

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

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

GRAUR IANINA

**SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE
COMPLECȘILOR CUPRULUI CU LIGANZI POLIDENTAȚI ÎN
BAZA 4-ALILTIOSEMICARBAZONELOR SOLUBILE ÎN APĂ**

141.02 – CHIMIE COORDINATIVĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2023

Teza a fost elaborată în cadrul Școlii Doctorale Științe Biologice, Geonomice, Chimice și Tehnologice, Facultății de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentului Chimie a Universității de Stat din Moldova, laboratorului de cercetare „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică”.

Conducător de doctorat – GULEA Aurelian, academician, doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar, Om Emerit al Republicii Moldova

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

BULIMESTRU Ion,	doctor în științe chimie, conferențiar universitar – <i>președinte</i> ;
GULEA Aurelian,	academician, doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar – <i>conducător de doctorat</i> ;
ȚAPCOV Victor,	doctor în științe chimie, conferențiar universitar – <i>referent</i> ;
MELNIC Silvia,	doctor în științe chimice, conferențiar universitar – <i>referent</i> ;
COROPCEANU Eduard,	doctor în științe chimice, profesor universitar – <i>referent</i> ;
CIOCHINĂ Valentina,	doctor în științe biologice, conferențiar cercetător – <i>secretar științific</i> .

Susținerea va avea loc la 20.10.2023, ora 14:00 în cadrul ședinței Comisiei de susținere publică a tezei de doctor din cadrul ȘD ȘBGCT, Universitatea de Stat din Moldova (<http://www.usm.md>), pe adresa or. Chișinău, str. Alexei Mateevici 60, MD-2009, Republica Moldova (bloc. IV, auditoriul 317).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate în Biblioteca Națională a Republicii Moldova, Biblioteca Științifică Centrală „Andrei Lupan” (Institut), Biblioteca Centrală a Universității de Stat din Moldova (MD 2009, mun. Chișinău, str. Alexei Mateevici 60), pe pagina web a ANACEC (<http://www.cnaa.md>) și pe pagina web a USM (<http://www.usm.md>).

Rezumatul a fost expediat la data de 19.09.2023

Conducător științific:



GULEA Aurelian, academician,
doctor habilitat în științe chimice,
profesor universitar, Om Emerit al
Republicii Moldova

Secretar științific:



CIOCHINĂ Valentina, doctor în
biologie, conferențiar cercetător

Autor:



GRAUR Ianina

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
CONȚINUTUL TEZEI.....	7
1. COMPUȘI COORDINATIVI AI UNOR METALE 3d CU TIOSEMICARBAZONE	8
2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI CERCETARE	8
3. COMPUȘI COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU LIGANZI MICȘTI CU 4-ALILTIOSEMICARBAZONE ALE DERIVAȚILOR ALDEHIDEI SALICILICE.....	9
3.1 Sinteza și structura compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști în baza 4-aliltiosemicarbazonelor ale aldehydelor salicilice substituie, care conțin baze N-heteroaromatie în sfera interioară	9
3.2 Proprietățile biologice ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști cu 4-aliltiosemicarbazonă derivaților de salicilaldehidă H ₂ L ¹⁻⁴	11
4. COMPUȘI COORDINATIVI AI UNOR METALE 3d CU 4-ALILTIOSEMICARBAZONE ALE AMIDELOR ACIDULUI PIRUVIC	14
4.1 Sinteza și structura 4-aliltiosemicarbazonelor amidelor acidului piruvic HL ⁵⁻¹⁰	14
4.2 Sinteza și structura compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-aliltiosemicarbazone ale amidelor acidului piruvic HL ⁵⁻¹⁰	16
4.3 Activitatea biologică a compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-aliltiosemicarbazone ale amidelor acidului piruvic HL ⁵⁻¹⁰	19
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	21
BIBLIOGRAFIE	23
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI.....	25
ADNOTARE	29
ANNOTATION.....	30
АННОТАЦИЯ	31

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei abordate. Compușii coordinativi se află la intersecție dintre medicină și chimia anorganică și sunt direct legați de descoperirea de noi medicamente [1]. Corpul nostru și sistemul biologic conțin sute de combinații complexe anorganice și metale sub formă de diferite enzime și cofactori proteici necesari pentru procesele biologice normale. Semnificația biologică și rolul lor esențial în menținerea proceselor biologice vitale i-au atras întotdeauna pe chimiști să lucreze în domeniul sintezei și aplicării compușilor coordinativi.

Tiosemicarbazonele și compușii lor coordinativi au o diversitate structurală, modele de coordinare diferite și potențiale proprietăți biologice. Tiosemicarbazonele au fost folosite în medicină încă din secolul al XX-lea. În anii 1950, s-a raportat că ele erau eficiente împotriva tuberculozei și leprei [2]. Proprietățile antivirale ale tiosemicarbazonelor au stat la baza introducerii pe piață a Metisazonei pentru tratamentul variolei [3]. Acești liganzi manifestă, de asemenea, proprietăți antitumorale, pe baza cărora a fost elaborat Triapin (3-aminopiridin-2-carboxaldehidă tiosemicarbazona), un agent anticancerigen, care a ajuns la studii de fază II pe mai multe linii de celule canceroase [4]. Compușii coordinativi ai metalelor cu tiosemicarbazone au proprietăți anticancerigene [5], antibacteriene [6], anti-HIV [7], fungicide [8], antivirale [9], antifungice [10] și antitumorale [11]. Mecanismul probabil de acțiune al unor astfel de complecși include o modificare a lipofilității, care reglează pătrunderea în celulă și care se schimbă atunci când tiosemicarbazonele sunt coordonate cu ioni metalici. Prin urmare, în multe cazuri, compușii coordinativi sunt mai activi decât tiosemicarbazonele necoordinate.

Izotiocianatul de alil este un compus natural care se găsește în plantele crucifere, precum hreanul și muștarul, și are activitate antimicrobiană. Pe lângă aceasta, este produs la scară industrială, astfel încât utilizarea lui nu este dificilă. Tiosemicarbazida, obținută pe bază de izotiocianat de alil, participă ușor la reacția de condensare cu diverse cetone și aldehide, formând 4-aliltiosemicarbazone și complecșii acestora. În cadrul Laboratorului “Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnica” a Universității de Stat din Moldova, au fost sintetizate 4-aliltiosemicarbazona aldehidei salicilice și compușii săi coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști [12, 13]. Combinațiile complexe au manifestat o gamă largă de activitate biologică: anticancerigenă, antimicrobiană, antifungică și antioxidantă. În toate cazurile, acestea au fost mai active decât 4-aliltiosemicarbazona aldehidei salicilice. Cu toate acestea, tiosemicarbazona inițială a avut o solubilitate scăzută în apă, iar coordonarea ei la atomul central de cupru(II), împreună cu introducerea aminelor în sfera internă a complexului, nu a condus la o creștere a solubilității complecșilor. Solubilitatea în apă are o importanță primordială în dezvoltarea unui medicament suficient de sigur și eficient, deoarece prepararea, absorbția și chiar activitatea biologică a medicamentului depind de solubilitatea acestuia. Prin urmare, prezintă interes să se

studieze modul în care introducerea substituenților în fragmentul benzilidenic al 4-aliltiosemicarbazonei aldehidei salicilice va afecta activitatea compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști, precum și solubilitatea în apă a compușilor obținuți.

Acidul piruvic este un compus natural care se găsește în toate organismele vii, precum și în *Populus tremula*, *Macrobrachium nipponense* și alte plante care cresc pe teritoriul Republicii Moldova. În cadrul laboratorului “Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” de la Universitatea de Stat din Moldova au fost sintetizate 4-aliltiosemicarbazona acidului piruvic, combinații complexe ale unor metale 3d cu acest ligand, precum și complecși micști ai cuprului [14]. Studiul activității lor antimicrobiene și antifungice a arătat că compușii au activitate scăzută, coordinarea 4-aliltiosemicarbazonei acidului piruvic cu atomii de metal duce la o creștere a activității complexului, iar introducerea bazelor heteroaromate în sfera interioară a complexului de cupru(II) conduce la o creștere și mai mare a activității. Solubilitatea în apă a 4-aliltiosemicarbazonei acidului piruvic este mai mare de 10 mg/mL. Totuși, coordinarea ligandului cu atomii de metal duce la o scădere a solubilității până la absența completă a acestuia.

Amidele acidului piruvic manifestă diferite tipuri de activitate biologică. De exemplu, *N,N*-dietil-2-oxopropanamida are un efect antiinflamator și anti-excitotoxic [15]. Ea blochează eficient neutrofilele care se acumulează în jurul țesutului cerebral deteriorat și agravează deteriorarea țesutului în timpul unui accident vascular cerebral. *N,N*-diizopropil-2-oxopropanamida manifestă activitate antiinflamatoare și neuroprotectoare [16]. Tiosemicarbazonele amidelor acidului piruvic și complecșii acestora sunt puțin descrise în literatură, iar activitatea lor biologică nu este practic studiată [17-19]. Prin urmare, prezintă interes să se studieze activitatea biologică a 4-aliltiosemicarbazonelor amidelor acidului piruvic și complecșii acestora, să se stabilească efectul apariției unui fragment de amidă în compoziția acestei tiosemicarbazone și să se cerceteze modificarea solubilității în apă a compușilor obținuți.

Scopul lucrării:

Găsirea de noi agenți antimicrobieni, antifungici și antioxidanți cu solubilitate crescută pe baza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști cu 4-aliltiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituite și 4-aliltiosemicarbazonele amidelor acidului piruvic.

Obiectivele cercetării:

1. Sinteza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști cu 4-aliltiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituite.
2. Găsirea condițiilor pentru sinteza amidelor acidului piruvic.
3. Sinteza 4-aliltiosemicarbazonelor amidelor acidului piruvic.

4. Sinteza compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-aliltiosemicarbazone ale amidelor acidului piruvic.

5. Determinarea compoziției, structurii și proprietăților fizico-chimice ale compușilor sintetizați.

6. Studiul activităților antioxidante, antimicrobiene și antifungice ale substanțelor sintetizate.

Ipoteza de cercetare. Pe baza analizei surselor din literatură, se presupune că introducerea bazelor N-heteroaromate în sfera internă a compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu 4-aliltiosemicarbazonele aldehydei salicilice substituie, introducerea substituenților în fragmentul benzilidenic în compoziția 4-aliltiosemicarbazonei aldehydei salicilice substituie și apariția unui fragment de amidă în compoziția 4-aliltiosemicarbazonei acidului piruvic va duce la creșterea activității biologice a acestor tiosemicarbazone și a complexilor acestora. De asemenea, va afecta solubilitatea în apă a compușilor obținuți, făcându-i mai solubili.

Metodologia și justificarea metodelor de cercetare alese

În cursul studiului, au fost sintetizate 4-aliltiosemicarbazone ale aldehydei salicilice substituie și au fost găsite condițiile de sinteză pentru amidele acidului piruvic și pentru 4-aliltiosemicarbazonele amidelor acidului piruvic. Purity și structura compușilor obținuți au fost determinate prin metoda ^1H , ^{13}C RMN. Studiul RMN a fost realizat la Institutul de Chimie, USM, Republica Moldova. Pentru toate tiosemicarbazonele, punctul de topire a fost determinat prin metoda capilară. Pentru monocristalele de 4-aliltiosemicarbazone și compușii lor coordinativi obținuți prin recristalizare în metanol, etanol, dimetilformamidă și un amestec de acetonă și acetonitril, s-a efectuat o analiză de difracție cu raze X la Institutul de Fizică Aplicată, USM, Republica Moldova. Pentru acele substanțe pentru care nu s-au obținut monocristale, a fost efectuată o analiză comparativă a spectrelor FT-IR pentru 4-aliltiosemicarbazone și complexii acestora. Înregistrarea spectrelor FT-IR a fost efectuată în laboratorul "Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică" de la Universitatea de Stat din Moldova. Pentru a determina compoziția compușilor coordinativi pentru fiecare compus, s-a efectuat o analiză la metal, iar partea de masă a metalelor din compuși a fost determinată prin metoda titrimetrică. Conductivitatea electrică molară a complexilor a fost determinată în metanol sau dimetilformamidă, într-o celulă electrochimică cu electrozi de platină, utilizând o punte de reocord P-38. Activitatea antimicrobiană, antifungică și antioxidantă a fost studiată pentru toți compușii sintetizați. Studiul activității antimicrobiene și antifungice a fost realizat în Laboratorul Microbiologic, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova. Studiul activității antioxidante a fost realizat la Institutul de Zoologie, USM, Republica Moldova.

Noutatea și originalitatea științifică

Au fost sintetizați și descriși 89 de compuși coordinativi noi; s-a studiat influența substituenților din fragmentul benziliden, natura atomului central, natura reziduuului acid, natura bazelor *N*-heteroaromatice din sfera interioară a compușilor coordinativi asupra proprietăților fizico-chimice și activității biologice.

Semnificația teoretică

Rezultatele acestui studiu pot fi utilizate în viitor pentru a căuta noi compuși coordinativi cu activitate antifungică, antimicrobiană și antioxidantă înaltă și solubilitate ridicată în apă, prin identificarea relației dintre structura substanței și activitatea acesteia, precum și determinarea efectului unui ligand suplimentar activ din punct de vedere biologic în compoziția compușilor coordinativi, privind sinergismul proprietăților lor biologice. În viitor, rezultatele acestui studiu pot completa materialul cursurilor speciale de Chimie Biofarmaceutică și Biochimie.

Valoarea aplicativă constă în obținerea de noi agenți potențiali antimicrobieni, antifungici și antioxidanți. Rezultatele cercetării științifice au fost publicate în **16 lucrări științifice**, inclusiv **6 articole științifice** (4 articole în reviste internaționale cu factor de impact și 2 articole în reviste naționale cu categoria B), **10 rezumate** la diferite conferințe naționale și internaționale. A fost obținut **un brevet** în Republica Moldova pentru un compus cu efect bacteriostatic împotriva *Bacillus cereus* și *Bacillus subtilis*. La saloanele de invenții au fost obținute 4 medalii de aur.

Rezultatele obținute de autor, care contribuie la soluționarea unei probleme științifice importante

Au fost obținuți noi agenți cu potențial antimicrobian, antifungic și antioxidant în baza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști cu 4-aliltiosemicarbazonele derivaților aldehidei salicilice și compușilor coordinativi ai unor metale 3d ai 4-aliltiosemicarbazonelor amidelor acidului piruvic. Au fost identificați compuși cu solubilitate ridicată în apă, precum și compuși cu activitate superioară substanțelor care au fost utilizate ca standarde (Tetraciclină, Fluconazol și Trolox).

Implementarea rezultatelor științifice. A fost brevetat un nou compus cu acțiune bacteriostatică împotriva *Bacillus cereus* și *Bacillus subtilis*.

CONȚINUTUL TEZEI

În **introducere** se reflectă: actualitatea temei de cercetare, scopul și obiectivele cercetării, ipoteza de cercetare, sinteza metodologiei și justificarea metodelor de cercetare alese, noutatea științifică, semnificația teoretică și practică a lucrării, aprobarea și implementarea rezultatelor.

1. COMPUȘI COORDINATIVI AI UNOR METALE 3d CU TIOSEMICARBAZONE

Capitolul 1 reprezintă studiul bibliografic al literaturii de specialitate și este format din patru paragrafe. Primul paragraf oferă o imagine de ansamblu asupra studiului tiosemicarbazonelor, cu accent pe 4-aliliosemicarbazone. Al doilea paragraf descrie compuși coordinativi ai unor metale 3d ale tiosemicarbazonelor N^4 -substituite ale aldehidei salicilice substituite, structura lor, sinteza și diferite tipuri de activitate biologică. Al treilea paragraf descrie compuși coordinativi cu liganzi micști cu tiosemicarbazone N^4 -substituite ale aldehidei salicilice substituite, sinteza lor, structura și efectul introducerii unei baze N -heteroaromate în sfera internă a complexilor asupra activității lor biologice. Al patrulea paragraf descrie compuși coordinativi ai unor metale 3d cu tiosemicarbazone de oxoacizi, acordând o atenție deosebită acidului piruvic, tiosemicarbazonelor acestuia și complexilor obținuți. Sunt descrise, de asemenea, amidele acidului piruvic, tiosemicarbazonele amidelor acidului piruvic și complexii acestora.

2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI CERCETARE

Capitolul 2 este format de șapte paragrafe, care descriu materiile prime, metodele de sinteză ale 4-aliltiosemicarbazonelor aldehidelor salicilice substituite, ale amidelor acidului piruvic, ale 4-aliltiosemicarbazonelor amidelor acidului piruvic, precum și compuși lor coordinativi ai metalelor 3d și compuși coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști. Sunt enumerate și descrise metode de analiză a metalului în compuși obținuți, metode spectrale de analiză (RMN și FT-IR), difracția de raze X, determinarea conductivității electrice molare în soluție, cromatografia pe coloană, determinarea punctului de topire și determinarea solubilității substanțelor în apă.

Sunt descrise metode pentru determinarea activității antimicrobiene împotriva microorganismelor gram-pozitive și gram-negative: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Acinetobacter baumannii* (ATCC BAA-747), *Enterobacter cloacae* (ATCC 13047), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 853), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Enterococcus faecium* (ATCC 6569) și activitate antifungică împotriva: *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida krusei* (ATCC 6258), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), *Cryptococcus neoformans* (ATCC 34877). Este prezentată o tehnică de studiere a activității antioxidante împotriva radicalilor cationici ABTS⁺. Ca standarde s-au folosit agenți antimicrobieni, antifungici și antioxidanți care sunt utilizați în medicină.

3. COMPUȘI COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU LIGANZI MICȘTI CU 4-ALITIOSEMICARBAZONE ALE DERIVAȚILOR ALDEHIDEI SALICILICE

Capitolul 3 este format de 3 paragrafe și conține o descriere a sintezei, structurii și proprietăților fizico-chimice ale 4-alitiosemicarbazonelelor ale aldehydelor salicilice substituie, obținute, precum și a compușilor lor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști. Sunt prezentate rezultatele studiului activităților antimicrobiene, antifungice și antioxidante. A fost studiată dependența activității biologice de natura bazei *N*-heteroaromatie din sfera internă a complexilor cuprului(II) și au fost identificați cei mai activi compuși.

3.1 Sinteza și structura compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști în baza 4-alitiosemicarbazonelelor ale aldehydelor salicilice substituie, care conțin baze *N*-heteroaromatie în sfera interioară

4-Alitiosemicarbazonele aldehydei 3-metoxisalicilice (**H₂L¹**) 2,4-dihidroxibenzaldehydei (**H₂L²**), aldehydei 3,5-dibromosalicilice (**H₂L³**), și 2-hidroxi-1-naftaldehydei (**H₂L⁴**) au fost obținute prin reacția dintre 4-alitiosemicarbazida și aldehyda corespunzătoare, într-un raport molar de 1:1, prin încălzire în etanol (Fig. 3.1).

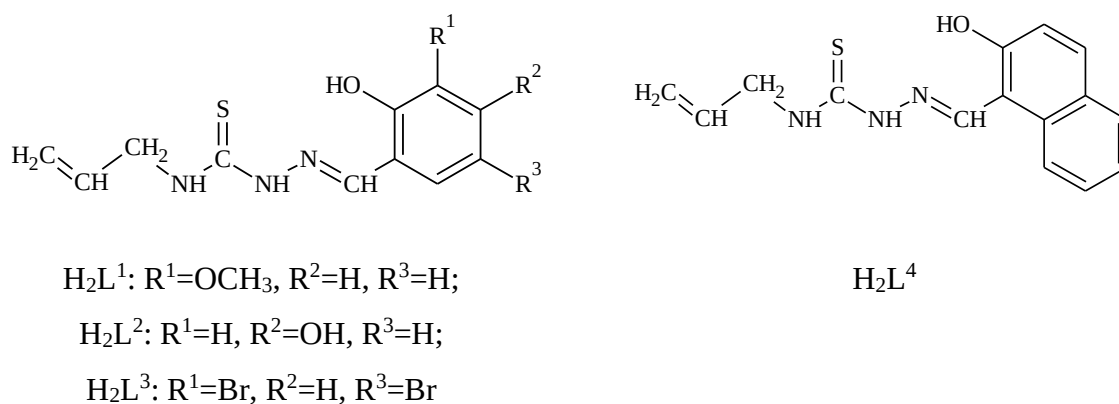


Fig. 3.1. Structurile chimice ale 4-alitiosemicarbazonelelor aldehydelor salicilice substituie (H₂L¹**-**H₂L⁴**)**

Structura și puritatea 4-alitiozemicarbazonelelor sintetizate au fost determinate prin spectroscopie RMN ¹H și ¹³C. Spectrele obținute, precum și punctele de topire ale substanțelor, corespund datelor din literatură.

La interacțiunea soluțiilor etanolice de 4-alitiosemicarbazona derivaților salicilaldehydei **H₂L¹⁻⁴** cu acetat de cupru(II) monohidrat în raport molar de 1:1 se formează combinații complexe cu compoziția $\text{Cu}(\text{L}^{1-4}) \cdot \text{H}_2\text{O}$, iar în cazul interacțiunii similare cu trihidrat de nitrat de cupru(II) s-au obținut complecși cu compoziția $\text{Cu}(\text{HL}^{1-4})\text{NO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n=0-3$). Combinațiile complexe rezultate au fost filtrate pe filtru Schott și apoi utilizate pentru a obține complecși cu

liganzi micști, care conțin, pe lângă ligandul tiosemicarbazonă, diverse baze *N*-heteroaromatice în sfera interioară. Pentru aceasta, combinațiile complexe $\text{Cu}(\text{L}^{1-4}) \cdot \text{H}_2\text{O}$ și $\text{Cu}(\text{HL}^{1-4})\text{NO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ au fost dizolvate în etanol și baza *N*-heteroaromatică corespunzătoare (piridină, 3-picolină, 4-picolină, 3,4-lutidină, imidazol, 2,2'-bipiridină, 1,10-fenantrolină) a fost adăugată într-un raport molar de 1:1.

Pe lângă metoda descrisă mai sus, pentru a obține un număr de complecși cu baze *N*-heteroaromatice bidentate, a fost utilizată o a doua metodă. Aceasta a constat în interacțiunea 4-aliltiosemicarbazonelor derivaților salicilaldehydei H_2L^{1-4} cu acetat de cupru(II) monohidrat sau azotat de cupru(II) trihidrat într-o soluție de etanol, urmată de adăugarea de 2,2'-bipiridină sau 1,10-fenantrolină la amestecul de reacție într-un raport molar de 1:1:1. Pentru aceste substanțe, pe baza analizei elementare la cupru, a fost determinată compoziția $[\text{Cu}(\text{A})(\text{HL}^{2-4})]\text{NO}_3$ și $[\text{Cu}(\text{A})(\text{L}^{1-4})]$, unde A reprezintă 1,10-fenantrolină, 2,2'-bipiridină, 3,4-lutidină, 4-picolină, 3-picolină, piridină și imidazol.

Studiile asupra conductivității electrice molare în dimetilformamidă au arătat că complecșii obținuți din acetat de cupru(II) sunt neelectroliți, iar complecșii obținuți cu nitrat de cupru(II) sunt electroliți de tip 1:1.

Pentru a determina modul de coordinare al liganzilor la atomii centrali de cupru(II), a fost efectuată o analiză comparativă a spectrelor FT-IR ale H_2L^{1-4} și a tuturor compușilor coordinativi sintetizați ai cuprului(II) cu liganzi micști. Pe baza acestei analize, s-a determinat că 4-aliltiosemicarbazona din compoziția acestor combinații complexe se manifestă ca un ligand tridentat și este coordonată la atomul de cupru printr-un set de atomi donori ONS. În compoziția complecșilor obținuți din acetat de cupru(II), 4-aliltiosemicarbazona este dublu deprotonată, ceea ce este demonstrat de dispariția unei benzi de absorbție $\nu(\text{O}-\text{H})$, absența benzii de absorbție $\nu(\text{C}=\text{S})$ și apariția benzii de absorbție $\nu(\text{C}-\text{S})$. Din aceste observații se poate deduce că ligandul a trecut în forma tiolică. În compoziția complecșilor obținuți din nitrat de cupru(II), 4-aliltiosemicarbazona a fost monodeprotonată, ceea ce este confirmat de dispariția unei benzi de absorbție $\nu(\text{O}-\text{H})$ și prezența unei benzi de absorbție $\nu(\text{C}=\text{S})$ cu o deplasare în domeniul de frecvențe ridicate. Aceasta indică faptul că deprotonizarea ligandului are loc doar prin intermediul grupei fenolice OH.

Prin analiza complecșilor cu ajutorul metodei de difracție de raze X au fost determinate structurile pentru patru compuși coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști, precum și a unui complex $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{HL}^3)](\text{NO}_3)$ (Fig. 3.2).

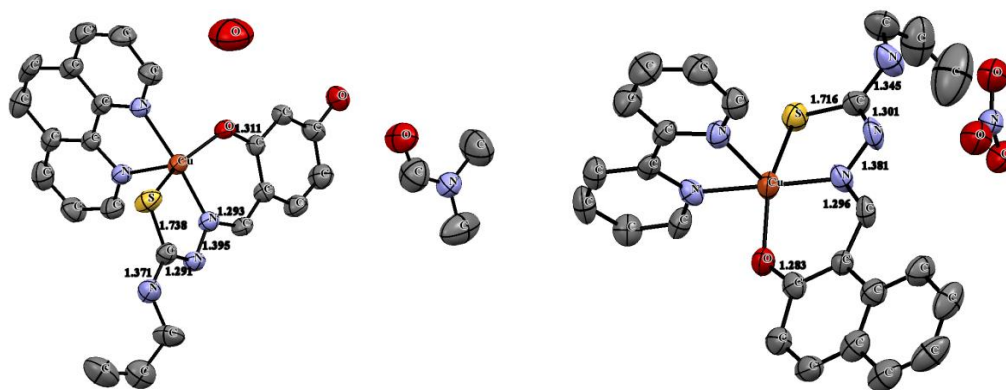


Fig. 3.2. Structurile moleculare ale compușilor $[\text{Cu}(1,10\text{-Phen})(\text{L}^2)] \cdot \text{DMF} \cdot \text{H}_2\text{O}$ și $[\text{Cu}(2,2'\text{-Bpy})(\text{HL}^4)]\text{NO}_3$

Aceste combinații complexe sunt monomeri. Poliedrul de coordinare are forma unei piramide pătrate distorsionate. Atomul central de cupru are numărul de coordinare 5. În complexul $[\text{Cu}(1,10\text{-Phen})(\text{L}^2)] \cdot \text{DMF} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 4-aliltiosemicarbazona 2,4-dihidroxibenzaldehidei acționează ca un ligand tridentat, dublu deprotonat, coordinând la atomul central de cupru prin intermediul atomilor donori de O, N și S. Al patrulea loc de coordinare în baza piramidei și poziția apicală sunt ocupate de atomii de azot ai 1,10-fenantrolinei. În sfera externă se află o moleculă de apă de cristalizare și o moleculă a solventului dimetilformamidă, care a fost utilizat în procesul de recristalizare. În complexul $[\text{Cu}(2,2'\text{-Bpy})(\text{HL}^4)]\text{NO}_3$ 4-aliltiosemicarbazona 2-hidroxi-1-naftaldehidei H_2L^4 acționează ca un ligand tridentat monodeprotonat, coordinând la atomul central de cupru prin intermediul atomilor donori de O, N și S, formând două metalocicluri din cinci și șase atomi. În sfera externă a complexului se află ionul nitrat.

Complexul fără bază *N*-heteroaromatică în sfera internă $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{HL}^3)]\text{NO}_3$ are o structură aproape plană. Tiosemicarbazona H_2L^3 se găsește în formă monodeprotonată $(\text{HL}^3)^-$ și ocupă trei locuri de coordinare ale atomului de cupru, în timp ce a patra poziție de coordinare este ocupată de o moleculă de apă. Ca rezultat, se formează un cation complex, pentru neutralizarea căruia în sfera externă se află un ion nitrat. Deprotonarea oxigenului are loc prin intermediul atomului fenolic de oxigen, în timp ce fragmentul tiosemicarbazidic rămâne în formă tionică, ceea ce este indicat de lungimile legăturilor: C-O 1.324 Å și C=S 1.692 Å.

3.2 Proprietățile biologice ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști cu 4-aliltiosemicarbazona derivaților de salicilaldehidă H_2L^{1-4}

Pentru toți compușii sintetizați, a fost studiată activitatea antimicrobiană împotriva microorganismelor Gram-pozitive, Gram-negative și fungi.

Dintre toate 4-aliltiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituite sintetizate, 4-aliltiosemicarbazona aldehidei 3,5-dibromosalicilice (H_2L^3), manifestă cea mai mare activitate antimicrobiană împotriva microorganismelor Gram-pozitive, iar valorile concentrației sale sunt

cuprinse în intervalul 0.9766 - 3.906 $\mu\text{g/mL}$. Ca urmare a coordinării 4-aliltiosemicarbazoneilor la atomul de cupru, activitatea compușilor coordinativi obținuți crește în toate cazurile. Activitatea compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști este afectată de natura bazei *N*-heteroaromate din sfera interioară a complexului. Introducerea aminelor bidentate (1,10-fenantrolină și 2,2'-bipiridină) în sfera interioară a compușilor coordinativi ai cuprului(II) obținuți din nitrat de cupru(II) nu a condus la creșterea activității biologice a complexelor obținuți. În cazul complexelor obținuți din acetat de cupru(II), majoritatea complexelor cu amine din sfera interioară depășesc activitatea complexelor de cupru(II) fără amine. Compușii rezultați sunt mai activi împotriva microorganismelor Gram-pozitive. Față de microorganismele Gram-pozitive, compușii sintetizați au activitate superioară Tetraciclinei, care este folosită ca antibiotic în medicină, iar față de fungi, doar complexul **[Cu(3,4-Lut)(L²)]** este mai activ decât Fluconazolul, care este un agent antifungic. Dintre compușii coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști, complexul **[Cu(Py)(L³)]** este cel mai activ împotriva microorganismelor Gram-pozitive, iar complexul **[Cu(3,4-Lut)(L²)]** împotriva fungilor.

Pentru complexul **[Cu(3,4-Lut)(L²)]** a fost studiat un spectru mai larg al activității sale. Compusul coordinativ **[Cu(3,4-Lut)(L²)]** manifestă cea mai mare activitate împotriva *Enterococcus faecium*. Complexul depășește activitatea Tetraciclinei împotriva *Enterobacter cloacae*, precum și activitatea Fluconazolului împotriva *Cryptococcus neoformans*.

Rezumând rezultatele studiului activităților antimicrobiene și antifungice ale tuturor compușilor sintetizați, putem concluziona că activitatea compușilor este influențată de mai mulți factori simultan: introducerea substituenților în fragmentul de benziliden în compoziția 4-aliltiosemicarbazoneilor alchidelor salicilice substituite, natura bazelor *N*-heteroaromate în sfera interioară a compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști, prezența sau absența ionului nitrat în sfera exterioară a complexelor, precum și prezența unui ligand monodeprotonat sau un ligand dublu deprotonat în compoziția complexelor.

Pentru toți compușii sintetizați a fost studiată activitatea antioxidantă împotriva cationului radical ABTS^{•+}. Toate 4-aliltiosemicarbazonele sintetizate **H₂L¹⁻⁴** manifestă activitate antioxidantă în intervalul de concentrații 6.30-12.45 μM . Coordinarea 4-aliltiosemicarbazoneilor **H₂L¹⁻⁴** la atomul de cupru nu a condus la o creștere a activității în majoritatea cazurilor, la fel ca și introducerea bazelor *N*-heteroaromate în sfera interioară a compușilor coordinativi. Cu toate acestea, în cazul alchidei 4-aliltiosemicarbazonei 3-metoxisalicilice **H₂L¹** apariția unei amine în sfera interioară a compușilor coordinativi cu nitrat și acetat de cupru(II) a făcut ca acești complecși să fie mai activi. Activitatea antioxidantă a complexelor este influențată de natura bazei *N*-heteroaromate. Pentru toate combinațiile complexe cu liganzi micști obținute din acetat de cupru(II), nu există o dependență comună, prin urmare, este necesar să se ia în

considerare o serie de complecși din fiecare 4-aliltiosemicarbazonă separat. Activitatea antioxidantă scade conform următoarelor serii pentru compușii coordinativi ai cuprului(II) care conțin amine: pentru complecșii cu 4-aliltiosemicarbazona aldehidei 3-metoxisalicilice (**H₂L¹**): 1,10-Phen > Im > 3,5-Br₂Py > 2,2'-Bpy > 3,4-Lut > Py > 3-Pic > 4-Pic; pentru complecșii cu 4-aliltiosemicarbazona 2,4-dihidroxibenzaldehidei (**H₂L²**): 3,4-Lut > 2,2'-Bpy > 3-Pic > 4-Pic > 1,10-Phen; pentru complecșii cu 4-aliltiosemicarbazona aldehidei 3,5-dibromosalicilice (**H₂L³**): 1,10-Phen > 4-Pic > Py > 2,2'-Bpy > 3-Pic > 3,4-Lut; pentru complecșii de 4-aliltiosemicarbazona 2-hidroxi-1-naftaldehidei (**H₂L⁴**): 3,4-Lut > Py > 2,2'-Bpy > 3-Pic > 1,10-Phen > 4-Pic.

Cel mai activ complex este [**Cu(3,4-Lut)(HL¹)**]**NO₃**, a cărui valoare IC₅₀ este 3.15 μM. Aproape toți compușii sintetizați prezintă o activitate mai mare decât Troloxul, care este folosit în medicină ca antioxidant.

Pentru comparație, sunt date valorile activității antioxidante ale 4-aliltiosemicarbazonei salicilaldehidei publicate în literatură și ale compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști (Fig. 3.3).

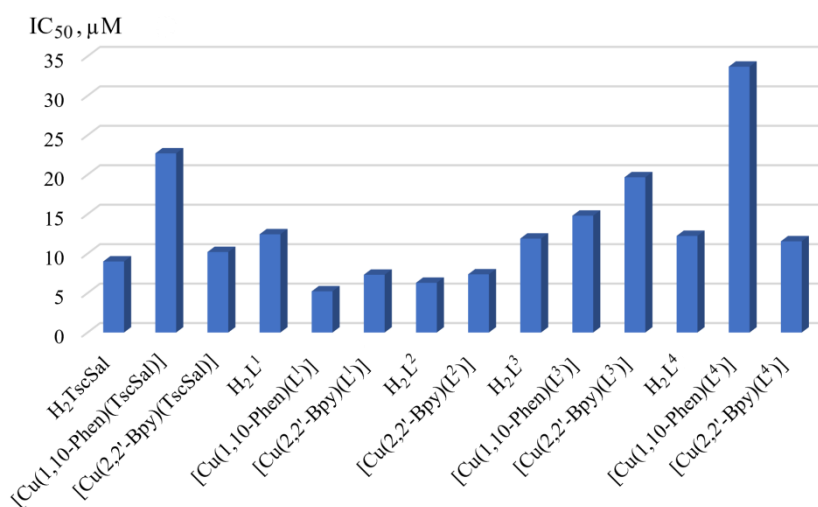


Fig. 3.3. Comparația activității antioxidante față de ABTS⁺⁺ a unor substanțe sintetizate cu datele din literatură

Din diagrama de mai sus se poate observa că 4-aliltiosemicarbazona a 2,4-dihidroxibenzaldehidei **H₂L²** manifestă o activitate antioxidantă mai mare decât 4-aliltiosemicarbazona aldehidei salicilice H₂TscSal. De asemenea, activitatea compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști [**Cu(2,2'-Bpy)(L^{1,2})**] și [**Cu(1,10-Phen)(L^{1,3})**] depășește activitatea compușilor coordinativi similari ai 4-aliltiosemicarbazonei aldehidei salicilice. Din aceasta putem concluziona că gruparea hidroxil ca substituent în fragmentul benziliden din compoziția 4-aliltiosemicarbazonei mărește activitatea antioxidantă atât a ligandului necoordinat, cât și a compușilor săi cu liganzi micști.

4. COMPUȘI COORDINATIVI AI UNOR METALE 3d CU

4-ALILTIOSEMICARBAZONE ALE AMIDELOR ACIDULUI PIRUVIC

Capitolul 4 conține patru paragrafe, care conțin descrierea amidelor acidului piruvic, sinteza, structura și proprietățile fizico-chimice ale 4-aliltiosemicarbazonelor lor și compușilor coordinativi ai unor metale 3d pe baza acestora. Sunt prezentate rezultatele studiului activităților antimicrobiene, antifungice și antioxidante. S-a urmărit dependența activității biologice și influența naturii atomului central, a restului acid și a bazei *N*-heteroaromatice din sfera interioară a complexilor cuprului(II) și cei mai activi compuși au fost identificați și comparați cu substanțele care au fost folosite ca standarde.

4.1 Sinteza și structura 4-aliltiosemicarbazonelor amidelor acidului piruvic HL⁵⁻¹⁰

Amidele acidului piruvic au fost obținute prin reacția dintre acidul piruvic și clorură de oxalil într-un raport molar de 1:1.2 în solventul diclormetan. Reacția a avut loc în prezența cantităților catalitice de *N,N*-dimetilformamidă. Mecanismul de reacție implică reacția clorurii de oxalil cu dimetilformamidă, formând un intermediar cationic cu electrofilitate mare, care reacționează în continuare cu acidul piruvic, formând o clorură acidă. După terminarea reacției de formare a clorurii de acid piruvic, clorura acidă rezultată a fost adăugată în picături cu răcire constantă și agitare într-un balon care conține amina corespunzătoare (4-metoxianilină, piperidină, morfolină, hexametilenimină, ciclohexilamină, 3-metoxipropan-1-amină) și carbonat de sodiu anhidru, care este adăugat pentru a neutraliza acidul clorhidric eliberat. Amidele rezultate, cu excepția *N*-(4-metoxifenil)-2-oxopropanamidei și *N*-ciclohexil-2-oxopropanamidei, sunt lichide uleioase.

În toate cazurile, obținerea amidelor acidului piruvic a fost confirmată printr-o analiză comparativă a spectrelor FT-IR ale reactanților și a produsului de reacție. Spectrele arată apariția în amidele acidului piruvic obținute a două benzi de absorbție ale grupărilor C=O, amidă și carbonil, care sunt deplasate în regiunea de frecvență joasă în comparație cu benzile de absorbție ale grupărilor C=O din acidul piruvic. În spectrele FT-IR obținute ale unor amide ale acidului piruvic se observă dispariția benzii de absorbție caracteristică grupării NH, ceea ce indică formarea unei legături amidice C-N. În cazul *N*-(4-metoxifenil)-2-oxopropanamidei, *N*-ciclohexil-2-oxopropanamidei și *N*-(3-metoxipropil)-2-oxopropanamidei în comparație cu 4-metoxianilina, ciclohexilamina și 3-metoxipropan-1-amină, în consecință, una dintre cele două benzi de absorbție $\nu(\text{N-H})$ dispăre.

4-Aliltiosemicarbazonele *N*-(4-metoxifenil)-2-oxopropanamidei (**HL**⁵), 1-(piperidin-1-il)propan-1,2-dionei (**HL**⁶), 1-(morfolin-4-il)propan-1,2-dionei (**HL**⁷), 1-(azepan-1-il)propan-1,2-dionei (**HL**⁸), *N*-ciclohexil-2-oxopropanamidei (**HL**⁹) și *N*-(3-metoxipropil)-2-

oxopropanamidei (**HL¹⁰**) au fost obținute prin reacția interacțiunii a 4-alitiosemicarbazidei și amidei acidului piruvic corespunzătoare în etanol într-un raport molar de 1:1 (Fig. 4.1).

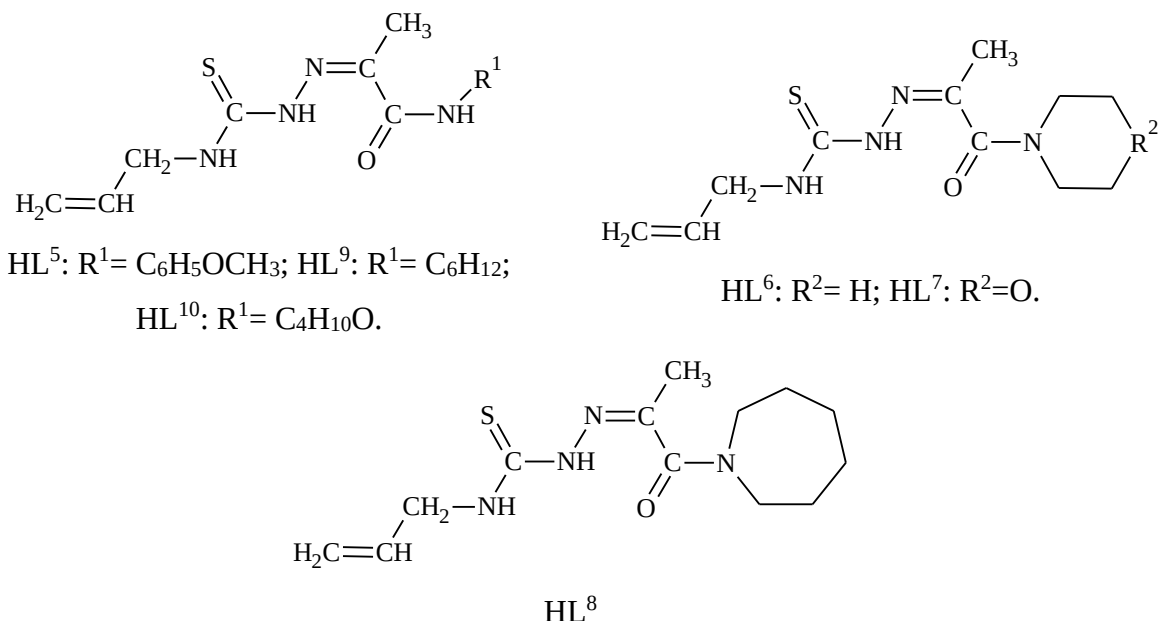


Fig. 4.1. Structurile chimice ale 4-alitiosemicarbazonelor amidelor acidului piruvic (HL⁵-HL¹⁰)

Rezultatul reacției de condensare a fost confirmat printr-o analiză comparativă a spectrelor FT-IR ale reactanților și produsului de reacție. În spectrele 4-alitiosemicarbazonelor sintetizate apar două benzi de absorbție caracteristice grupărilor NH din fragmentul de 4-alitiosemicarbazidă. Se observă, de asemenea, dispariția benzii de absorbție a grupei carbonil C=O și deplasarea benzii de absorbție a grupării amidice C=O către regiunea de frecvență joasă.

Structura și puritatea 4-alitiosemicarbazonelor sintetizate au fost dovedite prin spectroscopia RMN ¹H și ¹³C. Spectrul ¹H RMN al 4-alitiosemicarbazonelor conține multipleți la 6.0 – 4.3 ppm, care corespund fragmentului de alil din molecula de 4-alitiosemicarbazone. Există, de asemenea, singlete la 8.8 – 7.4 ppm, care corespund atomilor de hidrogen din grupa NH a fragmentului de tiosemicarbazidă și un singlet la 2.11 – 2.13 ppm, care este caracteristic grupării metil din compoziția fragmentului de acid piruvic. Spectrul ¹³C RMN are un vârf caracteristic la 178 ppm, care corespunde grupării C=S și indică faptul că toate 4-alitiosemicarbazonele amidelor acidului piruvic sunt în formă tionică.

Structura a cinci 4-alitiosemicarbazone ale amidelor acidului piruvic a fost studiată prin analiza de difracție cu raze X (**HL^{5,6-10}**) (Fig. 4.2).

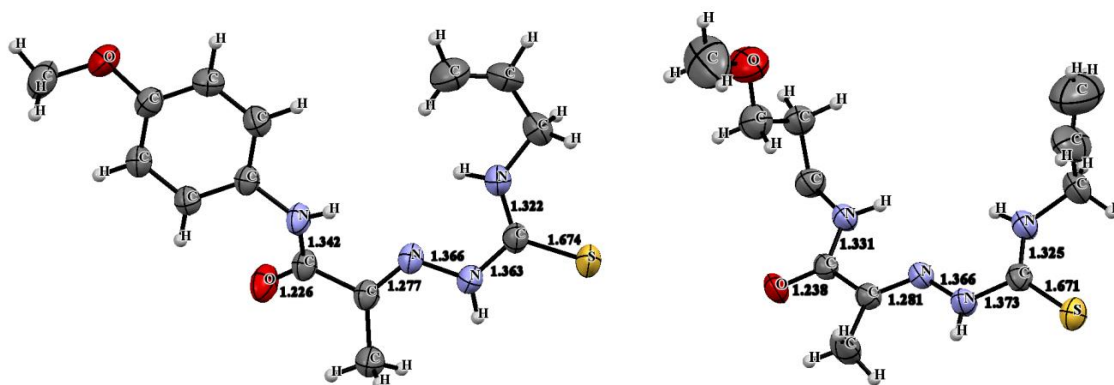


Fig. 4.2. Structurile moleculare ale compușilor HL⁵ și HL¹⁰

Toate 4-alitiosemicarbazonele sunt în formă tionică, ce este dovedit prin lungimea legăturii C=S în intervalul 1.671-1.681 Å și legăturii C-NH în intervalul 1.312-1.373 Å.

Pentru toate 4-alitiosemicarbazonele sintetizate ale amidelor acidului piruvic HL⁵⁻¹⁰ a fost studiată solubilitatea în apă (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Solubilitatea 4-alitiosemicarbazonelor HL⁵⁻¹⁰ în apă

Compusul	HL ⁵	HL ⁶	HL ⁷	HL ⁸	HL ⁹	HL ¹⁰
Solubilitatea, mg/mL	1.0	2.5	10	2.5	<0.2	5.0

Solubilitatea este afectată de natura fragmentului amidic din 4-alitiosemicarbazone. Solubilitatea scade conform următoarei serii de fragmente amidice: 1-(morfolin-4-il)propan-1,2-dionă > *N*-(3-metoxipropil)-2-oxopropanamidă > 1-(piperidin-1-il)propan-1,2-dionă ~ 1-(azepan-1-il)propan-1,2-dionă > *N*-(4-metoxifenil)-2-oxopropanamida > *N*-ciclohexil-2-oxopropanamida.

4.2 Sinteza și structura compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-alitiosemicarbazone ale amidelor acidului piruvic HL⁵⁻¹⁰

Compușii coordinativi ai 4-alitiosemicarbazonelor au fost obținuți ca rezultat al interacțiunii diferitelor săruri ale unor metale 3d cu 4-alitiosemicarbazonele corespunzătoare. Combinațiile complexe ale cuprului(II) au fost obținute prin reacția 4-alitiosemicarbazonei cu sărurile de cupru(II) într-un raport molar de 1:1 în etanol; combinațiile complexe de cobalt(III), fier(III) și zinc(II) au fost obținute prin reacția într-un raport molar de 2:1. Sinteza complexșilor de nichel(II) a fost realizată atât într-un raport molar de 1:1, cât și 2:1. Compușii coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști au fost obținuți atât prin reacția complexului obținut din nitrat de cupru(II) cu amine heteroaromatice, cât și prin metoda templată. Formula generală a compușilor sintetizați: [M(L⁵⁻¹⁰)X] (M = Cu²⁺, Ni²⁺; X = NO₃⁻, Cl⁻, Br⁻, OAc⁻, Cl₂CHCOO⁻), [M(L⁵⁻¹⁰)₂]X (M = Co³⁺, Fe³⁺; X = Br⁻, Cl⁻, NO₃⁻, OAc⁻), Zn(L⁵)₂, [Ni(HL⁴⁻⁹)₂](NO₃)₂, [Cu(A)(L⁵⁻⁷)]NO₃ (A = 1,10-Phen, 2,2'-Bpy, 3,4-Lut, 4-Pic, 3-Pic, Py, Im).

Un studiu al conductivității electrice molare în metanol a arătat că toți complexii sintetizați sunt electroliți 1:1, cu excepția complexelor de nitrat de nichel(II), complexul $[\text{Ni}(\text{HL}^5)_2]\text{Cl}_2$ și $[\text{Cu}(\text{1,10-Phen})(\text{HL}^6)](\text{NO}_3)_2$ – ei sunt electroliți 1:2.

Pentru a determina modul de coordonare a liganzilor cu atomii centrali ai unor metale 3d, a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor FT-IR ale HL^{5-10} și ale tuturor compușilor coordinativi sintetizați. S-a stabilit că în compoziția complexelor 4-aliltiosemicarbazonele se comportă ca liganzi monodeprotonați tridentati, coordinând la atomul central prin atomul de oxigen al grupării amidice, atomul de azot al grupării azometinice și atomul de sulf, ceea ce este dovedit prin dispariția uneia dintre cele două benzi de absorbție a grupărilor NH, precum și de dispariția benzii de absorbție $\nu(\text{C}=\text{S})$ și apariția unei noi benzi de absorbție $\nu(\text{C}-\text{S})$ la 780-791 cm^{-1} . Dispariția benzii de absorbție $\nu(\text{C}=\text{S})$ înseamnă tranziția 4-aliltiosemicarbazonei de la forma tionică la forma tiolică. Excepție fac combinațiile complexe de azotat de nichel(II), combinațiile complexe $[\text{Ni}(\text{HL}^5)_2]\text{Cl}_2$ și $[\text{Cu}(\text{1,10-Phen})(\text{HL}^6)](\text{NO}_3)_2$, în compoziția cărora liganzii nu sunt deprotonați. În spectrele acestor substanțe, benzile de absorbție ale NH și $\nu(\text{C}=\text{S})$ nu dispar, ceea ce înseamnă că 4-aliltiosemicarbazona se află în formă tionică în compoziția acestor combinații complexe.

Structura a 10 compuși coordinativi ai cuprului(II) și nichelului(II) cu 4-aliltiosemicarbazone HL^{5-9} a fost determinată prin analiza de difracție cu raze X. Numerele de coordonare ale atomilor centrali variază de la patru la șase.

Combinațiile complexe obținute au atât structuri dimerice, cât și monomerice (Fig. 4.3). În complexul $\{\text{Cu}(\text{L}^7)\text{Br}\}_2$ atomul central de cupru are un număr de coordonare de 5. Poliedrul de coordonare este o piramidă pătrată distorsionată. La baza piramidei sunt atomi donori ONS din 4-aliltiosemicarbazona.

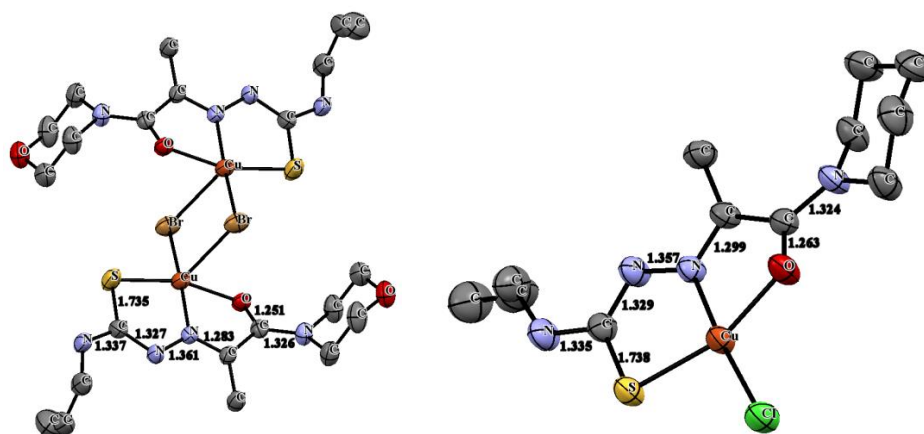


Fig. 4.3. Structurile moleculare ale compușilor $\{\text{Cu}(\text{L}^7)\text{Br}\}_2$ și $[\text{Cu}(\text{L}^6)\text{Cl}]$

Poziția a patra la baza piramidei și poziția apicală sunt ocupate de atomi de brom, care acționează ca o punte. Compusul coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^6)\text{Cl}]$ are o structură monomerică, aproape plană. Atomul central de cupru are un număr de coordonare patru. În complex, 4-

aliltiosemicarbazona este monodeprotonată, așa cum este indicat de lungimile de legătură C-S 1.738 Å și C=N 1.329 Å.

În compoziția compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști, 4-aliltiosemicarbazona este, de asemenea, monodeprotonată și este în formă tiolică (Fig. 4.4).

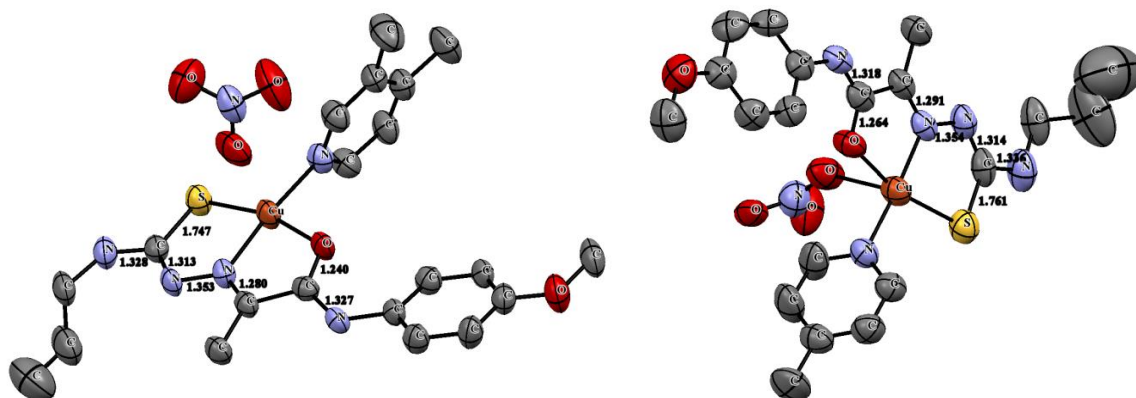


Fig. 4.4. Structurile moleculare ale compușilor $[\text{Cu}(3,4\text{-Lut})(\text{L}^5)]\text{NO}_3$ și $[\text{Cu}(4\text{-Pic})(\text{L}^5)]\text{NO}_3$

În toate cazurile, sfera exterioară conține un ion nitrat pentru a compensa sarcina. Excepție este complexul $[\text{Cu}(4\text{-Pic})(\text{L}^5)]\text{NO}_3$, în care ionul de nitrat este situat în sfera interioară. Numărul de coordinare al atomului central de cupru în cazul compușilor coordinativi cu amine monodentate este patru, cu excepția complexului $[\text{Cu}(4\text{-Pic})(\text{L}^5)]\text{NO}_3$, în care este cinci, iar în cazul compușilor coordinativi cu amine bidentate (1,10-fenantrolină și 2,2'-bipiridină) numărul de coordinare al atomului central de cupru este cinci. În compoziția combinațiilor complexe cu amine bidentate, 4-aliltiosemicarbazona este coordonată la atomul de cupru cu ajutorul atomilor donori de azot, oxigen și sulf, formând două metalocicluri cu cinci membri. Al patrulea loc de coordinare de la baza piramidei și poziția apicală sunt ocupate de atomii de azot ai aminei bidentate.

Complecșii obținuți din clorură și azotat de nichel(II) au o structură monomerică, iar 4-aliltiosemicarbazona din acești compuși coordinativi este coordonată cu atomul central de nichel în formă tionică nedeprotonată. Acest lucru este confirmat de lungimea legăturii C-S egală cu 1.678 Å în cazul compusului coordinativ $[\text{Ni}(\text{HL}^5)_2]\text{Cl}_2$ și 1.676 Å pentru compusul coordinativ $[\text{Ni}(\text{HL}^9)_2](\text{NO}_3)_2$, care corespunde unei legături duble și practic nu diferă de lungimea acestei legături în tiosemicarbazona necoordinată. În sfera exterioară a acestor complecși se află doi ioni ai resturilor acide.

4.3 Activitatea biologică a compuşilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-aliltiosemicarbazone ale amidelor acidului piruvic HL⁵⁻¹⁰

Pentru o serie de compuşi sintetizaţi, activităţile antimicrobiene şi antifungice au fost studiate împotriva microorganismelor Gram-pozitive, Gram-negative şi fungi. 4-Aliltiosemicarbazonele studiate nu manifestă activitate antimicrobiană şi antifungică împotriva microorganismelor testate. Dintre compuşi coordinativi ai cuprului(II) cu 4-aliltiosemicarbazona *N*-(4-metoxifenil)-2-oxopropanamidei HL⁵, complexul [Cu(L⁵)Cl] este cel mai activ împotriva *Bacillus cereus*. Activitatea acestor compuşi este influenţată de natura resturilor acide, activitatea descreşte conform următorului şir al resturilor acide: Cl⁻ > NO₃⁻ > CH₃COO⁻ > Br⁻ > Cl₂CHCOO⁻. Introducerea aminelor heteroaromatice în sfera interioară a compusului coordinativ, obţinut din azotat de cupru(II) [Cu(L⁵)NO₃] nu a condus la o creştere a activităţii substanţelor sintetizate. În cazul compuşilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micşti, activitatea este influenţată de baza *N*-heteroaromatică în sfera interioară a acestui complex. Combinaţiile complexe cu amine bidentate în sfera interioară manifestă o activitate mai mare decât combinaţiile complexe cu amine monodentate.

Dintre combinaţiile complexe de 4-aliltiosemicarbazona 1-(piperidin-1-il)propan-1,2-dionei (HL⁶) complexul cu clorură de cupru(II) este cel mai activ împotriva microorganismelor Gram-pozitive. Este posibil de urmărit activitatea compuşilor coordinativi ai cuprului(II) în dependenţă de natura resturilor acide. Complexul cu bromură de cupru(II) a manifestat activitate medie, iar cea mai scăzută activitate a fost la complexul obţinut din azotat de cupru(II). Introducerea 1,10-fenantrolinei în sfera interioară a complexului [Cu(L⁶)NO₃] duce la o creştere a activităţii compusului coordinativ rezultat [Cu(1,10-Phen)(HL⁶)](NO₃)₂ împotriva *Bacillus cereus* şi *Candida albicans*.

Din seria de substanţe studiate 4-aliltiosemicarbazona 1-(morfolin-4-il)propan-1,2-dionei HL⁷ şi compuşi coordinativi în baza acestei tiosemicarbazonei, cel mai activ împotriva microorganismelor Gram-pozitive este complexul [Cu(L⁷)(CH₃COO)].

Dintre toate substanţele studiate, cel mai activ împotriva microorganismelor Gram-pozitive este complexul [Cu(L⁶)Cl], iar împotriva fungilor – [Cu(1,10-Phen)(L⁷)]NO₃, activitatea lor este la acelaşi nivel ca Tetraciclina şi Furacilina, care au fost utilizate ca standarde.

Substanţele sintetizate au fost, de asemenea, testate pentru activitatea antioxidantă împotriva cationului radical ABTS^{•+}. Dintre 4-aliltiosemicarbazonele sintetizate, 4-aliltiosemicarbazona 1-(azepan-1-il)propan-1,2-dionei (HL⁸) manifestă cea mai mare activitate, cu valoarea IC₅₀ 3.85 µM. În majoritatea cazurilor, dintre compuşi coordinativi ai metalelor 3d, cei mai activi complecşi sunt cu Ni(II) şi Fe(III). Activitatea compuşilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micşti este afectată de natura bazei *N*-heteroaromatice din sfera interioară

a complexului. Compusul coordinativ al cuprului(II) cu 1,10-fenantrolina **[Cu(1,10-Phen)(HL⁶)](NO₃)₂**, în care 4-aliltiosemicarbazona nu este deprotonată, este inactiv, iar un complex cu structură similară, dar cu 4-aliltiosemicarbazona monodeprotonată în compoziție manifestă activitate 89.55 μM. Pentru complexii cuprului(II) cu 4-aliltiosemicarbazona 1-(morfolin-4-il)propan-1,2-dionei HL⁷ se poate urmări dependența activității de natura resturilor acide. Complexul obținut din clorură de cupru(II) a manifestat cea mai mare activitate, complexii de bromură și azotat de cupru(II) au manifestat activitate medie, iar combinațiile complexe cu acetat și dicloracetat de cupru(II) au fost inactiv.

Din cauza că 4-aliltiosemicarbazonele necoordinate sunt în majoritatea cazurilor mai active decât compușii lor coordinativi, Figura 4.5 prezintă o diagramă de comparație a valorilor activității antioxidante ale HL⁵⁻¹⁰.

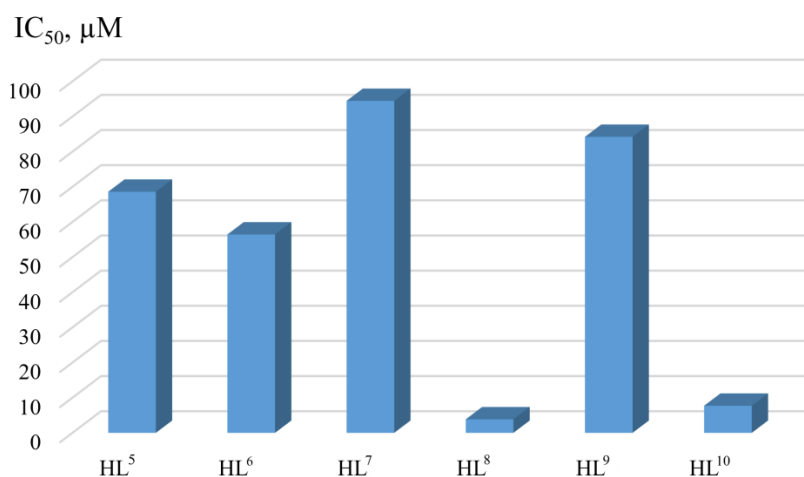


Fig. 4.5. Comparația activității antioxidante a 4-aliltiosemicarbazonelor HL⁵⁻¹⁰ împotriva ABTS^{•+}

Această diagramă arată influența amidei din compoziția 4-aliltiosemicarbazonelor HL⁵⁻¹⁰ asupra activității lor antioxidante. 4-Aliltiosemicarbazona 1-(azepan-1-il)propan-1,2-dionei (HL⁸) a manifestat cea mai mare activitate, iar HL¹⁰ a fost pe locul doi după activitate. Cel mai slab antioxidant este 4-aliltiosemicarbazona, care conține morfolină.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. Pe baza 4-alitiosemicarbazonei aldehydei salicilice substituie (aldehydei 3-metoxisalicilice (H_2L^1), 2,4-dihidroxibenzaldehydei (H_2L^2), aldehydei 3,5-dibromosalicilice (H_2L^3) și 2-hidroxi-1-naftaldehidei (H_2L^4)) au fost obținuți 40 de compuși coordinativi ai cuprului(II), inclusiv compuși coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști, pentru care, pe baza analizei la cupru a fost determinată compoziția.
2. A fost modificată procedura de sinteză a amidelor de acid piruvic, conform căreia s-au obținut 6 amide ale acidului piruvic, punctul de topire și spectrele FT-IR coincid cu datele din literatură.
3. Au fost sintetizate șase noi 4-alitiosemicarbazone HL^{5-10} , pentru care s-a efectuat un studiu spectroscopic FT-IR și RMN (1H și ^{13}C).
4. Pe baza 4-alitiosemicarbazonei amidelor acidului piruvic HL^{5-10} s-au obținut 49 de compuși coordinativi pentru care, pe baza analizei la metal, a fost determinată compoziția.
5. Cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal a fost stabilită:
 - structura a 5 noi 4-alitiosemicarbazone ale amidelor acidului piruvic;
 - toate 4-alitiosemicarbazonele sunt în formă tionică;
 - structura a 15 compuși coordinativi ai unor metale 3d, inclusiv compuși coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști;
 - structura monomerică, cât și dimerică a complexelor;
 - în compoziția combinațiilor complexe 4-alitiosemicarbazonele sunt coordonate cu atomii centrali folosind setul de atomi donori ONS și pot fi nedeprotonate sau sunt într-o formă monodeprotonată sau dublu deprotonată;
 - numărul de coordonare al atomului central din compoziția combinațiilor complexe variază de la patru la șase.
6. Pe baza unei analize comparative a spectrelor FT-IR ale liganzilor și complexelor acestora, pentru care structura nu a fost determinată prin analiza de difracție cu raze X, a fost stabilit modul ONS de coordonare a 4-alitiosemicarbazonei la atomul central de metal.
7. Studiul activității antimicrobiene a arătat că:
 - compușii coordinativi ai metalelor 3d sunt mai activi decât 4-alitiosemicarbazonele inițiale;
 - introducerea substituenților în fragmentul benziliden în compoziția 4-alitiosemicarbazonei aldehydei salicilice duce la creșterea activității biologice;
 - introducerea bazelor N-heteroaromatice în sfera interioară a compușilor coordinativi ai cuprului(II) duce la o creștere semnificativă a activității substanțelor formate;

- apariția unui fragment de amidă în 4-aliltiosemicarbazona acidului piruvic duce la o creștere a activității compușilor coordinativi cu 4-aliltiosemicarbazona obținută;
- dintre toate metalele 3d studiate, cele mai active sunt combinațiile complexe ale cuprului(II);
- compușii coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști cu 4-aliltiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituie manifestă activitate antimicrobiană și antifungică mai mare decât compușii coordinativi ai 4-aliltiosemicarbazonelor amidelor acidului piruvic.

8. Studiul activității antioxidante a arătat:

- în majoritatea cazurilor, compușii coordinativi ai metalelor 3d sunt mai activi decât 4-aliltiosemicarbazonele inițiale;
- introducerea substituenților în fragmentul benziliden în compoziția 4-aliltiosemicarbazonei aldehidei salicilice duce la creșterea activității biologice;
- introducerea bazelor N-heteroaromate în sfera interioară a compușilor coordinativi cu azotat și acetat de cupru(II) crește activitatea antioxidantă a compușilor sintetizați;
- apariția unui fragment de amidă în 4-aliltiosemicarbazona acidului piruvic duce la o creștere a activității compușilor coordinativi cu 4-aliltiosemicarbazona formată;
- dintre toate metalele 3d studiate, compușii coordinativi ai nichelului(II) sunt cele mai active;
- compușii coordinativi ai 4-aliltiosemicarbazonelor amidelor acidului piruvic manifestă o activitate antioxidantă mai mare decât compușii coordinativi 4-aliltiosemicarbazonelor derivaților aldehidei salicilice ai cuprului(II) cu liganzi micști.

Pe baza rezultatelor obținute, se pot face o serie de **recomandări** pentru cercetări ulterioare:

1. să continue căutarea de noi agenți antimicrobieni, antifungici și antioxidanți printre compușii coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști, înlocuind substituenții din fragmentul benziliden din compoziția 4-aliltiosemicarbazonelor aldehidei salicilice substituie, precum și fragmentul amidic din compoziția 4-aliltiosemicarbazonelor amidelor acidului piruvic;
2. să continue studiul compușilor coordinativi cu 4-aliltiosemicarbazone similare pentru a căuta substanțe biologice active și în același timp solubile în apă;
3. să continue introducerea compușilor naturali, care pot fi produși pe teritoriul Republicii Moldova, în compoziția 4-aliltiosemicarbazonelor pentru obținerea agenților biologici activi autohtoni;
4. completarea rezultatelor studiului materialelor cursurilor speciale de Chimie Biofarmaceutică și Biochimie;

5. introducerea și utilizarea unui compus patentat cu activitate bacteriostatică împotriva *Bacillus cereus* și *Bacillus subtilis*.

BIBLIOGRAFIE

1. MOHAMMED, H., TRIPATHI, V. Medicinal applications of coordination complexes. In: *Journal of Physics: Conference Series*. 2020, nr. 1 (1664), p. 012070. ISSN 1742-6588 (print). ISSN 1742-6596 (online). DOI: [10.1088/1742-6596/1664/1/012070](https://doi.org/10.1088/1742-6596/1664/1/012070)
2. KOLA, I., LANDIS, J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? In: *Nature reviews Drug discovery*. 2004, nr. 8 (3), pp. 711-716. ISSN 1474-1776 (print). ISSN 1474-1784 (online). DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd1470>
3. BRAINERD, H., HANNA, L., JAWETZ, E. Methisazone in progressive vaccinia. In: *New England Journal of Medicine*. 1976, nr. 11 (276), pp. 620-622. ISSN 0028-4793 (print). ISSN 1533-4406 (online). DOI: [10.1056/NEJM196703162761106](https://doi.org/10.1056/NEJM196703162761106)
4. FINCH, R., LIU, M., GRILL, S., ROSE, W., LOOMIS, R., VASQUEZ, K., CHENG, Y., SARTORELLI, A. Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone): A potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity. In: *Biochemical pharmacology*. 2000, nr. 8 (59), pp. 983-991. ISSN 0006-2952 (print). ISSN 1873-2968 (online). DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00419-0](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00419-0)
5. HEFFETER, P., PAPE, V., ENYEDY, É., KEPPLER, B., SZAKACS, G., KOWOL, C. Anticancer thiosemicarbazones: chemical properties, interaction with iron metabolism, and resistance development. In: *Antioxidants & redox signaling*. 2019, nr. 8 (30), pp. 1062-1082. ISSN 1523-0864 (print). ISSN 1557-7716 (online). DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7487>
6. KIZILCIKLI, İ., KURT, Y., AKKURT, B., GENEL, A., BIRTEKSÖZ, S., ÖTÜK, G., ÜLKÜSEVEN, B. Antimicrobial activity of a series of thiosemicarbazones and their Zn II and Pd II complexes. In: *Folia microbiologica*. 2007, vol. 52, pp. 15-25. ISSN 0015-5632. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02932132>
7. MISHRA, V., PANDEYA, S., PANNECOUQUE, C., WITVROUW, M., DE CLERCQ, E. Anti-HIV Activity of Thiosemicarbazone and Semicarbazone Derivatives of (±)-3-Menthone. In: *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*. 2002, nr. 5 (335), pp. 183-186. ISSN 0365-6233 (print). ISSN 1521-4184 (online). DOI: [https://doi.org/10.1002/1521-4184\(200205\)335:5<183::AID-ARDP183>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-4184(200205)335:5<183::AID-ARDP183>3.0.CO;2-U)
8. PAIVA, R., KNEIPP, L., GOULAR, C., ALBUQUERQUE, M., ECHEVARRIA, A. Antifungal activities of thiosemicarbazones and semicarbazones against mycotoxigenic fungi. In: *Ciência e Agrotecnologia*. 2014, vol. 38, pp. 531-537. ISSN 1413-7054. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-70542014000600001>

9. PELOSI, G., BISCEGLIE, F., BIGNAMI, F., RONZI, P., SCHIAVONE, P., RE, M. C., CASOLI, C., PILOTTI, E. Antiretroviral activity of thiosemicarbazone metal complexes. In: *Journal of medicinal chemistry*. 2010, nr. 24 (53), pp. 8765-8769. ISSN 0022-2623 (print). ISSN 1520-4804 (online). DOI: <https://doi.org/10.1021/jm1007616>
10. BAJAJ, K., BUCHANAN, R., GRAPPERHAUS, C. Antifungal activity of thiosemicarbazones, bis (thiosemicarbazones), and their metal complexes. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2021, vol. 225, p. 111620. ISSN 0162-0134 (print). ISSN 1873-3344 (online). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111620>
11. ĐILOVIĆ, I., RUBČIĆ, M., VRDOLJAK, V., PAVELIĆ, S. K., KRALJ, M., PIANTANIDA, I., CINDRIĆ, M. Novel thiosemicarbazone derivatives as potential antitumor agents: Synthesis, physicochemical and structural properties, DNA interactions and antiproliferative activity. In: *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2008, nr. 9 (16), pp. 5189-5198. ISSN 0968-0896 (print). ISSN 1464-3391 (online). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.03.006>
12. GULEA, A., GRAUR, V., **ULCHINA (GRAUR), I.**, BOUROSH, P., SMAGLII, V., GARBUZ, O., TSAPKOV, V. Synthesis, structure, and biological activity of mixed-ligand amine-containing copper (II) coordination compounds with 2-(2-hydroxybenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl) hydrazinecarbothioamide. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2021, nr. 1 (91), pp. 98-107. ISSN 1070-3632 (print). ISSN 1608-3350 (online). DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070363221010114>
13. CHUMAKOV, Y., GRAUR, V., **ULCHINA (GRAUR), Y.**, SMAGLII, V., GULEA, A., GARBUZ, O., TSAPKOV, V. Crystal structures of [*N'*-(2-oxidobenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)-carbamohydrazonothioato (2-)](1, 10-phenanthroline) copper and [*N'*-(2-oxidobenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)-carbamohydrazonothioato (2-)](2, 2'-bipyridine) copper hemihydrates. In: *Journal of Structural Chemistry*. 2022, nr. 6 (63), pp. 905-913. ISSN 0022-4766 (print). ISSN 1573-8779 (online). DOI: <https://doi.org/10.1134/S0022476622060075>
14. GULEA, A., GRAUR, V., DIURICI, E., **ULCHINA (GRAUR), I.**, BOUROSH, P., BALAN, G., BURDUNIUC, O., TSAPKOV, V., RUDIC, V. Synthesis, Structure, and Biological Activity of Copper (II), Nickel (II), Cobalt (III), and Iron (III) Coordination Compounds with 2-{2-[(Prop-2-en-1-yl) carbamothioyl] hydrazinylidene} propanoic acid. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2020, nr. 11 (90), pp. 2120-2127. ISSN 1070-3632 (print). ISSN 1608-3350 (online). DOI: <https://doi.org/10.1134/S107036322011016X>
15. LEE, H., KIM, I., KIM, S., LEE, H., PARK, J., YOON, S., LEE, J. Anti-inflammatory and anti-excitotoxic effects of diethyl oxopropanamide, an ethyl pyruvate bioisoster, exert robust

- neuroprotective effects in the postischemic brain. In: *Scientific Reports*. 2017, nr. 1 (7), p. 42891. ISSN 2045-2322. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42891>
16. LEE, H., PARK, J., LEE, H., KIM, I., KIM, S., YOON, S., LEE, J. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of DIPOPA (N, N-Diisopropyl-2-Oxopropanamide), an ethyl pyruvate bioisoster, in the postischemic brain. In: *Neurotherapeutics*. 2019, vol. 16, pp. 523-537. ISSN 1933-7213 (print). ISSN 1878-7479 (online). DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00711-w>
17. РЕБРОВА, О., БИЮШКИН, В., БЕЛИЧУК, Н. Кристаллическая и молекулярная структура моногидрата тиосемикарбазона диэтиламида пировиноградной кислоты. В: *Доклады Академии наук*. 1981, № 3 (260), pp. 633-636. ISSN 0869-5652 (print). Disponibil: <https://www.mathnet.ru/links/b76e0cf617525f6457ab1b696ef191a7/dan44744.pdf>
18. KRYUKOVA, L., ZELENIN, K., ÉRTEVTSIAN, L., DOBREGO, V. Synthesis and bacteriostatic activity of thiosemicarbazones and isonicotinoylhydrazones of pyruvic acid. In: *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1977, nr. 12 (11), pp. 1609-1611. ISSN 0091-150X (print). ISSN 1573-9031 (online). DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00778278>
19. РЕБРОВА, О., БИЮШКИН, В., МАЛИНОВСКИЙ, Т., НЕЖЕЛЬСКАЯ, Л., БЕЛИЧУК, Н. Кристаллическая и молекулярная структура 4-фенилсемикарбазона диэтиламида пировиноградной кислоты. В: *Доклады Академии наук*. 1983, № 6 (273), pp. 1386-1389. ISSN 0869-5652 (print). Disponibil: <https://www.mathnet.ru/links/a9031ce1f2bd3e711b9329b399e823b2/dan46422.pdf>

LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

Articole în reviste științifice din bazele de date Web of Science și SCOPUS

- CHUMAKOV, Y., GRAUR, V., **ULCHINA (GRAUR), Y.**, SMAGLII, V., GULEA, A., GARBUZ, O., TSAPKOV, V. Crystal structures of [N'-(2-oxidobenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)-carbamohydrazonothioato (2-)](1, 10-phenanthroline) copper and [N'-(2-oxidobenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)-carbamohydrazonothioato (2-)](2, 2'-bipyridine) copper hemihydrates. In: *Journal of Structural Chemistry*. 2022, nr. 6 (63), pp. 905-913. ISSN 0022-4766. **IF 1.004** DOI: <https://doi.org/10.1134/S0022476622060075>
- GULEA, A., GRAUR, V., **ULCHINA (GRAUR), IA.**, BOUROSH, P., SMAGLII, V., GARBUZ, O., TSAPKOV, V. Synthesis, Structure, and Biological Activity of Mixed-Ligand Amine-Containing Copper(II) Coordination Compounds with 2-(2-Hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2021, nr. 1 (91), pp. 98–107. ISSN 1608-3350. **IF 0.716** DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070363221010114>
- GULEA, A., TODERAS, I., GARBUZ, O., **ULCHINA (GRAUR), I.**, GRAUR, V., RAILEAN, N. Biological Evaluation of a Series of Amine-Containing Mixed-Ligand Copper(II)

Coordination Compounds with 2-(2-hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide. In: *Microscopy and Microanalysis*. 2022, nr. 5 (28), pp. 1696 - 1702. ISSN 1431-9276 IF 4.099 DOI: <https://doi.org/10.1017/S1431927622000733>

4. **ULCHINA (GRAUR), I.**, GRAUR, V., TSAPKOV, V., CHUMAKOV, Y., GARBUZ, O., BURDUNIUC, P., CEBAN, E., GULEA, A. Introducing N-Heteroaromatic Bases into Copper(II) Thiosemicarbazone Complexes: A Way to Change their Biological Activity. In: *Chemistry Open*. 2022, nr. 12 (11), pp. 1-7. ISSN 2191-1363. IF 2.63. DOI: <https://doi.org/10.1002/open.202200208>

În reviste din Registrul Național al revistelor de profil cu categoria B

1. **УЛЬКИНА (ГРАУР), Я.**, ГРАУР, В., ГУЛЯ, А. Синтез и биологическая активность смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2021, nr. 6 (146), pp. 126-131. ISSN 1814-3237. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5702067>

2. **ULCHINA (GRAUR), I.**, TSAPKOV, V., GRAUR, V., GULEA, A. Synthesis and biological activity of copper(II) coordination compounds with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde N(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2020, nr. 6 (136), pp. 113-118. ISSN 1814-3237. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4431698>

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

1. GARBUZ, O., TODERAS, I., **ULCHINA (GRAUR), I.**, GRAUR, V., RAILEAN, N., GULEA, A. The antiproliferative, antioxidant activities and toxicity of mixed-ligand amine-containing copper(II) coordination compounds with 2-(2-hydroxybenzylidene)-n-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide. In: *X-th International Conference of Zoologists. "SUSTAINABLE USE AND PROTECTION OF ANIMAL WORLD IN THE CONTEXT OF CLIMATE CHANGE" dedicated to the 75th anniversary from the creation of the first research subdivisions and 60th from the foundation of the Institute of Zoology*, 16-17 sept. 2021. Chișinău: S. n., 2021, pp. 123-129. ISBN 978-9975-157-82-7. DOI: <https://doi.org/10.53937/icz10.2021.20>

2. **ULCHINA (GRAUR), I.**, GRAUR, V., TSAPKOV, V., BESPALOVA, T., GARBUZ, O., GULEA, A. Synthesis and characterization of novel coordination compounds with 1-(piperidin-1-yl)propane-1,2-dione 4- allylthiosemicarbazone. In: *Conferința Națională de Chimie – CNChim – 2022, ediția a XXXVI – a*, October 4 – 7, 2022, Călimănești-Căciulata, România, p. 97. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/97-97_43.pdf

3. **ULCHINA (GRAUR), I.,** GRAUR, V., GARBUZ, O., TSAPKOV, V., GULEA, A. Coordination Compounds of Cu(II) and Ni(II) with 1-(Morpholin-4-yl) propane-1, 2-dione 4-allylthiosemicarbazone: A Protection from Free Radical Damage. In: *8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry*, November 1-30, 2022, Online, p. 32. ISSN 2673-9992. DOI: <https://doi.org/10.3390/ECMC2022-13252>
4. **ULCHINA (GRAUR), I.,** GRAUR, V., TSAPKOV, V., GARBUZ, O., GULEA, A. Synthesis and antioxidant activity of mixed-ligand copper(II) coordination compounds with 1-(piperidin-1-yl)propane-1,2-dione 4-allylthiosemicarbazone. In: *"International scientific and practical conference on „MODERN PROBLEMS OF THE CHEMISTRY OF COORDINATION COMPOUNDS"*, December 22-23, 2022, Bukhara, Uzbekistan, pp. 67-68. Disponibil: https://uniwork.buxdu.uz/resurs/13317_1_A655CEA9E5140E872A6DAFD62B5B16919F2C5F7B.pdf
5. **ULCHINA (GRAUR), I.,** GRAUR, V., BALAN, G., TSAPKOV, V., GULEA, A. Biological investigation of copper mixed ligand coordination compounds with 3,5-dibromosalicylaldehyde 4-allylthiosemicarbazone and N-heteroaromatic bases in the search of new antimicrobial agents. In: *Antimicrobial Chemotherapy Conference 2023*, February 1-2, 2023, Online. Disponibil: <https://az659834.vo.msecnd.net/eventsairwesteuprod/production-bsac-public/7c38451a4f864ab1bda1979e621db410>
6. **ULCHINA (GRAUR), IA.,** GRAUR, V., TSAPKOV, V., BESPALOVA, T., GARBUZ, O., GULEA, A. Antioxidant activity of some 3d metal coordination compounds with 1-(piperidin-1-yl)propane-1,2-dione 4-allylthiosemicarbazone. In: *XXVI Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) 2023*, 18-20 april. 2023, Nijni Novgorod, Rusia, p. 246. ISBN 978-5-91326-796-2. Disponibil: <http://www.youngchem-conf.unn.ru/wp-content/uploads/2023/04/%D1%81%D0%B1%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA2023.pdf>
7. **ULCHINA (GRAUR), I.** Синтез, строение и биологическая активность смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с птиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида. In: *Conferință științifică națională cu participare Internațională MATERIALE AVANSATE ÎN BIOFARMACEUTICĂ ȘI TEHNICĂ. Dedicată aniversărilor a 75-a de la nașterea academicianului AURELIAN GULEA și de fondare a Universității de Stat din Moldova*, 26 mai 2021. Chișinău: S. n., 2021, pp. 424-440 ISBN 978-9975-89-216-2. Disponibil: <https://usm.md/wp-content/uploads/Invitatie-Program-A.Gulea-75-ani.pdf>

8. **УЛЬКИНА (ГРАУР), Я.** Синтез, противомикробная и противогрибковая активности смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазами замещенных салицилового альдегида. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”*, USM, 10-11 noiembrie 2021. Chișinău: CEP USM, 2021, pp.176-178. ISBN 978-9975-62-469-5. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/176-178_18.pdf
9. **УЛЬКИНА (ГРАУР), Я.** Синтез и противомикробные свойства координационных соединений некоторых 3d металлов с 4-аллилтиосемикарбазом N-(4-метоксифенил)-2-оксопропанамидом. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare” dedicată Zilei internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare*, 10-11 noiembr. 2022. Chișinău: CEP USM, 2022, pp. 212-214. ISBN 978-9975-158-60-2. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/212-214_13.pdf
10. **ULCHINA (GRAUR), Ia., GRAUR, V., TSAPCOV, V., CELAC, M., GARBUZ, O., GULEA, A.** Cu(II) complexes with 4-allylthiosemicarbazone as possible antioxidant agents. In: *The National Conference with international participation “Dialogul generațiilor-2022”*, 29-30 sept. 2022. Chișinău : Editura USM, 2022., p. 227. ISBN 978-9975-159-80-7. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/227_6.pdf

Brevet de invenție:

1. GULEA Aurelian, BĂLAN Greta, **ULCHINA (GRAUR) Ianina**, GRAUR Vasilii, ȚAPCOV Victor. *[N'-(3,5-dibromo-2-oxidobenziliden)-N-prop-2-en-1-ilcarbamo-hidrazontioato]piridincupru, care manifestă activitate bacteriostatică față de bacteriile din speciile Bacillus cereus și Bacillus subtilis.* Brevet de invenție 4707 (2006.01); [C07C 47/55](#) (2006.01); [C07C 47/56](#) (2006.01); [C07C 337/08](#) (2006.01); (2006.01); [A61K 31/30](#) (2006.01); [A61K 31/175](#) (2006.01); [A61P 31/04](#) (2006.01). Universitatea De Stat Din Moldova. Nr. deposit A2019 0051. Data deposit 20.06.2019. 2020. Publicat 2020.08.31. In: BOPI. 2020, nr. 8, pp. 52-53. Disponibil: https://www.agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_08_2020.pdf

ADNOTARE

Graur Ianina, “Sinteza, structura și proprietățile biologice ale complexilor cuprului cu liganzi polidentati în baza 4-aliltiosemicarbazonelelor solubile în apă”, Teză de doctor în științe chimice, Chișinău, 2023

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, 161 referințe bibliografice, 5 anexe, 136 pagini text de bază, 27 tabele, 109 figuri (inclusiv anexe). Rezultatele obținute sunt publicate în 17 lucrări științifice (4 articole în reviste internaționale cu IF, 2 articole în reviste naționale, 10 rezumate de conferințe, 1 brevet).

Cuvinte-cheie: compuși coordinativi, metale 3d, baze N-heteroaromatice, 4-aliltiosemicarbazone, piruvamide substituie, activitate antimicrobiană și antifungică, activitate antioxidantă.

Scopul tezei: descoperirea de noi agenți antimicrobieni, antifungici și antioxidanți cu solubilitate crescută pe baza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști cu 4-aliltiosemicarbazonele derivaților aldehidei salicilice și 4-aliltiosemicarbazonele amidelor acidului piruvic.

Obiectivele tezei: sinteza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști cu 4-aliltiosemicarbazone derivaților aldehidei salicilice; sinteza amidelor acidului piruvic; sinteza 4-aliltiosemicarbazonelelor amidelor acidului piruvic; sinteza compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-aliltiosemicarbazonele amidelor acidului piruvic; determinarea compoziției, structurii, proprietăților fizico-chimice, activităților antioxidante, antimicrobiene și antifungice ale compușilor sintetizați.

Noutatea și originalitatea științifică: au fost sintetizați și descriși 89 de compuși coordinativi noi; s-a studiat influența substituenților din fragmentul benziliden, natura atomului central, natura resturilor acide, natura bazelor N-heteroaromatice din sfera interioară a compușilor coordinativi asupra proprietăților fizico-chimice și activității biologice.

Problema științifică rezolvată în această teză: au fost obținuți noi agenți cu potențial antimicrobian, antifungic și antioxidant în baza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi micști cu 4-aliltiosemicarbazonele derivaților aldehidei salicilice și compușilor coordinativi ai unor metale 3d ai 4-aliltiosemicarbazonelelor amidelor acidului piruvic. Au fost identificați compuși cu solubilitate ridicată în apă, precum și compuși cu activitate superioară substanțelor care au fost utilizate ca standarde (Tetraciclină, Fluconazol și Trolox).

Semnificația teoretică a lucrării și valoarea aplicativă. Rezultatele acestui studiu pot fi utilizate în viitor pentru a căuta noi compuși coordinativi cu activitate antifungică, antimicrobiană și antioxidantă ridicată precum și solubilitate ridicată în apă, prin identificarea relației dintre structura substanței și activitatea acesteia și determinarea efectului unui ligand suplimentar activ din punct de vedere biologic în compoziția compușilor coordinativi privind sinergia proprietăților lor biologice. Substanțele sintetizate pot fi apoi supuse unor studii preclinice. În viitor, rezultatele acestui studiu pot completa materialul cursurilor speciale de Chimie Biofarmaceutică și Biochimie.

Implementarea rezultatelor științifice. A fost brevetat un nou compus cu acțiune bacteriostatică împotriva *Bacillus cereus* și *Bacillus subtilis*.

ANNOTATION

Graur Ianina, “Synthesis, structure and biological properties of copper complexes with polydentate ligands based on water-soluble 4-allylthiosemicarbazones”, PhD thesis in chemical sciences, Chisinau, 2023

Thesis structure: introduction, four chapters, general conclusions and recommendations, 161 bibliographic references, 5 annexes, 136 pages of main text, 27 tables, 109 figures (including annexes). The obtained results are published in 17 scientific publications (4 articles in international journals with IF, 2 articles in national journals, 10 conference abstracts, 1 patent).

Keywords: coordination compounds, 3d metals, *N*-heteroaromatic bases, 4-allylthiosemicarbazones, substituted pyruvamides, antimicrobial and antifungal activity, antioxidant activity.

The aim of the thesis: discovery of new antimicrobial, antifungal and antioxidant agents with increased solubility based on mixed-ligand copper(II) coordination compounds with 4-allylthiosemicarbazones of salicylaldehyde derivatives and 4-allylthiosemicarbazones of pyruvic acid amides.

The objectives of the thesis: synthesis of mixed-ligand copper(II) coordination compounds with 4-allylthiosemicarbazones of salicylaldehyde derivatives; synthesis of pyruvic acid amides; synthesis of 4-allylthiosemicarbazones of pyruvic acid amides; synthesis of coordination compounds of some 3d metals with 4-allylthiosemicarbazones of pyruvic acid amides; determination of the composition, structure, physicochemical properties, antioxidant, antimicrobial and antifungal activities of the obtained substances.

The novelty and relevance of the study: 89 new coordination compounds were synthesized and described; the influence of substituents in the benzyldiene fragment, the nature of the central atom, the nature of the acid residue, the nature of *N*-heteroaromatic bases in the inner sphere of the complexes on the physicochemical properties and biological activity of the synthesized substances was studied.

The scientific problem solved in this thesis: new potential antimicrobial, antifungal and antioxidant agents based on mixed-ligand coordination compounds of copper(II) 4-allylthiosemicarbazones of salicylaldehyde derivatives and coordination compounds of some 3d metals of 4-allylthiosemicarbazones of pyruvic acid amides were obtained. Compounds with high water solubility were identified, as well as compounds that are superior in activity to the substances that were used as standards (Tetracycline, Fluconazole and Trolox).

The theoretical importance and potential application value of the work. The results of this study can be used in the future to search for new coordination compounds with high antifungal, antimicrobial and antioxidant activity and solubility in water, by identifying the relationship between the structure of the substance and its activity, and determining the effect of an additional biologically active ligand in the composition of coordination compounds on synergism their biological properties. The synthesized substances can then undergo preclinical trials. In the future, the results of this study can supplement the material of special courses on Biopharmaceutical Chemistry and Biochemistry.

Implementation of scientific results. New compound with bacteriostatic action against *Bacillus cereus* and *Bacillus subtilis* was patented.

АННОТАЦИЯ

Граур Янина, “Синтез, структура и биологические свойства комплексов меди с полидентатными лигандами на основе 4-аллилтиосемикарбазонов растворимых в воде”, Диссертация доктора химических наук, Кишинэу, 2023.

Структура диссертации: введение, 4 главы, общие выводы и рекомендации, библиография из 161 наименований, 5 приложения, 136 страниц основного текста (до библиографии), 109 рисунков, 27 таблиц (включая Приложения). Полученные результаты опубликованы в 17 научных работах (4 статьи в международных журналах, 2 статьи в национальных журналах, 10 тезисов на конференциях, 1 патент).

Ключевые слова: координационные соединения, 3d металлы, N-гетероароматические основания, 4-аллилтиосемикарбазоны, замещенные пируваиды, противомикробная и противогрибковая активность, антиоксидантная активность.

Цель работы: нахождение новых противомикробных, противогрибковых и антиоксидантных агентов с повышенной растворимостью на основе смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида и 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты.

Задачи исследования: синтез смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с 4-аллилтиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида; нахождение условий синтеза амидов пировиноградной кислоты; синтез 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты; синтез координационных соединений некоторых 3d металлов с 4-аллилтиосемикарбазонами амидов пировиноградной кислоты; установление состава, строения и физико-химических свойств синтезированных соединений; исследование антиоксидантной, противомикробной и противогрибковой активностей синтезированных веществ.

Научная новизна и оригинальность: синтезированы и описаны 89 новых координационных соединений; изучено влияние заместителей в бензилиденовом фрагменте, природы центрального атома, природы кислотного остатка, природы N-гетероароматических оснований во внутренней сфере комплексов на физико-химические свойства и биологическую активность синтезированных веществ.

Решенная научная проблема: получены новые потенциальные противомикробные, противогрибковые и антиоксидантные агенты на основе смешаннолигандных координационных соединений меди(II) 4-аллилтиосемикарбазонов замещенных салицилового альдегида и координационных соединений некоторых 3d металлов 4-аллилтиосемикарбазонов амидов пировиноградной кислоты. Были выявлены соединения, обладающие высокой растворимостью в воде, а также соединения, которые превосходят по активности вещества, которые были использованы в качестве стандартов (Тетрациклин, Флуконазол и Тролокс).

Теоретическая и практическая значимость работы: результаты данного исследования могут быть использованы в дальнейшем для поиска новых координационных соединений, обладающих высокой противогрибковой, противомикробной и антиоксидантной активностью и растворимостью в воде, за счет выявления взаимосвязи структуры вещества и его активности, и определения влияния дополнительного биологически активного лиганда в составе координационных соединений на синергизм их биологических свойств. Синтезированные вещества в дальнейшем могут пройти предклинические испытания. В дальнейшем результаты данного исследования могут дополнить материал спецкурсов по Биофармацевтической Химии и Биохимии.

Внедрение полученных научных результатов: Запатентовано соединение, обладающее бактериостатическим действием в отношении *Bacillus cereus* и *Bacillus subtilis*.

GRAUR IANINA

**SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE
COMPLECȘILOR CUPRULUI CU LIGANZI POLIDENTAȚI ÎN BAZA
4-ALILTIOSEMICARBAZONELOR SOLUBILE ÎN APĂ**

141.02 – CHIMIE COORDINATIVĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

Aprobat spre tipar: 18.09.2023

Formatul hârtiei 60x84¹/₁₆

Hârtie offset. Tipar offset.

Tiraj 40 ex.

Coli de tipar.: 2.0

Comanda №. 179

Centrul Editorial-Poligrafic al USM
Str. A. Mateevici 60, Chișinău, MD-2009, Republica Moldova