

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

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

PAHOLNIȚAIA ANASTASIA

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

141.02. Chimie coordinativă

Teză de doctor în științe chimice

Conducător științific:



GULEA Aurelian,
acad., dr. hab., prof. univ.
Om Emerit al Republicii Moldova

Autor:



CHIȘINĂU, 2024

©Paholnițaia Anastasia, 2024

Mulțumiri

*Exprim sincere mulțumiri conducătorului științific dlui **Gulea Aurelian**, academician al A.Ș.M., doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar, Om Emerit al Republicii Moldova, pentru bunăvoința și contribuția deosebită la realizarea acestei lucrări.*

ADUC MULȚUMIRI:

tuturor colaboratorilor facultății de Chimie și Tehnologie Chimică care au contribuit la formarea mea profesională; tuturor colegilor Departamentului Chimie, Laboratorului „Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică”, Universității de Stat din Moldova, pentru sfaturi utile, încurajări și bunăvoința lor; Laboratorului Metode fizice de studiere a solidului „T. Malinowski” din cadrul Institutului de Fizică Aplicată al Universității de Stat din Moldova, colaboratorilor Departamentului de Medicină Preventivă, Disciplina microbiologie și imunologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, dnei dr. Garbuz Olga de la Institutul de zoologie, dlui dr. Barbă Alic de la Institutul de Chimie și profesorului D. Poier de la Universitatea Laval, Canada, care au contribuit, prin consultații, la obținerea unor rezultate experimentale și pentru colaborare la publicarea lucrărilor științifice.

Dedic aceasta teză tatălui meu. Mulțumesc enorm familiei mele pentru dragostea și sprijinul pe care mi le oferă.

CUPRINS

ADNOTARE.....	6
АННОТАЦИЯ.....	7
ANNOTATION	8
LISTA TABELELOR	9
LISTA FIGURILOR.....	11
LISTA ABREVIERILOR.....	17
INTRODUCERE.....	18
1. SINTEZA ȘI CARACTERISTICILE COMPUȘILOR COORDINATIVI AI METALELOR 3d CU PRODUȘI AI CONDENSĂRII ÎN BAZA HIDRAZINOBENZOTIAZOLULUI, TIOSEMICARBAZONELOR, 4-AMINOTRIAZOLULUI, LIZINEI ȘI AMINOALCOOLILOR	22
1.1. Combinații coordinative ale metalelor 3d cu produși ai condensării în baza 2-hidrazinobenzotiazolului.....	22
1.2. Combinații coordinative ale metalelor 3d cu tiosemicarbazonele.....	28
1.3. Combinații coordinative ale metalelor 3d cu produșii condensării în baza 4-aminotriazolului.....	36
1.4. Combinații coordinative ale metalelor 3d cu produșii condensării în baza lizinei.....	42
1.5. Combinații coordinative ale metalelor 3d cu produși ai condensării în baza aminoalcoolilor.....	46
1.6. Concluzii la Capitolul 1.....	55
2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI CERCETARE.....	57
2.1. Metode de sinteză.....	57
2.2. Prepararea compușilor coordinativi.....	61
2.3. Metode de analiză și cercetare	66
2.4. Determinarea compoziției compușilor coordinativi.....	67
2.5 Metode de testare a activității antiproliferotiv.....	71
2.6. Metode de testare a activității antimicrobiene.....	74
2.7. Metode de testare a activității antioxidante.....	75
2.8. Concluzii la Capitolul 2.....	76
3. SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE COMPUȘILOR COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU HIDRAZONE ÎN BAZA 2-HIDRAZINOBENZOTIAZOLULUI ȘI 4-MORFOLINOTIOSEMICARBAZONELOR.....	77

3.1	Prođuși ai condensării în baza 2-hidrazinobenzotiazolului și compuși coordinativi ai cuprului(II) cu acești liganzi.....	77
3.2	Compuși coordinativi ai unor metale 3d în baza 4-morfolinotiosemicarbazonelor.....	90
3.3.	Studiul proprietăților medico-biologice ale compușilor sintetizați.....	94
3.4.	Concluzii la Capitolul 3.....	100
4.	STUDIUL FORMĂRII ȘI STABILITĂȚII COMPUȘILOR COORDINATIVI AI METALELOR 3D CU UNELE BAZE SCHIFF ÎN SOLUȚIE.....	103
4.1.	Caracteristicile spectrale și stabilitate compușilor coordinativi ai metalelor 3d cu unele baze Schiff.....	103
4.2.	Concluzii la Capitolul 4.....	127
	CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI.....	129
	BIBLIOGRAFIE.....	131
	ANEXE.....	154
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	186
	CURRICULUM VITAE.....	187

ADNOTARE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

АННОТАЦИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ANNOTATION

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

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

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

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

The objectives of the research: synthesising azomethines based on 2-hydrazinobenzoathiazole and 4-morpholiniothiosemicarbazones, and coordination compounds with these ligands, studying their composition and structures using modern physical methods; studying the antiproliferative, antioxidant and antimicrobial activities; studying the complexation process of salts of some 3d metals in aqueous solutions with synthesized organic substances and some other organic substances with increased water solubility; establishing the effects of the nature of the ligand on complexation and elucidating the selectivity towards the Cu²⁺ ion.

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

The results which contribute to solving an important scientific problem: finding the structure of the complex compounds of Cu²⁺ with hydrazones based on 2-hydrazinobenzothiazole and 4-morpholiniothiosemicarbazone; study of the complexation process in solution; study of the antiproliferative, antioxidant and antimicrobial activities.

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

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

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

LISTA TABELELOR

Tabelul 3.1.	Datele cristalografice și detaliile privind experimentul cu raze X al 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol (HL ⁷) și 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidratului (HL ⁸)	79
Tabelul 3.2.	Valorile distanțelor interatomice pentru compușii în 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden) hidrazino]-1,3-benzotiazol (HL ⁷) și 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidrat (HL ⁸)	80
Tabelul 3.3.	Caracteristicile cristalografice și statisticile de colectare a datelor cu raze X ale structurii pentru C ₁₄ H ₁₃ CuN ₅ O ₄ S (I) și C ₁₄ H ₁₅ CuN ₅ O ₅ S (II)	81
Tabelul 3.4.	Caracteristicile cristalografice și statisticile de colectare a datelor cu raze X ale structurii pentru C ₁₉ H ₁₃ ClCuN ₄ S (III) și C ₃₈ H ₂₆ Cl ₂ Cu ₂ N ₈ S ₂ (IV)	82
Tabelul 3.5.	Unele distanțe interatomice d (Å) și unghiuri de valență ω (grad) în structurile I și II	86
Tabelul 3.6.	Unele distanțe interatomice d (Å) și unghiuri de valență ω (grad) în structurile III și IV	87
Tabelul 3.7.	Parametrii geometrici ai legăturilor de hidrogen în structurile I-III	90
Tabelul 3.8.	Proprietățile fizico-chimice ale compușilor coordinativi sintetizați	91
Tabelul 3.9.	Efectul comparativ al substanțelor de testat cu referințe antioxidante DOXO asupra radicalilor liberi ABTS ^{•+} și DPPH [•]	95
Tabelul 3.10.	Activitatea antiproliferativă a liganzilor testați față de celulele HL-60 ale leucemiei mieloide umane	96
Tabelul 3.11.	Activitatea antiproliferativă a substanțelor sintetizate față de celulele canceroase HL-60 ale leucemiei mieloide umane	97
Tabelul 3.12.	Activitatea antiproliferativă a compușilor coordinativi sintetizați față de celulele canceroase HL-60 ale leucemiei mieloide umane	98
Tabelul 3.13.	Activitatea antiproliferativă a substanțelor sintetizate față de celulele canceroase de prostată LNCaP, cancerul mamar MCF-7 și cancerul hepatic HepG2 inhibitate	98
Tabelul 3.14.	Activitatea antiproliferativă a substanțelor sintetizate față de celulele canceroase BxPC-3, RD și HeLa	99

Tabelul 3.15.	Concentrația minimă de inhibare (DMI) și concentrația bactericidă minimală (CBM) ale unor compuși în baza 2-hidrazinobenzotiazolului față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative (mg/ml)	100
Tabelul 3.16.	Parametrii spectrofotometrici ai complexilor și constantele totale de stabilitate (β) pentru complexii metalelor 3d 2-[2-(piridin-2-iletiliden) hidrazino]-1,3-benzotiazol și 2-[2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidrat în soluție	112
Tabelul 3.17.	Datele pentru determinarea constantelor de stabilitate prin metoda Benesi-Hildebrand pentru compusul coordinativ al cuprului cu HL ¹⁰	113
Tabelul 3.18.	Parametrii spectrofotometrici ai complexilor și constantelor totale de stabilitate (β) pentru complexii cu saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolul (HL ¹⁰) și saliciliden-tris(hidroximetil)aminometanul (HL ¹¹)	119
Tabelul 3.19.	Logaritmii zecimali ai constantelor de stabilitate	126

LISTA FIGURILOR

Fig. 1.1.	Forme tautomere ale produsului de condensare a aldehydelor aromatice cu 2-hidrazinobenzotiazolul	22
Fig. 1.2.	Structura moleculară a compușilor coordinativi ai 2-hidrazinobenzotiazolului cu saliciliden-acetona (HSAB) și cu saliciliden-acetofenona (HSPB)	23
Fig. 1.3.	Structura cristalină a $[\text{Ni}(\text{LH})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	24
Fig. 1.4.	Structuri ale compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu produși ai condensării 2-hidroxi-3-formilchinolinei cu 2-hidrazinobenzotiazol	25
Fig. 1.5.	Structuri propuse pentru $[\text{Ni}(\text{alil})(\text{hidrH})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]$ (a) și $[\text{Ni}(\text{alil})(\text{hidrH})_2]\text{Cl}$ (b)	26
Fig. 1.6.	Structuri cristaline ale ionilor compușilor coordinativi $[\text{Cu}_2\text{L}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}(\text{CH}_3\text{OH})_2]^+$ (a) și $[\text{Mn}_2\text{L}_3]^+$ (b)	26
Fig. 1.7.	Schema de repartizare a legăturilor chimice în compușii sintetizați, unde $\text{M} = \text{Cu}(\text{II}), \text{Ni}(\text{II})$ și $\text{Co}(\text{II})$	29
Fig. 1.8.	Repartizarea legăturilor chimice în complexii $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (a) și $[\text{Cu}(\text{HL}^2)\text{Cl}_2]$ (b)	30
Fig. 1.9.	Repartizarea legăturilor în compușii coordinativi ale $\text{Mn}(\text{II}), \text{Fe}(\text{III}), \text{Co}(\text{II})$ și $\text{Ni}(\text{II})$ cu SALTSC	30
Fig. 1.10.	Repartizarea legăturilor chimice în complexul $\text{Cu}(\text{SALTSC})$	30
Fig. 1.11.	Tiosemicarbazona N^4, N^4 -disubstituit-2-acetilpiridinei (X)	31
Fig. 1.12.	Structura compusului coordinativ $[\text{Ni}(\text{LH})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	32
Fig. 1.13.	Structura compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{LH})\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	32
Fig. 1.14.	Ligand tetradentat	33
Fig. 1.15.	Schema de sinteză a compușilor coordinativi fără coordinarea sulfurii	33
Fig. 1.16.	Structuri cristaline HL (a), $[\text{Cu}(\text{L})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (b), $[\text{Cu}(\text{L})(\text{NO}_3)] \cdot 2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (c), $[\text{VO}_2(\text{L})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (d)	34
Fig. 1.17.	Structuri cristaline ale $[\text{Cr}(\text{Hsal4-Metsc})_2]\text{Cl} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (a) și $[\text{Cr}(\text{Hsal4-Phtsc})_2]\text{Cl}$ (b)	35
Fig. 1.18.	Repartizarea legăturilor chimice în compușii coordinativi ai $\text{Co}(\text{II}), \text{Ni}(\text{II}), \text{Cu}(\text{II}), \text{Zn}(\text{II})$ și $\text{Cd}(\text{II})$ cu ABATSC	35
Fig. 1.19.	Structura compusului coordinativ $[\text{Cu}_3(\text{tmat})_6(\text{H}_2\text{O})_6](\text{ClO}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	36
Fig. 1.20.	Structura compusului coordinativ $[\text{Cu}_4(\text{OH})_2(\text{OAc})_6(\text{tmat})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	37

Fig. 1.21.	Structuri cristaline ale $[Ag_2(\mu_2-L_1)_2(CH_3CN)_2](ClO_4)_2$ (1a), $[Ag_2(\mu_1-L_1)_2(\mu_2-L_1)_2](BF_4)_2 \cdot 2H_2O$ (1b) și $[Ag_2(\mu_1-L_1)_2(\mu_2-L_1)_2](NO_3)_2$ (1c)	38
Fig.1.22.	Structuri cristaline ale compușilor coordinativi $[Zn(L)_2(SCN)_2]$ (a) și $[Co_2(L)_5(SCN)_4] \cdot H_2O$ (b)	38
Fig. 1.23.	Fragment al structurii cristaline a $\{[Zn(C_9H_9N_5)_2(H_2O)_2](ClO_4)_2\}_n$	39
Fig. 1.24.	Structuri cristaline ale Cu(II) cu 3-((E)-(4H-1,2,4-triazol-4-ilimino)metil)-4-hidroxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona (a), și Zn(II) cu 3-((E)-(4H-1,2,4-triazol-4-ilimino)metil)-4-hidroxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona (b)	39
Fig. 1.25.	Structuri cristaline ale compușilor coordinativi $\{[Cu(\mu-OH)(\mu-ClPhtrz)] [(H_2O)(BF_4)]\}_n$ (a) și $\{[Cu(\mu-OH)(\mu-BrPhtrz)(H_2O)](NO_3)\}_n$ (b)	41
Fig. 1.26.	Schema de sinteză a compușilor coordinativi 1-5	42
Fig. 1.27.	Structuri cristaline ale compușilor coordinativi $\{[Cu(rslysH) \cdot (H_2O)_2] \cdot 2H_2O \cdot ClO_4$ (a), $[Cu(rslysH)Cl]$ (b) și $[Cu(slysH)(H_2O)Cl]$ (c)	42
Fig. 1.28.	Structuri cristaline ale compușilor coordinativi $\{[Cu_2(rslysH)_2(CH_3OH)_2] \cdot (H_2O)_2(NO_3)_2$ (a) și $[Cu_2(slysH)_2(NO_3)_2] \cdot (H_2O)_3$ (b)	43
Fig. 1.29.	Structuri cristaline ale compușilor coordinativi $[Zn_2(slysH)_2Cl_2](CH_3OH)_2(H_2O)_3$ (a) și $[Zn_2(slysH)_2(NO_3)_2](H_2O)_3$ (b)	43
Fig. 1.30.	Structura cristalină a compusului coordinativ $[Zn_2(rslysH)_2(m-OAc)_2]$	44
Fig. 1.31.	Structura cristalină a $[Fe(sal-lysH)_2](PF_6) \cdot 6H_2O$	45
Fig. 1.32.	Structura bazei Schiff 2-((3-hidroxi-propilimino)metil)fenol	45
Fig. 1.33.	Structura cristalină bis(2-oxietilimino-2-oxi-1-benzaldehidato)nicel(II)	47
Fig. 1.34.	Structura cristalină a compusului coordinativ 2-oxietilimino-2-hidroxi-1-benzaldehidocuprului(II)	48
Fig. 1.35.	Structura nitrato-2-oxietilimino-2-oxi-1-benzaldehidato-3-picolincuprului(II)	50
Fig. 1.36.	Fragment al structurii $[Cu(HL)\gamma-PicNO_3]$	51
Fig. 1.37.	Structuri cristaline ale compușilor coordinativi $CuPy(L-H)NO_3$ (a) și $Cu(L-H)$ (b)	52

Fig. 2.1.	Dependența absorbantei (A) sau concentrației compusului coordinativ ([M _m R _n]) în funcție de compoziția soluției izomolare ($\frac{C_R}{C_R + C_M}$)	67
Fig. 3.1.	Schema de sinteză a liganzilor	77
Fig. 3.2.	Structura cristalină a 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului	78
Fig. 3.3.	Structura cristalină a 2-[2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidratului	78
Fig. 3.4.	Structura compusului coordinativ molecular [Cu(L ⁸)(NO ₃)(H ₂ O)]	82
Fig. 3.5.	Formarea în cristal a lanțurilor din compușii complecși prin legături de hidrogen cu antrenarea moleculelor de apă coordonate. Evidențierea dimerilor centrosimetrice	83
Fig. 3.6.	Structura fragmentului cristalografic independent din polimerul coordinativ {[Cu(L ⁸)(NO ₃)(H ₂ O)]·H ₂ O} _n și a moleculelor de apă de cristalizare	83
Fig. 3.7.	Formarea polimerului coordinativ {[Cu(L ⁸)(NO ₃)(H ₂ O)]·H ₂ O} _n și modul de împachetare a acestuia în cristal	84
Fig. 3.8.	Structura moleculară a unuia din polimorfii [Cu(L ⁹)Cl]	85
Fig. 3.9.	Modul de împachetare a primului polimorf cu evidențierea interacțiunilor fine Cu...N (3,28 Å)	85
Fig. 3.10	Modul de împachetare a polimorfului al doilea [Cu(L ⁹)Cl] ₂	87
Fig. 3.11.	Schema de sinteză a 4-morfolinotiosemicarbazidei	89
Fig. 3.12.	Structura compușilor complecși moleculari cristalografic independenți [Cu(L ¹⁷)(NO ₃)]	92
Fig. 3.13.	Evidențierea dimerilor centrosimetrice formați prin intermediul interacțiunilor fine Cu...N (3,52 Å)	92
Fig. 3.14.	Structura cationilor dimerici centrosimetrice [Cu(L ¹⁸)(C ₂ H ₅ OH)(H ₂ O)] ₂ (NO ₃) ₂ formați prin intermediul interacțiunilor Cu...S (3,25 Å)	93
Fig. 3.15.	Fragment din structura cristalină a compusului [Cu(L ¹⁸)(C ₂ H ₅ OH)(H ₂ O)] ₂	93
Fig. 3.16.	Structura dimerilor [Cu(L ¹⁹)(NO ₃)] ₂ centrosimetrice formați prin intermediul legăturilor Cu-S (2,850 Å)	94

- Fig. 3.17.** Modul de împachetare a dimerilor în cristal prin intermediul legăturilor fine de tipul C-H...O 94
- Fig. 4.1.** Spectrele electronice de absorbție a compușilor coordinativi $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$ (a) și $[\text{Cu}(\text{L}^8)]^{2+}$ (b) ($\text{C}_{\text{HL}^7}, \text{HL}^8 = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$) 103
- Fig. 4.2.** Spectrele electronice de absorbție a compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$ $\text{pH} = 4,09$ (1); $5,1$ (2); $6,0$ (3); $7,0$ (4); $7,3$ (5) ($\text{C}_{\text{HL}^7} = 10^{-5} \text{ M}$, $\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-5} \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$) 104
- Fig. 4.3.** Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$ prin metoda variațiilor continue ($\text{C}_{\text{HL}^7} = 10^{-4} \text{ M}$, $\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\lambda = 460 \text{ nm}$, $\text{pH} = 6$) 104
- Fig. 4.4.** Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$ ($\text{C}_{\text{HL}^7} = 10^{-4} \text{ M}$, $\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\lambda = 460 \text{ nm}$, $\text{pH} = 6$) 105
- Fig. 4.5.** Spectrul electronic de absorbție al compusului coordinativ al $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$ (reieșind din $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$) ($\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $\text{C}_{\text{HL}^7} = 10^{-4} \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$) 105
- Fig. 4.6.** Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$ prin metoda variațiilor continue ($\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $\text{C}_{\text{HL}^7} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$) 106
- Fig. 4.7.** Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$ ($\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $\text{C}_{\text{HL}^7} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$) 106
- Fig. 4.8.** Spectrul electronic de absorbție a compusului coordinativ al $[\text{Cu}(\text{L}^8)]^{2+}$ (reieșind din CuCl_2) ($\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $\text{C}_{\text{HL}^8} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$) 107
- Fig. 4.9.** Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^8)]^{2+}$ prin metoda variațiilor continue ($\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $\text{C}_{\text{HL}^8} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$) 107
- Fig. 4.10.** Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^8)]^{2+}$ ($\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $\text{C}_{\text{HL}^8} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$) 107
- Fig. 4.11.** Spectrul electronic de absorbție a compusului coordinativ al $[\text{Cu}(\text{L}^8)]^{2+}$ (reieșind din $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$) ($\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $\text{C}_{\text{HL}^8} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$) 108
- Fig. 4.12.** Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^8)]^{2+}$

- prin metoda variațiilor continue ($C_{Cu^{2+}} = 10^{-4} M$, $C_{HL^8} = 10^{-4} M$,
 $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $pH = 6$) 108
- Fig. 4.13.** Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[Cu(L^8)]^{2+}$ ($C_{Cu^{2+}} = 10^{-4} M$, $C_{HL^8} = 10^{-4} M$, $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $pH = 6$) 109
- Fig. 4.14.** Spectrele electronice de absorbție ale compusului coordinativ $[Cu(L^{10})]^+$ $pH = 4$ (1), $pH = 5$ (2), $pH = 6$ (3) ($C_{Cu^{2+}} = 0,01 M$, $C_{HL^{10}} = 0,01 M$, $l = 1 \text{ cm}$) 110
- Fig. 4.15.** Spectrul electronic de absorbție al saliciliden-2 amino-2-metil-1,3-propandiolului (1), Cu(II) (2) și compusului coordinativ $[Cu(L^{10})]^+$ ($C_{Cu^{2+}} = 0,1 M$, $C_{L^{10}} = 0,1 M$, $l = 1 \text{ cm}$, $pH = 6$) 111
- Fig. 4.16.** Determinarea compoziției compusului coordinativ al cuprului cu HL¹⁰ prin metoda variațiilor continue ($C_{Cu^{2+}} = 0,05 M$, $C_{L^{10}} = 0,05 M$, $\lambda = 690 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $pH = 6$) 113
- Fig. 4.17.** Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[Cu(L^{10})]^+$ ($C_{Cu^{2+}} = 10^{-2} M$, $C_{L^{10}} = 10^{-2} M$, $\lambda = 690 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $pH = 6$) 113
- Fig. 4.18.** Spectrele electronice de absorbție ale saliciliden-tris(hidroximetil)aminometanului (1) și compusului coordinativ $[Cu(L^{11})]^+$ (2) ($C_{Cu^{2+}} = 0,01 M$, $C_{HL^{11}} = 0,01 M$, $l = 1 \text{ cm}$, $pH = 6$) 115
- Fig. 4.19.** Determinarea compoziției compusului coordinativ $[Cu(L^{11})]^+$ prin metoda variațiilor continue ($C_{Cu^{2+}} = 0,01 M$, $C_{HL^{11}} = 0,01 M$, $\lambda = 525 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $pH = 6$) 116
- Fig. 4.20.** Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[Cu(L^{11})]^+$ ($C_{Cu^{2+}} = 0,01 M$, $C_{HL^{11}} = 0,01 M$, $\lambda = 525 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $pH = 6$) 116
- Fig. 4.21.** Spectrul electronic de absorbție a ligandului HL¹² (1) și compusului coordinativ $[Cu(L^{12})]^{2+}$ (2) ($C_{Cu^{2+}} = 10^{-3} M$, $C_{HL^{12}} = 10^{-3} M$, $l = 1 \text{ cm}$, $pH = 6$) 118
- Fig. 4.22.** Determinarea compoziției compusului coordinativ $[Cu(L^{12})]^{2+}$ prin metoda seriilor izomolare ($C_{Cu^{2+}} = 10^{-3} M$, $C_{HL^{12}} = 10^{-3} M$, $\lambda = 365 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $pH = 6$) 120
- Fig. 4.23.** Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[Cu(L^{12})]^{2+}$ ($C_{Cu^{2+}} = 10^{-3} M$, $C_{HL^{12}} = 10^{-3} M$, $\lambda = 365 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $pH = 6$) 120
- Fig. 4.24.** Sinteza N-[(E)-piridin-2-ilmetiliden]-4H-1,2,4-triazol-4-aminei 121

- Fig. 4.25.** Spectrul electronic de absorbție al N-[(E)-piridin-2-ilmetiliden]-4H-1,2,4-triazol-4-aminei (1), a Cu(II) (2) și al compusului coordinativ [Cu(L¹³)]²⁺ (3), (C_{Cu²⁺} = 0.03 M, C_{HL¹³} = 0.03 M, l = 1 cm, pH = 5.01) 121
- Fig. 4.26.** Determinarea compoziției compusului coordinativ [Cu(L¹³)]²⁺ (C_{Cu²⁺} = 0,03 M, C_{HL¹³} = 0,03 M, λ = 690 nm, l = 1 cm, pH = 5,01) 122
- Fig. 4.27.** Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ [Cu(L¹³)]²⁺ (C_{Cu²⁺} = 0.03 M, C_{HL¹³} = 0.03 M, λ = 690 nm, l = 1 cm, pH = 5.01) 122
- Fig. 4.28.** Sinteza 2-[(4-H-1,2,4-triazol-4-ilimino) metil]fenolului 123
- Fig. 4.29.** Spectrul electronic de absorbție al Cu (II) (1), ligandului 2-[(4-H-1,2,4-triazol-4-ilimino)metil]fenolului (2) și compusului coordinativ [Cu(L¹⁴)]²⁺ (3) (C_{Cu²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{HL¹⁴} = 10⁻⁴ M, l = 1 cm, pH = 7) 123
- Fig. 4.30.** Determinarea compoziției compusului coordinativ al [Cu(L¹⁴)]²⁺ prin metoda variațiilor continue (C_{Cu²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{HL¹⁴} = 10⁻⁴ M, λ = 380 nm, l = 1 cm, pH = 7) 124
- Fig. 4.31.** Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ [Cu(L¹⁴)]²⁺ (C_{Cu²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{HL¹⁴} = 10⁻⁴ M, λ = 380 nm, l = 1 cm, pH = 7) 124
- Fig. 4.32.** Spectrele electronice de absorbție ale compusului coordinativ [Cu(L¹⁶)]²⁺ pH = 3,8 (1), pH = 4,2 (2), pH = 4,5 (3), pH = 5.30 (4) pH = 6,10 (5), pH = 7,15 (6) (C_{Cu²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{HL¹⁶} = 10⁻⁴ M, l = 1 cm) 125
- Fig. 4.33.** Determinarea compoziției compusului coordinativ [Cu(L¹⁶)]²⁺ (C_{Cu²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{HL¹⁶} = 10⁻⁴ M, λ = 670 nm, l = 1 cm, pH = 5,01) 125
- Fig. 4.34.** Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ [Cu(L¹⁶)]²⁺ (C_{Cu²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{HL¹⁶} = 10⁻⁴ M, λ = 670 nm, l = 1 cm, pH = 5,01) 126

LISTA ABREVIERILOR

- DBYHMP** — 2-[(4,6-dimetilbenzotiazol-2-il)hidrazonometil]-6-metoxifenol
- ADN** — acidul dezoxiribonucleic
- HSAB** — 2-hidrazinobenzotiazol saliciliden acetona
- HSPB** — 2-hidrazinobenzotiazol saliciliden acetofenona
- IR** — infraroșu
- Bpy** — 2,2'-bdipiridină
- Ph** — fenil
- TBTH** — 2-tiofenaldehida-2-benzotiazolilhidrazona
- CTBH** — 5-chlorotiofenaldehid-2-benzotiazolilhidrazona
- BTBH** — 5-bromo-2-tiofenaldehid-2-benzotiazolilhidrazona
- MTBH** — 5-metil-2-tiofenaldehid-2-benzotiazolilhidrazona
- APBH** — 2-acetilpiridin-2-benzotiazolilhidrazona
- SALTSC** — tiosemicarbazona aldehidei salicilice
- p-clbhtsc** — tiosemicarbazona *para*-clorobenzaldehidei
- p-mbhhtsc** — tiosemicarbazona *para*-metoxibenzaldehidei
- p-nbhtsc** — tiosemicarbazona *para*-nitrobenzaldehydei
- Hsal-4-Metsc** — saliciliden-4-metiltiosemicarbazidă
- Hsal-4-Phtsc** — saliciliden-4-feniltiosemicarbazidă
- ABATSC** — tiosemicarbazona *p*-(*N,N*-dimetilaminobenzaldehid)acetofenonei
- ABTS** — acid 2,2-azinobis-(3-etilbenzotiazolină-6-sulfonic)
- DPPH** — 1,1-difenil-2-picrilhidrazil
- Trolox** — acid 6-hidroxi-2,5,7,8 tetrametichroman-2-carboxilic
- Tmat** — (*E*)-(tiofen-2-il)-*N*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)metanimină
- DMSO** — dimetilsulfoxid
- BrPhtrz** — *N*-[(*E*)-(4-bromfenil) metiliden]-4*H*-1,2,4-triazol-4-amină
- MeOH** — metanol
- CIPhtrz** — *N*-[(*E*)-(4-clorfenil) metiliden]-4*H*-1,2,4-triazol-4-amină
- rsls, sls** — 6-amino-2-[(2-hydroxybenziliden) amino] hexanoat
- ATP** — adenzin trifosfat
- ADP** — adenzin difosfat
- PPi** — pirofosfat
- RMN** — rezonanța magnetică nucleară
- Pic** — picolină
- HEPES** — Acid 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinetansulfonic

INTRODUCERE

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

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

Preparatele care se utilizează în prezent pentru tratarea acestor boli doar încetinesc manifestarea simptomelor. Pe lângă medicamentele obișnuite, în ultimul timp, tot mai mare atenție se acordă chelatoterapiei, care reprezintă una dintre metodele perspicace de tratare a maladiilor menționate. Agenții de chelare a cuprului sunt unele dintre cele mai eficiente metode de reglare a cantității de cupru în organism și de menținere a nivelurilor fiziologice. Acești agenți se leagă de cuprul liber, împiedicându-l să reacționeze cu alte molecule din organism și prevenind, astfel, formarea radicalilor liberi și deteriorarea celulelor. Aplicarea chelatoterapiei în medicina modernă a modificat radical viziunea asupra bolilor specificate și a făcut posibilă, în cazuri multiple, îmbunătățirea stării pacienților [7-9,137].

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

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

Obiectivele cercetării:

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

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

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

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

- XXV Международная Чугаевская конференция по координационной химии. Суздаль. 6-11 июня 2011.
- International Conference of Young Researchers, IXth edition. Chisinau, Moldova, November 11, 2011.

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

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

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

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

În „Introducere” este descrisă actualitatea și importanța temei, scopul lucrării, obiectivele cercetării, ipoteza de cercetare, sumarul capitolelor tezei.

Primul capitol „Sinteza și caracteristicile compușilor coordinativi ale metalelor 3d cu producții condensării în baza 2-hidrazinobenzoatiazolului, tiosemicarbazonelor, 4-aminotriazolului, lizinei și aminoalcoolor” cuprinde studiul cercetărilor științifice referitor la sinteza, structura și proprietățile fizico-chimice, analitice și medico-biologice ale compușilor coordinativi ai metalelor 3d cu producții condensării în baza 2-hidrazinobenzoatiazolului, tiosemicarbazonelor, 4-aminotriazolului, lizinei și aminoalcoolor.

Capitolul doi „Metode de sinteză, analiză și cercetare” conține metodele de sinteză a liganzilor și compușilor coordinativi, rezultatele analizei RMN și analizelor elementale, metoda de cercetare RMN, studiul în soluție și calculul constantelor de stabilitate, metodele de cercetare a activităților antiproliferative, antioxidante și antimicrobiene.

În capitolul trei „Sinteza, structura și proprietățile compușilor coordinativi ai cuprului(ii) cu hidrazonile în baza 2-hidrazinobenzotiazolului și 4-morfolinotiosemicarbazonelor” sunt descrise structurile cristaline ale liganzilor și ale compușilor coordinativi în baza hidrazonelor 2-hidrazinobenzoatiazolului și 4-morfolinotiosemicarbazonelor, activitățile antiproliferativă, antioxidantă și antimicrobiană ale compușilor sintetizați.

În capitolul patru „Studiul formării și stabilității compușilor coordinativi ai metalelor 3d cu unele baze Schiff ” sunt descrise studiul în soluție și calcule ale constantelor de stabilitate a compușilor coordinativi ai metalelor 3d cu unele baze Schiff.

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

1.1. Combinații coordinative ale metalelor 3d cu produși ai condensării în baza 2-hidrazinobenzoatiazolului

În ultimii ani, a crescut interesul față de hidrazone datorită capacităților lor de chelatare și proprietăților lor farmacologice [10-12,153-157]. Hidrazonele tiazolului și benzotiazolului prezintă o clasă interesantă de liganzi, conținând un set de atomi donori de electroni: azot, sulf și oxigen, care largesc spectrul de proprietăți coordinative și farmaceutice [13-19, 190]. Hidrazonele obținute în baza 2-hidrazinobenzoatiazolului cu aldehide aromatice manifestă activitate antituberculoasă, antimicrobiană, antitumorală [20-22] și antiinflamatoare [23].

În literatură este cunoscut faptul că compușii coordinativi ai elementelor 3d cu bazele Schiff obținuți în baza hidrazinobenzoatiazolului au diferită compoziție, structură și proprietăți [191-193].

Autorii [16, 24], studiind proprietățile chimice și fizico-chimice ale produșilor de condensare a aldehydelor aromatice cu 2-hidrazinobenzoatiazolul, au ajuns la concluzia că bazele Schiff pot exista în două forme tautomere și au următoarea structură:

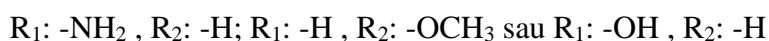
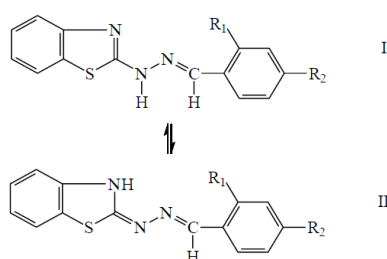


Fig. 1.1. Forme tautomere ale produsului de condensare a aldehydelor aromatice cu 2-hidrazinobenzoatiazolul

Acești compuși au câțiva atomi donori care pot forma cu ionul central legături chimice și pot fi bi- sau tridentate. Chelații cu liganzi tridentate diferă în proprietăți magnetice și stereochemice.

În lucrarea [24], autorii au sintetizat compuși coordinativi în baza Cu(II) cu 2-hidroxibenzaldehida-2-benzotiazolil hidrazona (H_2L^a) și 2-aminobenzaldehida-2-benzotiazolil hidrazona (HL^b). A fost stabilit că la interacțiunea sării cu bazele Schiff HL^b în raport molar de 1:2 se formează $[CuL_2^b]$ (5). În raport molar de 1:1 se formează compușii coordinativi cu compoziția: $[Cu(HL^a)Cl(H_2O)]H_2O$ (1), $[Cu_2L_2^a] \cdot 2H_2O$ (2), $[Cu(HL^a)Br] \cdot 3H_2O$ (3), $[Cu(HL^b)Cl(H_2O)]Cl$ (4) și $[Cu(HL^b)Br(H_2O)]Br$ (6). Compușii (1), (3)-(6) au structura monomerică, iar 2 este dimer. Coordinarea ligandului cu ionul central se efectuează prin azotul azometinic și benzotiazolic, oxigenul deprotonat al grupei fenolice în compușii coordinativi (1)-(3), formând metalociclu din cinci sau patru atomi. Compușii coordinativi (4), (6) coordonează cu atomul central prin azot azometinic, benzotiazolic și aminic, compusul (5) coordonează cu atomul central numai prin azotul azometinic și benzotiazolic, formând metalociclu din cinci și patru atomi. A fost studiată activitatea antimicrobiană și antifungică a compușilor sintetizați față de bacteriile gram-negative (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa serotip IV*, *Proteus*), gram-pozitive (*Staphylococcus coagulazo*, *Streptococcus β -hemolitici pozitive de tip A și tip B*) și fungi (*Candida albicans*, *Penicillium*). Ligandul H_2L^a are o activitate medie împotriva bacteriilor gram-pozitive, iar ligandul HL^b este complet inactiv. Toți compușii coordinativi ai cuprului(II) sunt biologic mai activi decât liganzii, în special împotriva bacteriilor gram-pozitive. Cea mai mare activitate antimicrobiană o manifestă compușii coordinativi (3), (4) și (6). Acest fapt se datorează, probabil, difuziunii mai rapide a compușilor coordinativi prin porii membranei celulare.

Compușii coordinativi ai cuprului și nichelului, obținuți la interacțiunea sărurilor acestor metale cu 4-metoxibenzaldehide-2-benzothiazolilhidrazonei în funcție de metoda de sinteză, anion și efecte sterice, au diferită componență, structură și proprietăți magnetice [16, 20].

În [13] din clorurile de Cu(II), Co(II), Ni(II) și Zn(II) au fost sintetizați compușii coordinativi cu formulă generală $[M_2L_2Cl_2]$, unde HL sunt bazele Schiff obținute la condensarea 2-hidrazinobenzotiazolului cu saliciliden-acetona (HSAB) și cu saliciliden-acetofenona (HSPB). Din datele termogravimetrice, magnetochimice, spectroscopiei IR și spectrelor electronice, autorii au presupus că toți compușii coordinativi coordonează cu atomul central prin azot azometinic, sulf și oxigen fenolic, iar a patra legătură e formată cu ionul de clor. A fost propusă următoarea structură moleculară (Fig. 1.2).

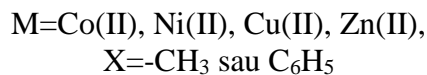
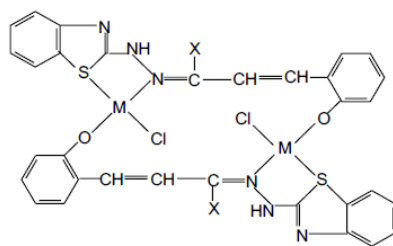


Fig. 1.2. Structura moleculară a compușilor coordinativi ai 2-hidrazinobenzotiazolului cu saliciliden-acetona (HSAB) și cu saliciliden-acetofenona (HSPB)

Autorii [26] au studiat influența compușilor coordinativi ai Cr(III), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) în baza 2-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-4-bromo-6-metilbenzotiazolului în procesul de fermentare. Experimentul a arătat că cei mai activi compuși coordinativi în procesul de fermentare sunt în bază de Co(II), Cu(II) și Fe(III).

În urma analizei cu raze X [27], a fost stabilită structura compusului coordinativ al clorurii de nichel(II) cu produsul de condensare a 2-hidrazinobenzotiazolului cu hidroxiacetona (Fig. 1.3). S-a demonstrat că poliedrul de coordinare prezintă un octaedru distorsionat. Atomul central coordonează cu ligandul tridentat prin azot benzotiazolic, azometinic și atomul de oxigen al grupei OH, formând două metalocicluri din cinci atomi. În sfera externă a compusului coordinativ sunt doi atomi de clor și trei molecule de apă.

Tot aceiași autori au sintetizat și au studiat compușii coordinativi ai Co(II), Cu(II), Zn(II) cu produsul condensării hidrozobenzotiazolului cu hidroxiacetona. Din datele spectroscopiei IR, analizei magnetochimice și spectrelor electronice, a fost demonstrat că similar cu compusul coordinativ de nichel, ligandul coordonează prin același set de atomi. A fost studiată activitatea antituberculoasă a acestor compuși coordinativi și a ligandului. Toți compușii coordinativi manifestă activitate antituberculoasă care este de 8 ori mai mare decât cea a Streptomicii.

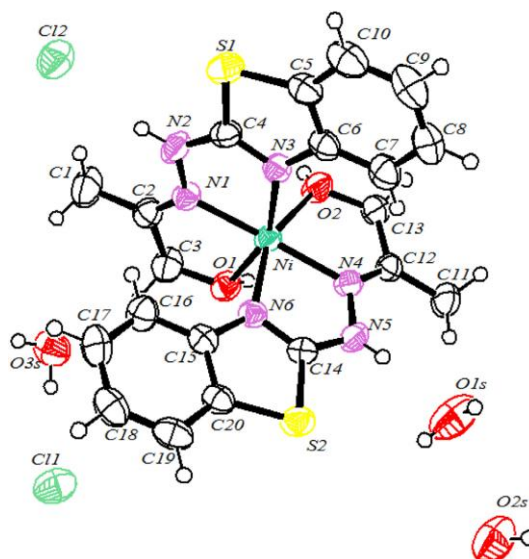
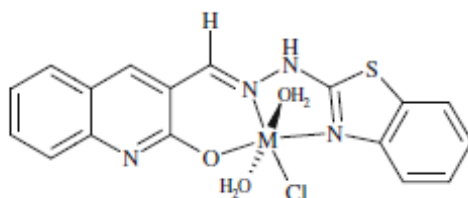


Fig. 1.3. Structura cristalină a $[\text{Ni}(\text{LH})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

O serie de compuși coordinațivi ai Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu 2-[(4,6-dimetilbenzotiazol-2-il)hidrazonometil]-6-metoxifenol = (DBYHMP) au fost studiați de autorii [28]. DBYHMP acționează ca ligand tridentat în toți compușii coordinațivi. Din datele analizei elementale, spectrelor IR și datele magnețochimice s-a constatat că compușii coordinațivi ai Fe(II), Co(II), Ni(II) stoichiometric sunt 1:2, au structura octaedrică, iar compușii coordinațivi ai Cu(II) și Zn(II) coordonează în raport molar de 1:1 (metal:ligand), structura lor este tetraedrică. Baza Schiff și compușii coordinațivi au fost testați la activitate antimicrobiană împotriva microorganismelor *Escherishia coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Erwinia*, și *Xanthomonas*. Compușul coordinațiv al nichelului a demonstrat o bună activitate antibacteriană împotriva *Escherishia coli* și *Salmonella typhi*, iar al cuprului a manifestat activitate maximă împotriva *Bacillus subtilis*. Compușul coordinațiv al Zn(II), de asemenea, are o bună activitate antibacteriană împotriva *Staphylococcus aureus*, *Erwinia* și *Xanthomonas*. Compușii coordinațivi ai Zn și Ni au arătat o activitate similară împotriva *Xanthomonas*. A fost studiată și activitatea antifungică împotriva *Aspergillus niger*, *Fusarium moneliforme*, *Penicillium chrysogenum* și *Aspergillus flavus*. Grysofulvin a fost utilizat ca medicament de referință. Compușii testați au arătat o activitate antifungică moderată.

Autorii [29] au studiat compușii coordinațivi ai Co(II), Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu baza Schiff obținută la interacțiunea 2-hidroxi-3-formilchinolinei cu 2-hidrazinobenzotiazol. A fost stabilit că toți compușii coordinațivi au structură octaedrică, stoechiometrie de 1:1 și au următoarea structură (Fig. 1.4).



M: Co, Ni, Cu și Zn

Fig. 1.4. Structura compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu produși ai condensării 2-hidroxi-3-formilchinolinei cu 2-hidrazinobenzotiazol

Toți compușii coordinativi sunt neelectroliți. Ligandul și compușii coordinativi au fost testați la activitatea antimicrobiană împotriva *E.coli* și *P. aeruginosa* și la activitatea antifungică împotriva *Aspergillus niger* și *Cladosporium*. Compusul coordinativ al Cu(II) a arătat o activitate bună antimicrobiană și antifungică. Cu ajutorul spectroscopiei electronice de absorbție, compușii coordinativi sintetizați au fost testați la legarea lor cu ADN în sistem *E.coli*-ADN. S-a stabilit că cea mai mare afinitate față de ADN o au compușii coordinativi ai Ni(II) și Cu(II).

În [30] prin metoda templată au fost obținuți compușii coordinativi ai Cu(II) și Ni(II) în baza 2-hidrazinobenzotiazolului cu alilacetoacetat. A fost dovedit că în cazul ionilor de Cu are loc reacția templată cu formarea bazei Schiff de o moleculă de 2-hidrazinobenzotiazolului și alilacetoacetat. Compușii coordinativi în baza sărurilor de Cu(II), în care atomul central coordonează prin azot azometinic, benzoatiazolic și oxigen formând două metalocicluri din cinci și șase atomi. În cazul compusului coordinativ, în baza acetatului de cupru(II), se formează un dimer, iar în cazul clorurii de cupru(II) se formează un monomer. Compuși coordinativi ai Ni(II) au fost separați doar ca liganzi micști mononucleari. Tipul de coordinare a acestui compus depinde numai de raportul stoechiometric Ni(II):(hidrH):(alilH) un raport de 1 : 1 : 1 în compusul coordinativ (a) și un raport de 1 : 2 : 1 în compusul coordinativ (b) (Fig. 1.5).

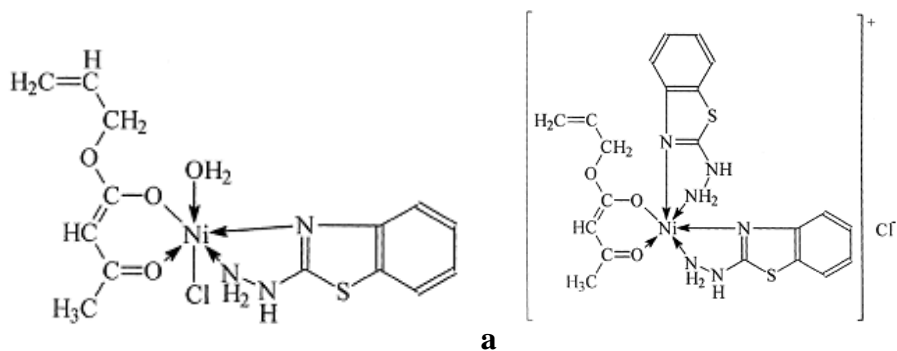


Fig. 1.5. Structuri propuse pentru [Ni(alil)(hidrH)(H₂O)Cl] (a) și [Ni(alil)(hidrH)₂]Cl (b)

Autorii [31] au obținut compuși coordinativi ai Cu(II) și ai Mn(II) cu 2-benzotiazol-2-il-hidrazonometil)-6-metoxifenolului. La recristalizarea compușilor sintetizați, au fost obținute

monocristale. Analiza cu raze X a stabilit că compusul coordinativ al Cu(II) este binuclear, sferele de coordonare a ionilor de Cu(II) sunt diferite (Fig. 1.6a). Primul ion de Cu(II) coordonează cu azotul azometinic și benzotiazolic, în funcție de punte sunt ionii de clor și oxigenul fenolic, formând o geometrie tetragonală distorsionată. Cel de-al doilea ion de Cu(II) formează un octaedru distorsionat CuO_4Cl_2 . Pozițiile ecuatoriale sunt ocupate în funcție de puntea atomului de oxigen din grupa OH și un atom de oxigen al grupeii metoxi împreună cu un atom μ -clorură și un alt anion de clor ocupă poziția ecuatorială.

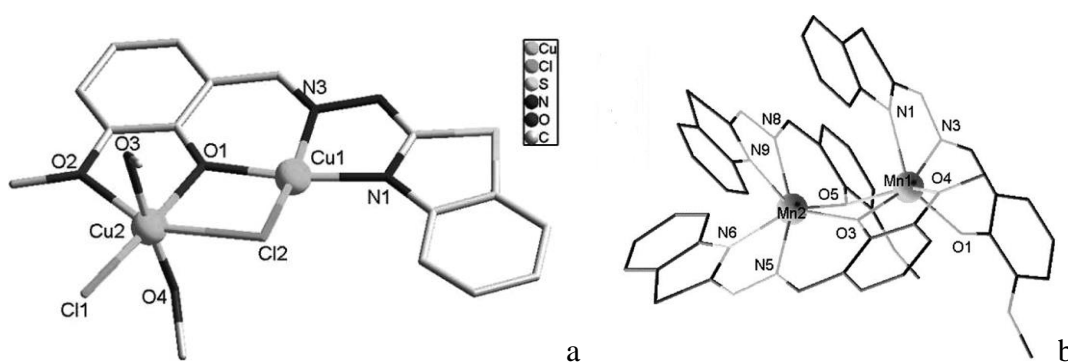


Fig. 1.6. Structuri cristaline ale ionilor compușilor coordinativi $[\text{Cu}_2\text{L}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}(\text{CH}_3\text{OH})_2]^+$ (a) și $[\text{Mn}_2\text{L}_3]^+$ (b)

Similar cu compusul coordinativ al Cu(II), compusul coordinativ al Mn(II) este, de asemenea, binuclear (Fig. 1.6 b). Doi atomi de mangan sunt legați în funcție de punte cu atomii de oxigen fenolici de la doi liganzi, formând un tetraedru distorsionat. Poliedrul coordinativ în jurul atomilor de Mn(I) și Mn(II) poate fi descris ca MnN_2O_4 și MnN_4O_2 , prezentând un aranjament antiprismatic trigonal. Un astfel de mod de coordonare este rar întâlnit.

Au fost studiate o serie de compuși coordinativi ai Cu(II), Ni(II), Co(II) și Zn(II) cu baza Schiff a 2-hidrazinobenzotiazolului și acidul 2-formilfenoxiacetic [32]. Compușii coordinativi sunt monomerici cu structură octaedrică și sunt neelectroliți. Folosind gel-electroforeză, a fost studiată interacțiunea dintre ligandul liber și compușii coordinativi cu ADN. Din studiile de electroforeză în gel a ligandului liber sau a compușilor coordinativi, a fost determinat că nu există clivaj semnificativ de ADN. Prin studii UV-Vis a fost determinată afinitatea compușilor coordinativi pentru ADN, păstrând o concentrație constantă a compusului coordinativ și variind concentrația soluției de ADN. Cea mai mare constantă de legare cu ADN o are compusul coordinativ al cuprului care este egală cu $4,3 \cdot 10^4$ [32].

Autorii [33] au studiat compușii coordinativi ai Cu(II), Ni(II) cu 2-(cinamil)-4-brom-6-metilbenzotiazolilhidrazona. Din datele spectrelor IR, termogravimetrice și analizei elementale compușii coordinativi sunt monomerici, ligandul este bidentat și coordonează cu atomul central prin azot azometinic și azot benzotiazolic.

A fost studiată sinteza a trei liganzi 2-(2-hidroxi,5-cloroacetofenil)benzotiazolilhidrazonă (L_1), 2-(2-hidroxi,3-iodo,4-metil,5-cloroacetofenil)benzotiazolilhidrazonă (L_2), 2-(2-hidroxi,3-iodo,5-cloroacetofenil)benzotiazolilhidrazonă (L_3) și opt noi compuși coordinativi ai bipiridinei și fenantrolinei cu Mn(II), Fe(II), Co(II) și Zn(II) cu acești liganzi cu formula generală $[M(\text{bpy})_2L]\text{Cl}_2$ (1-4) și $[M(\text{fen})_2L]\text{Cl}_2$ (5-8). Din datele analizei termogravimetrice, spectroscopiei IR și ^1H , RMN, spectrelor electronice de absorbție a fost stabilit că liganzii studiați sunt bidentati și coordonează cu atomul central prin azot azometinic și oxigen fenolic [34].

Trei compuși complecși ai Cu(II) cu formulele generale: $[\text{Cu}(\text{HL}^a)(\text{L}^c)\text{Br}]$ (1), $[\text{CuL}^a\text{L}^c]$ (2) și $[\text{CuL}^b\text{L}^c]$ (3), unde $\text{HL}^a=4$ -dimetilaminobenzaldehidă-2-benzotiazolilhidrazonă, H_2L^b = hidrazonă 2-hidroxibenzaldehidă-2-benzotiazolil și HL^c = 2-hidroxi-1-naftiliden-N, N-dimetilhidrazonă au fost studiate [35]. Ligand HL^a este bidentat, neutru și coordonează cu atomul central prin setul de atomi NN, în formă tautomeră I în compusul coordinativ (1) și monobazic bidentat care coordonează prin setul de atomi NN, în formă tautomeră II din compusul coordinativ (2). Ligandul H_2L^b acționează ca ligand tridentat, dibazic prin setul de atomi NNO, în formă tautomeră II în compusul coordinativ (3). În toți compușii coordinativi, HL^c coordonează ca ligand bidentat monobazic prin setul donor de atomi NO. Atomul central în compusul coordinativ (1) și (3) este pentacoordinat și tetracoordinat în compusul coordinativ (2). Toți compușii coordinativi și liganzii au fost testați la activitatea antifungică și antimicrobiană. Compușii coordinativi (1) și (3) au cea mai mare activitate antifungică și antimicrobiană.

Autorii [36] au studiat compusul coordinativ al Cu(II) cu 2-tiofenaldehidă-2-benzotiazolilhidrazonă (TBTH) în soluție. A fost propusă o metodă de extracție spectrofotometrică sensibilă și selectivă pentru determinarea unor cantități mici de cupru. Metoda se bazează pe formarea unui complex al cuprului cu TBTH, care poate fi extras în benzen cu soluția tampon de acetat cu pH 5.1. Extractul este stabil timp de cel puțin 2 ore. Coeficientul molar de absorbție a compusului coordinativ este $4,4 \cdot 10^4 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. A fost stabilit că în sistemul format după Legea lui Beer se extrag 12 μg de cupru în 10 ml de benzen.

În [37] au fost studiați compușii coordinativi ai Co(II), Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu 5-chloro-, 5-bromo- și 5-metil-2-tiofenaldehidă-2-benzotiazolilhidrazonă (CTBH, BTBH și MTBH). Acești compuși coordinativi sunt insolubili în apă, dar sunt foarte solubili în solvenți organici nepolari: benzen, cloroform și metilizobutil - cetonă. Compușii coordinativi ai zincului(II) sunt mai puțin solubili în benzen. Compușii sintetizați au fost studiați spectrofotometric în soluție de benzen și s-a stabilit că compușii coordinativi ai Co(II) au coeficient molar de extincție mare și pot fi utilizați în chimia analitică. Compușii coordinativi ai Cu(II) se formează în raportul metal : ligand de 1:2, maximul de absorbție al complecșilor se află la 430 nm, ei pot fi extrași cantitativ cu benzen în diapazon larg de pH (de la slab acid până la bazic), coeficientul molar de absorbție este egal cu 4-

$5 \text{ l mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Prin aceeași metodă a fost studiat în soluție compusul coordinativ al fierului(II) cu 2-acetilpiridin-2-benzotiazolilhidrazona (APBH) [38]. S-a stabilit că compusul coordinativ se formează în raportul metal: ligand egal 1:3 insolubil în apă, poate fi extras în benzen la pH de la 3,5 până la 10,8; maximul de absorbție al compusului coordinativ este la 418 nm, coeficientul molar de absorbție este egal cu $4,5410^4 \text{ l mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

1.2. Combinații coordinative ale metalelor 3d cu tiosemicarbazonele

Tiosemicarbazonele sunt cunoscute ca liganzi universali care manifestă proprietăți biologice, cum ar fi activități antibacteriene, antifungice, antivirale, antimalarice și antitumorale [39 -41, 194-196].

Compușii coordinativi ai tiosemicarbazonelelor cu metale 3d sunt diferiți după compoziție, structură și au un larg spectru de utilizare în chimia anorganică și medicină [42-46].

În lucrarea [47] au fost cercetați compușii coordinativi ai Cu(II), Cd(II), Co(II), Zn(II), Hg(II) cu tiosemicarbazona acetilacetonei. Datele spectrale au arătat că tiosemicarbazona se comportă ca ligand bidentat, coordinându-se cu atomul central prin atomii de sulf tionic și azot azometinic. A fost determinat că compușii sintetizați au următoarea compoziție ML_2X_2 , $\text{ML}_2 \text{X}'$, unde $\text{M}=\text{Cu(II)}$, Cd(II) , Co(II) , Zn(II) , Hg(II) ; L = tiosemicarbazona acetilacetonei; $\text{X} = \text{Cl}^-$, NO_3^- sau CH_3COO^- ; $\text{X}' = \text{SO}_4^{2-}$. Datele magnechimice au arătat că toți compușii coordinativi au structură octaedrică sau octaedrică distorsionată. Compușii obținuți au fost testați la activitatea antibacteriană împotriva bacteriilor gram-pozitive *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* și gram-negative *Escherichia coli* și *Pseudomonas aeruginosa*. Unii dintre complecși au arătat o activitate sporită.

Cercetătorii A. L. Patel și M. J. Chaudhary [48] au studiat o serie de compuși coordinativi de Cu(II), Ni(II) și Co(II) cu m-nitrobenzalhid-4-(4'-sulfoamidenfenil)-3-tiosemicarbazona; atomul central în compușii sintetizați coordonează prin atomul de sulf tionic și atomul de azot azometinic. S-a stabilit că compușii coordinativi ai Cu(II) și Ni(II) au structura plan-pătratică distorsionată și plan pătratică respectiv, în timp ce compusul cobaltului(II) are structura tetraedrică (Fig. 1.7).

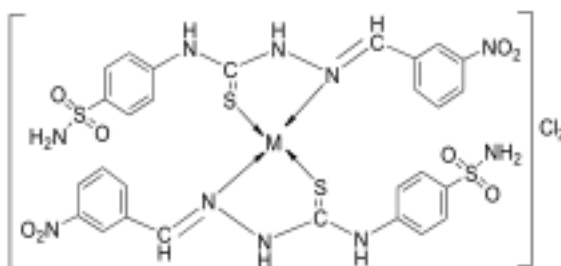


Fig. 1.7. Schema de repartizare a legăturilor chimice în compușii sintetizați, unde $\text{M}=\text{Cu(II)}$, Ni(II) și Co(II)

Ligandul și compușii coordinativi au fost testați *in vitro* împotriva unui număr de microorganisme. Compușii testați au arătat activitate semnificativă. Compusul coordinativ al Ni(II) a fost cel mai activ împotriva tuturor microorganismelor testate.

Autorii lucrării [49] au studiat noi compuși coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazona quercetinei și tiosemicarbozona quercetin-3-O-glucozidei. A fost stabilit că compușii coordinativi au structură tetraedrică și, respectiv, octaedrică. Compușii sintetizați au arătat o activitate antitumorală foarte înaltă.

În [50] au fost studiate reacțiile $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ cu 4-N-etiltiosemicarbazona 6-(3-tienil)piridină-2-carboxaldehidei (HL^1) și 4-N-feniltiosemicarbazona 6-(3-tienil)-piridin-2-carboxaldehidei (HL^2) în etanol și au fost obținuți compușii cu compoziția $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1) și $[\text{Cu}(\text{HL}^2)\text{Cl}_2]$ (2), respectiv. A fost stabilit că tiosemicarbazonele sunt liganzi tridentati, coordonează cu atomul central prin atomii de azot piridinic, azot azometinic și atomul de sulf. Au fost presupuse următoarele repartizări ale legăturilor chimice în compușii coordinativi sintetizați (Fig. 1.8).

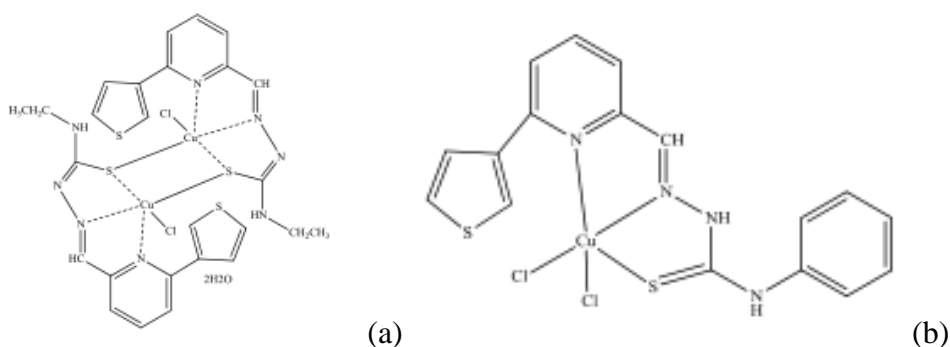


Fig. 1.8. Repartizarea legăturilor chimice în complexii $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (a) și $[\text{Cu}(\text{HL}^2)\text{Cl}_2]$ (b)

Tiosemicarbazonele studiate au arătat o activitate moderată împotriva bacteriilor *MRSA* și *B.subtilis*. Compușii coordinativi ai cuprului(II) sunt foarte activi împotriva *MRSA*, *B.subtilis* și *B.thuringiensis* și au o activitate moderată împotriva *S.aureus* și *E. coli*.

Compușii coordinativi ai Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) cu tiosemicarbazona salicilaldehidei (SALTSC) au fost caracterizați folosind spectroscopiile IR, UV, ^1H RMN, spectrele RPE [51]. Spectrele IR ale compușilor sintetizați au arătat că ligandul este tridentat și coordonează cu atomul central prin setul de atomi ONS. Compușii coordinativi ai Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II) au raportul stoichiometric de 1:2 (Fig. 1.9) și structură octaedrică. Complecșii coordinativi ai cuprului au structura plan-pătratică și raportul stoichiometric de 1:1 (Fig. 1.10).

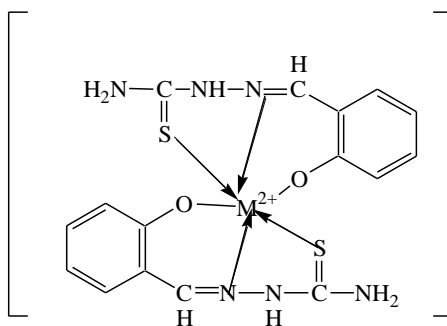


Fig. 1.9. Repartizarea legăturilor în compuşii coordinaivi Mn(II), Fe(III), Co(II) și Ni(II) cu SALTSC

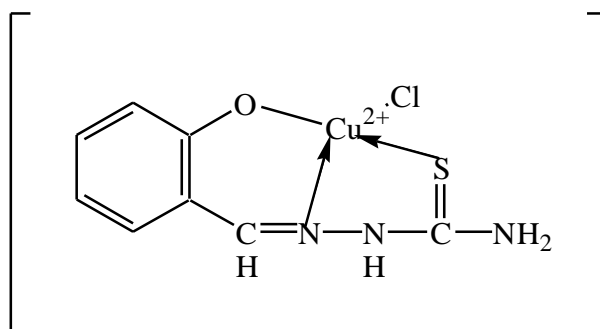


Fig. 1.10. Repartizarea legăturilor chimice în complexul Cu(SALTSC)

Substanțele sintetizate au fost testate împotriva bacteriilor și fungilor și au demonstrat o activitate moderată. Din nouă culturi testate, compusul Cu(SALTSC) a arătat un spectru larg de activitate, compusul Mn(SALTSC) a fost activ împotriva a șase culturi testate și SALTSC a fost activ împotriva a patru culturi din zece culturi testate. A fost dovedit că toți ceilalți complecși ai fierului și cobaltului sunt inactivi. Studiul activității antioxidante a indicat că compusul coordinaiv Cu(SALTSC) are activitate mai mare decât standard (acidul ascorbic). O activitate foarte înaltă a arătat compusul Cu(SALTSC) la activitatea antituberculoasă.

Bhoon și colaboratorii [53] au raportat că compusul coordinaiv al fierului(III) cu N⁴,N⁴-disubstituit al tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei (X) (Fig. 1.11), are un potențial de medicament antimalaric. Momentul efectiv al compusului coordinaiv este 4,19 MB și datele Mössbauer ($\delta = 0,13 \pm 0,02 \text{ mm s}^{-1}$; $\Delta E_{\text{eq}} = 4,09 \pm 0,04 \text{ mm s}^{-1}$) arată că compusul coordinaiv [FeLCl₂] (unde L=anionul tiolat al X) are structură geometrică piramidală. Compusul coordinaiv are aceeași activitate antimalarică ca și a ligandului liber, dar că posedă activitate antitumorală îmbunătățită (12 h).

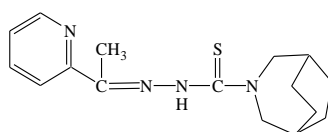


Fig. 1.11. Tiosemicarbazona N⁴,N⁴-disubstituit-2-acetilpiridinei (X)

Trei compuși coordinativi ai Cu(II) cu tiosemicarbazona N⁴ substituie [Cu(p-clbhtsc)₂]Cl₂·2H₂O (1), [Cu(p-mbhtsc)₂]Cl₂·2H₂O (2) și [Cu(p-nbhtsc)₂]Cl₂·2H₂O (3), unde (p-clbhtsc)=tiosemicarbazona para-cloro benzaldehydei, (p-mbhtsc) = tiosemicarbazona para-metoxi benzaldehydei, (p-nbhtsc) = tiosemicarbazona para-nitrobenzaldehydei; au fost sintetizate și caracterizate [54]. Datele magnetochimice și spectrele electronice au arătat că toți compușii coordinativi sintetizați au structură octaedrică. Compușii coordinativi au fost testați *in vitro* împotriva celulelor de cancer mamar linia MCF-7. Valorile IC₅₀ sunt comparate cu cisplatină și rezultatele au arătat că compusul coordinativ 1 posedă activitate mai bună decât compușii 2 și 3. Sunt necesare studii detaliate pentru a înțelege mecanismele de acțiune la nivel celular și rolul metalului. Investigarea screeningului la activitatea antibacteriană a arătat că compușii 1, 2 și 3 au activitate foarte bună împotriva tulpinilor de *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* și *P. aerogeunosa*. Compușii coordinativi ai Cu(II) au fost testați la activitatea antioxdantă și au o activitate bună de captare a radicalilor în comparație cu acidul ascorbic (etalon).

O serie de compuși coordinativi ai Co(III), Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu (E)-1-(1-hidroxiopropan-2-iliden)tiosemicarbazidă (LH) au fost sintetizați și caracterizați cu diferite metode spectrale [55]. Compușii coordinativi sintetizați sunt solubili în solvenți polari, cum ar fi apa, cu excepția compusului coordinativ ai Zn(II). Mai mult decât atât, acești compuși, de asemenea, sunt solubili în solvenți organici, cum ar fi alcoolul și acetonitrilul. Datele spectroscopice pentru compușii coordinativi [Co(L)₂]Cl, [Ni(LH)₂]Cl₂·2H₂O și [Zn(LH)₂]Cl₂ au indicat un raport stoichiometric de 1:2, iar [Cu(LH)Cl₂]·H₂O are raportul de 1:1. Structura ligandului (LH) și a compușilor coordinativi ai Ni(II) și Cu(II) au fost determinați prin analiza cu raze X. Structura cristalină a compusului coordinativ al Ni(II) este formată din cation [Ni(LH)₂]²⁺, iar în sfera externă sunt doi anioni de clor și două molecule de H₂O. Ligandul este în formă tionică și se comportă ca ligand tridentat, coordinându-se cu atomul central prin atomii donori de azot azometinic, sulf și oxigen fenolic, formând două metalocicluri din cinci atomi (Fig. 1.12).

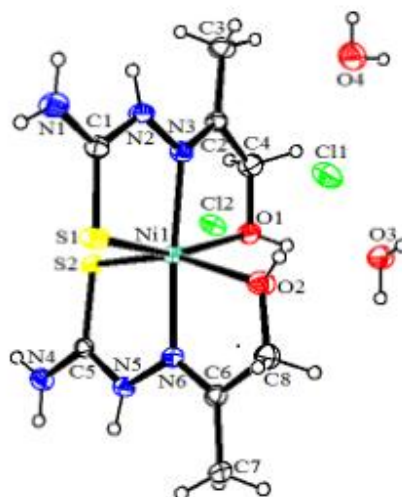


Fig. 1.12. Structura compusului coordinativ $[\text{Ni}(\text{LH})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Structura cristalină a compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{LH})\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ a arătat că ligandul este în forma lui neutră și este un ligand tridentat, care coordonează cu atomul central prin setul de atomi SNO. În sfera externă se află doi atomi de clor și două molecule de apă. Compusul coordinativ are structura pseudopiramidei pătrate (Fig. 1.13).

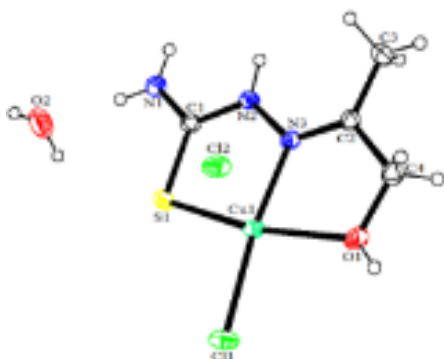


Fig. 1.13. Structura compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{LH})\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$

Compușii sintetizați au fost testați la activitatea antimicrobiană împotriva *Enterococcus faecalis* (MTCC 3382), *Staphylococcus aureus* (MTCC 3160), *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC 1034), *Escherichia coli* (MTCC 1089) și antifunghi patogeni *Candida albicans* și *Aspergillus niger*. Compușii coordinativi ai Co(II) și Cu(II) au fost cei mai eficienți împotriva bacteriilor gram- pozitive (*S. aureus* și *E. faecalis*), cu o valoare CMI 0,4 mg/ml, care este de aproape 5 ori mai bună decât standardul (Ciprofloxacina). În cazul bacteriilor gram-negative (*E. coli* și *P. aeruginosa*), sunt activi numai compușii coordinativi ai Cu(II), CMI de 0,8 și 0,4 mg/ml, care prezintă eficiență mai bună decât standardul. Compusul coordinativ al Co(II) este foarte activ împotriva *C. albicans*, cu o valoare CMI de 1,6 mg/ml, ceea ce este aproape de 10 ori mai bună decât standardul (Fluconazolul). Pe de altă parte, compusul coordinativ al Zn(II) a fost eficace

împotriva ambelor tulpini de funghi (*C. albicans* și *A. niger*), ceea ce reprezintă valoarea CMI 3,12 și 1,6 mg/ml, care este de aproape 5 ori mai bună decât standardul (Fluconazolul) utilizat.

N. Gărbălău și colaboratorii [56] au arătat că alchilarea sulfului tiocarbonilic din derivații tiosemicarbazonelor induce nu numai complexarea prin gruparea amino terminală dar, de asemenea, au caracter acid suficient, pentru ca aceasta să funcționeze ca un ligand monoacid. În prezența diferitelor săruri ale metalelor, de exemplu, Cu(II) și Ni(II), acești liganzi sunt capabili de a coordina la atomul central prin atomul de azot aminic terminal de la altă aldehidă sau cetonă, obținându-se liganzi tetradentați (Fig. 1.14).

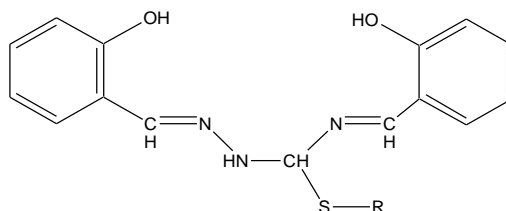


Fig. 1.14. Ligand tetradentat

Folosirea ca șablon a unei astfel de reacții, precum cea prezentată în Fig. 1.15, N. Gărbălău și M. Revenco [57], au izolat compușii coordinativi cu tiosemicarbazone, fără coordinarea sulfului:

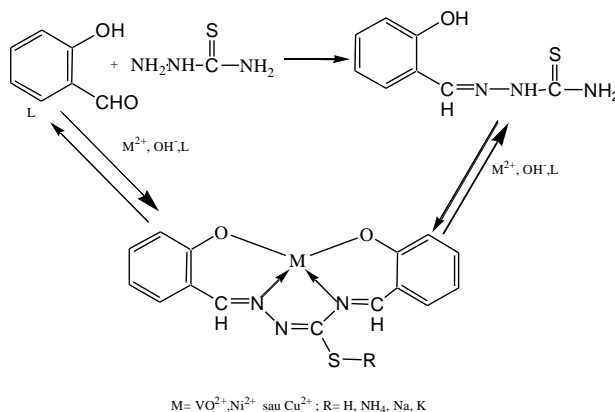


Fig. 1.15. Schema de sinteză a compușilor coordinativi fără coordinarea sulfului

În lucrarea [43] au fost studiate 1-fenil-3-metil-4-benzoil-5-pirazolonă 4-etil-tiosemicarbazona (HL) și compușii coordinativi ai cuprului(II) și nichelului(II) cu acest ligand: [Cu(L)(Cl)]C₂H₅OH (1), [Cu(L)₂]H₂O (2), [Cu(L)(Br)]H₂O·CH₃OH (3), [Cu(L)(NO₃)]₂C₂H₅OH (4), [Ni(L)₂]H₂O (5). Spectroscopia IR a arătat că ligandul se comportă ca ligand tridentat. Analiza cu raze X a arătat că nucleul ligandului are structura planară, dar molecula este nonplanară. (Fig. 1.16a). În compusul coordinativ, al doilea atom central este coordonat cu doi liganzi bidentați monodeprotonați prin atomii de azot și sulf formând două metalocicluri (Fig. 1.16, b). În compusul coordinativ (4), atomul de cupru este tetracoordinat și are geometrie plan-pătratică, în timp ce în compusul (5), poliedrul coordinativ poate fi descris ca o piramidă pătrată distorsionată. În acești compuși coordinativi, ligandul este tridentat și coordinează cu atomul central prin atomii de azot

azometinic, sulf și atom de oxigen carbonilic, formând două metalocicluri din 5 și 6 atomi (Fig. 1.16, c, d). Datele antimicrobiene pentru compușii sintetizați au arătat că compușii coordinativi, în general, au activitate mai bună decât ligandul liber. Activitatea antimicrobiană a fost dependentă de speciile microorganismelor testate și anionul sării metalului utilizat. Activitatea antiproliferativă față de celulele HL-60 ale compușilor coordinativi sintetizați, a fost testată în concentrațiile din intervalul 1-10 μM . Cea mai mare activitate a demonstrat compusul coordinativ al Cu(II).

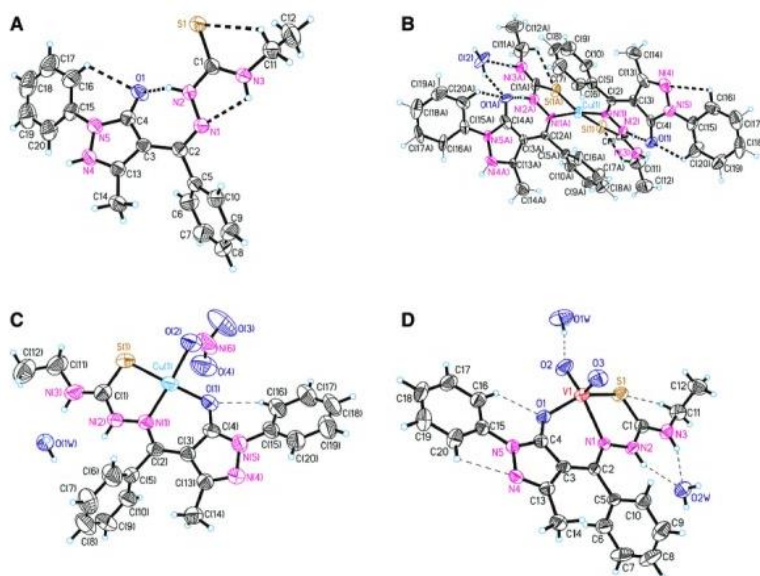


Fig. 1.16. Structuri cristaline HL (a); $[\text{Cu}(\text{L})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (b); $[\text{Cu}(\text{L})(\text{NO}_3)] \cdot 2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (c); $[\text{VO}_2(\text{L})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (d)

În lucrarea [59] au fost cercetați compușii coordinativi ai cuprului(II) cu ligandul bidentat în baza tiosemicarbazidei și ortooxibenzaldehidei prin metoda magnetochimică. A fost sintetizată seria compușilor coordinativi mono- și binucleari ai cuprului, nichelului, cobaltului bi- și trivalent, în baza arilhidrazonelor, semi- și tiosemicarbazonei-2-acetilbenzimidazolului. Au fost studiate proprietățile acestor compuși și spectrele IR, în baza cărora s-a presupus compoziția și structura lor.

Seria de compuși coordinativi ai cromului(III) au formula generală $[\text{Cr}(\text{HL})_2]\text{X}$ ($\text{X}=\text{Cl}^-$, NO_3^- și CH_3COO^-), unde HL este 4-metiltiosemicarbazona aldehidei salicilice și 4-feniltiosemicarbazona aldehidei salicilice [60]. Analiza cu raze X a compușilor coordinativi $[\text{Cr}(\text{Hsal}4\text{-Metsc})_2]\text{Cl} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ și $[\text{Cr}(\text{Hsal}4\text{-Phtsc})_2]\text{Cl}$ a arătat că ligandul este în formă tionă și coordinează cu atomul central prin setul donori de atomi O, N, S (Fig. 1.17).

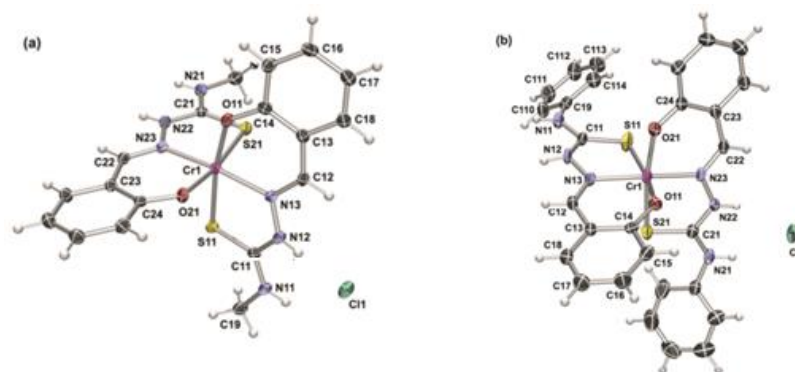


Fig. 1.17. Structuri cristaline ale [Cr(Hsal4-Metsc)₂]Cl·CH₃OH (a) și [Cr(Hsal4-Phtsc)₂]Cl (b)

În [61] a fost studiată tiosemicarbazona acetonei și compușii coordinativi ai Zn(II), Ni(II) și Cu(II) cu acest ligand. Din datele analizelor spectroscopiei IR, UV-vis s-a stabilit că ligandul este bidentat și coordinează cu atomul central prin setul de atomi NS. Compușii coordinativi ai Ni(II) și Cu(II) au o activitate antifungică foarte bună, iar ai zincului – foarte mică.

Au fost sintetizați și cercetați șase compuși coordinativi ai Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II) și Hg(II) cu noua bază Schiff a p-(N,N-dimetilaminobenzaldehida)acetofenontiosemicarbazona (ABATSC) [62]. Din analiza elementală magnetochimică, conductibilitatea molară a spectrelor IR și electronice, a fost depistat că ligandul este bidentat și coordinează cu atomul central prin atomii de azot și sulf, raportul stoichiometric în toți compușii coordinativi fiind de 1:2, având structură octaedrică și fiind neelectroliți (Fig. 1.18).

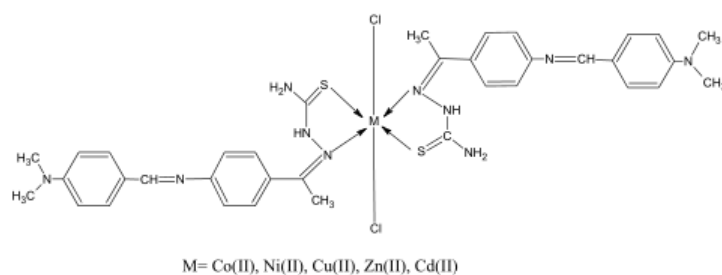


Fig. 1.18. Repartizarea legăturilor chimice în compușii coordinativi ai Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) și Cd(II) cu ABATSC

1.3. Combinații coordinative ale metalelor 3d cu produși ai condensării în baza 4-aminotriazolului

Un interes deosebit îl prezintă compușii care conțin inel triazolic, aceștia demonstrând proprietăți antiinflamatoare, antimicrobiene, anticonvulsivante, antihipoxice, hipoglicemice, antitumorale și altele [63-69,167-170,197].

În ultimul timp, se atestă un interes sporit față de compușii coordinativi în baza 4-amino-1,2,4-triazolului și derivaților lui, care manifestă proprietăți magnetice [70], antibacteriene și antitumorale [198-200].

Autorii [70] au studiat cinci compuși coordinativi noi $[\text{Ag}_2(\text{tmat})_2(\text{MeCN})_2](\text{PF}_6)_2$ (1), $[\text{Ag}_2(\text{tmat})_4](\text{PF}_6)_2$ (2), $[\text{Ag}_2(\text{tmat})_4](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (3), $[\text{Cu}_3(\text{tmat})_6(\text{H}_2\text{O})_6](\text{ClO}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (4) și $[\text{Cu}_4(\text{OH})_2(\text{OAc})_6(\text{tmat})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5), obținuți la interacțiunea sărurilor de argint și cupru cu (E)-(tiofen-2-il)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)metaniminei (tmat).

În compusul coordinativ (1), atomul central coordinează cu ligandul în forma Y și cu o moleculă de acetonitril. La fel coordinează atomul central și în compușii (2) și (3), doar că în loc de acetonitril este tmat.

Analiza cu raze X a compusului coordinativ (4) a arătat că este un compus coordinativ trinuclear liniar. Atomul central Cu(II) în poziții ecuatoriale coordinează cu patru atomi de azot triazolici din tmat, iar pozițiile axiale sunt ocupate cu atomii de azot triazolici din alte două molecule ale ligandului. Ambii atomi terminali de Cu coordinează cu trei atomi de N triazolic de la trei molecule de ligand și cu trei atomi de oxigen din apă, formând un octaedru distorsionat. În sfera externă a compusului coordinativ sunt șase anioni de perclorat și patru molecule de apă (Fig. 1.19).

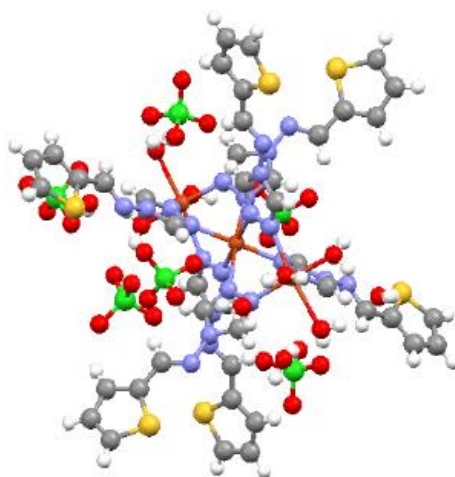


Fig. 1.19. Structura compusului coordinativ $[\text{Cu}_3(\text{tmat})_6(\text{H}_2\text{O})_6](\text{ClO}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Analiza cu raze X a compusului (5) a arătat că este un compus coordinativ tetranuclear (Fig. 1.20). Fiecare unitate asimetrică în compusul (5) conține câte doi atomi de Cu care coordinează cu atomii centrali prin azot triazolic ai ligandului tmat, cu o moleculă de apă și monodentat coordinează cu două grupuri OAc^- , în funcție de punte joacă două grupuri de OAc^- . Atomul central Cu(I) formează o bipiramidă trigonală distorsionată, iar Cu(II) formează o piramidă pătrată alungită distorsionată.

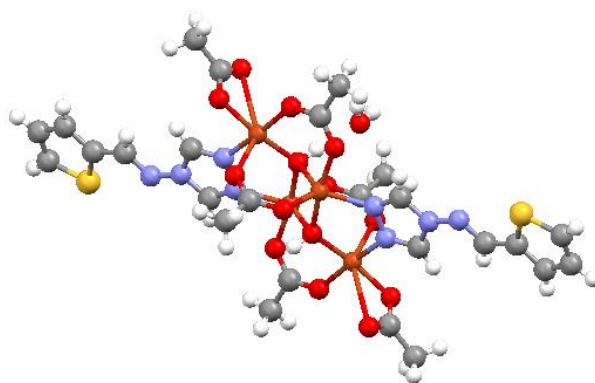


Fig. 1.20. Structura compusului coordinativ $[\text{Cu}_4(\text{OH})_2(\text{OAc})_6(\text{tmat})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

În lucrarea [71] au fost sintetizați compușii coordinativi ai Ag(I) cu baza Schiff, obținută la interacțiunea 4-amino-1,2,4-triazolului cu aldehida salicilică. La interacțiunea sărurilor de Ag(I) cu baza Schiff în raportul de 1:1 în mediul $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}(1:1)$ au fost obținuți următorii compuși coordinativi $[\text{Ag}_2(\mu_2\text{-L}_1)_2(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{ClO}_4)_2$ (1a), $[\text{Ag}_2(\mu_1\text{-L}_1)_2(\mu_2\text{-L}_1)_2](\text{BF}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1b) și $[\text{Ag}_2(\mu_1\text{-L}_1)_2(\mu_2\text{-L}_1)_2](\text{NO}_3)_2$ (1c). Compușii coordinativi obținuți în funcție de modul de sinteză, anion și condiții sterice, au diferită compoziție, structură și proprietăți magnetice. Analiza cu raze X a arătat că toți compușii coordinativi sunt binucleari, grupa OH din fragmentul fenolic nu participă la coordonare (Fig. 1.21). Compusul coordinativ 1a este dimer, fiecare atom de Ag(I) coordonează cu doi atomi de azot triazolici și cu un atom de azot din acetonitril, formând un metalociclu din șase atomi $\{\text{Ag}_2\text{N}_4\}$. Structura este practic planară. A fost comparată structura 1a cu structura compușilor coordinativi 1b și 1c, unde ionii centrali, în loc de acetonitril, coordonează cu o moleculă de ligand; structura lor, la fel, este practic planară (Fig.1.21).

Asemănător Ag(I) coordonează și cu 1-(1,2,4-triazol-4-iliminometil)-2-naftol [72].

În continuarea cercetării acestei clase de compuși, autorii [66] au sintetizat compușii coordinativi ai zincului și cobaltului în baza 4-amino-1,2,4-triazolului și aldehidei salicilice. Analiza spectrelor IR a arătat ca în complexii $[\text{Zn}(\text{L})_2(\text{SCN})_2]$ (1) și $[\text{Co}_2(\text{L})_5(\text{SCN})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2) grupele (C=N) și OH nu participă în procesul de coordonare cu ionul central. Aceste concluzii au fost confirmate prin analiza cu raze X. Poliedrul coordinativ al primului compus coordinativ reprezintă un tetraedru deformat. Atomul central coordonează cu două grupe diferite a tiocianat-ionului și cu doi atomi de azot de la două molecule de la 4-salicilideneamino-1,2,4-triazol (Fig. 1.22, a). Compusul $[\text{Co}_2(\text{L})_5(\text{SCN})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ este un compus binuclear, poliedrul coordinativ prezintă un octaedru diformat, în care funcția de punte o îndeplinesc atomii de azot din triazol; poziții ecuatoriale sunt ocupate de atomii de azot ai triazolului monodentat și atomul de azot al tiocianatului (Fig. 1.22, b). Ambii compuși coordinativi au legături puternice de hidrogen.

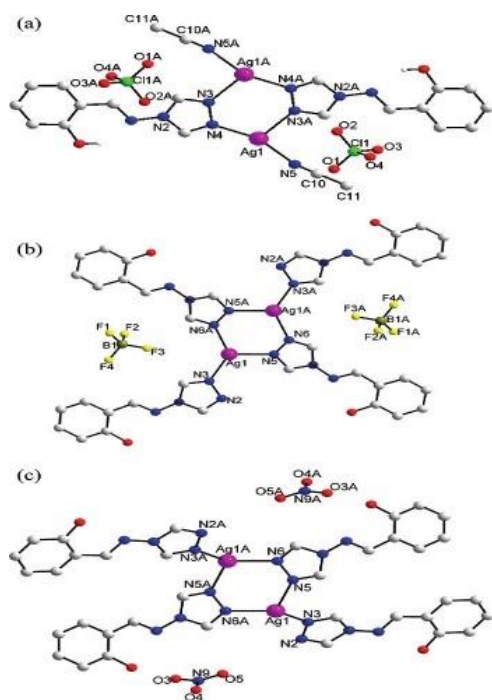


Fig. 1.21. Structuri cristaline ale $[\text{Ag}_2(\mu_2\text{-L}_1)_2(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{ClO}_4)_2$ (1a), $[\text{Ag}_2(\mu_1\text{L}_1)_2(\mu_2\text{L}_1)_2](\text{BF}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1b) și $[\text{Ag}_2(\mu_1\text{-L}_1)_2(\mu_2\text{-L}_1)_2](\text{NO}_3)_2$ (1c)

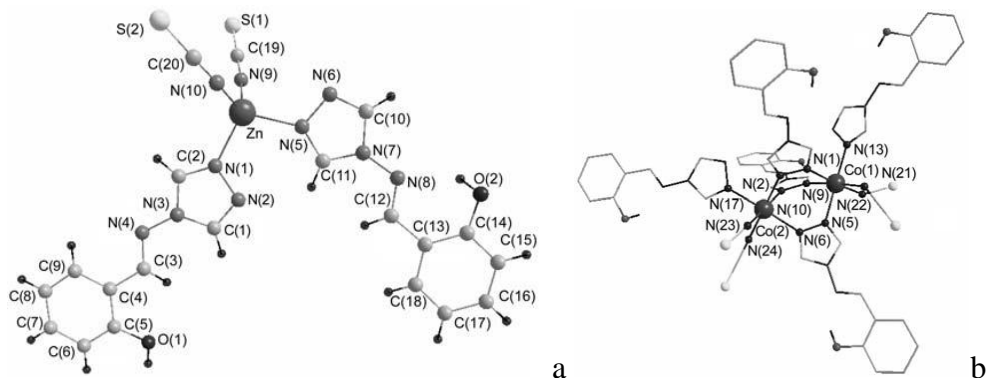


Fig. 1.22. Structuri cristaline ale compușilor coordinativi $[\text{Zn}(\text{L})_2(\text{SCN})_2]$ (a) și $[\text{Co}_2(\text{L})_5(\text{SCN})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (b)

De asemenea, a fost studiat compusul coordinativ al Zn(II) în baza N-1-(3-piridin)etileden-4H-1,2,4-triazol-4-aminei [73]. Analiza cu raze X a arătat că ionul central coordonează cu doi atomi de azot piridinic, în poziții apicale sunt atomii de azot triazolici și coordonează cu doi atomi de oxigen din apă, formând un octaedru deformat. În sfera internă sunt doi atomi de perclorat (Fig. 1.23).

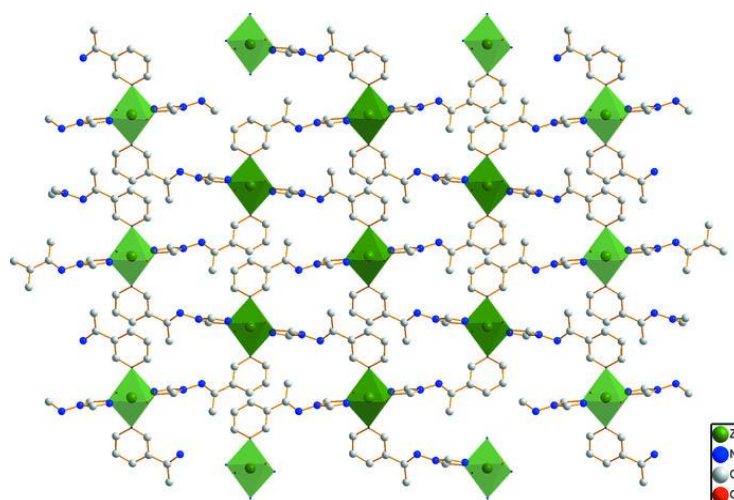


Fig. 1.23. Fragment al structurii cristaline a $\{[Zn(C_9H_9N_5)_2(H_2O)_2](ClO_4)_2\}_n$

Autorii [74] au sintetizat compușii coordinativi ai Cu(II) și Zn(II) cu bazele Schiff, obținute la interacțiunea derivaților N-substituit-3-formil-4-hidroxiquinolin-2-(1H)-onei. La recristalizarea compușilor coordinativi ai Cu(II) și Zn(II) din soluția binară DMSO/DMSO-MeOH au fost obținute monocristale. Structura acestora este prezentată în Figura 1.24, a, b.

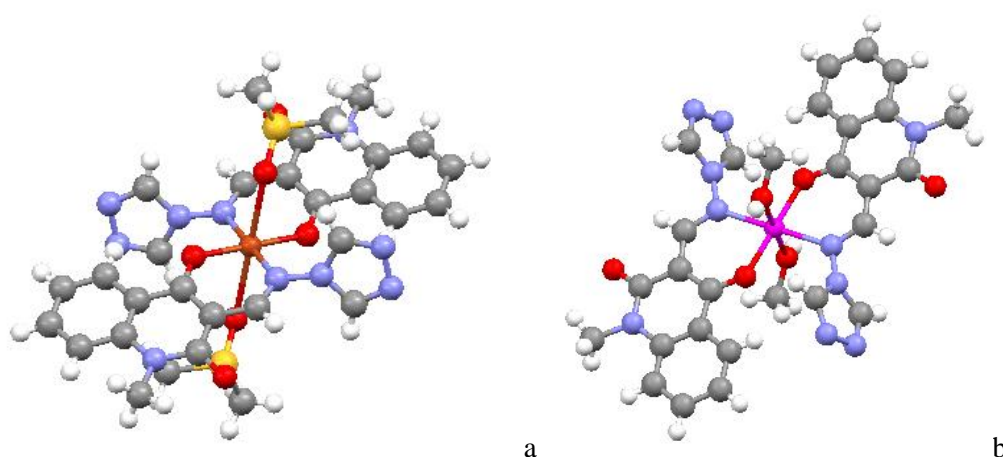


Fig. 1.24. Structuri cristaline ale Cu(II) cu 3-((E)-(4H-1,2,4-triazol-4-ilimino)metil)-4-hidroxi-1-metilchinolină-2(1H)-ona (a), Zn(II) cu 3-((E)-(4H-1,2,4-triazol-4-ilimino)metil)-4-hidroxi-1-metilchinolină-2(1H)-ona (b)

În Fig. 1.24. observăm că ionul central se află în centrul inversiei și formează un octaedru coordinativ distorsionat. În plan ecuatorial, ionul central coordonează cu doi atomi de oxigen fenolici simetrici echivalenți și doi atomi de azot azometinici. Poziții axiale ocupă două molecule de DMSO. Datele spectroscopiei IR și analiza elementală au dovedit că compusul coordinativ în

stare solidă conține apă de cristalizare, dar a fost înlocuită cu molecule de DMSO în timpul recristalizării. Cum și era de așteptat, sistemul este planar.

În structura compusului coordinativ al zincului, ionul central se află în centrul inversiei, dar octaedrul coordinativ nu este distorsionat, așa cum este în cazul compusului coordinativ al cuprului. Poziții axiale ocupă două molecule de metanol care au înlocuit două molecule de apă de cristalizare în timpul recristalizării. În poziții ecuatoriale, ionul central, ca și în cazul compusului coordinativ al cuprului, coordonează cu doi atomi de oxigen fenolici simetric echivalenți și doi atomi de azot azometinici.

Toți liganzii și compușii coordinativi au fost testați la activitatea antifungică față de *Candida albicans*. Compușii coordinativi ai Zn(II) cu N-substituit-3-formil-4-hidroxicinolin-2-(1H)-ona au arătat o activitate mai mare decât ligazii respectivi. Compușii coordinativi ai Cu(II) cu N-substituit-3-formil-4-hidroxiquinolin-2-(1H)-one au arătat o activitate în descreștere față de ligandul respectiv. Această descreștere în activitate poate fi atribuită solubilității mici a compușilor coordinativi în suspensia de testare la concentrații mari. Deși niciunul dintre liganzii sau compușii coordinativi ai acestora nu au arătat activitate comparabilă cu Amfotericina B, ei totuși au arătat activitate antifungică la concentrații rezonabili mici și pot fi prezentați ca o alternativă în terapia pentru Candidoză.

Testarea acestor liganzi și compuși coordinativi la activitatea antimicrobiană a demonstrat că ei nu manifestă activitate.

În [76] au fost studiați patru compuși coordinativi noi $\{[\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\mu\text{-ClPhtrz})][(\text{H}_2\text{O})(\text{BF}_4)]\}_n$ (1), $\{[\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\mu\text{-BrPhtrz})][(\text{H}_2\text{O})(\text{BF}_4)]\}_n$ (2), $\{[\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\mu\text{-ClPhtrz})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)\}_n$ (3), și $\{[\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\mu\text{-BrPhtrz})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)\}_n$ (4) unde ClPhtrz = N-[(E)-(4-clorfenil)metiliden]-4H-1,2,4-triazol-4-amină; BrPhtrz = N-[(E)-(4-bromfenil)metiliden]-4H-1,2,4-triazol-4-amină. Cu ajutorul analizei cu raze X, au fost descifrate structurile compușilor coordinativi obținuți. Structurile compușilor coordinativi izostructurali 1-4 sunt constituite din cationi polimerici $[\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\mu\text{-XPhtrz})]^+$ (Fig. 1.25, a, b). Structura polimerică este formată din doi atomi Cu(I) și Cu(II)-simetrici, care sunt legați în funcție de punte cu azoți triazolici ai ligandului și cu atom de oxigen. În cazul compușilor (1) și (2) în poziții axiale, atomul central Cu(I) coordonează cu doi anioni BF_4^- , iar Cu(II) coordonează cu două molecule de apă. În compușii (3) și (4) în poziții axiale ambii atomi centrali coordonează cu două molecule de apă. Compușii coordinativi au structura bipiramidei tetragonale distorsionate. Din datele magnetochimice reiese că toți compușii coordinativi au proprietăți antiferomagnetice.

Autorii [77] au studiat compușii coordinativi ai Cu(II) cu baza Schiff ClPhtrz și 4,4'-bipiridil. Cu ajutorul analizei cu raze X a fost depistat că ligandul coordonează cu atomul central cu azot triazolic în cazul compușilor coordinativi $[\text{Cu}(4,4'$ -

bipi)(ClPhtrz)₂(H₂O)₂](An)₂·2CH₃CN, (An = ClO₄⁻ (1), BF₄⁻ (2)). Poliedrul coordinativ prezintă un octaedru alungit.

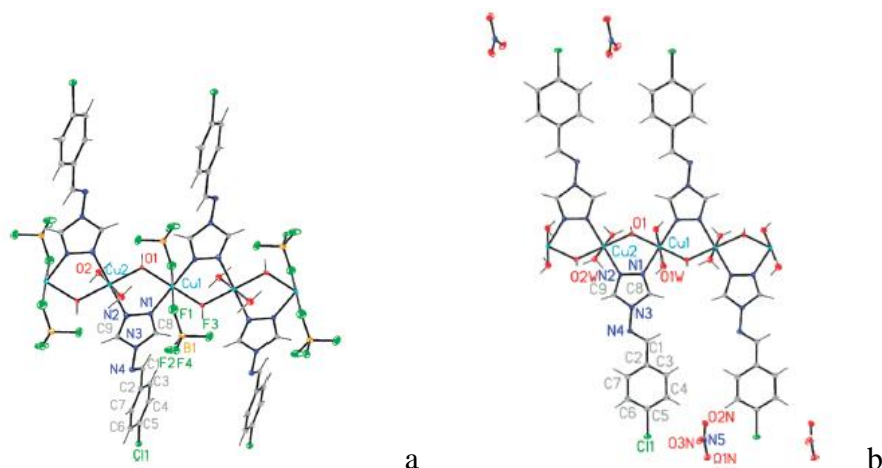


Fig. 1.25. Structuri cristaline compușilor coordinativi {[Cu(μ-OH)(μ-BrPhtrz)][(H₂O)(BF₄)]_n (a) și {[Cu(μ-OH)(μ-BrPhtrz)(H₂O)](NO₃)_n (b)}

1.4. Combinații coordinative ale metalelor 3d cu produși ai condensării în baza lizinei

Compușii coordinativi ai bazelor Schiff, obținuți în baza aminoacizilor, sunt deosebit de activi în biologie. Recent, au fost raportate studii de astfel de complecși metalici ai acestor baze Schiff [78-80].

Autorii [81] au obținut cinci compuși coordinativi ai Cu(II) cu baza Schiff 6-amino-2-[(2-hidroxibenzilidene)amino]hexanoat}, trei mononucleari {[Cu(*rslys*H)(H₂O)₂]·2H₂O·ClO₄ (1); [Cu(*rslys*H)Cl] (2); [Cu(*slys*H)(H₂O)Cl] (3) și doi binucleari {[Cu₂(*rslys*H)₂(CH₃OH)₂]·(H₂O)₂(NO₃)₂ (4); [Cu₂(*slys*H)₂(NO₃)₂]·(H₂O)₃ (5) *rslys* și *slys*=6-amino-2-[(2-hidroxibenzilidene)amino]hexanoate}. Acești compuși coordinativi au fost obținuți prin schema de sinteză prezentată în Fig. 1.26. După 12 ore de reacție și prin evaporarea lentă, au fost obținute monocristale de culoare albastră (compusul 1), albastră-închis (compusul 2) și verde-închis (compușii 3-5). Cu ajutorul analizei cu raze X, au fost depistate structurile compușilor coordinativi obținuți. În compusul 1 atomul central coordonează cu ligand tridentat prin atomii de azot azometinic, oxigen fenolic, oxigen carboxilic și cu două molecule de apă, formând o piramidă pătrată ușor distorsionată (Fig. 1.27, a). Grupa -NH₂ terminală este diprotonată, sarcina complexului este echilibrată de ionul de perclorat. Complexul (2) este neutru. Atomul central este legat de [O₂N] cu atomi din baza Schiff, formând structura plan-pătrată (Fig. 1.27, b). Structura complexului (3) diferă de compusul coordinativ 2, atomul central în poziția axială coordonează cu oxigenul din apă, formând o piramida pătrată distorsionată (Fig. 1.27, c).

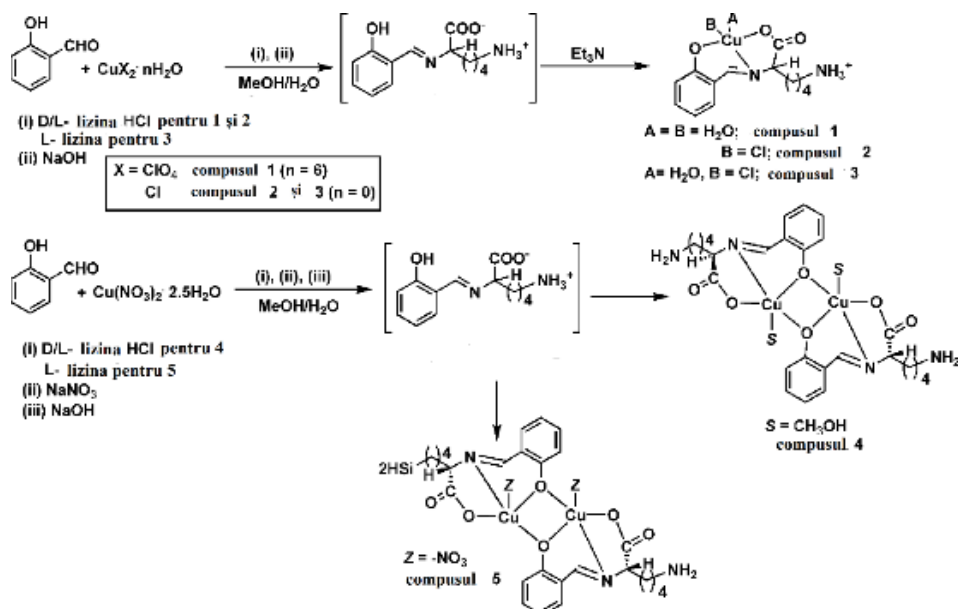


Fig. 1.26. Schema de sinteză a compușilor coordinativi 1-5

Compusul (4) este compus racemic. Atomul central coordinează cu ligandul tridentat prin setul de atomi donori [O₂N]. În funcție de punte este oxigenul fenolic. În poziții axiale coordinează cu molecule de metanol, formând o piramidă pătrată distorsionată (Fig. 1.28, a).

În compusul (5), atomii centrali de cupru coordinează cu baza Schiff tridentată, formând o piramidă ușor deformată. În funcție de punte este oxigenul fenolic. Spre deosebire de compusul coordinativ (4), poziția axială este ocupată de nitrat anionul (Fig. 1.28, b).

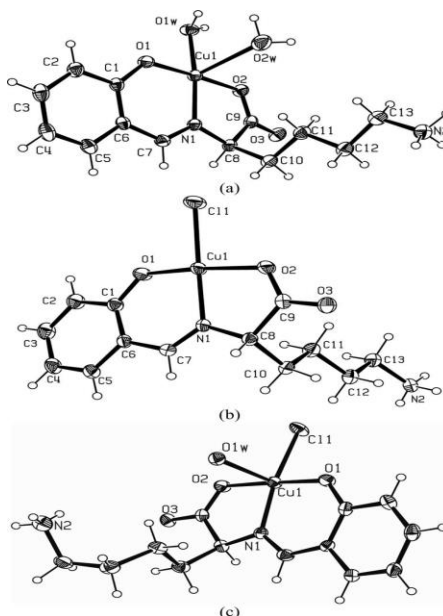


Fig. 1.27. Structuri cristaline ale compușilor coordinativi $[\text{Cu}(\text{rslysH})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{ClO}_4$ (a), $[\text{Cu}(\text{rslysH})\text{Cl}]$ (b) și $[\text{Cu}(\text{slysH})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]$ (c)

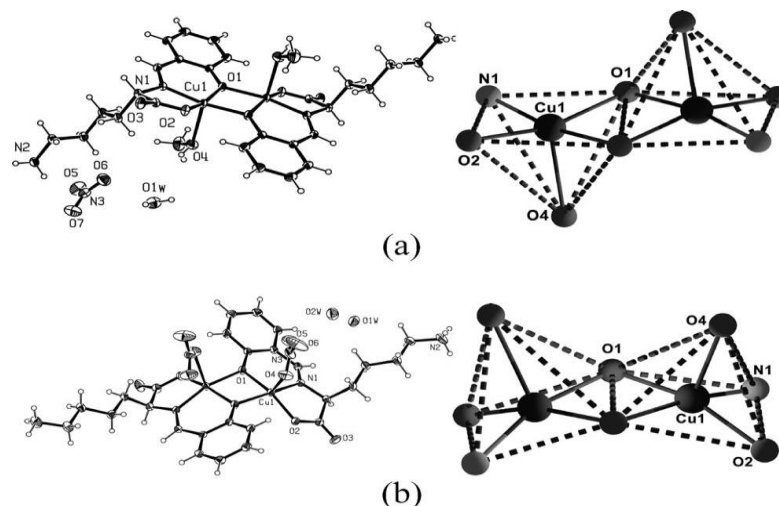


Fig. 1.28. Structuri cristaline ale compușilor coordinativi
 $\{[\text{Cu}_2(\text{rslysH})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2] \cdot (\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2$ (a) și $[\text{Cu}_2(\text{slysH})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot (\text{H}_2\text{O})_3$ (b)

Autorii [82-84] au studiat compușii coordinativi chirali și compusul coordinativ fluorescent racemic cu Zn(II) cu 6-amino-2-{(2-hidroxi-benzilidene)amino}hexanoate]. Acești compuși au fost caracterizați prin analiza cu raze X și prin diverse analize spectroscopice. Structurile compușilor $[\text{Zn}_2(\text{slysH})_2\text{Cl}_2](\text{CH}_3\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_3$, $[\text{Zn}_2(\text{slysH})_2(\text{NO}_3)_2](\text{H}_2\text{O})_3$ au doi atomi centrali de zinc. În funcție de punte sunt atomii de oxigen din grupa fenolică și o clorură sau nitrat-ion în poziția axială, formând cu ligandul tridentat o piramidă pătrată distorsionată (Fig. 1.29, a, b).

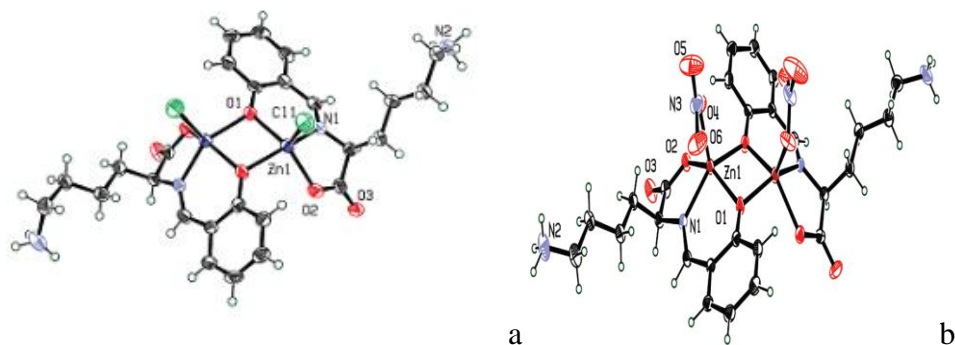


Fig.1.29. Structura cristalină a compușilor coordinativi
 $[\text{Zn}_2(\text{slysH})_2\text{Cl}_2](\text{CH}_3\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_3$ (a) și $[\text{Zn}_2(\text{slysH})_2(\text{NO}_3)_2](\text{H}_2\text{O})_3$ (b)

Compusul $[\text{Zn}_2(\text{rslysH})_2(\text{m-OAc})_2]$ diferă structural prin prezența și coordonarea în funcție de punte a grupurilor de acetat. Structura cristalografică este piramida pătrată distorsionată (Fig.1.30). Acești compuși sunt fluorescenți, fie sub formă solidă sau dizolvați, în condiții neutre și apoase (pH 7,4; 0,01 M tampon HEPES, $\text{H}_2\text{O-MeOH}=9 : 1$), randamentele cuantice sunt

$\Phi_F = 0,17$ (1), $0,21$ (2) ($\lambda_{ex} = 352$ nm, $\lambda_{em} = 452$ nm), $\Phi_F = 0,16$ (3) ($\lambda_{ex} = 354$ nm, $\lambda_{em} = 52$ nm). $[Zn_2(rslysH)_2Cl_2](CH_3OH)_2(H_2O)_3$ a fost testat ca senzor în apă la pH-ul fiziologic cu o varietate de halogenuri, carbonați, acetati și anioni pe bază de fosfat. Acest compus coordinativ este un senzor cu o fluorescență foarte selectivă pentru anorganic pirofosfat (PPi). Fluorometric și colorimetric a fost stabilit că compusul este selectiv pentru ionii de fosfat în acest mod: $PPi \geq ATP > ADP$ (ATP—adenozin trifosfat, ADP—adenozin difosfat). Capacitatea $[Zn_2(rslysH)_2(m-OAc)_2]$ de detecție a ionilor metalici (de exemplu, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Ag^+ , Hg^{2+} , și Cd^{2+}) a fost cuantificată în mediu apos la pH fiziologic facilitată de similitudinea fotofizică de pornire a proprietăților cu ceilalți compuși coordinativi. A fost dovedit că toți acești compuși coordinativi au o fluorescență foarte selectivă pentru Cu^{2+} prin deplasarea directă a doi ioni de zinc în mediu apos la pH fiziologic. Compușii cu punte de fenolat, au arătat o mai bună selectivitate față de Cu^{2+} peste ionii competitivi, Ni^{2+} și Co^{2+} decât compusul cu punte acetat.

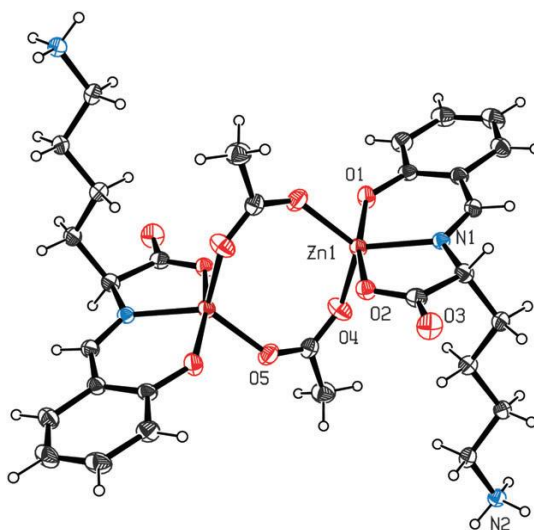


Fig. 1.30. Structura cristalină a compusului coordinativ $[Zn_2(rslysH)_2(m-OAc)_2]$

În [85] a fost studiat compusul coordinativ al Mn(III) cu [N-(2-hidroxi-1-naftiliden)lisin]. A fost stabilit că compusul coordinativ este paramagnetic, are structură octaedrică, conține apă de cristalizare în structura sa. Compusul coordinativ a fost testat la activitatea antimicrobiană împotriva *Staphylococcus aureus* (RSKK-07035), *Shigella dysenteriae* type 7 (NCTC 9363), *Listeria monocytogenes* 4b (ATCC 19115), *Escherichia coli* (ATCC 1230), *Salmonella typhi* H (NCTC901.8394), *Staphylococcus epidermidis* sp., *Brucella abortus* (RSKK-03026), *Micrococcus luteus*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas putida* și la activitatea antifungică împotriva *Candida albicans* (Y-1200-NIH) și a arătat o activitate antimicrobiană și antifungică foarte bună, care poate fi comparată cu preparatele utilizate în medicină.

Autorii [86] au descris structura cristalină a compusului coordinativ al Fe(III) cu N-saliciliden-lizină. Atomul central coordinează cu două molecule de ligand prin azot iminic, oxigen carboxilic și oxigen fenolic (Fig. 1.30). A fost calculată constanta de legare a compusului coordinativ cu ADN care este egală cu $3,0 (\pm 0,8) 10^4 \text{ g/M}^{-1}$, și determinate maximurile de absorbție a compusului coordinativ ($\lambda \text{ max/nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 483(2200), 412(2100)).

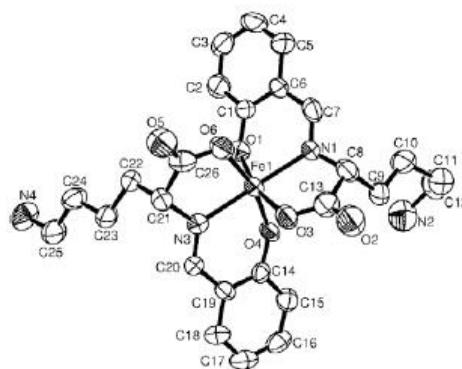


Fig. 1.31. Structura cristalină a $[\text{Fe}(\text{sal-lysH})_2](\text{PF}_6) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

În [87] a fost obținut compusul coordinativ al Cu(II) cu baza Schiff obținută la interacțiunea aldehidei salicilice și ϵ -acetyl-L-lizinei. Compusul coordinativ obținut este bine solubil în apă, metanol și etanol. Din datele spectrelor de absorbție, analizei elementale și spectrelor REP, autorii au presupus că atomul central coordinează cu baza Schiff prin oxigen fenolic, azot iminic și oxigen carboxilic; al patrulea loc îl ocupă molecula de apă, iar a doua moleculă de apă este în poziție axială.

1.5. Combinații coordinative ale metalelor 3d cu produșii condensării în baza aminoalcoolor

Potrivit literaturii de specialitate, azometinele în baza aminoalcooli și compușii lor coordinativi au diferită compoziție, structură și proprietăți [170-177,201].

Autorii [88], studiind proprietățile fizico-chimice și chimice ale produselor de condensare ale diferitelor aldehide aromatice, obținute de autori [89], au ajuns la concluzia că formează o bază Schiff cu structura prezentată în Fig. 1.32

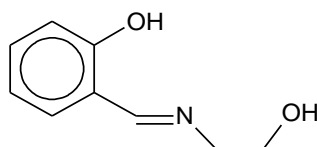


Fig. 1.32. Structura baza Schiff 2-((3-hidroxi-propilimino)metil)fenol

Un compus conține mai mulți atomi donori: doi de oxigen și unul de azot, care cu ionul central pot forma legături chimice care pot fi mono- (foarte rar), bi- și tridentate. Liganzii tridentati diferă în proprietățile lor magnetice și stereochemie.

Autorii [90] au studiat compusul coordinativ de cupru și nichel, cu compoziția $M(LH)_2$, unde L-oxietilsalitsilaldimin și a arătat că compusul de nichel are proprietăți catalitice.

V.M. Zelențov și C.M. Suvorova [84] au sintetizat și au studiat, prin metode spectrale și magnetochimie, compușii coordinativi ai sărurilor de nichel(II), cobalt(II) și cupru(II) cu producții condensării, care au fost obținuți în baza aldehidei salicilice și derivaților lor (5-cloro, 5-bromo, metalaldehidelor salicilice) cu etanolamină.

S-a dovedit că în prezența atomilor de halogen, în calitate de substitut, la al cinci atomi de carbon în inelul aromatic, în compușii coordinativi ai nichelului scade tendința de coordinare a restului acid și formează chelate cu compoziția $[Ni(L-H)_2]$. Mai mult decât atât, acest efect se observă, mai puternic, în cazul bromsalicilaldehidei decât în cazul derivatului de clor. În prezența substituentului, se formează chelați dimerici în compoziția cărora intră restul de acid. Sărurile cobaltului dau substanțele diamagnetice $[Co(L-H)_2]X$, în care cobaltul e trivalent. Pentru cupru au fost obținuți compuși coordinativi monomerici $CuLCH_3OH$ (L în baza 4-metilsalicilidenaldehidei). Spectrele acestor complecși au arătat că au structură octaedrică distorsionată.

În lucrarea [92] au fost studiate două tipuri de compuși coordinativi ai cobaltului(III), care au fost obținuți din acetat de cobalt și producții de condensare ai aldehidei salicilice și derivații ei cu alcanamina. Unul dintre complecși are culoare verde (A) și altul culoare roșie (B). În sfera internă a compusului coordinativ de tip (A)– $[Co(H-Sal-R)_3]$, unde $R = NCH_2CH_2CH_2OH$ sau $NCH_2CH_2OCH_3$ – intră trei liganzi tridentati. Spectroscopia IR a acestor compuși coordinativi a arătat că grupa hidroxu marginală sau grupa metoxi nu coordonează cu ionul de Co (II). În compușii coordinativi de tipul B cu formula generală $Co(X-Sal-YOH)(X-Sal-YO)$, $X = H$ și 3- CH_3O și $Y = NCH_2CH_2$, $NCH_2CH(CH_3)$ și $NC(CH_3)_2CH_2$ se presupune că liganzii tot sunt tridentati.

Autorii [93] au descris sinteza compușilor coordinativi ai Co(II) cu baza Schiff, obținută din aldehida salicilică și derivații ei cu alcanamina $H_2N-Y-OH$, unde $Y = CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2$.

În lucrarea [94] sunt studiați următorii compuși coordinativi: $[Ni(SalEtHSalHEtH)]^+X^-$, unde $X = ClO_4^-$ (2), Cl^- (3), Br^- (4), NO_3^- (5) $[Ni(SalPrHSalHPrH)]^+X^-$, unde $X = ClO_4^-$ (6), Br^- (7), NO_3^- (8) $[Ni(Y-SalPrH)]_2S_2$, unde $S = CH_3OCH_2CH_2OH$, $Y = H$ (9), 4-Me (10), 5-Me (11), S- H_2O (12), Y-2-Me (13) $[Ni(Y-SalPrH)_2(NiY-SalPr)_2] \cdot 3H_2O$, unde $Y = H$ (15), 5-Cl (16), $[Ni(SalPrH)_2]$ (17).

Cercetările au arătat că compușii (2)-(14) au structură pseudo-octaedrică. Compușii coordinativi (15), (16) diferă de ceilalți. Între ei liganzii coordonează prin două metode; în una din metode de coordinare oxigenul din grupa fenolică este în funcție de punte. Compusul

[Ni(SalPrH)₂] poate fi obținut numai în anumite condiții. Prezența excesului de bază, la temperaturi ridicate, creează condiții pentru formarea dimerilor. Cu toate acestea, prezența substituenților în inelul benzenic stabilizează forme monomerice ale compusului coordinativ.

Autorii [95] au sintetizat bis(N-hidroxiacilsalicilideniminato)nicel(II) și bis(N-hidroxiacil-3-metoxisalicilideniminoato)nicel(II). Acești compuși sunt hexacoordinați.

În anul 1991 [96] a fost descifrată structura cristalină bis-2-oxietilimino-2-oxi-1-benzaldehidatonichel(II) (Fig. 1.33).

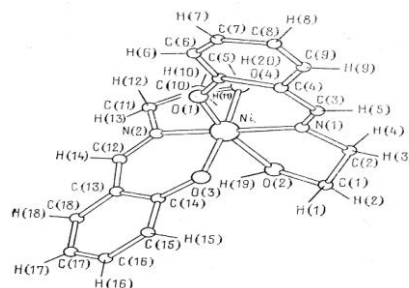


Fig. 1.33. Structura cristalină bis(2-oxietilimino-2-oxi-1-benzaldehidato)nicel(II)

Cristalele au un sistem monoclinic. Atomul central este coordonat cu două molecule de ligand. Poliedrul coordinativ al atomului central este un octaedru distorsionat, la vârful căruia sunt doi atomi de oxigen și doi atomi de azot ai grupelor saliciladiminantelor și oxigenul grupurilor alcoolice.

În lucrarea [97] este descrisă interacțiunea α -picolinei cu compusul coordinativ al nichelului obținut prin condensarea derivaților de salicilaldehidă cu etanolamină, cu formarea compușilor paramagnetici, cinci coordonați în care raportul compusului coordinativ cu α -picolină este de 1:1. Autorii presupun că la formarea compușilor coordinativi cinci coordonați influențează factorul steric.

Compușii coordinativi ai cuprului obținuți la interacțiunea sărurilor de cupru cu N-hidroxiacil(salitsiliminei) în funcție de metoda de sinteză, natura anionilor și condițiile sterice pot avea structuri și proprietăți magnetice diferite [98].

Autorii [99] au cercetat compusul coordinativ al Cu(II) cu 2-hidroxiethylsalicilaldiminei (HL). S-a dovedit că el are structură plan-pătratică și momentul efectiv magnetic este egal cu 1,87 M.B.

Pe baza analizei elementale, spectrelor electronice de adsorbție, măsurătorii magnetici și la determinarea maselor moleculare, autorii [100] sugerează formulele [Cu(HL)₂] și [CuL]₂ pentru compuși sintetizați. Ei au presupus că în bis(N-2-oxietilsalitsilaldiminato)cupru(II) grupa alcoolică nu este implicată în coordinare cu ionul central și numărul de coordinare de cupru(II) este patru.

Ulterior, aceste rezultate au fost confirmate cu ajutorul analizei cu raze X prezentate în [101-102]. Structura cristalină este o grilă bidimensională.

Studiul spectrelor electronice de absorbție a compușilor coordinativi bis-chelați de cupru în soluție de piridină a arătat că una sau două molecule de piridină pot fi atașate la compusul coordinativ, crescându-și numărul de coordinare a atomilor de la 4 până la 5 sau 6.

Pentru $[\text{CuL}]_2$, care conține baza Schiff cu radical tertbutil, a fost determinată o valoare scăzută a momentului magnetic efectiv ($\mu_{\text{ef.}} = 1,39\text{-}1,44 \text{ M.B.}$). Pe baza acestor date, autorii au emis ipoteza de structură binucleară, în care atomii de oxigen ai grupelor alcoolice joacă funcție de punte. Din datele magnetochemice și spectrele electronice de absorbție a unei serii N-oxosalicilaldiminatelelor de cupru(II) autorii [103] au concluzionat că astfel de structuri cu două nuclee sunt instabile și atomul de cupru se leagă prin oxigenul fenolic.

Au fost obținute și analizate, folosind analiza magnetochemică și metodele spectrale [104], bis(N-oxialchilsalicilaldiminate) de cupru(II), în care alchil este etil, propil, izopropil, heptil. La descompunere termică, ei dau chelați în raport de 1:1. Lucrarea descrie, de asemenea, cercetarea și pregătirea compușilor coordinativi micști ai dicetonelor și N-oxietilsalitsilaldiminat.

În [105] din acetat de cupru a fost sintetizat un compus coordinativ CuL , unde $\text{HL} = \text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$. Pe baza osmometriei gaz-lichid, spectrelor IR și datelor magnetochemice, autorii au presupus că compusul CuL este pentamer, fapt confirmat crioscopic. Cu toate acestea, sunt cazuri în care baza Schiff inițială compusă din γ -propanolamină se formează și alt compus [96]. Măsurarea masei moleculare, momentul magnetic efectiv și alte studii arată că acest compus este dimer, în care oxigenul fenolic este în funcție de punte.

Cu ajutorul analizei cu raze X [106], a fost determinată structura cristalină a compusului coordinativ 2-oxietilimino-2-hidroxi-1-benzaldehidocuprului(II) (Fig. 1.34).

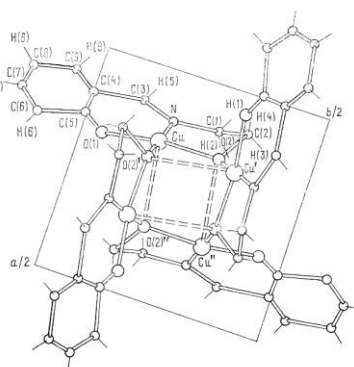


Fig. 1.34. Structura cristalină a compusului coordinativ 2-oxietilimino-2-hidroxi-1-benzaldehidocuprului(II)

Structura complexului este tetramerică. Fiecare atom de cupru are structura de coordinare a piramidei tetragonale distorsionate. Distanța Cu-Cu în structură nu este identică, doi atomi de cupru în baza sa având distanțate de 3,343, iar fețele laterale – la 3,155Å.

În lucrările [108, 109] au fost cercetați spectral și magnetochimic următorii complecși:

1. $\text{Cu}(\text{HL})\text{X}_n\text{S}$: $\text{H}_2\text{L} = \text{SalNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{X} = \text{Cl}^-$, NO_3^- ; $n = 0,5; 1, 2$; $\text{S} = \text{H}_2\text{O}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$;

2. $\text{Cu}(\text{HL}')\text{X}$: $\text{H}_2\text{L}' = 5\text{-ClSalNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- , NO_3^- ;

3. $\text{Cu}(\text{HL}'')\text{X}_n\text{S}$: $\text{H}_2\text{L}'' = 5\text{-CH}_3\text{SalNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- ; $n = 0,1$;

4. $\text{Cu}(\text{HL}''')\text{X}$: $\text{H}_2\text{L}''' = 5\text{-NO}_2\text{SalNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{X} = \text{Cl}^-$.

A fost stabilit că proprietățile lor magnetice depind de anion X: compușii coordinativi $\text{Cu}(\text{HL})\text{Cl}$ și $\text{Cu}(\text{HL}')\text{Cl}$ sunt paramagnetici și monomerici, iar compușii coordinativi $\text{Cu}(\text{HL})\text{NO}_3$ și $\text{Cu}(\text{HL}')\text{NO}_3$ au proprietăți antiferomagnetice.

Compușii coordinativi $\text{Cu}(\text{SalNRO})$, unde $\text{RO} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{O}$ sunt feromagnetici și formează inele din cinci atomi.

În lucrarea [103] autorii au sintetizat compușii coordinativi ai $\text{Cu}(\text{II})$ și baza Schiff, formată din etanolamină și aldehydă salicilică. Când raportul dintre sarea și baza Schiff este de 1 la 2 se formează $[\text{Cu}(\text{HL})_2]$ (IV), în care H_2L — este bază Schiff. În raportul de 1: 1: 1 în mediu etanolic se formează compuși coordinativi cu următoarea compoziție: $[\text{Cu}(\text{HL})\text{Cl}]$ (I), $[\text{Cu}(\text{HL})\text{Br}]$ (II) și $[\text{Cu}(\text{HL})\text{NO}_3]$ (III).

Compușii I, II, IV au structură monomerică, iar compusul III are structură polimerică. Coordinarea ligandului cu atomul central în compușii I, II, III este prin atomi de oxigen deprotonați ai grupei fenolice și alcoolice și azot azometinic cu formarea doi-, cinci- și șase metalocicluri. Mai târziu, autorii [95] au studiat activitatea antibacteriană a acestor complecși și compuși similari cu 3-hidroxi-1-naftaldehidă. S-a dovedit că complecșii sunt mai activi împotriva microorganismelor decât baza Schiff corespunzătoare.

Analiza cu raze X a $[\text{Cu}(\text{HL})\text{NO}_3]$ a arătat că [107] atomul de cupru (Fig. 1.35) coordinează cu 2-oxietilimino-2-oxi-1-benzaldehydei deprotonat și cu nitrat-ion. Poliedrul coordinativ al atomului central este bipiramida tetragonală distorsionată în baza căruia este atomul de azot iminic, atomii de oxigen fenolici și alcoolici ai ligandului tridentat și un atom de oxigen al nitrat-ionului. În acest caz, atomul de cupru este situat în centrul tetraedrului simplificat. Alt atom de oxigen al nitrat-ionului ocupă unul dintre vârfurile piramidei. Același oxigen este în funcție de punte între doi compuși coordinativi.

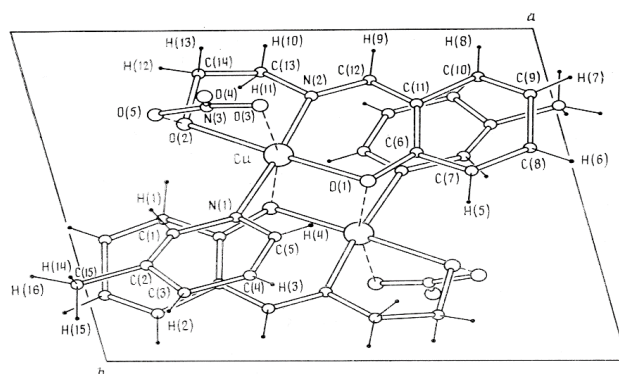


Fig. 1.35. Structura nitrato-2-oxietilimino-2-oxi-1-benzalidehidato-3-picolincuprului(II)

Aceiași autori au sintetizat și au studiat structura compușilor coordinativi $[\text{Cu}(\text{HL})\beta\text{-PicNO}_3]$ și $[\text{Cu}(\text{HL})\gamma\text{-PicNO}_3]$. Acești compuși sunt neelectroliti și polimerici. Analiza cu raze X a arătat [112] că cristalul $[\text{Cu}(\text{HL})\beta\text{-PicNO}_3]$ este triclinic. Spre deosebire de nitrat în $[\text{Cu}(\text{HL})\text{NO}_3]$, ionii NO_3 acționează ca un ligand monodentat. Atomul de cupru coordonează cu ligand deprotonat HL, $\beta\text{-Pic}$ și cu nitrat-ion. Compusul coordinativ are structura bipiramidei tetragonale alungite. Baza ei o reprezintă atomii de azot ai iminei și ai picolinei, și atomii de oxigen fenolici și alcoolici. Unul dintre vârfurile bipiramidei îl ocupă atomul de oxigen din nitrat-ion. Din partea opusă față de direcția axială atomul central coordonează cu oxigenul fenolic al compusului coordinativ vecin. La rândul său, atomul de oxigen în așa mod completează coordinarea bipiramidei a atomului central al compusului coordinativ vecin. Ca rezultat, atomii de oxigen sunt atomi în funcție de punte care leagă compușii coordinativi în dimer centrosimetric.

Astfel, în prezența unui $\beta\text{-Pic}$ complexul $[\text{Cu}(\text{HL})\text{NO}_3]$ schimbă natura de legare în cristal. Analiza cu raze X a compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{HL})\gamma\text{-PicNO}_3]$ [112] a arătat că acest compus este monoclinic. În această structură (Fig.1.36) atomul central coordonează cu molecula 2-oxietil-2-oxi-1-benzalidehidei, cu o moleculă $\gamma\text{-picolinei}$ și cu nitrat-ion. Poliedrul coordinativ al atomului central este bipiramida tetragonală alungită. Baza ei este formată din atomi de azot iminic și picolinic, și atomii de oxigen alcoolic și fenolic. Unul dintre vârfurile bipiramidei îl ocupă atomul de oxigen de nitrat-ion. Datorită legăturilor de hidrogen în cristal, precum și datorită faptului că nitrat-ionul interacționează cu un atom de cupru al compușilor coordinativi combinați translațional, sunt uniți în lanțurile de polimer, care pot naviga doar prin interacțiunea Van der Waals.

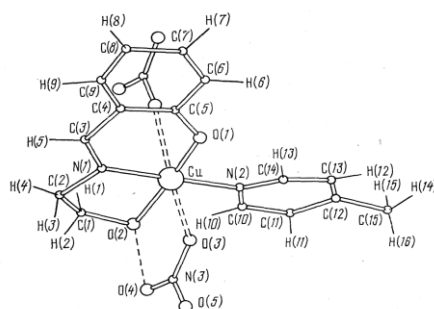


Fig. 1.36. Fragment al structurii [Cu(HL)γ-PicNO₃]

Astfel, introducerea aminei în [Cu(HL)NO₃] are un efect semnificativ asupra structurii compusului coordinativ de cupru(II), de asemenea, joacă un rol foarte important natura compușilor coordinativi ai cuprului(II) studiați — substituirea β-Pic pe γ-Pic transformă structura dimeră în polimer.

În acești compuși coordinativi grupa nitrat în [Cu(HL)β-PicNO₃] este mono-, în [Cu(HL)γ-PicNO₃] bi-, și [Cu(HL)NO₃] tri-dentată. Autorii [113] au studiat acești compuși coordinativi cu ajutorul spectroscopiei IR. Aceasta a oferit posibilitatea de a lărgi informația despre compuşii coordinativi care conțin ioni de nitrat pentru care nu au structură.

În [114], autorii au efectuat studiul compușilor coordinativi ai cuprului cu baze Schiff obținuți în baza salicilaldehidei și derivaților săi, cu etanolamina și propanolamina. Pe baza spectroscopiei și magnetochimiei este discutată structura lor.

În studiile acestei clase au fost sintetizați compuși coordinativi [115] ai cuprului cu produsul condensării aldehidei salicilice și monopropanolaminei. S-a constatat că, în funcție de pH-ul creat cu piridină, se formează doi compuși coordinativi cu proprietăți și compoziții diferite: CuPy(LH)NO₃ (I), Cu(L-H) (II), unde L-C₆H₄(OH)CH=N(CH₂)₃OH. Compusul (I) se formează la pH = 7, și (II) — la pH = 8-9. Măsurările magnetochimice au arătat că primul compus coordinativ este monomer, iar al doilea are structură polinucleară.

A fost făcută analiza cu raze X a acestor compuși coordinativi. Cristalele I și II au fost obținute prin recristalizare din soluție metanol-dimetilformamidă (3:1). În structura I (Fig. 1.37, a), un atom de cupru coordinează cu molecula deprotonată a piridinei și cu nitrat-ionul. Fiecare poliedru al atomului central este o bipiramidă tetragonală puternic distorsionată.

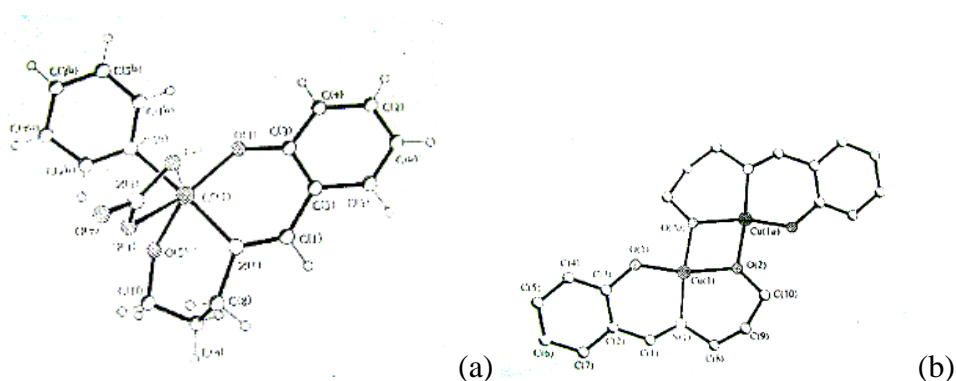


Fig. 1.37. Structuri cristaline ale compușilor coordinativi CuPy(L-H)NO₃(a) și Cu(L-H)(b)

Compușul coordinativ II este compus dimer-centrosimetric (Fig. 1.37, b). Atomul de cupru coordinează la vârfurile unui pătrat distorsionat cu atom de azot iminic N (1), și atomii de oxigen fenolici și alcoolici ai 3-hidroxi-propilsalitsilaldiminei și cu atomul de oxigen O (2') al unui compus coordinativ vecin asociat cu centrul inversiunii.

Astfel, creșterea în fragmentul hidroxi-alchilic cu o grupare metil, comparativ cu compusul coordinativ de nitrat de cupru(II) cu două molecule ale ligandului duce la faptul că atomul de oxigen O(2) din grupa alcoolică nu se află în baza poliedrului coordinativ, dar apare în poziție axială. În absența grupeii nitrat și piridinei, compusul coordinativ al cuprului cu 3-hidroxi-propilsalitsilaldiminei formează dimer centrosimetric.

În afară de compușii coordinativi de cupru, cobalt și nichel în baza salicilaldehidei au fost obținuți compuși coordinativi prin alte metale.

În lucrarea [116] autorii au arătat că baza Schiff – 2-hidroxi-etilsalicilaldimina interacționează ca ligand tridentat, atât cu nichel(II), cât și cu titan(IV). În unii compuși, coordinarea se efectuează prin grupa hidroxil alcoolică nedeprotonată, iar pentru compușii complecși ai titanului prin grupa hidroxil deprotonată.

În [117] autorii au cercetat proprietățile magnetice ale compușilor coordinativi ai fierului(III) cu formula generală [FeLX]₂, unde X=Cl⁻, Br⁻, I⁻ și L – este baza Schiff deprotonată, obținută în urma reacției aldehidei salicilice sau 2-oxinaftaldehidei cu 2-oxietilamina, 2-amino-2-metilpropanol, n-propanolamina sau izopropilamina. Din datele conductibilității molare ($\mu=8-13 \text{ Ohm}^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$) acești compuși sunt neelectroliți. Din datele spectrelor IR s-a demonstrat ca ei nu conțin apă de cristalizare, liganzii sunt deprotonați și tridentati, iar ionul halogenură coordinează cu atomul central.

Pentru ei este caracteristic interacțiunea antiferomagnetică. Acești compuși coordinativi au structura piramidei - pătrate în care atomii de fier sunt legați între ei. Autorii au depistat că proprietățile magnetice ale acestor compuși nu depind de lungimea bazei Schiff, fragmentului aminoalcoolului și de gradul de ramificare a aminei.

În lucrarea [104] au fost descrise metodicile de sinteză ale compușilor coordinativi ai manganului $[\text{MnLCH}_3\text{COO}]_2n\text{H}_2\text{O}$, unde $n = 2$, L-N-2-oxieilsalitalidemin deprotonat; $n = 4$, L-baza Schiff obținută în urma reacției 5-bromo-, 5-nitro-, 3,5-dibromo- și metoxi-derivații aldehidei salicilice. Structura acestor compuși coordinativi a fost depistată cu ajutorul spectroscopiei IR. Autorii au presupus că au structură binucleară.

În lucrările [96, 115, 116] au fost studiați compușii coordinativi ai Cu(II), Ni(II), Co(III), Mn(II), VO(II), Fe(III), Zn(II), Cd(II), Pd(II) și $\text{UO}_2(\text{IV})$ cu aceeași bază Schiff. S-a dovedit că compusul coordinativ al vanadiului $[\text{VO}(\text{OH})\text{L}]$, unde $\text{HL}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ are momentul magnetic (1,42 M.B.) în comparație cu valoarea spinului (1,73 M.B.) pentru sistemul d^1 . Cu toate acestea, autorii nu au explicat acest fapt. Pe baza analizei elementale, datelor magnetochimice, insolubilității compușilor coordinativi, autorii presupun formarea polimerilor. Fierul(III) formează compus coordinativ $[\text{FeL}_2\text{Cl}]$, unde $\text{HL} - \text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_2)_2$. Acest compus complex este dimer, iar oxigenul fenolic este în funcție de punte. Ionul de mangan formează compusul coordinativ $[\text{MnL}_2]$, unde $\text{HL} - \text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ în care ligandul este tridentat. Compusul coordinativ al paladiului $[\{\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}\}\text{Pd}(\text{II})]$ este diamagnetic. Se presupune că structura e plan-patrată și ligandul este bidentat. Compușii coordinativi $[\text{M}\{\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}\}_2]$, unde $\text{M} = \text{Zn}(\text{II})$ sau $\text{Cd}(\text{II})$, în care baza Schiff este bidentată și au structură tetraedrică.

Autorii [107] au studiat activitatea antimicrobiană a compușilor complecși ai cobaltului, nichelului, zincului și oxovanadatului $\text{ML}_2n\text{H}_2\text{O}$, unde HL — este produsul condensării monoetanolaminei și salicil- sau 2-oxinaftaldehidelor, $n = 0-2$. S-a constatat că la activitatea antimicrobiană influențează natura atomului central și ligandul. Pentru compușii coordinativi cu aceeași compoziție, activitatea antimicrobiană se schimbă în felul următor: $\text{Cu}(\text{II}) > \text{Ni}(\text{II}) > \text{Co}(\text{II}) > \text{Zn}(\text{II}) > \text{VO}(\text{II})$. Cei mai activi compuși coordinativi sunt în baza 2-oxinaftaldehidei.

În [118] au fost studiate proprietățile luminescente ale compușilor coordinativi ai cuprului, nichelului, cobaltului, zincului și cadmiului cu compoziția $\text{M}(\text{HL})_2$, MHL , unde $\text{HL}-(2-\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH})_n\text{Si}(\text{CH}_3)_m$; $n = 1$; $m = 3$; $m = 2$; $n = 2$. Iradierea staționară a liganzilor și a compușilor coordinativi la 305 nm a arătat că liganzii sunt fluorescenți, iar în compușii coordinativi ai cadmiului și zincului, intensitatea fluorescență crește la 450 nm. Experimental s-a dovedit că compușii coordinativi ai nichelului, cuprului și cobaltului nu sunt fluorescenți.

Autorii [119, 120] au sintetizat $[\text{CuL}]_2$, $[\text{NiL}_2\text{H}_2\text{O}]_2$ și $[\text{NiL}_2\text{Py}]_2$ în baza monoetanolaminei și 3-aldehid acidului salicilic. În baza datelor magnetochimice, a spectrelor IR a fost presupusă structura binucleară, în care legătura dintre atomii de metal se efectuează prin atomi de oxigen grupări fenolice.

În lucrarea [121] autorii descriu metodele de sinteză a compușilor coordinativi ai Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(II), Mn(II), Pd(II), Cd(II) și UO₂(II) de tip M(HL)₂, unde H₂L–2HOC₁₀H₆CH=N(CH₂)₂OH. Toți compușii coordinativi sunt monomeri și diamagnetici. Din datele spectrelor de absorbție care au fost scoase, în piridină, dioxan sau metanol, a fost depistat că [Co(HL)₂], [Zn(HL)₂], [Cd(HL)₂] au structura tetraedrică, [Cu(HL)₂], [Pd(HL)₂] au structură planpatratrică, [Mn(HL)₂], [UO₂(HL)₂] au structură octaedrică.

În [122] au fost obținuți compușii coordinativi ai CuL, și Ni(HL)₂ (H₂L–2HOC₁₀H₆CH=NCH₂CH(CH₃)OH) insolubili în solvenți obișnuiți. În compusul coordinativ al cuprului, baza Schiff coordinează cu atomul central prin atomi de azot azometinici, atomi de oxigen fenolic și alcoolic, atunci când în compusul coordinativ al nichelului grupele alcoolice nu participă la coordinare. Compusul coordinativ al nichelului diamagnetic are structură planpatratrică.

La interacțiunea soluțiilor etanolice echimolare ale acetatului de cupru, 2-pirolcarboxialdehidei și etanolaminei sau izopropanolaminei în mediu slab bazic în [123] au fost sintetizați compușii CuL și CuL'. Având în vedere datele magnetochimice, acești compuși sunt monomeri. Determinarea maselor molare arată că ei sunt tetrameri.

În [124] au fost cercetați compușii coordinativi ai nichelului(II), cuprului(II) și paladiului(II) cu baza Schiff – p-hidroxiethylpirolideniminei. Din datele spectroscopiei IR s-a concluzionat că ligandul este bidentat și coordinează prin atomul central, prin azotul inelului pirolic și azotul azometinic. Datele magnetochimice au arătat că compusul coordinativ al cuprului este paramagnetic, iar al nichelului și paladiului – diamagnetic, reieșind din aceasta – au structură planpatratrică.

Autorii [125,126] au obținut compușii coordinativi ai cuprului(II), nichelului(II), paladiului(II) și platinei(II) cu bazele Schiff în urma reacției etanolaminei și pirol-2-carboxialdehidei, și acetilacetonei cu etanolamina. Din datele magnetochimiei, compușii coordinativi ai cuprului sunt paramagnetici, ai nichelului, paladiului și platinei sunt diamagnetici. Toți compușii coordinativi obținuți sunt neelectroliți. Din datele spectrelor IR reiese că baza Schiff coordinează cu atomul central prin azot azometinic. Din datele spectrelor de absorbție s-a constatat că compușii coordinativi au structură plan-pătratică.

În lucrarea [127] autorii descriu sinteza compușilor coordinativi ai cuprului obținuți în urma reacției etanolaminei și acetilacetonei. Din datele spectrelor IR, analizei elementale și analizei cu raze X s-a constatat că se formează complexul [Cu(acac-etanolamine)]₄, care are structura cubului. Investigațiile suplimentare ale compușilor coordinativi au arătat că în funcție de condiții pot fi două forme α și β. Autorii [128] au constatat că, indiferent de lungimea lanțului aminoalcoolului, ei formează numai tetrameri.

În [129] cu ajutorul analizei cu raze X a fost analizat compusul coordinativ [NiacaceaCH₃OH]₄, unde acacia este produsul condensării monoetanolaminei și acetilacetonei. A fost demonstrat că are structură cubică.

Autorii [130] au cercetat cu ajutorul analizei cu raze X compușii coordinativi [MLROH]₄, unde M = Ni(II), Cu(II); R = metil, etil, n-propil, n-butyl; L - baza Schiff obținută în baza etanolaminei și acetilacetonei, benzoilacetonei, etilacetonei. Ei au arătat că compușii coordinativi ai cuprului au structura cub β-formă. Au fost studiați și compușii coordinativi dimerici [ML]₂ unde M = Ni(II), Cu(II).

1.6. Concluzii la Capitolul 1

Bazele Schiff, care conțin 2-hidrazinobenzotiazol, tiosemicarbazone, 4-aminotriazol, lizină și aminoalcooli, descrise în literatura de specialitate, pot forma compuși coordinativi, compoziția și structura cărora depinde de metoda de sinteză, restul de acid din componența sării și efectele sterice. Unii compuși coordinativi în baza 2-hidrazinobenzotiazolului au proprietăți fluorescente. Literatura de specialitate arată că, în sistemul microorganismului, ADN-ul compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu unele baze Schiff au o afinitate înaltă față de ADN și participă în unele procese metabolice care au loc în organismul uman și astfel manifestă proprietăți biologice. Așa dar, prezintă interes lărgirea spectrului de liganzi și compuși coordinativi care au afinitate mare față de ADN, ducând la schimbarea și tratarea multor maladii. La momentul actual, un interes aparte îl reprezintă utilizarea medicamentelor în chelatoterapie.

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

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

2. METODE DE SINTEZĂ, ANALIZĂ ȘI CERCETARE

2.1. Metode de sinteză

Reagenții și substanțele inițiale

În lucrare, toți reactivii folosiți au fost comerciali, de puritate analitică sau grad înalt de puritate și au fost utilizați fără purificare suplimentară.

Prepararea liganzilor

2-(2-(4-Metoxibenziliden)hidrazinil)benzo[d]tiazol (HL¹)

Amestecul format din 1,36 g (0,01 mol) 2-hidrazinobenzotiazol și 1,36 g (0,01 mol) 4-metoxibenzaldehidă în 7 ml de etanol și 4-5 picături de dimetilsulfoxid se refluxează 1,5 ore, se răcește, iar produsul cristalin a fost filtrat și spălat pe filtru cu etanol rece. Din filtrat, după concentrarea soluției a fost izolată o cantitate adițională de produs. Randamentul total a fost de 2,67 g (95%) hidrazona HL¹, p.t. 195-196⁰C, lit.¹³ p.t. 194-195⁰C.

Spectrul ¹H RMN (DMSO-d₆): 12,1 (s, 1H, NH); 8,1 (s, 1H, N=CH) 7,75; 7,43; 7,29; 7,11 (m, 4H, benzotiazol); 7,02; 7,02; 7,64; 7,64 (m, 4H, benzen); 4,2(s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (DMSO-d₆): 55,77 (O-CH₃); 114,85; 114,85; 128,58 și 128,58 (benzen); 121,89; 121,93; 126,37; 127,47 și 129,65 (benzotiazol); 144,56 (N=CH); 160,98 (C-O); 167,38 (C-NH).

4-((2-(Benzo[d]tiazol-2-il)hidrazono)metil)-N,N-dimetilanilină (HL²)

Hidrazona HL² a fost obținută analogic hidrazonei HL¹ din 1,65 g (0,01 mol) 2-hidrazinobenzotiazol și 1,49 g (0,01 mol) 4-dimetilaminobenzaldehidă cu un randament de 83%; p.t. 242-243⁰C (lit.¹³ p.t. 244-244,5⁰C.).

Spectrul ¹H RMN (DMSO-d₆): 11,93 (s, 1H, NH); 8,01 (s, 1H, N=CH) 7,75; 7,52; 7,50; 7,41 (m, 4H, benzotiazol); 7,29; 7,29; 7,09; 6,76 (m, 4H, benzen); 3,01(s, 3H, CH₃); 2,98(s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (DMSO-d₆): 40,6 (N-CH₃); 111,52; 112,38; 121,64 și 121,87 (benzen); 117,80, 122,25; 126,30; 128,34 și 133,05 (benzotiazol); 129,65 (CH-C); 151,46 (N=CH), 145,46 (C-N), 167,12 (C-NH).

4-((2-(Benzo[d]tiazol-2-il)hidrazono)metil)-2-metoxifenol (HL³)

Hidrazona HL³ a fost obținută analogic hidrazonei HL¹ din 1,65 g (0,01 mol) 2-hidrazinobenzotiazol și 1,52 g (0,01 mol) 4-hidroxi-3-metoxibenzalidihidă cu un randament de 95% și p.t.197-198⁰C.

Spectrul ¹H RMN (DMSO-d₆): 12,1(s, 1H, OH); 9,5 (s, 1H, NH); 8,05 (s, 1H, N=CH); 7,75; 7,43; 7,29; 7,29 (m, 4H, benzotiazol); 7,1; 7,1; 6,87 (m, 3H, benzen); 3,84 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (DMSO-d₆): 56,02 (O-CH₃); 109,82; 116,11; 121,92(benzen); 117,8; 121,43; 121,81; 129,63 și 150,43 (benzotiazol); 145,1 (CH-C); 148,46 (N-CH); 149,05 (C=O); 167,31(C-OH); 172,46 (C-NH).

2-((2-(Benzo[d]tiazol-2-il)hidrazono)metil)fenol (HL⁴)

Hidrazona HL⁴ a fost obținută analogic hidrazonei HL¹ din 1,65 g (0,01 mol) 2-hidrazinobenzotiazol și 1,22 g (0,01 mol) aldehydă salicilică cu un randament de 96,2% și p.t. 250°C.

Spectrul ¹H RMN (DMSO-d₆): 12,19 (s, 1H, OH); 10,48 (s 1H, NH); 8,46 (s, 1H, N=CH); 7,76; 7,63; 7,38; 7,32 (m, 4H, benzotiazol); 7,30; 7,1; 6,93; 6,92 (m, 4H, benzen).

3-((2-(Benzo[d]tiazol-2-il)hidrazono)metil)benzen-1,2-diol (HL⁵)

Hidrazona HL⁵ a fost obținută analogic hidrazonei HL¹ din 1,65 g (0,01 mol) 2-hidrazinobenzotiazol și 1,38 g (0,01 mol) 2,3-dihidroxibenzaldehydă cu un randament de 90,9% și p.t. 255°C.

Spectrul ¹H RMN (DMSO-d₆): 12,17 (s, 1H, OH); 9,99 (s, 1H, OH); 9,38 (s, 1H, NH); 8,45 (s, 1H, N=CH); 7,75; 7,37; 7,28; 7,13 (m, 4H, benzotiazol); 7,06; 6,85; 6,70 (m, 3H, benzen).

¹³C RMN (DMSO-d₆): 117,26; 117,26; 119,01 (benzen); 119,80; 119,80; 120,41; 120,41; 122,04 (benzotiazol); 122,33 (CH-C); 148,46 (N=C); 145,89 (C-OH); 146,03 (C-OH); 166,74 (C-NH).

4-((2-(Benzo[d]tiazol-2-il)hidrazono)metil)benzen-1,3-diol (HL⁶)

Hidrazona HL⁶ a fost obținută analogic hidrazonei HL¹ din 1,65 g (0,01 mol) 2-hidrazinobenzotiazol și 1,38 g (0,01 mol) 2,4-dihidroxibenzaldehydă cu un randament de 72,7% și p.t. 257°C.

Spectrul ¹H RMN (DMSO-d₆): 11,96 (s, 1H, OH); 10,61 (s, 1H, OH); 9,91 (s, 1H, NH); 8,35 (s, 1H, N=CH); 7,72; 7,41; 7,29; 7,29 (m, 4H, benzotiazol); 7,05; 6,36; 6,36 (m, 3H, benzen).

¹³C RMN (DMSO-d₆): 102,9; 102,9; 121,78 (benzen); 111,78; 122,32, 126,69; 126,69; 159,12 (benzotiazol); 130,38 (N=C); 160,83 (C-OH); 160,83 (C-OH); 165,9 (C-NH).

2-[2-(Piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol (HL⁷)

Hidrazona HL⁷ a fost obținută analogic hidrazonei HL¹ din 1,65 g (0,01 mol) 2-hidrazinobenzotiazol și 1,07 g (0,01 mol) 2-formilpiridină. La răcire din soluție s-au precipitat cristalele galbene care au fost analizate cu ajutorul analizei cu raze X. Randament 80 % și p.t. 230-231°C.

Spectrul ¹H RMN (DMSO-d₆): 12,53 (s, 1H, NH); 8,6 (s, 1H, N=CH); 8,14; 7,9; 7,86 și 7,80 (m, 4H, piridină); 7,60; 7,38; 7,35 și 7,15 (m, 4H, benzotiazol).

2-[2-(1-Piridin-2-iletiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidrat (HL⁸)

Hidrazona HL⁸ a fost obținută analogic hidrazonei HL¹ din 1,65 g (0,01 mol) 2-hidrazinobenzotiazol și 1,21 g (0,01 mol) 2-acetilpiridină. La răcire din soluție s-au precipitat

cristalele galbene care au fost analizate cu ajutorul analizei cu raze X. Randamentul 52,8% și p.t. 143-145⁰C.

Spectrul ¹H RMN (DMSO-d₆): 11,87 (s, 1H, NH); 8,6 (s, 1H, N=CH); 8,1; 7,8; 7,8 și 7,76 (m, 4H, piridină); 7,40; 7,38; 7,32 și 7,15 (m, 4H, benzotiazol); 2,43 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (DMSO-d₆): 13,2 (CH₃); 120,3; 120,3; 122,24; 122,24 și 136,92 (benzotiazol); 124,06; 124,06; 126,5; 126,5 (piridină); 149,11 (N=C); 155,58 (C-C); 168,71 (C-NH). (Anexa 2)

2-(2-(Fenil(piridin-2-ilmetilene)hidrazinil)benzo[d]tiazol (HL⁹)

Hidrazona HL⁹ a fost obținută analogic hidrazonei HL¹ din 1,65 g (0,01 mol) 2-hidrazinobenzotiazol și 1,83 g (0,01 mol) 2-benzoilpiridină cu un randament de 70,5 % și p.t. 100-101⁰C.

Spectrul ¹H RMN (DMSO-d₆): 12,1 (s, 1H, NH); 8,47; 8,18; 7,92; 7,74 (m, 4H, piridină); 7,53; 7,53; 7,26; 7,26 (m, 4H, benzen); 7,53; 7,53; 7,29; 7,29 (m, 4H, benzotiazol).

¹³C RMN (DMSO-d₆): 121,7; 122,2; 123,85; 135,28 și 149,55 (benzotiazol); 128,46; 128,89; 129,49; 129,96; 136,91 și 137,57 (benzen); 123,8; 125,8; 137,66; 149,06 (piridină); 156,43 (C-C); 168,33 (N=C); 169,26 (C-NH). (Anexa 3)

1,3-Dihidroxi-2-metil-2-(salicilidenamino)propan(HL¹⁰)

Amestecul format din 1,3-dihidroxi-2-metil-2-aminopropan (0,01 mol) și aldehida salicilică (0,01 mol) 15 ml etanol a fost refluxat 45 min și a fost răcit, iar produsul cristalin s-a filtrat și se spală pe filtru cu etanol rece. Randamentul – 90%.

Saliciliden-tris(hidroximetil)aminometan (HL¹¹)

Amestecul format din tris(hidroximetil)aminometan (0,01 mol) și aldehida salicilică (0,01 mol) 15 ml etanol a fost refluxat 45 min, a fost răcit, iar produsul cristalin s-a filtrat și s-a spălat pe filtru cu etanol rece. Randamentul – 90%.

Spectrul ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,18 (s, 1H, N=CH); 4,77 (s, 1H, OH); 3,42 (m, 2H, CH₂); 6,75; 6,85; 7,26; 7,48 (m, 4H, benzen).

¹³C RMN (DMSO-d₆): 117,5; 117,8; 118,9; 132,6; 132,8 și 164,9 (benzen); 67,4 (C-C); 163,8 (N=C); 61,8 (CH₂-OH). (Anexa 4)

6-Amino-2-(2-hidroxibenzilideneamino)hexanoat de sodiu (HL¹²)

A fost obținut conform metodicii descrise în [81]. (Anexa 7)

N-(Piridin-2-ilmetilene)-4H-1,2,4-triazol-4-amină (HL¹³)

Amestecul format din 4-amino-4H-1,2,4-triazol (0,01 mol) și 2-formilpiridină (0,01 mol) 5 ml etanol s-a refluxat o oră. La răcire au căzut cristale galbene, apoi s-a filtrat și s-a uscat. Randamentul este 87% și p.t. 159-160⁰C.

Spectrul ¹H RMN (DMSO-d₆): 7,37 (s, 1H, N=CH); 8,59; 8,40; 7,79; 7,78 (m, 4H, piridină); 8,78; 8,78 (m, 2H, triazol).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): 148,9, 148,912 (triazol); 124,5; 127,1; 139,3; 149,6 (piridină); 168,33 (N=C). (Anexa 6)

2-[(4-H-1,2,4-triazol-4-ilimino)metil]fenol (HL¹⁴) [168]

Amestecul format din 4-amino-4H-1,2,4-triazol (0,01 mol) și aldehida salicilică (0,01 mol) 5 ml etanol a fost refluxat o oră. La răcire au căzut cristale galbene, apoi s-a filtrat și s-a uscat. Randamentul este de 90%.

Spectrul ^1H RMN (DMSO- d_6): 3,50 (s, 1H, OH); 7,79 (s, 1H, N=CH); 7,01; 7,11; 7,4; 7,7 (m, 4H, benzen); 9,15; 9,18 (m, 2H, triazol).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): 155,4; 155,4 (triazol); 117,17; 118,6; 120,1; 128,2; 134,5; 158,6 (benzen); 139,4 (N=C). (Anexa 5)

Morfolin-4-carbotioil clorură (HL¹⁵)

La soluția de cloroform care conține 0,03 moli de tiofosgen, la agitare se adaugă cu picătura amestecul de 0,03 moli de morfolină și 0,03 moli de trietilamină dizolvat în 12 ml de cloroform, răcit în baie de gheață. După aceasta s-a agitat la temperatura camerei încă 3 ore. La soluție s-a adăugat 42 ml de eter și s-a sedimentat sarea de trietilamină care s-a filtrat. Soluția de cloroform a fost distilată și la produsul rămas s-a adăugat hexan. La răcire a căzut substanța cristalină. Se filtrează și se usucă la aer.

Spectrul ^1H RMN (DMSO- d_6): 3,8, 3,81, 4,1, 4,25 (m, 4H, morfolină).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): 52,3; 53,1; 65,9; 66,1 (morfolină); 184,63 (S=C-Cl). (Anexa 8)

4-Morfolinotiosemicarbazidă (HL¹⁶)

La soluția de 0,04 mol de hidrazină hidrat dizolvat în 6 ml de dioxan s-a adăugat cu picătura soluție de 0,02 mol morfolin-4-carbotioil clorură dizolvată în 9 ml de dioxan. În rezultatul reacției au căzut cristalele albe. Ele s-au filtrat și s-au uscat.

Spectrul ^{13}C RMN (DMSO- d_6): 48,2; 48,2; 66,1; 66,4 (morfolină); 183,35 (S=C). (Anexa 9)

N'-(piridin-2-ilmetilene)morfoline-4-carbotiohidrazide (HL¹⁷)

La soluția de 0,04 mol de 4-morfolinotiosemicarbazida dizolvată în 6 ml de etanol s-a adăugat 0,04 mol de 2-formilpiridină dizolvată în 3 ml de etanol, s-a refluxat 1 oră, s-a răcit, iar produsul cristalin s-a filtrat și s-a spălat pe filtru cu etanol rece. Din filtrat, după concentrarea soluției, s-a izolat o cantitate adițională de produs cu un randament de 96,2%.

Spectrul ^1H RMN (DMSO- d_6): 3,8; 3,81; 4,1; 4,25 (m, 4H, morfolină); 7,0 (s, 1H, NH); 7,50 (s, 1H, CH); 7,85; 7,79; 7,64; 8,65 (m, 4H, piridină).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): 66,4; 49,7; 66,4; 49,7 (morfolină); 176 (S=C); 152,3 (N=CH); 153,6; 120,0; 136,1; 126,2; 149,1 (piridină).

N'-(2-hidroxi-3-metoxibenzilidene)morfolin-4-carbotiohidrazida (HL¹⁸)

La soluția de 0,04 mol de 4-morfolinotiosemicarbazidă dizolvată în 6 ml de etanol se adaugă 0,04 mol de 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida dizolvată în 3 ml de etanol s-a refluxat 1 oră, s-a răcit soluția, iar produsul cristalin s-a filtrat și s-a spălat pe filtru cu etanol rece. Din filtrat, după concentrarea soluției, s-a izolat o cantitate adițională de produs cu un randament de 90,2%.

Spectrul ^1H RMN (DMSO- d_6) : 3,8; 3,81; 4,1; 4,25 (m, 4H, morfolină); 2,0 (s, 1H, NH); 8,48 (s, 1H, CH); 5,35 (s, 1H, OH); 3,83 (s, 3H, CH₃); 7,22; 6,87; 7,04 (m, 3H, benzen).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): 66,4; 49,7; 66,4; 49,7 (morfolină); 176 (C=S), 146 (N=CH), 119,5; 124,41; 116,61; 115,0; 115,1; 119,0 (benzen); 56,1 (O-CH₃).

N'(fenil(-piridin-2-ilmetilene))morfolin-4-carbotiohidrazide(HL¹⁹)

La soluția de 0,04 mol de 4-morfolinotiosemicarbazidă dizolvată în 6 ml de etanol se adaugă 0,04 mol de 2-benzoilpiridină dizolvată în 3 ml de etanol s-a refluxat 1 oră, s-a răcit, iar produsul cristalin s-a filtrat și s-a spălat pe filtru cu etanol rece. Din filtrat, după concentrarea soluției, s-a izolat o cantitate adițională de produs cu un randament de 98,2%.

Spectrul ^1H RMN (DMSO- d_6) : 3,65; 3,65; 3,15; 3,15 (m, 4H, morfolină); 7,0 (s, 1H, NH); 7,96; 7,79; 7,64; 8,65; 7,83 (m, 4H, piridină); 7,83; 7,84; 7,53; 7,52 (m, 4H, benzen).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): 66,4; 49,7; 66,4; 49,7 (morfolină); 176 (C=S); 155,6 (N=CH); 123,8; 136,1; 126,2; 149,1 (piridină); 132,9; 129,2; 128,9; 131,1; 128,8; 129,2 (benzen).

2.2 . Prepararea compușilor coordinativi

[Cu(L⁷)Cl] (1)

La o soluție de CuCl₂ · 2 H₂O (0,005 mol) în etanol (15 ml), încălzit (50-55⁰C) a fost adăugată o soluție de 2-[2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazinil]-benzo[d]tiazol (0,005 mol) în etanol (10 ml) și amestecul a fost încălzit timp de 30-40 min la agitator magnetic. După răcire, cade precipitat de culoare maro, se filtrează, se spală cu etanol și se usucă la aer.

Randamentul – 85%.

Analiza elementală (%) pentru C₁₃H₉CuN₄SCl:

Calculat Cu: 18,04; N: 15,88;

Găsit Cu: 17,54; N: 15,30.

[Cu(L⁷)(H₂O)(NO₃)] (2)

La o soluție de Cu(NO₃)₂ · 3 H₂O (0,005 mol) în etanol (15 ml)), încălzit (50-55⁰C) a fost adăugată o soluție de 2-[2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazinil]-benzo[d]tiazol (0,005 mol) în etanol (10

ml) și amestecul a fost încălzit timp de 30-40 min la agitator magnetic. După răcire, cade un precipitat brun care se filtrează, se spală cu etanol și se usucă la aer.

Randamentul – 79%.

Analiza elementală (%) pentru $C_{13}H_{11}CuN_5O_4S$:

Calculat Cu: 16,01; N: 17,63

Găsit Cu: 15,70; N: 17,40

[Cu(L⁸)Cl₂] (3)

La o soluție de $CuCl_2 \cdot 2 H_2O$ (0,005 mol) în etanol (15 ml), încălzit (50-55°C) a fost adăugată o soluție de 2-[2-(1-piridin-2-il)etiliden]hidrazinil]benzo[d]tiazol dihidrat (0,005 mol) în etanol (10 ml) și amestecul a fost încălzit timp de 30-40 min la agitator magnetic. După răcire, cade un precipitat brun care se filtrează, se spală cu etanol și se usucă la aer.

Randamentul – 80%.

Analiza elementală (%) pentru $C_{14}H_{11}CuN_4S$:

Calculat Cu: 17,35 ; N: 15,27

Găsit Cu: 17,00; N: 15,00

[Cu(L⁸)(NO₃)₂] (4)

La o soluție de $Cu(NO_3)_2 \cdot 3 H_2O$ (0,005 mol) în etanol (15 ml), încălzit (50-55°C) a fost adăugată o soluție de 2-[2-(1-piridin-2-il)etiliden]hidrazinil]benzo[d]tiazol dihidrat (0,005 mol) în etanol (10 ml) și amestecul a fost încălzit timp de 30-40 min la agitator magnetic. După răcire, cad cristalele mici de culoare brună, se filtrează, se spală cu etanol și se usucă la aer. La recristalizare au fost obținute două tipuri de cristale (I și II). Monocristale I - au o culoare verde-închis, forma cristalelor octaedrica distorsionată, monocristalele II - au o culoare verde-marou, în formă de prismă pătrată. Monocristalele au fost analizate cu ajutorul analizei cu raze X.

Randamentul – 80%.

Analiza elementală (%) pentru $C_{14}H_{13}CuN_5O_4S$ (forma I):

Calculat Cu: 15,46; C: 40,92; H: 3,44; N: 17,05

Găsit Cu: 15,38; C: 40,82; H: 3,40; N: 16,95

Analiza elementală (%) pentru $C_{14}H_{15}CuN_5O_5S$ (forma II):

Calculat Cu: 14,71; C: 39,10; H: 3,73; N: 16,23

Găsit Cu: 14,81; C: 39,20; H: 3,77; N: 16,33

[Cu(L⁹)Cl₂] (5)

La o soluție de $CuCl_2 \cdot 2 H_2O$ (0,005 mol) în etanol (15 ml), încălzit (50-55°C) a fost adăugată o soluție de 2-(2-(fenil(piridin-2-ilmetilene)hidrazinil)benzo[d]tiazol (0,005 mol) în etanol (10 ml) și amestecul a fost încălzit timp de 30-40 min la agitator magnetic. După răcire, cad cristalele mici de culoare verde care se filtrează, se spală cu etanol și se usucă la aer. La

recristalizare au fost obținute două tipuri de monocristale (III și IV) care au aceeași culoare, iar forma lor este prisma hexagonală și, respectiv, tetragonală. Monocristalele au fost analizate cu ajutorul analizei cu raze X.

Randamentul – 70 %.

Analiza elementală (%) pentru $C_{19}H_{13}CuN_4SCl$ (forma III):

Calculat Cu:14,83; C: 53,27; H: 3,30; N: 13,08

Găsit Cu: 14,73; C: 53,17; H: 3,26; N: 12,98

Analiza elementală (%) pentru $C_{38}H_{26}Cu_2N_8S_2Cl_2$ (forma IV):

Calculat Cu:14,83; C: 53,27; H: 3,30; N: 13,08

Găsit Cu: 14,73; C: 53,17; H: 3,26; N: 12,98

[Cu(L¹⁷)Br] (6)

La 2 mmoli de 4-morfolinotiosemicarbazidă și 2 mmoli 2-carboxialdehidă se adaugă 2 mmoli bromură de cupru în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu, cu ajutorul unui agitator magnetic, la temperatura de 50-60⁰C, timp de 50-60 min. După răcire precipitatul format se filtrează pe filtru de sticlă, se spală cu o cantitate minimă de etanol și se usucă la aer. În cazul compusului complex în baza nitrului de cupru, au fost obținute monocristale și a fost efectuată analiza lor cu raze X.

Analiza elementală (%) pentru $C_{11}H_{13}CuN_4SOBr$:

Calculat Cu: 16,28; N: 14,24

Găsit Cu: 16,14; N: 14,11

[Cu(L¹⁷)NO₃] (7)

La 2 mmoli de 4-morfolinotiosemicarbazidă și 2 mmoli de 2-formilpiridinei se adaugă 2 mmoli nitrat de cupru în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu, cu ajutorul unui agitator magnetic, la temperatura de 50-60⁰C, timp de 50-60 min. După răcire precipitatul format se filtrează pe filtru de sticlă, se spală cu o cantitate minimă de etanol și se usucă la aer. În cazul compusului complex, în baza nitrului de cupru, au fost obținute monocristale și efectuată analiza lor cu raze X.

Analiza elementală (%) pentru $C_{11}H_{13}CuN_5SO_4$:

Calculat Cu: 16,95; N: 15,51

Găsit Cu: 16,92; N: 15,41

[Co(L¹⁷)₂]Cl (8)

La 2 mmoli de 4-morfolinotiosemicarbazidă și 2 mmoli de piridin-2-carboxialdehida se adaugă 2 mmoli ai clorurii sare de cobalt în 20 ml etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu

ajutorul unui agitator magnetic la temperatura de 50-60°C, timp de 45-60 min. După răcire precipitatul format se filtrează, se spală cu o cantitate minimă de etanol și se usucă la aer.

Analiza elementală (%) pentru $C_{22}H_{26}CoN_8S_2O_2Cl$:

Calculat Co: 9,96; N: 18,91

Găsit Co: 9,80; N: 18,80

[Ni(L¹⁷)Cl] (9)

La 2 mmoli de 4-morfolinotiosemicarbazidă și 2 mmoli de piridin-2-carboxialdehidă se adaugă 2 mmoli hexahidrat al clorurii de nichel în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic la temperatura de 50-60°C, timp de 45-60 min. După răcire precipitatul format se filtrează, se spală cu o cantitate minimă de etanol și se usucă la aer.

Analiza elementală (%) pentru $C_{11}H_{13}NiN_4SOCl$:

Calculat Ni: 4,58; N: 19,32

Găsit Ni: 4,48; N: 19,20

[Cu(L¹⁸)Br] (10)

La 2 mmoli de 4-morfolinotiosemicarbazidă și 2 mmoli de o-vanilină se adaugă 2 mmoli bromură de cupru în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic la temperatura de 50-60°C, timp de 45-60 min. După răcire precipitatul format se filtrează, se spală cu o cantitate minimă de etanol și se usucă la aer.

Analiza elementală (%) pentru $C_{13}H_{16}CuN_3SO_3Br$

Calculat Cu: 14,61; N: 9,58

Găsit Cu: 14,51; N: 9,47

[Cu(L¹⁸)(C₂H₅OH)(H₂O)]₂ (NO₃)₂ (11)

La 2 mmoli de 4-morfolinotiosemicarbazidă și 2 mmoli de o-vanilină se adaugă 2 mmoli nitrat de cupru trihidrat în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic la temperatura de 50-60°C, timp de 45-60 min. După răcire precipitatul format se filtrează, se spală cu o cantitate minimă de etanol și se usucă la aer.

Analiza elementală (%) pentru $Cu_2C_{32}H_{44}N_{10}S_2O_{22}$:

Calculat Cu: 11,51; N: 12,58

Găsit Cu: 11,43; N: 12,40

[Ni(L¹⁸)Cl] (12)

La 2 mmoli de 4-morfolintiosemicarbazidă și 2 mmoli de o-vanilină se adaugă 2 mmoli hexahidrat al clorurii de nichel în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul

unui agitator magnetic la temperatura de 50-60⁰C, timp de 45-60 min. După răcire precipitatul format se filtrează, se spală cu o cantitate minimă de etanol și se usucă la aer.

Analiza elementală (%) pentru NiC₁₃H₁₆N₃SO₃Cl:

Calculat Ni: 15,18; N: 10,81

Găsit Ni: 15,08; N: 10,71

[Co(L¹⁸)₂]NO₃ (13)

La 2 mmoli de 4-morfolinotiosemicarbazidă și 2 mmoli de de o-vanilină se adaugă 1 mmol hexahidrat nitratului de cobalt în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu, cu ajutorul unui agitator magnetic, la temperatura de 50-60⁰C, timp de 45-60 min. După răcire precipitatul format se filtrează, se spală cu o cantitate minimă de etanol și se usucă la aer.

Analiza elementală (%) pentru C₂₆H₃₂CoN₇S₂O₉:

Calculat Co: 8,32; N: 13,80

Găsit Co: 8,22; N: 13,70

[Cu(L¹⁹)Cl] (14)

La 2 mmoli de 4-morfolinotiosemicarbazidă și 2 mmoli de 2-benzoilpiridină se adaugă 2 mmoli sarea clorurii de cupru în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu, cu ajutorul unui agitator magnetic, la temperatura de 50-60⁰C, timp de 50 min. După răcire precipitatul format se filtrează în filtru de sticlă, se spală cu o cantitate minimă de etanol și se usucă la aer. În cazul compusului complex, în baza nitratului de cupru, s-au obținut monocristale și a fost efectuată analiza cu raze X.

Analiza elementală (%) pentru C₁₇H₁₇CuN₄SOCl:

Calculat Cu: 14,09; N: 13,19

Găsit Cu: 13,89; N: 13,11

[Cu(L¹⁹)NO₃]₂ (15)

La 2 mmoli de 4-morfolinotiosemicarbazidă și 2 mmoli de 2-benzoilpiridină se adaugă 2 mmoli sarea nitratului de cupru trihidrat în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu, cu ajutorul unui agitator magnetic, la temperatura de 50-60⁰C, timp de 50 min. După răcire precipitatul format se filtrează în filtru de sticlă, se spală cu o cantitate minimă de etanol și se usucă la aer. În cazul compusului complex, în baza nitratului de cupru, s-au obținut monocristale și a fost efectuată analiza cu raze X.

Analiza elementală (%) pentru C₃₄H₃₄Cu₂N₁₀S₂O₈:

Calculat Cu: 14,07; N: 15,52

Găsit Cu: 14,00; N: 15,41

[Ni(L¹⁹)₂]Cl (16)

La 2 mmoli de 4-morfolinotiosemicarbazidă și 2 mmoli de 2-benzoilpiridină se adaugă 2 mmoli sarea clorurii de nichel în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu, cu ajutorul unui agitator magnetic, la temperatura de 50-60°C, timp de 45-60 min. După răcire precipitatul format se filtrează, se spală cu o cantitate minimă de etanol și se usucă la aer.

Analiza elementală (%) pentru C₃₄H₂₆NiN₈S₂O₂Cl:

Calculat Ni: 8,68; N: 15,20

Găsit Ni: 8,31; N: 15,10

[Zn(L¹⁹)Cl] (17)

La 2 mmoli de 4-morfolinotiosemicarbazidă și 2 mmoli de 2-benzoilpiridină se adaugă 2 mmoli sare a clorurii de zinc în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu, cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă.

Analiza elementală (%) pentru C₁₇H₁₇ZnN₄SOCl:

Calculat Zn: 15,34; N: 13,35

Găsit Zn: 14,91; N: 13,25

[Co(L¹⁹)₂] Cl (18)

La 2 mmoli de 4-morfolinotiosemicarbazidă și 2 mmoli de 2-benzoilpiridină se adaugă 2 mmoli sare de cobalt în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu, cu ajutorul unui agitator magnetic, la temperatura de 50-60°C, timp de 45-60 min. După răcire precipitatul format se filtrează, se spală cu o cantitate minimă de etanol și se usucă la aer.

Analiza elementală (%) pentru C₃₄H₃₄CoN₈S₂O₂Cl:

Calculat Co: 7,92; N: 15,04

Găsit Co: 7,80; N: 14,95

2.3. Metode de analiză și cercetare

Cercetarea magnetochimică

Metoda cea mai simplă și cea mai utilizată în cazul dat este *metoda Gouy* [135]. Aparatul constă dintr-o balanță și un magnet puternic (de preferat ≥ 10.000 Gauss). În mod obișnuit, proba este plasată într-un tub cilindric de sticlă care este suspendat cu un fir de platanul unei balanțe, în așa fel încât să se afle între polii unui magnet.

Valoarea momentului magnetic efectiv (μ_{ef}) se calculează după formula:

$$\mu_{ef} = 2,839(X_m \cdot T)^{1/2} \quad (2.1)$$

Determinarea cantitativă a cuprului și nichelului prin metoda titrimetrică [136]

Se ia proba compusului complex cu masa 0,1 g și se descompune cu ajutorul acidului azotic și sulfuric concentrat, în balonul Kjeldal și soluția ce conține cupru sau nichel se titrează cu trilonul B(0,01N) în mediu neutru în prezența murexidului. Partea de masă a metalului se determină după formula:

$$\%Me=(C_T \cdot V_T \cdot M_{Me})/m_{probei} \quad (2.2)$$

Determinarea cobaltului și zincului prin metoda titrimetrică [136]

O probă de aproximativ 0,2 g de substanță se introduce în balonul Kjeldal și se încălzește la flacără cu 3-4 picături de acid sulfuric și puțin acid azotic. Apoi, soluția ce conține cobalt sau zinc se titrează cu trilonul B (0,01N) în mediu neutru în prezența indicatorului Eriocrom negru T. Partea de masă a metalului se determină după formula (2.2).

Spectrele RMN

Spectrele RMN 1H și ^{13}C au fost înregistrate la temperatura camerei cu ajutorul spectrometrului Bruker DRX 400. Toate deplasările chimice (1H și ^{13}C) sunt date în ppm față de $SiMe_4$ utilizând ca solvenți $DMSO-d_6$, $CDCl_3$.

Difracție cu raze X

Difracția cu raze X a fost efectuată la difractometrul Xcalibur-Gemini „Oxford Diffraction”, cu monocromator de grafit înzestrat cu sursă de raze X de tip $Mo-K_{\alpha}$. Cristalele au fost plasate la o distanță de 40 mm față de detector CCD [136-140].

Determinări spectrofotometrice

Studiile spectrofotometrice UV-Vis au fost efectuate folosind spectrofotometrul "CΦ-46" în domeniul de 350-600 nm cu cuve de 1 cm. Pentru asigurarea concentrației constante a ionilor de hidrogen, la studiul proceselor de formare a compușilor coordinativi în soluție a fost utilizată o soluție tampon $CH_3COOH+CH_3COONa$ [189]. Valoarea pH-ului a fost măsurată/verificată cu un pH-metru I-160 cu o precizie de $\pm 0,005$. Soluția sărurilor cuprului, nichelului, cobaltului, fierului a fost preparată prin dizolvarea probelor cântărite în apă distilată. Formarea compușilor coordinativi a fost studiată prin metoda variației continue și Benesi-Hildebrand.

2.4. Determinarea compoziției compușilor coordinativi

Metoda variațiilor continue

Această metodă a fost propusă de P.P. Ostromyslensky în 1910. Mai târziu, Job a concretizat concluziile lui Ostromyslensky.

Această metodă nu este universală și poate fi utilizată în următoarele condiții:

- 1) reacția chimică între reactanți decurge conform ecuației considerate în absența altor procese (hidroliză, asociere etc.);
- 2) în sistem are loc formarea unui singur compus coordinativ;
- 3) tăria ionică a soluțiilor seriei izomolare trebuie să rămână constantă.

Metoda dată se bazează pe determinarea raportului concentrațiilor izomolare ale reagenților ce corespunde randamentului maxim al compusului coordinativ M_mR_n , ce se formează. Dependența grafică a randamentului compusului coordinativ format în funcție de compoziția soluției se caracterizează prin prezența maximului. Acest punct corespunde concentrației maxime a complexului M_mR_n , a cărei formare are loc conform reacției $mM + nR \leftrightarrow M_mR_n$, iar abscisa acestui punct este nemijlocit legată de coeficienții stoichiometrici m și n :

$$x_{\max} = \frac{C_R}{C_M + C_R} = \frac{n}{m + n}, \quad (2.3)$$

unde: C_M și C_R – concentrațiile inițiale ale componentelor reactanți M și R .

Pentru realizarea analizei, se prepară soluțiile ambilor componenți de concentrații molare egale. Acestea se amestecă în raporturi cel mai frecvent de la 1:9 până la 9:1, astfel încât volumul total al soluțiilor obținute să rămână constant ($V_M + V_R = V = \text{const}$). În acest caz, suma numărului de moli ai ambilor componenți în volumul sumar se menține constantă ($C_M + C_R = C = \text{const}$).

Determinarea absorbantei soluțiilor se realizează la aceleași valori ale tăriei ionice și pH-ului. Soluția tampon ce se utilizează pentru menținerea valorii constante a pH-ului soluției se alege, astfel încât să se excludă procesul de formare a compușilor între componenții seriei izomolare și amestecului tampon.

În urma măsurătorilor absorbantei soluțiilor preparate a seriei izomolare, se construiește dependența grafică a absorbantei (A) în funcție de raportul concentrațiilor sau al volumelor componenților seriei izomolare:

$$A = f\left(\frac{C_R}{C_M}\right) \text{ sau } A = f\left(\frac{V_R}{V_M}\right), \text{ sau } A = f\left(\frac{C_R}{C_R + C_M}\right) \text{ (Fig. 2.1) din care se determină poziția}$$

maximului corespunzător curbei izomolare

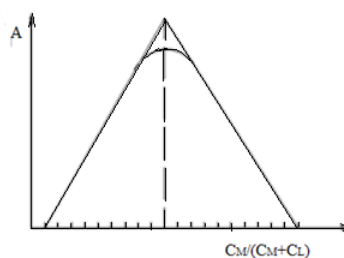


Fig. 2.1. Dependența absorbantei (A) sau concentrației compusului coordinativ ($[M_mR_n]$) în

funcție de compoziția soluției izomolare $\left(\frac{C_R}{C_R + C_M}\right)$

O absorbanță maximă posedă acea soluție în care conținutul compusului coordinativ ce se formează este cel mai mare. De aceea, raportul volumelor componenților seriei izomolare adecvat maximului corespunde raportului stoichiometric al compușilor ce interacționează.

Dacă maximul curbei obținute nu este evident, poziția lui se determină printr-un procedeu de extrapolare – din punctele inițiale ale ramurilor curbei se trasează linii drepte care se continuă până la intersectarea lor reciprocă. Punctul obținut în urma extrapolării corespunde maximului din curba izomolară.

Într-un caz mai general în care o lungime de undă aleasă absoarbe nu doar compusul coordinativ M_nR_n , dar și componentii inițiali M și R, se determină diferența absorbantei aditive corespunzătoare absorbantei amestecului și absorbantele fiecărui component (ΔA):

$$\Delta A = A_{am} - A_M - A_R, \quad (2.4)$$

unde: A_{am} reprezintă absorbanta aditivă a soluției în care se conțin toți trei componenți; A_M , A_R – absorbantele soluției ce conține componentul M și, respectiv, R în concentrații egale cu cele din seria izomolară dată.

$$\text{Se construiește dependența grafică } \Delta A = f\left(\frac{C_R}{C_M}\right) \text{ sau } \Delta A = f\left(\frac{V_R}{V_M}\right), \text{ sau } \Delta A = f\left(\frac{C_R}{C_R + C_M}\right)$$

și mai departe se procedează în modul similar celui descris mai sus.

$$\text{Dacă în dependențele } A = f\left(\frac{C_R}{C_R + C_M}\right) \text{ obținute pentru diferite concentrații ale seriilor}$$

izomolare maximurile coincid, rezultă că compoziția compusului coordinativ este aceeași.

Forma curbei obținute depinde de stabilitatea compusului coordinativ format, concentrația reagenților și mărimea coeficienților stoichiometrici. Astfel, în cazul formării compusului coordinativ puțin stabil forma maximului este ștearsă. La formarea compușilor coordinativi cu număr de coordinare mare MR_n ($n \geq 4$) sau a compușilor polinucleari cu coeficienți stoichiometrici fracționari, maximurile se deplasează spre limitele diagramei și devin puțin pronunțate.

În astfel de cazuri în care determinarea maximului din grafic devine problematică, se utilizează metoda analitică. Pentru aceasta, se calculează ecuațiile ambelor ramuri ale curbei izomolare și se realizează soluționarea acestui sistem de ecuații în urma căreia se determină raportul volumelor corespunzătoare.

Pentru obținerea unor rezultate exacte, se recomandă de a prepara câteva serii izomolare de concentrații sumare diferite și de a realiza măsurătorile la lungimi de undă diferite cu tratarea statistică ulterioară a rezultatelor obținute.

Poate fi considerat că compoziția compusului coordinativ este stabilită în cazul în care:

- 1) raporturile stoichiometrice obținute posedă valori egale cu numere aproximativ întregi;
- 2) aceste raporturi sunt confirmate de proprietatea compusului dat;
- 3) determinarea ulterioară a constantei de echilibru confirmă formarea produsului de reacție presupus [134]

Metoda Benesi-Hildebrand [138]

Pentru determinarea constantelor de stabilitate ale compusului coordinativ, o metodă eficientă este metoda Benesi-Hildebrand. Această metodă are ca scop determinarea constantelor de stabilitate cu compoziția 1:1 sau 1:2.

În acest caz, pentru examinarea compusului coordinativ format în soluție apoasă între reactanții A și D, se consideră echilibrul : $D + A \leftrightarrow [D-A]_{CT}$

Metoda Benesi-Hildebrand este o metodă de studiu a compușilor coordinativi în soluție care permite determinarea:

- valorii, K_f , constantei de formare a compusului coordinativ cu ajutorul măsurării absorbanelor soluțiilor de: 1) reactivi; 2) compusul coordinativ;
- valorii, ϵ , coeficientului de absorbție molară (extincție) pentru complexul DA la λ -lungimea de undă respectivă, dacă se cunoaște constanta de echilibru.

Analiza prin metoda Benesi-Hildebrand a K_f implică măsurarea absorbanelor compusului coordinativ $[D-A]_{CT}$ în funcție de variația concentrației componentului A, $Abs_{([D-A]_{CT})} = f([A])$, când $[A] \gg [D]$.

$[A]$ – concentrația speciei A la echilibru, acceptor;

$[D]$ – concentrația speciei D la echilibru, donor;

Abs – absorbanta la λ respectivă.

Fie că avem domeniul definit astfel: $x = 1/[A_0]$ este abscisa și $y = [D_0]/Abs$, atunci intercepta este: $c = 1/\epsilon$, și panta: $m = 1/K_f \epsilon$, înlocuind în ecuația de gradul 1 : $y = mx + c$, obținem ecuația Benesi-Hildebrand:

$$[D_0]/Abs = (1/[A_0]) \cdot (1/K_f \epsilon) + 1/\epsilon, \quad (2.5)$$

unde: $[D_0]$ este concentrația totală de specie D (necomplexată și complexată);

$$[D_0] = [D] + [DA] = C_{\text{inițial}}(D) \quad (2.6)$$

$[A]_0$ este concentrația totală a speciei A (necomplexată și complexată)

$$[A_0] = [A] + [DA] = C_{\text{inițial}}(A) \quad (2.7)$$

$$\text{Dacă dezvoltăm: } K_f = \frac{[DA]}{[A][D]} \quad (2.8)$$

$$\text{În (3) se substituie (1) și (2) : } K_f = \frac{[DA]}{\{[D_0] - [DA]\} \cdot \{[A_0] - [DA]\}} \quad (2.9)$$

$$\text{Dacă } [A_0] \gg [D_0], \text{ atunci } \{[A_0] - [DA]\} \approx [A_0], \text{ deci: } K_f = \frac{[DA]}{\{[D_0] - [DA]\} \cdot [A_0]} \quad (2.10)$$

$$\text{Din (2.9) obținem: (2.10), } f = \text{formare } [DA] = \frac{K_f [A_0] \cdot [D_0]}{1 + K_f [A_0]} \quad (2.11)$$

Conform legii Beer-Lambert absorbanta compusului DA în soluție este :

$$Abs = \frac{l \epsilon K_f [A_0] [D_0]}{1 + K_f [A_0]}, \quad (2.12)$$

unde l este grosimea stratului de soluție traversat de λ , de obicei lățimea cuvei e 1cm, dacă $l = 1$ cm atunci,

$$\text{Abs} = \varepsilon [\text{DA}] \quad (2.13)$$

$$\text{Abs} = \varepsilon(K_f[A_0][D_0]/1+K_f[A_0]) \quad (2.14)$$

$$[D_0]/\text{Abs} = (1/[A_0]) (1/\varepsilon K_f)+1/\varepsilon \quad (2.15)$$

Dacă concentrațiile inițiale ale reagenților sunt egale, atunci în ecuația (2.15) $[D_0]=[A_0]$ și se transformă astfel:

$$\frac{[A_0]^2}{\text{Abs}} = \frac{1}{\varepsilon} \cdot [A_0] + \frac{1}{K_f \cdot \varepsilon} \quad (2.16)$$

$$\frac{[A_0]}{\sqrt{\text{Abs}}} = \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \cdot \sqrt{[A_0]} + \frac{1}{\sqrt{K_f \cdot \varepsilon}} \quad (2.17)$$

Dacă ecuația (11) se reprezintă grafic ca o funcție $\frac{[A_0]}{\sqrt{\text{Abs}}} = f(\sqrt{\text{Abs}})$, atunci tangenta la graficul funcției este $\frac{1}{\sqrt{\varepsilon}}$, iar intercepta este $\frac{1}{\sqrt{K_f \cdot \varepsilon}}$.

Baza din spatele acestei metode este că absorbanta dobândită ar trebui să fie compusă din suma absorbantelor soluției A, soluției D, și a soluției cu complexul DA.

$$\text{Abs} = \text{Abs}^A + \text{Abs}^D + \text{Abs}^{DA} \quad (2.18)$$

Cu presupunerea că concentrația inițială de invitat (A_0) este mult mai mare decât concentrația inițială de gazdă (D_0), apoi absorbanta de la D_0 ar trebui să fie neglijabilă.

$$\text{Abs} = \text{Abs}^{DA} + \text{Abs}^A \text{ și } \text{Abs}^{A_0} + \text{Abs}^{D_0} = \text{Abs}^0 \quad (2.19)$$

Absorbanta poate fi măsurată înainte și după formarea complexului DA. Această schimbare în absorbanta (ΔAbs) este ceea ce experimental am notat cu Abs^0 fiind absorbanta inițială înainte de interacțiunea lui D cu A și Abs fiind absorbanta luată în orice punct al reacției.

$$\Delta\text{Abs} = \text{Abs} - \text{Abs}^0 \quad (2.20)$$

Folosind legea Beer-Lambert, ecuația poate fi rescrisă cu coeficienții de absorbție și cu concentrațiile fiecărei componente.

$$\Delta\text{Abs} = \varepsilon^{DA} [\text{DA}]l + \varepsilon^A [A]l - \varepsilon^{A_0} [A_0]l \quad (2.21)$$

deoarece $[A_0] \gg [D_0]$, ne putem aștepta $[A_0] = [A]$, ε reprezintă modificarea valorii între ε^{DA} și ε^A .

Se consideră că D_0 a reacționat complet.

$$\Delta\text{Abs} = \Delta\varepsilon^{DA} [\text{DA}]l \quad (2.22)$$

$[\text{DA}]$ -se scoate din constanta de echilibru formula (3) și se înlocuiește în $\Delta\text{Abs} = \varepsilon^{DA} [\text{DA}]l$ pentru $l = 1$, obținem $\Delta\text{Abs} = \Delta\varepsilon [\text{DA}] = \Delta\varepsilon(K_f[A_0][D_0]/(1+K_f[A_0]))$.

$$\text{Sau } 1/\Delta\text{Abs} = (1/[D_0][A_0])(1/\Delta\varepsilon K_f)+1/\Delta\varepsilon [D_0]l \quad (2.24)$$

rezultă că $1/\Delta\text{Abs}$ este funcție de $1/[A_0]$, $\Delta\varepsilon$ poate fi derivata interceptei și K_f – poate fi calculat din pantă.

2.5. Metode de testare a activității antiproliferative [148-150]

Cancer hepatic HepG-2

Cultivarea celulelor. Celulele de hepatom uman HepG2 au fost crescute în mediul DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) conținând 100 $\mu\text{mol/L}$ aminoacizi neesențiali, 100 U/mL penicilină, 100 $\mu\text{g/mL}$ streptomycină și 10% ser fetal bovin în atmosferă umidificată (5% CO_2 , 37°C). Tipic, 10^6 celule per un godeu au fost însămânțate pe plăci cu 6 godeuri și cultivate până la o confluență de 70-80%.

Testarea proliferării celulelor. Viabilitatea celulelor a fost stabilită cu ajutorul testului MTT. Aproximativ 2000 de celule de HepG2 au fost introduse în fiecare godeu al unei plăci cu 96 de godeuri. După incubare peste noapte, celulele au fost tratate cu ds ARN timp de 48-72 h. La momente diferite de timp după tratament, mediul a fost îndepărtat și MTT (20 μl de 5 mg/ml) a fost adăugat în fiecare godeu și incubat la 37°C timp de 4 h. Plăcile au fost centrifugate, iar precipitatele de formazan, colorate în violet, au fost dizolvate în 150 μl de dimetilsulfoxid. Absorbanta a fost măsurată la 490 nm utilizând cititorul de absorbantă MRX II (Dynex Technologies, Chantilly, Virginia, SUA). Reducerea viabilității celulelor de HepG2 tratate cu ds Control au fost exprimate ca procent față de celulele simulate. Celulele simulate au fost considerate a fi de 100% viabile.

Leucemia umană mieloidă HL-60

Celulele leucemiei umane mieloidă HL-60 obținute din Colecția Culturilor Tip Americane (*American Type Culture Collection, Rockville, MD*) au fost cultivate în formă de suspensie în mediul RPMI-1640 suplimentat cu 10% (V/V) ser embrionic de Sovine, 2 mM de L-glutamină, 100 IU penicilină/ml și 100 μg de streptomycină/ml și incubate în atmosferă umedă de 95% aer/5% CO_2 la 37°C. Celulele au fost amestecate de 2-3 ori pe parcursul săptămânii, pentru a le păstra în faza omogenă. După aceasta, celulele au fost plasate în vase Falcon din plastic pentru culturi cu 24 de compartimente (2 cm^2 /celulă) la densitatea inițială de $1 \cdot 10^5$ celule/ml/compartiment și tratate cu soluții de diferită concentrație a compușilor I-II în apă sterilă. Fiecare procedură de tratare cu aceeași concentrație a fost efectuată în câte trei compartimente. O cantitate echivalentă de citarabină a fost adăugată la cultură ca probă de control (CTL). Celulele au fost incubate timp de 4 zile, apoi procesul de tratare a fost stopat prin centrifugare și folosind metoda de scanare electronică a fost determinat numărul de celule.

Cancerul de prostată LNCaP

Celulele de cancer de prostată LNCaP, obținute din Colecția Culturilor Tip Americane (*American Typ Culture Collection*) au fost cultivate în formă de suspensie în mediul RPMI suplimentat cu 10% (V/V) ser embrionic de bovine, 2 mM de L-glutamină, 100 IU penicilină/ml și 100 μg de streptomycină/ml și incubate în atmosferă umedă de aer/5% CO_2 la 37°C. Creșterea celulelor a fost determinată prin utilizarea CellTiter 96® urmând instrucțiunile producătorului.

Celulele LNCaP au fost însămânțate pe plăci cu 96 de godeuri, fiecare godeu conținând aproximativ 5×10^3 celule, și transfectate folosind Lipofectamine 2000 cu cantitate diferită de 20 pb momeală inhibitorie (1 pg/ml, 2 pg/ml sau 4 pg/ml în fiecare godeu). Zece microlitri de MTT (0,5 mg/ml) 24, 48 și 72 de ore după transfecția cu momeală. După incubare la 37°C timp de 4 ore, supernatantul a fost aspirat, iar 100 DMSO pl au fost adăugate la fiecare godeu. Absorbanta la 570 nm a fost măsurată folosind un cititor de microplăci. Testele au fost efectuate în patru exemplare.

Cancerul mamar MCF-7

Celulele de cancer mamar MCF-7 au fost obținute de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). MCF-7 au fost menținute în mediu redus de glucoză DME suplimentat cu 1 nM β -estradiol. Celulele au fost cultivate în prezența a 10% FBS la 37°C într-o atmosferă umedă de 95% aer și 5% CO₂. Atunci când este indicată, FBS a fost tratat peste noapte la 40°C cu 2% cărbune acoperit cu dextran, pentru a elimina steroizii rămași prezenți în ser. Celulele au fost tripsinizate pentru trecerea în placa de bine și placate la 10.000 celule/godeu în 100 pl de mediu pe plăci cu 96 de godeuri. Celulele au fost lăsate să adere la suprafața plăcii cu cavități. După 24 h, mediul a fost îndepărtat și 100 pL de soluțiile de medicament au fost adăugate în godeuri. 100 pL de mediu proaspăt fără celule a fost adăugat ca un control. Patru sonde au fost folosite pentru fiecare concentrație de soluție de medicament, în timp ce patru sonde au fost rezervate pentru controlul culturii de celule, care conținea suma corespunzătoare de DMSO. Expunerea totală de droguri a fost de 48 de ore. După 48 de ore, conținutul sondei a fost îndepărtat și 20 pl de soluție MTT (5 mg în 1 ml de soluție salină tampon cu fosfat) la fiecare godeu. Incubarea la 37°C timp de 4 ore a permis reducerea MTT de dehidrogenază mitocondrială la un produs formazan insolubil. Ei bine conținutul s-a îndepărtat și produsul formazan a fost solubilizat prin adăugare de 100 pl DMSO. S-a produs culoarea purpurie. Absorbția de fiecare godeu a fost citită pe Tenac 200 cititor de plăci la 570 nm.

Cancerul cervical HeLa și celulele sănătoase MDSK

Principiu

Testul Resazurin (de asemenea, cunoscut sub numele de test Alamar albastru) este o simplă măsurare, rapidă și sensibilă pentru viabilitatea celulelor de mamifere și bacterii. Celulele vii sunt active metabolic și sunt capabile de a reduce colorantul resazurina nonfluorescent la resorufin colorant puternic fluorescent. Ieșirea fluorescenței este proporțională cu numărul de celule viabile într-un interval larg de concentrații. Acest lucru permite, de asemenea, calcularea ratei de proliferare a celulelor capabile de diviziune celulară consecutivă. Resazurin este redus în mod eficient în mitocondrii, ceea ce îl face, de asemenea, util pentru a evalua activitatea metabolică mitocondrială.

Cultivarea celulelor

S-au folosit Madin-Darby celule de rinichi canin de MDSK (ATCC) linie și celule de carcinom de col uterin epitelioid de linie HeLa (SIGMA). Ele au fost cultivate ca monostraturi în mediu Eagle modificat Dulbecco (D-MEM) glucoza (Invitrogen) conținând L-glutamină, fracțiunea albumină bovină (V7,5%) 0,2% v/v (Invitrogen), tampon HEPES (N-acidsulfonic-2-hidroxiethylpiperazin-N'-2-etan) 20mM (Invitrogen), antibiotice penicilină-streptomicină (concentrație finală de 100 U/ml penicilină și streptomicină sulfat de 100 pg/ml) (Invitrogen) și suplimentat cu ser fetal bovin (FBS-iradiate) 10% V/V (Cambrex) în condiții de cultură (2% CO₂, 78% aer în camera umidificat la 37° C).

Testarea proliferării celulelor

Celulele au fost tripsinizate cu acid etilendiaminotetraacetic Tripsina (tripsină-EDTA) 0,05% (Invitrogen) și numărat sub un microscop inversat (OLYMPUS). Testul de proliferare celulară a fost realizat folosind resazurină (sare de sodiu 7-hidroxi-3H-phenoxazin-3-onă-10-oxid) (SIGMA), care ne-a permis să măsurăm numărul de celule viabile. Au fost introduse în fiecare godeu al unei plăci în trei exemplare de 1 x 10⁴ celule într-un total de 100 μl mediu în plăci de microtitrare cu 96 de godeuri (Becton Dickinson and Company, Lincoln Park, NJ, USA) au fost incubate la 37°C, 2% CO₂. Compușii au fost dizolvați în dimetil sulfoxid (DMSO) pentru a prepara soluția stoc de 10 mM. Acești compuși și doxorubicină (SC Balkan Pharmaceuticals SRL) au fost diluați la concentrații multiple, cu medii de cultură, s-a adăugat la fiecare godeu și s-a incubat timp de 24 de ore. După fiecare tratament, 20 μl de soluție de resazurină s-au adăugat la fiecare godeu și s-au incubat timp de 4 ore. Ulterior, absorbanta a fost citită cu 570 nm filtre și 600 nm. Măsurătoarea a fost făcută de către cititorul hibrid imagistica (Synergy H1, Biotek). Inhibarea procentuală a fost calculată conform formulei:

$$100 - \left(\frac{\text{Abs}_{570\text{nm}} \text{ probă-șantion} - \text{Abs}_{600\text{nm}}}{\text{Abs}_{570\text{nm}} \text{ de control} - \text{Abs}_{600\text{nm}} \text{ control}} \right) \times 100$$

Valorile IC₅₀ au fost evaluate prin programul GraphPad Prism. Pentru rabadiosarcoma RD și adenocarcinoma BxPc-3, a fost efectuată analogic, numai că celulele adenocarcinomei BxPc-3 au fost crescute în mediul RPMI-1640.

Determinarea toxicității substanțelor chimice a fost efectuată conform metodicii din sursa: Determinarea Eco-toxicității *in vivo* (*Daphnia magna*). Toxicitatea generală a noilor compuși testați a fost evaluată, folosind *Daphnia magna* (Straus, 1820), conform metodicilor [151] și [152]. Toate datele sunt prezentate ca mijloace ± deviație standard (SD) [147]. Ca substanță de referință la toxicitatea compușilor studiați a fost selectată Amitriptyline [152].

2.6. Metode de testare a activității antimicrobiene

Determinarea activității antimicrobiene a fost efectuată în mediu nutritiv lichid [bulion peptonat din carne de 2%, pH 7,0] prin metoda diluțiilor succesive. În calitate de cultură de

referință în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ГИСК 8035), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Shigella sonnei* și *Salmonella abony* (ГИСК 03/03). Dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda standard descrisă în literatură [138].

2.7. Metode de testare a activității antioxidante [148]

Pentru determinarea activității antioxidante, am folosit metoda spectrofotometrică, în care la soluțiile ce conțin radicali liberi colorați specific (radicalul cation ABTS (2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolină-6-sulfonat) și radicalul DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil)), se adaugă compușii coordinativi sintetizați în concentrații diferite și se determină absorbanta. Astfel se măsoară capacitatea substanțelor de a interacționa cu radicalii ABTS și DPPH.

Materiale și metode

Produse chimice. Produsele chimice și reactivii utilizați au fost de puritate analitică și obținuți de la Sigma Aldrich: acid 2,2-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonic) (ABTS); 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH); acid 6-hidroxi-2,5,7,8 tetrametichroman-2-carboxilic (trolox), persulfat de potasiu ($K_2S_2O_8$), acid ascorbic. Clorhidrat de doxorubicină ($C_{27}H_{29}NO_{11}HCl$) (Naprod, India). DMSO (dimetilsulfoxid), metanol și reactivi (soluția tampon de acetat salin, pH-ul 6,5) au fost achiziționate de la furnizori locali. Apa deionizată a fost obținută prin sistemul de tratare a apei Adrona Crystal E HPLC.

Activitatea baleiaj a radicalului cation ABTS

Activitatea antioxidantă ABTS^{•+} a fost determinată prin metoda descrisă de Re și colab. cu modificări. Radicalul ABTS a fost format prin reacția dintre soluția de ABTS^{•+} de 7 mM cu soluția de persulfat de potasiu, 140 mM, incubate la 25°C la întuneric timp de 12-16 ore. Radicalul format a fost diluat cu soluție tampon de acetat salin (0,02 M, pH 6,5).

Au fost preparate diluții de 19 substanțe experimentale în DMSO. După aceea, 20 μL din fiecare diluție a substanțelor experimentale au fost transferate într-o placă de microtitrare cu 96 de godeuri și 180 μL de soluție de lucru ABTS^{•+} a fost adăugată cu modulul de distribuire a cititorului hibrid (Synergy H1, Biotek). Acest amestec se agită 15 s. Schimbarea absorbantei a fost măsurată la lungimea de undă de 734 nm după 30 min de incubare la 25°C. Experimentul a fost efectuat în trei repetări.

DMSO a fost utilizat ca martor. Doxorubicina, troloxul și acidul ascorbic au fost folosite ca standard. Acidul ascorbic (10 mM) a fost preparat în apă distilată pentru a fi utilizat ca un stoc etalon în concentrații care variază de la 6,25 până la 50 μM. Troloxul (soluție metanolică de 2 mM) a fost utilizat ca referință în concentrații de diluție, variind de la 0,1 până la 100 μM.

Clorhidratul de doxorubicină (10 mM) preparat în DMSO a fost folosit ca referință în concentrații de la 0,01 până la 100 μM. Procentul de inhibare a fost calculat după formula: $[(A_0 - A_1) / A_0] \times 100$, unde A_0 — absorbanta controlului, iar A_1 — absorbanta probei.

Activitatea baleiaj a radicalului cation DPPH

Activitățile antioxidante ale complexșilor au fost evaluate pe baza efectului radicalilor liberi de 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) — activitatea radicalilor liberi prin metoda modificată descrisă de M. Burits. S-au preparat diluții ale complexelor experimentale în DMSO. După aceea, 20 μL din fiecare diluție au fost transferate într-o placă de microtitrare cu 96 de godeuri și 180 μL de reactiv de DPPH (0,002% g/v soluție metanolică) au fost eliminate cu modulul de distribuire a cititorului hibrid (Synergy H1, Biotek), se agită de 10 ori. Absorbanta a fost măsurată la 515 nm exact după 30 min de incubare la 25°C (cititor hibrid, Synergy H1, Biotek). DMSO a fost utilizat ca martor. Doxorubicina și troloxul au fost folosite pentru standarde. Clorhidratul de doxorubicină (10 mM) preparat în DMSO pentru a fi utilizat ca un etalon stoc și folosit ca referință în concentrații care variază de la 0,01 până la 100 μM. Troloxul (soluție stoc 2 mM metanolică) a fost utilizat ca referință în concentrații de diluție, variind de la 0.1 la 100 μM. Procentul de inhibare a fost calculat după formula: $[(A_0 - A_1) / A_0] \times 100$, unde A_0 a fost absorbanta controlului, iar A_1 a fost absorbanta probei.

2.8. Concluzii la Capitolul 2

Au fost sintetizați, stabilită compoziția și structura unei tiosemicarbazide și a 18 baze Schiff. Liganzii sintetizați au fost utilizați pentru sinteza a 17 compuși coordinativi în stare solidă. Compoziția, structura și proprietățile fizico-chimice și biologice ale compușilor sintetizați au fost stabilite utilizând analiza elementală, spectroscopia RMN ^1H , ^{13}C și IR, spectrofotometria, iar în unele cazuri analiza cu raze X. Studiarea procesului de complexare a unor săruri de cupru, cobalt, nichel, fier, mangan cu liganzi sintetizați a fost efectată în soluție prin metoda variațiilor continue și Benesi-Hildebrand.

3. SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE COMPUȘILOR COORDINATIVI AI CUPRULUI(II) CU HIDRAZONE ÎN BAZA 2-HIDRAZINOBENZOTIAZOLULUI ȘI 4- MORFOLINOTIOSEMICARBAZONELOR

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

Chimia compușilor coordinativi ai hidrazonelor, care conțin atomii de O, N, S a căpătau o atenție specială datorită capacităților de coordinare, activității farmacologice [163-165] și utilizării lor în chimia analitică [10, 11, 166]. A fost stabilit că complexii metalici manifestă activitate mai înaltă și în multe cazuri sunt mai puțin toxici, în comparație cu compusul de referință.

Pentru atingerea scopului, au fost sintetizate un șir de baze Schiff ale hidrazinobenzotiazolului. Agenții noi de complexare au fost obținuți conform unui procedeu cunoscut [20], cu anumite modificări conform următoarei scheme (Fig. 3.1).

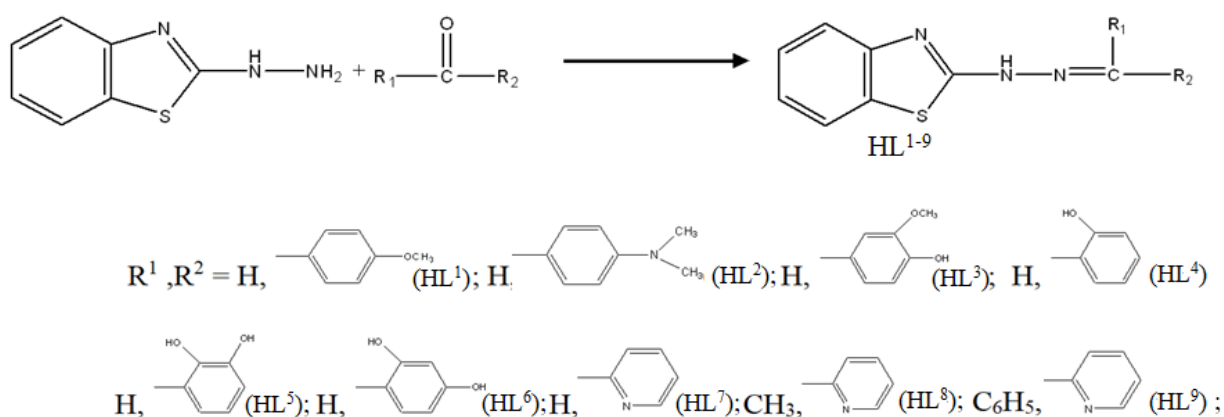


Fig. 3.1. Schema de sinteză a hidrazonelor HL¹⁻⁹

În amestecul reactant, dimetilsulfoxidul mărește solubilitatea reagenților și accelerează reacția. În cazul hidrazonelor HL^{8,9} obținute din 2-acetil- sau 2-benzoilpiridină, mai puțin reactive, reacțiile se efectuează în propanol la reflux. Sfârșitul reacției se determină cromatografic pe plăci de silufol după consumul compușilor carbonilici în mediul reactant. Randamentul hidrazonelor HL¹⁻⁹ constituie 72-95% (se recrystalizează din etanol).

La răcirea soluțiilor etanolice a 2-[2-(piridin-2-iletiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului HL⁷, 2-[2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidratului HL⁸ au fost obținute monocristale a căror structură a fost determinată cu ajutorul analizei cu raze X.

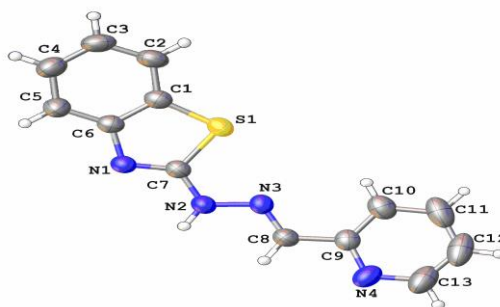


Fig. 3.2. Structura cristalină a 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului
Structura lor este planară, iar tioazolul HL⁸ în structura sa mai conține două molecule de apă (Fig. 3.2; 3.3).

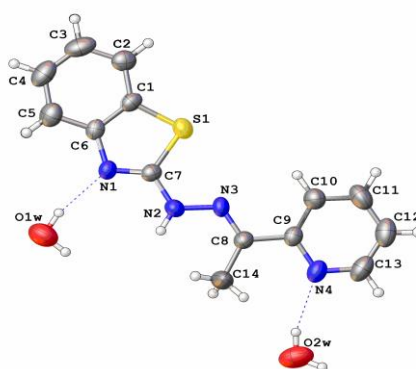


Fig. 3.3. Structura cristalină a 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidratului

Parametrii cristalografici de bază, precum și detaliile de filtrare ale structurilor, sunt prezentate în Tabelul 3.1, iar valorile distanțelor interatomice – în Tabelul 3.2. A fost stabilit că în partea independentă a celulelor elementale ale cristalelor 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol și 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidratului se conține câte un fragment practic planar al benzotiazolului. În 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidratului se conțin două molecule de apă legate prin intermediul legăturilor de hidrogen cu atomii de azot ai fragmentului piridinic și tiazolic ai moleculei de azometină.

Tabelul 3.1. Date cristalografice și detalii privind experimentul cu raze X al 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol (HL⁷) și 2-[2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidrat (HL⁸)

	HL ⁷	HL ⁸
Formula empirică	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ S	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S
Masa molară	254,31	304,37
Temperatura, K	293(2)	293(2)
λ [Å]	0,71073	0,71073
Grupa spațială	C2/c	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Singonia	Monoclinică	Ortorombică
Parametrii celulei elementare:		
a [Å]	28,0514(16)	4,7187(3)
b [Å]	5,9252(2)	11,1565(7)
c [Å]	16,0411(9)	28,7183(17)
α [°]	90	90
β [°]	115.033(7)	90
γ [°]	90	90
V [Å ³]	2415.7(2)	1511,85(16)
Z , ρ_{calc} [g cm ⁻³]	8, 1.398	4, 1.337
μ [mm ⁻¹]	0,254	0,224
Dimensiunea cristalului [mm]	0,25×0,20×0,20	0,3×0,20×0,15
Limita teta	3.21 pînă la 26.00	2,84 pîna la 28,90
Limita indecșilor	-34≤h≤22, -7≤k≤7, -16≤l≤19	-6≤h≤4, -14≤k≤14, -37≤l≤38
Reflexe colectate/independente	7677/2379 [R _{int} =0,0183]	10841/3487 [R _{int} =0,0519]
Date/restrângeri/parametri	2379/0/163	3487 / 7 / 203
R_1 ^[a]	0,0372	0,0416
wR_2 ^[b]	0,1134	0,0350
GOF ^[c]	1,006	1,012

^a $R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}$. ^b $wR_2 = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}$. ^c $GOF = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{(n - p)} \right\}^{1/2}$, unde n – numărul de reflexe și p – numărul total de parametri fițați.

Tabelul 3.2. Valorile distanțelor interatomice pentru compuşii 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol (HL⁷) și 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidrat(HL⁸)

	HL ⁷	HL ⁸
S1-C1	1,7405(17)	1,745(2)
S1-C7	1,7536(16)	1,7428(19)
N3-C8	1,273(2)	1,286(2)
N3-N2	1,3702(19)	1,3641(19)
N1-C7	1,300(2)	1,284(2)
N1-C6	1,4028(19)	1,395(2)
N2-C7	1,3446(19)	1,362(2)
C9-N4	1,342(2)	1,345(2)
C9-C10	1,384(3)	1,385(2)
C9-C8	1,458(2)	1,467(3)
N4-C13	1,333(3)	1,324(3)
C6-C5	1,386(2)	1,385(3)
C6-C1	1,403(2)	1,392(2)
C1-C2	1,395(2)	1,386(2)
C5-C4	1,384(2)	1,386(3)
C10-C11	1,388(3)	1,365(3)
C2-C3	1,381(3)	1,360(3)
C13-C12	1,348(4)	1,375(3)
C4-C3	1,378(3)	1,386(3)
C12-C11	1,374(4)	1,374(3)
C8-C14		1,488(2)

Cercetarea spectrelor IR ale compuşilor coordinativi ai cuprului cu 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol a demonstrat că hidrazona se comportă ca ligand tridentat și atomul central coordinează HL⁷ prin atomii de azot piridinic, azometinic și triazolic cu formarea de două metalocicluri din cinci atomi. Acest fapt confirmă deplasarea bandei de absorbție ν (C=N) cu 10-15 cm⁻¹ care, în ligandul inițial, se observă la 1601 cm⁻¹ în cazul compusului coordinativ în baza clorurii de cupru și 1619 cm⁻¹ în cazul compusului coordinativ în baza nitrului de cupru. În afară de aceasta, în spectrul IR al compusului coordinativ apar benzi noi în domeniul 405-550 cm⁻¹ ν (Cu-N). (Anexa 10)

Cercetarea spectrelor IR 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidratului și compusului coordinativ al nitrului de cupru cu acest ligand a demonstrat că HL⁸ se comportă ca ligand tridentat și coordinează la atomul central prin atomii de azot piridinic, azometinic și triazolic cu formarea de două metalocicluri din cinci atomi. Acest fapt confirmă deplasarea bandei de absorbție ν (C=N) cu 10-15 cm⁻¹, în care hidrazona inițială se observă la 1608 cm⁻¹. În afară de aceasta, în spectrul IR al compusului coordinativ apar benzi noi în domeniul 405-550 cm⁻¹, 551 cm⁻¹, 429 cm⁻¹, care se detectează ca ν (Cu-N). (Anexa 11)

Cu ajutorul difracției cu raze X, au fost studiate două modificări cristaline de nitrato- {2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazine]-1,3-benzotiazolo}aquacupru (I și II) cu formula generală $[\text{CuL}^8(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ [$n = 0$ (I) și $n = 1$ (II)] și două modificări cloro- {2-[2-fenil(piridin-2-iletilden)hidrazin]-1,3-benzotiazolo}cupru (III și IV) cu formula generală $[\text{Cu}(\text{L}^9)\text{Cl}]$. Caracteristicile cristalografice și statisticile de colectare a datelor cu raze X ale structurilor sunt prezentate în Tabelele 3.3 și 3.4.

Tabelul 3.3. Caracteristicile cristalografice și statisticile de colectare a datelor cu raze X ale structurii pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{CuN}_5\text{O}_4\text{S}$ (I) și $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{CuN}_5\text{O}_5\text{S}$ (II)

Compusul	I	II
<i>M</i>	410.89	428.91
Sistemul cristalin, sp. gr., <i>Z</i>	Monoclinic, $P2_1/c$, 4	
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å	7,2709(8); 15.1311(7); 15.7118(9)	6,9599(2); 13,9136(3); 17,8236(4)
β , deg	108,384(6)	97,993(2)
<i>V</i> , Å ³	1640,3(2)	1709,22(7)
<i>D_x</i> , g/cm ³	1,664	1,667
Radiația; λ , Å	MoK α , 0,71073	
μ , cm ⁻¹	1,490	1,438
<i>T</i> , K	293(2)	
Dimensiunile cristalului, mm	0,23 × 0,30 × 0,20	0,40 × 0,30 × 0,05
Difractometru	Xcalibur	
Scan mode	ω	
θ_{max} , deg	29,30	29,02
<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> intervalul	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9, -19 ≤ <i>k</i> ≤ 18, -21 ≤ <i>l</i> ≤ 17 -4 ≤ <i>h</i> ≤ 9, -16 ≤ <i>k</i> ≤ 17, -22 ≤ <i>l</i> ≤ 23	
Reflexe colectate/independente (<i>N</i> ₁), <i>R_{int}</i> / cu $I > 2\sigma(I)$ (<i>N</i> ₂)	7619/3761; 0,0229/2848	7499/3905; 0,0215/3099
Metoda de rafinare	Cele mai mici pătrate cu matrice completă se bazează pe F^2	
Numărul de parametri	227	236
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ bazat pe <i>N</i> ₁	0,0577/0,0875	0,0534/0,0898
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ bazat pe <i>N</i> ₂	0,0376/0,0787	0,0371/0,0829
<i>S</i>	0,993	1,028
$\Delta\rho_{\text{max}}$, $\Delta\rho_{\text{min}}$, e/Å ³	0,379 -0,483	0,507, - 0,348
Programe	CrysAlisPro [140], SHELX97 [141], PLATON [142]	

În structurile I-IV liganzii L⁸⁻⁹ sunt monodeprotonați și coordonează cu atomul central prin donori de atomi de azot N1, N2 și N3 (Fig. 3,4; 3,5; 3,7). Legătura C1-N4 este scurtă (1,331-1,344Å) și foarte aproape de legătura dublă, ceea ce indică predominant contribuția formei b. În fragmentele tiazolice și hidrozinice se observă delocalizarea ligaturilor S-C, C-N și N-N, care au caracter (Tab. 3.3 și 3.4). Totuși atomii N2 și C13 în I-IV formează legătură dublă (C-N 1,285-1,30 Å). 2,1°; 2,4°; 1,6°; și 1,1° în I-IV respectiv, iar unghiurile diedrice ale acestor metalo-cicluri alăturate de fragmentele benzotiazolice și piridinice (S1N1C1-C7) și (N3C8-C12) au valorile 1,5°; 3,0°; 1,8°; 3,0°; 1,1°; 5,4° și 5,3°; 3,1° respectiv. Inelul fenilic (C14-C19) în III și IV formează cu planurile metalociclurilor specificate unghiuri diedrice 63,4°; 61,1° și 59,4°; 60,8°.

Tabelul 3.4. Caracteristicile cristalografice și statisticile de colectare a datelor cu raze X ale structurii pentru C₁₉H₁₃ClCuN₄S (III) și C₃₈H₂₆Cl₂Cu₂N₈S₂ (IV)

Compus	III	IV
<i>M</i>	428,38	856,77
Sistema cristalină, sp. gr., <i>Z</i>	Monoclinic, <i>C2/c</i> , 8	Monoclinic, <i>P2₁/c</i> , 2
<i>a, b, c</i> , Å	24,890(3); 7,7015(7); 18,9701(16)	10,1482(6); 7,7635(5); 23,168(2)
β , deg	113,245(12)	109,928(8)
<i>V</i> , Å ³	3341,2(6)	1716,0(2)
<i>D_x</i> , g/cm ³	1,703	1,658
Radiația; λ , Å		MoK α , 0,71073
μ , cm ⁻¹	1,603	1,561
<i>T</i> , K		293(2)
Dimensiunile cristalului, mm	0,20 × 0,15 × 0,08	0,50 × 0,09 × 0,03
Difractometru		Xcalibru
Scan mode		ω
θ_{\max} , deg	29,19	29,10
<i>h, k, l</i> intervalul	-31 ≤ <i>h</i> ≤ 30, -8 ≤ <i>k</i> ≤ 9, -25 ≤ <i>l</i> ≤ 14	-5 ≤ <i>h</i> ≤ 13, -9 ≤ <i>k</i> ≤ 9, -31 ≤ <i>l</i> ≤ 21
Reflexe colectate/independente (<i>N</i> ₁), <i>R_{int}</i> / cu <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>) (<i>N</i> ₂)	7600/3840; 0,028/2946	6842/3904; 0,0499/2538
Metoda de rafinare	Cele mai mici pătrate cu matrice completă se bazează pe <i>F</i> ²	
Numărul de parametri		235
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ bazat pe <i>N</i> ₁	0,0595/0,0882	0,0918/0,0920
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ bazat pe <i>N</i> ₂	0,0394/0,0790	0,0499/0,0757
<i>S</i>	1,025	1,029
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$, e/Å ³	0,409 – 0,340	0,414 – 0,349
Programe	CrysAlisPro [140], SHELX97 [141], PLATON [142]	

În structurile I și II atomii de cupru, de asemenea, coordonează cu ioni de nitrat și molecule de apă. În același timp, în cristalele I complexii sunt monomeri (Fig. 3.4), întrucât în II ei sunt uniți cu punțile, ionul de nitrat formând un lanț polimeric de-a lungul direcției (100) (Fig. 3.6).

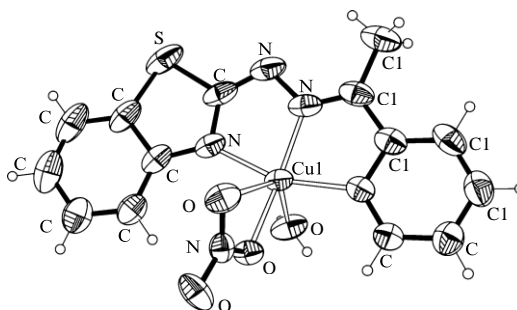


Fig. 3.4. Structura compusului coordinativ molecular [CuL⁸(NO₃)(H₂O)]

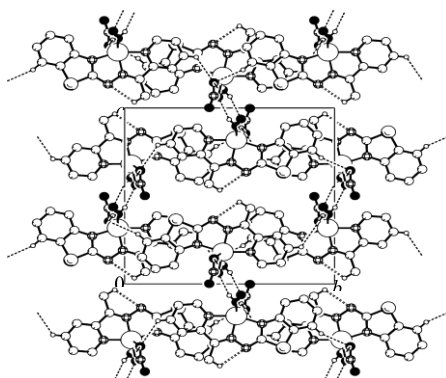


Fig. 3.5. Formarea în cristal a lanțurilor din compușii complecși prin legături de hidrogen cu antrenarea moleculelor de apă coordonate. Evidențierea dimerilor centrosimetrice

Poliedrul coordinativ al atomului de Cu(I) în ambele cazuri este bipiramidă tetragonală distorsionată, a cărei structură în acești complecși este diferită. Bazele bipiramidelor în I și II sunt atomii de azot N1, N2, N3 ai ligandului organic L⁸, în forma I a patra poziție în baza piramidei este ocupată de un atom de oxigen din grupa nitrat, atunci când în forma II – cu atomul de oxigen din apă. Deplasarea acestor donori de atomi de la valoarea lor medie este în I și II -0,087; 0,103; -0,081; 0,070 și -0,078; 0,091; -0,076; 0,064 Å respectiv. Pozițiile axiale în complexul I sunt ocupate de molecula de apă și al doilea atom al grupei nitrat – O3, care este chelat bidentat.

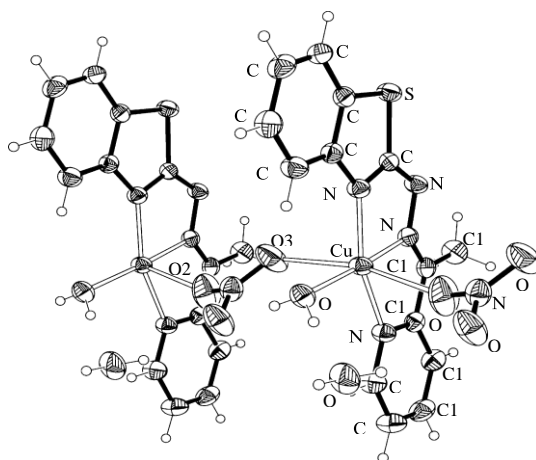


Fig. 3.6. Structura fragmentului cristalografic independent din polimerul coordinativ {[CuL⁸(NO₃)(H₂O)]·H₂O}_n și a moleculelor de apă de cristalizare

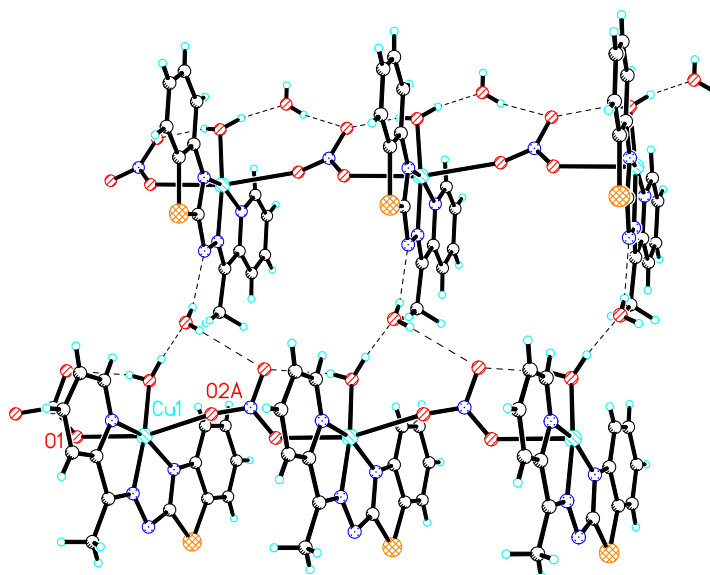


Fig. 3.7. Formarea polimerului coordinativ $\{[\text{CuL}^8(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ și modul de împachetare a acestuia în cristal

Abaterea atomului de cupru de la baza piramidei este de 0,175 Å în partea atomului de oxigen O1 din molecula de apă, distanțele respective Cu1-O1 și Cu1-O3 sunt 2,214(2) și 2,762(3) Å, care permit să descrie această bipiramidă ca (4+1+1). În complexul II pozițiile axiale sunt ocupate de atomii de oxigen O2 și O3 a nitrat-ionului, care joacă rol de punte. Abaterea atomului de cupru de la baza bipiramidei este de 0,039 Å în direcția atomului de oxigen O3 a grupei de nitrat, distanțele respective Cu1-O2 și Cu1-O3 sunt 2,583(2) și 2,549(2) Å diferă mult din cele în complexul I și permit să descriem această bipiramidă ca (4+2). Unghiurile formate din aceste legături în baza bipiramidelor în I și II sunt în diapazonul de 50,9°-114,3°; 84,4-110,7° și 83,4°-101,13°; 81,4°-91,8° respectiv, iar unghiurile O1-Cu1-O3 și O2'-Cu1-O3 sunt 134,6° și 165,6°. Volumurile bipiramidelor atomilor de cupru în complecșii sunt egale cu 11,496 și 12,966 Å³.

În cristalul de I datorită transmiterii de-a lungul direcției complecșii sunt uniți cu legăturile de hidrogen O1-H1 ... O3 în lanțuri nesfârșite legate între dâșii cu legături de hidrogen „nonclassical” C10-H11 ... O3, C3-H10 ... O3 în straturi paralel cu (001) planul. Straturile, la rândul lor, sunt legate în cristal cu legături de hidrogen O1-H2 ... O2 datorită centrelor de simetrie (Fig. 3.5; Tab. 3.3).

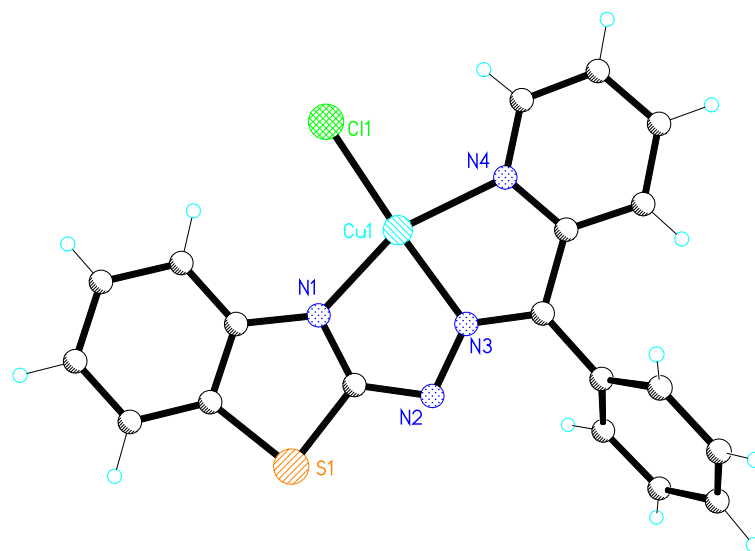


Fig. 3.8. Structura moleculară a unuia din polimorfii $[\text{Cu}(\text{L}^9)\text{Cl}]$

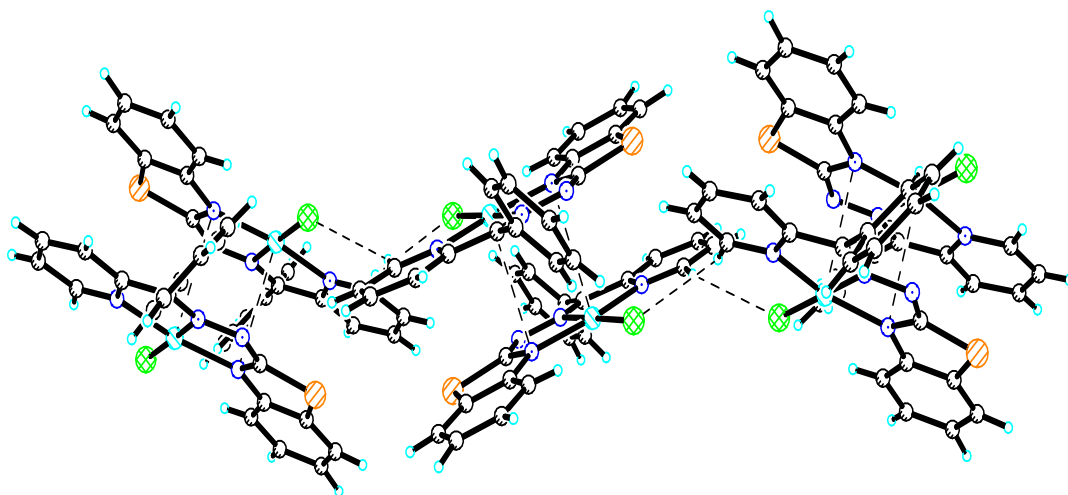


Fig. 3.9. Modul de împachetare a primului polimorf cu evidențierea interacțiunilor fine $\text{Cu}\dots\text{N}$ (3.28 Å)

Tabelul 3.5. Unele distanțe interatomice d (Å) și unghiuri de valență ω (grad) în structurile I și II

Legătura	d		Unghiul	ω	
	I	II		I	II
Cu1–N2	1,953(2)	1,948(2)	N1–Cu1–O3 [O3 A]*	86,09(9)	92,65(8)
Cu1–N1	1,965(2)	1,973(2)	N2–Cu1–O3 [O3 A]*	114,34(9)	91,86(9)
Cu1–O1	2,214(2)	1,956(2)	N1–Cu1–O1	95,93(8)	100,23(7)
Cu1–N3	2,010(2)	2,016(2)	N3–Cu1–O1	93,13(8)	99,38(8)
Cu1–O2	2,017(2)	2,581(2)	N3–Cu1–O3 [O3 A]*	99,78(8)	91,42(7)
Cu1–O3	2,762(2)	2,546(2)	O2–Cu1–O1	84,43(7)	85,56(8)
N3–C12	1,358(2)	1,355(3)	O2–Cu1–O3 [O3 A]*	50,88(8)	165,08(8)
S1–C1	1,739(3)	1,745(2)	N4–N2–Cu1	118,0(2)	118,20(15)
S1–C2	1,748(4)	1,749(2)	C12–N3–Cu1	112,94(19)	112,29(16)
N2–C13	1,285(4)	1,294(3)	C1–N1–Cu1	108,8(2)	109,57(16)
N2–N4	1,371(3)	1,366(3)	C13–N2–Cu1	118,8(2)	118,42(16)
N4–C1	1,331(4)	1,344(3)	C7–N1–Cu1	138,72(18)	138,41(16)
N1–C1	1,345(3)	1,329(3)	N5–O2–Cu1	112,92(14)	156,14(8)
N1–C7	1,376(4)	1,392(3)	C8–N3–Cu1	128,54(18)	128,55(7)
C7–C2	1,413(4)	1,409(3)	C1–S1–C2	89,99(15)	89,22(11)
C12–C13	1,475(4)	1,479(3)	C7–C2–S1	109,7(3)	110,30(18)
Unghiu	ω	ω	N1–C1–S1	113,8(3)	114,88(18)
N2–Cu1–N1	80,38(11)	79,99(8)	C1–N1–C7	112,4(2)	111,9(2)
N2–Cu1–O1	110,69(8)	173,18(8)	N4–C1–N1	125,8(3)	124,9(2)
N2–Cu1–N3	80,18(10)	80,61(8)	N3–C12–C13	114,8(3)	115,4(2)
N1–Cu1–N3	160,41(9)	160,29(8)	N1–C7–C2	114,0(3)	113,6(2)
N1–Cu1–O2 [O1]*	100,42(8)	100,28(8)	C1–N4–N2	107,0(2)	107,34(19)
N1–Cu1–O2 [O1]*	97,71(8)	99,39(8)	N2–C13–C12	113,2(2)	112,9(2)
N2–Cu1–O2	164,77(8)	101,21(8)			

Tabelul 3.6. Unele distanțe interatomice d (Å) și unghiuri de valență ω (grad) în structurile III și IV

Legătura	d		Unghiul	ω	
	III	IV		III	IV
Cu1–N2	1,975(2)	1,966(3)	N2–Cu1–Cl1	176,75(5)	176,72(9)
Cu1–N1	1,976(2)	1,978(3)	N4[N3]*–Cu1–Cl1	97,38(6)	96,36(9)
Cu1–N4 [N3]*	2,030(2)	2,013(3)	N1–Cu1–Cl1 A		90,85(9)
Cu1–Cl1	2,2036(8)	2,217(1)	N3–Cu1–Cl1 A		89,79(10)
Cu1–Cl1 A		2,959(2)	N3–Cu1–Cl1 A		100,26(11)
S1–C1	1,741(3)	1,747(3)	C1–N1–Cu1	109,58(17)	108,9(2)
S1–C2	1,748(3)	1,747(4)	C7–N1–Cu1	138,86(18)	138,9(2)
N1–C1	1,344(3)	1,332(4)	C13–N2–Cu1	11800(17)	117,6(2)
N2–C13	1,301(3)	1,296(4)	N4–N2–Cu1	118,90(16)	118,0(2)
N1–C7	1,403(3)	1,393(4)	C12–N3–Cu1	113,20(17)	112,9(9)
N3–C12	1,361(3)	1,354(4)	C8–N3–Cu1	127,99(19)	128,26(2)
N2–N4	1,357(3)	1,356(4)	N1–C1–S1	114,9(2)	114,4(3)
N4–C1	1,340(3)	1,335(4)	C1–S1–C2	89,53(13)	89,59(17)
C7–C2	1,397(4)	1,401(5)	C7–C2–S1	110,4(2)	110,1(3)
C13–C12	1,476(3)	1,485(5)	C1–N1–C7	110,9(2)	111,7(3)
Unghiu	ω	ω	C1–N4–N2	106,8(2)	107,4(3)
N1Cu1–N2	79,21(9)	79,58(12)	N1–C1–N4	125,4(2)	125,6(3)
N1–Cu1–N4 [N3]*	159,20(9)	159,47(12)	C2–C7–N1	114,3(2)	114,2(3)
N2–Cu1–N4 [N3]*	80,00(9)	80,36(12)	N2–C13–C12	113,8(2)	113,0(3)
N1–Cu1–Cl1	103,39(7)	103,69(9)			

În straturi, în conformitate cu criteriile propuse în [143,146]($Cg \ Cg \cdots <6,0 \text{ \AA}$, $\beta <60,0^\circ$, unde β este unghiul dintre vectorii $CgICgJ$ și normal la ciclul aromatic CgI), în cristal se observă $\pi - \pi$ stivuirea interacțiunii dintre cicluri $Cg1(N3C8-C12)$ și $Cg2(C2-C7)$: distanța $Cg1 \cdots Cg2$ ($2 - x, 1/2 + y, 1/2 - z$) dintre centroizii acestor fragmente este de $3,778 \text{ \AA}$, iar unghiul β este egal cu $8,3^\circ$.

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

Compușii III și IV sunt modificări polimorfe. În compusul III atomul de cupru formează un compus coordinativ plan-pătratic (Fig. 3.8). Atunci când în IV se formează dimeri centrosimetrice în funcție de punte sunt atomii de clor (Fig. 3.10). În compusul coordinativ III atomul de clor este terminal având cele mai scurte contacte intermoleculare cu participarea lui: Cl1 ... H12–C8 (–x, y, –1/2–z) 2.81 Å (Acest contact poate fi privit ca legătură de hidrogen) și Cl1 ... C1 (x, 2–y, –z) 3.556 Å.

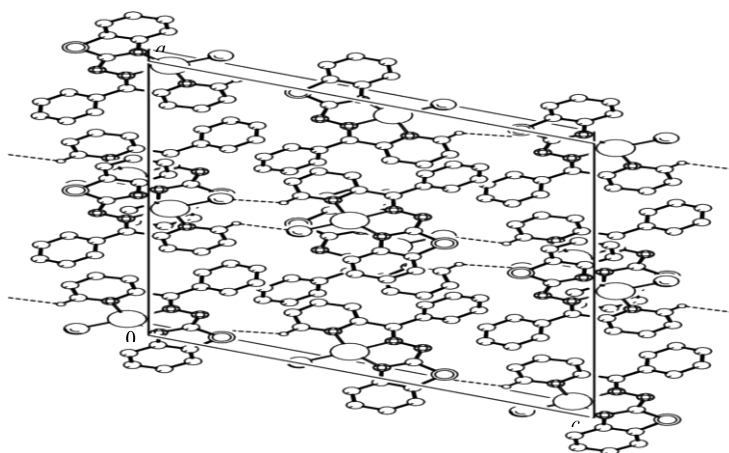


Fig. 3.10. Modul de împachetare a polimorfului al doilea [Cu(L⁹)Cl]₂

În cristalul IV poliedrul coordinativ al atomului central este bipiramida tetragonală distorsionată. În favoarea unei astfel de interpretări a probelor indică și criteriile propuse în [147]: $\tau = (\beta - \alpha)/60$, unde valorile α și β sunt cele mai mari unghiuri dintre legături, formate cu atomul central. Dacă τ este egal cu 0, coordinarea metalului este descrisă ca bipiramida tetragonală ideală, iar la τ egal cu unul ca bipiramida ideală trigonală. În cazul nostru $\tau = (176,72 - 59,47)/60 = 0,29$, ceea ce confirmă că poliedrul coordinativ al atomului de cupru poate fi definit ca bipiramidă tetragonală distorsionată. Deplasarea atomilor donori N1, N2, N3, Cl1, care se află în baza piramidei în IV, din mediile planului median, constituie în III 0,01, –0,013, 0,01, –0,008 Å, respectiv, dar deplasarea atomului de cupru în acest plan este egală cu 0,025 Å. În IV mărimile menționate au valorile –0,035, 0,044, –0,036, 0,028 și 0,038 Å. Valoarea apicală a poliedrului

coordinativ Cu I în IV este ocupată de atomul de clor al compusului coordinativ vecin, legat cu centrul simetriei inițiale cu distanța 2, 259(3) Å. Unghiurile formate cu această legătură cu atomii bazei piramidei tetragonale sunt între 79,8°–100,3°. Volumul piramidei coordinative este egal cu 8,17 Å.

În cristalul III, din cauza sistemului dublu-axial, complexii interacționează între dânșii în perechi de legături de hidrogen C8-H12 ... CL1 (Tab. 3.3). În complecși se observă π - π stivuire între cicluri Cg1(Cu1, N1, N2, N4, C1) și Cg2(C2–C7): Cg1 ... Cg2(-x, 1-y, -z) 3,569 Å, $\beta = 14,5^\circ$, precum și interacțiune metal ... π - inel: distanța Cu ... Cg2(-x, 2-y, -z) este egală 3,537 Å, $\gamma = 18,5^\circ$. În structura cristalină se observă încă interacțiunea X-H ... Cg și Y - X ... Cg(π - inel). Pentru Cu1–Cl1 ... Cg1(-x, 2-y, -z) distanța Cl1 ... Cg este egală cu 3,78 Å, unghi $\gamma = 25,1^\circ$. Pentru C18–H ... Cg3 (C14–C19) (1/2-x, 1/2+y, 1/2-z) distanța H ... Cg este egală cu 2,79 Å, $\gamma = 14,0^\circ$.

În cristalul IV legături de hidrogen între dimeri nu există (Fig. 3.8), unde între complecși se observă π - π stivuire interacțiunii Cg1(Cu1, N1, N2, N4, C1) ... Cg2(Cu1, N2, N3, C12, C13) - Cg1 ... Cg2(1-x, 2-y, -z), 2,772 Å, $\beta = 56,7^\circ$, interacțiunii metal ... π - inel - Cu1 ... Cg(N3C8–C12)(1-x, 1-y, -z) 3,424 Å, $\gamma = 9,7^\circ$, și interacțiunea C18–H ... Cg(C14–C19)(2-x, -1/2+y, 1/2-z) - H ... Cg 2,8 Å, $\gamma = 10,2^\circ$.

Tabelul 3.7. Parametrii geometrici ai legăturilor de hidrogen în structurile I-III

Legătura D-H ...A	Distanța, Å			Unghiul D H A, grad	Coordonatele atomului A
	D-H	H ...A	D ...A		
I					
O1-H1 ... O3	0,72	2,23	2,902	157	-1 + x, y, z
O1-H2 ... O2	0,78	2,08	2,826	161	1 - x, 1 - y, -z
C3-H10 ... O3	0,93	2,56	3,367	145	2 - x, - 1/2 + y, 1/2 - z
C10-H11 ... O3	0,93	2,58	3,212	126	2 - x, 1/2 + y, 1/2 - z
II					
O1-H1 ... O4	0,82	1,96	2,762	168	1 + x, y, z
O1-H2 ... O5	0,83	1,77	2,606	175	x, 1/2 - y, 1/2 + z
O5-H12 ... O4	0,82	2,21	3,003	162	x, 1/2 - y, - 1/2 + z
O5-H13 ... N4	0,82	1,99	2,793	168	x, y, z
III					
C8-H12 ... Cl1	0,93	2,81	3,453	127	- x, y, - 1/2 - z

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

Tiosemicarbazonele sunt cunoscute ca liganzi universali. Compușii coordinativi ai metalelor de tranziție cu tiosemicarbazone sunt diferiți după compoziție [178-180] și structură și au un larg spectru de utilizare în chimia anorganică și în medicină. Unii dintre acești compuși manifestă proprietăți antimicrobiene, antifungice și anticancer etc. [158-162]. Din această cauză, sinteza și studierea compușilor noi cu tiosemicarbazone prezintă interes atât teoretic, cât și practic.

În legătură cu aceasta, a fost efectuată sintetizarea și studierea compușilor coordinativi ai cuprului, cobaltului, nichelului și zincului cu 4-morfolintiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HL¹⁷), 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei (HL¹⁸) și 4-morfolintiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei (HL¹⁹), stabilirea compoziției și structurii compușilor noi sintetizați.

Pentru sintetizarea 4-morfolinotiosemicarbazidei la soluția de morfolină în cloroform a fost adăugat tiofosgen. În prezența trietilaminei, are loc formarea clorurii de morfolin-4-carbotoiil, care în urma reacției cu hidrazinhidrat formează 4-morfolintiosemicarbazida. Puritatea ei a fost confirmată cromatografic, determinarea punctului de topire și prin spectrele ¹H și ¹³C-RMN (Fig. 3.11). (Anexele 8, 9)

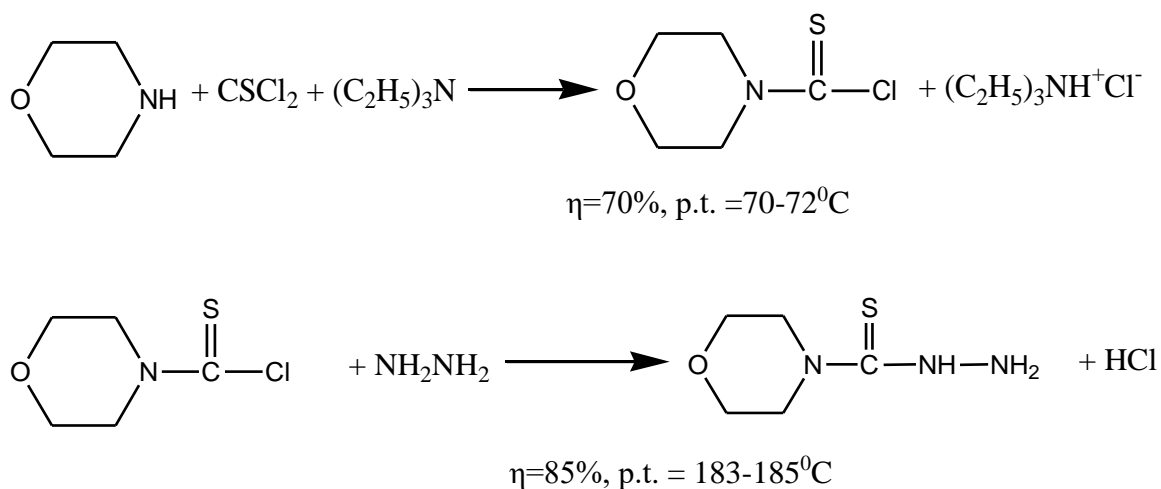


Fig. 3.11. Schema de sinteză a 4-morfolinotiosemicarbazidei

Tabelul 3.8. Proprietățile fizico-chimice ale compușilor coordinativi sintetizați

Nr.	Compusul	Formula brută	Randamentul reacției, %	μ_{ef} , M.B., 294K
1	$[\text{Cu}(\text{L}^{17})\text{NO}_3]$	$\text{CuC}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{SO}_4$	65	2,19
2	$[\text{Cu}(\text{L}^{17})\text{Br}]$	$\text{CuC}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{SOBr}$	74	1,91
3	$[\text{Co}(\text{L}^{17})_2]\text{Cl}$	$\text{CoC}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}$	50	Diam.
4	$[\text{Ni}(\text{L}^{17})\text{Cl}]$	$\text{NiC}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{SO Cl}$	50	Diam.
5	$[\text{CuL}^{18}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]_2(\text{NO}_3)_2$	$\text{Cu}_2\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_{10}\text{S}_2\text{O}_{22}$	74	1,91
6	$[\text{Cu}(\text{L}^{18})\text{Br}]$	$\text{CuC}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{SO}_3\text{Br}$	85	1,76
7	$[\text{Co}(\text{L}^{18})_2]\text{NO}_3$	$\text{CoC}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_{14}\text{S}_4\text{O}_{11}$	67	Diam.
8	$[\text{Ni}(\text{L}^{18})\text{Cl}]$	$\text{NiC}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{SO}_3\text{Cl}$	68	Diam.
9	$[\text{Cu}(\text{L}^{19})\text{Cl}]$	$\text{CuC}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{SOCl}$	65	1,65
10	$[\text{CuL}^{19}(\text{NO}_3)]_2$	$\text{CuC}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{SO}_4$	74	1,48
11	$[\text{Ni}(\text{HL}^{19})_2]\text{Cl}_2$	$\text{NiC}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$	85	3,05
12	$[\text{Zn}(\text{L}^{19})\text{Cl}]$	$\text{ZnC}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{SOCl}$	67	Diam.
13	$[\text{Co}(\text{L}^{19})_2]\text{Cl}$	$\text{CoC}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}$	68	Diam.

Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei a compușilor coordinativi sintetizați a demonstrat că compușii coordinativi de cupru cu HL^{18-19} sunt paramagnetici și au structură monomerică, din cauză că valorile momentelor lor efective magnetice sunt apropiate de valoarea pur spinică caracteristică pentru un electron necuplat. Compușii coordinativi de cobalt și nichel cu 4-morfolinotiosemicarbazona 2-formilpiridinei și 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei sunt diamagnetici. Aceste date experimentale demonstrează că atomii centrali în compușii coordinativi ai cobaltului se află în înconjurarea octaedrică, iar în cazul nichelului – plan-pătratică a liganzilor. În afară de aceasta, se poate presupune că liganzii HL^{17} și HL^{18} în componența complexelor sintetizați se comportă ca liganzi care creează câmp tare. De asemenea, după valoarea momentului efectiv magnetic al complexului de cobalt, se poate emite ipoteza că 4-morfolinotiosemicarbazona 2-benzoilpiritinei în componența compusului coordinativ se comportă ca ligand care creează câmp slab (Tab. 3.8).

Cercetarea comparativă a spectrelor IR 4-morfolinotiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și a compușilor coordinativi $[\text{Cu}(\text{L}^{17})\text{Br}]$ (Anexa 12), $[\text{Ni}(\text{L}^{17})\text{Cl}]$ și $[\text{Co}(\text{L}^{17})_2]\text{Cl}$ a demonstrat că tiosemicarbazona investigată în componența compușilor sintetizați se comportă ca ligand tridentat monodeprotonat, coordinându-se la atomul central prin atomii de azot piridinic și azometinic și atomul de sulf, formând două metalocicluri din cinci atomi. În favoarea acestui fapt vorbește deplasarea cu $10\text{-}15\text{ cm}^{-1}$ și scindarea în două componente a benzilor de adsorbție $\nu(\text{C}=\text{N})$, care în ligand inițial se observă la 1.580 cm^{-1} . Tiosemicarbazona cercetată în compușii coordinativi sintetizați se află în forma tiolică deprotonată. Despre aceasta indică dispariția în spectrele IR complecșilor benzei de adsorbție $\nu(\text{C}=\text{S})$, care în spectrul ligandului se observă la 775 cm^{-1} . În afară de aceasta, în spectrele IR ale compușilor coordinativi apar trei benzi de adsorbție noi în domeniul 546 cm^{-1} - 410 cm^{-1} care, conform datelor din literatură, pot fi atribuite benzilor de adsorbție $\nu(\text{M}-\text{N})$, $\nu(\text{M}-\text{O})$, $\nu(\text{M}-\text{S})$.

Cercetarea spectrelor IR ale complecșilor $[\text{Cu}(\text{L}^{18})\text{Br}]$ și $[\text{Co}(\text{L}^{18})_2]\text{NO}_3$ a arătat că tiosemicarbazona investigată în componența compușilor coordinativi se comportă ca ligand tridentat monodeprotonat, coordinându-se la atomul central prin atomii de oxigen fenolic deprotonat, azot azometinic și de sulf în forma tionică, formând două metalocicluri din șase și cinci atomi. În favoarea acestui fapt vorbește dispariția în spectrele compușilor complecși a benzilor de adsorbție $\nu(\text{OH})$, care în ligandul inițial se observă în domeniul $2800\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$. Banda de adsorbție $\nu(\text{C}=\text{N})$ în compușii coordinativi investigați este deplasată cu $15\text{-}20\text{ cm}^{-1}$ spre frecvențe mai joase și se observă în domeniul $1594\text{-}1601\text{ cm}^{-1}$. Banda de adsorbție $\nu(\text{C}=\text{S})$ se observă la $730\text{-}750\text{ cm}^{-1}$ și este deplasată cu $15\text{-}20\text{ cm}^{-1}$ spre frecvențe mai joase. În favoarea modului sus-nunit de coordinare a ligandului vorbește și de apariția în spectrele IR ale complecșilor investigați a benzilor de adsorbție $\nu(\text{M}-\text{N})$, $\nu(\text{M}-\text{O})$, $\nu(\text{M}-\text{S})$ în domeniul $410\text{-}540\text{ cm}^{-1}$.

La recristalizarea compușilor $[\text{Cu}(\text{L}^{17})\text{NO}_3]$ și $[\text{Cu}(\text{L}^{18})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]_2(\text{NO}_3)_2$ din etanol au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X. Experimentul a demonstrat că poliedrele de coordinare ale atomilor de metal din compușii similari capătă forma unei piramide tetragonale distorsionată, care are în planul ecuatorial atomii N1N3S1 și O2/N6N7S2 și O6 (unul din atomii de O din anionul NO_3), iar în poziție apicală un alt atom de O din anionul anorganic, coordinat bidentat-chelat (Fig. 3.12). Formarea în cristal a straturilor supramoleculare prin legături de hidrogen $\text{C}-\text{H}\dots\text{S}$ și $\text{C}-\text{H}\dots\text{O}$ este prezentată în Fig.3.13.

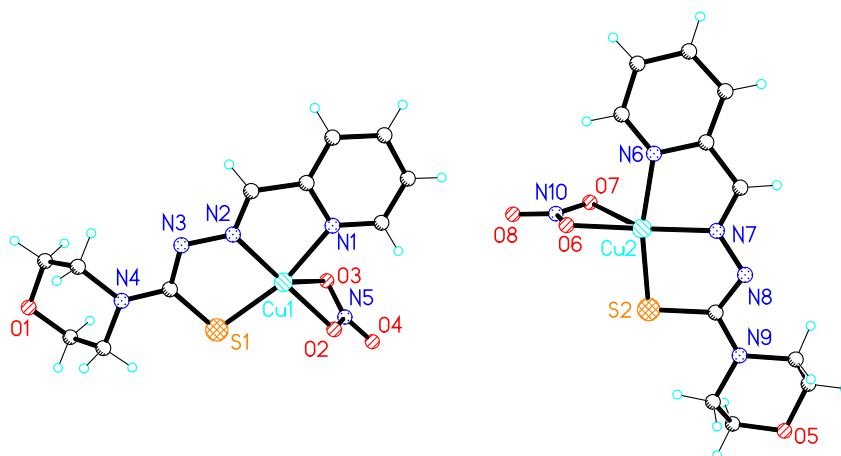


Fig. 3.12. Structura compușilor compleși moleculari cristalografic independenți [CuL¹⁷(NO₃)]

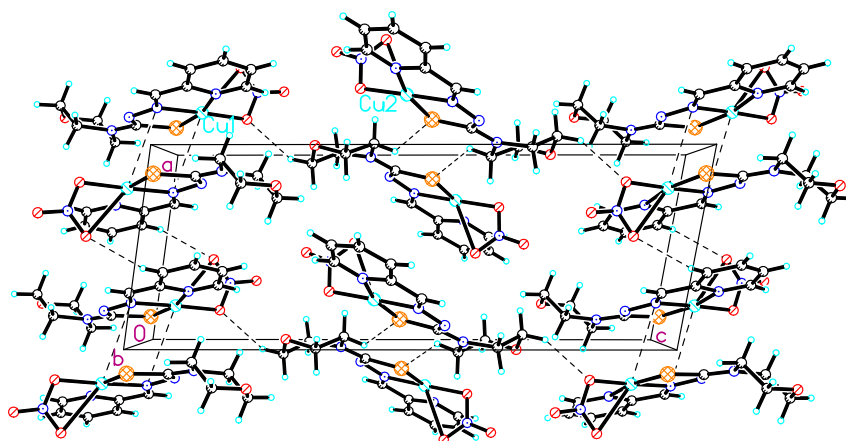


Fig. 3.13. Evidențierea dimerilor centrosimetrice formați prin intermediul interacțiunilor fine Cu...N (3,52 Å)

În cazul compusului coordinativ [Cu(L¹⁸)(C₂H₅OH)(H₂O)]₂(NO₃)₂ poliedrul de coordinare al atomilor de metal este o bipiramidă tetragonală distorsionată, care are în planul ecuatorial atomii O1N3S1 ai ligandului monodeprotonat HL¹⁸ și O4 ce aparțin ligandului de acetat, iar în poziții apicale sunt poziționați un atom de O, ce aparține moleculei de apă, și atomul de S din fragmentul învecinat al complexului (Fig.3.14).

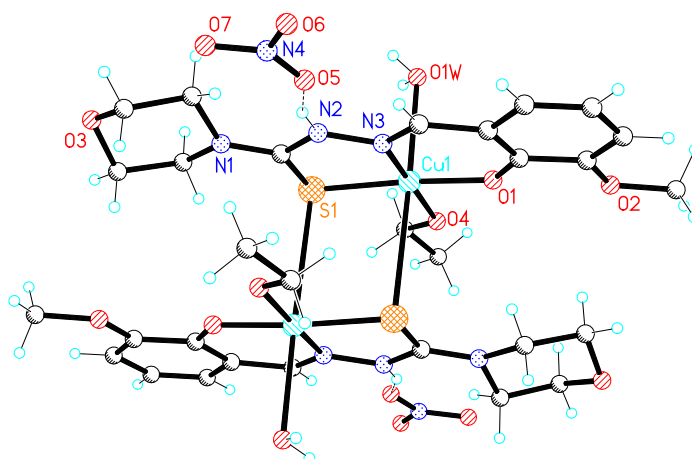


Fig. 3.14. Structura cationilor dimerici centrosimetrice $[\text{Cu}(\text{L}^{18})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]_2(\text{NO}_3)_2$ formați prin intermediul interacțiunilor $\text{Cu}\dots\text{S}$ (3,25 Å).

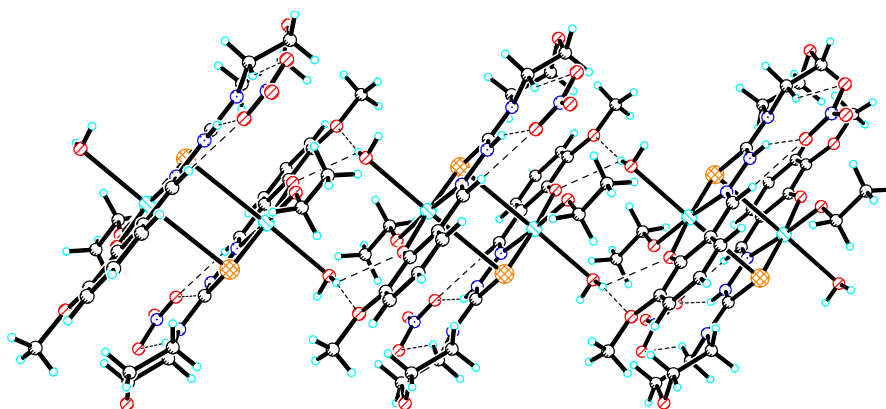


Fig. 3.15. Fragment din structura cristalină a compusului $[\text{Cu}(\text{L}^{18})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]_2(\text{NO}_3)_2$

La recristalizarea compusului $[\text{Cu}(\text{L}^{19})(\text{NO}_3)]_2$ din etanol, au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită folosind analiza cu raze X. A fost determinat poliedrul de coordinare al atomilor de metal este o piramidă tetragonală distorsionată, care are în planul ecuatorial atomii N4N3S1 ai ligandului monodeprotonat L^{19} și O2 din anionul NO_3 , coordonat monodentat, iar în poziție apicală este așezat atomul de S din fragmentul învecinat al complexului (Fig. 3.16).

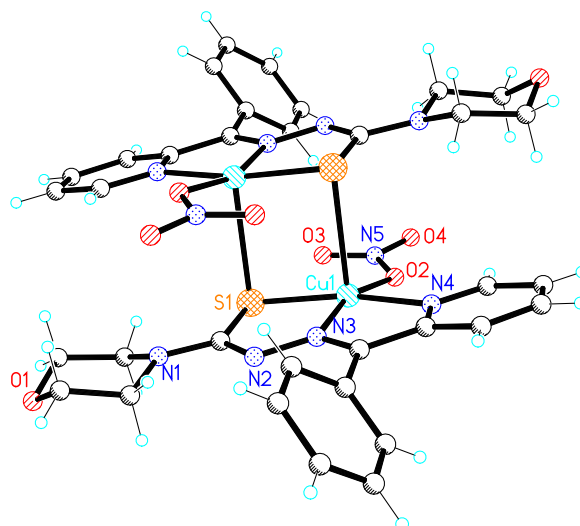


Fig. 3.16. Structura dimerilor $[\text{Cu}(\text{L}^{19})(\text{NO}_3)_2]$ centrosimetrice formați prin intermediul legăturilor Cu-S (2,850 Å)

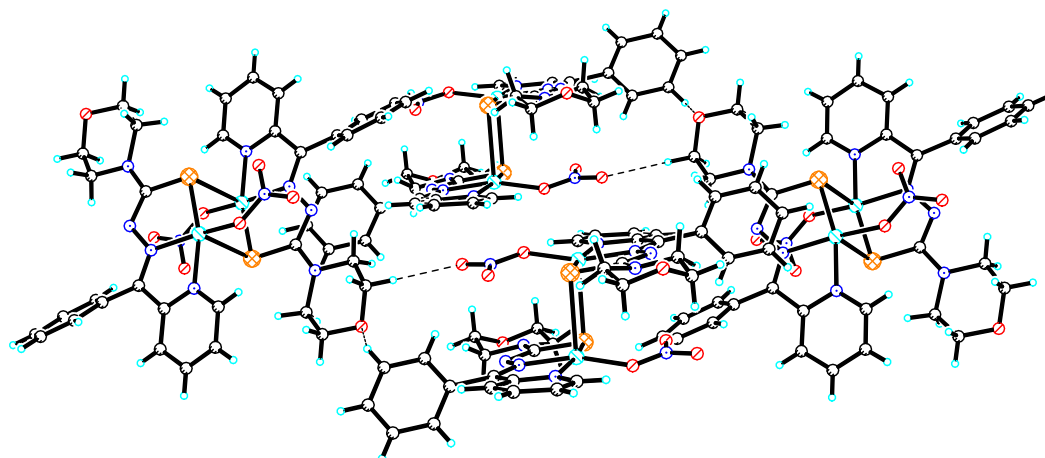


Fig. 3.17. Modul de împachetare a dimerilor în cristal prin intermediul legăturilor fine de tipul C-H...O

3.3. Studiul proprietăților medico-biologice ale compușilor sintetizați

Din literatură este cunoscut că, compușii coordinați ai metalelor 3d cu liganzi sintetizați în baza tiosemicarbazidei, inhibă creșterea și multiplicarea celulelor canceroase. Sunt elaborate câteva teorii care explică mecanismul acțiunii citostatice, una din aceste teorii explică apariția celulelor cancerului prin apariția în organism excesului de ioni-radicali, de atâta în conformitate cu această teorie pentru inhibarea creșterii și multiplicarea celulelor canceroase, este necesar de oprit procesul de formare a ion-radicalilor. Pentru aceasta se folosesc diferite substanțe care manifestă activitate antioxidantă. Ca etalon al activității antioxidative se folosește Troloxul care la concentrația micromolară $1\mu\text{M}$ are IC_{50} egal cu 30. Rezultatele studierii activității antioxidative a compușilor sintetizați sunt prezentate în Tabelul 3.9.

Tabelul 3.9. Efectul comparativ al substanțelor de testat cu referințe antioxidante DOXO asupra radicalilor liberi ABTS^{•+} și DPPH[•]

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

Din Tabelul 3.9. se observă că activitatea antioxidantă a compușilor investigați depinde de natura atomului central și de natura ligandului, cea mai mare activitate antioxidantă cu ambele metode are compusul coordinativ Co(II) cu 4-morfolinotiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei. Cu ambii liganzi activitatea antioxidantă prin metoda DPPH se schimbă conform următorului șir Co > Ni >> Cu.

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

În continuare, a prezentat interes studierea activității citostatice a compușilor coordinativi sintetizați. Experimentul a fost realizat în orașul Laval, Canada, Quebec. În experiment au fost utilizate celulele HL-60 ale cancerului leucemiei mieloidă umane. Datele experimentale obținute sunt reprezentate Tabelul 3.10.

Tabelul 3.10. Activitatea antiproliferativă a liganzilor testați împotriva HL-60 leucemiei mieloide umane

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

Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților anticanceroase ale compușilor sintetizați sunt prezentate în Tabelul 3.10. Hidrazonetele obținute în baza benzaldehidelor substituie (HL¹- HL³) nu manifestă proprietăți cancerostatice, iar compușii sintetizați în baza aldehydelor salicilice și 2-formilpiridinei substituie inhibă creșterea celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane în limitele concentrațiilor 10⁻⁵, 10⁻⁶ mol/l. Asupra activității anticancer ale compușilor studiați, care manifestă activitate, influențează natura azometinei (Tab.3.14). Cea mai înaltă activitate au manifestat-o compușii obținuți în baza 2-formilpiridinei și mai mică activitate în baza aldehydei salicilice. Asupra activității cancerostatice cele mai active grupe de compuși (HL⁷,HL⁸, HL⁹) influențează natura radicalului R₁ și se micșorează conform următorului șir C₆H₅ > CH₃ > H. În cazul derivaților aldehydei salicilice, activitatea depinde de numărul și poziția grupei OH în componența radicalului R₂. Introducerea celei de-a doua grupe OH în inelul benzenic duce la creșterea activității de 4-9 ori. Poziția grupei hidroxo, de asemenea, influențează asupra activității. Dacă fragmentul hidroxibenzenic conține OH în poziția 2,4, atunci acest produs inhibă 80% de celule la concentrația 10⁻⁵ mol/l. Dacă grupa OH se află în

pozițiile 2 și 3, atunci compusul manifestă activitate anticancer atât la 10^{-5} (60%), cât și la 10^{-6} M (83%).

Din Tabelul 3.11 se vede că ambii produși ai condensării 2-hidrazinobenzotiazolului manifestă activitatea antiproliferativă atât la 10^{-5} , cât și 10^{-6} M inhibând de la 89 până la 99% celulele de cancer. Totuși, mai multă activitate a manifestat azometina care conține 2-acetilpiridina. La concentrația 10^{-7} M, bazele Schiff manifestă o activitate slabă (10-15%). Compușii coordinativi ai Cu(II) cu baza Schiff care conține în compoziția sa fragmentul 2-acetilpiridinei manifestă o activitate înaltă la toate trei concentrații și inhibă de la 90 până la 99.3% celulele canceroase. Iar compușii coordinativi cu a doua azometină manifestă activitate numai la concentrații mari.

Tabelul 3.11. Activitatea antiproliferativă substanțelor sintetizate fața de celulele canceroase HL-60 ale leucemiei mieloide umane

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

Din Tabelul 3.12 se vede că asupra activității citostatice influențează natura ligandului: cea mai înaltă activitate cancerostatică manifestă complexul [Cu(L¹⁷-H)NO₃] inhibă 97,1% de celule.

Compușii coordinativi ai Cu (II) în baza 4-morfolinotiosemicarbazonei a 2-acetilpiridinei și benzoilpiridinei manifestă o activitate mare de la 82 până la 97% numai la concentrații mari. Dacă comparăm compușii coordinativi ai metalelor 3d cu 4-morfolinotiosemicarbazonei benzoilpiridinei se vede că asupra activității citostatice influențează natura atomului central și se schimbă conform următorului șir Cu(II) > Zn(II) > Co(II) ~ Ni(II), cea mai înaltă activitate cancerostatică manifestă complexul Cu(L¹⁹-H)NO₃ la concentrația 10^{-5} mol/L inhibă 90% celule HL-60, la 10^{-6} mol/L inhibă 95%, iar la 10^{-7} mol/L inhibă numai 3% de celule.

Pentru comparație, în tabel sunt prezentate caracteristicile cancerostatice ale doxorubicinei utilizate în medicină pentru tratarea și profilaxia leucemiei. Din Tabelul 3.12 se observă că compusul Cu(L¹⁷-H)NO₃ manifestă activitate mai mare decât doxorubicina la concentrații mici și comparabilă la concentrații mari.

Tabelul 3.12. Activitatea antiproliferativă a compușilor coordinativi sintetizați față de celulele canceroase HL-60 ale leucemiei mieloide umane

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

De asemenea, au fost efectuate testări la activitatea antiproliferativă la cancerul de prostată LNCaP, cancerul mamar MCF-7 și cancerul hepatic HepG2. Datele experimentale sunt prezentate în Tabelul 3.13. Din datele indicate să observă că azometina HL⁸ la concentrații 10⁻⁵-10⁻⁶ M nu manifestă activitatea celulelor cancerului de prostată LNCaP, iar la concentrația 10⁻⁷ inhibă 12.7 % de celule. Compușii coordinativi obținuți în baza acestei azometine la concentrații mari (10⁻⁵-10⁻⁶ M) inhibă de la 98,9 până la 15,5% ale celulelor cancerului de prostată LNCaP și de la 44 până la 100% inhibă celulele de cancer mamar MCF-7.

Tabelul 3.13. Activitatea antiproliferativă a substanțelor sintetizate față de celulele canceroase de prostată LNCaP, cancerului mamar MCF-7 și cancerului hepatic HepG2 inhibate

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

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

Un criteriu important pentru utilizarea unei substanțe anticanceroase în practica medicală este raportul (IS) dintre concentrația de inhibiție semimaximală a celulelor normale și a celulelor canceroase. Substanțele cu un indice de selectivitate mai mare de 3 sunt considerate promițătoare pentru utilizare în practica medicală.

La Universitatea de Stat de Medicină „N. Testemițanu”, unele dintre substanțele obținute au fost testate la următoarele tipuri de cancer: adenocarcinomei BxPc-3, cancerului cervical HeLa, cancerului renal MDSK, cancerului rabdomiosarcoma RD. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.14.

Tabelul 3.14. Activitatea antiproliferativă a substanțelor sintetizate față de celulele canceroase BxPC-3, RD, HeLa

Compusul	BxPC-3		RD		HeLa		MDSK
	IC ₅₀ (μM) ±SD	IS	IC ₅₀ (μM) ±SD	IS	IC ₅₀ (μM) ±SD	IS	IC ₅₀ (μM) ±SD
DOXO	3,99 ± 0,03	2	1,31 ± 0,20	5	10,0±1,0	1	7,0±0,3
HL ⁶	≥10	-	≥10	-	8,8 ± 0,1	≥1	≥10
[Cu(L ⁸)Cl]	≤ 0,1	≤40	0,35±0,05	11	0,3±0,1	13	4,0 ±0,3

Așa cum se observă în Tabelul 3.18, cea mai activă substanță la toate tipurile de cancer este compusul coordinativ al Cu(II) 2-[2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului dihidrat la toate concentrațiile, IC₅₀ este foarte mic și un index de selectivitate mai bun decât doxorubicina. Au fost efectuate cercetări în colaborare cu Laboratorul de Epidemiologie al Universității de Stat de Medicină „N.Testemițanu”. A fost cercetată activitatea bactericidă pentru unele substanțe sintetizate.

După cum se observă în Tabelul 3.15, cea mai mare sensibilitate față de substanțele sintetizate au manifestat-o microorganismele gram-pozitive (*Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (FICK 8035)). Datele experimentale demonstrează că activitatea compușilor (HL² și HL⁷) depinde de natura fragmentului picolidinic sau benzilidenic al

azometinei. Înlocuirea în componența HL⁷ a atomului de hidrogen cu grupa C₆H₅ duce la micșorarea activității antimicrobiene. Înlocuirea fragmentului picolidinic al azometinei cu fragmentul salicilidinic duce la mărirea activității antimicrobiene, iar înlocuirea cu fragmentul dimetilaminobenzenic — la micșorarea activității antimicrobiene. Compușii coordinativi ai cuprului în baza 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului au fost testați la activitatea antimicrobiană. Compusul complex în baza CuCl₂ prezintă activitate antimicrobiană mai mare decât compusul complex în baza Cu(NO₃)₂. Compusul complex [Cu(L⁷)Cl] după activitatea antimicrobiană împotriva *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) este mai mare decât activitatea unor substanțe chimice utilizate în practica clinică pentru prevenirea și tratarea infecțiilor stafilococice.

Tabelul 3.15. Concentrația minimă de inhibare (DMI) și concentrația bactericidă minimală (CBM) ale unor compuși în baza 2-hidrazinobenzotiazolului revendicate față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative (mg/ml)

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

3.4. Concluzii la Capitolul 3

A fost stabilit că cristale HL⁷ și HL⁸ se conține câte un fragment practic planar al benzotiazolului. În HL⁸ se conțin două molecule de apă legate prin intermediul legăturilor de hidrogen cu atomii de azot ai fragmentului piridinic și tiazolic ai moleculei de azometină.

Cu ajutorul difracției cu raze X, au fost studiate două modificări cristaline de [CuL⁸(H₂O)NO₃]·nH₂O [n = 0 (I) și n = 1 (II)] și două modifiacții [Cu(L⁹)Cl]. În structurile I-IV liganzii L⁸⁻⁹ sunt monodeprotonați și coordinează cu atomul central prin donori de atomi de azot

N1,N2 și N3 (Fig. 3,4; 3,5; 3,7). În structurile I și II atomii de cupru, de asemenea, coordinează cu ioni de nitrat și molecule de apă. În același timp, în cristalele I complecșii sunt monomeri (Fig. 3.4), întrucât în II ei sunt uniți cu punțile, ionul de nitrat formând un lanț polimeric de-a lungul direcției. Compușii III și IV sunt modificări polimorfe. În compusul III atomul de cupru formează un compus coordinativ plan-pătratic (Fig. 3.8). Atunci când în IV se formează dimeri centrosimetrice în funcție de punte sunt atomii de clor (Fig. 3.10).

Experimentul a demonstrat că poliedrele de coordinare $[\text{Cu}(\text{L}^{17})\text{NO}_3]$ ale atomilor de metal din compușii similari capătă forma unei piramide tetragonale distorsionată, care are în planul ecuatorial atomii N1N3S1 și O2/N6N7S2 și O6 (unul din atomii de O din anionul NO_3), iar în poziție apicală un alt atom de O din anionul anorganic, coordinat bidentat-chelat (Fig. 3.12).

În cazul compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^{18})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2]$ poliedrul de coordinare al atomilor de metal este o bipiramidă tetragonală distorsionată, care are în planul ecuatorial atomii O1N3S1 ai ligandului monodeprotonat HL^{18} și O4 ce aparțin ligandului de acetat, iar în poziții apicale sunt poziționați un atom de O, ce aparține moleculei de apă, și atomul de S din fragmentul învecinat al complexului (Fig.3.14).

La compusul $[\text{Cu}(\text{L}^{19})(\text{NO}_3)_2]$ a fost determinat poliedrul de coordinare al atomilor de metal este o piramidă tetragonală distorsionată, care are în planul ecuatorial atomii N4N3S1 ai ligandului monodeprotonat L^{19} și O2 din anionul NO_3 , coordinat monodentat, iar în poziție apicală este așezat atomul de S din fragmentul învecinat al complexului (Fig. 3.16).

Cercetarea activității antiproliferative a compușilor sintetizați față de celulele canceroase ale leucemiei mieloide umane HL-60 a arătat că $[\text{Cu}(\text{L}^7)\text{Cl}]$, $[\text{CuL}^8(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]$, $[\text{Cu}(\text{L}^8)\text{Cl}]$ și $[\text{CuL}^8(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]$ manifestă o activitate înaltă în diapazonul 10^{-5} - 10^{-7} M și inhibă de la 90 până la 99,3% de celule canceroase. Compușii $[\text{Cu}(\text{L}^8)\text{Cl}]$ și $[\text{CuL}^8(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]$, de asemenea, inhibă selectiv celulele canceroase de prostată LNCaP, ale cancerului mamar MCF-7 și ale cancerului hepatic HepG2 la concentrații 10^{-5} - 10^{-6} M și au concentrație semimaximală de inhibare (IC_{50}) în diapazonul 0,1-1,9 μM . Indicele de selectivitate (IS) atinge valorile 11-13. A fost stabilit că asupra activității antiproliferative a compușilor sintetizați influențează natura restului de acid din componența compusului coordinativ și pentru complecșii cu compoziția asemănătoare $\text{Cl} > \text{NO}_3^-$. Compușii coordinativi $[\text{Cu}(\text{L}^{17})\text{NO}_3]$, $[\text{Cu}(\text{L}^{18})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2]$, $[\text{Cu}(\text{L}^{19})\text{NO}_3]_2$ inhibă de la 82 până la 97% de celule canceroase la concentrații mari. Compușii coordinativi obținuți în baza acestei azometine la 10^{-5} , 10^{-6} M inhibă de la 98,9 până la 15,5% din celulele cancerului de prostată LNCaP și de la 44 până la 100% de celulele de cancer mamar MCF-7

Activitatea antioxidantă a compușilor testați a demonstrat că compusul coordinativ $\text{Co}(\text{L}^{19})_2$ manifestă activitate de 150 de ori mai mare decât Troloxul.

Cercetarea proprietăților antimicrobiene ale unor compuși sintetizați a arătat că ei posedă atât activitate bacteriostatică, cât și bactericidă selectivă în diapazonul concentrațiilor 0,009 -0,150 mg/ml față de bacteriile atât gram-pozitive, cât și gram-negative

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

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

Procesele metabolice de formare și distrugere a compușilor coordinativi din biometale și liganzi în continuu decurg *in vivo* și mențin concentrația compusului la un nivel dat, asigurând o stare anumită a homeostazei metal-ligand. Există mii de patologii – microelementoze, determinate de un conținut excesiv sau deficitar al metalelor în organism, cum ar fi bolile Parkinson, Alzheimer și Wilson. Preparatele care în prezent se utilizează pentru tratarea acestor boli doar încetinesc manifestarea simptomelor. Pe lângă medicamentele obișnuite, în ultimul timp, tot mai mare atenție se atrage asupra helatoterapiei, care reprezintă una dintre metodele perspicace de tratare a maladiilor menționate [119].

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

Pentru realizarea acestui scop, au fost determinate constantele de stabilitate a compușilor coordinativi în soluție cu următoarele hidrazone: 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol (HL⁷), 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidrat (HL⁸).

Spectrele electronice ale HL⁷ și HL⁸ arată că în regiunea vizibilă liganzii absorb ne semnificativ și nu afectează absorbția maximă a compușilor coordinativi.

Adăugarea clorurii de cupru la soluțiile liganzilor studiați duce la formarea unor produși noi de culoare cafenie, care modifică spectrul electronic de absorbție prin apariția unei benzi noi la $\lambda=460$ nm în cazul ligandului HL⁷ și $\lambda=455$ nm cazul ligandului HL⁸ (Fig. 4.1).

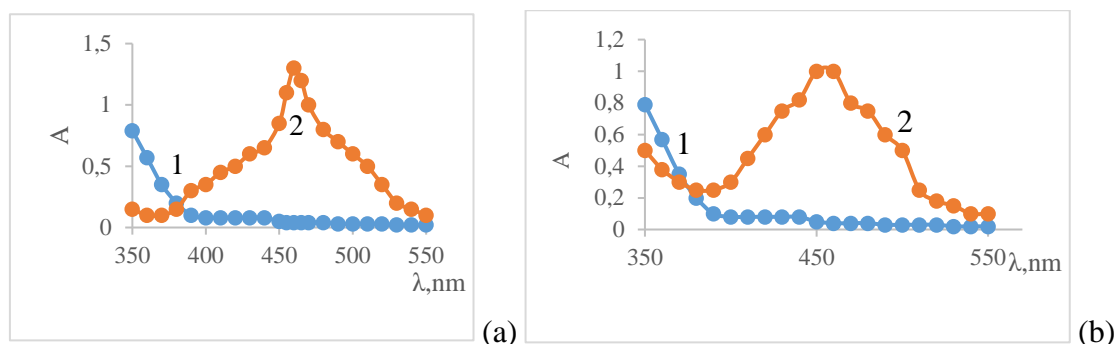


Fig. 4.1. Spectrele electronice de absorbție a compușilor coordinativi $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$ (a) și $[\text{Cu}(\text{L}^8)]^{2+}$ (b)

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

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

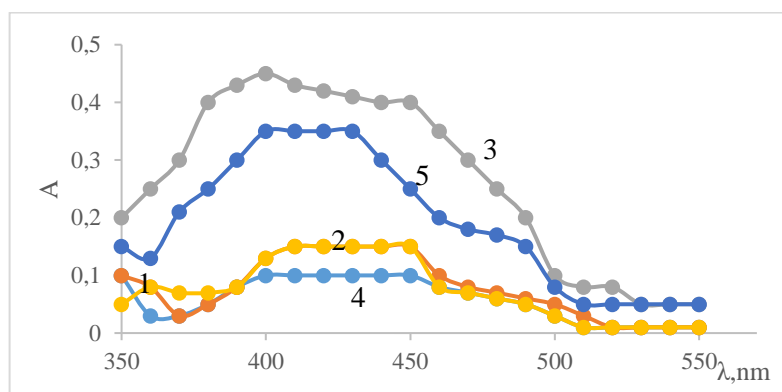


Fig. 4.2. Spectrele electronice de absorbție a compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$ $\text{pH} = 4,09(1); 5,1(2); 6,0(3); 7,0(4); 7,3(5)$ ($C_{\text{HL}^7} = 10^{-5} \text{ M}, C_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-5} \text{ M}, l = 1 \text{ cm}, \text{pH} = 6$)

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

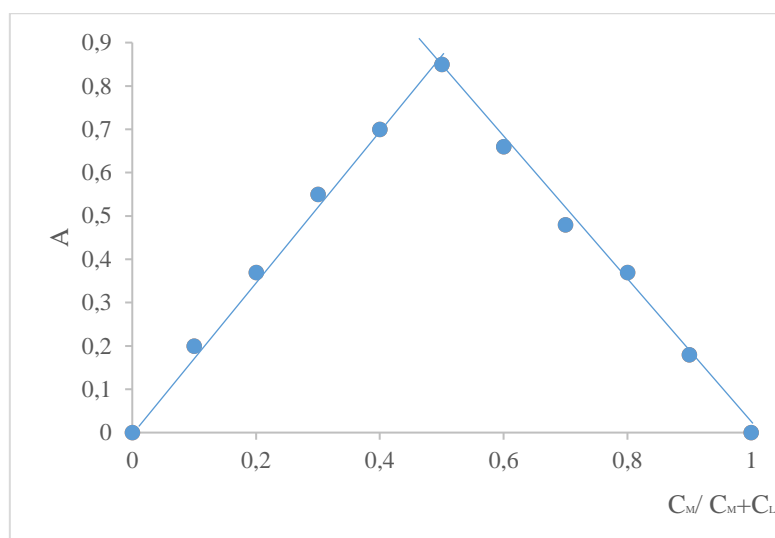


Fig. 4.3. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$ prin metoda variațiilor continue ($C_{\text{HL}^7} = 10^{-4}\text{M}$, $C_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4}\text{M}$, $l = 1\text{ cm}$, $\lambda = 460\text{ nm}$, $\text{pH} = 6$)

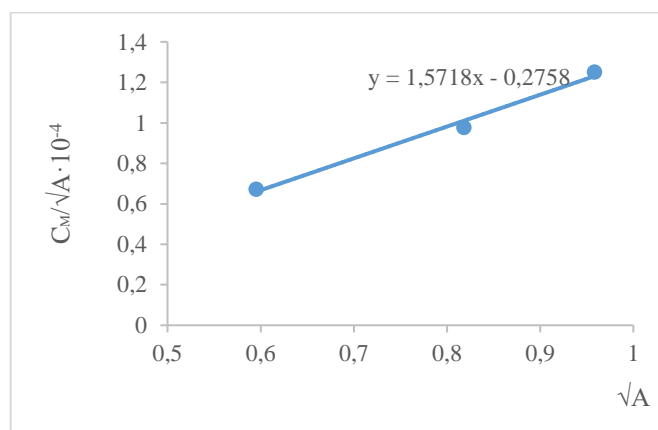


Fig. 4.4. Dependenta $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^7)]^{2+}$ ($C_{\text{HL}^7} = 10^{-4}\text{M}$, $C_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4}\text{M}$, $l = 1\text{ cm}$, $\lambda = 460\text{ nm}$, $\text{pH} = 6$)

De asemenea, pentru evidențierea influenței anionului, a fost calculată constanta de stabilitate a compusului coordinativ al cuprului pornind de la nitratul de cupru cu 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden) hidrazino]-1,3-benzotiazolul. A fost obținut spectrul de absorbție al compusului coordinativ la $\text{pH} = 6$ (Fig. 4.5). Maximul de absorbție al compusului este $\lambda = 440\text{ nm}$. Prin metoda variațiilor continue a fost determinat raportul molar de combinare a componentelor. Forma curbei este caracteristică formării unui compus stabil cu raportul $\text{Cu} : \text{HL}^7 = 1 : 1$ (Fig. 4.6). Valoarea medie a coeficientului molar de absorbție ϵ calculată este $8766\text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Constanta de stabilitate a compusului coordinativ este egală cu $\beta = 3.975 \cdot 10^5$, $\lg \beta = 5.59$ (Fig. 4.7).

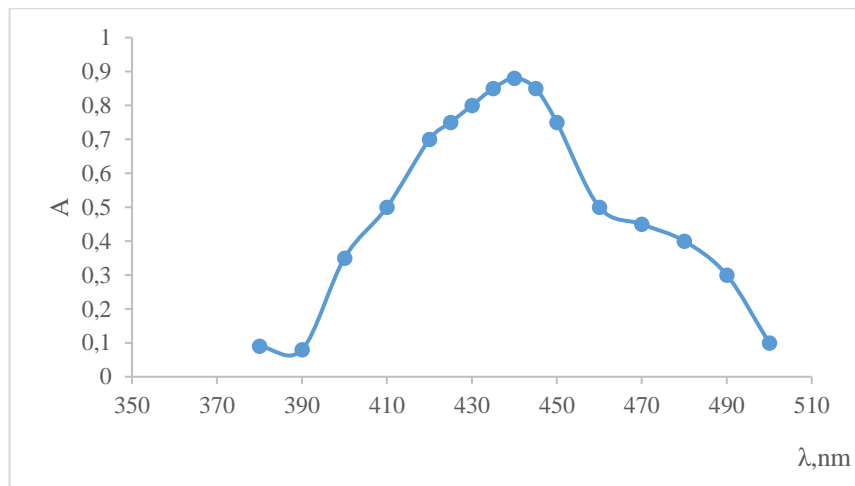


Fig. 4.5. Spectrul electronic de absorbție al compusului coordinativ al [Cu(L⁷)]²⁺ (reieșind din Cu(NO₃)₂) (C_{Cu²⁺}=10⁻⁴ M, C_{HL⁷}=10⁻⁴ M, l=1cm, pH=6)

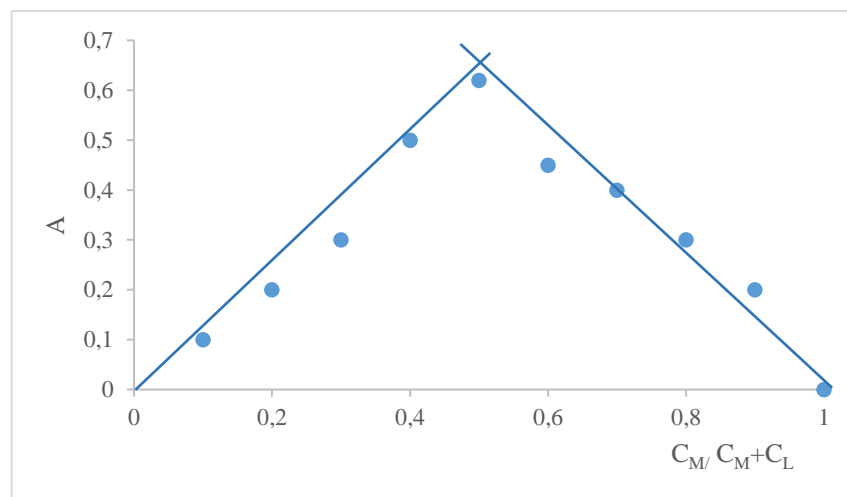


Fig. 4.6. Determinarea compoziției compusului coordinativ [Cu(L⁷)]²⁺ prin metoda variațiilor continue (C_{Cu²⁺}=10⁻⁴ M, C_{HL⁷}=10⁻⁴ M, λ=440 nm, l=1 cm, pH=6)

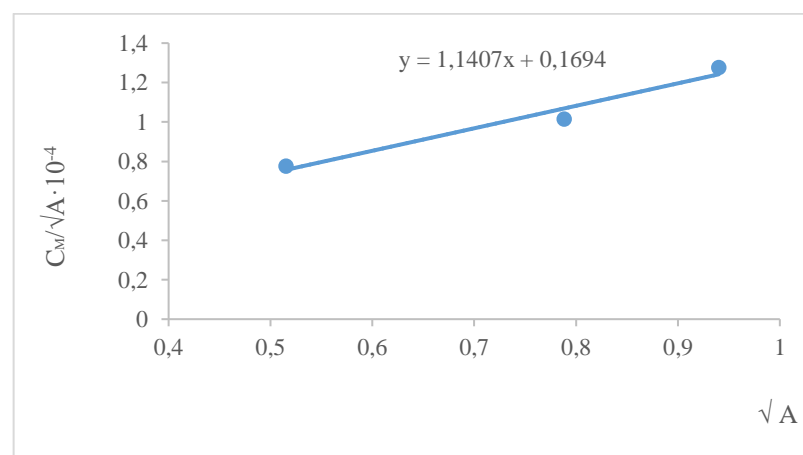


Fig. 4.7. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ [Cu(L⁷)]²⁺ (C_{Cu²⁺}=10⁻⁴ M, C_{HL⁷}=10⁻⁴ M, λ=440 nm, l=1 cm, pH=6)

La compararea constantelor de stabilitate ale compusului coordinativ format din clorură și azotat de cupru cu HL^7 , s-au obținut valori aproape identice, aceeași lucru se observă și cu al doilea ligand.

Compușii coordinativi ai cuprului în baza 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazol dihidrat au fost studiați la pH-ul = 6. Au fost obținute spectrele de absorbție la pH-ul = 6 și a fost stabilit că compusul coordinativ al cuprului reieșind din clorura de cupru are un maxim de absorbție $\lambda = 440$ nm (Fig. 4.8). Prin metoda variațiilor continue a fost determinat raportul molar de combinare a componentelor. Forma curbei este caracteristică formării unui compus stabil cu raportul $Cu : HL^8 = 1:1$ (Fig. 4.9). Valoarea medie a coeficientului molar de absorbție ϵ calculată este $8.500 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Constanta de stabilitate a compusului coordinativ este egală cu $\beta = 1,41 \cdot 10^5$, $\lg \beta = 5,149$ (Fig. 4.10)

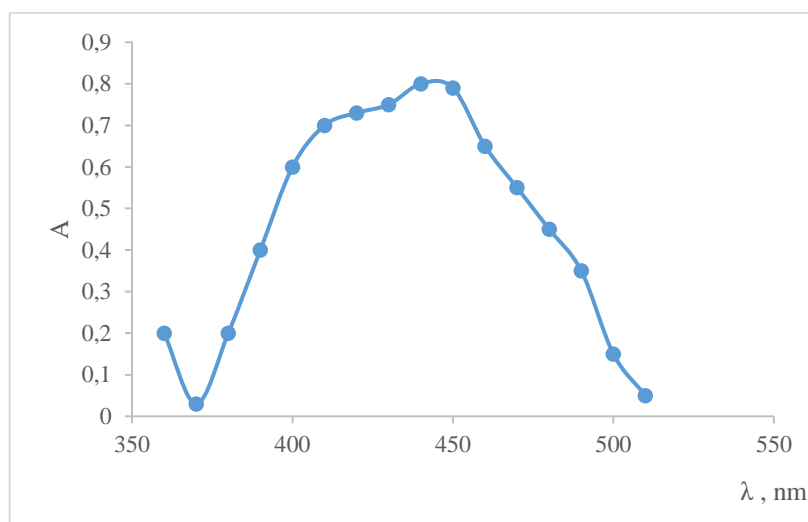


Fig. 4.8. Spectrul electronic de absorbție a compusului coordinativ al $[Cu(L^8)]^{2+}$ (reieșind din $CuCl_2$) ($C_{Cu^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $C_{HL^8} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

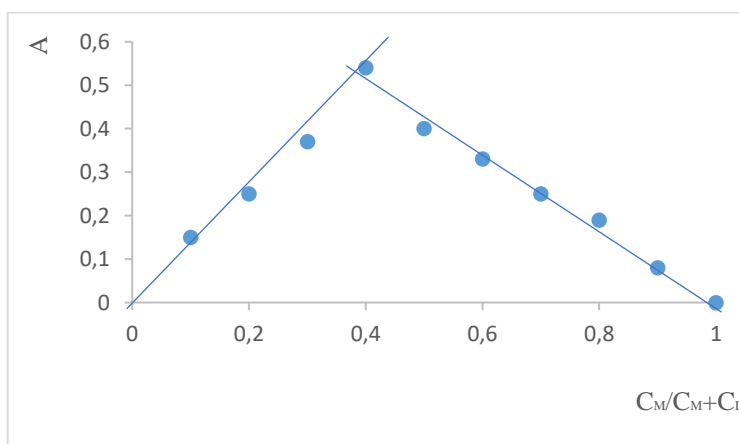


Fig. 4.9. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[Cu(L^8)]^{2+}$ prin metoda variațiilor continue ($C_{Cu^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $C_{HL^8} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

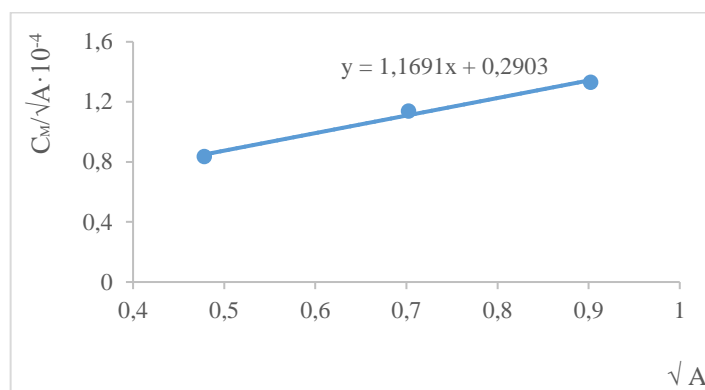


Fig. 4.10. Dependenta $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^8)]^{2+}$ ($C_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{HL}^8} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

În cazul compusului coordinativ al cuprului, reieșind din nitratul de cupru, are același maxim de absorbție și același raport molar (Fig. 4.11). Valoarea medie a coeficientului molar de absorbție ϵ calculată din mai multe experiențe este $6320 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Constanta de stabilitate a compusului complex este egală $\lg \beta = 6,705$ (Fig. 4.13). La fel ca și în cazul precedent, putem constata absența influenței anionului asupra complexării.

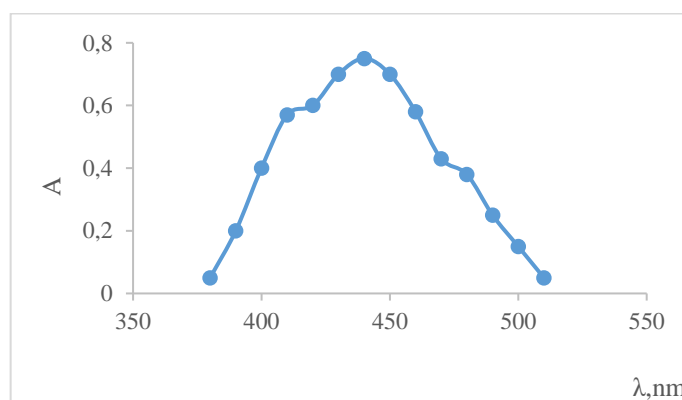


Fig. 4.11. Spectrul electronic de absorbție a compusului coordinativ ai $[\text{Cu}(\text{L}^8)]^{2+}$ (reieșind din $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$) ($C_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{HL}^8} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

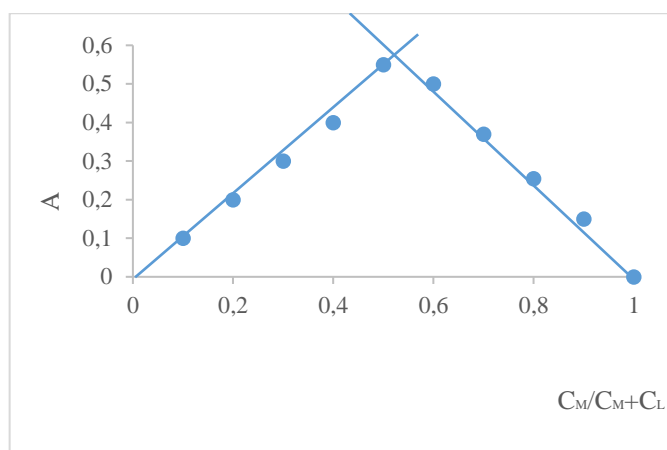


Fig. 4.12. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^8)]^{2+}$ prin metoda variațiilor continue ($C_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{HL}^8} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

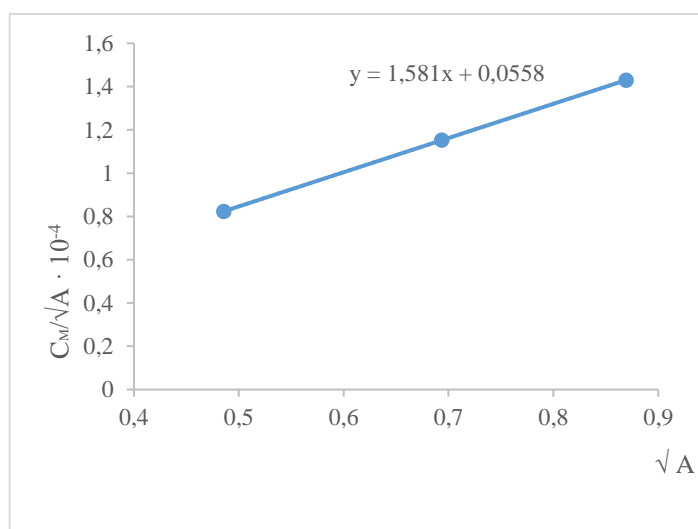


Fig. 4.13. Dependenta $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^8)]^{2+}$ ($C_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{HL}^8} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 440 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

În continuare, a fost studiată complexarea cobaltului, nichelului și zincului cu acest ligand în aceleași condiții ca și compușii coordinativi ai cuprului. Compusul coordinativ al Co (II) cu ligandul HL^7 are punctul maxim de absorbție la $\lambda = 485 \text{ nm}$, iar cu ligandul HL^8 la același pH maximul de absorbție $\lambda = 440 \text{ nm}$. Apariția grupei metil în structura ligandului duce la deplasarea maximului de absorbție a compusului coordinativ. Complexul Ni(II) cu ligandul HL^7 are maximul de absorbție $\lambda = 440 \text{ nm}$, iar cu ligandul HL^8 la același pH maxim de absorbție $\lambda = 430 \text{ nm}$. Compusul coordinativ al Zn(II) cu ligandul HL^7 are maximul de absorbție $\lambda = 440 \text{ nm}$ la $\text{pH} = 6$, iar cu ligandul HL^8 nu e posibil de obținut spectrul de absorbție, deoarece cade în precipitat.

Compoziția compușilor coordinativi ai Co(II), Ni(II) și Zn(II) la fel a fost determinată prin metoda variațiilor continue. Experimentul a arătat că cu cobalt și nichel formează compuși coordinativi stabili cu raportul de 1:2, iar cu zinc 1:1. Constantele de stabilitate au fost calculate

prin metoda Benesi-Hildebrand (Anexa 15-19). Valoarea medie a coeficientului molar de absorbție ϵ și constantele de stabilitate sunt prezentate în Tabelul 3.16.

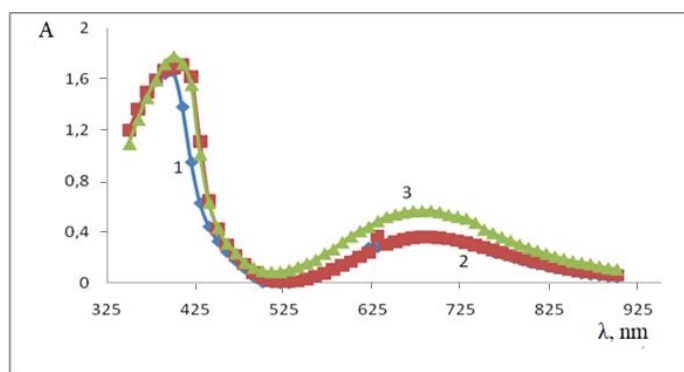
Compușii coordinativi de cupru, cobalt cu HL⁷ sunt, în general, mai stabili decât compușii coordinativi ai nichelului și zincului. În cazul formării compușilor coordinativi cu HL⁸ are o stabilitate opusă, mai stabili sunt compușii coordinativi ai cobaltului și nichelului. După cum se vede din Tabelul 3.16 constantele de stabilitate a compușilor coordinativi ai 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului dihidrat sunt mai mari decât constantele de stabilitate a 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului, putem să presupunem că acest fapt se datorează influenței grupării CH₃ asupra densității electronice a azotului azometinic, măbind valoarea acesteia, prin urmare se creează posibilitatea formării legăturilor mai puternice cu atomul central.

Pentru a atinge obiectivele tezei, au fost alese bazele Schiff ale aminoalcoolilor care sunt bine solubile în apă, un factor important pentru a fi implementat ca agent de helatare.

Au fost studiate spectrele electronice de absorbție a saliciliden-2 amino-2-metil-1,3-propandiolului (HL¹⁰) și saliciliden-tris(hidroximetil) aminometanului (HL¹¹) cu Cu(II), Mn(II), Ni(II), Co(II), Fe(II) și Fe(III) în mediu apos.

Pentru a determina compoziția compusului coordinativ al Cu (II) cu HL¹⁰ obținut în soluție, au fost obținute spectrele electronice de absorbție la diferite valori ale pH-ului, determinat maximul de absorbție și domeniul pH-ului de lucru.

După cum se poate observa în Figura 4.14, maximul de absorbție în funcție de pH în limitele 4-6 nu se deplasează și este de 690 nm, condițiile cele mai favorabile de formare fiind pH = 6. De aceea, pH-ul de lucru va fi 6 creat cu ajutorul soluției tampon CH₃COOH+CH₃COONa.



**Fig. 4.14. Spectrele electronice de absorbție ale compusului coordinativ [CuL¹⁰]²⁺ pH = 4
(1), pH = 5 (2), pH=6 (3) (C_{Cu²⁺} = 0,01 M, C_{HL¹⁰} = 0,01 M, l = 1 cm)**

La pH = 6 au fost obținute spectrele electronice de absorbție ale ligandului HL¹⁰, compusului coordinativ al cuprului cu acest ligand și cuprului, acestea sunt prezentate în Figura 4.15. După

cum se vede în Figura 3.32, maximul de absorbție a ligandului este $\lambda = 410$ nm, pentru metal $\lambda = 760$ nm și pentru compusul coordinativ $\lambda = 690$ nm.

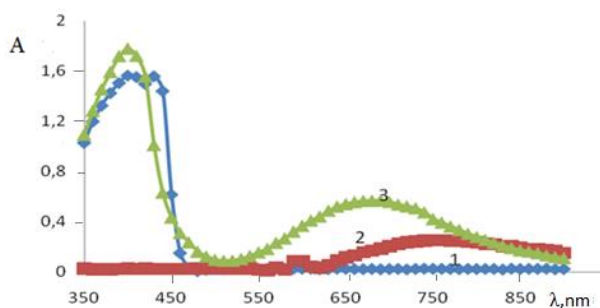


Fig. 4.15. Spectrul electronic de absorbție al saliciliden-2 amino-2-metil-1,3-propandiolului (1), Cu(II) (2) și compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^{10})]^{2+}$ (3) ($C_{\text{Cu}^{2+}} = 0,1$ M, $C_{\text{L}^{10}} = 0,1$ M, $l = 1$ cm, pH = 6)

De aceea, deoarece cuprul absoarbe aproape maximul compusului coordinativ în seria izomolară, soluția de referință a fost soluție de cupru de aceeași concentrație.

Tabelul 3.16. Parametrii spectrofotometrici ai complexilor și constantele totale de stabilitate (β) pentru complexii 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol și 2-[2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazol în soluție

Parametrul	Ligandul								
	HL ⁷					HL ⁸			
Sare	CuCl ₂ ·2H ₂ O	Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	CoCl ₂ ·6H ₂ O	NiCl ₂ ·6H ₂ O	ZnCl ₂	CuCl ₂ ·2H ₂ O	Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	CoCl ₂ · 6H ₂ O	NiCl ₂ ·6H ₂ O
Maximul de absorbție al compusului coordinativ (λ , nm)	460	440	485	440	440	440	440	440	430
Raportul molar de combinare M:L	1:1	1:1	1:2	1:2	1:1	1:1	1:1	1:2	1:2
Domeniul optim de formare (pH)	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Absorbitatea molară (ϵ L·mol ⁻¹ ·cm ⁻¹)	6361	8766	5072	2114	3025	8500	6320	4100	5063
lg β pentru [ML] la pH=6	5,32±0,06	5,59±0,06	5,18±0,06	3,681±0,06	5,17±0,06	5,15±0,06	6,71±0,06	7,98±0,06	8,36±0,06

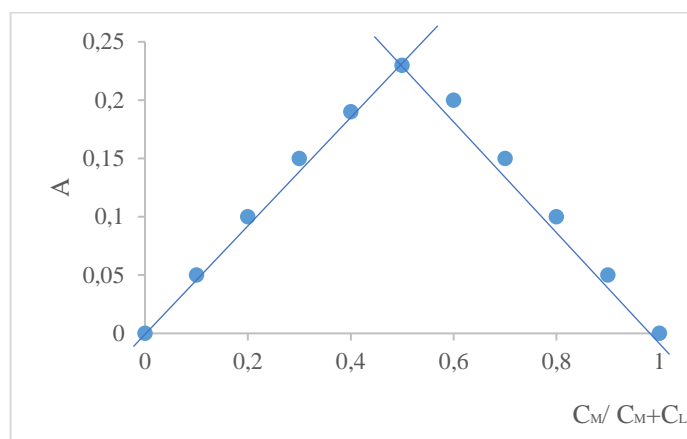


Fig. 4.16. Determinarea compoziției compusului coordinativ al cuprului cu HL¹⁰ prin metoda variațiilor continue ($C_{Cu^{2+}} = 0,05\text{ M}$, $C_{L^{10}} = 0,05\text{ M}$, $\lambda = 690\text{ nm}$, $l = 1\text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

Determinarea compoziției compusului coordinativ a fost efectuată prin metoda variațiilor continue. După cum se observă în Figura 4.16, compusul coordinativ are compoziția de 1:1.

Prin metoda Benesi-Hildebrand a fost calculată constanta de stabilitate a compusului coordinativ al cuprului cu HL¹⁰.

Tabelul 3.17. Datele pentru determinarea constantelor de stabilitate prin metoda Benesi-Hildebrand pentru compusul coordinativ al cuprului cu HL¹⁰

$C_M \cdot 10^{-2}$	0,600	0,800	0,900	1,000
$C_L \cdot 10^{-2}$	0,600	0,800	0,900	1,000
A_{690}	0,169	0,209	0,213	0,268
\sqrt{A}	0,411	0,457	0,462	0,518
$C_M / \sqrt{A} \cdot 10^{-2}$	1,500	1,800	1,950	1,930

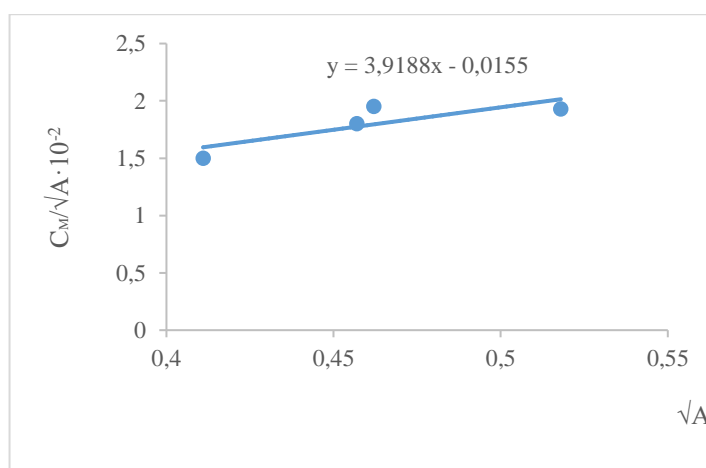


Fig. 4.17. Dependenta $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[Cu(L^{10})]^+$ ($C_{Cu^{2+}} = 10^{-2}\text{ M}$, $C_{L^{10}} = 10^{-2}\text{ M}$, $\lambda = 690\text{ nm}$, $l = 1\text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

Din Figura 4.17 a fost calculată valoarea medie a coeficientului molar de absorbție $\epsilon = 25,52 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compusului coordinativ 6,21.

Au fost cercetate spectrele de absorbție ale manganului cu același ligand. Experimentul a arătat că maximul de absorbție al acestui compus coordinativ pH = 6 este $\lambda = 475 \text{ nm}$. Prin metoda seriilor izomolare a fost determinat că compusul coordinativ al Mn(II) cu saliciliden-2 amino-2-metil-1,3-propandiolului are compoziția de 1:2. A fost calculată valoarea medie a coeficientului molar de absorbție $\epsilon = 24,49 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compusului coordinativ 2,1 (Anexa 20).

Cercetările compusului coordinativ al Fe(III) cu ligandul HL¹⁰ au arătat că maximul de formare a acestui compus coordinativ este la pH 2,24. Maximul de absorbție a compusului coordinativ cu Fe(III) $\lambda = 520 \text{ nm}$. Prin metoda variațiilor continue, a fost determinat că compusul coordinativ are compoziția de 1:2. A fost calculată valoarea medie a coeficientului molar de absorbție $\epsilon = 1000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compusului coordinativ este 5,31 (Anexa 21).

Din Figura 3.34, a fost calculată valoarea medie a coeficientului molar de absorbție $\epsilon = 25,52 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compusului coordinativ 6,21.

Au fost cercetate spectrele de absorbție ale manganului cu același ligand. Experimentul a arătat că maximul de absorbție al acestui compus coordinativ pH = 6 este $\lambda = 475 \text{ nm}$. Prin metoda seriilor izomolare, a fost determinat că compusul coordinativ al Mn(II) cu saliciliden-2 amino-2-metil-1,3-propandiol are compoziția de 1:2. A fost calculată valoarea medie a coeficientului molar de absorbție $\epsilon = 24,49 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compusului coordinativ 2,1 (Anexa 20).

Cercetările compusului coordinativ al Fe(III) cu ligandul HL¹⁰ au arătat că maximul de formare a acestui compus coordinativ este la pH 2,24. Maximul de absorbție a compusului coordinativ cu Fe(III) $\lambda = 520 \text{ nm}$. Prin metoda variațiilor continue, a fost determinat că compusul coordinativ are compoziția de 1:2. A fost calculată valoarea medie a coeficientului molar de absorbție $\epsilon = 1000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compusului coordinativ este 5,31 (Anexa 21).

În continuare, au fost cercetați compușii coordinativi ai Co(II) și Ni(II) cu acest ligand. pH-ul de lucru pentru compușii coordinativi ai Co(II) și Ni(II) este 6. Maximul de absorbție a compusului coordinativ al Co(II) este de $\lambda = 500$ nm, iar pentru compusul coordinativ al Ni(II) – $\lambda = 650$ nm. Cercetările compoziției prin metoda variațiilor continue au demonstrat că ambii compuși coordinativi au compoziția 1:2. Valoarea medie a coeficientului molar de absorbție a acestor compuși coordinativi este $\epsilon = 55,55 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, și $\epsilon = 11,11 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, respectiv, logaritmul constantelor de stabilitate a compușilor coordinativi este 4,26 și 2,27 respectiv (Anexele 22-23).

Pentru a determina influența grupelor alcoolice în baza Schiff, pentru cercetarea studiului în soluție a fost luat saliciliden-tris (hidroximetil) aminometanul (HL^{11}). A fost determinat că compusul coordinativ al Zn(II), ca și în cazul complexului Zn(II) cu HL^{10} , nu poate fi cercetat prin metoda spectrofotometrică, pentru că spectrele electronice de absorbție a ligandului și a compusului coordinativ coincid (Anexa 24).

Cercetările în soluție ale compusului coordinativ al Cu(II) cu HL^{11} au arătat că maximul de absorbție al compusului coordinativ se formează la $\text{pH} = 6$ $\lambda = 525$ nm (Fig. 4.18.). Metoda variațiilor continue a arătat că compoziția compusului coordinativ este 1:1 (Fig. 4.19). Prin metoda Benesi-Hildebrand au fost calculate valorile medii ale coeficientului molar de absorbție $\epsilon = 137 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compusului este 3,09 (Fig. 4.20)

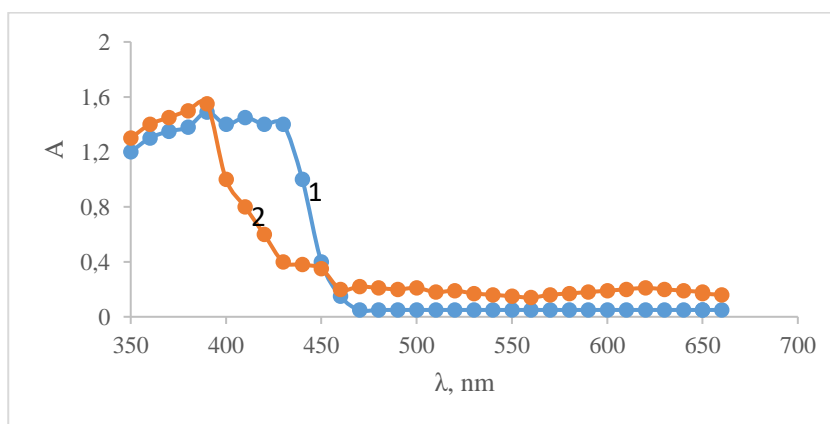


Fig. 4.18. Spectrele electronice de absorbție a saliciliden-tris(hidroximetil)aminometanului (1) și compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^{11})]^+$ (2) ($C_{\text{Cu}^{2+}} = 0,01 \text{ M}$, $C_{\text{HL}^{11}} = 0,01 \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

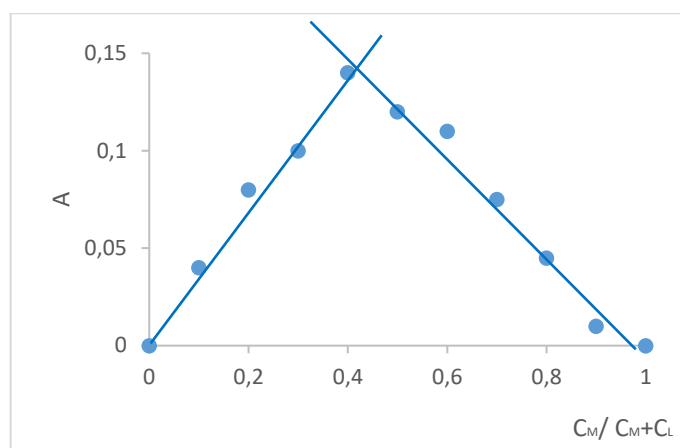


Fig. 4.19. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[Cu(L^{11})]^+$ prin metoda variațiilor continue) ($C_{Cu^{2+}} = 0,01 M$, $C_{HL^{11}} = 0,01 M$, $\lambda = 525 nm$, $l = 1 cm$, $pH = 6$)

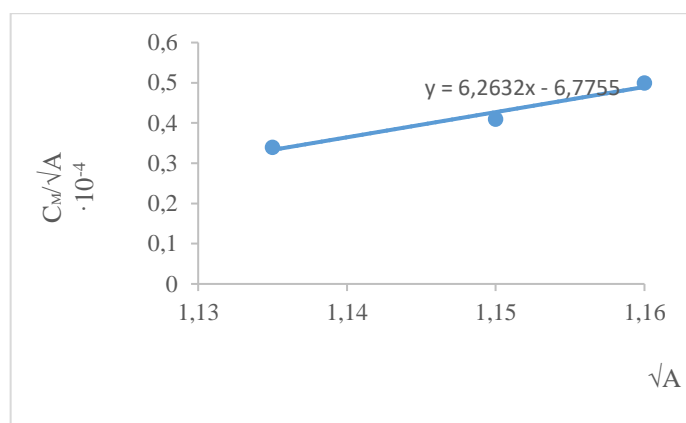


Fig. 4.20 Dependenta $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[Cu(L^{11})]^+$ $C_{Cu^{2+}} = 0,01 M$, $C_{HL^{11}} = 0,01 M$, $\lambda = 525 nm$, $l = 1 cm$, $pH = 6$)

A fost determinat că condițiile optime de formare a compusului între Mn(II) cu saliciliden-tris(hidroximetil)aminometanului se formează la pH-ul=7,54, iar maximul de adsorbție nu se deplasează și la pH = 6 și este $\lambda = 500 nm$. Compoziția compusului coordinativ și constanta de stabilitate va fi cercetată la pH = 6. Prin metoda variațiilor continue s-a determinat că acest compus coordinativ are compoziția 1:2. Valoarea medie a coeficientului molar de adsorbție a compusului coordinativ este $\epsilon = 48,9835 L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compusului coordinativ este 2,40 (Anexa 25).

Cercetările în soluție ale compusului coordinativ al Co(II) cu HL¹¹ au arătat că maximul de adsorbție al compusului coordinativ se formează la pH = 8 și este $\lambda = 525 nm$. Metoda variațiilor continue a arătat că compoziția compusului coordinativ este 1:2. Prin metoda Benesi-Hildebrand au fost calculate valorile medii ale coeficientului molar de adsorbție $\epsilon = 137,005 L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compușilor complecși este 4,13 (Anexa 26). Dacă comparăm

constantele de stabilitate a compușilor coordinativi ai Co cu HL¹⁰ și HL¹¹, putem spune că sunt practic identice.

A fost cercetată formarea compusului coordinativ al Ni(II) cu HL¹¹ în soluție la pH=6. După cum se poate observa în Anexa 28, maximul de absorbție a ligandului $\lambda = 420$ nm, pentru compusul coordinativ este $\lambda = 630$ nm și a metalului $\lambda = 730$ nm. Din cauza că metalul, de asemenea, absoarbe la maxim compusul coordinativ, metoda variațiilor continue și constanta de stabilitate vor fi măsurate relativ cu aceeași concentrație de metal.

Prin metoda variațiilor continue a fost determinat că compusul coordinativ al nichelului are compoziția 1:2. Prin metoda Benesi-Hildebrand a fost calculată constanta de stabilitate a compusului coordinativ. Valoarea medie a coeficientului molar de absorbție a compusului coordinativ este $\epsilon = 5,62 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compusului coordinativ este 0,0108 (Anexa 27).

Pentru a determina compoziția compusului coordinativ al Fe(III) cu saliciliden-tris(hidroximetil)aminometanul obținut în soluție, au fost obținute spectrele electronice de absorbție a compusului coordinativ, ligand și metal la pH = 2,55 în domeniul vizibil, și au fost determinate maximele de absorbție. După cum se vede în Anexa 29, maximul de absorbție pentru ligand este $\lambda = 350$ nm, iar pentru compusul coordinativ $\lambda = 510$ nm. Prin metoda variațiilor continue, a fost determinată compoziția compusului coordinativ. Acest compus coordinativ are compoziția 1:2.

Prin metoda Benesi-Hildebrand a fost calculată constanta de stabilitate a compusului coordinativ. A fost calculată valoarea medie a coeficientului molar de absorbție a compusului coordinativ care este $\epsilon = 12,54 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compusului coordinativ este 3,75 (Anexa 28).

Dacă comparăm constantele de stabilitate a liganzilor HL¹⁰ și HL¹¹ (Tab.3.18), putem constata că compușii coordinativi ai saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolului sunt mai stabili. Compusul coordinativ de cupru cu HL¹¹ este în general mai stabil decât compușii coordinativi ai Co(II), Ni(II), Mn(II), Fe(III). Constantele de stabilitate ai saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolului cresc de la mangan spre cupru, ceea ce corespunde șirului lui Irving-Williams. Pentru complexii metalelor bivalente, stabilitatea acestora crește în perioadă de la stânga la dreapta conform următorului șir: Mn(II) < Fe(II) < Co(II) < Ni(II) < Cu(II).

Următoarea clasă de liganzi, care a fost aleasă pentru studiu în soluție, a fost sarea aminoacidului sodiu 6-amino-2-(2-hidroxibenzilideneamino) hexanoat. În soluție a fost studiată formarea compușilor coordinativi ai Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II), Fe(II) și Fe(III) cu acest ligand. Experimentul a arătat că compușii Co(II), Mn(II), Ni(II) și Zn(II) nu pot fi studiați spectrofotometric, deoarece spectrul ligandului coincide cu spectrul compusului coordinativ

(Anexa 29). Constanta de stabilitate a acestor compuși coordinativi este foarte mică, de aceea prin metoda spectrofotometrică nu poate fi studiată.

Studierea formării compusului coordinativ al Cu(II) cu sodiu 6-amino-2-(2-hidroxibenzilideneamino)hexanoat în soluție. Au fost obținute spectrele electronice de absorbție a ligandului și a compusului coordinativ la pH = 6. După cum se observă în Figura 4.21, maximul de absorbție este $\lambda = 365$ nm.

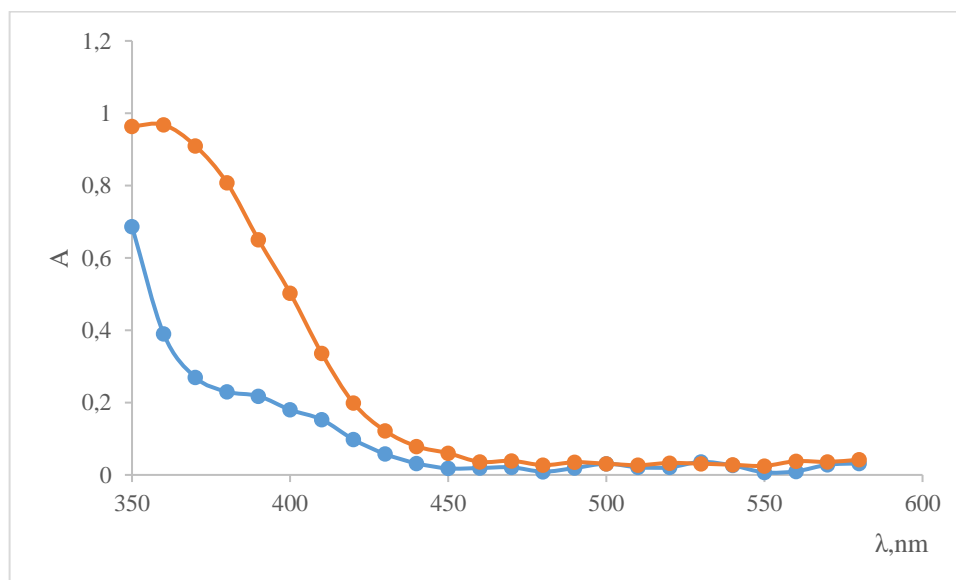


Fig. 4.21. Spectrul electronic de absorbție a ligandului HL¹² (1) și compusului coordinativ [Cu(L¹²)]²⁺ (2) ($C_{Cu^{2+}} = 10^{-3}M$, $C_{HL^{12}} = 10^{-3} M$, $l = 1$ cm, pH = 6)

Tabelul 3.18. Parametrii spectrofotometrici ai complexelor și constantelor totale de stabilitate (β) pentru complexii cu saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolum (HL¹⁰) și saliciliden-tris(hidroximetil)aminometanului (HL¹¹)

Parametrul	Ligandul									
	HL ¹⁰					HL ¹¹				
	Cu ²⁺	Co ²⁺	Ni ²⁺	Mn ²⁺	Fe ³⁺	Cu ²⁺	Co ²⁺	Ni ²⁺	Mn ²⁺	Fe ³⁺
Maximul de absorbție al compusului coordinativ (λ , nm)	690	500	650	475	520	525	525	630	500	510
Raportul molar de combinare M:L	1:1	1:2	1:2	1:2	1:2	1:1	1:1	1:2	1:2	1:2
Domeniul optim de formare (pH)	6,00	6,00	6,00	6,00	2,24	6,00	8,00	6,00	7,54	2,55
Absorbitatea molară ($\epsilon \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	25,52	55,55	11,11	24,49	1000	137	55,55	11,11	49,98	12,54
lg β pentru [ML] la pH=6	6,21 $\pm 0,08$	4,26 $\pm 0,09$	2,27 $\pm 0,07$	2,10 $\pm 0,06$	5,31 $\pm 0,08$	3,09 $\pm 0,09$	4,26 $\pm 0,07$	2,27 $\pm 0,06$	2,40 $\pm 0,08$	3,75 $\pm 0,09$

Prin metoda variațiilor continue a fost determinat că compusul cordinativ al Cu(II) cu sodiu 6-amino-2-(2-hidroxibenzilideneamino)hexanoat are compoziția 1:2. (Fig. 4.22) Constanta de stabilitate a fost calculată prin metoda Benesi-Hildebrand. Valoarea medie a coeficientului molar de absorbție a compusului coordinativ este $\varepsilon = 1805,05 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compusului este 5,92. (Fig. 4.23)

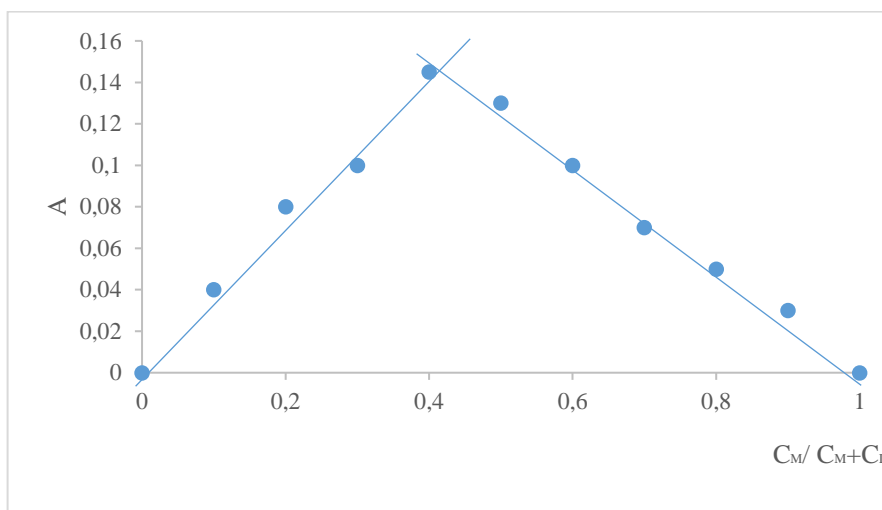


Fig. 4.22. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^{12})]^{2+}$ prin metoda seriilor izomolare ($C_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-3}\text{M}$, $C_{\text{HL}^{12}} = 10^{-3}\text{M}$, $\lambda = 365\text{ nm}$, $l = 1\text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

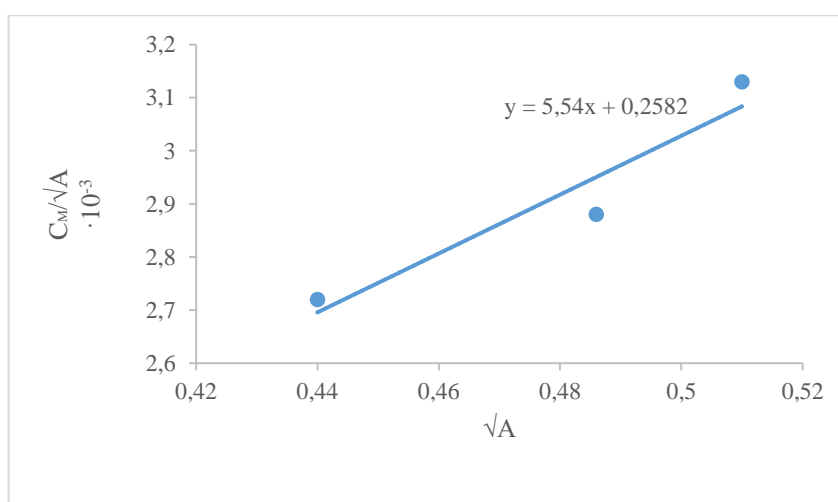


Fig. 4.23. Dependenta $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^{12})]^{2+}$ ($C_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-3}\text{M}$, $C_{\text{HL}^{12}} = 10^{-3}\text{M}$, $\lambda = 365\text{ nm}$, $l = 1\text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

După cum se vede din rezultatele obținute, această clasă de substanțe este una din cele mai stabile care poate fi propusă pentru tratarea bolilor Alzheimer, Parkinson și Wilson.

Următoarea clasă de substanțe care a fost studiată la formarea compușilor coordinativi în soluție erau hidrazonul în baza a 4-amino-1,2,4-triazolului. Prima hidrazonă care a fost studiată N-[(E)-piridin-2-ilmetilidene]-4H-1,2,4-triazol-4-amina. Sinteza ligandului N-[(E)-piridin-2-ilmetilidene]-4H-1,2,4-triazol-4-amina în stare solidă s-a realizat conform schemei:

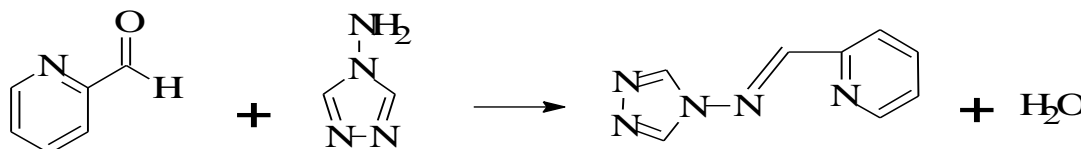


Fig. 4.24. Sinteza N-[(E)-piridin-2-ilmetilidene]-4H-1,2,4-triazol-4-amina

Structura a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei RMN, iar puritatea prin cromotografie în strat subțire.

În Figura 3.39 sunt prezentate spectrele electronice ale compusului coordinativ, ale azotatului de cupru și ale ligandului (L) N-[(E)-piridin-2-ilmetilidene]-4H-1,2,4-triazol-4-aminei. Din Figura 3.39 se observă formarea compusului coordinativ la lungimea de undă maximă $\lambda = 690$ nm care diferă de absorbanța cuprului.

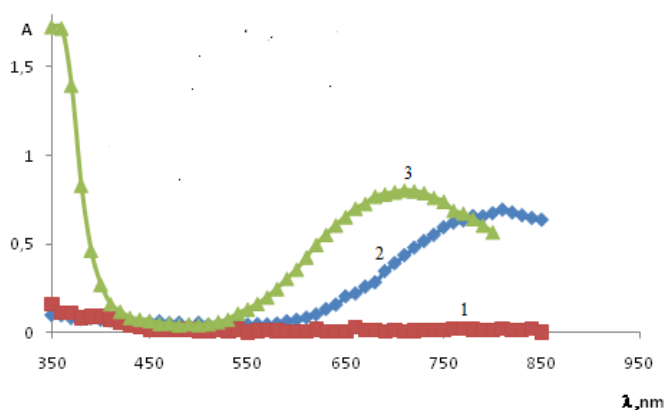


Fig. 4.25. Spectrul electronic de absorbție al ligandului N-[(E)-piridin-2-ilmetilidene]-4H-1,2,4-triazol-4-aminei (1), a Cu (II) (2), și al compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^{13})]^{2+}$ (3), ($\text{C}_{\text{Cu}^{2+}} = 0,03 \text{ M}$, $\text{C}_{\text{HL}^{13}} = 0,03 \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 5,01$)

Pentru determinarea compoziției în sistemele M(II) — ligand s-au preparat seriile izomolare cu cei doi componenți cu concentrațiile de 0.03M. Variind volumele soluțiilor de Cu (II) și a ligandului, s-au măsurat absorbanțele compusului coordinativ la $\text{pH} = 5.01$ și $\lambda = 690 \text{ nm}$. Spectrul de absorbție este prezentat în Figura 4.25.

Prin metoda variațiilor continue, se observă că în condițiile date se formează compusul coordinativ cu compoziția 1:1 (Fig. 4.26).

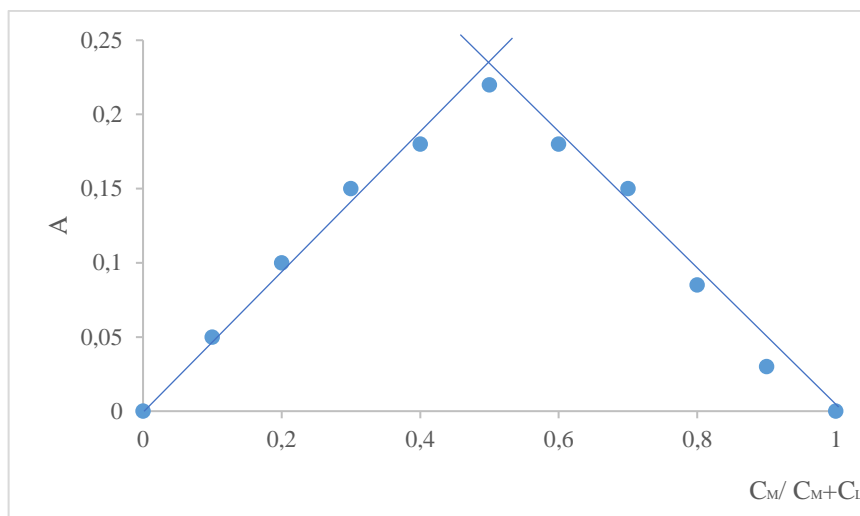


Fig. 4.26. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^{13})]^{2+}$ ($C_{\text{Cu}^{2+}} = 0,03 \text{ M}$, $C_{\text{HL}^{13}} = 0,03 \text{ M}$, $\lambda = 690 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 5,01$)

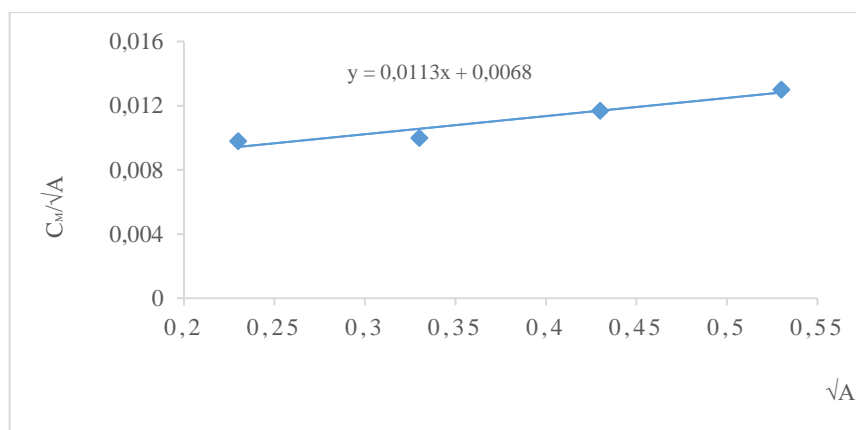


Fig. 4.27. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^{13})]^{2+}$ ($C_{\text{Cu}^{2+}} = 0.03 \text{ M}$, $C_{\text{HL}^{13}} = 0.03 \text{ M}$, $\lambda = 690 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 5.01$)

În mod similar, a fost depistat compoziția compușilor formați în sistemele Ni(II), Co(II) cu ligand. Din datele obținute se observă că în condițiile vizate se formează compușii coordinativi cu compoziția 1:1.

În baza acestor dependențe liniare, s-au determinat coeficienții molari de extincție și s-au calculat valorile constantelor de echilibru aparente: la pH-ul soluției (5,01), valoarea constantei de stabilitate a compusului format din Cu(II) și N N-[(E)-piridin-2-ilmetiliden]-4H-1,2,4-triazol-4-amină la diferite valori de pH:

$$\lg \beta = 2,75 \text{ la } \text{pH} = 5,03.$$

$$\lg \beta ([\text{Ni}(\text{L}^{13})]^{2+}) = 2,34 \text{ la } \text{pH} = 6,00 \text{ (Anexa 30).}$$

$\lg\beta ([Co(L^{13})]^{2+}) = 1,01$ la $pH = 6,00$ (Anexa 31).

A doua hidrazonă care a fost studiată este 2-[(4-H-1,2,4-triazol-4-ilimino) metil]fenolul obținută prin condensarea 4-amino-1,2,4-triazolului cu aldehida salicilică, structura a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei RMN. Schema de sinteză este următoarea:

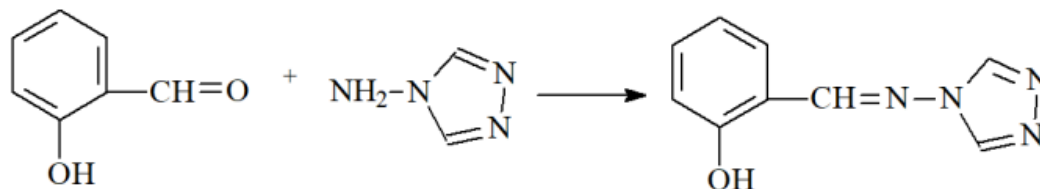


Fig. 4.28. Sinteza 2-[(4-H-1,2,4-triazol-4-ilimino) metil]fenolului

Au fost cercetate spectrele de absorbție a 2-[(4-H-1,2,4-triazol-4-ilimino) metil]fenolului și compusului coordinativ al Cu(II) cu acest ligand. După cum se observă în Figura 4.29, compusul coordinativ al cuprului cu 2-[(4-H-1,2,4-triazol-4-ilimino) metil]fenolul are maximul de absorbție $\lambda = 380$ nm.

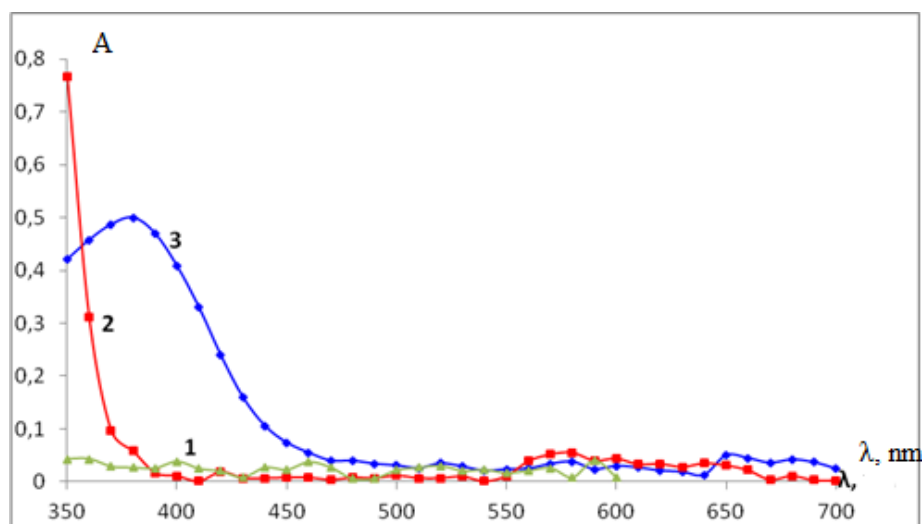


Fig. 4.29. Spectrul electronic de absorbție al Cu(II) (1), ligandului 2-[(4-H-1,2,4-triazol-4-ilimino) metil]fenolului (2) și compusului coordinativ $[Cu(L^{14})]^{2+}$ (3) ($C_{Cu^{2+}} = 10^{-4}$ M, $C_{HL^{14}} = 10^{-4}$ M, $l = 1$ cm, $pH = 7$)

Prin metoda variațiilor continue, a fost stabilit că compusul coordinativ al Cu cu 2-[(4-H-1,2,4-triazol-4-ilimino)metil]fenolului are compoziția 1:2 (Fig. 4.30).

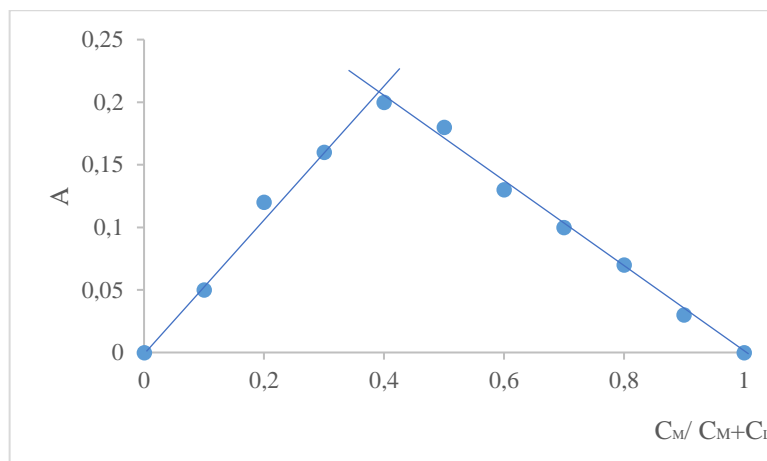


Fig. 4.30. Determinarea compoziției compusului coordinativ al $[Cu(L^{14})]^{2+}$ prin metoda variațiilor continue ($C_{Cu^{2+}} = 10^{-4} M$, $C_{HL^{14}} = 10^{-4} M$, $\lambda = 380 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $pH = 7$)

Constanta de stabilitate a fost calculată prin metoda Benesi-Hildebrand.

Valoarea medie a coeficientului molar de absorbție a compusului coordinativ este $\epsilon = 21594,074 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compusului coordinativ este 3,796 (Fig. 4.31).

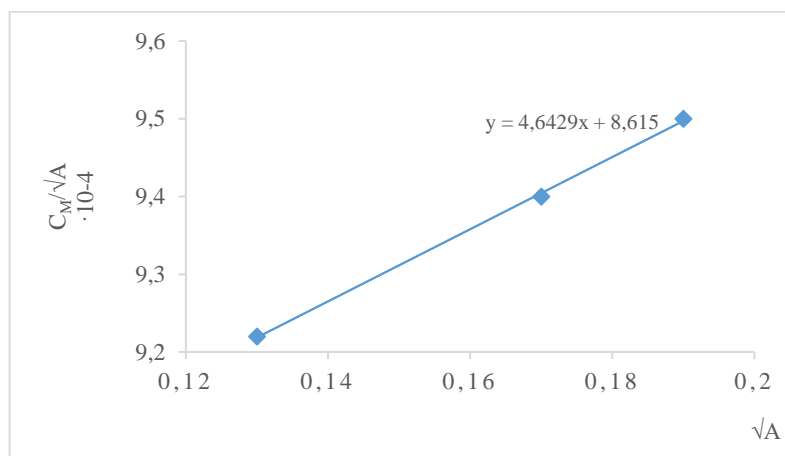


Fig. 4.31. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusului coordinativ $[Cu(L^{14})]^{2+}$ ($C_{Cu^{2+}} = 10^{-4} M$, $C_{HL^{14}} = 10^{-4} M$, $\lambda = 380 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $pH = 7$)

Pentru cercetarea echilibrelor în sistemul Cu 4-morfolinotiosemicarbazida, au fost determinate spectrele de absorbție a compusului coordinativ format în funcție de valoarea pH-ului.

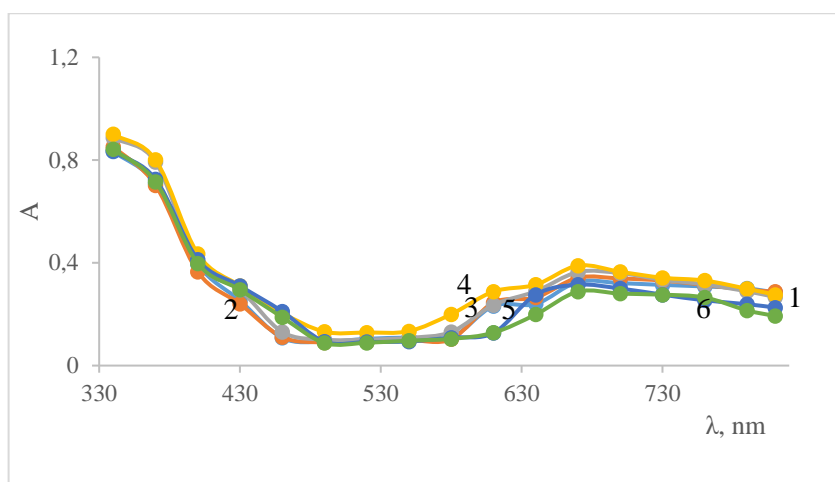


Fig. 4.32. Spectrele electronice de absorbție a compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^{16})]^{2+}$ pH = 3,8 (1), pH = 4,2 (2), pH = 4,5 (3), pH = 5,30 (4), pH = 6,10 (5), pH = 7,15 (6) ($C_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{HL}^{16}} = 10^{-4} \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$)

Pentru determinarea compoziției în sistemul Cu(II)-4-morfolinotiosemicarbazidă, s-a utilizat metoda variațiilor continue cu cei doi componenți cu concentrațiile de 10^{-4} M .

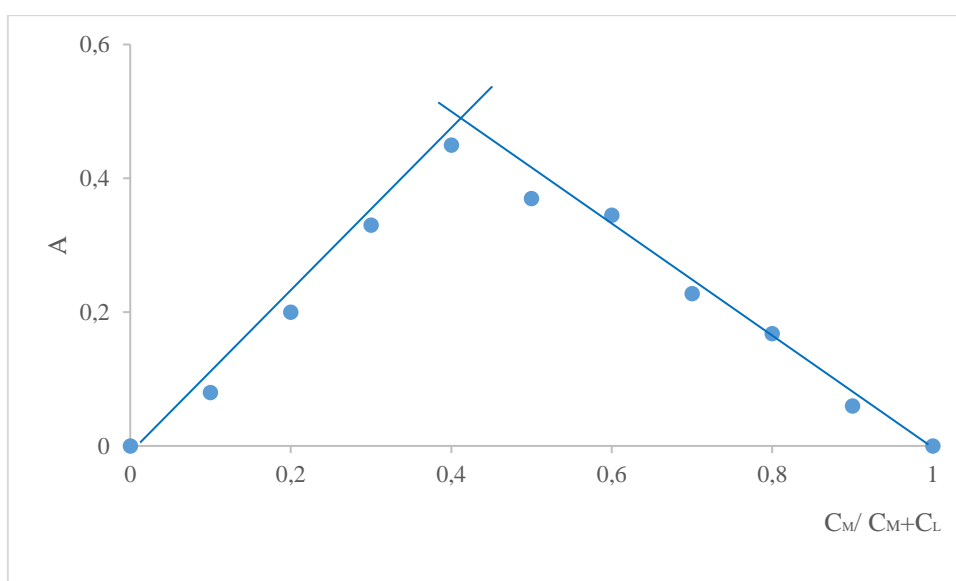


Fig. 4.33. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^{16})]^{2+}$ ($C_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{HL}^{16}} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 670 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, pH = 5,01)

Prin metoda variațiilor continue, a fost stabilit că compusul coordinativ al Cu cu 4-morfolinotiosemicarbazidă are compoziția 1:2 (Fig. 4.33).

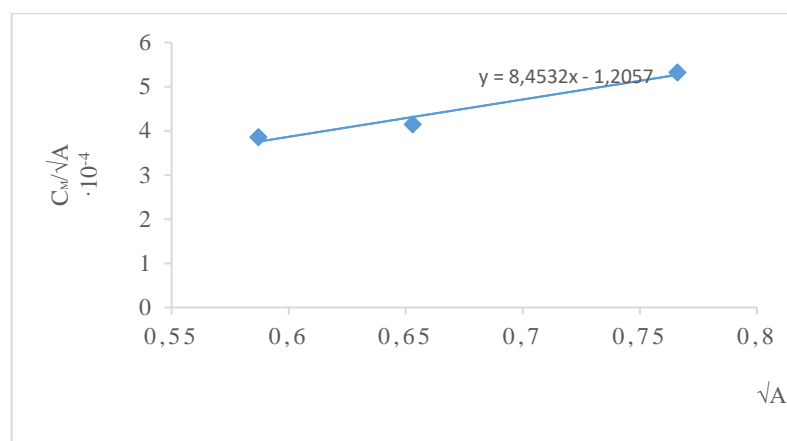


Fig. 4.34. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^{16})]^{2+}$ ($C_{\text{Cu}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{HL}^{16}} = 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda = 670 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 5,01$)

Constanta de stabilitate a fost calculată prin metoda Benesi-Hildebrand.

Valoarea medie a coeficientului molar de absorbție a compusului coordinativ este $\varepsilon = 2183.43 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, logaritmul constantei de stabilitate a compusului coordinativ este 4.76 (Fig. 4.34).

Tabelul 3.19. Logaritmi zecimali ai constantelor de stabilitate

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

Din datele obținute (Tab. 3.19), se observă că constanta de stabilitate pentru compușii coordinativi ai cuprului au valori maxime în cazul complexilor cu 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolul dihidrat și saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolul ($\lg\beta = 6,2-6,7$), dar numai în cazul saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolului aceasta constantă este mai mare decât constantele de formare ale compușilor coordinativi ai altor biometale (cobalt(II), nichel(II), fier(III)), ceea ce înseamnă că acest ligand posedă o selectivitate față de ionii de cupru. Aceasta corespunde șirului lui Irving-Williams. Pentru complexii metalelor bivalente, stabilitatea acestora crește în perioada de la stânga la dreapta conform următorului șir $\text{Mn(II)} < \text{Fe(II)} < \text{Co(II)} < \text{Ni(II)} < \text{Cu(II)}$. Constantele de stabilitate a compușilor coordinativi ai 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului dihidrat sunt mai mari decât constantele de stabilitate a 2-[2-(piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului, putem să presupunem că acest fapt se datorează influenței grupării CH_3 asupra densității electronice a azotului azometinic, mărind valoarea acesteia, prin urmare, se creează posibilitatea formării legăturilor mai puternice cu atomul central.

Stabilitatea compusului $[\text{CuL}^{13}]^{2+}$ este mai mică decât $[\text{CuL}^{14}]^{2+}$, deoarece legătura cu ionul central al metalului este donor-acceptor în cazul HL^{13} . Și în cazul HL^{14} natura legăturii este donor baza Lewis.

4.2. Concluzii la Capitolul 4

Procesele de formare ale compușilor coordinativi ai cuprului(II), nichelului(II), cobaltului(II) și fierului(III) cu HL^7 , HL^9 , HL^{10} , HL^{11} , HL^{12} , HL^{13} , HL^{14} și HL^{16} . în soluții apoase au fost cercetate și analizate în aspect cantitativ și aplicativ. Pentru compușii coordinativi studiați au fost determinați parametrii spectrofotometrici, domeniul de pH optim de formare, raportul de combinare metal:ligand, stabilitatea compușilor.

Compușii coordinativi de cupru, cobalt cu HL^7 sunt, în general, mai stabili decât compușii coordinativi ai nichelului și zincului. În cazul formării compușilor coordinativi cu HL^8 are o stabilitate opusă, mai stabili sunt compușii coordinativi ai cobaltului și nichelului. Constantele de stabilitate a compușilor coordinativi ai 2-[2-(1-piridin-2-iletiden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului dihidrat sunt mai mari decât constantele de stabilitate a 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului, putem să presupunem că acest fapt se datorează influenței grupării CH_3 asupra densității electronice a azotului azometinic, măbind valoarea acesteia, prin urmare se creează posibilitatea formării legăturilor mai puternice cu atomul central.

Dacă comparăm constantele de stabilitate a liganzilor HL^{10} și HL^{11} , putem constata că compușii coordinativi ai saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolului sunt mai stabili. Compusul coordinativ de cupru cu HL^{11} este în general mai stabil decât compușii coordinativi ai Co(II) , Ni(II) , Mn(II) , Fe(III) . Constantele de stabilitate ai saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolului cresc de la mangan spre cupru, ceea ce corespunde șirului lui Irving-Williams. Pentru complecșii metalelor bivalente, stabilitatea acestora crește în perioadă de la stânga la dreapta conform următorului șir: $\text{Mn(II)} < \text{Fe(II)} < \text{Co(II)} < \text{Ni(II)} < \text{Cu(II)}$.

Din datele obținute, se observă că constanta de stabilitate pentru compușii coordinativi ai cuprului au valori maxime în cazul complecșilor cu 2-[2-(1-piridin-2-iletiden) hidrazino]-1,3-benzotiazolul dihidrat și saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolul ($\lg\beta = 6,2-6,7$), dar numai în cazul saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolului aceasta constantă este mai mare decât constantele de formare ale compușilor coordinativi ai altor biometale (cobalt(II), nichel(II), fier(III)), ceea ce înseamnă că acest ligand posedă o selectivitate față de ionii de cupru. Aceasta corespunde șirului lui Irving-Williams. Pentru complecșii metalelor bivalente, stabilitatea acestora crește în perioada de la stânga la dreapta conform următorului șir $\text{Mn(II)} < \text{Fe(II)} < \text{Co(II)} < \text{Ni(II)} < \text{Cu(II)}$. Constantele de stabilitate a compușilor coordinativi ai 2-[2-(1-piridin-2-iletiden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului dihidrat sunt mai mari decât constantele de stabilitatea 2-

[2-(piridin-2-ilmetiliden) hidrazino]-1,3-benzotiazolului, putem să presupunem că acest fapt se datorează influenței grupării CH₃ asupra densității electronice a azotului azometinic, mărinđ valoarea acesteia, prin urmare, se creează posibilitatea formării legăturilor mai puternice cu atomul central. Stabilitatea compusului [CuL¹³]²⁺ este mai mică decât [CuL¹⁴]²⁺, deoarece legătura cu ionul central al metalului este donor-acceptor în cazul HL¹³. Și în cazul HL¹⁴ natura legăturii este donor baza Lewis

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. Au fost sintetizați 19 produși de condensare proliganzi HL¹⁻¹⁹, a căror compoziție și structură a fost stabilită cu ajutorul analizelor spectroscopice RMN ¹H, ¹³C și IR. Iar pentru HL⁷-HL⁸ structura a fost stabilită cu metoda difracției razelor X [181-186], (Capitolul 2 pp.56-60, Capitolul 3 pp.76-79, 84).
2. Folosind bazele Schiff (HL^{7,8,17,18,19}), au fost sintetizați 18 compuși coordinativi ai unor metale 3d. Compoziția și structura lor au fost stabilite, folosind analiza elementală, magnetochimia, spectroscopia IR și cu raze X [183,184], (Capitolul 2 pp.60-65, Capitolul 3 pp.80-88,91-94).
3. Cu ajutorul metodei difracției razelor X a fost determinat că compușii coordinativi [Cu(L⁸)(H₂O)NO₃] și [Cu(L⁹)Cl] ligandul coordinează la atomul central prin atomii de azot azometinic, piridinic și tiazolic. În compușii coordinativi ai cuprului [Cu(L¹⁷)NO₃],[Cu(L¹⁹)(NO₃)₂], ligandul coordinează cu atomul central prin sulf tiolic deprotonat și atomii de azot piridinic și azometinic. În cazul [Cu(L¹⁸)(C₂H₅OH)(H₂O)]₂ (NO₃), ligandul coordinează cu atomul central prin sulf în formă tionică, azot azometinic și oxigen fenolic [183,184], (Capitolul 3 pp.80-88,91-94).
4. Prin metoda Benesi-Hildebrand, au fost calculate constantele de stabilitate în soluție ale compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu HL⁷, HL⁹, HL¹⁰, HL¹¹, HL¹², HL¹³,HL¹⁴ și HL¹⁶. Din datele obținute se observă, că constanta de stabilitate pentru compușii coordinativi ai cuprului are valori maxime în cazul complecșilor cu HL⁸ și HL¹⁰ (lgβ = 6,2-6,7), dar numai în cazul HL¹⁰ această constantă este mai mare decât constanta de formare a compușilor coordinativi ai altor biometale (cobalt, nichel, fier), ceea ce înseamnă că acest ligand posedă selectivitate față de ionii de cupru [185-188].(Capitolul 4 pp.103- 126)
5. Cercetarea activității antiproliferative a compușilor sintetizați față de celulele canceroase ale leucemiei mieloide umane HL-60 a arătat că [Cu(L⁷)Cl], [CuL⁸(H₂O)NO₃], [Cu(L⁸)Cl] și [CuL⁸(H₂O)NO₃] manifestă o activitate înaltă în diapazonul 10⁻⁵-10⁻⁷ M și inhibă de la 90 până la 99,3% de celule canceroase. Compușii [Cu(L⁸)Cl] și [CuL⁸(H₂O)NO₃], de asemenea, inhibă selectiv celulele canceroase de prostată LNCaP, ale cancerului mamar MCF-7 și ale cancerului hepatic HepG2 la concentrații 10⁻⁵-10⁻⁶ M și au concentrație semimaximală de inhibare (IC₅₀) în diapazonul 0,1-1,9 μM. Indicele de selectivitate (IS) atinge valorile 11-13. A fost stabilit că asupra activității antiproliferative a compușilor sintetizați influențează natura restului de acid din componența compusului coordinativ și pentru complecșii cu compoziția asemănătoare Cl⁻ > NO₃⁻. Compușii coordinativi [Cu(L¹⁷)NO₃], [Cu(L¹⁸)

$(C_2H_5OH)(H_2O)_2(NO_3)_2$, $[Cu(L^{19})NO_3]_2$ inhibă de la 82 până la 97% de celule canceroase la concentrații mari. Compușii coordinativi obținuți în baza acestei azometine la $10^{-5}, 10^{-6}$ M inhibă de la 98,9 până la 15,5% din celulele cancerului de prostată LNCaP și de la 44 până la 100% de celulele de cancer mamar MCF-7 [181,182,184],(Capitolul 3 pp.90-96).

6. Activitatea antioxidantă a compușilor testați a demonstrat că compusul coordinativ $Co(L^{19})_2$ manifestă activitate de 150 de ori mai mare decât troloxul utilizat în medicină în calitate de etalon al activității antioxidative, iar compusul $Ni(L^{19})_2$ manifestă activitate antioxidantă la nivelul troloxului [184], (Capitolul 3 pp.94-95).
7. Cercetarea proprietăților antimicrobiene ale unor compuși sintetizați a arătat că ei posedă atât activitate bacteriostatică, cât și bactericidă selectivă în diapazonul concentrațiilor 0,009 -0,150 mg/ml față de bacteriile atât gram-pozitive, cât și gram-negative. Datele experimentale obținute demonstrează că activitatea antimicrobiană a compușilor coordinativi este mai înaltă decât activitatea hidrazonelor inițiale. Compararea datelor obținute cu furacilina utilizată în medicină, a arătat că față de microorganismele gram-pozitive (*Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ГИСК 8035) complexii manifestă activitate de 2-3 ori mai înaltă, iar față de microorganismele gram-negative activitatea bacteriostatică și bactericidă a complexilor se află la nivelul medicamentului [181], (Capitolul 3 pp. 99- 100).

Recomandări

1. Rezultatele cercetării pot fi utilizate în studiul proprietăților antitumorale, antioxidante și antimicrobiene — datorită corelației dintre fragmentele structurale din complexii sintetizați și activitatea lor biologică. Rezultatele cercetării au semnificație științifică și pot fi folosite la cursurile speciale de Chimie biofarmaceutică și Biochimie.
2. Compusul coordinativ $[Cu(L^8)Cl]$ este recomandat pentru cercetări biologice, deoarece posedă activitate antiproliferativă pronunțată față de toate liniile de celule canceroase testate.
3. Cercetarea formării compușilor coordinativi în soluție apoasă scoate în evidență stabilitatea înaltă a compusului de cupru cu saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiolului, care are constanta de stabilitate mai mare decât constantele de formare ale compușilor coordinativi ai altor biometale (cobalt, nichel, fier), ceea ce arată că acest ligand posedă selectivitate față de ionii de cupru și poate fi utilizat ca chelator în terapia bolilor asociate excesului de cupru în organismul uman.
4. Compusul coordinativ $[Co(L^{19})_2]Cl_2$ manifestă activitate antioxidantă de 150 de ori mai mare decât troloxul utilizat în medicină și poate fi recomandat în studiile ulterioare preclinice.

5. Compusul coordinativ $[\text{Cu}(\text{L}^7)\text{Cl}_2]$ manifestă activitate antimicrobiană selectivă față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative mai înaltă decât unele medicamente utilizate în practica clinică pentru prevenirea și tratarea infecțiilor stafilococice și poate fi utilizat în studiile preclinice ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

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

10. SHI, D. F., BRADSHAW, T. D., WRIGLEY, S., MCCALL, C. J., LELIEVELD, P., FICHTNER, I., STEVENS, M. F. Antitumor benzothiazoles. 3. Synthesis of 2-(4-aminophenyl)benzothiazoles and evaluation of their activities against breast cancer cell lines in vitro and in vivo. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 1996, vol. 39, nr.17, pp.3375-3384. Disponibil: DOI:10.1021/jm9600959.
11. GURSOY, A., TERZIOGLU, N., ÖTUK, G. Synthesis of some new hydrazone hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials. In: *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 1997, vol. 32, nr.9 pp.753-757. Disponibil: DOI:10.1016/S0223-5234(97)88918-0.
12. CHOLHAN, Zahid H. Synthesis, characterization, and biological properties of bivalent transition metal complexes of Co(II), Cu(II), Ni(II), and Zn(II) with some acylhydrazine derived furanyl and thienyl ONO and SNO donor schiff base ligands. In: *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* [online]. 2001, vol. 31, nr. 1, pp. 1-16. Disponibil: DOI: 10.1081/SIM-100001928.
13. MOHAPATRA, R. K., DASH, M., PARJOSHI, S. B. and DASH, D. C. Synthesis and spectral characterization of transition metal complexes with benzothiazolyl-2-hydrazones of salicylidene acetone and salicylidene acetophenone. In: *Acta Chimica and Pharmaceutica Indica* [online]. 2012, 2(4), pp. 156-162. Disponibil: <https://www.tsijournals.com/articles/synthesis-and-spectral-characterization-of-transition-metal-complexes-with-benzothiazolyl2hydrazones-of-salicylidene-ace.pdf>.
14. SUVARAPU, L. N., SEO, Y. K., BAEK, S. O., AMMIREDDY, V. R. Review on Analytical and Biological applications of Hydrazones and their Metal Complexes. In: *Journal of Chemistry* [online]. 2012, vol. 9, nr. 3, pp. 1288-1304. Disponibil: DOI:10.1155/2012/534617.
15. ANITHA, C., SUMATHI, S., THARMARAJ, P. and SHEELA, C. D. Synthesis, Characterization, and Biological Activity of Some TransitionMetal Complexes Derived from Novel Hydrazone Azo Schiff Base Ligand. In: *International Journal of Inorganic Chemistry* [online]. 2011, vol 1155, pp. 4939-4942. Disponibil: <https://downloads.hindawi.com/archive/2011/493942.pdf>.
16. CĂLINESCU, M., ION, E. and STADNER, A.-M. Studies on nickel (II) complex compounds with 2-benzothiazolyl hydrazones. In: *Revue Roumaine de Chimie* [online]. 2008, vol. 53, nr. 10, pp. 903-909. Disponibil: https://revroum.lew.ro/wp-content/uploads/2008/RRCh_10_2008/Art%2002.pdf.
17. MAHARAM, M.A., EL-NASSRY S.M.E., ALLAM, S.R., ZAMAWAY, L.A. Synthesis of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial and antiparasitic

- agents. In: *Pharmazie* [online]. 2003, vol. 58, nr.8, pp. 527-530. Disponibil: DOI: 10.1002/chin.200346139.
18. MANIAN, A.K., KHADSE, B.G., SENGUPTA, S.S.R. Synthesis of Methyl/Ethyl 4-Substituted-benzoylthiazole-2-carbamates as Potential Chemotherapeutic Agents. In: *Heterocyclic Compounds* [online]. 1993, vol. 24, nr. 25 p. 407. Disponibil: DOI: 10.1002/chin.199325165.
19. HOUT, S., AZAS N., DARQUE, A., ROBIN, M., DI GIORGIO, C., GASQUET, M., GALY, J., DAVID, P.T. Activity of benzothiazoles and chemical derivatives on *Plasmodium falciparum*. In: *Parasitology* [online]. 2004, vol. 129, nr. 5 pp.525-542. Disponibil: DOI: 10.1017/S0031182004006031.
20. KATZ, Leon Antituberculous Compounds 2-Benzalhydrazinobenzothiazoles. In: *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1951, 73, pp. 4007-4010. Disponibil: DOI:10.1021/ja01152a132.
21. KABEER, A. S., BASEER, M.A. and MOTE, N.A. Synthesis and antimicrobial activity of some Schiff bases from benzothiazoles. In: *Asian Journal of Chemistry* [online]. 2001, vol. 2, nr. 13, pp. 496-500. Disponibil: https://asianjournalofchemistry.co.in/User/ViewFreeArticle.aspx?ArticleID=13_2_19.
22. EASMON, J., PUERSTINGER, G., ROTH, T., FIEBIG, H.-H., JENNY, M., JAEGER, W., HEINISCH, G. and HOFMANN, J. 2-Benzoxazolyl and 2-benzimidazolyl hydrazones derived from 2-acetylpyridine: a novel class of antitumor agents. In: *International Journal of Cancer* [online]. 2001, vol. 94, pp. 89–96. Disponibil: DOI:10.1002/ijc.1427.
23. CARDILE, V., PANICO, A.M., GERONIKAKI, A., GENTILE, B., RONSISVALLE, G. In vitro evaluation of thiazolyl and benzothiazolyl Schiff bases on pig cartilage. In: *Il Farmaco* [online]. 2002, vol. 57, pp. 1009-1013. Disponibil: DOI:10.1016/s0014-827x(02)01290-9.
24. CĂLINESCU, M., ION, E., EMANDI, A., GEORGESCU, R., NEGREANU-PIRJOL, T. Synthesis, spectroscopic, antibacterial and antifungal studies on copper (II) complexes with 2- benzothiazolyl . In: *Revue Roumaine de Chimie* [online]. 2008, vol. 53, nr. 10, pp. 911-919. Disponibil: https://revroum.lew.ro/wp-content/uploads/2008/RRCh_10_2008/Art%2003.pdf.
25. CĂLINESCU, M., ION, E., EMANDI, A., GEORGESCU, R., NEGREANU-PIRJOL, T. Magnetic, optical and biological studies on copper(II) complexes with 2-benzothiazolyl hydrazones. In: *Revista de Chimie*. 2008, vol. 59, nr. 12, pp. 1322-1326. ISSN:1582-9049.

26. BHAGAT, S.M., KOLHATKAR, D.G. and DESHPANDE, M.N. Effect of 2-(2'-hydroxy-3'-methoxy phenyl)-4-Bromo-6-Methyl Benzothiazolyl Hydrazones Metal Complexes on Fermentation Reaction . In: *Oriental Journal of Chemistry*. 2011, vol. 27, nr. 2, pp. 757-759. ISSN: 0970-020 X.
27. NETALKAR, P.P., NETALKAR, S. P., BUDAGUMPI, S., REVANKAR, V. K. Synthesis, crystal structures and characterization of late first row transition metal complexes derived from benzothiazole core: Anti-tuberculosis activity and special emphasis on DNA binding and cleavage property. In: *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2014, vol. 79, pp. 47-56. Disponibil: DOI:10.1016/j.ejmech.2014.03.083.
28. SWAMY, D. K., PACHLING, S.P. and BHAGAT, T.M. Synthesis, characterization, antibacterial and antifungal studies on metal complexes with benzothiazolil hidrazone. In: *RASĀYAN Journal of Chemistry* [online]. 2012, vol. 2, nr. 5, pp. 208-213. Disponibil: <https://rasayanjournal.co.in/vol-5/issue-2/15.pdf>.
29. KURDEKAR, G. S., PUTTANAGOUDA, S. M., KULKARNI, N. V., BUDAGUMPI, S., REVANKAR, V. K. Synthesis, characterization, antibiogram and DNA binding studies of novel Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes of Schiff base ligands with quinoline. In: *Medicinal Chemistry Research* [online]. 2011, vol. 20, pp. 421-429. Disponibil: DOI:10.1007/s00044-010-9330-5.
30. CALINESCU, Mirela. and EMANDI, Ana Metal complex monomers of Cu(II) and Ni(II) with allylacetoacetate and 2-hydrazinobenzothiazole. In: *Molecular Crystals and Liquid Crystals* [online]. 2004, vol. 415, pp. 247-255. Disponibil: DOI:10.1080/15421400490482259.
31. GAO, Y., JI, Y., DING, S., LIU, Z., and TANG, J. Syntheses, Crystal Structures, and Magnetic Properties of μ -O/ μ -Cl Bridged Dinuclear Manganese(II) and Copper(II) Complexes with Schiff base Ligand HL [HL = 2-(benzothiazol-2-ylhydrazonomethyl)-6-methoxyphenol] . In: *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* [online]. 2011, vol. 637, pp. 2300-2305. Disponibil: DOI:10.1002/zaac.201100199.
32. NETALKAR, P. P., KAMATH, A., NETALKAR, S. P., REVANKAR, V. K. Design, synthesis and DNA binding activities of late first row transition metal(II) complexes of bi- functional tri – and tetratopic imines. In: *Molecular and Biomolecular Spectroscopy* [online]. 2012, vol. 97, pp. 762-770. Disponibil: DOI:10.1016/j.saa.2012.07.066.
33. BHAGAT, S. M., DESHPANDE, M.N. Studies on Ni(II) and Cu(II) Metal ion Chelates with 2-(Cinnamyl)-4-Brom-6-Methyl Benzothiazolyl Hydrazone. In: *International Journal of ChemTech Research* [online]. 2012, vol. 4, nr. 3, pp. 925-927. Disponibil:

[https://www.sphinxesai.com/2012/july_sept12/Chem/pdfchem/CT=12\(925-927\)%20JS%2012.pdf](https://www.sphinxesai.com/2012/july_sept12/Chem/pdfchem/CT=12(925-927)%20JS%2012.pdf).

34. KHALED, S., AHMED, S. K., and AHMED, M. Z. Synthesis and Spectroscopic Characterization of Some Novel Polypyridine and Phenanthroline Complexes of Mn(II), Fe(II), Co(II) and Zn(II) Incorporating a Bidentate Benzothiazolyl Hydrazone Ligand. In: *Chemical Science Transactions* [online]. 2013, vol. 2, nr. 4, pp. 1222-1231. Disponibil: <http://www.e-journals.in/pdf/V2N4/1222-1231.pdf>.
35. ION, E., CALINESCU, M., EMANDI, A., BADEA, V., NEGOIU, D. Copper(II) Complex Compounds with Mixed Hydrazone Ligands. In: *Revista de Chimie* [online]. 2008, vol. 59, nr. 1, pp. 12-16. Disponibil: DOI:10.37358/RC.08.1.1697.
36. ODASHIMA, Tsugikatsu and ISHII, Hajimi. Extraction-spectrophotometric determination of copper with 2-thiophenealdehyde-2-benzothiazolylhydrazone. In: *Analytica Chimica Acta* [online]. 1975, vol. 74, pp. 61-65. Disponibil: DOI:10.1016/S0003-2670(01)82779-3.
37. ODASHIMA, T., ANZAI, F. and ISHII, H. Substituted 2-thiophenealdehyde-2-benzothiazolylhydrazones as analytical reagents for copper. In: *Analytica Chimica Acta*. 1976, vol. 86, pp. 231-236. ISSN: 0003-2670.
38. ODASHIMA, T., SINGH, R. B., and ISHII, H. Determination of Microamounts of Iron by Extraction-Spectrophotometry with 2-Acetylpyridine-2-benzothiazolylhydrazone and Its Sensitization by Employing an Analog Derivative. In: *Technique Microchemical Journal* [online]. 1986, vol. 33, pp. 138-146. Disponibil: DOI:10.1016/0026-265X(86)90046-9.
39. KLAYMAN, D.L., BARTOSEVICH, J.F., GRIFFINE, T.S., MASON, C.J. and SCOVILL, J.P. 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones; 2-A New Class of Potential Antimalarial Agents. In: *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 1979, vol. 22, pp.1367-1373. Disponibil: DOI: 10.1021/jm00197a017.
40. KLAYMAN, D.L., SCOVILL, J.P., BRUCE, J. and BARTOSEVICH, J. 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones; 9-Derivative of 2-Acetyl isoquinoline as potential antimalarial agents. In: *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 1984, vol. 27, pp.84-87. Disponibil: DOI: 10.1021/jm00367a018.
41. PAHOLNIȚCAIA, Anastasia, POIRIER, Donald, ȚAPCOV, Victor, GULEA, Aurelian *Utilizarea N'-[1-(2-piridil)etiliden]morfolin4-carbotiohidrazidei în calitate de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane*. Brevet de invenție MD nr. 4434. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozit A 2015 0097. Data

- depozit 2015.10.09. Publicat 2016.01.31. In: BOPI. 2016, nr. 9, p.19. Disponibil online BOPI : https://www.agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_09_2016.pdf.
42. CAMERON, Beth R., BAIRD, Ian R. Metals in Medicine: a review of the symposium. In: *Journal of Inorganic Biochemistry* [online]. 2001, vol. 83, pp. 233-236. Disponibil: DOI:10.1016/S0162-0134(00)00184-7.
43. GULEA, A., CAPATNA, T., LOZAN-TIRSU, C., **PAHOLNITCAIA, A.**, GRAUR, V., TSAPKOV V., RUDIC V. Antimicrobial effect of copper coordination compounds with 4-phenylthiosemicarbazone pyridine-2-carboxyaldehyde derivatives. In: *XXV Международная Чугаевская Конференция по координационной химии*. Суздаль. 6-11 июня 2011. Тезисы докладов, сс. 540-541. ISBN 978-5-85229-397-8 C. Disponibil online: <http://www.spsl.nsc.ru/fulltext/konfe/XXVcchim2011.pdf>.
44. PAHONTU, E., FALA, V., GULEA, A. 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* [online]. 2013, nr. 18, pp. 8812-8836. Disponibil: DOI: 10.3390/molecules18088812.
45. GULEA, A., LOZAN-TIRSU, C., CAPATINA, T., **PAHOLNITCAIA, A.**, TSAPKOV, V., RUDIC, V. Antimicrobial effect of copper coordination compounds with 4-phenylthiosemicarbazone pyridine-2-carboxyaldehyde derivatives. In: *Scientific international conference ,Microbiologic biotechnology – the scientific intensive domain of modern knowledge*, Chişinău, Moldova, July 6-8, 2011, Abstracts, p. 65, ISBN 978-9975-106-78-8. Disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/84398.
46. FERRARI, B.M., FAVA, G.G. LEPORTI, E., PELOSI, G., ROSSI, R., TARASCONI, P., ALBERTINI, R., BONATI, A., LUNGHI, P. and PINELLI, S. Synthesis, characterization and biological activity of three copper (II) complexes with a modified nitrogenous base: 5- formyl uracil thiosemicarbazone. In: *Journal of Inorganic Biochemistry* [online]. 1998, vol. 70, pp.145-154. Disponibil: DOI: 10.1016/S0162-0134(98)10012-0.
47. KUMAR, S., KUMAR, N. Synthesis and biological activity of acetylacetone thiosemicarbazone and their metallic complexes. In: *International Current Pharmaceutical Journal* [online]. 2013, vol. 2, nr. 4, pp. 88-91. Disponibil: DOI:10.3329/icpj.v2i4.14057.
48. PATEL, A. L., CHAUDHARY, M. J. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies on Bivalent Copper, Nickel and Cobalt Complexes of Thiosemicarbazone. In: *International Journal of ChemTech Research* [online]. 2012, vol. 4, nr. 3, pp. 918-924.

Disponibil: [https://sphinxsai.com/2012/july_sept12/Chem/pdfchem/CT=11\(918-924\)%20JS%2012.pdf](https://sphinxsai.com/2012/july_sept12/Chem/pdfchem/CT=11(918-924)%20JS%2012.pdf).

49. NAIDU, Subrahmanyam P. V. and KINTHADA, Prakash MMS Structure and biological activities of novel phytochemicals Cu(II)-quercetin thiosemicarbazone and its derivatives: potential anti-cancer drugs. In: *International Journal Of Pharmaceutical And Bio-Medical Science* [online]. 2012, vol. 1, nr. 2, pp. 55-65. Disponibil: <http://www.ijpmbs.com/uploadfile/2015/0412/20150412031239206.pdf>.
50. OMIMA, A. , YANG, F., NAZLINA, I. Synthesis, characterization and antibacterial study of copper (II) complexes of thiosemicarbazones. In: *Malaysian Journal of Analytical Sciences* [online]. 2015, vol. 19, nr. 6, pp.1171-1178. Disponibil: http://www.ukm.my/mjas/v19_n6/pdf/OmimaAbdalla_19_6_4.pdf.
51. ARCHANA, S. and EZHILARASI ROSALINE, J., Synthesis Characterization and Application of Salicylaldehyde Thiosemicarbazone and Its Metal Complexes. In: *International Journal of Research in Chemistry and Environment*. 2012., vol.2 , Issue 4 Oct., pp.130-148. ISSN 2248-9649.
52. САМУСЬ, Н.М., ЦАПКОВ, В.И., ХОРОШУН, ИВ., ПЕТРЕНКО, П.А., ГУЛЯ А.П. Гетероядерные медь-, никель- или кобальтсодержащие салицилиденсемикарбазидаты редкоземельных элементов. В: *Координационная химия*. 2000., т.26., в.4., сс. 300-304. ISSN: 0132-344X.
53. BHOON, Y.K., MITRA, S., SCOVILL, J.P. and KIAAYMAN, D.L. Intermediate spin iron(III) complexes of N⁴,N⁴-disubstituted 2-acetylpyridine thiosemicarbazone Transition. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 1982 , vol. 7 , p. 264. ISSN: 0022-2623.
54. SHARMA, B. and KOTHARI, R. Synthesis, characterization, anticancer, antibacterial and antioxidant evaluation of macrocyclic copper (II) complexes derived from thiosemicarbazide. In: *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2015 , vol. 6, nr. 1, pp. 1154-1164. ISSN: 2321-3272.
55. NETALKAR, P.P., NETALKAR, S.P., REVANKAR, V.K. Transition metal complexes of thiosemicarbazone: Synthesis, structures and invitro antimicrobial studies. In: *Polyhedron* [online]. 2015, vol.100, pp. 215-222. Disponibil: DOI: 10.1016/j.poly.2015.07.075.
56. LEOVAC, V.M., GERBELEU, N.V. and CANIC, V.D. In: *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. 1982, vol. 27, pp. 514. ISSN: 0036-0236.
57. GERBELEU, N.V. and ZHOVMIR, F.K. In: *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. 1982, vol. 27 , pp. 309. ISSN: 0036-0236.

58. PAHONTU, E., JULEA, F., ROSU, T., PURCAREA, V., CHUMAKOV, Yu., PETRENCO, P., GULEA, A. Antibacterial, antifungal and *in vitro* antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. In: *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [online]. 2015, 19(4), pp. 865-878. Disponibil: DOI: 10.1111/jcmm.12508.
59. ЧУМАКОВ, Ю.М., ЦАПКОВ, В.И., БИЮШКИН, В.Н., МАЗУС, М.Д., САМУСЬ, Н.М. Кристаллическая структура тригидрата сульфата салицилиденосемикарбазид диметилформамадаквामеди(II)салицилиденосемикарбазиддиаквामеди(II). В: *Кристаллография*. 1996, т.41, в.5, сс. 873-878. ISSN: 0023-4761.
60. CINDRIĆ, M. and RUBČIĆ, M. The Rare Examples of Thiosemicarbazonato Chromium(III) Complexes:Crystal Structures of $[Cr(Hsal4-Metsc)_2]Cl_2 \cdot CH_3OH$ and $[Cr(Hsal\ 4-Phtsc)_2]Cl$. In: *Croatica Chemica Acta*. 2012, vol. 85, nr. 4, pp.505-513. ISSN: 0011-1643.
61. КРОМАН, В., ЕГВОН, С. Н. О., АГБАЙРЕ, П. О. and КРОМАН, Е. D. Metal Complexes of Acetone Thiosemicarbazone: Synthesis, Spectral Characterization and Pharmacological Studies. In: *Journal of Pharmaceutical and Applied Chemistry* [online]. 2016, 2, nr. 2, pp.45-51. Disponibil: DOI:10.18576/JPAC/020203.
62. ALI, A. A. M., HADE, M. A. and МОHAMAD, M. S. Synthesis and characterization of some transition metal complexes with new Schiff base ligand (ABATSC). In: *National Journal of Chemistry*. [online]. 2010, vol. 37, pp.128-134. Disponibil: <https://iasj.net/iasj/download/9e66dd9b96d4eddb>.
63. MADDILA, S., PAGADALA, R. and JONNALAGADDA, S.B. 1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and the Biological Activity In: *Letters in Organic Chemistry* [online]. 2013, vol. 10, nr. 10, pp.693-714. Disponibil DOI: 10.2174/157017861010131126115448.
64. RUSNAC, R., ZATÎC, A., PAHOLNITCAIA, A., GULEA, A., Synthesis and antitumor properties of derivatives 4-substituted-5-(piridin-4-yl)-4h-1,2,4-triazole-3-thio.l Conference. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry" (dedicated to the memory of professor Constantin Turta and professor Mihail Revenco*. October, 8-9, 2015. Chişinău, Moldova, Disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101897.
65. SHARMA, J., AHMAD, S., AND SHAMSHER, A.M. Bioactive Triazoles: A potential review. In : *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* [online]. 2012, vol. 4,

- nr. 12, pp. 5157 Disponibil: ocpr.com/articles/synthesis-antibacterial-antifungal-activity-and-dna-cleavage-study-of---37methoxybenzofuran2yl5aryl4h124triazoles.pdf.
66. KAUR, R., DWIVEDI, A.R., KUMAR, B., AND KUMAR, V., Recent Developments on 1,2,4-Triazole Nucleus in Anticancer Compounds: A Review. In: *Anticancer Agents Medicinal Chemistry* [online]. 2016, vol. 16, nr. 4, pp. 465-489. Disponibil DOI: 10.2174/1871520615666150819121106.
67. MALLESHA, L. and MOHANA, K.N., Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of 1-(1,4-benzodioxane-2-carbonyl)piperazine derivatives. In *European Journal of Chemistry* [online]. 2011, vol. 2, nr. 2, pp. 193-199. Disponibil DOI 10.5155/eurjchem.2.2.193-199.282.
68. ZHOU, C.H. and WANG, Y. Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs. In: *Current Medicinal Chemistry* [online]. 2012, vol. 19, nr. 2, pp. 239-280. Disponibil: DOI: 10.2174/092986712803414213.
69. KERI, R.S., PATIL, S.A., BUDAGUMPI, S., and NAGARAJA, B.M. Triazole: A Promising Antitubercular Agent. In: *Chemical Biology & Drug Design* [online]. 2015, vol. 86, nr. 4, pp. 410-423. Disponibil: DOI: 10.1111/cbdd.12527.
70. ZHOU, AI-JU, LI, M., LIANG, J.-J., CHEN, J.-C., ZHANG, J.-H., DING, S. Tong Ming-Liang Effect of the Schiff-base-containing triazole ligand and counter anion on the construction of dimeric silver and polynuclear copper complexes. In: *Polyhedron* [online]. 2012, vol. 48, pp. 117–124. Disponibil: DOI:10.1016/j.poly.2012.08.077.
71. WANG, Y., DING, B., CHENG, P., LIAO, D-Z., and YAN, S.-P. Tuned Triazolatesilver(I) Luminescent Complexes from Zero- to Three-Dimensionality Based on Bi- to Tetratopic Bridged Ligands. In: *Inorganic Chemistry* [online]. 2007, vol. 46, pp. 2002-2010. Disponibil: DOI: 10.1021/ic060855y.
72. SUN, Q., ZHENG, F., SUN, X., AND WANG, W. Construction of a dinuclear silver(I) coordination complex with a Schiff base containing 4-amino-1,2,4-triazole ligands. In: *Acta Crystallographica* [online]. 2009, E65, pp. m283–m284. Disponibil: DOI:10.1107/S1600536809004760.
73. YINLI, Z., SANPING, C., GUANG, F., ZHIJIE, Z., SHENGLI, G. Syntheses, Structure Analyses and Thermal Stabilities of Two Schiff Base Metal Complexes. In *Chinese Journal of Chemistry* [online]. 2009, vol. 27, pp. 1697-1702. Disponibil: DOI:10.1002/cjoc.200990285.
74. SUN, X., He, X., Wang, W. Donghua Miao and Qiaozhen Sun Poly[[diaqua{N-[1-(3-pyridyl)ethylidene]-4H-1,2,4-triazol-4-amine}zinc(II)] bis(-perchlorate)]. In: *Acta*

- Crystallographica* [online]. 2009. E65, pp.m518-m519. Disponibil: DOI:10.1107/S1600536809013130.
75. CREAVER, B. S., DEVEREUX, M., FOLTYN, A., MCCLEAN, S., ROSAIR, G., THANGELLA, V. R., WALSH, M. Quinolin-2(1H)-one-triazole derived Schiff bases and their Cu(II) and Zn(II) complexes: possible new therapeutic agents. In: *Polyhedron* [online]. 2010, vol. 29, pp. 813-822. Disponibil: DOI:10.1016/j.poly.2009.11.002.
76. DRABENT, K., CIUNIK, Z., AND OZAROWSKI, A. X-ray Crystal Structures, Electron Paramagnetic Resonance, and Magnetic Studies on Strongly Antiferromagnetically Coupled Mixed μ -Hydroxide- μ -N1,N2-Triazole-Bridged One Dimensional Linear Chain Copper(II) Complexes. In: *Inorganic Chemistry* [online]. 2008, vol. 47, nr. 8, pp. 3358-3365. Disponibil: DOI:10.1021/ic7023428.
77. BIAŁONSKA, A., CIUNIK, Z., DRABENT, K. 1-D linear coordination polymers of Cu(II) with N4-substituted 1,2,4-triazoles and 4,4'-bipyridine. In: *Journal of Molecular Structure* [online]. 2010, vol. 970, pp.111–116. Disponibil: DOI:10.1016/j.molstruc.2010.02.057.
78. FAN, Y. H., HE, X. T., BI, C. F., GUO, F., BAO, Y., and CHEN, R. Synthesis, Characterization, and Antibacterial Activity of New Rare-Earth Ion Complexes with Unsymmetrical Schiff Base Ligand. In: *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 2007, vol. 33, nr. 7, pp. 535–538. ISSN: 1070-3284.
79. SINGH, N. K., AGRAWAL, M. S., SYNTHETIC, R. C. Structural and Antifungal Studies of Some 3d-Metal Complexes of Salicylaldehyde-2-furanthiocarboxyhydrazone. In : *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* [online]. 1985, 15 (1), pp.75-92. Disponibil: DOI: 10.1080/00945718508059368.
80. FAN, Y. H., BI, C. F., LI, J. Y., Synthesis and the mode composition kinetics of furfurylidene *L*-tyrosine complexes with Ln(III). In: *Chinese Journal of Applied Chemistry*., 2003, nr..3, p. 262.
81. KHATUA, S., KANG, J., KIM, K., OH HUH, J., LEE, J., SEOP HONG, C. and CHURCHILL, D. G. Crystal Structures and Magnetic Properties of Newly Synthesized Monoand Dinuclear Cu II Schiff-Base Complexes. In: *European Journal of Inorganic Chemistry* [online]. 2010, pp. 5018-5026. Disponibil: DOI: 10.1002/ejic.201000561.
82. KHATUA, S., CHOI, S. H., LEE, J., KIM, K., DO, Y. and CHURCHILL, D. G. Aqueous Fluorometric and Colorimetric Sensing of Phosphate Ions by a Fluorescent Dinuclear Zinc Complex. In: *Inorganic Chemistry* [online]. 2009, vol. 48, nr. 7, pp. 2993-2999. Disponibil: DOI: 10.1021/ic8022387.

83. KHATUA, S., CHOI, S. H., LEE, J., KIM, K., DO Y. and CHURCHILL, D. G. Highly Selective Fluorescence Detection of Cu^{2+} in Water by Chiral Dimeric Zn^{2+} Complexes through Direct Displacement. In: *Inorganic Chemistry* [online]. 2009, vol. 48, nr. 5, pp.1799-1801. Disponibil: DOI: 10.1021/ic802314u.
84. KHATUA, S., KANG, J. and DAVID, G. Churchill Direct dizinc displacement approach for efficient detection of Cu^{2+} in aqueous media: acetate versus phenolate bridging platformsw. In: *New Journal of Chemistry* [online]. 2010, vol. 34, pp. 1163-1169. Disponibil: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2010/nj/b9nj00770a>.
85. ŞAKIYAN, İ., ÖZDEMİR, R. and ÖĞÜTCÜ, H. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activities of New N-(2-hydroxy-1-naphthalidene)-amino Acid (L-Tyrosine, L-Arginine, and L-Lysine) Schiff Bases and Their Manganese(III) Complexes Synthesis and Reactivity. In: *Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry* [online]. 2014, vol. 44, pp. 417-423. Disponibil: DOI: 10.1080/15533174.2013.776604.
86. BEGUM, M. S. A., SAHA, S., NETHAJI, M., CHAKRAVARTY, A. R. Iron(III) Schiff base complexes of arginine and lysine as netropsin mimics showing AT-selective DNA binding and photonuclease activity. In: *Journal of Inorganic Biochemistry* [online]. 2010, vol. 104, pp. 477-484. Disponibil: DOI:10.1016/j.jinorgbio.2010.01.001.
87. WAGNER, M. R. and WALKER, F. A. Spectroscopic Study of 1: 1 Copper(II) Complexes with Schiff Base Ligands Derived from Salicylaldehyde and L-Histidine and Its Analogues. In: *Inorganic Chemistry* [online]. 1983, vol. 22, pp. 3021-3028. Disponibil: DOI:10.1021/ic00163a009.
88. DAASCH, L.W., HANNINEN, U.E. Infrared Spectrum and Structure of Reaction Products of Ethanolamine and aromatic aldehydes. In: *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1976. vol. 72, nr. 8, pp. 3673-3676. Disponibil: DOI:10.1021/ja01164a096.
89. GODSON and CHRYSTOPHER, Rection products of Ethanolamine and aromatic aldehydes. In : *Journal of the American Chemical Society*. 1969, no. 71, pp.1117. ISSN 0002-7863.
90. AKITSUGU, N, HARUYO, Y. Stability of fused rings in metal chelates of Salicylidenimino derivatives. In : *Scientific Reports*.1973, nr. 12, pp.11-18. ISSN :2045-2322.
91. ЗЕЛЕНЦОВ, В.В., СУВОРОВА, К.М. Синтез, электронные и ИК спектры хелатов никеля(II), меди(II), кобальта(II,III) с тридентатными основаниями Шиффа. В: *Журнал неорганической химии*.1968. т.136, вып.9, сс. 2505-2511. ISSN: 0044-457X.

92. YAMADA, S., KUGE, Y. Cobalt(III) Complexes Obtained from Cobalt acetate and Salicylaldehyde derivatives and alkanolamines. In: *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1968 , vol. 41, nr. 3, pp. 703. ISSN: 0009-2673.
93. YAMADA, S., KUGE, Y., YAMANOUCHI, K. Cobalt(III) Complexes Obtained from Salicylaldehyde derivatives and alkanolamines. In: *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1970, vol. 43, nr. 2, pp. 406-408. ISSN: 0009-2673.
94. HILL, H.A.O., ZARB-ADAMI, N. Some Nickel(II) Complexes of n-hydroxyethyl and n-hydroxypropylsalicylaldehyde. In: *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. 1975, vol. 37, pp. 2443-2447. ISSN: 0022-1902.
95. YAMADA, S., KUGE, Y., YAMANOUCHI, K. Nickel(II) Complexes of Schiff Bases derived from alkanolamines and Salicylaldehyde and 3-methoxysalicylaldehyde. In: *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1967, 40, pp. 1864-1867. ISSN: 0009-2673.
96. ЧУМАКОВ, Ю.М., БИЮШКИН, В.Н., МАЛИНОВСКИЙ, Т.И., ЦАПКОВ, В.И., ПОПОВ, М.С., САМУСЬ, Н.М. Кристаллическая структура бис-2-оксиметилимино-2-окси-1-бензальдегидатоникеля (II). В: *Координационная химия*. 1991, т.17, №10, сс. 1398-1407. ISSN : 0132-344X.
97. LINDOY, F.L., MOCKLER, G.M. Five coordinate 2-methylpyridine adducts of bis-(Salicylideneiminato)nickel complexes. In: *Journal of Coordination Chemistry*. 1973, vol. 3, pp. 169-174. ISSN: 0095-8972.
98. КОГАН, В.А., ОСИПОВ, В.В. и др. В: *Успехи химии*. 1970, Т.47, № 8, с. 1208. ISSN: 0042-1308.
99. PRASHAR, P., DEY, K., HOLDAR, J., NATHSARCAR, S.C. Metal Chelates of the Schiff base derived from Salicylaldehyde and Etanolamine. In: *Journal of the Indian Chemical Society*. 1970, vol. 47, no. 8, pp. 743-746. ISSN: 00194522.
100. YAMADA, S., KUGE, Y., YAMANOUCHI, K. Schiff base Copper(II) complexes with coordination number exceeding four. In: *Scientific Reports Japan* . 196, vol. 16, no 1, pp. 11-21.
101. BOYKO, E.R., HEU, D., KINLOCH, M.E.M., WATERS T.W. The crystal structure of bis-(N-2-hydroxyethylsalicylideneiminato)copper(II). In: *Acta Crystallographica*. 1966, vol. 21, no. 10, pp. 614-617. ISSN:2053-2733.
102. LIJIMA, K., OOMISHY, I., MUTO, F. The crystal and molecular structure of bis-(2-hydroxyethyliminosalicylaldehydato)copper(II). In: *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1970 , vol. 43, no. 4, pp. 1040-1048. ISSN: 0009-2673.

103. ЧУМАКОВ, Ю.М., БИЮШКИН, В.Н. и др. Кристаллическая структура 2-оксиэтилимино-2-окси-1-бензальдегидатомеди(II). В: *Координационная химия*. 1988, т.146, вып. 9, сс. 1273-1277. ISSN : 0132-344X.
104. KLUIBER, R. W. Tridentate and mixed ligand copper(II) complexes of N-hydroxyalkylsalicylideneimines. In: *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. 1968, vol. 30, no. 8, pp. 2737-2741. ISSN: 0022-1902.
105. КАМО, М., MUTO, Y., JONASSEN, H.B., IMAI, K., ARANO, H. Magnetic moments and d-d bands of N-n-propanolsalicylideneimine copper(II). In: *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1968, vol. 41, nr. 8, pp. 1864-1870. ISSN: 0009-2673.
106. PAULEY, C.R., THERIOT, L.J. Synthesis and magnetic properties of copper(II) Complexes of N-hydroxyalkylamines. In: *Inorganic Chemistry*. 1979, vol. 13, pp. 2033-2035. ISSN: 0020-1669.
107. ЧУМАКОВ, Ю.М., БИЮШКИН, В.Н., МАЛИНОВСКИЙ, Т.И., КУЛЕМУ, С., ЦАПКОВ, В.И., ПОПОВ, М.С., САМУСЬ, Н.М. Кристаллическая структура 2-оксиметилимино-2-окси-1бензальдегидатомеди(II). В: *Координационная химия*. 1990, т.16, № 76, сс. 945-949. ISSN: 0132-344X.
108. ТОКII, Т., MUTO, Y., КАМО, М. et al. Magnetic and spectral studies on Copper(II) complexes with N-hydroxyalkylsalicylideneimines. In: *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. 1972, vol. 34, no 11, pp. 3377-3391. ISSN: 0022-1902.
109. ТОКII, Т., MUTO, Y., КАМО, М. et. al. Magnetic and spectral studies on Copper(II) halide complexes with N-Etanolsalicylideneimines. In: *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. 1973, vol. 35, no 5, pp. 1539-1551. ISSN: 0022-1902.
110. САМУСЬ, Н.М., ШЛЯХОВ, Э.Н. и др. Синтез и противомикробная активность комплексов меди(II) с некоторыми продуктами конденсации моноэтанолamina и ароматических оксиальдегидов. В: *Химико-фармацевтический Журнал*. 1987, т. 21, № 4, сс. 446-449. ISSN : 0023-1134.
111. ЧУМАКОВ, Ю.М., БИЮШКИН, В.Н., МАЛИНОВСКИЙ, Т.И. и др. Кристаллическая структура нитрато-2-оксиэтилимино-2-окси-1-бензальдегидато-3-пиколинмеди(II). В: *Координационная химия*. 1989 , т. 15, вып. 3, сс. 354-358. ISSN: 0132-344X.
112. ЧУМАКОВ, Ю.М., БИЮШКИН, В.Н., МАЛИНОВСКИЙ, Т.И. и др. Кристаллическая структура нитрато-2-оксиэтилимино-2-окси-1-бензальдегидато-4-пиколин меди(II). В: *Координационная химия*. 1989 , т. 15, вып. 8, сс. 1074-1078. ISSN: 0132-344X.

113. КУЛЕМУ, С., ШАФРАНСКИЙ, В.Н., ПОПОВ, М.С., САМУСЬ, Н.М. ИК-спектроскопическое исследование координирование нитратогруппы в комплексах меди, содержащих 2-гидроксиэтилимино-2-окси-1-бензальдегидат. В: *Извѣстия Академии наук Республѣки Молдѣва*, 1989, № 5.
114. KLUIBER, W. Tridentate and mixed ligand copper(II) complexes of N-hydroxyalkylsalicylideneimines. In: *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. 1968, vol. 30, no. 8, pp. 2737-2741. ISSN: 0022-1902.
115. ЧУМАКОВ, Ю.М., БИЮШКИН, В.Н., МАЛИНОВСКИЙ, Т.И. и др. Кристаллические структуры нитрато-3-гидроксипропилсалицилальдиминопиридинмеди и 3-гидроксипропилсалицилальдиминомеди. В: *Кристаллография*. 1998, т.43, сс. 860-863. ISSN : 0023-4761.
116. PRASHAR, P. and TANDON, J.P. Titanium(IV) Complexes with the Schiff base derived from the condensation of Salicylaldehyde or Orthothdroxyacetophenone with n-hydroxyalkylamines. In: *Journal of the Indian Chemical Society*. 1970, vol. 47, no 11, pp.1081-1088. ISSN: 00194522.
117. SYMNAL, S., KALE, K.S. New iron(III) complexes with dibasic tridentate O,N,O – donor Schiff bases derived from salicylaldehyde and alkanolamines. In: *Journal of the Indian Chemical Society* [online]. 1981, V. 58, N 2, pp. 186-190. Disponibil: <https://zenodo.org/record/6352754>.
118. ЗЕЛЕНЦОВ, В.В., СОМОВА, П.К., КУРМИНИЗЕ, Р.Ш., СУМАНИНА, Н.В. Димерные комплексы марганца(III) с азометиновыми производными оксиальдегидов и моноэтаноламина. В: *Координационная химия*. 1977, т.3, вып. 12, сс. 1846-1852. ISSN : 0132-344X.
119. PRASHAR, P., DEY, K., HOLDAR, J., NATHSARCAR, S.C. Metal chelates of the Schiff base derived from salicylaldehyde and ethanolamine. In: *Journal of the Indian Chemical Society*. 1970, vol. 47, no. 8, pp. 743-746. ISSN: 00194522.
120. TANAKA, M., OKAWA, H., TAMURA, T., KIDA, S. Binuclear Metal Complexes. IX. Syntheses and Magnetic Properties of Copper(II) and Nickel(II) Complexes of Schiff Bases Derived from 3-Formylsalicylic Acid and Alkyl Amines. In: *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1974, vol. 47, nr. 7, pp. 1669-1672. ISSN: 0009-2673.
121. АБРАМОВА, И.А., БУРЛОВ, А.С. Спектрально-люминесцентные свойства комплексов металлов с кремнесодержащими ОШ. В: *Тез. Докл.* Ростов-на-Дону, 1985, с. 85.

122. TANAKA, M., OKAWA, H., TAMURA, T., KIDA, S. Binuclear Metal Complexes. IX. Syntheses and Magnetic Properties of Copper(II) and Nickel(II) Complexes of Schiff Bases Derived from 3-Formylsalicylic Acid and Alkyl Amines. In: *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1974, vol.47, nr. 7, pp. 1669-1672. ISSN: 0009-2673.
123. TANAKA, M., OKAWA, H. A new binuclear ligand's copper(II) and nickel(II) complexes. In: *Chemistry Letters*. 1974, nr. 1, pp. 71-72. ISSN: 0366-7022.
124. JANI, B.I., KOHLI, R.K. Study of some new mixed Schiff Base complexes of Cu(II) and Ni(II) containing fused ring systems. In: *Journal of the Indian Chemical Society*. Soc. 1981, vol. 58, nr. 1, pp. 18-20. ISSN: 00194522.
125. MOHANKUMAR, V.B., THAKER, B.T., KOHLI, R.K., BHATTACHARYA, P. K. Reactions of Aminoalkanols with Some Copper(II) Complexes of the Mixed and Non-mixed Bis(Schiff base) Ligands. In: *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1977, vol. 50, nr. 6, pp.1482-1485. ISSN: 0009-2673.
126. КУДРЯВЦЕВ, А.С., САВИЧ, И.А. Новые внутрикомплексные соединения, образованные рядом двух- и четырехвалентных катионов с некоторыми ОШ. В: *Журнал неорганической химии*. 1963, т.33б, сс.3763-3768. ISSN :0044-457X.
127. PAULEY, C.R. Synthesis and magnetic properties of copper(II) complexes. In: *Inorganic Chemistry*. 1973, vol. 13, no 8, pp. 2033-2035. ISSN: 0020-1669.
128. МЕНТА, R.K. Ni(II), Cu(II), Pd chelates of N-hydroxyethylpyrrolideneimine Schiff Bases. In: *Cur. Sci. Beng. India*. 1977, vol. 47, nr. 14, pp.489-490.
129. МЕНТА, R.K. Study of mixed ligand complexes of Cu(II), Ni(II), Pd(II), Pt(II) with some of ligands. In: *Indian Journal of Chemistry*. 1984, vol. 61, nr. 7, pp.571-572. ISSN: 09750975.
130. АРТЕМЕНКО, М.В., ЧИСТЯКОВА, Б.А., АЛЮСАПЕНКО, К.Ф., ЕВРЕЕВ, В.Н. Взаимодействие с ацетоном некоторых соединений двухвалентной меди с моноэтаноламином. В: *Украинский химический журнал*. 1970, т.36, вып. 12, сс. 1245-1251. ISSN: 2708-1281.
131. MERZ, L., HAASE, W. Different temperature dependence on magnetic susceptibility of different molecular complexes of copper(II) with different Schiff bases. In: *Zeitschrift für Naturforschung*. 1978, vol. 31, nr. 2, pp. 177-182. ISSN: 0932-0776.
132. BERTRAND, J.A., MARABELLA, C. and et. The crystal and molecular structure of tetrameric Ni(II) complexes of $(\text{MeC}_7\text{H}_{21}\text{NO}_2)(\text{CH}_3\text{OH})_4$. In: *Inorganica Chimica Acta*. 1978, vol. 26, nr.1, pp.113-118. ISSN: 0020-1693.

133. LANDERS, A., PHILIPS, D. Alkony bridged complexes of copper(II) and nickel(II) with SB of alconolamines. In: *Inorganica Chimica Acta*. 1979, vol. 32, no.1, pp.53-58. ISSN: 0020-1693.
134. БУЛАТОВ, Михаил И., КАЛИНКИН, Иван П. Практическое руководство по отколориметрическим и спектофотометрическим методам анализа. В: Ленинград, 1972. Disponibil online : <https://studizba.com/files/show/djvu/2644-1-m-i-bulatov-i-p-kalinkin--prakticheskoe.html>.
135. DRAGO, RUSSELL S. Physical methods in chemistry. In: *W.B Saunders Company*. 1977. Disponibil online: <http://dl.iranchembook.ir/ebook/inorganic-chemistry-636.pdf>.
136. SCHWARENBACH, Gerold, FLASCHKA, Hermann Die komplexometrische titration. In: *Ferdinand Euke Verlag Stuttgart* .1965. 5. neubearbeitete Aufl., XVI, 339 S., 42 Abb., 12 Tab., 48,- DM.
137. WANG, Tuo, GUO, Zijian Copper in Medicine: Homeostasis, Chelation Therapy and Antitumor Drug Design. In: *Current Medicinal Chemistry* [online]. 2006, vol. 13, pp.525-537. Disponibil: DOI:10.2174/092986706776055742.
138. BENESI, Hans A., HILDEBRAND, Joel .H.J. A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons. In: *American Chemical Society* [online]. 1949, vol. 71, pp. 2703-2707. Disponibil: DOI:10.1021/ja01176a030.
139. YAN, J. M., KWEON, M. H., KWON, H. et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by a chalcone panduratin A isolated from *Kaempferia pandurata* in androgen-independent human prostate cancer cells PC3 and DU145. In: *Carcinogenesis*. 2006, 27 (7), pp. 1454-1465. ISSN: 0143-3334.
140. CrysAlisPro, Version 1.171.33.52, release 06112009 CrysAlis171.NET (Oxford Diffraction Ltd, Oxford, 2009).
141. SHELDRIKH, G. M. A short history of SHELX .In: *Acta Crystallographyca*. [online]. A 2008, 64, pp.112 -122. Disponibil: DOI: 10.1107/S0108767307043930.
142. SPEK, A. L. PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool. In: *Journal of Applied Crystallography*. 2003, vol. 36, pp.7-13. ISSN: 1600-5767.
143. BRUNO, I.J., COLE, J.C., EDGINTON, P.R. et al. New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. In: *Acta Crystallographica* [online]. 2002. vol. 58, pp.389-397 Disponibil: DOI: 10.1107/S0108768102003324.

144. ALLEN, F. H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. In: *Acta Crystallographica* [online]. 2002, vol. 58, pp.380-388. . Disponibil: DOI: 10.1107/S0108768102003890.
145. JEFFREY, G. A., MALUSZYNSKA, H., and MITRA, J. Hydrogen bonding in nucleosides and nucleotides In: *International Journal of Biological Macromolecules* [online]. 1985 , vol. 7, pp 336 -348. Disponibil: DOI: 10.1016/0141-8130(85)90048-0.
146. MALONE, J.F., MURRAY, C.M., CHARLTON, M.H., et al. X[mdash]H[middot][middot][middot][pi] (phenyl) interactions Theoretical and crystallographic observations. In : *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions* [online]. 1997, Issue 19, pp.3429. Disponibil: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1997/ft/a700669a>
147. ADDISON, A. W., RAO, T. N., REEDIJK, J. et al. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen–sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(*N*-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. In: *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 1984, Issue 7, pp.1349.
148. BARTOLI, J. et al. Antiaflatoxic thiosemicarbazones as crop-protective agents: A cytotoxic and genotoxic study. In: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*[online]. 2019, vol. 67, nr. 39, pp. 10947-10953. Disponibil: DOI:10.1021/acs.jafc.9b01814.
149. DÖMÖTÖR, O. et al. A comparative study of α -*N*-pyridyl thiosemicarbazones: Spectroscopic properties, solution stability and copper(II) complexation. In: *Inorganica Chim. Acta* [online]. vol. 472, pp. 264-275, Mar. 2018. Disponibil: DOI: 10.1016/j.ica.2017.07.001.
150. KARROUCHI, K. et al. Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review. In: *Molecules*, vol. 23, nr. 1, p. 134, Jan. 2018. Disponibil: DOI: 10.3390/molecules23010134.
151. ANSARI, A. et al. Review: biologically active pyrazole derivatives. In: *New Journal of Chemistry* [online]. 2017, vol. 41, nr. 1, pp. 16-41. Disponibil: DOI:10.1039/C6NJ03181A.
152. SUNDUS, S. et al. Celecoxib. In: *Prof. Med. J.* [online]. vol. 25, nr. 01, pp. 50-57, Jan. 2018, Disponibil: DOI: 10.29309/TPMJ/18.3743.
153. BESSON, T., BENETAU, V., GUILLARD, J., LEONCE, S., PFEIFFER, B. Synthesis and in vitro antitumour evaluation of benzothiazole-2-carbonitrile derivatives

- In: *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 1999, vol. 34, pp.1053-1060. Disponibil: DOI: 10.1016/S0223-5234(99)00130-0.
154. CALETA, I., GRIDISA, M., MROVS, S. D., CETINA, M., TRALIC, K. V., PAVELIC, K. I Synthesis, crystal structure and antiproliferative evaluation of some new substituted benzothiazoles and styrylbenzothiazoles. In: *Il Farmaco* [online]. 2004, vol. 59, pp. 297-305. Disponibil: DOI: 10.1016/j.farmac.2004.01.008.
 155. NAGARAJAN, S. R., DE, C. G. A., GETMAN, D. P., LU, H. F., SIKORSKI, J. A., WALKER, J. L. Discovery of novel benzothiazolesulfonamides as potent inhibitors of HIV-1 protease. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [online]. 2003, vol. 11, pp. 4769-4777. Disponibil: DOI: 10.1016/j.bmc.2003.07.001.
 156. OKETANI, K., NAGAKURA, N., HARADA, K. T. In vitro effects of E3040, a dual inhibitor of 5-lipoxygenase and thromboxane A₂ synthetase, on eicosanoid production. In: *European Journal of Pharmacology* [online]. 2001, vol. 422, pp. 209-216. Disponibil: DOI:10.1016/S0014-2999(01)01022-6
 157. SUVARNA, K., SWAIN, S.P., GANDHI, A.M. Synthesis and evaluation of novel benzothiazole derivatives against human cervical cancer cell lines. In: *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2007, vol. 69, nr. 1, pp.46-50. Disponibil: <https://www.ijpsonline.com/articles/synthesis-and-evaluation-of-novel-benzothiazole-derivatives-against-human-cervical-cancer-cell-lines.pdf>
 158. CAROLINA-ILIES, D., PAHONTU, E., SHOVA, S., GULEA, A., ROSU, T. Synthesis characterization and crystal structures of nikel (II), palladium (II) and copper (II) complexes with 2-furaldehyde-4-phenylthiosemicarbazone. In: *Polyhedron* [online]. 2013, vol. 51, pp. 307-315. Disponibil: DOI:10.1016/j.poly.2012.12.030.
 159. PAHONTU, E., JULEA, F., TUDOR, R., PURCAREA, V., CHUMACOV, YU., PETRENCO, P., GULEA, A. Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. In: *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [online]. 2015, vol. 19, nr. 4, pp.865-878. Disponibil: DOI: 10.1111/jcmm.12508.
 160. GULEA, A., LOZAN-TYRSHU, K., TAPCOV, V., KORZHA, I., and RUDIK, V. Coordination compounds of copper with 2-formylpyridine 4-(dimethylphenyl)thiosemicarbazones. In: *Russian Journal of General Chemistry* . 2012, vol. 82, nr. 11, pp.1869-1872 ISSN: 1070-3632.
 161. CHUMAKOV, Yu., TAPKOV, V., ANTOSYAK, B., SIMONOV, Yu., IANELLI, BAIRAC, N., GULEA, A., PALOMARES-SANCHEZ. Crystal structures of 2-formyl-

- 6-methyl- and 6-bromo-2-formylpyridine 4-phenylthiosemicarbazones. In: *Crystallography reports* 2011, vol. 56, nr. 1 pp.136-140. ISSN 1063-7745.
162. PAHONTU, E., USATAIA, I., GRAUR, V., CHUMAKOV, Y., PETRENKO, P., GUDUMAC, V., GULEA, A. Synthesis, characterization, crystal structure of novel Cu (II), Co (III), Fe (III) and Cr (III) complexes with 2-hydroxybenzaldehyde-4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone: Antimicrobial, antioxidant and *in vitro* antiproliferative activity. In: *Applied Organometallic Chemistry* [online]. 2018, vol. 32, Issue 12, pp. 1-19. Disponibil: DOI: 10.1002/aoc.4544.
163. VICINI, P., ZANI, F., COZZINI, P. and DOYTCHINOVA, I. Hydrazones of 1,2-benzisothiazole hydrazides: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. [online]. 2002, vol. 37, pp. 553-564 . Disponibil: DOI: 10.1016/s0223-5234(02)01378-8.
164. RAGAVENDRAN, J. V., SRIRAM, D., PATEL, S. K., REDDY, I. V., BHARATHWAJAN, N., STABLES J. and YOGESHWARI, P. Design and synthesis of anticonvulsants from a combined phthalimide-GABA-anilide and hydrazone pharmacophore. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. [online]. 2007, vol. 42, pp. 146-151. Disponibil: DOI: 10.1016/j.ejmech.2006.08.010.
165. MITU, L., ILIS, M., RAMAN, N., IMRAN, M. and RAVICHANDRAN, S. Transition Metal Complexes of Isonicotinoyl-Hydrazone-4-Diphenylaminobenzaldehyde: Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. [online]. 2012, vol. 9, 365-372. Disponibil: DOI: 10.1155/2012/298175.
166. BERNHARDT, P. V., CHIN, P., SHARPE, P. C., WANG, J.Y.C. and RICHARDSON, D. R. Novel diarylhydrazine ligands as iron chelators: coordination chemistry and biological activity. In: *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2005, vol. 10, nr. 7, pp. 761-777. ISSN: 0949-8257.
167. MUNIZA, S., SALMAN, S., HUMAIRA, Z., UZMA, N., FAKIHA, S., REHAN, I.; KHALID M. K., MUHAMMAD I. C. Antiglycation Activity of Triazole Schiff's Bases Against Fructosemediated Glycation: In vitro and In Silico Study. In: *Medicinal Chemistry (Sharjah, United Arab Emirates)* [online]. 2020, vol. 16, nr. 4, pp. 575-591 Disponibil: DOI:10.2174/1573406415666190212105718.
168. GILYANOVSKII, P. V., KNYAZHANSKII, M. I., BURLOV, A. S., KOGAN, V. A., REVINSKII, YU. V., OREKHOVSKII, V. S. Luminescence and photochemistry of

- metal complexes with 4-salicylideneamino- 1,2,4-triazole. In: *Russian Journal of Coordination Chemistry* 1985, vol. 11, nr. 7, pp.889-95. ISSN: 0010-8545.
169. PATEL, H. S., PATEL, K. B. Synthesis and biological activity of 3-[4H-(1,2,4)-triazolyl]-2-aryl-1,3-thiazolidin- 4-ones In: *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* [online]. 2008, vol. 183, nr. 10, pp.2391-2398 Disponibil: DOI:10.1080/10426500801963772.
170. RASHMI, B., SUNITA, S., ARORA, GEETIKA Clean synthesis of benzylidene derivatives containing 1,2,4-triazole moiety: exploration on lemon juice catalysis In: *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* 2017, 27(1), pp.43-49 ISSN: 0971-1627
171. DAI, Z., AIPING, X., XIA, W., SHULING, Z., XIA, M., HUAIXIA, Y., MINGMING W. ONO type Schiff base palladium(II) complex containing multiple coordinated points, preparation method and application In: *China*, CN108586542 A 2018-09-28
172. TANMAY, C., SOURAV, C., ISHANI, M., SOUMEN, G., SANGEE, Y., EUNJI, S. Fluorometric detection of nitroaromatics by fluorescent lead complexes: A spectroscopic assessment of detection mechanism In: *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* [online]. 2018, vol. 194, pp.222-229 Disponibil: DOI:10.1016/j.saa.2018.01.037
173. TIANQI, L., XUEJUAN, W., YUNSHENG, D., WEIBIN, L., LISI, W., HANG, P., YOUWEI Y., Facile synthesis of a water-soluble fluorescence sensor for Al in aqueous solution and on paper substrate. In: *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* [online]. 2017, vol. 173, pp.625-629. Disponibil: DOI: 10.1016/j.saa.2016.10.004.
174. BING, Y., JIALI, P., XIANGGAO, M., JINGE, C., YUYI, L., FENGPING, X., DONGFENG L. Tetracopper complexes with two-mode cubane-like Cu O core from similar hydroxyl-rich salicylaldehyde Schiff bases: Structure and magnetic properties. In: *Polyhedron* [online]. 2016, vol. 110, pp.182-187. Disponibil: DOI: 10.1016/j.poly.2016.02.042.
175. TSAPKOV, V. I., CHUMAKOV, YU. M., ANTOSYAK, B. YA., BOCELLI, G., SAMUSI, N. M., GULYA, A. P. Synthesis, Structure and Properties of Some 3d-Element Complexes with 2-[2-(Hydroxybenzylidene)-amino]-2-hydroxymethylpropane-1,3-diol. In: *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 2004, vol. 30, nr. 4, pp.269-274. ISSN: 0010-8545.

176. SEE MUN, L., KAE SHIN, S., KONG MUN, L. Synthesis, characterization and biological studies of diorganotin(IV) complexes with tris[(hydroxymethyl)aminomethane] Schiff bases. In: *Inorganica Chimica Acta* [online]. 2015, vol. 429, pp.195-208. Disponibil: DOI: 10.1016/j.ica.2015.01.017.
177. TAREK, E. K., HEMMAT, A. E., ASMAA A. A., DOAA, S. E. Synthesis, spectroscopic, and computational studies on molecular charge-transfer complex of 2-((2-hydroxybenzylidene) amino)-2-(hydroxymethyl) propane-1, 3-diol with chloranilic acid: Potential antiviral activity simulation of CT-complex against SARS-CoV-2 In: *Journal of Molecular Structure* [online]. 2022, vol. 1251, pp. 132010 Disponibil: DOI:10.1016/j.molstruc.2021.132010.
178. KENJI, N., KIYOSHI, S., MOTOKI, I., AYANO, H., MASAKI, Y., NORIKO C. K., HIRONARI, Y., SAORI, N., KUNIYUKI O. Syntheses, crystal structures and antimicrobial activities of monomeric 8-coordinate, and dimeric and monomeric 7-coordinate bismuth(III) complexes with tridentate and pentadentate thiosemicarbazones and pentadentate semicarbazone ligands. In : *Journal of Inorganic Biochemistry* [online]. 2004, vol. 98, nr. 4, pp. 601-615. Disponibil: DOI:10.1016/j.jinorgbio.2004.01.011.
179. CHIKARAISHI, K. N., KIYOSHI, S., MOTOKI, I., AYANO, H., MASAKI, Y., SAORI, N., NOBUHIRO, S., CHISA, K., KENJI, N. Synthesis, structural characterization and antimicrobial activities of 12 zinc(II) complexes with four thiosemicarbazone and two semicarbazone ligands . In : *Journal of Inorganic Biochemistry* [online]. 2003, vol. 96, nr. 2, pp 298-310. Disponibil: DOI: 10.1016/S0162-0134(03)00156-9.
180. SREEKANTH, A., SIVAKUMAR, S., PRATHAPACHANDRA KURUP, M. R. Structural studies of six and four coordinate zinc(II), nickel(II) and dioxovanadium(V) complexes with thiosemicarbazones. In : *Journal of Molecular Structure* 2003, 655(1), pp.47-58. Disponibil: DOI:10.1016/S0022-2860(03)00209-6.
181. PAHOLNIȚCAIA, A., BARBĂ, N., GULEA, A., JALBĂ, A., LOZAN-TÎRȘU, C. Sinteza și caracteristica hidrazonelor obținute în baza 2-hidrazinobenzotiazolului cu proprietăți antimicrobiene și antiproliferative. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*, 2012, nr. 6(56). ISSN 1814-3237 / ISSN-e 1857-498X, p. 82-86 (categoria C), disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/28975.
182. GULEA, A., PAHOLNITSCAIA, A., BARBA, A., POIRIER, D., Synthesis, structure and in vitro antiproliferative activity of some hydrazones and their copper complexes. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*. 2013,

- nr.333(321), ISSN 1857-064X, pp.30-39 (categoria B), disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/28627.
183. CHUMAKOV, Yu., **PAHOLNITCAIA, A.**, PETRENKO, P., TSAPKOV, V., POIRIER, D., GULEA, A., Crystal structures of nitrate-{2-[2-(1-pyridine-2-ylethylidene)hydrazine]-1,3-benzothiazolo}aquacopper and chloro-{2-[2-phenyl(pyridine-2-ylethylidene)hydrazine]-1,3 benzothiazolo}copper. In: Crystallography Reports, January 2015, vol. 60, Issue 1, pp 75-82. Disponibil online DOI: 10.1134/S1063774515010071, IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/180377.
184. **PAHOLNITCAIA, Anastasia**, TATARCIUC, Ion Sinteza, structura și proprietățile compuișilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-morfolinotiosemicarbazonele piridin-2-carboxialdehidei, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei și a 2-benzoilpiridinei. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională. Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*, Chișinău, 26 mai, 2021. ISBN 978-9957-89-216-2, p.183-193.
185. **PAHOLNITCAIA, Anastasia** Formarea compuișilor complecși ai unor metale 3d cu saliciliden-tris (hidroximetil) aminometan și saliciliden-2-amino-2-metil-1,3-propandiol în soluții. În: *Conferința științifică „Integrare prin cercetare și Inovare”, Științe naturale, exacte și inginerești*, 26-28 septembrie, Chișinău, 2013, Rezumate ale comunicărilor, pp.83-84. Disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/104956
186. ISAC-GUTUL, T., TUTOVAN, E., **PAHOLNITCAIA, A.**, TRIBOI, C. Determination of composition and of aparent stability constant of complex compound of Cu(II) with 4-morpholynthiosemicarbazide. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*, Chișinău, Moldova. October 8-9, 2015, Abstract book p.80, disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101757.
187. ISAC-GUTUL, T., **PAHOLNITCAIA, A.**, TUTOVAN, E., DOROGONCEAN, C. Study of the thermodynamics of formation of copper (II) complex compounds with n-[(e)-pyridine-2-ilmethylidene]-4h-1,2,4 -triazol- 4 –aminet. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*, Chișinău, Moldova, October, 8-9, 2015, Abstract book, p.79, disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101756
188. **PAHOLNITCAIA, Anastasia** Complexes of some helators with copper as potential agents of treatment of Wilson and Alzheimer iseases. In: *The International*

conference dedicated of the 55 th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova, Chişinau, May, 28-30, 2014, p. 103, ISBN 978-9975-62-371-1

189. ЛУРЬЕ, Ю.Ю. *Справочник по аналитической химии*. 5 издание. Москва: Химия, 1988.
190. SINGH, H. , KUMAR, R. , YADAV, R. K., MAZUMDER, A., SALAHUDDIN, CHAUHAN, B., ABDULLAH, M. M. Insight into the Synthesis, Biological Activity, and Structure-activity Relationship of Benzothiazole and Benzothiazole-hydrazone Derivatives: A Comprehensive Review. In: *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2023, vol.23, nr.5, pp.537-575. Disponibil: DOI: 10.2174/1389557522666220523110521.
191. SAIL, B. S., NAIK, V. H., PRASANNA, B. M. , AHMAD, N., KHAN, M. R. , JAGADEESH, M. R., CHEEDARALA, R. Synthesis, characterization and pharmacological studies of cobalt(II), nickel (II) and copper (II) complexes of thiazole schiff bases. In: *Journal of Molecular Structure*, 2023, vol. 1288, p.135748 Disponibil: DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.135748.
192. RIBEIRO, N., FARINHA, PEDRO F. , PINHO, JACINTA O. , LUIZ, H. , MESZAROS, JANOS P., GALVAO, ADELINO M., COSTA P., JOAO ; ENYEDY, EVA A. , REIS, C. P. , CORREIA, I., ET AL Metal Coordination and Biological Screening of a Schiff Base Derived from 8-Hydroxyquinoline and Benzothiazole. In: *Pharmaceutics*, 2022, vol. 14, nr. 12, p. 2583. Disponibil: DOI: 10.3390/pharmaceutics14122583.
193. Khalil, M. I., Khalal, Q. Z Synthesis and characterization of new compounds derived from 2-hydrazinobenzothiazole and evaluated their antibacterial activity. In: *Journal of Physics: Conference Series* , 2021, vol. 1853, p. 012007. Disponibil: DOI: 10.1088/1742-6596/1853/1/012007.
194. SHAKYA , BHUSHAN, YADAV, PARAS NATH Thiosemicarbazones as Potent Anticancer Agents and their Modes of Action. In: *Mini- Reviews in Medicinal Chemistry*, 2020, vol. 20, nr. 8, pp.638-661. Disponibil: DOI: 10.2174/1389557519666191029130310
195. KHAN, T., RAZA, S., AND LAWRENCE, A. J. Medicinal Utility of Thiosemicarbazones with Special Reference to Mixed Ligand and Mixed Metal

- Complexes: A Review. . In: *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 2022, vol.48, pp.877–895. Disponibil: DOI: 10.1134/S1070328422600280.
196. SARDARI, S., FEIZI, S., REZAYAN, AH., AZERANG, P., SHAHCHERAGH, SM., GHAVAMI, G., HABIBI, A. Synthesis and Biological Evaluation of Thiosemicarbazide Derivatives Endowed with High Activity toward *Mycobacterium Bovis*. In: *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2017, vol.16, nr. 3, pp.1128-1140.
197. LINGAPPAA, M., GURUSWAMYA, V. AND BANTALB, V. Synthesis and characterization of 4-amino-4H-1,2,4-triazole derivatives: Anticonvulsant activity. In: *Current Chemistry Letters*, 2021, vol.10, pp. 33–42. Disponibil: DOI: 10.5267/j.ccl.2020.7.002.
198. DESWAL, Y., ASIJA, S., KUMAR, D., JINDAL, D. KUMAR, CHANDAN, G., PANWAR, V., SAROYA, S., KUMAR, N. Transition metal complexes of triazole-based bioactive ligands: synthesis, spectral characterization, antimicrobial, anticancer and molecular docking studies. In: *Research on Chemical Intermediates*, 2022, vol. 48, pp.703–729. Disponibil: DOI: 10.1007/s11164-021-04621-5.
199. EL-NAGGAR, MOSTAFA A., AL-RASHEED, HESSA H., AL-KHAMIS, SARAH A., EL-FAHAM, AYMEN, ABU-YOUSSEF, MORSY A. M., HAUKKA, M., BARAKAT, A., SHARAF, MONA M. AND SOLIMAN, SAIED M. Synthesis and X-ray Structure Analysis of the Polymeric $[Ag_2(4\text{-Amino-4H-1,2,4-triazole})_2(NO_3)]_n(NO_3)_n$ Adduct: Anticancer, and Antimicrobial Applications. In: *Inorganics*, 2023, vol. 11, nr.10, p.395. Disponibil: DOI: 10.3390/inorganics11100395.
200. BAZHINA, E. S., BOVKUNOVA, A. A., SHMELEV, M. A., KORLYUKOV, A.A., PAVLOV A.A., HOCHVALDOVÁ, L., KVÍTEK, L., P ANÁČEK, A., KOPEL, P., EREMENKO, I. L., KISKIN, M. A. Zinc(II) and copper(II) complexes with *N*-substituted imines derived from 4-amino-1,2,4-triazole: Synthesis, crystal structure, and biological activity. In: *Inorganica Chimica Acta*, 2023, vol. 547, p.121359. Disponibil: DOI: 10.1016/j.ica.2022.121359.
201. LAZAROU, KATERINA N., SAVVIDOU, A., RAPTOPOULOU, CATHERINE P., PSYCHARIS, V. 3D supramolecular networks based on hydroxyl-rich Schiff-base copper(II) complexes. In: *Polyhedron*, 2018, vol. 152, pp. 125-137. Disponibil: DOI: 10.1016/j.poly.2018.06.001.

ANEXE

Anexa 1. Spectrul RNM H^1 , C^{13} 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului

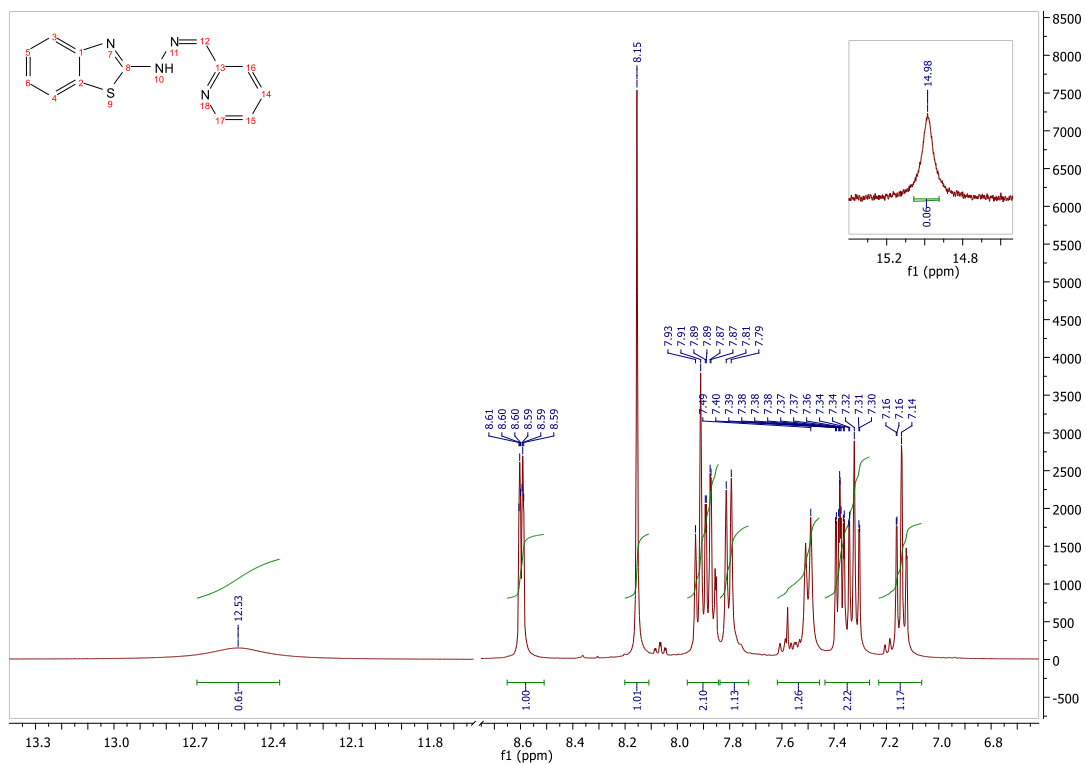


Fig. A1.1. Spectrul RNM H^1 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului

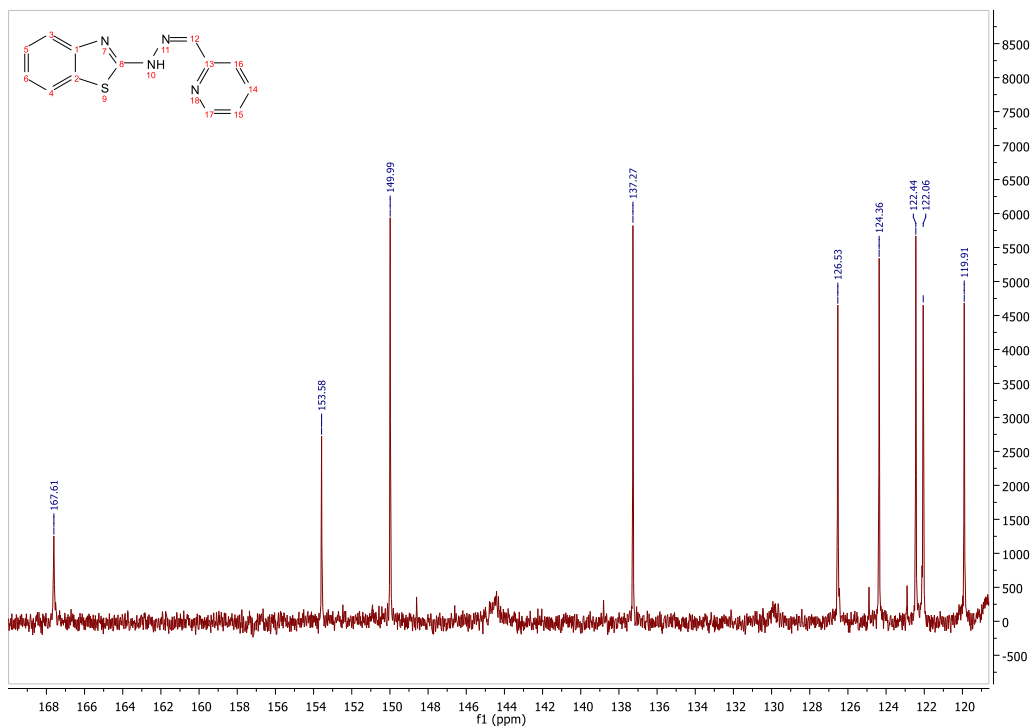


Fig. A1.2. Spectrul RNM C^{13} 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului

Anexa 2. Spectrul RNM H^1 , $C^{13}2$ -[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului dihidrat

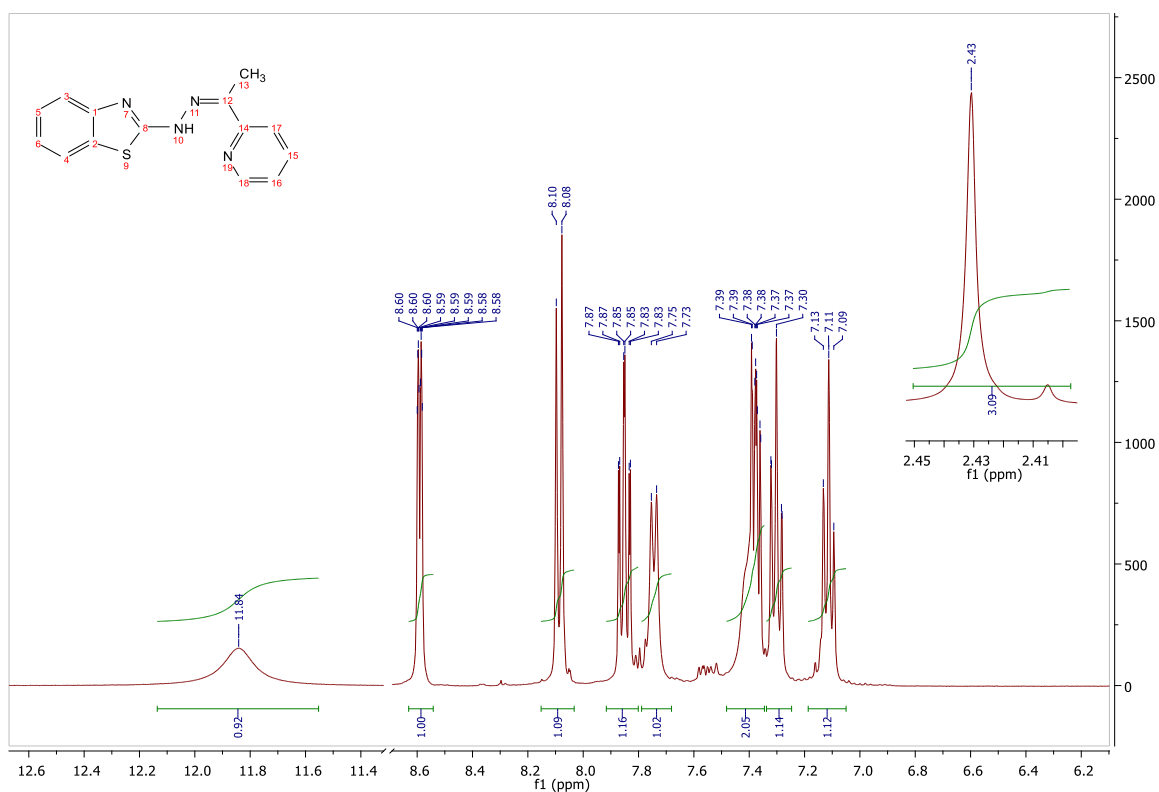


Fig. A2.1. Spectrul RNM H^1 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului dihidrat

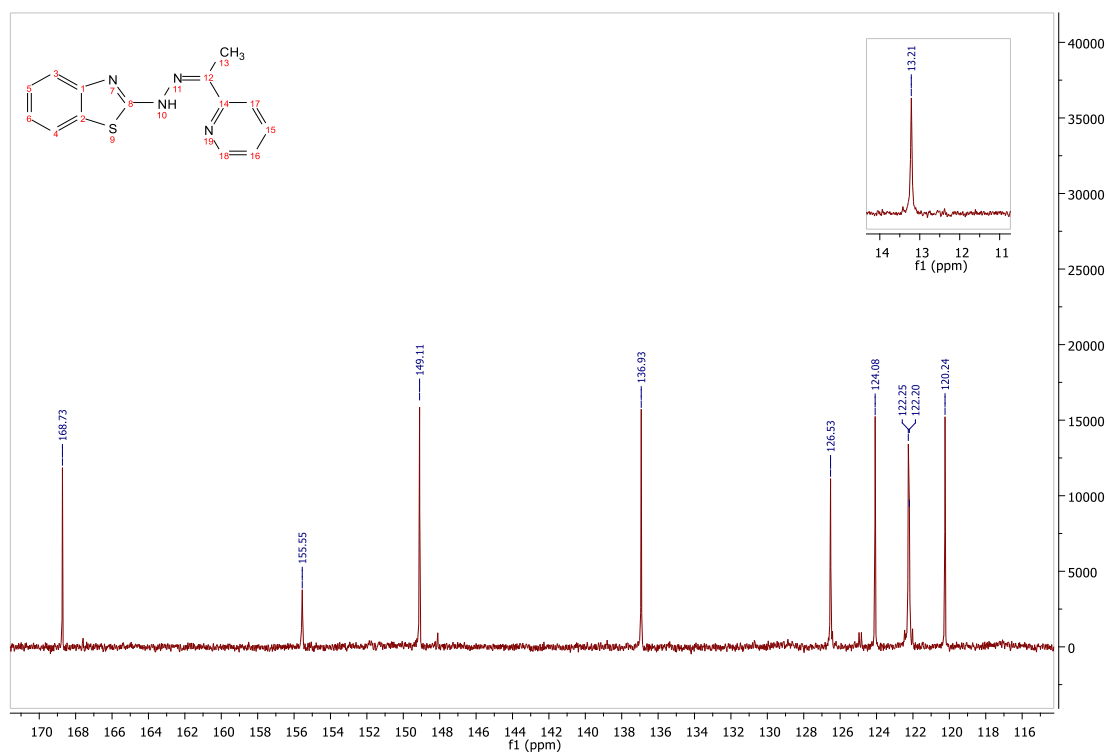


Fig. A2.2. Spectrul RNM C^{13} 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului dihidrat

Anexa 3. Spectrul RNM H^1 , C^{13} -2-(2-(fenil(piridin-2-ilmetilene)hidrazinil)benzo[d]tiazolului

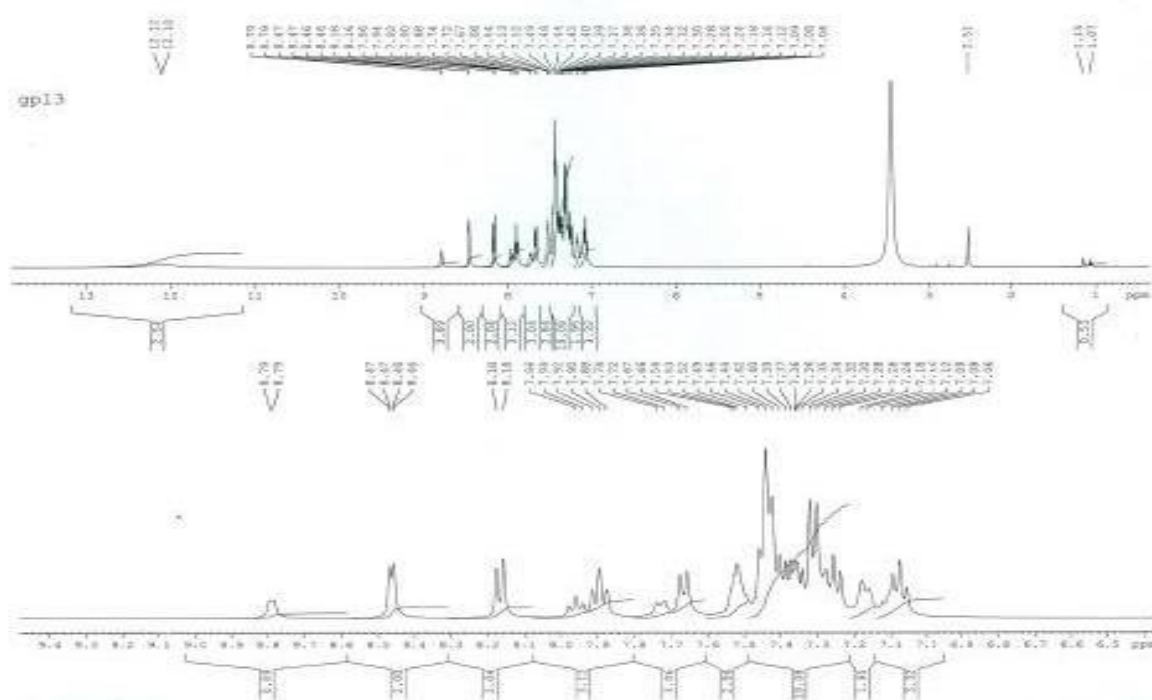


Fig. A3.1. Spectrul RNM H^1 , 2-(2-(fenil(piridin-2-ilmetilene)hidrazinil)benzo[d]tiazolului

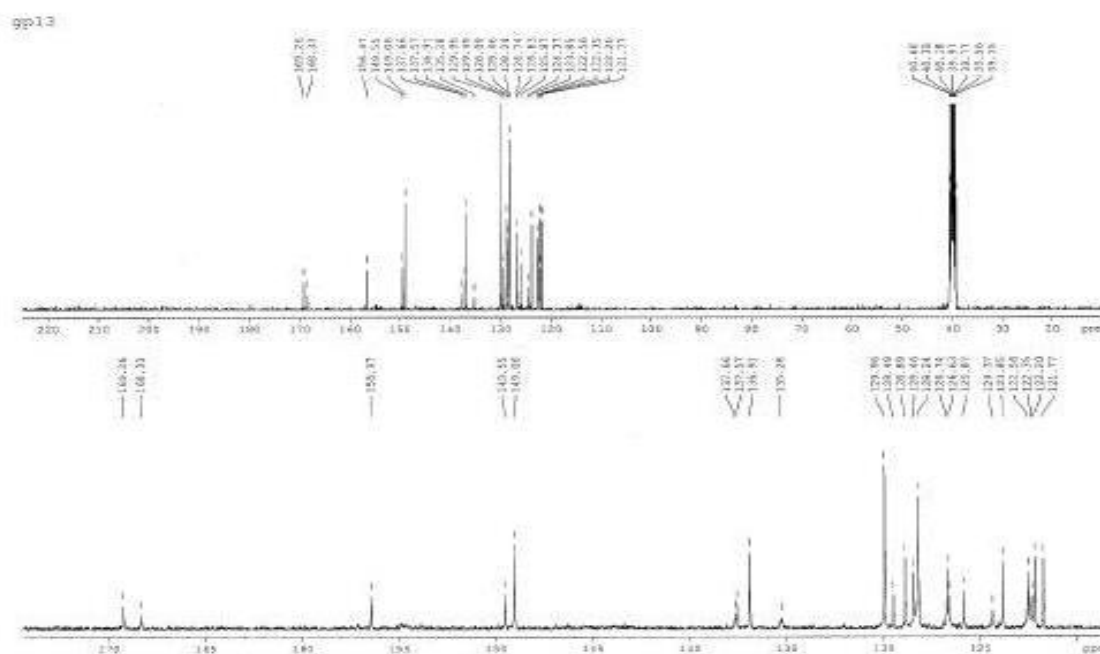


Fig. A3.2. Spectrul RNM C^{13} , 2-(2-(fenil(piridin-2-ilmetilene)hidrazinil)benzo[d]tiazolului

Anexa 4. Spectrul RNM H^1 , C^{13} Saliciliden-tris (hidroximetil)aminometanului

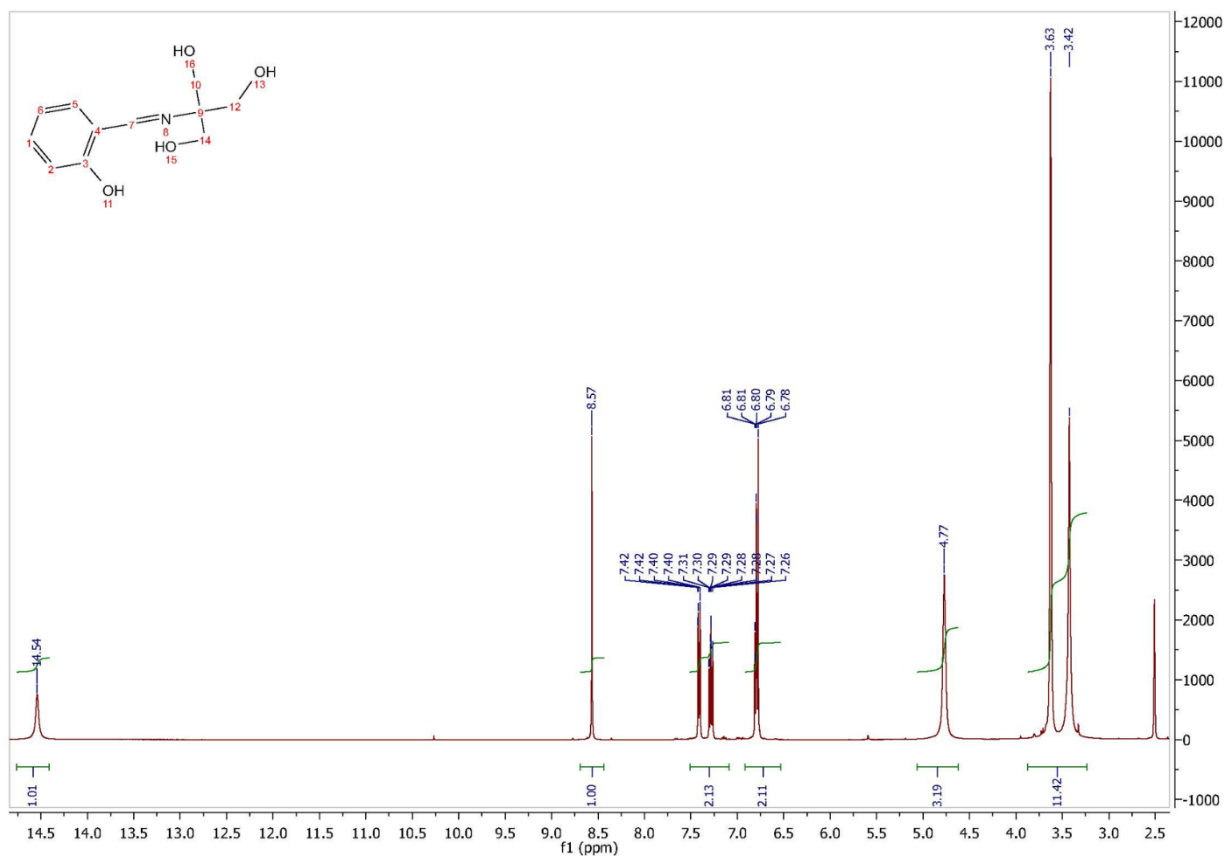


Fig. A4.1. Spectrul RNM H^1 Saliciliden-tris (hidroximetil)aminometanului

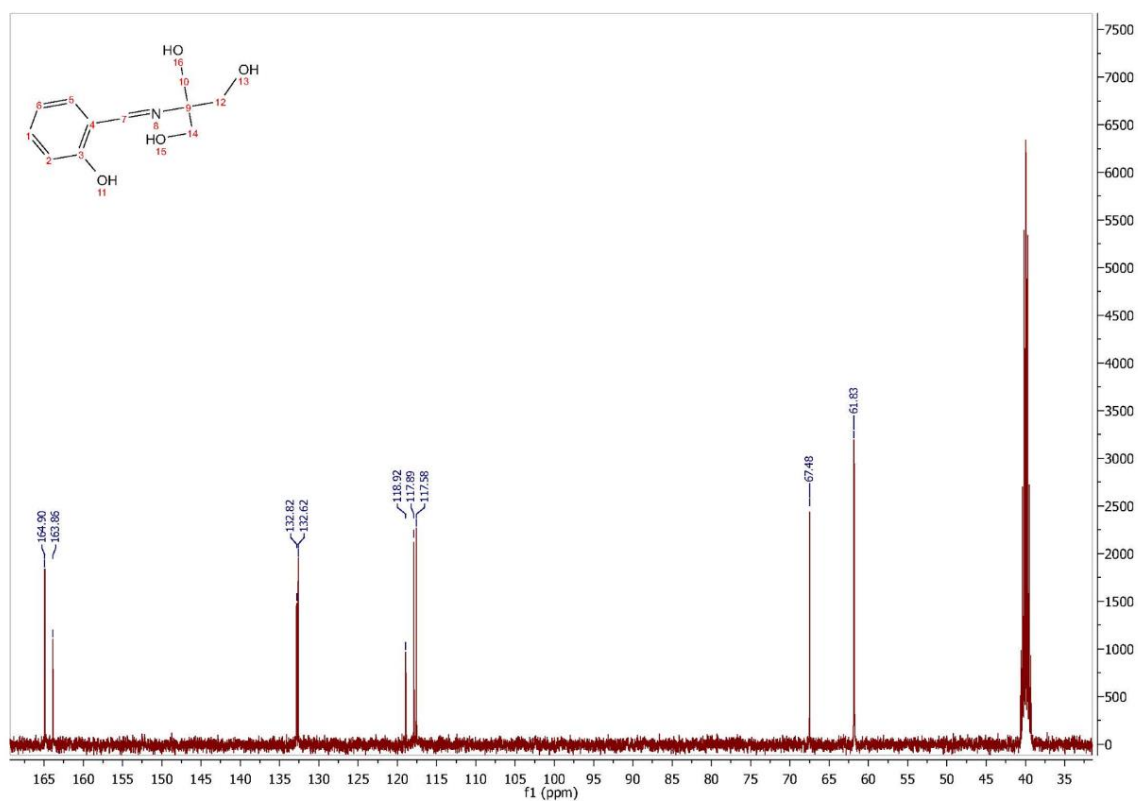


Fig. A4.2. Spectrul RNM C^{13} Saliciliden-tris (hidroximetil)aminometanului

Anexa 5. Spectrul RNM H^1 , C^{13} 2-[(4-H-1,2,4-triazol-4-ilimino)metil]fenolului

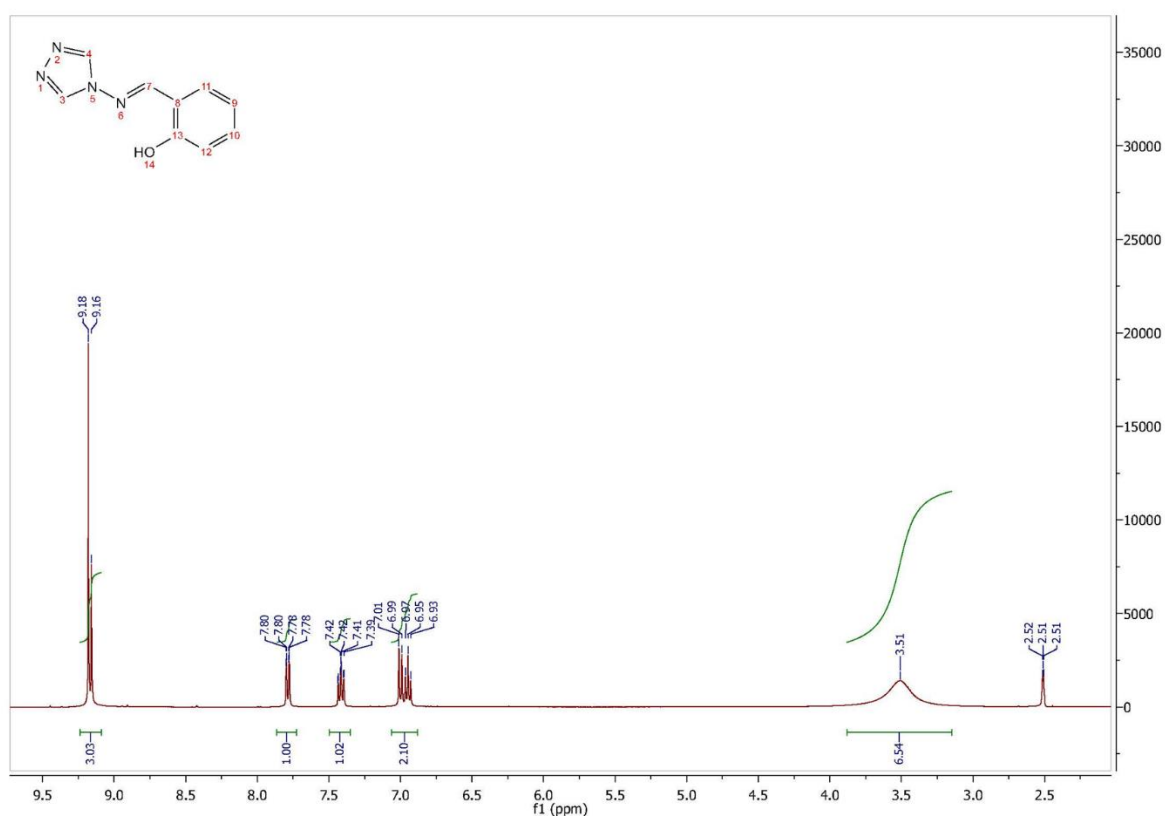


Fig. A5.1. Spectrul RNM H^1 2-[(4-H-1,2,4-triazol-4-ilimino)metil]fenolului

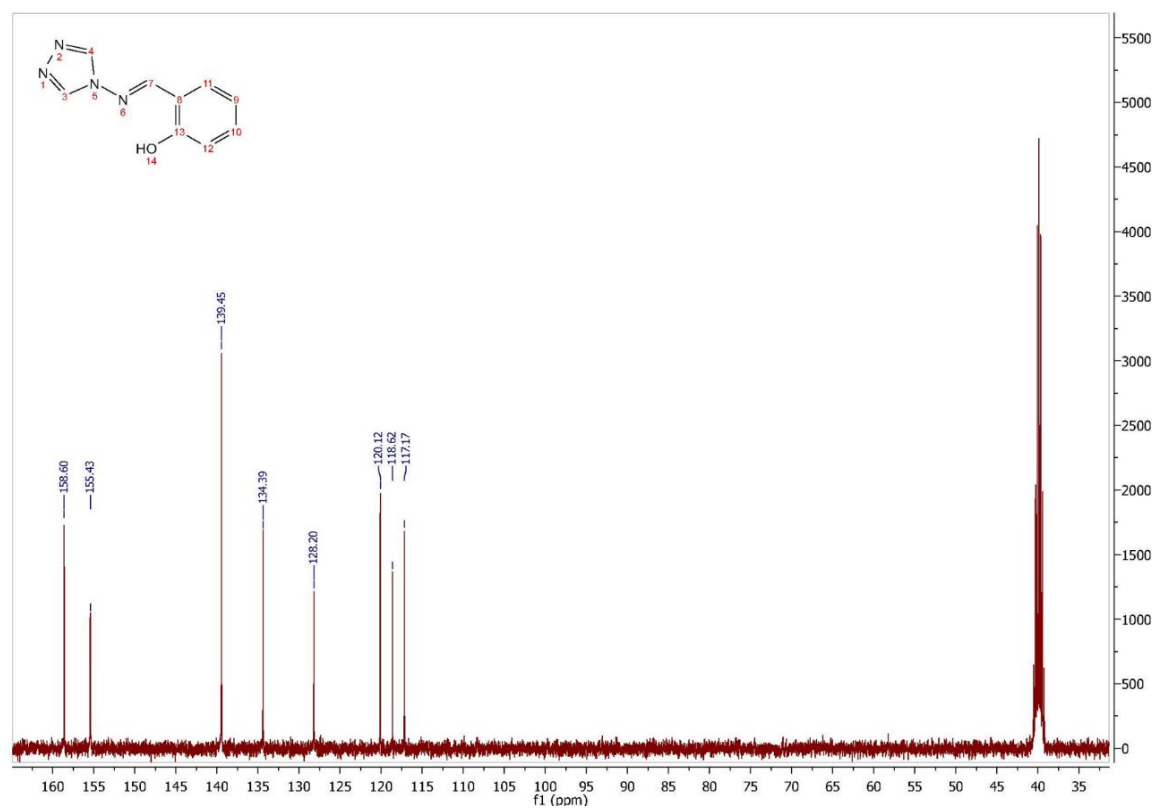


Fig. A5.2. Spectrul RNM C^{13} 2-[(4-H-1,2,4-triazol-4-ilimino) metil]fenolului

Anexa 6. Spectrul RNM H^1 , C^{13} N-(piridin-2-ilmetilene)-4H-1,2,4-triazol-4-aminei

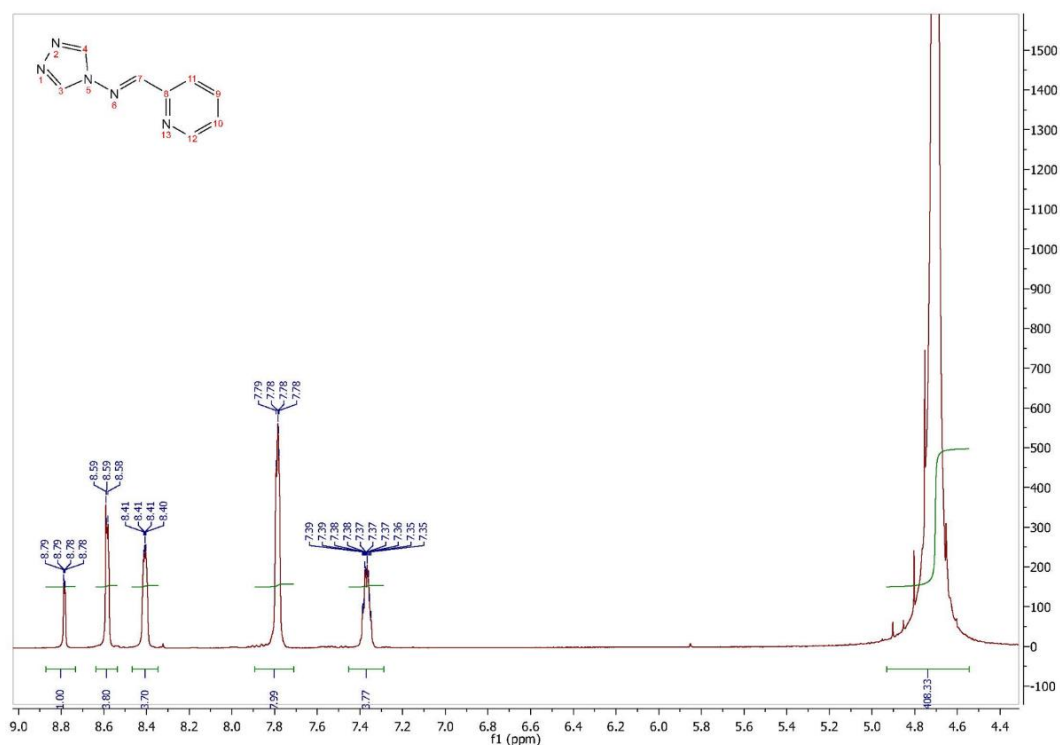


Fig. A6.1. Spectrul RNM H^1 N-(piridin-2-ilmetilene)-4H-1,2,4-triazol-4-aminei

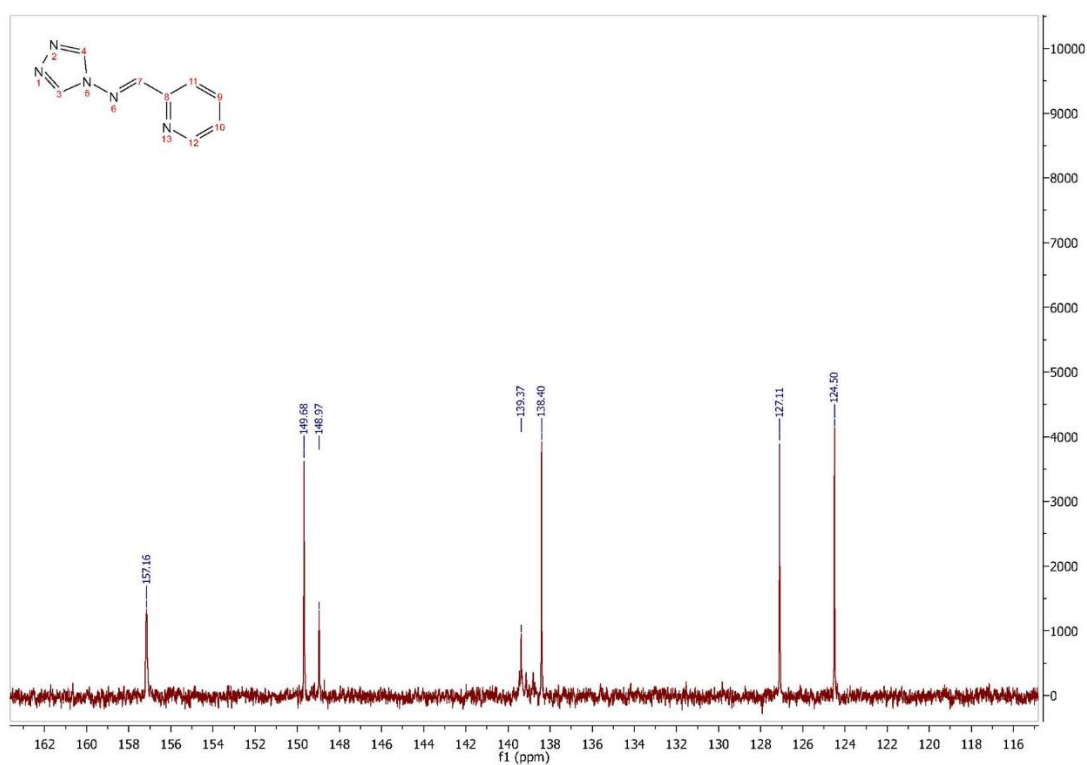


Fig. A6.2. Spectrul RNM C^{13} N-(piridin-2-ilmetilene)-4H-1,2,4-triazol-4-aminei

Anexa 7. Spectrul RNM H^1 , C^{13} 6-amino-2-(2-hidroxi-benzilidene-amino)hexanoatului de sodiu

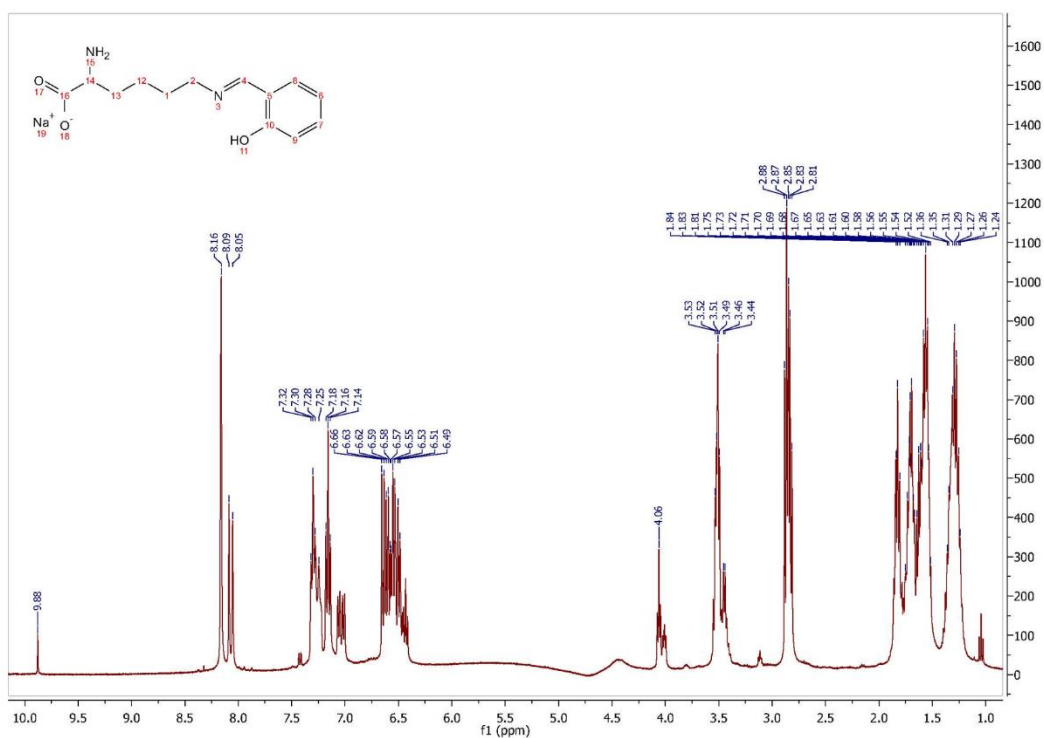


Fig. A.7.1. Spectrul RNM H^1 6-amino-2-(2-hidroxi-benzilidene-amino)hexanoatului de sodiu

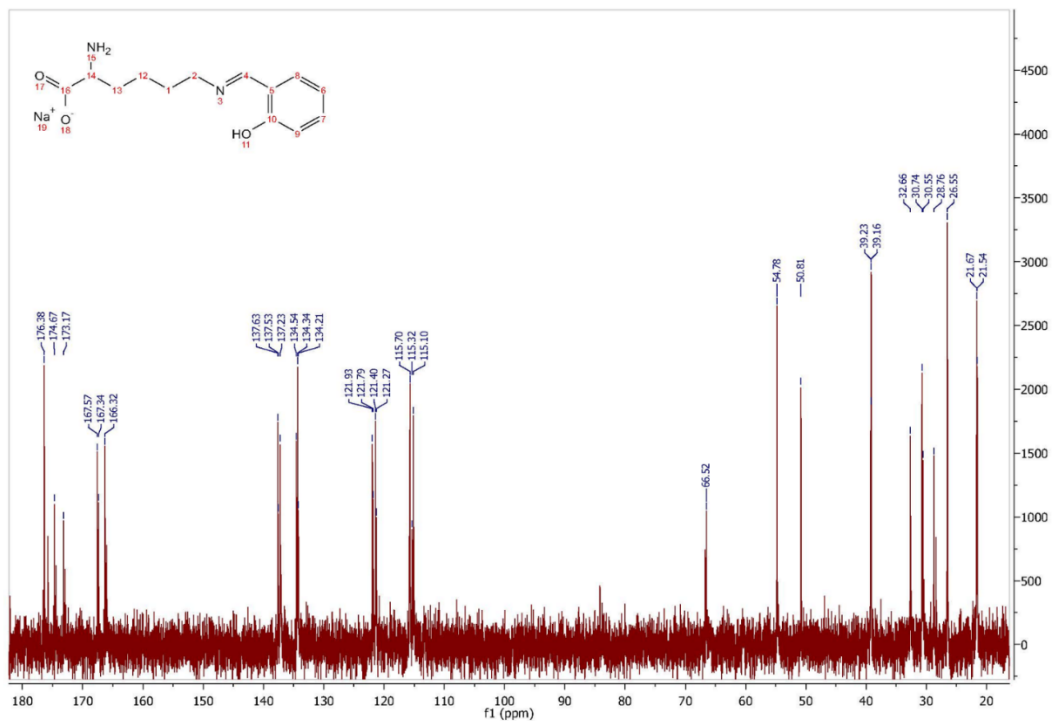


Fig. A.7.2. Spectrul RNM C^{13} 6-amino-2-(2-hidroxi-benzilidene-amino)hexanoatului de sodiu

Anexa 8. Spectrul RNM H^1 , C^{13} morfolin-4-carbotioil clorurii

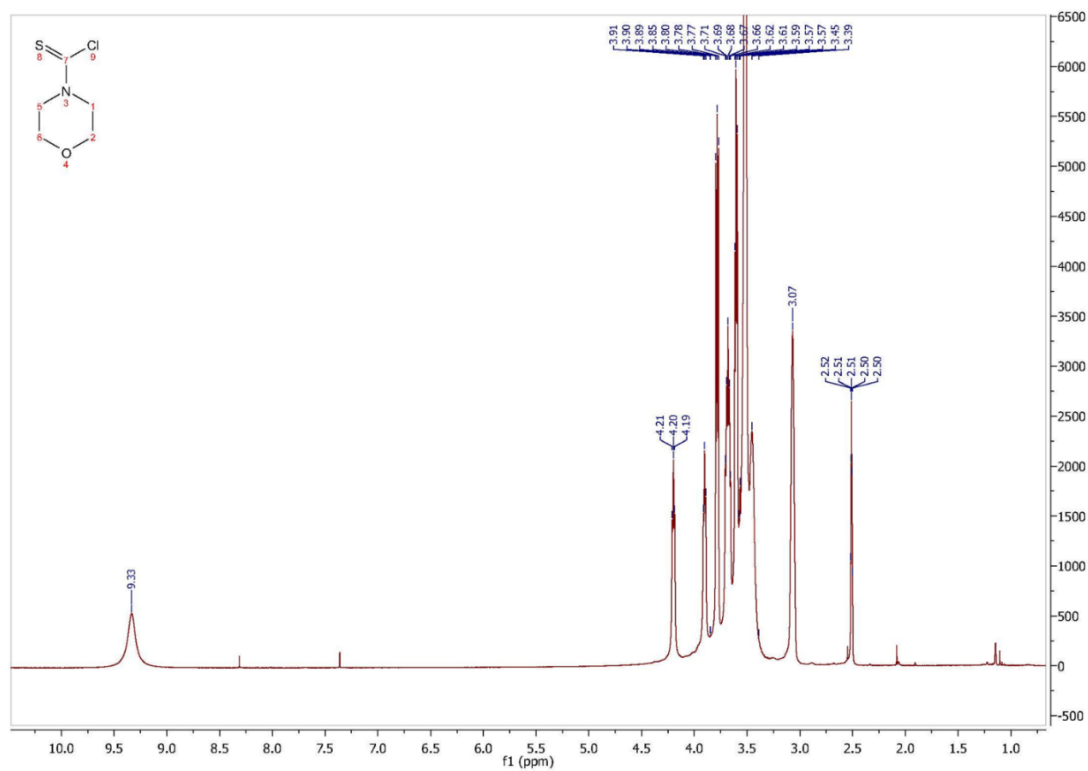


Fig. A.8.1. Spectrul RNM H^1 morfolin-4-carbotioil clorurii

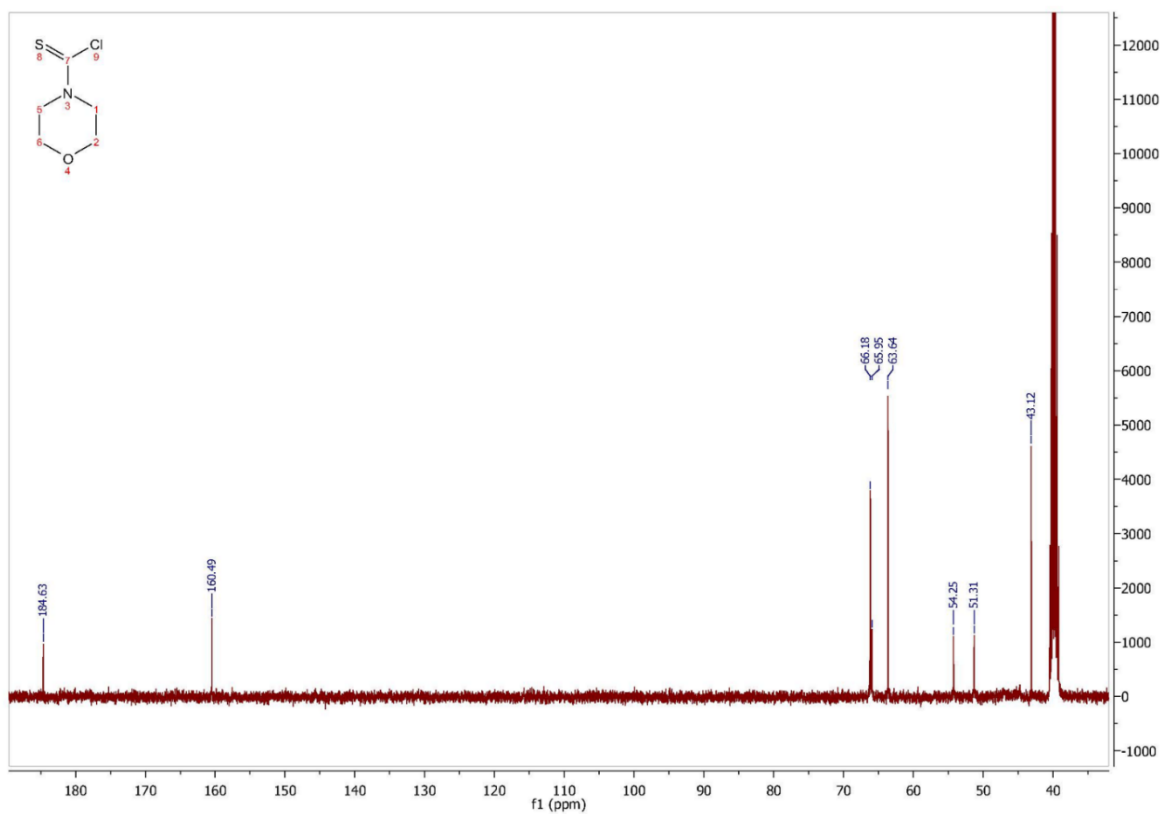


Fig. A.8.2. Spectrul RNM C^{13} morfolin-4-carbotioil clorurii

Anexa 9. Spectrul RNM H^1 , C^{13} 4-morfolinotiosemicarbazidei

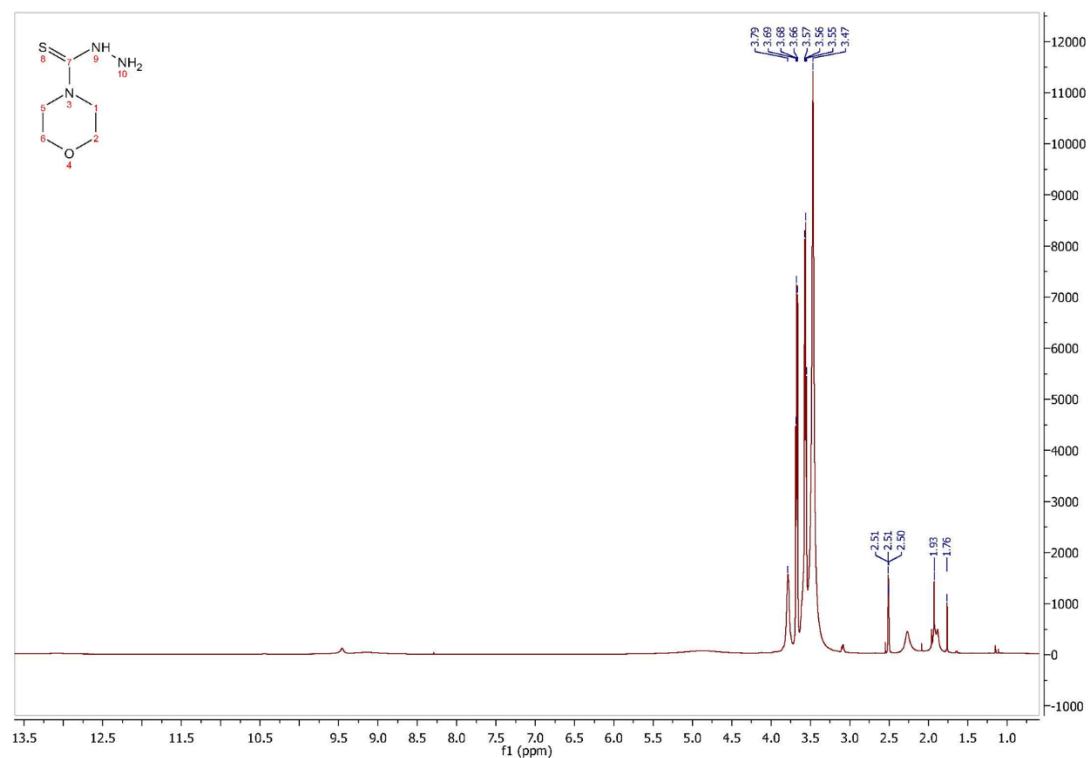


Fig. A.9.1. Spectrul RNM H^1 4-morfolinotiosemicarbazidei

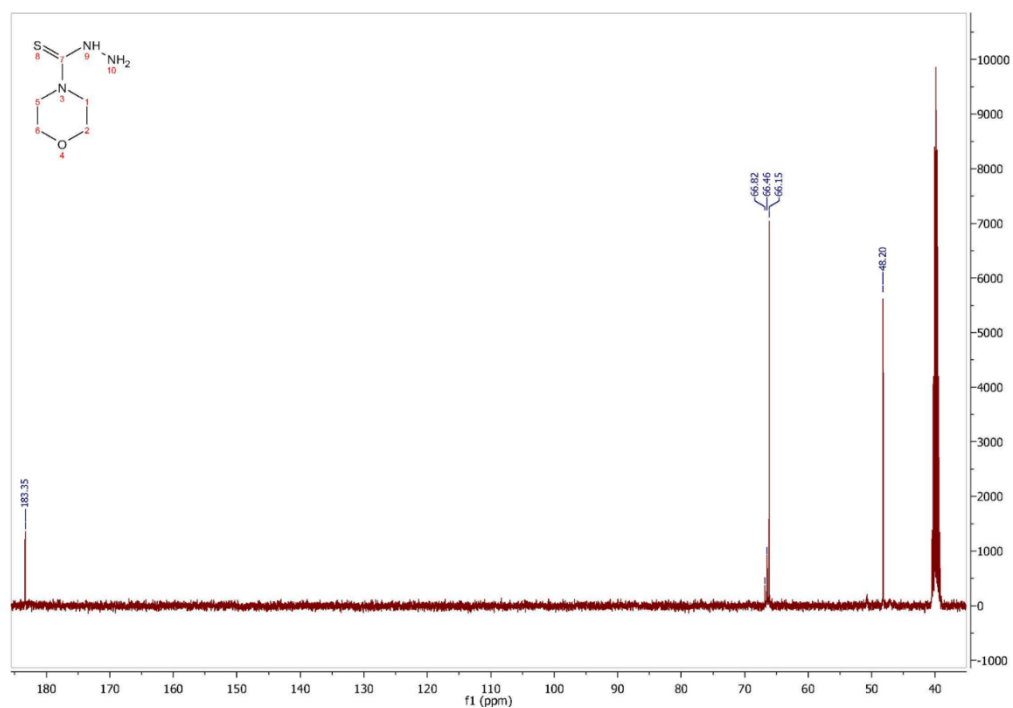


Fig. A.9.2. Spectrul RNM C^{13} 4-morfolinotiosemicarbazidei

Anexa 10. Spectrele IR ale compușilor coordinativi ai cuprului cu 2-[2-(piridin-2-*ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolul*

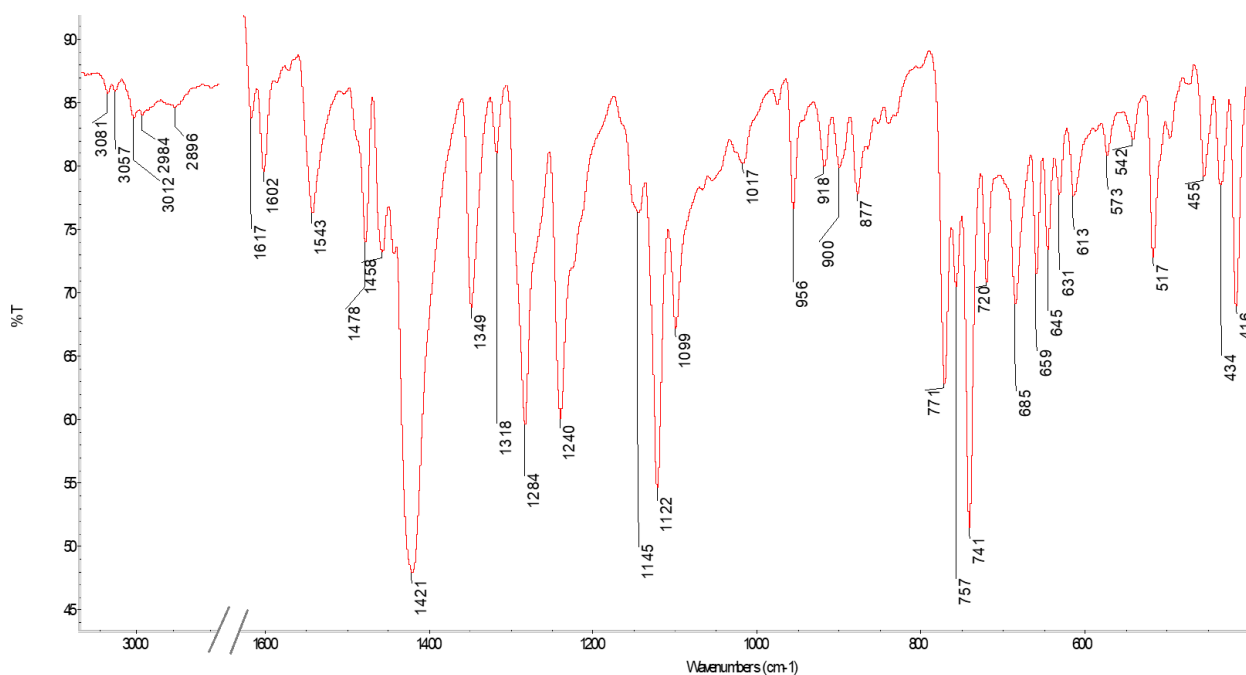


Fig. A10.1. Spectrul IR al compusului coordinativ [Cu(L⁷) Cl]

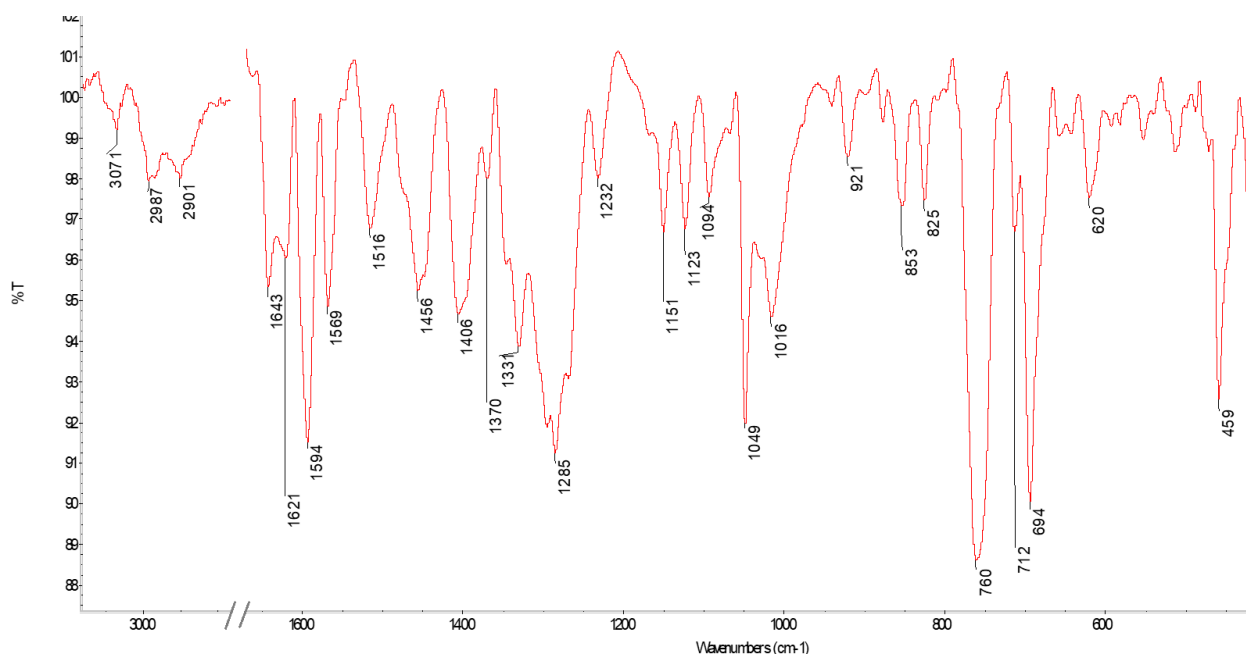


Fig. A10.2 Spectrul IR al compusului coordinativ [Cu(L⁷) NO₃]

Anexa 11. Spectrele IR ale compusului coordinativ al cuprului 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului dihidrat și a ligandului

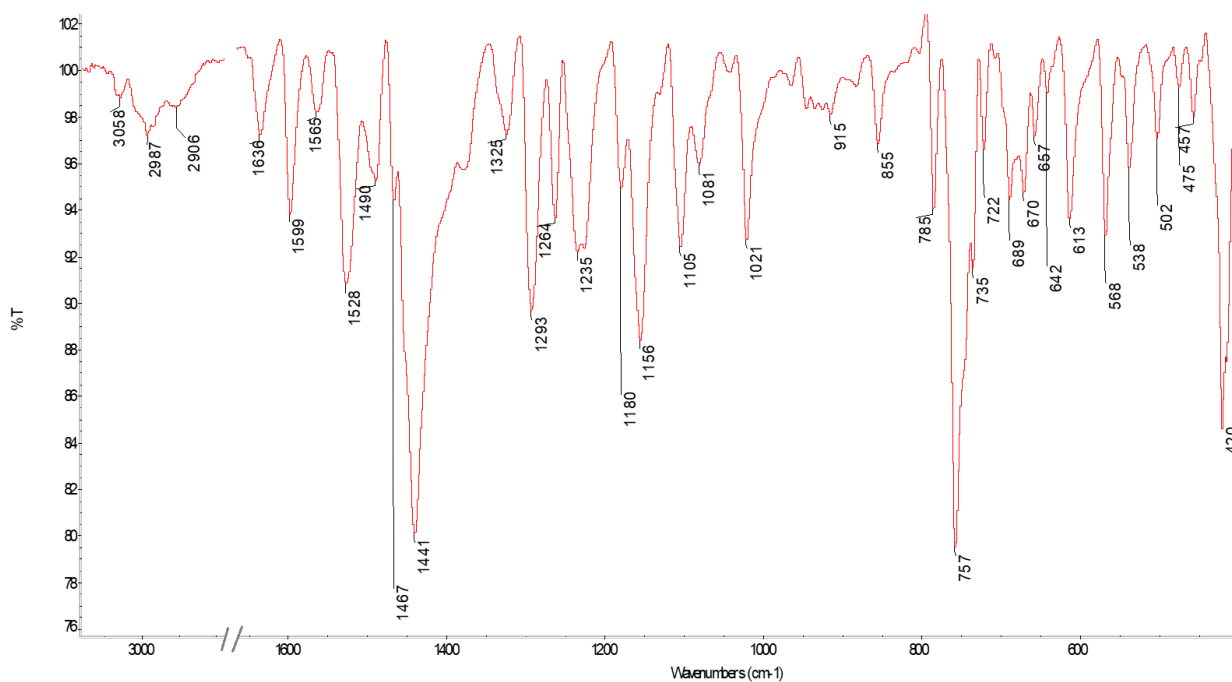


Fig. A.11.1. Spectrul IR al compusului coordinativ [Cu(L^S) Cl]

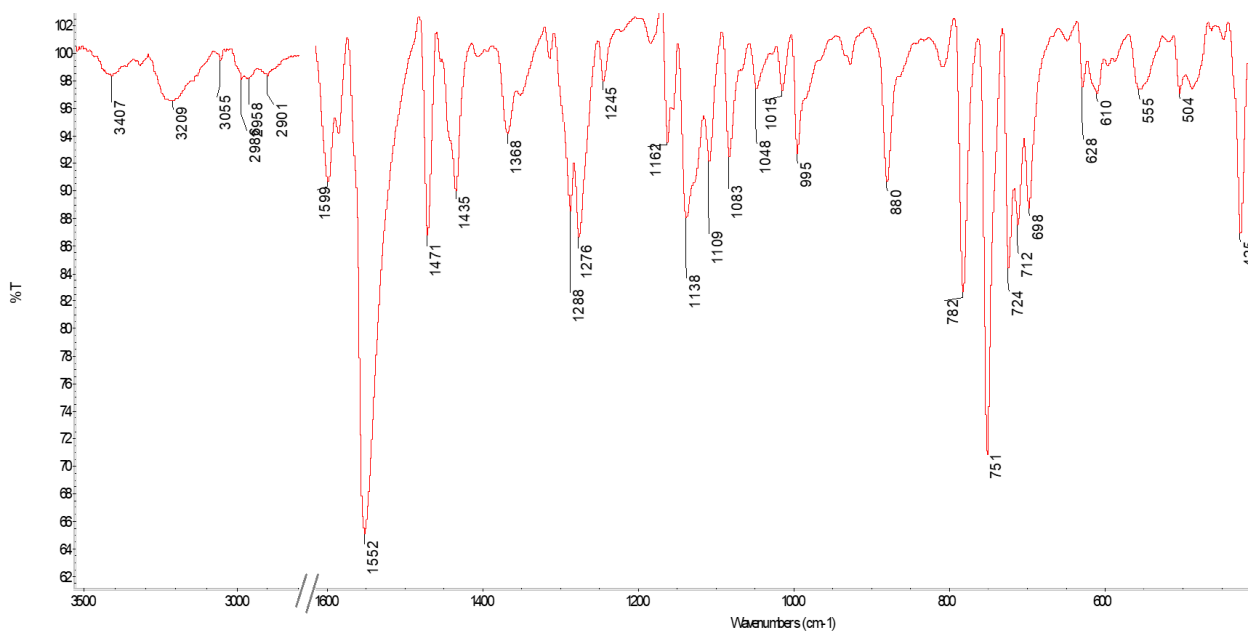


Fig. A11.2. Spectrul IR 2-[2-(1-Piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolului dihidrat

Anexa 12. Spectrele IR ale 4-morfolinotiosemicarbazonei piridin-2-carboxialdehidei și a compusului coordinativ al cuprului cu acest ligand

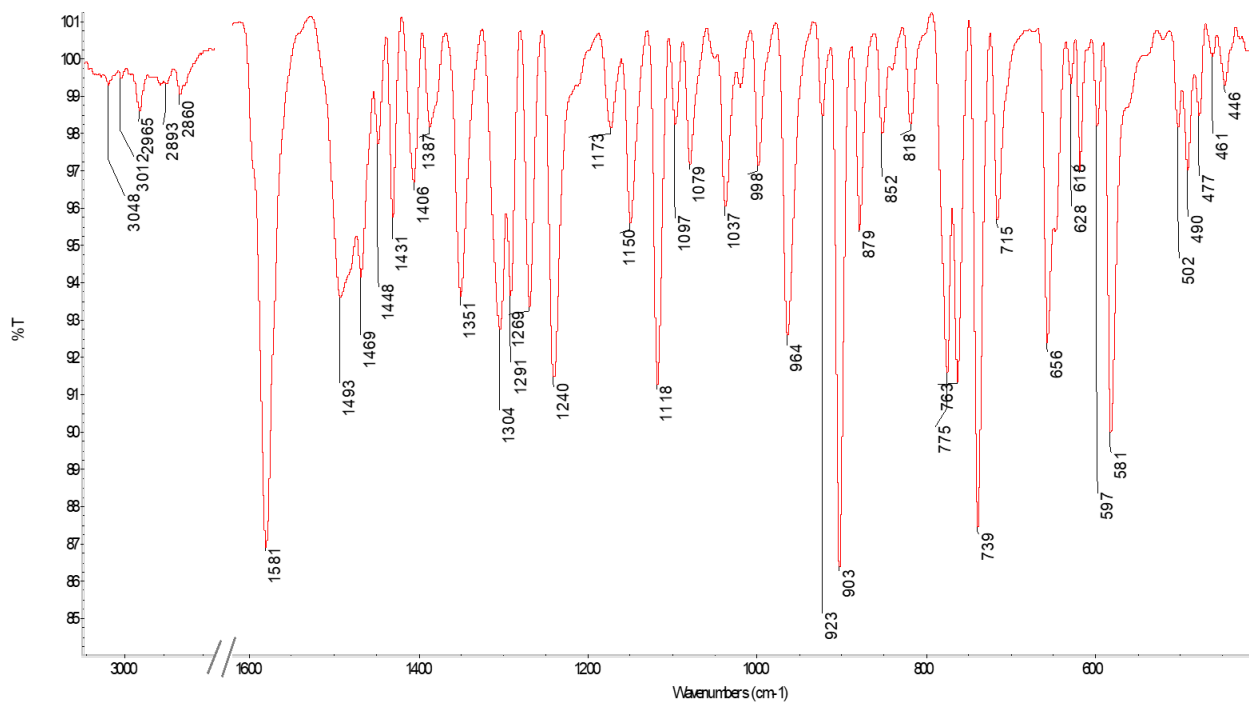


Fig. A12.2. Spectrul IR al 4-morfolinotiosemicarbazonei piridin-2-carboxialdehidei

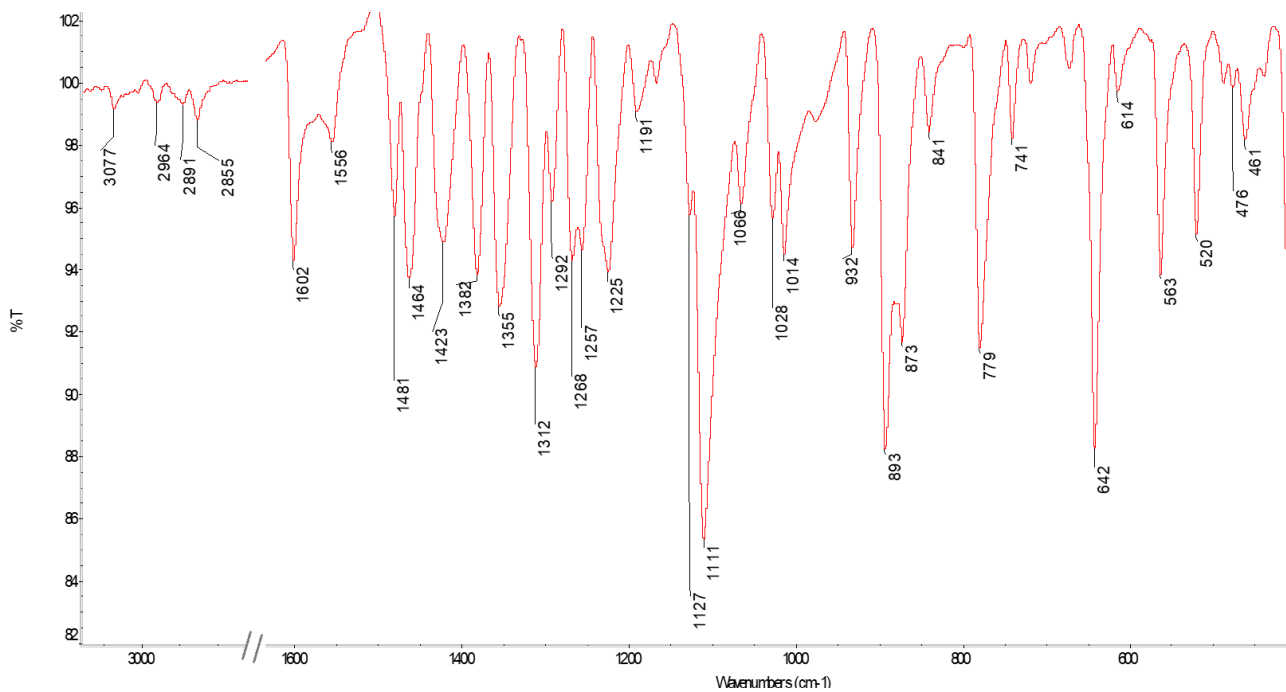


Fig. A12.2. Spectrul IR al compusului coordinativ [Cu(L¹⁷)Br]

Anexa 13. Spectrele IR ale compușilor coordinativi cu 4-morfolinotiosemicarbazona piridin-2-carboxialdehida

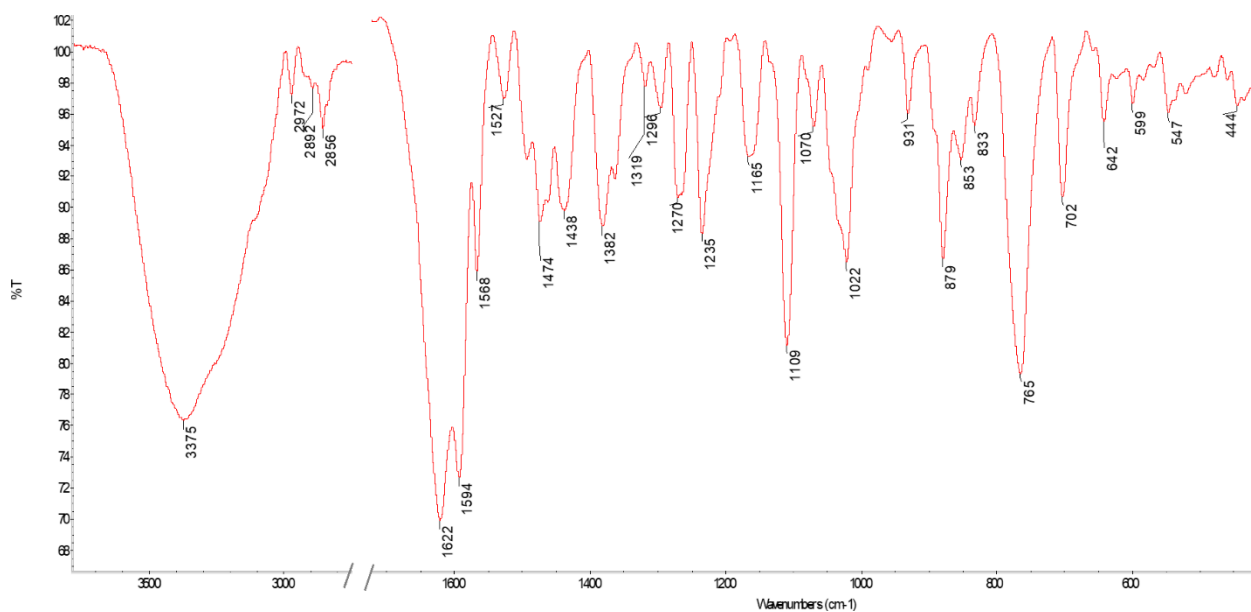


Fig. A13.1. Spectrul IR al compusului coordinativ $[Co(L^{17})_2]Cl$

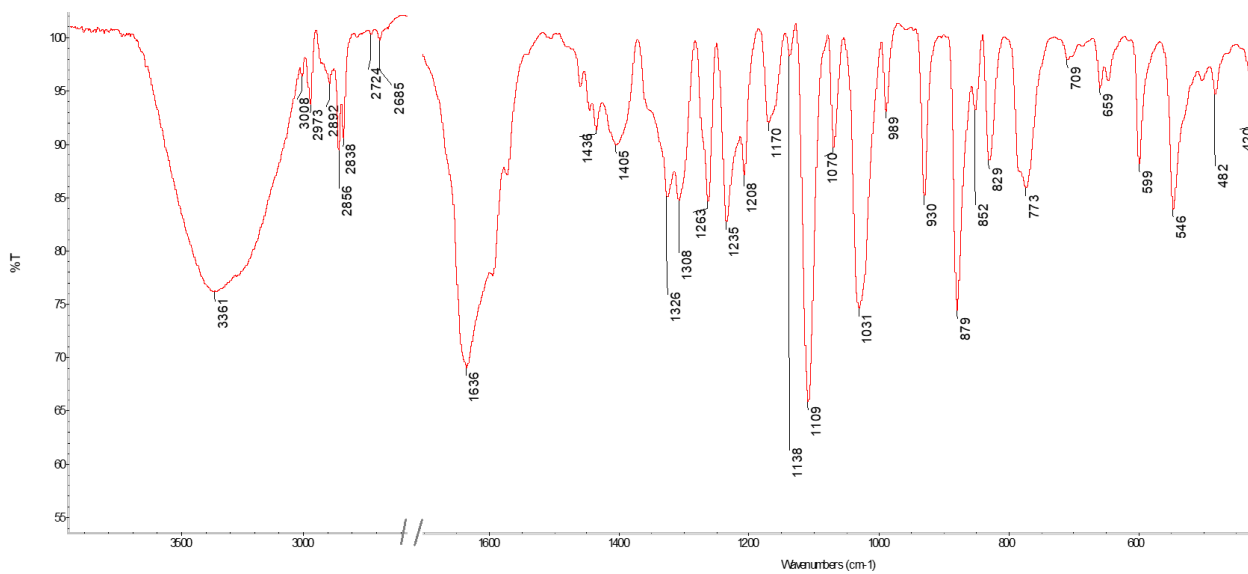


Fig. A. 13.2. Spectrul IR al compusului coordinativ $[Ni(L^{17})Cl]$

Anexa 14. Spectrele IR ale compușilor coordinativi ai Cu(II) și Co(II) cu N'-(2-hidroxi-3-metoxibenzilidene)morfolin-4-carbotiohidrazide

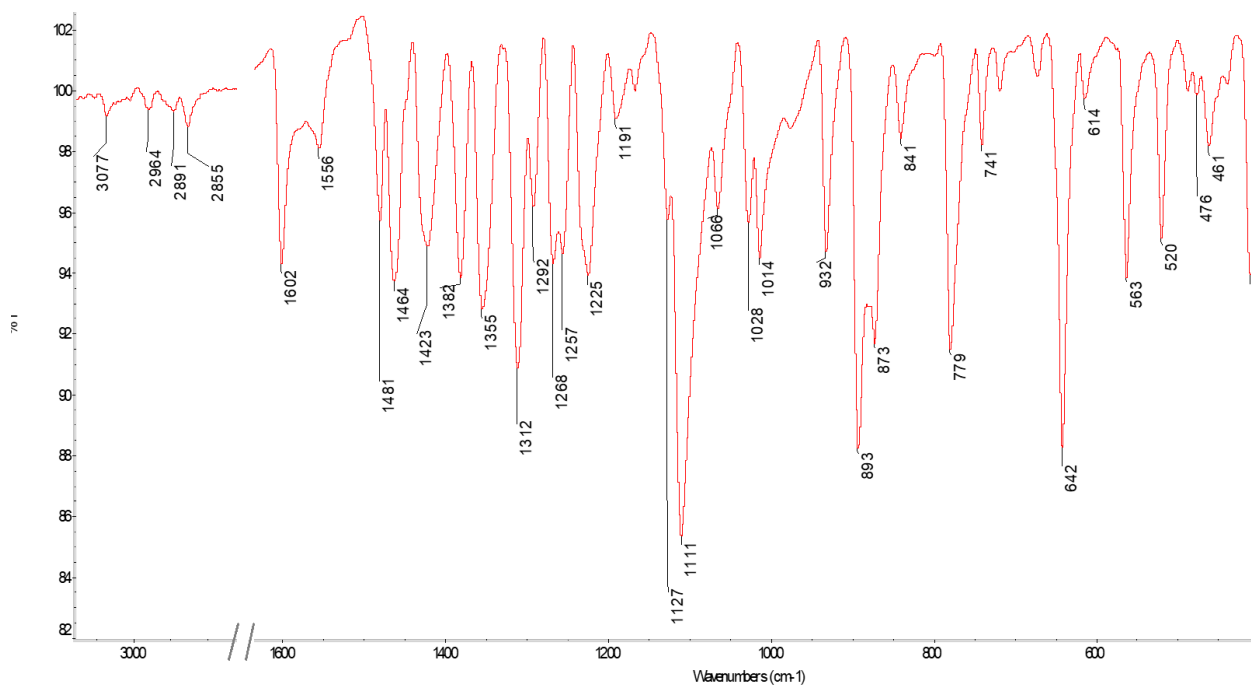


Fig. A14.1. Spectrul IR al complexului coordinativ $[Cu(L^{18})Br]$

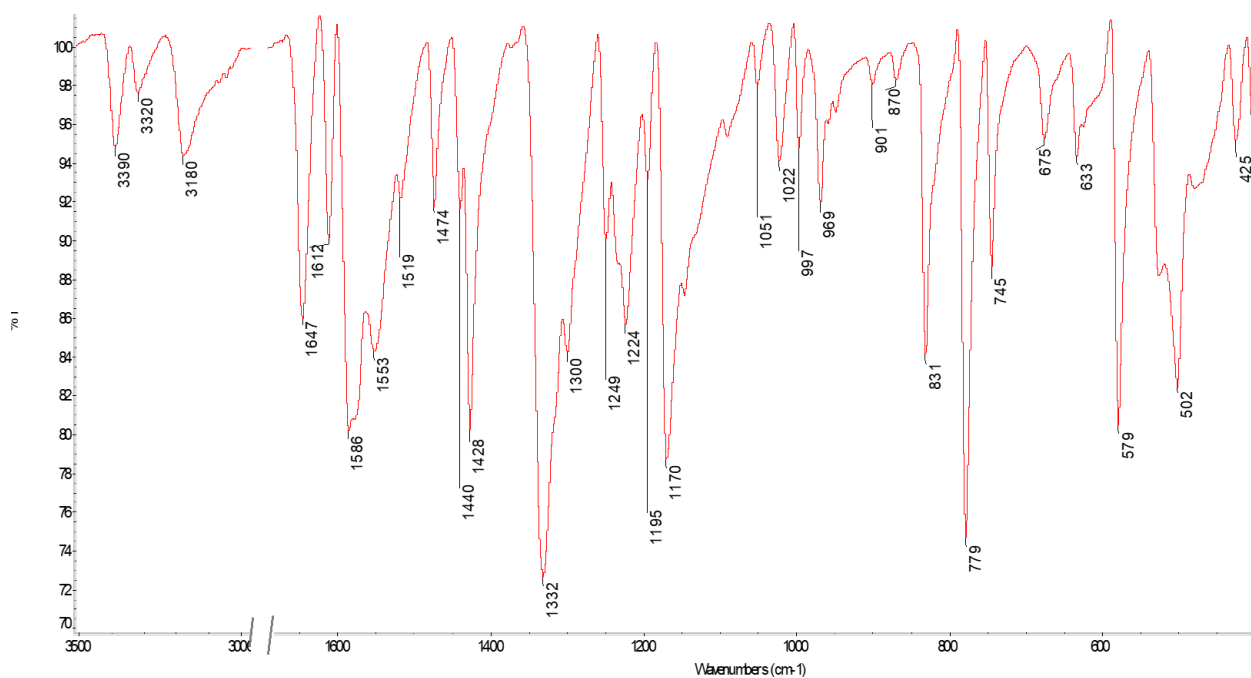


Fig. A14.2. Spectrul IR al compusului coordinativ $[Co(L^{18})_2]NO_3$

**Anexa 15. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Co (II) cu 2-[2-(piridin-2-
ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolul**

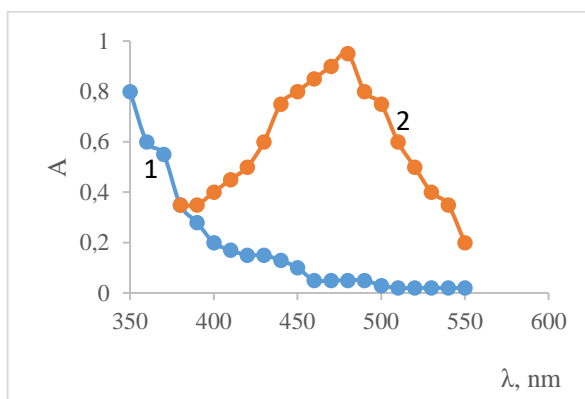


Fig. A15.1. Spectrele electronice de absorbție a ligandului HL⁷(1) și a compusului coordinativ al [Co(L⁷)]²⁺ (2) ($C_{Co^{2+}} = 10^{-4} M$, $C_{L^7} = 10^{-4} M$, $l = 1cm$, $pH=6$)

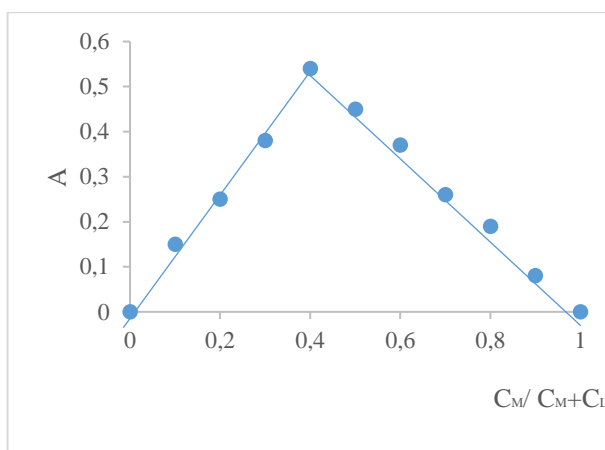


Fig. A15.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ [Co(L⁷)]²⁺ prin metoda variațiilor continue ($C_{Co^{2+}} = 10^{-4} M$, $C_{L^7} = 10^{-4} M$, $\lambda=485 nm$, $l = 1cm$, $pH=6$)

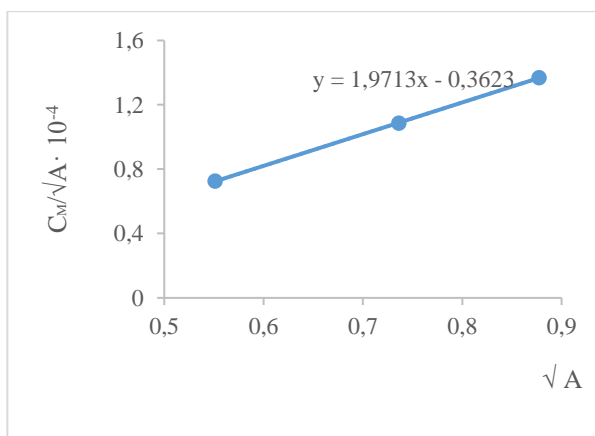


Fig. A15.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ [Co(L⁷)]²⁺ ($C_{Co^{2+}} = 10^{-4} M$, $C_{L^7} = 10^{-4} M$, $\lambda=485 nm$, $l = 1cm$, $pH=6$)

Anexa 16. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Ni (II) cu 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolul

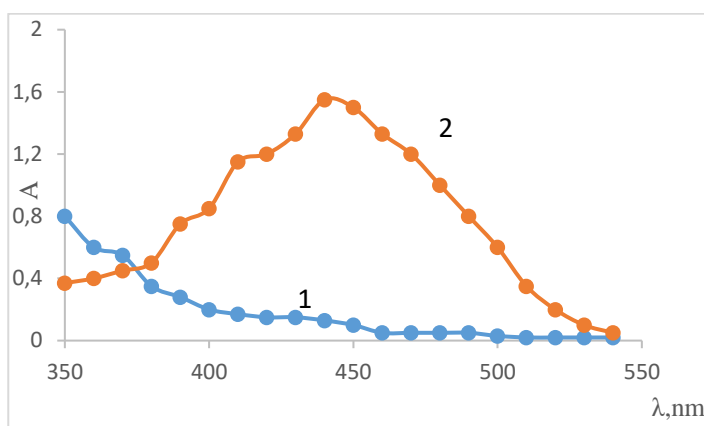


Fig. A16.1. Spectrele electronice de absorbție a ligandului HL⁷(1) și a compusului coordinativ [Ni(L⁷)]²⁺ (2) (C_{Ni²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{L⁷} =10⁻⁴ M, l = 1cm, pH=6)

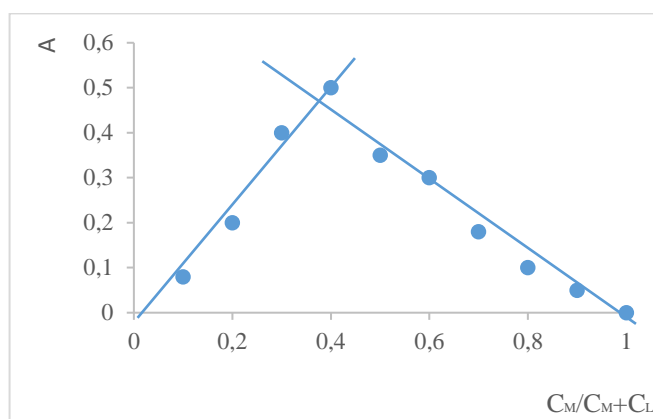


Fig. A16.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ [Ni(L⁷)]²⁺ prin metoda variațiilor continue (C_{Ni²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{L⁷} =10⁻⁴ M, λ=440 nm, l = 1cm, pH=6)

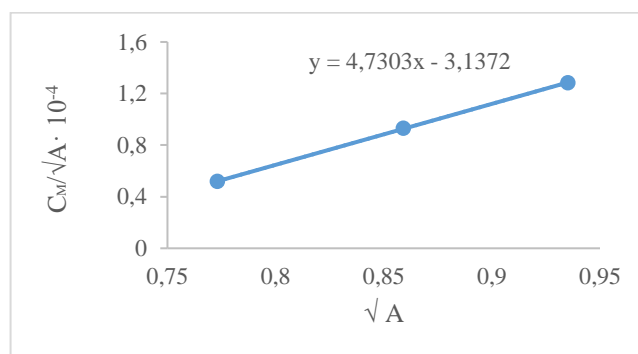


Fig. A16.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ [Ni(L⁷)]²⁺ (C_{Ni²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{L⁷} =10⁻⁴ M, λ=440 nm, l = 1cm, pH=6)

Anexa 17. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Zn (II) cu 2-[2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazino]-1,3-benzotiazolul

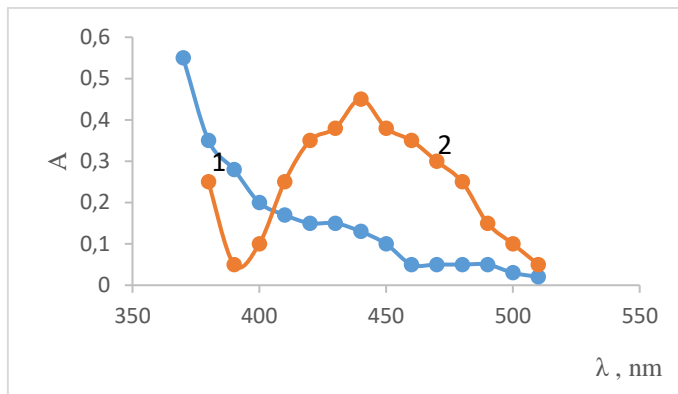


Fig. A.17.1. Spectre electronice ale ligandului HL⁷(1) și ale compusului coordinativ [Zn(L⁷)]²⁺ (2) (C_{Zn²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{L⁷} = 10⁻⁴ M, l = 1cm, pH=6)

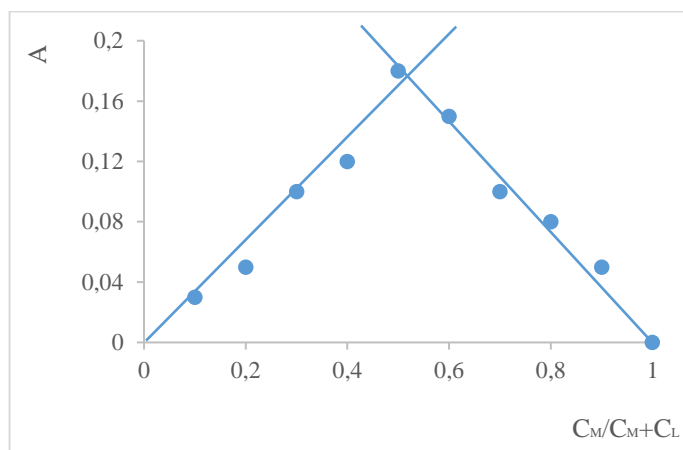


Fig. A.17.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ [Zn(L⁷)]²⁺ prin metoda variațiilor continue (C_{Zn²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{L⁷} = 10⁻⁴ M, λ=440 nm, l = 1cm, pH=6)

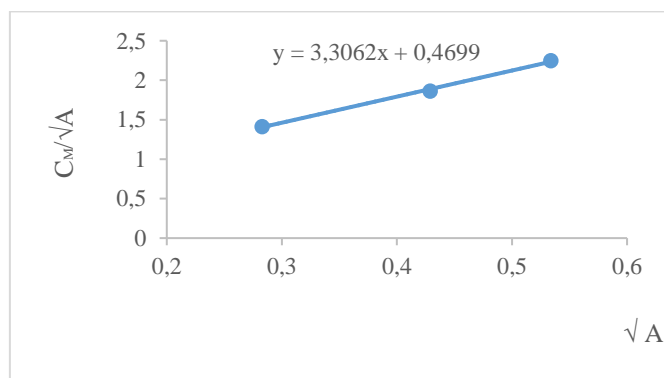


Fig. A.17.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ [Zn(L⁷)]²⁺ (C_{Zn²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{L⁷} = 10⁻⁴ M, λ=440 nm, l = 1cm, pH=6)

Anexa 18. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Co (II) cu 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolul dihidrat

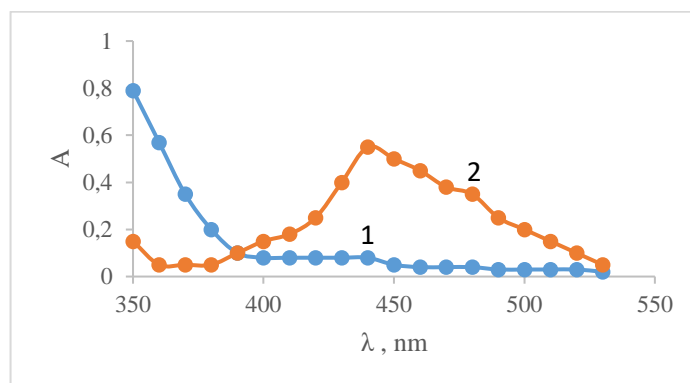


Fig. A18.1. Spectrele electronice de absorbție a ligandului HL⁸(1) și a compusului coordinativ [Co(L⁸)]²⁺ (2) ($C_{Co^{2+}} = 10^{-4} M$, $C_{L^8} = 10^{-4} M$, $l = 1 cm$, $pH=6$)

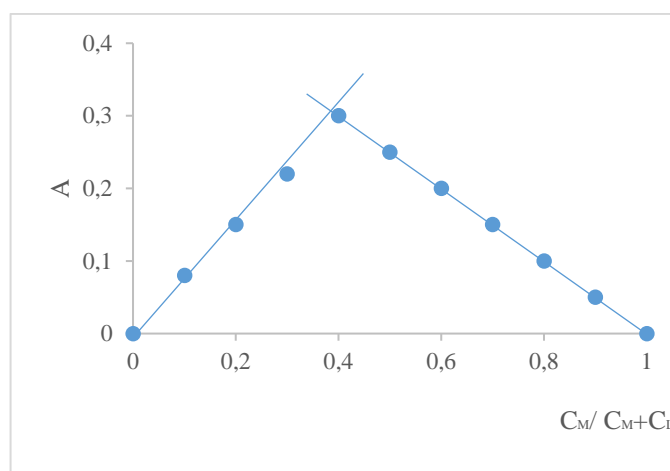


Fig. A18.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ [Co(L⁸)]²⁺ prin metoda variațiilor continue ($C_{Co^{2+}} = 10^{-4} M$, $C_{L^8} = 10^{-4} M$, $\lambda=430 nm$, $l = 1 cm$, $pH=6$)

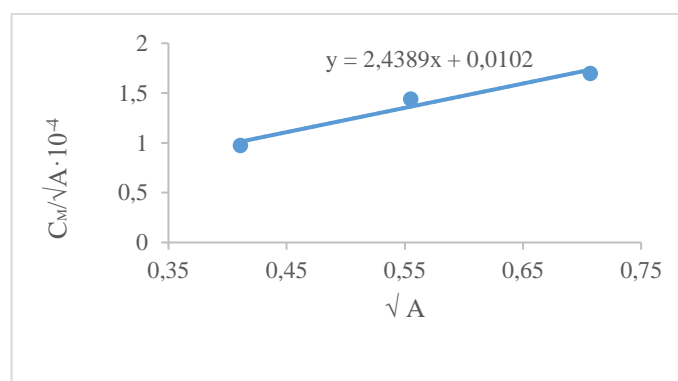


Fig. A18.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ [Co(L⁸)]²⁺ ($C_{Co^{2+}} = 10^{-4} M$, $C_{L^8} = 10^{-4} M$, $\lambda = 430 nm$, $l = 1 cm$, $pH=6$)

Anexa 19. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Ni (II) cu 2-[2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazino]-1,3-benzotiazolul dihidrat

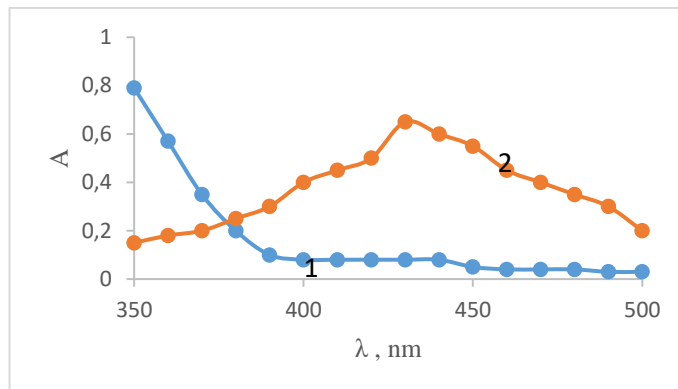


Fig. A19.1. Spectrele electronice de absorbție a ligandului HL⁸(1) și a compusului coordinativ [Ni(L⁸)]²⁺ (2) (C_{Ni²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{L⁸} = 10⁻⁴ M, l = 1cm, pH=6)

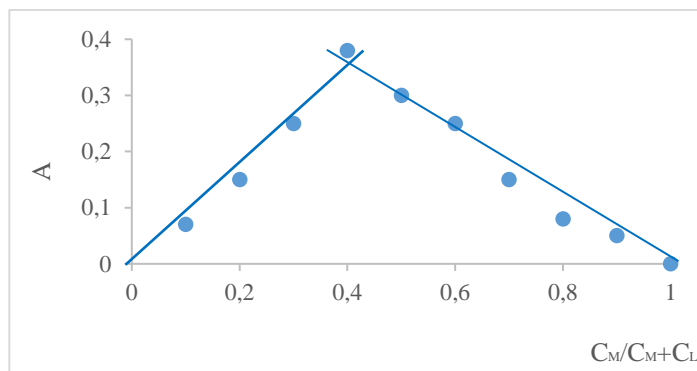


Fig. A19.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ [Ni(L⁸)]²⁺ prin metoda variațiilor continue (C_{Ni²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{L⁸} = 10⁻⁴ M, λ=430 nm, l = 1cm, pH=6)

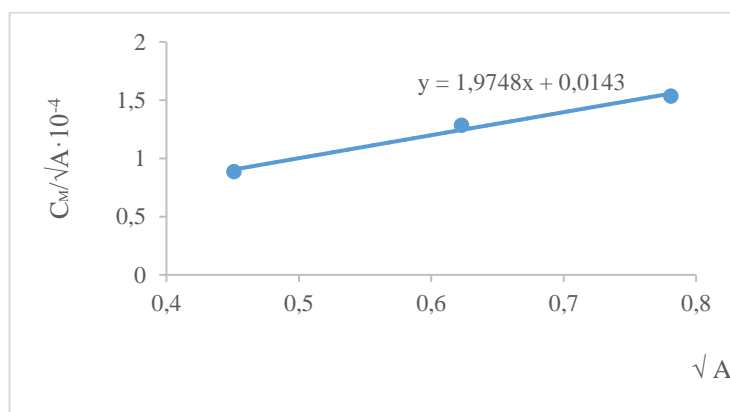


Fig. A19.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ [Ni(L⁸)]²⁺ (C_{Ni²⁺} = 10⁻⁴ M, C_{L⁸} = 10⁻⁴ M, λ=430 nm, l = 1cm, pH=6)

Anexa 20. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Mn(II) cu saliciliden-2 amino-2-metil-1,3-propandiolul la pH= 6

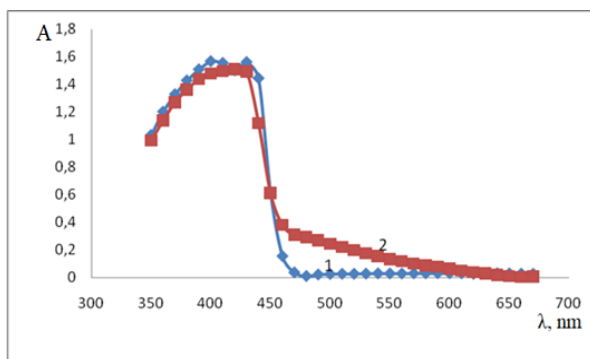


Fig. A20.1. Spectrele electronice de absorbție a saliciliden-2 amino-2-metil-1,3-propandiolului (1) și a compusului coordinativ $[Mn(L^{10})]^{2+}$ (2) ($C_{Mn^{2+}} = 0,05$ M, $C_{L^{10}} = 0,05$ M, $l = 1$ cm, $pH=6$)

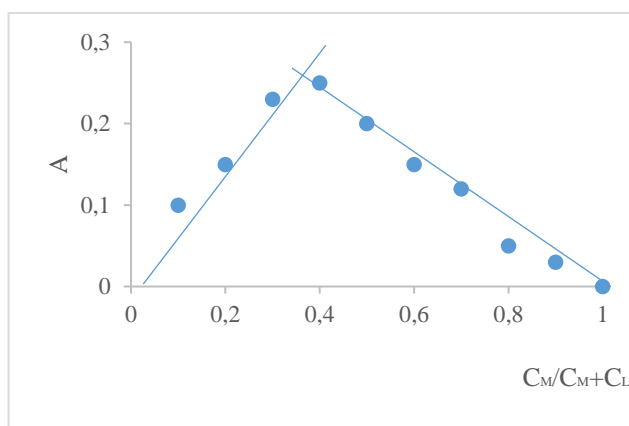


Fig. A20.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[Mn(L^{10})]^{2+}$ prin metoda variațiilor continue ($C_{Mn^{2+}} = 0,05$ M, $C_{L^{10}} = 0,05$ M, $\lambda=475$ nm, $l = 1$ cm, $pH=6$)

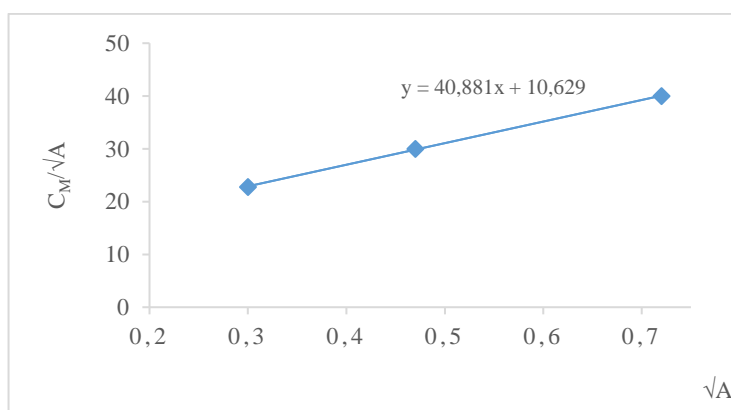


Fig. A20.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[Mn(L^{10})]^{2+}$ ($C_{Mn^{2+}} = 0,05$ M, $C_{L^{10}} = 0,05$ M, $\lambda=475$ nm, $l = 1$ cm, $pH=6$)

Anexa 21. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Fe (III) cu saliciliden-2 amino-2-metil-1,3-propandiolul

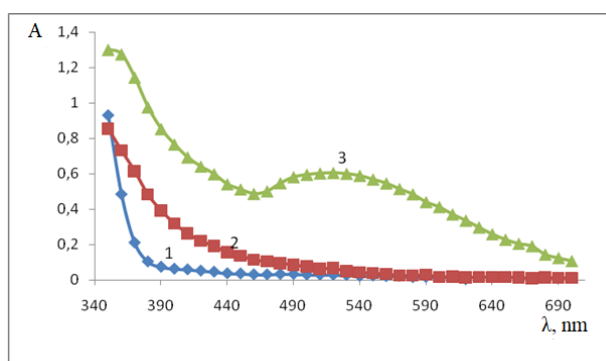


Fig. A21.2. Spectrele electronice de absorbție a saliciliden-2 amino-2-metil-1,3-propandiolului (1), a fierului (III) (2) și a compusului coordinativ $[\text{Fe}(\text{L}^{10})]^{3+}$ (3) la pH=2,24. $C=10^{-3}$ ($C_{\text{Fe}^{3+}} = 0,01 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{10}} = 0,01 \text{ M}$, $l = 1\text{cm}$, pH=2,24)

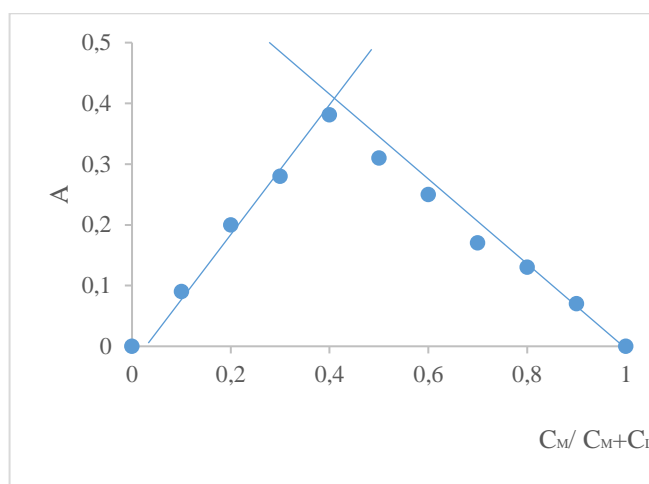


Fig. A21.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Fe}(\text{L}^{10})]^{3+}$ prin metoda variațiilor continue ($C_{\text{Fe}^{3+}} = 0,01 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{10}} = 0,01 \text{ M}$, $\lambda=520 \text{ nm}$, $l = 1\text{cm}$, pH=2,24)

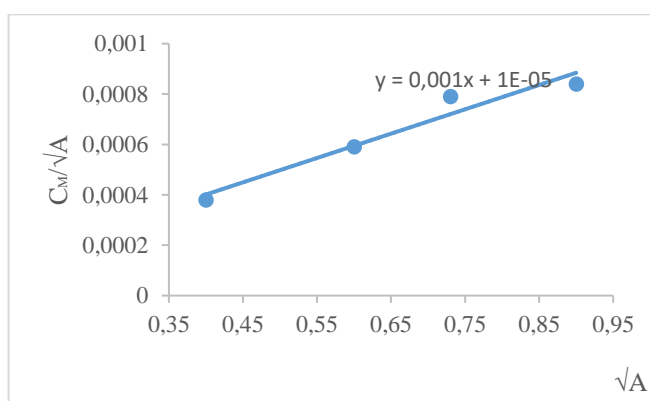


Fig. A21.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Fe}(\text{L}^{10})]^{3+}$ ($C_{\text{Fe}^{3+}} = 0,01 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{10}} = 0,01 \text{ M}$, $\lambda=520 \text{ nm}$, $l = 1\text{cm}$, pH=2.24)

Anexa 22. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Co(II) cu salicilden-2 amino-2-metil-1,3-propandiolului

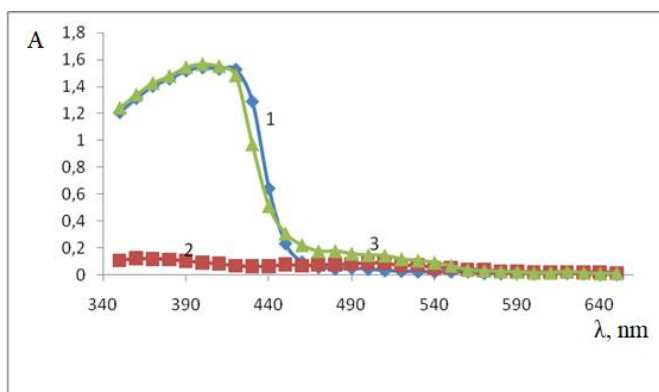


Fig. A22.1. Spectrele electronice de absorbție al salicilden-2 amino-2-metil-1,3-propandiolului (1), a cobaltului (II) (2) și a compusului coordinativ $[\text{Co}(\text{L}^{10})]^{2+}$ (3) ($C_{\text{Co}^{2+}} = 10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{L}^{10}} = 10^{-4} \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH}=6$)

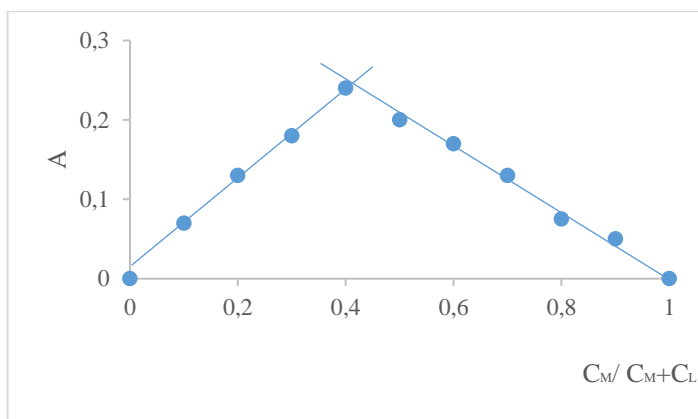


Fig. A22.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Co}(\text{L}^{10})]^{2+}$ prin metoda variațiilor continue ($C_{\text{Co}^{2+}} = 0.05 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{10}} = 0.05 \text{ M}$, $\lambda=500 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH}=6$)

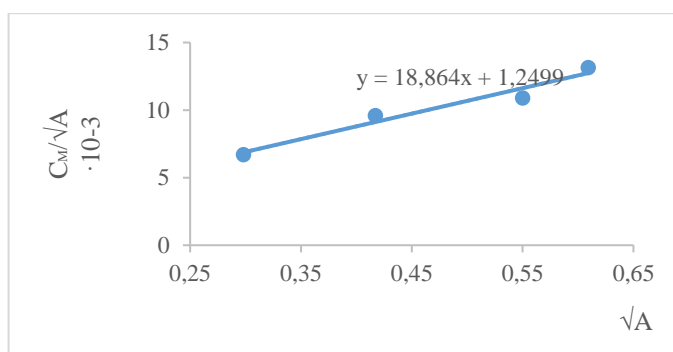


Fig. A22.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{CoL}^{10}]^{2+}$ ($C_{\text{Co}^{2+}} = 0,05 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{10}} = 0,05 \text{ M}$, $\lambda=500 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH}=6$)

Anexa 23. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Ni(II) cu saliciliden-2 amino-2-metil-1,3-propandiol

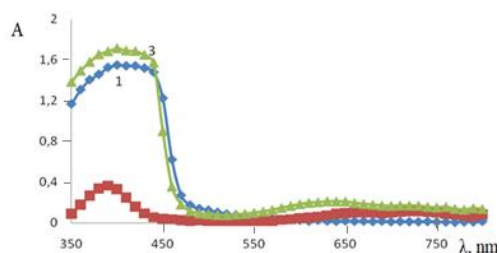


Fig. A23.1. Spectrele electronice de absorbție a saliciliden-2 amino-2-metil-1,3-propandiolului (1), a nichelului (II) (2) și a compusului coordinativ $[\text{Ni}(\text{L}^{10})]^{2+}$ (3) ($C_{\text{Ni}^{2+}} = 0,01 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{10}} = 0,01 \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH}=6$)

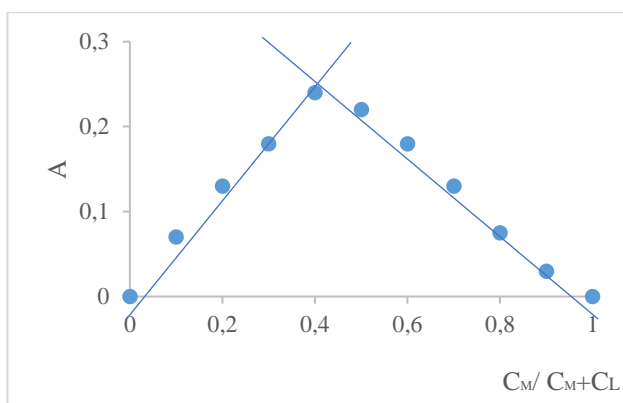


Fig. A23.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Ni}(\text{L}^{10})]^{2+}$ prin metoda variațiilor continue ($C_{\text{Ni}^{2+}} = 0,2 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{10}} = 0,2 \text{ M}$, $\lambda=650 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH}=6$)

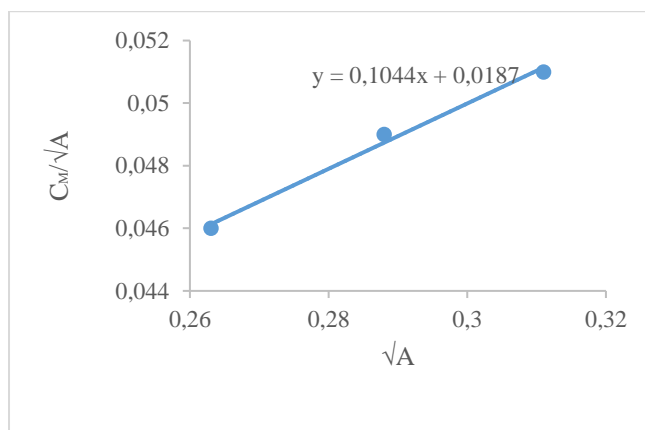


Fig. A23.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{NiL}^{10}]^{2+}$ ($C_{\text{Ni}^{2+}} = 0,2 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{10}} = 0,2 \text{ M}$, $\lambda=650 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH}=6$)

Anexa 24. Spectrele electronice de absorbție a compușilor coordinativi ai Zn (II) cu saliciliden-2 amino-2-metil-1,3-propandiolul și saliciliden-tris(hidroximetil)metilaminometanul

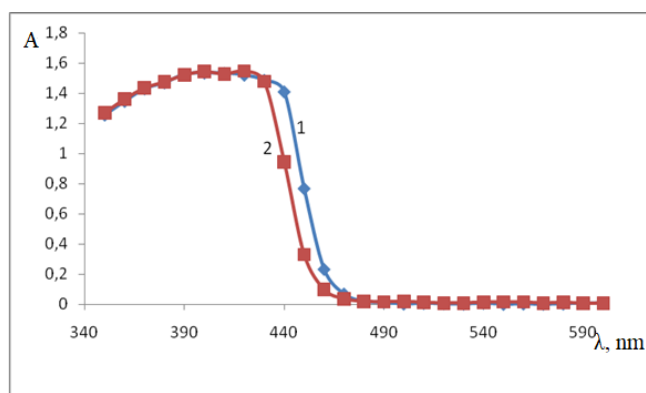


Fig. A24.1. Spectrele electronice de absorbție a saliciliden-2 amino-2-metil-1,3-propandiolului (1) și compusului coordinativ [ZnL¹⁰]²⁺ (2) ($C_{Zn^{2+}} = 0,01M$, $C_{L^{10}} = 0,01 M$, $l = 1cm$, $pH=6$)

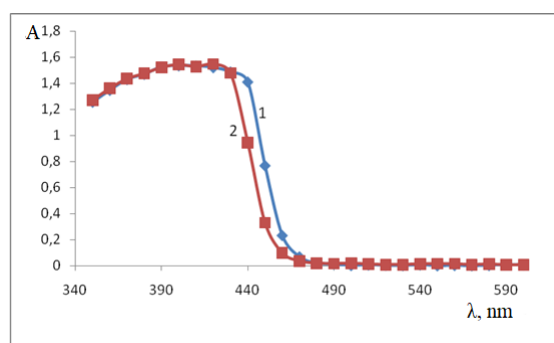


Fig. A24.2. Spectrele electronice de absorbție a saliciliden-tris(hidroximetil)metilaminometanului (1) și compusului coordinativ [Zn(L¹¹)]²⁺ (2) ($C_{Zn^{2+}} = 0,01M$, $C_{L^{11}} = 0,01 M$, $l = 1cm$, $pH=6$)

Anexa 25. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Mn(II) cu saliciliden-tris(hidroximetil)metilaminometanul

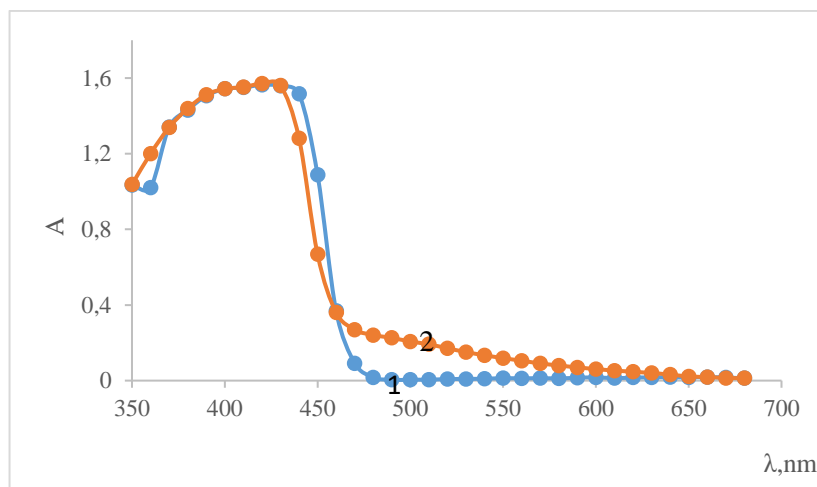


Fig. A25.1. Spectrele electronice de absorbție al saliciliden-tris(hidroximetil)aminometanului (1) și a compusului coordinativ $[Mn(L^{11})]^{2+}$ (2), ($C_{Co^{2+}} = 0,1M$, $C_{L^{11}} = 0,1 M$, $l = 1cm$, $pH=6$)

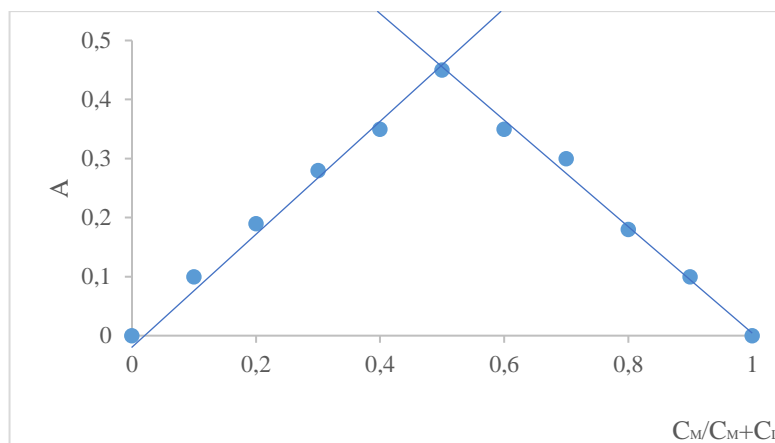


Fig. A25.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[MnL^{11}]^{2+}$ prin metoda variațiilor continue ($C_{Co^{2+}} = 0,1M$, $C_{L^{11}} = 0,1 M$, $l = 1cm$, $pH=6$)

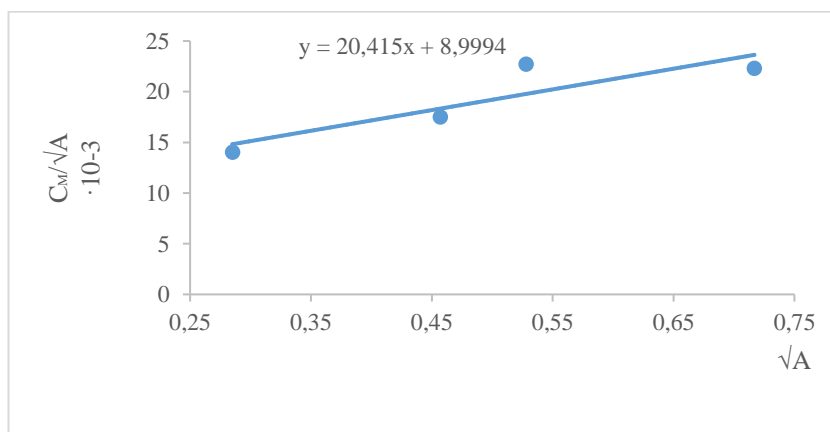


Fig. A25.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[Mn(L^{11})]^{2+}$

Anexa 26. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Co(II) cu saliciliden-tris(hidroximetil)metilaminometanul

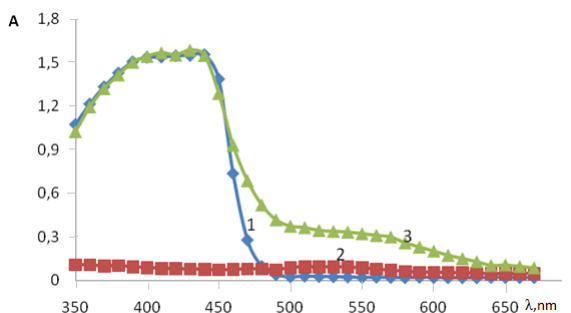


Fig. A.26.1. Spectrele electronice de absorbție al saliciliden-tris(hidroximetil)aminometanului (1), a cobaltului (2) și a compusului coordinativ $[\text{Co}(\text{L}^{11})]^{2+}$ (3) ($C_{\text{Co}^{2+}} = 0,1\text{M}$, $C_{\text{L}^{11}} = 0,1\text{M}$, $l = 1\text{cm}$, $\text{pH}=8$)

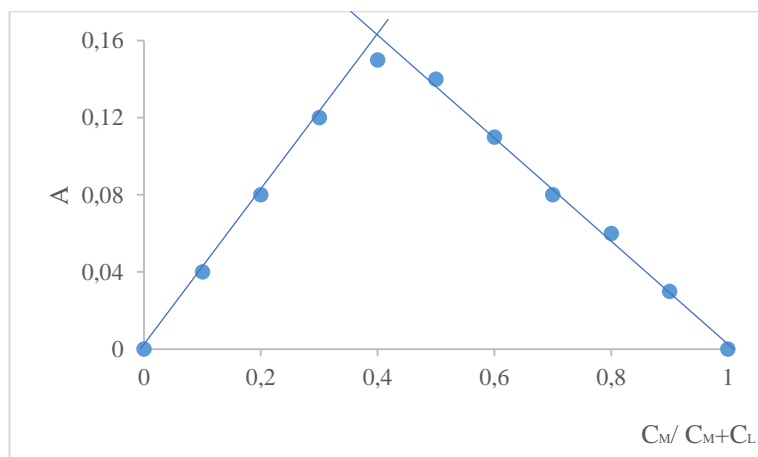


Fig. A.26.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Co}(\text{L}^{11})]^{2+}$ prin metoda variațiilor continue ($C_{\text{Co}^{2+}} = 0,01\text{M}$, $C_{\text{L}^{11}} = 0,01\text{M}$, $\lambda = 525\text{nm}$, $l = 1\text{cm}$, $\text{pH}=8$)

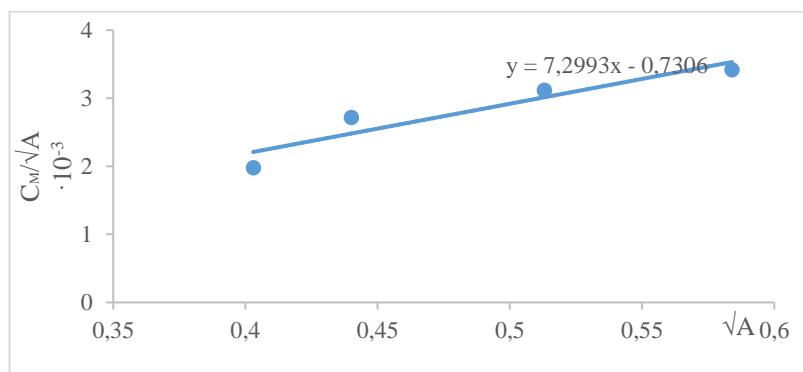


Fig. A.26.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{CoL}^{11}]^{2+}$ ($C_{\text{Co}^{2+}} = 0,01\text{M}$, $C_{\text{L}^{11}} = 0,01\text{M}$, $\lambda = 525\text{nm}$, $l = 1\text{cm}$, $\text{pH}=8$)

Anexa 27. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Ni (II) cu salicilden-tris (hidroximetil)metilaminometanul

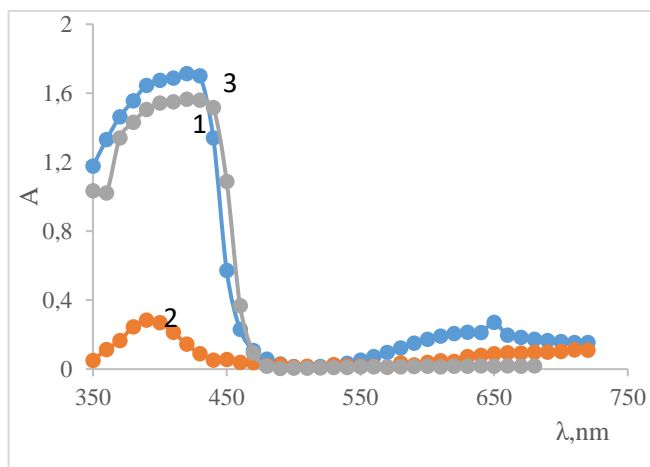


Fig. A27.1. Spectrele electronice de absorbție a salicilden-tris(hidroximetil)aminometanului (1), a Ni(II) (2) și a compusului coordinativ $[\text{Ni}(\text{L}^{11})]^{2+}$ (3) ($C_{\text{Ni}^{2+}} = 0,1\text{M}$, $C_{\text{L}^{11}} = 0,1\text{ M}$, $l = 1\text{cm}$, $\text{pH}=6$)

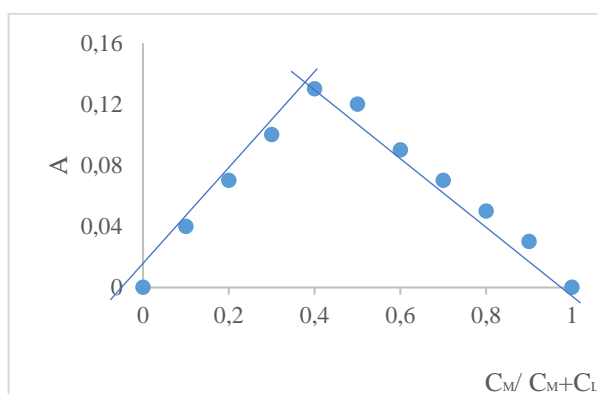


Fig. A27.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ al $[\text{Ni}(\text{L}^{11})]^{2+}$ prin metoda variațiilor continue ($C_{\text{Ni}^{2+}} = 0,1\text{M}$, $C_{\text{L}^{11}} = 0,1\text{ M}$, $\lambda = 630\text{ nm}$, $l = 1\text{cm}$, $\text{pH}=6$)

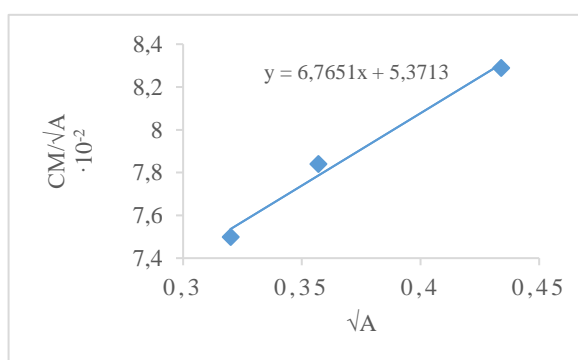


Fig. A27.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Ni}(\text{L}^{11})]^{2+}$ ($C_{\text{Ni}^{2+}} = 0,1\text{M}$, $C_{\text{L}^{11}} = 0,1\text{ M}$, $\lambda = 630\text{ nm}$, $l = 1\text{cm}$, $\text{pH}=6$)

Anexa 28. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Fe (III) cu salicilden-tris(hidroximetil)metilaminometanul

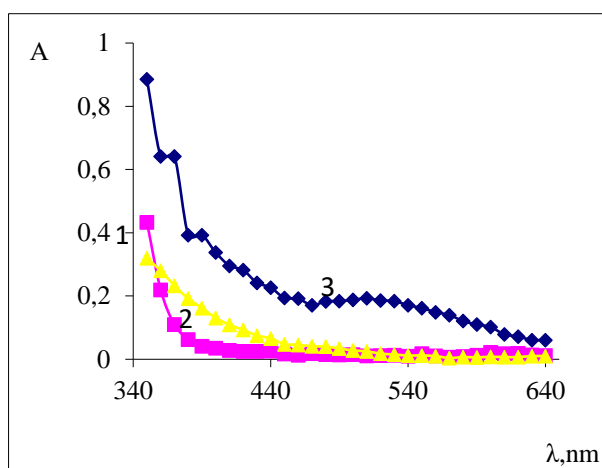


Fig. A28.1. Spectrele electronice de absorbție a salicilden-tris(hidroximetil)aminometanului (1), a Fe (III) (2) și a compusului coordinativ $[\text{Fe}(\text{L}^{11})]^{3+}$ ($C_{\text{Fe}^{3+}} = 4 \cdot 10^{-3} \text{M}$, $C_{\text{L}^{11}} = 4 \cdot 10^{-3} \text{M}$, $l = 1 \text{cm}$, $\text{pH} = 2,55$)

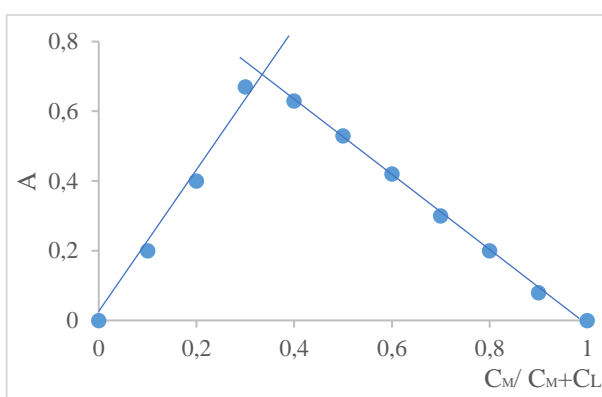


Fig. A28.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Fe}(\text{L}^{11})]^{3+}$ prin metoda variațiilor continue ($C_{\text{Fe}^{3+}} = 0,1 \text{M}$, $C_{\text{L}^{11}} = 0,1 \text{M}$, $\lambda = 510$, $l = 1 \text{cm}$, $\text{pH} = 2,55$)

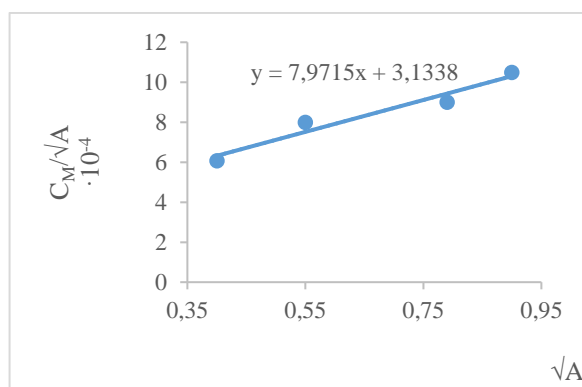


Fig. A28.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Fe}(\text{L}^{11})]^{3+}$ ($C_{\text{Fe}^{3+}} = 0,1 \text{M}$, $C_{\text{L}^{11}} = 0,1 \text{M}$, $\lambda = 510$, $l = 1 \text{cm}$, $\text{pH} = 2,55$)

Anexa 29. Spectrele electronice de absorbție a compuşilor coordinativi ai Co(II), Mn(II) și Ni(II) cu 6-amino-2-(2-hidroxi-benzilidene-amino) hexanoate de sodiu

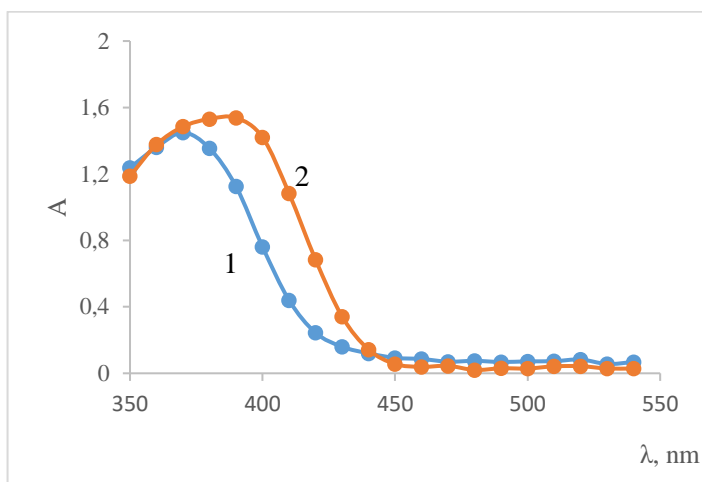


Fig. A29.1. Spectrele electronice de absorbție a ligandului HL¹² (1) și a compusului coordinativ [Co(L¹²)]²⁺ (2) (C_{Co²⁺} = 10⁻³ M C_{L¹²} = 10⁻³ M, l = 1cm, pH= 8,25)

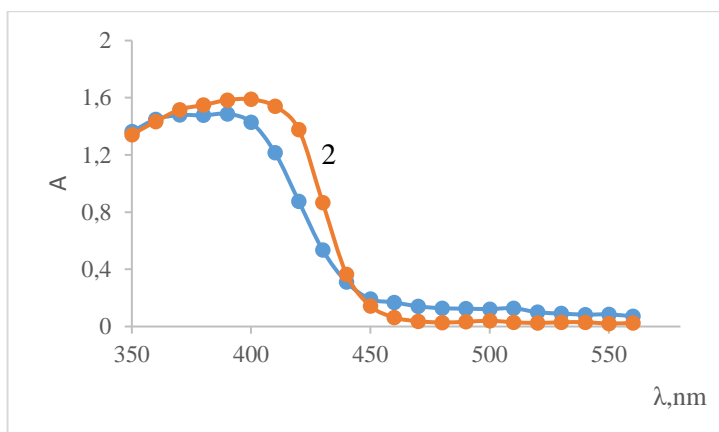


Fig. A29.2. Spectrele electronice de absorbție a ligandului HL¹² (1) și a compusului coordinativ [Mn(L¹²)]²⁺ (2) (C_{Mn²⁺} = 10⁻³ M C_{L¹²} = 10⁻³ M ,l = 1cm, pH= 6)

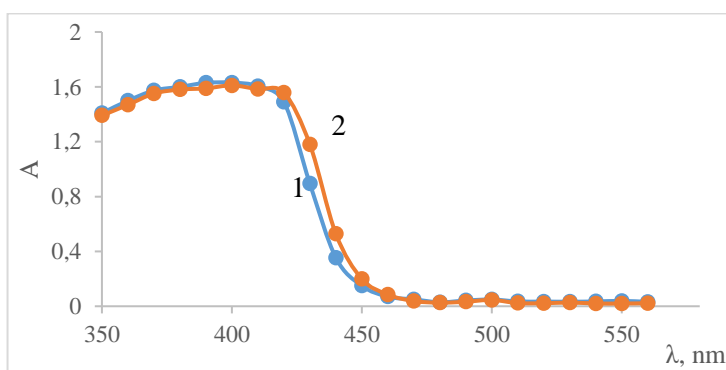


Fig. A. 29.3. Spectrul electronic de absorbție a ligandului HL¹² (1) și a compusului coordinativ [NiL¹²]²⁺ (2) (C_{Ni²⁺} = 10⁻³ M C_{L¹²} = 10⁻³ M ,l = 1cm, pH= 6)

Anexa 30. Studiul în soluție al compusului coordinativ al Ni (II) cu ligandului N-[(E)-piridin-2-ilmetilidene]-4H-1,2,4-triazol-4-aminei

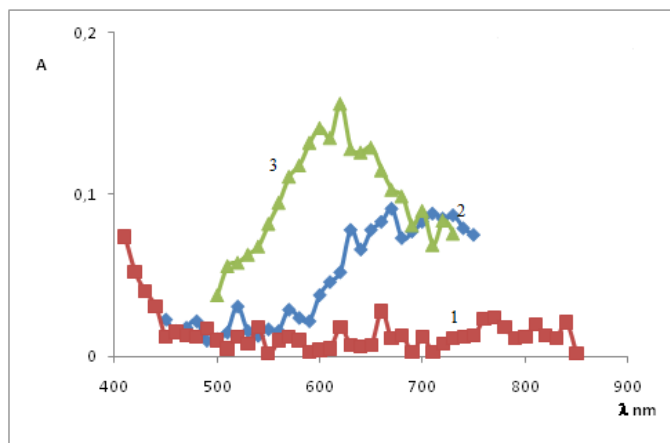


Fig. A30.1. Spectrele electronice de absorbție a ligandului N-[(E)-piridin-2-ilmetilidene]-4H-1,2,4-triazol-4-aminei (1), Ni (II) (2), și a compusului coordinativ $[\text{Ni}(\text{L}^{13})]^{2+}$ (3) ($C_{\text{Ni}^{2+}} = 0,03 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{13}} = 0,03 \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

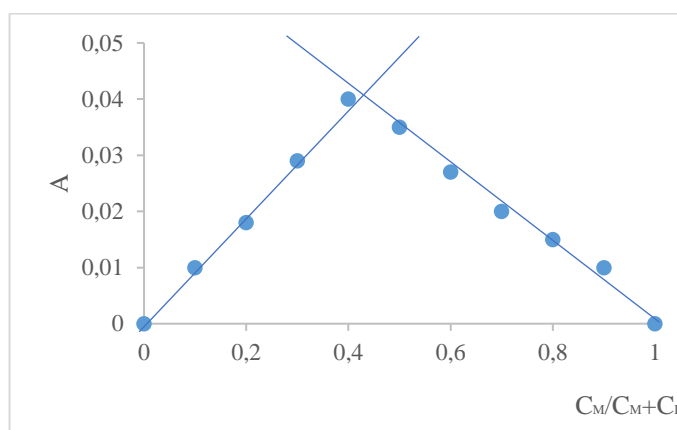


Fig. A30.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Ni}(\text{L}^{13})]^{2+}$ ($C_{\text{Ni}^{2+}} = 0,03 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{13}} = 0,03 \text{ M}$, $\lambda = 490 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

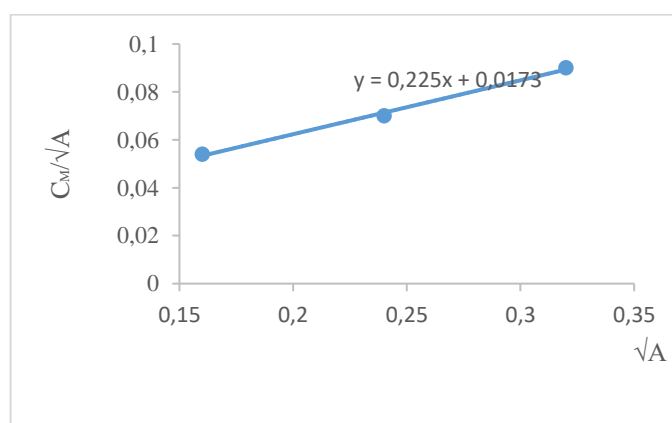


Fig. A30.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Ni}(\text{L}^{13})]^{2+}$ ($C_{\text{Ni}^{2+}} = 0,01 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{13}} = 0,01 \text{ M}$, $\lambda = 490 \text{ nm}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

Anexa 31. Studiul în soluție al compușilor coordinativi ai Co(II) și Ni(II) cu ligand N-[(E)-piridin-2-ilmetilidene]-4H-1,2,4-triazol-4-aminei

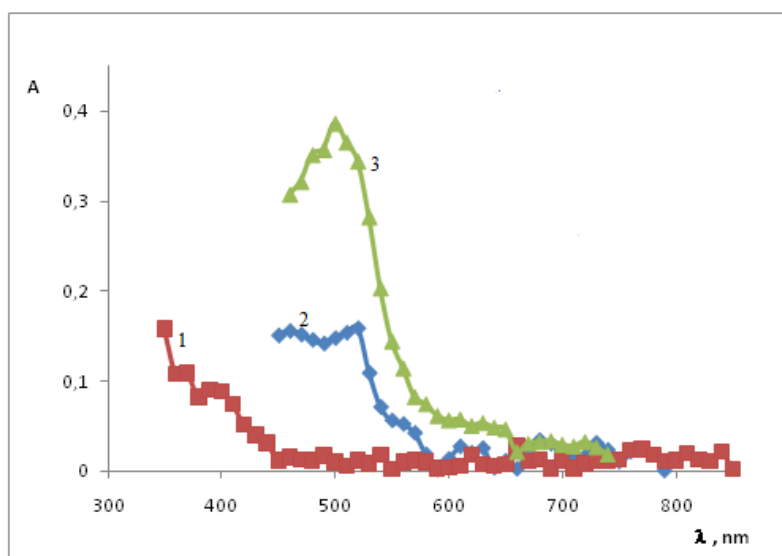


Fig. A31.1. Spectrele electronice de absorbție a ligandului N-[(E)-piridin-2-ilmetilidene]-4H-1,2,4-triazol-4-aminei (1), a cobaltului (II) (2), și a compusului coordinativ $[\text{Co}(\text{L}^{13})]^{2+}$ (3) ($C_{\text{Co}^{2+}} = 0,03 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{13}} = 0,03 \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

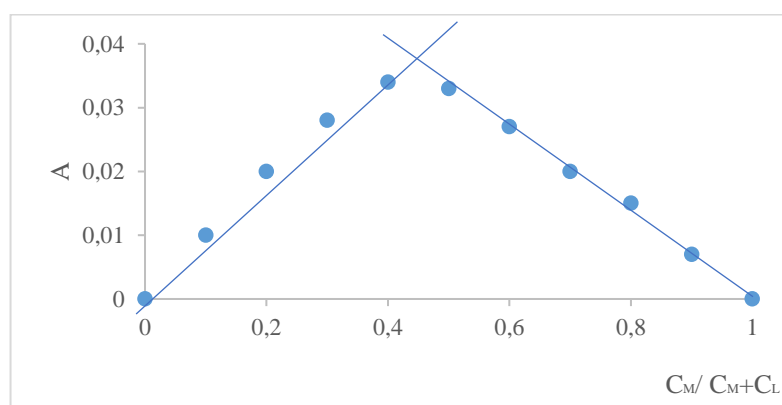


Fig. A31.2. Determinarea compoziției compusului coordinativ $[\text{Co}(\text{L}^{13})]^{2+}$ ($C_{\text{Co}^{2+}} = 0,03 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{13}} = 0,03 \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

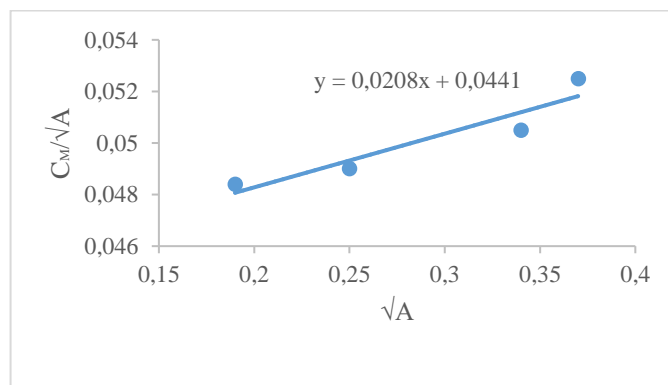


Fig. A31.3. Dependența $\frac{C_M}{\sqrt{A}} = f(\sqrt{A})$ pentru compusul coordinativ $[\text{Co}(\text{L}^{13})]^{2+}$ ($C_{\text{Co}^{2+}} = 0,03 \text{ M}$, $C_{\text{L}^{13}} = 0,03 \text{ M}$, $l = 1 \text{ cm}$, $\text{pH} = 6$)

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Eu, subsemnata, Paholnițcaia Anastasia, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctor sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Anastasia Paholnițcaia



CURRICULUM VITAE



1. Date personale:

Anastasia Paholnițaia, 30 ianuarie 1986, or. Cahul, r-nul Cahul

2. Studii:

2010-2013 — USM, Departamentul Chimie, secția Chimie Anorganică, doctorand

2008-2010 — USM, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, masterandă

2004-2008 — USM, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, studentă

3. Activitatea profesională:

2015- 2016 — secretar în școala doctorală „Științe ale Chimiei”

2013-2020 — cercetător științific în cadrul L.C.Ș. „Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică ”

2008-2013 — cercetător științific stagiar în cadrul L.C.Ș. „Chimie Anorganică”

4. Domeniile de activitate științică:

Sinteza și cercetarea fizico-chimică ale noilor compuși organici ce conțin sulf, azot și oxigen cu proprietăți biologice active (antimicrobiene, antifungice și anticancer). Aplicarea diferitelor metode fizico-chimice (spectroscopia IR, UV-VIS, RMN) pentru studiul compoziției și al unor proprietăți ale compușilor sintetizați. Sinteza și cercetarea proprietăților chimice, fizico-chimice și medicobiologice ale unor molecule organice ce conțin atomi donori-azot, sulf și oxigen, apte să reacționeze cu biometale (Cu, Zn, Ni, Fe, Mn ș.a.) și punerea în evidență a proprietăților selective în mod special în raport cu cuprul (II).

5. Lurări științifice publicate:

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

2. Articole în diferite reviste științifice

2.1. În reviste internaționale cotate ISI și SCOPUS

1. CHUMAKOV, Yu., **PAHOLNITCAIA, A.**, PETRENKO, P., TSAPKOV, V., POIRIER, D., GULEA, A. Crystal structures of nitrate-{2-[2-(1-pyridine-2-ylethylidene)hydrazine]-1,3-benzothiazolo}aquacopper and chloro-{2-[2-phenyl(pyridine-2-ylethylidene)hydrazine]-1,3 benzothiazolo}copper. In: *Crystallography Reports*. 2015, vol. 60,

Issue 1, pp. 75-82. Disponibil online DOI: <https://doi.org/10.1134/S1063774515010071>, IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/180377.

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

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

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

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

4. Materiale/ teze la forurile științifice

4.1. Conferințe internaționale (peste hotare)

1. **GULEA, A., CAPATNA, T., LOZAN-TIRSU, C., PAHOLNITCAIA, A., GRAUR, V., TSAPKOV V., RUDIC V.** Antimicrobial effect of copper coordination compounds with 4-phenylthiosemicarbazone pyridine-2-carboxyaldehyde derivatives. In: *XXV Международная Чугаевская Конференция по координационной химии*, 6-11 июня, 2011, Суздаль, Россия, сс. 540-541. ISBN 978-5-85229-397-8. Disponibil online: <http://www.spsl.nsc.ru/fulltext/konfe/XXVcchim2011.pdf>
2. **GULEA, A., PAHOLNITCAIA, A., TSAPKOV, V., SOFRONI, L.** Synthesis, structure and in vitro antiproliferative activity of some hydrazones. In: *3rd French-Romanian Colloquium on Medicinal Chemistry*, 30-31 October, 2014, Iasi, Romania, p.67. ISBN 978-9975-4224-7-5.

4.2. Conferințe internaționale în republică

1. **GULEA, A., LOZAN-TIRSU, C., CAPATINA, T., PAHOLNITCAIA, A., TSAPKOV, V., RUDIC, V.** Antimicrobial effect of copper coordination compounds with 4-phenylthiosemicarbazone pyridine-2-carboxyaldehyde derivatives. In: *Scientific international conference „Microbiologic biotechnology – the scientific intensive domain*

- of modern knowledge*, 6-8 July, 2011, Chisinau, Moldova, p. 65. ISBN 978-9975-106-78-8. Disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/84398.
2. **PAHOLNIȚAIA, Anastasia**. Sinteza și proprietățile antiproliferative în vitro ale hidrazonelor obținute în baza 2-hidrazinobenzotiazolului. In: *International Conference of Young Researchers*, 11 november, Chișinău, 2011, P-SII-6. ISBN 978-9975-4224-7-5. Disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/130290.
 3. PETRENKO, P., CHUMAKOV, YU., **PAHOLNITCAIA, A.**, TSAPKOV, V., GULEA, A. The study of two crystal forms of nitrate-{2-[2-(1-pyridin-2yl)ethylidene]hydrazinyl}benzothiazolocopper. In: *The 6th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics*, 11-14 September, 2012, Chisinau, Moldova, p. 93. ISBN 978-9975-66-290-1.
Disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/98190.
 4. **PAHOLNITCAIA, Anastasia**. Complexes of some helators with copper as potential agents of treatment of Wilson and Alzheimer iseases. In: *The International conference dedicated of the 55 th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova*, 28- 30 May, Chisinau, Moldova, 2014, p.103. ISBN 978-9975-62-371-1. Disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/70904.
 5. **PAHOLNITCAIA, A.**, POIER, D., PERREAULT, M., TATARCIUC, I., PETRENCO, P., GULEA, A. Synthesis and in vitro antileukemia activity of cooper (II) nitrate complex with 2-hydroxy-3-metoxybenzaldehyde 4-morpholinethiosemicarbazone . In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*, 8-9 October, 2015, Chisinau, Moldova, p. 112. Disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101846.
 6. ISAC-GUTUL, T., **PAHOLNITCAIA, A.**, TUTOVAN, E., DOROGONCEAN, C. Study of the thermodynamics of formation of copper (II) complex compounds with n-[(e)-pyridine-2-ilmethylidene]-4h-1,2,4 -triazol-4-aminet. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*, 8-9 October, 2015, Chișinău, Moldova, p.79. Disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101756.
 7. ISAC-GUTUL, T., TUTOVAN, E., **PAHOLNITCAIA, A.**, TRIBOI, C. Determination of composition and of aparent stability constant of complex compound of Cu(II) with 4-morpholynthiosemicarbazide. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*, 8-9 October, 2015, Chisinau Moldova, p.80. Disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101757.

8. **PAHOLNITCAIA, A., PERREAULT, M., GARBUZ, O., GUDUMAC, V., GULEA, A.** Synthesis, structure, and biological activity of copper, nickel, and zinc complexes with 2-benzoylpyridine 4-morpholinethiosemicarbazone. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*, 8 – 9 October, 2015, Chisinau, Moldova, p. 113. Disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101848.
9. **RUSNAC, R., ZATÎC, A., PAHOLNITCAIA, A., GULEA, A.** Synthesis and antitumor properties of derivatives 4-substituted-5-(piridin-4-yl)-4h-1,2,4-triazole-3-thio.l Conference. In: *The XVIII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry" (dedicated to the memory of professor Constantin Turta and professor Mihail Revenco, 8-9 October, 2015, Chisinau, Moldova, p.131.* Disponibil online IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101897.

4.3. Conferințe cu participare internațională

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

4.4. Conferințe naționale

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

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

1. **GULEA, Aurelian, PAHOLNIȚCAIA, Anastasia, POIRIER, Donald, ȚAPCOV, Victor** *Inhibitor al celulelor HL-60 ale leucemiei umane mieloide în baza nitrato-[N'-(1- piridin-2-ilmetiliden)morfolin-4-carbotiohidrazido(1-)] cupru.* Brevet de invenție MD nr. 4393. Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozitului a 2015 0083. Data depozitului 2015.09.04. Publicat 2016.01.31. In: BOPI. 2016, nr.1, pp.24-25. Disponibil online BOPI: https://www.agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_01_2016.pdf

2. **PAHOLNIȚCAIA, Anastasia**, POIRIER, Donald, ȚAPCOV, Victor, GULEA, Aurelian *Utilizarea N'-[1-(2-piridil)etiliden]morfolin4-carbotiohidrazidei în calitate de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane*. Brevet de invenție MD nr. 4434 Universitatea de Stat din Moldova. Nr. depozitului a 2015 0097. Data depozit 2015.10.09. Publicat 2016.01.31. In: BOPI nr. 9. 2016 p.19. Disponibil online BOPI: https://www.agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_09_2016.pdf.

Materiale la Saloanele de invenție

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

6. Participări în proiecte științifice naționale și internaționale:

Proiecte naționale: 06.408.048A „Obținerea unor coribanzi catalizatori selectivi — cercetarea și aplicarea lor.”; 11.817.08.48A „Designul și sinteza dirijată a inhibitorilor moleculari de proliferare a celulelor de cancer cu aplicare ulterioară în oncologie”; 15.817.02.24F „Strategii de elaborare a inhibitorilor moleculari antitumorali de o nouă generație. Sinteză, proprietăți și mecanisme de acțiune”. Proiecte în cadrul programului HORIZON 2020 2014/346-992 Designul și sinteza chimică a inhibitorilor moleculari cu proprietăți biomedicale.

7.Limbi cunoscute: rusa – limba maternă, româna (fluent), engleza (mediu), italiana (fluent), ucraineana (fluent)

8. Date de contact:

Adresa: Departamentul Chimie, secția Chimie Anorganică, Universitatea de Stat din Moldova, str. Al. Mateevici, 60, MD 2009, or. Chișinău, Republica Moldova

Telefon: +393289019481

E-mail: anastasia.paholnitcaia@gmail.com

