria HDpT precum și a compușilor coordinativi ai Fe <sup>II</sup> și Fe <sup>III</sup> la inhibarea creșterii celulelor SK-N-MC după 96 h	p.29
<b>Tabelul 1.3.</b> Valorile constantelor de protonare și coeficientul de repartiție (octanol-apă), (log <i>P</i> ) pentru analogi HDpT	p.29
<b>Tabelul 1.4.</b> Activitatea anticancer a compușilor coordinativi ai Zn(II) asupra diferitor linii celulare timp de 48 de ore	p.32
<b>Tabelul 1.5.</b> Analiza activității de inhibiție a creșterii <i>Aspergillus niger</i> și <i>Paecilomyces variotii</i> de către $N(4)$ -alchiltiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei și compușilor coordinativi ai cuprului(II)	p.34
<b>Tabelul 1.6.</b> Concentrația minimă de inhibiție (CMI) a compusului coordinativ [Cu <sub>2</sub> (L) <sub>3</sub> ]ClO <sub>4</sub> și $N(4)$ -feniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei (HPhTSC-2-Acpy) în raport cu martorul sulfatul de <i>Kanamycină A</i> , în 10% DMSO	p.36
<b>Tabelul 1.7.</b> Activitatea cictoxică a compușilor studiați asupra celulelor HepG2	p.36
<b>Tabelul 1.8.</b> Analiza activității de inhibiție a creșterii <i>Aspergillus niger</i> și <i>Paecilomyces variotii</i> de către $N(4)$ -alchiltiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei și compușilor coordinativi ai cuprului(II)	p.37
<b>Tabelul 1.9</b> Activitatea activitatea anti-MTB (MIC), citotoxicitatea (IC <sub>50</sub> ) precum și indicele de selectivitate (IS)	p.39
<b>Tabelul 1.10.</b> Analiza RMN a complecșilor de Co(III) în DMSO- <i>d</i> 6	p.42
<b>Tabelul 1.11.</b> Activitatea antimicrobiană și anticancer a compușilor coordinativi [Ni(CyTSC-2-Acpy) <sub>2</sub> ], [Mn(CyTSC-2-Acpy) <sub>2</sub> ] în baza tiosemicarbazonei HCyTSC-2-Acpy	p.44
<b>Tabelul 1.12.</b> Activitatea antioxidantivă a tiosemicarbazonei HAcBzSH și HAcBzNMe	p.46
<b>Tabelul 1.13.</b> Analiza anticancer a tiosemicarbazonei HAcTT (la 100 μM) asupra celulelor de carcinom epidermoid laringianal linia celulară Hep-2; linia celulară de adenocarcinoame pancreatice BxPC-3	p.47
<b>Tabelul 1.14.</b> Analiza tiosemicarbazonei HAcTSH și HAcTSAc <i>in vitro</i> (la 100 μM) pe celule Hep-2 și BxPC-3 dar proprietățile atioxidative prin metodele-ABST și DPPH	p.48
<b>Tabelul 1.15.</b> Activitatea anticancer a tiosemicarbazonei HFoPyTSC și H <sub>2</sub> salTSC	p.49
<b>Tabelul 1.16.</b> Activitatea antiproliferativă a complecșilor de Cu(II) în baza tiosemicarbazonei H <sub>2</sub> CyTSC	p.50
<b>Tabelul 1.17.</b> Activitatea antibacteriană asupra <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923) a compușilor coordinativi ai cuprului(II)	p.51
<b>Tabelul 1.18.</b> Activitatea antibacteriană și antifungică a compușilor coordinativi ai Fe(III)	p.51
<b>Tabelul 3.1.</b> Activitatea antioxidantivă a compușilor coordinativi (1-5) în raport cu martorul	p.98
<b>Tabelul 3.2.</b> Activitatea antioxidantivă a compușilor coordinativi (6-25)	p.103
<b>Tabelul 3.3.</b> Activitatea antioxidantivă a compușilor coordinativi (26-40)	p.107
<b>Tabelul 3.4.</b> Activitatea antioxidantivă a compușilor coordinativi (41-55)	p.112
<b>Tabelul 3.5.</b> Analiza antimicrobiană și antifungică a tiosemicarbazonei HL <sup>1-10</sup>	p.113
<b>Tabelul 3.6.</b> Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor coordinativi în baza $N(4)$ fenilacetamida tiosemicarbazona-2-acetilpiridinei (HL <sup>1</sup> )	p.114
<b>Tabelul 3.7.</b> Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor coordinativi cu unele săruri ai metalelor 3d în baza $N(4)$ ciclohexil tiosemicarbazonei (HL <sup>2-4</sup> )	p.115
<b>Tabelul 3.8.</b> Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza $N(4)$ hexil tiosemicarbazonei (HL <sup>5-7</sup> )	p.116
<b>Tabelul 3.9.</b> Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza $N(4)$ terț-butil tiosemicarbazonei (HL <sup>8-10</sup> )	p.117
<b>Tabelul 3.10.</b> Activitatea antioxidantivă a tiosemicarbazonei HL <sup>1-10</sup>	p.118

<b>Tabelul 3.11.</b> Activitatea anticancer a tiosemicarbazonei HL <sup>1</sup> prin intermediul metodei MTT	p.119
<b>Tabelul 3.12.</b> Analiza anticancer a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza tiosemicarbazonelor (HL <sup>1-2</sup> )	p.119
<b>Tabelul 3.13.</b> Activitatea anticancer a compusului coordinativ [Cu(L <sup>3</sup> )Cl] (17)	p.120
<b>Tabelul 3.14.</b> <i>Eco</i> -toxicitatea tiosemicarbazonelor HL <sup>1</sup> -HL <sup>10</sup>	p.121
<b>Tabelul 3.15.</b> <i>Eco</i> -toxicitatea unor compuși coordinativi cu tiosemicarbazonele HL <sup>1</sup> -HL <sup>10</sup> (24 ore)	p.122

## LISTA FIGURILOR

<b>Fig. 1.1.</b> Formula generală a <i>tiosemicarbazonelor</i> și <i>izotiosemicarbazonelor</i>	p.19
<b>Fig. 1.2.</b> Schema generală de izomerizare și tautomerizare a <i>tiosemicarbazonelor</i> [1], [2][1], [2]]unde R <sup>1</sup> și R <sup>2</sup> -orice substituent organic	p.20
<b>Fig. 1.3.</b> Schema de izomerizare a <i>tiosemicarbazonelor</i> din configurația <i>trans</i> ( <i>E</i> ) în configurația <i>cis</i> ( <i>Z</i> ). Unde R <sup>1</sup> și R <sup>2</sup> -orice substituent organic	p.20
<b>Fig.1.4.</b> Scheme de sinteză a <i>tiosemicarbazonelor</i> <i>N</i> (4) substituie: (a)-adiție-eliminare, (b)-adiție, (c)adiție-substituție unde R <sup>1-3</sup> -radicali organici	p.22
<b>Fig. 1.5.</b> Mecanismul plauzibil de sinteză a unei <i>tiosemicarbazone</i>	p.23
<b>Fig. 1.6.</b> Structura cristalină a unui <i>hemiaminal N-substituit</i>	p.23
<b>Fig. 1.7.</b> Reprezentarea celor mai des întâlnite formule de structură a compușilor coordinativi cu metale 3 <i>d</i> (biometale). Moduri de coordonare a unor <i>tiosemicarbazone</i> ale 2-formilpiridinei și derivaților ei. Unde R <sup>1-2</sup> =orice substituent/radical organic. Iar M <sup>n+</sup> poate fi: Zn <sup>2+</sup> ; Cu <sup>2+</sup> ; Ni <sup>2+</sup> ; Co <sup>2+/3+</sup> ; Fe <sup>2+/3+</sup> ; Mn <sup>2+</sup> .	p.24
<b>Fig. 1.8.</b> Constantele de disociere pentru (2 <i>E</i> )-2-({5-[(morfolin-4-il)metil]piridin-2-il}metiliden)hidrazin-1-carbotioamida	p.25
<b>Fig. 1.9.</b> Repere generale privind relația structură-activitate a <i>tiosemicarbazonelor</i> în calitate de inhibitor al tirozinazei	p.27
<b>Fig. 1.10.</b> Formulele structurale ale unor <i>tiosemicarbazone</i>	p.28
<b>Fig. 1.11.</b> Etape generale de (de) protonare ale unui ligand α- <i>N</i> -piridil <i>tiosemicarbazona</i> HL unde R <sup>1-2</sup> -substituenți organici	p.30
<b>Fig. 1.12.</b> Mecanismul ipotetic de formare a compușilor coordinativi	p.31
<b>Fig. 1.13.</b> Structuri cristaline ale compușilor coordinativi ai Zn(II)	p.32
<b>Fig. 1.14.</b> Formula de structură a unor <i>tiosemicarbazone</i> utilizate în calitate de chelatori ai ionilor de Zn(II)	p.32
<b>Fig. 1.15.</b> Structura cristalină a compușilor coordinativi ai cuprului(II)	p.34
<b>Fig.1.16</b> Structura cristalină a compusului coordinativ al cuprului(II) cu <i>tiosemicarbazona</i> HAm4M. Formula structurală a ligandului. Graficul dependenței IC <sub>50</sub> (μM) în funcție de linia celulară, SD ± 0.9-6	p.35
<b>Fig. 1.17.</b> Structurile cristaline ale compușilor coordinativi ai Ni(II) cu <i>N</i> (4)-piperidiltiosemicarbazona 2-piridinformamidei	p.38
<b>Fig 1.18.</b> Schema de sinteză compușilor coordinativi ai Co(III) pe baza <i>tiosemicarbazonei</i> -2-acetilpiridinei <i>N</i> (4) susbtituită	p.38
<b>Fig. 1.19</b> Diagrama activității anti-MTB (CMI), a <i>tiosemicarbazonelor</i> -2-acetilpiridinei <i>N</i> (4) susbtituite asupra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37 Rv ATCC 27294	p.39
<b>Fig. 1.20.</b> Formule de structură a complexilor de Co(III)	p.40
<b>Fig. 1.22.</b> Spectrele de masă pentru Co(atc-Ph) <sub>2</sub> Cl și Co(atc-Me) <sub>2</sub> Cl	p.41
<b>Fig. 1.23.</b> <i>Tiosemicarbazonele</i> heteroclice folosite de Ming Xue Li și colegi săi în calitate de inhibitori ai K562 celule leucemice	p.42
<b>Fig. 1.22.</b> Structuri chimice ale <i>tiosemicarbazonelor</i> cercetate clinic sau aprobate pentru testări clinice, cu evidențierea atomi donatori (Bold-albastru)	p.43
<b>Fig. 1.23.</b> Structuri chimice ale <i>tiosemicarbazonelor</i> cercetate clinic sau aprobate pentru testări clinice, cu evidențierea atomi donatori (Bold)	p.41
<b>Fig. 1.24.</b> Interacțiunea complexului de fier III cu <i>tiosemicarbazona</i> nesubstituită la <i>N</i> 4 cu sistemul de porfirină al hemoglobinei	p.43
<b>Fig. 1.25.</b> Structuri cristaline a <i>tiosemicarbazonei</i> HCyTSC-2-Acpy și a compușilor coordinativi [Ni(CyTSC-2-Acpy) <sub>2</sub> ]; [Mn(CyTSC-2-Acpy) <sub>2</sub> ]	p.44
<b>Fig. 1.26.</b> Formula generală a <i>tiosemicarbazonelor</i> <i>N</i> (4) substituie	p.45
<b>Fig. 1.27.</b> Formule structurale ale 2-[1-(piridin-2-il)etiliden]- <i>N</i> -(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)hidrazincarbotioamida (HAcBzSH); <i>N</i> -[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamida (HAcBzNMe)	p.45

<b>Fig. 1.28.</b> Structura cristalină a <i>N</i> -[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamida (HAcBzNMe)	p.46
<b>Fig. 1.29.</b> Fragment structural al tiosemicarbazonei (HAcTT) din poziția <i>N</i> (4). Formula structurală a tiosemicarbazonei HAcTT	p.47
<b>Fig. 1.30.</b> Formule structurale ale tiosemicarbazonelor HAcTSH și HAcTSAc	p.47
<b>Fig. 1.31.</b> Formula structurală a unor medicamente cu fragment <i>N</i> -fenilacetamidă	p.48
<b>Fig. 1.32.</b> Formula structurală a tiosemicarbazonelor	p.49
<b>Fig. 1.33.</b> Formula structurală a tiosemicarbazonelor H <sub>2</sub> PhAcTSC și H <sub>2</sub> CyTSC	p.50
<b>Fig. 1.34.</b> Structurii moleculare ale Cu(II) cu tiosemicarbazone pirazolice	p.50
<b>Fig. 1.35.</b> Structura cristalină a [Fe(HCyTSC) <sub>2</sub> ]Br·2H <sub>2</sub> O; [Fe(HCyTSC) <sub>2</sub> ]Cl·H <sub>2</sub> O și [Fe(HCyTSC) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	p.51
<b>Fig. 2.1.</b> Schema de sinteză a <i>N</i> -{4-[(2-[1-(piridin-2-il)etilidene]hidrazinil)carbonotioil]-amino]fenil}acetamidă (HL <sup>1</sup> )	p.54
<b>Fig. 2.2.</b> Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor HL <sup>2</sup> ; HL <sup>3</sup> ; HL <sup>4</sup>	p.58
<b>Fig. 2.3.</b> Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor HL <sup>5</sup> ; HL <sup>6</sup> ; HL <sup>7</sup>	p.61
<b>Fig. 2.4.</b> Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor HL <sup>8</sup> , HL <sup>9</sup> și HL <sup>10</sup>	p.64
<b>Fig. 3.1.</b> Structura moleculară a <i>N</i> -(4- <i>Izotiocianatofenil</i> )acetamidei (IV)	p.95
<b>Fig. 3.2.</b> Structura moleculară a <i>N</i> -{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidă (V)	p.96
<b>Fig. 3.3.</b> Structura moleculară a <i>N</i> -{4-[(2-[1-(piridin-2-il)etilidene]hidrazinil)-carbonotioil]amino]fenil}acetamidă (HL <sup>1</sup> )	p.96
<b>Fig. 3.4.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L <sup>1</sup> )Cl]·H <sub>2</sub> O (2)	p.97
<b>Fig. 3.5.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L <sup>1</sup> )CH <sub>3</sub> COO] (3)	p.97
<b>Fig. 3.6.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L <sup>1</sup> )(H <sub>2</sub> O) <i>O</i> -DMF]NO <sub>3</sub> (4)	p.98
<b>Fig. 3.7.</b> Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL <sup>2</sup>	p.98
<b>Fig. 3.8.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L <sup>2</sup> )Br] (6)	p.99
<b>Fig. 3.9.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [{Cu(HL <sup>3</sup> )Br}Br] (16)	p.99
<b>Fig. 3.10.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L <sup>3</sup> )Cl] (17)	p.100
<b>Fig. 3.11.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L <sup>4</sup> )Br] (21)	p.100
<b>Fig. 3.12.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L <sup>4</sup> )Cl] (22)	p.101
<b>Fig. 3.13.</b> Structura moleculară a unui din compușii complecși moleculari binucleari cristalografic independenți (B) [{Cu(L <sup>4</sup> )NO <sub>3</sub> } <sub>2</sub> ] (24) Cu...S 2.741 și 2.851 Å	p.102
<b>Fig. 3.14.</b> Mecanismul ipotetic de formare a compușilor coordinativi	p.103
<b>Fig. 3.15.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(HL <sup>5</sup> )Br <sub>2</sub> ] (26)	p.104
<b>Fig. 3.16.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(HL <sup>6</sup> )Cl <sub>2</sub> ] (32)	p.104
<b>Fig. 3.17.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L <sup>6</sup> )NO <sub>3</sub> ] (34)	p.105
<b>Fig. 3.18.</b> Structura moleculară a unui din cei doi compușii coordinativi moleculari [(Cu(HL <sup>7</sup> )Br <sub>2</sub> )] (36 A)	p.105
<b>Fig. 3.19.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [(Cu(L <sup>7</sup> )Br)] (36)	p.106
<b>Fig. 3.20.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [(Cu(L <sup>7</sup> )Cl)] (37)	p.106
<b>Fig. 3.21.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [(Cu(HL <sup>7</sup> )Cl <sub>2</sub> )] (37 A)	p.107
<b>Fig. 3.22.</b> Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL <sup>8</sup>	p.108
<b>Fig. 3.23.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [{Cu(L <sup>8</sup> )Cl} <sub>2</sub> ] (42)	p.108
<b>Fig. 3.24.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [{Cu(L <sup>8</sup> )CH <sub>3</sub> COO} <sub>2</sub> ] (43)	p.109
<b>Fig. 3.25.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [{Cu(L <sup>8</sup> )NO <sub>3</sub> } <sub>2</sub> ] (44)	p.109
<b>Fig. 3.26.</b> Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL <sup>9</sup>	p.110
<b>Fig. 3.27.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [{Cu(L <sup>9</sup> )Cl} <sub>2</sub> ] (47)	p.110
<b>Fig. 3.28.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [(Cu(L <sup>9</sup> )CH <sub>3</sub> COO)] (48)	p.111
<b>Fig. 3.29.</b> Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL <sup>10</sup>	p.111
<b>Fig. 3.30.</b> Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L <sup>10</sup> )Cl] (52)	p.112
<b>Fig. 3.31.</b> Determinarea toxicității ( <i>Paramecium caudatum</i> ) la 24 h	p.120
<b>Fig. 3.32.</b> Determinarea toxicității ( <i>Paramecium caudatum</i> ) la 48 h	p.120

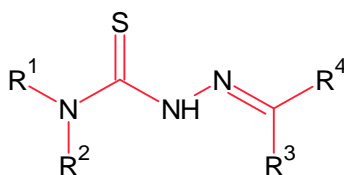
## LISTA ABREVIATURILOR

**h**-ore  
**s**-slab sau singlet  
**m**-mediu sau multiplu  
**p**-puternic  
**t**-triplet  
**q**-(in english- quartet) cvartet  
**DMSO** – dimetil sulfoxid  
**EtOH** – alcool etilic  
**MeOH**-alcool metilic  
**MeCN**- acetonitril  
**Bpy**-2,2'-bipiridina (Anexa 1)  
**DCM**-diclorometan  
**Ac<sub>2</sub>O**-anhidrida acetică (Anexa 1)  
**AcOH gl.**,-acid acetic glacial  
**DMF** – N,N-dimetilformamidă  
**TCT**-2,4,6-tricloro-1,3,5-triazin (Anexa 1)  
**CMI**-concentrația minimă de inhibiție  
**CMB**-concentrația minimă bactericidă  
**ROS**-(in english) reactive oxygen species  
**RNR**- ribonucleotid reductaza  
**5-HP**- tiosemicarbazona 5-hidroxi-2-formilpiridinei (Anexa 1)  
**3-AP** (Triapină)- tiosemicarbazona 3-amino-formilpiridinei (Anexa 1)  
**DTMT**-disulfură de tetrametiluram (Anexa 1)  
**CCDC**- Cambridge Crystallographic Data Centre  
**δ**-deplasare chimică sau vibrație de deformare  
**RMN**-rezonanță magnetică nucleară  
**FT-IR**- Fourier-transform infrared spectroscopy  
**MMP**-(in english) mitochondrial membrane potential  
**v**, (**cm<sup>-1</sup>**)-număr de undă  
**ppm**-părți per milion  
**C. albicans**- *Candida albicans* ATCC 10231(fungă)  
**S.aureus**-*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (Gr.+)  
**B. cereus**- *Bacillus cereus* ATCC 11778 (Gr.+)  
**E. coli**- *Escherichia coli* ATCC 25922 (Gr.-)  
**A. baumannii**- *Acinetobacter baumannii* ATCC 11778 (Gr.-)  
**ABTS**- acidul 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sulfonic) (Anexa 1)  
**MTB**- (sau bacilul Koch) este bacteria care cauzează cele mai multe cazuri de tuberculoză, din engleză *Mycobacterium tuberculosis*  
**MDCK**-celule epiteliale renale de câine (normale)  
**HeLa**-celule de cancer cervical  
**BxPc-3**-celule de cancer pancreatic  
**Hep2**- cancer hepatic (celule de cancer la ficat)  
**RD**- cancer muscular  
**IC<sub>50</sub>**- concentrația semimaximală de inhibiție  
**SD**-devierea standard  
**IS**-indice de selectivitate  
**LC<sub>50</sub>**-concentrația probei investigate care provoacă moartea a 50 % (jumătate) din grupul de studiu.



## INTRODUCERE

**Actualitatea și importanța temei abordate.** Chimia compușilor coordinativi se dezvoltă vertiginos pe măsura modernizării metodelor de investigație și creșterea necesităților zilnice de produse/materiale inovative noi. Majoritatea compușilor coordinativi manifestă stabilitate fizico-chimică înaltă și sunt greu solubili în apă. Introducerea grupelor ușor ionizabile în structura liganzilor care formează compuși coordinativi favorizează solubilizarea lor în solvenți polari protici cum ar fi: apă, alcooli, etc, precum și solvenți polari aprotici: CH<sub>3</sub>CN, DMF, DMSO, etc. Tendința modernă de a sintetiza compuși coordinativi cu proprietăți biologice a apărut prin anii 1913 când i s-a acordat Premiul Nobel pentru Chimie savantului Alfred Werner (1866-1919). Chimia compușilor coordinativi se dezvoltă în liniaritate continuă pe măsura descoperirilor axate pe un compus numit *cis*-platina, care în anul 1845 a fost sintetizat pentru prima dată, cu ulterioara confirmare structurală. Alfred Werner a descris că compusul manifestă structura planară și manifestă prezența izomerului *trans*, care fiind preventiv descrisă de către Reiset în anul 1844. Deci toate datele sunt o temelie a bazelor teoretice. Aplicarea practică a compusului sa dovedit a fi în anul 1965 când sa determinat pentru prima dată activitatea biologică a *cis*-platinei și anume de inhibare a multiplicării microorganismelor *Escherichia coli* [1]–[5]. *Cis*-platina este unul dintre cei mai puternici agenți chimioterapeutici utilizați în medicina umană și veterinară. Utilizarea sa în medicina veterinară a început în urmă cu mai bine de două decenii și a fost determinată de succesul *cis*-platinei în tratarea malignităților umane. Din nefericire, administrarea de *cis*-platină a fost asociată cu numeroase efecte secundare, inclusiv nefrotoxicitate, greață și vărsături severe, mielosupresie, ototoxicitate și neurotoxicitate. Dintre acestea, toxicitatea cea mai semnificativă și cea mai frecventă din punct de vedere clinic este nefrotoxicitatea. În ciuda nefrotoxicității, mulți oncologi veterinari sunt de părere că *cis*-platina este mai puternică decât ceilalți omologi ai săi, în ceea ce privește activitatea sa antineoplazică; cu toate acestea, nu există o bază științifică actuală pentru această opinie în oncologia veterinară [6]. Multe argumente contra *cis*-platinei au fost raportate în literatura de specialitate și ca urmare a cercetărilor în domeniu savanți au descoperit o clasă nouă de substanțe organice care manifestă efecte promițătoare de inhibare a multiplicării celulelor canceroase. Clasa de compuși numită: tiosemicarbazone [7], având formula generală:



Unde R<sup>1-4</sup>=pot fi diferiți radicali(substiuenți) organici

Tiosemicarbazonele manifestă un set larg de activități biologice precum: antituberculoase [8]–[11], anticancer [12]–[21],[22], antivirale [23], antimalarice [24]–[26], antifungice [27], [28], anticonvulsante [29]. Interesul față de această familie de compuși a crescut semnificativ de-a lungul anilor de la primul raport din 1940 până la miile de lucrări care au fost publicate până în 2022. Un rol deosebit al proprietăților biologice pe care tiosemicarbazonele îl manifestă este inhibarea sintezei ribonucleotid reductazei (RR) [30].

Primul medicament aprobat pentru testări clinice din această clasă de compuși (introdus la sfârșitul anilor 1940) a fost tiosemicarbazona *p*-acetamidobenzaldehidei (*Tioacetazona*, care este la fel este utilizată și pentru tratamentul tuberculozei multirezistente [11]. Care cu părere de rău dar manifestă toxicitate înaltă și se evită utilizarea Tioacetazonei precum și activitate slabă față de *Mycobacterium tuberculosis* dar poate fi util numai în prevenirea rezistenței la medicamente mai puternice: izoniazida și rifampicina [31]. Tiosemicarbazona derivată de la 6-aminopiridin-2-carbaldehidă cu denumirea comercială de Triapină, a intrat în mai mult de 30 de studii clinice de fază I și II. Triapina<sup>®</sup> a demonstrat un potențial anticancerigen excelent, precum și capacitatea de a spori efectele anticanceroase ale altor medicamente de acelaș tip, precum *cis*-Platina, Gemcitabina, Doxorubicina, Irinotecanul, precum și efectele radioterapiei [2].

Tiosemicarbazona *N*-metilizatinei (Metisazona), investigată (comercializată în anii 1960) în calitate de agent antiviral, prin inhibarea ARN mesager și sinteza proteică mai ales cu virusurile variolei și adenovirusurile. Soluția de "Izatizon" care conține un ameste de Metisazonă, DMSO și polietilenglicol este un medicament antiviral, antitumoral, antimicrobian și imunocorectiv cu un spectru larg de acțiune. Metisazona a fost dezvoltată împotriva variolei, care cu toate acestea, nu se administrează datorită apariției vaccinului împotriva variolei.

Cu toate că tiosemicarbazonele manifestă activități biologice promițătoare și sunt în testări clinice sunt preponderent urmărite de altă clasă de compuși potențiali mai de perspectivă: "molecule țintă": *compușii coordinativi* cei care activează proprietățile biologice ale liganzilor și împreună formează sinergismul acțiunii, care este foarte complex din punct de vedere structural precum și problematic de studiat. Modificarea substituentului în poziția *N*(4) cu potențial lipofil duce la creșterea activităților biologice [28], [32].

Un aport semnificativ în cercetarea compușilor coordinativi cu tiosemicarbazone care manifestă proprietăți anticancer sunt lucrările prof. A. Gulea, [15], [17], [33]–[37] prin determinarea substituenților în inelul piridin-2-il (analogic Triapinei) pentru identificare potențialului antitumoral de zeci sau chiar sute de ori mai activ decât Doxorubicina [38].

Indetificarea fragmentelor semnificative din punct de vedere biologic este axată și pe posibilitatea apropieri acestora către produse naturale așa precum a fost cercetată influența fragmentului alilic în poziția *N*(4) a tiosemicabazonelor derivate de la 2-formilpiridină [39].

Astfel fiind determinată activitatea cea mai pronunțată anticancer a derivaților 2-formilpiridinei-în poziția *N*(4) păstrând fragmentul alilic [25], [38]–[40] iar în poziția *N*(1) fiind alternanța de la atomul de azot în poziția 2-4:

- a) *N*-(prop-2-enă-1-il)-2-[(**piridin-2-il**)metiliden]hdrazin-1-carbotioamidă ( $IC_{50}=0.01-10 \mu M$ ).
- b) *N*-(prop-2-enă-1-il)-2-[(**piridin-3-il**)metiliden]hdrazin-1-carbotioamidă ( $IC_{50} \Rightarrow 100 \mu M$ ).
- c) *N*-(prop-2-enă-1-il)-2-[(**piridin-4-il**)metiliden]hdrazin-1-carbotioamidă ( $IC_{50} \Rightarrow 100 \mu M$ ).

Studierea mecanismului de interacțiune cu celulele tumorale dintre Doxorubicină și Dp44mT/DpC a fost studiat de către prof. Des R Richardson indică eficacitatea doxorubicinei (DOX), asupra celulelor care exprimă P-glicoproteina P(Pgp) rezistentă la medicamente. Atât Dp44mT și DpC omoară tumorile care exprimă Pgp, în timp ce DOX ucide în mod eficient celulele canceroase care nu exprimă Pgp. Astfel, combinația acestor agenți trebuie considerată ca o terapie raționalizată eficientă pentru tratarea eficientă a tumorilor avansate și rezistente, care sunt adesea eterogene în ceea ce privește expresia Pgp [41].

Introducerea substituenților electorodonor la azotul *N*(4) din fragmentul tiosemicarbazidic care ar corespunde regulei *Lipinski* sau regulei *Veeber* favorizează selecția spre un potențial biologic sporit [24], [42]. Jinxu Qi și colegi săi au publicat un articol în anul 2020 în care se menționează corelația dintre activitatea biologică a ligandului și a compușilor coordinați pe baza liganzilor cercetați: dacă un tiosemicarbonă manifestă activitate citotoxică înaltă atunci compusul coordinațiv la fel va manifesta activitate citostatică înaltă [43].

Înbunătățirea solubilității tiosemicabazonelor (în comparație cu Triapina care este foarte puțin solubilă în apă, precum și foarte toxică) în apă fiind un obiectiv de cercetare pentru unii din cercetători moderni, care consideră că ar putea fi administrate mai ușor în formă de soluție injectabilă la tratarea *in vivo* a cancerului, dar acest lucru s-a dovedit a fi nu prea benefic deoarece duce la scăderea drastică a citotoxicității acestora în cele mai dese cazuri [44].

**Scopul tezei:** sinteza și caracterizarea fizico-chimică a unor compuși coordinați în baza ionilor Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) cu diferite *N*(4)-*ciclohexil* (*fenilacetamidă*; *terț-butil*) tiosemicabazone derivate de la 2-formilpiridină; screening-ul activităților antimicrobiene, antifungice, anticancer și antioxidative ale compușilor coordinați sintetizați; analiza relației structură-activitate.

#### **Obiectivele cercetării:**

-Sinteza *N*(4)-*ciclohexil* (*fenilacetamidă*; *terț-butil*) tiosemicabazonelor derivate de la 2-formilpiridină;

- Sinteza compușilor coordinativi ai Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(III), Zn(II), Mn(II) cu tiosemicarbazone *N*(4)-substituite;
- Caracterizarea fizico-chimică a compușilor organici și coordinativi obținuți prin intermediul metodelor moderne de cercetare: conductometria în soluție; analiza elementală; spectroscopia <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N-RMN; REP; FT-IR; spectrofotometria UV-vis; spectroscopia de masă; difracția cu raze X.
- Cercetarea proprietăților antimicrobiene, antifungice și antioxidative.
- Analiza corelației structură - activitate și propunerea celor mai activi compuși spre studiul avansat al proprietăților anticancer.

**Ipoteza de cercetare** presupune faptul că tiosemicarbazonele, ce conțin substituenți donori de electroni în poziția *N*(4) a fragmentului tiosemicarbazidic cu proprietăți lipofile, pot mări probabilitatea penetrării ”moleculilor țintă” prin intermediul membranelor celulare ale diferitor bacterii și fungi precum și a celulelor tumorale. Asigurarea transportării tiosemicarbazonei prin intermediul compușilor coordinativi la nucleul celular va fi realizată prin disocierea hidrolitică a combinațiilor coordinative în ioni de metal și ligand liber, participând activ în chelatarea fierului care este elementul cheie în sinteza ADN-ului celulelor tumorale.

#### **Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor alese**

Metodologia de cercetare presupune sinteza compușilor coordinativi prin metode cunoscute optimizate. Investigarea compușilor obținuți prin intermediul metodelor spectrale moderne de cercetare <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-(Dept 135), RMN a fost efectuată la Institutul de Chimie. Înregistrarea spectrelor FT-IR a fost efectuată în cadrul laboratorului de cercetării științifice ”Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” a Universității de Stat din Moldova. Difracția razelor X pe pulbere a fost efectuată în cadrul Centrului Regional Interdisciplinar Științifico-Educațional pentru Studiul Materialelor Avansate (CaRISMA) a Universității de Stat din Moldova. Analiza UVDR a fost efectuată în cadrul Departamentului Chimia Materialelor, Facultatea de Chimie, Universitatea Alexandru Ioan Cuza, Iași, România. Analiza cu raze X pe monocristal a fost efectuată în cadrul Institutului de Fizică Aplicată, Chișinău, Republica Moldova și Institutului de Chimie Macromoleculară ”Petru Poni”, Iași, România. Pentru o serie de compuși studiați a fost efectuată rezonanța electronică paramagnetică (REP) în cadrul Laboratorului de Chimie Coordinativă al Centrului Național de Cercetări Științifice, Toulouse, Franța. Spectrele de masă cu electrospray (ESI-MS) au fost colectate folosind un instrument Q-TOF furnizat de WATERS, Chatenay-Malabry, Franța. Pentru compușii studiați a fost efectuată analiza elementală cu ajutorul analizatorului ”PERKIN ELMER 2400” în laboratorul BioCIS la Chatenay-Malabry, Franța. Activitatea antimicrobiană și antifungică a fost efectuată în Laboratorul de Microbiologie

al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică. Proprietățile anticancer, antioxidative și studiul *Eco-toxicității* a fost efectuat în cadrul Laboratorului de Sistematică și Filogenie Moleculară, Centrul de Cercetare a Invaziilor Biologice al Institutului de Zoologie și în Laboratorul de Biochimie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

**Problema științifică** care a fost soluționată constă în determinarea condițiilor optime de sinteză a tiosemicarbazonelor *N(4)*-substituite în baza derivaților 2-formilpiridinei și a compușilor coordinativi cu unii ioni ai metalelor *3d*; stabilirea corelației dintre structura compușilor coordinativi și activitatea biologică. Pentru prima dată a fost determinată *Eco-toxicitatea* unei serii de tiosemicarbazone *N(4)* substituite și a complexelor acestora.

**Valoarea aplicativă** constă în sinteza compușilor coordinativi ai unor metale *3d* cu tiosemicarbazone *N(4)*-substituite în baza derivaților 2-formilpiridinei care manifestă un potențial antimicrobian la concentrații de ordinul nanogramelor pe mililitru.

Rezultatele prezentate în lucrare au constituit obiectul a **30** publicații științifice, inclusiv **7** articole științifice (**1** articol într-o revistă internațională și **6** articole în reviste naționale) și **23** rezumate la diferite conferințe naționale și internaționale; **2** brevete de invenție și o cerere de brevet de invenție. Publicații fără coautori – **1**.

Lucrarea a fost efectuată în cadrul *proiectului instituțional* ”Strategii de elaborare a inhibitorilor moleculari antitumorali de o nouă generație. Sinteza, proprietăți și mecanisme de acțiune” 15.817.02.24F (2015-2019) și a *proiectului internațional* "Synthèse et caractérisation de nouveaux composés de coordination des métaux de transition pour des applications en biologie" finanțat de AUF 2020.

### **Sumarul capitolelor tezei**

Lucrarea constă din introducere, 3 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie cu 181 de titluri. Materialul tezei este expus pe 123 pagini de text de bază și conține 70 figuri, 33 tabele și 10 anexe.

În **Introducere** este descrisă actualitatea temei studiate, scopul, obiectivele cercetării, ipoteza de cercetare, fiind argumentată metodologia de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese.

În **Capitolul 1** sunt prezentate abordările teoretice și practice generale din domeniul de specialitate. Precum metode de sinteză a liganzilor organici prin diferite căi cu destinația finală fiind obținerea *tiosemicarbazonelor*. La fel este raportat în acest capitol și sinteza unor compuși coordinativi ale metalelor *3d* cu tiosemicarbazone *N(4)* substituite cu derivați ai 2-formilpiridinei. Activitatea biologică corelată cu structura compușilor coordinativi este legătura dintre planificare și potențiale aplicații ale unor compuși care se evidențiază printre milioanele de sinteze efectuate pe întreg mapamondul.

În **Capitolul 2** sunt descrise metodicile de sinteză a tiosemicarbazonei HL<sup>1-10</sup> care sunt utilizate în calitate de compuși de chelatare ai unor metale 3d în sinteza compușilor coordinativi. Sunt descrise și metodele de analiză și cercetare a compușilor sintetizați precum-analiza fizico-chimică, cercetarea biologică a unor compuși sintetizați.

În **Capitolul 3** sunt descrise rezultatele analizelor efectuate a compușilor coordinativi în baza unor metale 3d cu liganzi HL<sup>1-10</sup>, dar și nu în ultimul rând structurile cristaline ale unor intermediari care certifică mecanismul sintezei și dovedește etapele de sinteză a compușilor finali. Sunt raportate unele date fizice măsurate în cadrul monocristalelor supuse difracției razelor X pe monocristal. În total sunt descrise și caracterizate **5** structuri cristaline ale tiosemicarbazonei HL<sup>1-4; 8-10</sup>, sunt descrise **21** structuri cristaline ale compușilor coordinativi ai Cu(II). Sunt descrise rezultatele analizelor biologice elucidate în formă de tabele, care favorizează o interpretare mai comodă a datelor experimentale obținute. Sunt descrise rezultatele screeningului *in vitro* în urma determinării proprietăților antimicrobiene și antifungice raportate la substanțele utilizate în medicină pentru comparație. Rezultatele screeningului *in vitro* la determinarea potențialului antioxidant și anticancer. Studiul toxicității pe *Paramecium caudatum* - organism unicelular din grupul alveolatelor. Rezultatele de laborator al cercetării *eco-toxicității in vivo* pe *Daphnia magna* - o specie de crustacee din familia Daphnid.

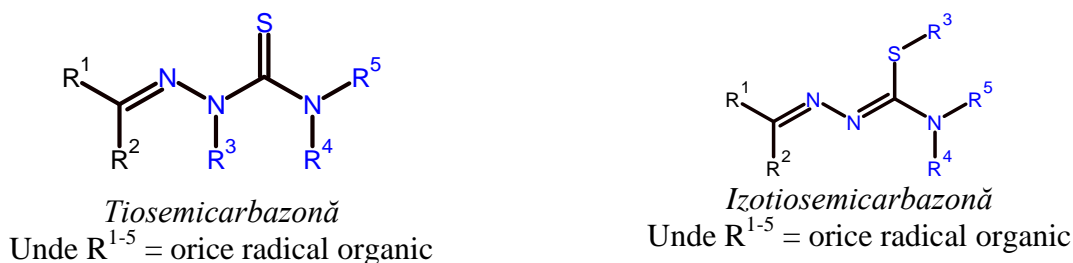
La finele fiecărui capitol se regăsesc concluziile care redau aspectul generalizat al informației elucidate, precum și cele mai importante rezultate expuse.

# 1. COMBINAȚII COORDINATIVE ALE UNOR METALE 3d CU TIOSEMICARBAZONE N(4)-SUBSTITUITE ALE DERIVAȚILOR 2-FORMILPIRIDINEI

În **Capitolul 1** sunt prezentate abordările teoretice și practice generale din domeniul de specialitate vizat. Aici sunt prezentate investigarea metodelor optime de sinteză a tiosemicarbazonei prin intermediul reacțiilor de substituție sau adicție nucleofilă și de condensare. La fel, sunt descrise diferite căi de sinteză a compușilor coordinativi în baza ionilor metalelor 3d cu tiosemicarbazone N(4) substituie ale derivaților 2-formilpiridinei. Este analizată corelația structurii compușilor coordinativi cu activitatea biologică a acestora.

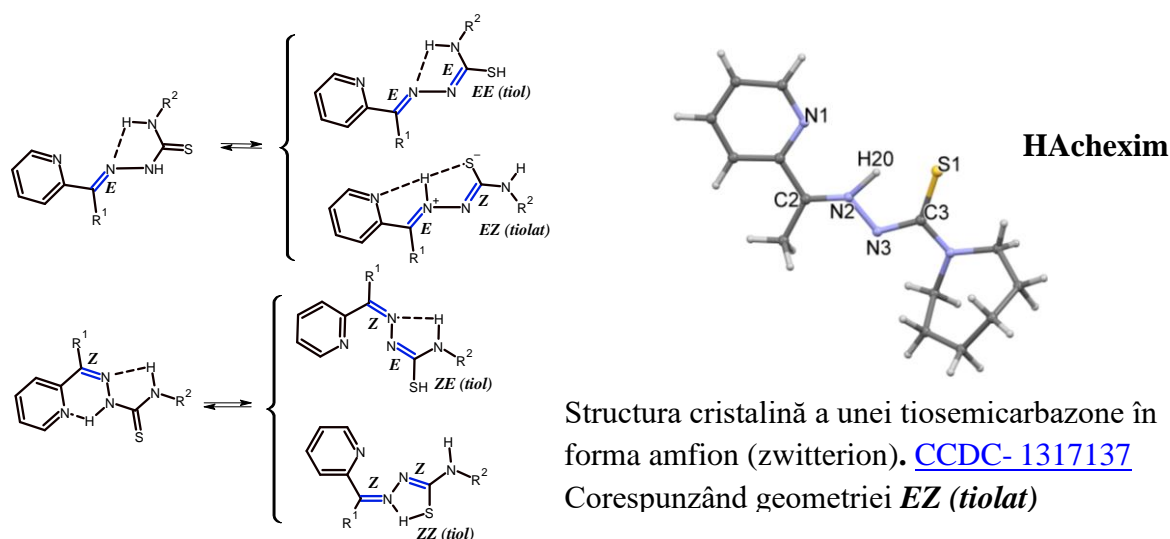
## 1.1 Sinteza și structura generală a tiosemicarbazonei

Tiosemicarbazonele reprezintă clasa de compuși organici care conțin în structura sa atomi de C, N și S. Majoritatea cazurilor descrise în literatura de specialitate se vorbește despre tiosemicarbazone N-substituie, adică în loc de hidrogen se atașează un radical sau substituent organic. Sunt cunoscute și o subclasă de compuși organici derivate de la tiosemicarbazone în urma alchilării atomului de sulf, numinduse *izotiosemicarbazone* unde atomul de sulf fiind trecut din gruparea tionică la gruparea tiolică. Formula generală a unei tiosemicarbazone prezentată în (Figura 1.1):



**Fig. 1.1. Formula generală de structură a tiosemicarbazonei și izotiosemicarbazonei** [45]

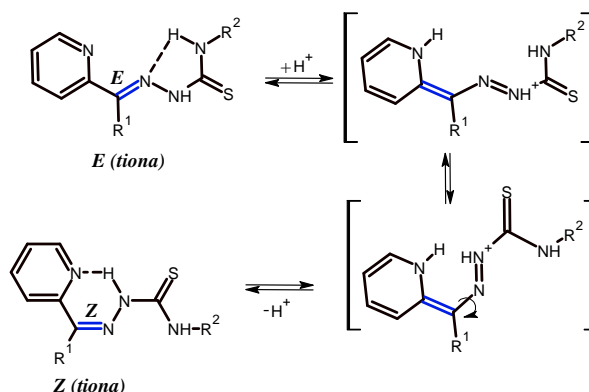
Un interes mai deosebit îl dețin tiosemicarbazonele heterociclice și anume pe baza derivaților piridinici. Datorită spectrului larg de proprietăți biologice înregistrat precum și abilitatea de a putea fi folosit în calitate de chelatori ai ionilor metalici [1], [46]. Din punct de vedere structural tiosemicarbazonele prezintă câteva centre de izomerizare (precum și tautomerizare) ceea ce le permite să migreze de la o formă la alta în dependență de pH și de solventul în care sunt solubilizate.



**Fig. 1.2. Schema generală de izomerizare[47] și tautomerizare a tiosemicarbazonelor [1], [2], unde  $R^1$  și  $R^2$ -orice substituent organic**

Lungimea legături C3-S1 din gruparea tiolică, este de 1.704 Å ce corespunde legături simple, lungimea legăturii C3-N3(hidrazinic) este de 1.361 Å corepunde legăturii duble. Astfel se stabilizează forma amfion al tiosemicarbazonei **HAchexim**.

Pe baza ionilor de metal în calitate de matrice tiosemicarbazonele pot suferi o transformare geometrică din forma izomerică *E* în forma sa izomerică *Z*. Asta și este explicația de unde apar în compușii coordinativi formele izomere ale liganzilor opuse celor inițiale, fiind stabilizate prin energii minime de formațiune. Prezența tiosemicarbazonelor într-un solvent protic permite mai ușor izomerizarea (Figura 1.3).



**Fig. 1.3. Schema de izomerizare a tiosemicarbazonelor din configurația *trans (E)* în configurația *cis (Z)*[1], [48]. Unde  $R^1$  și  $R^2$ -orice substituent organic.**

Izomerizarea tiosemicarbazonelor are loc de obicei la un pH~ de 6.5. Confirmarea unor astfel de izomerizări poate fi observată în spectrele  $^1\text{H-RMN}$  la derivați 2-formilpiridinei, astfel atomul de H-adiacent grupării azinice în configurația *Z* suportă o deplasare chimică la 8.80 ppm și atomul H-din configurația *E* se găsește la deplasarea chimică de 8.60 ppm, ceea ce face ușor determinarea formelor izomere [48] cu ajutorul rezonanței magnetice nucleare  $^1\text{H-RMN}$ .



### *Metode de sinteză a tiosemicarbazonelor*

Există 4 metode cunoscute de sinteză a tiosemicarbazonelor cu randamente bune, cu reactivi și condiții de sinteză accesibile. Alte metode posibile de sinteză integrează reactivi costisitori și condiții speciale de sinteză, ce face impracticarea acestora precum și majorarea sinecostului per produs final. Așa deci cele 4 metode au la bază următoarele etape: a) adiție-eliminare b) adiție c) adiție-substituție (Figura 1.4).

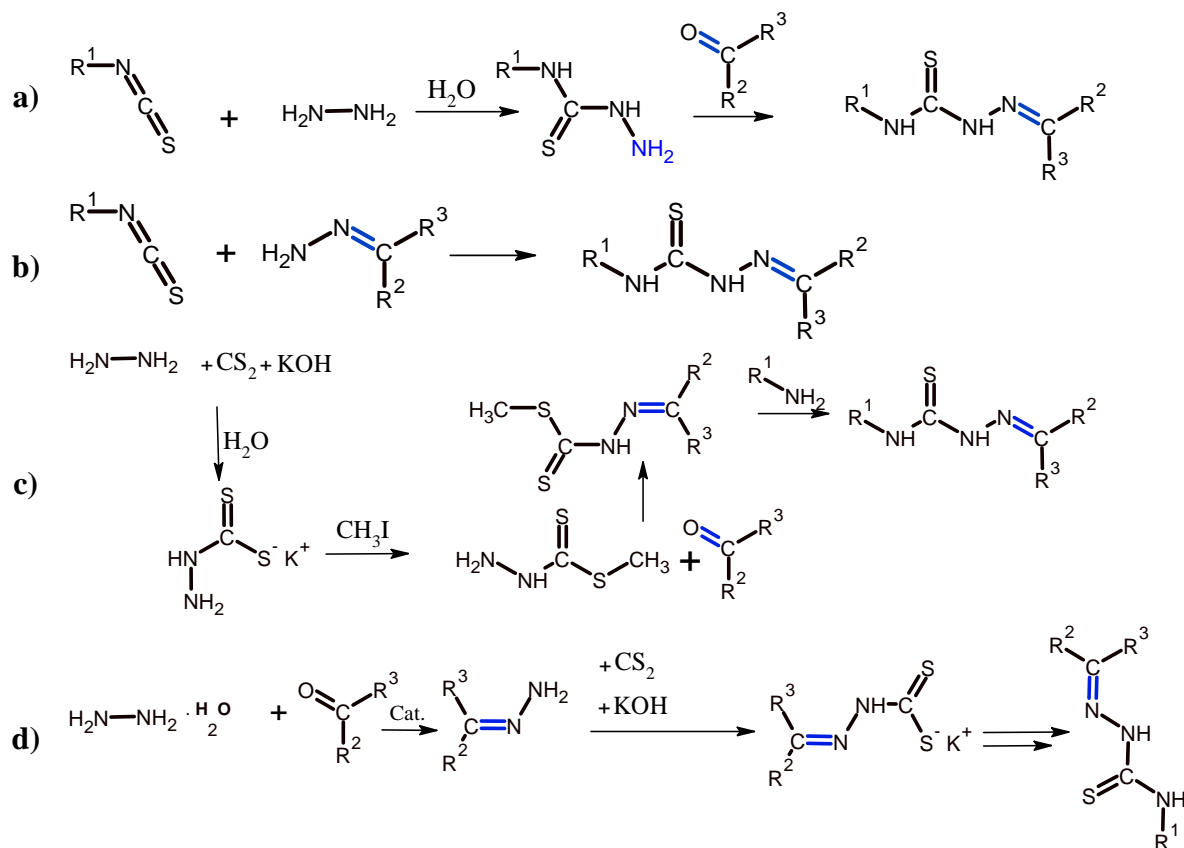
În cazul metodei (a) poate fi efectuată condensarea prin reacția clasică dintre tiosemicarbazida corespunzătoare și compusul carbonilic catalizată de un acid organic sau mineral [49]–[51] (refluxare cu eliminarea unei molecule de apă) sau prin aplicarea unor surse suplimentare de cataliză cum ar fi: activarea prin iradiere cu microunde (300 W), în solvent sau lipsa acestuia [52], [53].

Metoda (b) are la bază adiția nucleofilă a hidrazonei la gruparea R-NCS (izotiocianat), de obicei este o reacție exotermică. Sinteza izotiocianaților are loc la interacțiunea aminei inițiale cu tiofosgen în prezență de hidroxid de sodiu în diclorometan fiind o reacție bifazică [54]. Randamentul sintezei se consideră de multe ori a fi cantitativ deoarece produșii secundari practic nu se întâlnesc.

Metoda (c) este mai rar întâlnită în literatura de specialitate deoarece impune condiții mai sensibile de sinteză și o atenție sporită la etapa de obținere a S-alchil ditiocarbamaților care sunt mai puțin stabili precum și se descompun ușor la temperaturi mai ridicate de 20-50 °C. Randamentul sintezei la această etapă este mai scăzut în limitele 20-60 %.

Metoda (d) este cel mai puțin aplicată deoarece nu mereu compușii carbonili sunt lipsiți de grupe funcționale active care fiind un motiv în plus de a evita astfel de metodă de sinteză. Astfel probabilitatea de obținere a produsului secundar numit azină (condensarea pe ambele grupe ale hidrazinei) este mărită.

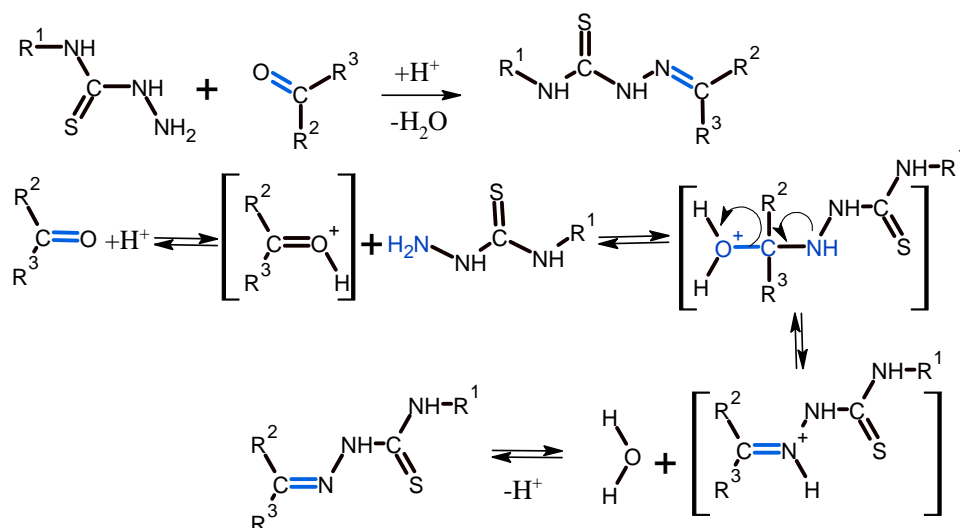
Cercetători de obicei folosesc metodele (a) și (b) fiindcă sunt mai rapide și mai puțin toxice.



**Fig.1.4. Scheme de sinteză a tiosemicarbazonelor N(4) substituie: (a)-adăuție-eliminare, (b)-adăuție, (c)adăuție-substituție [40] unde R<sup>1-3</sup>-radicali organici**

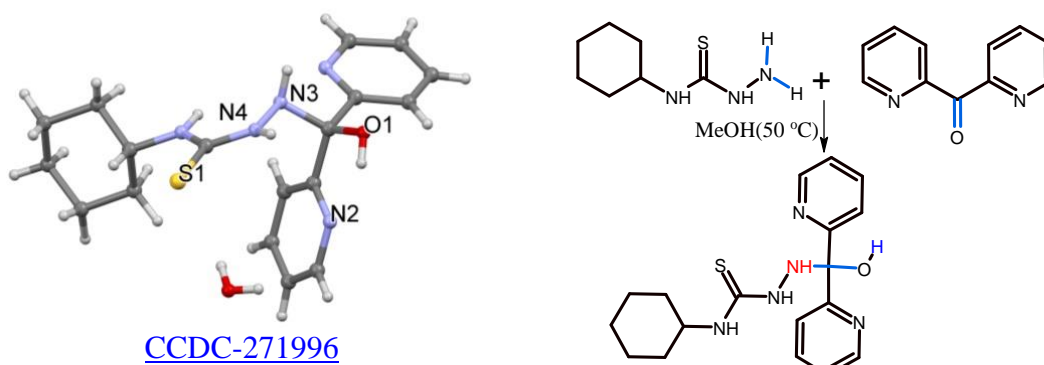
#### *Mecanismul de obținere a tiosemicarbazonelor*

Mecanismul de obținere a tiosemicarbazonelor este bazat pe activitatea grupei carbonil, cu cât gruparea carbonil este mai activă (conține substituenți în poziția  $\alpha$  electronodonori) cu atât reacția de condensare decurge mai ușor. Cu cât gruparea carbonil este dezactivată (conține substituenți electronoacceptori) cu atât echilibrul este deplasat în partea reactanților inițiali. Un mecanism plauzibil poate fi redat (Figura 1.5) prin următoarele componente: a) etapa de activare a carbonilului, de obicei în mediul acid, b) etapa de adăuție și faza finală c) eliminarea unei molecule de apă în urma reacției de condensare [55].



**Fig. 1.5. Mecanismul plauzibil de sinteză a unei tiosemicarbazone**

În etapa inițială de adădire intermediarul poate fi izolat și caracterizat. Un caz neordinar fiind raportat de către grupul de autori condus de Prathapachandra Kurup [56] în anul 2011, cu evidențierea unui produs intermediar care după mecanismul reacției de adădire nucleofilă fiind izolat un intermediar (Figura 1.6) *hemiaminal N-substituit* [57] sau mai este numit simplu *hemiaminal*  $(R^3HN)-C(OH)(R^2, R^1)$  [58]. Lungimea legăturilor în compusul organic numit hemiaminal N-substituit constituie: C-O este de 1.410 Å, gruparea azo NH-NH, 1.410 Å, C=S, 1.700 Å.

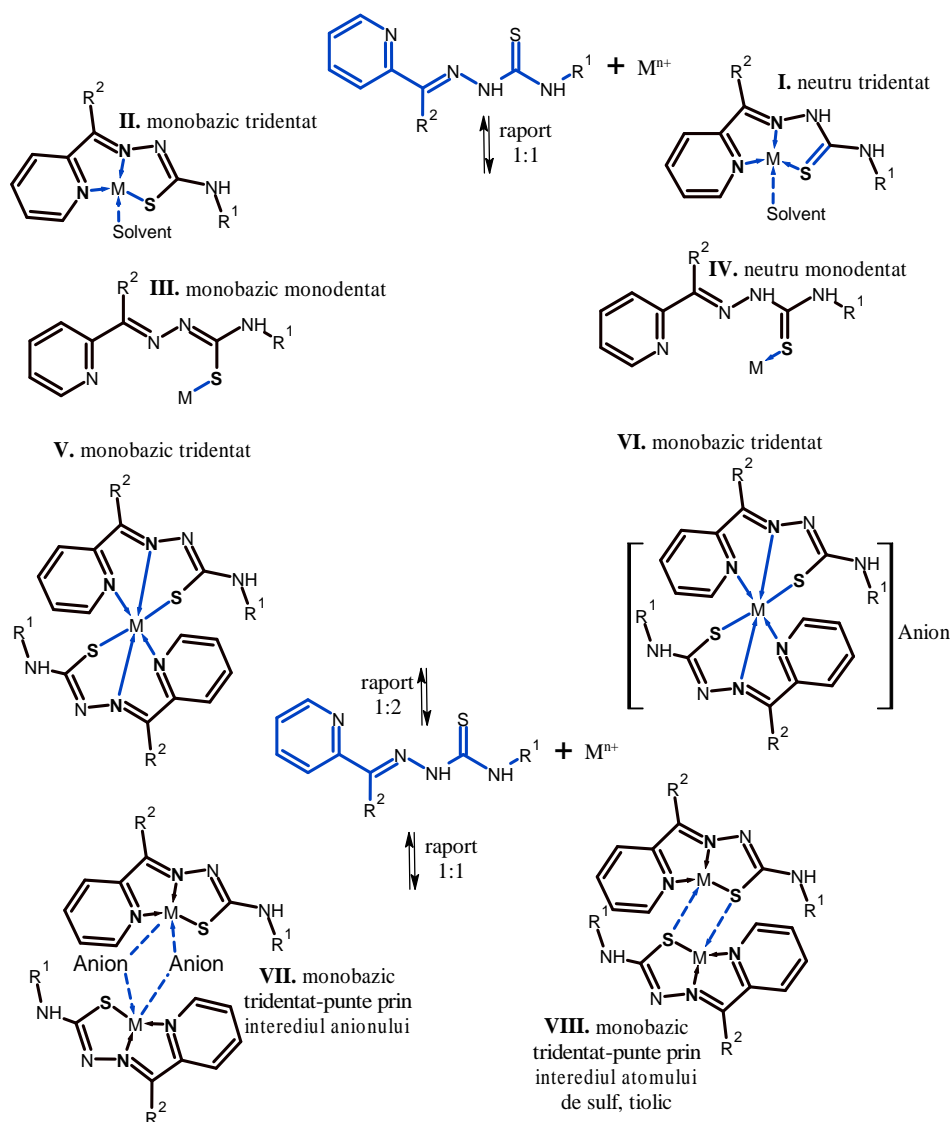


**Fig. 1.6. Structura cristalină a unui *hemiaminal N-substituit***

Confirmarea structurală a fost completată și de alte analize cum ar fi: spectrele  $^1H-^1H$  COSY-RMN și  $^1H-^{13}C$  HMQC-RMN, IR, etc. Confirmarea unor deplasări chimice neordinare ale H-N(hidrazinic) la 13-15 ppm [59], care fiind corelate bine prin atribuirea tripletelor la protoni -NH și validat prin intermediul corelației  $^1H-^{13}C$ . Absența cuplării tripletelor la 7.84 ppm cu vârful  $^{13}C$  în experimentele HMQC au autentificat atribuirea protonilor de tip -NH. Tripletul este în conformitate cu divizarea  $2I+1$  ( $I=1$  pentru  $^{14}N$ ) a vârfului de rezonanță al protonului atașat la nucleul  $^{14}N$ .

## Moduri de coordinare a unor tiosemicarbazone în baza derivaților 2-formilpiridinei

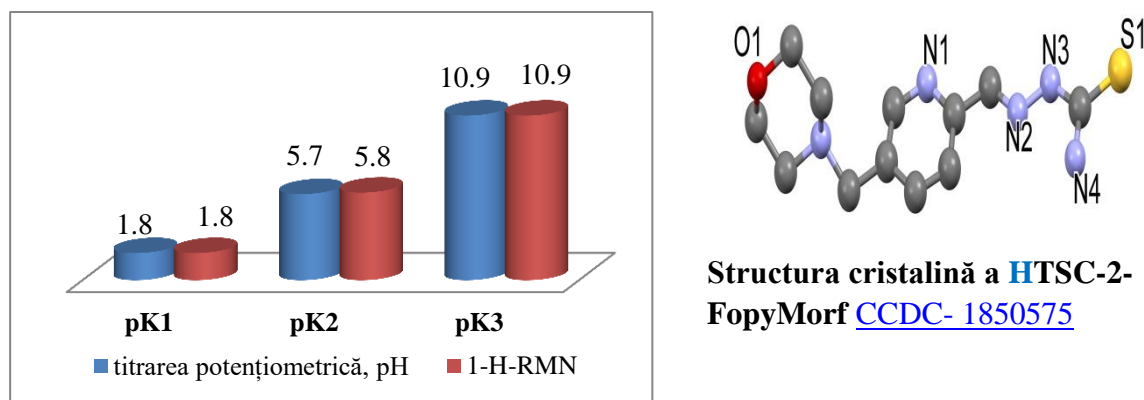
Modurile de coordinare cel mai des întâlnite în literatura de specialitate la chelatarea ionilor de metale 3d sunt reprezentate în (Figura 1.7) cu elucidarea atomilor donori de electroni în formarea legăturilor covalente.



**Fig. 1.7. Reprezentarea celor mai des întâlnite formule de structură a compușilor coordinativi ale metalelor 3d (biometale). Moduri de coordinare a unor tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei. Unde  $R^{1-2}$  = orice substituent/radical organic. Iar  $M^{n+}$  poate fi:  $Zn^{2+}$ ;  $Cu^{2+}$ ;  $Ni^{2+}$ ;  $Co^{2+/3+}$ ;  $Fe^{2+/3+}$ ;  $Mn^{2+}$ .**

În Figura 1.7 modul de coordinare I este realizat prin intermediul atomilor de sulf tionic, atomului de azot azometinic și atomului de azot piridinic. Formându-se două metalocicluri a câte cinci atomi. Modul II de coordinare este deosebit de modul I numai prin faptul de protonări ligandului. Tiosemicarbazona suferă o transformare tautomeră cu eliminarea protonului hidrazinic prin intermediul formei tiolat. Astfel ligandul devine monobazic coordinând la ionul central prin intermediul atomului de sulf tiolic. Pentru modurile ulterioare coordinația la ionul central este practic similară.

Kateryna Ohui și alți [44] au analizat prin intermediul analizei  $^1\text{H-RMN}$  a comportamentului tiosemicabazonei în dependență de pH-ul soluției (pH-0.75-12.50 (10 %,  $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ )). Deplasările chimice sunt foarte bine vizibile și detaliate precum anume migrarea celor patru tipuri de protoni din câmp slab spre câmp mai puternic ecranat. Deplasarea chimică a protonului din gruparea azometinică de la 9.0 ppm la pH-ul=1 la 8.5 ppm la pH-ul=12. Precum și cei trei protoni din inelul piridinic au loc deplasarea lor chimică de la 8.6-8.2 la 8.1-7.6 ppm [44]. Cu ajutorul titrării potențiometrice (pH) și titrării  $^1\text{H-RMN}$  au fost determinate constantele de disociere pentru HTSC-2-FopyMorf din Figura 1.8.



**Fig. 1.8. Constantele de disociere pentru (2E)-2-({5-[(morfolin-4-il)metil]piridin-2-il}metiliden)hidrazin-1-carbotioamida (HTSC-2-FopyMorf) [44]**

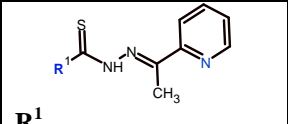
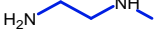
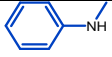
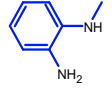
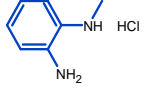
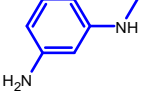
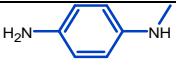
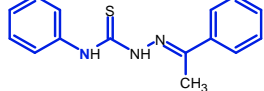
## 1.2 Proprietăți biologice ale unor tiosemicarbazone heterociclice

Sunt cunoscute două enzime care sunt responsabile de sinteza AND-ului, și anume ribonucleotid reductaza (*RNR*) și topoizomeraza II (*topo II*). Din acest motiv și sunt studiate predominant ca ținte în mecanismele de bază. A fost determinat precum că dereglarea activității enzimei (*RNR* și / sau *topoII*) duce indirect la apoptoza celulară .

Interesul față de tiosemicarbazone a crescut o dată cu testarea acestora în calitate de inhibitori al diferitor microorganisme gram-pozitive, gram-negative [60], în calitate de inhibitor al malariei [40], activitatea antipaludică [61], activitate antivirală [23] (împotriva Virusul Herpes Simplex *HSV-1* și *HSV-2*). Elucidarea activității antitumorale ale tiosemicarbazonei pe baza 2-formilpiridinei a fost axat încă din anul 1946 când savantul Behnisch și colegi săi din Germania au testat un șir de compuși heterociclici din clasa tiadiazolilor obținuți pe baza produșilor intermediari și anume –tiosemicarbazone, demonstrând o activitate tuberculostatică înaltă *in vivo* [62].

Daniel L. Klayman și colegi săi au cercetat un șir de tiosemicarbazone *N(4)* substituie cu diferiți substituenți organici. Pentru obținerea tiosemicarbazonei fiind folosită metoda (c) descrisă în schema din (Figura 1.4). În continuare este prezentat rezultatul analizei biologice împotriva *Macrophilarii* [61].

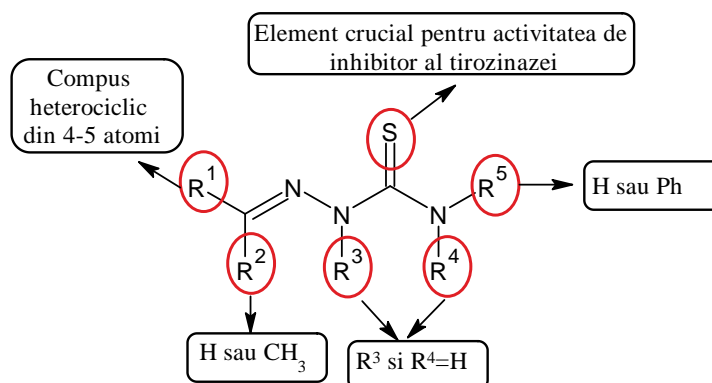
**Tabelul 1.1. Activitatea  $N(4)$ - $R^1$ -tiosemicarbazonelor 2-acetilpiridinei împotriva *Macrofilariei* [61]**

 $R^1$	Concentrația mg/kg/zi (5 zile)	%, de inhibiție	
		<i>B. pahangi</i>	<i>A.viteae</i>
-NH <sub>2</sub>	100	toxic	-
	50	53	42
	100	26	72
	50	-3	-40
	100	97	25
	50	17	44
	100	100	100
	50	100	100
	100	100	100
	50	100	100
	100	17	43
	50	-	-
	100	39	34
	50	5	9
	100	15	9
	50	-	-

*B. pahangi* - *Brugia pahangi*; *A.viteae*- *Acanthocheilonema viteae*; *Microfilaria*-este un stadiu incipient al ciclului de viață al anumitor nematode parazite din familia *Onchocercidae*

Din rezultatele prezentate în Tabelul 1.1 putem observa că cel mai bun procent de inhibiție a nematodelor *B. Pahangi* și *A.viteae* îl prezintă  $N(4)$ fenil și 2-aminofenil- $N(4)$ tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și sarea acestei clorhidrat. Modificarea poziției substituentului electrono-donor (+M) în fragmentul fenil din 2 în poziția 3 sau 4 duce la micșorarea procentului de inhibiție (scade activitatea biologică). Iar schimbarea inelului piridinic cu inelul benzylic duce la scăderea cardinală activității biologice. Astfel se poate deduce concluzia importanței fragmentului piridin-2-il pentru activitatea biologică a tiosemicarbazonelor [61] din perspectiva anticancer, antimicrobian/antimicotic și antioxidant.

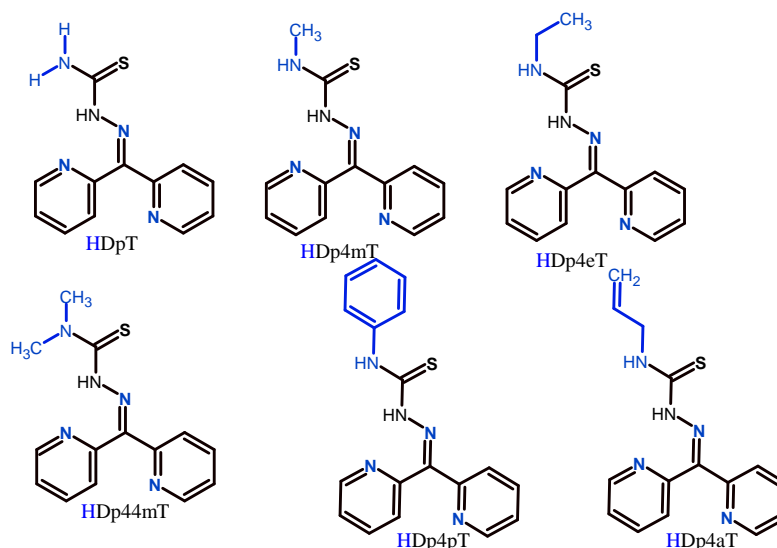
Tirozinaza este ținta cea mai studiată pentru inhibiția melanogenezei. Catalizând etapa de limitare a ratei de sinteză a melaninei, tirozinaza a devenit una dintre cele mai importante ținte pentru dezvoltarea agenților anti-hiperpigmentare. Literatura de specialitate prezintă un număr mare de studii dedicate tiosemicarbazonelor care posedă o capacitate imensă de inhibare a enzimei tirozinazei.



**Fig. 1.9. Repere generale privind relația structură-activitate a tiosemicarbazonelor în calitate de inhibitor al tirozinazei [63]**

Conform structurii generale a tiosemicarbazonelor (Figura 1.7.) unele repere generale privind relația structură-activitate se pot face pe baza de mai sus. Fragmentul tiosemicarbazidic este grupul crucial în procesul de inhibare a tirozinazei. În special atomul de sulf are capacitatea de a chelata ionii de cupru *in situs*-ul activ al tirozinazei. Cei mai favorabili substituenți în poziția  $R^5$  sunt inelul fenil sau atomul hidrogen. Cele mai bune rezultate au prezentat tiosemicarbazonele în calitate de inhibitor al Tirozinazei, derivați de benzaldehidă sau acetofenonă ceea ce indică faptul că hidrogenul sau gruparea metil este favorabilă în poziția  $R^2$ . Inelul fenil în această poziție pare, de asemenea, să aibă un impact pozitiv în unele cazuri. Cel mai important lucru este că dacă are loc alungirea sau ramificarea lanțului pe poziția  $R^2$  duce la pierderea activității biologice.

Activitate antiproliferativă în corelație cu lipofilitatea tiosemicarbazonelor (chelator) prezintă teoretic un avantaj față de liganzii care sunt mai puțin solubili în lipide [64], deoarece acestea pot intra cu ușurință în celule și apoi leagă fierul din rezervele intracelulare necesare pentru încorporarea fierului în subunitatea R2. Alternativ, acești liganzi pot interacționa direct cu centrul hidrofob de fier al RR [65]. Dovezile anterioare au demonstrat o creștere a activității antiproliferative odată cu creșterea proprietăților hidrofobe al chelatorului [66]. Această tendință este atribuită capacității tiosemicarbazonelor lipofile de a trece prin membrane astfel, de a avea acces la rezervele de fier intracelular care fiind critic pentru proliferarea celulară [67].



Notă: tiosemicarbazona di-2-piridilcetonei (**HDpT**); *N*(4)-metil-3-tiosemicarbazona di-2-piridil cetonei (**HDp4mT**); *N*(4)-etil-3-tiosemicarbazona di-2-piridil cetonei (**HDp4eT**); *N*(4,4)-dimetil-3-tiosemicarbazona di-2-piridil cetonei (**HDp44mT**); *N*(4)-fenil-3-tiosemicarbazona di-2-piridil cetonei (**HDp4pT**); 4-alil-3-tiosemicarbazona di-2-piridilcetonei (**HDp4aT**) [68]

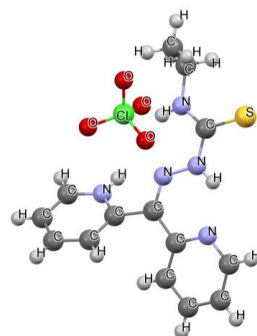
**Fig. 1.10. Formulele structurale ale unor tiosemicarbazone**

Sinteza chelatorilor de fier (Fe) pentru tratamentul cancerului este o adevărată provocare ce ține de sinteza și analiza compușilor organici. Seria de tiosemicarbazone cu di-2-piridilcetona (Figura 1.10) (**HDpT**) care manifestă activitate antitumorală marcată și selectivă *in vitro* și *in vivo* fiind dezvoltată de către prof. Des R. Richardson în anul 2006 (Figura 1.10). În acest context s-a examinat proprietățile chimice a liganzilor de tip **HDpT**, analiza electrochimică a acestora pentru determinarea capacității redox. Eficacitatea antiproliferativă mai mare a seriei de chelatori **HDpT** în raport cu analogii de tip izonicotinoil hidrazona di-2-piridilcetonei. Potențialul redox al compușilor coordinativi ai Fe duc la generarea speciilor reactive de oxigen care și sporesc activitatea antiproliferativă. Cei mai eficienți liganzi **HDpT**, în calitate de agenți antiproliferativi, posedă o lipofilitate considerabilă și s-au dovedit a fi neutri din punct de vedere al sarcinilor (electrostatic) la un pH fiziologic, penetrând membranele celulare pentru a avea accesul la rezervele intracelulare de Fe și chelatându-l astfel blocând multiplicarea celulelor de tumoare.



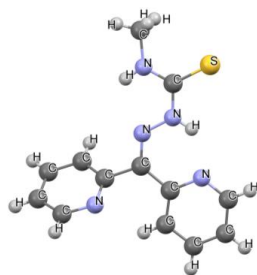
**Tabelul 1.2. Valorile IC<sub>50</sub> (μM) ale tiosemicarbazonei 3-aminopiridin-2-carboxaldehidei (3-AP), ale desferrioxaminei (DFO) și ale chelatorilor din seria HDpT precum și a compușilor coordinativi ai Fe<sup>II</sup> și Fe<sup>III</sup> la inhibarea creșterii celulelor SK-N-MC după 96 h [68]**

Chelator/Complex	IC <sub>50</sub> (μM)
H <sub>3</sub> DFO	8.58±1.65
[Fe <sup>III</sup> DFO]	>25
<b>H3-AP</b>	0.39±0.03
[Fe <sup>II</sup> (3-AP) <sub>2</sub> ]	0.74±0.29
[Fe <sup>III</sup> (3-AP) <sub>3</sub> ]	0.40±0.03
<b>HDpT</b>	5.20±0.05
[Fe <sup>II</sup> (DpT) <sub>2</sub> ]	>6.25
[Fe <sup>III</sup> (DpT) <sub>2</sub> ]ClO <sub>4</sub>	>6.25
<b>HDp4mT</b>	0.18±0.02
[Fe <sup>II</sup> (HDp4mT) <sub>2</sub> ]	1.53±0.21
[Fe <sup>III</sup> (HDp4mT) <sub>2</sub> ]ClO <sub>4</sub>	1.02±0.28
<b>HDp4eT</b>	0.05±0.03
[Fe <sup>II</sup> (HDp4eT) <sub>2</sub> ]	1.21±0.47
[Fe <sup>III</sup> (HDp4eT) <sub>2</sub> ]ClO <sub>4</sub>	0.46±0.16
<b>HDp44mT</b>	0.01±0.01
[Fe <sup>II</sup> (HDp44mT) <sub>2</sub> ]	0.42±0.08
[Fe <sup>III</sup> (HDp44mT) <sub>2</sub> ]ClO <sub>4</sub>	0.35±0.02
<b>HDp4aT</b>	0.02±0.01
[Fe <sup>II</sup> (HDp4aT) <sub>2</sub> ]	0.69±0.24
[Fe <sup>III</sup> (HDp4aT) <sub>2</sub> ]ClO <sub>4</sub>	0.68±0.15
<b>HDp4pT</b>	0.01±0.01
[Fe <sup>II</sup> (HDp4pT) <sub>2</sub> ]	0.21±0.05
[Fe <sup>III</sup> (HDp4pT) <sub>2</sub> ]ClO <sub>4</sub>	0.15±0.09



[CCDC-608889](#)

Structura cristalină a [**H<sub>2</sub>Dp4eT**]ClO<sub>4</sub>



[CCDC-608888](#)

Structura cristalină a **HDp4mT**

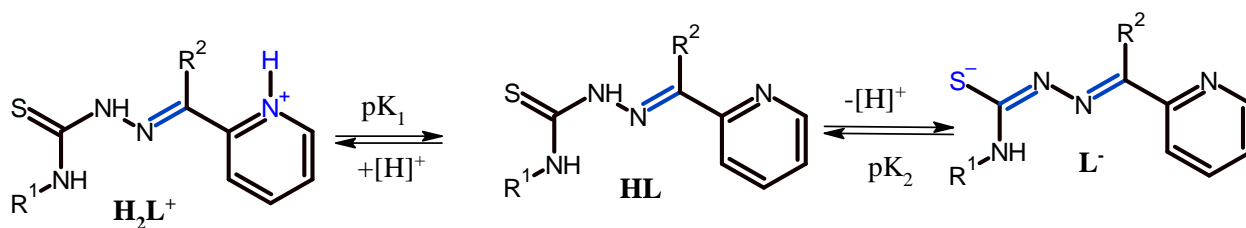
Pentru o corelație mai bună a activităților biologice cu structura compușilor studiați au fost determinate constantele de aciditate a tiosemicarbazonelor Tabelul 1.3. Rezultatele sunt afișate ca medii ± SD a trei experimente. Proliferarea celulelor SK-N-MC a fost determinată prin intermediul metodei MTT, [69]–[71].

**Tabelul 1.3. Valorile constantelor de protonare și coeficientul de repartiție (octanol-apă), (log *P*) pentru analogi HDpT [68]**

Ligand	p <i>K<sub>a1</sub></i>	p <i>K<sub>a2</sub></i>	Log <i>P</i>
HDpT	9.88(0.02)	3.91(0.05)	0.78
HDp4mT	11.14(0.02)	3.92(0.04)	3.18
HDp4eT	11.09(0.02)	3.92(0.05)	1.23
HDp44mT	9.55(0.05)	4.29(0.1)	2.19
HDp4aT	11.01(0.02)	3.88(0.04)	1.68
HDp4pT	-	-	1.96

Tiosemicarbazonele α-*N*-piridinice manifestă proprietăți bazice pe măsura prezenței în structura acestora unor centre bazice cu exces de electroni. Unul dintre aceste centre este atomul de azot piridinic care manifestă o constantă de bazicitate mai mare decât restul centrelor bazice. Astfel la interacțiunea soluțiilor acide cu molecula de tiosemicarbazonă cu fragment α-*N*-piridinic ca produs de protonare se obține forma H<sub>2</sub>L<sup>+</sup> (Figura 1.12.).

Un caz similar este structura ligandului  $[H_2Dp4eT]ClO_4$  ([CCDC-608889](#)), unde protonul fiind stabilit pe atomul de azot piridinic.



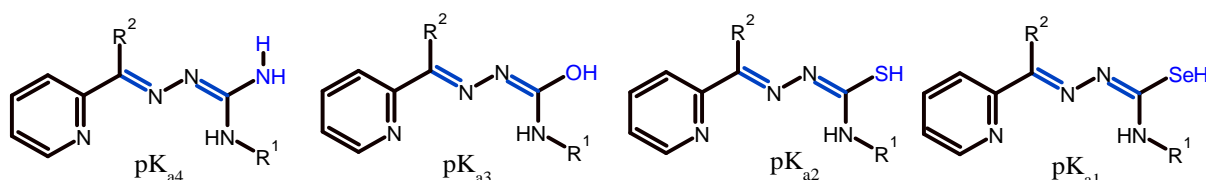
**Fig. 1. 11. Etape generale de (de) protonare ale unui ligand  $\alpha$ -N-piridil tiosemicarbazonă (notat  $HL$ ) [46] unde  $R^{1-2}$ -substituenți organici**

### 1.3 Compuși coordinativi, sinteză și proprietăți biologice

Compușii coordinativi în ultima perioadă de timp au atras atenția tot mai multor cercetători datorită spectrului larg de proprietăți biologice promițătoare, care în raport cu medicamentele utilizate sunt de zeci sau chiar sute de ori mai activi. Acest fapt și a determinat creșterea liniară de lucră științifice în ultimi zece ani pe arena literaturi de specialitate în domeniul chimiei și medicinei. Astfel studierea diferitor liganzi în calitate de chelatori ai ionilor de metale tranzitionale sa datorat a fi utilă prin determinarea unor aplicații cum ar fi: chelatori ai ionilor metalelor grele din organismul uman, utilizarea liganzilor în calitate de moleculă transportator la ținta inflamațiilor celulare, etc. Întrucât se stabilesc limite noi ale concentrațiilor nanomolare împotriva cancerului este necesar de a studia mecanismul de formare a compușilor coordinativi pentru a putea înțelege care sunt formele structurale posibile pentru a fi ulterior indentificate și separate ca într-un final să fi testate proprietățile biologice ale acestora.

*Mecanismul de formare a compușilor coordinativi:*

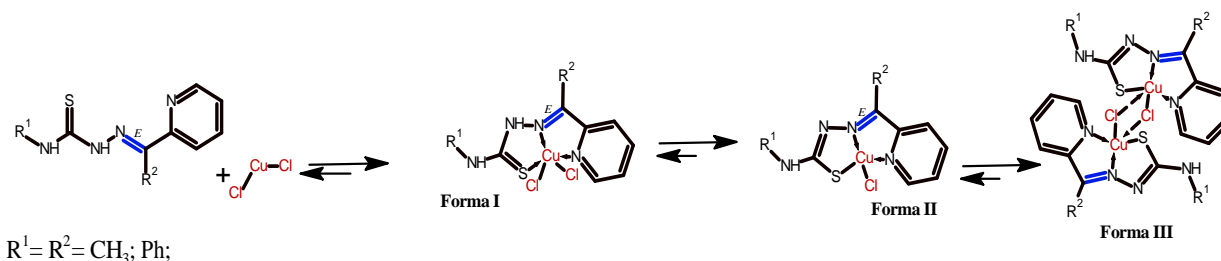
1. La prima etapă cel mai important rol îl deține aciditatea ligandului, adică este vorba despre  $pK_a$  a tiosemicarbazonei cu cât valoarea  $pK_a$  este mai mică cu atât tiosemicarbazona mai ușor disociază și manifestă proprietăți acide mai pronunțate. Conform datelor din literatura de specialitate putem clasifica următorii liganzi după țări acidității adică după  $pK_a$ . De unde rezultă că țaria acidității scade în seria:  $pK_{a1} > pK_{a2} > pK_{a3} > pK_{a4}$ .



Unde  $R^{1-2}$ =orice substituent organic.

2. Rolul solventului este la fel primordial mai ales în cazul solventilor protici cum ar fi: EtOH, MeOH,  $H_2O$ , care favorizează ionizarea substanțelor.

3. În prima etapă a mecanismului are loc adiția la ionul metalic a unei forme *Z* sau *E* în care se regăsește ligandul (de obicei în forma necoordinată se află în forma *E* (90 % din liganzi), dar în urma coordinării la ionul central se stabilizează forma *Z*). Adiția are loc prin intermediul perechilor de electroni liberi de la atomul de azot și sulf la orbitali vacanți ai ionul de metal. În urma obținerii legăturilor covalente dintre M-N și M-S (după mecanismul legături coordinative) are loc stabilizarea formei I (Figura 1.12).



**Fig. 1.12. Mecanismul ipotetic de formare a compușilor coordinativi**

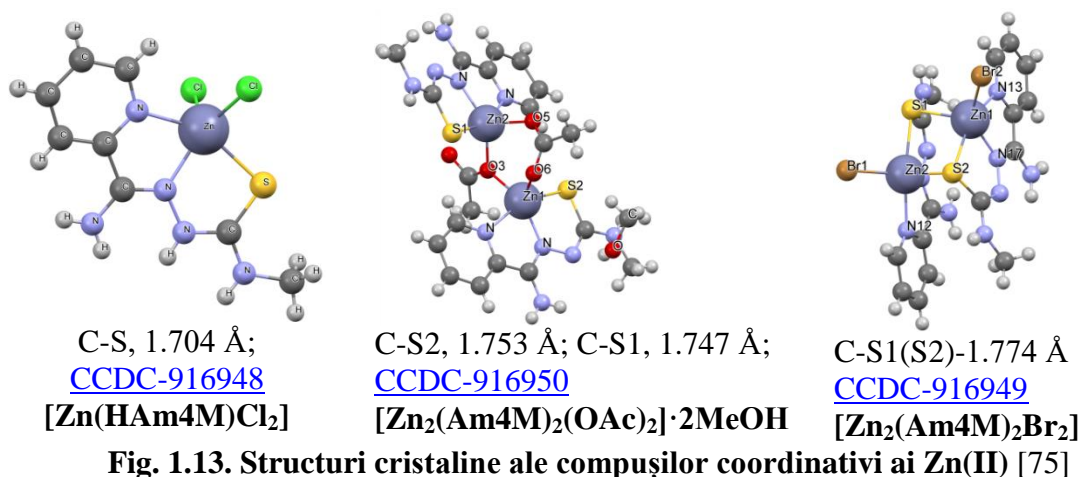
Compusul coordinativ din **forma I** se prezintă cu proprietăți hidrofile mai mari în comparație cu **forma II** care este în corelație cu prezicerile efectuate în "VCCLAB, Virtual Computational Chemistry Laboratory" [72]. Din Figura 1.12 se poate vedea schema de obținerea **formeii III** a compusului coordinativ ai cuprului(II) care se datorează acționării asupra **formeii I** sau **II** cu o bază dizolvată în EtOH sau utilizarea *N,N*-dimetilformamidei în calitate de solvent care manifestă proprietăți slab bazice ( $\text{pK}_b=3.99$ ) duce la deprotonarea ligandului cu ulterioara eliminare a moleculei de HCl care poate fi captată de bază sau se evaporă din sistem. Forma II este caracterizată printr-o solubilitate mărită (de 2-3 ori mai mare) în solvenți cum ar fi: EtOH, MeOH,  $\text{CHCl}_3$ , DMSO, DMF, MeCN. Puntea  $\mu, \mu'(\text{Cl})$  în este formată dintre o pereche de electroni liberi ai ionului de clor care se adăunează la orbitali vacanți ai ionului de cupru(II).

#### *Combinății coordinative ale zincului (II) cu tiosemicarbazone*

Gena homologică TP53, [73][18] este cea mai frecventă genă mutantă a cancerului uman pentru care nu există un medicament anticanceros eficient. Majoritatea mutațiilor TP53 (> 70%) sunt mutații cu sens greșit care generează o proteină defectă care se găsește în general la niveluri ridicate în celulele canceroase din cauza pierderii feedback-ului negativ cu MDM2. Restabilirea funcției proteinei p53 la șoareci din cadrul studiului de tratare a cancerului este un factor terapeutic. Reactivarea mutantului p53 folosind molecule mici de compuși coordinativi ale zincului(II) cu tiosemicarbazone este o cercetare actuală și rămâne un obiectiv evaziv în dezvoltarea terapiei împotriva cancerului [74].

J. Shao și colegii săi au publicat un articol privitor la compuși coordinativi ai Zn(II) cu deferiți anioni cum ar fi:  $\text{Br}^-$ ;  $\text{Cl}^-$ ;  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ , folosind în calitate de ligand tiosemicarbazona HAm4M (Figura 1.13). Compușii coordinativi în bază de acetat și brumură de zinc au fost

investigații cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal unde a fost stabilită structura binucleară iar în baza cloruri de zinc sunt mononucleari.

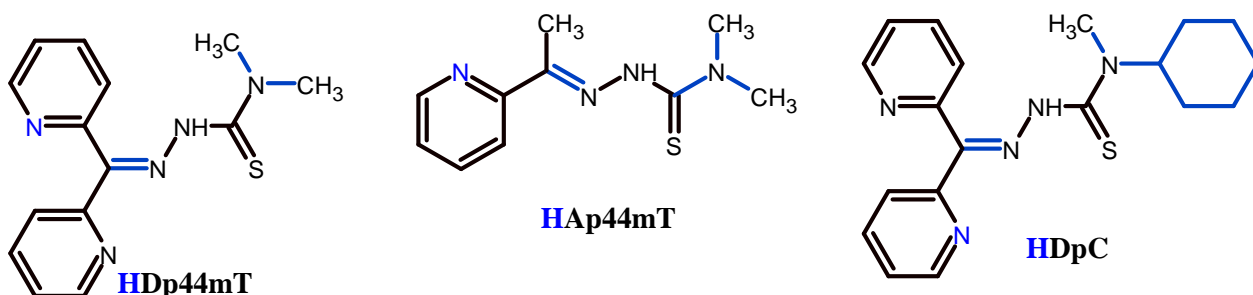


Toți compuși studiați au fost afost evaluați asupra viabilității celulare care au indicat că compuși zincului sunt mai puțin eficienți, dat fiind faptul că zincul(II) nu participă activ la reacția redox din cauza lipsei valenței variabile. Fînd demonstrat că nu există nicio diferență distinctă pentru activitățile citotoxice ale complexelor de Zn(II), ceea ce este în concordanță cu datele spectroscopiei de masă care sugerează aceleași structuri pentru complexi de Zn(II), în soluție.

**Tabelul 1.4. Activitatea anticancer a compușilor coordinativi ai Zn(II) asupra diferitor linii celulare timp de 48 de ore [75]**

Compus	IC <sub>50</sub> , μM			
	HeLa	HepG-2	SGC-7901	LO2
<b>HAm4M</b>	>50	24.2±5.8	>50	-
<b>[Zn(HAm4M)Cl<sub>2</sub>]</b>	20.5±1.9	11.2±0.9	16.1±2.5	24.3±6.4
<b>[Zn<sub>2</sub>(Am4M)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>]</b>	42.9±6.1	>50	>50	-
<b>[Zn<sub>2</sub>(Am4M)<sub>2</sub>(AcO)<sub>2</sub>]</b>	31.6±4.3	>50	>50	-
<b>cis-platina</b>	10.0±2.2	>50	<6.5	-

Grupul de autori sub conducerea prof. Des R Richardson a publicat un articol în care se relatează sinteza liganzilor Dp44mT, Ap44mT și DpC (Figura 1.14) care au fost utilizați în calitate de chelatori ai ionilor de zinc (II) pentru a obține compuși coordinativi cu potențial atitumoral [76].



**Fig. 1.14. Formula structurală a unor tiosemicarbazonelor utilizate în calitate de chelatori ai ionilor de Zn(II) [76]**

Studierea compușilor coordinativi ai Zn(II) (cu *bis*-tiosemicarbazone care conțin în structura sa inelul de piren în calitate de cromofor puternic [77], sau cu fragment acenaftilen-1,2-dionă [78]) cu scopul obținerii mecanismului de acțiune, pe măsura manifestării fluorescenței care ar permite studiarea distribuției intracelulare.

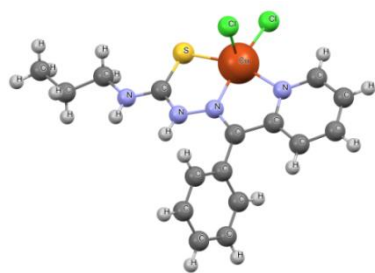
Compușii coordinativi ai zincului (II) cu *N*(4)metil-tiosemicarbazona-2-formilchinolinei manifestă activitate antimicrobiană mai pronunțată (33 mm zona de inhibiție) asupra microorganismelor (*B. Subtilis*) decât compuși coordinativi cu sărurile de cupru(II) (29 mm zona de inhibiție) [79].

#### *Combinatii coordinative ale cuprului(II) cu tiosemicarbazone*

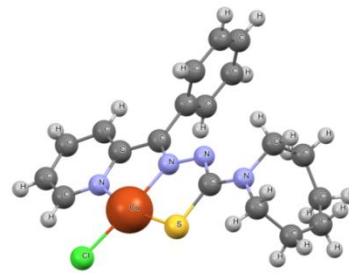
Compuși coordinativi ai cuprului(II) pot induce o citotoxicitate a celulelor canceroase dependente de p53 SRMMP, (brevet de invenție de Hartmut Luecke și alți) [80]. Celula de cancer cuprinde o proteină p53R175H, funcția p53R175H este cel puțin una dintre cele care inhibă proliferarea celulelor canceroase și crează o inducere a apoptozei în celulare. O astfel de metodă implică etapele tratării cancerului prin determinarea prezenței unei mutații p53 și administrarea unei doze terapeutice de complex studiat. Prezența p53 SRMMP în aproximativ o treime din toate cazurile de cancer uman oferă o oportunitate de terapie direcționată pentru potențialele medicamente anticancer.

Compuși coordinativi ai cuprului (Figura 1.15) manifestă proprietăți antimicrobiene asupra *Aspergillus niger* și *Paecilomyces variotii* cercetați de către prof. DOUGLAS, X. West în anul 1995 [81]. În seria tiosemicarbazonei-2-benzoilpiridinei cu substituenți în poziția *N*(4): *N*(4)HMe; *N*(4)Het; *N*(4)HPr; *N*(4)(Me)<sub>2</sub>; *N*(4)(Et)<sub>2</sub>; *N*(4)(Pr)<sub>2</sub>; *N*(4)piperidina; *N*(4)azepan; manifestă activitate antimicrobiană asupra *Aspergillus niger* și *Paecilomyces variotii*. În Tabelul 1.5 este reprezentat rezultatul studiului împotriva *Aspergillus niger* și *Paecilomyces variotii* a compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele-2-benzoilpiridinei *N*(4) substituie: sus numiți [81]. Compusul coordinativ [Cu(HBz4Pr)Cl<sub>2</sub>] (Figura 1.15) reprezintă un monomer cu numărul de coordinare al atomului central egal cu 5, geometria generatorului de complex fiind o piramidă patrulateră. Legătura C=S, corespunde legături duble de 1.698 Å. Ligandul coordinează la ionul central prin intermediul atomului de azot piridinic, atomului de azot azometinic și atomului de sulf tionic.

Pentru [Cu(HBz4Azepan)Cl] fiind caracterizat cu o geometrie planară a atomului central cu numărul de coordinare 4. Ligandul în acest caz fiind monodeprotonat. Coordinează prin setul de atomi N,N,S-tiolic.



[Cu(HBz4Pr)Cl<sub>2</sub>] [CCDC- 1310052](#)



[Cu(HBz4Azepan)Cl] [CCDC-1310051](#)

**Fig. 1.15. Structura cristalină a compușilor coordinativi ai cuprului(II) [81]**

Conform datelor prezentate în Tabelul 1.5 se poate observa că, cu cât compusul este mai polar cu atât activitatea biologică este mai mică și viceversa cu cât compusul este mai puțin polar cu atât activitatea biologică crește deci fiind într-o dependență practic liniară cu indicele de polaritate care se poate calcula theoretic (programe chimice) și determina experimental (octanol-apă).

**Tabelul 1.5. Analiza activității de inhibiție a creșterii *Aspergillus niger* și *Paecilomyces variotii* de către N(4)-alchiltiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei și compușilor coordinativi ai cuprului(II) [81]**

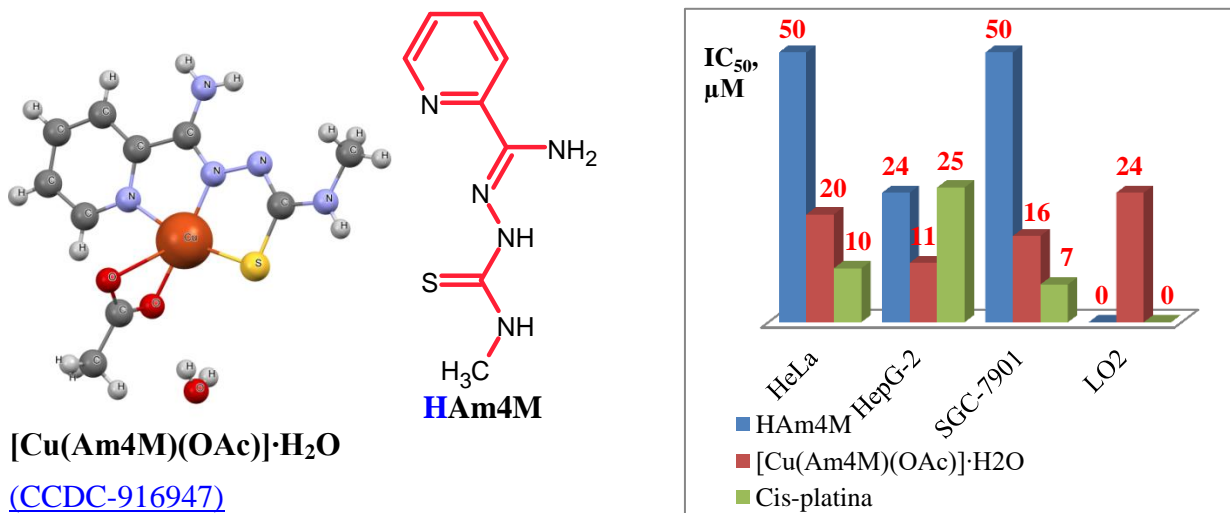
Compusul	CMI, μg/mL									
	200		400		600		1000		1600	
	A. <i>niger</i>	P. <i>vari.</i>	A. <i>niger</i>	P. <i>vari.</i>	A. <i>niger</i>	P. <i>vari.</i>	A. <i>niger</i>	P. <i>vari.</i>	A. <i>niger</i>	P. <i>vari.</i>
HBz4Pr	7.5 <sup>a</sup>	6.7	8.2	8.2	8.6	9.0	8.4	10.2	9.5	12.7
HBz4Azepan	7.8	10.3	8.0	9.2	9.0	10.3	10.7	11.7	13.7	12.3
[Cu(HBz4Pr)Cl <sub>2</sub> ]	6.0	8.2	6.0	10.0	6.0	11.7	6.0	13.5	6.2	14.3
[Cu(HBz4Azepan)Cl]	7.8	12.2	8.7	12.0	9.2	13.0	9.3	12.7	9.5	13.0
Nystatin [82]	<b>9.0</b>	<b>12.8</b>	<b>10.7</b>	<b>14.5</b>	<b>12.8</b>	<b>16.7</b>	<b>17.3</b>	<b>25.2</b>	<b>19.2</b>	<b>26.0</b>

<sup>a</sup> diametrul(mm), zonei de inhibiție, (6.0 mm - nu inhibă)

Cercetarea compușilor coordinativi ai cuprului(II) în calitate de inhibitor al liniei celulare de cancer de col uterin epitelial uman (HeLa), linia celulară de carcinom hepatocelular hepatic uman (HepG-2) și linia celulară de cancer gastric uman (SGC-7901) fiind cercetată în anul 2014. Valoarea IC<sub>50</sub> (11.2 ± 0.9 μM) a complexului [Cu(Am4M)(OAc)]·H<sub>2</sub>O împotriva celulelor HepG-2 a fost de aproape 0.5 ori mai mare decât cea a liniilor celulare hepatice umane LO2, prezentând o toxicitate mai mică pentru celulele hepatice umane.

În plus, a prezentat o inhibare mai puternică a viabilității celulelor HepG-2 decât cisplatina (IC<sub>50</sub> = 25 ± 3.1 μM), sugerând că complexul [Cu(Am4M)(OAc)]·H<sub>2</sub>O ar putea fi un potențial agent antitumoral eficient. Mai mult, observarea microscopică a fluorescenței și analiza citometrică a fluxului au arătat că complexul [Cu(Am4M)(OAc)]·H<sub>2</sub>O ar putea suprima semnificativ viabilitatea celulei HepG-2 și induce apoptoza (mecanismul de distrugere programată a celulei, descoperit de *John E. Sulston*-premiul Nobel în anul 2002 [83]).

Mai mulți indicatori, precum scindarea ADN-ului, generarea speciilor reactive de oxigen (ROS), testarea cometei și analiza ciclului celular au indicat că mecanismul antitumoral al complexului  $[\text{Cu}(\text{Am4M})(\text{OAc})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  pe celulele HepG-2 ar putea fi prin calea apoptozei declanșată de ROS [75].



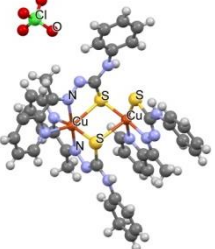
**Fig.1.16** Structura cristalină a compusului coordinativ al cuprului(II) cu tiosemicarbazona HAm4M. Formula structurală a ligandului. Graficul dependenței IC<sub>50</sub>(μM) în funcție de linia celulară, SD ± 0.9-6.0 [75]

Astfel, a fost depistat că leziunile în ADN sunt induse de antioxidanți în prezența Cu (II) activ redox pentru a genera ROS, și care ar putea fi o cale importantă a apoptozei celulare, iar elementul de cupru acționează un rol cheie [75].

Yu-Ting Wang și alții în 2017 au reușit sinteza și caracterizarea compușilor coordinative ai percloratului de cupru(II)  $[\text{Cu}_2(\text{PhTSC-2-Acpy})_3]\text{ClO}_4$  cu *N*(4)-feniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei (HPhTSC-2-Acpy), confirmarea acestora a fost efectuată, incluzând analiza elementară, analiza spectrelor (IR, UV-vis, RMN) și difracția razelor X pe monocristal. Compusul coordinativ  $[\text{Cu}_2(\text{PhTSC-2-Acpy})_3]\text{ClO}_4$  conține un compus binuclear, având o punte de legătură prin intermediul atomului de sulf al molecule de ligand vecine. Unde unitatea  $[\text{Cu}_2(\text{PhTSC-2-Acpy})_3]^+$  are doi atomi de cupru(II) și reprezintă diverse geometrii de coordinare: geometria planară și cealaltă geometrie octaedrică (Figura 1.19).



**Tabelul 1.6. Concentrația minimă de inhibiție (CMI) a compusului coordinativ [Cu<sub>2</sub>(L)<sub>3</sub>]ClO<sub>4</sub> și N(4)-feniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei (HPhTSC-2-Acpy) în raport cu martorul sulfatul de Kanamicină A, în 10% DMSO [84]**

Compus	CMI, µg/mL							
	<i>B. subtilis</i>	<i>B. cereus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. lutea</i>	<i>A. tumefaciens</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. typhimurim</i>
<i>Kanamycină A</i>	250	250	250	250	250	250	250	250
<b>HPhTSC-2-Acpy</b>	1000	1000	1000	1000	1000	1000	>1000	1000
[Cu <sub>2</sub> ( <b>PhTSC-2-Acpy</b> ) <sub>3</sub> ]ClO <sub>4</sub>  (CCDC-939604) [84]	62	125	125	250	500	500	125	>1000

Studiile biologice au demonstrat că toți complecșii posedă un spectru larg de activitate antibacteriană modestă în raportul cu substanța de referință *Kanamycină A*.

Activitatea antibacteriană a fost evaluată împotriva tulpinilor standard ale mai multor bacterii reprezentative Gram-pozitive (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* și *Sarcina lutea*) și bacterii Gram-negative (*Escherichia coli*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Citotoxicitate remarcabilă împotriva celulelor HepG2 a compusului coordinativ [Cu<sub>2</sub>(L)<sub>3</sub>]ClO<sub>4</sub>, în special, cu o valoare IC<sub>50</sub> de 0.19 ± 0.06 µM, este de 113 ori și de 28 de ori mai citotoxic decât HL și, respectiv, medicamentul antitumoral mitoxantrona [84].

**Tabelul 1.7. Activitatea cictoxică a compușilor studiați asupra celulelor HepG2 [84]**

Compus	IC <sub>50</sub> , µM
	HepG2
<i>Mitoxantronă</i>	5.30±2.38
<b>HPhTSC-2-Acpy</b>	21.55±2.41
[Cu <sub>2</sub> ( <b>PhTSC-2-Acpy</b> ) <sub>3</sub> ]ClO <sub>4</sub>	0.19±0.06

#### *Activitatea antimicrobiană și antifungică*

Necesitatea de obține a substanțelor noi cu proprietăți antibacteriene este datorată creșteri infecțiilor precum: bacteriene sau micozice dar și creșteri rezistenței microorganismelor la antibioticele cunoscute. Studiul substanțelor antibiotice cu proprietăți antifungice este un domeniu în plină dezvoltare, datorită necesității de a combate infecțiile micotice, în ultimii ani apar în terapie noi compuși chimici, cu toxicitate mai mică, dar cu un diapazon de acțiune antifungic semnificativ, cum ar fi: Voriconazolul, Micafunginul, Caspofunginul, formulările lipidice ale Amfotericinei B [85].



Cercetători americani de la Universitatea de Stat din Illinois în frunte cu profesorul West, Douglas X. au studiat o serie de tiosemicarbazone și combinații coordinative ale sărurilor de cupru(II). Cercetările sau axat pe analiza antifungică a compușilor sintetizați și anume pe: *Aspergillus niger* și *Paecilomyces variotii*. Au fost testate atât tiosemicarbazonele necoordinate cât și compușii coordinativi ai bromuri și cloruri de cupru(II). Rezultatele sunt prezentate în tabelul ce urmează Tabelul 8.1 [86].

**Tabelul 1.8. Analiza activității de inhibiție a creșterii *Aspergillus niger* și *Paecilomyces variotii* de către *N(4)*-alchiltiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei și compușilor coordinativi ai cuprului(II)**

Compusul	200 µg/mL		400 µg/mL		600 µg/mL		1000 µg/mL		1600 µg/mL	
	<i>A. niger</i>	<i>P. vari.</i>	<i>A. niger</i>	<i>P. vari.</i>	<i>A. niger</i>	<i>P. vari.</i>	<i>A. niger</i>	<i>P. vari.</i>	<i>A. niger</i>	<i>P. vari.</i>
<b>HCyTSCApy</b>	6.0 <sup>a</sup>	10.3	6.0	13.5	6.0	14.5	6.5	18.0	6.7	20.5
<b>HHexTSCApy</b>	6.0	16.6	6.0	19.8	6.0	20.6	6.0	21.8	6.0	22.5
<b>Hterf-ButTSCApy</b>	6.0	14.3	11.0	20.3	17.0	25.3	19.7	30.2	21.0	30.5
{Cu( <b>CyTSCApy</b> )Br}	6.0	16.3	7.0	20.3	7.6	22.3	11.6	24.8	12.0	27.6
{Cu( <b>HCyTSCApy</b> )Cl <sub>2</sub> }	6.0	15.8	8.2	17.3	11.0	18.7	13.3	20.0	14.0	20.6
{Cu( <b>HexTSCApy</b> )Br}	9.5	15.5	11.3	17.0	13.8	18.3	14.5	20.0	15.0	18.2
{Cu( <b>HHexTSCApy</b> )Cl <sub>2</sub> }	8.3	18.2	10.5	19.0	3.5	20.6	15.0	21.3	15.5	27.7
{Cu( <b>terf-ButTSCApy</b> )Br}	6.0	6.0	6.0	6.0	7.8	6.0	9.2	12.5	9.3	18.2
{Cu( <b>Hterf-ButTSCApy</b> )Cl <sub>2</sub> }	6.0	11.5	6.0	20.8	6.0	24.2	6.0	27.8	6.0	27.7
Nystatina [82]	<b>9.0</b>	<b>12.8</b>	<b>10.7</b>	<b>14.5</b>	<b>12.8</b>	<b>16.7</b>	<b>17.3</b>	<b>25.2</b>	<b>19.2</b>	<b>26.0</b>

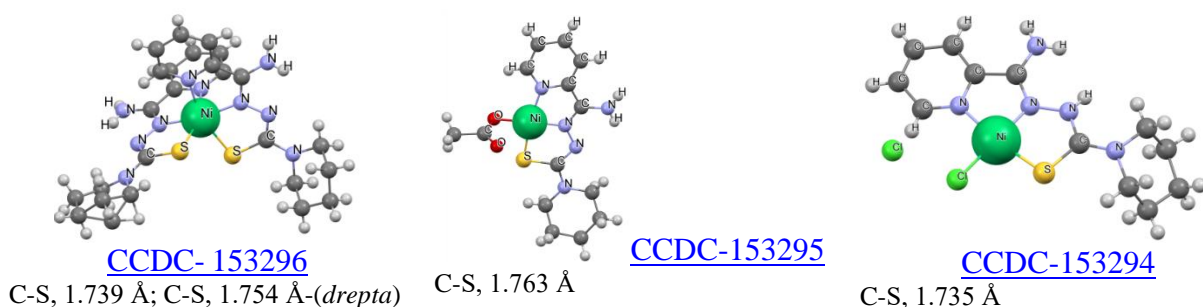
<sup>a</sup> diametrul(mm), zonei de inhibiție, (6.0 mm - nu inhibă) [86]

*R-N(4)*-alchiltiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei; unde R= Cy= ciclohexil; Hex= hexil; terf-But= terf-butil

#### *Combinații coordinative ale nichelului(II) cu tiosemicarbazone*

Compușii coordinativi ai Ni(II) și Mn(II) sunt înrudiți din punct de vedere structural, care s-au dovedit a fi mai activi *in vitro* decât Co(III) analogic. Acest fapt poate fi explicat prin polaritatea crescută a compușilor ionici de Co(III) în raport cu compușii de Ni(II) neutri și complexi Mn(II), care poate influența permeabilitatea prin stratul lipidic al membranei bacteriene rezultând un flux celular mai mic al speciei active. În caz contrar, complecși de cobalt(III) sunt foarte selectivi și, de asemenea, mai solubili în apă decât complecși de nichel(II) sau mangan(II), care ar putea spori absorbția lor *in vivo*, compensând eventuala permeabilitate celulară mai mică [87].

Cercetarea *N(4)*-piperidiltiosemicarbazona 2-piridiniformamidei de către prof. Douglas X. West și alți a dus la obținerea unor compuși coordinativi noi ai Ni(II), confirmându-se modurile de coordonare la atomul central cu ajutorul metodelor spectrale de analiză, a fost cercetată susceptibilitatea magnetică precum și analiza cu raze X pe monocristal, care au confirmat structura cristalină a compușilor sintetizați (Figura 1.17), [88].



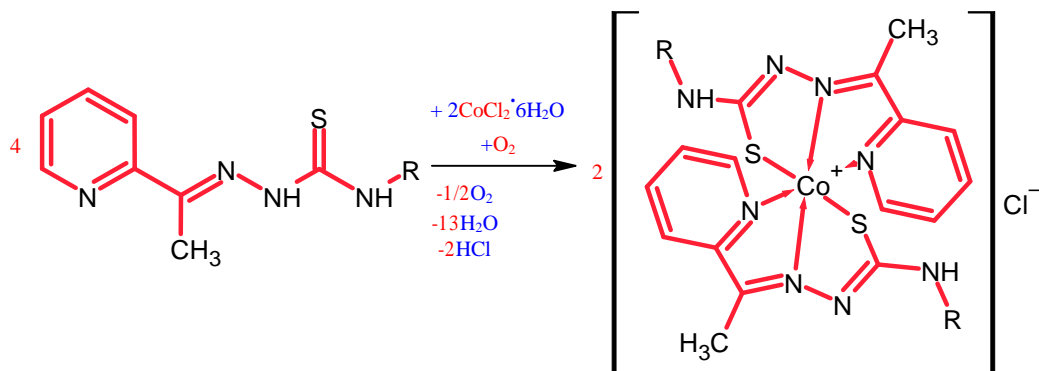
**Fig. 1.17. Structurile cristaline ale compușilor coordinativi ai Ni(II) cu ligandul *N*(4)-piperidiltiosemicarbazona 2-piridininformamidei [88]**

În Figura 1.17. sunt prezentate fragmente de tiosemicarbazonă care sunt co-planare cu planul de coordinare, legându-se la ionul central de nichel(II) prin setul de atomi NNS, conjugat.

#### *Combinări coordinative ale cobaltului (II și III) cu tiosemicarbazone heterociclice*

Cobaltul este un element esențial pentru viața noastră umană, fiind componenta principală a vitaminei B12, care este un micronutrient esențial. Cel mai important lucru este necesitatea acestuia în cantități mari pentru celulele care reproduc ADN înainte de divizarea celulară. În plus, o mulțime de compuși noi ai cobaltului au demonstrat că posedă anumite activități biologice, cum ar fi antitumorale și antibacteriene *Mycobacterium tuberculosis*.

Carolina G. Oliveira și alții au studiat combinațiile coordinative ale Co(III) cu *N*(4)-R tiosemicarbazone ale 2-acetilpiridinei (Hatc-R, unde R= alchil, aril) reprezentată în Figura 1.18.



R=H (1); Me-metil (2); Et-etil(3); Cy-ciclohexil(4); Ph-fenil(5)

**Fig. 1.18. Schema de sinteză compușilor coordinativi ai Co(III) pe baza tiosemicarbazonei-2-acetilpiridinei *N*(4) susbtituită**

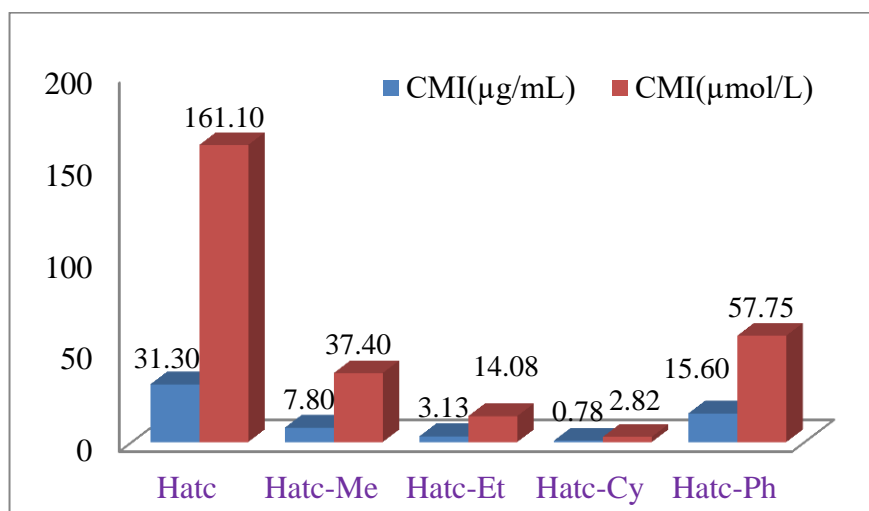
Tiosemicarbazonele-2-acetilpiridinei *N*(4) susbtituite se comportă ca liganzi tridentăți monobazici. Ionul de cobalt fiind oxidat de +2 la cobalt +3 de oxidegul din aer. Pentru compuși coordinativi (1-5) au fost cercetată activitatea anti-MTB (CMI), citotoxicitatea (IC<sub>50</sub>) precum și indicele de selectivitate (SI) [89].

**Table 1.9 Activitatea activitatea anti-MTB (MIC), citotoxicitatea (IC<sub>50</sub>) precum și indicele de selectivitate (IS) [87]**

Compus	CMI		IC <sub>50</sub> (celule VERO)		IS
	μg/mL	μmol/L	μg/mL	μmol/L	
[Co(atc-H) <sub>2</sub> ]Cl·H <sub>2</sub> O (1)	>25	>50	434.3	872.0	-
[Co(atc-Me) <sub>2</sub> ]Cl(2)	>25	>49	483.5	950.6	-
[Co(atc-Et) <sub>2</sub> ]Cl(3)	>25	>46	95.9	178.8	-
[Co(atc-Cy) <sub>2</sub> ]Cl(4)	<b>1.56</b>	<b>2.41</b>	<b>11.8</b>	<b>18.3</b>	<b>7.5</b>
[Co(atc-Ph) <sub>2</sub> ]Cl(5)	6.25	9.87	105.3	166.5	17
CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	>25	>105	368.4	3409.2	-
Izoniazida	0.03	0.21	-	-	-

CMI-concentrația minimă de inhibiție; IS- indice de selectivitate, calculat ca raport al IC<sub>50</sub><sup>VERO</sup>/CMI;

Celule epiteliale normale VERO

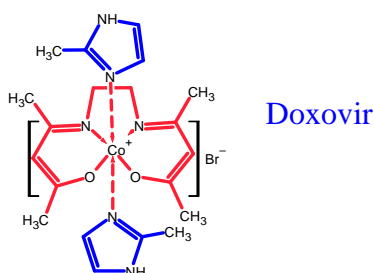


**Fig. 1.19 Diagrama activității anti-MTB (CMI), a tiosemicarbazonei-2-acetilpiridinei N(4) substituie asupra *Mycobacterium tuberculosis* H37 Rv ATCC 27294 [87]**

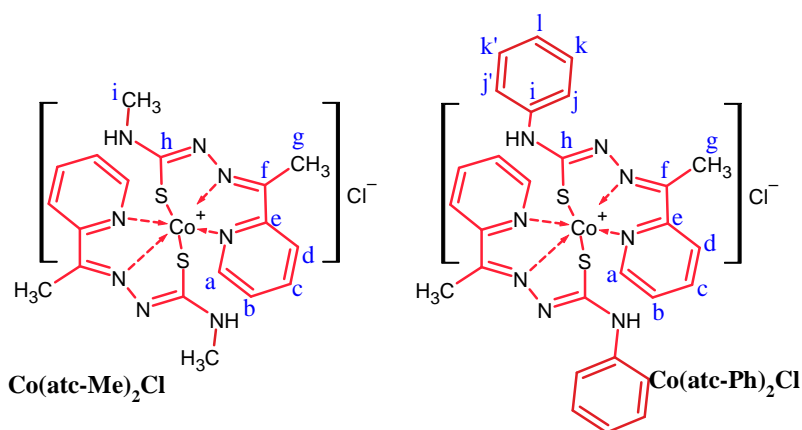
În seria de compuși coordinați ai Co(III) cu tiosemicarbazona-2-acetilpiridinei N(4) substituie cu H, metil, etil, ciclohexil și fenil au manifestat rezultate bune împotriva *M. tuberculosis*. Una dintre confirmările experimentale este: modificarea N(4) cu diferiți radicali pot afecta în mod semnificativ activitatea împotriva *M. tuberculosis*, precum și citotoxicitatea acestora. Compusul coordinațiv **5** a prezentat cele mai bune rezultate biologice potențiale, chiar dacă nu este cel mai activ asupra agentului patogen, acționează selectiv și prezintă un interes mai mare ca agenți anti-*M*. Când N(4) este ciclohexil activitatea împotriva *M. tuberculosis* este cea mai înaltă în comparație cu ceilalți substituie utilizați. O remarcă în acest sens este faptul manifestarea activității înalte împotriva *M. tuberculosis* a ligandului liber în raport cu complexi de Co(III) au fost de aproximativ 32 de ori mai activi [87].

Se cunosc numeroase metale de tranziție (precum cobaltul) care manifestă o gamă largă de numere de coordonare, geometrii, stări de oxidare și afinități de legare cu liganzi care pot fi exploatați în dezvoltarea medicamentelor terapeutice inovatoare [90]. Până în prezent, singurul

produs terapeutic pe bază de cobalt care a ajuns la studii clinice este *Doxovir*, un complex de Co(III) cu o bază Schiff, care este eficient împotriva herpesului simplex 1 (HSV-1) care fiind rezistent la medicamente [90], [91]. *Doxovir* a fost testat recent într-un studiu clinic de fază II pentru-tratamentul viral [92]. *Doxovirul* prezintă proprietăți biologice antivirale pentru virusul herpes simplex (HSV) și pentru tratamentul a două infecții oculare virale (conjunctivită adenovirală și cheratită herpetică oftalmică). Studiile *in vitro* și *in vivo* au explicat activitatea *Doxovirului* împotriva HSV prin interacțiunile complexului cu membrana învelișului viral, care în consecință împiedică intrarea virusului în celule, dar mecanismul exact nu este pe deplin înțeles până ce [93]. Structura compusului coordinativ pe bază de cobalt(III) cu denumirea comercială *Doxovir*<sup>TM</sup>.



Compuși coordinativi ai cobaltului (III) cu *N*(4)-Me și Ph tiosemicarbazona 2-acetilpiridinie au fost testați asupra activităților antibacteriene și antivirale. Determinarea valorile CMI și CMB precum și potențialul antiviral al complexelor de Co(III) asupra infecției cu virusul chikungunya (CHIKV) *in vitro* au sugerat o viabilitatea celulară. [Co(atc-Ph)<sub>2</sub>]Cl a demonstrat valori promițătoare ale CMI și CMB care au variat între 0.39 și 0.78 μg/mL în două tulpini testate și prezentate potențial ridicat împotriva CHIKV prin reducerea replicării virale cu până la 80%.



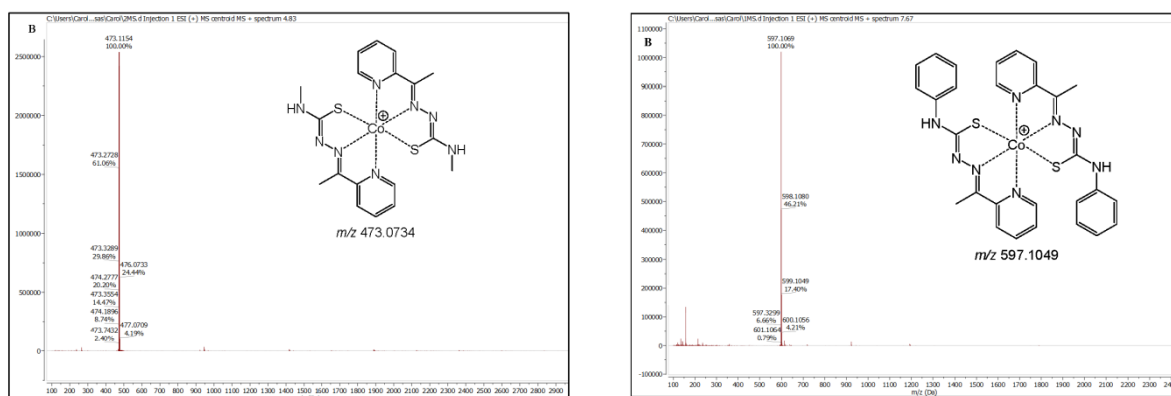
**Fig. 1.20. Formule de structură a complexelor de Co(III) [94]**

Investigațiile RMN și spectrele de masă au contribuit la determinarea purității compușilor coordinați ai Co(III).

**Tabelul 1.10. Analiza RMN a complexelor de Co(III) în DMSO-*d*<sub>6</sub>,**

	Deplasarea chimică ( $\delta$ , ppm)											
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
Co(atc-Ph) <sub>2</sub> Cl	149.2	127.4	139.9	125.5	156.7	158.7	15.8	175.5	140.1	120.4	128.7	123.3
Co(atc-Me) <sub>2</sub> Cl	148.7	126.6	139.9	124.6	155.4	157.2	15.0	178.2	32.1	-	-	-

În baza analizei spectrelor de masă a fost confirmată compoziția Co(atc-Ph)<sub>2</sub>Cl și Co(atc-Me)<sub>2</sub>Cl (Figura 1.21).



**Fig. 1.21. Spectrele de masă pentru Co(atc-Ph)<sub>2</sub>Cl și Co(atc-Me)<sub>2</sub>Cl [94]**

Rezultatele activităților biologice au demonstrat o influență puternică a substituentului în poziția *N*(4) tiosemicarbazonei-2-acetilpridinice. Astfel compusul coordinațional **Co(atc-Ph)<sub>2</sub>Cl** manifestă cea mai bună activitate antivirală în comparație cu **Co(atc-Me)<sub>2</sub>Cl** [94]. Acest lucru poate fi explicat prin creșterea lipofilității ionului central în legătură cu substituentul *N*(4).

#### *Combinății coordinative ale fierului (II și III) cu tiosemicarbazone*

Concentrația ionilor de metal tranzițional în plasma sanguină: Fe-2230; Zn-1720; Cu-1650; Co-0.0025; Mn-10.9; Ni-4.4(M·10<sup>8</sup>). Cel mai important sunt datele care confirmă cantitatea de ioni de metal în plasma sanguină, cea ce indică că fierul ocupă primul loc în clasamentul concentrației 10<sup>8</sup> M.

Danuta Sandra Kalinowski și prof. Des R Richardson a publicat o serie de articole cu cercetări biologice dar și de sinteză a compușilor coordinați axate mai mult pe ioni de Fe(III) și Cu(II) în urma complexării cu tiosemicarbazone heterocilice [95].

Prezența în organism a fierului +2 [96], este în mai mare măsură decât fierul +3[97]. De aceea pentru a studia activitatea compușilor fierului (II) este necesară un sistem inert pentru a evita oxidarea acestuia de la +2 la +3. Un mecanism de oxidare a ionilor de Fe(II) la ioni de Fe(III) este propus de grupul de autori în frunte cu Miguel A. González care raportează rezultatele sale prin calcule teoretice (din engleză DFT- density functional theory).

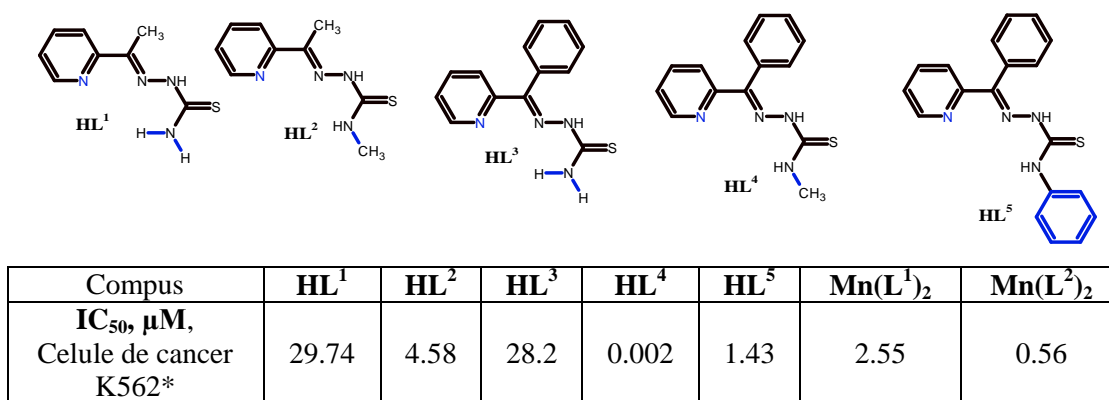
În prima etapă a fost studiat oxidarea Fe(II) în funcție de pH, care s-a dovedit a fi cu viteză mai mare la pH acid. La etapa a doua are loc adăugarea unei molecule de O<sub>2</sub> în poziție apicală cu formarea speciilor reactive de oxigen (grupări peroxidice și hidropoxidice) care sunt și sursa de oxidare a Fe(II) la Fe(III) care fiind deja chelatată de tiosemicarbazona  $\alpha$ -dipiridilcetonei [181].

### Combinății coordinative ale manganului (II)

Compușii coordinativi ai manganului (II) au fost testați cu succes în cadrul analizei de andocare moleculară cu proteaza principală a SARS-CoV-2 în comparație cu dodecamerul B-ADN. S-a constatat de asemenea, că potențialul de legare al complexului de mangan cu proteaza principală SARS-CoV-2 este mai mare decât cel al clorochinei și hidroxiclорochinei [98].

Lipofilitatea unor compuși este rata de penetrare a moleculelor în celulă, care este modificată prin coordinarea liganzilor la ioni de metal, astfel încât complexul poate deveni mai activ decât ligandul liber [99].

Cercetătorul Ming Xue Li și colegii săi au studiat o serie de tiosemicarbazone heterociclice (Figura 1.28) care în urma complexării cu ionii de mangan(II) au dus la formarea compușilor coordinativi în raport de 1:2. Analiza anticancer a compușilor inițiali și precum și celor finali a fost testată pe linia de celule K562.



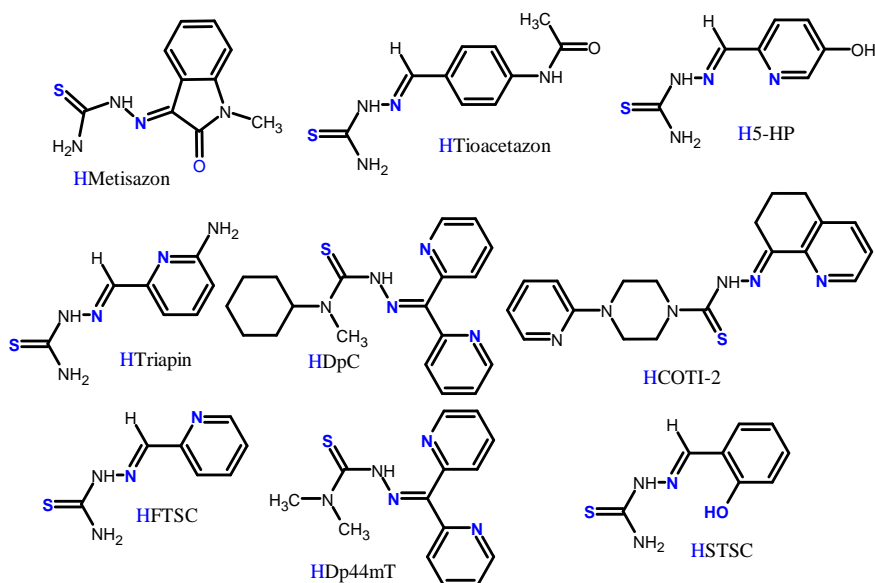
\*-linia de celule canceroase de leucemie mieloidă umană

**Fig. 1.22. Tiosemicarbazonele heterociclice folosite de Ming Xue Li și colegii săi în calitate de inhibitori ai K562 celule leucemice [100]**

Din rezultatele analizei se poate face concluzia că tiosemicarbazona *N*(4) metil al 2-benzoilpiridinei manifestă cea mai bună activitate conform IC<sub>50</sub>.

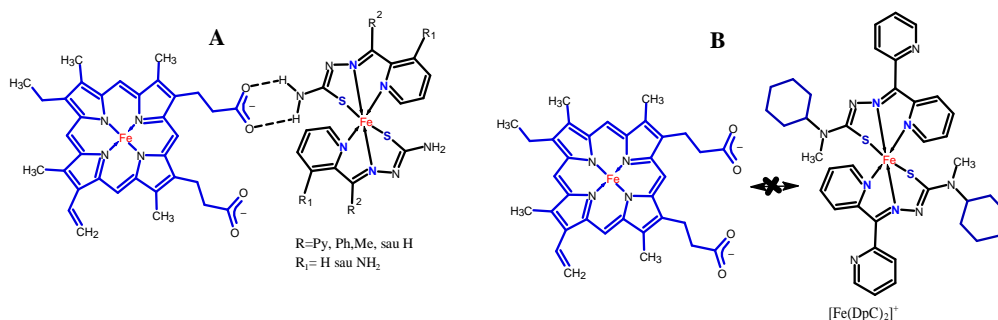
Activitatea antiproliferativă a tiosemicarbazonei a fost atribuită inițial capacității sale de chelatare a ionilor de metal (de ex., Fe<sup>2+</sup>) și inactivării ribonucleotid reductazei (RNR), enzima care transformă ribonucleotidele în dezoxiribonucleotide, a căror activitate se corelează cu proliferarea celulară. Una dintre primele tiosemicarbazone testate în studiile clinice din faza I a fost tiosemicarbazona 5-hidroxi-2-formilpiridinei (5-HP) (Figura 1.22). În urma analizelor

efectuate au relevat efecte secundare severe (în special toxicitate gastrointestinală) și inactivare rapidă prin conversia metabolică (glucuronidare) a 5-HP. Cercetările ulterioare au condus la dezvoltarea tiosemicarbazonei 3-amino-formilpiridinei (3-AP, Triapină) [101], a cărei eficiență este în prezent testată în faza a II-a clinică. Acest compus demonstrează o activitate promițătoare împotriva tulburărilor hematologice, dar nu este un antitumoral bun.



**Fig. 1.23. Structuri chimice ale tiosemicarbazonei cercetate clinic sau aprobate pentru testări clinice, cu evidențierea atomi donatori (Bold-albastru) [46], [102]**

Au fost efectuate studii clinice de faza I pentru testarea Triapinei în terapia combinată cu alte medicamente anticanceroase, începând cu anul 2015, fiind studiate de asemenea și alte tiosemicarbazone cum ar fi COTI-2 și DpC, asupra activității antiproliferative, care au prezentat o activitate puternică și selectivă împotriva unei varietăți de tumori solide agresive *in vitro* și *in vivo*.



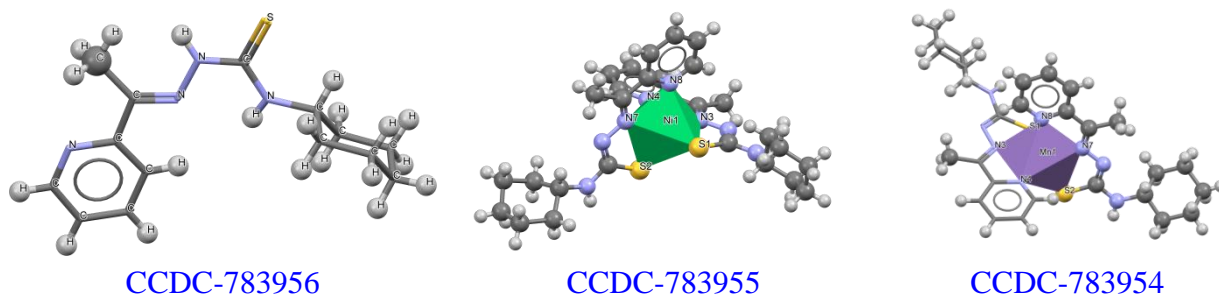
**Fig. 1.24. Interacțiunea complexului de fier III cu tiosemicarbazona nesubstituită la N4 cu sistemul de porfirină al hemoglobinei [102]**

Combinările coordinative ale cuprului și nichelului, s-au dovedit a prezenta proprietăți farmacologice interesante incluzând activitatea antiretrovirală, inhibarea creșterii a diferitor bacteri și fungi; activități antiproliferative care fiind specifice liniei de celule tumorale. Un mod



multi-țintă de acțiune pare să se aplice și la combinațiile coordinative ale tiosemicarbazonelor, care par a fi mai puternice și mai antineoplastice agenți selectivi decât tiosemicarbazone necoordinate. Mai multe studii au demonstrat convingător dezregularea a expresiei proteinelor legate de fier la maligne.

Ming-Xue Li și colegii săi au cercetat în 2010 ligandul *N*(4)ciclohexil-tiosemicarbazona-2-acetilpiridinei (**HCyTSC-2-Acpy**) [59] (Figura 1.24). Sinteza compușilor coordinativi având la bază sarea de perchlorat de nichel sau mangan în raport stoichiometric de 1:2 în EtOH în prezență de acetat de sodiu în calitate de bază pentru deprotonarea tiosemicarbazonei.



**Fig. 1.25. Structuri cristaline a tiosemicarbazonei **HCyTSC-2-Acpy** și a compușilor coordinativi [**Ni**(CyTSC-2-Acpy)<sub>2</sub>]; [**Mn**(CyTSC-2-Acpy)<sub>2</sub>] [99]**

Proprietățile antimicrobiene ale compușilor coordinativi [**Ni**(CyTSC-2-Acpy)<sub>2</sub>], [**Mn**(CyTSC-2-Acpy)<sub>2</sub>] precum și a tiosemicarbazonei necoordinate fiind studiate asupra microorganismului gram-pozitiv *B. Subtilis* și microorganismului gram-negativ *P. Aeruginosa*. Activitatea antimicrobiană a coomplexilor de Ni(II) și Mn(II) este de același ordin cu ligandul inițial și chiar cu substanțele de referință.

Din Tabelul 1.11 se poate observa că compușii coordinativi manifestă activitate anticancer mult mai pronunțată după volurile concentrație semimaximale de inhibiție și anume complexul de mangan(II) de 192 de ori mai activ decât tiosemicarbazona inițială. În cazul complexului de nichel(II) e de 154 de ori mai activ decât tiosemicarbazona inițială.

**Tabelul 1.11. Activitatea antimicrobiană și anticancer a compușilor coordinativi [**Ni**(CyTSC-2-Acpy)<sub>2</sub>], [**Mn**(CyTSC-2-Acpy)<sub>2</sub>] în baza tiosemicarbazonei **HCyTSC-2-Acpy**[99]**

Compus	CMI, μg/mL		IC <sub>50</sub> , μM (celule K562)
	<i>B. subtilis</i> (Gr+)	<i>P. Aeruginosa</i> (Gr-)	
<b>HCyTSC-2-Acpy</b>	15.6	15.6	100.0
<b>[Ni(CyTSC-2-Acpy)<sub>2</sub>]</b>	15.6	62.5	0.65
<b>[Mn(CyTSC-2-Acpy)<sub>2</sub>]</b>	15.6	15.6	0.52

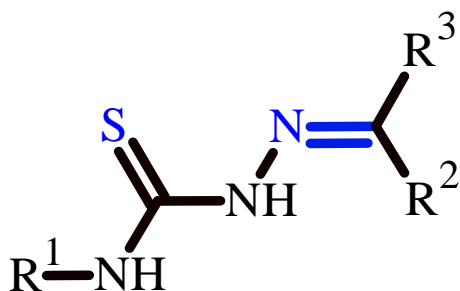
*B. subtilis*- *Bacillus subtilis* (bacterie gram pozitivă)

*P. Aeruginosa*- *Pseudomonas aeruginosa* (bacterie gram negativă)

**K562**- celule de leucemie mieloidă (cancer al sângelui)



Pentru ciclul de lucrări conduse de prof. A. Gulea s-a evidențiat un șir de tiosemicarbazone care au formula generală:



unde:

$R^1 = [1,2,4]\text{triazol}[3,4-b][1,3,4]\text{tiadiazin}$

tiadiazin; 1,3-benzoxazol;

4*H*-1,2,4-triazol; *N*-fenilacetamida;  
cilohexil; hexil; *tert*-butil.

$R^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$ .

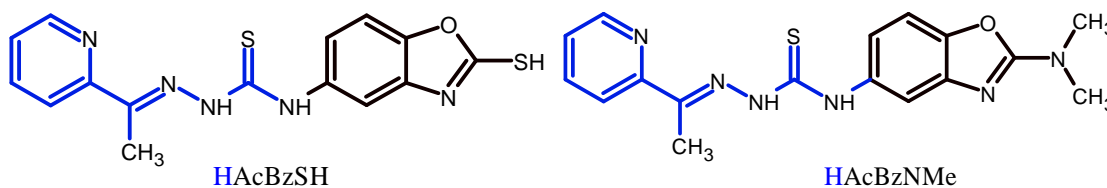
$R^3 = \text{piridin-2-il}; \text{pirazol-4-il}$ .

**Fig. 1.26. Formula generală a tiosemicarbazonei *N*(4) substituie**

Introducerea inelului benzoxazolic în poziția *N*(4) a tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei este axată pe seria de medicamente nesteroidale cum ar fi: **Flunoxaprofen și Benoxaprofen – acțiune anti-inflamatorie**; în calitate de antibiotic **Calcimycin**; activitate antibacteriană—**Boxazomycin B**, relaxant muscular —**Chloroxazone**. Compușii care conțin inel *benzoxazolic* manifestă o varietate de proprietăți medicinale promițătoare: antibacteriene, antifungice, anticancer, anti-inflamator, antimicobacterian, antihistamin, antiparkinson, inhibitor al hepatitei C, etc.

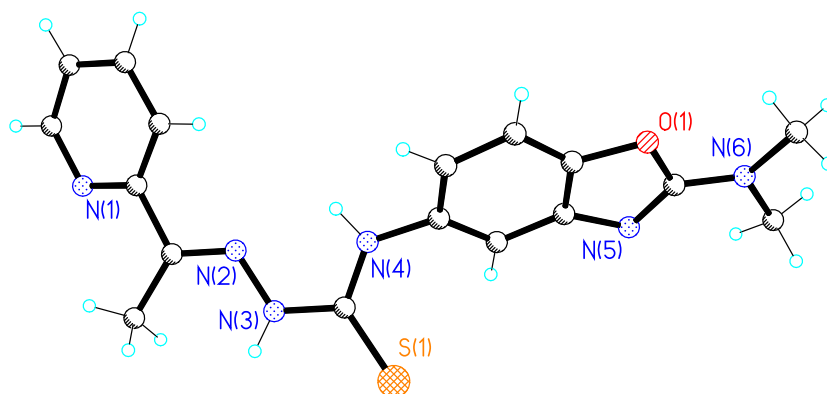
Screeningul efectuat precum: antioxidant, antimicrobian, antifungic și anticancer, elucidează cauza-efect, cu introducerea în poziția *N*(4) a unor substituenți electrono acceptori care ar duce la creșterea polarității moleculare pentru majorarea solubilității în solvenți polari (protici și aprotici).

Pentru elucidarea relației *structură-activitate* au fost sintetizate o serie de tiosemicarbazone *N*(4) substituie pe baza 2-acetilpiridinei, pornind de la publicațiile de specialitate care evidențiază o serie de proprietăți biologice pronunțate cum ar fi: antivirale [23], antimalarie [25], antibacteriene și antifungice [60],[103]. Sinteza 2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-*N*-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)hidrazin-1-carbotioamida (**HAcBzSH**) și *N*-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamida (**HAcBzNMe**)



**Fig. 1.27. Formule structurale ale 2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-*N*-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)hidrazin-1-carbotioamida (**HAcBzSH**); *N*-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamida (**HAcBzNMe**)**

Activitatea antioxidantivă a fost studiată prin metoda ABTS și DPPH (Figura 2.4) pentru care s-a dovedit a fi mai mare decât la substanțele de comparație Rutin și Trolox [104]. La recristalizare au fost obținute monocristale de culoare albă sub formă de plăci patrulate. Pentru tiosemicarbazona **HAcBzNMe** (Figura 1.27) a fost confirmată structura compusului organic cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal în urma recristalizării pulberi din 1,4-dioxan.



**Fig. 1.28.** Structura cristalină a *N*-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamida (**HAcBzNMe**) [CCDC-1832569](#) [104]

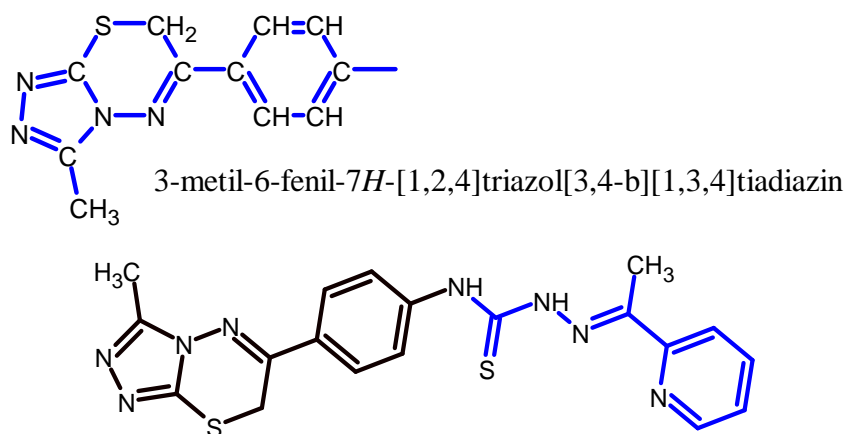
Analiza fizico-chimică a tiosemicarbazonei (**HAcBzNMe**) sunt descrise în sursa bibliografică [104].

Analiza rezultatelor activității antioxidative ale tiosemicarbazonelor **HAcBzSH** și **HAcBzNMe** în (Figura 1.26) ne indică capacitatea acestora de a inhiba radicalii liberi, astfel accentuându-se proprietățile antioxidative.

**Tabelul 1.12.** Activitatea antioxidantivă a tiosemicarbazonelor **HAcBzSH** și **HAcBzNMe** [104]

Compus	IC <sub>50</sub> , μM	
	ABTS	DPPH
<b>HAcBzSH</b>	17.1±0.9	33.4±3.6
<b>HAcBzNMe</b>	20.1±0.9	100
Trolox	33.3±1.03	48.9±0.8
Rutin	20.7±0.1	64.8±2.1

Studierea în continuare a substituirii atomului de azot *N*(4) cu fragment heterociclic condensat cum ar fi: 3-metil-6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazin care ar duce la creșterea potențialului biologic a fost urmărită de grupul autorii [105].



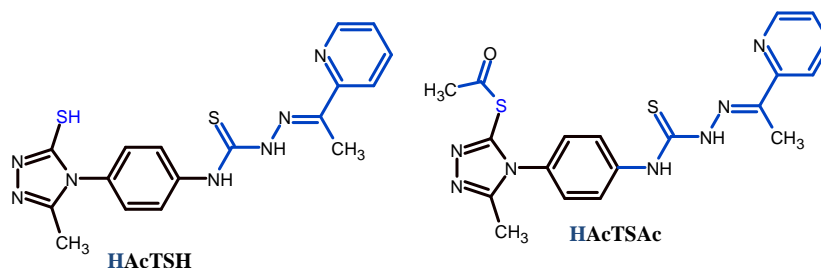
**Fig. 1.29. Fragment structural al tiosemicarbazonei (HAcTT) din poziția N(4). Formula structurală a tiosemicarbazonei HAcTT [105]**

Întroducerea substituentului 3-metil-6-fenil-7H-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazin în poziția N(4) la tiosemicarbazona al 2-acetilpiridinei nu duce la creștere proprietăților anticancer. Un factor care ar putea explica lipsa potențialului biologic ar fi capacitatea prea mare a tiosemicarbazonei HAcTT de a forma legături de hidrogen cu stratul dublu(fosfolipide) al membranelor celulare.

**Tabelul 1.13. Analiza anticancer a tiosemicarbazonei HAcTT (la 100 μM) asupra celulelor de carcinom epidermoid laringianal linia celulară Hep-2 [106]; linia celulară de adenocarcinoame pancreatice BxPC-3 [107].**

Compus	% de Inhibiție	
	Hep-2	BxPC-3
<b>HAcTT</b>	24.1±3.3	14.0±0.9
<b>cis-platina</b>	78.5±2.1	86.3±1.3

Modificarea substituentului în poziția N(4) la tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei cu 5-metil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (Figura 1.29), cu scopul măririi solubilității liganzilor în solvenți polari cum ar fi apa și corelația sinergetică cu unii din derivații triazolici utilizați ca medicamente cum ar fi Fluconazol [108]–[110] nu duce la creșterea proprietățile antioxidative [111] și anticancer [111] (Tabelul 1.14).



**Fig. 1.30. Formule structurale ale tiosemicarbazonelor HAcTSH și HAcTSAc [111]**

Cercetarea proprietăților anticancer *in vitro* a tiosemicarbazonelor HAcTSH și HAcTSAc asupra celulelor Hep-2 și BxPC-3 pentru a putea elucida influența substituentului în

poziția *N*(4). Paralel cu cercetarea anticancer au fost efectuate și teste care demonstrează capacitatea de a inhiba radicali liberi pentru a putea preveni stresul oxidativ din organismul uman ca factor de declanșare a tumorilor.

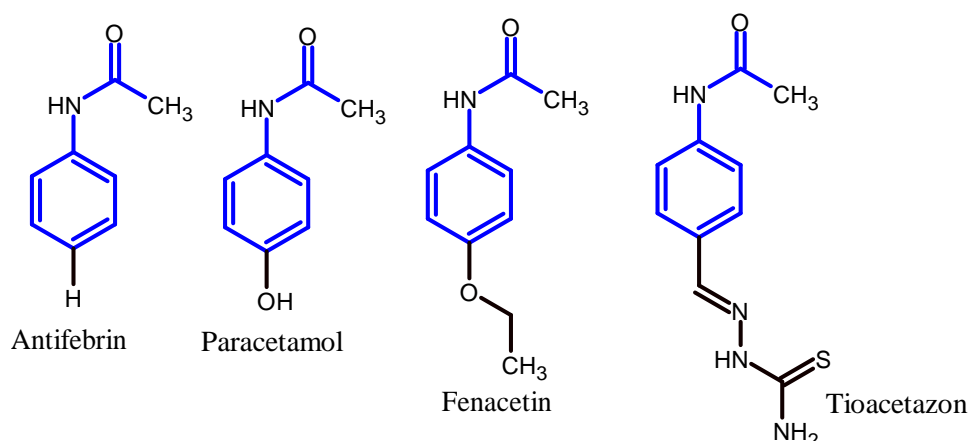
**Tabelul 1.14. Analiza tiosemicarbazonelor **HAcTSH** și **HAcTSAc** *in vitro* (la 100 μM) pe celule Hep-2 și BxPC-3 dar proprietățile atioxidative prin metodele-ABST și DPPH [111]**

Compus	IC <sub>50</sub> , μM		Inhibare (%)	
	ABTS	DPPH	Hep-2	BxPC-3
Trolox	26.3	48.9	-	
Rutin	20.7	64.8		
<b>HAcTSH</b>	7.0	29.0	58.9	85.5
<b>HAcTSAc</b>	11.0	78.0	22.4	-6.5
<i>cis</i> -platina	-		- <sup>a</sup>	78.5

<sup>a</sup> nu a fost studiat.

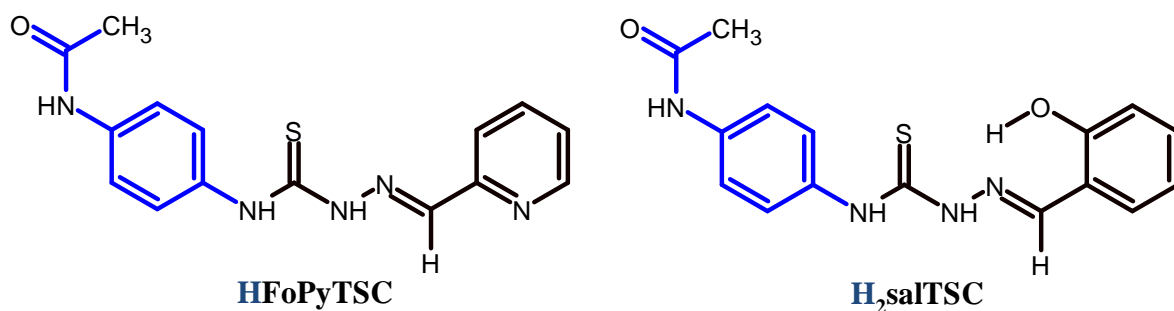
Introducerea în poziția *N*(4) a tiosemicarbazonelor 2-acetilpiridinei a unui fragment de tipul 5-metil-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (Figura 1.29), a fost stabilit că duce la micșorarea solubilității compușilor organici în solvenți polari cum ar fi: alcooli, apă; dar solubili în DMF și DMSO. Activitățile biologice ale tiosemicarbazonelor **HAcTSH** și **HAcTSAc** sunt puțin mai scăzute sau la un nivel cu substanțele de referință. Compușii coordinativi în baza **HAcTSH** și **HAcTSAc** se obțin cu solubilitate extrem de scăzută în DMF și DMSO chiar și la fierbere. Motivul fiind structura polimerică a complexilor.

Întroducerea în poziția *N*(4) a tiosemicarbazidei a unui fragment de tipul *N*-fenilacetamidă care este prezent în medicamente cum ar fi: Paracetamol [112], [113], Fenacetin [114] și Tioacetazon [115], [116] conform literaturii de specialitate, duce la intensificarea proprietățile biologice a tiosemicarbazonelor (Figura 1.30) [117].



**Fig. 1.31. Formula structurală a unor medicamente cu fragment *N*-fenilacetamidă**

Paracetamol și Fenacetina manifestă proprietăți analgezice, antipiretice. Tiacetazona este un antibiotic oral, care este utilizat în tratamentul tuberculozei.



N-[4-({[2-(Piridin-2-ilmetilidene)hidrazinil]carbonotioil}amino)fenil]acetamida (HFoPyTSC)

N-[4-({[2-(2-Hidroxibenziliden)hidrazinil]carbonotioil}amino)fenil]acetamida (H<sub>2</sub>salTSC)

**Fig. 1.32. Formula structurală a tiosemicarbazonelor**

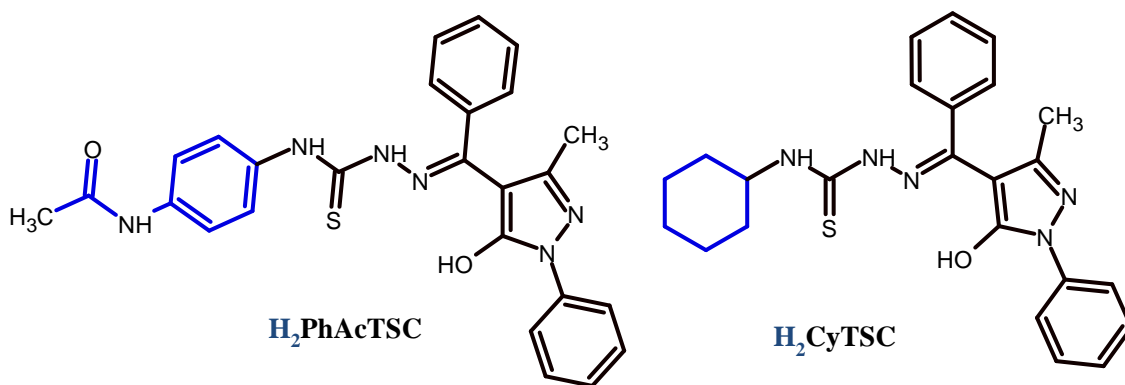
În continuare au fost testate tiosemicarbazonele **HFoPyTSC** și **H<sub>2</sub>salTSC** asupra diferitor tipuri de celule de cancer precum și celule normale (MDCK).

**Tabelul 1.15. Activitatea anticancer a tiosemicarbazonelor HFoPyTSC și H<sub>2</sub>salTSC**

Compus	% de Inhibiție				
	HeLa	BxPC-3	RD	Hep-2	MDCK
<b>HFoPyTSC</b>	15.6±5.2	<b>-11.7±3.3</b>	9.1±0.1	33.6±2.5	33.7±1.0
<b>H<sub>2</sub>salTSC</b>	10.1±1.2	20.7±2.6	3.6±0.2	20.0±4.3	21.2±1.8
DOXO	91.1±15.6	77.3±1.2	77.4±6.1	60.6±2.9	61.9±5.6

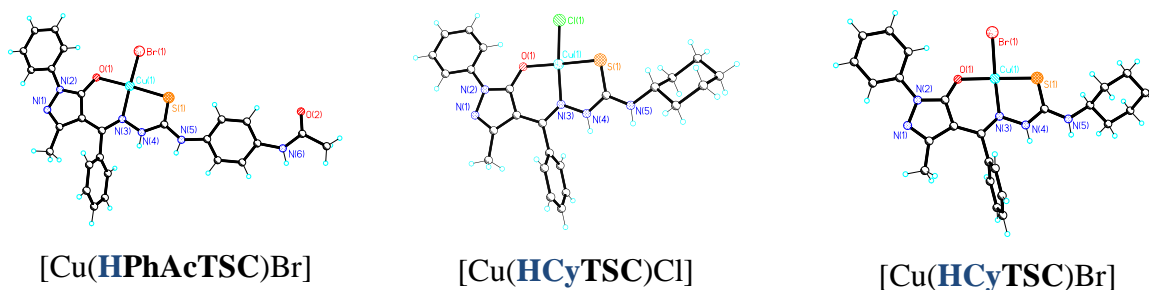
Activitatea anticancer în cazul tiosemicarbazonelor **HFoPyTSC** și **H<sub>2</sub>salTSC** este destul de scăzută în comparație cu substanța de referință Doxorubicina. Tiosemicarbazona **HFoPyTSC** cercetată asupra celulelor BxPC-3 manifestă efect de proliferativ, în timp ce **H<sub>2</sub>salTSC** inhibă celulele de BxPC-3 cu un procent nesemnificativ de 20.7 % față de martor. Dacă se face o raportare **HFoPyTSC** și **H<sub>2</sub>salTSC** atunci se poate zice prompt că tiosemicarbazona **HFoPyTSC** este mai activă anticancer decât tiosemicarbazona **H<sub>2</sub>salTSC**. Ce ține de citotoxicitatea acestora la fel tiosemicarbazona **HFoPyTSC** este mai citotoxică.

Investigarea substituiri atomului de azot N(4) cu fragmentul ciclohexil favorizează creșterea lipofilității compușilor finali [118], [119]. Combinarea fragmentului tiosemicarbazonic cu inelul pirazolic favorizează posibilitatea de synergism a celor două fragmente biologice [120], [121]. Fragmentul pirazolic reprezintă un schelet farmacofor și se regăsește în diferite medicamente cum ar fi: *Celecoxib*-antiinflamator [122], *Difenamizol*-analgezic [123], care manifestă proprietăți anticancer [124] ș.a. Introducere fragmentului (5-hidroxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)(fenil)metanonă în poziția N(1) în scheletului tiosemicarbazonic duce la creșterea activităților biologice. În soluție de DMSO-*d*<sub>6</sub> sunt prezente două forme tautomere din punct de vedere enolic în raport cu cel cetonc predominant forma enolică confirmată prin <sup>1</sup>H-RMN [16] care este similar practic cu medicamentul *Antipirin* [125].



**Fig. 1.33. Formula structurală a tiosemicarbazonei H<sub>2</sub>PhAcTSC și H<sub>2</sub>CyTSC [126], [127]**

În baza tiosemicarbazonei H<sub>2</sub>PhAcTSC și H<sub>2</sub>CyTSC au fost sintetizate combinații coordinative ale Cu(II) și Fe(III), compușii sintetizați au fost confirmați cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal (Figura 1.33) [126], [127]



**Fig. 1.34. Structurii moleculare ale Cu(II) cu tiosemicarbazone pirazolice [126], [127]**

Structurile cristaline a complexelor de cupru(II) în cazul [Cu(HPhAcTSC)Br] reprezintă unități homonucleare, la recristalizarea din DMF se obțin compușii binucleari care se stabilizează prin formarea legăturilor punte, prin intermediul atomului de oxigen enolic al moleculei vecine.

În toate cazuri tiosemicarbazonele H<sub>2</sub>PhAcTSC și H<sub>2</sub>CyTSC se comportă ca liganzi monodeprotonați, coordinând la ionul central tridentat.

**Tabelul 1.16. Activitatea antiproliferativă a complexelor de Cu(II) în baza tiosemicarbazonei H<sub>2</sub>CyTSC [126]**

Compus	IC <sub>50</sub> , μM				
	L20B	BxPC-3	RD	Hep-2	MDCK
[Cu(HCyTSC)Br]	4.8	4.7	13.0	8.8	13.5
[Cu(HCyTSC)Cl]	5.0	12.7	12.5	24.5	12.6

Activitatea antibacteriană asupra *Staphylococcus aureus* a compușilor coordianțivi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazonele H<sub>2</sub>PhAcTSC și H<sub>2</sub>CyTSC (Figura 1.32).

Tabelul 1.17. Activitatea antibacteriană asupra *Staphylococcus aureus*(ATCC 25923) a compușilor coordinativi ai cuprului(II) [126]

Compus	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923) mg/mL	
	CMI	CMB
<b>H<sub>2</sub>PhAcTSC</b>	0.500	0.500
<b>H<sub>2</sub>CyAcTSC</b>	0.500	0.500
<b>[Cu(HPhAcTSC)Br]</b>	0.063	0.125
<b>[Cu(HCyTSC)]Br</b>	0.250	0.500
<b>[Cu(HCyTSC)]Cl</b>	0.250	0.500
Furacilina	0.00467	0.00467

Compușii coordinativi ai (bromuri/cloruri și nitratului de Fe(III) cu **H<sub>2</sub>CyTSC** au fost sintetizați și analizați cu ajutorul metodelor moderne de analiză cum ar fi: analiza la metal, FT-IR, difracția razelor X pe monocristal.

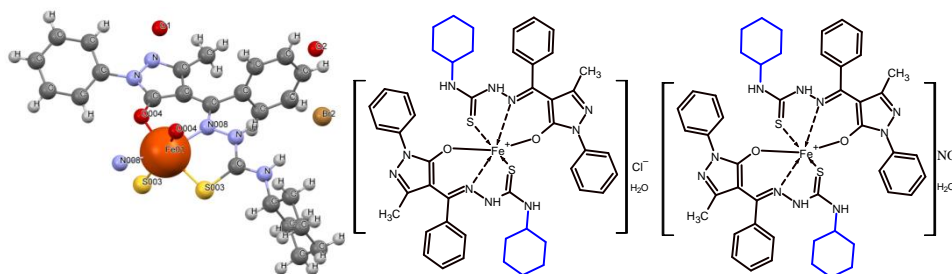


Fig. 1.35. Structura cristalină a  $[\text{Fe}(\text{HCyTSC})_2]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ;  $[\text{Fe}(\text{HCyTSC})_2]\text{Cl}\cdot \text{H}_2\text{O}$  și  $[\text{Fe}(\text{HCyTSC})_2]\text{NO}_3\cdot \text{H}_2\text{O}$  [127]

Activitatea biologică a fost efectuată asupra microorganismelor *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Acinetobacter bamannii* BAA-747 și *Candida albicans* ATCC 10231, *Cryptococcus neoformans* CECT 1043, *Candida krusei* ATCC 6258, (Tabelul 1.18).

Tabelul 1.18. Activitatea antibacteriană și antifungică a compușilor coordinativi ai Fe(III)[127]

Compus	CMI, mg/mL						
	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. bamannii</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. neoformans</i>	<i>C. krusei</i>
<b>H<sub>2</sub>PhAcTSC</b>	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.0312	0.500
<b>H<sub>2</sub>CyAcTSC</b>	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.0312	0.500
<b>[Fe(HCyTSC)<sub>2</sub>]Br</b>	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.003	0.500
<b>[Fe(HCyTSC)<sub>2</sub>]Cl</b>	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.050	0.500
<b>[Fe(HCyTSC)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub></b>	0.250	0.500	0.500	0.250	0.0312	0.001	0.016
Furacilina	0.00467	0.00467	0.00467	0.00467	-	-	-
Miconasol	-	-	-	-	0.016	0.016	0.016

Activitatea antimicrobiană și antifungică din Tabelele 1.17 și 1.18 sunt destul de modeste în comparație cu martori aplicați în tratamentul bolilor respective în medicină. Solubilitatea tiosemicarbazonelor **H<sub>2</sub>PhAcTSC** și **H<sub>2</sub>CyTSC** este redusă în EtOH. Astfel în urma coordonării la atomul central formează polimeri coordinativi, care sunt greu solubili în DMF, DMSO. Polimeri coordinativi având lipofilitatea scăzută, nu sunt capabili să penetreze membrana celulară ce face imposibil studiul mecanismului de interacțiune. Coeficienții de repartizare după regula *Lipinski* sau regula *Veeber* depășesc semnificativ valorile nominale ce face imposibil de studiat în continuare acești compuși.

Astfel studiul tiosemicarbazonelor derivate de la 2-formilpiridină cu substituenți diferiți în poziția *N(4)*: ***N*-fenilacetamida**; **ciclohexil**; **hexil**; ***tert*-butil** prezintă perspectivă și permite formularea ipotezei, introducerea substituenților lipofili sporește proprietățile antimicrobiene.

#### 1.4 Concluzii la capitolul 1

1. Majoritatea cazurilor raportate în literatura de specialitate indică faptul de coordonare tiosemicarbazonelor cu derivați ai 2-formilpiridinei *N(4)* substituie prin intermediul atomilor donori de electroni: azot și sulf. Comportându-se ca liganzi tridentari monobazici, dar se întâlnesc și excepții când astfel de tiosemicarbazone pot coordona ca ligand bidentat neutru sau monodentat neutru.
2. De obicei combinațiile coordinative ale metalelor *3d* cu tiosemicarbazone heterociclice manifestă o activitate biologică sporită în majoritatea cazurilor față de liganzi inițiali necoordinanți la ioni de metal. Desigur sunt și excepția de la astfel de ipoteze că unele tiosemicarbazone depășesc activitatea biologică a compușilor coordinativi printr-un factor simplist *solubilitate* și lipofilitatea crescută care și permite să treacă bariera lipidică ușor și asigură o activitate fie anticancer sau antimicrobiană sporită.
3. Printre cele mai active biologic combinații coordinative cu tiosemicarbazone derivate de la 2-formilpiridină se enumeră compușii coordinativi ai ionilor de cupru, nichel, cobalt, fier, zinc, mangan. Odată cu creșterea polarității compușilor coordinativi scade activitatea biologică. Cea ce conferă compușilor coordinativi ionici o problemă în manifestarea proprietăților biologice sporite, dar are un avantaj major probabilitatea solubilizării acestora în apă, ce le conferă un alt aspect aplicativ.
4. Conform datelor din literatura de specialitate este de menționat perspectiva de stabilire detaliată a compușilor biologic activi ai unor metale *3d* cu tiosemicarbazone *N(4)* substituie.

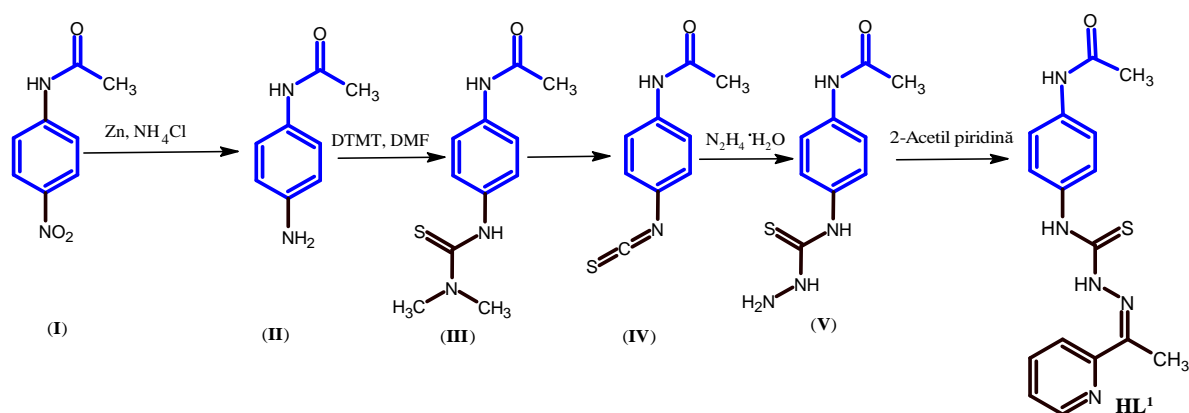


## 2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI CERCETARE

**Capitolul 2** cuprinde descrierea metodelor de sinteză a tiosemicarbazonelor  $N(4)$ -substituite  $HL^1$ - $HL^{10}$  și a combinațiilor coordinative cu unele metale  $3d$ , metode fizico-chimice de cercetare precum FT-IR și de rezonanță magnetică nucleară  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{15}N$  ș.a. În lucrare au fost utilizați reactivi chimici de puritate înaltă procurați de la companiile Sigma-Aldrich®, Acros Organics® și Alfa Aesar®.

### 2.1 Sinteza tiosemicarbazonelor $N(4)$ -substituite $HL^1$ - $HL^{10}$

Obținerea tiosemicarbazonei  $HL^1$ : Tiosemicarbazona  $HL^1$ , necunoscută în literatura de specialitate, a fost obținută din 4-nitroacetanilidă [128] în rezultatul următoarelor transformări chimice:



**Fig. 2.1.** Schema de sinteză a  $N$ -{4-[(2-[1-(piridin-2-il)etilidene]hidrazinil)carbonotioil]-amino]fenil}acetamidă ( $HL^1$ )

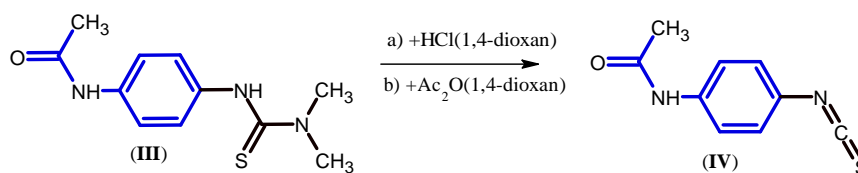
Cercetările noastre au demonstrat că  $N$ -{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamida (**III**) poate fi obținută într-o singură etapă, fără izolarea intermediarului  $N$ -(4-aminofenil)acetamida (**II**), ținând sub control cromatografic transformarea totală a acetamidei (**II**) în acetamida (**III**).

**$N$ -{4-[(Dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamidă (**III**).** a) Amestecul alcătuit din 9.0 g (50 mmol) 4-nitroacetanilidă (**I**), 5.35 g clorură de amoniu în 25 mL de DMF, 15 mL apă se introduce într-un balon pentru sinteză cu trei gâturi. La balon se ajustează un agitator mecanic, termometrul digital și o pâlnie, prin care se adaugă periodic pulbere de zinc (6.5 g) sub agitare, în așa mod, ca temperatura amestecului să nu depășească 50-55 °C. După adăugarea zincului amestecul se încălzește timp de 15 min, la temperatura de 65-70 °C se verifică consumul reactanților inițiali cu ajutorul cromatografiei în strat subțire pe plăci de silufol (control cromatografic), apoi se filtrează solidul; în soluție rămâne  $N$ -(4-aminofenil)acetamida (**II**).

b) În continuare la soluție se adaugă 12.0 g (50 mmol) disulfură de tetrametiltiuram (DTMT), se refluxează timp de 1.5 ore (control cromatografic) și se distilă solventul la presiune redusă. Restul organic se refluxează 5 min. cu 25 mL de benzen, apoi se răcește la 25 °C. Sulfur

rămâne în soluție, iar solidul, se recrystalizează din propan-1-ol. Se obțin: 11.02 g (93 %), *N*-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamida (**III**) (cristale aceforme incolore),  $R_f = 0.65$  (benzen-izopropanol 3:1), p.t.= 185-186 °C coincide cu cel din literatură [129]. Datele spectrale **FT-IR** ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3295 m, (N-H); 3217, m, (N-H, tioamidă); 3128, m, (N-H, amidă II); 3023, s, (C-H, aril); 2928, s, (C-H, din CH<sub>3</sub>); 1661, p, (C=O, amidă II) [130]; 1599, p, (C=C, aril); 1553, m, ( $\delta$ , N-H); 1524, m, (C=C, aril); 1404, m, ( $\delta$ , CH<sub>3</sub>, *as*); 1369, m, ( $\delta$ , CH<sub>3</sub>, *si*); 1309, s, (C-N); 1289, m, (C=S); 859, p, (1,4-sub.); 828, m, (C=S); 728, m, (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz:** 2.03, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 3.26, s, 6H{(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N}; 7.16; 7.18; 7.47;7.49, m, 4H (H-Aril); 8.93, s, 1H {HNC(S)}; 9.91, s, 1H {HNC(O)}. **RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz:** 24.4, (CH<sub>3</sub>CO); 41.2, {N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}; 119.0; 126.9; 136.5; 136.6 (fenil) 168.5, (C=O) 181.8, (C=S).

***N*-(4-Izotiocianatofenil)acetamida (IV).** În literatură sunt descrise mai multe metode de obținere a *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidei (**IV**). Rezultate mai bune se obțin la tratarea *N*-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamidei (**III**) cu clorură de hidrogen în 1,4-dioxan sau cu anhidridă acetică [111]:

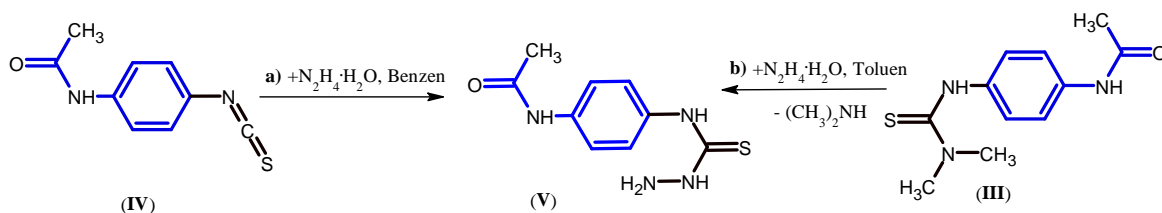


**a)** Amestecul cu un conținut de 9.48 g (40 mmol) *N*-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamidei (**III**), 50 mL 1,4-dioxan absolut și 1.46 g (40 mmol) clorură de hidrogen se încălzește într-o fiolă termorezistentă sudată timp de o oră la temperatura de ~100 °C. În fiolă se observă depunerea clorhidratului de *N*-metilmetanamină insolubil în 1,4-dioxan. După răcire, fiola se deschide, se decantează soluția, precipitatul se spală cu 1,4-dioxan fierbinte, apoi din soluțiile unite se distilă solventul. Se obțin: 6.91 g (90 %) *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamida (**IV**), (cristale aceforme de culoare albă mată), care se recrystalizează din etilacetat;  $R_f = 0.36$  (benzen-etilacetat 1:2), p.t.=193-195 °C corespunde cu datele din literatură [133].

**b)** Amestecul cu un conținut de 11.85 g (50 mmol) *N*-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamidă (**III**) și 5.10 g (50 mmol) anhidridă acetică și 30 mL dioxan se încălzește 1 oră la temperatura de ~100 °C. În continuare se distilează o parte din 1,4-dioxan (~70 %), iar restul se diluează cu apă și se răcește (în soluție rămâne *N,N*-dimetilacetamida și acidul acetic). Precipitatul se filtrează și se recrystalizează din etilacetat. Se obțin: 9.12 g (95%) *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamida (**IV**) (cristale aceforme de culoare albă mată),  $R_f = 0.36$  (benzen-etilacetat 1:2), p.t.= 193-195 °C. Datele spectrale ale *N*-(4-

izotiocianatofenil)acetamidei (IV): **FT-IR**( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3249, 3185, 3116 (N-H); 3065(C-H, aril); 2857(C-H, din CH<sub>3</sub>); 2180, 2082 (NCS); 1661 (C=O); 1596(C=C, aril); 1535(C=C, aril); 1316(C-N, amid II); 1262(C=S), 830(1,4-sub.); 818(C=S). **RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm)<sup>1</sup>H, 400 MHz**: 2.05, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 7.35; 7.37; 7.62; 7.65, m, 4H (H-Aril); 10.17, s, 1H {HNC(O)}; **RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm)<sup>13</sup>C 100 MHz**: 24.5, (CH<sub>3</sub>CO); 120.1; 124.5; 126.9; 132.9, (fenil); 169.1, (C=O). Datele spectrale corespund structurii *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidei (IV).

*N*-{4-[(Hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidă a fost obținută prin reacția de adiție a hidrazinei la *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidă (a) și direct din *N*-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamidă prin reacția de substituție (b):



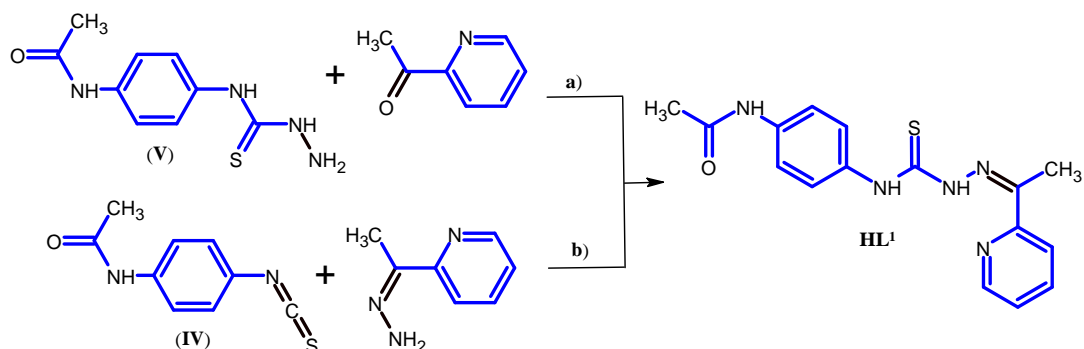
*N*-{4-[(Hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamida se obține mai pură și cu randament mai mare prin metoda (a).

**a)** La amestecul format din 2.5 g (50 mmol) hidrat de hidrazină și 35 mL benzen se picură sub agitare 9.60 g (50 mmol) *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidă dizolvată în 30 mL de benzen și se menține la temperatura de 20-25 °C timp de 1 h. Sedimentul se filtrează și se recrystalizează din etanol. Se obțin: 10.97 g (98 %), *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamida, (cristale aceforme de culoare galben pal) p.t.= 195-196 °C;  $R_f$  = 0.65 (etilacetat).

**b)** Amestecul cu un conținut de 5.76 g (30 mmol) *N*-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamidă (III), 2.50 g (50 mmol) hidrat de hidrazină și 50 mL de toluen se încălzește la 100 °C timp de două ore, apoi se răcește la temperatura camerei. În continuare se diluează cu 5 mL de eter dietilic și se lasă peste noapte în frigider. Produsul solid se filtrează și se recrystalizează din etanol. Se obțin: 5.78 g (86 %), *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidă (V), (cristale aceforme de culoare galben pal);  $R_f$ =0.65 (etilacetat), p.t.= 195-196 °C corespunde cu datele din literatură [131]. Date spectrale: **FT-IR**( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3244(NH din NH<sub>2</sub> as); 3198(N4-H, N2-H, N-H amid II, NH din NH<sub>2</sub> si); 3037(C-H aril); 2961(C-H din CH<sub>3</sub>); 1655 (C=O); 1618 (N-H); 1509(C=C, aril); 1407(C=C, aril); 1319(C-N), 1268(C=S) alungire; 1058(N-N); 827(1,4-sub.); 813(C=S). **RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm)<sup>1</sup>H, 400 MHz**: 2.03, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 4.75, s, 2H (NH<sub>2</sub>); 7.48, s 4H (fenil); 9.05, s, 1H {HNC(S)}; 9.91, s, 1H {HNC(O)}; **RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm)<sup>13</sup>C 100 MHz**: 24.4, (CH<sub>3</sub>CO); 119.2; 124.7; 124.8; 134.8, (fenil); 168.6, (C=O); 179.9, (C=S). Datele spectrale corespund cu structura *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei.

*N*-{4-[(2-[1-(Piridin-2-il)etilidene]hidrazinil)carbonotioil]amino]fenil}acetamidei (HL<sup>1</sup>)

Tiosemicarbazona HL<sup>1</sup> nu este descris în literatură. Noi am obținut acest compus prin două metode: a) la tratarea *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei cu 2-acetilpiridină și b) prin adăugarea hidrazonului 2-acetilpiridinei la *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidă:



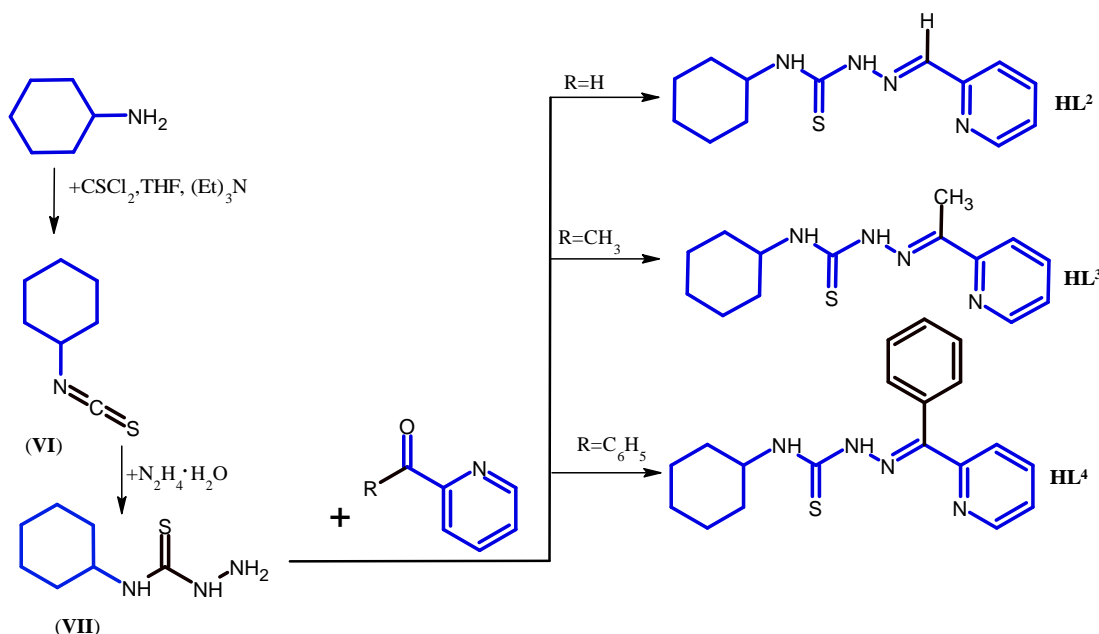
Ligandul HL<sup>1</sup> se obține cu randament mai mare prin metoda (b).

**a)** Amestecul format din 11.2 g (50 mmol) *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}-acetamidă, 6.05 g (50 mmol) 1-(piridin-2-il)etanonă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 25 mL etanol se refluxează timp de 9 ore, apoi se răcește. Cristalele sedimentate se filtrează și se recrystalizează din etanol. Se obțin: 14.07 g (86%) HL<sup>1</sup> (cristale aceforme de culoare galben pal), p.t.= 188-190 °C; R<sub>f</sub>= 0.59 (etilacetat-benzen 2:1).

**b)** Amestecul format din 4.80 g (25 mmol) *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidă, 3.38 g (25 mmol) 2-[1-hidrazinilidenetil]piridină și 35 mL de THF se agită la 50 °C timp de 3 h. Se distilează solventul, apoi solidul se recrystalizează din etanol. Se obțin: 7.53 g (92 %); HL<sup>1</sup> (cristale aceforme de culoare galben pal), p.t.= 188-190 °C R<sub>f</sub>= 0.59 (etilacetat-benzen 2:1). Analiza elementală pentru C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS, (%): C, 58.7; N, 21.4; Găsit, (%): C, 58.6; N, 21.3. **FT-IR**(*v*<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3252 (N-H, amid II); 3196(N4-H); 3043(C-H, aril/py); 2996(C-H,CH<sub>3</sub>din py); 2967 (C-H din CH<sub>3</sub> amid II); 1657 (C=O, amid II); 1611 (N-H); 1578 (C=N, azometinic); 1513 (C=C, aril); 1486 (C=C, aril); 1463, 1403(C=C, din py); 1366(C-N); 1299 (C=S) alungire; 1041(N-N); 841(C=S); 830 (1,4-sub.); 620 (py în plan), (Anexa 3, Figura A.24.). **RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz:** 2.05, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 2.51, s, 3H (CH<sub>3</sub>C=N); 7.41; 7.42; 7.56; 7.58, m, 4H (fenil); 8.52; 8.54; 8.59; 8.60, m, 4H (piridin); 10.00, s, 1H {HNC(S)}; 10.14, s, 1H {HNC(O)}; 10.60, s, 1H (NH-N=), (Anexa 2, Figura A.1). **RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz:** 12.9, (CH<sub>3</sub>C=N); 24.4, (CH<sub>3</sub>CO); 119.1; 126.1; 132.6; 134.5; 137.4; 144.8 (fenil); 148.9,(azometinic) 121.7; 127.1; 136.9; 149.5; 154.9, (piridin); 168.7, (C=O); 177.8, (C=S). Analizele <sup>15</sup>N-RMN; <sup>1</sup>H-RMN-DOSY (ROESY <sup>1</sup>H) și NOESY <sup>1</sup>H, corelația <sup>15</sup>N-<sup>1</sup>H-HMBC, sunt descrise în surs [134]. Spectrul <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-RMN, Anexa 2, Figura A.1 și Figura A.2. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.24.

Identitatea proprietăților fizice, spectrale și analiza elementală a compusului  $C_{16}H_{17}N_5OS$ , obținut prin două metode, confirmă structura *N*-{4-[[2-[1-(piridin-2-il)etilidene]hidrazinil}carbonotioil)amino]fenil}acetamidei (**HL**<sup>1</sup>).

Sinteza tiosemicarbazonelor *N*(4)-substituite **HL**<sup>2</sup>, **HL**<sup>3</sup>, **HL**<sup>4</sup>, necesare pentru sinteza compușilor coordinativi, au fost obținute din ciclohexilamină prin metode clasice [135]–[139] conform schemei:



**Fig. 2.2. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor **HL**<sup>2</sup>; **HL**<sup>3</sup>; **HL**<sup>4</sup>**

**Ciclohexilizotiocianatul (VI).** La un amestec de 9.9 g (0.1 mol) de ciclohexilamină, 10.1 g (0.1 mol) trietilamină și 15 mL benzen se adaugă 11.5 g (0.1 mol) de tiofosgen. Amestecul se agită 3 ore la temperatura camerei, apoi 30 minute la temperatura de 40-55 °C. După puțin timp se observă formarea unui sediment alb-gălbui. Solventul se distilă la presiune redusă ~ 70 % din volumul inițial, apoi sedimentul se filtrează prin pânia Büchner la presiune redusă. Soluția obținută se concentrează, apoi se trece prin coloana cu silicagel (63-200 μm). Coloana se eluează cu hexan până la confirmarea cromatografică a dispariției produsului de reacție. Din soluția obținută se distilă solventul, rămânând un ulei de culoare galben-pai. Se obțin: 97 % ciclohexilizotiocianatul (**VI**).  $R_f = 0.65$  (hexan), p.f. = 218-221 °C ce corespunde datelor din literatură [115].

***N*-Ciclohexilhidrazincarbonotioamida.** Acest intermediar a fost obținut din ciclohexilizotiocianat și hidrat de hidrazină conform metodelor clasice [56] de sinteză a tiosemicarbazidelor.

Într-un balon conic se plasează 5.0 g (0.1 mol) monohidrat de hidrazină și 25 mL de alcool etilic apoi acesta se răcește într-o baie cu gheață și apă. În continuare se include agitatorul

magnetic se adaugă 14.1 g (0.1 mol) de ciclohexilizotiocianat dizolvat în cantitate minimală de alcool etilic apoi agitarea continuă timp de o oră la temperatura camerei (control cromatografic). *N*-Ciclohexilhidrazincarbotoamida (cristale aciforme incolore) a fost izolată cu un randament de 92 %,  $R_f = 0.66$  (benzen-etilacetat, 2:1), p.t. = 140-141 °C și corespunde datelor din literatură [121]. **FTIR**( $v_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3333, m, as, (N-H din NH<sub>2</sub>); 3294, m, si, (N-H din NH<sub>2</sub>); 3136, m, lat, (N<sup>4</sup>-H/N<sup>2</sup>-H); 2927, p, as, (C-H din CH<sub>3</sub>); 2852, m, si, (C-H din CH<sub>3</sub>); 1621, p, lat, ( $\delta$ , N-H); 1517, p; 1492, p; 1446, p; 1347, s; 1310, s; 1299, s; 1269, m; 1255, m; 1231, p; 1193, s; 1152, m; 1111, m; 1063, s, (N-N); 1052, s; 1026, s; 984, s; 930, s, lat; 893, m; 849, m; 813, p; 781, p; 730, m; 661, p, lat; 616, m; 586, p; 522, s; 476, s; 461, s; 436, s. **RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz**: 8.56, s, 1H(NH-hidrazinic); 7.53, s, 1H(N(4)H); 4.45, q, 2H(NH<sub>2</sub>); 4.03 (s, 1H, CH-Cy), 1.81 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.55 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24 (s, 4H), 1.13 (s, 1H). **RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz**: 180.4, (C=S); 51.8, (C-H Cy); 32.7, (CH<sub>2</sub>-Cy); 25.5, (CH<sub>2</sub>-Cy); 25.1(CH<sub>2</sub>-Cy).

***N*-Ciclohexil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotoamidă (HL<sup>2</sup>)**

Amestecul format din 8.65 g (50 mmol) *N*-ciclohexilhidrazincarbotoamidă, 5.35 g (50 mmol) piridin-2-carbaldehidă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 20 mL etanol se refluxează timp de 5 ore și se verifică cromatografic sfârșitul reacției. După confirmarea consumului *N*-ciclohexilhidrazincarbotoamidei se distilă o parte din solvent (~70%) apoi se răcește. Sedimentul se filtrează, se spală cu apă și se recrystalizează din etanol. Se obțin: 11.92 g (91%), *N*-ciclohexil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotoamidă (HL<sup>2</sup>) (microcristalie albe), p.t.= 142-143 °C  $R_f = 0.71$  (eluent: benzen-izopropanol, 1:1) [146]. Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 59.5; N, 21.3; Găsit, (%): C, 59.4; N, 21.3. **FTIR**( $v_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3367, m, (N<sup>2</sup>-H); 3122, m, (N<sup>4</sup>-H); 3043, s, (C-H, py); 2941, m; 2920, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, cy); 2833, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, cy); 1586, m, (C=N, azometin); 1566, s, (N-H); 1535, m; 1515, p, (C=C, py); 1466, m; 1435, m, (C-C, py); 1334, s; 1308, s; 1295, m; 1265, m, (C=S); 1247, m; 1210, p; 1183, m; 1146, m; 1112, p; 1072, m, (N-N); 999, m; 983, m; 927, m; 884, m; 850, m, (C=S); 821, s; 774, p; 743, m; 667, s; 637, m; 626, m, ( $\gamma$ , py, în plan); 601, m; 538, p; 511, p; 466, m; 447, m; 424, m; 409, m, (Anexa 2, Figura A.2). **RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz**: 14.02, 11.66, 8.55, 8.54, 8.27, 8.25, 8.22, 8.12, 7.86, 7.84, 7.82, 7.39, 7.37, 7.36, 4.20, 4.18, 1.88, 1.87, 1.83, 1.74, 1.71, 1.61, 1.59, 1.49, 1.46, 1.43, 1.31, 1.27, 1.24, 1.21, 1.16, 1.12, 1.09, 1.06, 1.03, 1.01, (Anexa 2, Figura A.2). **RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz**: 176.3, 153.6, 149.8, 142.8, 137.0, 124.6, 120.9, 53.3, 32.1, 25.5, 25.4. Spectrul <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-RMN, Anexa 2, Figura A.3 și Figura A.4. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.30.

***N-Ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>3</sup>)***

Amestecul format din 8.65 g (50 mmol) *N*-ciclohexilhidrazincarbotioamidă, 6.05 g (50 mmol) 1-(piridin-2-il)etan-1-onă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 20 mL etanol se refluxează timp de 7 ore (control cromatografic), se purifică produsul de reacție ca în cazul ligandului HL<sup>2</sup>. Se obțin: 12.99 g (94 %), *N*-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidei (HL<sup>3</sup>) (cristale aciforme de culoare galben pal)  $R_f = 0.64$  (eluent: benzen-etilacetat, 1:2) p.t. = 157-158 °C corespunde cu cel din literatura [146]. Analiza elementală pentru C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 60.8; N, 20.2; Găsit, (%): C, 60.8; N, 20.1. **FTIR**( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3329, m, (N<sub>2</sub>-H); 3193, m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3043, s, (C-H, py); 2975, s; 2929, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, cy); 2848, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, cy); 1581, m, (C=N, azometinic); 1563, ( $\delta$ , N-H); 1521, p, lat, (C=C, py); 1495, p; 1467, p; 1434, m; 1357, s; 1303, m, lat; 1250, s, (C=S); 1208, p; 1186, s; 1151, m; 1112, m; 1071, s; 1047, s; 987, s; 966, s; 889, s; 865; 835, s, (C=S); 782, p; 760, s; 741, m; 657, m; 619, m; 584, p; 556, p; 470, s; 440, s; 409, s (Anexa 2, Figura A.2). **RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz:** 14.02, s, 1H(S-H(1%)), 11.66, s, 1H(N<sup>2</sup>-H(99%)), 8.55 (d,  $J=4.6$ , 1H), 8.24 (t,  $J=8.5$ , 2H), 7.84 (t,  $J=7.7$ , 1H), 4.19 (d,  $J=8.0$ , 1H), 1.86 (t,  $J=8.8$ , 5H), 1.72 (d,  $J=11.7$ , 3H), 1.60 (d,  $J=11.2$ , 1H), 1.52 – 1.37 (m, 3H), 1.26 (dd,  $J=25.4$ , 13.1, 3H), 1.17 – 1.08 (m, 1H) (Anexa 2, Figura A.2). **RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz:** 177.1(C=S), 155.0(C=N), (C-py):149.0, 148.7, 136.9, 124.4, 121.2, C-Cy: 53.3, 32.0, 25.5, 25.3, 12.7. Spectrul <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-RMN, Anexa 2, Figura A.5 și Figura A.6. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.41.

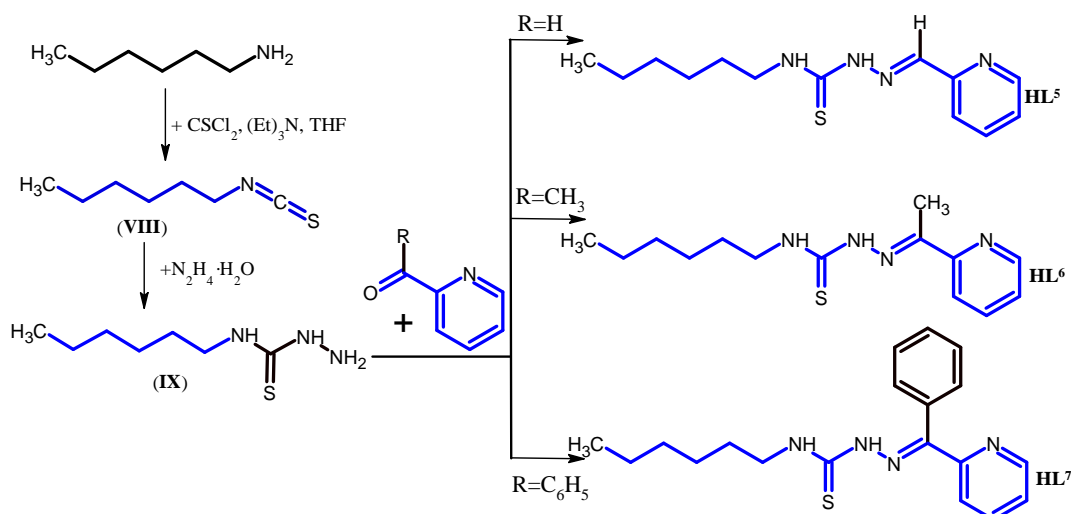
***N-Ciclohexil-2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>4</sup>)***

Amestecul format din 8.65 g (50 mmol) *N*-ciclohexilhidrazincarbotioamida, 9.15 g (50 mmol) fenil(piridin-2-il)metanonă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 35 mL etanol se refluxează timp de 9 ore (izolarea și purificarea produsului de reacție – se efectuează analogic ligandului HL<sup>2</sup>). Se obțin: 14.22 g (84 %) *N*-ciclohexil-2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>4</sup>), cristale aciforme de culoare galben pal,  $R_f = 0.82$  (eluent: benzen-etilacetat, 1:2) p.t. = 171-172 °C corespunde datelor din literatura [146]. Analiza elementală pentru C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 67.4; N, 16.5; Găsit, (%): C, 67.4; N, 16.5. **FTIR**( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3333, m, (N<sub>2</sub>-H); 3156, s, lat, (N<sub>4</sub>-H); 3057, s, (C-H, py); 3020, s, (C-H, aril); 2939, s; 2915, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, cy); 2837, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, cy); 1582, s, (C=N, azometinic); 1516, p, lat, (C=C, aril/( $\delta$ , N-H)); 1469, p, (C=C, py); 1453, m; 1441, m; 1420, m; 1360, s; 1345, s; 1315, s, lat; 1247, m; 1203, m, (C=S); 1173, m; 1149, s; 1114, p; 1087, s; 1072, m, (N-N); 1045, s; 1026, s; 998, s; 983, s; 947, s; 925, s; 891, s; 862, m, (C=S); 831, m; 796, p, 770, p, (torsiunea inelului, mono-sub.); 748, s; 702, p; 663, s; 641, m, lat; 606, m, ( $\rho$ , py); 578, m; 530, m; 476, m; 436, s; 428, s. **RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz:** 12.82 (s, 1H), 8.86 (ddd,  $J=4.9$ , 1.7, 0.9, 1H), 8.86 (ddd,  $J=4.9$ , 1.7, 0.9, 1H), 8.54 (d,  $J=10.9$ , 1H), 8.69 – 8.43 (m, 1H), 8.46 (ddd,  $J=4.9$ , 2.6, 1.6,



1H), 8.24 (d, J=8.5, 1H), 8.24 (d, J=8.5, 1H), 8.02 (td, J=7.8, 1.8, 1H), 8.08 – 7.87 (m, 1H), 7.60 (tdd, J=11.8, 8.1, 3.5, 2H), 7.48 (dd, J=5.1, 1.9, 2H), 7.48 (dd, J=5.1, 1.9, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 1H), 4.18 (dd, J=7.6, 3.3, 1H), 1.72 (d, J=13.2, 2H), 1.60 (d, J=12.8, 1H), 1.46 (dd, J=11.6, 3.0, 1H), 1.27 (t, J=10.4, 2H). **RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz:** 176.5, 151.9, 149.3, 143.5, 138.6, 137.4, 129.6, 129.4, 128.9, 126.5, 125.3, 53.6, 32.8, 32.0, 25.5, 25.3, 25.1. Spectrul <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-RMN, Anexa 2, Figura A.7 și Figura A.8. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.47.

Sinteza tiosemicarbazonelor *N*(4)-substituite **HL<sup>5</sup>**, **HL<sup>6</sup>**, **HL<sup>7</sup>**. Tiosemicarbazonele **HL<sup>5</sup>**-**HL<sup>7</sup>**, necesare pentru sinteza compușilor coordinativi, au fost obținute din hexilamină conform schemei:



**Fig. 2.3. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor **HL<sup>5</sup>**; **HL<sup>6</sup>**; **HL<sup>7</sup>****

**Hexilizotiocianatul (VIII).** La un amestec format din 10.1 g (0.1 mol) hexilamină, 20.2 g (0.2 mol) trietilamină și 50 mL THF, răcit cu amestec de gheață și sare, se adaugă cu picătura 11.5 g (0.1 mol) tiofosgen în 20 mL THF timp de 45 min., apoi agitarea continuă la temperatura camerei timp de 3 h. După verificarea cromatografică a consumului aminei inițiale sedimentul format (clorhidratul de trietilamoniu) se filtrează și se spală de 2 ori cu THF. Stratul organic se agită cu soluție de hidrogenocarbonat de sodiu apoi se ursucă cu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru. După distilarea THF-lui și produsului de reacție se obțin: 13.87 g (97%), hexilizotiocianatul (**VII**) lichid incolor cu nuață gălbue p.f.= 135-137 °C corespunde datelor din literatură [147]. **FTIR (v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 2955, 2928, p, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex); 2857, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex); 2173, 2080, p, lat, (NCS); 1453, m, δ, (CH<sub>2</sub>); 1345, m, δ, (CH<sub>3</sub>); 726, s, (balansare), 685, s; 641, s; 454, s,

***N*-Hexilhidrazincarbotioamida (IX).** Într-un balon conic răcit cu gheață se plasează 5.0 g (0.1 mol) monohidrat de hidrazină și 25 mL de alcool etilic apoi se include agitatorul magnetic se adaugă 17.5 g (0.1 mol) de hexilizotiocianatul (**VIII**), dizolvat în cantitate minimală de alcool etilic timp de 10 min. apoi agitarea continuă timp de o oră la temperatura camerei. După verificarea cromatografică a consumului hexilizotiocianatului balonul se răcește în frigider timp



de 36 ore. Produsul cristalizat se separă prin filtrare și se spală cu eter dietilic rece de 2 ori. Se obțin: 17.10 g (98%), *N*-hexilhidrazincarbotioamidă (**IX**), cristale albe, p.t.= 50-52 °C corespunde sursei [148]. **FTIR** ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 2955, 2928, p, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex); 2857, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex); 2173, 2080, p, lat, (NCS); 1453, m,  $\delta$ , (CH<sub>2</sub>); 1345, m,  $\delta$ , (CH<sub>3</sub>); 726, s, (balansare), 685, s; 641, s; 454, s.

#### ***N*-Hexil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>5</sup>)**

Amestecul format din 8.75 g (50 mmol) *N*-hexilhidrazincarbotioamida (**IX**), 5.35 g (50 mmol) piridin-2-carbaldehidă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 25 mL etanol se refluxează timp de 8 ore (control cromatografic). După confirmarea consumului *N*-hexilhidrazincarbotioamidei (**IX**) se distilă solventul, iar produsul de reacție se recrystalizează din etanol. Se obțin: 12.69 g (96 %), *N*-hexil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamida (**HL<sup>5</sup>**), cristale de culoare alb-pal, p.t.= 102-103 °C  $R_f$ = 0.65 (eluent: benzen-etilacetat, 3:1). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 59.0; N, 21.1; Găsit, (%): C, 59.1; N, 21.1. **FTIR**( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3376, m, (N2-H); 3141, s, lat, (N4-H); 3043, s, (C-H, py); 2939, s; 2914, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex,); 2852, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex,); 1585, s, (C=N, azometinic); 1514, p, lat, (C=C, aril/( $\delta$ , N-H)); 1465, p, (C=C, py); 1434, p; 1367, s; 1345, s; 1316, s; 1289, m; 1242, p; 1213, p, lat; 1203, m; 1146, m; 1113, m; 1078, m; 1046, s; 1030, m, (N-N); 996, m; 926, m; 886, m; 812, m (C=S); 777, m; 743, m, 722, s; 668, s; 627, p, lat; 604, s, (p, py); 535, m; 514, m; 483, m; 423, s; 408, m. **RMN** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz: 14.17, s, 1H(S-H(4%)), 8.60 (ddd,  $J$ =4.9, 1.7, 1.0, 1H), 8.09 (dt,  $J$ =8.0, 1.0, 1H), 7.91 – 7.73 (m, 1H), 7.37 (ddd,  $J$ =7.5, 4.9, 1.2, 1H), 3.70 (dt,  $J$ =7.4, 6.0, 1H), 1.70 (t,  $J$ =7.4, 1H), 1.49 – 1.23 (m, 3H), 1.01 – 0.75 (m, 2H). **RMN** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz: 178.4(C=S), 153.6(C=N), C-py: 149.5, 141.8, 136.3, 123.9, 120.0, C-Hex: 44.0, 31.4, 26.4, 22.3, 13.4. Spectrul <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-RMN, Anexa 2, Figura A.9 și Figura A.10. Spectrul <sup>13</sup>C-DEPT-135, Anexa 2, Figura A.21. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.53.

#### ***N*-Hexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>6</sup>)**

Amestecul format din 8.75 g (50 mmol) *N*-hexilhidrazincarbotioamidă (**IX**), 6.05 g (50 mmol) 1-(piridin-2-il)etan-1-onă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 20 mL etanol se refluxează timp de 12 ore (control cromatografic). După confirmarea consumului *N*-hexilhidrazincarbotioamidei (**IX**) se distilă solventul, iar produsul de reacție se recrystalizează din etanol. Se obțin: 13.5 g (97 %) *N*-hexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (**HL<sup>6</sup>**), cristale de culoare alb-pal, p.t.= 64-65 °C;  $R_f$ = 0.70 (eluent: benzen-etilacetat, 3:1). Analiza elementală pentru C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 60.4; N, 20.1; Găsit, (%): C, 60.3; N, 20.0. **FTIR**( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3330, m, (N2-H); 3268, s; 3112, s, lat, (N4-H); 3063, s, (C-H, py); 2950, s; 2926, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex,); 2855, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex,); 1612, s, ( $\delta$ , N-H); 1579, s, (C=N, azometinic); 1564, s; 1528, p, lat, (C=C, aril); 1432, p, (C=C, py); 1360, m; 1287, m;

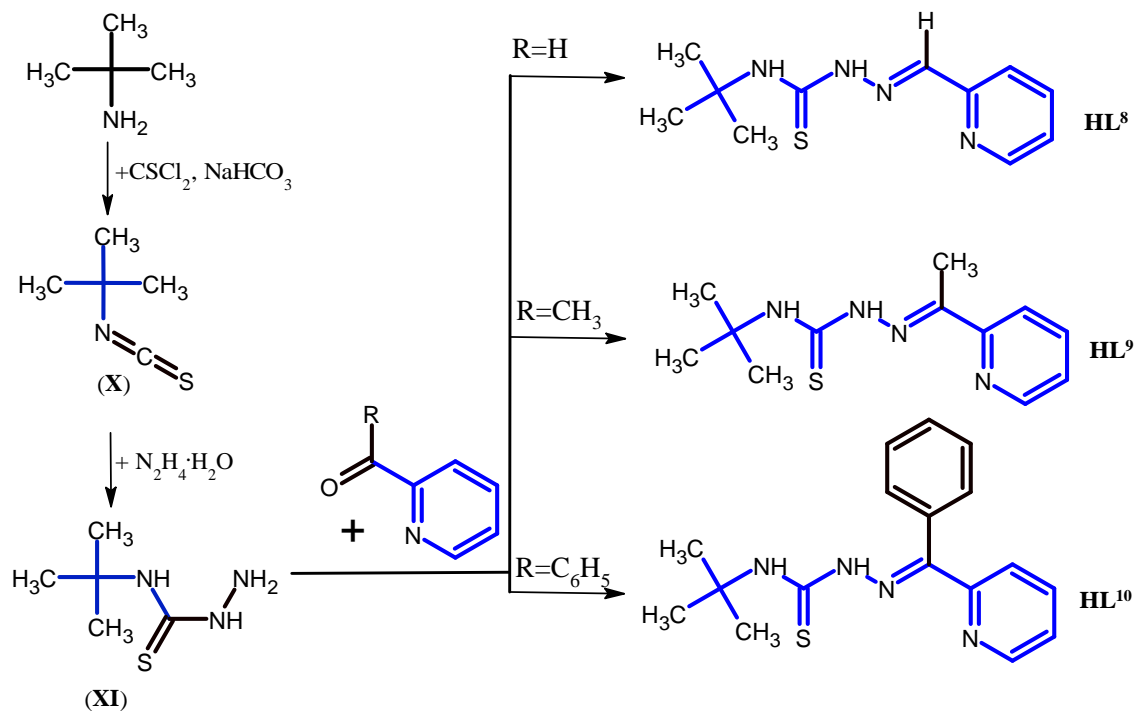
1257, s; 1237, s; 1216, m; 1192, s; 1148, s; 1098, s; 1088, s; 1069, s; 1046, s, (N-N); 1028, s; 992, s; 985, s; 965, s; 890, m; 846, m; 777, p; 759, s; 741, p; 723, s; 666, s; 654, s; 620, s; 574, m; 550, m, lat; 482, s; 432, s; 407, m. **RMN ((CD)<sub>2</sub>CO) δ (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz:** 14.35 s, 1H(S-H(17%)), 9.38 (s, 1H), 8.60 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 7.4, 4.8, 1.1 Hz, 2H), 3.71 (dt, *J* = 7.3, 6.1 Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.56 – 1.22 (m, 5H), 0.99 – 0.81 (m, 3H), **RMN ((CD)<sub>3</sub>CO) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz:** 178.7(C=S), 155.0(C=N), C-py: 152.9, 148.6, 147.7, 147.3, 137.9, 136.8, 136.1, 124.3, 124.2, 123.7, 120.3, C-Hex: 44.1, 43.7, 31.4, 26.4, 22.4, 21.3, 13.4, 10.7. Spectrul <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-RMN, Anexa 2, Figura A.11 și Figura A.12. Spectrul <sup>13</sup>C-DEPT-135, Anexa 2, Figura A.22. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.59.

***N*-Hexil-2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>7</sup>)**

Amestecul format din 8.75 g (50 mmol) *N*-hexilhidrazincarbotioamida (**IX**), 9.15 g (50 mmol) fenil(piridin-2-il)metanonă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 25 mL etanol se refluxează timp de 15 ore (control cromatografic). După confirmarea consumului *N*-hexilhidrazincarbotioamidei (**IX**) se distilă solventul iar produsul de reacție se recristalizează din etanol. Se obțin: 15.66 g (92 %) *N*-hexil-2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (**HL<sup>7</sup>**), cristale de culoare galbenă-pal, p.t.= 99-100 °C *R<sub>f</sub>*= 0.68 (eluent: benzen-etilacetat, 3:1). Analiza elementală pentru C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 67.0; N, 16.4. Găsit, (%): C, 67.0; N, 16.3. **FTIR(v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3330, m, (N2-H); 3229, s, lat, (N4-H); 3044, s, (C-H, py); 2954, s; 2924, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex.); 2849, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub>, Hex.); 1594, s, (δ, N-H); 1561, s, (C=N, azometinic); 1532, p, lat, (C=C); 1475, m; 1454, p; 1426, p; 1308, m; 1266, s; 1220, p; 1176, m; 1146, m; 1110, m; 1094, s; 1067, m; 1025, s; 989, p; 887, s; 827, m; 795, m; 770, s; 746, s; 728, s; 697, p; 671, s; 658, m; 622, s; 601, s; 516, m; 457, s; 441, s; 405, s. **RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz:** 13.6, s, 1H (<sup>+</sup>N-H), 7.78 (td, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 20.4, 13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.72 (dq, *J* = 22.2, 7.3 Hz, 2H), 1.50 – 1.24 (m, 5H), 0.91 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H). **RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz:** 178.1 (C=S), 152.4 (C=N), C-Ph/C-py: 148.69, 142.39, 137.74, 137.15, 129.17, 129.12, 128.63, 128.52, 126.10, 124.14, C-Hex: 44.42, 31.56, 31.50, 29.15, 28.89, 26.68, 26.61, 22.62, 22.57, 14.09, 14.01. Spectrul <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-RMN, Anexa 2, Figura A.13 și Figura A.14. Spectrul <sup>13</sup>C-DEPT-135, Anexa 2, Figura A.23. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.65.

Analiza elementală și datele spectrale (FT-IR și RMN) confirmă formula structurală a tiosemicarbazonelor HL<sup>5</sup>; HL<sup>6</sup>; HL<sup>7</sup> obținute (Figura 2.3).

Sinteza tiosemicarbazonelor *N*(4)-substituie **HL**<sup>8</sup>, **HL**<sup>9</sup>, **HL**<sup>10</sup>. Tiosemicarbazonele **HL**<sup>8</sup>-**HL**<sup>10</sup>, necesare pentru sinteza compușilor coordinativi, au fost obținute din 2-amino-2-metilpropan prin metode clasice conform schemei din Figura 2.4.



**Fig. 2.4.** Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor **HL**<sup>8</sup>, **HL**<sup>9</sup> și **HL**<sup>10</sup>

***tert*-Butilizotiocianatul (X).** La un amestec de 7.3 g (0.1 mol) de 2-metilpropan-2-amină, 8.4 g (0.1 mol) hidrogenocarbonat de sodiu și 10 mL apă se picură cu agitare 11.5 g (0.1 mol) de tiofosgen dizolvat în 10 mL hexan. Amestecul se agită 2 ore la temperatura camerei, apoi 20 minute la temperatura de 40-50 °C. Stratul organic se separă și se usucă și se distilă o parte de solvent (~80%). Soluția concentrată se introduce în coloana cu silicagel, apoi se eluează cu hexan. Eluția continuă până când ultimele picături nu mai conțin produs de reacție (control cromatografic). Din soluția obținută se distilă solventul din produsul de reacție, se obțin: 11.04 g (96 %), *tert*-butilizotiocianatul (**X**), un ulei de culoare slab gălbuie,  $R_f = 0.75$  (eluent: benzen), p.f.=86-87 °C corespunde datelor spectrale din literatura de specialitate [112].

***N-tert*-Butilhidrazinylcarbamothioamida (XI).** Într-un balon conic se plasează 5.0 g (0.1 mol) monohidrat de hidrazină (98 %) și 25 mL de alcool etilic, apoi acesta se răcește într-o baie cu gheață și apă. În continuare se include agitatorul magnetic, se adaugă 11.5 g (0.1 mol) de *tert*-butilizotiocianat (**X**), dizolvat în cantitate minimală de alcool etilic timp de 10 min. apoi agitarea continuă timp de o oră la temperatura camerei. După verificarea cromatografică a consumului *tert*-butilizotiocianatului (**X**) balonul se răcește în frigider timp de 25 ore. Produsul căzut se separă prin filtrare și se spală cu eter dietilic rece de 2 ori. Se obțin: 13.81 g (94%), *N-tert*-butilhidrazinylcarbamothioamida (**XI**), cristale albe, p.t.=138-140, corespunde sursei [149]. **FTIR**( $\nu_{max}$ ,

$cm^{-1}$ ): 3336 m (N-H, as, NH<sub>2</sub>), 3309 m (N-H, si, NH<sub>2</sub>); 3194 lat, m, legăturii de hidrogen (N4-H, N2-H); 2964 (C-H, as CH<sub>3</sub>), 2923 (C-H, si CH<sub>3</sub>); 1614 s (δ, N-H.); 1501 p (δ, CH<sub>3</sub>); 1395 m; 1358 p (CH<sub>3</sub>, îndoire); 1276 m; 1230 p (C=S); 1059 m (N-N); 1005 m; 870 p (CH<sub>3</sub> în afara planului); 810 p (C=S); 718 m; 565 p; 484 s. **RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz:** 1.5, s, 9H(CH<sub>3</sub>); 3.89, s, 2H (NH<sub>2</sub>); 7.52, s, 1H {HNC(S)}; 7.98, s, 1H (NH-N=). **RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz:** 29.15 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; 52.84 C(Me)<sub>3</sub>; 180.30, (C=S).

***N-terț-Butil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>8</sup>)***

Amestecul format din 7.35 g (50 mmol) *N-terț*-butilhidrazincarbotioamidă (**XI**), 5.35 g (50 mmol) piridin-2-carbaldehidă, 1 mL de acid acetic glacial și 25 mL etanol se refluxează timp de 6 ore (control cromatografic). Sedimentul se filtrează și se recrystalizează din etanol. Se obțin: 10.63 g (90%) *N-terț*-butil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamida (**HL<sup>8</sup>**), cristale aciforme de culoare galben pal, p.t.= 122-123 °C; R<sub>f</sub>= 0.51 (eluent: benzen-etilacetat, 3:1). Analiza elementală pentru C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 55.9; N, 23.7; Găsit, (%): C, 55.8; N, 23.7. **FTIR(v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3329, m, (N4-H); 3148, m, lat, (N2-H); 3054, s, (C-H, aril); 2996, s; 2903, s, as (C-H, din CH<sub>3</sub>); 2926, s, si, (C-H, din CH<sub>3</sub>); 1581, s, (N-H); 1564, s, (C=N, azometinic); 1529, m, (C=C, aril); 1513, p, (C=C); 1467, p; 1447, p; 1435, m; 1410, m, lat; 1369, s; 1358, s; 1321, s; 1295, s; 1260, m, lat, (C=S); 1213, s; 1177, p, lat; 1148, s; 1102, m; 1079, m, (N-N); 1047, s; 1007, s; 987, s; 961, s; 937 s; 889, s; 878, m, (C=S); 818, s; 776, p; 742, m; 722, s; 670, m; 619, p; 571, p; 533, s; 513, p; 452, p; 410, p. **RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz:** 1.62, s, 9H(CH<sub>3</sub>); 7.04, s, 1H, (HC=N); 7.31, t, 1H, J=5.0 Hz (C-H, py); 7.40, d, 1H, J=7.8 Hz, (C-H, py); 7.82, m, 1H, dd, J=15.6 Hz și 7.8 Hz(C-H, py); 8.65, s, 1H, (N4-H); 8.73, s, (C-H, py); 9.38, s, 1H, (N2-H); 14.15, s, 1H, (S-H, 71%). **RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz:** 176.8, 176.0, 152.2, 149.0, 148.5, 137.1, 131.4, 125.2, 124.2, 123.6, 120.7, 54.0, 53.4, 28.9, 28.8. Spectrul <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-RMN, Anexa 2, Figura A.15 și Figura A.16. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.70.

***N-terț-Butil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>9</sup>)***

Amestecul format din 8.82 g (60 mmol) *N-terț*-butilhidrazincarbotioamidă (**XI**), 7.26 g (60 mmol) 1-(piridin-2-il)etan-1-onă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 35 mL etanol se refluxează timp de 8 ore, apoi se răcește. Sedimentul se filtrează, se recrystalizează din etanol. Se obțin: 13.22 g (88%), *N-terț*-butil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (**HL<sup>9</sup>**), cristale aciforme de culoare galben pal, p.t.= 130-131 °C; R<sub>f</sub>= 0.59 (eluent: benzen-etilacetat, 3:1). Analiza elementală pentru C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 57.5; N, 22.3; Găsit, (%): C, 57.5; N, 22.2. **FTIR(v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3293, m, (N4-H); 3180, m, lat, (N2-H); 3048, s, (C-H, py); 3000, s; 2968, m, as, (C-H, din CH<sub>3</sub>); 2919, s, si, (C-H, CH<sub>3</sub>); 1577, m, (N=C, azometin); 1566, s, (δ, N-H); 1532, p, C=C, py; 1500, p; 1465, p, C=C, py; 1438, m; 1394, p; 1361, p; 1312, p; 1284, s; 1258, m; 1213, m; 1175, p; 1152, s; 1117, s; 1101, s; 1065, s; 1044, m, (N-N); 1014, s; 991, s; 925, s; 887,

s; 836, m, (C=S); 775, p; 736, m; 719, s; 663, m, lat; 622, s, deformare, inel py; 600, m; 557, m; 527, m; 463, s; 433, s; 412, s; 402, s. **RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 14.33, 8.74, 8.73, 8.61, 8.60, 8.51, 7.91, 7.89, 7.85, 7.80, 7.75, 7.73, 7.71, 7.53, 7.51, 7.34, 7.31, 7.29, 2.38, 2.37, 1.62, 1.61. **RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz:** 176.1, 154.4, 152.9, 148.7, 147.9, 137.3, 136.5, 136.3, 123.9, 123.8, 123.5, 120.0, 53.7, 53.1, 28.9, 28.8, 22.3, 11.3. Spectrul <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-RMN, Anexa 2, Figura A.17 și Figura A.18. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.76.

***N-terț-Butil-2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>10</sup>)***

Amestecul format din 5.88 g (40 mmol) *N-terț*-butilhidrazincarbotioamidă (XI), 7.32 g (40 mmol) fenil(piridin-2-il)metanonă, 0.5 mL de acid acetic glacial și 30 mL etanol se refluxează timp de 11 ore (se verifică cromatografic sfârșitul reacției). După confirmarea consumului *N-terț*-butilhidrazincarbotioamidei (XI) amestecul reactant se răcește, sedimentul se filtrează se recristalizează din etanol. Se obțin: 11.99 g (96%) *N-terț*-butil-2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (HL<sup>10</sup>), cristale aciforme de culoare galben pal, p.t.= 141-142 °C; R<sub>f</sub>= 0.63 (eluent: benzen-etilacetat, 3:1). Analiza elementală pentru C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S, (%): C, 65.3; N, 17.9; Găsit, (%): C, 65.2; N, 17.8. **FTIR(v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3322, p, (N<sup>4</sup>-H); 3148, m, lat, (N<sup>2</sup>-H); 3052, s, (C-H, py); 2986, s, (C-H, Ar); 2962, m, as, (C-H, CH<sub>3</sub>); 2923, s, si, (C-H, CH<sub>3</sub>); 1583, m, (C=N, azometin); 1570, s, (δ, N-H); 1521, p, lat, (C=C, py, Ar); 1460, m, (C=C, Ar); 1448, m; 1440, m, (C-C, Aril); 1427, m; 1392, m; 1361, m; 1317, s; 1302, s; 1272, s; 1251, s, (C=S); 1217, m; 1200, m; 1165, p lat; 1156, p; 1105, p; 1089, m; 1070, m, (N-N); 1046, m, (C-H, în plan); 1028, m; 1000, m; 949, m; 921, s; 904, s; 832, p, (C=S); 798, p, (Aril, mono substituit); 775, p, (Aril, mono substituit); 746, s; 718, s; 698, p; 665, m; 640, p; 628, m, py; 605, m; 582, p; 489, m; 472, p; 439, m; 411, s; 405, s; 397, s; 378, s. **RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>1</sup>H, 400 MHz:** 13.30, 8.86, 8.85, 8.74, 8.62, 8.59, 8.58, 7.88, 7.85, 7.83, 7.81, 7.80, 7.80, 7.78, 7.78, 7.76, 7.74, 7.74, 7.58, 7.56, 7.53, 7.52, 7.51, 7.50, 7.46, 7.46, 7.45, 7.45, 7.40, 7.39, 7.39, 7.38, 7.37, 7.32, 7.30, 7.29, 1.66, 1.62. **RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) <sup>13</sup>C 100 MHz:** 176.5, 175.9, 154.8, 152.4, 149.4, 148.7, 147.5, 141.5, 137.7, 137.0, 136.4, 130.8, 130.1, 129.6, 129.1, 128.9, 128.6, 128.52, 125.9, 124.0, 123.7, 121.8, 53.8, 53.4, 28.9, 28.8. Spectrul <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-RMN, Anexa 2, Figura A.19 și Figura A.20. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.81.

Analiza elementală și datele spectrale (FT-IR, RMN) confirmă structura tiosemicarbazonelor HL<sup>8</sup>, HL<sup>9</sup>; HL<sup>10</sup>, menționate în (Figura 2.4).

## 2.2 Metode de sinteză a combinațiilor coordinative

Sinteza tiosemicarbazonelor HL<sup>1</sup>-HL<sup>10</sup> a fost efectuată conform metodelor clasice de condensare a tiosemicarbazidelor corespunzătoare cu compușii carbonilici conform schemelor de

sinteză (Figura 2.1-2.7). Compușii coordinativi ai unor metale 3d au fost obținuți la interacțiunea directă a sărurilor de metale respective cu tiosemicarbazonele  $N(4)$  susbtituite ale derivaților 2-formilpiridinei. Metoda clasică aplicată la sinteza tuturor compușilor coordinativi este refluxarea în soluție etanolică. Aplicând această metodă de sinteză au fost obținuți complecșii de Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III), Mn(II) și Zn(II).

*Metodă generală de sinteză a combinațiilor coordinative în raport molar de 1:1 sau 1:2.*

Într-un balon cu fund rotund, dotat cu refrigerent ascendent, se adaugă (1 echivalent) de sare de metal dizolvată în amestec de apă și etanol la o încălzire ușoară la baia de apă, apoi se adaugă (1 echivalent/2 echivalenți) de tiosemicarbazonă dizolvată în EtOH. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează la agitator magnetic. Din amestecul reactant se depune o substanță solidă microcristalină, care se filtrează prin intermediul pâlniei Schott la presiune redusă, apoi se usucă într-un exicator cu vid în prezență de  $\text{CaCl}_2$  anhidru până la o masă constantă. În cadrul sintezelor a fost măsurat pH-ul soluției. În următorul șir va fi prezentat pH-soluțiilor: în cazul  $\text{Cl}^-$ ;  $\text{Br}^-$ ;  $\text{NO}_3^-$ ;  $\text{ClO}_4^-$  regăsite în diapazonul 0.91-2.10; în cazul sărurilor de  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  pH fiind în diapazonul 4.09-5.02.

#### Sinteza $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Br}]$ (1)

Compusul coordinativ (1) a fost sintetizat conform metodicii generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol)  $\text{CuBr}_2$  dizolvate în 2 mL EtOH la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3274 g (1 mmol)  $\text{HL}^1$  în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Se obține: 0.3903 g,  $\eta = 80\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.5 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrCuN}_5\text{O}_2\text{S}$ : calculat/determinat pentru C(40.90/40.85%) H(3.43/3.48%) Cu(13.52/13.41%) N(14.91/14.86%) S(6.82/6.70%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ):  $13.2 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ [150]; FT-IR, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3516, s, lat, (O-H, legături de hidrogen); 3318, m, (N-H, amid II)/( $\text{N}^4$ -H); 3158, s; 3071, s, (C-H, aril); 2993, s, as, (C-H, din  $\text{CH}_3$ ); 2960, s, si, (C-H, din  $\text{CH}_3$ ); 1667, m, (C=O, amid II); 1630, s, (C=N, azometin); 1607, s, ( $\delta$ , N-H); 1593, s; 1555, p, (C=C, aril); 1511, p; 1502, p; 1454, p; 1399, p; 1372, m; 1338, s; 1324, s; 1312, m; 1238, m, lat; 1192, s; 1169, s; 1155, m; 1128, s; 1108, m; 1084, m, (=N-N=) [151]; 1024, s; 830, p, lat, (1,4-sub, aril); 776, p; 742, s; 670, s; 652, s; 631, s, ( $\rho$ , py); 608, s; 600, s; 564, s; 536, s; 517, p; 481, s; 446, s; 415, m. UVDR(MgO),  $\lambda_{\text{max}}$ , nm: 409; Anexa 4, Figura A.87. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.25.

#### Sinteza $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]$ (2)

Compusul coordinativ (2) a fost sintetizat conform metodicii generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol)  $\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 3 mL EtOH la o încălzire ușoară la baia de apă, apoi se adaugă 0.3274 g (1 mmol)  $\text{HL}^1$  în 5 mL EtOH. Din filtrat peste ~ 4 zile se

obțin monocristale de culoare verde. Se obține: 0.3743 g,  $\eta = 88\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 4.5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{32}H_{34}Cl_2Cu_2N_{10}O_3S_2$ : calculat/determinat pentru C(45.17/45.10%) H(3.79/3.70%) Cu(14.94/14.87%) N(16.46/16.51%) S(7.54/7.60%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 10.6  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3509 s, 3330 m, 3155 s, 3072 s, 2972 s, 1667 m, 1629 s, 1593 s, 1557 p, 1502 p, 1399 p, 1243 m, lat, 1193 s, 1169 s, 1155 m, 1128 m, 1085 m 1025 s, 831 p, 778 p, 671 s, 652 s, 631 s, 564 s, 536 s, 517 m, 446 s, 414 s. La recristalizarea din soluție hidroalcoolică se obțin monocristalele care au fost analizate prin difracția razelor X pe monocristal confirmând structura mononucleară a compusului coordinative  $[Cu(L^1)Cl] \cdot H_2O$  (Figura 3.4, Anexa 1). Datele cristalografice sunt descrise în Anexa 1. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.26.

#### Sinteza $[Cu(L^1)CH_3COO](3)$

Într-un balon cu fund rotund, dotat cu refrigerent ascendent, se adaugă 0.1996 g (1 mmol)  $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$  dizolvate în 4 mL apă și 6 mL EtOH la o încălzire ușoară la baie de apă, apoi se adaugă 0.3274 g (1 mmol) **HL<sup>1</sup>** în 5 mL EtOH. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 2 ore la agitator magnetic. Din amestecul reactant se depune o substanță solidă microcristalină, care se filtrează prin intermediul pâlniei Schott la presiune redusă, apoi se usucă într-un exicator cu vid în prezență de  $CaCl_2$  anhidru până la o masă constantă. Din filtrat, peste ~ 6 zile, se obțin monocristale de culoare verde-deschisă, care au fost analizate cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal. Se obține: 0.3816 g,  $\eta = 85\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg - 4 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{18}H_{19}CuN_5O_3S$ : calculat/determinat pentru C(48.15/48.10 %) H(4.27/4.36 %) Cu(14.15/14.29%) N(15.60/15.64 %) S(7.14/7.19 %). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 15.6  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3289 m, 3262 m, 3151 s, 3054 s, 3000 s, 2926 s, 2835s , 1667 p, 1604 m, 1585 p, 1563 p, 1495 p, 1451m, 1386 p, 1331 p, 1276 m, 1249, 1193s, 1162 p, 1150 m, 1083s, 1018 s, 834 p, 778 p, 742 m, 675 m, 620 s, 562 s, 522 s, 447 s, 410 s. Structura cristalină a compusului coordinativ  $[Cu(L^1)CH_3COO](3)$ , a fost confirmată cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal, (Figura 3.5). Datele cristalografice sunt descrise în Anexa 1. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.27.

#### Sinteza $[Cu(L^1)(H_2O)]NO_3(4)$

Compusul coordinativ (4) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol)  $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$  dizolvate în 5 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3274 g (1 mmol) **HL<sup>1</sup>** în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baie de apă, Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Solidul obținut a fost recristalizat din DMF, iar din filtrat peste ~ 40 de ore se obțin monocristale de culoare verde închisă. Solidul obținut se usucă într-un exicator cu vid în prezență de  $CaCl_2$  anhidru până la o masă constantă.

Se obține: 0.3692 g,  $\eta = 68\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 3 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.5 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{19}H_{25}CuN_7O_6S$ : calculat/determinat pentru C(42.02/42.10%) H(4.64/4.68 %) Cu(11.70/11.85 %) N(18.05/18.14 %) S(5.90/5.94 %). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 54.5  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3521, s, lat (O-H); 3267, s, (N-H, amid II); 3105, s, (N<sup>4</sup>-H); 3059, s, (C-H, aril); 2964, s, as, (C-H, CH<sub>3</sub>); 2926 s, si, (C-H, CH<sub>3</sub>); 1667, m, (C=O, amid II); 1643, p, lat, (C=O, din DMF); 1612, m, (C=N, azometin); 1563, s (C=C, aril); 1531, m; 1508, p, ( $\delta$ , N-H); 1451, p; 1423, s; 1408, s; 1361, p; 1309, p; 1276, m; 1251, m; 1191, s; 1165, s; 1155, s; 1118, s; 1102, s; 1078, s, (N-N); 1042, s; 965, s; 837, p, lat, (1,4-sub, aril); 818, s, (C=S); 792, s; 769, p; 739, m; 712, s; 688, p; 652, m; 612, s,  $\rho$ (py) [152]; 566, s; 518, p; 481, s; 447, s; 415, m. **ESI-MS(pozitiv):  $m/z$**  389; 457, Anexa 6, Figura 101. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.28.

#### Sinteza $[Cu(L^1)(H_2O)_2]ClO_4$ (**5**)

Compusul coordinativ (**5**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol)  $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  dizolvate în 2 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3274 g (1 mmol) **HL<sup>1</sup>** în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Solidul obținut se usucă într-un exicator cu vid în prezență de  $CaCl_2$  anhidru până la o masă constantă. Se obține: 0.4453 g,  $\eta = 82\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.5 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{19}H_{25}CuN_7O_6S$ : calculat/determinat pentru C(35.36/35.39%) H(4.08/4.10%) Cu(11.69/11.71%) N(12.89/12.92%) S(5.90/5.91%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 43.4  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3595, s, lat (O-H); 3331, s, (N-H, amid II); 3156, s, (N<sup>4</sup>-H); 3113, s, (C-H, aril); 3089, s, as, (C-H, CH<sub>3</sub>); 3035 s, si, (C-H, CH<sub>3</sub>); 1652, m, (C=O, amid II); 1608, m, (C=N, azometin); 1567, s (C=C, aril); 1511, m; ( $\delta$ , N-H); 1491, m; 1451, p; 1401, s; 1361, p; 1309, p; 1276, m; 1251, m; 1191, s; 1165, s; 1155, s; 1118, s; 1102, s; 1068, s ( $\nu_3$ ,  $ClO_4$ ) [153]; 1019, m, (=N-N=); 965, s; 837, p, lat, (1,4-sub, aril); 818, s, (C=S); 792, s; 769, p; 739, m; 712, s; 688, p; 652, m; 612, s,  $\rho$ (py); 566, s; 518, p; 481, s; 447, s; 415, m. UVDR(MgO),  $\lambda_{max}$ , nm: 419; Anexa 4, Figura A.88. **ESI-MS(pozitiv):  $m/z$**  375, Anexa 6, Figura 102. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.29.

#### Sinteza $[Cu(L^2)Br]$ (**6**)

Compusul coordinativ (**6**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol)  $CuBr_2$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2624 g (1 mmol) **HL<sup>2</sup>** în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă care la recristalizare din EtOH peste aproximativ 3 zile se obțin monocristale de culoare verde în formă de prisme. Se obține: 0.5918 g,  $\eta = 86\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în



DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrCuN<sub>4</sub>S: calculat/determinat pentru C(38.57/38.52%) H(4.23/4.21%) Cu(15.70/15.73%) N(13.84/13.86%) S(7.92/7.96%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 46.4  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3204, m, (N<sup>4</sup>-H); 3100, s, 3042, s, (C-H, py); 2924, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2852, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1613, s ( $\delta$ , N-H); 1598, s, (C=N, azometin); 1573, p, lat, (C=C, py); 1563, p; 1538, m; 1471, p, (C-C); 1446, p; 1424, s; 1368, s; 1336, m; 1320, s; 1297, s; 1272, m; 1255, s; 1230, p; 1194, m; 1161, s; 1141, s; 1079, m (N-N); 1053, s; 1017, s; 975, s; 938, m; 883, s; 849, s; 772, m; 738, m; 720, m; 694, m; 643, m; 575, m, 510, m; 479, s; 455, s; 425, s; 416, s; 409, s. **ESI-MS(pozitiv)**:  $m/z$  324, Anexa 6, Figura 103. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.31.

#### Sinteza [Cu(L<sup>2</sup>)(H<sub>2</sub>O)Cl](7)

Compusul coordinativ (7) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2624 g (1 mmol) HL<sup>2</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă, care la recristalizare din EtOH peste aproximativ 3 zile se obțin monocristale de culoare verde în formă de prisme. Se obține: 0.3368 g,  $\eta$ = 89 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClCuN<sub>4</sub>OS: calculat/determinat pentru C(41.27/41.22%) H(5.06/5.01%) Cu(16.79/16.70%) N(14.81/14.88%) S(8.47/8.42%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 87.4  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3209, m, lat (H-OH); 3104, s, (N<sup>4</sup>-H); 3045, s, (C-H, py); 2983, s, as, (C-H, (CH<sub>3</sub>)); 2960, s, si, (C-H, (CH<sub>3</sub>)); 2927, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2853, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1612, s ( $\delta$ , N-H); 1596, ( $\delta$ , H-OH); 1574, p, (C=N, azometin); 1564, p, lat, (C=C, py); 1540, p; 1471, p; 1446, p, (C-C); 1413, s; 1335, s; 1319, m; 1297, s; 1272, m; 1254, s; 1230, p; 1193, m; 1162, s; 1141, s; 1077, m (N-N); 1054, s; 1017, s; 976, s; 940, m; 907, s; 883, s; 844, s; 775, p; 738, p, lat; 723, m; 694, m; 643, m; 576, m; 511, m; 478, s; 454, s; 419, m; 410, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.32.

#### Sinteza [Cu(L<sup>2</sup>)CH<sub>3</sub>COO] (8)

Compusul coordinativ (8) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol) Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL H<sub>2</sub>O, apoi se adaugă 0.2624 g (1 mmol) HL<sup>2</sup> în 8 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3302 g,  $\eta$ = 86 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>15</sub>H<sub>2</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: calculat/determinat pentru C(46.92/46.95%) H(5.25/5.30%) Cu(16.55/16.54%) N(14.59/14.52%) S(8.35/8.38%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 34.1  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):

3176, m, (N<sup>4</sup>-H); 3055, s, (C-H, py); 2920, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2847, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1587, p, lat (COO)/(δ, N-H); 1564, m, (C=N, azometin); 1515, p, (C=C, py); 1475, m; 1441, m; 1384, m, (C-C); 1370, m; 1351, m; 1332, p; 1313, s; 1273, p; 1252, p; 1237, p, as(COO); 1218, p; 1188, s; 1170, s; 1152, s; 1135, p; 1105, m; 1091, p, lat, si(COO); 1047, s (N-N); 1017, s; 976, s; 952, s; 927, s; 895, m; 879, m; 845, s; 784, s; 759, p; 741, p; 728, p; 701, s; 674, p; 638, p; 622, s; 568, p; 517, p; 488, s; 456, s; 436, s; 414, s. UVDR(MgO), λ<sub>max</sub>, nm: λ<sup>1</sup>=407, λ<sup>2</sup>=724; Anexa 4, Figura A.90. **ESI-MS(pozitiv):** *m/z* 324, Anexa 6, Figura 104. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.33.

#### Sinteza [Cu(L<sup>2</sup>)NO<sub>3</sub>] (**9**)

Compusul coordinativ (**9**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2624 g (1 mmol) **HL**<sup>2</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3134 g, η= 81 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>CuN<sub>5</sub>OS: calculat/determinat pentru C(40.35/40.39%) H(4.43/4.40%) Cu(16.42/16.49%) N(18.10/18.15%) S(8.29/8.20%). Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H<sub>2</sub>O): 69.2 μS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR, (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3200, m, (N<sup>4</sup>-H); 3022, s, (C-H, py); 2931, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2852, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1587, p, lat (δ, N-H)/(C=N, azometin); 1536, m, (C=C, py); 1475, m; 1445, m; 1401, m, (C-C); 1346, p; 1273, p, lat, (ν<sub>1</sub>NO<sub>3</sub>); 1229, m; 1188, s; 1154, s; 1141, s; 1075, m, (ν<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>); 1010, m (N-N); 974, s; 923, s; 885, m; 821, s; 805, s; 771, m; 738, m; 644, m; 572, m, 514, m; 415, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.34.

#### Sinteza [Cu(L<sup>2</sup>)H<sub>2</sub>O]ClO<sub>4</sub> (**10**)

Compusul coordinativ (**C15**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol) Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2624 g (1 mmol) **HL**<sup>2</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă. Se obține: 0.3804 g, η= 86 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>CuN<sub>5</sub>OS: calculat/determinat pentru C(35.30/35.35%) H(4.33/4.39%) Cu(14.36/14.31%) N(12.66/12.69%) S(7.25/7.20%). Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H<sub>2</sub>O): 89.1 μS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR, (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3518, s, (O-H, din H<sub>2</sub>O); 3262, m, (N<sup>4</sup>-H); 3044, s, (C-H, py); 2933, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2856, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1599, p, lat (δ, N-H)/(C=N, azometin); 1568, m, (C=C, py); 1536, p, lat; 1478, m; 1448, s; 1424, m, (C-C); 1362, m; 1247, s; 1322, m; 1307, s; 1280, s; 1256, s; 1233, m; 1191, s; 1163, s, (N-N); 1073, p; 1042, p, lat (ν<sub>3</sub>, Cl-O, din ClO<sub>4</sub>); 977, s; 928,

m, ( $\nu_4$ , Cl-O, din  $\text{ClO}_4$ ) monodentat; 887, m; 775, m; 744, m; 732, s; 645, s; 620, m, 578, s; 516, m, 467, s; 441, s; 413, s. **ESI-MS(pozitiv):**  $m/z$  324, Anexa 6, Figura 105. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.35.

#### Sinteza $[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{Cl}](\mathbf{11})$

Compusul coordinativ (**11**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2377 g (1 mmol)  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2624 g (1 mmol)  $\text{HL}^2$  în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare bordo. Se obține: 0.3093 g,  $\eta = 87\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{NiS}$ : calculat/determinat pentru C(43.92/43.95%) H(4.82/4.80%) N(15.76/15.70%) Ni(16.51/16.58%) S(9.02/9.10%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ):  $84.1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ . **FT-IR, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3217, m, ( $\text{N}^4\text{-H}$ ); 3169, s; 3140, s; 3109, s; 3051, s, (C-H, py); 3007, s, as, (C-H, ald.); 2980, s, si, (C-H, ald.); 2933, m, as, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 2848, m, si, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 1610, m, ( $\delta$ , N-H); 1598, s, (C=N, azometin); 1564, p; 1547, p; 1472, p; 1446, m; 1395, s; 1321, m; 1266, m; 1253, m; 1235, p; 1218, m; 1197, m; 1152, m; 1104, s; 1091, m; 1052, s, (N-N); 1016, s; 975, m; 930, m; 890, m; 883, m; 768, m; 744, m; 706, p, lat; 654, s; 641, s; 623, s; 595, s; 573, s; 518, m; 474, s; 458, s; 426, m; 414, m. UVDR(MgO),  $\lambda_{\text{max}}$ , nm: 410; Anexa 4, Figura A.91. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.36.

#### Sinteza $[\text{Co}(\text{L}^2)_2]\text{Cl}(\mathbf{12})$

Compusul coordinativ (**12**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:2. Se iau 0.2379 g (1 mmol)  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 3 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.5247 g (2 mmol)  $\text{HL}^2$  în 6 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din filtrat se obțin un solid microcristalin de culoare roșie. Se obține: 0.5278 g,  $\eta = 82\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1.5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.5 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{ClCoN}_8\text{OS}_2$ : calculat/determinat pentru C(49.17/49.11%) H(5.71/5.62%) Co(9.28/9.19%) N(17.64/17.84%) S(10.10/10.19%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ):  $174.2 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ . **FT-IR, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3329, m, ( $\text{H}_2\text{O}$ ); 3147, m, ( $\text{N}^4\text{-H}$ ); 3003, s, (C-H, py); 2925, s, as, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 2850, s, si, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 1603, m, ( $\delta$ , N-H); 1569, m, (C=N, azometin); 1548, m; 1524, s; 1484, m; 1448, p; 1422, p; 1366, s; 1344, s; 1247, s; 1218, m; 1189, s; 1147, p; 1119, m; 1106, s; 1071, s; 1007, s; 909, s; 885, m; 861, s; 760, m; 740, s; 686, s; 654, s; 639, s; 624, s, 563, m; 530, s; 505, s; 468, s; 448, m; 425, m; 404, s. UVDR(MgO),  $\lambda_{\text{max}}$ , nm: 413; Anexa 4, Figura A.92. **ESI-MS(pozitiv):**  $m/z$  584, Anexa 6, Figura 106. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.37.

#### Sinteza $[\text{Fe}(\text{L}^2)_2]\text{Cl}(\mathbf{13})$

Compusul coordinativ (**13**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:2. Se iau 0.2703 g (1 mmol)  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 6 mL EtOH, apoi se adaugă 0.5248 g (2 mmol)  $\text{HL}^2$  în 8 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă. Se obține: 0.4993 g,  $\eta = 79\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{ClFeN}_8\text{S}_2$ : calculat/determinat pentru C(49.41/49.46%) H(5.74/5.70%) Fe(8.84/8.89%) N(17.73/17.78%) S(10.15/10.26%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ):  $129.4 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3399, m, lat, ( $\text{H}_2\text{O}$ ); 3198, m, ( $\text{N}^4\text{-H}$ ); 3055, s, (C-H, py); 2928, s, as, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 2852, s, si, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 1666, s, ( $\delta$ , N-H); 1599, s, (C=N, azometin); 1568, p, (C=C, py); 1529, p; 1468, m; 1447, m; 1346, m; 1283, m; 1256, m; 1150, m; 1073, m; 1008, m; 889, m; 850, m; 772, m; 740, m; 707, m; 696, m; 655, s; 641, s; 619, s; 597, s; 568, s; 505, s; 444, s; 419, s; 414, s; 405, s. UVDR(MgO),  $\lambda_{\text{max}}$ , nm: 421; Anexa 4, Figura A.93. **ESI-MS(positiv)**:  $m/z$  581, Anexa 6, Figura 107. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.38.

#### Sinteza $[\text{Mn}(\text{L}^2)_2]$ (**14**)

Compusul coordinativ (**14**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:2. Se iau 0.1979 g (1 mmol)  $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.5248 g (2 mmol)  $\text{HL}^2$  în 8 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă. Se obține: 0.5775 g,  $\eta = 90\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{MnN}_8\text{O}_2\text{S}_2$ : calculat/determinat pentru C(52.40/52.47%) H(6.60/6.69%) Mn(8.56/8.50%) N(17.46/17.61%) S(9.99/9.81%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ):  $12.1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3498, m, lat, ( $\text{H}_2\text{O}$ ); 3445, m, (O-H din  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ); 3368, m, ( $\text{N}^4\text{-H}$ ); 3190, s, as, (C-H,  $\text{CH}_3$ ); 3137, s, si, (C-H,  $\text{CH}_3$ ); 3047, s, (C-H, py); 2923, s, as, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 2849, s, si, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 1601, s, ( $\delta$ , N-H); 1587, s, (C=N, azometin); 1537, m, (C=C, py); 1519, p; 1467, m; 1449, s; 1436, m; 1401, m; 1366, s; 1335, s; 1312, s; 1297, m; 1269, s; 1248, s; 1236, s; 1211, p; 1185, m; 1146, m; 1114, m; 1074, m, (=N=N=); 1000, s; 985, s; 928, s; 885, m; 850, s; 823, s; 776, p; 743, m; 668, s; 637, m; 628, s; 603, s; 541, m; 514, s; 479, s; 466, s; 447, s; 425, s; 408, s. UVDR(MgO),  $\lambda_{\text{max}}$ , nm:  $\lambda^1=421$ ,  $\lambda^2=612$ ; Anexa 4, Figura A.94. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.39.

#### Sinteza $[\text{Zn}(\text{L}^2)(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]$ (**15**)

Compusul coordinativ (**15**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1363 g (1 mmol)  $\text{ZnCl}_2$  dizolvate în 6 mL EtOH, apoi se adaugă 0.5248 g (2 mmol)  $\text{HL}^2$  în 8 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se

refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă. Se obține: 0.5775 g,  $\eta = 90\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{13}H_{19}ClN_4OSZn$  calculat/determinat pentru C(41.06/41.16%) H(5.04/5.19%) N(14.73/14.61%) S(8.43/8.31%) Zn(17.20/17.58%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 10.1  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3280, m, lat, (H<sub>2</sub>O); 3171, s, (N<sup>4</sup>-H); 3150, s; 3022, s, (C-H, py); 2932, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2853, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1623, s, ( $\delta$ , N-H/H<sub>2</sub>O); 1599, s, (C=N, azometin); 1566, p; 1538, p; 1472, p; 1445, p; 1416, m; 1340, m; 1310, s; 1299, s; 1273, m; 1254, m; 1295, p; 1195, m; 1157, s; 1079, m; 1051, s; 1014, s; 975, m; 941, m; 883, m; 845, s; 778, p; 742, p; 697, s; 666, m; 639, m; 604, s; 583, s; 513, m; 464, s; 418, s; 409, m; 379, s; 365, s. UVDR(MgO),  $\lambda_{max}$ , nm:  $\lambda^1=420$ ,  $\lambda^2=613$ ; Anexa 4, Figura A.95. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.40.

#### Sinteza [ $Cu(HL^3)Br$ ]Br (**16**)

Compusul coordinativ (**16**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol) CuBr<sub>2</sub> dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2764 g (1 mmol) **HL<sup>3</sup>** în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă. După recristalizarea solidului obținut din soluție hidroalcoolică se obțin peste aproximativ 5 zile monocristale de culoare verde deschisă în formă de prisme. Se obține: 0.4447 g,  $\eta = 89\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{14}H_{20}Br_2CuN_4S$ : calculat/determinat pentru C(33.65/33.71%) H(4.03/4.38%) Cu(12.72/12.49%) N(11.21/11.34%) S(6.42/6.49%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 46.1  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3338, p, (N<sub>2</sub>-H, hidrazinic); 3185, m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3070, s, (C-H, py); 3015, s, (C-H, din CH<sub>3</sub>) 2930, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2852, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1627, s, ( $\delta$ , N-H); 1602, m, (C=N, azometin); 1560, p, (C=C, py); 1524, s; 1505, m; 1492, m; 1472, m; 1438, p, (C-C); 1365, m; 1338, m; 1316, m; 1297, m; 1250, m; 1235, m; 1206, s; 1192, m; 1168, s; 1158, s, 1103, m; 1072, m; 1048, m; 1019, s; 969, s; 898, s; 889, s; 848, s; 832, s; 818, s; 788, p; 777, s; 765, p; 741, m; 682, m, lat; 648, m; 614, s; 580, s; 565, s; 530, s; 478, s; 455, s; 412, p. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.42.

#### Sinteza [ $Cu(L^3)Cl$ ] (**17**)

Compusul coordinativ (**17**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2764 g (1 mmol) **HL<sup>3</sup>** în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. După recristalizarea solidului obținut din N,N-dimetilformamidă se obțin peste aproximativ 30 de zile monocristale de culoare verde în formă de prisme dreptunghiulare. Se obține: 0.5190 g,

$\eta = 58$  %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{34}H_{52}Cl_2Cu_2N_{10}O_2S_2$ : calculat/determinat pentru C(45.63/45.69%) H(5.86/5.80%) Cu(14.20/14.29%) N(15.65/15.68%) S(7.17/7.28%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 40.0  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3246, m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3075, s, (C-H, py); 3031, s, (C-H, din CH<sub>3</sub>) 2924, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2851, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1655, p, (C=O, din DMF); 1598, s, ( $\delta$ , N-H); 1562, m, (C=N, azometin); 1518, p, (C=C, py); 1470, m; 1437, m; 1385, p; 1354, m; 1336, m; 1314, m; 1279, p; 1252, m; 1239, m; 1192, s; 1179, s; 1158, s; 1144, s; 1119, s; 1096, s; 1073, p, (N-N); 1041, m; 999, s; 968, s; 886, s; 845, s; 827, s; 764, p; 729, s; 671, m; 657, s; 646, s; 563, s; 514, s; 491, s; 453, s; 439, s; 409, p. UVDR(MgO),  $\lambda_{max}$ , nm:  $\lambda^1=401$ ,  $\lambda^2=701$ ; Anexa 4, Figura A.89. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.43.

#### Sinteza [ $Cu(HL^3)CH_3COO$ ] (**18**)

Compusul coordinativ (**18**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol)  $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$  dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL H<sub>2</sub>O, apoi se adaugă 0.2764 g (1 mmol)  $HL^3$  în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3183 g,  $\eta = 80$  %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{16}H_{22}CuN_4O_2S$ : calculat/determinat pentru C(48.29/48.36%) H(5.57/5.69%) Cu(15.97/15.84%) N(14.08/14.15%) S(8.06/8.12%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 13.5  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3227, m, lat (N<sup>4</sup>-H); 3117, s; 3014, s, (C-H, py)/(CH, din CH<sub>3</sub>); 2932, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2852, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1591, p, lat (COO)/( $\delta$ , N-H); 1558, m, (C=N, azometin); 1519, p, (C=C, py); 1492, m; 1426, m; 1385, p, (C-C); 1335, p; 1266, s; 1249, s; 1225, p, as(COO); 1188, p; 1164, m; 1146, s; 1108, m; 1091, p, lat, si(COO); 1045, s (N-N); 1019, s; 1001, s; 965, s; 927, s; 890, s; 875, s; 833, p; 800, s; 781, s; 762, p; 732, p; 675, p; 648, s; 615, m; 565, m; 512, s; 475, s; 460, s; 408, s. UVDR(MgO),  $\lambda_{max}$ , nm:  $\lambda^1=405$ ,  $\lambda^2=618$ ; Anexa 4, Figura A.96. **ESI-MS(pozitiv)**:  $m/z$  340, Anexa 6, Figura 108. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.44.

#### Sinteza [ $Cu(HL^3)NO_3$ ] (**19**)

Compusul coordinativ (**19**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol)  $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2764 g (1 mmol)  $HL^3$  în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3896 g,  $\eta = 93$  %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{14}H_{21}CuN_5O_3S$ : calculat/determinat pentru C(40.14/40.19%) H(5.05/5.01%) Cu(15.17/15.06%) N(16.72/16.61%)

S(7.65/7.57%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 35.9  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3341, s, (HOH); 3218, m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3051, s, (C-H, py); 3028, s, (C-H, din CH<sub>3</sub>) 2935, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2847, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1628, s, ( $\delta$ , N-H); 1563, m, (C=N, azometin)/(C=C aril); 1474, s; 1409, p, lat; 1351, m; 1305, p, lat, ( $\nu_1$ , NO<sub>3</sub>); 1278, p; 1235, s; 1202, s; 1160, m; 1143, s; 1102, m; 1073, s; 1048, s; 1038, s; 1022, s; 970, s; 884, s; 848, s; 798, m; 778, m; 742, m; 694, s; 672, m; 651, m; 617, s; 585, s; 566, m; 515, s; 474, s; 456, s; 420, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.45.

#### Sinteza [ $\text{Cu}(\text{HL}^3)(\text{H}_2\text{O})\text{ClO}_4$ ] (**20**)

Compusul coordinativ (**20**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol)  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2764 g (1 mmol)  $\text{HL}^3$  în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.4108 g,  $\eta = 90\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>ClCuN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: calculat/determinat pentru C(36.84/36.89%) H(4.64/4.58%) Cu(13.92/13.06%) N(12.28/12.22%) S(7.03/7.09%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 65.4  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3565, 3496, s, (HOH); 3272, m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3056, s, (C-H, py); 2935, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2857, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1632, s, ( $\delta$ , N-H/ H<sub>2</sub>O); 1580, p, (C=N, azometin)/(C=C aril); 1483, s; 1446, s; 1409, s; 1375, s; 1345, s; 1321, s; 1271, s; 1257, s; 1232, m; 1051, p, lat, ( $\nu_3$ , Cl-O, din ClO<sub>4</sub>), 1025, p; 970, s; 925, m, ( $\nu_4$ , Cl-O, din ClO<sub>4</sub>) monodentat; 890, s; 846, s; 821, s; 779, m; 742, m; 677, s; 652, s; 619, p; 577, s; 566, s; 486, s; 454, s. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.46.

#### Sinteza [ $\text{Cu}(\text{L}^4)\text{Br}$ ] (**21**)

Compusul coordinativ (**21**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol)  $\text{CuBr}_2$  dizolvate în 2 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3385 g (1 mmol)  $\text{HL}^4$  în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din filtrat se obțin monocristale de culoare verde, în formă de plăci. Se obține: 0.4183 g,  $\eta = 87\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1.5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.5 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>Br<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>N<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: calculat/determinat pentru C(47.45/47.40%) H(4.40/4.38%) Cu(13.21/13.54%) N(11.65/11.41%) S(6.67/6.60%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 58.7  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3239, s, (N<sup>2</sup>-H); 3153, m, (N<sup>4</sup>-H); 3074, s, (C-H, py); 3032, s, (CH, din Ar); 2940, s, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 2853, s, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Cy); 1640, s, ( $\delta$ , N-H); 1615, s; 1597, m, (C=N, azometin); 1563, p, (C=C, py); 1514, m; 1468, m; 1443, m; 1385, s; 1341, m; 1265, s; 1252, s; 1229, m; 1217, m; 1185, s; 1159, s; 1072, s, (N-N); 1048, s, (C-H, Aril, în plan); 1023, s; 997, m;

886, s; 850, s; 810, s; 789, p; 761, m; 744, p(C-H, Aril, în afara planului); 737, s; 708, s; 684, s; 657, s; 649, s; 589, s; 504, s; 471, s; 416, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.48.

#### Sinteza $[Cu(L^4)Cl]$ (**22**)

Compusul coordinativ (**22**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol)  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  dizolvate în 1 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3385 g (1 mmol)  $HL^4$  în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din filtrat se obțin monocristale de culoare verde închisă, în formă de plăci. Se obține: 0.4190 g,  $\eta = 96\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1.5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.5 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{19}H_{21}ClCuN_4S$ : calculat/determinat pentru C(52.28/52.13%) H(4.85/4.96%) Cu(14.56/14.48%) N(12.84/12.76%) S(7.35/7.30%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $H_2O$ ):  $63.4 \mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3391, 3318, m, ( $N^4$ -H); 3079, s, (C-H, py); 3055, s, (CH, din Ar); 2920, s, as, (C-H, din  $CH_2$  al Cy); 2848, s, si, (C-H, din  $CH_2$  al Cy); 1590, s, ( $\delta$ , N-H); 1543, m, (C=N, azometin); 1515, m; 1494, p; 1480, p; 1425, p, lat, (C=C, aril); 1338, s; 1296, s; 1268, s; 1234, p; 1196, s; 1183, s; 1149, m; 1129, s; 1071, s, (N-N); 1050, s, (C-H, Aril, în plan); 1021, s; 972, m; 889, s; 845, s; 794, m; 783, p; 743, m; 697, p, (C-H, Aril, în afara planului); 651, m; 640, s; 562, s; 505, s; 483, s; 462, s; 446, s; 412, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.49.

#### Sinteza $[Cu(L^4)CH_3COO]$ (**23**)

Compusul coordinativ (**23**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol)  $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$  dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL  $H_2O$ , apoi se adaugă 0.3385 g (1 mmol)  $HL^4$  în 10 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.4094 g,  $\eta = 89\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{21}H_{24}CuN_4O_2S$ : calculat/determinat pentru C(54.83/54.89%) H(5.26/5.29%) Cu(13.81/13.19%) N(12.18/12.28%) S(6.97/6.90%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $H_2O$ ):  $54.8 \mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3250, m, ( $N^4$ -H); 3052, s, (C-H, py); 3025, s, (CH, din Ar); 2924, s, as, (C-H, din  $CH_2$  al Cy); 2850, s, si, (C-H, din  $CH_2$  al Cy); 1713, s, ( $\delta$ , N-H); 1650, s; 1519, m, (C=N, azometin); 1548, p, (COO); 1515, p, (C=C); 1463, m; 1440, p; 1421, p; 1319, m; 1252, m; 1233, p, (COO, as); 1125, m, (COO, si); 1057, s; 1017, m, (N-N); 953, s; 916, s; 890, s; 837, s; 788, m; 766, m; 746, m; 734, m; 697, p; 672, m; 649, m; 613, m; 577, s; 560, s; 544, s; 507, s; 487, s; 448, s; 418, s; 393, s; 376, s; 372, s; 364, m. UVDR(MgO),  $\lambda_{max}$ , nm:  $\lambda^1=404$ ,  $\lambda^2=702$ ; Anexa 4, Figura A.97. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.50.

#### Sinteza $[Cu(L^4)NO_3]_2$ (**24**)



Compusul coordinativ (**24**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol)  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 1 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3385 g (1 mmol)  $\text{HL}^4$  în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea a 0.5 ore, din amestecul reactant se depune un solid cristalin de culoare verde închisă. Solidul se filtrează prin intermediul pâlnie de sticlă cu ajutorul presiunii reduse. Din filtrat peste ~ 48 de ore se obțin monocristale de culoare verde închisă. Solidul 1 obținut se usucă într-un exicator cu vid în prezență de  $\text{CaCl}_2$  anhidru până la o masă constantă. Se obține: 0.3796 g,  $\eta = 82\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 3.5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.6 mL. Analiza elementală pentru  $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{Cu}_2\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_2$ : calculat/determinat pentru C(49.29/49.35%) H(4.57/4.43%) Cu(13.72/13.60%) N(15.13/15.05%) S(6.93/6.81%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ):  $126.9 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3333, m, ( $\text{N}^4\text{-H}$ ); 3045, s, (C-H, py); 2996, s, (CH, din Ar); 2922, s, as, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 2851, s, si, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 1593, s, ( $\delta$ , N-H); 1544, m, (C=N, azometin); 1513, m; 1497, m; 1461, m; 1432, p, (C=C); 1368, s; 1339, s; 1300, p; 1279, p, ( $\nu_1$ ,  $\text{NO}_3$ ); 1252, s; 1235, p; 1196, s; 1184, s; 1148, s; 1131, s; 1101, s; 1076, s, (N-N); 1012, ( $\nu_2$ ,  $\text{NO}_3$ ); 972, m; 964, m; 888, s; 809, m; 782, p; 756, s; 743, p; 704, m; 694, p; 682, s; 650, m; 641, s; 569, m, lat; 481, s; 457, s; 417, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.51.

#### Sinteza [ $\text{Cu}(\text{L}^4)\text{H}_2\text{O}]\text{ClO}_4$ (**25**)

Compusul coordinativ (**25**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol)  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 1 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3385 g (1 mmol)  $\text{HL}^4$  în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea a 0.5 ore, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Solidul se filtrează prin intermediul pâlnie de sticlă cu ajutorul presiunii reduse. Solidul 1 obținut se usucă într-un exicator cu vid în prezență de  $\text{CaCl}_2$  anhidru până la o masă constantă. Se obține: 0.3952 g,  $\eta = 70\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 3.5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.6 mL. Analiza elementală pentru  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClCuN}_4\text{O}_6\text{S}$ : calculat/determinat pentru C(44.68/44.60%) H(5.18/5.04%) Cu(11.26/11.38%) N(9.92/9.79%) S(5.68/5.75%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ):  $148.9 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3434, s, (H-OH); 3415, s; 3284, m, ( $\text{N}^4\text{-H}$ ); 3079, s, (C-H, py); 3008, s, (C-H, Ph); 2919, s, as, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 2850, s, si, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 1655, m, ( $\delta$ , H-OH)/( $\delta$ , N-H); 1584, m, (C=N, azometin); 1498, m; 1484, m; 1430, p, (C=C, Ar); 1361, s; 1301, s; 1268, s; 1239, s; 1197, s; 1150, m; 1134, s; 1091, p, lat, ( $\nu_3$ , Cl-O, din  $\text{ClO}_4$ )[154], 1062, p; 963, s; 891, s; 795, s; 780, m; 755, s; 743, s; 698, m; 683, s; 638, s; 620, m, ( $\rho$ , py); 576, s; 467, s; 418, s; 364, m. UVDR(MgO),  $\lambda_{\text{max}}$ , nm: 414; Anexa 4, Figura A.98. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.52.

#### Sinteza [ $\text{Cu}(\text{HL}^5)\text{Br}_2$ ] (**26**)

Compusul coordinativ (**26**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol)  $\text{CuBr}_2$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2644 g (1 mmol)  $\text{HL}^5$  în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. La recristalizarea substanței din soluție hidroalcoolică, se formează monocristale în formă de plăci alungite de culoare verde. Se obține: 0.4438 g,  $\eta = 91\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{CuN}_4\text{S}$ : calculat/determinat pentru C(32.01/32.14%) H(4.13/4.18%) Cu(13.03/13.19%) N(11.49/11.58%) S(6.57/6.61%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ): 258.0  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3248, s, 3175, m, ( $\text{N}^4\text{-H}$ ); 3082, s, (C-H, py); 2985, s, as, ( $\text{CH}_3$ ); 2953, s, si, ( $\text{CH}_3$ ); 2927, m, as, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Hex); 2869, 2845, m, si, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Hex); 1617, s, ( $\delta$ , H-OH); 1600, s, ( $\delta$ , N-H); 1571, p, (C=N, azometin); 1522, p, (C=C, py); 1473, m; 1466, m; 1444, m; 1408, s; 1374, s; 1361, s; 1330, s; 1310, s; 1297, m; 1262, m; 1228, p; 1182, m; 1159, m; 1121, s, 1103, s; 1066, s; 1049, s; 1017, m; 935, m; 904, s; 883, s; 774, p; 745, s; 720, m; 680, m; 644, m; 614, s; 538, s; 513, p; 418, p. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.54.

#### Sinteza [ $\text{Cu}(\text{HL}^5)\text{Cl}_2$ ] (**27**)

Compusul coordinativ (**27**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol)  $\text{CuCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2644 g (1 mmol)  $\text{HL}^5$  în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3479 g,  $\eta = 96\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{CuN}_4\text{S}$ : calculat/determinat pentru C(39.15/39.04%) H(5.05/5.14%) Cu(15.93/15.81%) N(14.05/14.25%) S(8.04/8.17%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ): 215.0  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): identic **26**. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.55.

#### Sinteza [ $\text{Cu}(\text{L}^5)\text{CH}_3\text{COO}$ ] (**28**)

Compusul coordinativ (**28**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol)  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL apă, apoi se adaugă 0.2644 g (1 mmol)  $\text{HL}^5$  în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.3512 g,  $\eta = 91\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{CuN}_4\text{O}_2\text{S}$ : calculat/determinat pentru C(46.68/46.60%) H(5.75/5.79%) Cu(16.46/16.38%) N(14.52/14.55%) S(8.31/8.27%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ): 9.6  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):

3281, m, ( $N^4$ -H); 3057, s, (C-H, py); 2955, 2922, m, as, (C-H, din  $CH_2$  al Hex); 2871, 2851, m, si, (C-H, din  $CH_2$  al Hex); 1607, s, ( $\delta$ , N-H); 1577, p, (as, COO/C=N, azometin); 1516, p, (C=C, py); 1485, m; 1457, m; 1446, m; 1432, m; 1421, m, si (COO); 1382, s; 1344, s; 1330, m; 1297, s; 1254, s; 1228, p; 1202, s; 1140, m; 1119, m; 1099, s, (N-N); 1039, s; 1011, s; 962, s; 918, m; 901, s; 834, s; 770, p; 745, m; 723, s; 668, p; 639, s; 618, m; 521, s; 483, s; 415, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.56.

#### Sinteza $[Cu(L^5)NO_3]$ (**29**)

Compusul coordinativ (**29**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol)  $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2644 g (1 mmol)  $HL^5$  în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare bordo. Se obține: 0.3228 g,  $\eta = 83\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{13}H_{19}CuN_5O_3S$ : calculat/determinat pentru C(40.15/40.19%) H(4.92/4.87%) Cu(16.34/16.98%) N(18.01/18.09%) S(8.24/8.38%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $H_2O$ ):  $108.8 \mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3228, m, ( $N^4$ -H); 3061, s, (C-H, py); 2954, 2926, m, as, (C-H, din  $CH_2$  al Hex); 2855, m, si, (C-H, din  $CH_2$  al Hex); 1623, s, ( $\delta$ , N-H); 1566, p, (C=N, azometin); 1465, p, (C=C, py); 1371, s; 1275, p, ( $\nu_1$ ,  $NO_3$ ); 1228, m; 1173, s; 1151, s; 1103, s; 1056, s, (=N-N=); 1006, p; 915, m; 884, m; 822, s; 807, s; 771, m; 744, s; 648, s; 619, s, 579, s; 516, m; 416, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.57.

#### Sinteza $[Cu(L^5)(H_2O)]ClO_4$ (**30**)

Compusul coordinativ (**30**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol)  $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2644 g (1 mmol)  $HL^5$  în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3111 g,  $\eta = 70\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{13}H_{21}ClCuN_4O_5S$ : calculat/determinat pentru C(35.14/35.09%) H(4.76/4.68%) Cu(14.30/14.87%) N(12.61/12.79%) S(7.22/7.36%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $H_2O$ ):  $113.3 \mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3592, s, 3524, s (H-OH); 3246, m, ( $N^4$ -H); 3105, s, 3077, s, (C-H, py); 2949, 2924, m, as, (C-H, din  $CH_2$  al Hex); 2854, m, 2868, m, si, (C-H, din  $CH_2$  al Hex); 1612, s, ( $\delta$ ,  $H_2O$ /N-H); 1592, s; 1571, m, (C=N, azometin); 1542, p, (C=C, py); 1477, m; 1449, m; 1425, m; 1379, m; 1348, s; 1313, s; 1288, s; 1264, m; 1229, m; 1174, s; 1158, s; 1123, s; 1074, p, 1038, p, 1021, p, lat, ( $\nu_3$ , Cl-O, din  $ClO_4$ ); 921, m; 887, m; 875, s; 864, s; 773, p; 744, m; 724, s; 700, s; 648, s; 618, p; 513, m; 416, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.58.

### Sinteza $[Cu(HL^6)Br_2]$ (31)

Compusul coordinativ (31) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol)  $CuBr_2$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2784 g (1 mmol)  $HL^6$  în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.4165 g,  $\eta = 83\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.4 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{14}H_{22}Br_2CuN_4S$ : calculat/determinat pentru C(33.51/33.60%) H(4.42/4.53%) Cu(12.66/12.47%) N(11.17/11.08%) S(6.39/6.24%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $H_2O$ ): 94.5  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3158, m, ( $N^2-H$ ); 3075 ( $N^4-H$ )/(C-H, py); 2989, 2921, m, as, (C-H, din  $CH_2$  al Hex); 2871, 2850, m, si, (C-H, din  $CH_2$  al Hex); 1629, m, ( $\delta$ , N-H); 1574, p, (C=N, azometin); 1524, m, (C=C, py); 1477, m; 1459, m; 1443, m; 1375, s; 1362, s; 1336, s; 1316, s; 1270, s; 1247, s; 1207, m; 1165, s; 1094, s (N-N); 1074, m; 1054, s; 1021, s; 898, s; 815, s; 782, p; 743, s; 721, m; 703, m; 675, m; 650, m; 621, m; 563, p; 544, s; 503, s; 475, s; 462, s; 417, p. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.60.

### Sinteza $[Cu(HL^6)Cl_2]$ (32)

Compusul coordinativ (32) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol)  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  dizolvate în 1 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.2784 g (1 mmol)  $HL^6$  în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea timp de o oră, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Solidul se filtrează prin intermediul pâlnie de sticlă cu ajutorul presiunii reduse. Solidul obținut se recristalizează din EtOH peste ~ 10 zile se obțin monocristale de culoare verde deschisă, sub formă de prisme alungite. Solidul obținut se usucă într-un exicator cu vid în prezență de  $CaCl_2$  anhidru până la o masă constantă. Se obține: 0.3674 g,  $\eta = 89\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL. Analiza elementală pentru  $C_{14}H_{22}Cl_2CuN_4S$ : calculat/determinat pentru C(40.73/40.68%) H(5.37/5.31%) Cu(15.39/15.58%) N(13.57/13.48%) S(7.77/7.68%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $H_2O$ ): 309.0  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3221, m, lat ( $N^4-H$ ); 3095, s, (C-H, py); 2991, s, as, ( $CH_3$ , din 2-Acpy); 2949, s, si, ( $CH_3$ , din 2-Acpy); 2917, m, as, (C-H, din  $CH_2$  al Hex); 2856, m, si, (C-H, din  $CH_2$  al Hex); 1622, m, ( $\delta$ , N-H); 1576, p, lat (C=C, py); 1529, s, (C=N, azometin); 1466, s; 1442, m; 1402, s; 1382, s; 1351, s; 1331, s; 1297, s; 1266, s; 1266, s; 1242, s; 1223, s; 1207, m; 1193, m; 1161, s; 1141, s; 1120, s; 921, s; 900, s; 864, s; 817, m; 781, p; 745, s; 713, m, lat; 669, s; 646, m; 600, m; 571, m; 532, s; 501, s; 462, s; 418, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.61.

### Sinteza $[Cu(L^6)(H_2O)CH_3COO]$ (33)

Compusul coordinativ (33) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol)  $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$  dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL apă, apoi se

adaugă 0.2784 g (1 mmol) **HL**<sup>6</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea timp de o oră, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3846 g, η= 92 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL. Analiza elementală pentru C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: calculat/determinat pentru C(45.97/45.87%) H(6.27/6.35%) Cu(15.20/15.00%) N(13.40/13.34%) S(7.67/7.57%). Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H<sub>2</sub>O): 42.9 μS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR, (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3672, s, (H-OH); 3238, m, lat (N<sup>4</sup>-H); 3041, s, (C-H, py); 2956, s, as, (CH<sub>3</sub>, din 2-Acpy); 2945, s, si, (CH<sub>3</sub>, din 2-Acpy); 2926, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2855, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1608, m, (δ, H<sub>2</sub>O/N-H); 1594, p, lat (C=N, azometin); 1560, m, (C=C, py); 1527, m; 1493, s; 1454, s; 1420, p; 1378, m; 1327, m; 1297, m; 1279, s; 1267, s; 1242, m; 1225, m; 1200, m; 1158, m; 1137, m; 1115, s; 1087, s; 1045, s; 1016, m; 964, s; 926, s; 904, s; 831, s; 818, m; 770, p; 750, s; 674, p; 643, s; 633, s; 615, s; 564, p; 495, s; 471, s; 419, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.62.

#### Sinteza [**Cu(L<sup>6</sup>)NO<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (34)**

Compusul coordinativ (**34**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.2784 g (1 mmol) **HL**<sup>6</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea timp de o oră, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Solidul se filtrează prin intermediul pâlnie de sticlă cu ajutorul presiunii reduse. Solidul obținut se recrystalizează din EtOH peste ~ 5 zile se obțin monocristale de culoare verde închisă, sub formă de prisme alungite. Solidul obținut se usucă într-un exicator cu vid în prezență de CaCl<sub>2</sub> anhidru până la o masă constantă. Se obține: 0.3828 g, η= 95 %. Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL. Analiza elementală pentru C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>Cu<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: calculat/determinat pentru C(41.73/41.68%) H(5.25/5.14%) Cu(15.77/15.62%) N(17.38/17.27%) S(7.96/7.99%). Conductivitatea specifică (Λ în EtOH-H<sub>2</sub>O): 105.7 μS·cm<sup>-1</sup>. **FT-IR, (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3337, m, lat (N<sup>4</sup>-H); 3095, s, (C-H, py); 3013, s, as, (CH<sub>3</sub>, din 2-Acpy); 2952, s, si, (CH<sub>3</sub>, din 2-Acpy); 2926, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2861, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1600, m, (δ, N-H); 1587, s; 1561, s; 1519, p, (C=N, azometin); 1501, m; 1445, p, lat (C=C, py); 1372, s; 1331, s; 1298, m; 1279, p, (ν<sub>1</sub>, NO<sub>3</sub>); 1247, p; 1229, m; 1171, m; 1150, m; 1128, s; 1103, s; 1086, s, (=N-N=); 1014, p; 891, s; 830, m; 809, s; 774, p; 742, m; 726, m; 710, s; 665, s; 651, s; 612, s; 558, m; 510, s; 480, s; 455, s; 413, p. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.63.

#### Sinteza [**Cu(L<sup>6</sup>)(H<sub>2</sub>O)]ClO<sub>4</sub> (35)**

Compusul coordinativ (**35**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol) Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2784 g (1 mmol) **HL**<sup>6</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de

culoare verde. Se obține: 0.3163 g,  $\eta = 69\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{14}H_{23}ClCuN_4O_5S$ : calculat/determinat pentru C(36.68/36.60%) H(5.06/5.17%) Cu(13.86/13.71%) N(12.22/12.38%) S(6.99/6.87%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 98.9  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3313, m, (H-OH); 3233, s; 3161, s, (N<sup>4</sup>-H); 3100, s; 3073, s, (C-H, py); 2927, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2857, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1637, m, ( $\delta$ , H<sub>2</sub>O/N-H); 1588, p, (C=N, azometin); 1479, s; 1467, s; 1447, s; 1414, s; 1379, s; 1337, s; 1298, s; 1264, m; 1226, m; 1089, p, 1048, p, 1021, ( $\nu_3$ , Cl-O, din ClO<sub>4</sub>); 929, s; 873, s; 819, s; 784, p; 737, m; 667, m; 653, m; 619, p; 562, m; 458, m; 413, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.64.

#### Sinteza [**Cu**(HL<sup>7</sup>)Br<sub>2</sub>] (**36**)

Compusul coordinativ (**36**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol) CuBr<sub>2</sub> dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.3405 g (1 mmol) **HL**<sup>7</sup> în 5 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.4962 g,  $\eta = 88\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.4 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{19}H_{24}Br_2CuN_4S$ : calculat/determinat pentru C(40.47/40.38%) H(4.29/4.37%) Cu(11.27/11.87%) N(9.94/9.80%) S(5.69/5.51%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 76.4  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3257, m, (N<sup>4</sup>-H); 3170, s; 3081, s; 3041, s; 2959, 2924, m, as, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2854, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1642, p, ( $\delta$ , N-H)/(C=N, azometin); 1595, s; 1565, m; 1545, p; 1452, p; 1442, p; 1376, s; 1337, s; 1303, s; 1262, m; 1214, m; 1200, m; 1154, m; 1091, s; 1067, s; 1052, s; 1019, s (N-N); 998, s; 998, s; 949, m; 792, p; 749, m; 724, s; 699, p; 665, s; 624, m; 609, s; 488, s; 436, s; 415, s. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.66.

În cazul sintezei **36** a fost posibil de izolat mecanic un produs cu masa de 0.0677 g care a constituit (12 %) în urma recristalizării produsului obținut au fost obținute monocristale de culoare verde deschisă în formă de plăci dreptunghiulare, în urma analizei sa stabilit compoziția sa este [**Cu**(L<sup>7</sup>)Br] (**36.1**) care reprezintă forma finală conform mecanismului propus (Figura 2.24).

#### Sinteza [**Cu**(L<sup>7</sup>)Cl] (**37**)

Compusul coordinativ (**37**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.3405 g (1 mmol) **HL**<sup>7</sup> în 5 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă în formă de cuburi. Se obține: 0.2982 g,  $\eta = 68\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.4 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{19}H_{23}ClCuN_4S$ : calculat/determinat pentru C(52.04/52.14%) H(5.29/5.36%) Cu(14.49/14.27%)

N(12.78/12.84%) S(7.31/7.19%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 46.9  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3239, m, (N<sup>4</sup>-H); 3062, s, (C-H, py); 2958, m, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2863, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1578, p, ( $\delta$ , N-H)/(C=N, azometin); 1556, m; 1529, s; 1502, p; 1488, s; 1465, s; 1450, p; 1440, p; 1374, s; 1333, s; 1297, s; 1264, s; 1230, m; 1199, s; 1183, s; 1153, m; 1126, s; 1107, s; 1074, s; 1065, s; 1052, s; 1020, s; 1001, s; 965, m; 901, s; 789, p; 755, s; 744, m; 717, m; 698, m; 687, p; 673, s; 641, m; 585, s; 505, s; 472, m; 418, p.

În cazul sintezei **37** a fost posibil de izolat mecanic un produs cu masa de 0.1403 g care a constituit (32 %) în urma recristalizării produsului obținut au fost obținute monocristale de culoare verde deschisă în formă de plăci dreptunghiulare, în urma analizei sa stabilit compoziția sa este  $[\text{Cu}(\text{HL}^7)\text{Cl}_2]$  **37.1** care reprezintă forma intermediară de obține compusului coordinativ **37**. Compusul coordinativ **37.1** a fost caracterizat cu ajutorul, conductivității specifice ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 79.4  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3168, m, (N<sup>2</sup>-H); 3060, m, (N<sup>4</sup>-H); (C-H, py); 2988, s, 2916, m, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2849, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1643, s, ( $\delta$ , N-H); 1616, s; 1564, p, (C=N, azometin); 1518, m; 1442, p; 1394, m; 1334, m; 1263, s; 1217, p, (C=S); 1179, s; 1159, s; 1104, s; 1073, m; 1052, m, (N-N); 1018, m; 1000, s; 968, s; 799, p; 782, m, (C=S); 744, s; 717, m; 697, p; 665, s; 640, m; 606, m; 464, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.66.

#### Sinteza $[\text{Cu}(\text{L}^7)\text{CH}_3\text{COO}]$ (**38**)

Compusul coordinativ (**38**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol)  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL apă, apoi se adaugă 0.3405 g (1 mmol) **HL**<sup>7</sup> în 5 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea timp de o oră, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3652 g,  $\eta = 79\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL. Analiza elementală pentru C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: calculat/determinat pentru C(54.59/54.68%) H(5.67/5.72%) Cu(13.75/13.41%) N(12.13/12.18%) S(6.94/6.89%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 37.7  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3257, (N<sup>4</sup>-H); 3056, s, (C-H, py); 2987, s, (C-H, Ph); 2951, m; 2924, m, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2853, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1609, m, ( $\delta$ , N-H); 1587, p, as, (COO); 1550, m, (C=N, azometin); 1504, p; 1439, m; 1419, p, si, (COO); 1378, m; 1368, m; 1330, s; 1296, m; 1252, m; 1225, s; 1211, s; 1190, s; 1149, m; 1125, s; 1102, s; 1056, s; 1013, s; 999, s; 966, p; 929, m; 885, s; 845, s; 807, s; 780, p; 739, m; 696, p; 679, s; 665, s; 641, m; 625, s; 609, m; 562, s; 548, s; 499, s; 470, s; 417, p. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.67.

#### Sinteza $[\text{Cu}(\text{L}^7)\text{NO}_3]$ (**39**)

Compusul coordinativ (**39**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol)  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 2 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3405 g (1 mmol) **HL**<sup>7</sup> în 5 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După

refluxarea timp de o oră, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.4325 g,  $\eta = 93\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL. Analiza elementală pentru  $C_{19}H_{23}CuN_5O_3S$ : calculat/determinat pentru C(49.07/49.19%) H(4.99/4.82%) Cu(13.66/13.98%) N(15.06/15.13%) S(6.90/6.84%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 80.2  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3247, (N<sup>4</sup>-H); 3102, s, (C-H, py); 3060, s, (C-H, Ph); 2988, s; 2953, m; 2927, m, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2855, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1645, s, ( $\delta$ , N-H); 1584, m; 1564, m, (C=N, azometin); 1485, s; 1465, s; 1441, m; 1417, p, as, ( $\nu_1$  N=O)bidentat; 1377, s; 1340, s; 1279, p, as, ( $\nu_5$ NO<sub>2</sub>)bidentat; 1266, p; 1219, s; 1155, s; 1105, s; 1075, s; 1054, s, (N-N); 1034, s; 1009, m, s, ( $\nu_2$ , NO<sub>2</sub>)bidentat; 968, m; 917, m; 768, m; 744, m; 696, p; 663, s; 647, m; 611, s; 579, s; 465, s; 416, p. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.68.

#### Sinteza [ $Cu(L^7)(H_2O)ClO_4$ ] (**40**)

Compusul coordinativ (**40**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol)  $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.3405 g (1 mmol) **HL**<sup>7</sup> în 5 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3019 g,  $\eta = 58\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{19}H_{25}ClCuN_4O_5S$ : calculat/determinat pentru C(43.84/43.89%) H(4.84/4.80%) Cu(12.21/12.03%) N(10.76/10.67%) S(6.16/6.34%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 79.9  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3621, s; 3504, s; 3315, s, (H-OH); 3233, s; 3179, s, (N<sup>4</sup>-H); 3108, s; 3028, s, (C-H, py); 2928, m, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 2860, m, si, (C-H, din CH<sub>2</sub> al Hex); 1630, s, ( $\delta$ , H<sub>2</sub>O); 1599, s, ( $\delta$ , N-H); 1580, p; (C=N, azometin/C=C, Ar); 1544, m; 1494, s; 1476, s; 1445, m; 1409, s; 1343, m; 1272, m; 1232, m; 1071, p, 1047, p, 1023, p,  $\nu_3$  ( $k^2$ -ClO<sub>4</sub>)bidentat [155] pag. 279; 924, m, ( $\nu_4$  ClO<sub>4</sub>); 814, s; 789, m; 751, m; 735, s; 727, s; 700, s; 670, s; 651, s; 619, p; 531, s; 474, s; 463, s; 422, s. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.69.

#### Sinteza [ $\{Cu(L^8)Br\}_2$ ] (**41**)

Compusul coordinativ (**41**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol)  $CuBr_2$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2362 g (1 mmol) **HL**<sup>8</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă. Se obține: 0.5909 g,  $\eta = 78\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.4 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{22}H_{30}Br_2Cu_2N_8S_2$ : calculat/determinat pentru C(34.88/34.80%) H(3.99/3.79%) Cu(16.78/16.32%) N(14.79/14.67%)



S(8.47/8.54%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 96.8  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): identic cu (42). Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.71.

#### Sinteza [ $\{\text{Cu}(\text{L}^{\delta})\text{Cl}\}_2$ ] (42)

Compusul coordinativ (42) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol)  $\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2362 g (1 mmol) **HL**<sup>8</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă, care se recrystalizează din EtOH. Peste ~ 3 zile din soluție se obțin monocristale sub formă de plăci de culoare verde deschisă. Se obține: 0.4547 g,  $\eta = 68\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $\text{C}_{22}\text{H}_3\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_8\text{S}_2$ : calculat/determinat pentru C(39.52/39.47%) H(4.52/4.67%) Cu(19.01/19.87%) N(16.76/16.69%) S(9.59/9.81%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 79.1  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3369, 3323, s, (N<sup>4</sup>-H); 3052, s, (C-H, py); 2971, s, as, (C-H, t-But); 2929, s, si, (C-H, t-But); 2858, s, (C-H, din HC=N); 1601, ( $\delta$ , N-H); 1579, s; 1557, s, (C=N, azometin); 1508, p, (C=C, py); 1481, p, (C-C); 1446, p; 1432, p, lat; 1390, m; 1362, s; 1354, m; 1297, s; 1278, s; 1254, m; 1224, m; 1202, p, lat; 1132, p, lat; 1104, s, (N-N); 905, m; 884, p; 874, m; 810, s; 783, m; 773, p; 744, m; 664, m; 651, s; 638, s; 573, m, lat; 525, p; 519, p; 498, s; 471, s, 452, s, 416, p; 393, s; 378, p. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.72.

#### Sinteza [ $\{\text{Cu}(\text{L}^{\delta})\text{CH}_3\text{COO}\}_2$ ] (43)

Compusul coordinativ (43) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol)  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL apă, apoi se adaugă 0.2362 g (1 mmol) **HL**<sup>8</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea timp de o oră, din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3045 g,  $\eta = 81\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL. Analiza elementală pentru  $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_9\text{S}_2$ : calculat/determinat pentru C(38.75/38.52%) H(5.75/5.62%) Cu(15.77/15.59%) N(13.90/13.81%) S(7.96/7.79%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 34.9  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3490, 3420, 3395, m, (H-OH); 3334, m, (N<sup>4</sup>-H); 3096, 3062, 3010, s, (C-H, py/C-H din Ac); 2968, s, as, (C-H, t-But); 2920, s, si, (C-H, t-But); 2867, s, (C-H, din HC=N); 1662, ( $\delta$ , N-H); 1619, s; 1602, s; 1580, m, as, (COO)<sub>mono</sub> [156] pag.258; 1557, m, (C=N, azometin); 1505, m; 1480, m, (C=C, py); 1441, m; 1421, p, si, (COO)<sub>mono</sub> [156] pag.258; 1364, m; 1339, m; 1313, s; 1279, s; 1256, s; 1225, s; 1196, p; 1137, p; 1102, s; 1013, s, (=N-N=); 930, s; 912, p; 885, p; 808, m; 775, p; 765, m; 746, m; 688, m; 667, s; 652, s; 638, m; 619, s; 546, s; 520, m; 498, s; 476, s; 453, s; 413, m; 393, s; 385, s. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.73.

#### Sinteza [ $\{\text{Cu}(\text{L}^{\delta})\text{NO}_3\}_2$ ] (44)

Compusul coordinativ (**44**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol)  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2362 g (1 mmol) **HL**<sup>8</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează 0.5 ore. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă, care se recristalizează din EtOH. Peste ~ 9 zile din soluție se obțin monocristale sub formă de plăci paralelipipedice de culoare verde închisă. Se obține: 0.6206 g,  $\eta = 86\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL, (25 °C), Analiza elementală pentru  $\text{C}_{22}\text{H}_3\text{Cu}_2\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_2$ : calculat/determinat pentru C(36.61/36.54%) H(4.19/4.12%) Cu(17.61/17.81%) N(19.41/19.51%) S(8.89/8.74%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 99.3  $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3330, m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3029, s, (C-H, py); 2977, s, as, (C-H, t-But); 2950, s, si, (C-H, t-But); 2921, 2876, s, (C-H, din HC=N); 1604, ( $\delta$ , N-H); 1582, s; 1558, s, (C=N, azometin); 1516, m, lat, (C=C, py); 1481, m; 1469, m; 1447, p, (C-C); 1433, p; 1392, s; 1367, s; 1358, s; 1303, p; 1280, 1257, p, (NO<sub>3</sub>); 1228, m; 1205, p; 1157, s; 1134, p; 1102, s, (N-N); 1011, p; 970, s; 914, s; 880, p; 806, m; 772, p; 746, m; 708, s; 664, s, 651, s; 639, s, ( $\rho$ , py); 585, m, lat; 517, m; 504, s; 478, s; 454, s; 417, p; 386, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.74.

#### Sinteza [ $\text{Cu}(\text{L}^8)(\text{H}_2\text{O})$ ] $\text{ClO}_4$ (**45**)

Compusul coordinativ (**45**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol)  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2362 g (1 mmol) **HL**<sup>8</sup> în 3 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.2623 g,  $\eta = 63\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClCuN}_4\text{O}_5\text{S}$ : calculat/determinat pentru C(31.73/31.61%) H(4.12/4.18%) Cu(15.26/15.81%) N(13.46/13.29%) S(7.70/7.61%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 123.9  $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3608, s; 3540, s; 3431, s, (H-OH); 3239, m, (N<sup>4</sup>-H); 3049, s, (C-H, py); 2992, s; 2970, s, as, (C-H, t-But); 2935, s, si, (C-H, t-But); 2910, s; 2869, s, (C-H, din HC=N); 1651, s, ( $\delta$ , H<sub>2</sub>O/N-H); 1612, s; 1595, s, (C=N, azometin); 1569, m; 1550, p, (C=C, py); 1485, m; 1447, s; 1423, p; 1370, p; 1315, m; 1277, p; 1227, m; 1196, p; 1147, p; 1071, (ClO<sub>4</sub>, monodentat, [155]pag. 280); 962, m; 913, m; 889, m; 776, m; 745, s; 695, m; 648, s; 621, p; 510, m; 442, s; 418, s; 401, s; 374, s; 369, s; 362, s. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.75.

#### Sinteza [ $\{\text{Cu}(\text{L}^9)\text{Br}_2\}$ ] (**46**)

Compusul coordinativ (**46**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol)  $\text{CuBr}_2$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2504 g (1 mmol) **HL**<sup>9</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se

refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă, care se recrystalizează din EtOH. Se obține: 0.2715 g,  $\eta = 73\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.6 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{12}H_{18}Br_2CuN_4S$ : calculat/determinat pentru C(36.69/36.49%) H(4.36/4.76%) Cu(16.18/16.54%) N(14.26/14.81%) S(8.16/8.81%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 102.3  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): identic cu **47**. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.77.

#### Sinteza [ $Cu(L^9)Cl$ ]<sub>2</sub> (**47**)

Compusul coordinativ (**47**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol)  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2504 g (1 mmol)  $HL^9$  în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă, care se recrystalizează din EtOH. Peste ~ 10 zile din soluție se obțin monocristale sub formă de plăci de culoare verde închisă. Se obține: 0.2715 g,  $\eta = 73\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.6 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{14}H_2CuN_4O_2S$ : calculat/determinat pentru C(41.37/41.31%) H(4.92/4.89%) Cu(18.24/18.97%) N(16.08/16.17%) S(9.20/9.17%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 91.9  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3377, 3331, s, (N<sup>4</sup>-H); 3064, s, (C-H, py); 2970, s, as, (C-H, t-But); 2920, s, si, (C-H, t-But); 1598, s, ( $\delta$ , N-H); 1558, s; (C=N, azometin); 1492, m, (C=C, py); 1423, p; 1361, s; 1278, s, (C=C); 1257, m; 1218, m; 1206, m; 1169, s; 1155, m; 1108, m; 1083, m, (=N-N=); 1042, s; 946, s; 831, s; 785, p; 774, m; 759, m; 743, m; 665, s, ( $\rho$ , py); 609, s; 563, m; 516, m; 499, s; 484, s; 417, p; 387, s. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.77.

#### Sinteza [ $Cu(L^9)CH_3COO$ ] (**48**)

Compusul coordinativ (**48**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol)  $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$  dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL apă, apoi se adaugă 0.2504 g (1 mmol)  $HL^9$  în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde deschisă, care se recrystalizează din EtOH. Peste ~ 10 zile din soluție se obțin monocristale sub formă de plăci de culoare verde închisă. Se obține: 0.2715 g,  $\eta = 73\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.6 mL, (25 °C), Analiza elementală pentru  $C_{14}H_2CuN_4O_2S$ : calculat/determinat pentru C(45.21/45.28%) H(5.42/5.48%) Cu(17.08/17.28%) N(15.06/15.14%) S(8.62/8.41%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 61.4  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3332, s, (N<sup>4</sup>-H); 3067, s, (C-H, py); 3003, s, as, (C-H, din CH<sub>3</sub>); 2992, s, si, (C-H, din CH<sub>3</sub>); 2966, s, as, (C-H, t-But); 2922, s, si, (C-H, t-But); 1601, p, lat (COO)/( $\delta$ , N-H); 1562, s; (C=N, azometin); 1519, m, (C=C, py); 1492, m; 1475, s; 1426, p, (C=C); 1370, p; 1362, p; 1320, p; 1260, p; 1208, p, lat, as, (C-O); 1165, s; 1156, m, si (C-O);

1104, m; 1085, m, (N-N); 1040, s; 1003, s; 921, s; 883, s; 838, p; 770, p; 740, m; 666, m; 649, m; 616, s, ( $\rho$ , py); 584, s; 560, m, lat; 504, s; 492, s; 465, s; 451, s; 409, p; 384, s; 362, s. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.78.

#### Sinteza $[Cu(L^9)NO_3]$ (**49**)

Compusul coordinativ (**49**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416 g (1 mmol)  $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2504 g (1 mmol)  $HL^9$  în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.2587 g,  $\eta = 69\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.6 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{12}H_{17}CuN_5O_3S$ : calculat/determinat pentru C(38.44/38.40%) H(4.57/4.50%) Cu(16.95/16.07%) N(18.68/18.74%) S(8.55/8.59%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $H_2O$ ):  $63.9 \mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3347, m, ( $N^4-H$ ); 3091, s, (C-H, py), 3054, s, (C-H,  $CH_3$ ); 2963, s, as, (C-H, t-But); 2917, s, si, (C-H, t-But); 1640, s, ( $\delta$ , N-H); 1600, m; 1562, s, (C=N, azometin); 1515, s; 1495, m, (C=C, py); 1469, m; 1454, m; 1436, p, ( $\nu_5 NO_3$ )bidentat [155] pag.284; 1367, m, ( $\nu_1 NO_3$ )bidentată; 1299, m; 1279, m; 1260, m; 1222, m; 1206, m; 1153, m; 1103, s; 1084, s (N-N); 1039, s; 1009, p, ( $\nu_2 NO_3$ )bidentată; 921, s; 835, m; 807, s; 778, p; 747, m; 708, s; 666, s; 648, s; 611, s; 580, m; 563, m; 525, s; 501, s; 456, m; 433, s; 416, p; 384, m; 378, s; 372, s. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.79.

#### Sinteza $[Cu(L^9)(H_2O)]ClO_4$ (**50**)

Compusul coordinativ (**50**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705 g (1 mmol)  $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.2504 g (1 mmol)  $HL^9$  în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3185 g,  $\eta = 74\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 5 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 2 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{12}H_{19}ClCuN_4O_5S$ : calculat/determinat pentru C(33.49/33.40%) H(4.45/4.58%) Cu(14.77/14.89%) N(13.02/13.21%) S(7.45/7.48%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $H_2O$ ):  $91.9 \mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3236, m, ( $N^4-H$ ); 3106, s, (C-H, py); 3033, as, (C-H, din  $CH_3$ , t-But); 2926, s, si, (C-H, din  $CH_3$ , t-But); 1601, s, ( $\delta$ , N-H); 1601, m, (C=N, azometin); 1493, p; 1454, p; 1377, s; 1320, m, 1264, m; 1212, p; 1185, m; 1159, m; 1113, 1093, 1058, p, ( $\nu_3$ , Cl-O, din  $ClO_4$ ); 1025, m, (N-N); 921, m; 912, m; 790, p; 782, p; 713, s; 650, s; 620, p; 562, s; 530, s; 456, m; 413, m; 400, m; 392, m; 376, m; 362, m. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.80.

#### Sinteza $[Cu(L^{10})Br]$ (**51**)

Compusul coordinativ (**51**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2234 g (1 mmol)  $\text{CuBr}_2$  dizolvate în 2 mL EtOH, la temperatura camerei, apoi se adaugă 0.3124 g (1 mmol) **HL**<sup>10</sup> în 5 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. După refluxarea timp de o oră din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3761 g,  $\eta = 82\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 1 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 0.3 mL. Analiza elementală pentru  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClCuN}_4\text{S}$ : calculat/determinat pentru C(44.89/44.80%) H(4.21/4.26%) Cu(13.97/13.58%) N(12.32/12.39%) S(7.05/7.16%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ):  $58.9 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3357, s, ( $\text{N}^4\text{-H}$ ); 3204, s; 3113, s; 3076, 2969, s, (CH, din Qs); 2918, m, as, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 2849, m, si, (C-H, din  $\text{CH}_2$  al Cy); 1591, s, ( $\delta$ , N-H); 1554, s, (C=N, azometin); 1519, p, (C=C, Qs); 1500, p; 1474, m; 1444, m; 1362, s; 1347, s; 1313, s; 1293, s; 1269, s; 1253, s; 1210, p; 1181, m; 1145, m; 1113, p; 1096, s; 1074, m, (N-N); 1048, s; 1029, s; 988, s; 939, s; 927, p; 888, m; 862, s; 823, p; 785, s; 772, s; 765, s; 756, p; 690, s; 671, s; 634, p; 621, s; 611, s; 604, s; 557, p; 549, s; 538, s; 488, s; 475, p; 449, s; 429, s; 407, s. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.82.

#### Sinteza [ $\text{Cu}(\text{L}^{10})\text{Cl}$ ] (**52**)

Compusul coordinativ (**52**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1705 g (1 mmol)  $\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.3124 g (1 mmol) **HL**<sup>10</sup> în 2 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde. Se obține: 0.3526 g,  $\eta = 86\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClCuN}_4\text{S}$ : calculat/determinat pentru C(49.75/49.70%) H(4.67/4.60%) Cu(15.48/15.42%) N(13.65/13.60%) S(7.81/7.89%); Mr= 410.42. Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ):  $79.4 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3300, p, lat, ( $\text{N}^4\text{-H}$ ); 3055, s, (C-H, py); 3013, s, (C-H, Aril); 2973, s, as, (C-H, t-But); 2924, s, si, (C-H, t-But); 1592, s ( $\delta$ , N-H); 1570, s; 1545, m (C=N, azometin); 1517, m, (C=C, py); 1494, m; 1476, m; 1445, m, (C=C, aril); 1425, p, (C-C); 1393, s; 1362, s; 1334, s; 1289, m; 1257, m; 1222, s; 1207, s; 1181, s; 1154, s; 1122, p; 1100, s, (N-N); 1054, s; 966, p; 924, s; 852, s; 810, m; 784, p; 762, m; 741, m; 701, p; 681, m, ( $\rho$ , py); 647, s; 636, s; 612, s; 571, s; 551, s, 496, s; 472, s; 455, s; 415, s; 402, s; 384, s, 372, s. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.83.

#### Sinteza [ $\text{Cu}(\text{L}^{10})\text{CH}_3\text{COO}$ ] (**53**)

Compusul coordinativ (**53**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.1996 g (1 mmol)  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  dizolvate în 6 mL EtOH și 4 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , apoi se adaugă 0.3124 g (1 mmol) **HL**<sup>10</sup> în 4 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid

microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.2995 g,  $\eta = 69\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1.3 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{19}H_{22}CuN_4O_2S$ : calculat/determinat pentru C(52.58/52.51%) H(5.11/5.19%) Cu(14.64/14.51%) N(12.91/12.84%) S(7.39/7.45%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 45.6  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3478, 3375, 3264 m, lat, (N<sup>4</sup>-H); 3046, s, (C-H, py); 3025, s, (C-H, Aril); 2965, s, as, (C-H, t-But); 2922, s, si, (C-H, t-But); 1661, s ( $\delta$ , N-H); 1594, s (C=N, azometin); 1504, p, lat, (C=C, py); 1474, s; 1421, m, (C=C, aril); 1363, m, (C-C); 1324, s; 1266, s; 1204, m; 1128, m; 1092, s, (=N-N=); 1019, s; 972, s; 951, s; 840, s; 776, m; 744, m; 692, p; 649, m; 613, m, ( $\rho$ , py); 514, s; 494, s; 450, s; 419, s. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.84.

#### Sinteza [ $Cu(L^{10})NO_3$ ] (**54**)

Compusul coordinativ (**54**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.2416g (1 mmol)  $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.3124 g (1 mmol)  $HL^{10}$  în 2 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.3146 g,  $\eta = 72\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{17}H_{21}CuN_5O_4S$ : calculat/determinat pentru C(44.88/44.80%) H(4.65/4.60%) Cu(13.97/13.19%) N(15.39/15.54%) S(7.05/7.16%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 98.6  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3420, s, îngust (H<sub>2</sub>O); 3349, 3268 s, (N<sup>4</sup>-H); 3087, s, (C-H, py); 3025, s, (C-H, Aril); 2964, s, as, (C-H, t-But); 2925, s, si, (C-H, t-But); 1598, s ( $\delta$ , N-H); 1548, s; 1519, m (C=N, azometin); 1500, m, (C=C, py); 1483, m; 1467, m; 1428, p, lat (C=C, aril); 1369, m; 1339, m; 1278, p, lat, ( $\nu_1$ , NO<sub>3</sub>); 1228, m; 1209, m; 1153, s; 1124, m, lat; 1053, s, (N-N); 1020, s; 1007, s; 972, s; 919, s; 808, m; 783, p; 762, m; 742, m; 698, p; 683, s; 657, s; 637, s; 611, s; 582, s; 491, s; 473, s; 417, s. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.85.

#### Sinteza [ $Cu(L^{10})(H_2O)]ClO_4$ ] (**55**)

Compusul coordinativ (**55**) a fost sintetizat conform metodici generale de raport molar de 1:1. Se iau 0.3705g (1 mmol)  $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  dizolvate în 2 mL EtOH, apoi se adaugă 0.3124 g (1 mmol)  $HL^{10}$  în 2 mL EtOH, la o încălzire ușoară la baia de apă. Amestecul obținut se omogenizează și se refluxează o oră. Din amestecul reactant se depune un solid microcristalin de culoare verde închisă. Se obține: 0.4235 g,  $\eta = 86\%$ . Solubilitatea în EtOH=10 mg – 2 mL; în DMSO/DMF=10 mg – 1 mL, (25 °C). Analiza elementală pentru  $C_{17}H_{21}ClCuN_4O_5S$ : calculat/determinat pentru C(41.46/41.49%) H(4.30/4.38%) Cu(12.90/12.84%) N(11.38/11.32%) S(6.51/6.63%). Conductivitatea specifică ( $\Lambda$  în EtOH-H<sub>2</sub>O): 146.5  $\mu S \cdot cm^{-1}$ . **FT-IR**, ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3484, m, lat (H<sub>2</sub>O); 3266, 3190, s, (N<sup>4</sup>-H); 3083, s, (C-H, py); 2979, s, as, (C-H, t-But); 2926, s, si, (C-H, t-But); 1617, s ( $\delta$ , N-H/(H<sub>2</sub>O)); 1597, s; 1561, p (C=N, azometin); 1535, p, (C=C, py);

1492, s; 1476, m; 1444, m, (C=C, aril); 1405, s; 1366, s; 1347, m; 1271, m; 1235, m; 1196, m; 1164, m; 1055, p, lat (ClO<sub>4</sub>); 1025, p; 998, s; 982, s; 919, s; 815, s; 789, p; 758, s; 744, m; 706, m; 696, m; 662, s; 646, s; 619, p, lat; 467, s; 433, s; 415, s. Spectrul FT-IR, Anexa 3, Figura A.86.

### 2.3 Metode de analiză și cercetare

#### *Metode spectrale de analiză*

**Spectroscopia RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N.** Spectrele de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N-RMN au fost înregistrate la temperatura camerei utilizând spectrometrul BRUKER DRX-400, precum și utilizarea tehnicilor RMN cum ar fi, DEPT-135, în cadrul Institutului de Chimie. Deplasările chimice sunt măsurate în ppm față de tetrametilsilan (TMS), în calitate de solvenți au fost utilizați: DMSO-d<sub>6</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, CDCl<sub>3</sub>. Rezultatele obținute au fost tratate cu ajutorul programului MestReNova v 14.1.2.

**Spectroscopia FT-IR.** Spectrele FTIR au fost înregistrate la temperatura camerei utilizând spectrometru BRUKER ALPHA, în intervalul lungimi de undă 4000-400 cm<sup>-1</sup>, în cadrul laboratorului de cercetări științifice „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” al USM. Rezultatele spectrale au fost interpretate cu ajutorul programului *OPUS version 7.5*.

**Difracția cu raze X pe monocristal.** Difracția cu raze X pe monocristal a fost efectuată la difractometrul xcalibur-Gemini „Oxford Diffraction”, cu monocromator de grafit înzestrat cu sursă de raze X de tip Mo-Kα. Cristalele au fost plasate la o distanță de 40 mm față de detector CCD [157].

**Difracția razelor X pe pulbere (XRD).** Structura cristalină a unor compuși coordinați obținuți a fost studiată cu ajutorul diagramelor XRD înregistrate cu ajutorul difractometrului PAN analytical X Pert PRO, în cadrul Centrul Regional Interdisciplinar științifico-educational pentru Studiul Materialelor Avansate (CaRISMA), USM.

**Conductometria în soluție.** Majoritatea substanțelor dizolvate în apă/solvent organic protic disociază în ioni care conduc curentul electric. Analiza conductometrică a fost efectuată la aparatul ADWA AD8000 (pH/mV/EC/TDS & Temperature Meter). Calibrarea electrodului (AD 76309) a fost efectuată cu soluții standard de 1430.0 μS/cm și 12,880.0 μS/cm. Probele au fost solubilizate în H<sub>2</sub>O/DMF/DMSO/EtOH sau amestecuri dintre solvenții enumerați. Concentrația probelor cercetate a fost de 1·10<sup>-3</sup>M [150], [158].

**Determinarea punctului de topire.** Proba de substanță, uscată și fin pulverizată în prealabil prin uscarea cristalelor pe o plăcuță de porțelan poros, se introduce într-un capilar cu diametrul de circa 1 mm sudat la un capăt. Înălțimea stratului de substanță în capilar trebuie să fie de 4-6 mm. Substanța se introduce în capilar prin „ciocăniri” repetate pe o suprafață dură. Se înregistrează

punctul de topire la Aparatul *Stuart*<sup>®</sup> *SMP10*, în intervalul de temperatură ambiată-300 °C cu rezoluția de 1 °C.

**Spectroscopia de masa.** Spectrele de masă cu electrospray (ESI-MS) au fost colectate folosind un instrument Q-TOF furnizat de WATERS. Probele au fost solubilizate în apă și acetonitril la o concentrație de 10<sup>-4</sup> M și au fost introduse în spectrometru printr-un sistem ACQUITY UPLC WATERS.

**Analiza elementală.** Pentru compuși studiați a fost efectuată analiza elementală cu ajutorul analizatorului elemental ” PERKIN ELMER 2400”, un instrument pentru determinarea rapidă a conținutului de carbon, hidrogen, azot, sulf din materialele organice sau compuși coordinativi. Pe baza metodei clasice Pregl-Dumas, probele sunt arse într-un mediu cu oxigen, concomitent cu gazele de ardere rezultatele se determină în mod automat. Analizele elementale au fost efectuate de laboratorul BioCIS la Chatenay-Malabry, Franța.

Analiza titrimetrică a zincului(II), cuprului(II), nichelului(II), cobalt(III), mangan(II) și fierului(III) s-a efectuat conform metodicilor descrise în sursa [159].

#### **Spectroscopia REP**

Pentru o serie de compuși studiați a fost efectuată rezonanța electronică paramagnetică în cadrul Laboratorului de Chimie Coordinativă al Centrului Național de Cercetări Științifice, Toulouse, Franța.

**Analiza cromatografică în strat subțire.** Cromatografia în strat subțire numită și cromatografia de repartiție se bazează pe diferențele dintre coeficienții de repartiție ai substanțelor ce se separă. Analiza a fost efectuată cu ajutorul plăcilor cromatografice (Macherey-Nagel, 0.2 mm Silica gel 60 with fluorescent indicator UV<sub>254</sub>).

#### **Analiza biologică**

**Cercetarea activității antimicrobiene și antifungice.** Determinarea proprietăților antimicrobiene au fost efectuată după metoda standard, descrisă în [J. M. Yan, M. H. Kweon, H. Kwon. et al.”Induction of apoptosis and cell cycle arrest by a chalcone panduratin A isolated from *Kaempferia pandurata* in androgen-independent human prostate cancer cells PC3 and DU145”. *Carcinogenesis.*, 2006, 27 (7), p. 1454 – 1465].

**Metodica studierii activității antifungice.** Determinarea proprietăților antimicotice a fost efectuată după metoda standard descrisă în [B. T. Kim, J. C, Chun, K, J, Hwang, ”Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Heterocyclic Chalcones”, *Bull, Korean Chem, Soc.*, 2008, 29 (6), p, 1125 – 1130].

**Cercetarea activității antioxidative prin metoda ABTS<sup>•+</sup>.** Activitatea antioxidantă ABTS<sup>•+</sup> a fost efectuată prin metoda descrisă de Re și Colab [160].



**Analiza anticancer** .Testele de proliferare au fost efectuate conform protocolului de analiză [161],[162].

**Analiza toxicologică**

**Determinarea toxicității (Paramecium caudatum)**. Aprecierea toxicității substanțelor chimice a fost efectuată conform metodici din sursa

**Determinarea Eco-toxicității in vivo (Daphnia magna)**. Toxicitatea generală a noilor compuși testați a fost evaluată, folosind *Daphnia magna* (Straus, 1820), conform metodicilor [163] și[164]. Toate datele sunt prezentate ca mijloace  $\pm$  deviație standard (SD) [163]. Substanță de referință la toxicitatea compușilor studiați a fost selectată Amitriptyline [164].

## 2.4 Concluzii la capitolul 2

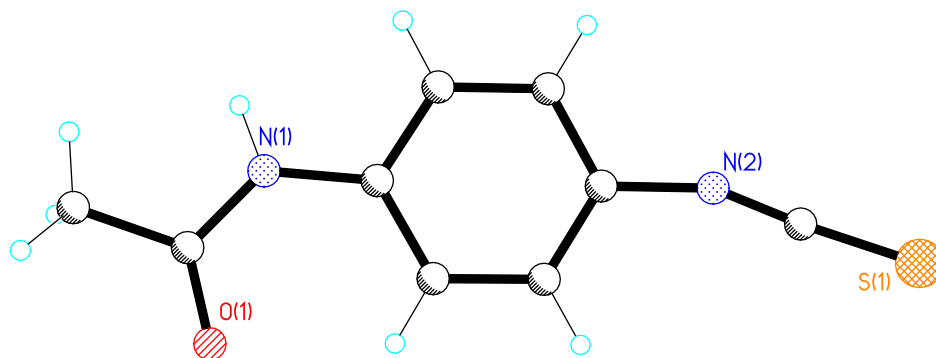
1. Au fost sintetizați 4 izotiocianați și anume: **N(4)fenilacetamidă, ciclohexil, hexil, terț-butil**, fiind confirmată puritatea acestora cu ajutorul cromatografiei în strat subțire, determinate grupele funcționale cu ajutorul FT-IR și spectrelor  $^1\text{H}$  și  $^{13}\text{C}$ -RMN.
2. Au fost obținute 4 tiosemicarbazide cu substituenți în poziția 4 cum ar fi: **N(4)fenilacetamidă, ciclohexil, hexil, terț-butil**, prin diferite metode chimice cu randamente cuprinse în diapazonul 81-98 %, și confirmată puritatea acestora cu metode moderne de analiză.
3. Au fost sintetizate 10 tiosemicarbazone (**HL<sup>1-10</sup>**) prin 3 metode clasice optimizate și anume: (a) adiție-eliminare, (b) adiție, (c) adiție-substituție (Figura 1.4). Structura și puritatea tiosemicarbazonelor a fost demonstrată cu ajutorul cromatografiei în strat subțire și spectroscopiei FT-IR, RMN, difracției razelor X pe monocristal.
4. Au fost sintetizați 55 de compuși coordinativi ai Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III), Mn(II) și Zn(II) cu cele 10 tiosemicarbazone obținute pe baza derivaților 2-formilpiridinei. Pentru determinarea stării în soluție s-a folosit măsurarea conductivității molare a compușilor coordinativi în soluție de DMF. Prin intermediul spectroscopiei FT-IR au fost demonstrate moduri de coordinare a tiosemicarbazonelor la generatorul de complex, precum și prezența sau absența anionilor cum ar fi:  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ . Prin determinarea punctului de topire au fost stabilite valorile la care compușii coordinativi suferă careva schimbări sau se topesc. Pentru toți compușii sintetizați a fost determinată solubilitatea în patru solvenți strategici:  $\text{H}_2\text{O}$ , EtOH, DMSO, DMF.
5. Pentru identificarea compoziției și structurilor compușilor obținuți au fost utilizate următoarele metode de cercetare: spectroscopia RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ , RES, FT-IR, spectrofotometria UV-vis, difracția cu raze X, spectrometria de masă, conductometria în soluție, analiza elementală.

### 3. COMPUȘI COORDINATIVI AI UNOR ELEMENTE 3d CU N(4)- (ARIL/ALCHIL)TIOSEMICARBAZONE ÎN BAZA DERIVAȚILOR 2- FORMILPIRDINEI. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE

Proprietățile fizico-chimice pe care le manifestă tiosemicarbazonele în baza derivaților 2-formilpirdinei sunt potrivite pentru chelatarea ionilor de metale 3d dar și nu numai. Liganzi organici de tip tiosemicarbazone manifestă un spectru bogat de proprietăți biologice cum ar fi: antifungic, antimicrobian, antioxidant, anticancer, etc. În urma complexării tiosemicarbazonei cu metale de tip 3d se obțin structuri moleculare noi cu geometrii clasice. Conform investigațiilor efectuate prin intermediul programului CSD 2021.3, care face referire la baza cristalografică de Cambridge (The Cambridge Crystallographic Data Centre ([CCDC](#))) privitor la combinațiile coordinative ale liganzilor HL<sup>1</sup>-HL<sup>10</sup> cu ionii metalelor de Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III), Mn(II) și Zn(II) sunt într-un număr redus .

#### 3.1 Structura și proprietățile biologice ale complexilor de cupru(II) cu N(4)- fenilacetamid-3-tiosemicarbazone

Sinteza ligandului HL<sup>1</sup> a fost efectuată conform schemei de sinteză descrise în (Figura 2.3). Confirmarea benzilor de absorbție în domeniul IR a grupei izotiocianat (-NCS) la 2082 cm<sup>-1</sup> în spectrul FT-IR corespunde literaturii de specialitate [179]. Confirmarea structurii moleculare a fost efectuată cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal în Figura 3.1.

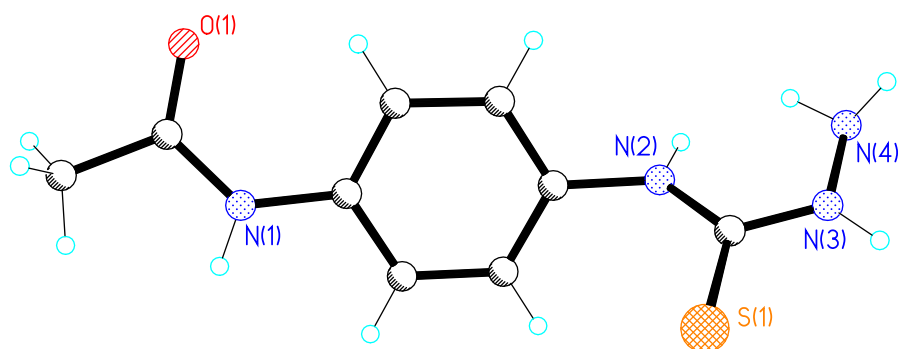


Unele distanțe interatomice dintre atomi participanți la formarea compusului (Å): (gruparea NCS) S-C, 1.552; C-N, 1.170; (gruparea acetamidă) C-O, 1.228. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.1.

**Fig. 3.1. Structura moleculară a N-(4-izotiocianatofenil)acetamidei (IV)**

Structura moleculară a N-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei (V) a fost confirmată prin difracția razelor X pe monocristal (Figura 3.2). În spectrele FT-IR se regăsește banda de absorbție la 3244 cm<sup>-1</sup> ce corespunde vibrației asimetrice a grupei NH<sub>2</sub>. În spectrul IR la 3198 cm<sup>-1</sup> se regăsește banda de absorbție ce corespunde vibrației simetrice a grupei hidrazinice NH<sub>2</sub> [179].

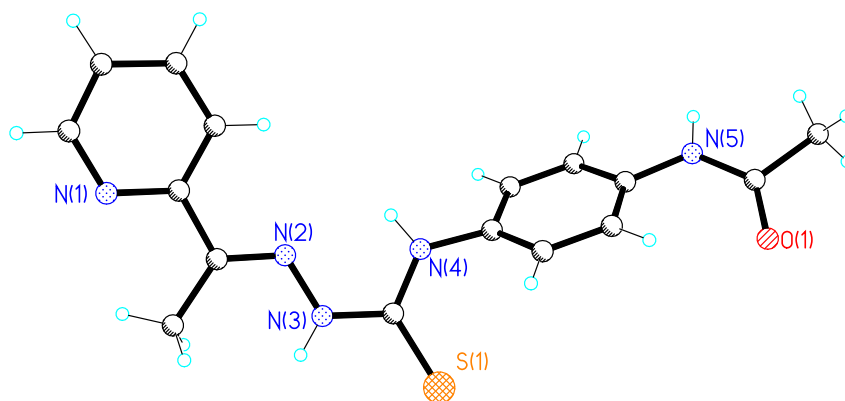
În spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN la deplasarea chimică de 179.9 ppm se regăsește grupa tionică (C=S) ce corespunde literaturii de specialitate [126].



Distanțele interatomice dintre cei mai remarcabili atomi participanți la formarea compusului, (Å): N-N, 1.405; N-C, 1.337; C-S, 1.687; C-N, 1.336; N-C, 1.355; C-O, 1.221; C-C, 1.485. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.1.

**Fig. 3.2. Structura moleculară a N-[4-((hidrazinilcarbonotioil)amino)fenil]acetamidă (V)**

Pentru tiosemicarbazona  $\text{HL}^1$  a fost posibil obținerea monocristalelor care a și permis elucidarea structurii moleculare în Figura 3.3. Pentru tiosemicarbazida (V) și tiosemicarbazona  $\text{HL}^1$  distanțele interatomice dintre C-S sunt de 1.687 Å și 1.672 Å, ce corespund grupării tionice.

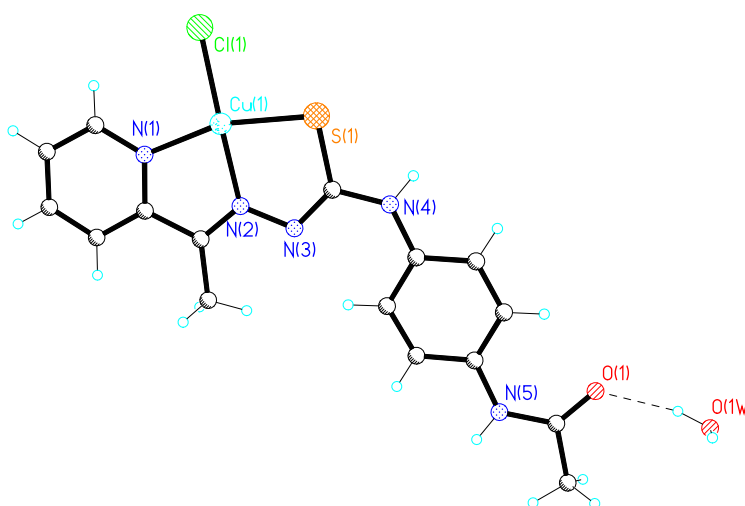


Distanțele interatomice pentru  $\text{HL}^1$  sunt (Å): C-N, 1.280; N-N, 1.369; N-C, 1.349; C-S, 1.672; C-N, 1.337; N-C, 1.341; C-O, 1.249; C-C, 1.556. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.1.

**Fig. 3.3. Structura moleculară a N-[4-(((2-[1-(piridin-2-il)etilidene]hidrazinil)carbonotioil)amino)fenil]acetamidă ( $\text{HL}^1$ )**

Structurile moleculare ale compușilor coordinativi în baza sărurilor metalelor  $3d$  cu tiosemicarbazona  $\text{HL}^1$  sunt descrise în continuare, unde se demonstrează că compusul **2** reprezintă un monomer care cristalizează în grupul spațial centrosimetric  $C2/c$  al singoniei monoclinice (Figura 3.4). Poliedrul de coordinare al ionului central este format din atomi donori S,N,Cl. Ligand  $\text{HL}^1$  coordonează la atomul central tridentat monodeprotonat, formând două metalocicluri a câte cinci atomi. Poliedrul de coordinare al ionului central reprezintă un plan-pătrat. Tiosemicarbazona  $\text{HL}^1$  este monodeprotonată ce indică și lungimea legături tionice C-S, 1.758 Å, corespunzând legături ordinare [165]. În spectrele FT-IR (Anexa 3, Figura A.25-29) se

observă benzi noi de absorbție la  $414\text{ cm}^{-1}$  și  $446\text{ cm}^{-1}$  ce sunt atribuite benzilor de vibrație metal-azot și metal-sulf. Coordinarea prin intermediul atomului de azot piridinic la atomul central este confirmată prin apariția benzi de absorbție în spectrul FT-IR (Anexa 3, Figura A.25) în compusul (2) la  $631\text{ cm}^{-1}$  ce corespunde deformație în plan al inenului piridinic  $\delta(\text{py})$ . La numărul de undă  $1629\text{ cm}^{-1}$  se observă banda de vibrație a grupeii azometinice, care coordonează la ionul central prin intermediul perechilor de electroni libere ai atomului de azot din gruparea azometinică (C=N).

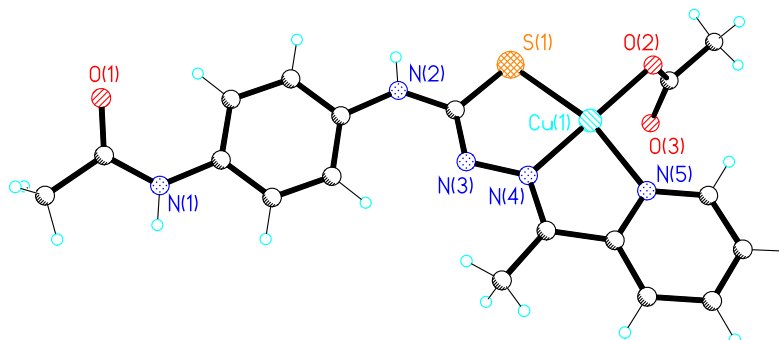


Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): C-S, 1.758; C-N, 1.299; N-N, 1.368; N-Cu, 1.980; N-Cu, 2.003; Cu-Cl, 2.273. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.2.

**Fig. 3.4. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L<sup>1</sup>)Cl]·H<sub>2</sub>O (2)**

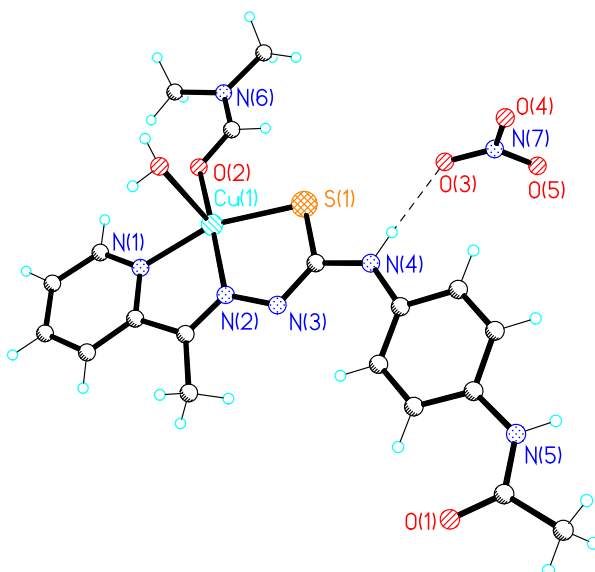
Analiza XRD pe pulbere (Anexa 5, Figura 99) în cazul complexului [Cu(L<sup>1</sup>)Cl]·H<sub>2</sub>O (2) a demonstrat prezența aceiași forme cristaline și compoziție în celula elementară precum în monocristalul analizat prin difracția razelor X.

Difracția cu raze X a compusului coordinativ 3 (Figura 3.5) a indentificat structura monomerică, cu numărul de coordinare al atomului central egal cu 5. Gemetria de coordinare a ionului central reprezintă o piramidă patrulateră deformată, alcătuită din setul de atomi donori N, S, O. Acetat ionul coordonează bidentate la atomul central, lungimea legăturii Cu-O, 1.943 Å și 2.755 Å.



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): C-S, 1.752; C-N, 1.321; N-N, 1.363; N4-Cu, 1.948; N5-Cu, 2.016; S-Cu, 2.246; Cu-O, 1.943; Cu-O, 2.755. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.2.

**Fig. 3.5. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L<sup>1</sup>)CH<sub>3</sub>COO] (3)**

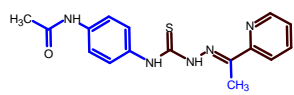


Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): C-S, 1.745; C-N3, 1.312; N3-N2, 1.378; N2-Cu, 1.967; N1-Cu1, 2.009; S-Cu, 2.244; Cu-O2, 1.979; Cu-O, 2.339. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.2.

**Fig. 3.6. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L<sup>1</sup>)(H<sub>2</sub>O)O-DMF]NO<sub>3</sub> (4)**

Pentru identificarea formei structurale în soluție și compararea cu forma în stare solidă a fost efectuată Rezonanța Electronică Paramagnetică (REP) în DMSO. Pentru complecși (1-5) Anexa 8, Figura 109 și 110. Care a demonstrat prezența aceiași înconjurare plan-pătrată sau piramidal pratrulateră pentru compușii coordinativi ai Cu(II) ce corespund cu structura moleculară determinată prin difracția razelor X pe monocristal.

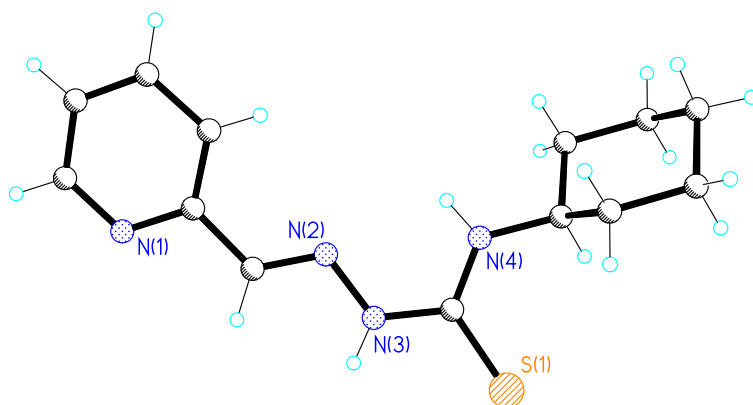
**Tabelul 3.1. Activitatea antioxidantă a compușilor coordinativi (1-5)**

Ligand	Complex	**IC <sub>50</sub> , μM	SD, μM
 <b>HL<sup>1</sup></b>	[Cu(L <sup>1</sup> )Br(H <sub>2</sub> O)] (1)	47.44	1.06
	[Cu(L <sup>1</sup> )Cl] (2)	<b>24.30</b>	1.28
	[Cu(L <sup>1</sup> )CH <sub>3</sub> COO](3)	32.43	1.40
	[Cu(L <sup>1</sup> )(H <sub>2</sub> O)]NO <sub>3</sub> (4)	<b>23.30</b>	0.92
	[Cu(L <sup>1</sup> )(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]ClO <sub>4</sub> (5)	<b>10.11</b>	0.30
<b>*Trolox</b>		<b>33.30</b>	<b>1.03</b>

\*Trolox substanță de referință (IC<sub>50</sub>=33.3 μM, [168]).

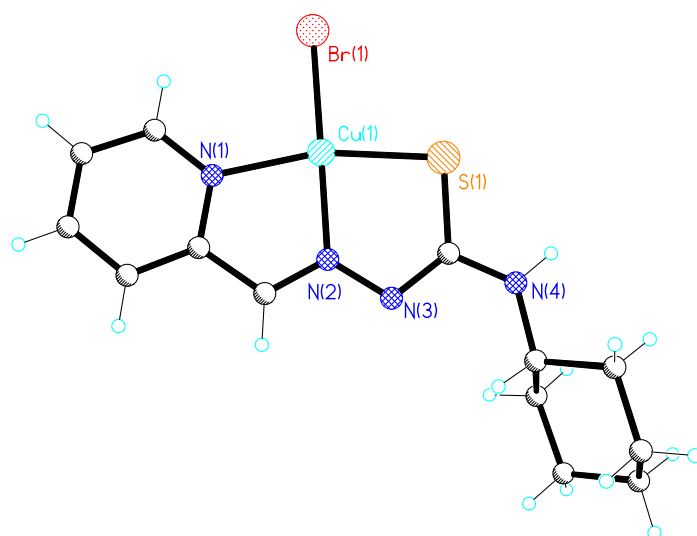
\*\*IC<sub>50</sub>-concentrația semimaximală de inhibiție a cation-radicalilor de ABTS<sup>•+</sup>

### 3.2 Combinații coordinative ale unor metalelor 3d cu N(4)-ciclohexil-3-tiosemicarbazone



Distanțele interatomice dintre cei mai remarcabili atomi participanți la formarea compusului, (Å): C-S, 1.678; C-N2, 1.277; N3-N2, 1.371; N4-C, 1.354. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.1.

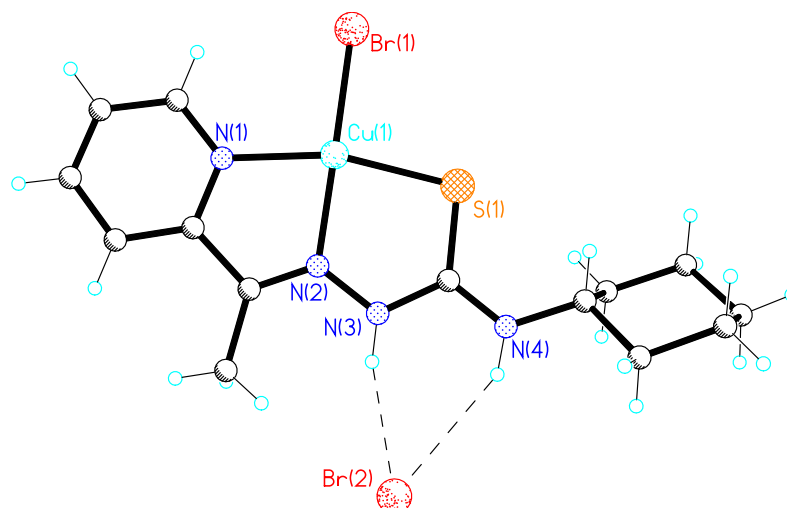
**Fig. 3.7. Structura moleculară a tiosemicarbazonei  $HL^2$**



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formarea complexului, (Å): N1-Cu, 2.029; Br-Cu, 2.341; C-N2, 1.297; N-N, 1.353; N2-Cu, 1.981; N3-C, 1.325; C-S, 1.753; C-N4, 1.334. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.2.

**Fig. 3.8. Structura moleculară a compusului coordinativ  $[Cu(L^2)Br]$  (6)**

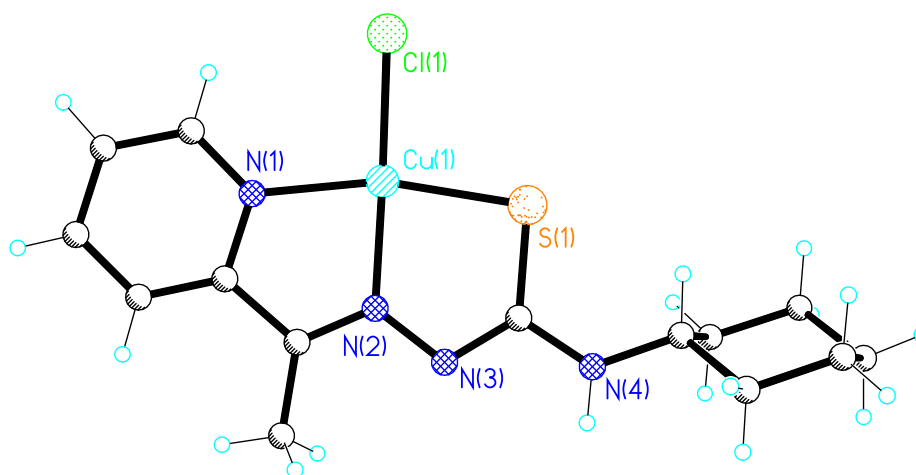
Analiza XRD pe pulbere în cazul complexului  $[Cu(L^2)Br]$  (6) a demonstrat prezența aceiași formă cristalină și compoziție în celula elementară precum în monocristalul analizat prin difracția razelor X (Anexa 5, Figura 100).



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formarea complexului, (Å): N3-C, 1.304; C-N4, 1.381; C-S, 1.696; N-N, 1.355; N2-C, 1.285; N1-Cu, 2.019; Br1-Cu, 2.280; N2-Cu, 1.986; S-Cu, 2.266. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.2.

**Fig. 3.9. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(HL<sup>3</sup>)Br]Br (16)**

Pentru compusul coordinativ [Cu(L<sup>3</sup>)Cl] (17) s-a stabilit că în celula elementară a cristalului sunt stabilizați doi compusi coordinativi neutri cristalografic independenți și două molecule de DMF pentru cristalizare (Figura 3.10).

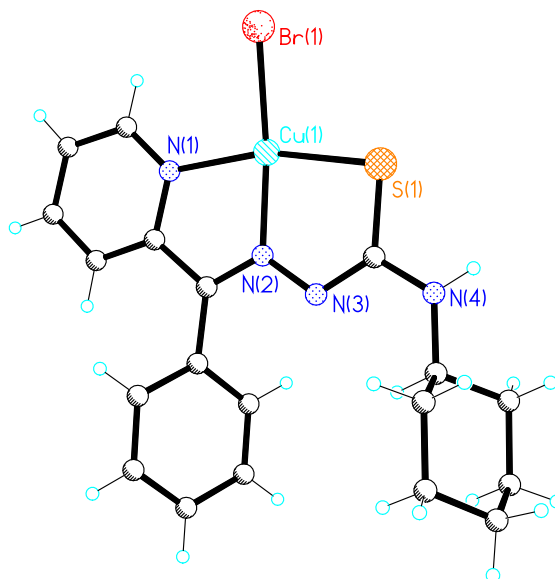


Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formarea complexului, (Å): N4-C8, 1.345; C-S, 1.734; C-N3, 1.327; N-N, 1.350; N2-C, 1.314; N1-Cu, 1.998; N2-Cu, 1.954; S-Cu, 2.253. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.2.

**Fig. 3.10. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L<sup>3</sup>)Cl] (17)**

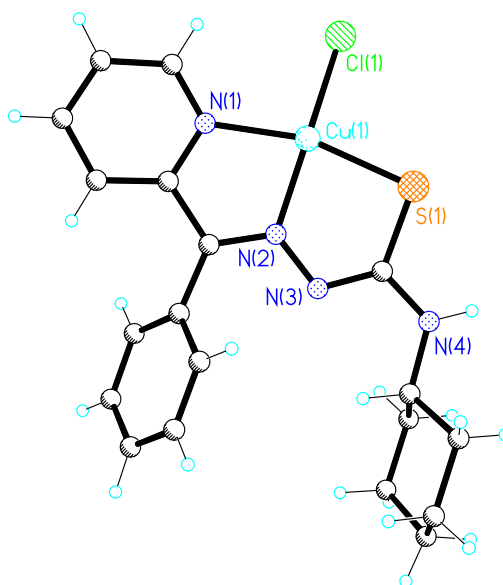
Pentru identificarea formei structurale în soluție și compararea cu forma în stare solidă a fost efectuată Rezonanța Electronică Paramagnetică (REP) în DMSO. Pentru complecși (16-17) Anexa 8, Figura 111 și 112. Care a demonstrat prezența aceiași înconjurare plan-pătrată sau piramidal pratrulateră pentru compușii coordinativi ai Cu(II) ce corespund cu structura moleculară determinată prin difracția razelor X pe monocristal.

Combinății coordinative ale metalelor 3d cu tiosemicarbazona HL<sup>4</sup>



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formarea complexului, (Å): N3-C, 1.338; C-S, 1.749; C-N4, 1.309; N-N, 1.347; N2-C, 1.299; N2-Cu, 2.025; Br1-Cu1, 2.370; N1-Cu, 1.967; S-Cu, 2.268. Toate lungimile complementare (21) interatomice sunt identice. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.2.

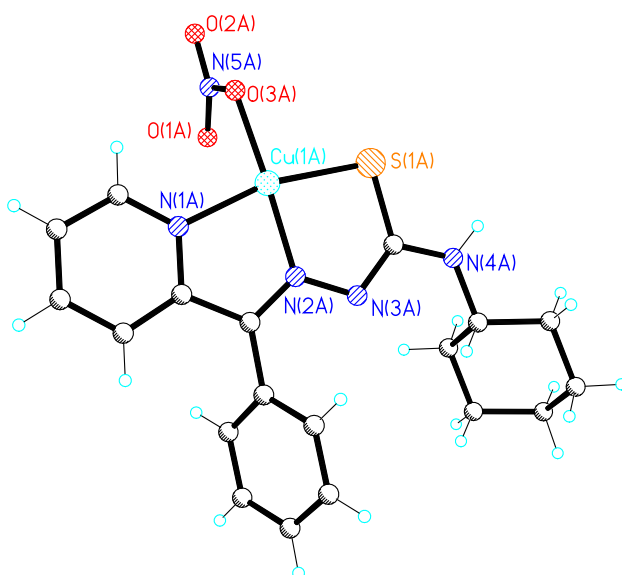
**Fig. 3.11. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L<sup>4</sup>)Br] (21)**



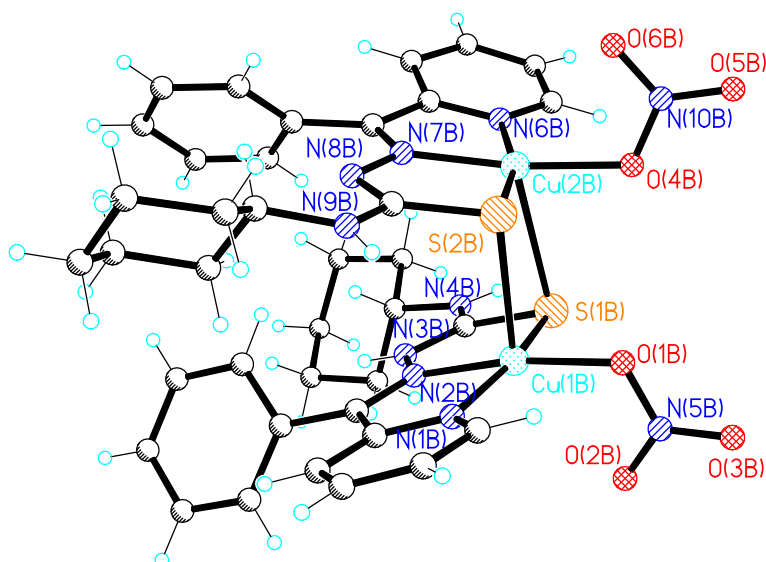
Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formarea complexului, (Å): N3-C, 1.340; C-S, 1.756; C-N4, 1.305; N-N, 1.342; N-C, 1.322; N1-Cu, 2.029; N2-Cu, 1.970; S-Cu, 2.270; Cl-Cu, 2.220. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.3.

**Fig. 3.12. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L<sup>4</sup>)Cl] (22)**





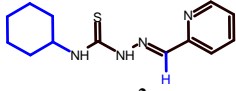
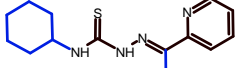
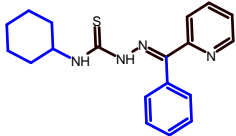
Un fragment al compusului coordinativ  $[\{\text{Cu}(\text{L}^4)\text{NO}_3\}_2]$  (**24**) binuclear (A)



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N4B-C13B, 1.345, (N9B-C32B, 1.334); C13B-S1B, 1.740, (C32B-S2B, 1.750); C13B-N3B, 1.309, (C32B-N8B, 1.330); N3B-N2B, 1.351, (N8B-N7B, 1.360); N2B-C6B, 1.298, (N7B-C25B, 1.304); N1B-Cu1B, 2.004, (N6B-Cu2B, 2.007); N2B-Cu1B, 1.952, (N7B-Cu2B, 1.964); S1B-Cu1B, 2.267, (S2B-Cu2B, 2.268); {anionul  $\text{NO}_3$ } bidentat (O2B-Cu1B, 2.719; O1B-Cu1B, 1.983; (N5B-O2B, 1.219; N5B-O3B, 1.231; N5B-O1B, 1.286)) {anionul  $\text{NO}_3$ } bidentat (O4B-Cu2B, 1.999; O6B-Cu2B, 2.694; (O4B-N10B, 1.272; O5B-N10B, 1.216; O6B-N10B, 1.247))  $\mu, \mu'$ -S1B-Cu2B, 2.851;  $\mu, \mu'$ -S2B-Cu1B, 2.741. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.3.

**Fig. 3.13. Structura moleculară a unui din compuşii complecși moleculari binucleari cristalografic independenți (B)  $[\{\text{Cu}(\text{L}^4)\text{NO}_3\}_2]$  (**24**) Cu...S 2.741 și 2.851 Å**

**Tabelul 3.2. Activitatea antioxidantivă a compușilor coordinativi (6-25)**

Ligand	Complex	IC <sub>50</sub> , μM	SD, μM
 <b>HL<sup>2</sup></b>	[Cu(L <sup>2</sup> )Br] ( <b>6</b> )	>100	-
	[Cu(L <sup>2</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)] ( <b>7</b> )	<b>25.12</b>	2.23
	[Cu(L <sup>2</sup> )CH <sub>3</sub> COO] ( <b>8</b> )	<b>25.53</b>	2.12
	[Cu(L <sup>2</sup> )NO <sub>3</sub> ] ( <b>9</b> )	>100	-
	[Cu(L <sup>2</sup> )H <sub>2</sub> O]ClO <sub>4</sub> ( <b>10</b> )	72.14	1.29
	[Ni(L <sup>2</sup> )Cl] ( <b>11</b> )	<b>11.73</b>	0.66
	[Co(L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ]Cl ( <b>12</b> )	>100	-
	[Fe(L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ]Cl ( <b>13</b> )	38.96	5.30
	[Mn(L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ] ( <b>14</b> )	<b>6.74</b>	0.64
	[Zn(L <sup>2</sup> )(H <sub>2</sub> O)Cl] ( <b>15</b> )	<b>14.09</b>	2.14
 <b>HL<sup>3</sup></b>	[Cu(HL <sup>3</sup> )Br]Br ( <b>16</b> )	>100	-
	[Cu(L <sup>3</sup> )Cl] ( <b>17</b> )	>100	-
	[Cu(L <sup>3</sup> )CH <sub>3</sub> COO] ( <b>18</b> )	>100	-
	[Cu(L <sup>3</sup> )NO <sub>3</sub> ] ( <b>19</b> )	>100	-
	[Cu(L <sup>3</sup> )H <sub>2</sub> O]ClO <sub>4</sub> ( <b>20</b> )	>100	-
 <b>HL<sup>4</sup></b>	[Cu(L <sup>4</sup> )Br] ( <b>21</b> )	69.77	5.30
	[Cu(L <sup>4</sup> )Cl] ( <b>22</b> )	53.93	3.15
	[Cu(L <sup>4</sup> )CH <sub>3</sub> COO] ( <b>23</b> )	>100	-
	[{Cu(L <sup>4</sup> )NO <sub>3</sub> } <sub>2</sub> ] ( <b>24</b> )	<b>18.08</b>	1.96
	[Cu(L <sup>4</sup> )H <sub>2</sub> O]ClO <sub>4</sub> ( <b>25</b> )	>100	-
<b>Trolox</b>		<b>33.30</b>	<b>1.03</b>

În seria compușilor coordinativi (6-25) cel mai activ este [Cu(L<sup>5</sup>)NO<sub>3</sub>] (29) cu IC<sub>50</sub> = 72.60 μM.

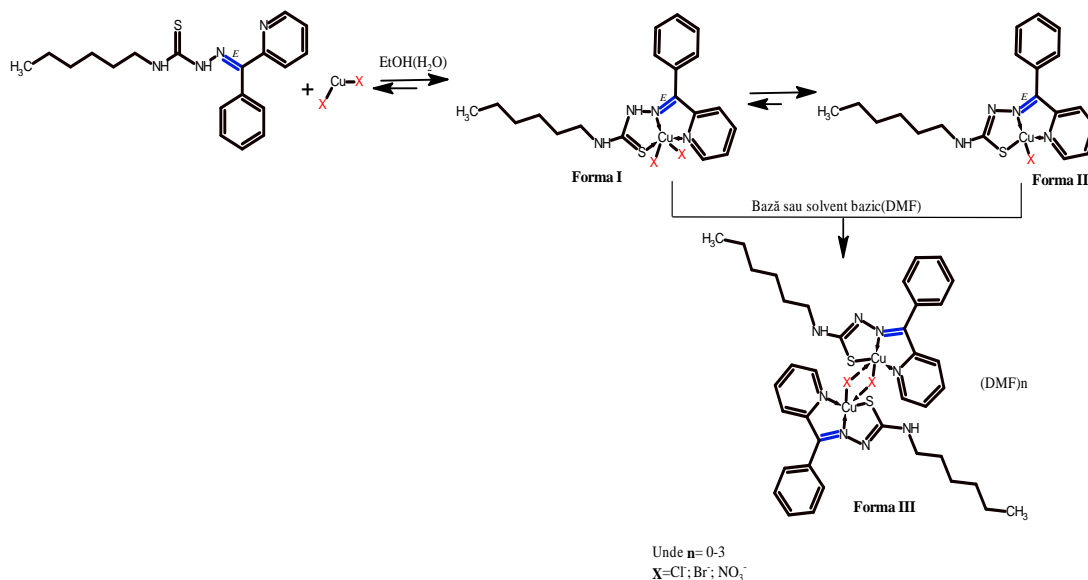
Activitatea antioxidantivă a complecșilor de cupru(II) (26-40) în funcție de cei doi factori analizați scade după cum urmează:

-restul acid: CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> > NO<sub>3</sub><sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> ~ Cl<sup>-</sup> ~ ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>

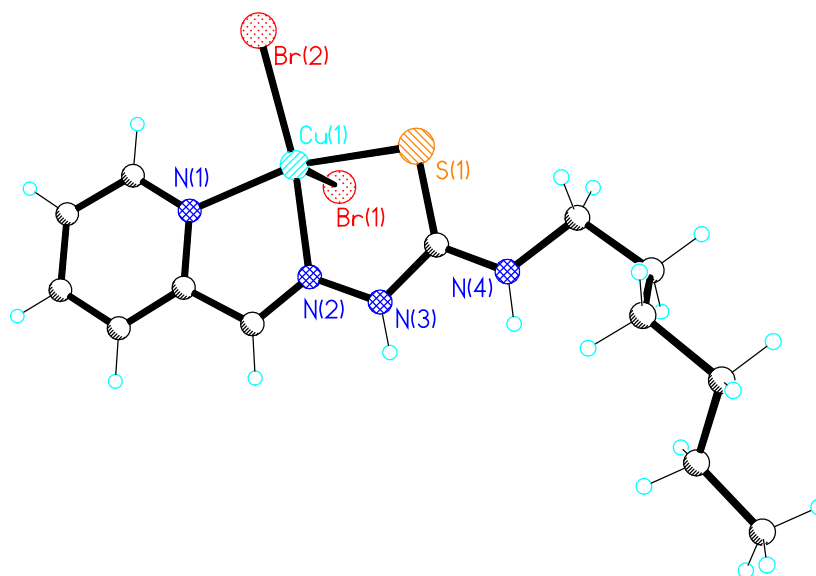
-substituentul din poziția N(1) a tiosemicarbazonelor: H > CH<sub>3</sub> > C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

### 3.3 Combinații coordinative ale cuprului(II) cu N(4)-hexil-3-tiosemicarbazone

Combinațiile coordinative ale Cu(II) cu HL<sup>5</sup>-HL<sup>7</sup> au permis elucidarea mecanismului de formare a compușilor coordinativi pe baza tiosemicarbazonelor derivate de la 2-formilpiridina N(4) substituită. Astfel, la prima etapă a sintezei are loc adiția tiosemicarbazonelor la ionul de metal rezultând izolarea cu succes a unei serii de monocristale ale compușilor coordinativi **26**, **32**, **36 A** și **37A**, care demonstrează decurgerea primei etape a mecanismului de sinteză propus (Figura 3.14).

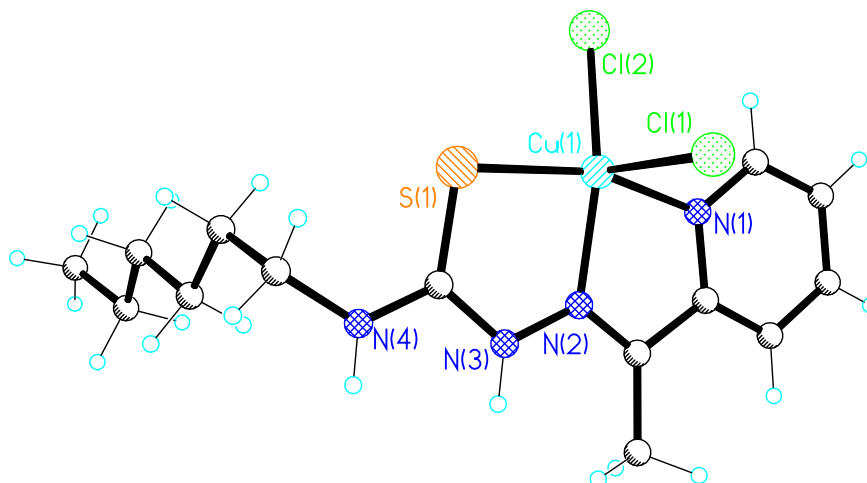


**Fig. 3.14. Mecanismul ipotetic de formare a compușilor coordinativi**



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.313; C-S, 1.695; C-N, 1.360; N-N, 1.350; N-C, 1.275; N-Cu, 2.041; N-Cu, 1.981; S-Cu, 2.296; Cu-Br2, 2.747; Cu-Br1, 2.361. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.3.

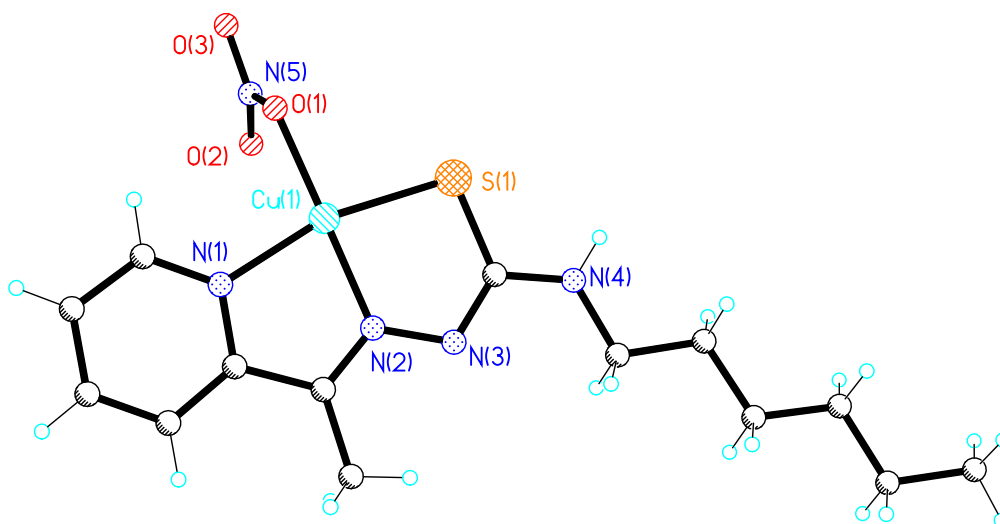
**Fig. 3.15. Structura moleculară a compusului coordinativ  $[Cu(HL^5)Br_2]$  (26)**



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formarea complexului, (Å): N-C, 1.321; C-S, 1.699; C-N, 1.359; N-N, 1.362; N-C, 1.285; N-Cu, 2.027; N-Cu, 1.986; S-Cu, 2.283; Cl2-Cu, 2.248; Cl1-Cu, 2.493. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.3.

**Fig. 3.16. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(HL<sup>6</sup>)Cl<sub>2</sub>] (32)**

Pentru identificarea formei structurale în soluție și compararea cu forma în stare solidă a fost efectuată Rezonanța Electronică Paramagnetică (REP) în DMSO. Pentru complecși (31-32) Anexa 8, Figura 111 și 112. Care a demonstrat prezența aceiași înconjurare piramidal pratrulateră pentru compuşii coordinativi ai Cu(II) ce corespund cu structura moleculară determinată prin difracția razelor X pe monocristal.



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formarea complexului, (Å): N-C, 1.332; C-S, 1.750; C-N, 1.324; N-N, 1.358; N-C, 1.290; N-Cu, 2.004; N-Cu, 1.967; S-Cu, 2.263; O-Cu, 1.983; ONO<sub>2(monodentat)</sub>; O-N, 1.203; O-N, 1.257; O-N, 1.231;  $\mu, \mu'$ -S-Cu, 2.869; partea reflectată în oglindă este identică din punct de vedere a distanțelor interatomice. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.3.

**Fig. 3.17. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L<sup>6</sup>)NO<sub>3</sub>] (34)**

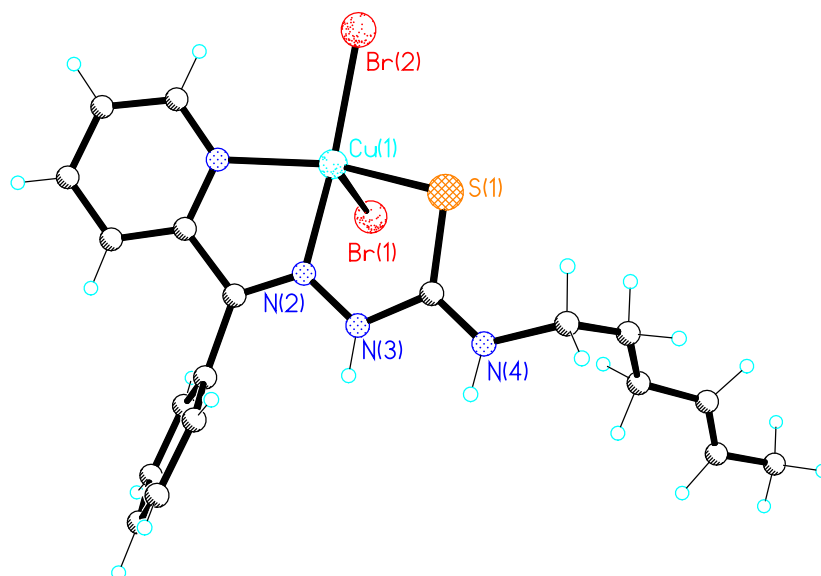
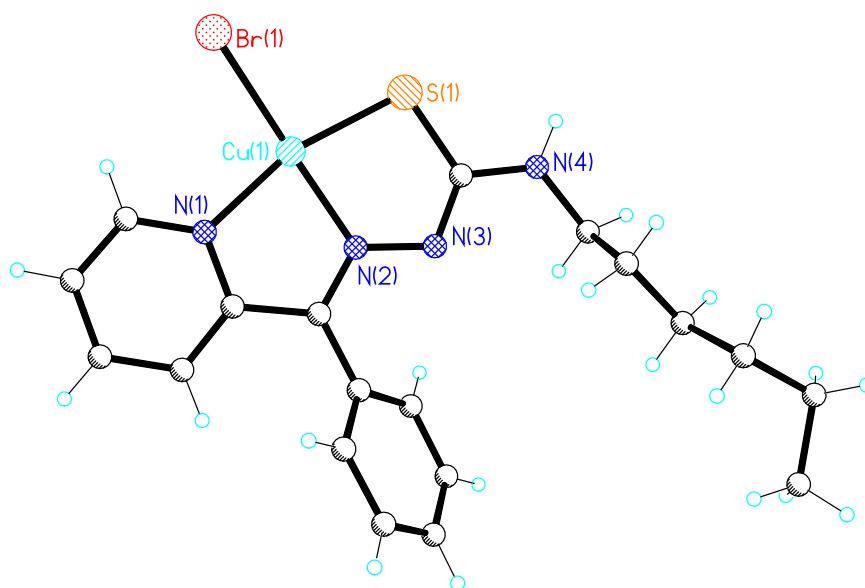
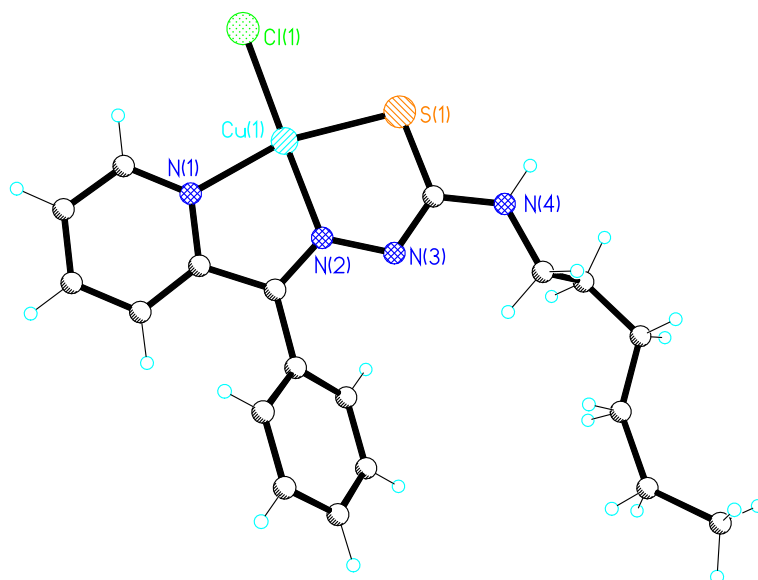


Fig. 3.18. Structura moleculară a unui din cei doi compuși coordinativi moleculari  $[(Cu(HL^7)Br_2)]$  (**36 A**) mononucleari cristalografic independenți (A)



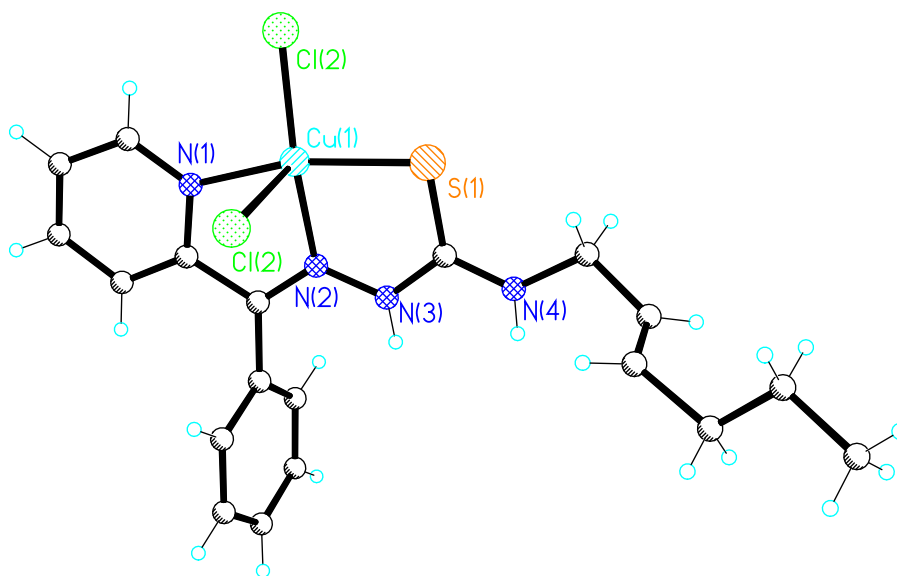
Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.315; C-S, 1.687; C-N, 1.357; N-N, 1.351; N-C, 1.289; N-Cu, 2.024; N-Cu, 1.968; S-Cu, 2.229; Br-Cu, 2.703; Br-Cu, 2.328. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.3.

Fig. 3.19. Structura moleculară a compusului coordinativ  $[(Cu(L^7)Br)]$  (**36**)



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N4-C, 1.339; C-S, 1.756; C-N, 1.317; N-N, 1.369; N2-C, 1.304; N1-Cu, 2.015; N2-Cu, 1.969; S-Cu, 2.246; Cl-Cu, 2.227. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.3.

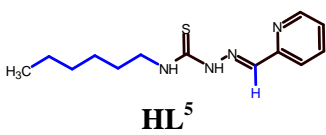
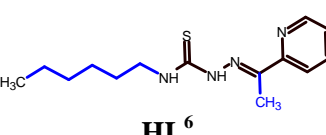
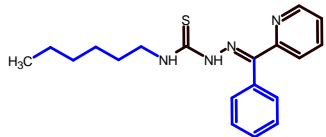
**Fig. 3.20. Structura moleculară a compusului coordinativ [(Cu(L<sup>7</sup>)Cl] (37)**



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.306; C-S, 1.696; C-N, 1.369; N-N, 1.346; N-C, 1.297; N-Cu, 2.020; N-Cu, 1.999; S-Cu, 2.280; Cl1-Cu, 2.217; Cl2-Cu, 2.639. *Proodus minoritar 15 %*. Datele cristalografice și unii parametrii de structură Anexa 1 Tabelul A.4.

**Fig. 3.21. Structura moleculară a compusului coordinativ [(Cu(HL<sup>7</sup>)Cl<sub>2</sub>] (37 A)**

**Tabelul 3.3. Activitatea antioxidantivă a compușilor coordinativi (26-40)**

Ligand	Complex	IC <sub>50</sub> , μM	SD, μM
 HL <sup>5</sup>	[Cu(HL <sup>5</sup> )Br <sub>2</sub> ] (26)	>100	-
	[Cu(HL <sup>5</sup> )Cl <sub>2</sub> ] (27)	>100	-
	[Cu(L <sup>5</sup> )CH <sub>3</sub> COO] (28)	91.3	8.0
	[Cu(L <sup>5</sup> )NO <sub>3</sub> ] (29)	72.60	1.39
	[Cu(L <sup>5</sup> )(H <sub>2</sub> O)]ClO <sub>4</sub> (30)	>100	-
 HL <sup>6</sup>	[Cu(HL <sup>6</sup> )Br <sub>2</sub> ] (31)	>100	-
	[Cu(HL <sup>6</sup> )Cl <sub>2</sub> ] (32)	>100	-
	[Cu(L <sup>6</sup> )(H <sub>2</sub> O)CH <sub>3</sub> COO] (33)	88.60	0.69
	[{Cu(L <sup>6</sup> )NO <sub>3</sub> } <sub>2</sub> ] (34)	>100	-
	[Cu(L <sup>6</sup> )(H <sub>2</sub> O)]ClO <sub>4</sub> (35)	>100	-
 HL <sup>7</sup>	[Cu(L <sup>7</sup> )Br] (36)	>100	-
	[Cu(L <sup>7</sup> )Cl] (37)	>100	-
	[Cu(L <sup>7</sup> )CH <sub>3</sub> COO] (38)	>100	-
	[Cu(L <sup>7</sup> )NO <sub>3</sub> ] (39)	>100	-
	[Cu(L <sup>7</sup> )(H <sub>2</sub> O)]ClO <sub>4</sub> (40)	>100	-
<b>Trolox</b>		<b>33.30</b>	<b>1.03</b>

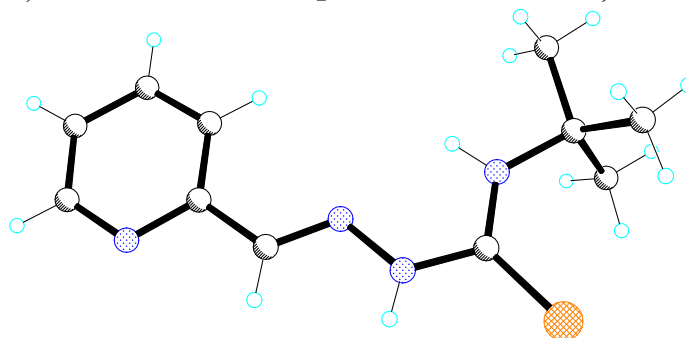
În seria compușilor coordinativi (26-40) cel mai activ este [Cu(L<sup>5</sup>)NO<sub>3</sub>] (29) cu IC<sub>50</sub> = 72.60 μM.

Activitatea antioxidantivă a complecșilor de cupru(II) (26-40) în funcție de cei doi factori analizați scade după cum urmează:

-restul acid: CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> > NO<sub>3</sub><sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> ~ Cl<sup>-</sup> ~ ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>

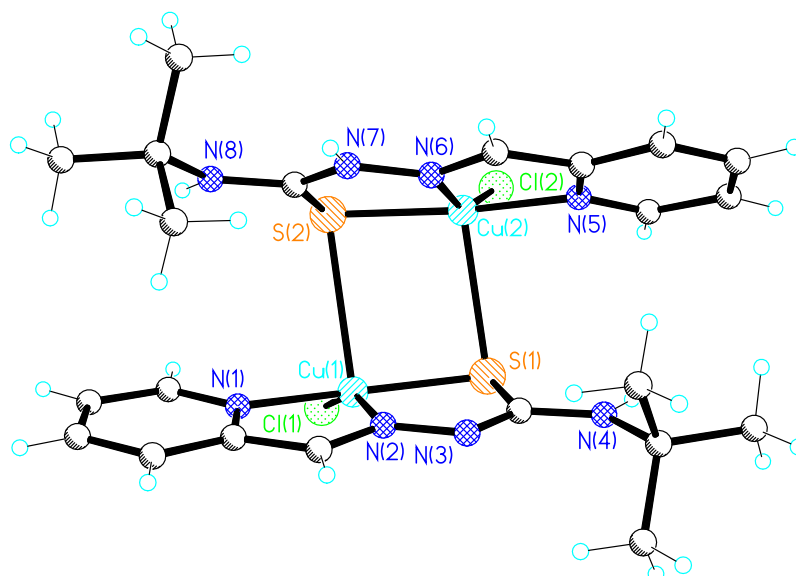
-substituentul din poziția N(1) a tiosemicarbazonei: H > CH<sub>3</sub> > C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

### 3.4 Combinații coordinative ale cuprului(II) cu N(4)-*terț*-butil-3-tiosemicarbazone



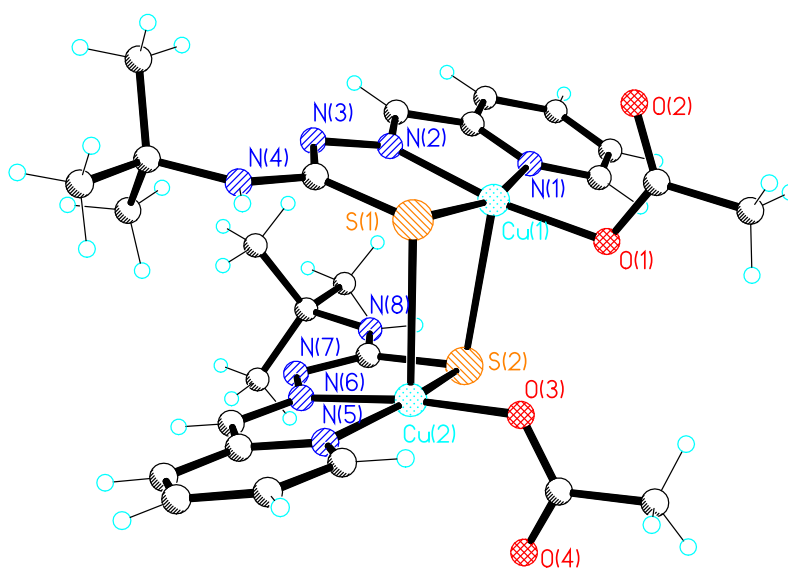
Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare tiosemicarbazonei, (Å): C-N, 1.330; C-S, 1.670; C-N, 1.365; N-N, 1.365; (grupa azoimentinică) N-C, 1.276. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.1.

**Fig. 3.22. Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL<sup>8</sup>**



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formarea complexului, (Å): N-C, 1.336, (N-C, 1.325); C-S, 1.757, (C-S, 1.753); C-N, 1.316, (C-N, 1.317); N-N, 1.363, (N-N, 1.357); N-C, 1.278, (N-C, 1.279); N-Cu, 2.012, (N-Cu, 2.030); N-Cu, 1.984, (N-Cu, 1.979); S-Cu, 2.257, (S-Cu, 2.259); Cl-Cu, 2.232, (Cl-Cu, 2.245);  $\mu, \mu'$ (S-Cu, 2.328);  $\mu, \mu'$ (S-Cu, 2.979). Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.4.

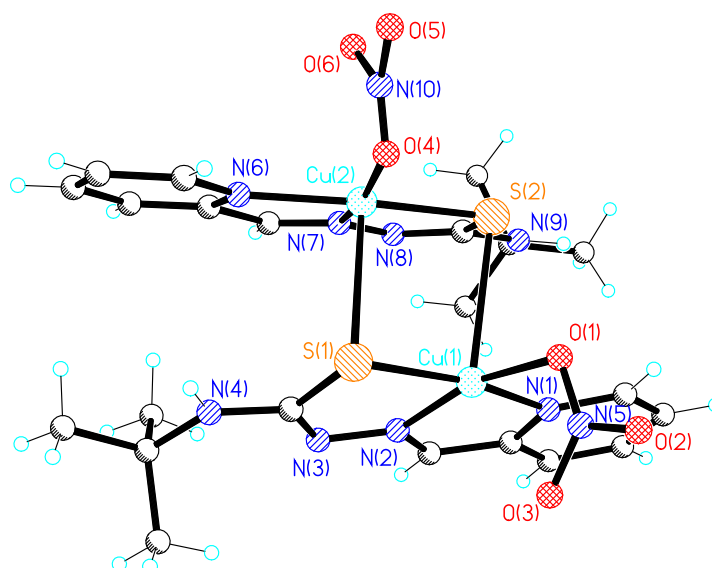
**Fig. 3.23. Structura moleculară a compusului coordinativ  $[\{\text{Cu}(\text{L}^8)\text{Cl}\}_2]$  (42)**



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formarea complexului, (Å): N-Cu, 2.031, (N-Cu, 2.032); N-Cu, 1.958; C-S, 1.754, (C-S, 1.757); S-Cu, 2.289, (S-Cu, 2.286);  $\mu, \mu'$ (S-Cu, 2.826);  $\mu, \mu'$ (S-Cu, 2.847). Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.4.

**Fig. 3.24. Structura moleculară a compusului coordinativ  $[\{\text{Cu}(\text{L}^8)\text{CH}_3\text{COO}\}_2]$  (43)**

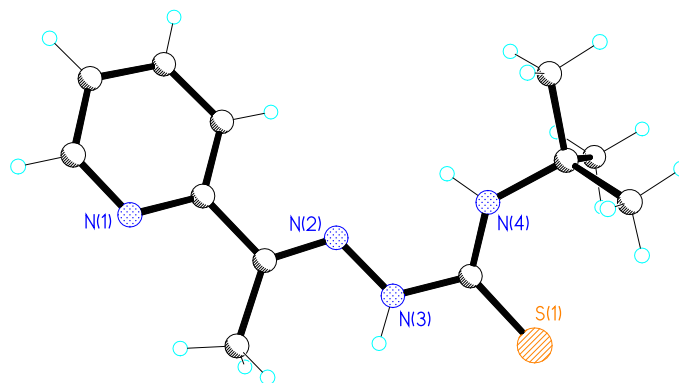




Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.336, (N-C, 1.338); C-S, 1.748, (C-S, 1.755); C-N, 1.330, (C-N, 1.312); N-N, 1.358, (N-N, 1.359); N-C, 1.288, (N-C, 1.279); N-Cu, 2.021, (N-Cu, 2.017); N-Cu, 1.958, (N-Cu, 1.953); S-Cu, 2.261, (S-Cu, 2.267);  $(\text{NO}_3^-)_{\text{bidentat}}$  (O-Cu, 1.972; O-Cu, 2.565; O-N, 1.377; O-N, 1.217; O-N, 1.057);  $(\text{NO}_3^-)_{\text{bidentat}}$  (O-Cu, 2.604; O-Cu, 2.004; O-N, 1.198; O-N, 1.241; O-N, 1.255);  $\mu, \mu'$ (S-Cu, 2.862);  $\mu, \mu'$ (S-Cu, 2.851). Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.4.

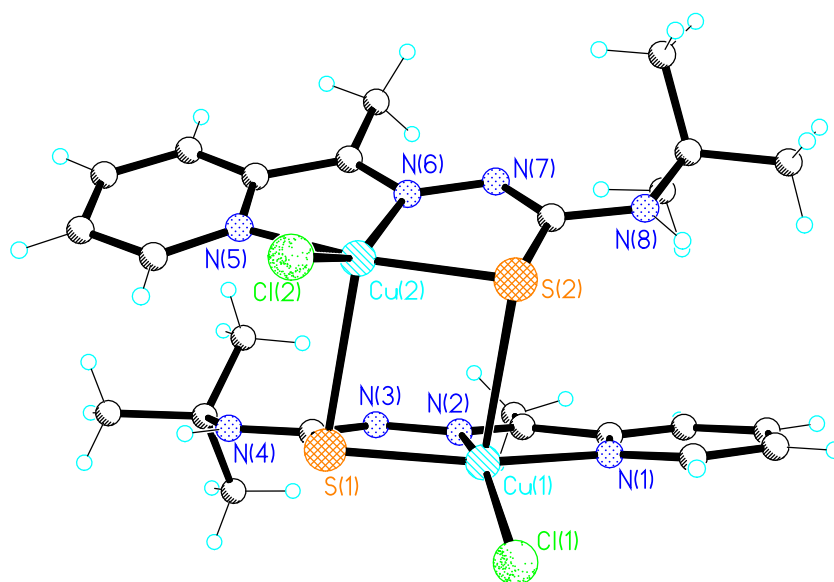
**Fig. 3.25. Structura moleculară a compusului coordinativ  $[\{\text{Cu}(\text{L}^8)\text{NO}_3\}_2]$  (44)**

*Combinății coordinative ale cuprului(II) în baza tiosemicarbazonei  $\text{HL}^9$*



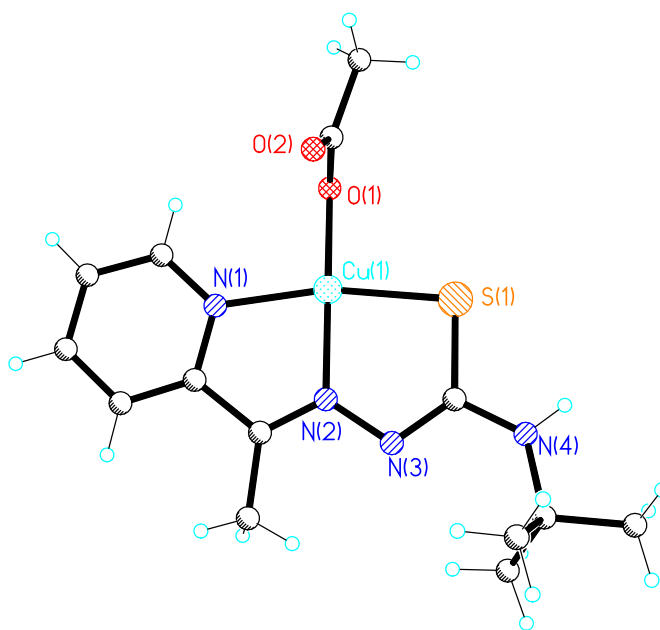
Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare tiosemicarbazonei, (Å): N-C, 1.331; C-S, 1.686; C-N, 1.357; N-N, 1.385; (grupa azoamentică) N-C, 1.269. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.1.

**Fig. 3.26. Structura moleculară a tiosemicarbazonei  $\text{HL}^9$**



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.362, (N-C, 1.373); C-S, 1.729, (C-S, 1.718); C-N, 1.299, (C-N, 1.332); N-N, 1.390, (N-N, 1.345); N-C, 1.264, (N-C, 1.305); N-Cu, 1.976, (N-Cu, 2.009); N-Cu, 1.949, (N-Cu, 1.945); S-Cu, 2.258, (S-Cu, 2.254); Cl-Cu, 2.237, (Cl-Cu, 2.227);  $\mu, \mu'$ (S-Cu, 2.814);  $\mu, \mu'$ (S-Cu, 2.890). Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.4.

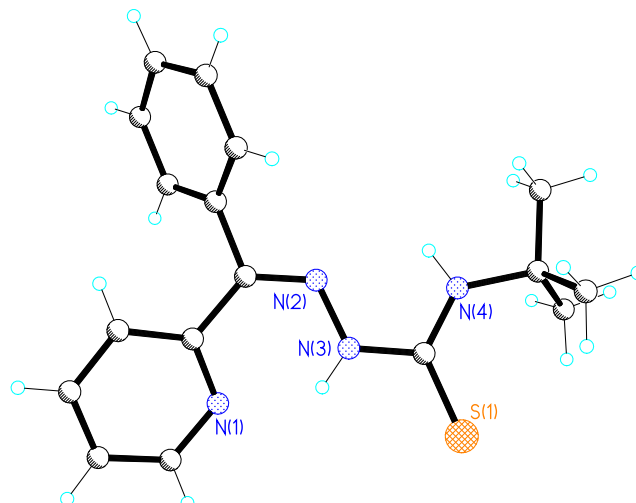
**Fig. 3.27. Structura moleculară a compusului coordinativ  $[\{\text{Cu}(\text{L}^9)\text{Cl}\}_2]$  (47)**



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.354; C-S, 1.745; C-N, 1.319; N-N, 1.377; N-C, 1.281; N-Cu, 1.997; N-Cu, 1.956; S-Cu, 2.248; O-Cu, 1.958; O-Cu, 2.739;  $\text{CH}_3\text{COO}_{(\text{bidenat})}$ -(O-C, 1.291; O-C, 1.219). Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.4.

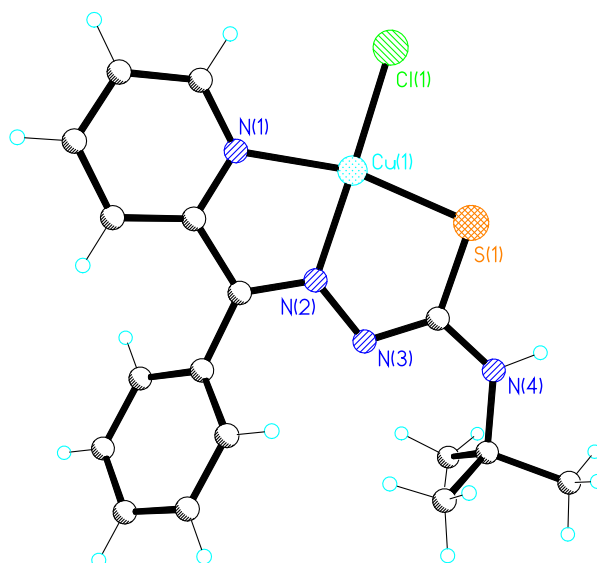
**Fig. 3.28. Structura moleculară a compusului coordinativ  $[(\text{Cu}(\text{L}^9)\text{CH}_3\text{COO})]$  (48)**

Combinății coordinative ale cuprului(II) în baza tiosemicarbazonei HL<sup>10</sup>



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare tiosemicarbazonei, (Å): N-C, 1.345; C-S, 1.646; C-N, 1.371; N-N, 1.375; (grupa azomentinică) N-C, 1.297. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.1.

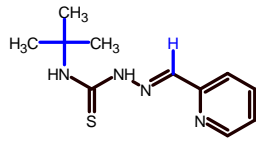
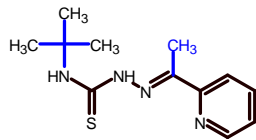
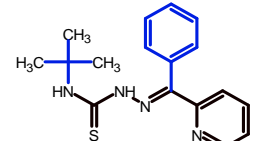
Fig. 3.29. Structura moleculară a tiosemicarbazonei HL<sup>10</sup>



Distanțele interatomice dintre atomi participanți la formare complexului, (Å): N-C, 1.345; C-S, 1.747; C-N, 1.322; N-N, 1.375; N-C, 1.311; N-Cu, 2.005; N-Cu, 1.972; S-Cu, 2.216; Cl-Cu, 2.217. Datele cristalografice și unii parametri de structură Anexa 1 Tabelul A.4.

Fig. 3.30. Structura moleculară a compusului coordinativ [Cu(L<sup>10</sup>)Cl] (52)

**Tabelul 3.4. Activitatea antioxidantivă a compușilor coordinativi (41-55)**

Ligand	Complex	IC <sub>50</sub> , μM	SD, μM
 <b>HL<sup>8</sup></b>	[{Cu(L <sup>8</sup> )Br} <sub>2</sub> ] ( <b>41</b> )	75.40	1.75
	[{Cu(L <sup>8</sup> )Cl} <sub>2</sub> ] ( <b>42</b> )	89.90	1.55
	[{Cu(L <sup>8</sup> )CH <sub>3</sub> COO} <sub>2</sub> ] ( <b>43</b> )	71.10	2.80
	[{Cu(L <sup>8</sup> )NO <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> ] ( <b>44</b> )	>100	-
	[Cu(L <sup>8</sup> )(H <sub>2</sub> O)]ClO <sub>4</sub> ( <b>45</b> )	>100	-
 <b>HL<sup>9</sup></b>	[{Cu(L <sup>9</sup> )Br} <sub>2</sub> ] ( <b>46</b> )	>100	-
	[{Cu(L <sup>9</sup> )Cl} <sub>2</sub> ] ( <b>47</b> )	16.40	0.90
	[Cu(L <sup>9</sup> )CH <sub>3</sub> COO] ( <b>48</b> )	48.90	1.80
	[Cu(L <sup>9</sup> )NO <sub>3</sub> ] ( <b>49</b> )	23.80	1.90
	[Cu(L <sup>9</sup> )(H <sub>2</sub> O)]ClO <sub>4</sub> ( <b>50</b> )	>100	-
 <b>HL<sup>10</sup></b>	[Cu(L <sup>10</sup> )Br] ( <b>51</b> )	97.70	7.70
	[Cu(L <sup>10</sup> )Cl] ( <b>52</b> )	98.90	12.70
	[Cu(L <sup>10</sup> )CH <sub>3</sub> COO] ( <b>53</b> )	55.30	5.40
	[Cu(L <sup>10</sup> )NO <sub>3</sub> ] ( <b>54</b> )	66.20	4.10
	[Cu(L <sup>10</sup> )(H <sub>2</sub> O)]ClO <sub>4</sub> ( <b>55</b> )	>100	-
<b>Trolox</b>		<b>33.30</b>	<b>1.03</b>

În seria compușilor coordinativi (41-55) cel mai activ este [{Cu(L<sup>9</sup>)Cl]<sub>2</sub>] (**47**) cu IC<sub>50</sub> = 16.40, care este de două ori mai activ decât Troloxul.

Activitatea antioxidantivă a complexelor de cupru(II) (41-55) în funcție de cei doi factori analizați scade după cum urmează:

-restul acid: CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> > Cl<sup>-</sup> > NO<sub>3</sub><sup>-</sup> > ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>

-substituentul din poziția N(1) a tiosemicarbazonelor: CH<sub>3</sub> > C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> > H

### Rezultatele analizei antimicrobiene și antifungice a tiosemicarbazonei HL<sup>1-10</sup>

Activitatea antimicrobiană a tiosemicarbazonei HL<sup>3</sup> este de 76 de ori mai bună decât a medicamentului Furacilina, utilizată în medicină (în calitate de antiseptic și dezinfectant) [166], împotriva *S. aureus*, diferența între HL<sup>3</sup> și medicamentul Furacilina este că ligandul manifestă și activitate antimicrobică dar Furacilina nu manifestă astfel de activitate.

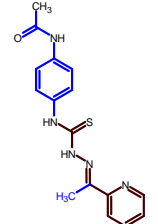
**Tabelul 3.5. Analiza antimicrobiană și antifungică a tiosemicarbazonei HL<sup>1-10</sup>**

LogP**	Cod	*CMI, μg/mL(μM)				
		(Gr+)		(Gr-)		Fungi
		<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>C. albicans</i>
0.79+/- 0.60	HL <sup>1</sup>	250.0(765.0)	500.0(1529.0)	-	-	500.0(1529.0)
2.76+/- 0.59	HL <sup>2</sup>	250.0(765.0)	500.0(1908.4)	-	-	500.0(1908.4)
2.63+/- 0.60	HL <sup>3</sup>	0.0610(0.2328)	0.244(0.884)	-	250.0(905.8)	0.976(3.536)
4.38+/- 0.60	HL <sup>4</sup>	-	-	-	-	500.0(1479.3)
3.36+/- 0.59	HL <sup>5</sup>	1.953(7.397)	15.625(59.185)	-	-	125.0(473.5)
3.23+/- 0.59	HL <sup>6</sup>	3.906(14.050)	62.5(224.8)	-	-	62.5(224.8)
4.98+/- 0.60	HL <sup>7</sup>	-	-	-	-	500.0(1470.6)
1.93+/- 0.59	HL <sup>8</sup>	0.976(3.711)	1.953(8.275)	-	-	125.0(529.7)
1.80+/- 0.60	HL <sup>9</sup>	3.906(15.624)	0.976(3.904)	-	-	125.0(500.0)
3.55+/- 0.60	HL <sup>10</sup>	7.812(25.038)	-	-	-	500.0(1602.6)
	Furacilina	4.67(23.6)	4.67(23.6)	4.67(23.6)	4.67(23.6)	-
	Miconazol	-	-	-	-	16.0(38.5)

\*Concentrația minimă de inhibare (CMI)

\*\*LogP- coeficienții de partiție octanol-apă din structura chimică-calculați pe baza programului ChemSketch 12.0

**Tabelul 3.6. Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor coordinativi în baza N(4)fenilacetamida tiosemicarbazona-2-acetilpiridinei (HL<sup>1</sup>)**

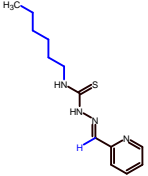
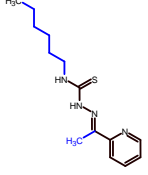
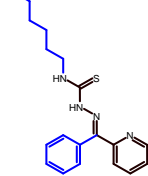
Ligand	Complex	CMI, μg/mL(μM)				
		(Gr+)		(Gr-)		Fungi
		<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. bamannii</i>	<i>C. albicans</i>
	$[Cu(L^1)Br(H_2O)]$ (1)	3.90(8.29)	7.81(16.62)	62.50(132.98)	62.50(132.98)	15.62(33.23)
	$[Cu(L^1)Cl]$ (2)	3.90(8.80)	7.81(17.63)	250.0(564.3)	250.0(564.3)	15.62(35.26)
	$[Cu(L^1)CH_3COO]$ (3)	15.62(34.79)	15.62(34.79)	-	-	-
	$[Cu(L^1)(H_2O)]NO_3$ (4)	7.81(16.62)	2.44(5.19)	-	-	-
	$[Cu(L^1)(H_2O)_2]ClO_4$ (5)	3.90(7.69)	7.81(15.40)	-	-	-
	<b>Furacilina</b>	4.67(23.6)	4.67(23.6)	4.67(23.6)	4.67(23.6)	-
	<b>Miconazol</b>	-	-	-	-	16.0(38.5)

În seria compușilor coordinativi (1-5) se observă o tendiță de activitate selectivă asupra *S. aureus* din lista de complexii studiați și anume complexul cu bromură și clorură precum și cel de perchlorat au manifestat ce mai bună activitate. Asupra *B.cereus* se observă un caz specific când complexul de nitrat (4) este mult mai activ decât ceilalți complecși studiați. Asupra microorganismelor gram-negative activitatea complexiilor este modestă. În studiul activității antimicotice asupra *C. albicans* complexii (1) și (2) sau dovedit a fi cei mai de perspectivă, fiindcă sunt mai cei mai activi. Influența anionului în complexii studiați este hotărâtoare în temeiul activităților biologice antimicrobiene și antifungice

**Tabelul 3.7. Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor coordinativi cu unele săruri ai metalelor 3d în baza N(4)ciclohexil tiosemicarbazonelelor (HL<sup>2-4</sup>).**

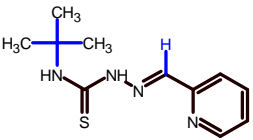
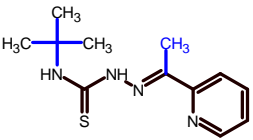
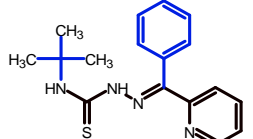
Ligand	Complex	CMI, μg/mL(μM)				
		(Gr+)		(Gr-)		Fungi
		<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. bamannii</i>	<i>C. albicans</i>
	[Cu(L <sup>2</sup> )Br] (6)	<b>0.488</b> (1.205)	<b>0.488</b> (1.205)	<b>31.25</b> (77.16)	<b>31.25</b> (77.16)	<b>15.625</b> (38.580)
	[Cu(L <sup>2</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)](7)	<b>0.488</b> (1.291)	<b>0.488</b> (1.291)	<b>15.625</b> (41.336)	<b>7.812</b> (20.667)	<b>1.953</b> (4.214)
	[Cu(L <sup>2</sup> )CH <sub>3</sub> COO] (8)	<b>0.976</b> (2.542)	<b>0.488</b> (1.271)	<b>62.5</b> (162.8)	<b>15.625</b> (40.690)	<b>15.625</b> (40.690)
	[Cu(L <sup>2</sup> )NO <sub>3</sub> ] (9)	<b>0.122</b> (0.315)	<b>0.976</b> (2.522)	<b>31.25</b> (80.74)	<b>3.906</b> (10.093)	<b>0.488</b> (1.261)
	[Cu(L <sup>2</sup> )(H <sub>2</sub> O)]ClO <sub>4</sub> (10)	<b>0.061</b> (0.138)	<b>0.488</b> (1.104)	<b>31.25</b> (70.70)	<b>1.953</b> (4.419)	<b>1.953</b> (4.419)
	[Ni(L <sup>2</sup> )Cl](11)	<b>62.5</b> (175.6)	<b>62.5</b> (175.6)	<b>250.0</b> (702.2)	-	<b>31.25</b> (87.78)
	[Co(L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ]Cl (12)	<b>0.976</b> (1.582)	<b>0.976</b> (1.582)	<b>500.0</b> (810.4)	<b>31.25</b> (50.65)	<b>15.625</b> (25.324)
	[Fe(L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ]Cl (13)	<b>31.25</b> (50.90)	<b>7.812</b> (12.723)	-	-	<b>125.0</b> (203.6)
	{Mn(L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> } (14)	<b>31.25</b> (54.07)	<b>31.25</b> (54.07)	-	<b>250.0</b> (432.5)	<b>15.625</b> (27.080)
	[Zn(L <sup>2</sup> )(H <sub>2</sub> O)Cl] (15)	<b>7.812</b> (20.558)	<b>3.906</b> (10.279)	-	<b>250.0</b> (657.9)	-
	[Cu(HL <sup>3</sup> )Br]Br (16)	<b>0.244</b> (0.488)	<b>7.812</b> (15.624)	<b>7.812</b> (15.624)	<b>1.953</b> (3.906)	<b>1.953</b> (3.906)
	[Cu(L <sup>3</sup> )Cl] (17)	<b>0.244</b> (0.652)	<b>7.812</b> (20.888)	<b>31.25</b> (83.56)	<b>31.25</b> (83.56)	<b>7.812</b> (20.888)
	[Cu(L <sup>3</sup> )CH <sub>3</sub> COO] (18)	<b>1.953</b> (4.907)	<b>31.25</b> (78.518)	<b>31.25</b> (78.518)	<b>3.906</b> (9.814)	<b>0.976</b> (2.452)
	[Cu(L <sup>3</sup> )NO <sub>3</sub> ] (19)	<b>0.976</b> (2.434)	<b>7.812</b> (19.481)	<b>7.812</b> (19.481)	<b>1.953</b> (4.870)	<b>0.976</b> (2.434)
	[Cu(L <sup>3</sup> )(H <sub>2</sub> O)]ClO <sub>4</sub> (20)	<b>0.976</b> (2.140)	<b>7.812</b> (17.132)	<b>31.25</b> (68.53)	<b>1.953</b> (4.283)	<b>0.976</b> (2.140)
	[Cu(L <sup>4</sup> )Br] (21)	<b>0.488</b> (1.015)	<b>0.244</b> (0.507)	-	<b>31.25</b> (64.97)	<b>0.976</b> (2.029)
	[Cu(L <sup>4</sup> )Cl] (22)	<b>0.488</b> (1.119)	<b>0.244</b> (0.559)	-	<b>31.25</b> (71.67)	<b>0.976</b> (2.238)
	[Cu(L <sup>4</sup> )CH <sub>3</sub> COO] (23)	<b>1.953</b> (4.246)	<b>0.244</b> (0.530)	<b>125.0</b> (271.7)	<b>62.5</b> (135.9)	<b>0.488</b> (1.061)
	[{Cu(L <sup>4</sup> )NO <sub>3</sub> } <sub>2</sub> ] (24)	<b>0.976</b> (1.054)	<b>0.0305</b> (0.0329)	<b>62.5</b> (67.5)	<b>3.906</b> (4.218)	<b>0.488</b> (0.527)
	[Cu(L <sup>4</sup> )(H <sub>2</sub> O)]ClO <sub>4</sub> (25)	<b>0.244</b> (0.471)	<b>0.122</b> (0.235)	<b>125.0</b> (241.3)	<b>3.906</b> (7.541)	<b>0.976</b> (1.884)
	<b>Furacilina</b>	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	<b>4.67</b> (23.6)	-
	<b>Miconasol</b>	-	-	-	-	<b>16.0</b> (38.5)

**Tabelul 3.8. Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza N(4)hexil tiosemicarbazonelor (HL<sup>5-7</sup>)**

Ligand	Complex	CMI, μg/mL(μM)				
		(Gr+)		(Gr-)		Fungi
		<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>C. albicans</i>
	[Cu(HL <sup>5</sup> )Br <sub>2</sub> ] (26)	62.5(128.1)	15.625(32.018)	15.625(32.018)	7.812(16.008)	15.625(32.018)
	[Cu(HL <sup>5</sup> )Cl <sub>2</sub> ] (27)	31.25(78.321)	31.25(78.321)	125.0(313.3)	62.5(156.6)	31.25(78.321)
	[Cu(L <sup>5</sup> )CH <sub>3</sub> COO] (28)	1.953(5.059)	1.953(5.059)	31.25(80.96)	62.5(161.9)	7.812(20.238)
	[Cu(L <sup>5</sup> )NO <sub>3</sub> ] (29)	1.953(5.021)	7.812(20.082)	125.0(321.3)	62.5(160.7)	3.906(10.041)
	[Cu(L <sup>5</sup> )(H <sub>2</sub> O)]ClO <sub>4</sub> (30)	0.488(1.099)	0.488(1.099)	15.625(35.191)	62.5(140.8)	7.812(17.595)
	[Cu(HL <sup>6</sup> )Br <sub>2</sub> ] (31)	31.25(62.25)	3.906(7.781)	62.5(124.5)	31.25(62.25)	7.812(15.562)
	[Cu(HL <sup>6</sup> )Cl <sub>2</sub> ] (32)	15.625(37.833)	7.812(18.915)	125.0(302.7)	62.5(151.3)	125.0(302.7)
	[Cu(L <sup>6</sup> )(H <sub>2</sub> O)CH <sub>3</sub> COO] (33)	1.953(4.672)	7.812(18.689)	62.5(149.5)	62.5(149.5)	3.906(9.344)
	[Cu(L <sup>6</sup> )NO <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> (34)	1.953(2.423)	1.953(2.423)	31.25(38.77)	31.25(38.77)	3.906(4.846)
	[Cu(L <sup>6</sup> )(H <sub>2</sub> O)]ClO <sub>4</sub> (35)	0.976(2.131)	3.906(8.528)	15.625(34.116)	31.25(68.23)	3.906(8.528)
	[Cu(L <sup>7</sup> )Br] (36)	-	-	-	-	-
	[Cu(L <sup>7</sup> )Cl] (37)	-	-	-	-	-
	[Cu(L <sup>7</sup> )CH <sub>3</sub> COO] (38)	-	-	-	-	-
	[Cu(L <sup>7</sup> )NO <sub>3</sub> ] (39)	1.953(4.200)	0.488(1.049)	-	-	3.906(8.400)
	[Cu(L <sup>7</sup> )(H <sub>2</sub> O)]ClO <sub>4</sub> (40)	0.488(0.938)	0.976(1.877)	-	-	3.906(7.512)
	<b>Furacilina</b>	4.67(23.6)	4.67(23.6)	4.67(23.6)	4.67(23.6)	-
	<b>Miconasol</b>	-	-	-	-	16.0(38.5)

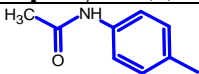
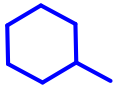

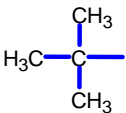


Tabelul 3.9. Analiza antimicrobiană și antifungică a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza *N*(4)*terț*-butil tiosemicarbazonelor (HL<sup>8-10</sup>)

Ligand	Complex	CMI, μg/mL(μM)				
		(Gr+)		(Gr-)		Fungi
		<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. bamannii</i>	<i>C. albicans</i>
 HL <sup>8</sup>	$[Cu(L^8)Br]_2$ (41)	0.976(1.288)	1.953(2.577)	15.62(20.607)	15.62(20.607)	3.906(5.153)
	$[Cu(L^8)Cl]_2$ (42)	1.953(2.921)	1.953(2.921)	7.812(11.677)	1.953(2.921)	7.81(11.677)
	$[Cu(L^8)CH_3COO]_2$ (43)	1.953(2.728)	1.953(2.728)	62.5(87.3)	31.25(43.65)	1.953(2.728)
	$[Cu(L^8)NO_3]_2$ (44)	0.488(0.676)	0.976(1.352)	62.5(86.6)	31.25(43.28)	3.906(5.409)
	$[Cu(L^8)(H_2O)]ClO_4$ (45)	1.953(4.695)	0.976(2.346)	3.906(9.389)	1.953(4.695)	3.906(9.389)
 HL <sup>9</sup>	$[Cu(L^9)Br]_2$ (46)	1.953(2.4809)	0.976(1.359)	1.953(4.120)	3.906(8.241)	3.906(8.241)
	$[Cu(L^9)Cl]_2$ (47)	1.953(2.802)	0.976(1.400)	62.5(89.7)	31.25(44.84)	3.906(5.604)
	$[Cu(L^9)CH_3COO]$ (48)	1.953(5.250)	3.906(10.500)	62.5(168.0)	31.25(84.01)	1.953(5.250)
	$[Cu(L^9)NO_3]$ (49)	0.488(1.301)	0.244(0.651)	31.25(83.33)	62.5(166.7)	0.488(1.301)
	$[Cu(L^9)(H_2O)]ClO_4$ (50)	1.953(4.542)	0.976(2.270)	500(1162)	3.906(9.084)	0.488(1.135)
 HL <sup>10</sup>	$[Cu(L^{10})Br]$ (51)	0.976(2.145)	0.488(1.073)	125.0(274.7)	3.906(8.585)	1.953(4.292)
	$[Cu(L^{10})Cl]$ (52)	0.976(2.380)	0.244(0.595)	15.62(38.1)	3.906(9.527)	-
	$[Cu(L^{10})CH_3COO]$ (53)	1.953(4.500)	0.976(2.249)	62.5(144.0)	31.25(72.00)	1.953(4.500)
	$[Cu(L^{10})NO_3]$ (54)	0.488(1.117)	0.244(0.558)	31.25(71.51)	3.906(8.938)	0.488(1.17)
	$[Cu(L^{10})(H_2O)]ClO_4$ (55)	1.953(3.970)	0.976(1.984)	-	62.5(127.0)	0.488(0.992)
Furacilina		4.67(23.6)	4.67(23.6)	4.67(23.6)	4.67(23.6)	-
Miconazol		-	-	-	-	16.0(38.5)

Conform datelor din literatura de specialitate despre gruparea tionică (C=S) sunt confirmări practice că manifestă activitate antioxidantă sporită și poate fi considerată grupare influențabilă la activitatea de inhibare a radicalilor liberi generați de stresul oxidativ care este în permanență în organismul uman și care crează de obicei maladi cum ar fi: Alzheimer, cancer ș.a. [167]. Analiza antioxidantă (prin metoda de inhibare a cation radicalului  $ABTS^{+}$ ) a tiosemicarbazonei permite să aflăm potențialul antioxidant al său care ulterior va fi corelat cu proprietățile antimicrobiene-antifungice pentru a elucida corelația structură-activitate.

**Tabelul 3.10. Activitatea antioxidantă a tiosemicarbazonei HL<sup>1-10</sup>**

Formula de structură a substituentului din poziția N(4)	Codul tiosemicarbazonei	IC <sub>50</sub> , μM	SD, μM
	HL <sup>1</sup>	8.5	1.4
	HL <sup>2</sup>	5.1	0.8
	HL <sup>3</sup>	27.4	2.0
	HL <sup>4</sup>	82.5	6.5
	HL <sup>5</sup>	17.9	4.2
	HL <sup>6</sup>	10.9	0.6
	HL <sup>7</sup>	23.3	0.4
	HL <sup>8</sup>	18.5	2.2
	HL <sup>9</sup>	12.2	0.7
	HL <sup>10</sup>	26.1	0.8
<b>Trolox</b>		<b>33.30</b>	<b>1.03</b>

(IC<sub>50</sub>=33.3 μM, [168]). IC<sub>50</sub>-concentrația semimaximală de inhibiție a cation-radicalilor de  $ABTS^{+}$

Din Tabelul 3.10 se poate observa că toate cele zece tiosemicarbazone HL<sup>1-10</sup> manifestă proprietăți antioxidative. Printre cei mai buni liganzi care manifestă activitate antioxidantă se remarcă HL<sup>2</sup> (IC<sub>50</sub> de 5.1 μM) care este de 6.5 ori mai active decât Troloxul un analog al vitaminei E utilizat în aplicațiile Biologice sau Biochimice pentru reducerea stresului oxidativ [169]. Tiosemicarbazona HL<sup>4</sup> manifestă cea scăzută activitate de inhibiție a cation-radicalului  $ABTS^{+}$  care este de 82.5 μM care ar putea fi generată de stereochemia ligandului, care permite greu captarea radicalilor liberi din sistem. O tendință în acest sens se observă și la tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei HL<sup>7</sup> și HL<sup>10</sup>.

Prin intermediul metodei MTT a fost studiată analiza anticancer a uni serii de compuși organici și compuși coordinativi în baza Cu(II). În Tabelul 3.11 sunt relatate rezultatele analizei anticancer asupra trei tipuri de celule canceroase: HeLa (celule de cancer), BxPC-3(celule de cancer), RD (celule de cancer). Citotoxicitatea a fost determinată utilizând MDCK (celule epiteliale renale de câine "celule normale")

**Tabelul 3.11 Activitatea anticancer a compușilor coordinativi 5 și 7 în baza HL<sup>1</sup> și HL<sup>2</sup>**

Compusul	MDCK	HeLa	BxPC-3	RD
	(%) inhibiție	(%) inhibiție	(%) inhibiție	(%) inhibiție
$[Cu(L^1)(H_2O)_2]ClO_4$ (5)	14.8±8.3	-5.5±9.4	18.9±6.8	14.4±3.4
$[Cu(L^2)(H_2O)Cl]$ (7)	0.4±3.2	7.6±0.5	14.6±4.6	-8.9±0.1
<b>I</b>	33.7±1.0	15.6±5.2	49.5±9.9	28.4±3.4
<b>HL<sup>1</sup></b>	93.7±6.5	84.0±6.2	60.4±3.6	99.6±1.0
<b>DOX</b>	56.0±2.6	49.8±6.6	76.6±0.9	47.3±1.6

I-Ac-TSC-2-Fopy (substanță de comparație); Notă: valorile sunt reprezentate ca medie, care au fost repetate de trei ori; NT-nu a fost testate; Analiza a fost efectuată la concentrația de 100 μM; DOX- Doxorubicina

**Tabelul 3.12 Analiza anticancer a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza tiosemicarbazonelor (HL<sup>1-2</sup>)**

Compusul	HEp-2	BxPC-3
	(%)*inhibiție	(%) inhibiție
$[Cu(L^1)Cl]$ (2)	44.1±1.8	58.1±5.1
$[Cu(L^1)(H_2O)]NO_3$ (4)	23.7±6.1	44.7±2.8
$[Cu(L^1)(H_2O)_2]ClO_4$ (5)	19.7±1.5	3.9±0.5
$[Cu(L^2)Br]$ (6)	18.6±1.5	13.3±0.6
$[Cu(L^2)(H_2O)Cl]$ (7)	16.0±2.1	3.4±0.7
$[Cu(L^2)(H_2O)]ClO_4$ (10)	18.9±3.2	21.9±1.1
<b>HL<sup>1</sup></b>	64.9±3.2	60.4±3.6
<b>HL<sup>2</sup></b>	66.1±2.8	61.6±2.2
<b>HL<sup>3</sup></b>	82.8±3.7	97.8±4.9
<b>I</b>	16.6±3.2	6.2±0.7
<b>II</b>	32.1±5.7	11.6±5.3
<b>III</b>	20.0±4.3	20.7±1.6
<b>IV</b>	9.1±2.3	8.6±2.5
<i>cis</i> -platina	68.2±1.9	78.5±1.2

Concetrația 100 μM; I-Hidrazona 2-Acpy; II-AcTSC-2-Fopy; III-AcTSC-salicil; IV- CyTSC-salicil; NT-nu a fost testat. \* Valorile sunt medii (abaterile standard obținute din cel puțin trei experimente independente).

Raportate la substanțele inițiale și derivaților săi similari structurali. Șirul descreșterii activităților anticancer în seria compușilor coordinaivi ai Cu(II) cu ligandul HL<sup>2</sup>, este următoarea: Cl>Br>ClO<sub>4</sub>.

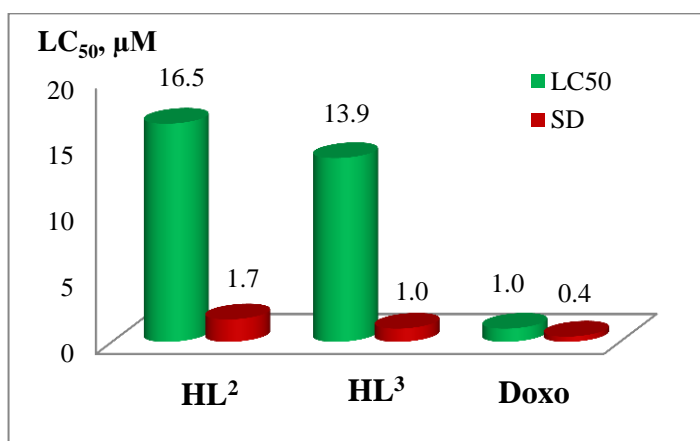
**Tabelul 3.13. Activitatea anticancer a compusului coordinativ  $[Cu(L^3)Cl]$  (17)**

Compusul	IC <sub>50</sub> , μM				
	HEp-2	BxPC-3	RD	L20B	MDCK
$[Cu(L^3)Cl]$ (17)	1.09±0.01	0.170±0.002	0.70±0.02	0.30±0.10	1.00±0.50
cis-platina	60±9[170]	11.2±1.2	13.4±2.0	16.3±1.8	30.9±1.1
Dox	1.57±0.05* [171]	5.9±0.8	8.0±2.3	8.0±2.1*[172]	8.0±2.3

\*concentrația este exprimată în μg/mL

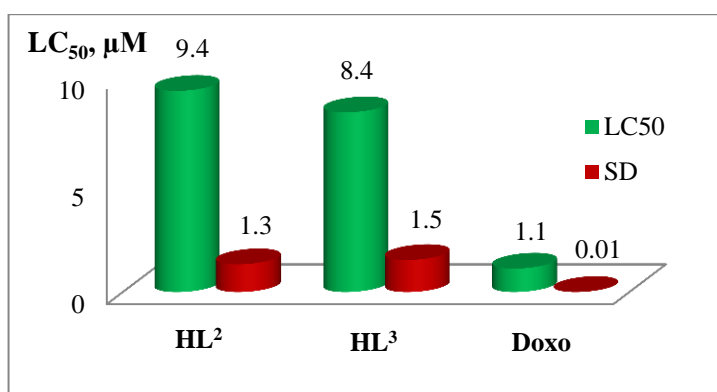
### Determinarea toxicității

Studierea toxicității compușilor organici este datorată posibilității de a putea fi recomandați pentru practica preclinică compuși care manifestă activități antimicotice, antimicrobiene și antioxidative în studiile *in vivo*. O astfel de cercetare a compușilor organici dar și coordinativi a fost descrisă în sursa [173], care



LC<sub>50</sub>-concentrația semimaximală letală de omorâre a 50 % din *Paramecium caudatum*.

**Fig. 3.31. Determinarea toxicității (*Paramecium caudatum*) la 24 h**



LC<sub>50</sub>-concentrația semimaximală letală care determină moartea a 50% (o jumătate) dintr-un grup de *Paramecium caudatum*.

**Fig. 3.32. Determinarea toxicității (*Paramecium caudatum*) la 48 h**

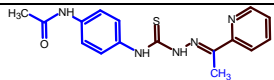
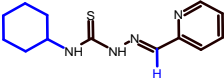
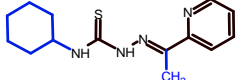
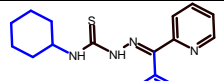
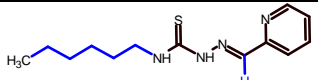
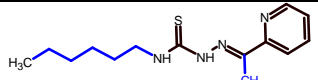
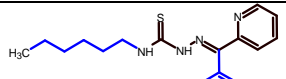
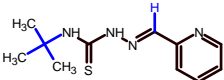
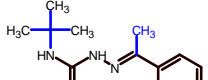
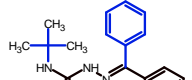
**Tabelul 3.14. Eco-toxicitatea tiosemicarbazonelor HL<sup>1</sup>-HL<sup>10</sup>**

Tiosemicarbazona	LC <sub>50</sub> , μM	SD, μM
<b>HL<sup>1</sup></b>	<b>15.55</b>	1.45
<b>HL<sup>2</sup></b>	0.12	0.05
<b>HL<sup>3</sup></b>	3.53	0.80
<b>HL<sup>4</sup></b>	0.29	0.01
<b>HL<sup>5</sup></b>	0.67	0.01
<b>HL<sup>6</sup></b>	0.16	0.01
<b>HL<sup>7</sup></b>	1.52	0.32
<b>HL<sup>8</sup></b>	1.23	0.08
<b>HL<sup>9</sup></b>	0.58	0.04
<b>HL<sup>10</sup></b>	3.27	0.10
<b>Doxo</b>	<b>3.27</b>	<b>0.30</b>

Testele de toxicitate au fost efectuate asupra nevertebratelor acvatice *Paramecium caudatum* și *Daphnia magna*, care au demonstrat efectele compușilor studiați ca fiind stabilite în limitele substanțelor de referință. Exprimarea toxicității este redată prin intermediul indicatorului LC<sub>50</sub> care reprezintă concentrația letală (din engleză "Lethal Concentration" LC<sub>50</sub>).

Conform datelor din literatura de specialitate [181] compușii coordinați  $[Cu(L)^1Cl]$  (**2**) și  $[Cu(L^1)(H_2O)]NO_3$  (**4**) (Tabelul 3.15) sunt netoxici. Astfel compusul  $[Mn(L^2)_2]$  (**14**) în baza ionilor de Mn(II) cu tiosemicarbazona **HL<sup>2</sup>** manifestă cea mai înaltă toxicitate din seria compușilor studiați.

**Tabelul 3.15. Eco-toxicitatea unor compuși coordinativi cu tiosemicarbazonele HL<sup>1</sup>-HL<sup>10</sup> (24 ore)**

Formula de structură a liganzilor	Codul complexului	LC <sub>50</sub> , μM	SD, μM
 <b>HL<sup>1</sup></b>	$[Cu(L^1)Cl]$ ( <b>2</b> )	<b>100</b>	-
	$[Cu(L^1)(H_2O)]NO_3$ ( <b>4</b> )	<b>100</b>	-
 <b>HL<sup>2</sup></b>	$[Cu(L^2)Br]$ ( <b>6</b> )	4.40	0.96
	$[Cu(L^2)(H_2O)Cl]$ ( <b>7</b> )	3.50	0.91
	$[Cu(L^2)NO_3]$ ( <b>9</b> )	2.60	0.74
	$[Cu(L^2)(H_2O)]ClO_4$ ( <b>10</b> )	1.40	0.24
	$[Co(L^2)_2]Cl$ ( <b>12</b> )	0.60	0.13
	$[Ni(L^2)Cl]$ ( <b>11</b> )	6.10	0.42
	$[Fe(L^2)_2]Cl$ ( <b>13</b> )	4.60	0.62
	$[Mn(L^2)_2]$ ( <b>14</b> )	0.090	0.001
	$[Zn(L^2)(H_2O)Cl]$ ( <b>15</b> )	0.30	0.01
 <b>HL<sup>3</sup></b>	$[Cu(HL^3)Br]Br$ ( <b>16</b> )	1.10	0.12
	$[Cu(L^3)Cl]$ ( <b>17</b> )	0.50	0.03
 <b>HL<sup>4</sup></b>	$[Cu(L^4)Br]$ ( <b>21</b> )	0.100	0.001
 <b>HL<sup>5</sup></b>	$[Cu(HL^5)Cl_2]$ ( <b>27</b> )	1.60	0.26
 <b>HL<sup>6</sup></b>	$[Cu(HL^6)Cl_2]$ ( <b>32</b> )	3.50	0.23
 <b>HL<sup>7</sup></b>	$[Cu(L^7)Cl]$ ( <b>37</b> )	0.100	0.002
 <b>HL<sup>8</sup></b>	$[Cu(L^8)Cl_2]$ ( <b>42</b> )	3.60	0.75
 <b>HL<sup>9</sup></b>	$[Cu(L^9)Br]_2$ ( <b>46</b> )	3.30	0.60
	$[Cu(L^9)Cl_2]$ ( <b>47</b> )	0.100	0.009
 <b>HL<sup>10</sup></b>	$[Cu(L^{10})Cl]$ ( <b>52</b> )	3.50	0.52
<b>*Doxo</b>		<b>3.27</b>	<b>0.30</b>

\*Doxo- substanță de comparație – clorhidrat de doxorubicină.

### 3.5 Concluzii la capitolul 3

1. În baza celor 10 tiosemicarbazone HL<sup>1-10</sup> au fost sintetizați 55 de compuși coordinativi, care au fost caracterizați prin intermediul metodelor moderne de analiză. În seria compușilor coordinativi obținuți din clorurile și bromurile de cupru(II) se observă tendința de a se forma compuși mononucleari în care ligandul este nedeprotonat. Pentru compusul coordinativ **16** analiza structurală a confirmat că poliedrul de coordinare a ionului central este plan-pătrat, ligandul coordianându-se tridentat neutru. Cazuri similare au fost înregistrate la compușii coordinativi: **26**, **27**, **31**, **32**, **36 A**, **37 A**, fapt care a permis să fie evidențiat un mecanism de sinteză a compușilor coordinativi, caracterizat prin două etape (pe baza sintezei **36** și **37**): adiția ligandului la ionul de metal și eliminarea restului de acid.
2. În seria clorurilor și bromurilor de cupru(II) se observă tendința de a se obține compuși binucleari. Crearea punților dintre centrele de coordinare se efectuează prin intermediul atomilor de sulf al moleculei de ligand vecine (**42**, **47**). Un caz mai specific fiind compusul coordinativ **16**, care la fel reprezintă un compus mononuclear în care ligandul este nedeprotonat și numărul de coordinare al ionului central este patru, având în sfera externă ionul bromură. Pentru compusul coordinativ (**44**), ce conține ionul de nitrat puntea de legătură se realizează prin intermediul atomului de sulf tiolic al moleculei vecine de tiosemicarbazonă.
3. Compuși organici precum și combinațiile coordinative au fost analizate *in vitro*, acționând asupra unui șir de tulpini bacteriene de referință cum ar fi: *S.aureus*(ATCC 25923); *B. cereus*(ATCC 11778); *E. coli*(ATCC 25922); *A. bamannii*(ATCC 11778); *C. albicans*(ATCC 10231). În calitate de substanțe de referință au fost utilizate medicamente (întrebuițate în medicină în profilaxia patologiilor respective); *Furacininum*-antimicrobian și *Miconasol*-antifungic. Majoritatea compușilor studiați manifestă efecte bactericide și bacteriostatice, care depășesc activitatea substanțelor de referință de la 2 la 78 de ori.
4. Toți compușii sintetizați au fost analizați în calitate de inhibitor al radicalilor liberi, astfel fiind determinate proprietățile antioxidative prin metoda ABTS, în calitate de substanțe de referință a servit Troloxul. Majoritatea substanțelor studiate manifestă proprietăți antioxidative. Printre cele mai bune rezultate a prezentat ligandul **HL**<sup>2</sup> și compusul coordinativ **14**, depășind de 6 ori activitatea substanței de referință Troloxul.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. Au fost obținute 10 tiosemicarbazone **HL**<sup>1-10</sup>, dintre care 6 sunt noi, cu patru substituenți diferiți în poziția *N*(4) cum ar fi: fenilacetamidă; ciclohexil; hexil și *tert*-butil. În baza ionilor de cupru(II), nichel(II), cobalt(III), fier(III), mangan(II) și zinc(II) au fost obținute **55** combinații coordinative, dintre care **42** sunt noi, inclusiv **6** compuși coordinativi binucleari și **49** de complecși mononucleari. Tiosemicarbazonele **HL**<sup>1-10</sup> coordinează la ionul central prin intermediul atomului de azot piridinic, de azot azometinic și atomului de sulf tionic sau tiolic, comportându-se ca ligand tridentat de tip **NNS**. În seria compușilor coordinativi ai Cu(II) au fost determinate și caracterizate **21** de structuri moleculare. În premieră, pentru **5** tiosemicarbazone a fost determinată structura moleculară prin difracția razelor X pe monocristal.
2. Practic pentru toate clorurile și bromurile de cupru(II) a fost demonstrată tendința de formare a compușilor mononucleari de tip neelectrolit în baza *N*(4)-hexiltiosemicarbazonelor, în care liganzii sunt nedeprotonați. Excepție face compusul coordinativ **16**, care este de tip cation-anion, având în sfera externă un ion bromură.
3. Pentru compușii coordinativi în baza *N*(4)-hexiltiosemicarbazonelor a fost demonstrat prezența unui mecanism de sinteză care constă în două etape: adăugarea inițială a tiosemicarbazonei la ionul de metal și eliminarea ulterioară a restului acid.
4. Pentru prima dată a fost cercetată activitatea antioxidantă a seriei **HL**<sup>1-10</sup> de tiosemicarbazone prin metoda ABTS<sup>·+</sup>, rezultatele cărora au demonstrat că potențialul antioxidant cel mai pronunțat îl manifestă ligandul **HL**<sup>2</sup> (IC<sub>50</sub>=5.1 ± 0.8 μM), care este de 7 ori mai activ în comparație cu substanța de referință Trolox. Compușii coordinativi cu aceleași tiosemicarbazone au proprietăți antioxidative comparabile, cea mai înaltă valoare fiind depistată la complecșii **14** (IC<sub>50</sub>=6.7 ± 0.6 μM) și **5** (IC<sub>50</sub>=10.1 ± 0.3 μM). Activitatea antioxidantă corelată în funcție de cei patru factori analizați descrește după cum urmează:
  - ionul central: Mn<sup>2+</sup> > Ni<sup>2+</sup> > Zn<sup>2+</sup> > Cu<sup>2+</sup> > > Fe<sup>3+</sup> > >> > Co<sup>3+</sup>.
  - restul acid: Br<sup>-</sup> ~ Cl<sup>-</sup> > CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> > ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> > NO<sub>3</sub><sup>-</sup>.
  - substituentul în poziția *N*(4) a tiosemicarbazonelor 2-acetilpiridinei:
    - fenilacetamidă > hexil > *tert*-butil > ciclohexil
  - substituentul din poziția *N*(1) a tiosemicarbazonelor: CH<sub>3</sub> > H > C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.
5. Analiza antimicrobiană a liganzilor a demonstrat faptul că cea mai activă tiosemicarbazonă este **HL**<sup>3</sup> pe baza de ciclohexil cu 2-acetilpiridina (CMI de 0.061 μg/mL(0.2328 μM)), care este de 76 de ori mai activă decât Furacilina asupra *S. Aureus*, și activitatea antifungică, a **HL**<sup>3</sup> este de 18 ori mai înaltă decât Miconazol. În seria tiosemicarbazonelor activitatea antimicrobiană asupra *S.aureus* descrește în următorul șir: HL<sup>3</sup> > HL<sup>8</sup> > HL<sup>5</sup> > HL<sup>6</sup> = HL<sup>9</sup> > HL<sup>10</sup> > HL<sup>1</sup> = HL<sup>2</sup> > HL<sup>4</sup> =



HL<sup>7</sup>. Activitatea antimicrobiană a complecșilor cu aceste tiosemicarbazone în funcție de cei patru factori analizați descrește după cum urmează:

-ionul central:  $\text{Cu}^{2+} > \text{Co}^{3+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Fe}^{3+} \sim \text{Mn}^{2+} > \text{Ni}^{2+}$ .

-restul acid:  $\text{Br}^- \sim \text{Cl}^- > \text{NO}_3^- \sim \text{ClO}_4^- > \text{CH}_3\text{COO}^-$ .

-substituentul în poziția N(4) a tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei:

ciclohexil > *terț*-butil > hexil > fenilacetamidă

-substituentul din poziția N(1) a tiosemicarbazonei:  $\text{H} \sim \text{CH}_3 > \text{C}_6\text{H}_5$ .

6. Activitatea anticancer a complecșilor de cupru(II) în funcție de cei trei factori analizați scade după cum urmează:

-restul acid:  $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{ClO}_4^- > \text{NO}_3^-$ .

-substituentul în poziția N(4) a tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei:

ciclohexil > fenilacetamidă

-substituentul din poziția N(1) a tiosemicarbazonei:  $\text{CH}_3 > \text{H} > \text{C}_6\text{H}_5$ .

7. Analiza toxicității a scos în evidență că cea mai puțin toxică este tiosemicarbazona HL<sup>1</sup> care este cu  $\text{LC}_{50} = 15.5 \mu\text{M}$ , în raport cu Doxorubicina  $\text{LC}_{50} = 3.2 \mu\text{M}$ . În seria tiosemicarbazonei toxicitatea crește în următorul șir:  $\text{HL}^1 < \text{HL}^3 < \text{HL}^{10} < \text{HL}^7 = \text{HL}^8 < \text{HL}^5 < \text{HL}^9 < \text{HL}^4 < \text{HL}^6 < \text{HL}^2$

Determinarea toxicității compușilor coordinativi în funcție de cei patru factori analizați crește după cum urmează:

-ionul central:  $\text{Zn}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Co}^{3+} > \text{Zn}^{2+} \gg \text{Mn}^{2+}$

-restul acid:  $\text{Cl}^- \sim \text{Br}^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{NO}_3^- > \text{ClO}_4^-$

-substituentul în poziția N(4) a tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei:

fenilacetamidă > ciclohexil > *terț*-butil > hexil

-substituentul din poziția N(1) a tiosemicarbazonei:  $\text{H} \sim \text{CH}_3 > \text{C}_6\text{H}_5$ .

### Recomandări

- Se propune de utilizat compușii coordinativi ai unor metale 3d cu tiosemicarbazone N(4)-substituite în baza derivaților 2-formilpiridinei, care manifestă un potențial antimicrobian la concentrații de ordinul ng/mL.
- Implementarea rezultatelor celor 2 brevete precum și a cererii de brevet pentru e extinde arsenalul de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans* și inhibitori bacterilor gram-negative *Acinetobacter baumannii* cu activitate antimicrobică și antimicrobiană înaltă.
- Se recomandă de a efectua un studiu mai aprofundat al activităților anticancer și antimicrobiene a substanțelor studiate în vederea excluderii unor efecte mutagenice, teratogenice *in vivo*.
- Rezultatele tezei pot fi utilizate în cadrul cursurilor normative la ciclul licență (Chimie Organică II, Compuși Heterociclici, Chimie Biofarmaceutică) și ciclul-masterat.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 BERNHARDT, P. V., et al. "Biologically active thiosemicarbazone Fe chelators and their reactions with ferrioxamine B and ferric EDTA; a kinetic study." In: *Dalton Transactions* 41.7 (2012), pp. 2122-2130. Disponibil: DOI: [10.1039/c1dt11685a](https://doi.org/10.1039/c1dt11685a).
- 2 STEPANENKO, I., et al. "Coumarin-Based Triapine Derivatives and Their Copper (II) Complexes: Synthesis, Cytotoxicity and mR2 RNR Inhibition Activity." In: *Biomolecules* 11.6 (2021), pp. 862. Disponibil: DOI: [10.3390/biom11060862](https://doi.org/10.3390/biom11060862).
- 3 DOUPLE, E. B. "*cis*-Diamminedichloroplatinum (II): effects of a representative metal coordination complex on mammalian cells." In: *Pharmacology & therapeutics* 25.3 (1984), pp. 297-326. Disponibil: DOI: [10.1016/0163-7258\(84\)90003-2](https://doi.org/10.1016/0163-7258(84)90003-2).
- 4 ROSENBERG, B. *Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy*. In: *The Science of Nature – Naturwissenschaften*. 60, pp. 399–406 (1973). Disponibil: DOI: [10.1007/BF00623551](https://doi.org/10.1007/BF00623551)
- 5 ROSENBERG, B. "Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode". In: *Nature*, vol. 205, no. 5007, 1965, pp. 698–699
- 6 BARABAS, K., et al. "Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications." *Veterinary and comparative oncology*" In: *Vet. Comp. Oncol.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–18, 2008. Disponibil: DOI: [10.1111/j.1476-5829.2007.00142.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00142.x).
- 7 PFAU, C. J. "The thiosemicarbazones". In: *Chemotherapy of Viral Infections*, Berlin, Heidelberg.: Springer, 1982, pp. 147–204. Disponibil: DOI: [10.1007/978-3-642-68487-6\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-642-68487-6_5)
- 8 OLIVEIRA, C. G. *et al.*, "Manganese(II) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents," In: *J. Inorg. Biochem.*, vol. 132, no. 10, pp. 21–29, Mar. 2014. Disponibil: DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2013.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.10.011).
- 9 ALAHARI, A. *et al.*, "Thiacetazone, an antitubercular drug that inhibits cyclopropanation of cell wall mycolic acids in mycobacteria". In: *PLoS One*, vol. 2, no. 12, 2007. Disponibil: DOI: [10.1371/journal.pone.0001343](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001343).
- 10 DOUGLAS, W. X. *et al.*, "Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies,". In: *Coord. Chem. Rev.*, vol. 123, pp. 49–71, 1993. Disponibil: DOI: [10.1016/0010-8545\(93\)85052-6](https://doi.org/10.1016/0010-8545(93)85052-6).
- 11 PAVAN F.R. *et al.*, "Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity" In: *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 5, pp. 1898–1905, 2010. Disponibil: DOI: [10.1016/j.ejmech.2010.01.028](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.01.028).
- 12 RICHARDSON, D. R. "Iron chelators as therapeutic agents for the treatment of cancer." In: *Critical reviews in oncology/hematology*. vol. 42, no. 3, pp. 267–281, Jun. 2002. Disponibil: DOI: [10.1016/S1040-8428\(01\)00218-9](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00218-9).
- 13 GRAUR V. *et al.*, Synthesis and antitumor activity of copper, nickel and cobalt coordination compounds with 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone *N*(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. In: *Stud. Univ. Mold.*, vol. 1, no. 1, 2015, pp. 210–215.
- 14 KOWOL, C. R. *et al.*, Gallium(III) and iron(III) complexes of  $\alpha$ -N-heterocyclic thiosemicarbazones: Synthesis, characterization, cytotoxicity, and interaction with ribonucleotide reductase. In: *J. Med. Chem.*, vol. 50, no. 6, pp. 1254–1265, 2007. Disponibil: DOI: [10.1021/jm0612618](https://doi.org/10.1021/jm0612618).
- 15 GULEA A. Noi inhibitori de proliferare a celulelor de cancer. In: *Akadosmos*, vol. 1, no. 28, pp. 102–107, 2013. Disponibil: [http://www.akadosmos.asm.md/files/Noi\\_inhibitori\\_de\\_proliferare\\_a\\_celulelor\\_de\\_cancer.pdf](http://www.akadosmos.asm.md/files/Noi_inhibitori_de_proliferare_a_celulelor_de_cancer.pdf).
- 16 PAHONTU, E. *et al.*, Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. In: *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 19, no. 4, pp. 865–

- 878, 2015. Disponibil: DOI:[10.1111/jcmm.12508](https://doi.org/10.1111/jcmm.12508).
- 17 GULEA, A. *et al.*, *In vitro* antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: Chemical synthesis and structure – activity relationships. In: *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 23, no. 6, pp. 806–818, Jan. 2008. Disponibil: DOI: [10.1080/14756360701743002](https://doi.org/10.1080/14756360701743002).
- 18 MROZEK-WILCZKIEWICZ, A. *et al.*, Anticancer activity of the thiosemicarbazones that are based on di-2-pyridine ketone and quinoline moiety. In: *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 171, pp. 180–194, Jun. 2019. Disponibil: DOI: [10.1016/j.ejmech.2019.03.027](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.027).
- 19 RICHARDSON, Des R.; DAVID B. LOVEJOY. “Thiosemicarbazone compounds and use in the treatment of cancer,” [US8927580B2](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27580275/), 2015.
- 20 GULEA A., RUSNAC R., RUSNAC A., Țapcov V. “Etil-4-{2-[(piridin-2-ilmetiliden)hidrazinocarbotoil]amino}benzoat monohidrat care manifestă proprietăți de inhibitor al proliferării celulelor HL- 60 ale leucemiei mieloide umane,” [MD 4613](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.027), 2019.
- 21 YU, Y. *et al.*, Thiosemicarbazones from the old to new: iron chelators that are more than just ribonucleotide reductase inhibitors. In: *J. Med. Chem.*, vol. 52, no. 17, pp. 5271–5294, Sep. 2009. Disponibil: DOI: [10.1021/jm900552r](https://doi.org/10.1021/jm900552r).
- 22 BURCHENAL, J. H. and CARTER, S. K.. New cancer chemotherapeutic agents. In: *Cancer*, vol. 30, no. 6, pp. 1639–1646, Dec. 1972. Disponibil: DOI: [10.1002/1097-0142\(197212\)30:6<1639::AID-CNCR2820300633>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197212)30:6<1639::AID-CNCR2820300633>3.0.CO;2-4).
- 23 SHIPMAN, C., *et al.*, Antiviral activity of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones against herpes simplex virus. In: *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 19, no. 4, pp. 682–685, Apr. 1981. Disponibil: DOI: [10.1128/AAC.19.4.682](https://doi.org/10.1128/AAC.19.4.682).
- 24 MATSA, R., *et al.*, Thiosemicarbazone derivatives: Design, synthesis and in vitro antimalarial activity studies. In: *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 137, no. February 2020, p. 104986, 2019. Disponibil: DOI: [10.1016/j.ejps.2019.104986](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.104986).
- 25 KLAYMAN, D. L., *et al.*, 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 2. N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-Disubstituted derivatives as potential antimalarial agents. In: *J. Med. Chem.*, vol. 22, no. 11, pp. 1367–1373, Nov. 1979. Disponibil: DOI: [10.1021/jm00197a017](https://doi.org/10.1021/jm00197a017).
- 26 STRINGER, T., *et al.*, Synthesis and structural characterization of binuclear palladium(II) complexes of salicylaldimine dithiosemicarbazones. In: *Polyhedron*, vol. 28, no. 14, pp. 2839–2846, 2009. Disponibil: DOI: [10.1016/j.poly.2009.06.026](https://doi.org/10.1016/j.poly.2009.06.026).
- 27 DOBEK, A. S., *et al.*, Inhibition of clinically significant bacterial organisms in vitro by 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. In: *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 18, no. 1, pp. 27–36, 1980. Disponibil: DOI: [10.1128/AAC.18.1.27](https://doi.org/10.1128/AAC.18.1.27).
- 28 LIBERTA, A. E. & WEST, D. X. Antifungal and antitumor activity of heterocyclic thiosemicarbazones and their metal complexes: current status. In: *Biometals*, vol. 5, pp. 121–126, 1992. Disponibil: DOI: [10.1007/BF01062223](https://doi.org/10.1007/BF01062223)
- 29 KSHIRSAGAR, A. *et al.*, Microwave assisted synthesis of potential anti infective and anticonvulsant thiosemicarbazones. In: *Int. J. ChemTech Res.*, vol. 1, no. 3, pp. 696–701, 2009. [ISSN: 0974-4290](https://doi.org/10.1007/BF01062223)
- 30 KALINOWSKI, D. S. *et al.*, Thiosemicarbazones: The new wave in cancer treatment. In: *Future Med. Chem.*, vol. 1, no. 6, pp. 1143–1151, 2009. Disponibil: DOI: [10.4155/fmc.09.80](https://doi.org/10.4155/fmc.09.80).
- 31 DONALD, P. R.; HELDEN P. D. *Antituberculosis Chemotherapy*. Switzerland, 2011. Disponibil: <https://vpci.org.in/uploads/file/Book%20Reviews.pdf>
- 32 SALAM, M. A., *et al.*, Synthesis, characterization, and antibacterial activities of organotin(IV) complexes with 2-acetylpyridine-N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone (HAPCT). In: *Heteroat. Chem.*, vol. 24, no. 1, pp. 43–52, 2013. Disponibil: DOI: [10.1002/hc.21061](https://doi.org/10.1002/hc.21061).
- 33 PAHONȚU, E. *et al.*, Synthesis, characterization, crystal structure and antimicrobial

- activity of copper(II) complexes with the schiff base derived from 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde. In: *Molecules*, vol. 20, no. 4, pp. 5771–5792, Apr. 2015. Disponibil: DOI: [10.3390/molecules20045771](https://doi.org/10.3390/molecules20045771)
- 34 PAHONȚU, E. *et al.*, Synthesis, characterization, antimicrobial and antiproliferative activity evaluation of Cu(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) and Pt(II) complexes with isoniazid-derived compound. In: *Molecules*, vol. 22, no. 4, p. 650, Apr. 2017. Disponibil: DOI: [10.3390/molecules22040650](https://doi.org/10.3390/molecules22040650).
- 35 PAHONȚU, E. *et al.*, Synthesis, characterization, crystal structure and antiproliferative activity studies of Cu(II), Ni(II) and Co(II) complexes with 4-benzoyl-5-pyrazolones derived compounds. In: *J. Organomet. Chem.*, vol. 836–837, no. II, pp. 44–55, May 2017. Disponibil: DOI: [10.1016/j.jorganchem.2017.01.018](https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.01.018).
- 36 GULEA, A. P. *et al.*, Synthesis, structure, and biological activity of copper and cobalt coordination compounds with substituted 2-(2-hydroxybenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamides. In: *Russ. J. Gen. Chem.*, vol. 89, no. 5, pp. 953–964, May 2019. Disponibil: DOI: [10.1134/S1070363219050153](https://doi.org/10.1134/S1070363219050153).
- 37 PAHONȚU, E. *et al.*, Synthesis and characterization of novel Cu(II), Pd(II) and Pt(II) complexes with 8-ethyl-2-hydroxytricyclo(7.3.1.0<sup>2,7</sup>)tridecan-13-one-thiosemicarbazone: antimicrobial and *in vitro* antiproliferative activity. In: *Molecules*, vol. 21, no. 5, p. 674, May 2016. Disponibil: DOI: [10.3390/molecules21050674](https://doi.org/10.3390/molecules21050674).
- 38 RICHARDSON, D. R. *et al.*, 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones are potent iron chelators and antiproliferative agents: redox activity, iron complexation and characterization of their antitumor activity. In: *J. Med. Chem.*, vol. 52, no. 5, pp. 1459–1470, Mar. 2009. Disponibil: DOI: [10.1021/jm801585u](https://doi.org/10.1021/jm801585u).
- 39 ГРАУР В. Дизайн и синтез биологически активных координационных соединений 3d-металлов с 4-аллилхалькогенсемикарбазами и их производными. [Дис. д-ра. хим. наук](#). Кишинёв, 2017, 165 с.
- 40 KLAYMAN, D. L., *et al.*, 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents. In: *J. Med. Chem.*, vol. 22, no. 7, pp. 855–862, Jul. 1979. Disponibil: DOI: [10.1021/jm00193a020](https://doi.org/10.1021/jm00193a020).
- 41 SEEBACHER, N. A., *et al.*, A mechanism for overcoming P-glycoprotein-mediated drug resistance: novel combination therapy that releases stored doxorubicin from lysosomes via lysosomal permeabilization using Dp44mT or DpC. In: *Cell Death Dis.*, vol. 7, no. 12, 2016. Disponibil: DOI: [10.1038/cddis.2016.381](https://doi.org/10.1038/cddis.2016.381).
- 42 YEHYE, W. A., *et al.*, Butylated hydroxytoluene analogs: Synthesis and evaluation of their multipotent antioxidant activities. In: *Molecules*, vol. 17, no. 7, pp. 7645–7665, 2012. Disponibil: DOI: [10.3390/molecules17077645](https://doi.org/10.3390/molecules17077645).
- 43 QI, J., *et al.*, Synthesis, crystal structure and antiproliferative mechanisms of gallium(III) complexes with benzoylpyridine thiosemicarbazones. In: *RSC Adv.*, vol. 10, no. 32, pp. 18553–18559, 2020. Disponibil: DOI: [10.1039/d0ra02913k](https://doi.org/10.1039/d0ra02913k).
- 44 OHUI, K. *et al.*, New water-soluble copper(II) complexes with morpholine-thiosemicarbazone hybrids: insights into the anticancer and antibacterial mode of action. In: *J. Med. Chem.*, vol. 62, no. 2, pp. 512–530, Jan. 2019. Disponibil: DOI: [10.1021/acs.jmedchem.8b01031](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01031).
- 45 ARION, V. B. Coordination chemistry of *S*-substituted isothiosemicarbazides and isothiosemicarbazones. In: *Coord. Chem. Rev.*, vol. 387, pp. 348–397, May 2019. Disponibil: DOI: [10.1016/j.ccr.2019.02.013](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.02.013).
- 46 HEFFETER, P. *et al.*, Anticancer Thiosemicarbazones: Chemical Properties, Interaction with Iron Metabolism, and Resistance Development. In: *Antioxid. Redox Signal.*, vol. 30, no. 8, pp. 1062–1082, Mar. 2019. Disponibil: DOI: [10.1089/ars.2017.7487](https://doi.org/10.1089/ars.2017.7487).
- 47 BESLEAGA, I. *et al.*, Triapine analogues and their copper(II) complexes: synthesis,

- characterization, solution speciation, redox activity, cytotoxicity, and mR2 RNR inhibition. In: *Inorg. Chem.*, vol. 60, no. 15, pp. 11297–11319, Aug. 2021. Disponibil: DOI: [10.1021/acs.inorgchem.1c01275](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c01275).
- 48 TEMPERINI, M. L. A. *et al.*, Spectroscopic study of the isomerization of *Z*- to *E*-pyridine-2-formyl thiosemicarbazone. In: *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 51, no. 9, pp. 1517–1524, 1995. Disponibil: DOI: [10.1016/0584-8539\(94\)01317-A](https://doi.org/10.1016/0584-8539(94)01317-A).
- 49 YANG, M. *et al.*, Synthesis, crystal structures and biological evaluation of 2-benzoylpyridine *N*(4)-cyclohexylthiosemicarbazone and its binuclear copper(II) complex. In: *Inorg. Chem. Commun.*, vol. 35, pp. 117–121, Sep. 2013. Disponibil: DOI: [10.1016/j.inoche.2013.06.011](https://doi.org/10.1016/j.inoche.2013.06.011).
- 50 LOBANA, T. S. *et al.*, Synthesis, structure and spectroscopy of mono- and di-nuclear copper(I) complexes incorporating anionic thiophene based thiosemicarbazones-first examples. In: *Polyhedron*, vol. 80, pp. 34–40, 2014. Disponibil: DOI: [10.1016/j.poly.2014.01.002](https://doi.org/10.1016/j.poly.2014.01.002).
- 51 INDORIA, S. *et al.*, Stabilization of Cu II-I bonds using 2-benzoylpyridine thiosemicarbazones - synthesis, structure, spectroscopy, fluorescence, and cyclic voltammetry. In: *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2015, no. 30, pp. 5106–5117, Oct. 2015. Disponibil: DOI: [10.1002/ejic.201500618](https://doi.org/10.1002/ejic.201500618).
- 52 CARRADORI, S. *et al.*, Microwave and ultrasound-assisted synthesis of thiosemicarbazones and their corresponding (4,5-substituted-thiazol-2-yl)hydrazines. In: *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 51, no. 6, pp. 1856–1861, Nov. 2014. Disponibil: DOI: [10.1002/jhet.1856](https://doi.org/10.1002/jhet.1856).
- 53 Moretto dos REIS, *et al.*, Microwave-assisted synthesis of new N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-substituted thiosemicarbazones. In: *Molecules*, vol. 16, no. 12, pp. 10668–10684, 2011. Disponibil: DOI: [10.3390/molecules161210668](https://doi.org/10.3390/molecules161210668).
- 54 Rajski, S. R.; Mays, J. R. Isothiocyanates and glucosinolate compounds and anti-tumor compositions containing same. [US 2013/0116203 A1](https://patents.google.com/patent/US20130116203A1)
- 55 SIDDIQUI, J. E. *et al.*, Thiosemicarbazone complexes as versatile medicinal chemistry agents: a review. In: *Journal of drug delivery and therapeutics*. vol. 9, no. 3, pp. 689–703, 2019. Disponibil: DOI: [10.22270/jddt.v9i3.2888](https://doi.org/10.22270/jddt.v9i3.2888).
- 56 SUNI, V., *et al.*, Unusual isolation of a hemiaminal product from 4-cyclohexyl-3-thiosemicarbazide and di-2-pyridyl ketone: Structural and spectral investigations. In: *J. Mol. Struct.*, vol. 749, no. 1–3, pp. 177–182, Jul. 2005. Disponibil: DOI: [10.1016/j.molstruc.2005.03.048](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2005.03.048).
- 57 MARCH, J. *Advanced organic chemistry. (Reaction, Mechanisms and Structure) Forth edition*. 1985.
- 58 SCHERER, O. J. Amines and Imines. In: *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 8, no. 11, 1974, pp. 180–188.
- 59 JOSEPH, M. *et al.*, Synthesis, spectral characterization and crystal structure of 2-benzoylpyridine *N*(4)-cyclohexylthiosemicarbazone. In: *J. Mol. Struct.*, vol. 705, no. 1–3, pp. 63–70, Nov. 2004. Disponibil: DOI: [10.1016/j.molstruc.2004.06.018](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2004.06.018).
- 60 DOBEK, A. S. *et al.*, Inhibition of clinically significant bacterial organisms *in vitro* by 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. In: *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 18, no. 1, pp. 27–36, Jul. 1980. Disponibil: DOI: [10.1128/AAC.18.1.27](https://doi.org/10.1128/AAC.18.1.27).
- 61 KLAYMAN, D. L. *et al.*, “2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 13. Derivatives with antifilarial activity. In: *J. Med. Chem.*, vol. 34, no. 4, pp. 1422–1425, Apr. 1991. Disponibil: DOI: [10.1021/jm00108a027](https://doi.org/10.1021/jm00108a027).
- 62 BROCKMAN, R. W. *et al.*, Observations on the antileukemic activity of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and thiocarbohydrazone. In: *Cancer Res.*, vol. 16, no.



- 2, pp. 167–70, Feb. 1956. Disponibil: <https://web.archive.org/web/20200710093920id /https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/16/2/167.full.pdf>.
- 63 HALDYS, K. and LATAJKA, R.. Thiosemicarbazones with tyrosinase inhibitory activity. In: *Medchemcomm*, vol. 10, no. 3, pp. 378–389, 2019. Disponibil: DOI: [10.1039/C9MD00005D](https://doi.org/10.1039/C9MD00005D).
- 64 KALINOWSKI, D. S. and RICHARDSON, D. R.. The evolution of iron chelators for the treatment of iron overload disease and cancer. In: *Pharmacol. Rev.*, vol. 57, no. 4, pp. 547–583, Dec. 2005 Disponibil: DOI: [10.1124/pr.57.4.2](https://doi.org/10.1124/pr.57.4.2).
- 65 HODGES, Y. K. *et al.*, Effect on ribonucleotide reductase of novel lipophilic iron chelators: the desferri-exochelins. In: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 315, no. 3, pp. 595–598, Mar. 2004. Disponibil: DOI: [10.1016/j.bbrc.2004.01.101](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.01.101).
- 66 RICHARDSON, D. *et al.*, The potential of iron chelators of the pyridoxal isonicotinoyl hydrazone class as effective antiproliferative agents. In: *Blood*, vol. 86, no. 11, pp. 4295–4306, Dec. 1995. Disponibil: DOI: [10.1182/blood.V86.11.4295.bloodjournal86114295](https://doi.org/10.1182/blood.V86.11.4295.bloodjournal86114295).
- 67 BAKER, E. *et al.*, Iron chelation by pyridoxal isonicotinoyl hydrazone and analogues in hepatocytes in culture. In: *Biochem. Pharmacol.*, vol. 34, no. 17, pp. 3011–3017, Sep. 1985. Disponibil: DOI: [10.1016/0006-2952\(85\)90142-X](https://doi.org/10.1016/0006-2952(85)90142-X).
- 68 RICHARDSON, D. R. *et al.*, Dipyriddy thiosemicarbazone chelators with potent and selective antitumor activity form iron complexes with redox activity. In: *J. Med. Chem.*, vol. 49, no. 22, pp. 6510–6521, Nov. 2006. Disponibil: DOI: [10.1021/jm0606342](https://doi.org/10.1021/jm0606342).
- 69 STOCKERT, J. C. *et al.*, MTT assay for cell viability: Intracellular localization of the formazan product is in lipid droplets. In: *Acta Histochem.*, vol. 114, no. 8, pp. 785–796, Dec. 2012. Disponibil: DOI: [10.1016/j.acthis.2012.01.006](https://doi.org/10.1016/j.acthis.2012.01.006).
- 70 KALAIARASI, G. *et al.*, New binuclear Ni(II) metallates as potent antiproliferative agents against MCF-7 and HeLa cells. In: *Inorganica Chim. Acta*, vol. 462, pp. 174–187, Jun. 2017. Disponibil: DOI: [10.1016/j.ica.2017.03.027](https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.03.027).
- 71 BHAT, M. A. *et al.*, Synthesis and antitumor activity of 4-cyclohexyl/aryl-5-(pyridin-4-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. In: *Med. Chem. Res.*, vol. 24, no. 4, pp. 1558–1567, Apr. 2015. Disponibil: DOI: [10.1007/s00044-014-1216-5](https://doi.org/10.1007/s00044-014-1216-5).
- 72 TETKO, I. V. *et al.*, Virtual computational chemistry laboratory - Design and description. In: *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, vol. 19, no. 6, pp. 453–463, 2005. Disponibil: DOI: [10.1007/s10822-005-8694-y](https://doi.org/10.1007/s10822-005-8694-y).
- 73 AHMED, M. F.; ALMALKI, H.A. Design, synthesis, antiproliferative activity, and cell cycle analysis of new thiosemicarbazone derivatives targeting ribonucleotide reductase. Elsevier enhanced reader. In: *Arab. J. Chem.*, vol. 14, pp. 1–18, 2021. Disponibil: DOI: [10.1016/j.arabjc.2021.102989](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.102989).
- 74 DAVID J. A. *et al.*, Zinc complexes of hydrazones and (thio)semicarbazones and their use for the treatment of cancer. [WO2016123250A1](https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2016-wo2016123250a1) (US10729671B2), 2016.
- 75 SHAO, J. *et al.*, “Thiosemicarbazone Cu(II) and Zn(II) complexes as potential anticancer agents: syntheses, crystal structure, DNA cleavage, cytotoxicity and apoptosis induction activity. In: *J. Inorg. Biochem.*, vol. 136, pp. 13–23, Jul. 2014. Disponibil: DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2014.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.03.004).
- 76 STACY, A. E. *et al.*, Zinc(II)–thiosemicarbazone complexes are localized to the lysosomal compartment where they transmetallate with copper ions to induce cytotoxicity. In: *J. Med. Chem.*, vol. 59, no. 10, pp. 4965–4984, May 2016. Disponibil: DOI: [10.1021/acs.jmedchem.6b00238](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00238).
- 77 LIM, S. *et al.*, Copper and zinc bis(thiosemicarbazonato) complexes with a fluorescent tag: synthesis, radiolabelling with copper-64, cell uptake and fluorescence studies. In: *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.*, vol. 15, no. 2, pp. 225–235, Feb. 2010. Disponibil: DOI:

- [10.1007/s00775-009-0587-4](https://doi.org/10.1007/s00775-009-0587-4).
- 78 PASCU, S. I. *et al.*, Designing Zn(II) and Cu(II) derivatives as probes for *in vitro* fluorescence imaging. In: *Dalt. Trans.*, vol. 9226, no. 43, p. 4988, 2007. Disponibil: DOI: [10.1039/b705227h](https://doi.org/10.1039/b705227h).
- 79 DAMIT, N. S. H. H. *et al.*, Synthesis, structural characterisation and antibacterial activities of lead(II) and some transition metal complexes derived from quinoline-2-carboxaldehyde 4-methyl-3-thiosemicarbazone. In: *Inorganica Chim. Acta*, vol. 527, p. 120557, Nov. 2021. Disponibil: DOI: [10.1016/j.ica.2021.120557](https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120557).
- 80 LUECKE, H. *et al.*, Small molecules for restoring function to p53 cancer mutants. [US 2015/307519 A1](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.03.019), 2015.
- 81 WEST, D. X. *et al.*, “Copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine 4*N*-substituted thiosemicarbazones. In: *Polyhedron*, vol. 14, no. 15–16, pp. 2189–2200, Aug. 1995. Disponibil: DOI: [10.1016/0277-5387\(95\)00010-P](https://doi.org/10.1016/0277-5387(95)00010-P).
- 82 WEST, D. X. *et al.*, Transition metal ion complexes of thiosemicarbazones derived from 2-acetylpyridine. Part 10. A comparison of the chemical and antifungal properties of the copper(II) complexes of 2-acetylpyridine 3-pyrrolidinyl-, 3-piperidinyl-, 3-hexamethyleneiminyl-. In: *Transit. Met. Chem.*, vol. 16, pp. 271–275, 1991. Disponibil: DOI: [10.1007/bf01032851](https://doi.org/10.1007/bf01032851)
- 83 “Physiological Society Annual Review Prize Lecture,” 2021. Disponibil: [https://en.wikipedia.org/wiki/Physiological\\_Society\\_Annual\\_Review\\_Prize\\_Lecture](https://en.wikipedia.org/wiki/Physiological_Society_Annual_Review_Prize_Lecture).
- 84 WANG, Y.-T. *et al.*, Cu(II), Ga(III) and In(III) complexes of 2-acetylpyridine *N*(4)-phenylthiosemicarbazone: synthesis, spectral characterization and biological activities. In: *Medchemcomm*, vol. 8, no. 11, pp. 2125–2132, 2017. Disponibil: DOI: [10.1039/C7MD00415J](https://doi.org/10.1039/C7MD00415J).
- 85 O. CORNELI and M. CĂLIN. Antibiotice antifungice: clasificare, mecanisme de acțiune și mecanisme de rezistență. In: *Infectio.ro*, Nov. 2016. Disponibil: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/antibiotice-antifungice-clasificare-mecanisme-de-actiune-si-mecanisme-de-rezistenta-id-122-cmsid-67>
- 86 WEST, D. X. *et al.*, Spectral and biological studies of copper(II) complexes of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones with bulky 4*N*-substituents. In: *Transit. Met. Chem.*, vol. 19, no. 4, pp. 426–431, 1994. Disponibil: DOI: [10.1007/BF00139320](https://doi.org/10.1007/BF00139320).
- 87 OLIVEIRA, C. G. *et al.*, Cobalt(III) Complexes with thiosemicarbazones as potential anti-mycobacterium tuberculosis agents. In: *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 25, no. 10, pp. 1848–1856, 2014. Disponibil: DOI: [10.5935/0103-5053.20140149](https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140149).
- 88 KETCHAM, K. A. *et al.*, Spectral studies and X-ray crystal structures of three nickel(II) complexes of 2-pyridineformamide 3-piperidylthiosemicarbazone. In: *Polyhedron*, vol. 21, no. 8, pp. 859–865, Apr. 2002. Disponibil: DOI: [10.1016/S0277-5387\(02\)00853-7](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(02)00853-7).
- 89 OLIVEIRA, C. G. *et al.*, Cobalt(III) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-mycobacterium tuberculosis agents. In: *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 25, no. 10, pp. 1848–1856, 2014. Disponibil: DOI: [10.5935/0103-5053.20140149](https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140149).
- 90 HEFFERN, M. C. *et al.*, Cobalt derivatives as promising therapeutic agents. In: *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 17, no. 2, pp. 189–196, Apr. 2013. Disponibil: DOI: [10.1016/j.cbpa.2012.11.019](https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.11.019).
- 91 CLAUDEL, M. *et al.*, New Antimicrobial Strategies Based on Metal Complexes. In: *Chemistry (Easton)*, vol. 2, no. 4, pp. 849–899, 2020. Disponibil: DOI: [10.3390/chemistry2040056](https://doi.org/10.3390/chemistry2040056).
- 92 ALGHAMDI, N. J. *et al.*, Cobalt(II) diphenylazodioxide complexes induce apoptosis in SK-HEP-1 cells. In: *ACS Omega*, vol. 4, no. 11, pp. 14503–14510, Sep. 2019. Disponibil: DOI: [10.1021/acsomega.9b01684](https://doi.org/10.1021/acsomega.9b01684).
- 93 HALL, M. D. *et al.*, Bioreductive activation and drug chaperoning in cobalt

- pharmaceuticals. In: *Dalt. Trans.*, no. 36, p. 3983, 2007. Disponibil: DOI: [10.1039/b707121c](https://doi.org/10.1039/b707121c).
- 94 FERNANDES, L. de P. *et al.*, Fragmentation study, dual anti-bactericidal and anti-viral effects and molecular docking of cobalt(III) complexes. In: *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 21, p. 8355, Nov. 2020. Disponibil: DOI: [10.3390/ijms21218355](https://doi.org/10.3390/ijms21218355).
- 95 LOVEJOY, D. B. *et al.*, Novel second-generation di-2-pyridylketone thiosemicarbazones show synergism with standard chemotherapeutics and demonstrate potent activity against lung cancer xenografts after oral and intravenous administration *in vivo*. In: *J. Med. Chem.*, vol. 55, no. 16, pp. 7230–7244, 2012. Disponibil: DOI: [10.1021/jm300768u](https://doi.org/10.1021/jm300768u).
- 96 EID, R. *et al.*, Iron mediated toxicity and programmed cell death: A review and a re-examination of existing paradigms. In: *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.*, vol. 1864, no. 2, pp. 399–430, Feb. 2017. Disponibil: DOI: [10.1016/j.bbamer.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2016.12.002).
- 97 BERTINI, J. S. I.; GRAY, H. B.; LIPPARD, S. J.; VALENTINE. *Bioinorganic Chemistry*, 1<sup>st</sup> ed. University Science Books Mill Valley: California, USA, 1994. Disponibil: <https://authors.library.caltech.edu/25052/1/BioinCh.pdf>
- 98 HASHIM, K. K. M. *et al.*, A novel manganese(II) bithiocarbohydrazone complex: Crystal structures, Hirshfeld surface analysis, DFT and molecular docking study with SARS-CoV-2. In: *J. Mol. Struct.*, vol. 1246, p. 131125, Dec. 2021. Disponibil: DOI: [10.1016/j.molstruc.2021.131125](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131125).
- 99 LI, M.-X., *et al.*, Synthesis, crystal structures and biological activities of 2-acetylpyridine *N*(4)-cyclohexylthiosemicarbazone and its manganese(II) and nickel(II) complexes. In: *Inorg. Chem. Commun.*, vol. 13, no. 12, pp. 1572–1575, Dec. 2010. Disponibil: DOI: [10.1016/j.inoche.2010.08.032](https://doi.org/10.1016/j.inoche.2010.08.032).
- 100 LI, M. X. *et al.*, Mn(II), Co(II) and Zn(II) complexes with heterocyclic substituted thiosemicarbazones: Synthesis, characterization, X-ray crystal structures and antitumor comparison. In: *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 7, pp. 3169–3177, 2010. Disponibil: DOI: [10.1016/j.ejmech.2010.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.04.009).
- 101 KALINOWSKI, D. S. *et al.*, Thiosemicarbazones: the new wave in cancer treatment. In: *Futur. Med. Chem*, vol. 1, no. 6, pp. 1143–11 51, 2009. Disponibil: DOI: [10.4155/FMC.09.80](https://doi.org/10.4155/FMC.09.80).
- 102 BASHA, M. T. *et al.*, Kinetic-mechanistic studies on methemoglobin generation by biologically active thiosemicarbazone iron(III) complexes. In: *J. Inorg. Biochem.*, vol. 162, pp. 326–333, Sep. 2016. Disponibil: DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2015.12.004](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.12.004).
- 103 HORITA A. and L. J. WEBER. Skin penetrating property of drugs dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) and other vehicles. In: *Life Sci.*, vol. 3, no. 12, pp. 1389–1395, Dec. 1964. Disponibil: DOI: [10.1016/0024-3205\(64\)90079-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(64)90079-7).
- 104 SANMARTÍN-SUÁREZ, C. *et al.*, Antioxidant properties of dimethyl sulfoxide and its viability as a solvent in the evaluation of neuroprotective antioxidants. In: *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 63, no. 2, pp. 209–215, Mar. 2011. Disponibil: DOI: [10.1016/j.vascn.2010.10.004](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2010.10.004).
- 105 KASHINO, G. *et al.*, An alternative mechanism for radioprotection by dimethyl sulfoxide; possible facilitation of DNA double-strand break repair. In: *J. Radiat. Res.*, vol. 51, no. 6, pp. 733–740, 2010. Disponibil: DOI: [10.1269/jrr.09106](https://doi.org/10.1269/jrr.09106).
- 106 BARUFFINI, E. *et al.*, Mechanistic insights on the mode of action of an antiproliferative thiosemicarbazone-nickel complex revealed by an integrated chemogenomic profiling study. In: *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–14, Dec. 2020. Disponibil: DOI: [10.1038/s41598-020-67439-y](https://doi.org/10.1038/s41598-020-67439-y).
- 107 MERLOT, A. M. *et al.*, Novel chelators for cancer treatment: Where are we now? In: *Antioxidants Redox Signal.*, vol. 18, no. 8, pp. 973–1006, 2013. Disponibil: DOI: [10.1089/ars.2012.4540](https://doi.org/10.1089/ars.2012.4540).



- 108 SINGH, R. *et al.*, A review on synthesis of aminoacetanilides. In: *Integr. Res. Adv.*, vol. 3, no. 2, pp. 30–39, 2016. Disponibil: <http://www.pubs.iscience.in/journal/index.php/ira/article/view/471>.
- 109 GUȚU, I. “Sinteza și studiul unor compuși aromatici cu grupe izotiocian sau tioamidece,” Universitatea de Stat din Moldova, tz. de doct. hab.în chimie, Chișinău, 1997, 35 p.
- 110 PADNYA, P. *et al.*, Catechol-containing schiff bases on thiacalixarene: synthesis, copper (II) recognition, and formation of organic-inorganic copper-based materials. In: *Molecules*, vol. 26, no. 8, p. 2334, Apr. 2021. Disponibil: DOI: [10.3390/molecules26082334](https://doi.org/10.3390/molecules26082334).
- 111 RUSNAC, R. *et al.*, Sinteza unor tiosemicarbazone în baza *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei. In: *Stud. Univ. Mold. - Științe R. și ale Nat.*, vol. 6, no. 96, pp. 189–194, 2016. Disponibil: <http://ojs.studiamsu.eu/index.php/real-nature/article/view/634/608>.
- 112 RUSNAC, R. *et al.*, Metode de sinteză a unor izotioceanați alifatici, aromatici, heterociclici. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională integrare prin cercetare și inovare 7-8 noiembrie, 2019*, pp. 202–206, ISBN 978-9975-149-47-1. Disponibil: [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/202-206\\_4.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/202-206_4.pdf)
- 113 GULEA, A. Raport-științific-final-2018-2019\_ANCD\_30 XII 2019,” Disponibil: [https://ancd.gov.md/sites/default/files/document/attachments/GULEA\\_Aurelian\\_Raport-științific-final-2018-2019\\_ANCD\\_30\\_XII\\_2019.pdf](https://ancd.gov.md/sites/default/files/document/attachments/GULEA_Aurelian_Raport-științific-final-2018-2019_ANCD_30_XII_2019.pdf).
- 114 FUIOR, A. Synthesis and characterization of coordination compounds based on  $[Mo_2O_2E_2]^{2+}$  (E = O or S) fragments for applications in biology. Thèse de doctorat en Chimie, Paris, France, 2019. 252 p. Disponibil: <http://www.theses.fr/2019SACL094>
- 115 KANG, H. *et al.*, Adsorption changes of cyclohexyl isothiocyanate on gold surfaces. In: *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 336, no. 2, pp. 648–653, 2009. Disponibil: DOI: [10.1016/j.jcis.2009.04.036](https://doi.org/10.1016/j.jcis.2009.04.036).
- 116 SEELAM, M. *et al.*, Cobalt mediated by desulfurization toward the synthesis of isothiocyanates. In: *Synth. Commun.*, vol. 46, no. 21, pp. 1759–1765, 2016. Disponibil: DOI: [10.1080/00397911.2016.1224351](https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1224351).
- 117 SUN, N. *et al.*, A general and facile one-pot process of isothiocyanates from amines under aqueous conditions. In: *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 8, pp. 61–70, 2012. Disponibil: DOI: [10.3762/bjoc.8.6](https://doi.org/10.3762/bjoc.8.6).
- 118 MANDAPATI, U. R. *et al.*, Copper promoted desulfurization towards the synthesis of isothiocyanates. In: *Tetrahedron Lett.*, vol. 58, no. 2, pp. 125–128, 2017. Disponibil: DOI: [10.1016/j.tetlet.2016.11.086](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.11.086).
- 119 KIM, S. and YI, K. Y. Di-2-pyridyl thionocarbonate. A new reagent for the preparation of isothiocyanates and carbodiimides. In: *Tetrahedron Lett.*, vol. 26, no. 13, pp. 1661–1664, Jan. 1985. Disponibil: DOI: [10.1016/S0040-4039\(00\)98578-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)98578-2).
- 120 BASHEER, S. M. *et al.*, Spectroscopic and TD-DFT studies on the turn-off fluorescent chemosensor based on anthraldehyde *N*(4) cyclohexyl thiosemicarbazone for the selective recognition of fluoride and copper ions. In: *Polyhedron*, vol. 109, pp. 7–18, 2016. Disponibil: DOI: [10.1016/j.poly.2016.01.021](https://doi.org/10.1016/j.poly.2016.01.021).
- 121 SALAM, M. A. *et al.*, Synthesis and characterization of tin(IV)/organotin(IV) complexes with 2-benzoylpyridine-*N*(4)-cyclohexylthiosemicarbazone [HBPCT]: X-ray crystal structure of  $[SnCl_3(BPCT)]$ . In: *J. Coord. Chem.*, vol. 64, no. 14, pp. 2409–2418, 2011. Disponibil: DOI: [10.1080/00958972.2011.597849](https://doi.org/10.1080/00958972.2011.597849).
- 122 HAQUE, R. A. and SALAM, M. A. Synthesis, structural, and spectral studies of diorganotin(IV) complexes with 2-hydroxy-5-methylbenzaldehyde-*N*(4)-cyclohexylthiosemicarbazone. In: *J. Coord. Chem.*, vol. 69, no. 4, pp. 714–725, 2016. Disponibil: DOI: [10.1080/00958972.2015.1123255](https://doi.org/10.1080/00958972.2015.1123255).

- 123 KUMAR, S. L. A. *et al.*, Novel heterocyclic thiosemicarbazones derivatives as colorimetric and ‘turn on’ fluorescent sensors for fluoride anion sensing employing hydrogen bonding. In: *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 113, pp. 123–129, 2013. Disponibil: DOI: [10.1016/j.saa.2013.04.103](https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.04.103).
- 124 ACHARYA, P. T. *et al.*, A review on development of bio-active thiosemicarbazide derivatives: Recent advances. In: *J. Mol. Struct.*, vol. 1226, p. 129268, 2021. Disponibil: DOI: [10.1016/j.molstruc.2020.129268](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129268).
- 125 JENSEN, C. T. *et al.*, Studies of Thioacids and Their Derivatives. IX. Thiosemicarbazides.,” *Acta Chem Scand*, vol. 22, pp. 1–50, 1968. Disponibil: DOI: [10.3891/acta.chem.scand.22-0001](https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.22-0001).
- 126 WEST, D. X., *et al.*, Complexes of *N*(4)-cyclohexylsemicarbazones and *N*(4)-cyclohexylthiosemicarbazones derived from 2-formyl-, 2-acetyl- and 2-benzoylpyridine. In: *Transit. Met. Chem.*, vol. 23, p. 1998, 1998. Disponibil: DOI: [10.1023/A:1015730522452](https://doi.org/10.1023/A:1015730522452).
- 127 FU, Z., *et al.*, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>-mediated efficient synthesis of isothiocyanates from primary amines in water. In: *Green Chem.*, vol. 20, no. 19, pp. 4484–4491, 2018. Disponibil: DOI: [10.1039/c8gc02261e](https://doi.org/10.1039/c8gc02261e).
- 128 COBURN, R. A. *et al.*, Mesoionic purinone analogs. 7. *In vitro* antibacterial activity of mesoionic 1,3,4-thiadiazolo[3,2,-a]pyrimidine-5,7-diones. In: *J. Med. Chem.*, vol. 17, no. 9, pp. 1025–1027, Sep. 1974. Disponibil: DOI: [10.1021/jm00255a029](https://doi.org/10.1021/jm00255a029).
- 129 CONNER, J. D. *et al.*, Cu(II) benzoylpyridine thiosemicarbazone complexes: inhibition of human topoisomerase IIa and activity against breast cancer cells. In: *Open J. Inorg. Chem.*, vol. 06, no. 02, pp. 146–154, 2016. Disponibil: DOI: [10.4236/ojic.2016.62010](https://doi.org/10.4236/ojic.2016.62010).
- 130 WAGNER, H. Influence of Temperature on Electrical Conductivity of Diluted Aqueous Solutions. In: *Powerpl. Chem.*, vol. 14, no. 147, pp. 1438–5325, 2012. Disponibil: <https://swan.ch/GetAttachment.axd?attaName=829fbc2c-52dc-44cd-bff7-738dba55f3b2>.
- 131 DOBROV, A. *et al.*, Nickel(II), copper(II) and palladium(II) complexes with bis-semicarbazide hexaazamacrocycles: redox-noninnocent behavior and catalytic activity in oxidation and C–C coupling reactions. In: *Inorg. Chem.*, vol. 59, no. 15, pp. 10650–10664, Aug. 2020. Disponibil: DOI: [10.1021/acs.inorgchem.0c01119](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c01119).
- 132 CHATTOPADHYAY, S. K. *et al.*, Ligational behaviour of two biologically active N-S donors towards cobalt(III), iron(III), iron(II) and rhodium(III). In: *Transit. Met. Chem.*, vol. 15, no. 6, pp. 473–477, Dec. 1990. Disponibil: DOI: [10.1007/BF01040779](https://doi.org/10.1007/BF01040779).
- 133 BISHOP, J. L. *et al.*, Spectral and thermal properties of perchlorate salts and implications for Mars. In: *Am. Mineral.*, vol. 99, no. 8–9, pp. 1580–1592, Aug. 2014. Disponibil: DOI: [10.2138/am.2014.4707](https://doi.org/10.2138/am.2014.4707).
- 134 VELO-GALA, I. *et al.*, Deciphering the H-bonding preference on nucleoside molecular recognition through model copper(II) compounds. In: *Pharmaceuticals*, vol. 14, no. 3, 2021. Disponibil: DOI: [10.3390/ph14030244](https://doi.org/10.3390/ph14030244).
- 135 НАКАМОТО К. *ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений*. 1991. Disponibil: <http://www.ncm.unn.ru/files/2021/01/Nakamoto-ИК-спектры-i-спектры-KR-nerganicheskikh-i-koordinatsionnyh-soedinenij.pdf>
- 136 BARNAKOV, Y. A. *et al.*, Uncovering the mystery of ferroelectricity in zero dimensional nanoparticles. In: *Nanoscale Adv.*, vol. 1, no. 2, pp. 664–670, 2019. Disponibil: DOI: [10.1039/c8na00131f](https://doi.org/10.1039/c8na00131f).
- 137 КОРОСТЕЛЕВ, П. П. *Титриметрический и гравиметрический анализ в металлургии*, Металлургии. Москва, 1985. Disponibil: <http://www.chemnet.ru/rus/books/korostelev/welcome.html>
- 138 SHELDRIK. G. M. Foundations and Advances SHELXT-Integrated space-group and crystal-structure determination. In: *Acta Cryst*, vol. 71, pp. 3–8, 2015. Disponibil: DOI:

- [10.1107/S2053273314026370](https://doi.org/10.1107/S2053273314026370).
- 139 GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. In: *Coord. Chem. Rev.*, vol. 7, pp. 81–122, Oct. 1971. Disponibil: DOI: [10.1016/S0010-8545\(00\)80009-0](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80009-0).
- 140 PILON-SMITS, E. *et al.*, Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. In: *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 26, no. 9–10, pp. 1231–1237, May 1999, doi: [10.1016/S0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00315-3).
- 141 ANUSZEWSKA, E. *et al.*, Estimation of DNA damage and cytotoxicity of anthracycline analogs in human melanoma cells on early and late passages. In: *Acta Pol. Pharm.*, vol. 63, no. 4, pp. 321–4, 2006. Disponibil: DOI: [https://ptfarm.pl/pub/File/wydawnictwa/acta\\_pol/2006/4\\_06/s321-324.pdf](https://ptfarm.pl/pub/File/wydawnictwa/acta_pol/2006/4_06/s321-324.pdf).
- 142 KUETE, V. *et al.*, Anticancer activities of african medicinal spices and vegetables. In: *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*, Elsevier, 2017, pp. 271–297. Disponibil: <https://sdgresources.relx.com/research-book-chapters/medicinal-spices-and-vegetables-africa-therapeutic-potential-against>
- 143 PAHONȚU, E. *et al.*, Synthesis, characterization, antimicrobial and antiproliferative activity evaluation of Cu(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) and Pt(II) complexes with isoniazid-derived compound. In: *Molecules*, vol. 22, no. 4, pp. 1–17, 2017. Disponibil: DOI: [10.3390/molecules22040650](https://doi.org/10.3390/molecules22040650).
- 144 SOCEA, L. I. *et al.*, New heterocyclic compounds from 1,2,4-Triazoles class with potential cytotoxic activity. In: *Rev. Chim.*, vol. 68, no. 11, pp. 2503–2508, 2017. Disponibil: DOI: [10.37358/rc.17.11.5916](https://doi.org/10.37358/rc.17.11.5916).
- 145 SETHUKUMAR, A. *et al.*, Synthesis, stereochemical, structural and biological studies of some 2,6-diarylpiperidin-4-one *N*(4')-cyclohexyl thiosemicarbazones. In: *J. Mol. Struct.*, vol. 1047, pp. 237–248, 2013. Disponibil: DOI: [10.1016/j.molstruc.2013.05.008](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.05.008).
- 146 RUSNAC, A. **RUSNAC, R.** *et al.*, Sinteza și studiul proprietăților antioxidative ale unor noi derivați ai benzoxazolilor. In: *Stud. Univ. Mold. - Științe R. și ale Nat.*, vol. 111, no. 1, pp. 125–132, 2018. Disponibil: [http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/22.p.133-143\\_111.pdf](http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/22.p.133-143_111.pdf).
- 147 RUSNAC, A.; **RUSNAC, R.** *et al.*, Sinteza și cercetarea proprietăților biologice ale unor derivați ai 4-amino-5-metil-4*H*-1,2,4-triazolului-3-tiol,” *Stud. Univ. Mold. - Științe R. și ale Nat.*, vol. 6, no. 96, pp. 198–203, 2016. Disponibil: [http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/30.p.195-203\\_96.pdf](http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/30.p.195-203_96.pdf).
- 148 WANG, S. *et al.*, Radiosensitization by CpG ODN7909 in an epidermoid laryngeal carcinoma Hep-2 cell line. In: *J. Int. Med. Res.*, vol. 45, no. 6, pp. 2009–2022, Dec. 2017, Disponibil: DOI: [10.1177/0300060517728634](https://doi.org/10.1177/0300060517728634).
- 149 MALHOTRA, L. *et al.*, Curcumin rescue p53Y220C in BxPC-3 pancreatic adenocarcinomas cell line: Evidence-based on computational, biophysical, and *in vivo* studies. In: *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.*, vol. 1865, no. 2, p. 129807, Feb. 2021, Disponibil: DOI: [10.1016/j.bbagen.2020.129807](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129807).
- 150 GENÇER, H. K. *et al.*, New benzimidazole-1,2,4-triazole hybrid compounds: synthesis, anticandidal activity and Cytotoxicity Evaluation. In: *Molecules*, vol. 22, no. 4, p. 507, Mar. 2017, Disponibil: DOI: [10.3390/molecules22040507](https://doi.org/10.3390/molecules22040507).
- 151 DESPAIGNE, A. A. R., *et al.*, Complexation of 2-acetylpyridine- and 2-benzoylpyridine-derived hydrazones to copper(II) as an effective strategy for antimicrobial activity improvement. In: *Polyhedron*, vol. 38, no. 1, pp. 285–290, 2012. Disponibil: DOI: [10.1016/j.poly.2012.03.017](https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.03.017).
- 152 KÜÇÜKGÜZEL, Ş. G. and ÇIKLA-SÜZGÜN, P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. In: *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 97, no. 1, pp. 830–870, Jun. 2015. Disponibil: DOI: [10.1016/j.ejmech.2014.11.033](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.033).

- 153 **RUSNAC, R., et al.**, “Sinteza unor derivați ai 1,2,4-triazolului în baza *N*-[4-(3-metil-5-sulfanil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenil]acetamidei,” *Stud. Univ. Mold. - Științe R. și ale Nat.*, vol. 111, no. 1, pp. 133–143, 2018. Disponibil: [http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/18.p.96-107\\_106.pdf](http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/18.p.96-107_106.pdf).
- 154 WARWICK, C. Paracetamol and fever management. In: *J. R. Soc. Promot. Health*, vol. 128, no. 6, pp. 320–323, Nov. 2008. Disponibil: DOI: [10.1177/1466424008092794](https://doi.org/10.1177/1466424008092794).
- 155 SARAGIOTTO, B. T. *et al.*, Paracetamol for pain in adults. In: *BMJ*, vol. 367, no. December, p. l6693, Dec. 2019. Disponibil: DOI: [10.1136/bmj.l6693](https://doi.org/10.1136/bmj.l6693).
- 156 “Drugs withdrawn from the market containing phenacetin.” 1983. Disponibil: <https://web.archive.org/web/20140930103207> Disponibil: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Over-the-CounterOTCDrugs/StatusofOTCRulemakings/UCM078577.pdf>.
- 157 NUNN, P. *et al.*, Thiacetazone—avoid like poison or use with care? In: *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 87, no. 5, pp. 578–582, Sep. 1993. Disponibil: DOI: [10.1016/0035-9203\(93\)90096-9](https://doi.org/10.1016/0035-9203(93)90096-9).
- 158 Chung, M. *et al.*, Prodrugs for the treatment of neglected diseases. In: *Molecules*, vol. 13, no. 3, pp. 616–677, Mar. 2008. Disponibil: DOI: [10.3390/molecules13030616](https://doi.org/10.3390/molecules13030616).
- 159 **RUSNAC, R. et al.**, Sinteza unor tiosemicarbazone în baza *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei. In: *Stud. Univ. Mold.*, vol. 6, no. 96, pp. 189–194, 2016. Disponibil: [http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/29.p.189-194\\_96.pdf](http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/29.p.189-194_96.pdf).
- 160 BARTOLI, J. *et al.*, Antiaflatoxigenic thiosemicarbazones as crop-protective agents: A cytotoxic and genotoxic study. In: *J. Agric. Food Chem.*, vol. 67, no. 39, pp. 10947–10953, Oct. 2019. Disponibil: DOI: [10.1021/acs.jafc.9b01814](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01814).
- 161 DÖMÖTÖR, O. *et al.*, A comparative study of  $\alpha$ -*N*-pyridyl thiosemicarbazones: Spectroscopic properties, solution stability and copper(II) complexation. In: *Inorganica Chim. Acta*, vol. 472, pp. 264–275, Mar. 2018. Disponibil: DOI: [10.1016/j.ica.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.07.001).
- 162 K. KARROUCHI *et al.*, Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review. In: *Molecules*, vol. 23, no. 1, p. 134, Jan. 2018. Disponibil: DOI: [10.3390/molecules23010134](https://doi.org/10.3390/molecules23010134).
- 163 ANSARI, A. *et al.*, Review: biologically active pyrazole derivatives. In: *New J. Chem.*, vol. 41, no. 1, pp. 16–41, 2017. Disponibil: DOI: [10.1039/C6NJ03181A](https://doi.org/10.1039/C6NJ03181A).
- 164 SUNDUS, S. *et al.*, Celecoxib. In: *Prof. Med. J.*, vol. 25, no. 01, pp. 50–57, Jan. 2018, Disponibil: DOI: [10.29309/TPMJ/18.3743](https://doi.org/10.29309/TPMJ/18.3743).
- 165 SECCI, D. *et al.*, The State of the art of pyrazole derivatives as monoamine oxidase inhibitors and antidepressant/anticonvulsant agents. In: *Curr. Med. Chem.*, vol. 18, no. 33, pp. 5114–5144, Nov. 2011. Disponibil: DOI: [10.2174/092986711797636090](https://doi.org/10.2174/092986711797636090).
- 166 SALEH, N. M. *et al.*, Novel Anticancer Fused Pyrazole Derivatives as EGFR and VEGFR-2 Dual TK Inhibitors,” *Front. Chem.*, vol. 7, no. January, pp. 1–12, Jan. 2020, Disponibil: DOI: [10.3389/fchem.2019.00917](https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00917).
- 167 BRUNE, K. The early history of non-opioid analgesics. In: *Acute Pain*, vol. 1, no. 1, pp. 33–40, Dec. 1997. Disponibil: DOI: [10.1016/S1366-0071\(97\)80033-2](https://doi.org/10.1016/S1366-0071(97)80033-2).
- 168 **RUSNAC, R., et al.**, Synthesis and structure of copper (II) coordination compounds with 4-*N*- substitute-thiosemicarbazone of 4-benzoil-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihidro-3*H*-pyrazol-3-one. Antioxidant, antimicrobial and antitumor properties. In: *Econ. Transdiscipl. Cogn.*, vol. 22, no. 2, pp. 5–14, 2019. ISSN 2068 - 7389 - online edition. Disponibil: <https://www.ugb.ro/Downloads/Info%20Studenti/20192020/etc2019no2/index.htm>
- 169 **RUSNAC, R. et al.**, “Sinteza și proprietățile antibacteriene și antifungice ale compușilor coordinativi ai Fe(III) cu 4-ciclohexiltiosemicarbazona 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-



- pirazolin-5-onă. In: *Stud. Univ. Mold. ISSN 1814-3237, ISSN Online 1857-498x*, vol. 131, no. 1, pp. 32–37, 2020. Disponibil: DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3953814>.
- 170 PAHONȚU, E. *et al.*, Synthesis, characterization, crystal structure and antiproliferative activity studies of Cu(II), Ni(II) and Co(II) complexes with 4-benzoyl-5-pyrazolones derived compounds. In: *J. Organomet. Chem.*, vol. 836–837, pp. 44–55, 2017. Disponibil: DOI: [10.1016/j.jorganchem.2017.01.018](https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.01.018).
- 171 PRISACARI V.; ȚAPCOV V.; BURACIOVA S.; BÂRCĂ M., “3,5-Dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincupru care manifestă activitate antistafilococică și antistreptococică,” Brevet de invenție 1650 (13) G2, C 07 F 1/08; A 61 K 31/30. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. Nr. depozit: 99-0270. Data depozit: 1999.12.06 (43). Publicat 2001.04.30, BOPI nr. 4/2001. Disponibil: [https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI\\_04\\_2001.pdf](https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_04_2001.pdf)
- 172 ZIMMERMAN, M. T. *et al.*, Sulfur and selenium antioxidants: Challenging radical scavenging mechanisms and developing structure–activity relationships based on metal binding. In: *J. Inorg. Biochem.*, vol. 145, pp. 30–40, Apr. 2015. Disponibil: DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2014.12.020](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.12.020).
- 173 GULEA A.; GUDUMAC V.; GARBUZ O.; ȚAPCOV V.; PAHONȚU E.-M. “Utilizarea di( $\mu$ -S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1)]-cupru(II)} în calitate de antioxidant,” Brevet de invenție 4469 (13) B1,A61K 33/34; A61K 31/30; A61K 31/175; A61K 31/18; A61P 39/06. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit: a 2016 0122. Data depozit: 2016.11.03. Publicat 2017.03.31, BOPI nr. 3/2017. Disponibil: [https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI\\_03\\_2017.pdf](https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_03_2017.pdf)
- 174 LEE, Y. W. *et al.*, Local administration of Trolox, a vitamin E analog, reduced tendon adhesion in a chicken model of flexor digitorum profundus tendon injury. In: *J. Orthop. Transl.*, vol. 10, pp. 102–107, Jul. 2017. Disponibil: DOI: [10.1016/j.jot.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jot.2016.10.002).
- 175 RODRIGUES, M. *et al.*, Dipyridamole increases the cytotoxicity of cisplatin in human larynx cancer cells *in vitro*. In: *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, vol. 37, no. 4, pp. 591–599, Apr. 2004. Disponibil: DOI: [10.1590/S0100-879X2004000400017](https://doi.org/10.1590/S0100-879X2004000400017).
- 176 RIZO, W. F. *et al.*, Cytotoxicity and genotoxicity of coronaridine from *Tabernaemontana catharinensis* A.DC in a human laryngeal epithelial carcinoma cell line (Hep-2). In: *Genet. Mol. Biol.*, vol. 36, no. 1, pp. 105–110, Feb. 2013. Disponibil: DOI: [10.1590/S1415-47572013005000010](https://doi.org/10.1590/S1415-47572013005000010).
- 177 SIAMAYUWA, C. E. *et al.*, Chemopreventive effects and antioxidant capacity of combined leaf extracts of *sesamum angustifolium* (Oliv.) Engl. and *Hibiscus articulatus* on rhabdomyosarcoma. In: *Evidence-Based Complement. Altern. Med.*, vol. 2020, pp. 1–10, Mar. 2020. Disponibil: DOI [10.1155/2020/8567182](https://doi.org/10.1155/2020/8567182).
- 178 GARBUZ, O. Noi inhibitori moleculari anorganici și organici ai proliferării celulelor de cancer, mecanisme de acțiune. Teză de doctor în biochimie, Chișinău, 2021, (C.Z.U.: 57.085.23: 615.28) 172 p. Disponibil: <http://www.cnaa.md/thesis/56718/>
- 179 NAKAMOTO, K. Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds. part B: applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry. – John Wiley & Sons, 2009. Sixth edition. ISBN 978-0-471-74493-1.
- 180 GONZÁLVEZ M. A. *et al.* Proton-assisted air oxidation mechanisms of iron (II) bis-thiosemicarbazone complexes at physiological pH: a kinetic-mechanistic study //Dalton Transactions. – 2019. – T. 48. – №. 44. – C. 16578-16587. Disponibil: DOI: [10.1039/C9DT03557E](https://doi.org/10.1039/C9DT03557E)
- 181 FUIOR, A. *et al.* Screening of biological properties of Mo<sup>V</sup><sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>- and Mo<sup>V</sup><sub>2</sub>O<sub>4</sub>-based coordination complexes: Investigation of antibacterial, antifungal, antioxidative and antitumoral activities versus growing of *Spirulina platensis* biomass." *Journal of Inorganic Biochemistry* 226 (2022): 111627. Disponibil: DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2021.111627](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111627)

**ANEXE**

## Anexa 1. Date cristalografice

**Tabelul A1. Datele cristalografice și unii parametrii de structură pentru unele tiosemicarbazone**

Compusul	(IV)	(V)	HL <sup>1</sup>	HL <sup>2</sup>	HL <sup>8</sup>	HL <sup>9</sup>	HL <sup>10</sup>	
Formula chimică	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> OS	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S	
Mr.	192	224	327.40	262.37	236.33	250.36	312.43	
Sistemul cristalin	Ortorombic	Ortorombic	Triclinic	Monoclinic	Ortorombic	Monoclinic	Ortorombic	
Grupul de spațiu	P b a 2	P 2 <sub>1</sub> /n	P-1	P 2 <sub>1</sub> /c	P 2 <sub>1</sub> /c	I 2/a	P 2 <sub>1</sub> /n	
Parametrii celulei elementare	a(Å)	9.4629	9.6790	5.6306	8.8241	11.222	14.808	5.9614
	b(Å)	22.0655	6.3337	10.2654	6.6530	6.493	9.090	18.083
	c(Å)	4.5435	17.2322	14.9412	12.0306	17.536	21.398	15.944
	α(grad)	90	90	108	90	90	90	90
	β(grad)	90	90	92	98	91	90	94
	γ (grad)	90	90	91	90	90	90	90
	V (Å <sup>3</sup> )	948.6	1050.3	817.2	698.2	1277.9	2880.1	1713.1
R-Factor(%)	5.05	6.56	8.28	4.69	6.13	5.66	3.89	

**Tabelul A2. Datele cristalografice și unii parametrii de structură pentru compuși sintetizați (Continuare)**

Compusul	2	3	4	6	16	17	21	
Formula chimică	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>10</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> CuN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> CuN <sub>7</sub> O <sub>6</sub> S	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> BrCuN <sub>4</sub> S	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> Br <sub>2</sub> CuN <sub>4</sub> S	C <sub>34</sub> H <sub>52</sub> Cl <sub>2</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>42</sub> Br <sub>2</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	
Mr.	868.80	448.98	543.06	404.81	499.75	894.97	961.82	
Sistemul cristalin	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Ortorombic	Ortorombic	Triclinic	
Grupul de spațiu	C2/c	P 2 <sub>1</sub> /c	P 2 <sub>1</sub> /c	P 2 <sub>1</sub> /c	Pccn	Pna2 <sub>1</sub>	P-1	
Parametrii celulei elementare	a(Å)	15.1663	8.5347	8.1545	9.5879	33.2720	9.6262	13.5939
	b(Å)	18.8615	17.6158	26.6862	10.6745	12.0003	10.7403	9.0826
	c(Å)	14.0990	13.5270	10.8802	15.0888	8.9805	10.9195	33.4667
	α(grad)	90	90	90	90	90	72.7	90
	β(grad)	117.1	105.7	93.8	96.2	90	76.3	96
	γ (grad)	90	90	90	90	90	70.8	90
	V (Å <sup>3</sup> )	3586.6	1957.0	2362.2	1535.1	3585.6	1006.7	4131.9
R-Factor(%)	5.60	4.62	6.76	5.46	3.82	5.63	6.50	

**Tabelul A3. Datele cristalografice și unii parametri de structură pentru compuși sintetizați (Continuare)**

<b>Compusul</b>	<b>22</b>	<b>24</b>	<b>26</b>	<b>32</b>	<b>34</b>	<b>36</b>	<b>37</b>	
Formula chimică	$C_{19}H_{21}ClCuN_4S$	$C_{38}H_{42}Cu_2N_{10}O_6S_2$	$C_{13}H_{20}Br_2CuN_4S$	$C_{14}H_{22}Cl_2CuN_4S$	$C_{14}H_{23}ClCuN_4O_5S$	$C_{19}H_{24}Br_2CuN_4S$	$C_{19}H_{23}ClCuN_4S$	
Mr.	436.46	926.02	487.74	412.86	458.42	563.83	438.47	
Sistemul cristalin	Triclinic	Triclinic	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	
Grupul de spațiu	P-1	P-1	P-1	$P2_1/c$	$I2/a$	$P2_1/c$	$P2_1/c$	
Parametrii celulei elementare	$a(\text{Å})$	9.5376	13.6733	7.0124	9.0268	13.7618	9.4761	9.7741
	$b(\text{Å})$	10.4653	14.5543	10.2431	14.3499	17.7182	10.9926	23.1609
	$c(\text{Å})$	10.8852	22.5498	12.7963	14.3434	15.4658	19.1506	10.2914
	$\alpha(\text{grad})$	74.6	85.3	90.3	90	90	90	90
	$\beta(\text{grad})$	77.1	73.6	94.1	103.2	107.8	106.6	106.3
	$\gamma(\text{grad})$	74.2	75.4	101.9	90	90	90	90
	$V(\text{Å}^3)$	994.7	4167.1	896.7	1808.3	3589.4	1960.6	2235.9
R-Factor(%)	7.0	7.69	4.89	5.1	5.03	7.35	5.35	

**Tabelul A4. Datele cristalografice și unii parametri de structură pentru compuși sintetizați (Continuare)**

<b>Compusul</b>	<b>37A</b>	<b>42</b>	<b>43</b>	<b>44</b>	<b>47</b>	<b>48</b>	<b>52</b>	
Formula chimică	$C_{19}H_{24}Cl_2CuN_4S$	$C_{22}H_3Cl_2Cu_2N_8S_2$	$C_{26}H_{46}Cu_2N_8O_9S_2$	$C_{22}H_3Cu_2N_{10}O_6S_2$	$C_{14}H_2CuN_4O_2S$	$C_{14}H_2CuN_4O_2S$	$C_{17}H_{19}ClCuN_4S$	
Mr.	474.97	668.65	805.9	721.61	371.94	371.94	410.42	
Sistemul cristalin	Ortorombic	Monoclinic	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	
Grupul de spațiu	Pbca	$P2_1/c$	P-1	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$C2/c$	
Parametrii celulei elementare	$a(\text{Å})$	10.4198	12.9329	11.0921	13.7494	13.4695	12.7090	13.8403
	$b(\text{Å})$	19.2164	16.0368	13.3539	15.2108	16.2214	8.6415	23.0503
	$c(\text{Å})$	21.4471	13.8377	14.9646	15.0051	13.8382	16.0750	11.4778
	$\alpha(\text{grad})$	90	90	66.3	90	90	90	90
	$\beta(\text{grad})$	90	102.5	72.2	106.3	103.0	111.9	101.0
	$\gamma(\text{grad})$	90	90	79.3	90	90	90	90
	$V(\text{Å}^3)$	4294.3	2801.7	1928.7	3010.7	2945.1	1637.2	3593.4
R-Factor(%)	7.0	3.95	7.56	5.76	9.32	4.88	7.41	



## Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor organici sintetizați

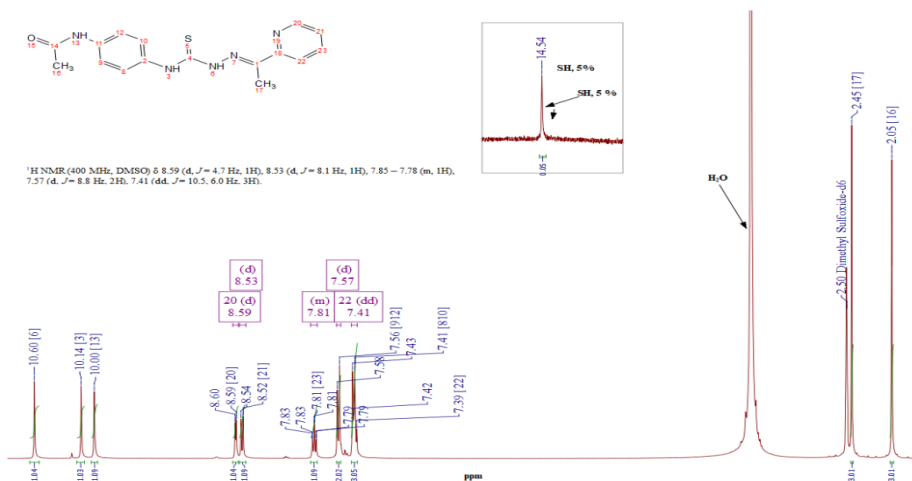


Fig. A.1. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al HL<sup>1</sup>

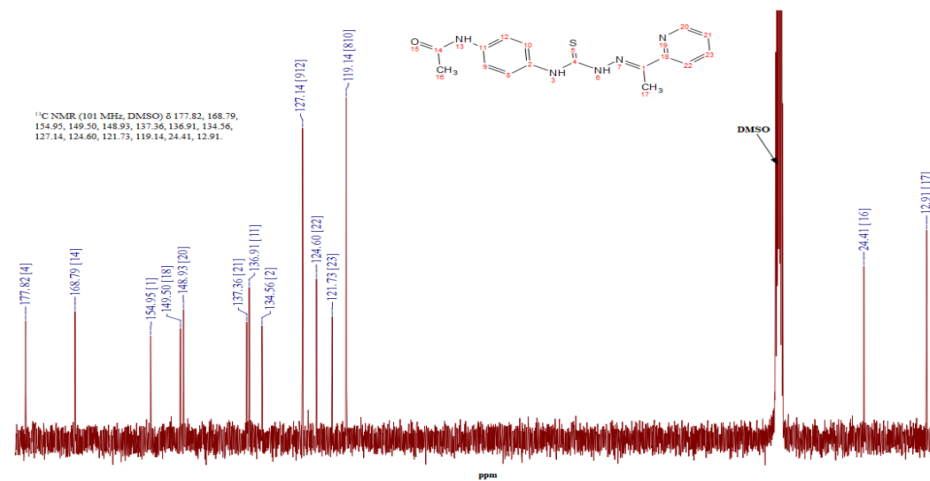


Fig. A.2. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al HL<sup>1</sup>

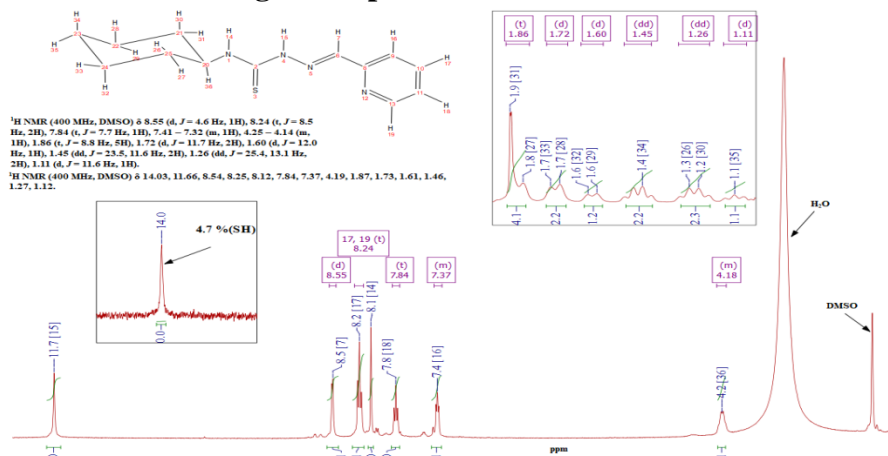


Fig. A.3. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al HL<sup>2</sup>

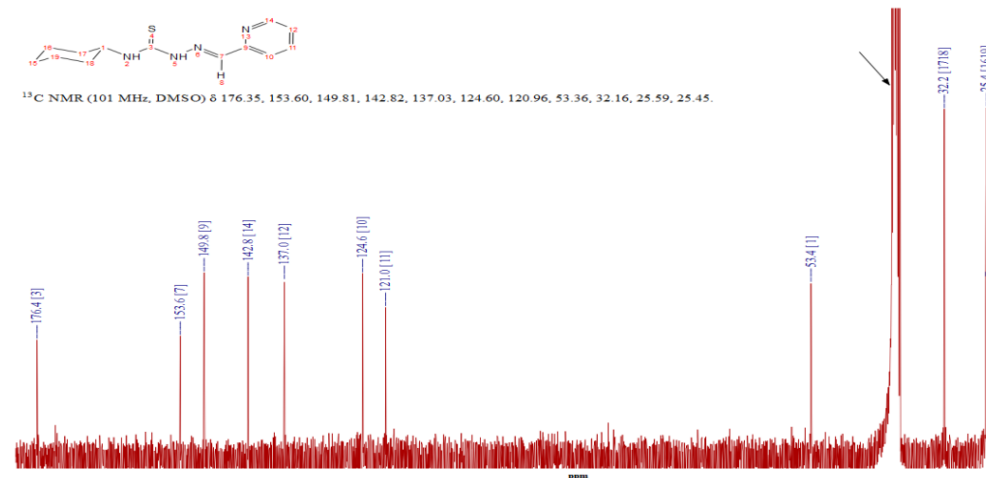


Fig. A.4. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al HL<sup>2</sup>

## Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor organici sintetizați (continuare)

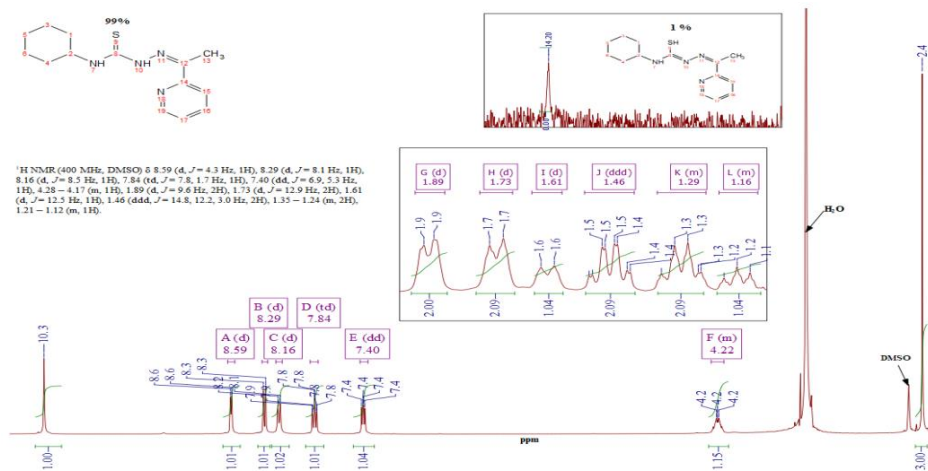


Fig. A.5. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al HL<sup>3</sup>

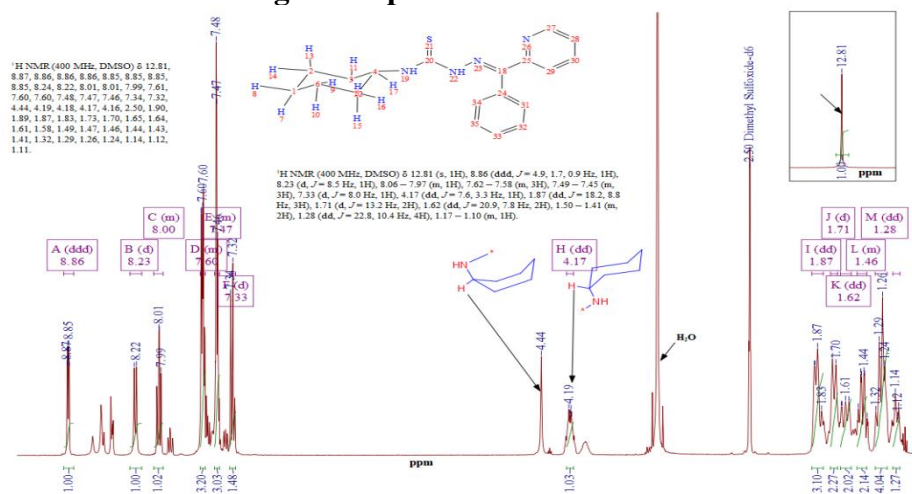


Fig. A.7. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al HL<sup>4</sup>

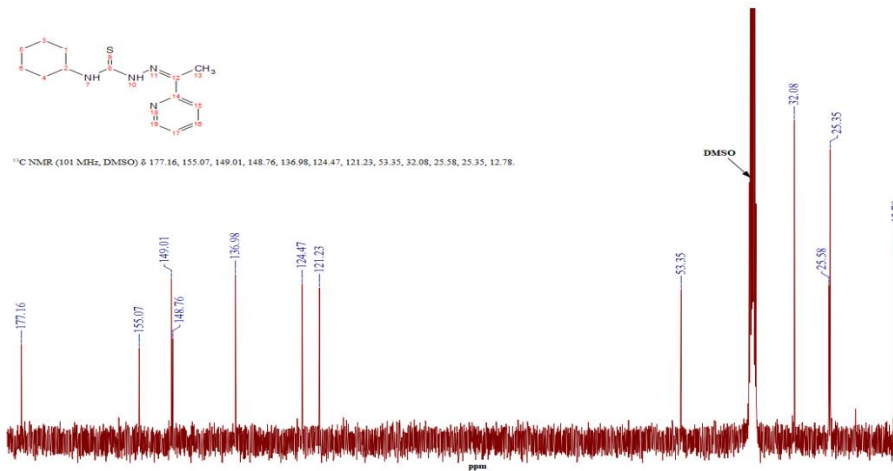


Fig. A.6. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al HL<sup>3</sup>

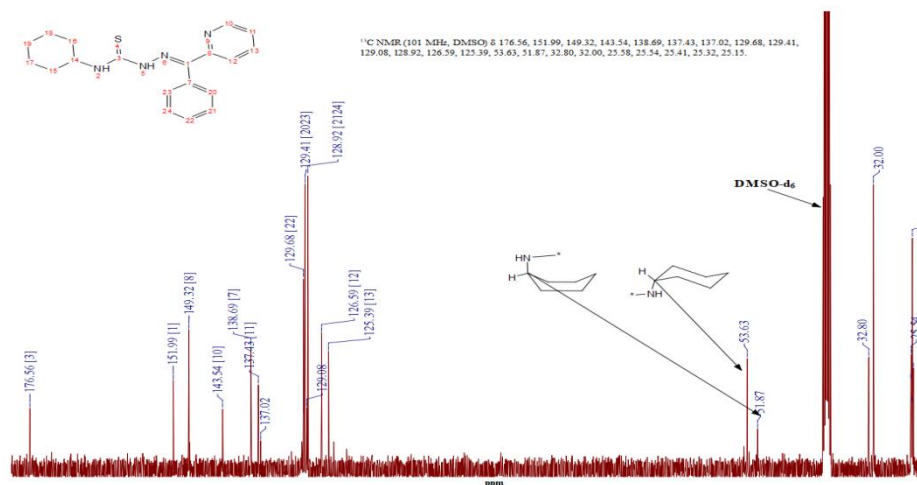


Fig. A.8. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al HL<sup>4</sup>





## Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor organici sintetizați (continuare)

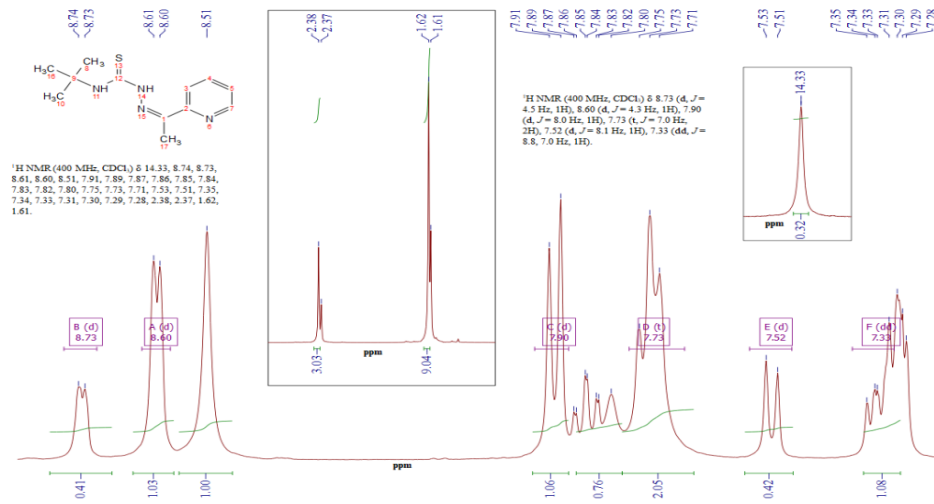


Fig. A.17. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al HL<sup>9</sup>

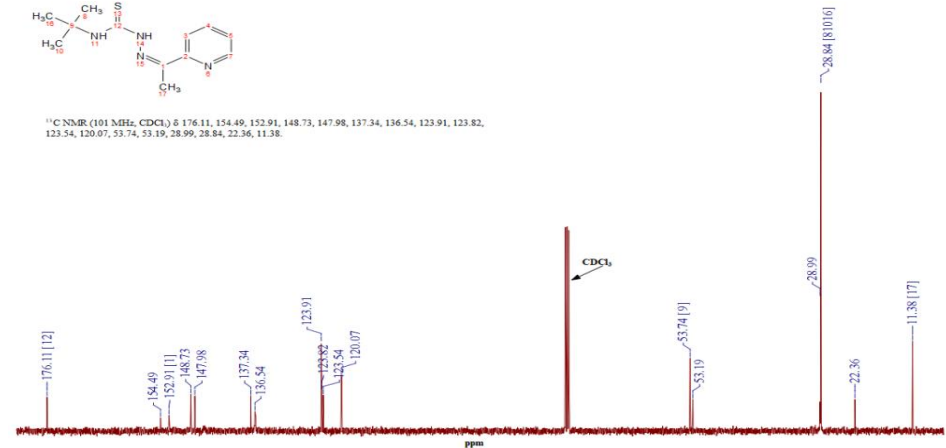


Fig. A.18. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al HL<sup>9</sup>

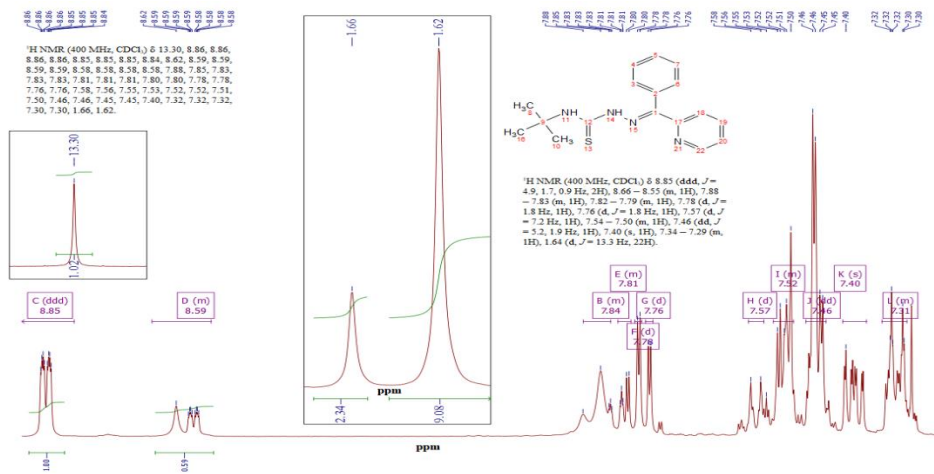


Fig. A.19. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al HL<sup>10</sup>

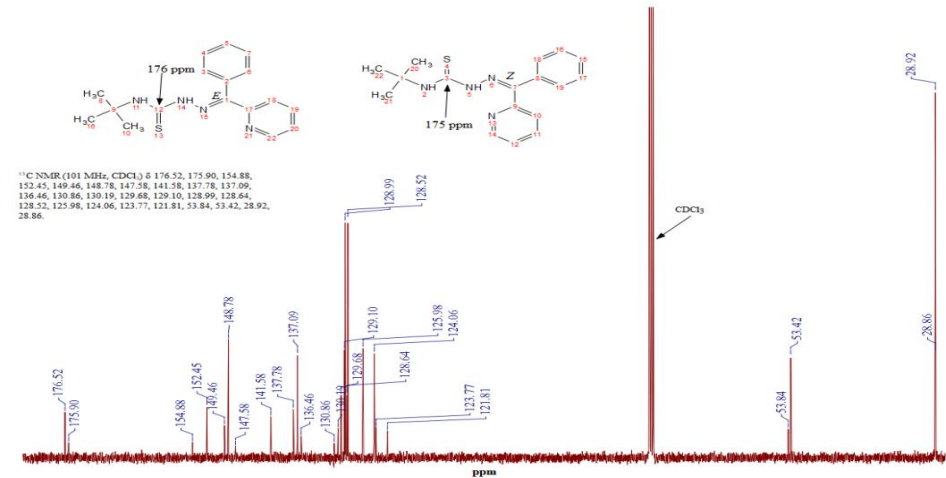


Fig. A.20. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al HL<sup>10</sup>

## Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor organici sintetizați (continuare)

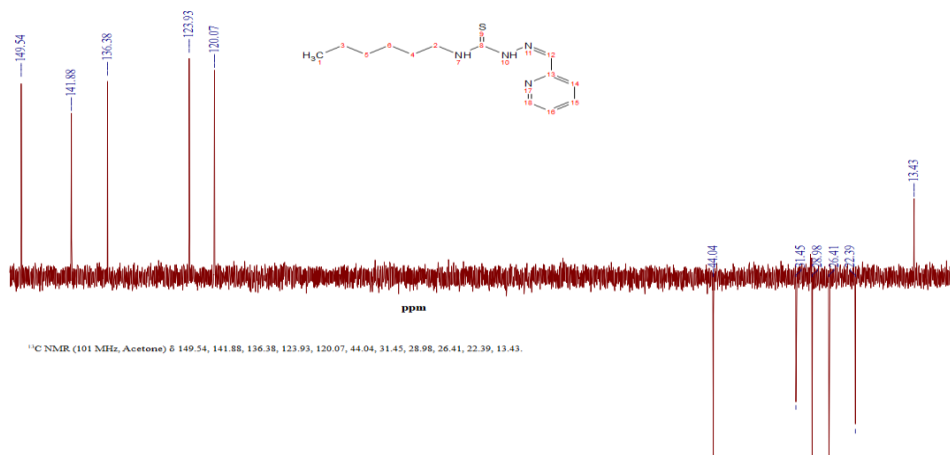


Fig. A.21. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN- DEPT-135 al **HL<sup>5</sup>**

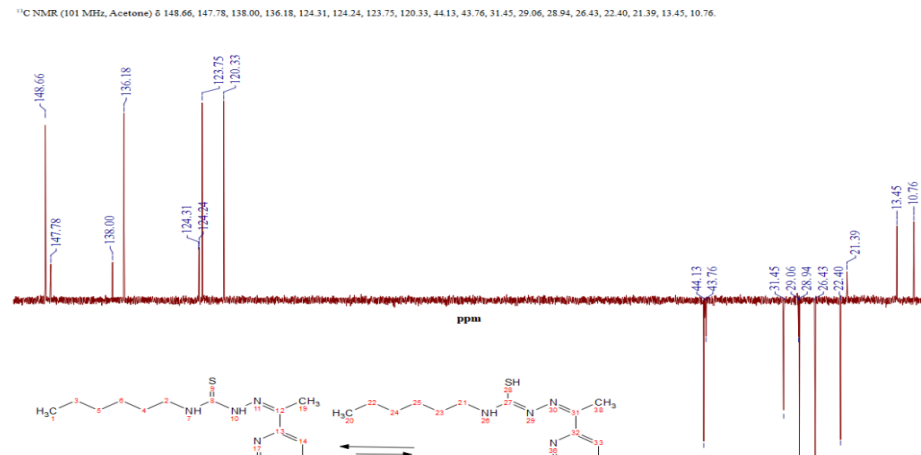


Fig. A.22. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN- DEPT-135 al **HL<sup>6</sup>**

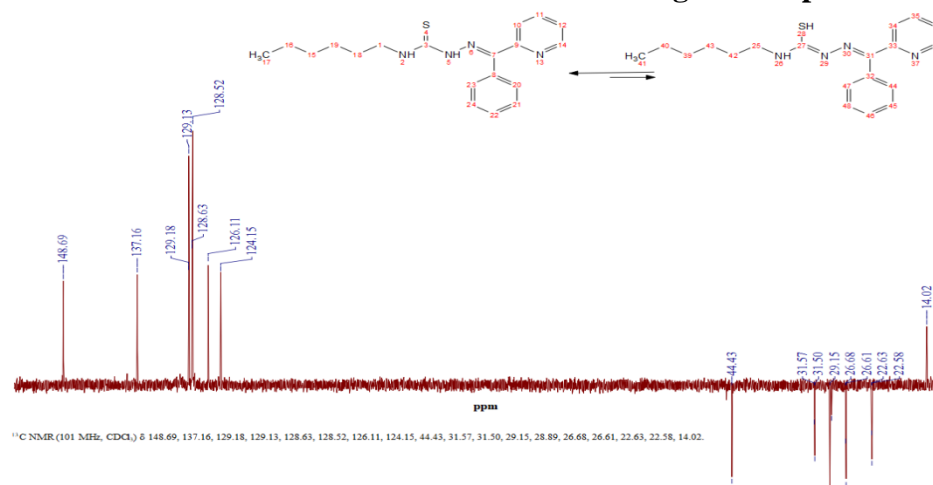


Fig. A.23. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN- DEPT-135 al **HL<sup>7</sup>**



Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare

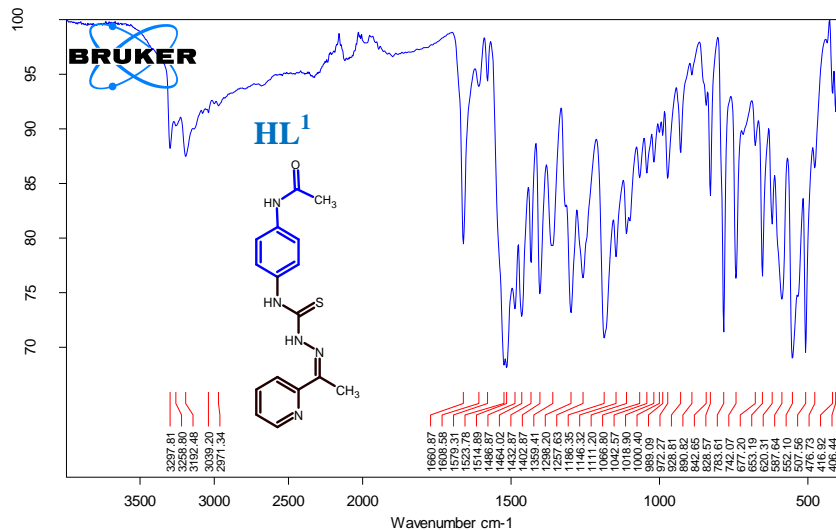


Fig. A.24. Spectrul IR al HL<sup>1</sup>

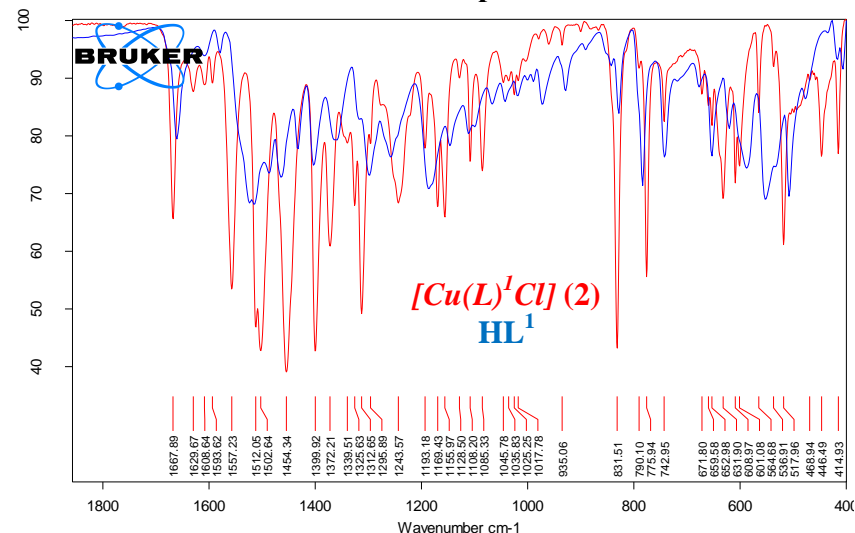


Fig. A.25. Spectrul IR al compusului 2

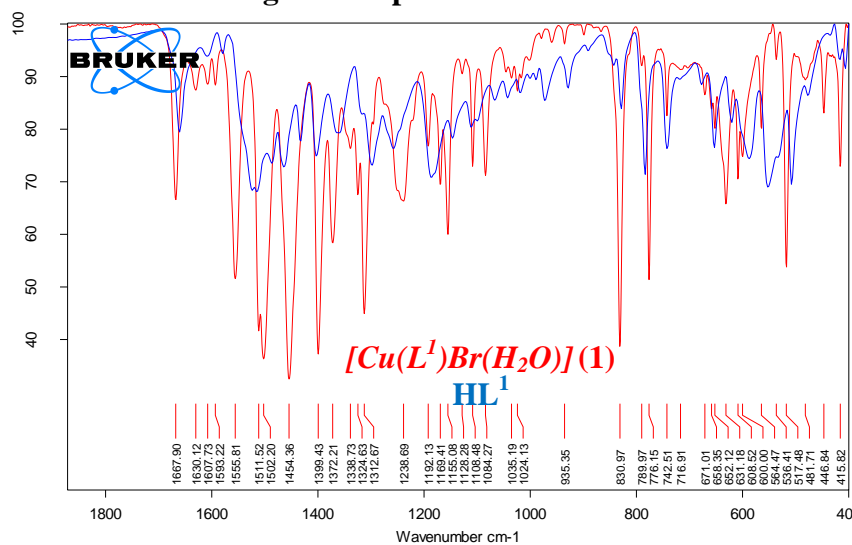


Fig. A.26. Spectrul IR al compusului 1

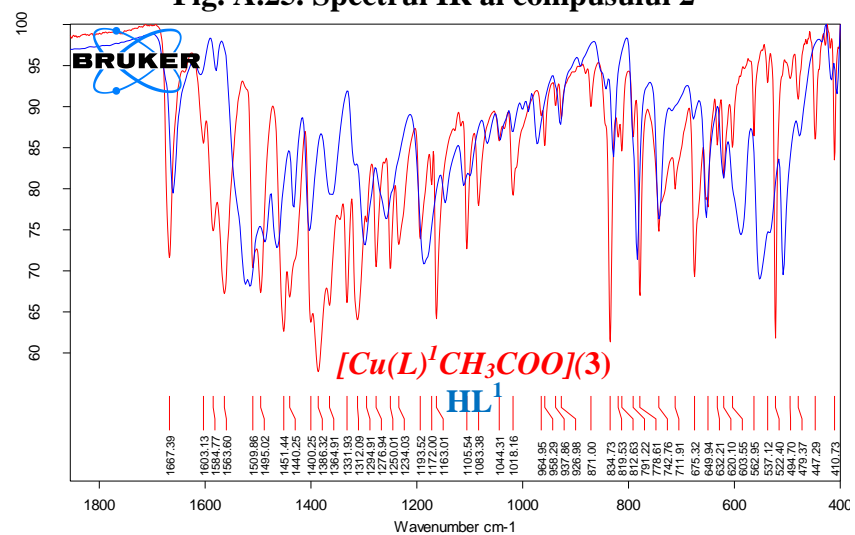


Fig. A.27. Spectrul IR al compusului 3

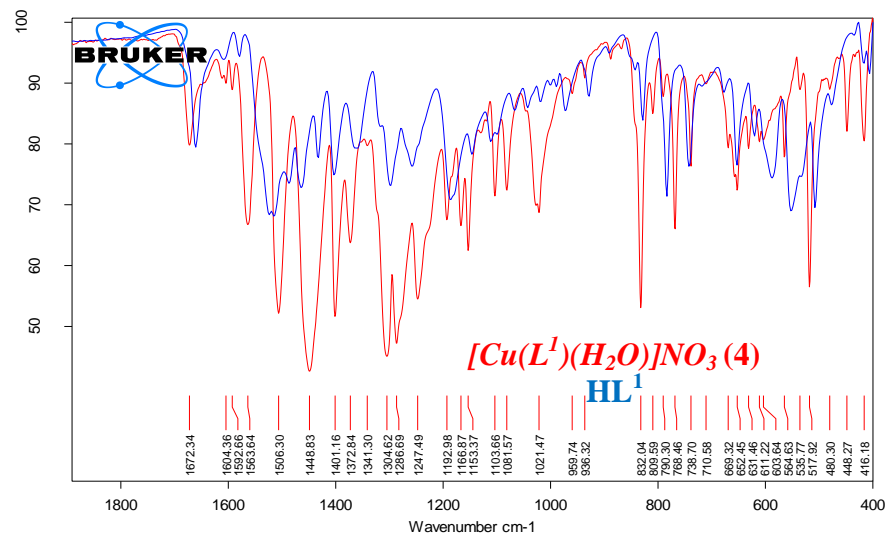


Fig. A.28. Spectrul IR al compusului 4

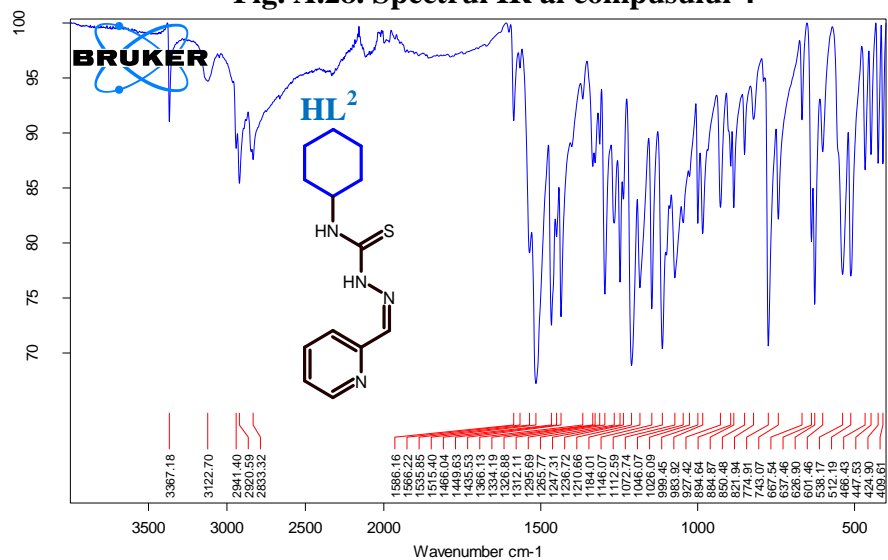


Fig. A.30. Spectrul IR al HL<sup>2</sup>

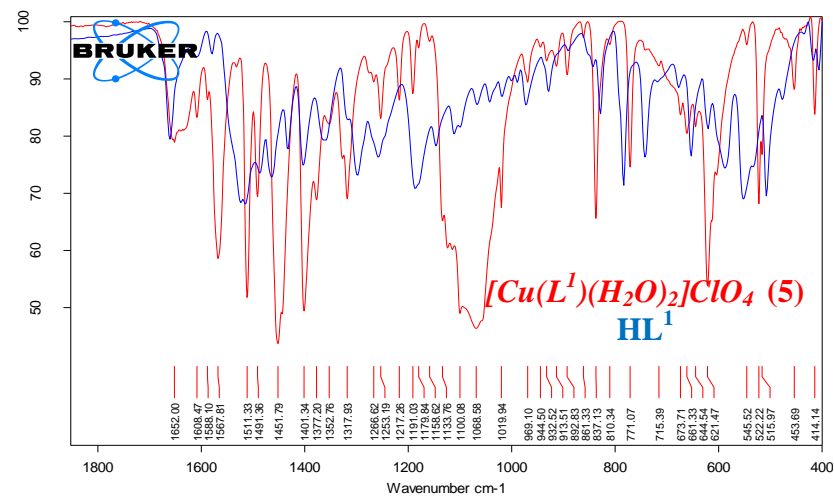


Fig. A.29. Spectrul IR al compusului 5

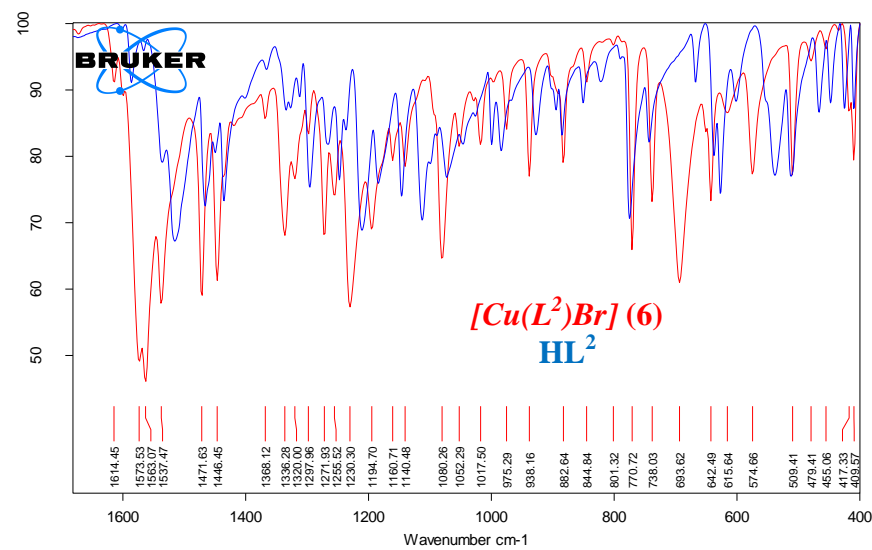


Fig. A.31. Spectrul IR al compusului 6



Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

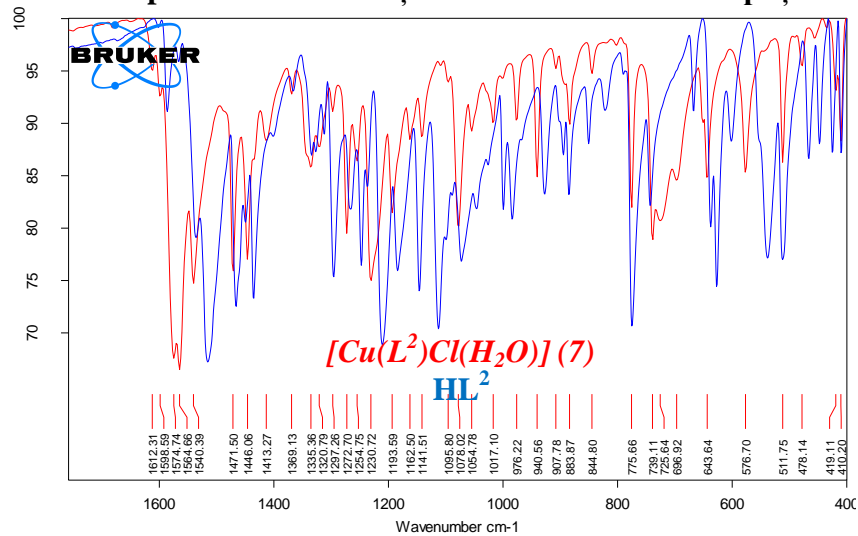


Fig. A.32. Spectrul IR al compusului 7

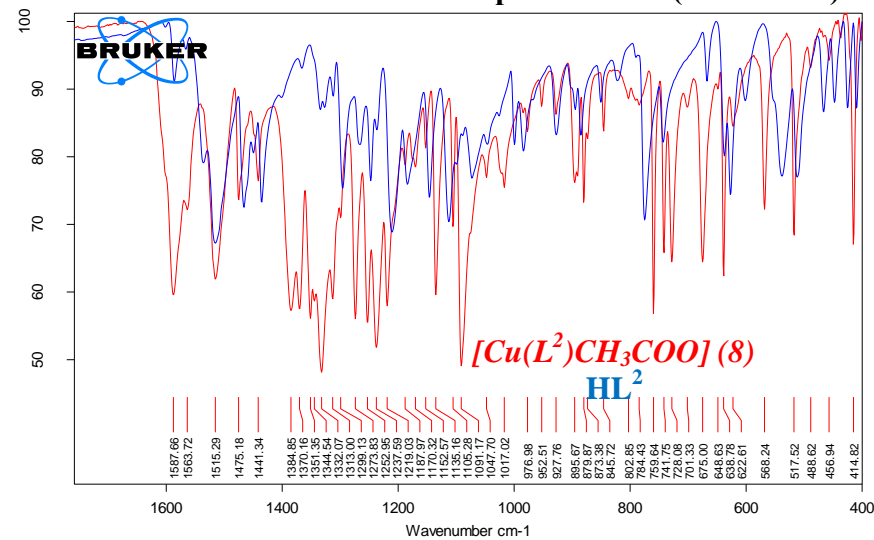


Fig. A.33. Spectrul IR al compusului 8

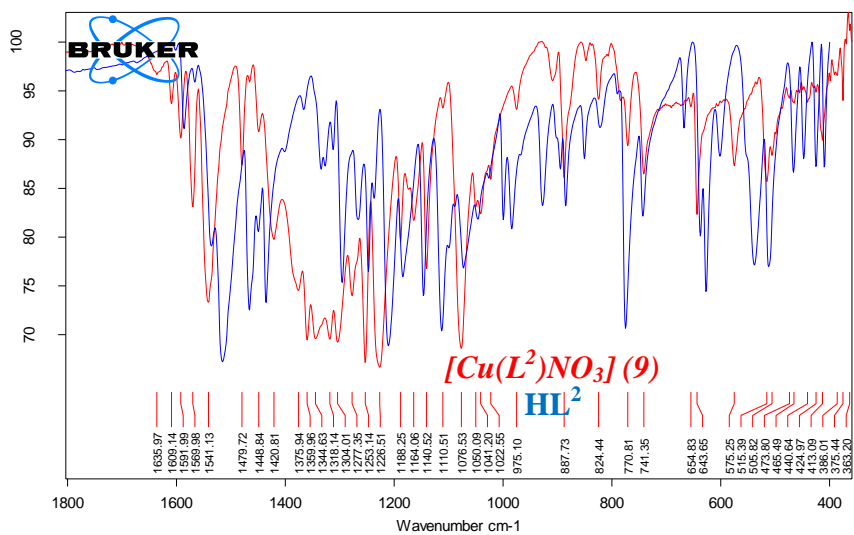


Fig. A.34. Spectrul IR al compusului 9

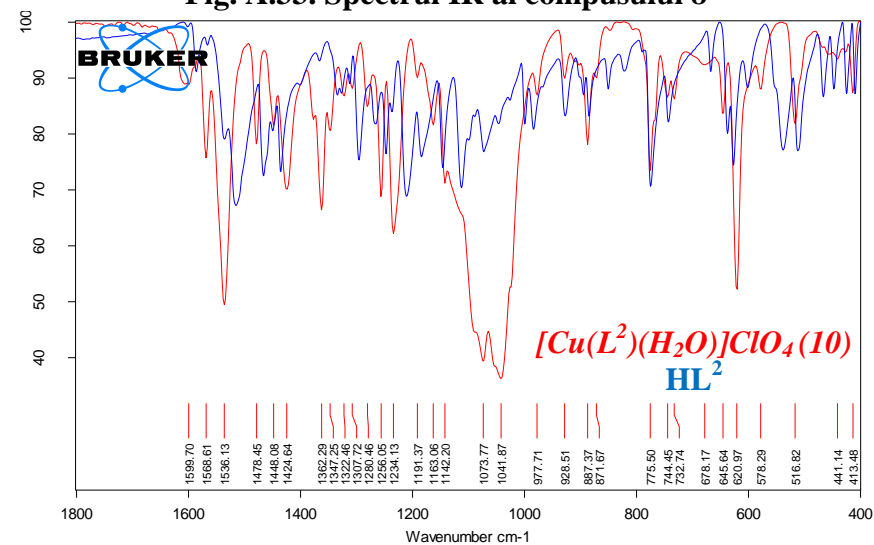


Fig. A.35. Spectrul IR al compusului 10

Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

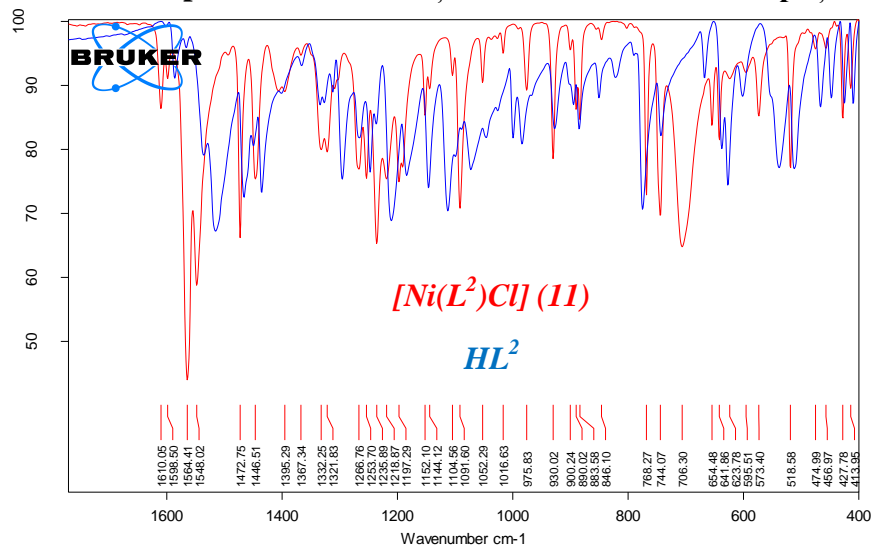


Fig. A.36. Spectrul IR al compusului 11

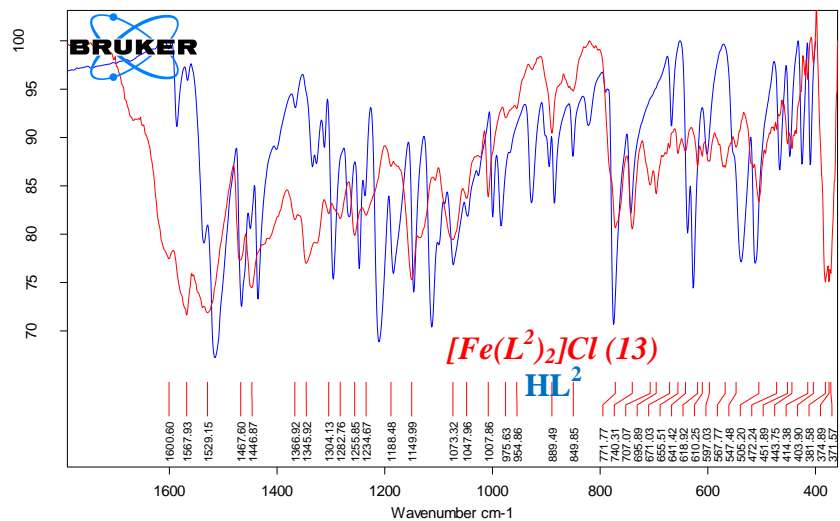


Fig. A.38. Spectrul IR al compusului 13

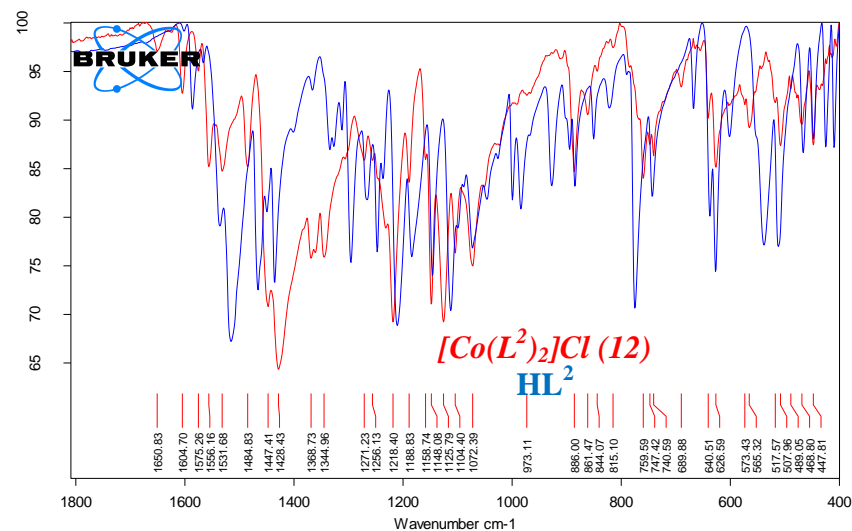


Fig. A.37. Spectrul IR al compusului 12

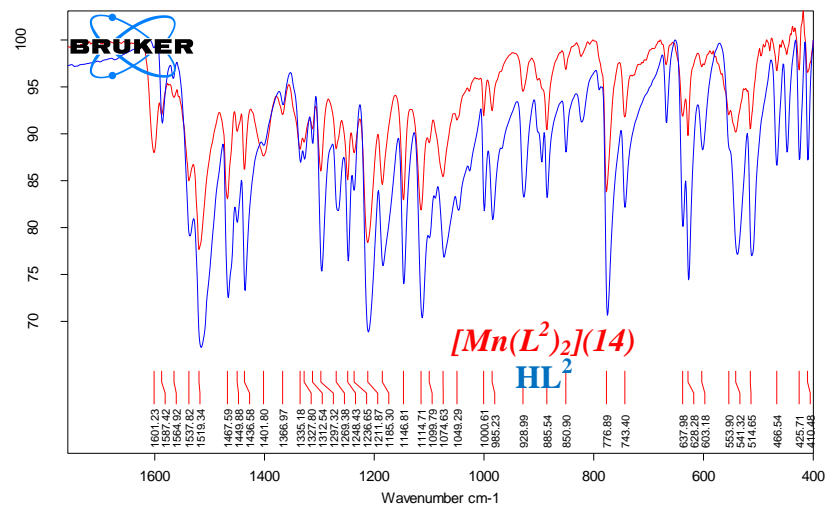


Fig. A.39. Spectrul IR al compusului 14

Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

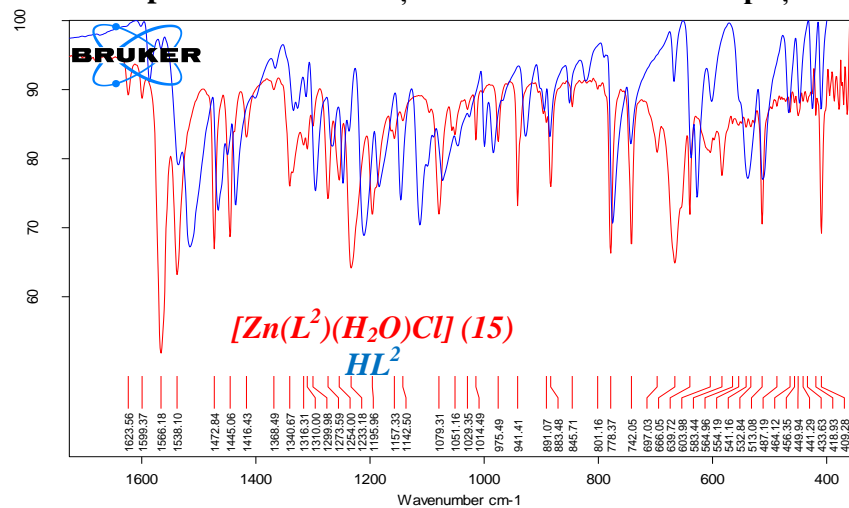


Fig. A.40. Spectrul IR al compusului 15

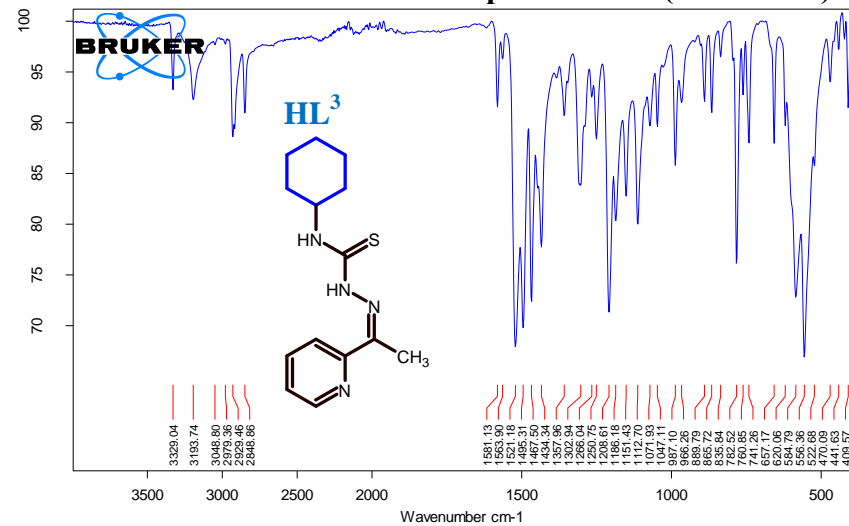


Fig. A.41. Spectrul IR al  $HL^3$

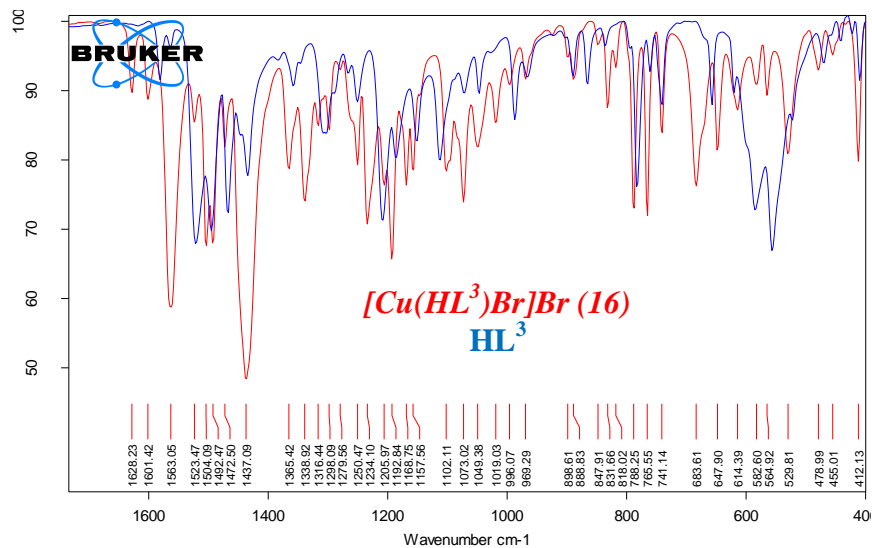


Fig. A.42. Spectrul IR al compusului 16

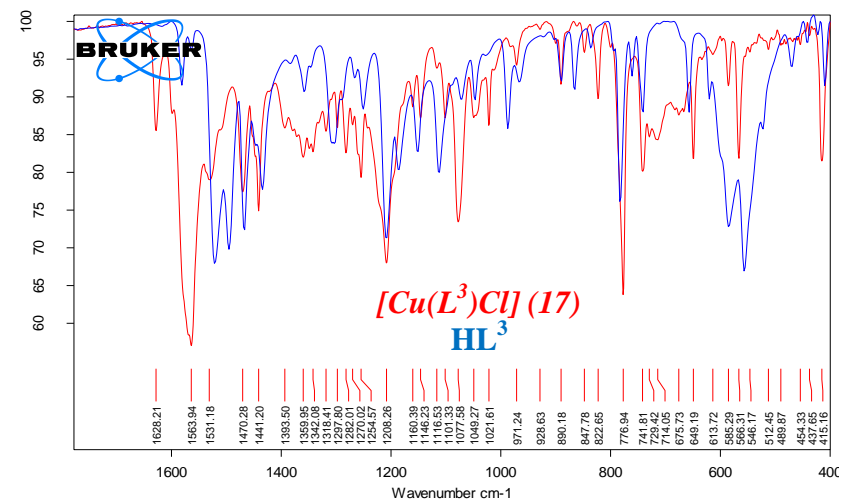


Fig. A.43. Spectrul IR al compusului 17

Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

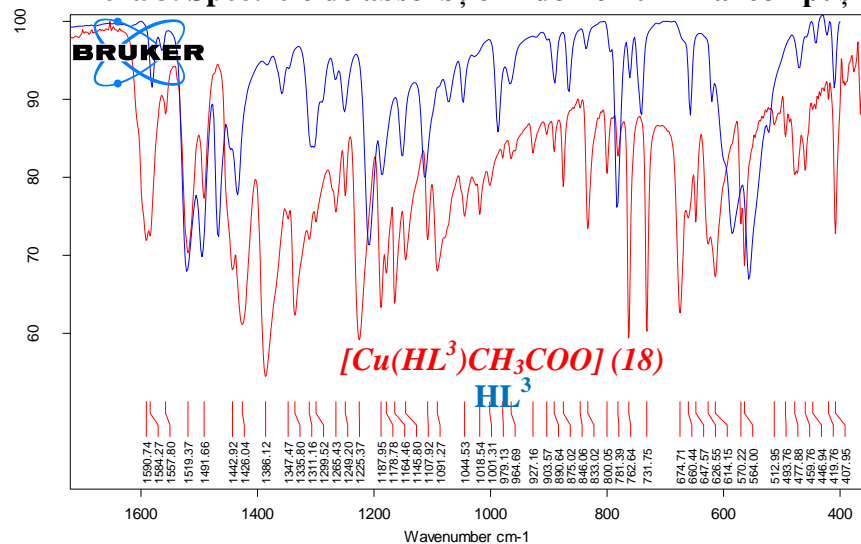


Fig. A.44. Spectrul IR al compusului 18

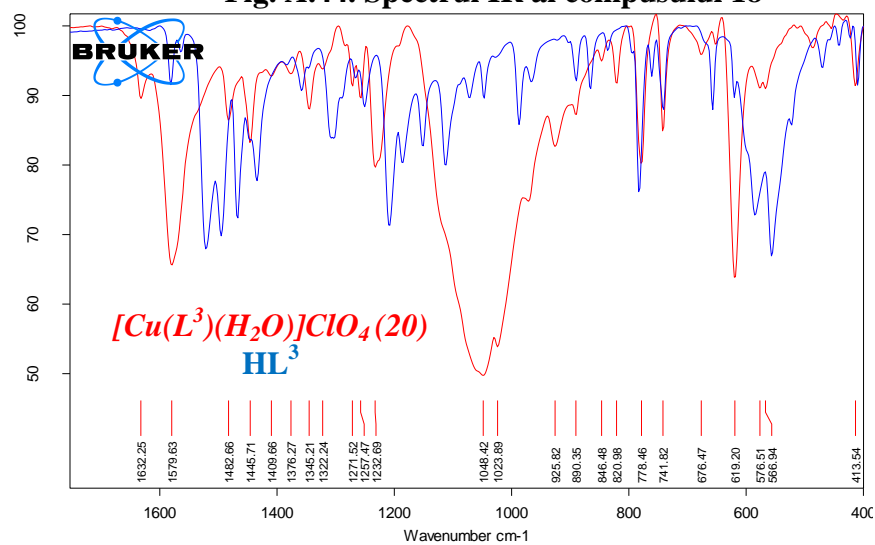


Fig. A.46. Spectrul IR al compusului 20

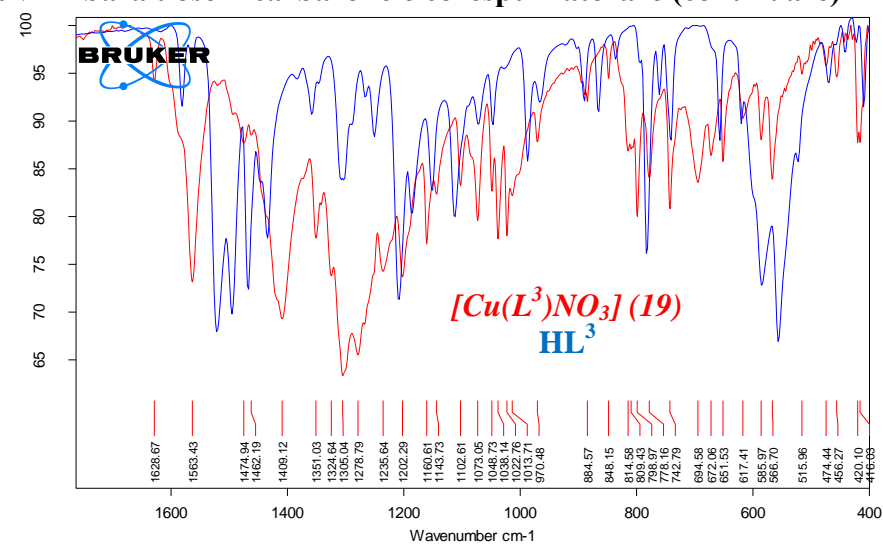


Fig. A.45. Spectrul IR al compusului 19

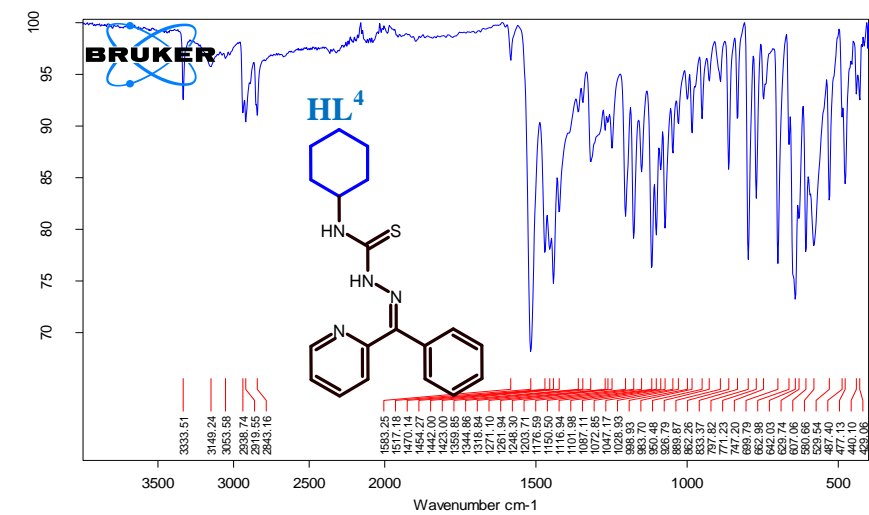


Fig. A.47. Spectrul IR al  $HL^4$

Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

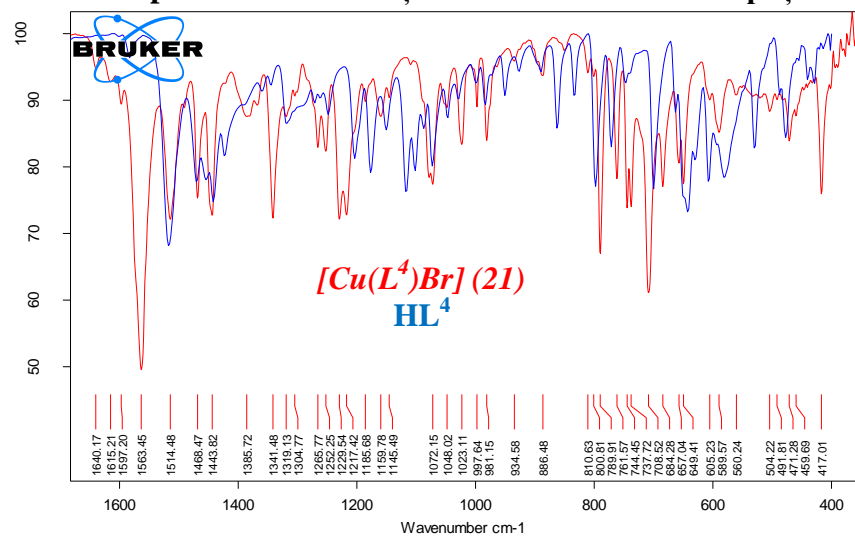


Fig. A.48. Spectrul IR al compusului 21

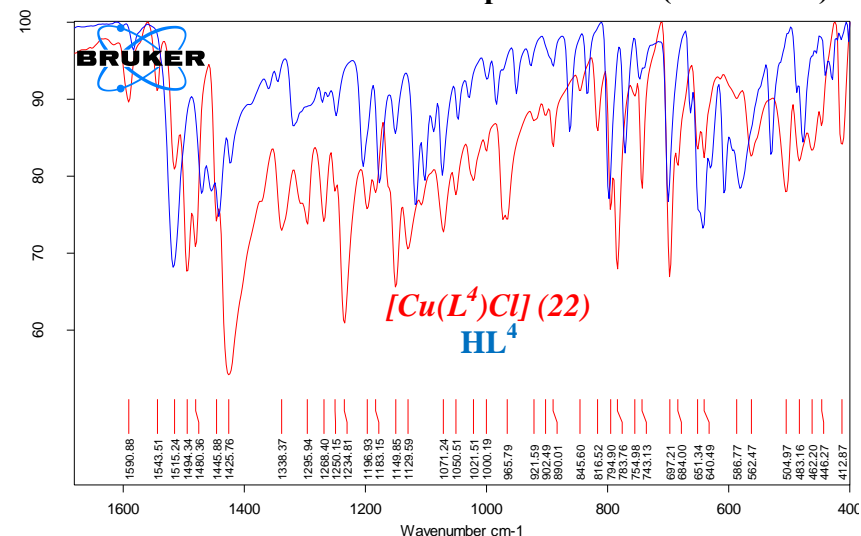


Fig. A.49. Spectrul IR al compusului 22

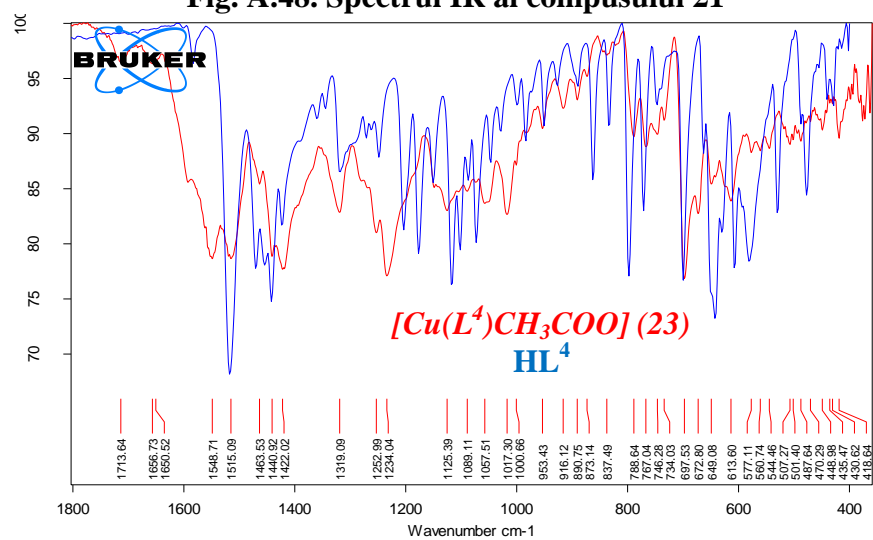


Fig. A.50. Spectrul IR al compusului 23

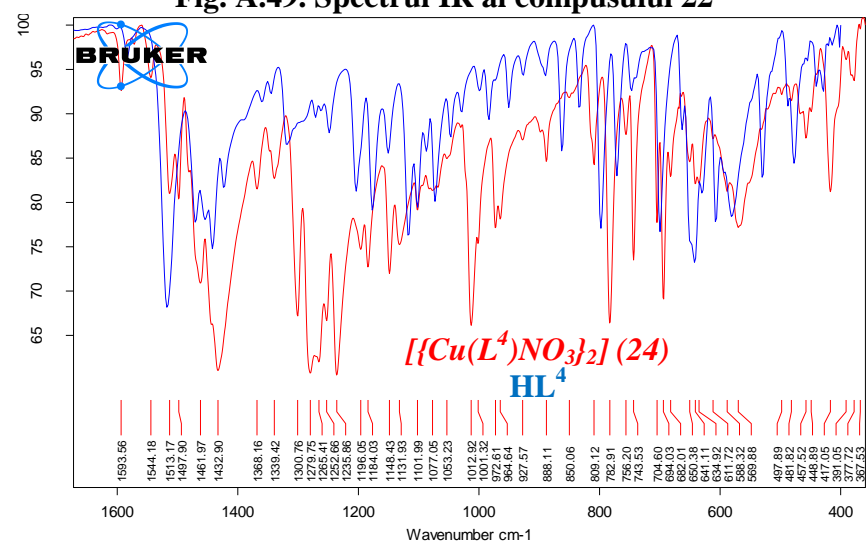


Fig. A.51. Spectrul IR al compusului 24

Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

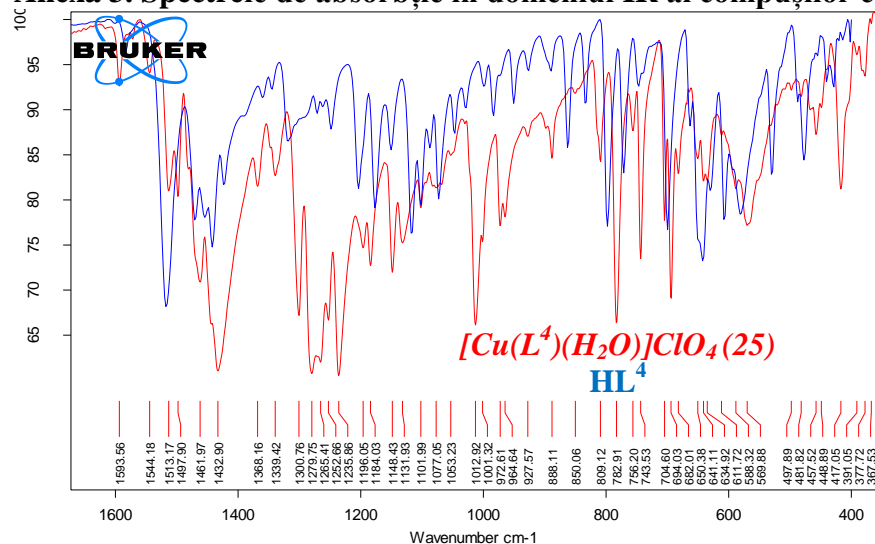


Fig. A.52. Spectrul IR al compusului 25

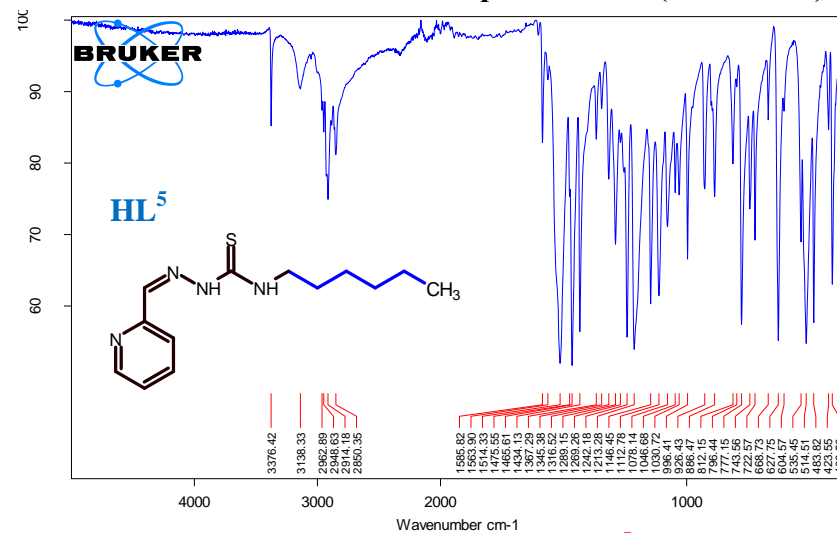


Fig. A.53. Spectrul IR al  $HL^5$

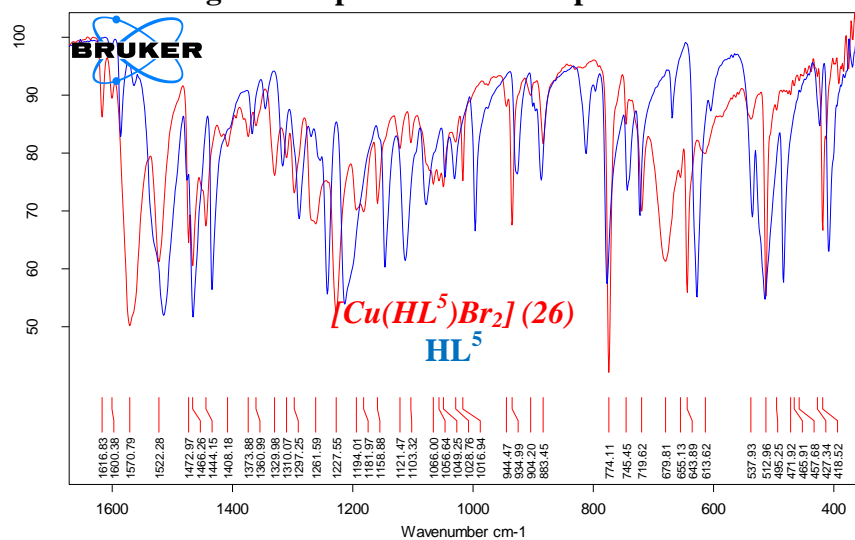


Fig. A.54. Spectrul IR al compusului 26

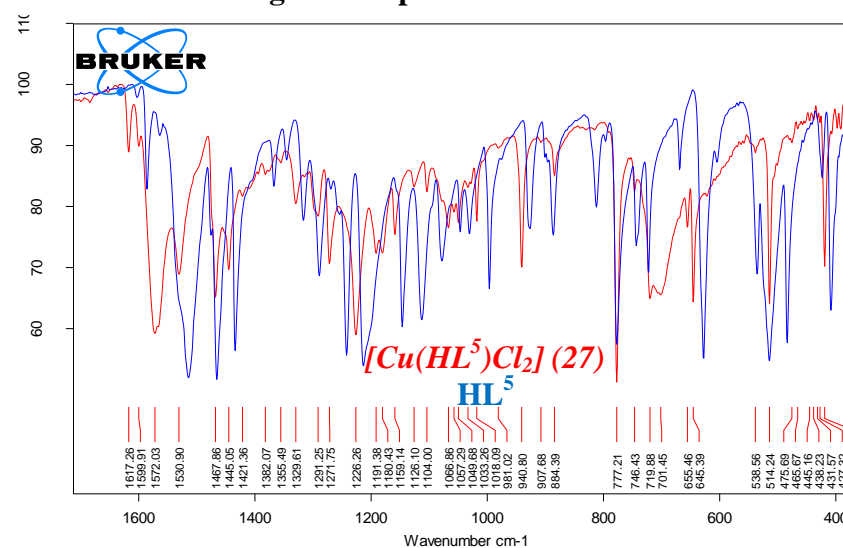


Fig. A.55. Spectrul IR al compusului 27

Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

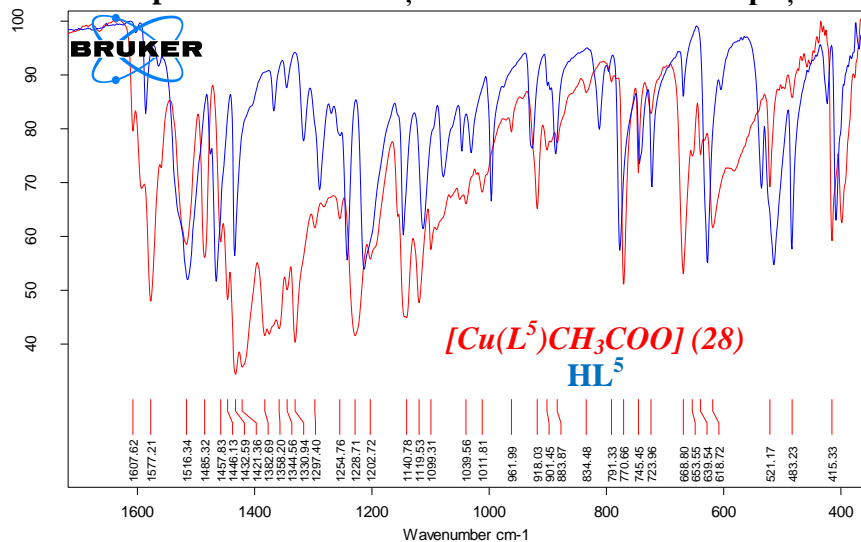


Fig. A.56. Spectrul IR al compusului 28

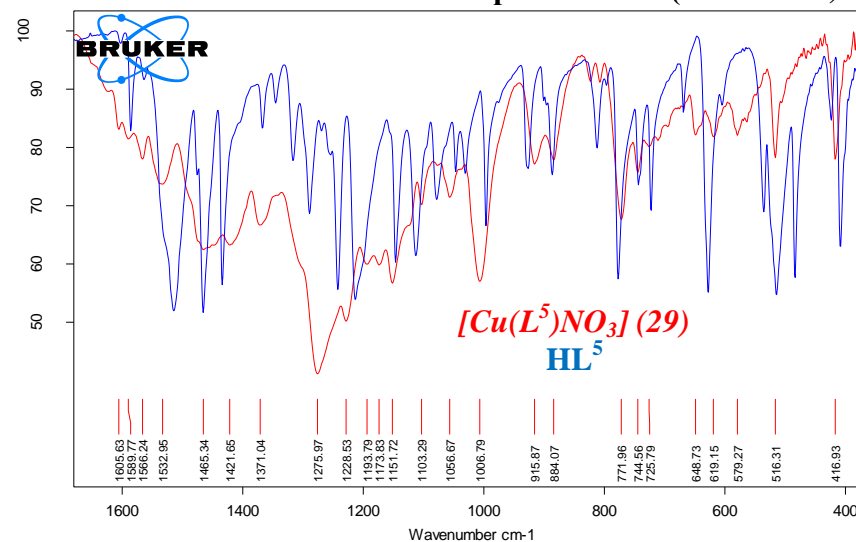


Fig. A.57. Spectrul IR al compusului 29

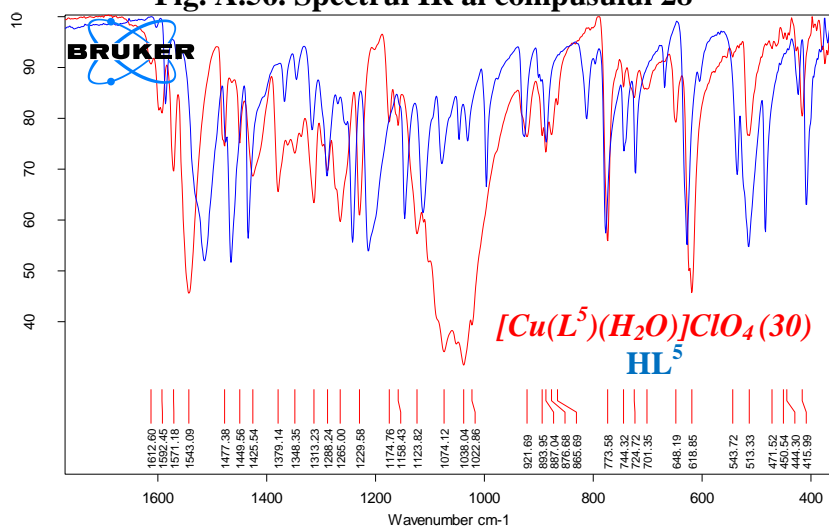


Fig. A.58. Spectrul IR al compusului 30

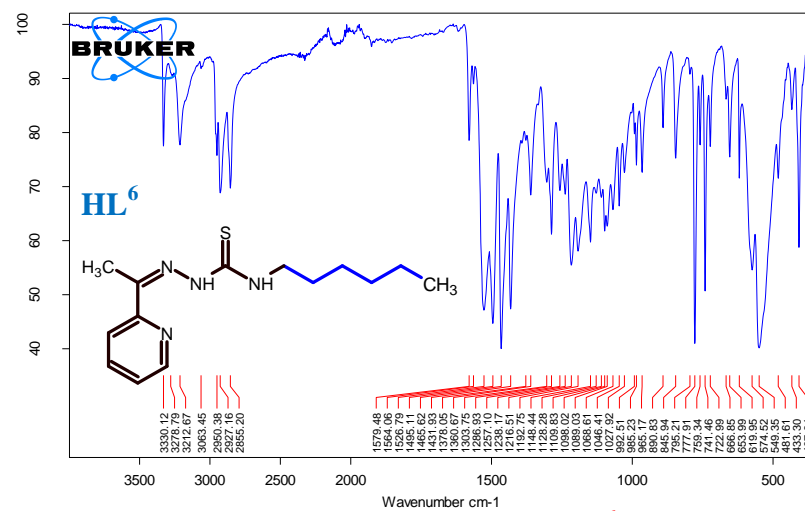


Fig. A.59. Spectrul IR al  $HL^6$

Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

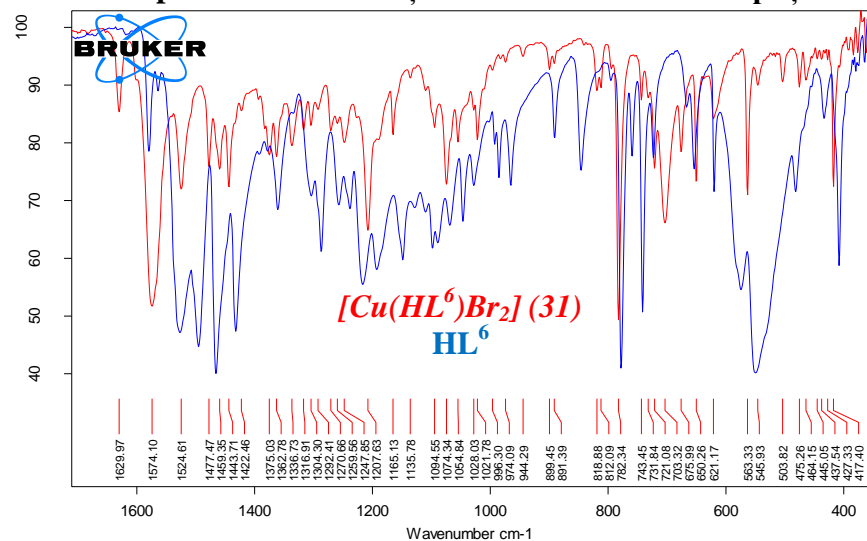


Fig. A.60. Spectrul IR al compusului 31

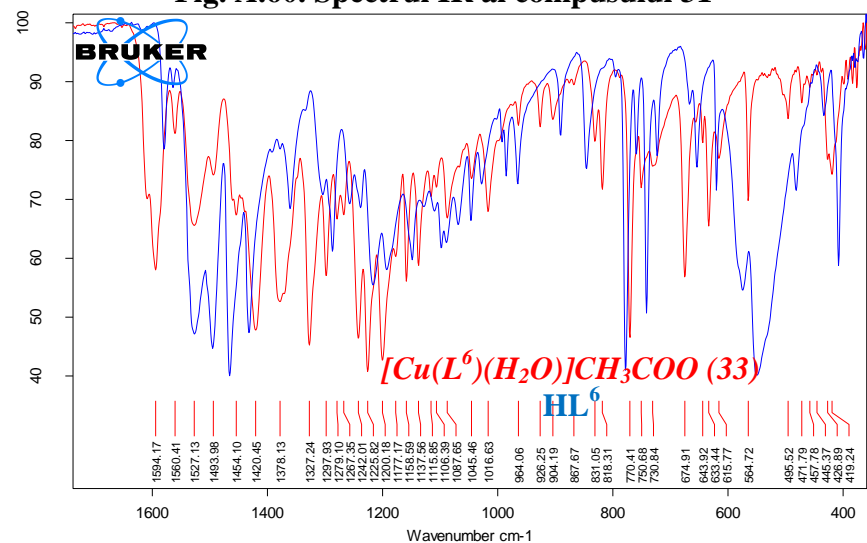


Fig. A.62. Spectrul IR al compusului 33

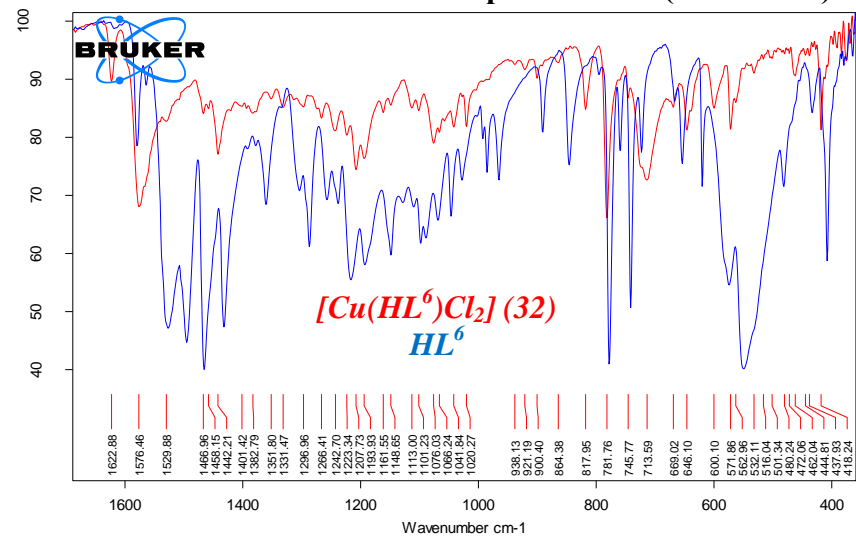


Fig. A.61. Spectrul IR al compusului 32

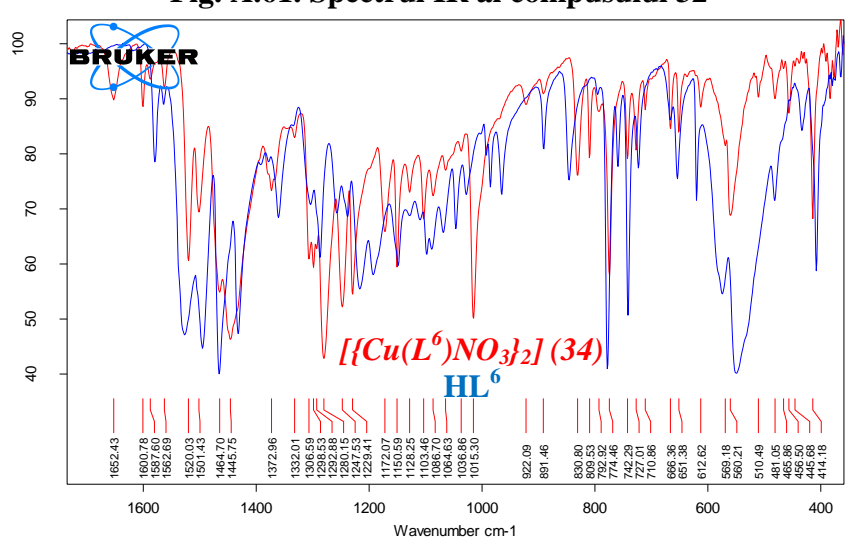


Fig. A.63. Spectrul IR al compusului 34



Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

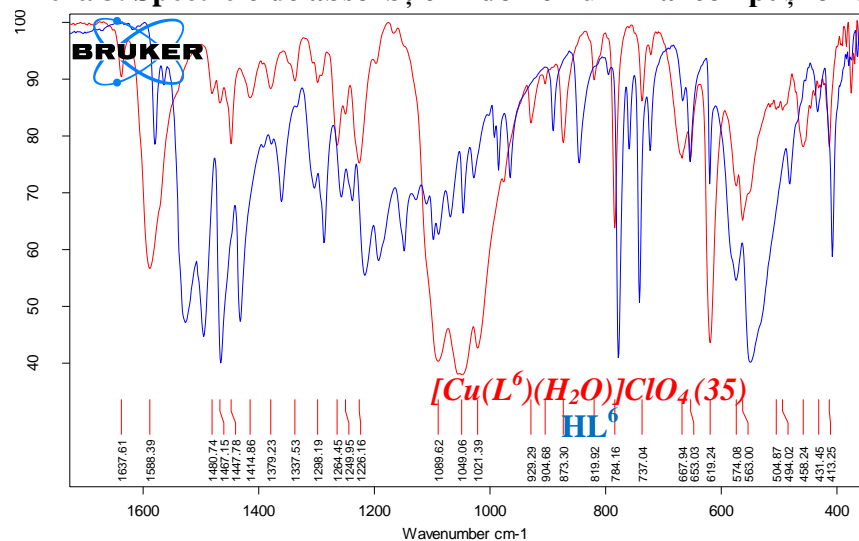


Fig. A.64. Spectrul IR al compusului 35

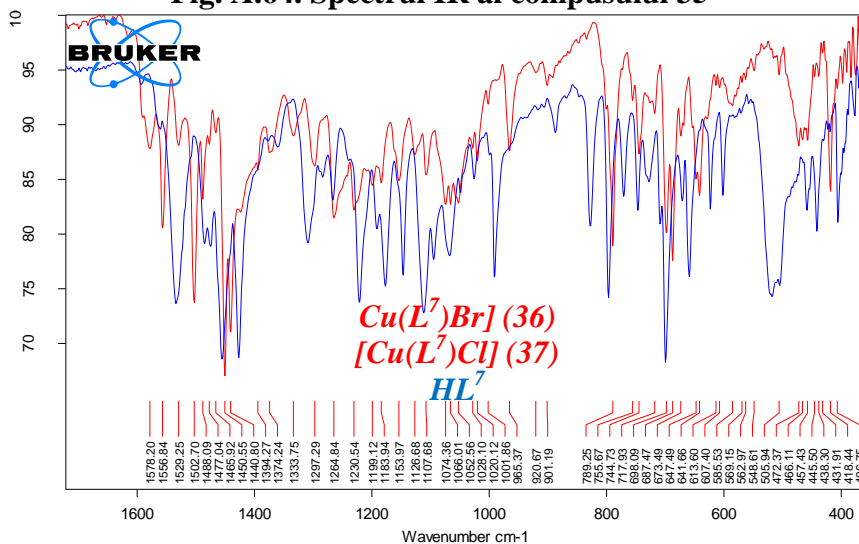


Fig. A.66. Spectrul IR al compusului 36(37)

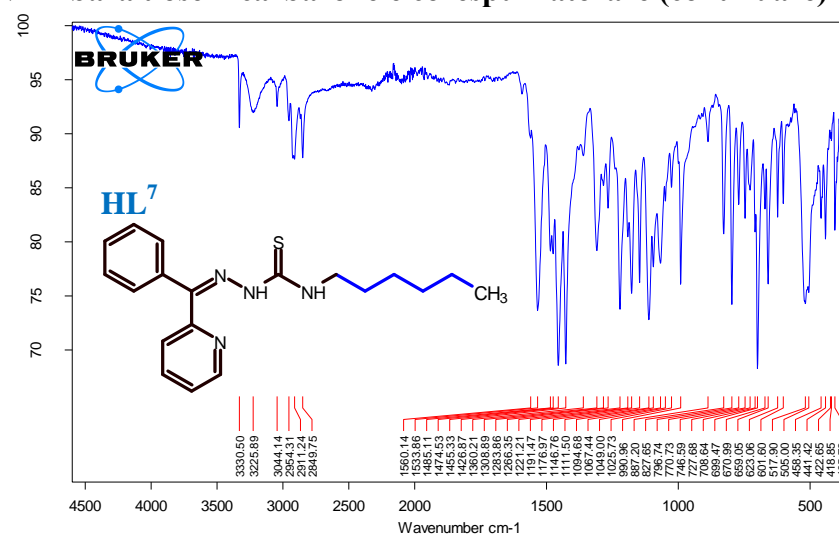


Fig. A.65. Spectrul IR al  $HL^7$

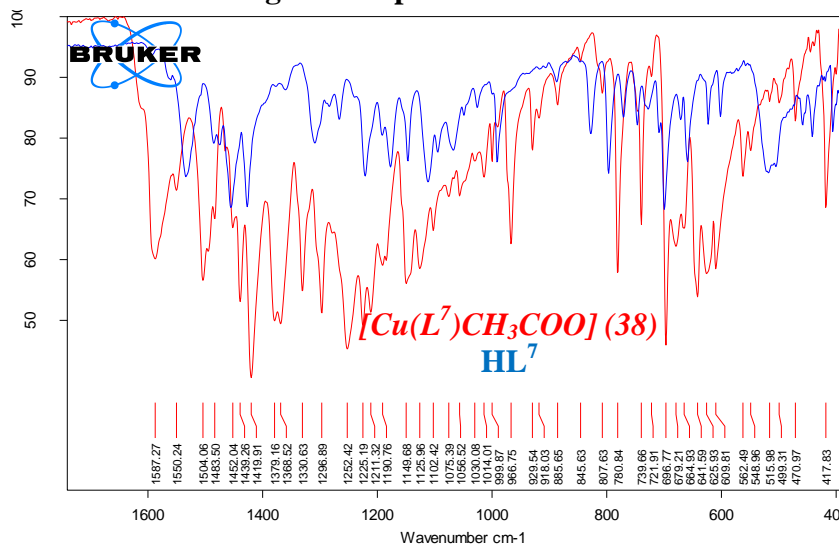


Fig. A.67. Spectrul IR al compusului 38

Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

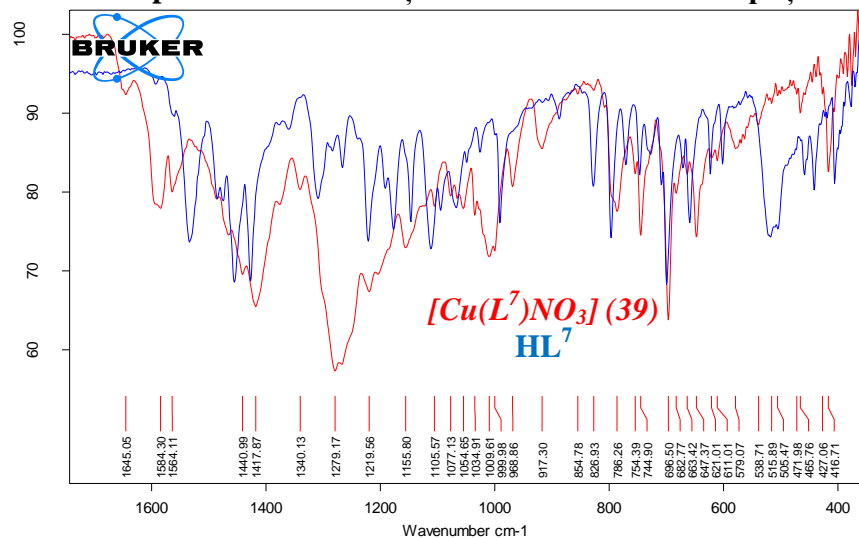


Fig. A.68. Spectrul IR al compusului 39

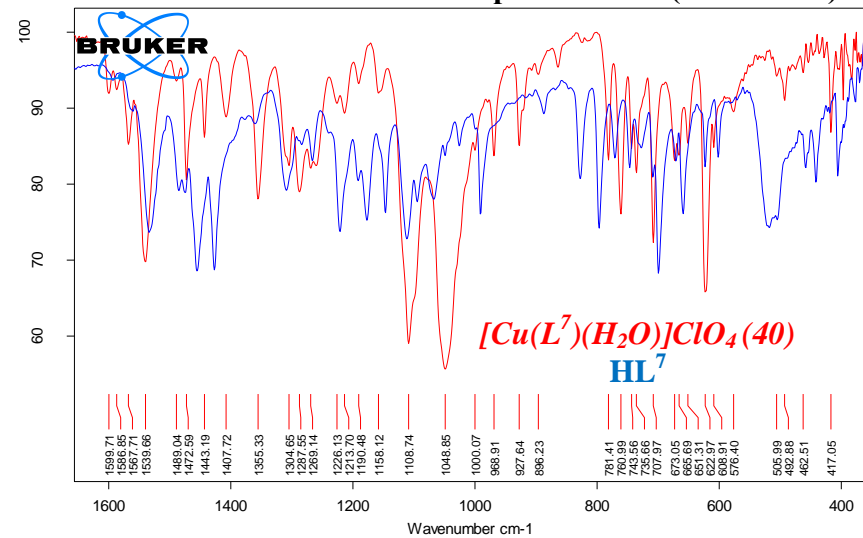


Fig. A.69. Spectrul IR al compusului 40

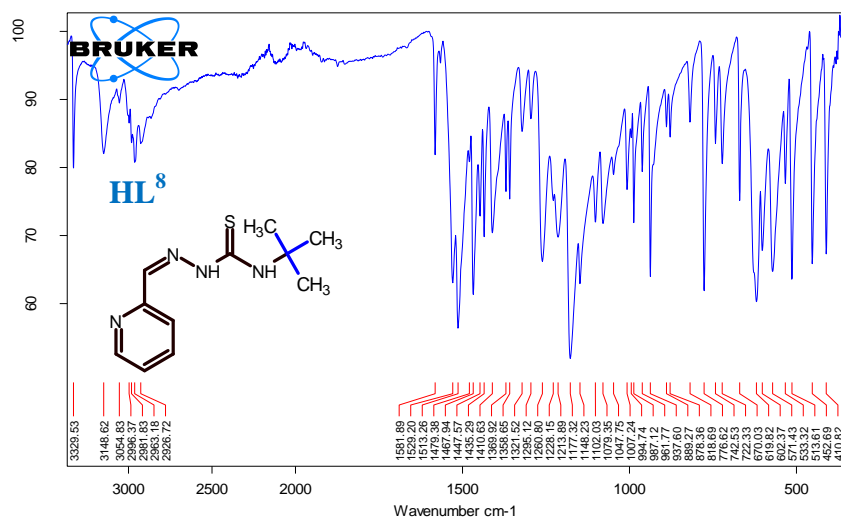


Fig. A.70. Spectrul IR al  $HL^8$

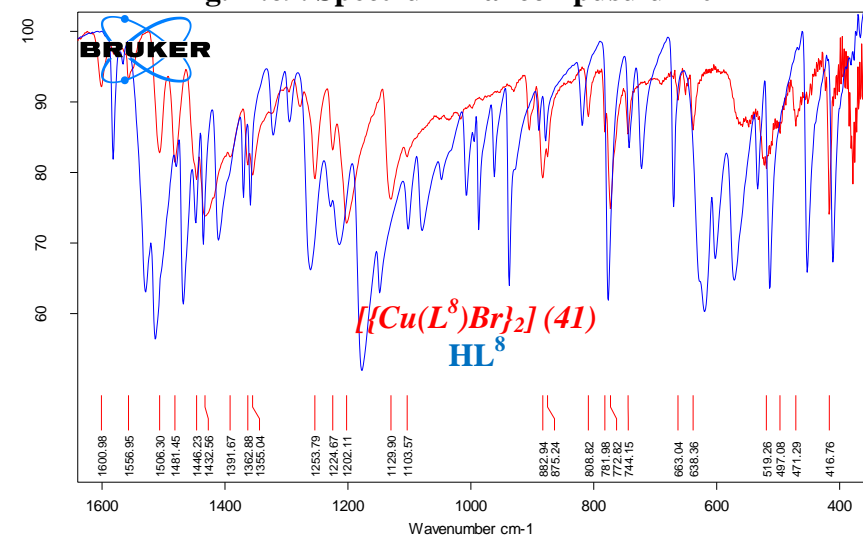


Fig. A.71. Spectrul IR al compusului 41

Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

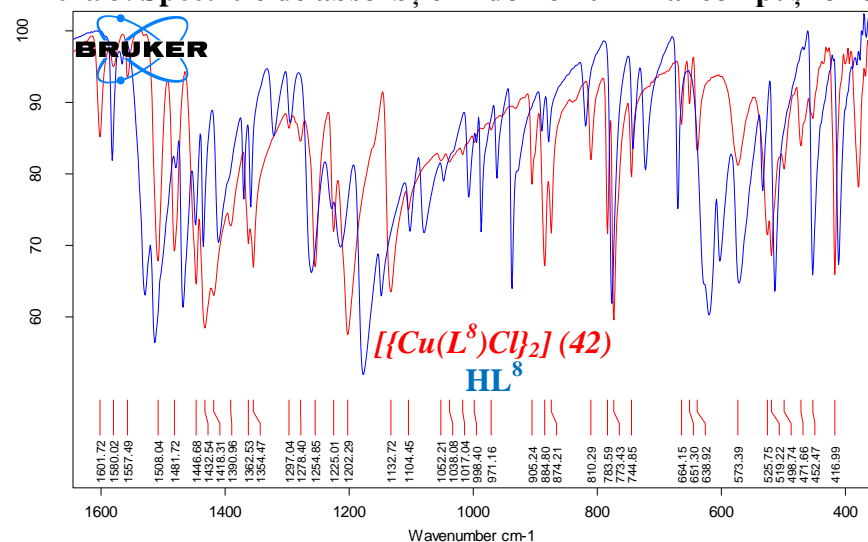


Fig. A.72. Spectrul IR al compusului 42

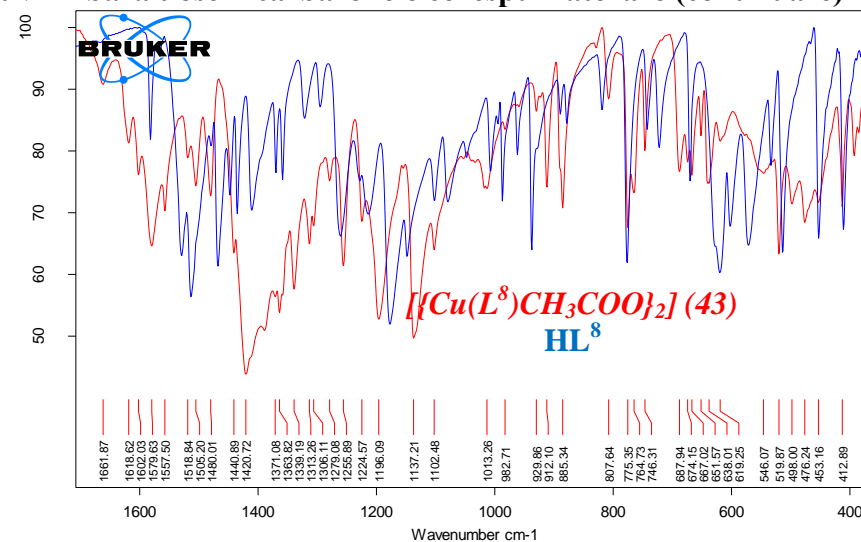


Fig. A.73. Spectrul IR al compusului 43

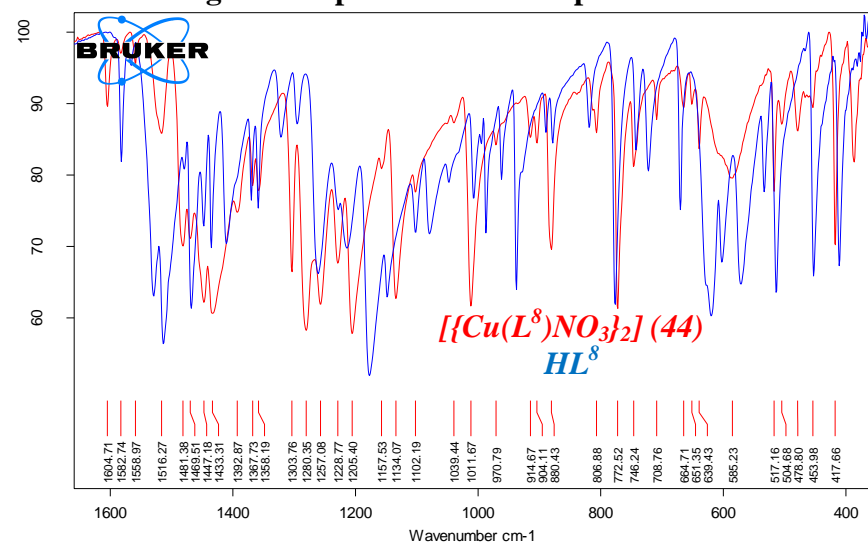


Fig. A.74. Spectrul IR al compusului 44

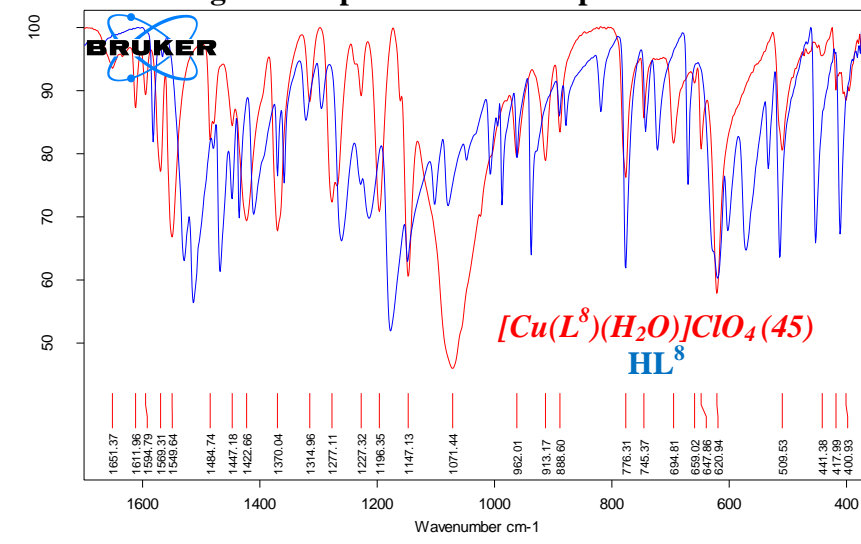


Fig. A.75. Spectrul IR al compusului 45

Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

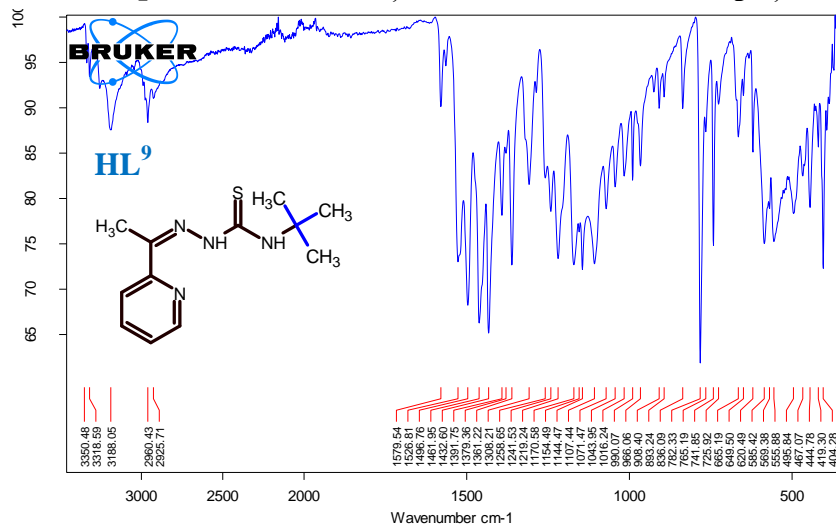


Fig. A.76. Spectrul IR al HL<sup>9</sup>

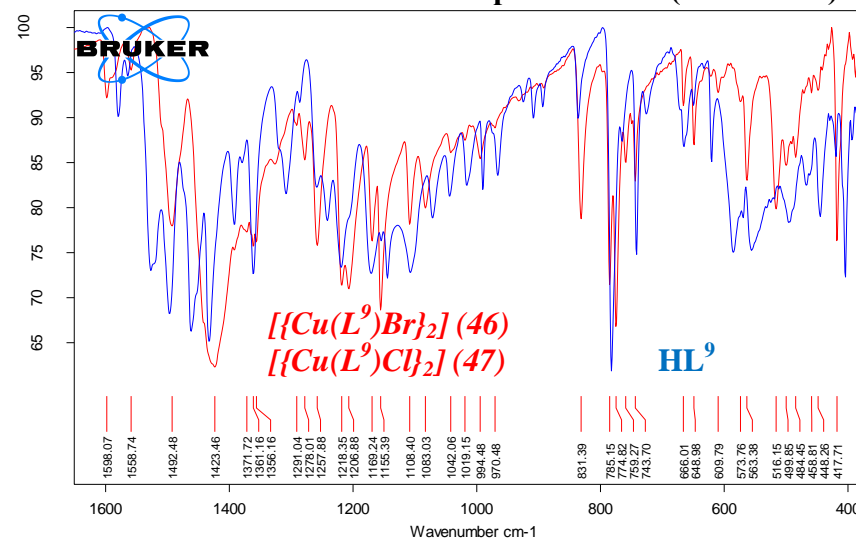


Fig. A.77. Spectrul IR al compusului 46(47)

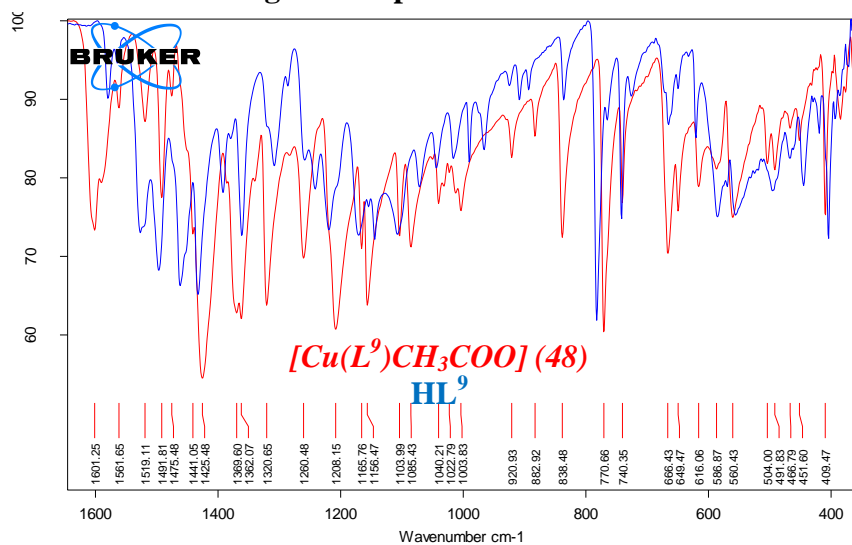


Fig. A.78. Spectrul IR al compusului 48

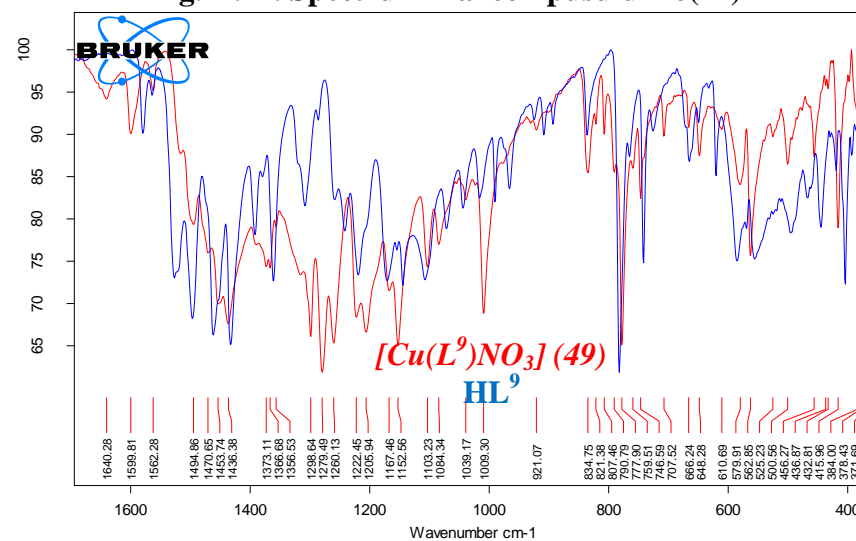


Fig. A.79. Spectrul IR al compusului 49

Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

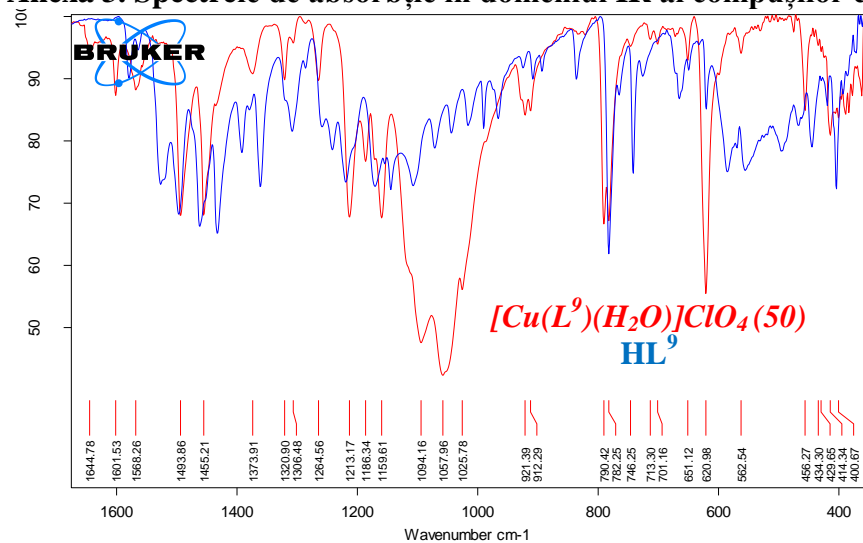


Fig. A.80. Spectrul IR al compusului 50

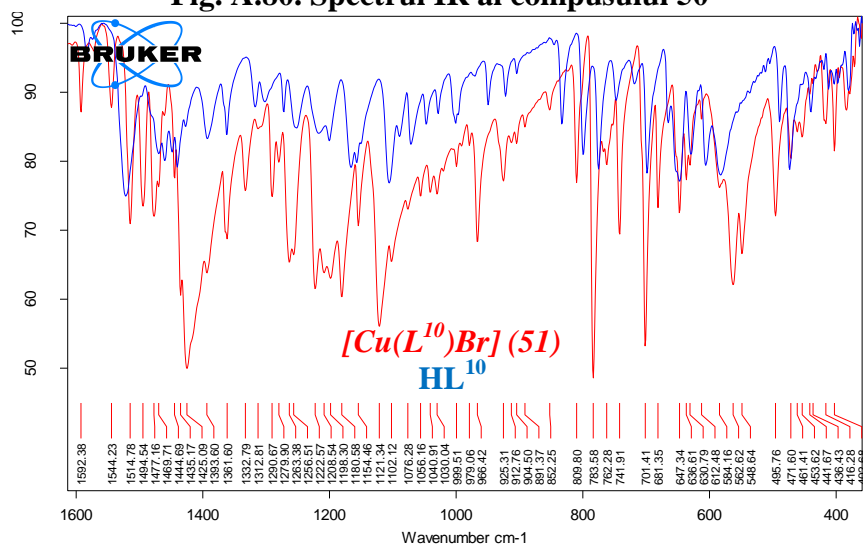


Fig. A.82. Spectrul IR al compusului 51

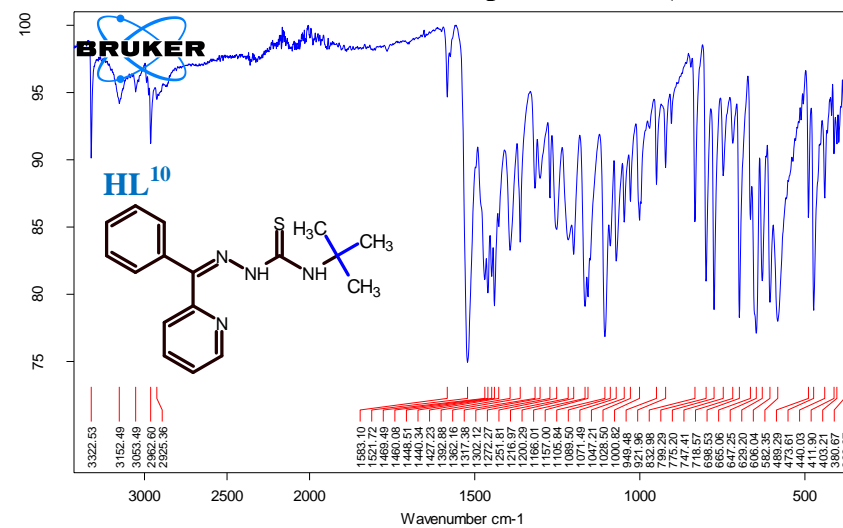


Fig. A.81. Spectrul IR al  $HL^{10}$

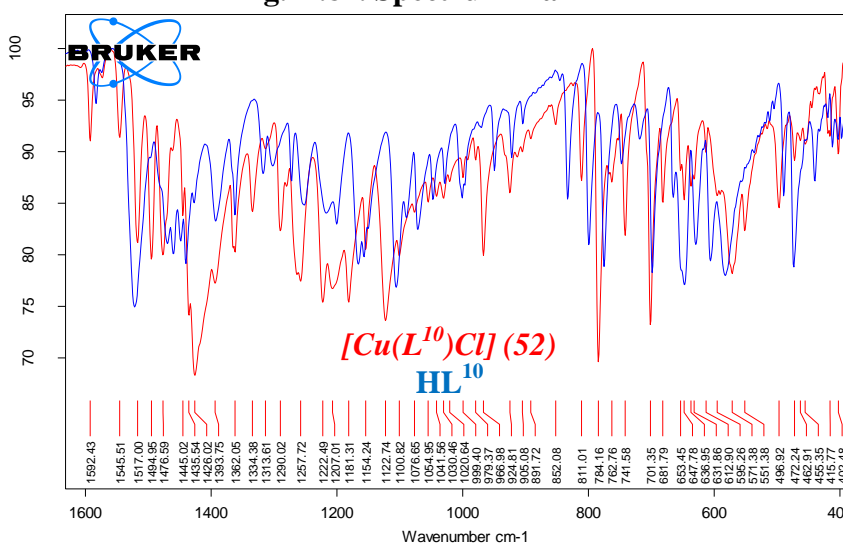


Fig. A.83. Spectrul IR al compusului 52

Anexa 3. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor coordinativi în baza tiosemicarbazonele corespunzătoare (continuare)

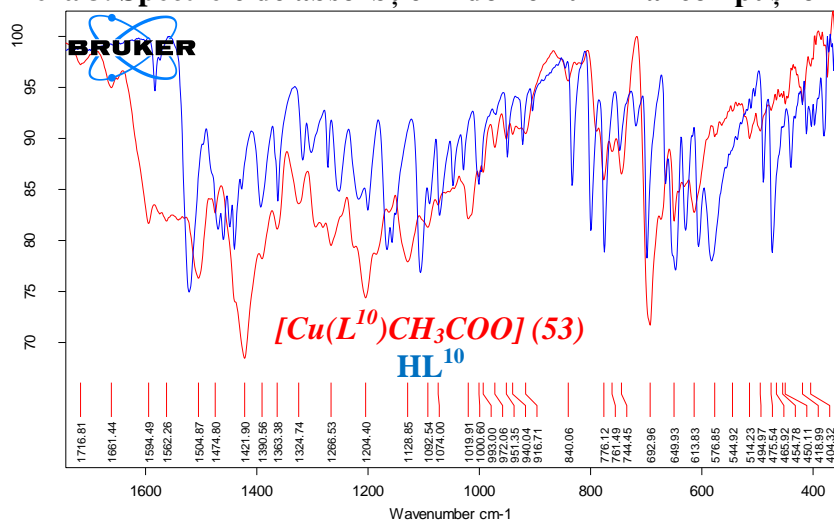


Fig. A.84. Spectrul IR al compusului 53

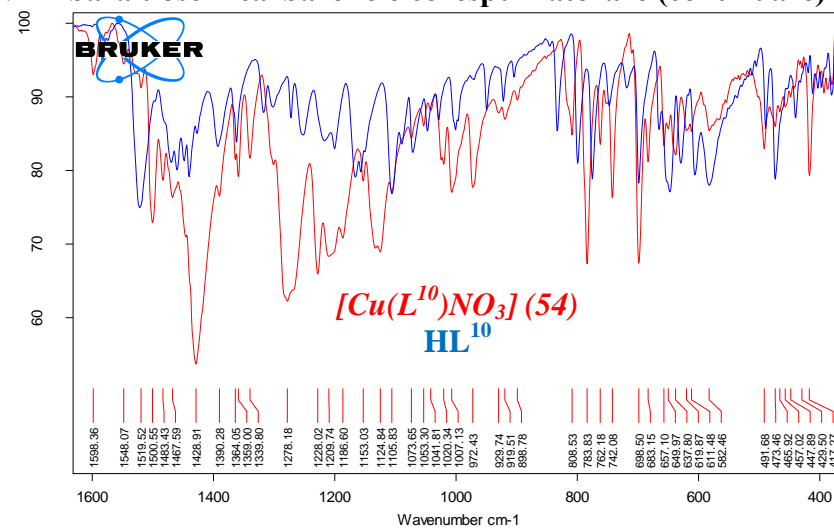


Fig. A.85. Spectrul IR al compusului 54

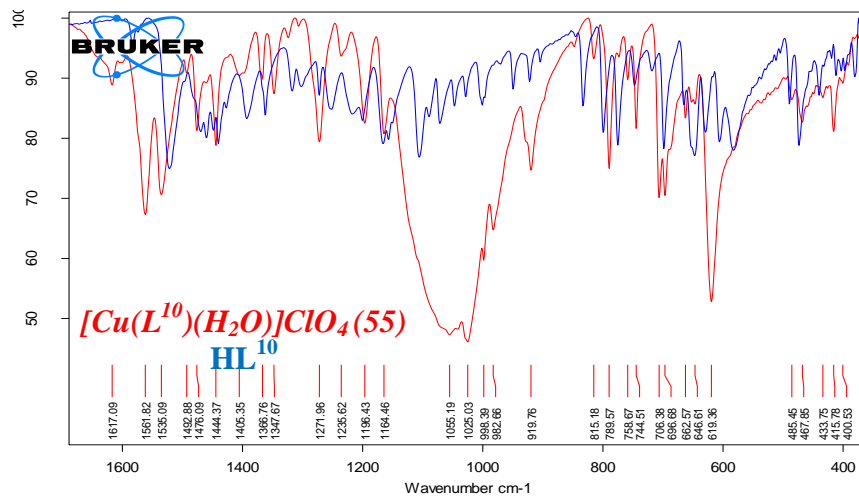
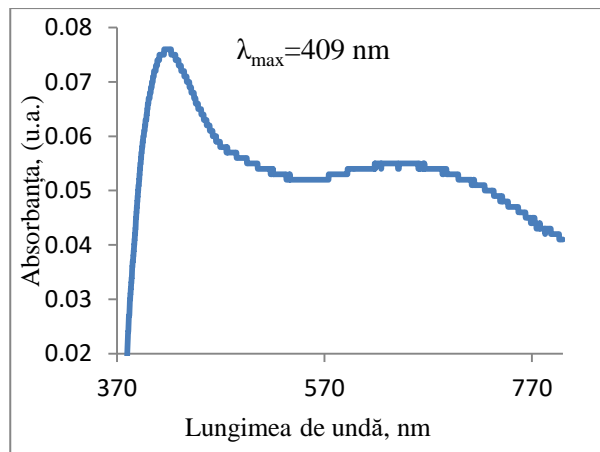
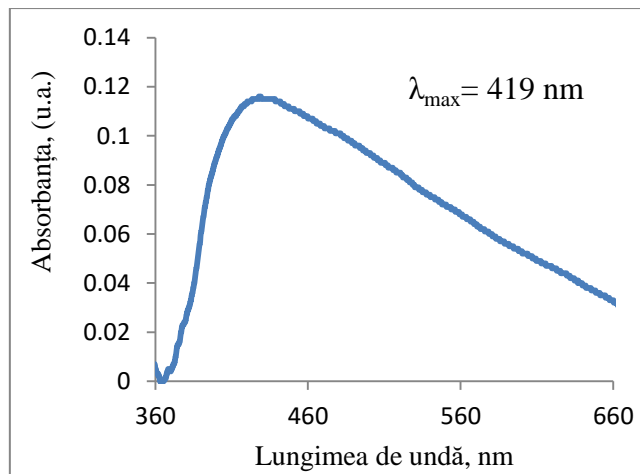


Fig. A.86. Spectrul IR al compusului 55

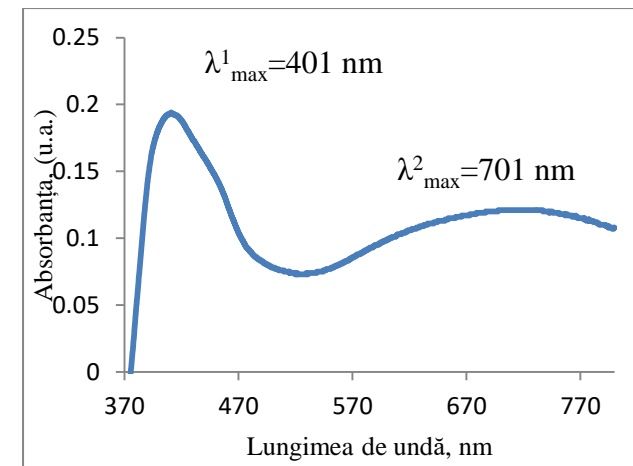
**Anexa 4. Spectrele de absorbție în domeniul UV-VIS a unor compuși coordinativi (solid în MgO)**



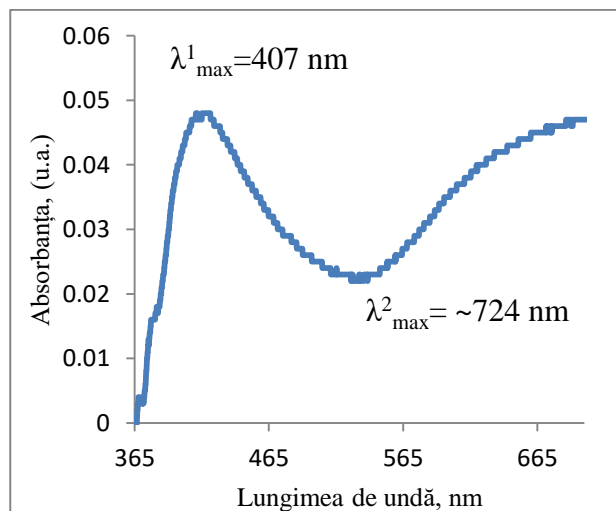
**Fig. A.87. Spectrul UV-DR al [Cu(L<sup>1</sup>)Br(H<sub>2</sub>O)] (1)**



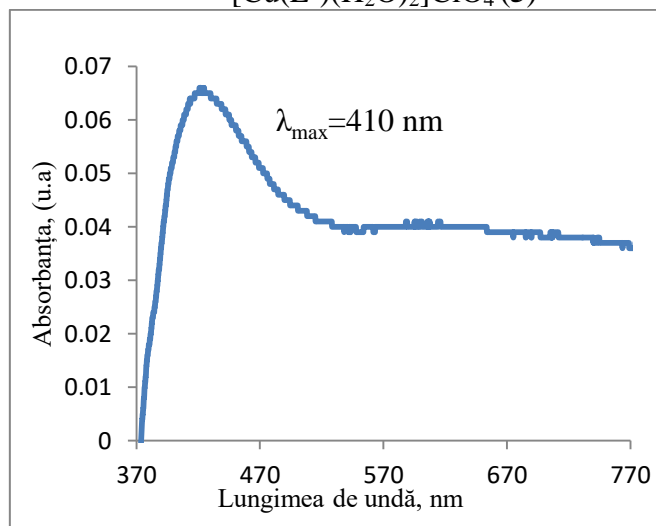
**Fig. A.88. Spectrul UV-DR al [Cu(L<sup>1</sup>)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]ClO<sub>4</sub> (5)**



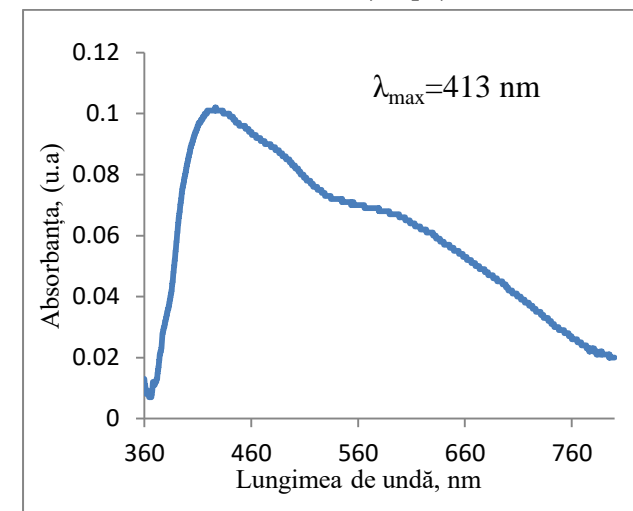
**Fig. A.89. Spectrul UV-DR al [Cu(L<sup>3</sup>)Cl]·(17)**



**Fig. A.90. Spectrul UV-DR al [Cu(L<sup>2</sup>)CH<sub>3</sub>COO] (8)**

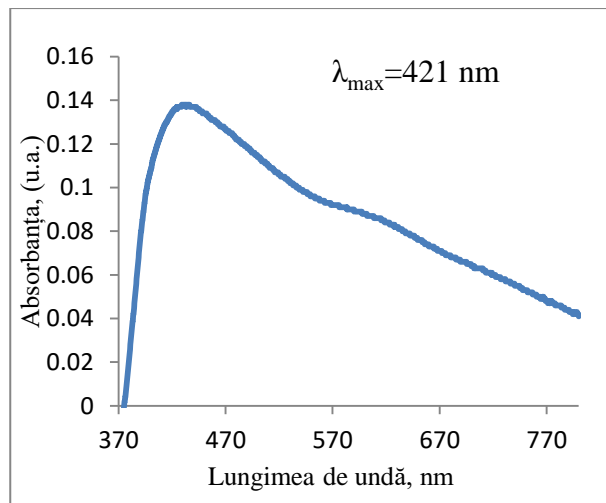


**Fig. A.91. Spectrul UV-DR al [Ni(L<sup>2</sup>)Cl] (11)**

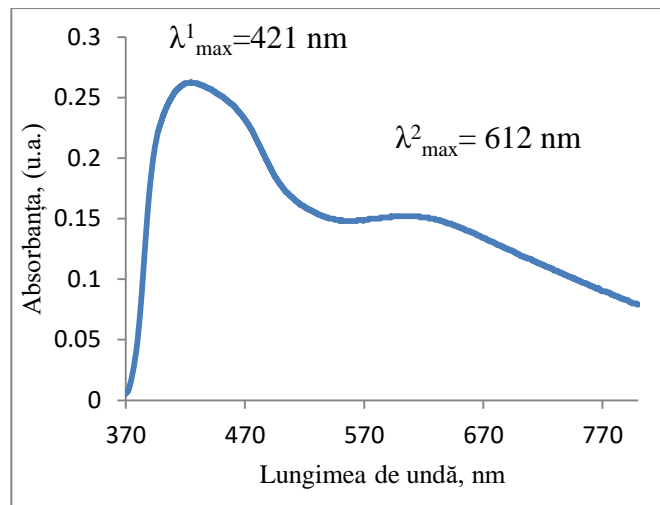


**Fig. A.92. Spectrul UV-DR al [Co(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]Cl (12)**

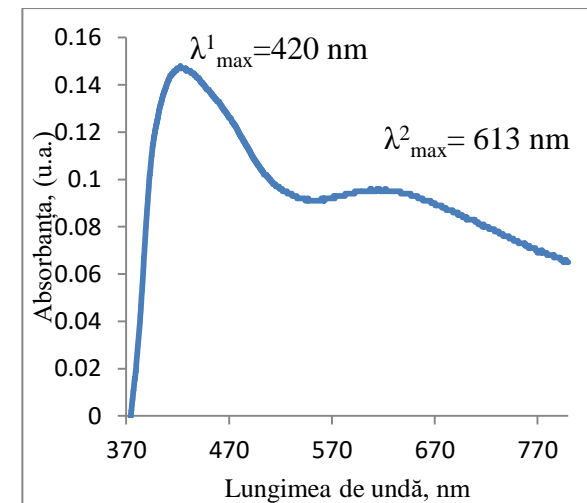
**Anexa 4. Spectrele de absorbție în domeniul UV-VIS a unor compuși coordinați (solid cu MgO) (Continuare)**



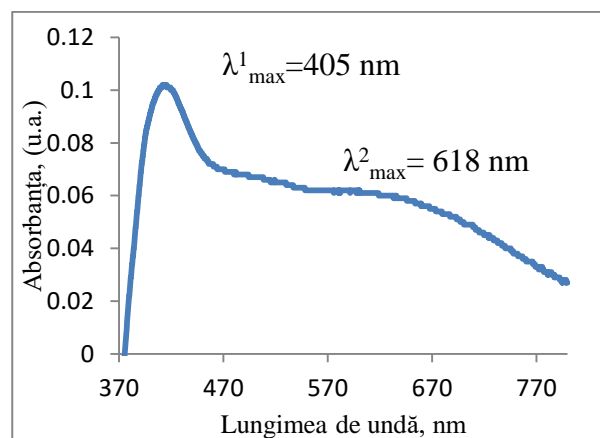
**Fig. A.93. Spectrul UV-DR al  $[\text{Fe}(\text{L}^2)_2]\text{Cl}$  (13)**



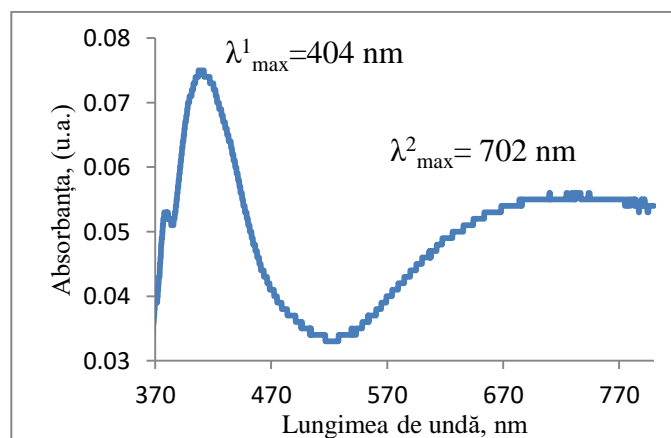
**Fig. A.94. Spectrul UV-DR al  $[\text{Mn}(\text{L}^2)_2]$  (14)**



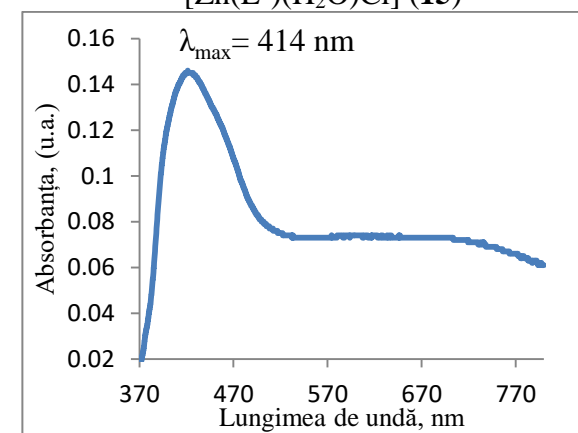
**Fig. A.95. Spectrul UV-DR al  $[\text{Zn}(\text{L}^2)(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]$  (15)**



**Fig. A.96. Spectrul UV-DR al  $[\text{Cu}(\text{L}^3)\text{CH}_3\text{COO}]$  (18)**



**Fig. A.97. Spectrul UV-DR al  $[\text{Cu}(\text{L}^4)\text{CH}_3\text{COO}]$  (23)**



**Fig. A.98. Spectrul UV-DR al  $[\text{Cu}(\text{L}^4)(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$  (25)**



## Anexa 5. Difractograme (XRD)

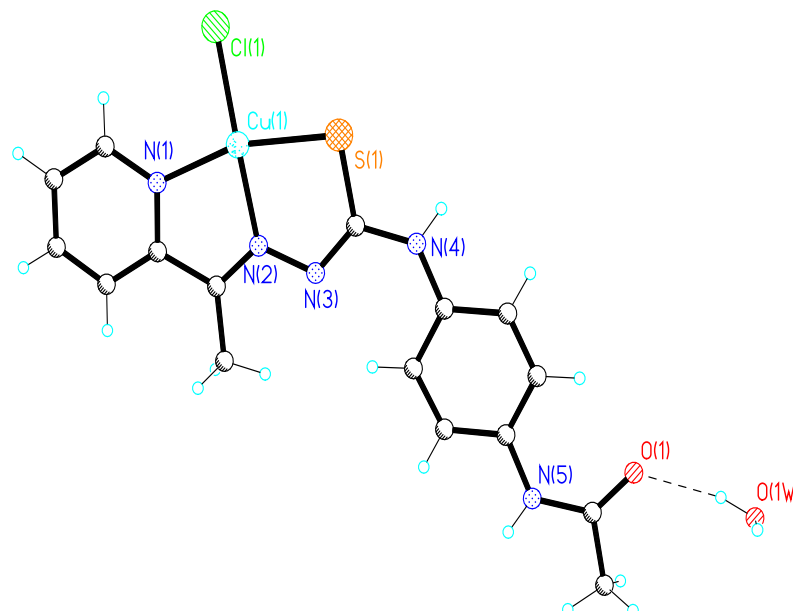
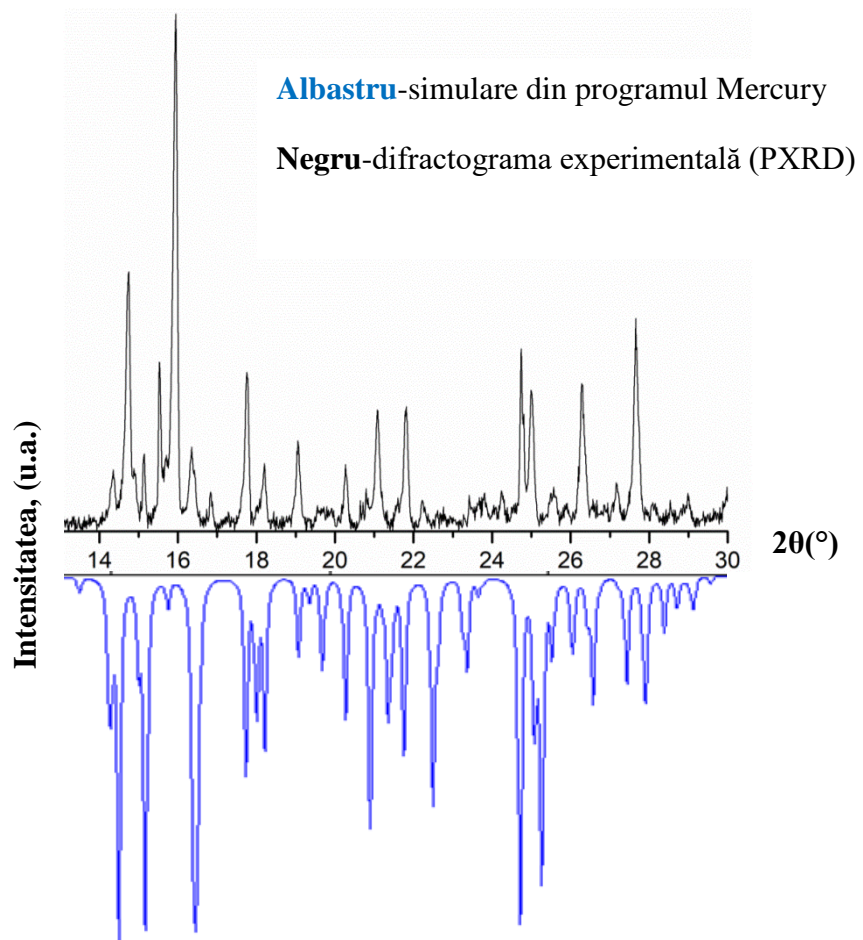


Fig. A.99. Difractograma PXRD al compusului coordinativ  $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2)

Anexa 5. Difractogramele(XRD) (Continuare)

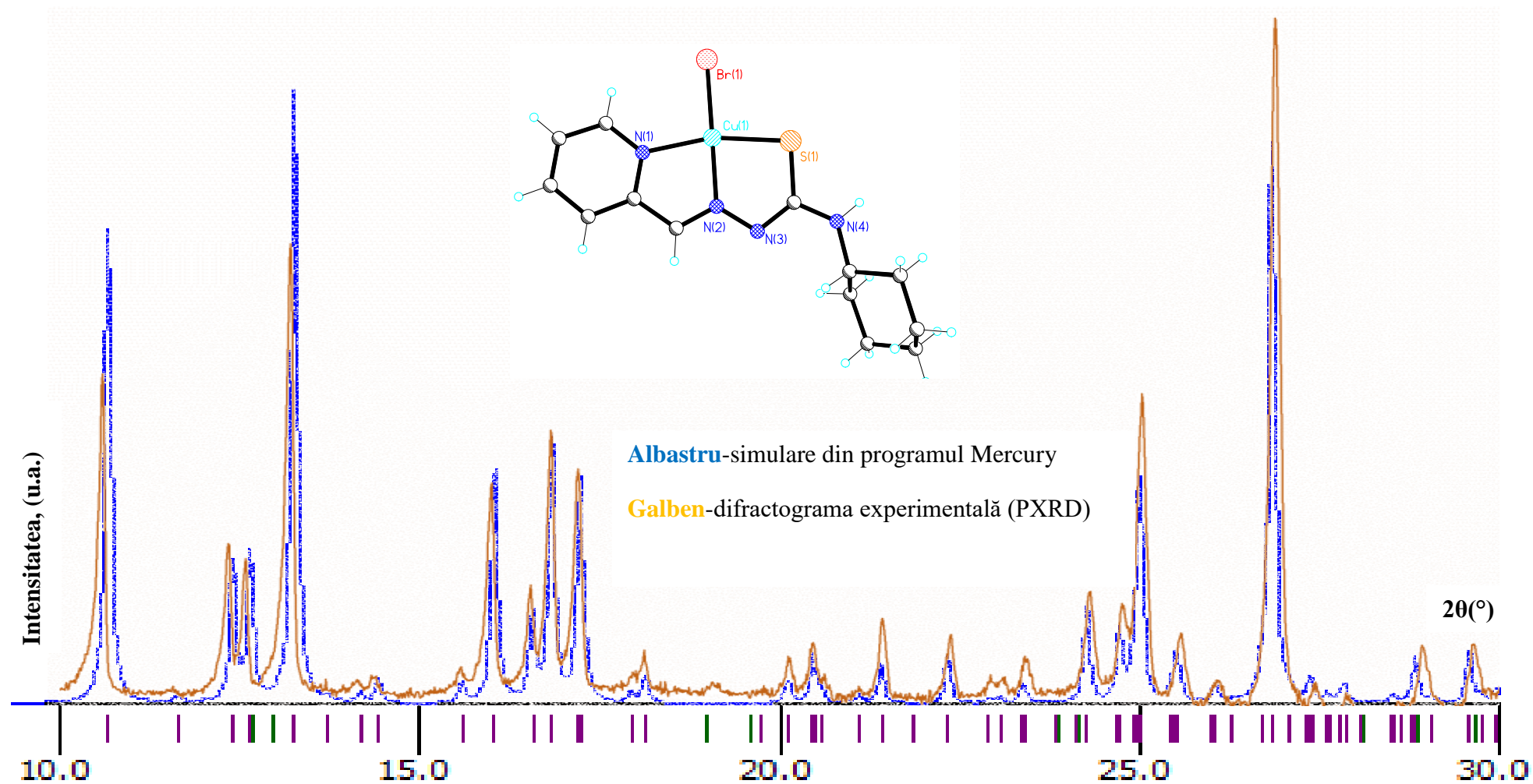


Fig. A.100. Difractograma PXR al compusului coordinativ [Cu(L<sup>2</sup>)]Br (6)

## Anexa 6. Unele spectre de masă a unor compuși coordinativi

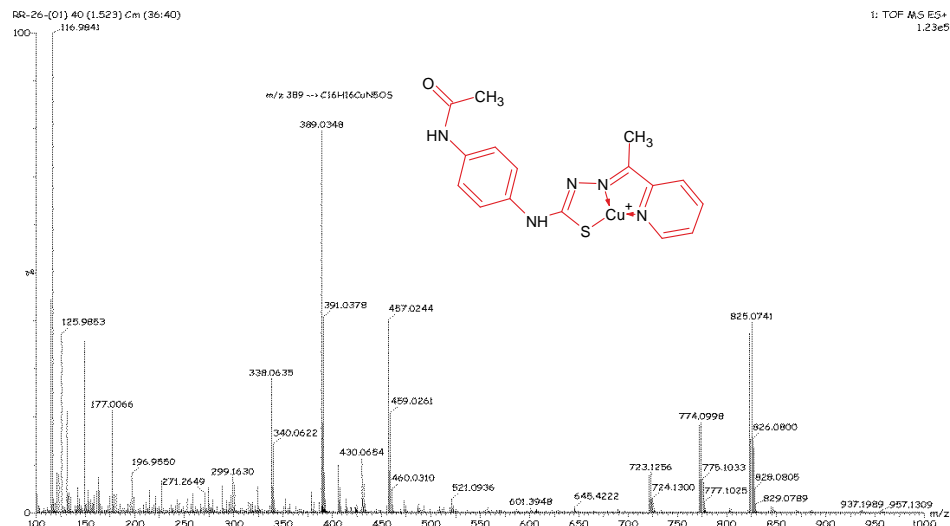


Fig.A.101. Spectrul de masă a compusului coordinativ [Cu(L<sup>1</sup>)H<sub>2</sub>O]NO<sub>3</sub> (4)

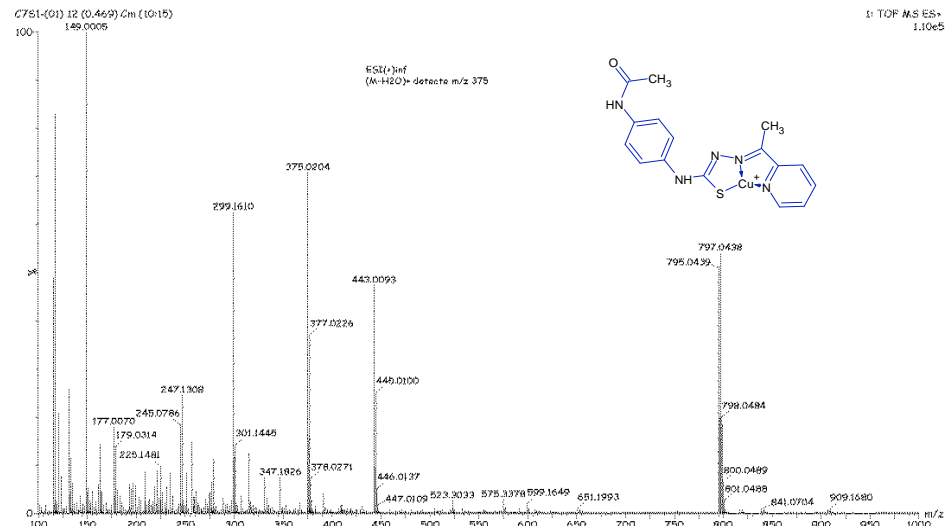


Fig.A.102. Spectrul de masă a compusului coordinativ [Cu(L<sup>1</sup>)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]ClO<sub>4</sub> (5)

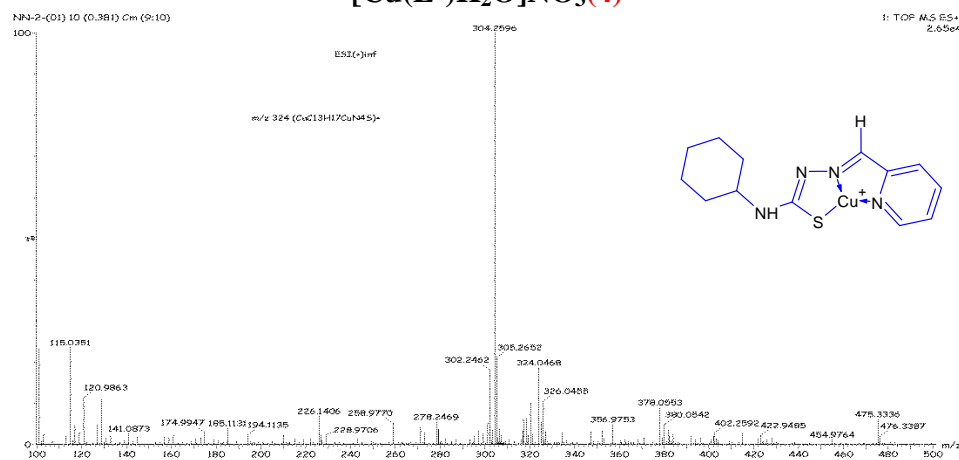


Fig.A.103. Spectrul de masă a compusului coordinativ [Cu(L<sup>2</sup>)Br] (6)

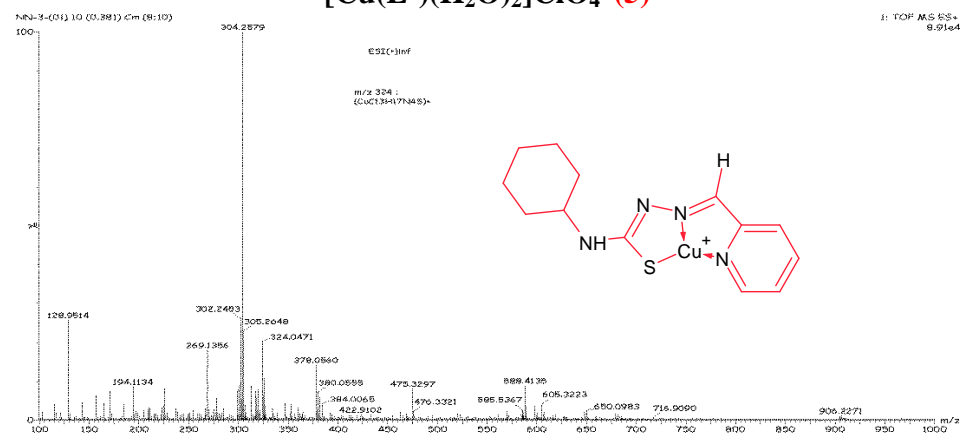


Fig.A.104. Spectrul de masă a compusului coordinativ [Cu(L<sup>2</sup>)CH<sub>3</sub>COO] (8)

## Anexa 6. Spectre de masă a unor compuși coordinați (continuare)

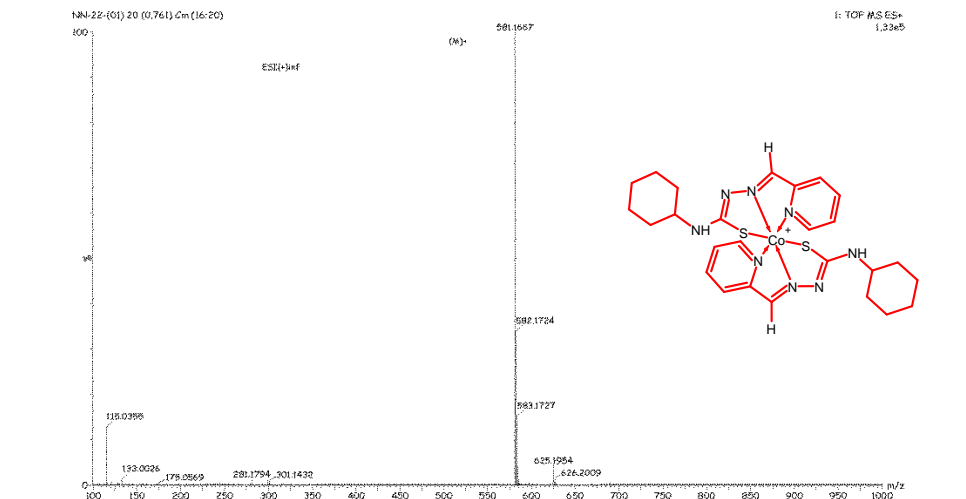
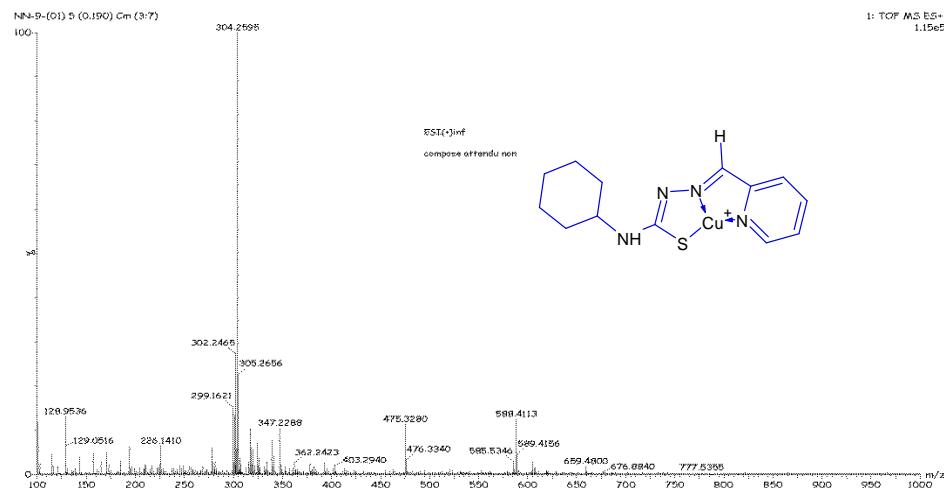


Fig. A.105. Spectrul de masă a compusului coordinați  $\{Cu(L^2)(H_2O)ClO_4\}$  (10)

Fig. A.106. Spectrul de masă a compusului coordinați  $[Co(L^2)_2]Cl$  (12)

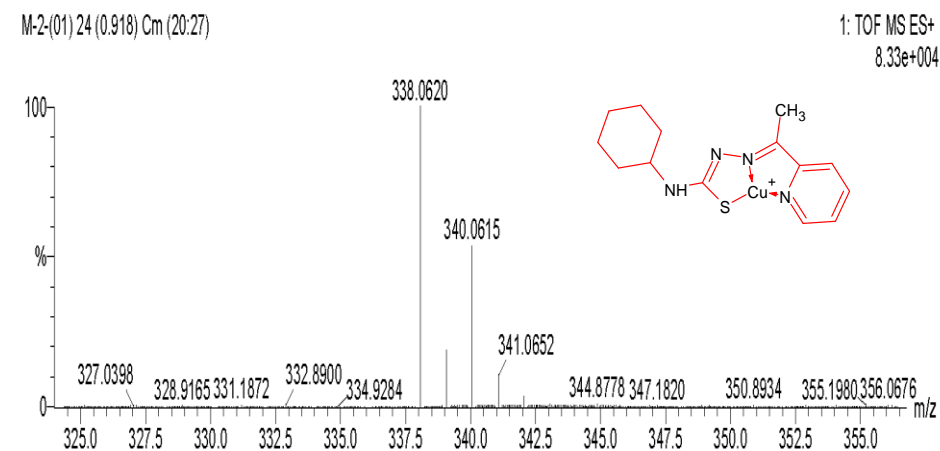
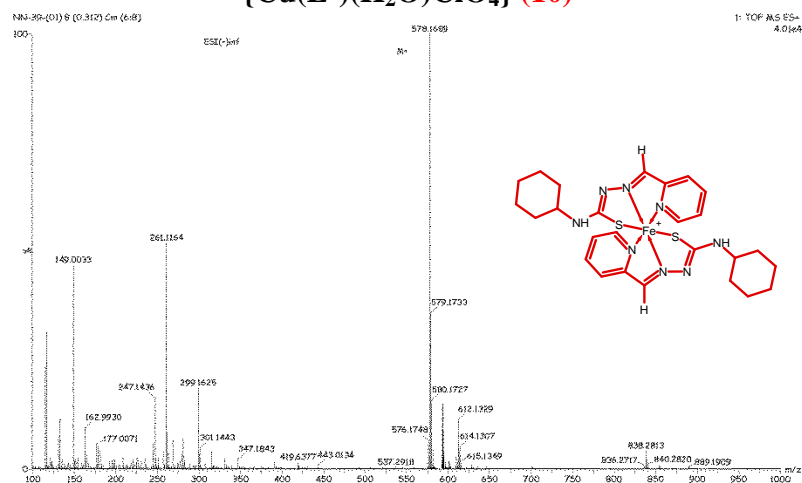
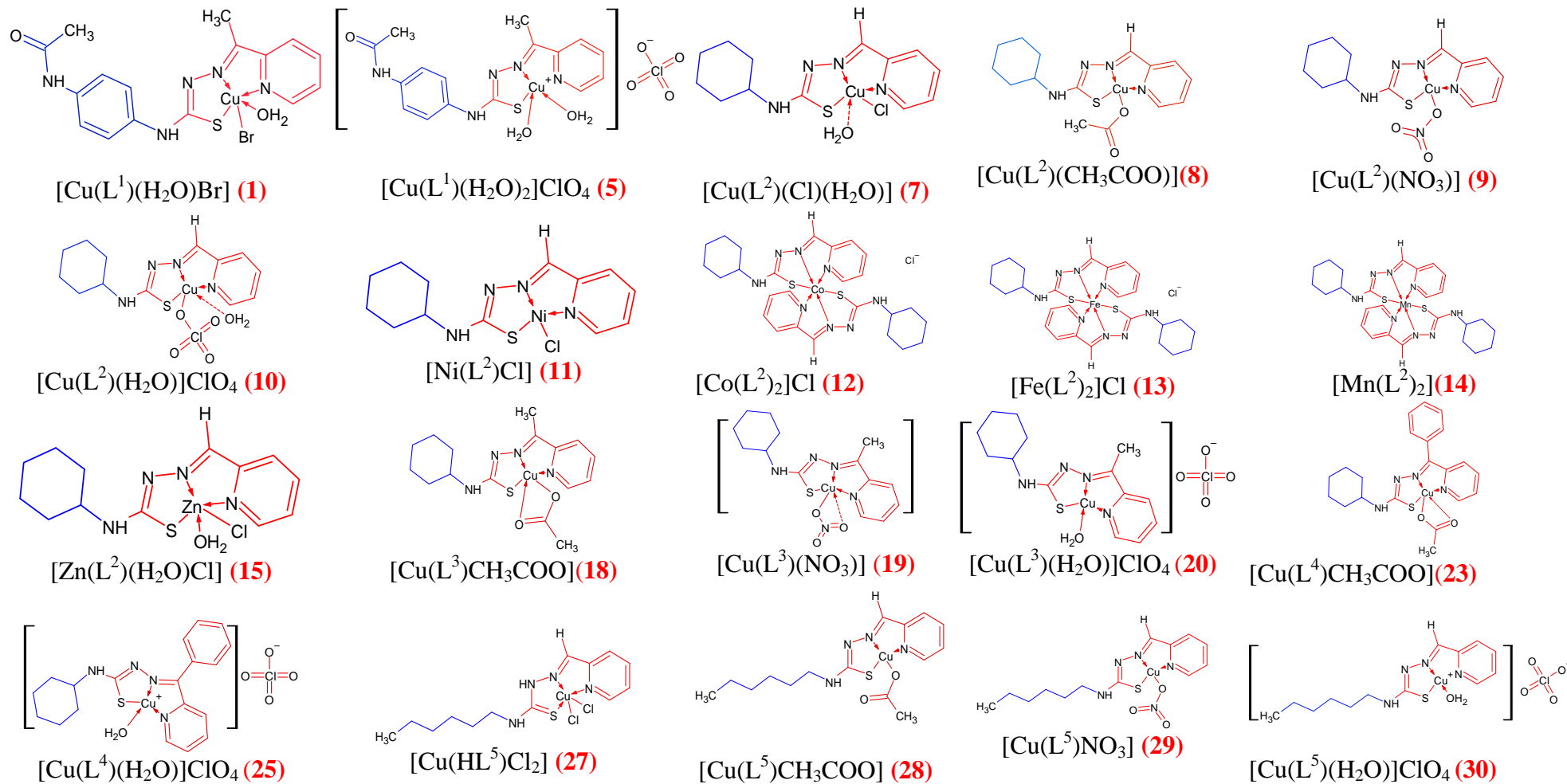


Fig. A.107. Spectrul de masă a compusului coordinați  $[Fe(L^2)_2]Cl$  (13)

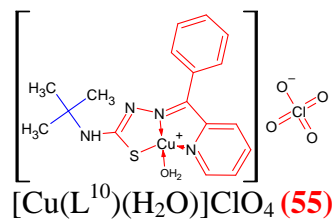
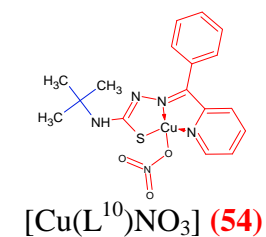
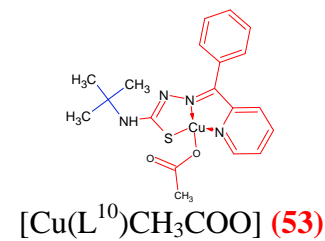
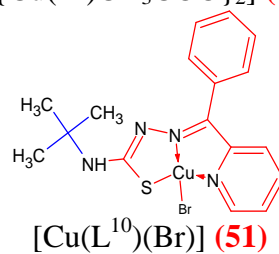
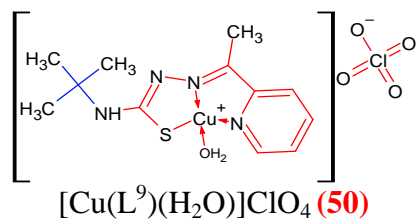
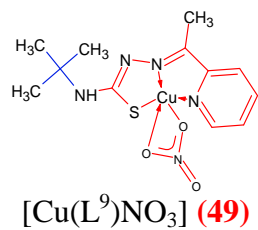
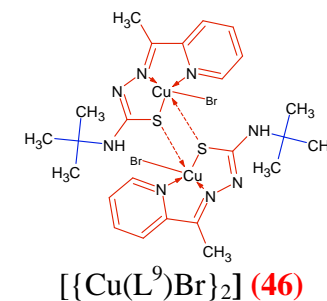
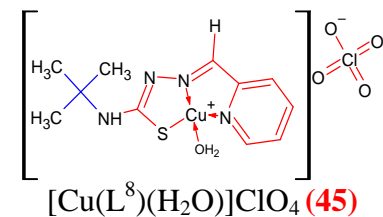
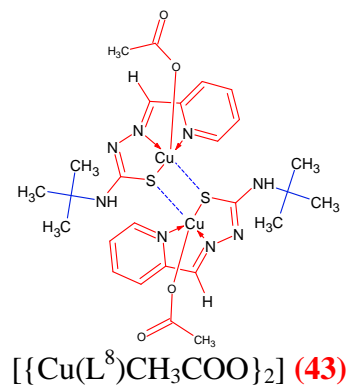
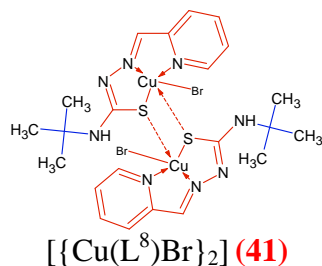
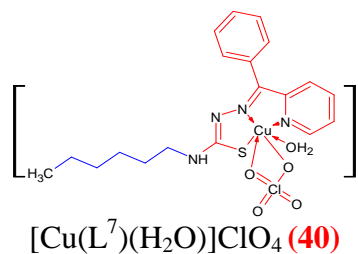
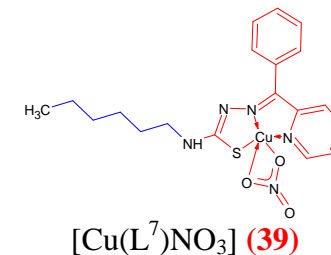
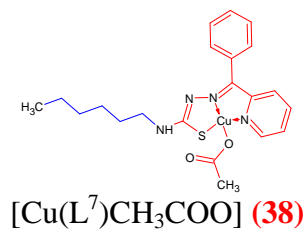
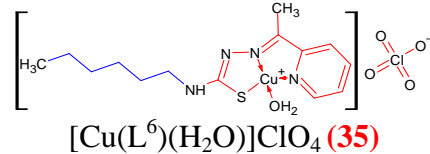
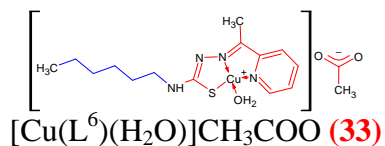
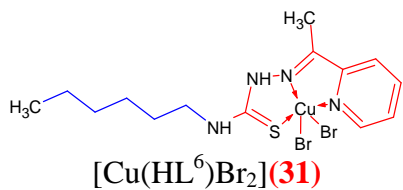
Fig. A.108. Spectrul de masă a compusului coordinați  $\{Cu(L^3)(CH_3COO)_2\}$  (18)

## Anexa 7. Formula structurală a unor compuși coordinați.

Repartizarea legăturilor chimice în baza analizei elementale, FT-IR, spectrelor de masă, difractogramelor XRD, analizei UV-DR, pentru compuși la care nu s-a reușit obținerea structurii moleculare cu difracția razelor X pe monocristal.



Anexa 7. Formula structurală a unor compuși coordinativi. (Continuare)



Anexa 8. Spectrele REP ale unor compuși coordinativi.

- 1-[Cu(L<sup>1</sup>)CH<sub>3</sub>COO] (3)
- 2-[Cu(L<sup>1</sup>)Cl] (2)
- 3-[Cu(L<sup>1</sup>)NO<sub>3</sub>] (4)
- 4-[Cu(L<sup>1</sup>)Br] (1)
- 5-[Cu(L<sup>1</sup>)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]ClO<sub>4</sub> (5)

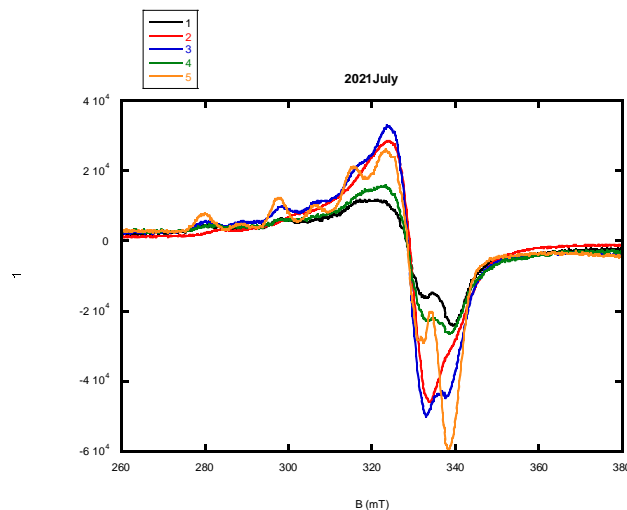


Fig.A.109. Spectrele REP ale compușilor coordinativi 1-5 (*suprapuse*)

- 2-[Cu(L<sup>1</sup>)Cl] (2)
- 6-[Cu(L<sup>3</sup>)Cl] (17)
- 8-[Cu(HL<sup>6</sup>)Cl<sub>2</sub>] (32)
- O-[Cu(L<sup>y</sup>)Cl]

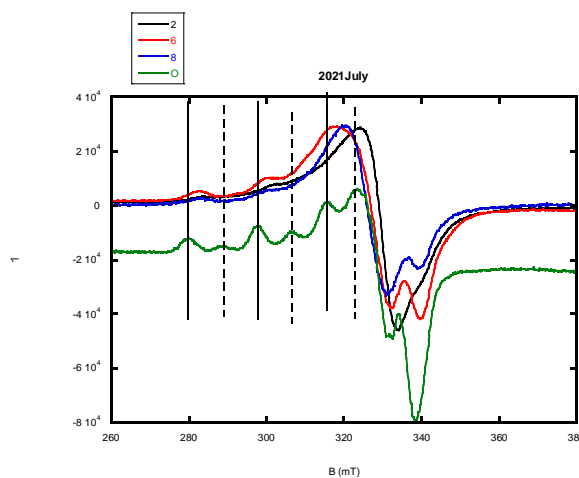


Fig.A.111. Spectrele REP ale compușilor coordinative 2, 17 și 32  
O-[Cu(L<sup>y</sup>)Cl] substanță de comparație

- 1-[Cu(L<sup>1</sup>)CH<sub>3</sub>COO] (3)
- 2-[Cu(L<sup>1</sup>)Cl] (2)
- 3-[Cu(L<sup>1</sup>)NO<sub>3</sub>] (4)
- 4-[Cu(L<sup>1</sup>)Br] (1)
- 5-[Cu(L<sup>1</sup>)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]ClO<sub>4</sub> (5)

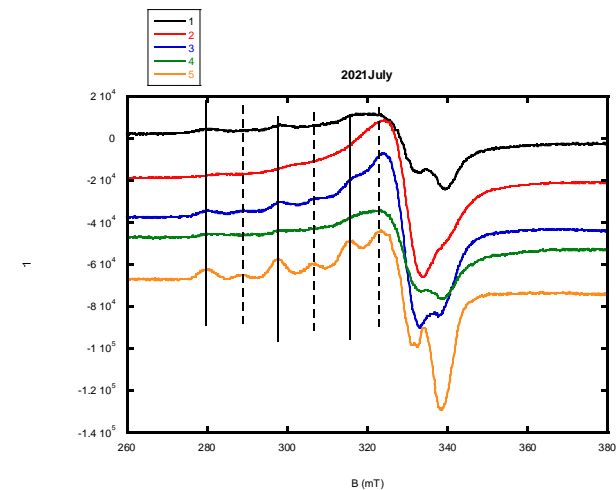


Fig.A.110 Spectrele REP ale compușilor coordinativi 1-5

- 4-[Cu(L<sup>1</sup>)Br] (1)
- 7-[Cu(HL<sup>3</sup>)Br]Br (16)
- 9-[Cu(HL<sup>6</sup>)Br<sub>2</sub>] (31)
- O-[Cu(L<sup>y</sup>)Br]

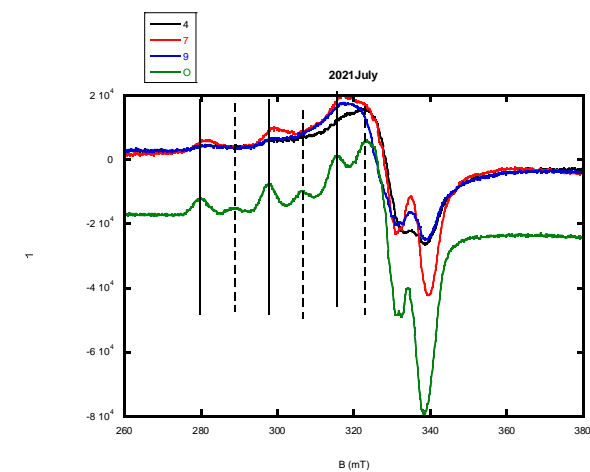


Fig.A.112. Spectrele REP ale compușilor coordinative 1, 16 și 31  
O-[Cu(L<sup>y</sup>)Br] substanță de comparație



## Anexa 9. Brevete de invenție

  
 REPUBLICA MOLDOVA  
 Agenția de Stat pentru  
 Proprietatea Intelectuală

**BREVET  
 DE INVENȚIE**

Nr. 4648

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

**Titlul:** Utilizare a N-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotoamidei în calitate de inhibitor al proliferării microorganismelor gram-pozitive și fungilor *Candida albicans*

**Titular:** UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

**Data depozit:** 2018.09.12

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție

**Director General**  


  
 CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4648** (13) **B1**  
 (51) Int.Cl.: *A61K 31/175* (2006.01)  
*A61K 31/4402* (2006.01)  
*A61P 31/10* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)  
*C07C 337/08* (2006.01)  
*C07D 213/16* (2006.01)

### (12) BREVET DE INVENȚIE

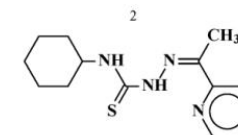
În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2018 0079 (22) Data depozit: 2018.09.12	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.09.30, BOPI nr. 9/2019
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; BURDUNIUC Olga, MD; BĂLAN Greta, MD; RUSNAC Roman, MD; ȚAPCOV Victor, MD; RUDIC Valeriu, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Utilizare a N-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotoamidei în calitate de inhibitor al proliferării microorganismelor gram-pozitive și fungilor *Candida albicans*

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea compusului din clasa tiosemicarbonelor, care manifestă o activitate antimicrobiană și antimicotică înaltă și poate găsi aplicare în medicină și veterinarie în calitate de preparat cu acțiune antimicrobiană și antimicotică sau de ingredient la crearea mediilor nutritive selective de cultivare a microorganismelor și fungilor.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitor al proliferării microorganismelor gram-pozitive și fungilor *Candida albicans* a N-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotoamidei cu formula



Rezultatul invenției constă în sporirea activității bacteriostatice și bactericide față de microorganismele gram-pozitive *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis* de 2...12 ori și asigurarea unei activități antimicotice înalte față de fungii *Candida albicans*.

Revendicări: 1

MD 4648 B1 2019.09.30



## Anexa 9. Brevete de invenție (continuare)

  
**REPUBLICA MOLDOVA**  
 Agenția de Stat pentru  
 Proprietatea Intelectuală

**BREVET  
 DE INVENȚIE**

Nr. **4761**

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

**Titlul:** Utilizarea nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*

**Titular:** UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

**Data depozit:** 2020.03.05

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție



**Director General**  
  
 CHIȘINĂU



MD 4761 B1 2021.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4761** (13) **B1**  
 (51) Int.Cl: *A61K 31/30* (2006.01)  
*A61K 31/4402* (2006.01)  
*A61K 31/175* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)  
*C07F 1/08* (2006.01)  
*C07D 213/48* (2006.01)  
*C07C 337/08* (2006.01)

### (12) BREVET DE INVENȚIE

În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2020 0019 (22) Data depozit: 2020.03.05	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2021.07.31, BOPI nr. 7/2021
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; RUSNAC Roman, MD; BĂLAN Greta, MD; RUSNAC Anna, MD; NICOLENCO Nicoleta, MD; ȚAPCOV Victor, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

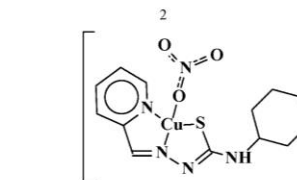
MD 4761 B1 2021.07.31

(54) Utilizarea nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*

(57) Rezumat:

1  
 Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea unui compus coordonativ de cupru din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care manifestă activitate antimicrobiană înaltă față de bacteriile din specia *Acinetobacter baumannii* și poate găsi aplicare în medicină și veterinarie în calitate de preparat antimicrobian.

Esența invenției constă în utilizarea compusului coordonativ nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru cu formula:



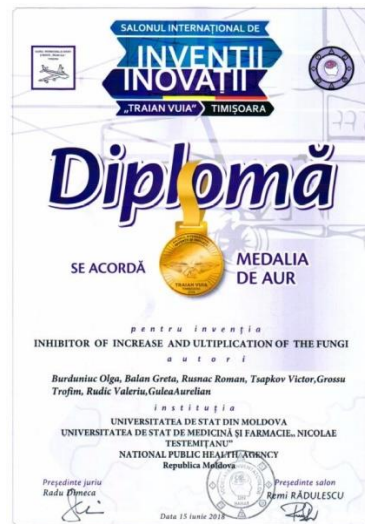
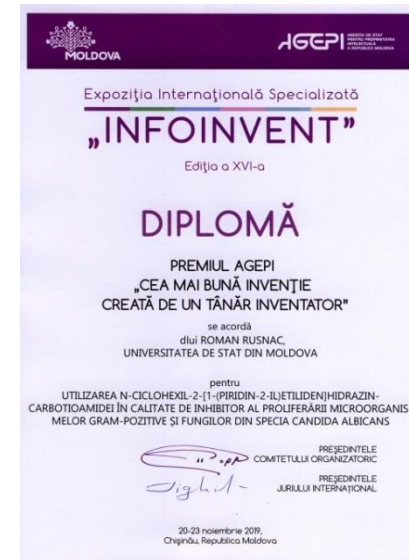
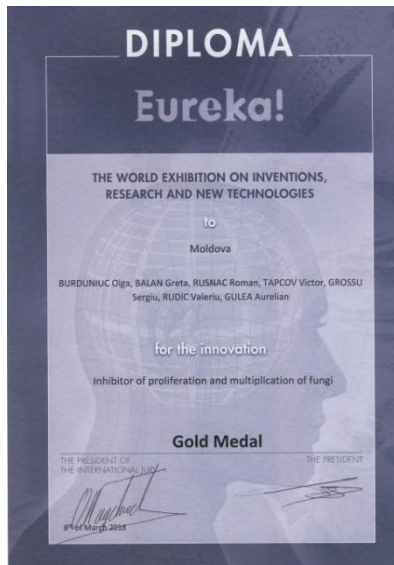
în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*.  
 Revendicări: 1

## Anexa 10. Diplome și medalii

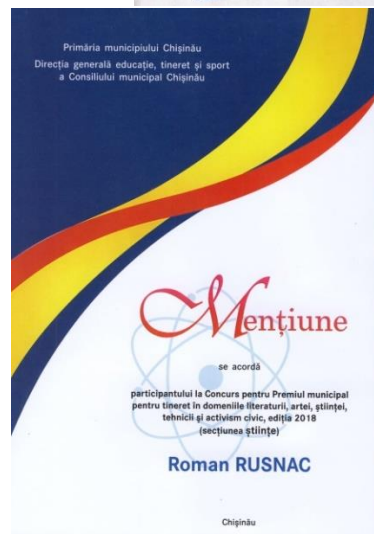
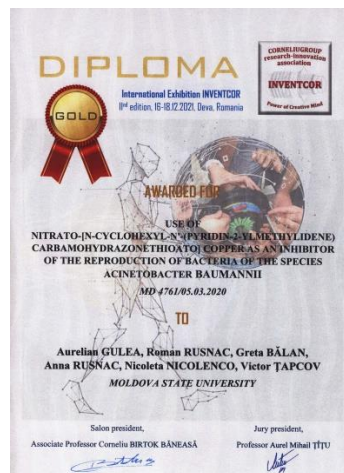




Anexa 10. Diplome și medalii (continuare)



## Anexa 10. Diplome și medalii (continuare)



## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnatul, RUSNAC Roman, 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.

RUSNAC Roman

03.03.2022



## CURRICULUM VITAE

**Nume și  
prenume**

**RUSNAC Roman**



**Cetățenie  
Studii**

MDA

- 01.11.2016-  
01.11.2019 Studii superioare de doctorat, ciclul III, Specialitatea: 141.02 chimie  
coordinativă, profilul: 141 chimie anorganică  
Universitatea de Stat din Moldova, str. A. Mateevici 60, Chișinău, RM
- 01.09.2014-  
17.06.2016 Studii superioare de master, ciclul II, Specialitatea: Chimie  
Coordinativă, USM
- 01.09.2011-  
30.06.2014 Studii superioare de licență, ciclul I, Specialitatea: Chimie, USM

**Stagii**

- 01.01.20-prezent Cercetător științific, LCS ”Materiale Avansate în Biofarmaceutică și  
Tehnică” al USM
- 01.09.19-prezent Asistent universitar, Departament Chimie, Facultatea de Chimie și  
Tehnologie Chimică, USM
- 01.09.2014-  
31.12.2019 Cercetător științific stagiar, LCS ”Materiale Avansate în  
Biofarmaceutică și Tehnică” al USM

**Domenii de  
interes științific** Sinteza organică/anorganică fină: compuși coordinativi pe baza  
tiosemicarbazonelor N(4) substituie cu metale 3d.

**Participări în proiecte științifice naționale și internaționale**

- 20.80009.5007.10**  
(2020-2023) *Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicina  
(biofarmaceutica). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale  
acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la  
eficientizarea tratamentului unor patologii, (funcția: cercetător  
științific).* [http://cercetare.usm.md/wp-  
content/uploads/20.80009.5007.10-1.pdf](http://cercetare.usm.md/wp-content/uploads/20.80009.5007.10-1.pdf)  
Proiect AUF-RM. *Sinteza și caracterizarea noilor compuși de  
coordinare a metalelor de tranziție pentru aplicații în biologie.*  
(2020-  
30.07.2021) [Synthèse et caractérisations de nouveaux complexes de coordination  
pour des applications en biologiques], (funcția-director de proiect).  
[http://cercetare.usm.md/wp-  
content/uploads/proiecte\\_AUF\\_RM\\_actualizat\\_noiembrie\\_2020.pdf](http://cercetare.usm.md/wp-content/uploads/proiecte_AUF_RM_actualizat_noiembrie_2020.pdf)
- 15.817.02.24F**  
(2015–2019) *Strategii de elaborare a inhibitorilor moleculari antitumorali de o nouă  
generație. Sinteza, proprietăți și mecanisme de acțiune, (funcția-  
cercetător științific stagiar).*  
<http://cercetare.usm.md/wp-content/uploads/15.817.02.24F.pdf>
- 18.80.07.17A/PS**  
(2018-2019) *Design-ul și sinteza chimică a agenților moleculari cu proprietăți,  
antimicrobiene și antifungice în calitate de potențiale medicamente  
autohtone, (funcția-cercetător științific stagiar).*  
[https://ancd.gov.md/sites/default/files/document/attachments/GULEA%20Aurelian\\_R  
aport-stiintific-final-2018-2019 ANCD 30%20XII%202019.pdf](https://ancd.gov.md/sites/default/files/document/attachments/GULEA%20Aurelian_R_aport-stiintific-final-2018-2019_ANCD_30%20XII%202019.pdf)

**18.80012.02.22F**  
(2018-2019) *Designul și asamblarea moleculară a compușilor coordinativi mono-și polinucleari ai elementelor d cu liganzipolidentati, (funcția-inginer).*  
[https://ancd.gov.md/sites/default/files/document/attachments/PALAMA\\_RCIUC%20Oleg\\_Raport-stiintific-final\\_Proiect%20tineri%20cercetatori\\_2018-2019\\_%21%20%281%29.pdf](https://ancd.gov.md/sites/default/files/document/attachments/PALAMA_RCIUC%20Oleg_Raport-stiintific-final_Proiect%20tineri%20cercetatori_2018-2019_%21%20%281%29.pdf)

**11.817.08.48A**  
(01.09.2014–  
31.12.2014) *Design-ul și sinteza dirijată a inhibitorilor moleculari de proliferare a celulelor de cancer cu aplicare ulterioară în oncologie, ( funcția-cercetător științific stagiar).* <http://usm.md/wp-content/uploads/2015/03/CCS-Chimie-Aplicata-si-Ecologie.pdf>

#### **Participări la manifestări științifice (naționale și internaționale)**

*Lucrări științifice și științifico-metodice publicate - număr de monografii, articole, materiale ale comunicărilor științifice, brevete de invenții, manuale, ghiduri etc.*

**30** lucrări științifice, dintre care:

- **6** articole în reviste naționale;
- **1** articol în revistă internațională;
- **23** rezumate la conferințe naționale și internaționale de profil;
- **2** brevete de invenție și **1** cerere de brevet de invenție

#### **Premii, mențiuni, distincții, titluri onorifice etc.**

1. Mențiune la Concursul pentru Premiul Municipal pentru tineret în domeniul literaturii, artei, științei, tehnicii și activism civic, ediția **2018** (secția științe). Disponibil:  
<https://www.chisinau.md/libview.php?l=ro&idc=403&id=25031&t=/Presă/Comunicate-de-presa/Premiul-municipal-pentru-tineret-in-domeniile-literatura-arta-tiinta-tehnica-i-activism-civic-editia-2018>.
2. Bursa de nominală ”Anton Ablov” **2019** Disponibil:  
[https://gov.md/sites/default/files/document/attachments/intr05\\_187.pdf](https://gov.md/sites/default/files/document/attachments/intr05_187.pdf)
3. Premiul AGEPI **2019** ”cea mai bună invenție creată de un tânăr inventator din Republica Moldova” pentru invenția din domeniul chimiei și medicinei. Disponibil: [http://agepi.gov.md/ro/news/cele-mai-valoroase-inven%C8%9Bii-%C8%99i-inova%C8%9Bii-premiat-%C3%AEn-cadrul-expozi%C8%9Biei-%E2%80%9Einvent%E2%80%9D-0..](http://agepi.gov.md/ro/news/cele-mai-valoroase-inven%C8%9Bii-%C8%99i-inova%C8%9Bii-premiat%C3%AEn-cadrul-expozi%C8%9Biei-%E2%80%9Einvent%E2%80%9D-0..)
4. Premiul „Valeriu Canțer” **2021**, pentru tineri cercetători (în domeniile științelor vieții, științelor exacte și ingineresti) - ciclul de lucrări „Materiale inovative cu potențial biologic”; Disponibil:  
<https://asm.md/sedinta-solemna-adunarii-generale-asm-consacrata-zilei-internationale-stiintei-pentru-pace-si>
5. Medalii de aur la saloane de Inventică-**10**  
Medalii de argint la saloane de Inventică-**5**  
Medalii de bronz la saloane de Inventică-**1**

#### **Apartenență la societăți/asociații științifice naționale și internaționale;**

1. *Asociația de Biosiguranță și Biosecuritate*
2. *American Chemical Society*

#### **Activități în cadrul colegiilor de redacție ale revistelor științifice;**

*Recenzent a 2 lucrări științifice*

#### **Cunoașterea limbilor (cu indicarea gradului de cunoaștere);**

*Româna-maternă; Engleza-B1; Rusa-B1; Franceza-A2*

#### **Date de contact de serviciu (adresă, telefon, e-mail).**

*Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departament Chimie*

Laboratorul de Cercetări Științifice "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică" Universitatea de Stat din Moldova, str. Alexe Mateevici, 60, MD 2009 Chișinău (Republica Moldova), blocul IV, **Laboratorul 202, 204.**  
Tel. +373 069434910

*e-mail:*

[roman.rusnac@usm.md](mailto:roman.rusnac@usm.md)

[romanrusnac8@gmail.com](mailto:romanrusnac8@gmail.com)

[roman.rusnac@mail.ru](mailto:roman.rusnac@mail.ru)

#### LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE

*Articole în reviste științifice (DOAJ, OAJI, IBN, Index Copernicus; Cabell's; ProQuest; EBSCO; SCIPPIO; Cîte Factor (Academic Scientific Journals)).*

1. **RUSNAC, Roman.** Combinații coordinative ale metalelor 3d cu tiosemicarbazone  $\alpha$ -N-heterociclice cu proprietăți biologice. In: *Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică: conferință științifică națională cu participare internațională, dedicată aniversării a 75-a de la nașterea acad. A. Gulea și de la fondarea USM.* 26 mai 2021. Chișinău: 2021, pp. 234-254. ISBN 978-9975-89-216-2 (0.94 coli de autor) raport oral.
2. **RUSNAC, Roman, BÎRCĂ, Maria, ȘOVA, Sergiu, COTOVAIA, Aliona, BALAN, Greta, BURDUNIUC, Olga, GULEA, Aurelian.** Sinteza și proprietățile antibacteriene și antifungice ale compușilor coordinativi ai Fe(III) cu 4-ciclohexiltiosemicarbazona 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-onă. In: *Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe ale Naturii.* 2020, nr. 1(131), pp. 32–37. ISSN 1814-3237. Disponibil: DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3953814>.
3. **RUSNAC, Roman, GARBUZ, Olga, BARBA, Nicanor, GULEA, Aurelian, BĂLAN, Greta, Olga Bruduniuc.** Sinteza unor derivați ai 1,2,4-triazolului în baza N-[4-(3-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]acetamidei. In: *Studia Universitatis Moldaviae. Seria "Științe Reale și ale Naturii".* 2018, nr.1(111), pp.133-143. ISSN 1814-3237. Disponibil: [http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/22.p.133-143\\_111.pdf](http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/22.p.133-143_111.pdf).
4. **RUSNAC, Roman, RUSNAC, Anna, GARBUZ, Olga, GULEA, Aurelian.** Synthesis and structure of copper (II) coordination compounds with 4-N-substitute-thiosemicarbazone of 4-benzoil-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihidro-3H-pyrazol-3-one. Antioxidant, antimicrobial and antitumor properties. In: *Economy Transdisciplinarity Cognition.* 2019, nr. 2, vol. 22, pp. 5-14. ISSN 2067 – 5046. Disponibil: [https://www.ugb.ro/Downloads/Info%20Studenti/20192020/etc2019no2/03\\_Rusnac,\\_Rusnac,\\_Garbuz,\\_Gulea.pdf](https://www.ugb.ro/Downloads/Info%20Studenti/20192020/etc2019no2/03_Rusnac,_Rusnac,_Garbuz,_Gulea.pdf).
5. **RUSNAC, Anna, RUSNAC, Roman, GARBUZ, Olga, BARBA, Nicanor, GULEA, Aurelian.** Sinteza și studiul proprietăților antioxidative ale unor noi derivați ai benzoxazolilor. In: *Studia Universitatis Moldaviae. Seria "Științe Reale și ale Naturii".* 2018, nr.1(111), pp.125-132. ISSN 1814-3237. Disponibil: [http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/21.p.125-132Chimie\\_111.pdf](http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/21.p.125-132Chimie_111.pdf).
6. **RUSNAC, Roman, RUSNAC, Anna, GARBUZ, Olga, BARBA, Nicanor, GULEA, Aurelian** Sinteza unor tiosemicarbazone în baza N-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei. In: *Studia Universitatis Moldaviae. Seria "Științe Reale și ale Naturii".* 2016, nr.6(96), pp.189-194. ISSN 1814-3237. Disponibil: [http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/29.p.189-194\\_96.pdf](http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/29.p.189-194_96.pdf).
7. **RUSNAC, Anna, RUSNAC, Roman, GARBUZ, Olga, BARBA, Nicanor, GULEA, Aurelian** Sinteza și cercetarea proprietăților biologice ale unor derivați ai 4-amino-5-metil-4H-1,2,4-triazolului-3-tiol. In: *Studia Universitatis Moldaviae. Seria "Științe Reale și ale Naturii".* 2016, nr.6(96), pp.198-203. ISSN 1814-3237. Disponibil: [http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/30.p.195-203\\_96.pdf](http://studiamsu.eu/wp-content/uploads/30.p.195-203_96.pdf).
8. **Arcadie FUIOR, Diana CEBOTARI, Mohamed HAOUAS, Jérôme MARROT, Guillermo MINGUEZ, Vincent GUERINEAU, David TOUBOUL, Olga GARBUZ, Roman RUSNAC, Aurelian GULEA, and Sébastien FLOQUET.** Synthesis, solution studies and biological properties of a new class of [Mo<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]-based thiosemicarbazone coordination complexes



**Rezumate în culegeri științifice, însoțite de postere, prezentate și publicate la Conferințe Naționale și Internaționale.**

1. **RUSNAC, Roman.** Combinații coordinative ale metalelor 3d cu tiosemicarbazone  $\alpha$ -N-heterociclice cu proprietăți biologice. In: *Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică: conferință științifică națională cu participare internațională, dedicată aniversării a 75-a de la nașterea acad. A. Gulea și de la fondarea USM. 26 mai 2021.* Chișinău: 2021, pp. 234-254. ISBN 978-9975-89-216-2 (0.94 coli de autor) (raport).
2. ZAROVNAIA Alina, **RUSNAC Roman**, BÎRCĂ Maria, ȘOVA Segiu, GULEA Aurelian. Synthesis, structure of Zn(II) salts with N-cyclohexyl-2-[phenyl(pyridin-2-yl)methylidene]hydrazine-1-carbothioamide. In: *Sesiunea de comunicări științifice a studenților, masteranzilor și doctoranzilor "Chimia - Frontieră Deschisă spre Cunoaștere". ediția a X-a, 20-21 iunie 2019, Iași, România, p. 68-69 (poster).*
3. BURDUNIC, Olga, **RUSNAC, Roman**, GULEA Aurelian. Antifungal activity of copper(II) complexes with N-cyclohexyl-2-[(2-hydroxyphenyl)methylidene]hydrazine-1-carbothioamide In: *VIII Annual International Scientific-Practical Conference «Medicine Pressing Questions» & "Satellite forum on Public Health & Healthcare Politics" "Simulation Training on Laparoscopic Surgery" April 10-12, 2019, Baku, Azerbaijan. p.138-139 (poster).*
4. **RUSNAC, Roman**, ILIESCU, Veronica, GULEA, Aurelian. Sinteza și analiza combinațiilor coordinative în baza metalelor 3d folosind în calitate de ligand N-(4-(2-((3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)(fenil)metilen)hidrazincarbotioamidofenil)acetamida. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională integrare prin cercetare și inovare 8-9 noiembrie 2018, Chișinău, p. 231-234. ISBN 978-9975-142-49-6. (raport).*
5. BURDUNIUC, Olga, BĂLAN Greta, **RUSNAC Roman**, GULEA, Aurelian. Antimicrobial activity of some copper (II) coordination compounds with N-(4-(2-((3-methyl-5-oxo-1-phenyl)-4,5-dihidro-1H-pyrazol)methylene)hidrazincarbotioamido)phenyl)acetamide. International Conference on Microbial Biotechnology – 4<sup>th</sup> edition Chisinau 2018, October 11-12, p. 36. ISBN 978-9975-3178-8-7 (poster).
6. BURDUNIUC, Olga, BALAN, Greta, **RUSNAC Roman**, GULEA, Aurelian. Antifungal activity of some heterocyclic compounds. In: *International conference on microbial biotechnology – 4<sup>th</sup> edition, october 11-12, Chisinau 2018, pp.37. ISBN 978-9975-3178-8-7, (poster).*
7. **RUSNAC, Roman**, BARBA, Nicanor, GULEA, Aurelian. Procedeu de obținere a 4-(4-aminofenil)-5-(metil-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol. In: XXXV-th Romanian Chemistry Conference. October 2-5, 2018, Călimănești-Căciulata, Vâlcea România. Disponibil: [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/106193](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/106193).
8. **RUSNAC, Anna**, **RUSNAC, Roman**, BARBA, Nicanor, GULEA, Aurelian. Obținerea 5-izotiocianato-1,3-benzoxazol-2-tiol și 5-izotiocianato-N,N-dimetil-1,3-benzoxazol-2-amină. In: XXXV-th Romanian Chemistry Conference. October 2-5, 2018, p. 19. Călimănești-Căciulata, Vâlcea România.
9. **RUSNAC, Anna**, **RUSNAC, Roman**, PETRENKO, Piotr, CHUMAKOV, Yurii, GULEA, Aurelian. Structure of copper complexes with 4-benzoyl-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihidro-3H-pyrazol-3-one N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone. In: *9<sup>th</sup> International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. September 25-28, 2018.* Chisinau, Moldova, pp. 131. ISBN 978-9975-142-35-9
10. PETRENKO, Piotr, CHUMAKOV, Yurii, **R. Rusnac**, A. Gulea. The crystal structure of 2-[hydrazinylidene(phenyl)methyl]pyridine & 2-[hydrazinylidenemethyl]-6-methoxyphenol. In: *9<sup>th</sup> International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. September 25-28, 2018.* Chisinau, Moldova, pp. 164-165. ISBN 978-9975-142-35-9

11. BĂLAN, Greta, BURDUNIUC, Olga, **RUSNAC, Roman**, RUSNAC, Anna, RUDIC, Valeriu, GULEA, Aurelian. Antifungal property of 2-acetylpyridine{N-(4-aminophenyl)acetamid}thiosemicarbazone and salicylaldehyde{N-(4-aminophenyl)-acetamid}thiosemicarbazone. In: *Balkan Fungus 2018. First Balkan Conference on Medical Mycology and Mycoyoxycology. September 13-15, 2018, Timișoara-România.* In: Revista Română de Medicină de Laborator Supliment 2 la Vol. 26, Nr. 3, Iulie, 2018, p.50
12. BĂLAN Greta, BURDUNIUC, Olga, RUSNAC, Anna, **RUSNAC, Roman**, RUDIC Valeriu, GULEA, Aurelian. Antifungal and magnetic properties of new copper(II) complexes with 4-benzoyl-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one N(4)-ciclohexylthiosemicarbazone. In: *Balkan Fungus 2018. First Balkan Conference on Medical Mycology and Mycoyoxycology. September 13-15, 2018, Timișoara-România.* In: Revista Română de Medicină de Laborator Supliment 2 la Vol. 26, Nr. 3, Iulie, 2018, p.51
13. **RUSNAC, Roman**; ILIESCU, Veronica; GULEA, Aurelian. Sinteza și analiza combinațiilor coordinative în baza metalelor 3d folosind în calitate de ligand N-(4-(2-((3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)(fenil)metilen)hidrazincarbotoamidofenil)-acetamida. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională integrare prin cercetare și inovare 9-10 noiembrie 2018.* Chișinău, p.231-234. ISBN 978-9975-142-49-6
14. **RUSNAC, Roman**, GULEA, Aurelian. Chemical modification amine group of the sulfasin by introducing N'-[1-(pyridin-2-yl)ethylidene]methanthiohidrazide fragment. In: *Al 4-lea Colocviu Franco-Român de Chimie Medicinală, 05-07 Octombrie 2017, România,* p.299. DOI: 10.1515/achi-2017-0018
15. RUSNAC, Anna, **RUSNAC, Roman**, GARBUZ, Olga and GULEA, Aurelian. Antioxidant properties of coordination compounds of copper(II) and nickel(II) with 2-acetylpyridine 4-(4-(acetylamino)phenyl)thiosemicarbazone. In: *Al 4-lea Colocviu Franco-Român de Chimie Medicinală, 05-07 Octombrie 2017, România,* p.300. DOI: 10.1515/achi-2017-0018
16. RUSNAC, Anna, **RUSNAC, Roman**, GARBUZ, Olga, GULEA, Aurelian. Derivatives of 3-methyl-5-(methylsulfanyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amine with antimicrobial properties. In: *The 6<sup>th</sup> International Conference Ecological & Environmental Chemistry-2017.*
17. **RUSNAC, Roman**, GARBUZ, Olga, GULEA, Aurelian. Sinteza și evaluarea activităților antioxidative a derivaților N-{4-[(hidrazincarbotoil)amino]fenil}acetamidei. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională integrare prin cercetare și inovare 9-10 noiembrie 2017.* Chișinău, p.184-186. ISBN 978-99-75-71-929-2,
18. **RUSNAC, Roman**. Sinteza unor inhibitori de proliferare a celulelor de cancer în baza derivaților 4`-aminoacetanilidei ce conțin sulf. In: *Sesiune națională de comunicări științifice studențești, Ediție dedicate aniversării a 70 de ani ai USM, 21-22 aprilie 2016.* Chișinău, p. 23-25. ISBN 978-99-75-71-768-7

#### **Brevete și cereri de brevet**

1. GULEA, Aurelian, **RUSNAC, Roman**, BĂLAN, Greta, RUSNAC, Anna, NICOLENCO, Nicoleta, ȚAPCOV, Victor. *Utilizarea nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia Acinetobacter baumannii.* Brevet de invenție 4761(13)B1, Int. Cl.: A61K 31/30, A61K 31/4402, A61K 31/175, A61P 31/04, C07F 1/08, C07D 213/48, C07C 337/08. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit a 2020 0019. Data depozit 05.03.2020. Publicat 31.07.2021. In: BOPI. 2021, nr. 7, pp. 37. Disponibil: <http://www.db.agepi.md/Inventions/details/a%202020%200019>
2. GULEA, Aurelian, BURDUNIUC Olga, BALAN, Greta, **RUSNAC, Roman**, ȚAPCOV Victor, RUDIC, Valeriu. *Utilizare a N-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)]hidrazin-carbotoamidei în calitate de inhibitor al proliferării microorganismelor gram-pozitive și fungilor Candida*

*albicans*. Brevet de invenție 4648(13) B1, Int.Cl: A61K 31/175, A61K 31/4402, A61P 31/10, A61P 31/04, C07C 337/08, C07D 213/16. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit a 2018 0079. Data depozit 12.09.2018. Publicat 30.09.2019. In: BOPI. 2019, nr. 9, pp. 40-41. Disponibil: <http://www.db.agepi.md/Inventions/details/a%202018%200079>

3. GULEA, Aurelian, **RUSNAC, Roman**, ȚAPCOV, Victor, BĂLAN, Greta. Nitratul de bis{[(ciclohexilamino)fenil(piridin-2-il)metilidenhidrazono]metansulfinato-*N,N',S*} fier(III), care manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din specia *bacillus cereus*. Cerere de brevet. Nr. A 2021 0015 din 2021.03.29.

#### *Filme, video și emisiuni*

1. GULEA, Aurelian. În: *Prima Oră*. "Descoperire revoluționară. Savantul moldovean Aurelian Gulea a găsit medicamentul împotriva cancerului", 24 aprilie 2018, 7:49. Disponibil: <https://prime.md/descoperire-revolutionara-savantul-moldovean-aurelian-gulea-a-gasit-medicamentul-impotriva-cancerulu---71763.html>
2. Premiul AGEPI pentru „Cea mai bună invenție creată de un tânăr inventator” din Republica Moldova i-a revenit dlui **RUSNAC, Roman**, pentru invențiile din domeniul chimiei și medicinei. Disponibil: [http://agepi.gov.md/ro/news/cele-mai-valoroase-inven%C8%9Bii-%C8%99i-inova%C8%9Bii-premiat-%C3%AEn-cadrul-expozi%C8%9Biei-%E2%80%9Einfoinvent%E2%80%9D-0](http://agepi.gov.md/ro/news/cele-mai-valoroase-inven%C8%9Bii-%C8%99i-inova%C8%9Bii-premiat%C3%AEn-cadrul-expozi%C8%9Biei-%E2%80%9Einfoinvent%E2%80%9D-0)
3. Noaptea Cercetătorilor Europeni-2021. Tehnologii moderne de sinteză și cercetare a materialelor avansate la USM (partea I), raportor- **RUSNAC, Roman**. Disponibil: <https://www.youtube.com/watch?v=ZXCas4YT8VQ>