

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 544.142.3:546.5:547.497.1(043)

RUSNAC ANNA

SINTEZA ȘI PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE COMBINAȚIILOR
COORDINATIVE CU UNELE BIOMETALE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR
4-AMINOBENZOATULUI DE ETIL

141.02 CHIMIE COORDINATIVĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2023

**Teza a fost elaborată în cadrul Școlii Doctorale Științe Biologice, Geonomice,
Chimice și Tehnologice a Universității de Stat din Moldova, Laboratorul de cercetări
științifice „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică”**

Conducător de doctorat – GULEA Aurelian, doctor habilitat în științe chimice,
profesor universitar, academician, Om Emerit al R.M.

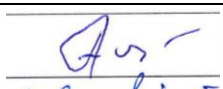


Componența Comisiei de doctorat pentru susținerea publică a tezei:

BULIMESTRU Ion	doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Universitatea de Stat din Moldova – Președinte al Comisiei de susținere – <i>președinte</i> ;
GULEA Aurelian	doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar, academician, Universitatea de Stat din Moldova – <i>conducător de doctorat</i> ;
GUDUMAC Valentin	doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” – <i>referent</i> ;
ȚAPCOV Victor	doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Universitatea de Stat din Moldova – <i>referent</i> ;
COROPCEANU Eduard	doctor în științe chimice, profesor universitar, Universitatea Pedagogică de Stat „Ion Creangă” din Chișinău – <i>referent</i> ;
CIOCHINĂ Valentina	doctor în științe biologice, conferențiar cercetător, Universitatea de Stat din Moldova – <i>secretar științific</i> ;

Susținerea va avea loc pe 30 octombrie 2023 la ora 14.00 în cadrul ședinței Comisiei de susținere publică a tezei de doctor din cadrul ȘD ȘBGCT, Universitatea de Stat din Moldova (<http://www.usm.md>), pe adresa *str. A. Mateevici 60*, blocul IV, auditoriul 317.

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

Rezumatul a fost expedit la data „29 septembrie” 2023.

Conducător științific		GULEA Aurelian , doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar, academician
Secretar științific		CIOCHINĂ Valentina , doctor în științe biologice, conferențiar cercetător
Autor		RUSNAC Anna

© Rusnac Anna, 2023

CUPRINS

	Pagina
REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
1. COMBINAȚII COORDINATIVE ALE UNOR BIOMETALE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR	7
2. METODE DE SINTEZĂ ȘI CERCETARE ALE COMBINAȚIILOR COORDINATIVE CU UNELE BIOMETALE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR 4-AMINOENZOATULUI DE ETIL	8
2.1 Sinteza și cercetarea (<i>p</i> -benzoat de etil)tiosemicarbazonelelor 2-formilpiridinei /aldehydei salicilice și derivaților acestora	8
2.2 Sinteza, cercetarea (<i>o/m</i> -benzoat de etil)tiosemicarbazonelelor 2-formilpiridinei și derivaților acestora	9
2.3 Sinteza și cercetarea (acetat de etil)tiosemicarbazonelelor 2-formilpiridinei și 2-acetilpiridinei	10
2.4 Sinteza combinațiilor coordinative ale metalelor <i>3d</i> : Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) cu tiosemicarbazonele HL ¹ – HL ¹⁵	10
2.5 Metode de cercetare	11
3. ANALIZA FIZICO-CHIMICĂ A COMBINAȚIILOR COORDINATIVE ÎN BAZA UNOR BIOMETALE CU TIOSEMICARBAZONE ALE 4-AMINOENZOATULUI DE ETIL	11
3.1 Cercetarea structurii ale tiosemicarbazonelelor HL ¹ -HL ¹⁵ cu ajutorul spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN	11
3.2 Cercetarea IR a combinațiilor coordinative și a tiosemicarbazonelelor HL ¹ -HL ¹⁵	12
3.3 Cercetarea structuri cristaline a combinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelelor (HL ¹ -HL ¹⁵) prin intermediul difracției razelor X pe monocristal	14
4. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE ALE COMBINAȚIILOR COORDINATIVE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR HL¹-HL¹⁵	17
4.1 Proprietăți antioxidante ale combinațiilor coordinative în baza unor ioni de metale <i>3d</i> și (<i>p(m,o)</i> -benzoat de etil)/(acetat de etil)tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei/aldehydei salicilice și derivaților acestora	17
4.2 Proprietăți antibacteriene și antifungice ale combinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelelor HL ¹ -HL ¹⁵	19
4.3 Cercetarea activităților anticancerigene ale combinațiilor coordinative ai Cu(II) în baza (<i>p</i> -benzoat de etil)tiosemicarbazonelelor 2-formilpiridinei și aldehydei salicilice	23
CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI	25
BIBLIOGRAFIE	28
LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI	29
ADNOTARE	31
АННОТАЦИЯ	32
ANNOTATION	33

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei abordate

Cancerul este o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial și este a doua cauză de deces. Rata mortalității prin cancer a scăzut continuu din 1991, ducând la o scădere generală de 33% și la aproximativ 3,8 milioane de decese prin cancer evitate. Acest progres constant se datorează reducerii fumatului; adoptarea de screening pentru cancerul de sân, colorectal și de prostată; și îmbunătățiri ale tratamentului, cum ar fi chimioterapia adjuvantă pentru cancerul de colon și de sân [1].

De-a lungul mai multor decenii, și până în zilele de azi, derivații tiosemicarbazonelor, având formula generală $R^1R^2C=N-NH-C(=S)-NR^3R^4$, reprezintă o categorie de interes de compuși organici datorită proprietăților lor variabile ale donorului, diversității structurale, sintezei lor diverse și aplicațiilor biologice, medicinale și farmaceutice [2]. Ei posedă un spectru larg de proprietăți biologice cum ar fi: antioxidante [3], antibacteriene [4], antifungice [5], antidiabetice [6], antiproliferative [7], antitumorale [8], anticancerigene [9], și activități antiinflamatorii [10]. În mod surprinzător, coordinarea tiosemicarbazonelor cu ionii metalici s-a dovedit benefică în ceea ce privește îmbunătățirea activității și scăderea considerabilă a efectelor secundare ale liganzilor [11], [12]. Combinații coordinative sunt molecule care prezintă unul sau mai mulți centri metalici, care sunt legați de liganzi (atomi, ioni sau molecule organice, care donează electroni metalului) formând legături coordinative (covalente). Metalele joacă multe roluri în lumea biologică, fie prin participarea lor la procesele biologice esențiale, fie ca agenți diagnostici și terapeutici indispensabili în medicina umană. În cadrul cercetării date din seria metalelor *3d*, pentru obținerea combinațiilor coordinative au fost alese următoarele biometale: Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II), cu scopul obținerii compușilor cu toxicitate mai redusă și pentru metabolizarea mai ușoară în organism a acestora.

Scopul lucrării: sinteza, caracterizarea și cercetarea proprietăților biologice ale combinațiilor coordinative cu unele biometale în baza tiosemicarbazonelor 4-aminobenzoatului de etil.

Obiectivele cercetării:

- sinteza 4-(p-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora;
- sinteza combinațiilor coordinative ale Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) în baza tiosemicarbazonelor (HL^1 - HL^{15});

- determinarea compoziției și structurii compușilor sintetizați cu ajutorul spectroscopiei IR, spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, analizei elementelor și analizei cu raze X pe monocristal;
- cercetarea proprietăților antioxidante, antibacteriene, antifungice și antitumorale.

Ipoteza de cercetare presupune sinteza combinațiilor coordinative ale unor biometale cu liganzii din clasa tiosemicarbazone în baza funcționalizării 4-aminobenzoatului de etil și derivaților lui în calitate de principiu activ, care va avea rol de ingredient cheie la îmbunătățirea activităților biologice. Compuși coordinativi vor spori: permeabilitatea celulară, capacitatea antioxidantivă, acțiunea antimicrobiană-antifungică și potențialul antitumoral.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese

Metodologia de cercetare presupune sinteza combinațiilor coordinative ale unor metale *3d* cu liganzi organici din clasa tiosemicarbazonelor în baza 4-aminobenzoatului de etil prin metode cunoscute cu unele îmbunătățiri. Pentru sinteza tiosemicarbazonelor în baza 4-aminobenzoatului de etil și derivaților lui au fost aplicate metode precum: sinteza organică, purificarea și recristalizarea din solvenți organici; separarea solvenților din probe de cercetare prin evaporare, distilare; iar pentru determinarea purității substanțelor organice a fost aplicată metoda cromatografiei în strat subținare și pe coloană. Toți compușii sintetizați au fost analizați cu ajutorul spectroscopiei FTIR. Investigarea formelor structurale, tautomere în soluție a fost utilizată spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară ^1H și ^{13}C -RMN precum și tehnicile DEPT-135 (Institutul de Chimie). Pentru confirmarea structurilor moleculare a unor compuși cristalini (monocristale) a fost aplicată difracția razelor X în monocristal, efectuată la Institutul de Chimie Macromoleculară “Petru Poni”, Iași, România. Pentru unii compușii studiați a fost efectuată analiza elementală cu ajutorul analizatorului ”PERKIN ELMER 2400” în laboratorul BioCIS la Chatenay-Malabry, Franța. Activitatea antimicrobiană și antifungică a fost efectuată în Laboratorul de Microbiologie al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică. Proprietățile anticancer a fost efectuate în cadrul Laboratorului de Biochimie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Proprietățile antioxidative a fost efectuate în cadrul Laboratorului de Sistematică și Filogenie Moleculară, Centrul de Cercetare a Invaziilor Biologice al Institutului de Zoologie.

Noutatea și originalitatea științifică

În premieră au fost obținute 15 tiosemicarbazone funcționalizate cu fragmentul 4-aminobenzoat de etil și stabilite condițiile optime de sinteză pentru obținerea a 33 de combinații coordinative noi ale Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) cu randamente înalte. Pentru 14 compuși au fost obținute monocristale care au fost cercetate cu ajutorul analizei cu raze X pe monocristal. Studiul structural a demonstrat că liganzii derivații de la 2-formilpiridină sunt

tridentată și coordonează la ionii de metale prin intermediul atomilor de azot piridinic, azometinic și de sulf tionic, formând două metalocicluri din 5 atomi. O serie de combinații coordinative a fost cercetată asupra potențialului: antioxidant, antimicrobian, antifungic și anticancer. A fost brevetată o substanță organică din clasa tiosemicarbazonelor **HL¹** care manifestă un potențial aplicativ sporit, datorită proprietăților inhibitori ai proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei umane mieloide cu activitate citostatică înaltă.

Problema științifică care a fost soluționată constă în determinarea condițiilor optime de sinteză a unui șir de compuși coordinativi în baza unor biometale cu diferite tiosemicarbazone funcționalizate care conțin fragmentul 4-aminobenzoat de etil. A fost efectuat *screening-ul* activităților antimicrobiene, antifungice, anticancer și antioxidant în dependență de următorii factori: natura atomului central din cadrul compusului coordinativ; restul acid; poziția grupei esterice din inelul aromatic din compoziția tiosemicarbazonelor; componenta carbonilică.

Valoarea aplicativă

Cele mai pronunțate proprietăți antioxidante dintre combinații coordinative le posedă complexii în bază de nichel(II). Cele mai bune rezultate ale activității antibacteriene au fost înregistrate față de *Staphylococcus aureus*, *Candida krusei*, de către complexii de cupru(II). Au fost cercetate proprietăți anticancer pe celule HL-60 ale leucemiei umane mieloide. Unele tiosemicarbazone după activitatea anticancerigenă, sunt de trei ori mai efective decât doxorubicina, utilizată în medicină și de 250 de ori mai active ca *cis*-platina.

Implementarea rezultatelor științifice

A fost brevetat un compus organic de tip tiosemicarbazonă (**HL¹**) care manifestă un potențial aplicativ sporit, datorită concentrației semimaximale de inhibiție de ordinul $1 \cdot 10^{-7}$ mol/L la inhibarea creșterii celulelor de cancer HL-60.

Publicații la tema tezei

În cadrul tezei de doctorat au fost publicate: **5** articole în reviste recenzate naționale și **unul** în revistă de culegeri naționale; precum și **13** rezumate ale comunicărilor științifice la diferite manifestări științifice naționale și internaționale; a fost obținut **un** brevet de invenție.

Volumul și structura lucrării

Materialul tezei este expus pe 204 pagini, inclusiv 71 figuri și 13 tabele. Lucrarea este structurată în 4 capitole, introducere, rezumatul tezei în 3 limbi, lista abrevierilor, sinteza literaturii de specialitate, 3 capitole de bază, concluzii generale și recomandări, 164 referințe bibliografice, declarația privind asumarea răspunderii și CV-candidatului.

CONȚINUTUL TEZEI

Introducerea include actualitatea și importanța temei abordate, scopul lucrării, obiectivele cercetării, ipoteza de cercetare, sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese, sumarul capitolelor tezei.

1. COMBINAȚII COORDINATIVE ALE UNOR BIOMETALE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR

Tiosemicarbazonele au funcții importante în chimia organică și medicinală, sunt obținuți prin reacția de condensare dintre tiosemicarbazidă cu aldehide sau cetone [13].

Tiosemicarbazonele $[R^1R^2C^2=N^3-N^2H-C^1(=S)-N^1HR^3]$ reprezintă o clasă interesantă de liganzi donatori N, S datorită capacității lor variabile de donatori și diversității structurale. Salicilalden - tiosemicarbazonele cu atomi de donatori O, N, S sunt de interes considerabil datorită proprietăților lor structurale și biologice remarcabile. Interacțiunile dintre inelele aromatice ale liganzilor - tiosemicarbazone salicilaldehidei sunt foarte importante în proteine și în sistemele proteină-ADN pentru stabilizarea proteinelor și diferitele procese de reglementare. Un număr de tiosemicarbazone și complecșii de cupru(II) s-au dovedit a fi activi în distrugerea celulelor tumorale, precum și în inhibarea sintezei ADN acestora. Ionul de cupru(II) este deosebit de atractiv pentru studiu din cauza proprietăților sale spectroscopice și magnetice bogate, care se schimbă adesea pe parcursul catalizei enzimatic. Tiosemicarbazonele derivaților 2-formilpiridinei deasemenea sunt de interes considerabil datorită proprietăților lor structurale (coordinează prin setul de atomi donori NNS) și antiproliferative. Coordinarea tiosemicarbazonelor la cuprul(II) este benefică deoarece reduce doza concentrației minime de inhibiție în comparație cu tiosemicarbazonele necoordinate. Tiosemicarbazonele derivate de la 2-formilpiridina se comportă ca liganzi donori de tip NNS, de obicei sunt monodeprotonate dar pot fi și neutri. Indiferent de substituentul din poziția azotului terminal (N^4) al tiosemicarbazidei, modul de coordinare al atomului central rămâne neschimbat. Compușii coordinativi în majoritatea cazurilor cu metale 3d sunt monomeri iar în unele cazuri se dimerizează prin intermediul perechilor de electroni necuplate de la atomi donori cum ar fi O, N, S precum în cazul atomilor de halogenură (I^- , Br^- , Cl^-). Dat fiind faptul căci interesul față de tiosemicarbazonele derivate de la 2-formilpiridă sunt un obiectiv al cercetării, prezintă interes cercetarea acestora privind strânsa legătură dintre activitate biologică și structura acestora.

Conform studiului literaturii de specialitate tiosemicarbazone cu derivații ai 2-formilpiridinei sau a aldehidei salicilice în baza 4-aminobenzoatului de etil și compușii

coordinativi ai acestora nu sunt descriși în literatură până în prezent. Și deci prezintă interes sinteza și studiul proprietăților antiproliferative ai acestora.

2. METODE DE SINTEZĂ ȘI CERCETARE ALE COMBINAȚIILOR COORDINATIVE CU UNELE BIOMETALE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR 4-AMINO BENZOATULUI DE ETIL

Cercetările au avut loc în cadrul Laboratorului de cercetări științifice „Materiale avansate de biofarmaceutică și tehnică” a Universității de Stat din Moldova. Toți reactivii și solvenții utilizați au fost de puritate analitică, procurați de la firmele: Sigma-Aldrich®, Acros Organics®, Alfa Aesar® ș.a.

2.1 Sinteza și cercetarea (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei /aldehidei salicilice și derivaților acestora

Metoda generală de sinteza a tiosemicarbazonelor are loc în urma reacției de condensare dintre tiosemicarbazida și aldehide sau cetone corespunzătoare în etanol și două-trei picături de acid acetic glacial în calitate de catalizator la reflux, timp de la o oră până la șase conform reacțiilor din (Figura 2.1, 2.2, 2.3 și 2.5).

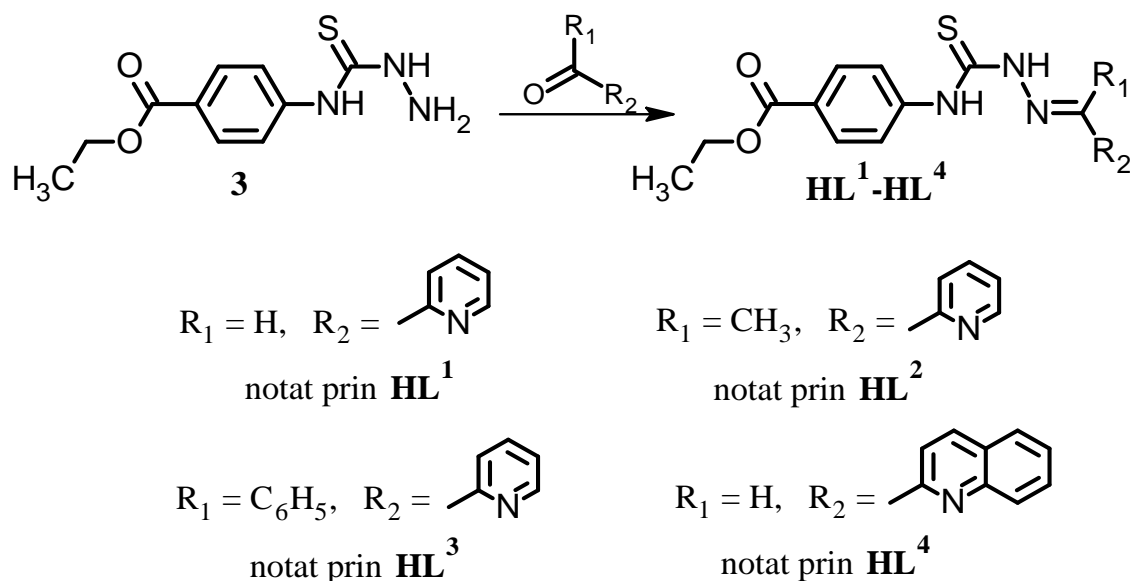


Figura 2.1. Schema de sinteză a (*p*-benzoatului de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și derivaților acestora

Consumul total a tiosemicarbazidelor se verifică cu ajutorul cromatografiei în strat subțire. Producții obținute se filtrează, se recrystalizează din etanol și se usucă. Se obțin tiosemicarbazone cu randamente cuprinse între 75-95 %.

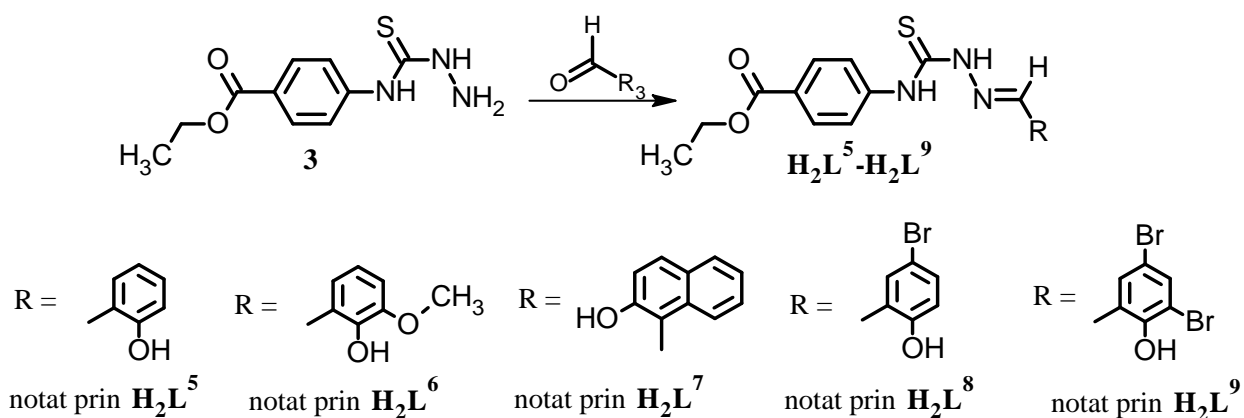


Figura 2.2. Schema de sinteză a (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor aldehidei salicilice și derivaților acestora

2.2 Sinteza, cercetarea (*o/m*-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și derivaților acestora

Pentru cercetarea relației structură - activitate față de poziția substituenților în inel benzenic au fost sintetizate (*o/m*-benzoat de etil)tiosemicarbazonele 2-formil(2-acetil și 2-benzoil)piridinei (**19-22**) conform schemei (Figura 2.5, 2.7).

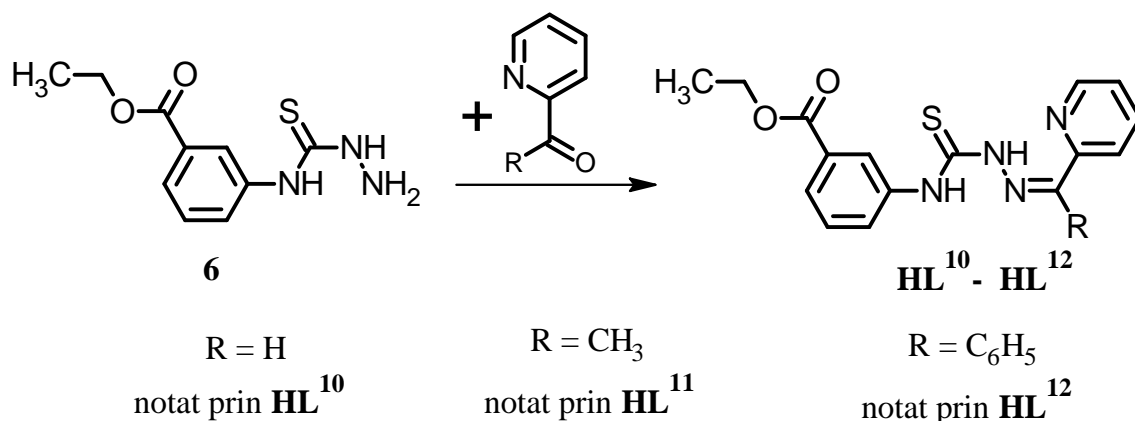


Figura 2.3. Schema de sinteză a (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și derivaților acestora

Din 2-izotiocianatobenzoat de etil (**8**) la reacția cu hidrat de hidrazină nu este posibil obținerea tiosemicarbazonei din cauza dificultății sterice și heterociclizării compusului cu obținerea 3-amino-2-sulfaniliden-2,3-dihidrochinazolin-4(1*H*)-onei. Pentru obținerea tiosemicarbazonei HL^{13} , a fost utilizată următoarea metodă de sinteză: reacția dintre izotiocianat (**8**) și hidrazona 2-acetilpiridinei (Figura 2.4).

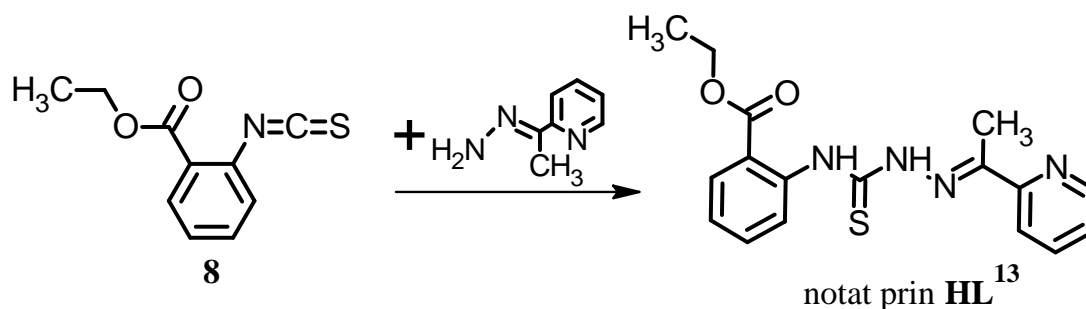


Figura 2.4. Schema de sinteză a (*o*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei

2.3 Sinteza și cercetarea (acetat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și 2-acetilpiridinei

Pentru observarea influenței inelului aromatic în poziția 4 a tiosemicarbazonei asupra activității biologice, acesta a fost înlocuit cu gruparea metilenică –CH₂– (Figura 2.5).

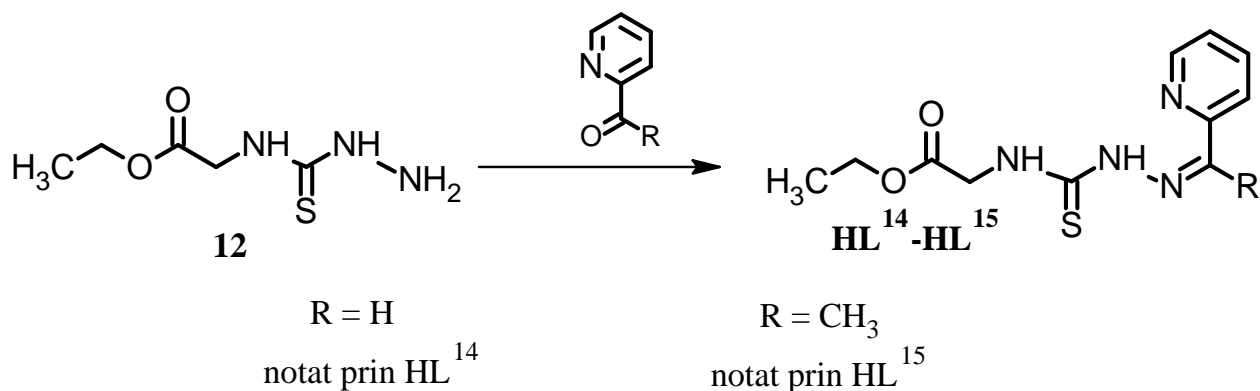
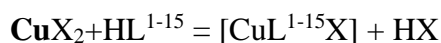


Figura 2.5. Schema de sinteză a acetat de etil tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și 2-acetilpiridinei

2.4 Sinteza combinațiilor coordinative ale metalelor 3d: Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) cu tiosemicarbazonele HL¹ – HL¹⁵

În scopul sintezei combinațiilor coordinative ale Cu(II), Mn(II), Fe(III), Co(III), Ni(II) și Zn(II) în calitate de ligand sau utilizat tiosemicarbazonele **HL**¹ – **HL**¹⁵.

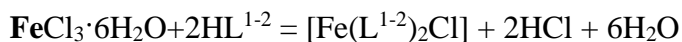
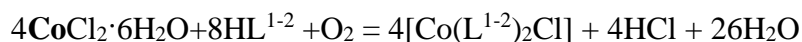
Metoda generală de sinteză combinațiilor coordinative. La amestecul format din 1 mmol (sau 2 mmol) ligand și 20 mL alcool etilic, la încălzire și agitare se adaugă amestecul format din 1 mmol sare de metal și 5 mL alcool etilic. În urma amestecării soluțiilor amestecul reactant îndată își schimbă culoarea. Se lasă la agitare și la încălzire cu reflux timp de 0.5 h (T=70-80 °C). Treptat se formează un precipitat. Apoi se răcește până la temperatura camerei, se filtrează și se usucă. Mai jos sunt date ecuațiile reacțiilor de obținere a combinațiilor coordinative.



Unde X = Cl⁻, Br⁻, NO₃⁻, CH₃COO⁻, ClO₄⁻



Unde M = Ni(II), Mn(II), Zn(II)



Cum observăm în urma reacțiilor de obținere a combinațiilor coordinative se formează acid, și experimental a fost dovedit prezența acestuia cu ajutorul pH-metrului, în soluțiile obținute în urma complexării au fost înregistrate valori pH de 1-2 în cazul: HCl, HBr, HNO₃, HClO₄, și 4-5 în cazul prezenței CH₃COOH.

2.5 Metode de cercetare

În cadrul tezei de doctorat au fost selectat o serie de metode de cercetare cu ar fi: Spectroscopia de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) ¹H și ¹³C; Spectroscopia FTIR. Pentru determinarea parametrilor structurali a fost aplicată difracția cu raze X pe monocristal. Studiile din laborator au inclus și analize anlitice precum: analiza titrimetrică a Cu(II), Mn(II), Co(III), Zn(II) și Ni(II); conductometria în soluție; determinarea punctului de topire; analiza elementală. Îar pentru determinarea potențialului aplicativ au fost cercetate unele proprietăți biologice cum ar fi: metoda de cercetare a proprietăților antiproliferative a substanțelor sintetizate; metoda studierii activității antimicrobiene; metoda studierii activității antifungice; metoda studierii activității antioxidative (ABTS).

3. ANALIZA FIZICO-CHIMICĂ A COMBINAȚIILOR COORDINATIVE ÎN BAZA UNOR BIOMETALE CU TIOSEMICARBAZONE ALE 4-AMINOBENZOATULUI DE ETIL

3.1 Cercetarea structurii ale tiosemicarbazonelor HL¹-HL¹⁵ cu ajutorul spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară ¹H-RMN, ¹³C-RMN

Spectroscopia RMN a tiosemicarbazonelor HL¹-HL¹⁵ ne ajută la confirmarea structurii, compoziției acestora. În spectrele ¹H RMN la integrare putem găsi fix numărul protonelor din moleculă. În spectrele ¹³C RMN, putem depesta prezența tuturor atomelor de carbon din moleculă, deplasarea picurilor față de tetrametilsilam ne ajută la înțelegerea cât de ecranat este și în ce loc a moleculei se află, pot fi evidențiate formele izomerice posibile (*cis*, *trans*), precum și forme

tautomeric tione, tiol. În spectrele ^{13}C (DEPT-135) au fost scoși în evidență carbonii hidrogenați din grupările precum $-\text{CH}_2-$, $=\text{CH}-$ și CH_3 .

La majoritatea tiosemicarbazonelor obținute în spectrele ^1H RMN, (solvent *DMSO-d*₆) sunt observate două forme tautomere, la integrarea picurilor la 14.08 ppm, 1H(S-H), sunt în proporție de 1-50% de formă tautomeră tiol și la integrarea picului la 10.90 ppm, singlet, 1H(N²-H), sunt în proporție de 50-99% de formă tautomeră tione. Mai jos sunt date exemple de forme tautomere pentru liganzii HL¹ și HL² (Figura 3.1).

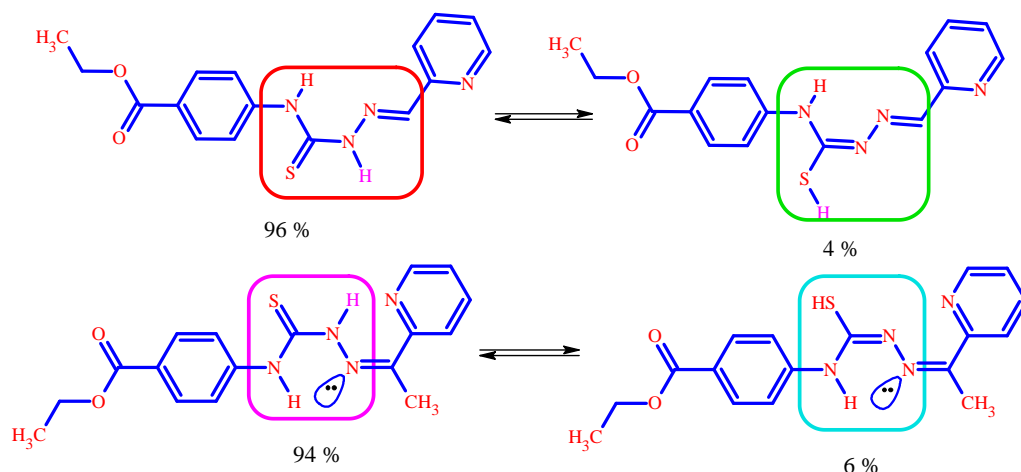


Figura 3.1. Forme tautomere a tiosemicarbazonelor HL¹ și HL²

3.2 Cercetarea IR a combinațiilor coordinative și a tiosemicarbazonelor HL¹-HL¹⁵

Spectroscopia IR a tiosemicarbazonelor în corelație cu spectroscopia RMN, ne permite să identificăm așa momente ca substituția în inelul benzenic, prezența unor grupări funcționale așa ca gruparea carbonil, acetil, etc.

Spectroscopia IR a complexelor sintetizați în baza tiosemicarbazonelor HL¹-HL¹⁵, ne ajută la înțelegerea formării legăturilor noi prin suprapunerea (compararea) spectrelor a tiosemicarbazonelor și a combinațiilor coordinative ale acestora. Deasemenea putem depista deplasarea sau dispariția unor grupări în urma coordinării.

Tabel 3.1. Datele analizei în domeniul IR, a combinațiilor coordinative în baza (p-benzoat de etil tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și 2-acetilpiridinei (HL¹, HL²))

Nr.	Compusul	IR(cm ⁻¹)					
		$\nu_{\text{N(Py/N1)} \rightarrow \text{Cu}} / (\text{S-Cu})$	ρ (Py)	ν (C=S)	ν (C-S)	ν (=N-N=)	ν (C=N) azometin
	HL¹	-/-	625	1310	-	-	1592
C1	[Cu(L ¹)Cl]	546/413	621	-	899	1027	1605
C2	[Cu(L ¹)Br]	456/410	615	-	892	1026	1606
C3	[Cu(L ¹)NO ₃ (H ₂ O)]	557/416	617	-	895	1025	1607
C4	[Cu(L ¹)CH ₃ COO(H ₂ O)]	456/413	620	-	899	1029	1598

Continuare							
C5	[Cu(L ¹)(H ₂ O)]ClO ₄	449/416	618	-	893	1030	1602
C6	[Ni(L ¹) ₂]	513/410	635	-	903	1062	1598
C7	[Co(L ¹) ₂ Cl]	469/430	645	-	867	1049	1593
C8	[Fe(L ¹) ₂ Cl]	498/410	621	-	839	1054	1584
C9	[Mn(L ¹)Cl]	517/431	634	-	879	1063	1571
C10	[Zn(L ¹)Cl]	521/439	632	-	831	1064	1563
	HL²	-/-	567	1313	-	-	1606
C11	[Cu(L ²)Cl]	517/418	632	-	827	1046	1592
C12	[Cu(L ²)Br]	489/410	630	-	829	1049	1595
C13	[Cu(L ²)NO ₃]	518/419	628	-	828	1045	1593
C14	[Cu ₂ (L ²) ₂ (CH ₃ COO) ₂ ·5H ₂ O]	507/421	631	-	827	1047	1588
C15	[Cu(H ₂ O)(L ²)]ClO ₄	512/414	633	-	826	1045	1593

Benzile de absorbție din domeniu IR ai complecșilor sintetizați în baza tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și derivaților acesteia (**C1-C22, C28-C33**) ne sugerează că gruparea funcțională azometinică $\nu(\text{C}=\text{N}, 1600 \text{ cm}^{-1})$ se deplasează la numere de undă mai mari în comparație cu ligandul necoordinat $\nu(\text{C}=\text{N}, 1592 \text{ cm}^{-1})$, apar banzi noi $\nu(\text{N} \rightarrow \text{Cu}, \text{S}-\text{Cu}, \text{C}-\text{S}, =\text{N}-\text{N}=\text{N}, 470, 419, 830, 1026 \text{ cm}^{-1})$, ce lipsesc în spectrul ligandului, $\nu(\text{inel piridinic}, 624, \text{ cm}^{-1})$ se deplasează la numere de undă mai mici sau mai mari. Conform datelor obținute putem presupune că liganzii coordinează tridentat la metal, coordonându-se la atomul central prin intermediul atomilor de azot piridinic, azot azometinic și sulf tiolic, formând două metalocicluri din 5 atomi.

Benzile de absorbție din domeniu IR ai complecșilor sintetizați în baza tiosemicarbazonelor aldehidei salicilice și derivaților acesteia (**C23-C27**) ne sugerează că gruparea funcțională azometinică $\nu(\text{C}=\text{N}, 1598 \text{ cm}^{-1})$ se deplasează la numere de undă mai mari în comparație cu ligandul necoordinat $\nu(\text{C}=\text{N}, 1585 \text{ cm}^{-1})$, apar banzi noi $\nu(\text{O}-\text{Cu}, \text{N} \rightarrow \text{Cu}, \text{S}-\text{Cu}$ la 545, 472, 436 cm^{-1}) ce lipsesc în spectrul ligandului, $\nu(\text{C}=\text{S}, 1250, \text{ cm}^{-1})$ se deplasează la numere de undă mai mici în comparație cu ligandul necoordinat $\nu(\text{C}=\text{S}, 1259, \text{ cm}^{-1})$. Banda de absorbție $\nu(\text{O}-\text{H}, 3383 \text{ cm}^{-1})$ dispăre din spectrele combinațiilor coordinative ceea ce vorbește despre deprotonarea acesteia. Conform datelor obținute putem presupune că ligandul coordinează tridentat la metal, prin atomul de sulf tiolic, atomul de azot azometinic și atomul de oxigen fenolic formând două metalocicluri din 5 și 6 atomi.

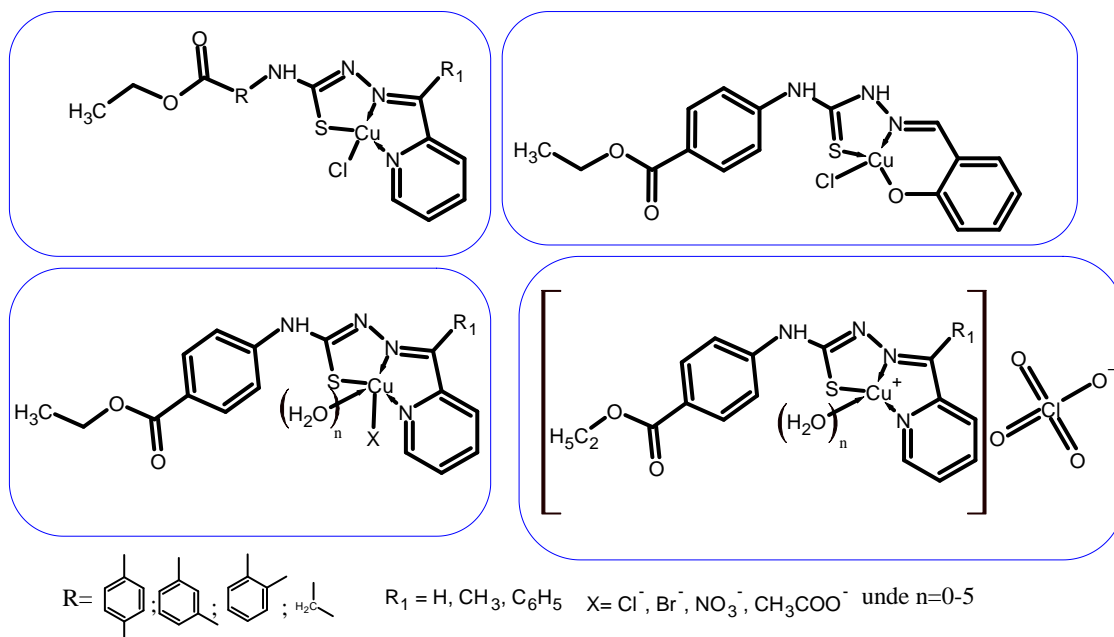


Figura 3.2. Moduri de coordinare a tiosemicarbazonei în baza 4-aminobenzoatului de etil la generatorul de complex (Cu^{2+})

3.3. Cercetarea structurii cristaline a combinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonei ($\text{HL}^1\text{-HL}^{15}$) prin intermediul difracției razelor X pe monocristal

Difracție de raze X pe monocristal este utilizată pentru elucidarea caracteristică a moleculei prin indentificarea distanțelor interatomice, a unghiurilor de valență a acestora și parametrii celulei elementare. Deci elucidarea structurii moleculare și determinarea împachetării cristaline a acestor molecule. În cazul studiului combinațiilor coordinative cu ioni de metale $3d$, difracția de raze X pe monocristal constituie cea mai bună și exactă metodă de indentificare structurală a moleculelor biologic active.

Cu ajutorul acestei metode au fost obținute pentru prima dată structuri moleculare ale 3 precursori ai tiosemicarbazonei: etil 4-[(dimetilcarbamotioil)amino]benzoatului (**2a**), 4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]benzoatului (**3**) și [(hidzincarbonotioil)amino]acetat de etil (**24**) la recristalizare din etanol, moleculele sunt practic planare.

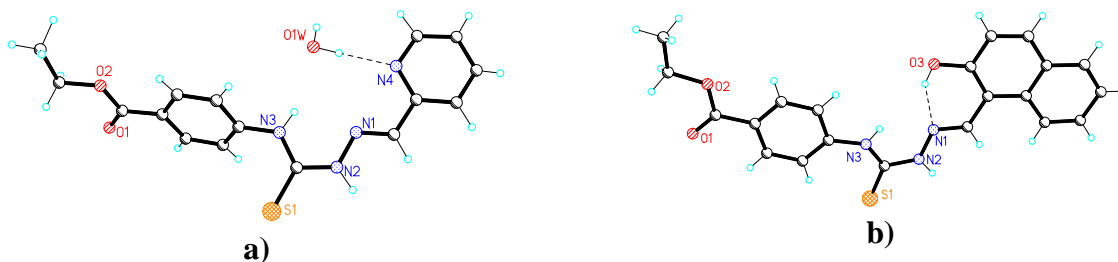


Figura 3.2. Structuri moleculare a: a) 4-({2-[(piridin-2-il)metiliden]hidzincarbonotioil}amino)benzoat de etil ($\text{HL}^1 \cdot \text{H}_2\text{O}$), b) 4-({2-[(2-hidroxi-naftalen-1-il)metiliden]hidzincarbonotioil}amino)benzoat de etil (H_2L^7)

La recristalizarea din etanol a tiosemicarbazonelor HL¹-HL¹⁵ a fost posibilă obținerea de monocristale în nouă cazuri. La (p-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei **HL¹** observăm configurația trans la gruparea azometinică (Figura 3.2, a). Formarea pseudo-macrociclicurilor cu antrenarea moleculelor de apă. La (p-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei **HL²** este configurația cis față de gruparea azometinică, suplimentar atomul de hidrogen de la azotul hidrazinic N2 participă la formarea legăturii de hidrogen cu azotul piridinic N4, ceea ce stabilizează această configurație. Asocierea moleculelor compusului **HL²** în cristal are loc prin legături de hidrogen C-H...S. În cazul (p-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei **HL³** observăm configurația cis față de gruparea azometinică, suplimentar atomul de hidrogen de la azotul hidrazinic N2 participă la formarea legăturii de hidrogen cu azotul piridinic N4, ceea ce stabilizează această configurație.

Formarea lanțurilor prin intermediul legăturilor fine de tipul C-H...O. La (p-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilchinolinei **HL⁴** observăm configurația trans la gruparea azometinică. Formarea lanțurilor prin legături de hidrogen N-H...N și asocierea lor în straturi prin legături de hidrogen C-H...O. La (p-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-hidroxi-naftaldehidei **H₂L⁷** observăm configurația trans la gruparea azometinică stabilizată prin legătura de hidrogen intramoleculară O³-H...N¹. Asocierea moleculelor compusului **H₂L⁷** în cristal are loc prin legături de hidrogen C-H...S, N-H...S (Figura 3.2, b).

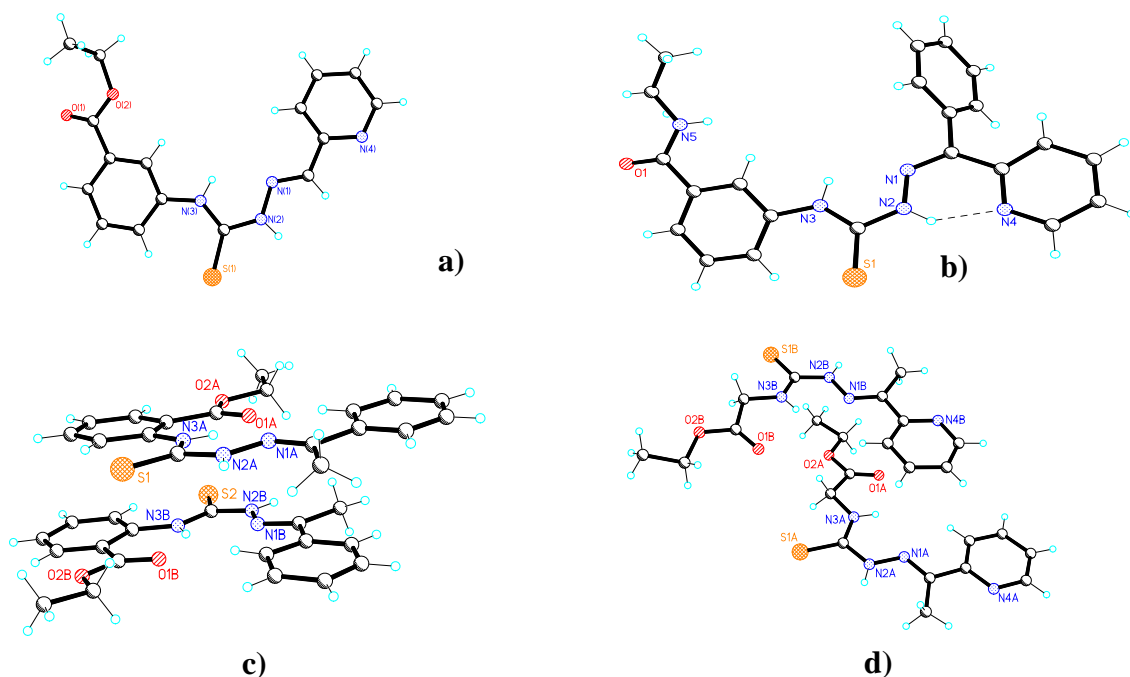


Figura 3.3. Structurii moleculare a: a) 3-((2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil)amino)benzoat de etil (HL¹⁰), b) 3-((2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil)amino)benzoat de etil (HL¹²), c) 2-((2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil)amino)benzoat de etil (HL¹³), d) ((2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotioil)amino)acetat de etil (HL¹⁵)

La (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei **HL**¹⁰ observăm configurația trans la gruparea azometinică. Asocierea moleculelor compusului **HL**¹⁰ în cristal are loc prin legături de hidrogen N-H...N (Figura 3.3, a). La (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei **HL**¹² observăm configurația cis față de gruparea azometinică, suplimentar atomul de hidrogen de la azotul hidrazinic N2 participă la formarea legăturii de hidrogen cu azotul piridinic N4, ceea ce stabilizează această configurație. În fragmentul structurii cristaline **HL**¹² formarea dimerilor centrosimetrice are loc prin intermediul legături de hidrogen fine de tipul C-H...S (figura 3.3, b). La (*o*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (**HL**¹³) observăm configurația trans la gruparea azometinică. Împachetarea are loc prin formarea dimerilor centrosimetrice prin legături de hidrogen N-H...S și C-H...S (Figura 3.3, c). La (acetat de etil)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei (**HL**¹⁵) observăm configurația *trans* față de gruparea azometinică. Împachetarea are loc prin formarea de dimeri a moleculelor prin intermediul legăturilor de hidrogen N-H...S și C-H...S. Asocierea în lanțurilor prin intermediul legăturilor fine de tipul C-H...O (Figura 3.3, d).

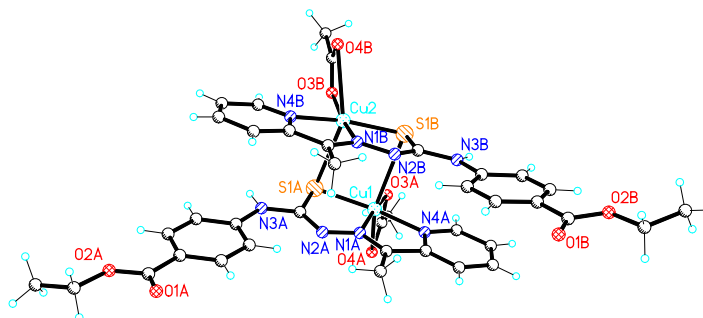


Figura 3.4. Structura compusului coordinativ binuclear $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{CH}_3\text{COO})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (C14**)**

La recristalizare a compusul coordinativ $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{CH}_3\text{COO})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**C14**) din soluție etanolică au fost obținute monocristale care au fost analizate cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal. Compusul coordinativ **C14** reprezintă un dimer cu numărul de coordinare 6, având o geometrie octaedrică atomul central. Trei poziții de coordinare sunt alocate de ligand prin intermediul atomului de azot piridinic, azot azometinic și atomul de sulf tiolic. Pozițiile de coordianare 4 și 5 sunt ocupate de atomi de oxigen de la acetat care coordonează bidentat la atomul central. Prin intemediul perechi neparticipante al atomului de sulf din molecula vecină de ligand duce la formarea lanțurilor de legătură a celor două centre generatoare de complex. Asocierea în cristal este efectuată prin intermediul moleculelor de apă de cristalizare.

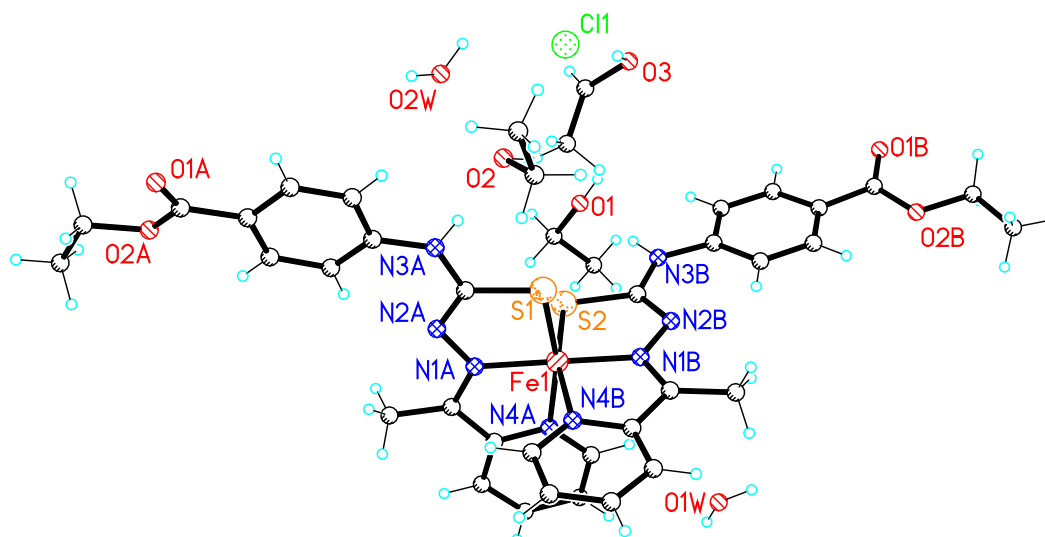


Figura 3.5. Structura cristalină a compusului coordinativ $[\text{Fe}(\text{L}^2)_2]\text{Cl}\cdot 3\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (C18)

Deasemenea la recristalizare din soluția etanolică a complexului $[\text{Fe}(\text{L}^2)_2]\text{Cl}\cdot 3\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, au fost obținute monocristale care au fost analizate cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal. Ionul central din compusul coordinativ **C18** are numărul de coordinare 6, geometrie octaedrică. La atomul central coordonează 2 molecule de ligand prin intermediu atomului de azot piridinic, azot azometinic și atomul de sulf tiolic. Anionul de clorură se află în sfera externă.

4. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE ALE COMBINAȚIILOR COORDINATIVE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR HL¹-HL¹⁵

După sinteza substanțelor, cercetarea și confirmarea structurii acestora urmează ultimul capitol cu rezultatele studiului biologic a compușilor sintetizați și anume studiul proprietăților antioxidante, antibacteriene, antifungice și antitumorale.

4.1 Proprietăți antioxidante ale combinațiilor coordinative în baza unor ioni de metale 3d și (p(m,o)-benzoat de etil) / (acetat de etil)tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei/aldehydei salicilice și derivaților acestora

Au fost cercetate proprietățile antioxidante a 15 tiosemicarbazone (HL¹-HL¹⁵) și 33 complecși sintetizați utilizând metoda ABTS, rezultatele obținute sunt prezentat în Tabelul 4.1.

Proprietățile antioxidante ale tiosemicarbazonelor HL¹-HL¹⁵ după concentrația semimaximală de inhibiție a cation radicalilor ABTS^{•+} (IC₅₀) scad (Tabelul 4.1) în seria:

$\text{H}_2\text{L}^7 > \text{HL}^{11} > \text{HL}^3 > \text{HL}^{10} > \text{HL}^1 > \text{HL}^2 > \text{HL}^{12} > \text{H}_2\text{L}^5 > \text{H}_2\text{L}^6 > \text{HL}^{13} > \text{HL}^{15} > \text{HL}^{14} > \text{H}_2\text{L}^8 > \text{H}_2\text{L}^9 > \text{HL}^4$.

Tabelul 4.1. Proprietățile antioxidante ale combinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelor (HL¹, HL²) cercetați prin metoda ABTS

Cod	Formula	IC ₅₀ , ±SD μM
HL¹		14.73±0.43
C 1	[Cu(L ¹)Cl]	6.56±0.19
C 2	[Cu(L ¹)Br]	9.14±0.25
C 3	[Cu(L ¹)NO ₃]	8.03±0.23
C 4	[Cu(H ₂ O)(L ¹)CH ₃ COO]	11.35±0.33
C 5	[Cu(H ₂ O)(L ¹)]ClO ₄	13.39±0.40
C 6	[Ni(L ¹)Cl]	3.70±0.10
C 7	[Co(L ¹) ₂]Cl	>100
C 8	[Fe(L ¹) ₂]Cl	>100
C 9	[Mn(L ¹) ₂]	14.00±0.38
C 10	[Zn(L ¹)Cl]	23.41±0.57
HL²		15.85±0.44
C 11	[Cu(L ²)Cl]	74.46±1.70
C 12	[Cu(L ²)Br]	33.51±1.00
C 13	[Cu(L ²)NO ₃]	83.32±2.38
C 14	[Cu ₂ (L ²) ₂ (CH ₃ COO) ₂]·5H ₂ O	≥100
C 15	[Cu(H ₂ O)(L ²)]ClO ₄	>100
Trolox		33.3±0.90 [12]

Notă: IC₅₀ - concentrația semimaximală de inhibiție. * SD- abatere standard, (%). Date exprimate ca valoare medie a 3 măsurării ± SD.

Observăm din seria de mai sus, că cele mai pronunțate proprietăți antioxidante le posedă **H₂L⁷** (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-hidroxi-naftaldehidei a cărei IC₅₀ este egal cu 9.38 μM, această activitate posibil se datorează prezenței grupărilor –OH, și –SH prezente în structura moleculei unde atomul de hidrogen este mai labil și poate să inhibe radicalii liberi ai compușilor oxidanții. Tiosemicarbazona H₂L⁷ este de trei ori mai bun antioxidant decât substanța de comparație Trolox (este un analog hidrofil și permeabil celular al vitaminei E, este un antioxidant puternic utilizat în aplicații biochimice pentru a reduce stresul oxidativ și este antioxidantul standard utilizat în testele capacității antioxidante) a cărui IC₅₀ este egal cu 33.3 μM.

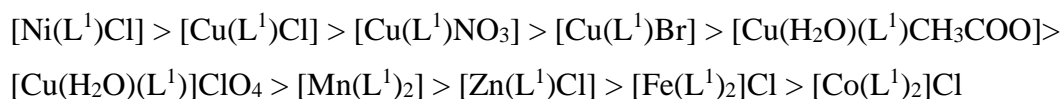
Dacă schimbăm poziția 1 a tiosemicarbazinei (cu derivații 2-formilpiridinei) și păstrăm poziția N⁴ (*p*-benzoat de etil) neschimbat, obținem următoarea serie a descreșterii proprietăților antioxidante: HL³>HL¹>HL²>>>HL⁴ deci corespunzător (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazone 2-benzoil/2-formil/2-acetilpiridinei/2-formilchinolinei, cu IC₅₀ 11.94, 14.73, 15.85, 100 μM. Dacă să urmărim seria tiosemicarbazonelor derivaților aldehidei salicilice și păstrăm poziția N⁴(*p*-

benzoat de etil) neschimbat, obținem seria $H_2L^7 > H_2L^5 > H_2L^6 > H_2L^8 > H_2L^9$ a căror corespunzător IC_{50} este 9.38, 16.74, 17.41, 81.91 μM .

Dacă păstrăm poziția N^4 (*m*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei neschimbat și funcționalizăm tiosemicarbazona în poziția N^1 , obținem următoare serie $HL^{11} > HL^{10} > HL^{12}$ corespunzător (2-acetil, 2-formil, 2-benzoil)piridinei, cu $IC_{50} = 11.53, 13.15, 16.47 \mu M$. Dacă să urmărim în seria tiosemicarbazonei poziția N^4 benzoat de etil: *orto*, *meta*, *para*, și substituția inelului aromatic cu $-CH_2-$; atunci cel mai activ este derivatul *meta* (HL^{11}), urmat de *para* (HL^{12}), apoi *orto* (HL^{13}), iar dacă inelul benzenic este înlocuit cu gruparea metilenică $-CH_2-$ (HL^{15}) atunci activitatea antioxidantă scade considerabil (Tabelul 4.1, complexul C15).

La complexarea liganzilor cu clorurile metalelor *3d*, proprietățile antioxidante în unele cazuri sunt mai pronunțate, iar în altele scad cardinal. O potențială explicație ar fi formarea legăturilor coordinative noi S-M, O-M (M – metal *3d*) și dispariția grupărilor S-H, O-H de exemplu la $HL^2 \gg \gg [Cu(L^2)Cl]$, $H_2L^7 \gg \gg [Cu(HL^7)Cl]$.

Dacă să urmărim proprietățile antioxidante ale combinațiilor coordinative în baza ligandului HL^1 , (Tabelul 4.1, **C1 - C10**) aici combinațiile coordinative au activități antioxidante mai pronunțate decât a ligandului liber, astfel obținem seria:



Cel mai activ complex este $[Ni(L^1)Cl]$ cu $IC_{50} = 3.70 \mu M$ și este de 4 ori mai activ decât ligandul HL^1 , precum și de 9 ori mai activ decât Troloxul. Următorii din serie sunt complecșii cuprului(II) și în dependență de anion au proprietăți antioxidante precum: $Cl^- > NO_3^- > Br^- > CH_3COO^- > ClO_4^-$, corespunzător $IC_{50} = 6.56, 8.03, 9.14, 11.35, 13.39 \mu M$ ($SD \pm 3\%$), primul este de două ori mai activ decât ligandul iar ultimul posedă aproape aceeași activitate. Următorii din serie sunt complecșii $[Mn(L^1)_2] > [Zn(L^1)Cl]$ care au corespunzător $IC_{50} = 14.00, 23.41 \mu M$. Ultimii sunt $[Fe(L^1)_2]Cl > [Co(L^1)_2]Cl$ care nu posedă activitate antioxidantă.

Deci cele mai active combinații coordinative sunt în baza Ni(II) și Cu(II), potrivit restului acid clorură (Cl^-).

4.2. Proprietăți antibacteriene și antifungice ale combinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonei HL^1 - HL^{15}

1) Rezultatele studiului proprietăților antibacteriene ale compușilor sintetizați.

La treizeci și trei combinații coordinative în baza cinsprezece tiosemicarbazone: $HL^1 - HL^{15}$ au fost cercetate activități bacteriostatice și bactericide față de *Staphylococcus aureus* (*G+*), *Bacillus cereus* (*G+*), *Escherichia coli* (*G-*) și *Acinetobacter baumannii* (*G-*).

Tabelul 4.2. Activitățile bacteriostatice și bactericide ale combinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelor (HL¹, HL²)

Cod	Formula	CMI/CMB $\mu\text{g/mL}$			
		<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>B. cereus</i> ATCC 11778	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>A. baumannii</i> BAA-747
HL¹		>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C 1	[Cu(L ¹)Cl]	0.12/0.24	0.24/0.49	250/500	62.50/125
C 2	[Cu(L ¹)Br]	0.49/0.98	0.49/0.98	31.25/62.50	62.50/125
C 3	[Cu(L ¹)NO ₃]	0.24/0.49	0.24/0.49	125/250	125/250
C 4	[Cu(H ₂ O)(L ¹)CH ₃ COO]	0.24/0.49	0.24/0.49	250/500	125/250
C 5	[Cu(H ₂ O)(L ¹)ClO ₄]	0.49/0.98	0.49/0.98	250/500	125/250
C 6	[Ni(L ¹)Cl]	>500/>500	>500/>500	>500/>500	250/500
C 7	[Co(L ¹) ₂]Cl	15.63/15.63	15.63/31.25	>500/>500	>500/>500
C 8	[Fe(L ¹) ₂]Cl	>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C 9	[Mn(L ¹) ₂]	>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
C 10	[Zn(L ¹)Cl]	>500/>500	>500/>500	>500/>500	>500/>500
HL²		125/>500	125/500	>500/>500	>500/>500
C 11	[Cu(L ²)Cl]	0.24/0.49	0.24/0.49	>500/>500	250/500
C 12	[Cu(L ²)Br]	0.12/0.24	0.24/0.49	>500/>500	250/500
C 13	[Cu(L ²)NO ₃]	31.25/31.25	15.63/31.25	>500/>500	>500/>500
C 14	[Cu ₂ (L ²) ₂ (CH ₃ COO) ₂]·5H ₂ O	0.24/0.49	0.24/0.49	>500/>500	250/500
C 15	[Cu(H ₂ O)(L ²)ClO ₄]	3.91/15.63	7.81/15.63	>500/>500	>500/>500
Furacilina		4.67/9.35	4.67/9.35	4.67/4.67	4.67/9.35

* CMI - concentrația minimă de inhibiție; ** CMB - concentrația minimă bactericidă.

Tiosemicarbazonele necoordinate practic nu posedă proprietăți antimicrobiene. La complexare activitățile antimicrobiene a combinațiilor coordinative sunt cu mult mai mari decât ai liganzilor necoordinați, de exemplu [Cu(L¹)Cl] >>> HL¹ (tabelul 4.2). Cele mai bune rezultate au fost înregistrate față de bacteriile gram pozitive *Staphylococcus aureus* de [Cu(L¹)Cl] și [Cu(HL²)Br]·H₂O a căror CMI este 0.12 $\mu\text{g/mL}$ și este de 40 de ori mai mică decât la medicamentul Furacilina (utilizat pentru comparație), (Tabelul 4.2). Cercetarea relației structură - activitate în seria combinațiilor coordinative ale Cu(II) cu tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei (HL¹) și derivaților ei (2-acetil, 2-benzoilpiridinei, 2-formilchinolinei (HL²-HL⁴)); remarcându-se activitățile bacteriostatice și bactericide pronunțate anume în baza ligandului HL¹. În cazul schimbării anionilor în seria complexilor de Cu(II) în baza ligandului HL¹ față de tulpinile de microorganisme *Staphylococcus aureus* cei mai activi compuși coordinativi sunt în seria: [Cu(L¹)Cl] > [Cu(L¹)NO₃] = [Cu(H₂O)(L¹)CH₃COO] > [Cu(L¹)Br] = [Cu(H₂O)(L¹)ClO₄], a căror CMI este corespunzător 0.12, 0.24, 0.24, 0.49, 0.49 $\mu\text{g/mL}$.

Față de tulpinile de microorganisme gram-negative precum *E. coli* cel mai activ compus coordinativ este $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Br}]$. În dependență de anionul în complex se obține următoarea serie: $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Br}] > [\text{Cu}(\text{L}^1)\text{NO}_3] > [\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}] = [\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^1)\text{CH}_3\text{COO}] = [\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^1)\text{ClO}_4]$ a căror CMI este corespunzător 31.25, 125, 250, 250, 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Dacă schimbăm atomul central în complexul $\text{Cu}(\text{II})$ **C1** în ionul de $\text{Ni}(\text{II})$ **C6**, activitatea antibacteriană față de *Staphylococcus aureus* și *E. coli* dispare, iar în cazul *Acinetobacter baumannii* scade de 4 ori. În cazul complexilor $[\text{Cu}(\text{L}^2)\text{Cl}]$ **C11** și $[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{Cl}]$ **C16** activitatea antibacteriană față de *Staphylococcus aureus* scade de 15 ori.

Dacă schimbăm atomul central în complex din $\text{Cu}(\text{II})$ în $\text{Co}(\text{III})$ în cazul complexelor $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}] >>> [\text{Co}(\text{L}^1)_2\text{Cl}]$ activitatea antibacteriană pe *Staphylococcus aureus* scade de 130 de ori. Dacă înlocuim cu $\text{Fe}(\text{III})$, $\text{Mn}(\text{II})$ sau $\text{Zn}(\text{II})$ activitatea antibacteriană dispare.

Dacă comparăm rezultatele antibacteriene ale combinațiilor coordinative în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și derivații acesteia cu (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona aldehydei salicilice și derivații acesteia față de microorganisme gram-pozitive *Staphylococcus aureus* și *Bacillus cereus*, observăm, că combinațiile coordinative ale $\text{Cu}(\text{II})$ în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei-2-formilpiridinei și derivații acesteia sunt mai activi.

Schimbarea poziției N^4 (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-acetipiridinei din combinații coordinative, din *para* **C11** în *meta* **C29**, *orto* **C31** sau substituția inelului benzenic cu gruparea metilenică ($-\text{CH}_2-$) **C33**, duce la micșorarea activității antibacteriene față de microorganisme gram-pozitive *Staphylococcus aureus*, și anume în următorul șir **C11**>**C33**>**C29**>**C31**.

1) Rezultatele studiului proprietăților antifungice ale compușilor sintetizați.

La treizeci și trei combinații coordinative (**C1** – **C33**) în baza cinsprezece tiosemicarbazone: HL^1 – HL^{15} au fost cercetarea activității antifungice ale acestora față de *Candida albicans* și *Candida krusei*. Rezultatele acestor cercetări sunt date în (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Activitățile antifungice ale combinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelor HL^1 - HL^2

Cod	Formula	CMI/CMF ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Candida krusei</i> ATCC 6258
HL¹		125/250	125/250
C 1	$[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]$	3.91/125	0.98/1.95
C 2	$[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Br}]$	3.91/15.63	7.81/15.63
C 3	$[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{NO}_3]$	0.98/1.95	7.81/15.63
C 4	$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^1)\text{CH}_3\text{COO}]$	1.95/3.91	3.91/7.81
C 5	$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^1)]\text{ClO}_4$	3.91/7.81	31.25/62.50

Continuare			
C 6	[Ni(L ¹)Cl]	>500/>500	>500/>500
C 7	[Co(L ¹) ₂]Cl	31.25/125	>500/>500
C 8	[Fe(L ¹) ₂]Cl	>500/>500	>500/>500
C 9	[Mn(L ¹) ₂]	500/>500	>500/>500
C 10	[Zn(L ¹)Cl]	>500/>500	>500/>500
HL²		15.63/31.25	15.63/31.25
C 11	[Cu(L ²)Cl]	0.98/1.95	1.95/3.91
C 12	[Cu(L ²)Br]	1.95/7.81	0.98/1.95
C 13	[Cu(L ²)NO ₃]	125/250	125/250
C 14	[Cu ₂ (L ²) ₂ (CH ₃ COO) ₂]·5H ₂ O	0.98/1.95	7.81/15.63
C 15	[Cu(H ₂ O)(L ²)]ClO ₄	62.5/125	62.5/125
Nistatina		32/64	32/64

* CMI - concentrația minimă de inhibiție; ** CMF - concentrația minimă fungicidă

Proprietățile antifungice a tiosemicarbazonelor (HL¹-HL¹⁵) sunt moderate, cel mai bun rezultat a fost înregistrat de către **HL²** (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei, a cărei CMI pe *Candida albicans* este de 15.63 μg/mL, și este de două ori mai efectiv decât substanța de comparație Nistatina (utilizată în medicină în calitate de medicament antifungic) a cărei CMI este de 32 μg/mL. La complexare proprietățile antifungice de asemenea, ca și în cazul proprietăților antibacteriene sunt cu mult mai pronunțate, în comparație cu ligandul necoordinat, de exemplu [Cu(L¹)Cl] (CMI=3.9 μg/mL) >>> HL¹ (CMI=125 μg/mL) (Tabelul 4.3).

Cele mai bune rezultate a activității antifungice față de *Candida albicans* au fost înregistrate la combinațiile coordinative [Cu(L¹)NO₃], [Cu(L²)Cl] și [Cu₂(L²)₂(CH₃COO)₂]·5H₂O, a căror CMI este de 0.98 μg/mL și sunt de 33 ori mai efective decât substanța de comparație Nistatina. Dacă să urmărim seria combinațiilor coordinative ai Cu(II) în baza ligandului **HL¹**, influența anionului asupra proprietăților antifungice față de *Candida albicans* obținem următoarea serie: [Cu(L¹)NO₃] > [Cu(H₂O)(L¹)CH₃COO] > [Cu(H₂O)(L¹)]ClO₄ > [Cu(L¹)Br] > [Cu(L¹)Cl].

Dacă să urmărim seria combinațiilor coordinative ale Cu(II) în baza ligandului **HL²**, influența anionului asupra proprietăților antifungice față de *Candida albicans* aici pe primul loc sunt anionii de Cl⁻ și CH₃COO⁻, conform următorului șir al descreșterii proprietăților antifungice: [Cu(L²)Cl] = [Cu₂(L²)₂(CH₃COO)₂]·5H₂O > [Cu(L²)Br] > [Cu(H₂O)(L²)]ClO₄ > [Cu(L²)NO₃].

Cele mai bune rezultate a activității antifungice față de *Candida krusei* au fost înregistrate la combinațiile coordinative [Cu(L¹)Cl], [Cu(HL²)Br], a căror CMI este de 0.98 μg/mL și este de 33 de ori mai efectiv decât la substanța de comparație Nistatina a cărei CMI este de 32 μg/mL. În seria combinațiilor coordinative ai Cu(II) în baza ligandului HL¹, influența anionului asupra proprietăților antifungice față de *Candida krusei* obținem următoarea serie: [Cu(L¹)Cl] > [Cu(H₂O)(L¹)CH₃COO] > [Cu(L¹)Br] = [Cu(L¹)NO₃] > [Cu(H₂O)(L¹)]ClO₄. Iar la combinații

coordinative în baza ligandului **HL**² obținem următoarea serie: [Cu(L²)Br] > [Cu(L²)Cl] > [Cu₂(L²)₂(CH₃COO)₂]·5H₂O > [Cu(H₂O)(L²)]ClO₄ > [Cu(L²)NO₃]. Dacă schimbăm atomul central în complex, din Cu(II) în Ni(II), Co(III), Fe(III), Mn(II) sau Zn(II) activitatea antifungică scade considerabil.

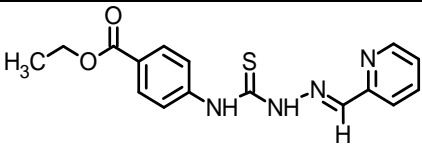
Dacă comparăm rezultatele proprietăților antifungice ale combinațiilor coordinative în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și derivații acesteia cu (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona aldehidei salicilice, observăm că combinațiile coordinative ale Cu(II) în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei posedă proprietăți antifungice mai pronunțate.

Dacă schimbăm fragmentul N⁴ la (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-acetipiridinei din combinații coordinative, din *para* **C11** în *meta* **C29**, *orto* **C31** sau substituția inelului benzenic cu gruparea metilenică (-CH₂-) **C33**, duce la micșorarea activității antifungice față de *Candida albicans*, *Candida krusei*, și anume în următorul șir: **C11**>**C33**>**C29**>**C31**.

4.3. Cercetarea activităților anticancerigene ale combinațiilor coordinative ai Cu(II) în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei și aldehidei salicilice

Au fost cercetate proprietăți anticancer ale (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei (**HL**¹) asupra celulelor de HL-60 (leucemiei umane mieloide).

Tabelul 4.4. Datele activităților antiproliferative ale tiosemicarbazonei HL¹ asupra celulelor HL-60

Formula	Concentrație, mol/L			IC ₅₀ , μmol/L
	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	
 HL ¹	%			0.1
	100.0	85.1	78.2	

Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților anticancerogene ale (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei sunt prezentate în (Tabelul 4.4), din care se observă, că la concentrația 1·10⁻⁵ M el inhibă creșterea și multiplicarea a 100.0 %, la 1·10⁻⁶ M – 85.1%, iar la concentrația 1·10⁻⁷ M – 78.2% de celule HL-60. Tiosemicarbazona **HL**¹ are IC₅₀ egal cu 0.1 μM, după activitatea anticancerigenă este de trei ori mai efectiv decât Doxorubicina (utilizată în medicină) și de 250 de ori mai activ decât *cis*-platina. Pentru șase combinații coordinative ai Cu(II) în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei (**HL**¹) și (*p*-

benzoat de etil)tiosemicarbazonei aldehidei salicilice (H_2L^5) au fost cercetate activitățile anticancer asupra celulelor de cancer cervical (HeLa), celulelor de cancer pancreatic (BxPC-3), celulelor de cancer muscular (TC-1), fiind studiată și toxicitatea asupra celulelor epiteliale renale de câine MDCK, în calitate de martor s-a luat *cis*-platina (citostatic) utilizat în medicină, rezultatele sunt prezentate mai jos (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Activitatea anticancer a combinațiilor coordinative ale Cu(II) în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei (HL^1) și (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei aldehidei salicilice (H_2L^5)

Cod	Formula	IC ₅₀ , μM						
		MDCK	HeLa	IS*	BxPC-3	IS	TC-1	IS
	<i>cis-platina</i>	30.9	4.0	7.7	11.2	2.8	4.6	6.7
C1	[Cu(L ¹)Cl]	6.5	4.7	1.4	1.1	5.9	0.3	21.7
C2	[Cu(L ¹)Br]	1.0	1.1	0.9	0.5	2.0	0.3	3.3
C3	[Cu(L ¹)NO ₃]	0.9	0.9	1.0	0.4	2.3	0.5	1.8
C4	[Cu(H ₂ O)(L ¹)CH ₃ COO]	1.1	1.3	0.8	0.5	2.2	0.5	2.2
C5	[Cu(H ₂ O)(L ¹)ClO ₄]	7.7	3.8	2.0	1.1	7.0	0.6	12.8
C23	[Cu(HL ⁵)Cl]	30.9	22.9	1.3	30.2	1.0	1.6	19.3

*IS – indece de selectivitate; SD±3%.

Rezultatele studiului proprietăților anticancer a combinațiilor coordinative ai Cu(II) cu (*p*-benzoat de etil) tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (HL^1) ne arată că celulele HeLa și BxPC -3 cel mai bine sunt inhibitate de [Cu(L¹)NO₃] a cărui IC₅₀ este de 0.9 și corespunzător 0.4 μM, iar celulele de TC-1 mai bine sunt inhibitate de [Cu(L¹)Cl] și [Cu(L¹)Br], a căror IC₅₀ este de 0.3 μM. Acești complecși au o activitate mai pronunțată decât substanța martor *cis*-platina. [Cu(H₂O)(L¹)ClO₄] (**C5**) posedă cel mai mare indice de selectivitate la raportul IC₅₀(MDCK/BxPC-3) este 7, în comparație cu raportul a *cis*-platina IC₅₀(MDCK/ BxPC-3) este 2.8. Deci acest IS ne arată că acestea substanța dată întrece nu numai activitatea anticancer dar și selectivitatea *cis*-platinei de 2.5 ori. Compusul [Cu(L¹)Cl] (**C1**) posedă cel mai mare indice de selectivitate la raportul IC₅₀(MDCK/TC-1) este de 21.7, în comparație cu *cis*-platina a cărui raport IC₅₀(MDCK/TC-1) este de 6.7. Complexului [Cu(L¹)Cl] (**C1**) este de 3.2 ori mai selectiv decât *cis*-platina. Rezultatele studiului proprietăților anticancer a combinației coordinative ale Cu(II) în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei aldehidei salicilice (**C23**) ne arată că cel mai bun rezultat a fost înregistrat asupra celulelor de cancer TC-1, la acest complex [Cu(HL⁵)Cl] se observă o selectivitate, la raportul IC₅₀(MDCK/TC-1) care fiind egal cu 19.3, și este de 2.9 ori mai selectiv în comparație cu *cis*-platina a cărui raport IC₅₀(MDCK/TC-1) este egal cu 6.7. Combinațiile coordinative în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei (HL^1) au proprietăți anticancer mai pronunțate în comparație cu combinațiile coordinative în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei aldehidei salicilice (HL^5).

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

- 1) Pentru prima dată a fost funcționalizată benzocaina cu fragment tiosemicarbazonic, astfel fiind obținute 15 tiosemicarbazone (**HL¹-HL¹⁵**) noi în baza 4-aminobenzoatului de etil. La interacțiunea tiosemicarbazonei sintetizate cu unii ioni ai metalelor 3d: Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) au fost obținute 33 combinații coordinative (**C1-C33**) noi.
- 2) Purity, compoziția și structura compușilor obținuți a fost confirmată și determinată cu ajutorul: punctului de topire, analizei cromatografice în strat subțire/ coloanei cu silicagel, spectroscopiei IR, spectroscopiei ¹H, ¹³C/(DEPT-135) RMN, analizei elementale, conductivității molare și difracția de raze X pe monocristal.
- 3) Spectrele ¹H, ¹³C RMN a tiosemicarbazonei în soluție de DMSO-d₆ au pus în evidență prezența a două forme tautomere: tionică (50-99%) și tiolică (1-50%).
- 4) Au fost izolate monocristale a tioureei **2a**, tiosemicarbazidelor **3** și **24**, a nouă tiosemicarbazone și a două combinații coordinative, la care a fost efectuat studiul difracției cu raze X pe monocristal. Structura cristalină a moleculelor organice este practic planară. Au fost observate diferite configurații geometrice față de legătura dublă a grupării azometinice ale tiosemicarbazonei: *trans* în cazul HL¹, HL⁴, H₂L⁷, HL¹⁰, HL¹³, HL¹⁵ și *cis* HL², HL³, HL¹². În stare cristalină a tiosemicarbazonei cercetate cu raze X, distanța dintre atomul de carbon și atomul de sulf este de 1.654-1.680Å ceea ce corespunde legăturii duble (tionică).
- 5) Datele cristalografice a combinațiilor coordinative [Cu₂(L²)₂(CH₃COO)₂] \cdot 5H₂O (**C14**) și [Fe(L²)₂]Cl \cdot 3C₂H₅OH \cdot 2H₂O (**C18**) confirmă coordinarea tridentată (NNS) a tiosemicarbazonei derivate de la 2-formilpiridină în forma monodeprotonată.

Studiul proprietăților antioxidante.

- 1) Cele mai pronunțate proprietăți antioxidante în seria tiosemicarbazonei HL¹-HL¹⁵, le posedă ligandul **H₂L⁷** (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-hidroxinaftaldehidei a cărei IC₅₀ este egală cu 9.38 μM și este de trei ori mai activ decât a substanței etalon Trolox. Coordinarea tiosemicarbazonei **H₂L⁷** la ioni de Cu(II) duce la diminuarea proprietăților antioxidante.
- 2) Cele mai pronunțate proprietăți antioxidante le posedă combinații coordinative în baza (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei (**HL¹**). Complexul [Ni(L¹)Cl] (**C6**) cu IC₅₀ = 3.70 μM și este de 4 ori mai activ decât ligandul HL¹, și de 9 ori mai activ decât Troloxul.

Complexul $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]$ (**C1**) posedă $\text{IC}_{50} = 6.56 \mu\text{M}$, și este de două ori mai activ decât ligandul necoordinat. La schimbarea anionului în complexul $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]$, se obține următoarea serie a descreșterii proprietăților antioxidante: $\text{Cl}^- > \text{NO}_3^- > \text{Br}^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{ClO}_4^-$. Atomul central în complex de asemenea joacă un rol important asupra proprietăților antioxidante a combinațiilor coordinative, la schimbarea căruia obținem următoarea șir: $\text{Ni} > \text{Cu} > \text{Mn} > \text{Zn} > \text{Fe} > \text{Co}$.

Studiul proprietăților antimicrobiene.

- 1) Tiosemicarbazonele **HL¹-HL¹⁵** posedă proprietăți antimicrobiene puțin pronunțate. Însă la coordinare cu ioni de Cu(II) are loc amplificarea acestor proprietăți. Cele mai bune rezultate a activității antibacteriene față de *Staphylococcus aureus* au fost înregistrate la $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]$ (**C1**) și $[\text{Cu}(\text{L}^2)\text{Br}]$ (**C12**) a căror CMI este $0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$ și care sunt de 40 de ori mai activi decât substanța de referință Furacillinum.
- 2) Cele mai bune rezultate a activității antifungice față de *Candida albicans* au fost înregistrate la combinațiile coordinative $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{NO}_3]$ (**C3**), $[\text{Cu}(\text{L}^2)\text{Cl}]$ (**C11**), $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{CH}_3\text{COO})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**C14**), a căror CMI este de $0.98 \mu\text{g}/\text{mL}$ și sunt de 32 ori mai active decât substanța de referință Nistatina; iar față de *Candida krusei* au fost înregistrate aceleași rezultate pentru combinațiile coordinative precum: $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]$ (**C1**), $[\text{Cu}(\text{L}^2)\text{Br}]$ (**C12**).
- 3) Dacă schimbăm atomul central în complexul $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]$, activitatea antimicrobiană scade considerabil conform următorului șir: $\text{Cu} \gg \text{Ni} > \text{Co} > \text{Mn} = \text{Zn} = \text{Fe}$.

Studiul proprietăților anticancer:

- 1) Au fost cercetate proprietăți anticancer ale (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei (**HL¹**) față de celulele HL-60. Tiosemicarbazona **HL¹** are IC_{50} egal cu $0.1 \mu\text{M}$, fiind de trei ori mai activă decât Doxorubicina și de 250 de ori mai activă ca *cis*-platina.
- 2) Complexul $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{NO}_3]$ (**C3**) inhibă cel mai bine celulele HeLa și BxPC-3, a cărei IC_{50} este $0,9$ și corespunzător $0,4 \mu\text{M}$. Combinațiile coordinative $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]$ (**C1**) și $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Br}]$ (**C2**) inhibă cel mai bine celulele de TC-1, a căror IC_{50} este de $0,3 \mu\text{M}$, acești complecși au o activitate anticancer mai pronunțată decât substanța martor *cis*-platina.
- 3) Complexul $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^1)]\text{ClO}_4$ (**C5**) posedă cel mai mare *indice de selectivitate* pe raportul IC_{50} (MDCK/BxPC-3) este egal cu 7, în comparație cu IS a *cis*-platinei, este egal cu 2.8. Astfel raportul dat indică că complexul $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{L}^1)]\text{ClO}_4$ (**C5**) întrece nu numai activitatea anticancer dar și selectivitatea de 2.54 de ori.

Complexul $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]$ (**C1**) posedă cel mai mare *indice de selectivitate* pe raportul IC_{50} (MDCK/TC-1) este egal cu 21.7, în comparație cu IS *cis*-platinei este egal cu 6.71, astfel complexul $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]$ (**C1**) întrece selectivitatea *cis*-platinei de 3.22 ori.

Recomandări

- 1) Datele obținute se pot utiliza în calitate de material instructiv – educativ în cadrul cursurilor speciale de chimie, ciclul licență (Chimie organică II, Chimie Biofarmaceutică) și ciclul masterat.
- 2) La compușii sintetizați sunt înregistrate activități înalte a proprietăților antioxidante, antimicrobiene și anticancer, astfel se recomandă extinderea cercetărilor acestei clase de compuși.
- 3) Compusul (*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (**HL¹**) ce posedă proprietăți anticancer înalte pe celule HL-60 a fost brevetat (MD 4613) și se recomandă pentru aplicații farmaceutice pentru extinderea arsenalului de inhibitori al leucemiei umane mieloid.

BIBLIOGRAFIE

- [1] R. L. SIEGEL, K. D. MILLER, N. S. WAGLE, and A. JEMAL, "Cancer statistics, 2023," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 73, no. 1, pp. 17–48, 2023, doi: 10.3322/caac.21763.
- [2] N. P. PRAJAPATI and H. D. PATEL, "Novel thiosemicarbazone derivatives and their metal complexes: Recent development," *Synth. Commun.*, vol. 49, no. 21, pp. 2767–2804, 2019, doi: 10.1080/00397911.2019.1649432.
- [3] O. ZILKA, J. F. POON, and D. A. PRATT, "Radical-trapping antioxidant activity of copper and nickel bis(Thiosemicarbazone) complexes underlies their potency as inhibitors of ferroptotic cell death," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 143, no. 45, pp. 19043–19057, Nov. 2021, doi: 10.1021/JACS.1C08254/SUPPL_FILE/JA1C08254_SI_001.PDF.
- [4] S. A. KHAN, A. M. ASIRI, K. AL-AMRY, and M. A. MALIK, "Synthesis, Characterization, Electrochemical Studies, and In Vitro Antibacterial Activity of Novel Thiosemicarbazone and Its Cu(II), Ni(II), and Co(II) Complexes," *Sci. World J.*, vol. 2014, no. li, pp. 1–9, 2014, doi: 10.1155/2014/592375.
- [5] A. FUIOR *et al.*, "Synthesis, Structures, and Solution Studies of a New Class of [Mo₂O₂S₂]-Based Thiosemicarbazone Coordination Complexes," *ACS Omega*, vol. 7, no. 19, pp. 16547–16560, doi: 10.1021/acsomega.2c00705.
- [6] F. TOK, B. KÜÇÜKAL, N. BALTAŞ, G. TATAR YILMAZ, and B. KOÇYIĞIT-Kaymakçioğlu, "Synthesis of novel thiosemicarbazone derivatives as antidiabetic agent with enzyme kinetic studies and antioxidant activity," <https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2099857>, vol. 197, no. 12, pp. 1284–1294, 2022, doi: 10.1080/10426507.2022.2099857.
- [7] J. QI, X. WANG, T. LIU, M. KANDAWA-SCHULZ, Y. WANG, and X. ZHENG, "Synthesis, antiproliferative activity and mechanism of copper(II)-thiosemicarbazone complexes as potential anticancer and antimicrobial agents," *J. Coord. Chem.*, vol. 73, no. 7, pp. 1208–1221, 2020, doi: 10.1080/00958972.2020.1768378.
- [8] M. WANG, L. F. WANG, Y. Z. LI, Q. X. LI, Z. D. XU, and D. M. QU, "Antitumour activity of transition metal complexes with the thiosemicarbazone derived from 3-acetylbulliferone," *Transit. Met. Chem.*, vol. 26, no. 3, pp. 307–310, 2001, doi: 10.1023/A:1007159301849.
- [9] B. SHAKYA and P. N. YADAV, "Thiosemicarbazones as Potent Anticancer Agents and their Modes of Action," *Mini-Reviews Med. Chem.*, vol. 20, no. 8, pp. 638–661, May 2020, doi: 10.2174/1389557519666191029130310.
- [10] Í. T. T. JACOB *et al.*, "Anti-inflammatory activity of novel thiosemicarbazone compounds indole-based as COX inhibitors," *Pharmacol. Reports*, vol. 73, no. 3, pp. 907–925, 2021, doi: 10.1007/s43440-021-00221-7.
- [11] M. CARCELLI *et al.*, "In vitro and in vivo anticancer activity of tridentate thiosemicarbazone copper complexes: Unravelling an unexplored pharmacological target," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 194, p. 112266, 2020, doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112266.
- [12] E. PAHONÇU *et al.*, "Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Antiproliferative Activity Evaluation of Cu(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) and Pt(II) Complexes with Isoniazid-Derived Compound," *Molecules*, vol. 22, no. 4, p. 650, Apr. 2017, doi: 10.3390/molecules22040650.
- [13] O. ÖZBEK and C. BERKEL, "Sensor properties of thiosemicarbazones in different analytical methods," *Polyhedron*, vol. 238, p. 116426, Jul. 2023, doi: 10.1016/J.POLY.2023.116426.

LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI

ARTICOLE

1. **RUSNAC, Anna**, GARBUZ, Olga, ȘOVA, Sergiu, GULEA, Aurelian. Sinteza combinațiilor coordinative noi ale unor metale 3d în baza N(4)-(acetat de etil) tiosemicarbazonei 2-formil și 2-acetilpiridinei. Proprietăți antioxidante. In: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2022, nr. 4(67), pp. 19-26. ISSN 1857-0461. DOI: [10.52673/18570461.22.4-67.02](https://doi.org/10.52673/18570461.22.4-67.02)
2. GARBUZ, Olga, RAILEAN, Nadejda, GOSTEV, Igor, **RUSNAC, Anna**, TODERAȘ, Ion, GULEA, Aurelian. Evaluarea biologică a compușilor lor coordinați ai cuprului(II) cu unele tiosemicarbazone heterociclice. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*, 2022, nr. 6(156), pp. 144-149. ISSN 1814-3237. DOI: [10.5281/zenodo.7445721](https://doi.org/10.5281/zenodo.7445721)
3. **RUSNAC, Anna**, GARBUZ, Olga, SHOVA, Sergiu, GULEA, Aurelian. Synthesis, characterization, antioxidant activity evaluation of 3d metals complexes with N(4)-((3)-ethyl benzoate)thiosemicarbazones of 2-formyl(2-acetyl, 2-benzoil)pyridine. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*, 2022, nr. 6(156), pp. 150-158. ISSN 1814-3237. DOI: [10.5281/zenodo.7445743](https://doi.org/10.5281/zenodo.7445743)
4. **RUSNAC, Anna**; ȚURCANU, Nina; BURDUNIUC (POPA), Olga; BALAN, Greta; GARBUZ, Olga; GULEA, Aurelian. Sinteza combinațiilor coordinative cu unele metale 3d în baza N(4)-(4-benzoat de etil) tiosemicarbazone ale derivaților aldehidei salicilice. proprietăți antimicrobiene, antifungice și antioxidative. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2021, nr. 6(146), pp. 141-148. ISSN 1814-3237. DOI: [10.5281/zenodo.5702137](https://doi.org/10.5281/zenodo.5702137).
5. **RUSNAC, Anna**. Compușii coordinați ai unor biometale cu liganzii în baza tiosemicarbazonei ce conțin 4-aminobenzoat de etil. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2020, nr. 1(131), pp. 75-84. ISSN 1814-3237. DOI: [10.5281/zenodo.3953858](https://doi.org/10.5281/zenodo.3953858)
6. **RUSNAC, Anna**. Sinteza combinațiilor coordinative ale Cu(II) în baza tiosemicarbazonei ce conțin 4-aminobenzoat de etil. proprietățile biologice. In: Culegere de articole. Conferința Științifică națională cu participare internațională “Materiale avansate în Biofarmaceutică și tehnică” Dedicată aniversării a 75-a de la nașterea academicianului AURELIAN GULEA și de la fondare a Universității de Stat din Moldova 26 mai 2021, p. 218-233. (articol +conf, raport).

PARTICIPARI LA MANIFESTARI ȘTIINȚIFICE (NATIONALE ȘI INTERNAȚIONALE)

1. **RUSNAC, Anna**, BALAN, Greta, GULEA, Aurelian. Coordination Compounds of Cu(II), Ni(II) Based on Ethyl 4-Benzoate Thiosemicarbazones Derivatives of Salicyl Aldehyde. Antimicrobial and Antifungal Properties. In: *IFMBE Proceedings*, 3-5 noiembrie 2021, Chișinău. Chișinău: Pontos, 2022, Ediția 5, pp. 629-636. ISSN 16800737. DOI: 10.1007/978-3-030-92328-0_80
2. **RUSNAC, Anna**, GARBUZ, Olga, SHOVA, Sergiu, GULEA, Aurelian. Sinteza, caracterizarea și cercetarea activității antioxidative a N(4)acetat de etil tiosemicarbazonei 2-formil(2-acetil)piridinei. Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare” dedicată Zilei internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare, 10-11 noiembrie 2022. Științe ale naturii și exacte. Chimie și Tehnologie Chimică. p. 205-207. (poster)
3. GARBUZ, Olga, RAILEAN, Nadejda, GOSTEV, Igor, **RUSNAC, Anna**, TODERAȘ, Ion, GULEA, Aurelian. Evaluarea biologică a compușilor coordinați ai cuprului(II) cu unele tiosemicarbazone heterociclice. In: *Integrare prin cercetare și inovare.: Științe ale naturii și exacte*, 10-11 noiembrie 2022, Chișinău. Chisinau, Republica Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic al USM, 2022, pp. 177-178. ISBN 978-9975-62-469-5.
4. **RUSNAC, Anna**, GARBUZ, Olga, SHOVA, Sergiu, GULEA, Aurelian. Copper complexes with N⁴(2-ethyl benzoate) thiosemicarbazone of 2-acetylpyridine. The National Conference with international participation, life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community. September 29-30, 2022. E. Chemistry and chemical compounds in biology, agriculture and medicine. CZU: 547.947. p. 223 (raport)
5. **RUSNAC, Anna**, CARPINSCHI, Alexandrina, BÎRCĂ, Maria, GULEA, Aurelian. Conferința științifică națională cu participare internațională „integrare prin cercetare și inovare”, USM, 10-11 noiembrie 2021. Chișinău. ISBN 978-9975-152-48-8. Sinteza unor noi tiosemicarbazone ale 2-

formil(2-acetil și 2-benzoil)piridinei. p.162-165 (raport)

6. **RUSNAC, Anna**. Sinteza combinațiilor coordinative ale cuprului(II) și nichelului(II) în baza N(4)-(p-benzoat de etil) tiosemicarbazonelor 5-br (3,5-di br)salicil aldehydei. Conferinței științifice naționale a doctoranzilor dedicată aniversării a 75-a a USM „Metodologii contemporane de cercetare și evaluare” 22-23 aprilie **2021**. p. 82-87.
7. **РУСНАК Анна Григорьевна**. Синтез нового тиосемикарбазона на основании анестезина и 2-хинолинкарбоксальдегида. Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», секция «Химия» 12-23 апреля **2021**. [citat 27.04.2021]. Disponibil: <https://lomonosov2021.chem.msu.ru/poster/sintez-novogo-tioseмикarbazona-na-osnovanii-anestezina-i-2-hinolinkarboksaldegiда/>
8. **RUSNAC, Anna, GARBUZ, Olga, GULEA, Aurelian**. Conferința științifică națională cu participare internațională „integrare prin cercetare și inovare” 10-11 noiembrie **2020**. Chișinău. ISBN 978-9975-142-49-6. *Sinteza și cercetarea proprietăților anticancer ale combinațiilor coordinative în baza cuprului (II) și 4-{2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotioil}amino)benzoat de etil*. p.213-216. (raport)
9. **RUSNAC, Anna, BĂLAN, Greta, ȚAPCOV, Victor, GULEA, Aurelian**. Conferința științifică națională cu participare internațională „integrare prin cercetare și inovare” 7-8 noiembrie **2019**. Chișinău. ISBN 978-9975-142-49-6. *Cercetarea relației structură activitate a compușilor coordinativi ai Cu(II) cu benzoat de etil-4-tiosemicarbazone-2-formil(acetil și benzoil)piridinei asupra microorganismelor Acinetobacter Bamannii și E.Coli*. p. 223-225 (poster).
10. **RUSNAC, Anna, BĂLAN, Greta, ȚAPCOV, Victor, GULEA, Aurelian**. International Conference “achievements and perspectives of modern chemistry” dedicated to the 60th anniversary from the Institute of Chemistry. October 9-11, **2019**, Chișinău, Republic of Moldova. *Synthesis and antimicrobial properties of new cooper (II) complexes with benzoate of ethyl 4-{2-[pyridine-2-yl)methylidene]hidrazinecarbothioyl}amino*. p. 140 (poster)
11. БЭЛАН Г.Г., РУСНАК А.Г., ГУЛЯ А.П. VII Ежегодная международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины» и «Спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения» «Симуляционный Тренинг по Лапароскопической Хирургии» 10-12 апреля **2019**, г. Баку, Азербайджан. *Исследование антимикробных свойств координационных соединений меди(II) на основе этилового эфира 4-{[2-(2-гидроксибензилден) гидразинил]карбонотиоил}амино)бензоата*. с.4.
12. **RUSNAC, Anna, GHILEȚCHI, Natalia, GARBUZ, Olga, GULEA, Aurelian**. Conferința științifică națională cu participare internațională „integrare prin cercetare și inovare” 9-10 noiembrie **2018**. Chișinău. ISBN 978-9975-142-49-6. *Sinteza și cercetarea proprietăților anticancer ale combinațiilor coordinative în baza Cu(II) și Ni(II) cu etil 4-{[2-(2-hidroxi benziliden)hidrazinil]carbonotioil}amino)benzoat*. p.228-231.
13. **RUSNAC, A., PETRENKO, P., CHUMAKOV, Yu., GULEA, A.** 9th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chisinau, Moldova, September 25-28, **2018**. *The cristal structure and antitumor properties of ethyl 4-[(dimethylcarbamoithioyl)amino]benzoate and ethyl 4-[(hydrazinylcarbonothioyl)amino]benzoate*. p.129.

BREVET DE INVENȚIE

GULEA A., RUSNAC R., RUSNAC A., ȚAPCOV V. *Etil-4-{2-[(piridin-2-ilmetiliden)hidrazinocarbotioil]amino}benzoat monohidrat care manifesta proprietăți de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane*. Brevet de invenție 4613 (13) B1, C07C 337/08, C07C 69/78, A61K 31/175, A61P 35/02. Nr. depozit a2017 0078, Data depozit 11.09.2017. Publicat 31.01.2019. In: BOPI. **2019, nr.1**, pp. 46.

ADNOTARE

RUSNAC Anna, „Sinteza și proprietățile biologice ale combinațiilor coordinative cu unele biometale în baza tiosemicarbazonelor 4-aminobenzoatului de etil”, teza de doctor în științe chimice. Chișinău 2023.

Structura tezei: constă din introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 164 de titluri, 4 anexe, 114 pagini text de bază, 71 figuri, 13 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 20 lucrări științifice, inclusiv: un brevet de invenție; 6 articole; 13 rezumate la conferințe naționale și internaționale.

Cuvinte cheie: combinații coordinative, biometale, tiosemicarbazone, 4-aminobenzoat de etil, structură, activitate antioxidantă, antibacteriană, antifungică, antitumorală.

Scopul lucrării: sinteza, caracterizarea și cercetarea proprietăților biologice ale combinațiilor coordinative cu unele biometale în baza tiosemicarbazonelor 4-aminobenzoatului de etil.

Obiectivele cercetării: sinteza 4-(*p*-benzoat de etil)tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei/aldehidei salicilice și derivaților acestora; sinteza combinațiilor coordinative ale Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) și Mn(II) în baza tiosemicarbazonelor (HL¹-HL¹⁵); determinarea compoziției și structurii compușilor sintetizați cu ajutorul spectroscopiei IR, spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară ¹H-RMN, ¹³C-RMN, analizei elementelor și analizei cu raze X pe monocristal; cercetarea proprietăților antioxidative, antibacteriene, antifungice și antitumorale.

Noutatea și originalitatea științifică: în premieră au fost obținute 15 tiosemicarbazone funcționalizate cu fragmentul 4-aminobenzoat de etil și derivaților lui; au fost stabilite condițiile optime de sinteză pentru obținerea a 33 de combinații coordinative noi ale unor biometale cu randamente înalte. Au fost cercetate proprietățile biologice a unei serii de combinații coordinative. A fost brevetată o substanță organică din clasa tiosemicarbazonelor HL¹ care manifestă un potențial aplicativ sporit, datorită proprietăților inhibitori ai proliferării celulelor leucemiei umane mieloide (HL-60), cu activitate citostatică înaltă.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea unei probleme științifice importante: A fost efectuat *screening-ul* activităților antimicrobiene, antifungice, anticancer și antioxidant în dependență de următorii factori: natura atomului central din cadrul compusului coordinativ; restul acid; poziția grupei esterice din inelul aromatic din compoziția tiosemicarbazonelor; componenta carbonilică.

Semnificația teoretică: contribuie la elaborarea unor strategii de funcționalizare eficientă a 4-aminobenzoatului de etil la obținerea combinațiilor coordinative în baza tiosemicarbazonelor.

Valoarea aplicativă: cele mai pronunțate proprietăți antibacteriene au fost înregistrate față de *S. aureus*, *C. krusei*, de către complexii de cupru(II). Unele tiosemicarbazone după activitatea anticancerigenă, sunt de trei ori mai efective decât doxorubicina, utilizată în medicină și de 250 de ori mai activ ca *cis*-platina.

Implementarea rezultatelor științifice: A fost brevetat un compus organic din clasa tiosemicarbazonelor (HL¹) care manifestă un potențial aplicativ sporit, datorită concentrației semimaximale de inhibiție de ordinul $1 \cdot 10^{-7}$ mol/L la inhibarea creșterii celulelor de cancer HL-60.

АННОТАЦИЯ

РУСНАК Анна, „Синтез и биологические свойства координационных соединений с некоторыми биометаллами на основе тиосемикарбазонов этил 4-аминобензоата". Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук. Кишинев 2023.

Структура диссертации: состоит из введения, четырех глав, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 164 наименований, 4 приложений, 114 страниц основного текста, 71 рисунков, 13 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 20 научных работах, в том числе: патент на изобретение; 6 статей; 13 тезисов на национальных и международных конференциях.

Ключевые слова: координационные соединения, биометаллы, тиосемикарбазоны, этил-4-аминобензоат, структура, антиоксидантная, антибактериальная, противогрибковая, противоопухолевая активность.

Цель работы: Синтез и исследование биологических свойств координационных соединений некоторых биометаллов с тиосемикарбазонами на основе этил 4-аминобензоата.

Задачи исследования: синтез 4-(*p*-этилбензоат)тиосемикарбазонов 2-формилпиридина/салицилового альдегида и их производных; синтез координационных соединений Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) и Mn(II) на основе тиосемикарбазонов (HL¹-HL¹⁵); определение состава и строения синтезированных соединений методами ИК-спектроскопии, ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР-спектроскопии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа монокристаллов; исследования антиоксидантных, антибактериальных, противогрибковых и противоопухолевых свойств.

Научная новизна и оригинальность: впервые получены 15 тиосемикарбазонов, функционализированных этил-4-аминобензоатным фрагментом, и его производными; установлены оптимальные условия синтеза для получения 33 новых координационных соединений биометаллов с высокими выходами. Исследованы биологические свойства ряда координационных соединений. Запатентовано органическое вещество из класса тиосемикарбазонов HL¹, проявляющее повышенный потенциал применения, благодаря ингибирующим свойствам пролиферации клеток меланомы человека (HL-60), обладающее высокой цитостатической активностью.

Полученные результаты способствуют решению научной задачи: антимикробную, противогрибковую, противораковую и антиоксидантную активность оценивали в зависимости от следующих факторов: природы центрального атома; остаток кислоты; положение сложных эфирных групп в ароматическом кольце; карбонильный компонент.

Теоретическая значимость: способствует разработке эффективных стратегий функционализации этил-4-аминобензоата для получения координационных комплексов на основе тиосемикарбазонов.

Практическая значимость: наиболее выраженные антибактериальные свойства зафиксированы на *S. aureus*, *C. krusei* у комплексов меди(II). Некоторые тиосемикарбазоны обладают противораковой активности в три раза эффективнее применяемого в медицине доксорубина и в 250 раз активнее цис-платины.

Внедрение научных результатов: запатентовано органическое соединение из класса тиосемикарбазонов (HL¹), которое показывает повышенный потенциал применения, за счет полумаксимальной ингибирующей концентрации порядка 1·10⁻⁷ моль/л при торможении роста HL-60 раковых клеток.

ANNOTATION

**RUSNAC Anna, „Synthesis and biological properties of coordination compounds with some biometals based on thiosemicarbazones derived from ethyl 4-aminobenzoate",
PhD thesis in chemical sciences. Chisinau 2023.**

Thesis structure: consists of introduction, four chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 164 titles, 4 annexes, 114 pages of basic text, 71 figures, 13 tables. The obtained results were published in 20 scientific papers, including: a patent; 6 articles; 13 abstracts at national and international conferences.

Keywords: coordination compounds, biometals, thiosemicarbazones, ethyl 4-aminobenzoate, structure, antioxidant, antibacterial, antifungal, antitumor activity.

The aim of the work: synthesis, characterization and investigation of biological properties of the coordination compounds with some biometals based on thiosemicarbazones derived from ethyl 4-aminobenzoate.

Research objectives: synthesis of 4-(*p*-ethyl benzoate)thiosemicarbazones of 2-formylpyridine/salicylic aldehyde and their derivatives; synthesis of coordination compounds of Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III), Fe(III) and Mn(II) based on thiosemicarbazones (HL¹-HL¹⁵); determining the composition and structure of the synthesized compounds using IR spectroscopy, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spectroscopy, elemental analysis and single crystal X-ray analysis; research on antioxidant, antibacterial, antifungal and antitumor properties.

Scientific novelty and originality: for the first time, 15 thiosemicarbazones functionalized with the ethyl 4-aminobenzoate fragment and its derivatives were obtained; the optimal synthesis conditions were established for obtaining 33 new coordinative compounds of biometals with high yields. The biological properties of a series of coordination compounds were investigated. An organic substance of the thiosemicarbazone class HL¹ has been patented, which shows increased application potential, due to the inhibitory properties of the proliferation of human myeloid leukemia cells (HL-60), with high cytostatic activity.

The obtained results that contribute to the solution of an important scientific problem: antimicrobial, antifungal, anticancer and antioxidant activities were screened depending on the following factors: the nature of the central atom within the coordinating compound; the rest acid; the position of the ester group in the aromatic ring in the composition of thiosemicarbazones; the carbonyl component.

Theoretical significance: it contributes to the development of effective functionalization strategies of ethyl 4-aminobenzoate to obtain coordination compounds based on thiosemicarbazones.

Applicative value: the most pronounced antibacterial properties were recorded on *S. aureus*, *C. krusei*, by copper(II) complexes. Some thiosemicarbazones have anticancer activity, are three times more effective than doxorubicin, used in medicine and 250 times more active than cis-platinum.

Implementation of scientific results: an organic compound from the class of thiosemicarbazones (HL¹) was patented, which shows increased application potential, due to the half-maximal inhibition concentration of the order of $1 \cdot 10^{-7}$ mol/L when inhibiting the growth of HL-60 cancer cells.

RUSNAC ANNA

**SINTEZA ȘI PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE COMBINAȚIILOR
COORDINATIVE CU UNELE BIOMETALE ÎN BAZA TIOSEMICARBAZONELOR
4-AMINOBENZOATULUI DE ETIL**

141.02 CHIMIE COORDINATIVĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

Aprobat spre tipar: 27.09.23

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tiraj 50 ex.

Coli de tipar: 1.6

Tiparul: Centrul Editorial-Poligrafic al USM

Str. A.Mateevici, 60, Chisinau, MD-2009

Email: cep1usm@mail.ru, usmcep@mail.ru