

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

**Consortiu:** Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Zoologie, Institutul de Microbiologie și Biotehnologie, Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Institutul de Ecologie și Geografie, Grădina Botanică națională (Institut) „Alexandru Ciubotaru”, Institutul de Geologie și Seismologie, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Tiraspol

Cu titlul de manuscris  
C.Z.U.: 544.142.3:[546.77+547.497](043)

**CEBOTARI DIANA**

**SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA COMPLECȘILOR CE**  
**CONȚIN FRAGMENTUL  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  PENTRU APLICAȚII**  
**BIOLOGICE**

**141.02 Chimie Coordinativă**

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

**CHIȘINĂU, 2022**

Teza a fost elaborată în cadrul Școlii Doctorale Molecule, Materiale, Instrumentație și Biosisteme (2MIB) la Institutul Lavoisier din Versailles (Franța) și în cadrul Școlii Doctorale Științe Biologice, Geonomice, Chimice și Tehnologice, *consorțiu al Universității de Stat din Moldova, Laborator de Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică.*

**Conducători științifici:**

**Gulea Aurelian,** Acad., prof. univ., dr. hab. în științe chimice, USM  
**Floquet Sébastien,** Prof. univ., Universitatea Paris-Saclay

**Comisia de îndrumare:**

**Bulimestru Ion,** Dr., conf. univ., Universitatea de Stat din Moldova  
**Țapcov Victor,** Dr., conf. univ., Universitatea de Stat din Moldova  
**Bîrcă Maria,** Dr., conf. univ., Universitatea de Stat din Moldova  
**Meallet-Renault Rachel,** Prof. univ., Universitatea Paris-Saclay

**Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

**Ungur Nicon,** Dr. hab., conf. cercetător, Institutul de Chimie - *Președinte*  
**Gulea Aurelian,** Acad., dr. hab., prof. univ., USM – *Conducător de doctorat*  
**Floquet Sébastien,** Prof. univ., UVSQ-Universitatea Paris-Saclay - *Conducător de doctorat*  
**Sîrbu Angela,** Dr., conf. univ., USM – *Secretar științific*  
**Hureau Christelle,** Director de cercetare CNRS, LCC Toulouse - *Referent*  
**Pahonțu Elena Mihaela,** Dr., prof. univ., UMFCD din București - *Referent*  
**Bulimestru Ion,** Dr., conf. univ., USM - *Referent*  
**Ricoux Remy,** Dr., ing. de cercetare, Universitatea Paris-Saclay - *membu*  
**Falaise Clément,** Dr., cercetător CNRS, UVSQ-Universitatea Paris-Saclay – *membu invitat*

Susținerea tezei va avea loc la 22.11.2022, ora 14<sup>00</sup> în cadrul ședinței Comisiei de susținere publică a tezei de doctor din cadrul ȘD ȘBGCT, Universitatea de Stat din Moldova (<https://usm.md/>), Str. Alexei Mateevici 60, MD-2009, Republica Moldova (bloc. IV, auditoriul 222).

Teza de doctorat și rezumatul pot fi consultate în Biblioteca Națională a Republicii Moldova, Biblioteca Științifică Centrală "Andrei Lupan" (Institut), Biblioteca Centrală a USM, pe pagina web a ANACEC (<http://www.cnaa.md/>) și pe pagina web a USM (<https://usm.md/>).

Rezumatul a fost expediat la data "13" octombrie 2022

**Conducători științifici,**



**Gulea Aurelian,** acad., prof. univ., dr. hab.,  
Universitatea de Stat din Moldova



**Floquet Sébastien,** prof. univ., UVSQ-  
Universitatea Paris-Saclay

**Secretar științific,**



**Sîrbu Angela,** dr., conf. univ., Universitatea de  
Stat din Moldova

**Autor:**



**Cebotari Diana**

© Cebotari Diana, 2022

## CUPRINS

<b>REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII</b> .....	4
<b>1. COMPUȘI DE COORDINARE AI Mo SAU Cu ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR SUBSTITUITE</b> .....	8
<b>2. PARTEA EXPERIMENTALĂ</b> .....	8
2.1 Materiale și metode .....	8
2.2 Sinteza tiosemicarbazonelor .....	8
2.3 Sinteza compușilor coordinativi .....	12
<b>3. COMPLECȘI AI [Mo<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> CU MONO-TIOSEMICARBAZONE</b> .....	13
3.1 Studiul în fază solidă al mono-tiosemicarbazonelor și complecșilor de Mo(V) .....	13
3.2 Studiul spectrelor <sup>1</sup> H RMN .....	14
<b>4. COMBINAȚII COORDINATIVE CU BIS-TIOSEMICARBAZONE</b> .....	15
4.1 Complecși ai [Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> cu bis-tiosemicarbazone flexibile sau rigide .....	15
4.1.1 Studiul în fază solidă al bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide și al complecșilor de Mo(V) în baza acestora .....	15
4.1.2 Studiul spectrelor <sup>1</sup> H RMN.....	16
4.2 Complecși ai [Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> cu fenol bis-tiosemicarbazone .....	18
4.2.1 Studiul în fază solidă al fenol bis-tiosemicarbazonelor și complecșilor de Mo(V).....	18
4.2.2 Studiul spectrelor RMN al fenol bis-tiosemicarbazonelor și al complecșilor de Mo(V) în baza acestor liganzi.....	20
4.3 Complecșii Cu <sup>II</sup> cu fenol bis-tiosemicarbazone .....	20
<b>5. PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE COMPUȘILOR SINTETIZAȚI</b> .....	22
5.1 Activitatea antimicrobiană.....	22
5.2 Activitatea antifungică.....	23
5.3 Activitatea antioxidantă.....	24
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI</b> .....	26
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	28
<b>ADNOTARE</b> .....	32
<b>ANNOTATION</b> .....	33
<b>АННОТАЦИЯ</b> .....	34

## REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea și importanța temei abordate.** Molibdenul este un microelement foarte important în natură. El se conține în mai mult de 50 de enzime și datorită diferitelor stări de oxidare (+2 până la +6) posedă un rol catalitic foarte important pentru organismele vii, deoarece aceste sisteme metaloproteice pot cataliza diverse reacții redox, esențiale pentru metabolism. Activitatea este influențată de natura liganzilor. Compușii molibdenului (VI) și molibdenului (IV) prezintă interes ca modele structurale și funcționale pentru sinteza cofactorilor care conțin molibden [1], însă combinațiile de molibden (V) sunt puțin studiate până în prezent. Compușii de Mo<sup>VI</sup> în baza tiosemicarbazonelor au fost investigați ca agenți antimicrobieni. S-a stabilit că un număr de compuși de cis-dioxomolibden(VI) prezintă activitate antifungică și antimicrobiană față de *C. albicans*, *E. coli*, *S. aureus* și *P. aureginosa* [2]. Rezultatele au demonstrat că activitatea complexilor este influențată de natura tiosemicarbazonelor.

Prin urmare, fragmentul binuclear [Mo<sup>V</sup><sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> este catalitic activ [3] și compușii săi de coordinare pot manifesta proprietăți biologice și medicinale interesante [4]. În același timp, tiosemicarbazonele sunt compuși organici polidentati care conțin atomi donori capabili să se coordoneze la metalele de tranziție, generând o gamă largă de combinații coordinative, care prezintă interes de studiu datorită proprietăților magnetice [5, 6], analitice [7], catalitice [8], biologice și medicale, cum ar fi: proprietăți antimicrobiene, antifungice, antioxidante, antitumorale și antivirale [9–13].

În literatura de specialitate există multe combinații de coordinare în baza metalelor 3d și tiosemicarbazone, dar mai puțin sunt investigați compușii de Mo<sup>V</sup>. Prin urmare, s-a propus combinarea clusterului [Mo<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> și tiosemicarbazonelor pentru a sintetiza noi compuși biologic activi. Astfel, în 2019, pentru prima dată s-au izolat și caracterizat noi compuși originali în baza acestui cluster și a tiosemicarbazonelor substituie. Studiul mai avansat a evidențiat prezența în soluție a doi izomeri de geometrie [14]. Pentru compușii sintetizați au fost studiate proprietățile antitumorale, antimicrobiene, antifungice și antioxidante.

**Scopul tezei:** găsirea condițiilor de sinteză care să permită rezolvarea problemei de izomerie, caracterizarea compușilor sintetizați, determinarea compoziției, structurii și proprietăților în soluție. Studiarea proprietăților biologice și fizico-chimice ale compușilor în baza fragmentului [Mo<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> și tiosemicarbazonelor substituie; analiza corelației structură-activitate.

### **Obiectivele cercetării:**

- Pentru a promova formarea unui singur izomer, se va ține cont de aranjamentul steric al ligandului. Aceasta presupune prima strategie utilizată în teză. Sinteza și caracterizarea mono-tiosemicarbazonelor cu grupări chimice aglomerate.

- A doua strategie care va fi dezvoltată în această lucrare de doctorat va fi conectarea a două brațe de tiosemicarbazone împreună printr-o punte covalentă. Sinteza bis-tiosemicarbazonelelor simetrice cu distanțiere flexibile sau rigide.
- A treia strategie constă în încorporarea unei grupe -OH libere suplimentare în cadrul liganzilor liberi pentru modularea proprietăților chimice și biologice ale tiosemicarbazonelelor și complexelor.
- În baza tuturor tiosemicarbazonelelor se va realiza sinteza compușilor cu fragmentul  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ .
- Se vor aplica diferite strategii pentru a izola compuși izomerici puri.
- Tiosemicarbazonele și complexele vor fi caracterizate prin utilizarea metodelor de cercetare moderne: FT-IR, EDX, MALDI-TOF, ESI-MS, analiza  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DOSY,  $^1\text{H}\{^{15}\text{N}\}$  HMBC RMN, analiza elementală și difracție cu raze X pe monocristal.
- Studiul proprietăților biologice: antimicrobiene, antifungice și antioxidante ale compușilor sintetizați.
- Studiul influenței naturii atomului central asupra activității biologice, prin înlocuirea clusterului de molibden(V) cu atomul de cupru(II), se va realiza prin sinteza compușilor binucleari ai Cu(II) cu acești liganzi.
- În final, vom studia corelația structură-activitate a compușilor sintetizați și vom încerca să explorăm studiul celor mai active combinații coordinative.

**Ipoteza cercetării** constă în sinteza de noi compuși în baza fragmentului  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  cu diferite familii de tiosemicarbazone. Compușii de coordonare menționați prezintă interes pentru extinderea arsenalului de medicamente, catalizatori, matrici polimerice cu proprietăți catalitice și modele enzimatic artificiale.

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

Pentru a determina compoziția, puritatea și structura compușilor sintetizați au fost aplicate mai multe metode fizice moderne de cercetare.

Spectrele infraroșii cu transformata Fourier (FT-IR) sunt înregistrate la un spectrofotometru Nicolet 6700 FT-IR, folosind tehnica ATR cu diamant. Analizele elementale (C, H, N, S) sunt efectuate de Service Chromato-Masse Microanalyse (BioCIS) din Châtenay-Malabry, Franța și de Unité de Catalyse et Chimie du Solide din Villeneuve d'Ascq Cedex, Franța. Spectrele de rezonanță magnetică nucleară (RMN) sunt înregistrate la 299 K.  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  și DOSY sunt măsurate cu un spectrometru Bruker Avance de 400 MHz echipat cu un cap de sondă BBI de 5 mm și care funcționează la o intensitate a câmpului magnetic de 9,4 T. DMSO- $d_6$  este utilizat ca solvent deuterat. Analizele MALDI-TOF a compușilor sintetizați sunt efectuate pe pulberi prin

intermediul unui spectrometru de masă UltrafleXtreme. El este calibrat extern folosind PEG1500, PEG4500 și achizițiile se fac în modul ion pozitiv. Toate datele sunt prelucrate cu programul FlexAnalysis. Analizele MALDI-TOF sunt efectuate de Service de Spectrométrie de masse – ICSN/CNRS, în Gif-sur-Yvette-France.

Pentru toate familiile de tiosemicarbazone, compușii de Mo<sup>V</sup> și complecșii de Cu<sup>II</sup> au fost cercetate proprietățile antimicrobiene împotriva microorganismelor Gram(+): *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778 și împotriva microorganismelor Gram(-): *Acinetobacter baumannii* BAA – 747 și *Escherichia coli* ATCC 259. Activitatea antifungică a compușilor a fost, de asemenea, studiată față de tulpinile fungice: *Candida albicans* ATCC 10231 și tulpina *Cryptococcus neoformans* CECT 1042. Testele biologice au fost efectuate la Laboratorul de Microbiologie al Agenției Naționale de Sănătate Publică, din Chișinău, Moldova. Iar proprietățile antioxidante au fost realizate în cadrul Laboratorului de Sistemă și Filogenie Moleculară de la Institutul de Zoologie, Chișinău, Moldova.

**Problema științifică.** Obiectivul tezei constă în sinteza noilor familii de compuși ai molibdenului și cuprului cu tiosemicarbazone izomeric puri. Au fost găsite condițiile optime pentru sinteza diferitelor familii de tiosemicarbazone și noi complecși în baza fragmentului [Mo<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>. S-a reușit separarea compușii izomeric puri prin legarea punților covalente flexibile sau rigide între două molecule de tiosemicarbazonă tridentate. În ceea ce privește cuprul, s-au obținut și caracterizat complecși binucleari. Toate combinațiile au fost studiate prin diferite tehnici, evidențiind influența naturii liganzilor asupra complecșilor formați. În final, au fost studiate activitățile biologice ale acestora, ceea ce a făcut posibilă evaluarea influenței atomului central asupra proprietăților biologice, prin compararea compușilor de Mo<sup>V</sup> cu complecșii în baza Cu<sup>II</sup>.

**Valoarea aplicației** constă în sinteza de noi bis-tiosemicarbazone și noi compuși de molibden, care au un potențial antioxidant interesant. Mai mult, screening-ul catalitic al complecșilor de Mo a demonstrat că compușii au foarte bune proprietăți de reducere electrocatalitică a protonilor la hidrogen (HER).

Rezultatele cercetării științifice au fost publicate în 5 reviste (2 articole în reviste internaționale și 3 articole în reviste naționale) și 5 rezumate în diverse conferințe naționale și internaționale, dar și la 9 Saloane de Inventică, un brevet internațional privind utilizarea complecșilor de Mo în apicultura și o cerere de brevet.

#### **Volumul și structura tezei**

Lucrarea este prezentată pe 141 de pagini, sunt 92 de figuri și 40 de tabele. Teza constă din 4 capitole de bază, unul reflectă partea teoretică, metodele și materialele utilizate pentru atingerea

obiectivelor, iar celelalte 3 capitole sunt dedicate rezultatelor obținute experimental și discuțiilor, care reflectă contribuția personală a autorului.

Această cercetare științifică a fost susținută de proiectul "ADI 2019", finanțat de IDEX Paris-Saclay, ANR-11-IDEX-0003-02, de bursa de Excelență Eiffel, finanțată de Campus France și de Bursa de Excelență a Guvernului 2022, finanțată de Ministerul Educației și Cercetării din R. Moldova.

Lucrarea s-a desfășurat în co-supraveghere între Universitatea Paris-Saclay (Institut Lavoisier din Versailles, UVSQ) și Universitatea de Stat din Moldova. Cercetarea a fost realizată în cadrul *proiectului de cercetare instituțională* al Universității de Stat din Moldova: "Strategii de elaborare a inhibitorilor moleculari antitumorali de o nouă generație. Sinteza, proprietăți și mecanisme de acțiune» 15.817.02.24F și în cadrul *proiectului internațional* "Sinteza și caracterizarea noilor compuși de coordonare ai metalelor de tranziție pentru aplicații în biologie" finanțat de AUF 2020.

## CONȚINUTUL TEZEI

În **introducere** se reflectă actualitatea și importanța temei de cercetare, obiectivul general și de cercetare, ipoteza de cercetare, sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de analiză alese.

### 1. COMPUȘI DE COORDINARE AI Mo SAU Cu ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR SUBSTITUITE

**Capitolul 1** reprezintă studiul bibliografic al literaturii de specialitate. Aici sunt descrise: importanța molibdenului în natură și în organismele vii. De asemenea, sunt prezentate proprietățile catalitice și biologice ale anumitor compuși în baza molibdenului. La fel, sunt raportate schemele de sinteză, proprietățile fizico-chimice și biologice ale tiosemicarbazonelor și compușilor de coordinare în baza molibdenului și cuprului.

### 2. PARTEA EXPERIMENTALĂ

**Capitolul 2** cuprinde descrierea tehnicilor de cercetare aplicate în investigarea tiosemicarbazonelor și combinațiilor coordinative, metodele de sinteză a tiosemicarbazonelor și compușilor în baza molibdenului (V) și a unor complecși ai cuprului (II).

#### 2.1 Materiale și metode

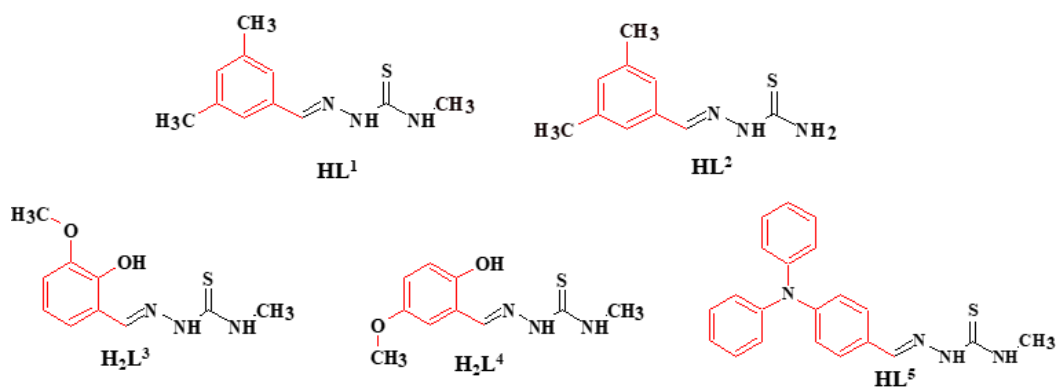
Aici sunt raportate materialele utilizate pentru determinarea purității, compoziției și structurii tiosemicarbazonelor și a compușilor sintetizați. Analiza infraroșu (FT-IR), analiza elementală, difracția cu raze X pe monocristal, analiza prin rezonanță magnetică nucleară ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}\{^{15}\text{N}\}$  HMBC, RMN DOSY), spectrometria de masă MALDI-TOF și ESI-MS, studiul activității antimicrobiene și antifungice *in vitro* și studiul activității antioxidante.

#### 2.2 Sinteza tiosemicarbazonelor

##### *Sinteza mono-tiosemicarbazonelor*

Mono-tiosemicarbazonele **HL<sup>1</sup>**, **HL<sup>2</sup>**, **H<sub>2</sub>L<sup>3</sup>**, **H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>** și **HL<sup>5</sup>** (vezi Fig. 2.1) sunt sintetizate dintr-un amestec echimolar prin dizolvarea a 4 mmol de tiosemicarbazidă substituită și 4 mmol de 3,5-dimetilbenzaldehydă, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehydă, 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehydă sau 4-(N,N-difenilamino)benzaldehydă în 20 mL de metanol sau etanol, în prezența a 5 picături de acid acetic glacial (catalizator). Amestecul este încălzit și agitat la reflux timp de 4 ore. După răcire la temperatura camerei, produsul este filtrat, spălat cu puțin metanol sau etanol și uscat sub vid [11].



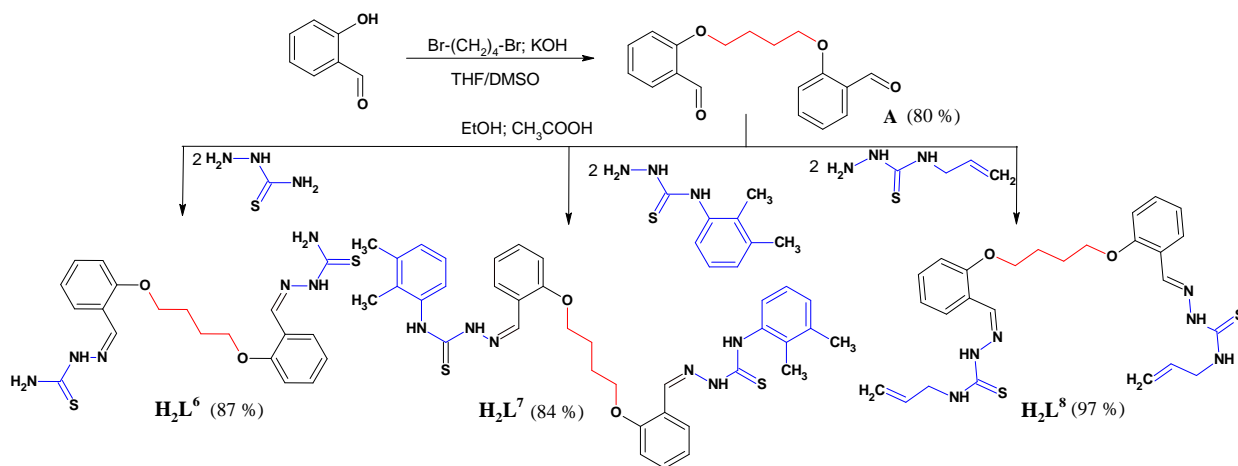


**Fig. 2.1. Structurile chimice ale mono-tiosemicarbazonei HL<sup>1-2,5</sup> și H<sub>2</sub>L<sup>3-4</sup>**

#### Sinteza bis-tiosemicarbazonei [15]

**Bis-tiosemicarbazonele flexibile și rigide** sunt sintetizate dintr-un amestec echimolar prin dizolvarea a 4 mmol de tiosemicarbazidă substituită și 2 mmol de bis-aldehidă în 50 mL de metanol sau etanol, în prezența a 5 picături de acid acetic glacial (catalizator). Amestecul este încălzit și agitat la reflux timp de 4 ore. După răcire la temperatura camerei, produsul este filtrat, spălat cu puțin metanol sau etanol și uscat sub vid [11].

**Bis-tiosemicarbazonele flexibile** N-substituie **H<sub>2</sub>L<sup>6-8</sup>** necesare pentru sinteza combinațiilor coordinative în baza fragmentului [Mo<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> se obțin folosind în calitate de precursor aldehida salicilică (Fig. 2.2).



**Fig. 2.2. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonei flexibile H<sub>2</sub>L<sup>6-8</sup>**

Bis-tiosemicarbazona **H<sub>2</sub>L<sup>9</sup>** (Fig. 2.3) este sintetizată utilizând în calitate de precursor 2,4-dihidroxibenzaldehida. Folosind 4-alioksi-2-hidroxibenzaldehida [16] prin reacția Williamson, se sintetizează bis-aldehida aplicată în sinteza ligandului **H<sub>2</sub>L<sup>9</sup>**.

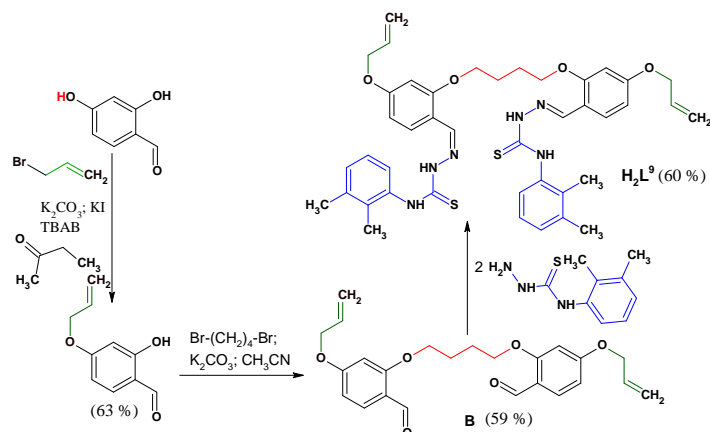


Fig. 2.3. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonei  $H_2L^9$

Pentru sinteza bis-tiosemicarbazonei flexibile  $H_3L^{10}$  (vezi Fig. 2.4) se utilizează în calitate de compus carbonilic: 1,3-bis(2-formilfenoxi)-2-propanol, care este obținut în conformitate cu metoda descrisă în literatura de specialitate [17].

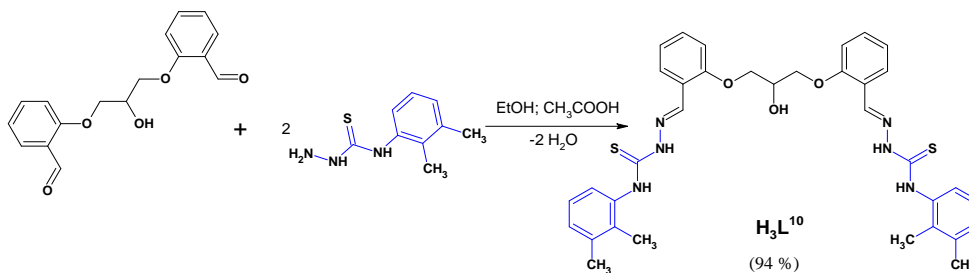


Fig. 2.4. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonei  $H_3L^{10}$

*Bis-tiosemicarbazonele rigide*  $H_2L^{11-14}$  și  $H_3L^{15-18}$  sunt sintetizate în conformitate cu schemele (vezi Fig. 2.5 - Fig. 2.6), folosind acidul 5-*terț*-butilizoftalic ca precursor al liganzilor  $H_2L^{11-13}$  și 4-*terț*-butilfenol pentru sinteza 2,6-diformil-4-*terț*-butilfenolului. Reacția de condensare are loc în conformitate cu protocolul descris la începutul subpunctului 2.2.2.

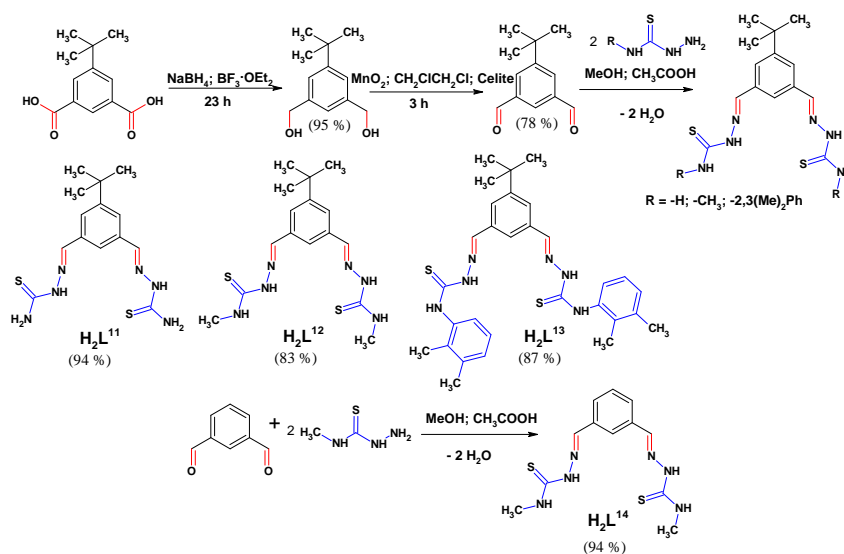


Fig. 2.5. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonelor  $H_2L^{11-14}$

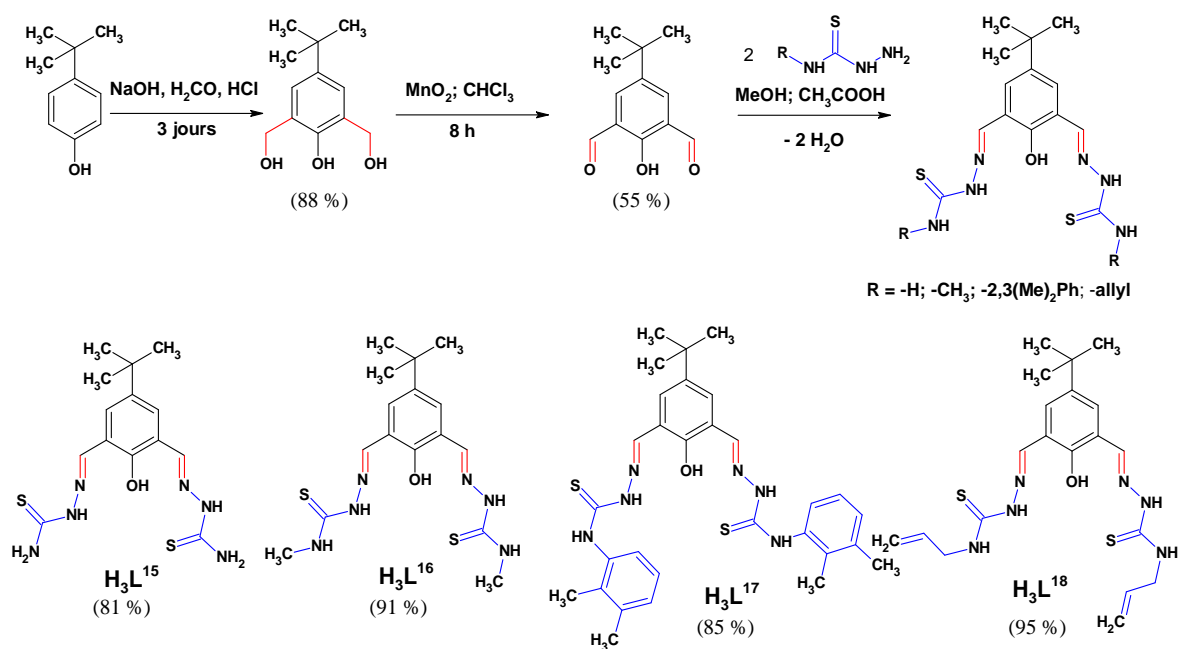


Fig. 2.6. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonelor  $H_3L^{15-18}$

2-(benziloxi)-5-(*terț*-butil)izoftaldehida (C) a fost sintetizată conform metodei descrise în articolul [18]. Sinteza ligandului  $H_2L^{19}$  (vezi Fig. 2.7) a fost efectuată în conformitate cu protocolul general de condensare descris la începutul subpunctului 2.2.2, amestecând într-un raport molar de 1 eq de 2-(benziloxi)-5-(*terț*-butil)izoftaldehidă și 2 eq de 4-metil-3-tiosemicarbazidă.

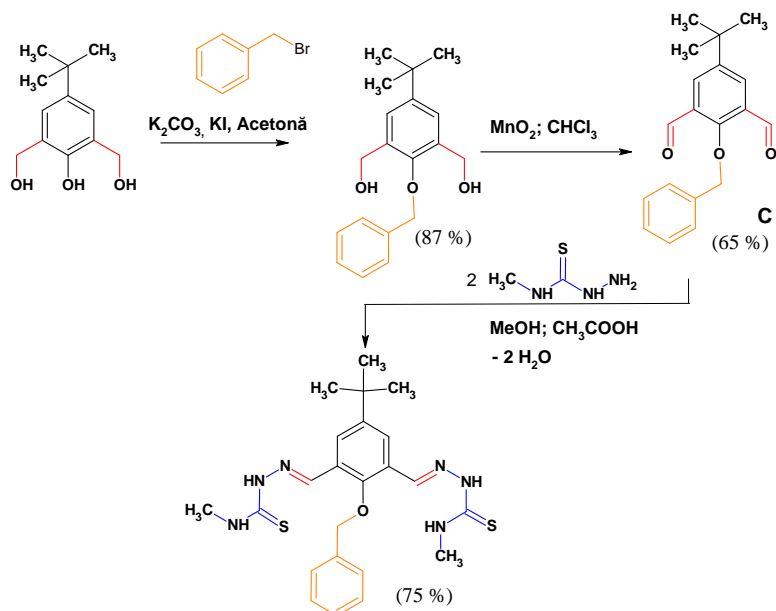


Fig. 2.7. Schema de sinteză a bis-tiosemicarbazonei  $H_2L^{19}$

Pentru a sintetiza tetrakis-tiosemicarbazona  $H_4L^{20}$ , inițial a fost obținută bis-aldehida prin reacția Williamson. Această aldehidă a fost preparată pentru prima dată și nu este descrisă în literatura de specialitate.

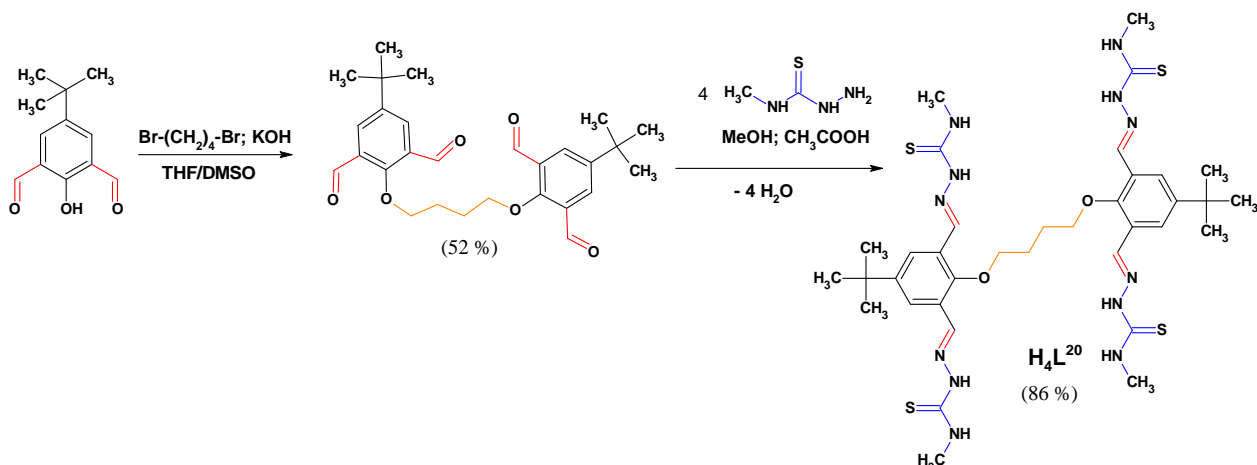


Fig. 2.8. Schema de sinteză a tetrakis-tiosemicarbazonei  $H_4L^{20}$

### 2.3 Sinteza compușilor coordinativi

#### *Sinteza complexelor ai $Mo^V$*

Precursorul este sintetizat folosind protocolul raportat în literatura de specialitate [19]. La soluția ce conține  $8,33 \cdot 10^{-1}$  mmol de ligand liber în 40 mL de etanol (pentru mono-tiosemicarbazonă) sau DMF sau DMSO (pentru bis-tiosemicarbazonă) se adaugă picătură cu picătură soluția apoasă de precursor  $K_{2-x}(NMe_4)_x[I_2MO_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{10}(H_2O)_5] \cdot 20H_2O$  ( $8,33 \cdot 10^{-2}$  mmol pentru mono-tiosemicarbazonă și  $8,33 \cdot 10^{-1}$  mmol pentru bis-tiosemicarbazonă). După câteva minute, se observă formarea unui produs de culoare galbenă. Amestecul se agită timp de o oră la  $65^\circ C$  (EtOH) sau  $80 - 90^\circ C$  (DMF sau DMSO). După răcirea la temperatura camerei, precipitatul este colectat prin filtrare, spălat cu etanol, eter dietilic și uscat sub vid. În cazul compușilor de mono-tiosemicarbazonă se obține un precipitat, iar în cazul sintezei în DMF, soluția se evaporă parțial în timp, pentru a obține un precipitat sau cristale.

#### *Sinteza complexelor ai $Cu^{II}$*

Combinările coordinative se prepară prin turnarea unei soluții metanolice sau etanolice de  $CuX_2 \cdot nH_2O$  ( $X = Cl^-, Br^-, NO_3^-, ClO_4^-, CH_3COO^-$ ;  $n = 0, 2, 3, 6$ ) ( $0,357$  mmol, 10 mL), la soluția metanică sau etanolică de  $H_3L^{15-16}$  și  $H_3L^{18}$  (vezi 2.2.2) ( $0,178$  mmol, 20 mL). Amestecul se agită timp de 1,5 ore la  $65^\circ C$ . După răcire la temperatura camerei, produsul este filtrat și spălat cu metanol sau etanol, eter dietilic și uscat sub vid.

### 3. COMPLECȘI AI $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ CU MONO-TIOSEMICARBAZONE

Molibdenul este un microelement esențial, prezent în mai mult de 50 de enzime care sunt foarte importante pentru organismele vii. Fără molibden, plantele nu pot asimila azotul și nu se dezvoltă. În același timp, tiosemicarbazonele prezintă interes de studiu în biologie și medicină datorită proprietăților farmaceutice. Respectiv, în 2019 s-au izolat pentru prima dată, 14 noi compuși originali cu 14 tiosemicarbazone substituie. Combinațiile au fost caracterizate prin analiza elementală, RMN, MALDI-TOF, raze X, IR, etc. [14]. Compușii sintetizați au prezentat activitate antitumorală, antifungică și antimicrobiană. Studiul RMN în soluție a elucidat prezența a doi izomeri de geometrie, *cis*- și *trans*-, care au fost identificați prin intermediul  $^1\text{H}$  și DOSY RMN. Obiectivul acestei teze constă în utilizarea diferitor strategii de sinteză a compușilor izomeric puri și studierea proprietăților acestora. Una dintre strategiile propuse este utilizarea tiosemicarbazonelor cu grupări chimice mai aglomerate, care ar contribui la obținerea unui singur izomer.

#### *Sinteza*

Sinteza compușilor în baza fragmentului  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  cu mono-tiosemicarbazone este descrisă în subcapitolul 2.3. În calitate de mono-tiosemicarbazone sunt utilizați liganzii din Fig. 2.1.

#### 3.1 Studiul în fază solidă al mono-tiosemicarbazonelor și complecșilor de Mo(V)

##### *Analiza IR*

Spectrele IR ale liganzilor liberi  $\text{H}_2\text{L}^3$  și  $\text{H}_2\text{L}^4$  prezintă o bandă largă la aproximativ  $3380\text{ cm}^{-1}$  atribuită grupei fenolice  $\nu(\text{OH})$ . Această bandă nu dispare din spectrele IR ale combinațiilor coordinative  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^3)_2]$  și  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^4)_2]$ . La fel, prezența grupei OH libere este confirmată prin analiza RMN. În cazul compușilor de coordinare, în intervalul numerelor de undă  $960\text{-}950\text{ cm}^{-1}$  apare banda de absorbție care, conform datelor din literatura de specialitate, este atribuită pentru  $\text{Mo}^{(\text{V})}=\text{O}$  și în intervalul  $480\text{-}470\text{ cm}^{-1}$  pentru  $\text{Mo}-(\text{S})(\text{S})\text{-Mo}$ .

##### *Analiza MALDI-TOF a compușilor $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{H}_n\text{L}^{1-5})_2]$ , $n = 0, 1$*

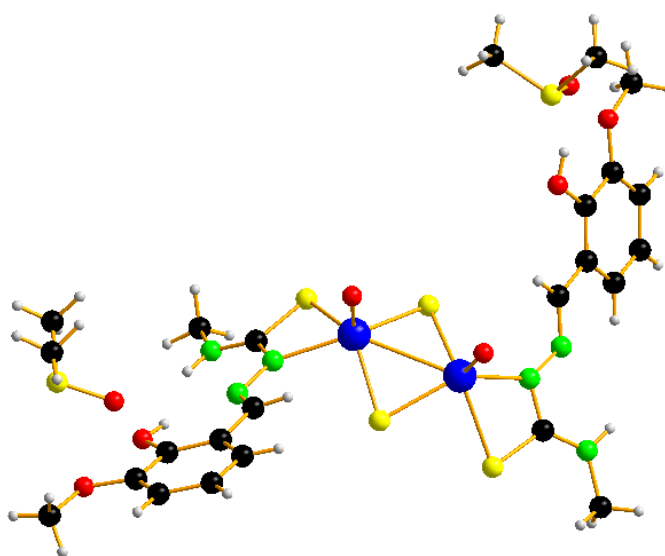
În tabelul 3.1 sunt prezentate rezultatele MALDI-TOF pentru cei 5 compuși sintetizați și datele ESI-MS pentru tiosemicarbazone (în mod pozitiv, în  $\text{CH}_3\text{CN}$   $10^{-4}\text{ M}$ ). Rezultatele MALDI-TOF au demonstrat că sunt prezente numai specii de monomeri. Stoichiometria este 1 : 2 (cluster/ligand) și formulele moleculare sunt în acord cu alte analize.

**Tabelul 3.1 Rezultatele ESI-MS ale liganzilor și MALDI-TOF ale  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{H}_n\text{L}^{1-5})_2]$** 

Produs	Exp. m/z	Ion molecular	Calc. m/z
HL <sup>1</sup>	222.1	$[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}] + \text{H}^+$	222.3
HL <sup>2</sup>	208.0	$[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}] + \text{H}^+$	208.3
H <sub>2</sub> L <sup>3</sup>	240.0	$[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{SO}_2] + \text{H}^+$	240.3
H <sub>2</sub> L <sup>4</sup>	240.0	$[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{SO}_2] + \text{H}^+$	240.3
HL <sup>5</sup>	361.1	$[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}] + \text{H}^+$	361.4
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^1)_2]$	729.9	$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S})_2 + \text{H}]^+$	729.6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^2)_2]$	701.9	$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{S})_2 + \text{H}]^+$	701.6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^3)_2]$	765.8	$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{SO}_2)_2 + \text{H}]^+$	765.6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^4)_2]$	765.8	$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{SO}_2)_2 + \text{H}]^+$	765.6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^5)_2]$	1007.9	$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{S})_2 + \text{H}]^+$	1007.9

### Difracția cu raze X

Analiza cu raze X a compusului  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^3)_2]$  (vezi Fig. 3.1) a demonstrat că mono-tiosemicarbazona se comportă ca un ligand bidentat monodeprotonat. Fiecare ligand formează un ciclu din 4 atomi cu Mo, prin intermediul atomului de S tiolic și N azometinic, unde distanța Mo-S este de 2.441 Å, iar Mo-N de 2.136 Å. Deprotonarea mono-tiosemicarbazonei este confirmată prin distanța C-S (1.745 Å), care în cazul complexului este mai mare decât în cazul ligandului liber (C=S este 1.700 Å). În același timp, grupa fenolică OH nu este implicată în coordinare.

**Fig. 3.1. Structura moleculară a compusului  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^3)_2] \cdot 2\text{DMSO}$** 

### 3.2 Studiul spectrelor <sup>1</sup>H RMN

Analiza RMN este o metodă de determinare a structurii ligandului și a compușilor în baza fragmentului  $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ , diamagnetic datorită formării legăturii Mo-Mo. În urma complexării, spectrul <sup>1</sup>H RMN al mono-tiosemicarbazonei suferă modificări prin deplasarea și/sau dispariția anumitor semnale, prin deprotonarea ligandului sub formă tiolică. Astfel, prin studiul RMN este

posibil de a stabili dacă utilizarea mono-tiosemicarbazonei mai aglomerate soluționează problema prezenței a 2 izomeri de geometrie.

Analiza  $^1\text{H}$  RMN în soluție a prezentat că utilizarea liganzilor  $\text{HL}^{1-2,5}$  și  $\text{H}_2\text{L}^{3-4}$  nu a rezolvat problema izomerilor, deoarece fiecare semnal este dublat. Din datele RMN a fost stabilit raportul izomerilor, de exemplu în cazul  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^3)_2]$ , este de 71 : 29. Rezultatele RMN au demonstrat că grupa OH fenolică rămâne liberă și nu se coordonează la fragmentul  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ .

#### 4. COMBINAȚII COORDINATIVE CU BIS-TIOSEMICARBAZONE

Prima strategie de utilizare a mono-tiosemicarbazonei mai aglomerate nu a contribuit la obținerea unui compus izomeric pur. O altă strategie constă în: sinteza compușilor ai  $\text{Mo}^{\text{V}}$  cu bis-tiosemicarbazone simetrice.

##### 4.1 Complecși ai $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ cu bis-tiosemicarbazone flexibile sau rigide

Sinteza compușilor în baza  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  cu bis-tiosemicarbazone flexibile sau rigide a fost efectuată în conformitate cu protocolul descris anterior (a se vedea subcapitolul 2.3).

##### 4.1.1 Studiul în fază solidă al bis-tiosemicarbazonei flexibile sau rigide și al complecșilor de $\text{Mo}(\text{V})$ în baza acestora

###### *Analiza MALDI-TOF*

Rezultatele studiului au demonstrat că stoichiometria compușilor în baza bis-tiosemicarbazonei flexibile este de un cluster  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  și un ligand (monomer), iar în cazul combinațiilor în baza bis-tiosemicarbazonei rigide este de doi clusteri și doi liganzi (dimer). Formula moleculară determinată este în concordanță cu alte analize.

###### *Difracția cu raze X*

Analiza cu raze X a compusului  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^6)]$  (vezi Fig. 4.1) a demonstrat că bis-tiosemicarbazona  $\text{H}_2\text{L}^6$  se comportă ca un ligand tetradentat și dublodeprotonat. Fiecare braț formează un ciclu din 4 atomi cu Mo, prin intermediul atomului de S tiolic și N azometinic, unde distanța Mo-S este de 2.450 Å, iar Mo-N este de 2.127 Å. Deprotonarea ligandului este confirmată de distanța C-S (1.742 Å), care în cazul complexului este mai mare decât în cazul ligandului liber (C=S este 1.701 Å). Atomii de  $\text{Mo}(\text{V})$  sunt într-o geometrie piramidală distorsionată cu baza pătrată.

În cazul complexului  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{11})_2]$ , bis-tiosemicarbazona rigidă  $\text{H}_2\text{L}^{11}$  se comportă ca un ligand tetradentat și dublodeprotonat. Un braț al bis-tiosemicarbazonei coordonează la atomul central de Mo prin setul de atomi donori NS, ocupând pozițiile de coordinare ecuatoriale ale Mo. Iar al doilea braț se coordonează la atomul de Mo din al doilea cluster, ocupând la fel pozițiile ecuatoriale. Fiecare braț formează un ciclu din 4 atomi cu Mo, prin S tiolic și N azometinic.

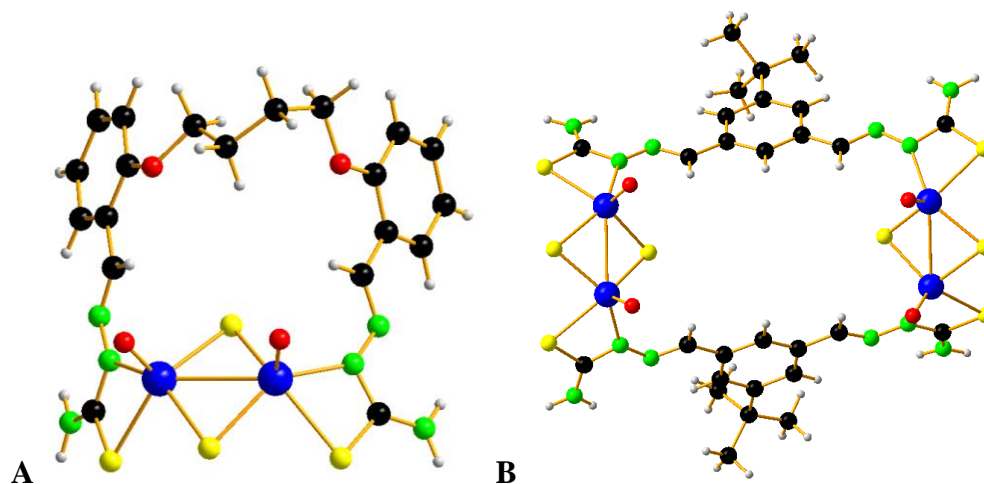


Fig. 4.1. Structurile moleculare ale compușilor  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^6)]$ (A) și  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{11})]_2$ (B)

#### 4.1.2 Studiul spectrelor $^1\text{H}$ RMN

Experimentele 1D și 2D RMN au fost efectuate în colaborare cu Dr. Mohamed Haouas la Institutul Lavoisier din Versailles, UMR 8180 CNRS-UVSQ.

Pentru a determina structura bis-tiosemicarbazonele flexibile sau rigide și a compușilor în baza acestor liganzi a fost aplicată tehnica RMN. Analizând spectrele, s-a stabilit că există o singură specie de complex în soluție.

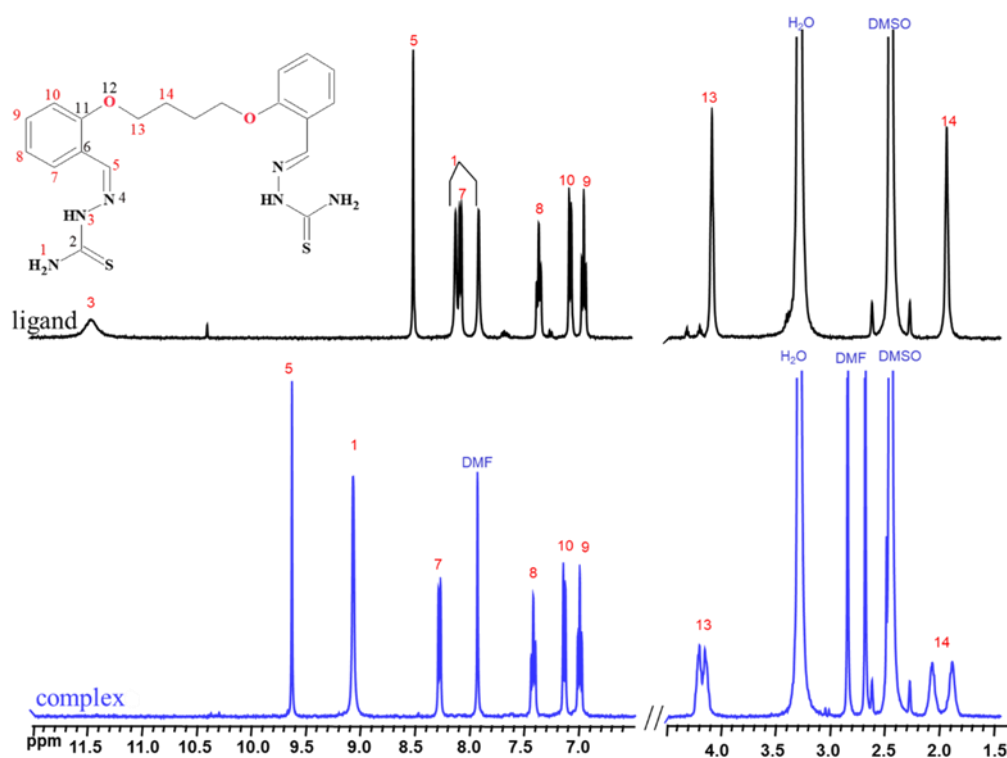


Fig. 4.2. 400 MHz  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) spectru al ligandului  $\text{H}_2\text{L}^6$  și al  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^6)]$



Studiind spectrul RMN al complexului, s-a observat deprotonarea bis-tiosemicarbazonei prin dispariția semnalului corespunzător protonului din poziția 3, respectiv ligandul coordinat este în formă tiolică.

Pentru a completa acest studiu clasic  $^1\text{H}$ , se efectuează o analiză RMN de difuzie  $^1\text{H}$  DOSY pentru bis-tiosemicarbazonele libere și complecșii respectivi. Această tehnică face posibilă accesarea coeficienților de difuzie ai speciei, care vor fi cu atât mai mici cu cât specia este mare. Experimentul DOSY (a se vedea Tabelul 4.1) a confirmat existența unei singure specii în soluție. Prin urmare, utilizarea bis-tiosemicarbazonelor flexibile sau rigide contribuie la rezolvarea prezenței a doi izomeri.

**Tabelul 4.1. Valoarea coeficientului de difuzie pentru 9 compuși**

Compus	$D_{\text{coeff.}, \mu\text{m}^2/\text{s}}$ DMSO- $d_6$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^6)]$	$164 \pm 3$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^7)]$	$151 \pm 4$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^8)]$	$167 \pm 6$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^9)]$	$136 \pm 6$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{10})]$	$145 \pm 6$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{11})]_2$	$121 \pm 2$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{12})]_2$	$133 \pm 2$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{13})]_2$	$134 \pm 6$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{14})]_2$	$135 \pm 4$

$^1\text{H}\{^{15}\text{N}\}$  HMBC RMN este o tehnică care oferă mai multe indicii cu privire la alocarea corectă a vârfurilor de protoni corespunzători. În același timp, prin compararea deplasărilor chimice pentru bis-tiosemicarbazona liberă și coordnată, se poate determina modul de coordinare a ligandului prin atomii de azot. Rezultatele deplasărilor chimice sunt prezentate în tabelul 4.2. Se observă modificări ne semnificative pentru N4 și N1, dar N3 este cel mai grav afectat. Conform datelor din literatura de specialitate, N4 ar trebui să fie mai afectat, în acest caz N3 este mai deplasat (29,3 ppm), probabil din cauza efectului steric.

**Tabelul 4.2. Valorile deplasărilor chimice ale atomilor N1, N3 și N4 în cazul  $\text{H}_2\text{L}^6$  și  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^6)]$**

$^{15}\text{N}$ (ppm)	$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^6)]$		
	N1	N3	N4
$\text{H}_2\text{L}^6$	-269.2	-205.2	-61.0
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^6)]$	-263.9	-175.9	-43.4
<b>Diferența</b>	5.3	<b>29.3</b>	17.6

## 4.2 Complecși ai $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ cu fenol bis-tiosemicarbazone

Combi-națiile coordina-tive în baza  $\text{Mo}^{\text{V}}$  și tiosemicarbazone-lor care conțin grupe OH fenolice libere prezintă interes de studiu pentru aplicații biologice, în special datorită proprietăților antioxidante față de ABTS<sup>+</sup>. Pentru a investiga corelația structură-activitate, au fost sintetizate 3 noi fenol bis-tiosemicarbazone substituie. Sinteza compușilor în baza  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  cu fenol bis-tiosemicarbazone a fost efectuată în conformitate cu protocolul descris mai sus (a se vedea subcapitolul 2.3 și Fig. 2.6).

### 4.2.1 Studiul în fază solidă al fenol bis-tiosemicarbazone-lor și complecșilor de $\text{Mo}(\text{V})$

În spectrele IR ale fenol bis-tiosemicarbazone-lor  $\text{H}_3\text{L}^{15-17}$  este prezentă o bandă largă la aproximativ 3143 sau 3324  $\text{cm}^{-1}$  atribuită grupei fenolice  $\nu(\text{OH})$ . Această bandă nu dispare din spectrul IR al complecșilor  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{15-17})]_n$  ( $n = 2$  sau 4). Respectiv, prezența grupei OH libere este confirmată și prin studiul  $^1\text{H}$  RMN. În cazul compușilor de coordinare, în intervalul numerelor de undă 970 - 950  $\text{cm}^{-1}$  apare banda de absorbție care, conform datelor din literatura de specialitate, este atribuită pentru  $\text{Mo}^{(\text{V})}=\text{O}$  și în intervalul 480-470  $\text{cm}^{-1}$  pentru  $\text{Mo}(\text{S})(\text{S})\text{-Mo}$ .

#### Analiza MALDI-TOF

Rezultatele studiului au elucidat că stoichiometria compușilor în baza fenol bis-tiosemicarbazone-lor este de patru clusteri  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  și patru liganzi  $\text{H}_3\text{L}^{15-16}$  (tetramer) și în cazul compusului cu bis-tiosemicarbazona  $\text{H}_3\text{L}^{17}$  este de doi clusteri și doi liganzi (dimer).

**Tabelul 4.3. Rezultatele MALDI-TOF ale complecșilor cu fenol bis-tiosemicarbazone**

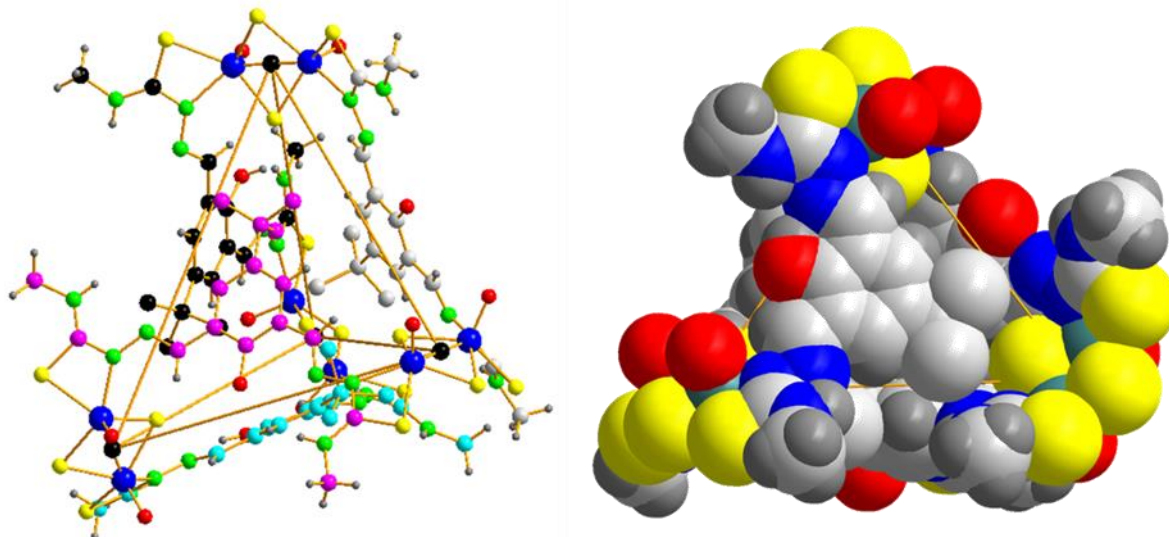
Produs	Exp. m/z	Ion molecular	Calc. m/z
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{15})]_2$	1277.7	$[(\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2)_2(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})_2+\text{H}]^+$	1277.9
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{15})]_4$	2559.7	$[(\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2)_4(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})_3(\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})+\text{Na}]^+$	2559.8
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{16})]_2$	1318.7	$[(\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2)_2(\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})(\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})+\text{H}]^+$	1319.0
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{16})]_4$	2651.6	$[(\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2)_4(\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})_3(\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})+\text{H}]^+$	2651.1
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{17})]_2$	1694.8	$[(\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2)_2(\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})_2+\text{H}]^+$	1694.5
	1715.8	$[(\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2)_2(\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})_2+\text{Na}]^+$	1715.5

Analiza MALDI-TOF au demonstrat că adăugarea unui fenol în partea rigidă a ligandului poate promova formarea de noi specii mai mari.

#### Difracția cu raze X

Analiza cu raze X a compusului  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{16})]_4$  (vezi Fig. 4.3) evidențiază formarea unui compus original, deoarece este un ansamblu tetraedric în care vârfurile tetraedrului sunt ocupate de centrele a 4 clusteri  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  și acești clusteri sunt legați între ei prin intermediul a 4 liganzi  $(\text{HL}^{16})^{2-}$ , formând o structură neutră. Atomii de Mo se află într-o geometrie piramidă

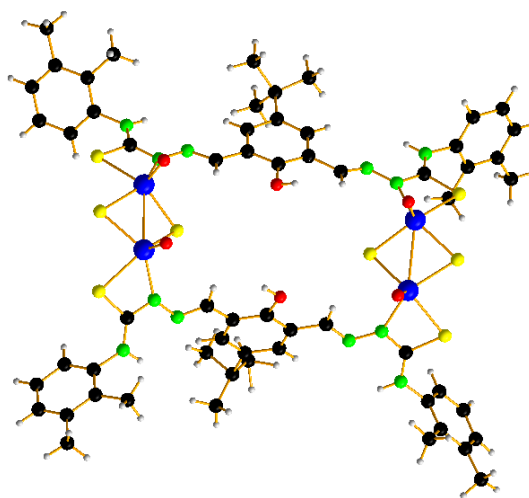
pătrată distorsionată. Cu atomul de Mo se formează un ciclu din 4 atomi, prin coordinarea atomului de S tiolic și N azometinic, cu o distanță Mo-S de 2.454-2.465 Å și o distanță Mo-N de 2.119-2.144 Å. Deprotonarea ligandului este confirmată de distanța C-S (1.731-1.757 Å), care în cazul complexului este mai mare decât pentru ligandul liber similar (C=S este 1.673 Å).



**Fig. 4.3. Structura cristalografică a compusului  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{16})_4]$  și modul Van der Waals**

Fenol bis-tiosemicarbazona se coordinează simultan la doi clusteri, un braț se leagă de un fragment, ocupând pozițiile ecuatoriale, iar celălalt braț se leagă de al doilea cluster.

În cazul compusului  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{17})_2]$  s-au obținut, de asemenea, monocristale. În urma analizei cu raze X, s-a stabilit că complexul posedă o stoichiometrie de 2 clusteri și 2 fenol bis-tiosemicarbazone (Fig. 4.4), iar rezultatele sunt în concordanță cu analiza MALDI-TOF. Bis-tiosemicarbazona se comportă ca ligandul anterior, coordinând prin setul de atomi NS.



**Fig. 4.4. Structura cristalografică a compusului  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{17})_2]$**

#### 4.2.2 Studiul spectrelor RMN al fenol bis-tiosemicarbazonelelor și al complexelor de Mo(V) în baza acestor liganzi

Pentru a determina structura fenol bis-tiosemicarbazonelelor și compușilor în baza acestor liganzi a fost aplicat studiul RMN. Analizând spectrul  $^1\text{H}$  RMN al complexului, s-a stabilit că există două specii în soluție, semnale care corespund compusului tetrameric și dimeric. Spectrele  $^1\text{H}$  DOSY RMN efectuate pentru acest amestec „proaspăt preparat” confirmă atribuirea speciei tetramerice cu un coeficient de difuzie  $D = 110 \pm 6 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$  care posedă o rază hidrodinamică de 1 nm, fiind în acord cu structura RX a tetramerului și care este logic mai mic decât valorile măsurate pentru compușii dimeri studiați anterior ( $D$  între 121 și  $135 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$ ). Pentru acest sistem, vedem că proporțiile dintre cele două specii de dimeri și tetrameri evoluează în timp.

**Tabelul 4.4. Valoarea coeficientului de difuzie pentru compuși**

Compus	$D_{\text{coeff.}, \mu\text{m}^2/\text{s}}$ DMSO- $d_6$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{15})]_2$	$122 \pm 1$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{15})]_4$	$98 \pm 5$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{16})]_2$	$128 \pm 5$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{16})]_4$	$104 \pm 2$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{17})]_2$	$117 \pm 6$
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{17})]_4$	$93 \pm 2$

*O singură specie: dimer sau tetramer*

Pentru a deplasa echilibrul spre sinteza unei singure forme: dimer sau tetramer, au fost sintetizați doi liganzi noi  $\text{H}_2\text{L}^{19}$  și  $\text{H}_4\text{L}^{20}$ , blocând grupa OH (vezi Fig. 2.7-2.8).

Analiza  $^1\text{H}$  RMN a demonstrat că există o singură specie în soluție. Prin compararea spectrelor complexelor, s-a concluzionat că semnalele corespund compusului dimeric.

#### 4.3 Complecșii $\text{Cu}^{\text{II}}$ cu fenol bis-tiosemicarbazone

Pentru a studia corelația structură-activitate a combinațiilor sintetizate, s-a propus înlocuirea atomului central (clasterul  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ ) cu un metal 3d. Prin studierea literaturii de specialitate, s-a stabilit că fenol bis-tiosemicarbazonele raportate în subcapitolul 4.2 prezintă interes în sinteza compușilor ai metalelor 3d, în special cuprul și în studiul activităților biologice ale acestor compuși [20, 21]. Respectiv, au fost sintetizați 15 combinații coordinative în baza liganzilor  $\text{H}_3\text{L}^{15-16,18}$ . Combinațiile coordinative sunt sintetizate conform protocolului din subcapitolul 2.3.

*Studiul spectrelor IR*

Analizând spectrele compușilor de coordonare, se observa dispariția benzii de absorbție în intervalul numerelor de undă de  $3670\text{-}3435 \text{ cm}^{-1}$  care, conform datelor din literatură, corespund

grupeii OH fenolice și apariția benzilor de absorbție în intervalul numerelor de undă 525-430 cm<sup>-1</sup> caracteristice pentru Cu-S, Cu-N și Cu-O.

#### Analiza MALDI-TOF

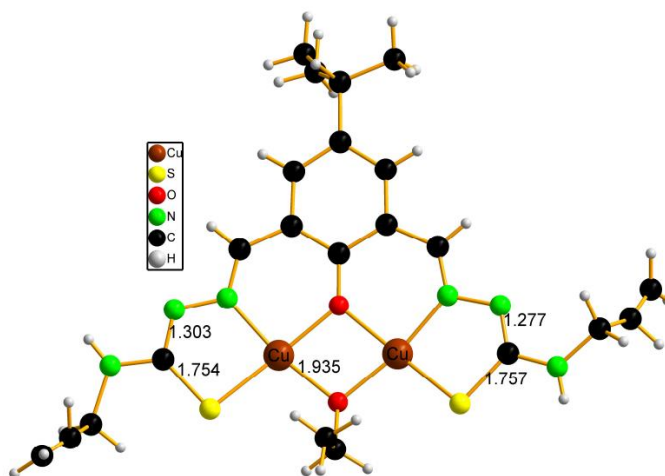
Rezultatele studiului au demonstrat că stoichiometria compușilor în baza cuprului constă din doi atomi de cupru și o fenol bis-tiosemicarbazona (monomer). Pentru a compara spectrul experimental obținut cu spectrul teoretic, se utilizează programul IsoPro3.

**Tabelul 4.5. Rezultatele MALDI-TOF ale complexilor în baza Cu<sup>II</sup>**

Produs	Exp. m/z	Ion molecular	Calc. m/z
[Cu <sub>2</sub> (L <sup>15</sup> )Cl]	512.96	[Cu <sub>2</sub> (C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub> )Cl + H] <sup>+</sup>	512.92
[Cu <sub>2</sub> (L <sup>16</sup> )OCH <sub>3</sub> ]	536.06	[Cu <sub>2</sub> (C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub> )OCH <sub>3</sub> + H] <sup>+</sup>	536.00
[Cu <sub>2</sub> (L <sup>16</sup> )OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ]	550.08	[Cu <sub>2</sub> (C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub> )OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> + H] <sup>+</sup>	550.00

#### Difracția cu raze X

Analiza cu raze X a compusului [Cu<sub>2</sub>(L<sup>18</sup>)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>] (vezi Fig. 4.5) demonstrează că fenol bis-tiosemicarbazona **H<sub>3</sub>L<sup>18</sup>** se comportă ca un ligand pentadentat și tripludeprotonat. Fiecare atom de Cu(II) are o geometrie plan pătrată sau chiar o piramidă pătrată. Fiecare braț al bis-tiosemicarbazonei formează un ciclu din 5 atomi cu Cu, prin S tiolic (dCu-S este 2.230 Å) și atomul de N iminic (dCu-N este 1.936 Å). Acest tip de coordinare este destul de clasic în literatură. Deprotonarea ligandului este confirmată de distanțele C-S (1.754 și 1.757 Å) și dC=N (1.277 și 1.303 Å), care în cazul complexului este mai mare decât a ligandului liber similar (d(C=S) este 1.673 Å et d(C-NH) este 1.341 Å) [22].



**Fig. 4.5. Structura moleculară a compusului [Cu<sub>2</sub>(L<sup>18</sup>)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]**

Oxigenul fenolic deprotonat leagă doi atomi de cupru (dCu-O = 1.964 Å). O a doua punte este asigurată de o moleculă de etanol deprotonat- etoxi (dCu-O = 1.935 Å).

## 5. PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE COMPUȘILOR SINTETIZAȚI

Obiectivul acestui capitol este de a explora potențialul tuturor acestor compuși în biologie și de a studia în special proprietățile lor antimicrobiene, antifungice și antioxidante.

### 5.1 Activitatea antimicrobiană

Proprietățile antimicrobiene și antifungice au fost realizate în colaborare cu conf. univ. Greta Bălan și echipa din Moldova. Experimentul a fost efectuat în mediu nutritiv lichid, prin metoda diluțiilor succesive.

Pentru tiosemicarbazone, compușii de Mo<sup>V</sup> și combinațiile de Cu<sup>II</sup> au fost studiate proprietățile antimicrobiene față de microorganismele Gram(+): *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778 și față de microorganismele Gram(-): *Acinetobacter baumannii* BAA – 747 și *Escherichia coli* ATCC 259.

*Activitatea antimicrobiană față de microorganismele G(+): Staphylococcus aureus ATCC 25923*

În tabelul 5.1 sunt prezentate rezultatele proprietăților antimicrobiene ale unor compuși sintetizați față de microorganismele G(+) și G(-). Investigația a demonstrat că combinațiile de coordinare ai Mo<sup>V</sup>, mono-tiosemicarbazonele și bis-tiosemicarbazonele posedă o activitate de 10000 de μg/mL (CMI) față de microorganisme, ceea ce denotă că ei nu manifestă activitate antimicrobiană față de aceste specii. În același timp, combinațiile de coordinare ai Cu<sup>II</sup> prezintă activități antimicrobiene foarte interesante.

Prin compararea datelor, s-a stabilit că activitatea antimicrobiană este influențată de natura atomului central, de natura ligandului (natura compusului carbonilic sau natura substituentului terminale) și de natura restului acid. Analiza rezultatelor față de *S. aureus*, a demonstrat că activitatea scade conform șirului: Cu<sup>2+</sup> > [Mo<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>; H<sub>3</sub>L<sup>16</sup> > H<sub>3</sub>L<sup>15</sup> > H<sub>3</sub>L<sup>18</sup>; <sup>-</sup>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> > Br<sup>-</sup> > NO<sub>3</sub><sup>-</sup> ≥ ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> > Cl<sup>-</sup>.

*Activitatea antimicrobiană față de microorganismele G(+): Bacillus cereus ATCC 11778*

Analiza rezultatelor față de *B. cereus*, a demonstrat că activitatea scade conform seriilor: H<sub>3</sub>L<sup>15</sup> > H<sub>3</sub>L<sup>16</sup> > H<sub>3</sub>L<sup>18</sup>; Br<sup>-</sup> > Cl<sup>-</sup> > NO<sub>3</sub><sup>-</sup> > ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> ≈ <sup>-</sup>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. Activitatea unor compuși este de 1,2 – 9,75 ori mai mare decât cea a Furacilinei.

**Tabelul 5.1. Rezultatele activității antimicrobiene a compușilor în baza Cu<sup>II</sup>**

Produs	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923		<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778		<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922		<i>Acinetobacter baumannii</i> BAA-747	
	CMI μg/mL	CMB μg/mL	CMI μg/mL	CMB μg/mL	CMI μg/mL	CMB μg/mL	CMI μg/mL	CMB μg/mL
<b>H<sub>3</sub>L<sup>15</sup></b>	-	-	-	-	-	-	-	-
[Cu <sub>2</sub> L <sup>15</sup> Cl]	7,81	15,6	<b>0,48</b>	0,97	-	-	-	-
[Cu <sub>2</sub> (HL <sup>15</sup> )OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ]ClO <sub>4</sub>	<b>0,97</b>	0,97	<b>1,95</b>	3,90	500	-	125	500
[Cu <sub>2</sub> L <sup>15</sup> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ]	<b>0,97</b>	7,81	7,81	7,81	-	-	-	-
<b>H<sub>3</sub>L<sup>16</sup></b>	-	-	-	-	-	-	-	-
[Cu <sub>2</sub> L <sup>16</sup> Cl]	<b>1,95</b>	3,90	<b>0,97</b>	1,95	-	-	-	-
[Cu <sub>2</sub> L <sup>16</sup> Br]	<b>0,24</b>	0,24	<b>0,48</b>	0,97	-	-	100	-
[Cu <sub>2</sub> (HL <sup>16</sup> )OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ]NO <sub>3</sub>	<b>0,48</b>	0,48	<b>3,90</b>	7,81	-	-	-	-
[Cu <sub>2</sub> L <sup>16</sup> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ]	<b>0,12</b>	0,12	15,62	125,0	-	-	500	-
<b>H<sub>3</sub>L<sup>18</sup></b>	-	-	500	-	-	-	500	-
[Cu <sub>2</sub> L <sup>18</sup> Cl]	3,90	15,62	15,62	31,25	-	-	-	-
[Cu <sub>2</sub> L <sup>18</sup> Br]	3,90	31,25	31,25	6,5	-	-	-	-
[Cu <sub>2</sub> (HL <sup>18</sup> )OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ]NO <sub>3</sub>	<b>0,97</b>	7,81	<b>0,48</b>	0,97	-	-	-	-
[Cu <sub>2</sub> (HL <sup>18</sup> )OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ]ClO <sub>4</sub>	7,81	15,62	7,81	15,62	-	-	500	500
<b>Furacilina</b>	<b>2,34</b>	<b>9,37</b>	<b>4,67</b>	<b>4,67</b>	<b>2,34</b>	<b>9,37</b>	<b>4,67</b>	<b>4,67</b>

*Activitatea antimicrobiană față de microorganismele G(-)*

Majoritatea fenol bis-tiozemicarbazonelor și compușilor nu prezintă activitate antimicrobiană. Unii posedă o activitate în intervalul de concentrație de la 125 la 500 μg/mL, dar este mult mai mică decât activitatea furacilinei.

## 5.2 Activitatea antifungică

Activitatea antifungică a compușilor a fost, de asemenea, evaluată față de tulpinile fungice: *Candida albicans* ATCC 10231 și *Tulpina Cryptococcus neoformans* CECT 1042.

*Activitatea antifungică față de fungii din specia Cryptococcus neoformans CECT 1043*

Prin studierea rezultatelor proprietăților antifungice, s-a stabilit că compușii în baza Mo posedă activitate selectivă față de fungii din specia *Cryptococcus neoformans* CECT 1043. Activitatea complexilor este de 2-8 ori mai mare decât Nistatina, utilizată în medicină. S-a stabilit că activitatea antifungică a combinațiilor depinde de natura tiosemicarbazonei, inclusiv substituentului terminal.

*Activitatea antifungică față de fungii din specia Candida albicans ATCC 1023*

Liganzii liberi nu prezintă activitate biologică, dar compușii de coordonare ai Cu<sup>II</sup> în baza ligandului **H<sub>3</sub>L<sup>16</sup>** posedă o activitate mai eficientă împotriva fungilor *Candida albicans* ATCC 1023. Compușii sunt de 4 până la 5300 de ori mai activi decât miconazolul utilizat în medicină pentru tratamentul și profilaxia infecțiilor. Activitatea este influențată de natura atomului central, de natura ligandului (natura substituentului terminal) și de natura restului acid. Prin compararea

rezultatelor față de *C. albicani*, s-a stabilit ca activitatea scade conform:  $\text{Cu}^{2+} > [\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ ;  $\text{H}_3\text{L}^{16} > \text{H}_3\text{L}^{15} > \text{H}_3\text{L}^{18}$ ;  $\text{Br}^- > ^-\text{OC}_2\text{H}_5 > \text{NO}_3^- \approx \text{ClO}_4^- > \text{Cl}^-$ .

### 5.3 Activitatea antioxidantă

Rezultatele cercetărilor (Tabelul 5.2) au demonstrat că unii liganzi sintetizați posedă activități antioxidante interesante. Capacitatea de neutralizare a radicalilor liberi este influențată de natura substituenților terminali și de natura compusului carbonilic utilizat în reacția de condensare. Comparând datele, activitatea tiosemicarbazonelor scade conform seriilor:

1. natura substituenților terminali
  - mono-tiosemicarbazone:  $-\text{NH}_2 > -\text{CH}_3$ ;
  - bis-tiosemicarbazone flexibile:  $-\text{NH}_2 > -2,3(\text{Me})_2\text{Ph} > -\text{alil}$ ;
  - bis-tiosemicarbazone rigide:  $-\text{NH}_2 > -\text{CH}_3 > -2,3(\text{Me})_2\text{Ph}$ ;
  - fenol bis-tiosemicarbazone:  $-\text{CH}_3 > -\text{NH}_2 > -2,3(\text{Me})_2\text{Ph} > -\text{alil}$ ;
2. natura compusului carbonilic
  - -N1 este  $-\text{NH}_2$ : 5-*terț*-butilizoftalaldehida > 5-(*terț*-butil)-2-hidroxiizoftalaldehida > 2-[4-(2-formilfenoxi)butoxi]benzalaldehida > 3,5-dimetilbenzalaldehida.
  - -N1 este  $-\text{NH}-\text{CH}_3$ : 5-(*terț*-butil)-2-hidroxiizoftalaldehida > 2-hidroxi-3-metoxibenzalaldehida > 5-*terț*-butilizoftalaldehida > 2-hidroxi-5-metoxibenzalaldehida.
  - -N1 este  $-\text{NH}-2,3(\text{Me})_2\text{Ph}$ : 5-(*terț*-butil)-2-hidroxiizoftalaldehida > 5-*terț*-butilizoftalaldehida > 1,3-bis(2-formilfenoxi)-2-propanol > 2-[4-(2-formilfenoxi)butoxi]benzalaldehida > 2-[4-(5-aliloxi-2-formilfenoxi)butoxi]benzalaldehida.

Prin analizarea lanțurilor, același comportament este observat pentru toate familiile de liganzi. Respectiv, cei mai activi liganzi sunt fenol bis-tiosemicarbazonele (natura compusului carbonilic) și liganzii cu  $-\text{NH}_2$  terminal (natura substituenților).

Combi-națiile de Cu în intervalul de concentrație  $10^{-5} - 10^{-7}$  mol/L nu posedă activități antioxidante. Rezultatele cercetării au demonstrat că compușii  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{H}_n\text{L}^{1-5})_2]$  manifestă activitate antioxidantă cu  $\text{IC}_{50}$  între 2,05 și 3,48  $\mu\text{M}$  sau de 7,55 până la 12,82 ori mai mare decât cea a Trolox.

În mod surprinzător, compușii obținuți în baza bis-tiosemicarbazonelor flexibile, precum și liganzii liberi, prezintă o activitate antioxidantă scăzută. Bis-tiosemicarbazonele rigide libere posedă o activitate mai bună, cu valori  $\text{IC}_{50}$  ( $\text{SD} \pm 3$ ) interesante în intervalul 8,60-28,80  $\mu\text{M}$ , dar complexii de  $\text{Mo}^V$  corespunzători sunt foarte inactivi spre deosebire de prima serie de complecși. Acest rezultat este surprinzător și pentru moment nu avem nicio explicație.



**Tabelul 5.2. Activitatea antioxidantă a tiosemicarbazonelor și a compușilor de Mo(V)**

Produs	IC <sub>50</sub> (μM)	Produs	IC <sub>50</sub> (μM)
<b>HL<sup>1</sup></b>	27,88	<b>Mo<sub>10</sub></b>	<b>6,55</b>
<b>HL<sup>2</sup></b>	21,62	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ]	<b>2,74</b>
<b>H<sub>2</sub>L<sup>3</sup></b>	<b>7,74</b>	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ]	<b>2,05</b>
<b>H<sub>2</sub>L<sup>4</sup></b>	<b>9,81</b>	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (L <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ]	<b>2,14</b>
<b>HL<sup>5</sup></b>	21,17	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (L <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ]	<b>3,00</b>
<b>H<sub>2</sub>L<sup>6</sup></b>	<b>13,00</b>	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (L <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ]	<b>3,48</b>
<b>H<sub>2</sub>L<sup>7</sup></b>	66,60	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (L <sup>6</sup> )]	≥100
<b>H<sub>2</sub>L<sup>8</sup></b>	≥100	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (L <sup>7</sup> )]	≥100
<b>H<sub>2</sub>L<sup>9</sup></b>	≥100	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (L <sup>8</sup> )]	37,5
<b>H<sub>3</sub>L<sup>10</sup></b>	57,20	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (L <sup>9</sup> )]	58,8
<b>H<sub>2</sub>L<sup>11</sup></b>	<b>8,60</b>	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (HL <sup>10</sup> )]	≥100
<b>H<sub>2</sub>L<sup>12</sup></b>	<b>9,10</b>	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (L <sup>11</sup> ) <sub>2</sub> ]	≥100
<b>H<sub>2</sub>L<sup>13</sup></b>	28,80	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (L <sup>12</sup> ) <sub>2</sub> ]	51,9
<b>H<sub>2</sub>L<sup>14</sup></b>	<b>11,20</b>	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (L <sup>13</sup> ) <sub>2</sub> ]	≥100
<b>H<sub>3</sub>L<sup>15</sup></b>	<b>20,31</b>	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (L <sup>14</sup> ) <sub>2</sub> ]	78,7
<b>H<sub>3</sub>L<sup>16</sup></b>	<b>4,83</b>	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (HL <sup>15</sup> ) <sub>4</sub> ]	<b>1,42</b>
<b>H<sub>3</sub>L<sup>17</sup></b>	24,27	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (HL <sup>16</sup> ) <sub>4</sub> ]	<b>3,06</b>
<b>Trolox</b>	26,30	[Mo <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (HL <sup>17</sup> ) <sub>2</sub> ]	<b>18,47</b>

Activitatea fenol bis-tiosemicarbazonelor scade în funcție de natura substituentului terminal: -CH<sub>3</sub> > -NH<sub>2</sub> > -2,3(Me)<sub>2</sub>Ph . În același timp, compușii de coordinare sunt mai activi și activitatea complexilor diminuează conform șirului: -NH<sub>2</sub> > -CH<sub>3</sub> > -2.3(Me)<sub>2</sub>Ph.

Analiza seriei de compuși a demonstrat că combinațiile în baza fenol bis-tiosemicarbazonelor și acești liganzi liberi prezintă interes de studiu, cu activități mai promițătoare, cum ar fi antioxidante.

Respectiv, activitatea compușilor depinde de natura ligandului și scade conform seriei: fenol bis-tiosemicarbazone > mono-tiosemicarbazone > bis-tiosemicarbazone rigide ≈ bis-tiosemicarbazone flexibile

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. În cadrul acestei lucrări de doctorat au fost sintetizate 20 de tiosemicarbazone, inclusiv 15 noi. Acești liganzi au fost clasificați în mai multe familii și pentru fiecare au fost sintetizați, izolați și caracterizați compuși în baza clusterului  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ .
2. Cercetările efectuate pentru acești complecși, și în special MALDI-TOF, au făcut posibilă evidențierea stoichiometriilor compușilor sintetizați. Pentru mono-tiosemicarbazone, complecșii obținuți sunt de tip  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{H}_n\text{L}^{1-5})_2]$  ( $n = 0 - 1$ ), care corespunde la doi liganzi bidentați monodeprotonați și unui cluster de Mo(V). Pentru această familie de compuși, studiul RMN a demonstrat prezența a doi izomeri în soluție. Prin urmare, utilizarea mono-tiosemicarbazonei mai aglomerate nu a rezolvat problema izomerilor, raportată anterior în 2019.
3. Utilizarea bis-tiosemicarbazonei flexibile sau rigide a contribuit la izolarea unui complex izomeric pur ai  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ . În baza bis-tiosemicarbazonei flexibile sau rigide  $\text{H}_n\text{L}^{6-14}$  ( $n = 2, 3$ ) au fost sintetizați 9 noi combinații coordinative, cu formula moleculară  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{6-9})]$  sau  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{10})]$  și  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{11-14})]_2$ .
4. Prin utilizarea fenol bis-tiosemicarbazonei în calitate de liganzi, a fost obținută o nouă familie de compuși în baza fragmentului  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ . Pentru trei dintre acești complecși, am demonstrat formarea unei specii moleculare tetraedrice de stoichiometrie 4 : 4, în echilibru dinamic cu o specie cu stoichiometria 2 : 2. Apoi au fost sintetizați alți doi liganzi pentru a stabili cum putem deplasa echilibrul într-o direcție sau alta, specia tetraedrică fiind cea mai interesantă în chimia supramoleculară. Această familie de tiosemicarbazone fiind bine potrivită pentru sinteza compușilor dinucleari ai Cu(II), respectiv au fost preparați 15 complecși cu 3 liganzi  $\text{H}_3\text{L}^{15,16,18}$  și 5 săruri de Cu(II).
5. Studiul *in vitro* al complecșilor în baza  $\text{Mo}^V$  și tiosemicarbazonei față de o gamă largă de microorganisme și tulpini fungice, a demonstrat că compușii și tiosemicarbazonele libere nu au activitate împotriva microorganismelor Gram(+) și Gram(-). În același timp, combinațiile de coordonare cu mono-tiosemicarbazone posedă o activitate antifungică selectivă față de tulpinile de *Cryptococcus neoformans* CECT 1043, fiind de 2 până la 8 ori mai active decât Nistatina, utilizată în medicină. Activitatea antifungică a compușilor depinde de natura tiosemicarbazonei, în special substituentului terminal:  $-\text{NH}_2 > -\text{NH}-\text{CH}_3$ .

6. Combinațiile coordinative ale  $\text{Cu}^{\text{II}}$  manifestă activități antimicrobiene și antifungice foarte interesante. Analizând rezultatele față de *S. aureus*, s-a determinat că activitatea scade conform:
- naturii atomului central:  $\text{Cu}^{2+} > [\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  ;
  - naturii ligandului (substituentul terminal):  $\text{H}_3\text{L}^{16} > \text{H}_3\text{L}^{15} > \text{H}_3\text{L}^{18}$  ;
  - naturii restului acid:  $\text{OC}_2\text{H}_5 > \text{Br}^- > \text{NO}_3^- \approx \text{ClO}_4^- > \text{Cl}^-$ .
- Investigarea rezultatelor față de *B. cereus*, a elucidat că activitatea scade conform:  $\text{Cu}^{2+} > [\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  ;  $\text{H}_3\text{L}^{15} > \text{H}_3\text{L}^{16} \approx \text{H}_3\text{L}^{18}$  ;  $\text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{NO}_3^- > \text{ClO}_4^- \approx \text{OC}_2\text{H}_5$ .
7. Compușii de coordinare ai  $\text{Cu}^{\text{II}}$  în baza ligandului  $\text{H}_3\text{L}^{16}$  posedă o activitate mai eficientă față de fungii *Candida albicans* ATCC 1023. Ei sunt de 4 până la 5300 de ori mai activi decât Miconazol, utilizat în medicină. Activitatea antifungică scade conform șirului:  $\text{Cu}^{2+} > [\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  ;  $\text{H}_3\text{L}^{16} > \text{H}_3\text{L}^{15} > \text{H}_3\text{L}^{18}$  ;  $\text{Br}^- > \text{OC}_2\text{H}_5 > \text{NO}_3^- \geq \text{ClO}_4^- > \text{Cl}^-$ .
8. Compușii au fost investigați ca inhibitori ai radicalilor liberi, prin metoda ABTS, rezultatele fiind comparate cu activitatea Troloxului și Rutinului, utilizați în medicină. Cei mai buni antioxidanți fiind combinațiile molibdenului cu fenol bis-tiosemicarbazone (natura compusului carbonilic) și liganzii cu  $-\text{NH}_2$  terminal (natura substituenților). Compușii ai  $\text{Cu}^{\text{II}}$  nu posedă proprietăți antioxidante. Activitatea combinațiilor de  $\text{Mo}^{\text{V}}$  depinde de natura ligandului și scade în funcție de familie: fenol bis-tiosemicarbazone > mono-tiosemicarbazone > bis-tiosemicarbazone rigide  $\approx$  bis-tiosemicarbazonele flexibile
9. Prezența grupei fenolice OH libere contribuie la ameliorarea proprietăților antioxidante ale compușilor. Activitatea bis-tiosemicarbazonei scade în funcție de natura grupei terminale:  $-\text{CH}_3 > -\text{NH}_2 > -2,3(\text{Me})_2\text{Ph}$ . În același timp, compușii de coordinare sunt mai activi, iar activitatea lor scade conform:  $-\text{NH}_2 > -\text{CH}_3 > -2,3(\text{Me})_2\text{Ph}$ .

### Recomandări

1. **Chimia supramoleculară:** Formarea unei specii tetraedrice cu stoichiometria 4 : 4 este fascinantă în chimia supramoleculară, atât din punct de vedere fundamental al înțelegerii și controlului formării unor astfel de sisteme, dar și din punct de vedere al aplicării pentru realizarea catalizei regioselective în cavitatea tetraedrului.
2. **Calculul DFT.** O colaborare cu echipa lui Carles Bo din Spania este în desfășurare pentru a înțelege comportamentul antioxidant și stabilitatea compușilor sintetizați.
3. **Modelarea în matrice polimerică.** Pentru a putea aplica cele mai interesante sisteme este important să le putem stabiliza.

4. **Studiul proprietăților catalitice și electrocatalitice.** La sfârșitul tezei, s-a început să se exploareze această proprietate pentru complexii ai Mo(V), obținuți în baza bis-thiosemicarbazonei flexibile și rigide (Dr Sergiu Calancea).
5. **Extinderea arsenalului de inhibitori fungici** din specia *Candida albicans* ATCC 1023 cu compuși ce manifestă activitate antifungică puternică ( $[\text{Cu}_2\text{L}^{16}\text{OC}_2\text{H}_5]$  și  $[\text{Cu}_2\text{L}^{16}\text{Br}]$ ).

#### BIBLIOGRAFIE

1. HOSSAIN, M. K., PLUTENKO, M. O., SCHACHNER, J. A., HAUKKA, M. et al. Dioxomolybdenum(VI) complexes of hydrazone phenolate ligands - syntheses and activities in catalytic oxidation reactions. In: *Journal of the Indian Chemical Society*. 1 februarie 2021, Vol. 98, n° 2, pp. 100006. DOI [10.1016/j.jics.2021.100006](https://doi.org/10.1016/j.jics.2021.100006).
2. ÇELEN, Ş., EĞLENCE-BAKIR, S., ŞAHIN, M., DENIZ, I. et al. Synthesis and characterization of new thiosemicarbazonato molybdenum(VI) complexes and their in vitro antimicrobial activities. In: *Journal of Coordination Chemistry*. 19 mai 2019, Vol. 72, n° 10, pp. 1747-1758. DOI [10.1080/00958972.2019.1612056](https://doi.org/10.1080/00958972.2019.1612056).
3. KEITA, B., FLOQUET, S., LEMONNIER, J.-F., CADOT, E. et al. A New Class of Efficient Electrocatalysts for the Reduction of Protons into Hydrogen Based on the  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  Building Block. In: *The Journal of Physical Chemistry C*. 1 ianuarie 2008, Vol. 112, n° 4, pp. 1109-1114. DOI [10.1021/jp0774138](https://doi.org/10.1021/jp0774138).
4. GRETARSDÓTTIR, J. M., BOBERSKY, S., METZLER-NOLTE, N. et SUMAN, S. G. Cytotoxicity studies of water soluble coordination compounds with a  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  core. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 1 iulie 2016, Vol. 160, pp. 166-171. DOI [10.1016/j.jinorgbio.2016.01.020](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.01.020).
5. FLOQUET, S., BOILLOT, M.-L., RIVIÈRE, E., VARRET, F. et al. Spin transition with a large thermal hysteresis near room temperature in a water solvate of an iron(III) thiosemicarbazone complex. In: *New Journal of Chemistry*. 20 ianuarie 2003, Vol. 27, n° 2, pp. 341-348. DOI [10.1039/B207516D](https://doi.org/10.1039/B207516D).
6. ABLOV, A., ZELENTOV, V., SHIPILOV, N., GEHRBEHLEHU et al. Magnetochemistry des nouveaux complexes des thiosemicarbazonates de Fe (III). In: *Magnetochemistry des nouveaux complexes des thiosemicarbazonates de Fe (III)*. 1975.
7. CASAS, J. S., GARCÍA-TASENDE, M. S. et SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. In: *Coordination Chemistry Reviews*. 1 noiembrie 2000, Vol. 209, n° 1, pp. 197-261. DOI [10.1016/S0010-8545\(00\)00363-5](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)00363-5).
8. PISK, J., PRUGOVEČKI, B., MATKOVIĆ-ČALOGOVIĆ, D., POLI, R. et al. Charged dioxomolybdenum(VI) complexes with pyridoxal thiosemicarbazone ligands as molybdenum(V) precursors in oxygen atom transfer process and epoxidation (pre)catalysts. In: *Polyhedron*. 9 februarie 2012, Vol. 33, n° 1, pp. 441-449. DOI [10.1016/j.poly.2011.12.003](https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.12.003).
9. BALAN, G., BURDUNIUC, O., USATAIA, I., GRAUR, V. et al. Novel 2-formylpyridine 4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone and Zn(II), Cu(II), Ni(II) and Co(III) complexes: Synthesis, characterization, crystal structure, antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activity. In: *Applied Organometallic Chemistry*. 2020, Vol. 34, n° 3, pp. e5423. DOI [10.1002/aoc.5423](https://doi.org/10.1002/aoc.5423).
10. PAHONTU, E., JULEA, F., ROSU, T., PURCAREA, V. et al. Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. In: *Journal Of Cellular And Molecular Medicine*. aprilie 2015, Vol. 19, n° 4, pp. 865-878. DOI [10.1111/jcmm.12508](https://doi.org/10.1111/jcmm.12508). [25708540](https://doi.org/10.1111/jcmm.12508).

11. PAHONTU, E., FALA, V., GULEA, A., POIRIER, D. et al. Synthesis and Characterization of Some New Cu(II), Ni(II) and Zn(II) Complexes with Salicylidene Thiosemicarbazones: Antibacterial, Antifungal and in Vitro Antileukemia Activity. In: *Molecules*. august 2013, Vol. 18, n° 8, pp. 8812-8836. DOI [10.3390/molecules18088812](https://doi.org/10.3390/molecules18088812).
12. GRAUR, V., SAVCIN, S., TSAPKOV, V. et GULEA, A. Synthesis and antitumor activity of copper, nickel and cobalt coordination compounds with 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone N(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae - Științe Reale și ale Naturii*. 7 decembrie 2015, Vol. 0, n° 1 (81). Disponibil la adresa: <http://ojs.studiamsu.eu/index.php/real-nature/article/view/238>
13. GULEA, A., ȚAPCOV, V., CEBOTARI, D. et GARBUZ, O. Sinteza, structura și proprietățile compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazone ale 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 21 iulie 2020, Vol. 131, n° 1, pp. 3-15. DOI [10.5281/ZENODO.3954087](https://doi.org/10.5281/ZENODO.3954087).
14. FUIOR, A., CEBOTARI, D., HAOUAS, M., MARROT, J. et al. Synthesis, Structures, and Solution Studies of a New Class of [Mo<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]-Based Thiosemicarbazone Coordination Complexes. În: *ACS Omega*. 3 mai 2022, Vol. 7, n°19, 16547-16560. DOI [10.1021/acsomega.2c00705](https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00705).
15. CEBOTARI, D., HAOUAS, M., FLOQUET, S. et GULEA, A. Synthesis and characterisations of six new bis-thiosemicarbazone ligands. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 11 ianuarie 2021, Vol. 136, n° 6, pp. 101-112. DOI [10.5281/ZENODO.4431691](https://doi.org/10.5281/ZENODO.4431691).
16. ZENGTAO, W., ZHIGUO, L., WOOJUNG, L., SU-NAM, K. et al. Design, synthesis and docking study of 5-(substituted benzylidene)thiazolidine-2,4-dione derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014, Vol. 24, n° 15, pp. 3337-3340. DOI [10.1016/j.bmcl.2014.05.099](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.099).
17. KHALIL, N. S. A. M. Efficient synthesis of novel 1,2,4-triazole fused acyclic and 21–28 membered macrocyclic and/or lariat macrocyclic oxazathia crown compounds with potential antimicrobial activity. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1 noiembrie 2010, Vol. 45, n° 11, pp. 5265-5277. DOI [10.1016/j.ejmech.2010.08.046](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.046).
18. ANGHEL, C. C., BĂDESCU, C., MIREA, A. G., PĂUN, A. et al. Two are better than one - Synthesis of novel blue and green emissive hydroxy-oxadiazoles. In: *Dyes and Pigments*. 1 ianuarie 2022, Vol. 197, pp. 109927. DOI [10.1016/j.dyepig.2021.109927](https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109927).
19. CADOT, E., SOKOLOV, M. N., FEDIN, V. P., SIMONNET-JÉGAT, C. et al. A building block strategy to access sulfur-functionalized polyoxometalate based systems using {Mo<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>2</sub>} and {Mo<sub>3</sub>S<sub>4</sub>} as constitutional units, linkers or templates. In: *Chemical Society Reviews*. 22 octombrie 2012, Vol. 41, n° 22, pp. 7335-7353. DOI [10.1039/C2CS35145E](https://doi.org/10.1039/C2CS35145E).
20. ANJUM, R., PALANIMUTHU, D., KALINOWSKI, D. S., LEWIS, W. et al. Synthesis, Characterization, and in Vitro Anticancer Activity of Copper and Zinc Bis(Thiosemicarbazone) Complexes. In: *Inorganic Chemistry*. 21 octombrie 2019, Vol. 58, n° 20, pp. 13709-13723. DOI [10.1021/acs.inorgchem.9b01281](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b01281).
21. YU, P., DENG, J., CAI, J., ZHANG, Z. et al. Anticancer and biological properties of a Zn-2,6-diacetylpyridine bis(thiosemicarbazone) complex†. In: *Metallomics*. 1 august 2019, Vol. 11, n° 8, pp. 1372-1386. DOI [10.1039/c9mt00124g](https://doi.org/10.1039/c9mt00124g).
22. PURKAIT, R., MAITY, S. et SINHA, C. A hydrazine-based thiocarbamide probe for colorimetric and turn-on fluorometric detection of PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> and AsO<sub>3</sub><sup>3-</sup> in semi-aqueous medium. In: *New Journal of Chemistry*. 2018, Vol. 42, n° 8, pp. 6236-6246. DOI [10.1039/C7NJ04533F](https://doi.org/10.1039/C7NJ04533F).

## LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

### *Articole în reviste științifice internaționale*

1. FUIOR, A., HIJAZI, A., GARBUZ, O., BULIMAGA, V., ZOSIM, L., **CEBOTARI, D.**, HAOUS, M., TODERAS, I., GULEA, A., FLOQUET, S. Screening of biological properties of  $\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2$  - and  $\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_4$  - based coordination complexes: Investigation of antibacterial, antifungal, antioxidative and antitumoral activities versus growing of *Spirulina platensis* biomass. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2022, 226, 111627. DOI [10.1016/j.jinorgbio.2021.111627](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111627).
2. FUIOR, A., **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., MARROT, J., MINGUEZ ESPALLARGAS, G., GUÉRINEAU, V., TOUBOUL, D., RUSNAC, R., GULEA, A. and FLOQUET, S. Synthesis, Structures, and Solution Studies of a New Class of  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]$ -Based Thiosemicarbazone Coordination Complexes. In: *ACS Omega*. 2022, Vol. 7, n°19, 16547-16560. DOI [10.1021/acsomega.2c00705](https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00705).
3. FUIOR, A., **CEBOTARI, D.**, GARBUZ, O., GULEA, A. and FLOQUET, S. Biological properties of a new class of  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]$ -based thiosemicarbazone coordination complexes. In: *Inorganica Chimica Acta*. „Articles in Press”

### *Articole în reviste științifice naționale*

1. **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., FLOQUET, S., GULEA, A. Synthesis and characterisations of six new bis-thiosemicarbazone ligands. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2021, Nr.6(136), pp. 101-112. DOI [10.5281/zenodo.4431691](https://doi.org/10.5281/zenodo.4431691).
2. FUIOR, A., **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., GUERINEAU, V., TOUBOUL, D., MARROT, J., GULEA, A., and FLOQUET, S. Unprecedented coordination complexes combining the  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  cluster with thiosemicarbazone ligands. In: *Materiale Avansate în Biofarmaceutica și Tehnica: Conferința științifică națională cu participare Internațională*. 2021, pp. 326-342. Chișinău, Moldova.
3. **CEBOTARI, D.** Sinteza, structura și proprietățile biologice ale unor bis-tiosemicarbazone și compușilor coordinațivi în baza acestor liganzi. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2022, Nr 1(151), pp. 79-90. DOI [10.5281/zenodo.6695866](https://doi.org/10.5281/zenodo.6695866).

### *Rezumate în culegeri științifice, însoțite de postere, prezentate și publicate la Conferințe Naționale și Internaționale:*

1. **CEBOTARI, D.**, FUIOR, A., CALANCEA, S., HAOUAS, M., MARROT, J., GARBUZ, O., GULEA, A., FLOQUET, S. Complexes de coordination  $\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2$ -thiosemicarbazones : de la synthèse aux propriétés. *GECOM – ConCoord*, 2022, Sévrier, Franța.
2. FUIOR, A., **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., GUERINEAU, V., TOUBOUL, D., MARROT, J., GULEA, A., FLOQUET, S. Unprecedented coordination complexes combining the  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  cluster with thiosemicarbazone ligands. In: *Conferința științifică națională cu participare Internațională*. 2021, pp. 326-342. Chișinău, Moldova.
3. **CEBOTARI, D.** Sinteza și caracterizarea fizico-chimică ale unor bis-tiosemicarbazone noi. In: *Conferința științifică națională a doctoranzilor,, Metodologii contemporane de cercetare și evaluare”*. 2021, pp. 31-36. Chișinău, Moldova. ISBN 978-9975-159-17-3
4. **CEBOTARI, D.** Synthesis and characterization of complexes based on fragments  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  for application in biology. In: *Integrare prin cercetare și inovare*. 2020, pp.255-258. Chișinău, Moldova. ISBN 978-9975-152-50-1
5. FUIOR, A., FLOQUET, S., **CEBOTARI, D.**, TODERAS, I., **CEBOTARI, V.**, GULEA, A.  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  and  $[\text{Mo}_2\text{O}_4]^{2+}$  -based coordination chemistry: from synthesis to biological

applications. În: *International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry"*. 2019, Chișinău, Moldova. ISBN 978-9975-62-428-2

***Brevete și cereri de brevet de invenție***

1. FUIOR, A., FLOQUET, S., CEBOTARI, V., **CEBOTARI, D.**, GULEA, A., TODERAS, I. Brevet depus în Franța la 23/07/2020. Dépôt FR2007784 étendu PCT.
2. GULEA, A., **CEBOTARI, D.**, FLOQUET, S., ȚAPCOV, V., BALAN, G., LOZAN-TÎRȘU, C. ( $\mu_2$ -BROMO)-{ $\mu_2$ -2,2'-[(5-TERT-BUTIL-2-OXIDO-1,3-FENILEN)-DIMETANILIDEN]BIS(N-METILHIDRAZIN-1-CARBOTIOAMIDO)}-DI-CUPRU(II) ÎN CALITATE DE INHIBITOR al proliferării fungilor din specia *Candida albicans*. Cerere de brevet 09.2022.

## ADNOTARE

**CEBOTARI Diana: «Sinteza și caracterizarea complexilor ce conțin fragmentul  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  pentru aplicații biologice», teză de doctor în științe chimice, Chișinău, Republica Moldova, 2022**

**Structura tezei:** introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări, 99 referințe bibliografice, 10 anexe, 141 pagini de text de bază, 92 figuri, 40 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 10 lucrări științifice.

**Cuvinte-cheie:** molibden, compuși coordinativi, mono- sau bis-tiosemicarbazone, proprietăți biologice

**Scopul și obiectivele tezei:** găsirea condițiilor de sinteză, determinarea compoziției, structurii, proprietăților biologice și fizico-chimice ale compușilor în baza fragmentului  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  și tiosemicarbazone substituie; analiza corelației structură-activitate; sinteza și caracterizarea mono-tiosemicarbazonei cu grupări chimice mai aglomerate și bis-tiosemicarbazonei simetrice; sinteza compușilor în baza  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  cu tiosemicarbazone; utilizarea diferitor strategii în scopul izolării complexilor izomerici puri; caracterizarea tiosemicarbazonei și compușilor sintetizați prin aplicarea metodelor fizice moderne de cercetare: FT-IR, EDX, MALDI-TOF, ESI-MS, analiza  $^1\text{H}$ , DOSY,  $^1\text{H}\{^{15}\text{N}\}$  HMBC RMN, analiza elementală și difracția cu raze X; studiul proprietăților biologice: antimicrobiene, antifungice și antioxidante ale compușilor sintetizați; investigarea influenței naturii atomului central asupra activității biologice prin înlocuirea clusterului de molibden cu atomul de cupru.

**Noutatea și originalitatea științifică:** sinteza dirijată a 20 complexi noi în baza fragmentului  $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  și mono-tiosemicarbazone sau bis-tiosemicarbazone și 15 compuși noi ai  $\text{Cu}^{\text{II}}$  în baza fenol bis-tiosemicarbazonei; izolarea complexilor de  $\text{Mo}^{\text{V}}$  izomerici puri. Aplicarea metodelor fizice moderne de caracterizare a tiosemicarbazonei și compușilor coordinativi. Obținerea în premieră a compușilor de  $\text{Mo}^{\text{V}}$  în baza bis-tiosemicarbazonei și studierea proprietăților biologice a acestora. Investigarea corelației structură-activitate, ținând cont de natura ligandului și natura atomului central.

**Problema științifică soluționată:** au fost găsite condițiile optime de sinteză a bis-tiosemicarbazonei și au fost sintetizate 3 familii diferite de compuși coordinativi în baza fragmentului  $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ . Utilizarea bis-tiosemicarbazonei flexibile sau rigide au contribuit la izolarea compușilor izomerici puri.

**Semnificația teoretică și valoarea aplicativă:** teza contribuie la extinderea informației științifice referitor la studiul și caracterizarea proprietăților fizice și biologice a compușilor în baza  $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  cu diferite tiosemicarbazone sau bis-tiosemicarbazone. Au fost testate activitățile antimicrobiene, antifungice și antioxidante ale liganzilor liberi și compușilor, studiind corelația structură-activitate, care este influențată de natura ligandului și cea a atomului central.

**Aplicabilitatea lucrării:** extinderea arsenalului de compuși biologic activi față de fungi din specia *C. albicans*. Studiul avansat al complexilor în baza  $\text{Mo}^{\text{V}}$  și bis-tiosemicarbazonei în electrocataliză și proiectarea enzimelor artificiale. Rezultatele cercetării pot fi incluse în cadrul cursurilor normative la ciclul licență sau master de la Universitatea de Stat din Moldova.



## ANNOTATION

**CEBOTARI Diana: «Synthesis and characterization of complexes based on the fragment  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  for applications in biology», PhD thesis in chemical sciences, Chisinau, Republic of Moldova, 2022**

**Thesis structure:** introduction, 5 chapters, general conclusions and recommendations, 99 bibliographic references, 10 annexes, 141 pages of basic text, 92 figures, 40 tables. The obtained results are published in 10 scientific papers.

**Key words:** molybdenum, coordination compounds, mono- or bis-thiosemicarbazone, biological properties

**The aim and objectives of the thesis:** to find the synthesis conditions, to determine the composition, the structure, the biological and physico-chemical properties of the compounds combining the fragment  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  and various ligands of thiosemicarbazone-type; analysis of the structure-activity correlation; synthesis and characterization of the more voluminous mono-thiosemicarbazones and symmetrical bis-thiosemicarbazones; synthesis of compounds based on  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  with ligands of thiosemicarbazone; use of different strategies in order to isolate isomerically pure complexes; characterization of thiosemicarbazones and synthesized compounds by applying modern physical methods of research: FT-IR, EDX, MALDI-TOF, ESI-MS,  $^1\text{H}$ , DOSY,  $^1\text{H}\{^{15}\text{N}\}$  HMBC NMR analysis, elemental analysis and X-ray diffraction; study of the biological properties: antimicrobial, antifungal and antioxidative properties of the synthesized compounds; investigating of the influence of the nature of the central atom on biological activity by replacing the molybdenum cluster with the copper atom.

**The scientific novelty and originality:** synthesis of 20 new complexes based on the fragment  $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  and ligands of mono-thiosemicarbazone or bis-thiosemicarbazone and 15 new compounds of  $\text{Cu}^{\text{II}}$  based on phenol bis-thiosemicarbazones; isolation of pure isomeric  $\text{Mo}^{\text{V}}$  complexes. Application of more modern physical methods for the characterization of thiosemicarbazones and coordination compounds. Obtaining for the first time of  $\text{Mo}^{\text{V}}$  compounds based on bis-thiosemicarbazones and studying their biological properties. Investigation of the structure-activity correlation, taking into account the nature of the ligand and the nature of the central atom.

**The solved scientific problem:** the optimal conditions for the synthesis of bis-thiosemicarbazones were found and 3 different families of coordination compounds were synthesized on the basis of the fragment  $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ . The use of flexible or rigid bis-thiosemicarbazones has contributed to the isolation of pure isomeric compounds.

**Theoretical significance and applicative value:** the thesis contributes to the extension of scientific information on the study and characterization of physical and biological properties of coordination compounds based on  $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  with different thiosemicarbazones or bis-thiosemicarbazones ligands. The antimicrobial, antifungal and antioxidant activities of free ligands and compounds were tested, studying the structure-activity correlation, which is influenced by the nature of the ligand and that of the central atom.

**The applicability of the work:** the expansion of the arsenal of biologically active compounds to fungi of the *C. albicans* species. Advanced study of compounds based on  $\text{Mo}^{\text{V}}$  and bis-thiosemicarbazones in electrocatalysis and design of artificial enzymes. The results of the research can be included in the standard courses at the bachelor's or master's cycle at the State University of Moldova.

## АННОТАЦИЯ

**ЧЕБОТАРЬ Диана: «Синтез и характеристика комплексов на основе фрагмента  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  для применения в биологии», диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук, Кишинёв, Республика Молдова, 2022**

**Структура диссертации:** введение, 5 глав, общие выводы и рекомендации, 99 библиографических ссылок, 10 приложений, 141 страницы основного текста, 92 рисунка и 40 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 10 научных работах.

**Ключевые слова:** молибден, координационные соединения, моно- или бис-тиосемикарбазоны, биологические свойства

**Цель и задачи диссертации:** найти условия синтеза, определить состав, структуру, биологические и физико-химические свойства соединений на основе фрагмента  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  и тиосемикарбазонов; анализ корреляции структура-активность; синтез и характеристика более крупных моно-тиосемикарбазонов и симметричных бис-тиосемикарбазонов; синтез соединений на основе  $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  с тиосемикарбазонами; использование различных стратегий с целью выделения изомерно чистых комплексов; характеристика тиосемикарбазонов и синтезированных соединений с применением современных физических методов исследования: FT-IR, EDX, MALDI-TOF, ESI-MS,  $^1\text{H}$ , DOSY,  $^1\text{H}\{^{15}\text{N}\}$ HMBC ЯМР-анализ, элементный анализ и дифракция рентгеновского излучения; изучение биологических свойств: антимикробных, противогрибковых и антиоксидантных свойств синтезированных соединений; исследование влияния природы центрального атома на биологическую активность путем замены молибденового кластера атомом меди.

**Научная новизна и оригинальность:** синтез 20 новых комплексов на основе фрагмента  $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  и лигандов моно-тиосемикарбазона или бис-тиосемикарбазона и 15 новых соединений  $\text{Cu}^{\text{II}}$  на основе фенола бис-тиосемикарбазона; выделение изомерно чистых комплексов. Применение современных методов для характеристики тиосемикарбазонов и координационных соединений. Получение впервые соединений  $\text{Mo}^{\text{V}}$  на основе бис-тиосемикарбазонов и изучение их биологических свойств. Исследование соотношения структура-активность с учетом природы лиганда и природы центрального атома.

**Научно-исследовательская проблема:** найдены условия синтеза бис-тиосемикарбазонов и было синтезировано 3 различных семейства координационных соединений на основе фрагмента  $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ . Использование гибких или жестких бис-тиосемикарбазонов способствовало выделению чистых изомерных соединений.

**Теоретическая значимость и прикладное значение:** диссертация способствует расширению научной информации по изучению и характеристике физических и биологических свойств соединений на основе  $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$  с различными тиосемикарбазонами или бис-тиосемикарбазонами. Была проверена антимикробиальная, противогрибковая и антиоксидантная активность свободных лигандов и соединений, изучающая корреляцию структура-активность, на которую влияет природа лиганда и центрального атома.

**Область применения работы:** расширение арсенала биологически активных соединений против грибов вида *C. albicans*. Углубленное изучение соединений на основе  $\text{Mo}^{\text{V}}$  и бис-тиосемикарбазонов в электрокатализе и конструировании искусственных ферментов. Результаты исследования будут включены в специальные учебные курсы в Государственном Университете Молдовы.

**CEBOTARI DIANA**

**SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA COMPLECȘILOR CE CONȚIN FRAGMENTUL  
[Mo<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> PENTRU APLICAȚII BIOLOGICE**

**141.02 Chimie Coordinativă**

**Rezumatul tezei de doctor în științe chimice**

---

Aprobat spre tipar: 05.10.2022

Format hârtie 60x84 $\frac{1}{16}$

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tiraj 50 ex.

Coli de tipar: 2.1

Comanda nr. 170

---

Centrul Editorial-Poligrafic al USM

Str. A. Mateevici 60, Chișinău, MD-2009, Republica Moldova