

CZU: 544.142.3:546.72

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3953814>

**SINTEZA ȘI PROPRIETĂȚILE ANTIBACTERIENE ȘI ANTIFUNGICE ALE  
COMPUȘILOR COORDINATIVI AI Fe(III) CU 4-CICLOHEXILTIOSEMICARBAZONA  
4-BENZOIL-3-METIL-1-FENIL-2-PIRAZOLIN-5-ONĂ**

**Roman RUSNAC, Maria BÎRCĂ, Sergiu ȘOVA, Aliona COTOVAIA,  
Greta BALAN\*\*\*, Olga BURDUNIUC\*\*\*, Aurelian GULEA**

*Universitatea de Stat din Moldova*

*\*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

*\*\*Agenția Națională pentru Sănătate Publică*

În lucrare este relatată metoda de sinteză a trei combinații coordinative noi ale Fe(III) cu ciclohexiltiosemicarbazona 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-onă. Activitatea antimicrobiană a compușilor studiați este moderată. Compusul coordinativ  $[\text{Fe}(\text{HL})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  a demonstrat cea mai bună activitate față de tulpina de fungi *Cryptococcus neoformans*. Prin urmare, activitatea acestui compus este de 36 de ori mai bună comparativ cu nistatina; de 18 și 2 ori mai bună decât miconazolul și, respectiv, fluconazolul, preparate utilizate actualmente în profilaxia și tratamentul infecțiilor cauzate de aceste microorganisme.

**Cuvinte-cheie:** compuși coordinativi, 4-ciclohexiltiosemicarbazona, pirazol, antimicrobiene, antifungice.

**SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL, ANTIFUNGAL PROPERTIES OF THE COORDINATION  
COMPOUNDS OF Fe (III) WITH 4-CYCLOHEXYLTIOSEMICARBAZONE  
4-BENZOYL-3-METHYL-1-PHENYL-2-PYRAZOLIN-5-ONE**

In this paper the method of synthesis of three new coordination compounds of Fe(III) with 4-cyclohexylthiosemicarbazone 4-benzoyl-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one is reported. The antimicrobial activity of compounds is moderate. The coordination compound  $[\text{Fe}(\text{HL})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  demonstrated the best activity against the fungal strain *Cryptococcus neoformans*. Therefore, the activity of this compound is 36 times better compared to nystatin; 18 and 2 times better than miconazol and fluconazole, respectively, antimicrobials currently used in the prophylaxis and treatment of infections caused by these microorganisms.

**Keywords:** coordination compounds, 4-cyclohexylthiosemicarbazone, pyrazole, antimicrobial, antifungal.

### Introducere

Numărul lucrărilor consacrate studiului combinațiilor coordinative crește în fiecare an, ceea ce dovedește importanța majoră pe care o au cercetările în acest domeniu al chimiei. Considerată inițial un capitol al chimiei anorganice, astăzi o disciplină de sine stătătoare, chimia coordinativă reprezintă unul dintre cele mai importante și de mare actualitate domenii ale chimiei în general, în special anorganice. Un loc deosebit în chimia coordinativă modernă este ocupat de direcția științifică ce se ocupă de sinteza și studiul fizico-chimic al compușilor coordinativi ai metalelor de tranziție cu liganzi organici polifuncționali. Acești liganzi posedă o tendință mare de coordinare formând compuși cu compoziție, structură și proprietăți diferite, iar datorită activității biologice remarcate unii dintre ei au găsit aplicare în medicină. Un interes științific deosebit prezintă tiosemicarbazonel heterociclice. Tiosemicarbazonelor li se acordă cea mai mare atenție, deoarece manifestă o gamă variată de activități biologice, cum ar fi: antimicrobiene, antifungice, antitumorale și antibacteriene, antivirale și antitumorale [1-3].

*Scopul lucrării* date rezidă în sinteza și analiza antibacteriană, antifungică a compușilor coordinativi ai Fe(III) cu 4-ciclohexiltiosemicarbazona 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-onă.

### Material și metode

#### 1. Reactivi și metode de cercetare

Cercetările științifice au avut loc în cadrul Laboratorului de cercetări științifice „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” al Universității de Stat din Moldova și în colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, precum și cu Agenția Națională pentru Sănătate Publică.

Sintezele s-au efectuat cu reagenți procurați de la companiile „Sigma-Aldrich”, „Acros Organics” sau „Alfa Aesar”, fiind folosiți în sinteză fără o purificare prealabilă. Analiza titrimetrică la metal a fost efectuată conform metodicii descrise în [4]. Spectrele FTIR au fost înregistrate pe probe în formă de pulbere la aparatul Bruker ALPHA, în diapazonul numerelor de undă 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Spectrele de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN)  $^1\text{H}$  și  $^{13}\text{C}$  au fost efectuate la temperatura camerei utilizând spectrometrul Bruker DRX-400. În calitate de solvent a fost utilizat DMSO- $d_6$ . Analiza cu difracția razelor X pe monocristal a fost efectuată la difractometrul Xcalibur-Gemini „Oxford Diffraction”, cu monocromator de grafit înzestrat cu sursă de raze X de tip Mo-K $\alpha$ . Cristalele au fost plasate la o distanță de 40 mm față de detectorul CCD. Procedeele de determinare a parametrilor celulei elementare și de integrare a datelor experimentale au fost efectuate cu ajutorul setului de programe „Crys Alis package Oxford Diffraction”. Pentru compușul coordinativ (1) soluțiile au fost determinate prin metoda directă cu ajutorul programului SHELXS-97 și fitate prin metoda pătratelor minimale pe bază de  $\text{Fo}^2$  în cadrul programului SHELXL-97 în varianta anizotropică pentru toți atomii cu masă molară mai mare decât a atomului de hidrogen.

## 2. Procedee de sinteză

Ligandul  $\text{H}_2\text{L}$  (4-ciclohexiltiosemicarbazona 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-onă) a fost obținut în urma reacțiilor de condensare a 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-onă cu 4-ciclohexiltiosemicarbazida în alcool etilic conform metodicii descrise în [2-5], (Fig.1).

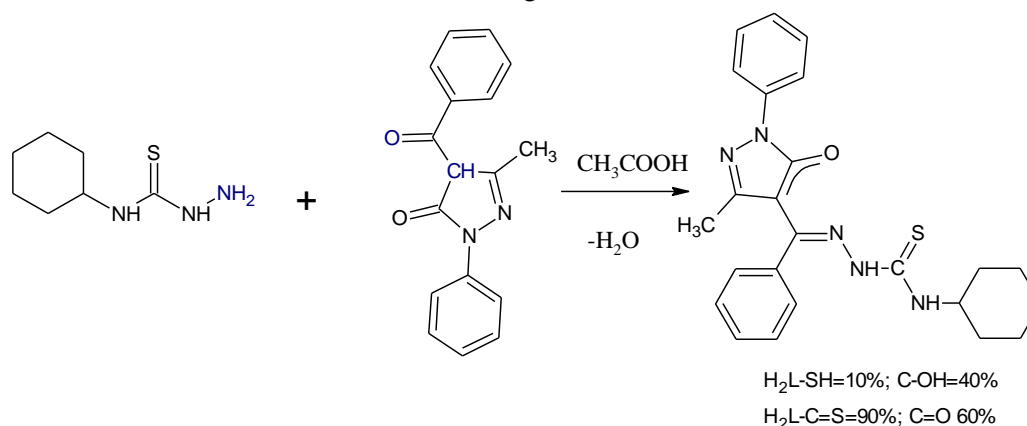


Fig.1. Schema de sinteză a ligandului  $\text{H}_2\text{L}$ .

### Sinteza $\text{H}_2\text{L}$

Într-un balon pentru sinteză de 50 mL se introduc 8,65 g (0,05 mol) (N-ciclohexilhidrazin-1-carbotioamidă, care a fost obținută conform metodicii descrise în [5,6]) și 13,90 g (0,05 mol) (4-benzoil-5-metil-2-fenil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-onă) apoi se adaugă 60 mL etanol. Amestecul reactant se refluxează timp de 7 h. Se verifică consumul reactanților inițiali cu ajutorul cromatografiei în strat subțire pe plăci de silicagel. După confirmarea consumului reactanților are loc regenerarea solventului prin distilare la presiune redusă. Solidul obținut se usucă în exicator cu vid în prezență de  $\text{CaCl}_2$  anhidru. Produsul final este un solid de culoare galbenă-deschis rău solubil în apă, relativ solubil în alcooli, dar bine solubil în dimetilsulfoxidă și N,N-dimetilformamidă. Se obțin: 17,54 g, ce corespund  $\eta=81,0\%$ ,  $R_f=0,55$  (benzen-izopropanol 1:3), p.t. = 208-209°C. Produsul dat corespunde caracteristicilor fizico-chimice conform sursei [5], FT-IR (Bruker ALPHA), ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{N}^4\text{H})$  3334,  $\nu(\text{N}^2\text{H})$  3133,  $\nu(\text{C-H}_{\text{aril}})$  3060,  $\nu(\text{C-H}_{\text{as}})_{\text{cy}}$  2925,  $\nu(\text{C-H}_{\text{si}})_{\text{cy}}$  2850,  $\nu(\text{CH}=\text{N}^1)$  1614,  $\delta(\text{N-H})$  1552,  $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{aril}}$  1518-1403,  $\nu(\text{C}=\text{S})$  1250,  $\nu(\text{C-O})$  1231,  $\nu(\text{N}^1-\text{N}^2)$  1027,  $\delta(\text{C}=\text{S})$  846.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$ : (1,26-1,93 (m, CH din  $\text{CH}_2$ ) $_{\text{cy}}$ , 2,11 (s,  $\text{CH}_3$ ); 3,43 bandă lată (OH +  $\text{H}_2\text{O}$  din DMSO), 4,2 (m,  $\text{CH}$ ) $_{\text{cy}}$ ; 7,17-8,20 (m, CH-benzen), 9,18 (s, N-H-CS), 9,51 (s, N-H-NH), 10,50 (s, lat (OH-enol);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ ; ppm): 13,55  $\text{CH}_3$ ; 25,31-32,22 (C din ciclohexan), 53,30 ( $\text{C}_{\text{cy}}-\text{N}$ ), 118,73, 129,31, 147,57 (C-pirazol); 120,90, 126,35, 128,50, 129,30, 129,49, 130,28 (CH-benzen); 143,78, 147,59 (C-benzen); 182,20 (C=S), 183,03 C-OH $_{\text{enol}}$ .

### Procedura de sinteză a combinațiilor coordinative ale Fe(III)

Sinteza  $[\text{Fe}(\text{HL})_2]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1). Într-un balon conic termorezistent se adaugă 0,8651 g (2 mmol) de 4-ciclohexiltiosemicarbazona 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-onă care se dizolvă la fierbere în 20 mL alcool etilic. Se trece în soluție tot solidul, după care se adaugă soluție etanolică de 0,4036 g (1 mmol) sare de  $\text{FeBr}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Conținutul balonului se refluxează la o agitare magnetică timp de 1,5 h. Solidul obținut se filtrează prin pâlnia Shot, se recrystalizează din etanol (96%), apoi uscarea are loc într-un exicator cu vid în prezența  $P_2O_5$  până la o masa constantă. Se obțin: 0,95g ce corespund unui randament de 92% din calculul teoretic. Masa moleculară: 1036,90 g/mol. P.t.=  $>450^\circ C$ , analizat/calculat pentru  $C_{48}H_{56}BrFeN_{10}O_4S_2$  (%): Fe 5,20% din 5,39% calculat. IR (Bruker ALPHA),  $cm^{-1}$ :  $\nu(N-H, Ar-H)$  3346-3036;  $\nu(C-H$  as/si pentru Cy) 2958, 2851;  $\nu(C=N)$  1589;  $\nu(COH_{enol})$ -1133;  $\nu(Fe-N_{azom.})$ 542;  $\nu(Fe-O)$ 481;  $\nu(Fe-S)$ 390.

**Sinteza  $[Fe(HL)_2]Cl \cdot H_2O$  (2).** Într-un balon conic termorezistent se adaugă 0,8651 g (2 mmol) de 4-ciclohexiltiosemicarbazona 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-onă care se dizolvă în 20 mL alcool etilic la fierbere. Se trece în soluție tot solidul, după care se adaugă soluție etanolică de 0,2703 g (1 mmol) sare de  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ . Conținutul balonului se refluxează la o agitare magnetică timp de 1,5 h. Solidul obținut se filtrează prin pâlnia Shot, se recrystalizează din etanol (96%), apoi uscarea are loc într-un exicator cu vid în prezența  $P_2O_5$  până la o masa constantă. Se obține: 0,87 g ce corespund unui randament de 89% din calculul teoretic. Masa moleculară: 974,44 g/mol. P.t.=  $>450^\circ C$ , analizat/calculat pentru  $C_{48}H_{54}ClFeN_{10}O_3S_2$  (%): Fe 5,55% din 5,73% calculat. IR (Bruker ALPHA),  $cm^{-1}$ :  $\nu(N-H, Ar-H)$  3344-3046;  $\nu(C-H$  as/si pentru Cy) 2951, 2850;  $\nu(C=N)$  1579;  $\nu(COH_{enol})$ -1123;  $\nu(Fe-N_{azom.})$ 552;  $\nu(Fe-O)$ 471;  $\nu(Fe-S)$ 391.

**Sinteza  $[Fe(HL)_2]NO_3 \cdot H_2O$  (3).** Într-un balon conic termorezistent se adaugă 0,8651 g (2 mmol) de 4-ciclohexiltiosemicarbazona 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-onă care se dizolvă în 20 mL alcool etilic la fierbere. Se trece în soluție tot solidul, după care se adaugă soluție etanolică de 0,4039 g (1 mmol) sare de  $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ . Conținutul balonului se refluxează la o agitare magnetică timp de 1,5 h. Solidul obținut se filtrează prin pâlnia Shot, se recrystalizează din etanol (96%), apoi uscarea are loc într-un exicator cu vid în prezența  $P_2O_5$  până la o masa constantă. Se obține: 0,86 g ce corespund unui randament de 86% din calculul teoretic. Masa moleculară: 1000,98 g/mol. P.t.=  $>450^\circ C$ , analizat/calculat pentru  $C_{48}H_{54}FeN_{11}O_6S_2$  (%): Fe 5,49% din 5,58% calculat. IR (Bruker ALPHA),  $cm^{-1}$ :  $\nu(N-H, Ar-H)$  3340-3086;  $\nu(C-H$  as/si pentru Cy) 2965, 2841;  $\nu(C=N)$  1551;  $\nu(COH_{enol})$ -1130;  $\nu(Fe-N_{azom.})$ 564;  $\nu(Fe-O)$ 484;  $\nu(Fe-S)$ 400.

Formule de repartizare a legăturilor chimice în compuși coordinativi ai Fe(III):

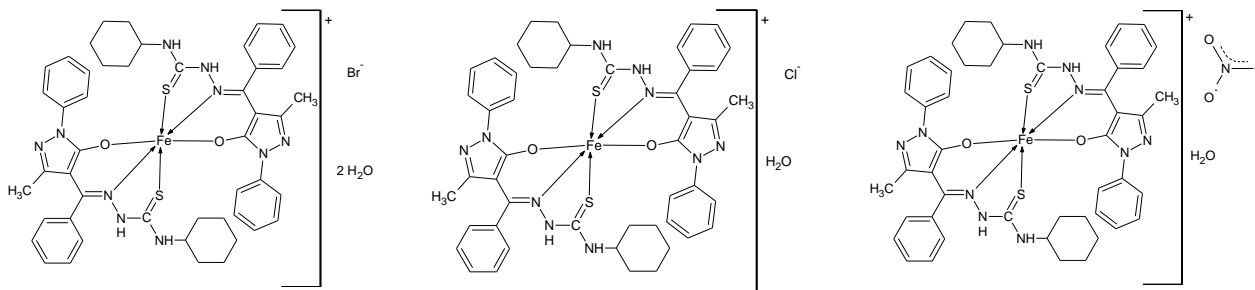


Fig.1. Compuși coordinativi ai Fe(III) și  $H_2L$ .

### Proprietăți antimicrobiene:

#### Metodologia studierii activității antibacteriene și antifungice

Activitatea antimicrobiană a compușilor testați a fost determinată prin metoda diluțiilor succesive, care permite determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI) și a concentrației minime bactericide/fungicide (CMB/CMF). Pentru a determina CMI și CMB/CMF a fost creat un gradient discontinuu de concentrații ale compusului testat în bulion Muller-Hinton, după care s-a adăugat câte 100  $\mu L$  de suspensie microbiană ce corespunde standardului de turbiditate 0,5 McFarland. Tuburile au fost incubate la temperatura de  $35-37^\circ C$  timp de 18-24 de ore, după care s-a determinat valoarea CMI prin analiza macroscopică a tuburilor, după prezența sau lipsa creșterii microorganismelor. Pentru determinarea CMB/CMF s-au efectuat repicări din fiecare diluție pe geloză Muller-Hinton. Valoarea CMB/CMF a constituit cea mai mică concentrație de compus care a redus numărul coloniilor microbiene cu până la 99,9% [7,8].

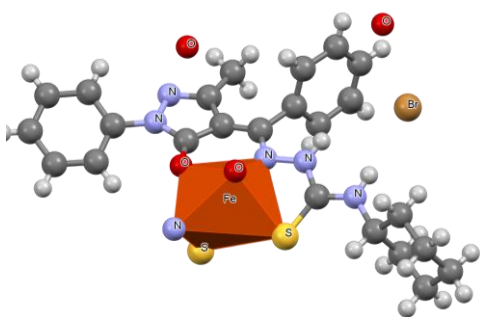
Martorul pozitiv a constituit bulionul Muller-Hinton cu compuși testați, iar martorul negativ bulionul Muller-Hinton inoculat cu microorganismele testate. Toate experimentele au fost realizate în trei repetiții.

Testările au fost efectuate pe tulpinile de referință *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Acinetobacter baumannii* BAA-747 și *Candida albicans* ATCC 10231,

*Cryptococcus neoformans* CECT 1043, *Candida krusei* ATCC 6258. Rezultatele obținute privind studierea proprietăților antifungice și antibacteriene ale compușilor coordinativi (1-3) sunt prezentate în Figura 3.

### Rezultate și discuții

Sinteza compușilor coordinativi (1-3) a fost realizată după metode clasice de sinteză. Prin intermediul metodelor moderne de studiu al structurii compușilor sintetizați atât organici, cât și coordinativi se atestă faptul că toți au prezentat o puritate de 90% a formelor descrise în lucrare; altele 10% reprezintă forme izomere și compuși organici modificați în urma coordinării pe matrici Fe(III). În cazul bromurii de fier(III) din soluția etanolică în urma recristalizării (metoda solvotermală) s-au obținut monocristale de culoare neagră, care au fost analizate cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal, care au demonstrat următoarea structură moleculară:  $[\text{Fe}(\text{HL})_2]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Ionul central are numărul de coordinare 6, poliedrul de coordinare fiind un octaedru regulat. În sfera exterioară se găsește anionul bromură și două molecule de apă de cristalizare. Ambii liganzi sunt monodeprotonați prin intermediul oxigenului enolic, formând legături coordinative prin intermediul atomului de N azometinic și S tionic la atomul central.



Date cristalografice și parametrii structurali pentru compusul coordinativ **1**

Formula empirică	$\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{BrFeN}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$
Grupul de spațiere	C 2/c (15)
Parametrii celulei elementare	<b>a</b> 23.766(5) <b>b</b> 18.240(4) <b>c</b> 13.674(3)
	Unghiurile $\alpha$ 90 $\beta$ 118.88(3) $\gamma$ 90 Volumul 5190.37
R-factor(%)	5,29

Fig.2. Structura compusului coordinativ  $[\text{Fe}(\text{HL})_2]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1).

Activitatea antibacteriană și antifungică a fost determinată în cadrul laboratorului de cercetări științifice al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică. Rezultatele au fost repetate de trei ori pentru a minimiza posibilitatea erorilor de date. Au fost efectuate comparații cu preparatele antimicrobiene utilizate actualmente în profilaxia infecțiilor bacteriene și fungice. Pentru compușii 1-3 s-a demonstrat o activitate antifungică înaltă față de specia de *Cryptococcus neoformans*. Îndeosebi, compusul coordinativ  $[\text{Fe}(\text{HL})_2]\text{NO}_3\cdot \text{H}_2\text{O}$  a demonstrat cea mai bună activitate față de specia *Cryptococcus neoformans*, a cărei activitate este de 36 de ori mai bună comparativ cu nistatina, de 18 și 2 ori mai bună decât miconazolul și, respectiv, fluconazolul – preparate utilizate actualmente în profilaxia și tratamentul infecțiilor cauzate de aceste microorganisme.

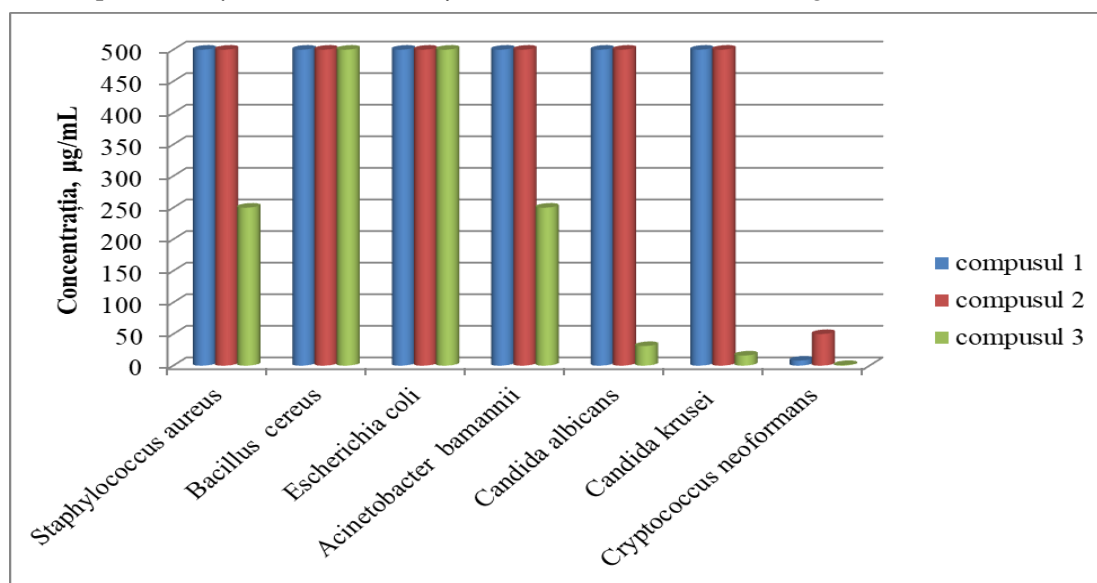


Fig.3. Proprietățile antibacteriene și antifungice ai compușilor coordinativi (1-3).



**Concluzii**

1. Purity of the ligand 4-cyclohexylthiosemicarbazone 4-benzoyl-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one synthesized was confirmed with the help of chromatography in strat subțire, IR spectroscopy, as well as with the help of spectra of  $^1\text{H}$ -RMN and  $^{13}\text{C}$ -RMN.
2. In the result of synthesis were obtained three new coordinative compounds in the base of salts of Fe(III) with the ligand 4-cyclohexylthiosemicarbazone 4-benzoyl-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. Repartition of chemical bonds in the coordinative compounds (1-3) was confirmed with the help of analysis of titrimetric metal and IR spectroscopy (FTIR). Molecular structure of the coordinative complex  $[\text{Fe}(\text{HL})_2]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  was stabilized with the help of X-ray diffraction on a monocrystal. In the complex of  $[\text{Fe}(\text{HL})_2]\text{Br}\cdot \text{H}_2\text{O}$  the central ion has a coordination number of six, the coordination polyhedron being a regular octahedron.
3. Results of antibacterial activity (*S. aureus*, *B. cereus*, *E. coli*, *A. Bamannii*) and antifungal (*C. albicans*, *C. krusei*) of the coordinative compounds in the base of salts of Fe(III) are presented with moderate results. Activity is more evidenced by the complex  $[\text{Fe}(\text{HL})_2]\text{NO}_3\cdot \text{H}_2\text{O}$  in comparison with *Cryptococcus neoformans*, at the minimum inhibitory concentration of 0,9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , compared with nystatin (32,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), miconazolol (16,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) and fluconazolol (1,6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).

**Referințe:**

1. SCOVILL, J.P., DANIEL, L., KLAYMAN, C., LAMBROS, G., CHILDS, E. and JOHN, D. NOTSCH. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 9. Derivatives of 2-acetylpyridine 1-oxide as potential antimalarial agents. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 1984, no.1, p.87-91. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm00367a019>
2. PAHONTU, E., JULEA, F., ROSU, T., PURCAREA, V., CHUMAKOV, Y., PETRENCO P., GULEA A. Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. In: *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2015, 19(4), p.865-78. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcmm.12508>
3. GULEA, A.P., MITKEVICH, N.L., CHUMAKOV, Y.M., PETRENKO, P.A., BALAN, G.G., BURDUNIUC, O.S. and TSAPKOV, V.I., Synthesis, Structure, and Biological Activity of Coordination Compounds of Cobalt (II), Nickel (II), and Copper (II) with N-(Methoxyphenyl)-2-[(5-nitrofuryl)methylene]hydrazinecarbothioamides. In: *Russian Journal of General Chemistry*, 2019, 89(7), p.1415-1423. <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070363219070119>
4. БЕЛЯВСКАЯ, Т.А. *Практическое руководство по гравиметрии и титриметрии*. Москва: Издательство Московского университета, 1986, с.123. <http://chembaby.com/wp-content/uploads/2016/01/belyavskaya.pdf>
5. RUSNAC, R., RUSNAC, A., GARBUZ, O., and GULEA, A. Synthesis and Structure of Copper (II) Coordination Compounds with 4-N-substitute-thiosemicarbazone of 4-benzoyl-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one. Antioxidant, Antimicrobial and Antitumor Properties. In: *Economy Transdisciplinarity Cognition*, 2019, 22, no.2 p.5-14. [http://www.ugb.ro/Downloads/Info%20Studenti/20192020/etc2019no2/03\\_Rusnac,\\_Rusnac,\\_Garbuz,\\_Gulea.pdf](http://www.ugb.ro/Downloads/Info%20Studenti/20192020/etc2019no2/03_Rusnac,_Rusnac,_Garbuz,_Gulea.pdf)
6. RUSNAC, R., NICOLENCO, N., ZAROVNAIA, A., RUSU, V., BÎRCĂ, M., GULEA A. *Metode de sinteză a unor izotiocianați alifatici, aromatici, heterociclici*. În: Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”, 7-8 noiembrie 2019. Științe ale Naturii și Exacte. Rezumate ale comunicărilor, 2019, p.202-206. ISBN 978-9975-149-47-1 [http://usm.md/wp-content/uploads/Rezumate-St\\_NaturiiExacte.pdf](http://usm.md/wp-content/uploads/Rezumate-St_NaturiiExacte.pdf)
7. CLSI, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard, 9<sup>th</sup> ed., CLSI document M07-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2012. <https://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2015-M07-A10.unlocked.pdf>
8. CLSI, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, Approved Standard, 2<sup>nd</sup> ed., NCCLS document M27-A2. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, 2002. [https://clsi.org/media/1461/m27a3\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1461/m27a3_sample.pdf)

*Notă: Lucrarea a fost efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.5007.10*

**Date despre autori:**

**Roman RUSNAC**, doctorand, Școala doctorală Științe Chimice; cercetător științific, Universitatea de Stat din Moldova.

**E-mail:** roman.rusnac@usm.md

**ORCID:** 0000-0002-5713-5251

**Maria BÎRCĂ**, doctor, conferențiar universitar; cercetător științific superior, Universitatea de Stat din Moldova.

**E-mail:** mbirca@gmail.com

**Sergiu ȘOVA**, doctor, conferențiar universitar; cercetător științific superior, Universitatea de Stat din Moldova; Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni” (România).

**E-mail:** shova@icmpp.ro

**ORCID:** 0000-0002-1222-4373

**Aliona COTOVAIA**, doctor, conferențiar universitar; cercetător științific superior, Universitatea de Stat din Moldova.

**E-mail:** cotovaia@gmail.com

**Greta BALAN**, doctor, conferențiar universitar; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”; Agenția Națională pentru Sănătate Publică.

**E-mail:** greta.balan@usmf.md

**Olga BURDUNIUC**, doctor, conferențiar universitar; Agenția Națională pentru Sănătate Publică; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”.

**E-mail:** olgaburduniuc3@gmail.com

**Aurelian GULEA**, doctor habilitat, profesor universitar, academician; cercetător științific principal, șef LCȘ *Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică*, Universitatea de Stat din Moldova.

**E-mail:** guleaaurelian@gmail.com

**ORCID:** 0000-0003-2010-7959

*Prezentat la 26.05.2020*