

CZU: 544.142.3

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3954087>

SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE COMPUȘILOR COORDINATIVI AI UNOR METALE 3d CU 4-(DIMETILFENIL)-TIOSEMICARBAZONE ALE 2-HIDROXI-3-METOXIBENZALDEHIDEI

Aurelian GULEA, Victor ȚAPCOV, Diana CEBOTARI, Olga GARBUZ

Universitatea de Stat din Moldova

Au fost sintetizate trei 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazone (H_2L^{1-3}) ale 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei și 47 compuși coordinativi ai cuprului, cobaltului, nichelului și fierului cu azometine H_2L^{1-3} și diferite amine (A) sau sulfanilamide (Sf), pentru care în baza datelor analizei elementale a fost stabilită compoziția: $Cu(HL^{1-2})X \cdot nH_2O$ ($X = Cl^-, Br^-, ClO_4^-, NO_3^-$; $n = 0, 4$), $Co(HL^{1-2})_2X$ ($X = Cl^-, NO_3^-$), $Cu(L^{1-3})A$ ($A = H_2O; Im; 2,2'-Bipy; o-Phen; 3,5-Br_2py; Sf^{1-4}$), $Fe(HL^1)_2X \cdot nH_2O$ ($X = Cl^-, NO_3^-$; $n = 0, 2$), $Ni(L^{1-2})H_2O$ și $Ni(H_2L^1)(L^1) \cdot C_2H_5OH$. În compoziția complexelor sintetizați tiosemicarbazonele H_2L^{1-3} se comportă ca liganzi mono- sau tridentați neutri, mono- sau dublu-deprotonați. Cercetarea magnetochimică a demonstrat că compușii coordinativi ai cuprului au structură mononucleară sau polinucleară. În cazul compușilor de cobalt și nichel s-au stabilit proprietăți diamagnetice. Compușii coordinativi sintetizați nu manifestă activitate antimicrobiană față de *Escherichia coli*, dar manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă față de microorganismele gram-pozitive și fungi în diapazonul concentrațiilor 0,00006 – 1,0 mg/mL. S-a stabilit că asupra activității antimicrobiene a compușilor influențează natura atomului central, tiosemicarbazonei, aminei, sulfanilamidei și a restului de acid și pentru complexii cu compoziție asemănătoare se schimbă conform șirurilor: $Cu \geq Ni \gg Fe \approx Co; H_2L^3 > H_2L^2 > H_2L^1; NO_3^- \geq Br^- > ClO_4^- > Cl^-; 2,2'-Bpy > 3,5-Br_2Py > Im > o-Phen; Sf^4 \geq Sf^3 \geq Sf^2 \geq Sf^1$. În diapazonul concentrațiilor 10^{-5} - 10^{-7} mol/L complexii manifestă activitate antioxidantă de 1,6-9 ori mai înaltă decât activitatea antioxidantă a *Troloxului*, utilizat în medicină în calitate de etalon la determinarea proprietăților antioxidative ale compușilor naturali și sintetici.

Cuvinte-cheie: sinteză, compuși organici, compuși coordinativi, acțiune antimicrobiană, antifungică, antioxidantă și anti-proliferativă, concentrație minimă de inhibiție, IC_{50} .

SYNTHESIS, STRUCTURE AND PROPERTIES OF COORDINATION COMPOUNDS OF SOME 3d METALS WITH 2-HYDROXY-3-METHOXYBENZALDEHYDE 4-(DIMETHYLPHENYL)THIOSEMICARBAZONES

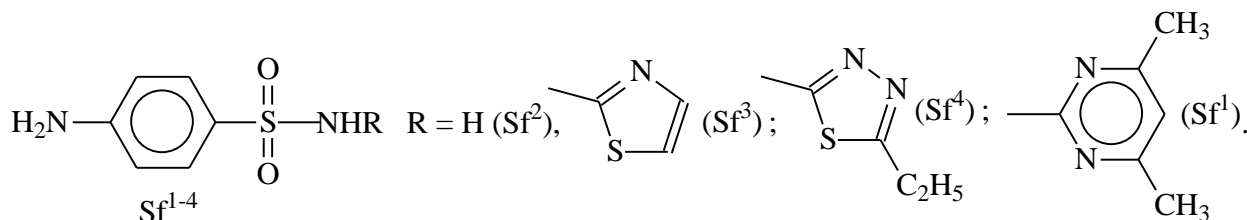
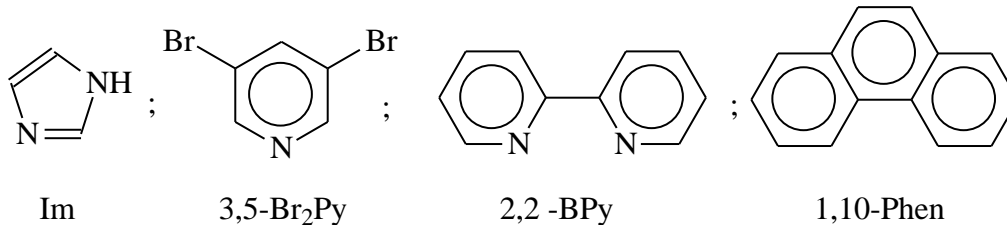
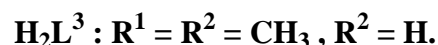
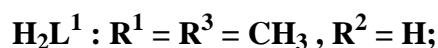
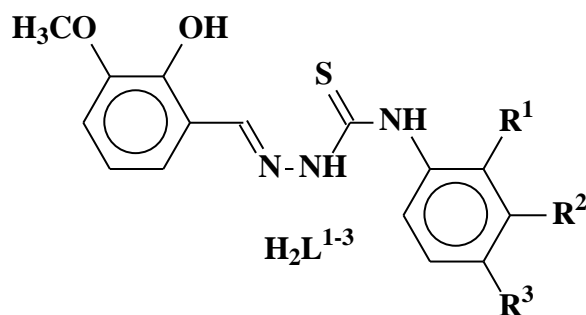
Three 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde 4-(dimethylphenyl)thiosemicarbazones (H_2L^{1-3}) were obtained. 47 coordination compounds of copper, cobalt, nickel and iron were obtained by interaction of corresponding metal salts with H_2L^{1-3} and various amines or sulfanyl amides, for which the composition was established based on the data of the elementary analysis: $Cu(HL^{1-2})X \cdot nH_2O$ ($X = Cl^-, Br^-, ClO_4^-, NO_3^-$; $n = 0, 4$), $Co(HL^{1-2})_2X$ ($X = Cl^-, NO_3^-$), $Cu(L^{1-3})A$ ($A = H_2O; Im; 2,2'-Bipy; o-Phen; 3,5-Br_2py; Sf^{1-4}$), $Fe(HL^1)_2X \cdot nH_2O$ ($X = Cl^-, NO_3^-$; $n = 0, 2$), $Ni(L^{1-2})H_2O$ și $Ni(H_2L^1)(L^1) \cdot C_2H_5OH$. Thiosemicarbazones H_2L^{1-3} behave as single- or double-deprotonated mono- or tridentate ligands in the composition of synthesized complexes. Magnetochemical research showed that the copper coordination compounds have mononuclear or polynuclear structures. The synthesized cobalt and nickel complexes are diamagnetic. Coordination compounds that are described in this paper do not show antimicrobial activity against *Escherichia coli*, but exhibit bacteriostatic and bactericidal activity against Gram-positive microorganisms and fungi in the range 0.00006 – 1.0 mg/mL. The nature of central atom, thiosemicarbazone, amine, sulfanyl amide and acid residue has an influence on the antimicrobial activity of the coordination compounds. For coordination compounds with similar composition it changes in the following way: $Cu \geq Ni \gg Fe \approx Co; H_2L^3 > H_2L^2 > H_2L^1; NO_3^- \geq Br^- > ClO_4^- > Cl^-; 2,2'-Bpy > 3,5-Br_2Py > Im > o-Phen; Sf^4 \geq Sf^3 \geq Sf^2 \geq Sf^1$. These complexes exhibit antioxidant activity in the range of concentrations 10^{-5} - 10^{-7} mol/L and are 1.6-9 times more active than Trolox that is used in medicine as a standard for determining the antioxidant properties of natural and synthetic compounds.

Keywords: synthesis; organic compounds; coordination compounds; antimicrobial, antifungal, antioxidant, and anti-proliferative activity; minimum inhibitory concentration, IC_{50} .

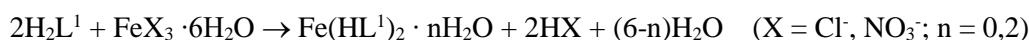
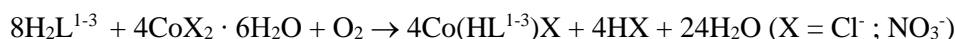
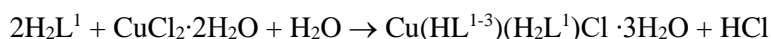
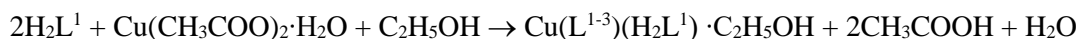
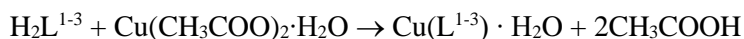
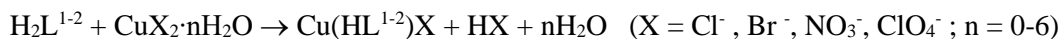
Introducere

Tiosemicarbazonele alchidelor și cetonelor conțin în componența lor un spectru larg de atomi donori și formează cu ionii metalelor de tranziție compuși coordinativi cu proprietăți antimicrobiene [1-3], antifungice [4-6] și anticancer [7-9], datorită cărora au găsit implementare în medicină și veterinarie [10,11]. Activitatea complexelor depinde de natura substituenților din tiosemicarbazonele utilizate în sintezele compușilor coor-

dinativi [12-14]. În legătură cu aceasta scopul lucrării date constă în găsirea condițiilor de sinteză, stabilirea compoziției, structurii și studierea proprietăților fizico-chimice și biologice ale compușilor coordinativi ai cuprului, nichelului, cobaltului și fierului cu 4-(dimetilfenil)tiosemicarbazonele 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei (H_2L^{1-3}) și diferite amine [A = imidazol (Im), 3,5-dibromopiridin (3,5- Br_2Py), 2,2'-bipiridil (2,2'-Bpy), 1,10-fenantrolin (1,10-Phen)] sau sulfanilamide [Sf^{1-4} = streptocida (Sf^1), norsulfazol (Sf^2), etazol (Sf^3), sulfadimezină (Sf^4)]. Trei 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazide inițiale au fost sintetizate după metodele descrise în [15], iar în rezultatul reacției de condensare cu o-vanilina au fost obținute trei azometine (H_2L^{1-3}): 4-(2,4-; 3,4-; 2,3-dimetilfenil)tiosemicarbazonele 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei.



Folosind în calitate de precursori H_2L^{1-3} și hidrații clorurilor, bromurilor, nitraților și acetaților de cupru(II), nichel(II), cobalt(II) și fier(III) în mediu etanolic, luați în raport molar de 1:1 sau 2:1, au fost obținuți compuși coordinativi, pentru care în baza datelor analizei la metal a fost stabilită compoziția prezentată în Tabelul 1. Sinteza lor a fost realizată conform schemelor:

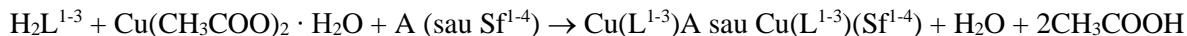


Compuși coordinativi cu aceeași compoziție au fost sintetizați în etanol și în rezultatul reacțiilor template între 4-(2,4-; 3,4-; 2,3-dimetilfenil)tiosemicarbazide, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida și hidrații sărurilor biometalelor sus-numite, luați în raport molar de 1:1:1 sau 2:2:1.

Folosind în calitate de precursori 4-(2,4-; 3,4-; 2,3-dimetilfenil)tiosemicarbazonele 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei în mediul alcoolic au fost realizate reacțiile cu $CuX_2 \cdot nH_2O$ ($X = Cl^-, Br^-, NO_3^-, CH_3COO^-$;

$n = 0 - 3$) și diferite amine ($A = \text{Im}$; 2,2'-Bipy; *o*-Phen; 3,5-Br₂Py) sau sulfanilamide (Sf^{1-4}) în raport molar de 1:1:1. Pentru compușii sintetizați au fost stabilite compozițiile $\text{Cu}(\text{L}^{1-3})\text{A}$.

Schema de sinteză:



$A = \text{Im}$, 2,2'-BPy, *o*-Phen, 3,5-Br₂Py; Sf^1 – Sulfadimezină, Sf^2 – Sulfanilamida, Sf^3 – Norsulfazol, Sf^4 – Etazol.

Pentru stabilirea structurii probabile a compușilor coordinativi sintetizați au fost utilizate magnetochimia și spectroscopia IR. Conform rezultatelor cercetării magnetochimice a complexilor sintetizați (Tab.1), s-a stabilit că compușii cobaltului sunt diamagnetici. Aceste date experimentale indică la oxidarea atomului central de cobalt în timpul formării compusului coordinativ cu oxigenul din aer. Complecșii nichelului la fel sunt diamagnetici, respectiv, posedă structură plan-pătratică, iar în cazul compușilor halogenurilor de cupru momentele efective magnetice sunt scăzute în comparație cu valorile pur spinice caracteristice pentru un electron necuplat. Aceste date indică la faptul că complecșii sintetizați au structură polinucleară. În același timp, compușii coordinativi obținuți în baza nitratului, acetatului și perchloratului de cupru(II) au momente efective magnetice cuprinse între 1,73 și 2,2 MB și au structură monomerică.

Pentru determinarea modului de coordinare a liganzilor la ionii de metal a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compușilor sintetizați (Tab.2), tiosemicarbazonele H_2L^{1-3} și ale compușilor coordinativi cu liganzii asemănători, descriși în literatură. S-a stabilit că tiosemicarbazonele studiate se comportă în compușii coordinativi sintetizați ca liganzi tridentati monodeprotonați, coordinând la ionul central prin intermediul oxigenului fenolic, azotului azometinic și atomului de sulf, formând două metalocicluri din șase și cinci atomi. În favoarea acestui fapt vorbește dispariția din spectrele IR ale complecșilor sintetizați a benzilor de absorbție $\nu(\text{C-OH})$ în domeniul 1267-1280 cm^{-1} , deplasarea benzii $\nu(\text{C=N})$ cu 10-15 cm^{-1} în domeniul numerelor de undă joase și deplasarea benzii $\nu(\text{C=S})$ cu ~ 15 cm^{-1} în domeniul numerelor de undă înalte. De asemenea, în domeniul 400-550 cm^{-1} apar un șir de benzi de absorbție, care, conform datelor din literatură, sunt datorate prezenței legăturilor M-N, M-S și M-O. În favoarea concluziilor făcute despre structura compușilor sintetizați vorbește și analiza cu raze X a compușilor $\text{Ni}(\text{H}_2\text{L}^{1-2})(\text{L}^{1-2}) \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^1)(\text{L}^1)\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^1)(\text{HL}^1)\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{L}^{1-2})\text{Im}$ (Fig.1-6). În sfera internă a primilor doi complecși (Fig.1, 2) se află două molecule de liganzi (H_2L^{1-2}). Neobișnuit în structurile date este faptul că moleculele de tiosemicarbazonă nu sunt echivalente. Una se comportă ca ligand tridentat dublu-deprotonat [$d(\text{C-O}) = 1.304 \text{ \AA}$, $d(\text{C-S}) = 1.738 \text{ \AA}$ și $d(\text{C-N}) = 1.291 \text{ \AA}$], iar a doua moleculă de tiosemicarbazonă coordinează la atomul central ca ligand monodentat, prin atomul de sulf. Prima moleculă se află în formă tienolică deprotonată, iar a doua – în formă tionică nedeprotonată [$d(\text{C=S}) = 1.710 \text{ \AA}$].

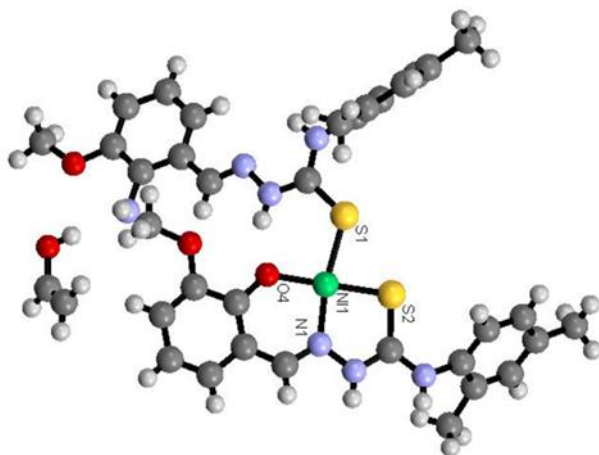


Fig.1. Structura cristalină a compusului $\text{Ni}(\text{H}_2\text{L}^1)(\text{L}^1) \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

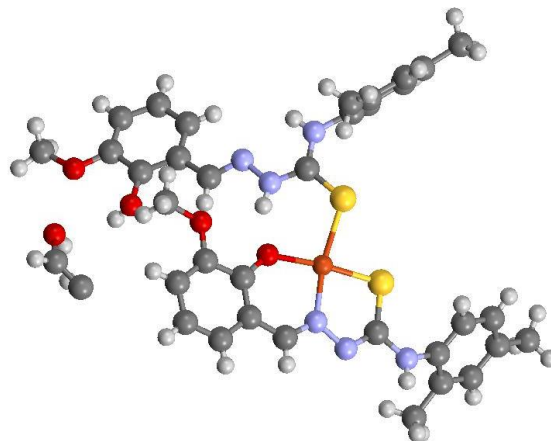


Fig.2. Structura cristalină a compusului $\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^1)(\text{L}^1)\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

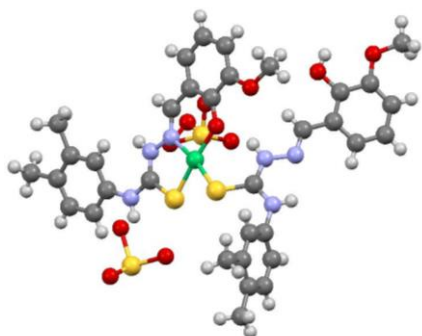


Fig.3. Structura cristalină a compusului $Ni(H_2L^2)(L^2) \cdot C_2H_5OH$.

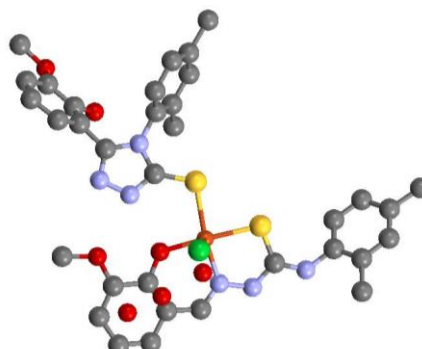


Fig.4. Structura cristalină a compusului $Cu(H_2L^1)(HL^1)Cl \cdot 3H_2O$.

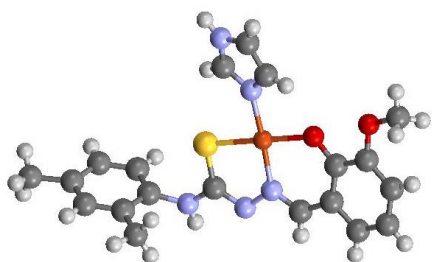


Fig.5. Structura cristalină a compusului CuL^1Im .

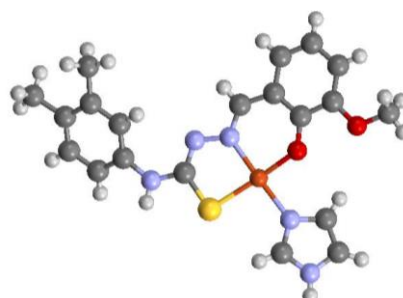
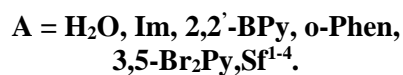
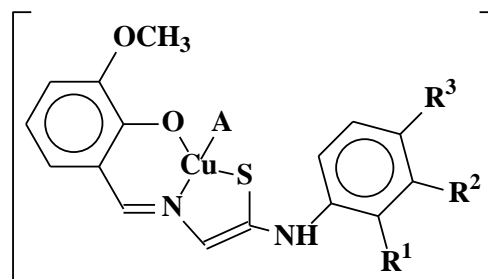
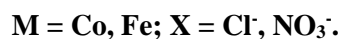
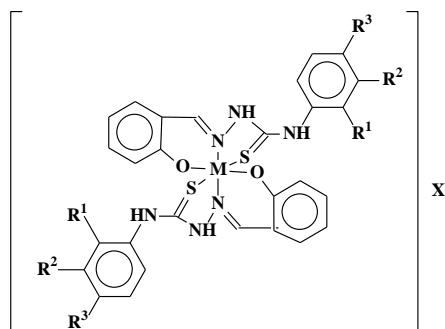
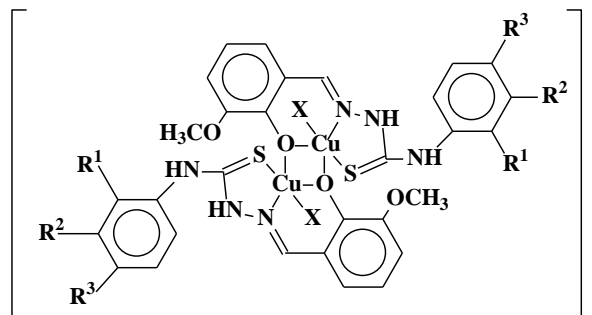
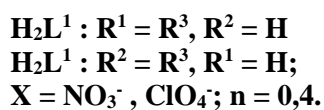
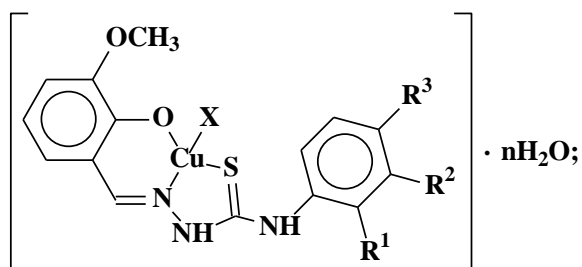


Fig.6. Structura cristalină a compusului CuL^2Im .

În baza datelor obținute în urma analizelor și a celor din literatură pentru complexii cu liganzi asemănători, pentru compuşii sintetizați poate fi propusă următoarea repartizare a legăturilor chimice:



Tabelul 1

Caracteristica compuşilor coordinativi sintetizaţi

Nr. crt.	Compusul	Randamentul, %	Culoarea	Formula brută	Analiza la metal, calculat/determinat, %	μ_{ef} , MB, 290 K
1	Cu (HL ¹)Cl	66	Verde	C ₁₇ H ₁₈ ClCuN ₃ O ₂ S	14.97 / 15.16	1.15
2	Cu (HL ¹)Br	72	Verde	C ₁₇ H ₁₈ BrCuN ₃ O ₂ S	13.56 / 13.51	1.11
3	Cu (HL ¹)ClO ₄	94	Verde	C ₁₇ H ₁₈ ClCuN ₃ O ₆ S	13.02 / 13.19	1.86
4	Cu(HL ¹)NO ₃	77	Verde	C ₁₇ H ₁₈ CuN ₄ O ₅ S	14.09 / 14.00	1.95
5	Cu (L ¹)·H ₂ O	70	Verde	C ₁₇ H ₁₉ CuN ₃ O ₃ S	15.54 / 15.48	1.93
6	Cu(H ₂ L ¹)(L ¹)·C ₂ H ₅ OH	81	Verde	C ₃₆ H ₄₂ N ₆ CuO ₅ S ₂	8.30 / 8.28	1.98
7	Cu(H ₂ L ¹)(HL ¹)Cl·3H ₂ O	78	Verde	C ₃₄ H ₄₂ N ₆ ClCuO ₇ S ₂	7.85 / 7.82	2.00
8	Cu (L ¹)Im	75	Cafeniu	C ₂₀ H ₂₁ CuN ₅ O ₂ S	13.94 / 13.90	1.96
9	Cu (L ¹)(2,2-Bipy)	83	Cafeniu	C ₂₇ H ₂₅ CuN ₅ O ₂ S	11.70 / 11.67	1.82
10	Cu (L ¹)(o-Phen)	88	Cafeniu	C ₂₉ H ₂₅ CuN ₅ O ₂ S	11.20 / 11.22	1.81
11	Cu (L ¹)(3,5-Br ₂ py)	81	Cafeniu	C ₂₀ H ₂₀ Br ₂ CuN ₄ O ₂ S	10.19 / 10.06	1.90
12	Cu (L ¹)(Sf ¹)	74	Verde	C ₂₉ H ₃₁ CuN ₇ O ₄ S ₂	9.56 / 9.49	1.79
13	Cu (L ¹)(Sf ²)	81	Verde	C ₂₃ H ₂₅ CuN ₅ O ₄ S ₂	11.36 / 11.28	1.81
14	Cu (L ¹)(Sf ³)	72	Verde	C ₂₆ H ₂₇ CuN ₆ O ₄ S ₃	9.89 / 9.85	1.86
15	Cu (L ¹)(Sf ⁴)	87	Verde	C ₂₇ H ₃₀ CuN ₇ O ₄ S ₃	9.47 / 9.41	1.88
16	Co(HL ¹) ₂ Cl	90	Cafeniu	C ₃₄ H ₃₆ ClCoN ₆ O ₄ S ₂	7.86 / 7.86	Dia
17	Co(HL ¹) ₂ NO ₃	80	Cafeniu	C ₃₄ H ₃₆ CoN ₇ O ₇ S ₂	7.59 / 7.52	Dia
18	Ni(L ¹)·H ₂ O	73	Cărmăzuiu	C ₁₇ H ₁₈ N ₃ NiO ₄ S	14.60 / 14.49	Dia
19	Ni(H ₂ L ¹)(L ¹)·C ₂ H ₅ OH	89	Cărmăzuiu	C ₃₆ H ₄₂ N ₆ NiO ₅ S ₂	7.75 / 7.70	Dia
20	Fe(HL ¹) ₂ Cl·2H ₂ O	85	Verde	C ₃₄ H ₄₀ ClFeN ₆ O ₆ S ₂	7.14 / 7.05	5.74
21	Fe(HL ¹) ₂ NO ₃	82	Verde	C ₃₄ H ₃₆ FeN ₇ O ₇ S ₂	7.24 / 7.18	5.85
22	Cu(HL ²)Cl	67	Verde	C ₁₇ H ₁₈ ClCuN ₃ O ₂ S	14.97 / 14.91	1.14
23	Cu (HL ²)Br	68	Verde	C ₁₇ H ₁₈ BrCuN ₃ O ₂ S	13.56 / 13.50	1.13

24	Cu (HL ²)ClO ₄ · 4H ₂ O	96	Verde	C ₁₇ H ₂₆ ClCuN ₃ O ₁₀ S ₂	11.36 / 11.34	1.80
25	Cu (HL ²)NO ₃ · 4H ₂ O	70	Verde	C ₁₇ H ₂₆ CuN ₄ O ₉ S	12.17 / 11.89	1.93
26	Cu(L ²)·H ₂ O	72	Verde	C ₁₇ H ₁₉ CuN ₃ O ₃ S	15.54 / 15.50	1.92
27	Cu (L ²)Im	73	Cafeniu	C ₂₀ H ₂₁ CuN ₅ O ₂ S	13.94 / 13.92	1.90
28	Cu (L ²)(2,2'Bipy)	84	Cafeniu	C ₂₇ H ₂₅ CuN ₅ O ₂ S	11.70 / 11.68	1.89
29	Cu (L ²)(o-Phen)	86	Cafeniu	C ₂₉ H ₂₅ CuN ₅ O ₂ S	11.20 / 11.19	1.84
30	Cu (L ²)(3,5-Br ₂ py)	79	Cafeniu	C ₂₀ H ₂₀ Br ₂ CuN ₄ O ₂ S	10.19 / 10.15	1.86
31	Cu (L ²)(Sf ¹)	80	Verde	C ₂₉ H ₃₁ CuN ₇ O ₄ S ₂	9.56 / 9.51	1.92
32	Cu (L ²)(Sf ²)	75	Verde	C ₂₃ H ₂₅ CuN ₅ O ₄ S ₂	11.36 / 11.32	1.85
33	Cu (L ²)(Sf ³)	77	Verde	C ₂₆ H ₂₇ CuN ₆ O ₄ S ₃	9.89 / 9.86	1.83
34	Cu (L ²)(Sf ⁴)	83	Verde	C ₂₇ H ₃₀ CuN ₇ O ₄ S ₃	9.47 / 9.44	1.90
35	Co(HL ²) ₂ Cl	86	Cafeniu	C ₃₄ H ₃₆ ClCoN ₆ O ₄ S ₂	7.86 / 7.80	Dia
36	Co(HL ²) ₂ NO ₃ · 3H ₂ O	84	Cafeniu	C ₃₄ H ₄₂ CoN ₇ O ₁₃ S ₂	7.09 / 7.09	Dia
37	Ni(L ²) · H ₂ O	95	Căramiziu	C ₁₇ H ₁₈ N ₃ NiO ₃ S	14.60 / 14.22	Dia
38	Ni(H ₂ L ²)(L ²)·C ₂ H ₅ OH	91	Căramiziu	C ₃₆ H ₄₂ N ₆ NiO ₅ S ₂	7.75 / 7.73	Dia
39	Cu(L ³)·H ₂ O	76	Verde	C ₁₇ H ₁₉ CuN ₃ O ₃ S	15.54 / 15.50	1.88
40	Cu (L ³)Im	75	Cafeniu	C ₂₀ H ₂₁ CuN ₅ O ₂ S	13.94 / 13.91	1.85
41	Cu (L ³)(2,2'Bipy)	88	Cafeniu	C ₂₇ H ₂₅ CuN ₅ O ₂ S	11.70 / 11.64	1.84
42	Cu (L ³)(o-Phen)	84	Cafeniu	C ₂₉ H ₂₅ CuN ₅ O ₂ S	11.20 / 11.19	1.89
43	Cu (L ³)(3,5-Br ₂ py)	82	Cafeniu	C ₂₀ H ₂₀ Br ₂ CuN ₄ O ₂ S	10.19 / 10.16	1.91
44	Cu (L ³)(Sf ¹)	85	Verde	C ₂₉ H ₃₁ CuN ₇ O ₄ S ₂	9.56 / 9.54	1.85
45	Cu (L ³)(Sf ²)	79	Verde	C ₂₃ H ₂₅ CuN ₅ O ₄ S ₂	11.36 / 11.33	1.88
46	Cu (L ³)(Sf ³)	86	Verde	C ₂₆ H ₂₇ CuN ₆ O ₄ S ₃	9.89 / 9.86	1.84
47	Cu (L ³)(Sf ⁴)	80	Verde	C ₂₇ H ₃₀ CuN ₇ O ₄ S ₃	9.47 / 9.45	1.87

Tabelul 2

Unele frecvențe (cm⁻¹) caracteristice ale benzilor de absorbție din spectrele IR ale compușilor sintetizați

Compusul	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{OH})$	$\nu(>\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}<)$	$\delta(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{O})$	$\nu(\text{C}-\text{S})$	$\nu(\text{M}-\text{N}), \nu(\text{M}-\text{S}), \nu(\text{M}-\text{O})$
H ₂ L ¹	1529	1605	1271	-	1201, 1165	1063	933, 893	1220	-	-
NiL ¹ (H ₂ O)	-	1600, 1565	-	1565	1201, 1180	-	981, 957	1201	745	552, 468, 444, 433
Co(HL ¹) ₂ Cl	1518	1594, 1574	-	-	1213, 1169	1079	979, 955	1213	-	536, 508, 499, 458
Co(HL ¹) ₂ NO ₃	1511	1595, 1578	-	-	1216, 1171	1087	982, 943	1216	-	549, 498, 472, 431
Cu(HL ¹)Cl	1520	1603, 1573	-	-	1245, 1100	1072	979, 952	1245	-	526, 491, 439, 440
CuL ¹ (H ₂ O)	-	1594, 1547	-	1550	1219, 1167	-	981, 947	1219	737	547, 527, 454, 430
Cu(HL ¹)Br	1521	1604, 1569	-	-	1228, 1145	1075	979, 930	1228	-	557, 527, 473, 439
Cu(HL ¹)ClO ₄	1519	1607, 1573	-	-	1218, 1150	1066	952, 929	1218	-	525, 487, 470, 439
Cu(HL ¹)NO ₃	1522	1595, 1549	-	-	1210, 1170	1074	981, 950	1220	-	551, 527, 455, 442
Cu (L ¹)Im	-	1613, 1599	-	1538	1215, 1168	-	980, 951	1215	737	551, 528, 466, 433
Cu (L ¹)(2,2'Bipy)	-	1594, 1565	-	1537	1209, 1156	-	971, 950	1234	733	539, 493, 454, 434
Cu (L ¹)(o-Phen)	-	1597, 1570	-	1542	1215, 1166	-	980, 956	1192	736	554, 525, 461, 450
Cu (L ¹)(3,5-Br ₂ py)	-	1614, 1593	-	1545	1218, 1167	-	981, 947	1217	736	546, 527, 454, 428
Cu (L ¹)(Sf ¹)	-	1610, 1592	-	1546	1217, 1165	-	980, 945	1240	732	546, 528, 470, 454
Cu (L ¹)(Sf ²)	-	1593, 1547	-	1556	1218, 1153	-	980, 943	1240	736	543, 527, 470, 454
Cu (L ¹)(Sf ³)	-	1593, 1546	-	1548	1218, 1136	-	980, 926	1240	736	551, 502, 452, 430
Cu (L ¹)(Sf ⁴)	-	1592, 1545	-	1571	1219, 1134	-	970, 919	1240	737	547, 529, 453, 438
Fe(HL ¹) ₂ NO ₃	1517	1600, 1547	-	-	1217, 1195	1079	960, 934	1217	-	562, 508, 475, 436
Fe(HL ¹) ₂ Cl·2H ₂ O	1529	1600, 1569	-	-	1220, 1194	1080	979, 932	1220	-	564, 519, 473, 437
H ₂ L ²	1511	1613	1280	-	1209, 1197	1067	955, 933	1238	-	-
Ni(L ²) H ₂ O	-	1590, 1572	-	1552	1216, 1168	-	978, 943	1245	758	548, 516, 456, 440
Co(HL ²) ₂ Cl	1502	1589, 1541	-	-	1209, 1106	1081	978, 943	1241	-	550, 491, 453, 430
Co(HL ²) ₂ NO ₃ ·3H ₂ O	1503	1591, 1540	-	-	1211, 1170	1082	979, 947	1242	-	551, 494, 478, 431
Cu(HL ²)Cl	1504	1602, 1582	-	-	1215, 1171	1082	983, 958	1245	-	548, 512, 460, 441
Cu(L ²) H ₂ O	-	1592, 1545	-	1545	1212, 1165	-	979, 952	1239	761	554, 512, 464, 444
Cu (HL ²)Br	1502	1601, 1559	-	-	1216, 1165	1081	971, 953	1246	-	555, 514, 472, 441
Cu(HL ²)ClO ₄ ·4H ₂ O	1504	1604, 1569	-	-	1219, 1140	1075	950, 926	1252	-	490, 478, 439, 419
Cu (HL ²)NO ₃ ·4H ₂ O	1504	1595, 1567	-	-	1220, 1145	1085	980, 950	1243	-	556, 580, 474, 437
Cu (L ²)Im	-	1612, 1599	-	1543	1212, 1169	-	981, 952	1241	734	543, 512, 472, 443
Cu (L ²)(2,2'Bipy)	-	1600, 1597	-	1545	1212, 1159	-	979, 952	1243	732	557, 515, 491, 442
Cu (L ²)(o-Phen)	-	1614, 1590	-	1550	1211, 1162	-	973, 957	1250	746	555, 518, 445, 438

Cu (L ²)(3,5-Br ₂ py)	-	1614, 1592	-	1549	1212, 1167	-	979, 954	1251	737	565, 523, 478, 450
Cu (L ²)(Sf ¹)	-	1588, 1546	-	1546	1210, 1154	-	978, 955	1240	731	569, 514, 441, 430
Cu (L ²)(Sf ²)	-	1593, 1547	-	1556	1218, 1153	-	980, 943	1240	736	543, 527, 470, 454
Cu (L ²)(Sf ³)	-	1593, 1545	-	1545	1217, 1162	-	983, 939	1240	735	541, 520, 441, 465
Cu (L ²)(Sf ⁴)	-	1595, 1547	-	1546	1214, 1141	-	979, 937	1242	734	547, 515, 446, 420
H ₂ L ³	1513	1583	1267	-	1209, 1182	1068	989, 927	1267	-	-
Cu (L ³)Im	-	1599, 1555	-	1538	1217, 1189	-	982, 951	1262	732	555, 520, 464, 442
Cu (L ³)(2,2 Bipy)	-	1594, 1565	-	1537	1209, 1156	-	971, 950	1234	733	539, 493, 454, 434
Cu (L ³)(o-Phen)	-	1594, 1570	-	1539	1207, 1163	-	973, 946	1238	726	552, 514, 456, 422
Cu (L ³)(3,5-Br ₂ py)	-	1594, 1573	-	1546	1216, 1193	-	980, 945	1264	733	555, 541, 455, 431
Cu (L ³)(Sf ¹)	-	1587, 1560	-	1549	1210, 1136	-	974, 947	1237	734	569, 520, 464, 440
Cu (L ³)(Sf ²)	-	1592, 1565	-	1543	1215, 1152	-	978, 950	1239	733	549, 520, 440, 420
Cu (L ³)(Sf ³)	-	1597, 1550	-	1537	1213, 1138	-	975, 940	1238	735	565, 520, 458, 419
Cu (L ³)(Sf ⁴)	-	1593, 1551	-	1543	1217, 1137	-	982, 920	1241	735	548, 517, 450, 521

Tabelul 3

Concentrația minimală de inhibare (CMI) și concentrația minimală bactericidă (CMB) a compușilor sintetizați față de microorganisme gram-pozitive, gram-negative și fungi (mg/mL)

Nr. crt.	Compusul	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231		<i>Candida krusei</i> ATCC 6258		<i>Cryptococcus neoformans</i> CECT 1043		<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778		<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	
		CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
1	H ₂ L ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Cu(HL ¹)Cl	-	-	0.2500	0.5000	-	-	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
3	Cu(HL ¹)Br	-	-	0.0019	0.0039	-	-	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
4	Cu(HL ¹)NO ₃	-	-	0.0019	0.0039	0.1250	0.2500	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
5	Cu(HL ¹)ClO ₄	-	-	0.0620	0.5000	-	-	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
6	Cu(HL ¹)(H ₂ L ¹)Cl	-	-	0.0009	0.0019	-	-	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
7	Cu(L ¹)H ₂ O	-	-	-	-	0,2500	0,5000	0,2500	0,5000	-	-	-	-	-	-
8	Cu(L ¹)Im	-	-	0.0009	0.0019	0.2500	0.5000	0.2500	0.5000	-	-	0.0019	0.0039	0.0004	0.0002
9	Cu(L ¹)(2,2 Bipy)	-	-	0.0009	0.0019	0.0078	0.0156	0.0078	0.0156	0.0039	0.0078	0.0019	0.0039	0.0002	0.0004
10	Cu(L ¹)(o-Phen)	-	-	0.1250	0.2500	0.5000	-	0.5000	-	-	-	0.1250	0.2500	0.0312	0.0625
11	Cu(L ¹)(3,5-Br ₂ Py)	-	-	0.0078	0.0156	0.1250	0.2500	0.2500	0.5000	n/t	n/t	0.0019	0.0039	0.0009	0.0019
12	Cu(L ¹)(Sf ²)	-	-	0.0009	0.0019	0.2500	0.5000	0.2500	0.5000	n/t	n/t	0.0004	0.0009	0.0004	0.0009
13	Cu(L ¹)(Sf ³)	-	-	0.0009	0.0019	0.2500	0.5000	0.2500	0.5000	n/t	n/t	0.0004	0.0009	0.0004	0.0009
14	Cu(L ¹)(Sf ⁴)	-	-	0.0039	0.0078	0.2500	0.5000	0.2500	0.5000	n/t	n/t	0.0009	0.0019	0.0004	0.0009

15	Fe(HL ¹) ₂ NO ₃	-	-	-	-	-	-	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
16	Co(HL ¹) ₂ NO ₃	-	-	-	-	-	-	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
17	Co(HL ¹) ₂ Cl	-	-	0.1250	1.0000	0.2500	0.5000	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
18	Ni(L ¹)H ₂ O	-	-	0.0009	0.0019	0.1250	0.2500	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
19	H ₂ L ²	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	Cu(HL ²)Br	-	-	0.0019	0.0078	0.1250	0.2500	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
21	Cu(HL ²)Cl	-	-	0.0078	0.015	0.2500	0.5000	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
22	Cu(HL ²)NO ₃ ·4H ₂ O	-	-	0.0004	0.0009	0.2500	0.5000	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
23	Cu(HL ²)ClO ₄ ·4H ₂ O	-	-	0,0002	0.0004	0.5000	1.0000	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t
24	Cu(L ²)·H ₂ O	-	-	0.0004	0.0009	0.2500	0.5000	0.2500	0.5000	-	-	-	-	-	-
25	Cu(L ²)(2,2'Bipy)	-	-	0.0019	0.0039	0.0009	0.0019	0.0009	0.0019	0.0039	0.0078	0.0019	0.0039	0.0002	0.0004
26	Cu(L ²)(o-Phen)	-	-	0.0009	0.0019	0.2500	-	0.2500	-	n/t	n/t	0.0039	0.0078	0.0004	0.0009
27	Cu(L ²)(3,5-Br ₂ Py)	-	-	0.0004	0.0009	0.1250	0.2500	0.1250	0.2500	n/t	n/t	0.0004	0.0009	0.00006	0.0001
28	Cu(L ²)(Sf ¹)	-	-	0.0009	0.0019	0.2500	0.5000	0.5000	1.0000	0.0009	0.0019	0.0019	0.0039	0.0001	0.0002
29	Cu(L ²)(Sf ³)	-	-	0.0001	0.0002	0.0039	0.0078	0.0039	0.0078	0.0039	0.0078	0.0002	0.0004	0.00006	0.0001
30	Cu(L ²)(Sf ⁴)	-	-	0.0009	0.0019	0.0009	0.0019	0.0009	0.0019	0.0078	0.0156	0.0004	0.0009	0.0001	0.0002
31	H ₂ L ³	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	Cu(L ³)H ₂ O	-	-	-	-	0.2500	0.5000	0.2500	0.5000	-	-	-	-	-	-
33	Cu(L ³)Im	-	-	0.0009	0.0019	0.1250	0.2500	0.1250	0.2500	n/t	n/t	0.0019	0.0039	0.0004	0.0009
34	Cu(L ³)(2,2'Bipy)	-	-	0.0009	0.0019	0.1250	0.2500	0.1250	0.2500	n/t	n/t	0.0002	0.0004	0.00006	0.0001
35	Cu(L ³)(o-Phen)	-	-	-	-	0.5000	1.0000	-	-	n/t	n/t	-	-	-	-
36	Cu(L ³)(3,5-Br ₂ Py)	-	-	0.0009	0.0019	0.1250	0.2500	0.2500	0.5000	n/t	n/t	0.0009	0.0019	0.0004	0.0002
37	Cu(L ³)(Sf ¹)	-	-	0.0312	0.0625	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	n/t	0.0312	0.0625	0.0156	0.0312
38	Cu(L ³)(Sf ²)	-	-	0.0009	0.0019	0.0156	0.0312	0.0312	0.0625	0.0019	0.0039	0.0002	0.0004	0.0001	0.0002
39	Cu(L ³)(Sf ³)	-	-	0.0039	0.0078	0.0009	0.0019	0.0312	0.0625	0.0078	0.0156	0.0009	0.0019	0.0004	0.0009
40	Cu(L ³)(Sf ⁴)	-	-	0.0009	0.0019	0.0039	0.0078	0.0009	0.0019	0.0078	0.0156	0.0009	0.0019	0.0004	0.0009

A fost efectuată cercetarea proprietăților antimicrobiene și antifungice a unora dintre compușii sintetizați. Ea a fost realizată în mediul nutritiv lichid, prin metoda diluțiilor succesive. Rezultatele obținute ale screening-ului au fost efectuate pe tulpini standard de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* și *Bacillus subtilis* ca reprezentanți ai microorganismelor gram-pozitive, *Escherichia coli* ca reprezentant al microorganismelor gram-negative și pe *Candida albicans*, *Candida krusei* și *Cryptococcus neoformans* ca reprezentanți ai fungilor. A fost stabilit (Tab.3) că tiosemicarbazonele inițiale H_2L^{1-3} nu manifestă activitate biologică față de microorganismele și fungile studiate, în timp ce compușii coordinativi inhibă creșterea și multiplicarea microorganismelor gram-pozitive în diapazonul concentrațiilor 0,00006 - 1,0 mg/mL. La fel s-a stabilit că asupra activității antimicrobiene a compușilor coordinativi influențează natura tiosemicarbazonei, aminei, sulfanilamidei și a restului de acid și pentru complexii cu compoziție asemănătoare se schimbă conform șirurilor: $Cu \geq Ni \gg Fe \approx Co$; $H_2L^3 > H_2L^2 > H_2L^1$; $NO_3^- \geq Br^- > ClO_4^- > Cl^-$; $2,2^1-Bpy > 3,5-Br_2Py > Im > o-Phen$; $Sf^4 \geq Sf^3 \geq Sf^2 \geq Sf^1$. Activitatea bacteriostatică a complexilor sintetizați este comparabilă cu activitatea furacilinei, utilizată în medicină pentru tratarea și profilaxia infecțiilor.

Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților antioxidative ale compușilor sintetizați sunt prezentate în Tabelul 4, din care se observă că în diapazonul concentrațiilor 10^{-5} - 10^{-7} mol/L complexii manifestă activitate antioxidantă. În tabel sunt prezentate și caracteristicile Troloxului și Rutinului, care sunt utilizați în medicină ca substanțe etalon pentru determinarea proprietăților antioxidative ale compușilor naturali și sintetici. În calitate de caracteristică principală este utilizată concentrația de inhibare semimaximală (IC_{50}). Datele obținute indică faptul că compușii sintetizați au IC_{50} în diapazonul 2,9 - 15,7 μ mol/L. Asupra proprietăților antioxidative influențează natura atomului central, a restului de acid și poziția grupelor metil în fragmentul fenilic al tiosemicarbazonei și pentru complexii cu compoziție asemănătoare se schimbă conform șirurilor: $Ni^{2+} > Fe^{3+} > Co^{3+} > Cu^{2+}$; $H_2L^1 > H_2L^2$; $Cl^- > NO_3^-$.

Tabelul 4

Activitatea de captare a radicalilor ABTS (%) după 30 de minute

Denumirea	Concentrația (μ M)	SD	Inhibare (%)	IC_{50} (μ M)
Trolox	100	0,77	92,0	26,3
	10	1,04	14,8	
	1	0,08	-1,5	
	0,1	1,84	-4,1	
Rutin	100	1,50	92,7	20,7
	10	2,14	23,6	
	1	1,82	2,3	
	0,1	1,07	0,8	
$Cu(HL^1)Cl$	100	0,39	92,2	15,7
	10	0,58	35,9	
	1	4,07	5,6	
	0,1	0,58	0,7	
$Ni(H_2L^1)(L^1) \cdot C_2H_5OH$	100	1,16	89,6	2,9
	10	2,81	84,6	
	1	2,03	18,4	
	0,1	0,68	2,8	
$Co(HL^1)_2Cl$	100	0,68	89,4	8,3
	10	0,39	55,9	
	1	0,00	9,3	
	0,1	0,29	2,0	
$Ni(L^1)H_2O$	100	0,39	93,2	11,3
	10	1,16	45,8	
	1	2,13	7,0	
	0,1	1,65	3,6	
$Cu(HL^1)NO_3$	100	2,13	88,4	9,5
	10	1,36	51,0	
	1	0,39	12,2	
	0,1	0,48	5,0	

Fe(HL ¹) ₂ NO ₃	100	1,48	85,6	6,2
	10	4,53	64,3	
	1	6,54	12,2	
	0,1	4,16	8,0	
Co(HL ¹) ₂ NO ₃	100	0,63	87,9	12,0
	10	0,31	45,6	
	1	2,16	9,8	
	0,1	2,77	4,1	
Fe(HL ¹) ₂ Cl·2H ₂ O	100	0,66	91,3	5,4
	10	5,34	66,6	
	1	2,17	14,6	
	0,1	1,79	3,7	
Cu (HL ²)NO ₃ ·4H ₂ O	100	0,23	91,5	15,7
	10	1,59	36,2	
	1	1,65	5,8	
	0,1	0,72	1,5	

Datele obținute denotă că compușii coordinativi, după activitatea antioxidantă, depășesc de 1,6 - 9 ori activitatea *Troloxului*, utilizat ca etalon în medicină și proprietățile depistate ale complexilor sintetizați prezintă interes pentru medicină din punctul de vedere al extinderii arsenalului de compuși antioxidativi sintetici.

Activitatea antiproliferativă a compusului Cu(HL²)NO₃·4H₂O și DOX a fost evaluată pe mai multe linii celulare prin utilizarea testului cu microplăci pe bază de resazurin. Studiile indică o activitate citotoxică evidentă a complexului dat față de HeLa, linii de celule canceroase BxPC-3 și linia celulară normală MDCK.

Proprietățile complexului și ale Doxirubicinei (DOX) asupra proliferării anumitor linii de celule după 24 de ore de contact sunt prezentate în figurile 7-9.

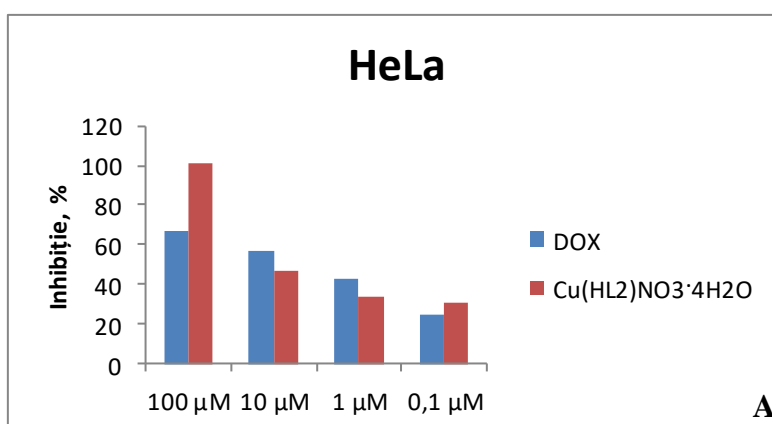


Fig.7. Inhibarea proliferării celulare pe linia HeLa.

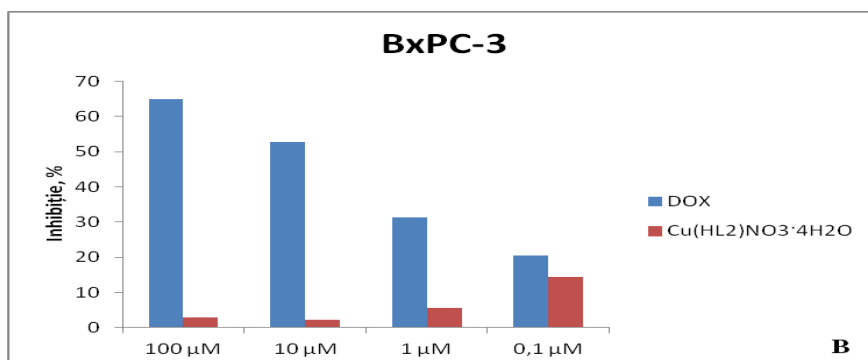


Fig.8. Inhibarea proliferării celulare pe linia BxPC-3.

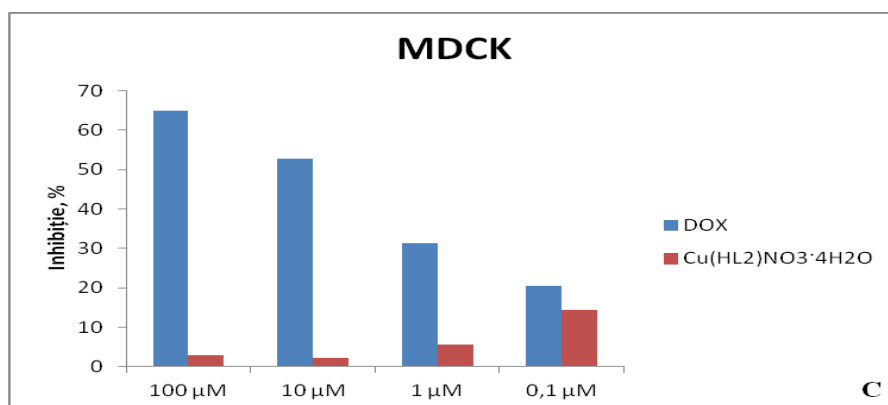


Fig.9. Inhibirea proliferației celulare pe linia MDCK.

Prin urmare, s-a stabilit că complexul dat prezintă activitate citotoxică împotriva celulelor cancerului HeLa și BxPC-3. Studiul *in vitro* menționat anterior a evidențiat următoarele rezultate IC_{50} : HeLa – $3,5 \pm 0,5 \mu\text{M}$; BxPC-3 – $4,2 \pm 0,9 \mu\text{M}$. Un factor important este faptul că complexul menționat mai sus a prezentat o citotoxicitate scăzută față de MDCK, cu rezultate $IC_{50} \geq 100 \mu\text{M}$. Pe când DOX a prezentat următoarele rezultate: HeLa – $4,8 \pm 1,6 \mu\text{M}$; BxPC-3 – $3,7 \pm 0,3 \mu\text{M}$; MDCK – $10,8 \pm 0,4 \mu\text{M}$. Astfel, s-a constatat că complexul prezintă activitate inhibitoare superioară de proliferație a celulelor canceroase de la linia HeLa comparativ cu DOX. În același timp, activitatea antiproliferativă pe BxPC-3 este echivalentă cu DOX.

Concluzii

1. Au fost sintetizate trei 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazone ale 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei (H_2L^{1-3}) și 47 compuși coordinativi ai cuprului, cobaltului, nichelului și fierului cu H_2L^{1-3} , diferite amine și sulfanilamide ($\text{A} = \text{H}_2\text{O}$; Im; 2,2'-Bipy; o-Phen; 3,5-Br₂py; Sf^{1-4}), pentru care în baza datelor analizei elementale a fost stabilită compoziția acestor compuși: $\text{Cu}(\text{HL}^{1-2})\text{X} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- , ClO_4^- , NO_3^- , $n = 0, 4$), $\text{Co}(\text{HL}^{1-2})_2\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}^-$, NO_3^-), $\text{Cu}(\text{L}^{1-3})\text{A}$ ($\text{A} = \text{H}_2\text{O}$; Im; 2,2'-Bpy; o-Phen; 3,5-Br₂Py; Sf^{1-4}), $\text{Fe}(\text{HL}^1)_2\text{X} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($\text{X} = \text{Cl}^-$, NO_3^- ; $n = 0, 2$), $\text{Ni}(\text{L}^{1-2})\text{H}_2\text{O}$ și $\text{Ni}(\text{H}_2\text{L}^1)(\text{L}^1) \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.
2. În componența compușilor coordinativi tiosemicarbazonele H_2L^{1-3} se comportă ca liganzi mono- sau tridentari mono- sau dublu-deprotonați.
3. Cercetarea magnetochimică a demonstrat că compușii coordinativi ai cuprului au structură mononucleară sau polinucleară. Complecșii cobaltului și ai nichelului sunt diamagnetici.
4. Compușii coordinativi sintetizați nu manifestă activitate antimicrobiană față de *Escherichia coli*, dar manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă față de microorganismele gram-pozitive și fungi în diapazonul 0,00006 – 1,0 mg/mL. S-a stabilit că asupra activității antimicrobiene a compușilor influențează natura atomului central, tiosemicarbazonei, aminei, sulfanilamidei și a restului de acid și pentru complecșii cu compoziție asemănătoare se schimbă conform șirurilor: $\text{Cu} \geq \text{Ni} \gg \text{Fe} \approx \text{Co}$; $\text{H}_2\text{L}^3 > \text{H}_2\text{L}^2 > \text{H}_2\text{L}^1$; $\text{NO}_3^- \geq \text{Br}^- > \text{ClO}_4^- > \text{Cl}^-$; 2,2'-Bpy > 3,5-Br₂Py > Im > o-Phen; $\text{Sf}^4 \geq \text{Sf}^3 \geq \text{Sf}^2 \geq \text{Sf}^1$.
5. Compușii sintetizați în diapazonul concentrațiilor 10^{-5} - 10^{-7} mol/L manifestă activitate antioxidantă de 1,6-9 ori mai înaltă decât activitatea antioxidantă a *Troloxului*, utilizat în medicină în calitate de etalon la determinarea proprietăților antioxidative ale compușilor naturali și sintetici.
6. Asupra proprietăților biologice influențează natura atomului central, restului de acid, aminei sau sulfanilamidei și poziția grupelor metil în fragmentul fenil al tiosemicarbazonei.

Referințe:

1. WEST, D.X., LIBERTA, A.E., PADHYE, S.B., CHIKATE, R.C., SONAWANE, P.S., KUMBHAR, A.S., YERANDE, R.G. Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies. In: *Coordination Chemistry Reviews*, 1993, 123(1), p.49-71. DOI: 10.1016/0010-8545(93)85052-6
2. ГУЛЯ, А.П., МИТКЕВИЧ, Н.Л., ЧУМАКОВ, Ю.М., ПЕТРЕНКО, П.А., БЭЛАН, Г.Г., БУРДУНЮК, О.С., ЦАПКОВ, В.И. Синтез, строение и биологическая активность координационных соединений кобальта(II), никеля(II) и меди(II) с N-(метоксифенил)-2-[(5-нитрофуран)метиле]н]-гидразинкарботиоамидами. В: *Журнал общей химии*, 2019, том 89, №7, с.11058-1068. DOI: 10.1134/S00444460X19070114

3. BĂLAN, G., BURDUNIUC, O., ȚAPCOV, V., MITKEVICH, N., RUDIC, V., GULEA, A. *Complecșii sulfatului de cupru(II) cu 2-(2-hidroxibenziliden)-N-(metoxifenil)-hidrazincarbotoamide, care manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele gram-pozitive.* Brevet de invenție MD nr.4648. 30.08.2019.
4. GULEA, A., JALBĂ, A., ȚAPCOV, V., BUZATU-BALACHIN, E., COTOVAIA, A., RUDIC, V. *Utilizarea compușilor coordinați ai cuprului(II) cu 4-(metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei în calitate de inhibitori ai Candida albicans.* Brevet de invenție MD nr.4258. 30.10.2013.
5. GULEA, A., ȚAPCOV, V., CEBOTARI, D., BĂLAN, G., BURDUNIUC, O., RUDIC, V. *Inhibitor al proliferării fungilor din specia Cryptococcus neoformans în baza hidratului de cloro-{[4 (2,4-dimetilfenil)-2-(oxo-3-metoxibenziliden)hidrazincarbotoamido(1-)]-O,N,S}-{[4-(2,4-dimetilfenil)-5-(2-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion]-S}cupru.* Brevet de invenție MD nr.4675. 31.01.2020.
6. GULEA, A., BURDUNIUC, O., BĂLAN, G., RUSNAC, R., ȚAPCOV, V., RUDIC, V. *Utilizare a N-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)]hidrazincarbotoamidei în calitate de inhibitor al proliferării microorganismelor gram-pozitive și fungilor Candida albicans.* Brevet de invenție MD nr.4648. 31.08.2019.
7. HODNETT, E.M. and MOONEY, P.D. Antitumor activities of some Schiff bases. In: *Journal of medicinal chemistry*, 1970, 13(4), p.786-786. DOI: 10.1021/jm00298a054
8. GULEA, A., ISTRATI, D., ȚAPCOV, V., GARBUZ, O., GUDUMAC, V., GROPPA, S. *Utilizare a di(μ-S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[N-(fenil-2-(piridin-2-ilmetiliden)-hidrazin-1-carbotoamido)(1-)]}cupru în calitate de inhibitor al proliferării celulelor cancerigene.* Brevet de invenție MD nr.4620. 31.01.2019.
9. GULEA, A., RUSNAC, R., RUSNAC, A., ȚAPCOV, V. *Etil-4-[2-[(piridin-2-ilmetiliden)hidrazinocarbotioil]amino]-benzoat monohidrat care manifestă proprietăți de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane.* Brevet de invenție MD nr.4613. 31.12.2018.
10. GULEA, A., POIRIER, D., ROY, J., STAVILA, V., BULIMESTRU, I., ȚAPCOV, V., BIRCA, M., POPOVSCHI, L. *In vitro antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: Chemical synthesis and structure-activity relationships.* In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2008, 23(6), p.806-818. DOI:https:// doi.org/101080/147563607017443002
11. PAHONTU, E., FALA, V., GULEA A., POIRIER, D., ȚAPCOV, V., ROSU, T *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*, 2013, 18, p.8812-8836. DOI:10.3390/molecules18088812
12. LOZAN-TÎRȘU, C., GULEA, A., ȚAPCOV, V., RUDIC, V. *Compuși coordinați ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei.* Brevet de invenție MD nr.4112. 30.04.2011.
13. GULEA, A., CĂPĂȚINĂ, T., CIUMACOV, Iu., LOZAN-TÎRȘU, C., PERTRENKO, P., CODIȚA, Gh., ȚAPCOV, V., RUDIC, V. *Compus coordinați trinuclear al cuprului:tris{μ-[3,5-dibromo-2-hidroxibenziliden-4'-(piridin-2-il)-tiosemicarbazido(2-)]cupru} hidrat, care manifestă activitate antimicrobică față de Candida albicans.* Brevet de invenție MD nr.4194. 31.12.2012.
14. BALAN, G., BURDUNIUC, O., USATAIA, I., GRAUR, V., CHUMAKOV, Yu., PETRENKO, P., GUDUMAC, V., GULEA, A., PAHONTU, E. *Novel 2-formylpyridine 4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone and Zn(II), Cu(II), Ni(II) and Co(III) complexes: Synthesis, characterization, crystal structure, antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activity.* In: *Applied Organometallic Chemistry*, 2020, 34(3) e5423. DOI: 10.1002/aoc.5423
15. ERHAN, T., GARBUZ, O., GULEA, A. *Sinteza și studiul unor N'-(N-dimetilfenil)-N,N-dimetiltiourei și N(4)-N-dimetilfeniltiosemicarbazide.* În: *Studia Universitatis Moldaviae*, 2017, nr.1(101), p.89-95.

Notă: Lucrarea dată a fost efectuată în cadrul Proiectului instituțional 15.817.02.24F.

Date despre autori:

Aurelian GULEA, doctor habilitat, profesor universitar, academician; șef LCS „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică”, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: guleaaurelian@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2010-7959

Victor ȚAPCOV, doctor în chimie, conferențiar universitar, cercetător științific coordonator, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: vtsapkov@gmail.com

Diana CEBOTARI, doctorand, cercetător științific stagiar, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: cebotaridiana1995@gmail.com

Olga GARBUZ, cercetător științific, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: olhamos@mail.ru

Prezentat la 04.04.2020