

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

ȘCOALA DOCTORALĂ ȘTIINȚE ALE NATURII

Consortiu: Universitatea Stat din Moldova, Institutul de Dezvoltare a Societății Informaționale,
Universitatea de Stat „Bogdan Petriceicu Hașdeu” din Cahul

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: [546.56 + 546.87]-3:547.494.1(043)

NEGUȚA ELENA

**SINTEZA ȘI STUDIUL COMPUȘILOR COORDINATIVI AI Cu(II) ȘI Bi(III)
CU IONI AMINOPOLICARBOXILAT ȘI TIOSEMICARBAZONE ALE
2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI**

141.01 CHIMIE ANORGANICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

Chișinău, 2024

Teza a fost elaborată în cadrul Universității de Stat din Moldova, Școala Doctorală Științe ale Naturii, Departamentul Chimie.

Conducător științific

BULIMESTRU Ion doctor în chimie, conferențiar universitar, Universitatea de Stat din Moldova

Componența Comisiei de Doctorat:

LOZAN Vasile doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova - **președinte**

BULIMESTRU Ion doctor în chimie, conferențiar universitar, Universitatea de Stat din Moldova - **conducător de doctorat**

GULEA Aurelian doctor habilitat în chimie, academician, profesor universitar, Universitatea de Stat din Moldova - **referent**

MELNIC Silvia doctor în chimie, conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu - **referent**

COROPCEANU Eduard doctor în științe chimice, profesor universitar, Universitatea Pedagogică de Stat „Ion Creangă” din Chișinău - **referent**

Susținerea va avea loc la 14 iunie 2024, ora 14:00 în cadrul Ședinței Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat din cadrul Școlii Doctorale Științe ale Naturii, USM. Sediul – Universitatea de Stat din Moldova (<http://www.usm.md>), str. M. Kogălniceanu 65 A, blocul 3, sala 332, MD-2009, Chișinău, Moldova.

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la 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 ”07” mai 2024

Președintele Comisiei de Doctorat

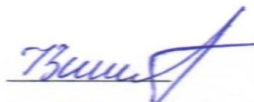
doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător



LOZAN Vasile

Conducător științific

doctor în chimie, conferențiar universitar



BULIMESTRU Ion

Autor:



NEGUȚA Elena

CUPRINS:

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
CONȚINUTUL TEZEI.....	8
1. COMPUȘI COORDINATIVI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI.....	8
2. METODE DE SINTEZĂ ȘI CERCETARE.....	8
3. ANALIZA FIZICO-CHIMICĂ A COMPUȘILOR COORDINATIVI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU IONI AMINOPOLICARBOXILAT ȘI TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI.....	8
3.1 Analiza spectrelor IR a compușilor coordinativi obținuți.....	8
3.2 Analiza cu raze X pe monocristal a compușilor coordinativi homometalici ai Cu(II) cu ioni APC și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei.....	10
3.3 Analiza cu raze X a compușilor coordinativi homometalici ai Bi(III) cu ioni APC și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei.....	15
3.4 Analiza cu raze X a compușilor coordinativi heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni APC și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei.....	17
4. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE ALE COMPUȘILOR HOMO- ȘI HETEROMETALICI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU IONI APC ȘI TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI.....	22
4.1 Activitatea antimicrobiană a compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă – APC.....	22
4.2 Activitatea antifungică a compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă – APC.....	24
4.3 Proprietățile antioxidative ale compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă – APC.....	25
CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI.....	26
BIBLIOGRAFIE.....	29
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI.....	30
ADNOTARE.....	32
ANNOTATION.....	33
АННОТАЦИЯ.....	34

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei abordate. Rezistența la antibiotice este astăzi una dintre cele mai mari amenințări la adresa sănătății globale și a securității alimentare, iar dezvoltarea de noi antibiotice sau molecule care prezintă activitate împotriva tulpinilor patogene devine din ce în ce mai importantă. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) raportează că doar în Uniunea Europeană aproximativ 25.000 de pacienți mor din cauza infecțiilor bacteriene rezistente dobândite în spitale [1].

Majoritatea medicamentelor utilizate în practica medicală sunt substanțe organice. A fost demonstrat că complexarea metalelor la anumite molecule organice generează o varietate semnificativă de activități biologice. Astfel, sinteza medicamentelor antitumorale și antimicrobiene, utilizând complecși metalici cu liganzi organici, se conturează ca o strategie inovatoare pentru cercetători. Bazele Schiff, o clasă vastă de compuși organici, se disting prin multitudinea de proprietăți biologice pe care le manifestă: antifungice, antipiretice, antitumorale, antiproliferative și antimicrobiene. Chimia complecșilor ionilor de metale cu baze Schiff a început a se dezvolta după succesul cisplatinei [2].

Tiosemicarbazonele prezintă un interes considerabil datorită activității biologice, cum ar fi: antitumorale, antibacteriene, antivirale, antituberculoase și antimalarice [3]. Aplicațiile medicale ale tiosemicarbazonelor au început să apară în anii cincizeci împotriva tuberculozei și leprei [9]. În anii șaiszeci au fost descoperite proprietățile antivirale ale tiosemicarbazonelor și, după multe cercetări, *Metisazona* și *Marboranul* au fost utilizate pentru a trata variola [4]. În această perioadă, au fost publicate primele rezultate ale activității antitumorale ale tiosemicarbazonelor. A fost descoperit potențialul anticancer a Triapinei (tiosemicarbazona 3-aminopiridin-2-carboxaldehidă), care în prezent a ajuns la studiul clinic a fazei II pe mai multe tipuri de cancer [5]. Activitatea sa antitumorală este, de asemenea, foarte largă, dar este dependentă în mare parte de tipologia celulelor tumorale.

Compușii cuprului(II) au fost investigați pornind de la presupunerea că metalele endogene pot fi mai puțin toxice pentru celulele normale comparativ cu celulele canceroase. Cu toate acestea, cuprul(II) poate fi, de asemenea, toxic din cauza activității sale redox și afinității pentru situsurile de legare care ar trebui să fie ocupate de alți ioni de metale. Cuprul este un element esențial pentru majoritatea organismelor aerobe, folosit ca cofactor structural și catalitic și în consecință este implicat în multe procese biologice [6]. Ținând cont de acest lucru, s-a acordat multă atenție cercetării mecanismelor de absorbție, distribuției, metabolismului și excreției cuprului precum și asupra rolului său în dezvoltarea cancerului și a altor boli [7].

În ultimii ani o atenție deosebită în domeniul chimiei coordinative a fost concentrată pe medicina compușilor terapeutici cu ioni de bismut(III). Bismutul este un metal greu și relativ netoxic.

Datorită razei ionice mari ($1,16 \text{ \AA}$) și a perechii libere de electroni $6s^2$, ionii de Bi(III) pot să formeze complecși cu numere de coordinare mari [8] care sunt responsabili pentru eficiența biologică ridicată și toxicitatea scăzută în tratamentul unei varietăți de infecții microbiene, inclusiv sifilis, diaree, gastrită și colită. De remarcat, că bismutul(III) este un agent antimicrobian la care rezistența nu este încă dezvoltată și care are un efect sinergic cu antibioticele. Dintre proprietățile antimicrobiene a compușilor Bi(III) se evidențiază combaterea *Helicobacter pylori* în afecțiunile gastro-intestinale [9] și inhibarea virusului SARS-CoV-2 și atenuarea consecințelor acestuia [10]. Mai mult decât atât, mulți compuși ai Bi(III) au fost, de asemenea, investigați intens ca potențiale medicamente antimicrobiene și antileishmaniale [11]. Un studiu remarcabil a demonstrat o rată de inhibiție de 82% a celulelor canceroase la o concentrație de $0,25 \mu\text{M}$ a unui complex al Bi(III). Valoarea IC_{50} a acestui complex este de 41 nM , adică de aproximativ 100 de ori mai mică decât cea a cisplatinei [12].

Cercetătorii de la Departamentul Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, au reușit, în anul 2008, să sintetizeze un șir de compuși coordinativi heterometalici de tipul Cu(II)-Bi(III)-APC cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice. Acești compuși au demonstrat o eficiență remarcabilă în inhibarea proliferării celulelor de leucemie umană HL-60, obținând o rată de inhibare de 99%, semnificativ mai mare decât cea (50%) a complexului homometalic al Cu(II) cu aceeași tiosemicarbazonă [13].

Reieșind din cele expuse, **scopul lucrării** este studiul comparativ structural și biologic al complecșilor homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: aminopolicarboxilat (APC) - tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei pentru elucidarea factorilor care amplifică activitatea biologică.

Obiectivele cercetării:

- stabilirea condițiilor optime de sinteză a compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) folosind în calitate de agenți de chelatare ionii edta^{4-} , cdta^{4-} , dtpa^{5-} și tiosemicarbazonele 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzoilpiridinei cu sau fără substituenți în poziția 4N;
- determinarea compoziției chimice, purității și structurii substanțelor obținute cu ajutorul diferitor metode fizico-chimice de analiză: analiza elementală, spectroscopia IR, difracția razelor X pe monocristal și pulbere;
- determinarea activității biologice a compușilor sintetizați pentru elucidarea influenței următorilor factori: substituentul (R^1) de la carbonul carbonilic; forma tiolică/tionică a ligandului; substituentul (R^2) în poziția 4N a tiosemicarbazonei; natura ionului metalic; natura anionului APC; raportul dintre liganzi.

În complecșii heterometalici, a fost analizată și influența celui de-al doilea ion metalic.

Ipoteza cercetării constă în sinteza unor noi compuși homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat (APC) în combinație cu diferite tiosemicarbazone. Compușii coordinativi obținuți prezintă interes pentru obținerea unor noi medicamente antimicrobiene, antifungice și anticancer.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese.

Tiosemicarbazonele au fost sintetizate conform metodologiilor descrise în literatura de specialitate [14]. Puritatea tiosemicarbazonelor a fost verificată cu ajutorul cromatografiei pe strat subțire, spectroscopiei IR și spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară ^1H și ^{13}C -RMN. Combinațiile coordinative homo- și heterometalice obținute au fost caracterizate prin diferite metode fizico-chimice de analiză. Analiza elementală a fost efectuată cu ajutorul analizatorului elemental GmbH Vario-EL-III-CHNOS Elemental Analyzer, în cadrul Centrului de Chimie Fizică și Anorganică al Institutului de Chimie, USM. Spectroscopia IR a fost efectuată la spectrometrul BRUKER ALPHA în cadrul laboratorului „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” al USM. Difracția cu raze X pe monocristal a fost realizată la Institutul de Chimie Macromoleculară ”Petru Poni” (Iași, România) folosind difractometrul Bruker APEX II și Xcalibur E cu detector EOS CCD și radiație Mo-K α . Difracția razelor X pe pulbere a fost efectuată în cadrul Centrului Regional Interdisciplinar științifico-educational pentru Studiul Materialelor Avansate (CaRISMA), USM.

Pentru unii complecși sintetizați a fost determinată activitatea antimicrobiană împotriva a două tulpini bacteriene Gram-pozitive: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ATCC 11778) și două tulpini Gram-negative: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Acinetobacter baumannii* (BAA-747). La fel, a fost determinată și activitatea antifungică împotriva tulpinei de *Candida albicans* (ATCC 10231). Cercetările au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Microbiologie al Agenției Naționale de Sănătate Publică, Chișinău, Moldova. Pe lângă activitățile antimicrobiene și antifungice, a fost analizată și proprietatea antioxidantă a unora dintre compușii coordinativi sintetizați. Cercetările au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Sistemă și Filogenie Moleculară de la Institutul de Zoologie, Chișinău, Moldova.

Noutatea și originalitatea științifică.

Au fost determinate condițiile optime de sinteză și au fost obținuți 57 compuși coordinativi cu liganzi polidentati micști, dintre care: 20 compuși coordinativi homometalici ai Cu(II), 14 compuși homometalici ai Bi(III) și 23 complecși heterometalici Cu(II)-Bi(III), folosind în calitate de liganzi ionii aminopolicarboxilați și tiosemicarbazonele 2-formil-, 2-acetil- sau 2-benzoilpiridinei și derivaților acestora. Cu ajutorul difracției cu raze X pe monocristal au fost determinate structurile cristaline ale 22 complecși: (10 compuși homometalici ai Cu(II), 4 compuși homometalici ai Bi(III) și 8 complecși heterometalici Cu(II)-Bi(III)). A fost determinată activitatea antimicrobiană,

antifungică și proprietățile antioxidative ale compușilor coordinativi obținuți. A fost brevetat un compus heterometalic Cu(II)-Bi(III), care manifestă activitate fungiostatică față de specia *Candida albicans* de 31,9 ori mai înaltă decât fluconazolul și de 1,4 ori mai înaltă decât prototipul [15].

Valoarea aplicativă a tezei constă în sinteza și caracterizarea compușilor homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și cu tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei și derivații ei. Acești compuși au demonstrat o activitate antimicrobiană, antifungică și antioxidantă semnificativă. S-au obținut combinații coordinative care sunt de aproximativ 337 mai active decât Furacilina și de cca 78 de ori mai active decât Nistatina.

Rezultatele obținute au fost valorificate prin publicarea a 5 articole în reviste naționale din categoria B, precum și prin prezentarea a 6 rezumate la conferințe naționale și internaționale. De asemenea, a fost obținut și un brevet de invenție.

Volumul și structura tezei.

Lucrarea este scrisă pe 123 pagini de text de bază ce include 83 figuri și 15 tabele. Structura sa constă din introducere, rezumatul tezei scris în 3 limbi, lista tabelor, lista figurilor, lista abrevierilor, patru capitole de bază, concluzii și recomandări, 154 de surse bibliografice, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul candidatei.

CONȚINUTUL TEZEI

Teza este expusă pe 123 pagini text de bază, ce include 83 figuri și 15 tabele. Structura sa constă din introducere, rezumatul tezei scris în 3 limbi, lista tabelor, lista figurilor, lista abrevierilor, patru capitole de bază, concluzii și recomandări, 154 de surse bibliografice. Volumul total al tezei este de 181 pagini.

1. COMPUȘI COORDINATIVI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI

Capitolul 1 este structurat în 5 subcapitole în care este reprezentat studiul bibliografic din literatura de specialitate. În acest capitol sunt descrise metodele de obținere a compușilor coordinativi, precum și unele metode de analiză și cercetare a acestora. La fel, sunt descrise pe larg activitățile biologice ale compușilor coordinativi analizați în acest capitol.

2. METODE DE SINTEZĂ ȘI CERCETARE

În **Capitolul 2** sunt prezentate metodele de sinteză a 20 compuși coordinativi homometalici ai Cu(II), 14 compuși homometalici ai Bi(III) și 23 compuși heterometalici Cu(II)-Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă – APC (edta^{4-} , cdta^{4-} și dtpa^{5-}). Determinarea compoziției chimice, purității și structurii compușilor coordinativi obținuți a fost realizată cu ajutorul analizei elementale, spectroscopiei IR, difracției razelor X pe monocristal și pulbere. Determinarea activității antimicrobiene a fost efectuată prin metoda diluțiilor succesive a unui mediu nutritiv lichid bulion peptonat din carne 2%, pH 7,0. În calitate de culturi de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite două tulpini Gram-pozitive: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) și *Bacillus cereus* (ATCC 11778), și două tulpini Gram-negative: *Escherichia coli* (ATCC 25922) și *Acinetobacter baumannii* (BAA-747). Iar testele antifungice au fost efectuate pe tulpina de *Candida albicans* (ATCC 10231). Pentru determinarea proprietății antioxidative a fost folosită metoda ABTS^{•+}.

3. ANALIZA FIZICO-CHIMICĂ A COMPUȘILOR COORDINATIVI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU IONI AMINOPOLICARBOXILAT ȘI TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI

3.1 Analiza spectrelor IR a compușilor coordinativi obținuți

Pentru Bazele Schiff, cele mai informative în spectrele IR sunt oscilațiile de valență $\nu(\text{C}=\text{N})$ și $\nu(\text{C}=\text{S})$ sau $\nu(\text{C}-\text{S})$. Semnalul caracteristic oscilațiilor $\nu(\text{C}=\text{N})$ din tiosemicarbazone, care apare în intervalul $1638\text{-}1666\text{ cm}^{-1}$, nu au putut fi identificate pentru toți complexii deoarece, foarte frecvent, este mascat de către semnalele foarte puternice și largi datorate oscilațiilor $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ ale grupărilor carboxilat din APC (Tabelele 3.1 și 3.2).

Tabelul 3.1 Maximurile (cm^{-1}) oscilațiilor caracteristice din spectrele IR ale unor complecși homometalici ai Bi(III)

Complexul	$\nu_{\text{C=N}}$ baza Schiff	ν_{asCOO^-} APC	ν_{symCOO^-} APC	$\Delta\nu_{\text{asCOO}^-}$ - ν_{sCOO^-}	$\nu_{\text{C=S}}$ baza Schiff	$\nu_{\text{C-C}}$ (CH_2COO^-) ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$) $\nu_{\text{C-C}}$ (ciclohexan)
$\{[\text{Bi}(\text{Hedta})] \cdot \text{HFoPyTSC-4Et}\}_n$ (23)	1638	1594 1573	1393 1381	201 192	1298	912 883
$\{[\text{Bi}(\text{Hcdta})(\text{HFoPyTSC-4Et})]\}_n$ (27)	1653 1619	1596 1559	1394 1370	202 189	1302	917 (878)
$[\text{Bi}(\text{Hedta})(\text{HAcPyTSC-4Et}_2)] \cdot 7,25\text{H}_2\text{O}$ (31)	-	1584	1374 1357	210 227	1314 1289	916 844
$[\text{Cu}(\text{HFoPyTSC-4Et})(\text{H}_2\text{O})\text{Cu}(\text{edta})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (3)	-	1581 1558	1390	191 168	1321	-
$[\text{Cu}_2(\text{FoPyTSC-4Et}_2)\text{Cu}(\text{cdta})]$ (7)	-	1602 1562	1367	235 195	-	767 737
$\{[\text{Cu}_2(\text{AcPyTSC-4Me})_2\text{Cu}(\text{edta})] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ (10)	1644	1615 1562	1389 1361	226 201	-	779
$\{[\text{Cu}(\text{HAcPyTSC})\text{Cu}(\text{cdta})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_2$ (12)	-	1595	1363 1334	232 261	1334	-
$[\text{Cu}_2(\text{AcPyTSC-4Me})_2(\text{H}_2\text{O})\text{Cu}(\text{cdta})] \cdot 4,5\text{H}_2\text{O}$ (13)	-	1607 1562	1377	230 185	-	778
$\{[\text{Cu}_2(\text{AcPyTSC-4Et})_2\text{Cu}(\text{cdta})] \cdot 5,5\text{H}_2\text{O}\}_n$ (14)	-	1606 1563	1372	234 191	-	774 757
$\{[\text{Cu}_2(\text{AcPyTSC-4Ph})_2\text{Cu}(\text{cdta})] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ (15)	-	1598 1558	1413 1371	185 187	-	749 733
$\{[\text{Cu}_2(\text{BzPyTSC})_2\text{Cu}(\text{cdta})] \cdot 6\text{H}_2\text{O}\}_n$ (17)	-	1592 1559	1394	198 165	-	784
$\{[\text{Cu}_4(\text{BzPyTSC-4Me})_4\text{Cu}_2(\text{cdta})_2] \cdot 11,65\text{H}_2\text{O}\}_n$ (18)	-	1591	1393	198	-	784
$\{[\text{Cu}_2(\text{BzPyTSC-4Et})_2\text{Cu}(\text{cdta})] \cdot 3,95\text{H}_2\text{O}\}_n$ (19)	-	1594 1553	1419 1369	175 184	-	789

Deplasarea semnalelor, caracteristice oscilațiilor $\nu(\text{C=S})$, din tiosemicarbazonele necoordinate ($1301\text{-}1324 \text{ cm}^{-1}$) înspre numere de undă mai mari ($1314\text{-}1338 \text{ cm}^{-1}$), indică la coordinarea atomilor de sulf la ionii de Cu(II) în complecșii homometalici (Tabelul 3.2). În complecșii cu tiosemicarbazone monodeprotonate, în formă tiolică, apare un semnal nou, cu maximum la $733\text{-}784 \text{ cm}^{-1}$, atribuit oscilațiilor $\nu(\text{C-S})$, iar semnalul caracteristic oscilațiilor $\nu(\text{C=S})$ dispăre. În complecșii **42** și **51** cu tiosemicarbazona nedeprotonată, cât și monodeprotonată, sunt prezente atât semnalul oscilațiilor $\nu(\text{C-S})$ cât și cel caracteristic formei tionice, $\nu(\text{C=S})$ (Tabelul 3.2). Conform datelor din literatură [16], diferențele $\Delta\nu_{\text{as}-\nu_{\text{s}}}$ ale oscilațiilor COO^- mai mari de 200 cm^{-1} din spectrele IR ale complecșilor indică la prezența grupărilor carboxilat coordinate monodentat, iar în cazul diferențelor în jur de 200 cm^{-1} sau mai mici, se poate presupune coordinarea bidentat-punte a

grupărilor carboxilat, lucru confirmat ulterior de studiul structural al combinațiilor coordinative (compușii 7, 15, 17, 18, 19), în care toate cele patru grupări carboxilat coordonează bidentat-punte la ionii de Bi(III) și Cu(II).

Tabelul 3.2 Maximurile (cm⁻¹) oscilațiilor caracteristice din spectrele IR ale unor complecși heterometalici Cu(II)-Bi(III)

Complexul	vC=N baza Schiff	v _{as} COO- APC	v _{sym} COO- APC	Δ(v _{as} COO ⁻ - v _s COO-)	vC=S baza Schiff	vC-S baza Schiff	vC-C (CH ₂ COOH) (CH ₂ COO ⁻) vC-C (ciclohexan)
{[Cu(H ₂ O)(FoPyTSC)Bi(edta)]· H ₂ O} _n (35)	-	1574	1406 1362	168 212	-	757	918 859
{[Cu(FoPyTSC- 4Ph)Cu(HFoPyTSC- 4Ph)Bi ₃ (cdta) ₃]·nH ₂ O} _n (42)	-	1582 1537	1420 1386	162 151	1338	753	922 (881)
[Cu(H ₂ O)(HFoPyTSC)Bi(dtpa)- (H ₂ O)]·5H ₂ O (43)	-	1576	1385 1368	191 208	1333	-	921 894 _u 862
{[Cu(H ₂ O)(AcPyTSC)Bi(edta)]· 2H ₂ O} _n (45)	-	1578	1421 1358	157 220	-	765	916 859
{[Cu(AcPyTSC-Me)Bi(edta)]·H ₂ O} (46)	1666	1576	1446 1434 1360	130 142 216	-	789	916 855
{[Cu(H ₂ O)(AcPyTSC- Et)Bi(edta)]·4H ₂ O} _n (47)	-	1570	1433 1363	137 207	-	771	917 853
{[Cu(AcPyTSC- 4Ph)Cu(HAcPyTSC- 4Ph){Bi(cdta) ₃]·8H ₂ O} _n (51)	1638	1585 1532	1422 1389	163 143	1323	779	923 (882)
{[Cu ₂ (BzPyTSC- Et) ₂ Bi ₂ (cdta) ₂ (H ₂ O) ₂]· 13,25H ₂ O} _n (56)	-	1585	1432 1382	153 203	-	787	924 (880)

Semnalele de la 912 - 926 cm⁻¹ au fost atribuite vibrațiilor vC-C din grupările carboxilat ale APC. Semnalele grupărilor etilen/ciclohexan din APC pot servi ca semnal analitic pentru identificarea aminopolicarboxilaților coordinați. Astfel, asemănător cu datele din literatură [17], pentru liganzii edta⁴⁻ semnalul vC-C din fragmentul etilenic apare la 844-871 cm⁻¹, iar ligandul dtpa⁵⁻ poate fi deosebit fără ambiguități datorită prezenței umarului de la 894 cm⁻¹. Prezența inelului ciclohexanic din ligandul cdta⁴⁻ este confirmată de către oscilațiile vC-C de la ~ 878-886 cm⁻¹.

3.2 Analiza cu raze X pe monocristal a compușilor coordinativi homometalici ai Cu(II) cu ioni APC și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei

Compușii homometalici ai Cu(II) cu liganzi micști (tiosemicarbazonă – APC) au fost obținuți în două etape. La prima etapă au fost sintetizați Cu₂APC·4H₂O (de culoare albastru-intens, în ambele cazuri), care se obțin la interacțiunea malahitei cu acizii aminopolicarboxilici corespunzători [18,19]. La etapa a doua, la soluția apoasă de Cu₂APC au fost adăugate soluțiile metanolice de

tiosemicarbazonele 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzoilpiridinei cu, sau fără, substituenți în poziția 4N. Astfel, au fost obținuți 20 compuși coordinativi homometalici ai Cu(II) cu ioni edta⁴⁻, cdta⁴⁻ și tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei și cu derivați ai acesteia.

Compusul [Cu(HFoPyTSC-4Et)(H₂O)Cu(edta)(H₂O)]·1,5H₂O (**3**) cristalizează în sistem triclinic, grupul spațial $P\bar{1}$, cu parametrii celulei elementare a=7,659131; b=12,541856; c=14,13501; α =79,7385; β =89,7207; γ =88,1179. Structura complexului **3** este formată din entități anionice {Cu(edta)}²⁻ și cationice {Cu(HFoPyTSC-4Et)(H₂O)}²⁺, unite între ele prin intermediul atomului de oxigen O8 al unei grupări carboxilat, generând o structură monomerică. Ionul Cu2 are numărul de coordinare cinci și adoptă o geometrie piramidal-tetragonală (Figura 3.1).

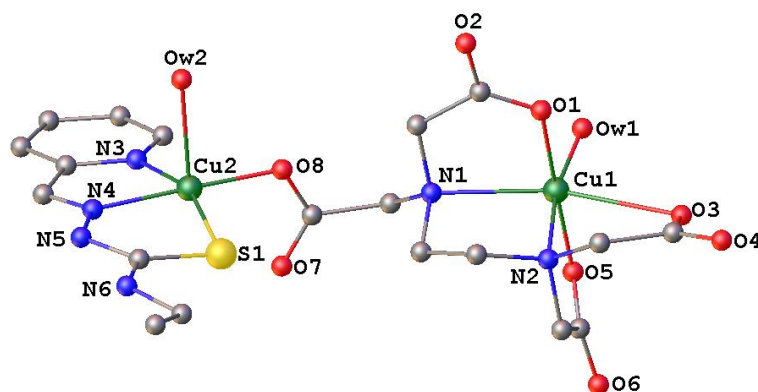


Figura 3.1. Structura moleculară a complexului homometalic 3

Baza poliedrului de coordinare este formată din atomii donori ai tiosemicarbazonei (N3, N4, S1) nedeprotonate și atomul de oxigen O8 al unei grupări carboxilat, iar în vârful piramidei se află atomul de oxigen Ow2 al unei molecule de apă. Ionul Cu1 este hexacoordinat, adoptând o geometrie bipiramidal-tetragonală distorsionată. Baza piramidei o formează atomul de oxigen Ow1 al unei molecule de apă, doi atomi de azot (N1 și N2) și un atom de oxigen O3 al unei grupări carboxilat, iar pozițiile apicale fiind ocupate de către atomii de oxigen O1 și O5.

Complexul [Cu₂(FoPyTSC-4Et)₂Cu(cdta)] (**7**) cristalizează în sistem monoclinic, grupa spațială $P2_1/c$, cu parametrii celulei elementare a=15,288; b=12,2306; c=22,773; β =91,53. În complexul **7** pot fi distinse o entitate anionică {Cu(cdta)}²⁻ și două cationice {Cu(FoPyTSC-4Et)}⁺ (Figura 3.2), unite prin intermediul atomilor de oxigen O8 și O6 ai grupărilor carboxilat-punte, formând o structură monomerică. În structură sunt prezenți doi ioni de cupru(II) cu numere de coordinare diferite. Ionul Cu1 are numărul de coordinare șase, adoptând o geometrie bipiramidal-tetragonală distorsionată. Anionul cdta⁴⁻ coordonează hexadentat ionul Cu1 prin doi atomi de azot (N1 și N2) și patru atomi de oxigen (O1, O3, O5, și O7) ai patru grupări carboxilat. Ionii Cu2 și Cu3 au numerele de coordinare patru și adoptă geometrii tetragonale, coordinând atomii NNS ai tiosemicarbazonelor și câte un atom de oxigen (O6 și O8, respectiv) ai grupărilor carboxilat-punte

din entitatea anionică vecină $\{\text{Cu}(\text{cdta})\}^{2-}$. 4-etiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei se află în formă monodeprotonată.

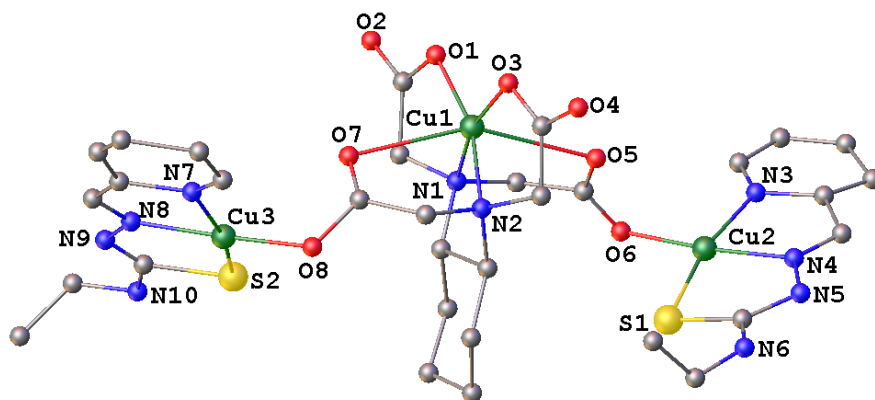


Figura 3.2. Structura moleculară a complexului homometalic 7

Complexul $\{[\text{Cu}(\text{HAcPyTSC})\text{Cu}(\text{cdta})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_2$ (**12**) cristalizează în sistem monoclinic, grupa spațială $P2_1/c$, cu parametrii celulei elementare $a=4,2766$; $b=14,1177$; $c=14,5139$; $\beta=107,151$. Structura compusului **12** este formată din fragmente cationice $\{\text{Cu}(\text{HAcPyTSC})\}^{2+}$ și anionice $\{\text{Cu}(\text{cdta})\}^{2-}$ (Figura 3.3). Acestea sunt unite prin intermediul atomilor de oxigen O2 și O7 ai grupărilor carboxilat-punte generând unități tetrametalice separate, generate prin simetrie. Ionul Cu2, care coordonează tiosemicarbazona tridentată, are numărul de coordinare cinci, iar poliedrul de coordinare reprezintă o piramidă tetragonală.

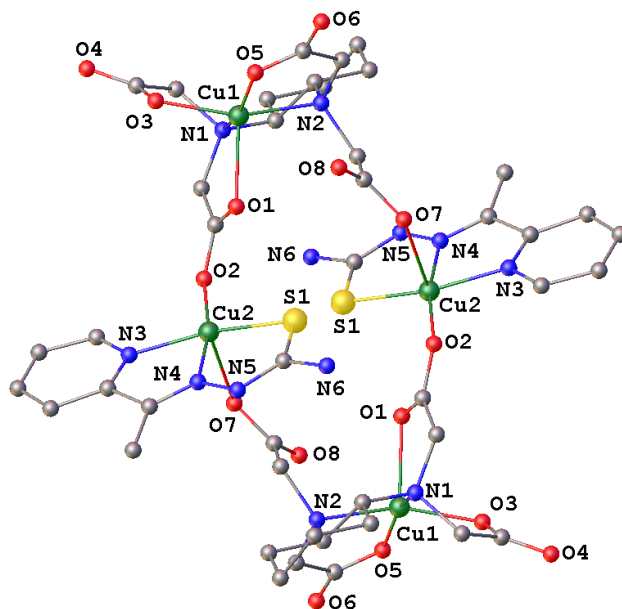


Figura 3.3. Structura moleculară a complexului homometalic 12

Tiosemicarbazona nedeprotonată este coordonată prin trei atomi (N3, N4 și S1) formând planul ecuatorial al poliedrului de coordinare. În același plan există o legătură de coordinare cu atomul de oxigen O2 al unei grupări carboxilat. În vârful piramidei este poziționat atomul de oxigen O7 al unei grupe carboxilat-punte dintr-o altă entitate $\{\text{Cu}(\text{cdta})\}^{2-}$, generată prin simetrie. Anionul cdta^{4-}

coordinează pentadentat ionul Cu1 prin intermediul a doi atomi de azot (N1 și N2) și a trei atomi de oxigen (O1, O3 și O5) ai trei grupe carboxilat. Numărul de coordinare al ionului Cu1 este cinci, iar geometria de coordinare - o piramidă tetragonală.

Complexul $\{[\text{Cu}_2(\text{AcPyTSC-4Me})_2\text{Cu}(\text{edta})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ (**10**) cristalizează în sistem ortorombic, grupul spațial *Pbcn* și parametrii celulei elementare $a=16,9492$, $b=9,6355$ și $c= 21,604$. Structura compusului **10** (Figura 3.4) este formată din entități anionice $\{\text{Cu}(\text{edta})\}^{2-}$ și cationice dimerice $\{[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Me})]_2\}^{2+}$ centrosimetrice, asamblate la entitățile anionice $\{\text{Cu}(\text{edta})\}^{2-}$ prin atomii de oxigen-punte O2 ai grupărilor carboxilat. Ca rezultat, structura reprezintă un polimer coordinativ 1D.

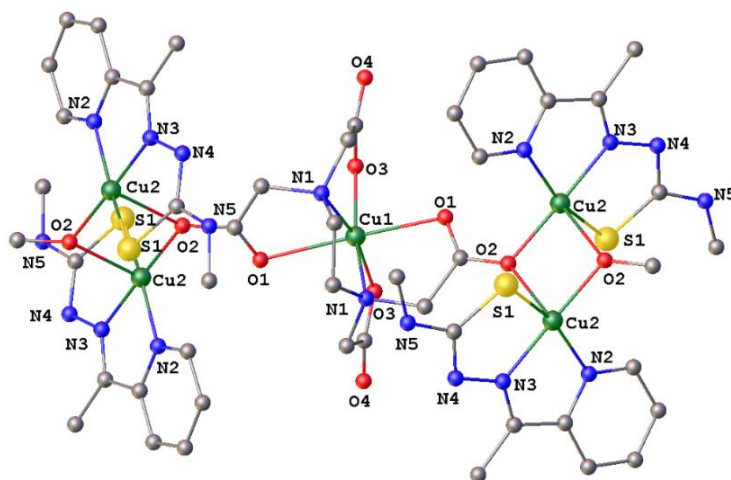


Figura 3.4. Structura cristalină a complexului homometalic 10

Anionul edta^{4-} coordinează hexadentat ionul Cu1, care ocupă o poziție specială pe centrul de simetrie, prin doi atomi de azot (N1, N1') și prin patru atomi de oxigen ai grupărilor carboxilat (O1, O3, O1', O3'). Ca rezultat, Cu1 are numărul de coordinare șase și geometria bipiramidal-tetragonală distorsionată. Ionii Cu2, din dimerii centrosimetrice, au numărul de coordinare cinci și geometria piramidal-tetragonală. Baza poliedrului de coordinare o formează atomii donori N2, N3 și S1 ai tiosemicarbazonei monodeprotonate și atomul de oxigen-punte O2 al unei grupe carboxilat din fragmentul anionic $\{\text{Cu}(\text{edta})\}^{2-}$. Vârful piramidei este ocupat de către atomul de oxigen-punte O2 al unei grupe carboxilat, din entități anionice $\{\text{Cu}(\text{edta})\}^{2-}$.

Compusul $[\text{Cu}_2(\text{AcPyTSC-4Me})_2(\text{H}_2\text{O})\text{Cu}(\text{cdta})]\cdot 4,5\text{H}_2\text{O}$ (**13**) cristalizează în sistem ortorombic, grupul spațial *P2*, cu parametrii celulei elementare $a=14,3463$, $b=17,5896$ și $c= 20,7623$. Structura compusului **13** (Figura 3.5) este formată din fragmente anionice $\{\text{Cu}(\text{cdta})\}^{2-}$ și dimeri cationici centrosimetrice $\{[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Me})(\text{H}_2\text{O})]_2\}^{2+}$, conectați prin intermediul atomilor de sulf S1 din entitatea $\{\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Me})(\text{H}_2\text{O})\}^+$, generată prin simetrie. Ca rezultat se formează o structură monomerică. Ionul Cu1 din fragmentele anionice $\{\text{Cu}(\text{cdta})\}^{2-}$, care ocupă o poziție specială

pe centrul de simetrie, are numărul de coordinare șase cu geometria bipiramidal-tetragonală distorsionată. Sfera de coordinare include setul de atomi 2N+4O ai ligandului edta⁴⁻. Baza bipiramidei este formată din atomii N1, N1', O3 și O3', iar pozițiile apicale sunt ocupate de către atomii de oxigen O1 și O1'.

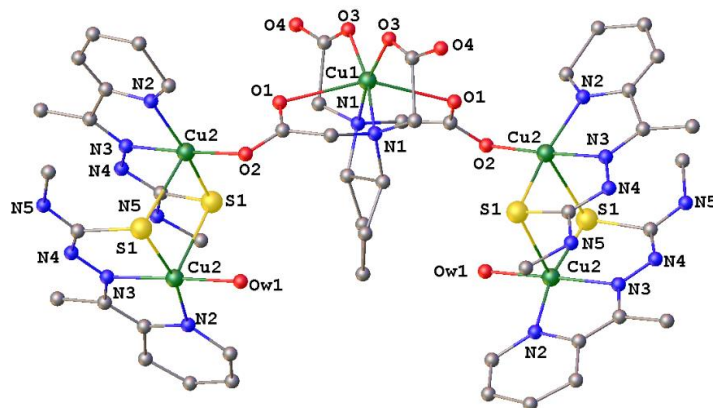


Figura 3.5. Structura cristalină a complexului homometalic 13

Asamblarea dimerilor cationici centrosimetrice $\{[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Me})(\text{H}_2\text{O})]_2\}^{2+}$ are loc prin intermediul atomilor de sulf-punte (S1 și S1') din tiosemicarbazona monodeprotonată. Numărul de coordinare al ionilor Cu2 este cinci, iar poliedrul de coordinare o piramidă tetragonală. În planul ecuatorial al sferei de coordinare a ionului Cu2 se află atomii donori ai tiosemicarbazonei (N2, N3 și S1), precum și atomul de oxigen O2 al grupărilor carboxilat de la entitatea anionică $\{\text{Cu}(\text{cdta})\}^{2-}$. Vârful piramidei este ocupat de către atomul de sulf-punte S1' din sfera de coordinare a entității cationice $\{\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Me})(\text{H}_2\text{O})\}^+$, generate prin simetrie.

Complexul $\{[\text{Cu}_2(\text{AcPyTSC-4Et})_2\text{Cu}(\text{cdta})] \cdot 5,5\text{H}_2\text{O}\}_n$ (**14**) cristalizează în sistem ortorombic, grupul spațial *Pnna*, cu parametrii celulei elementare $a=17,0881$; $b=13,8949$, $c=21,1916$. Structura complexului **14** (Figura 3.6), este foarte asemănătoare cu cea a complexului **13** (Figura 3.5). Cele două deosebiri dintre aceste structuri includ lipsa moleculei de apă (Figura 3.6), coordonată la ionii Cu(II), precum și formarea polimerilor coordinativi 1D în structura complexului **14**, comparativ cu structura complexului **13**.

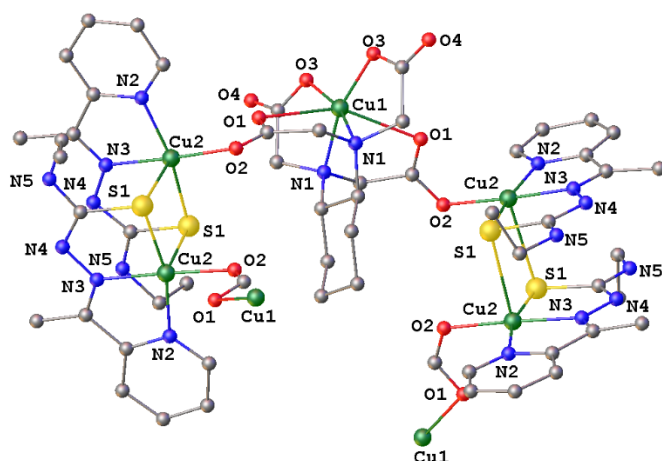


Figura 3.6. Structura cristalină a complexului homometalic 14

3.3 Analiza cu raze X a compușilor coordinativi homometalici ai Bi(III) cu ioni APC și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei

Compușii homometalici ai Bi(III) cu liganzi micști, tiosemicarbazonă - APC, au fost obținuți prin amestecarea soluțiilor apoase de Bi(HAPC) [20,21] și a soluțiilor metanolice de tiosemicarbazone. Astfel, au fost obținuți **13** compuși coordinativi homometalici ai Bi(III) cu ioni APC (edta^{4-} , cdta^{4-}) și tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei și derivații acesteia.

Compusul $\{[\text{Bi}(\text{Hedta})] \cdot \text{HFoPyTSC-4Et}\}_n$ (**23**) cristalizează în sistemul monoclinic, grupul spațial $P2_1/c$, cu parametrii celulei elementare $a=11,9542$; $b=22,1135$, $c=8,5894$; $\beta=94,519$. Structura complexului **23** (Figura 3.7), constă din unități dimerice $\{[\text{Bi}(\text{Hedta})]\}_2$, asamblate prin intermediul atomilor de oxigen O1 și molecule de tiosemicarbazonă, care nu sunt implicate în coordinare.

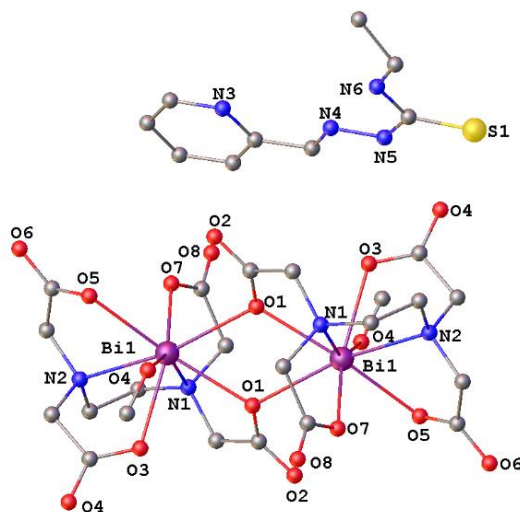


Figura 3.7. Un fragment din structura cristalină a complexului homometalic 23

Dimerii $\{[\text{Bi}(\text{Hedta})]\}_2$, la rândul lor, sunt uniți în lanțuri infinite cu ajutorul atomilor de oxigen O4, formând un polimer coordinativ 1D. Ligandul Hedta³⁻ coordonează la ionul Bi(III) prin doi atomi de azot (N1, N2) și prin atomii de oxigen O1, O3, O5 și O7 ai patru grupe carboxilat. Ionii

Bi1 își completează sfera de coordinare până la opt cu atomii de oxigen-punte O1 și O4 ai două grupări carboxilat din două fragmente vecine {Bi(Hedta)}. Geometria de coordinare a ionilor Bi(III) este dodecaedrală.

Compusul [Bi(Hcdta)(H₂O)]·2H₂O·HFoPyTSC-4Ph (**28**) cristalizează în sistem monoclinic, grupul spațial *P*2₁/*c*, cu parametrii celulei elementare *a*=11,8618; *b*=14,9605; *c*=17,5694; β=91,479. Structura complexului **28** (Figura 3.8) constă din molecule de tiosemicarbazonă necoordinată și dimeri centrosimetrice separați {[Bi(Hcdta)(H₂O)]₂}, uniți între ei prin atomii de oxigen O1 ai grupărilor carboxilat-punte.

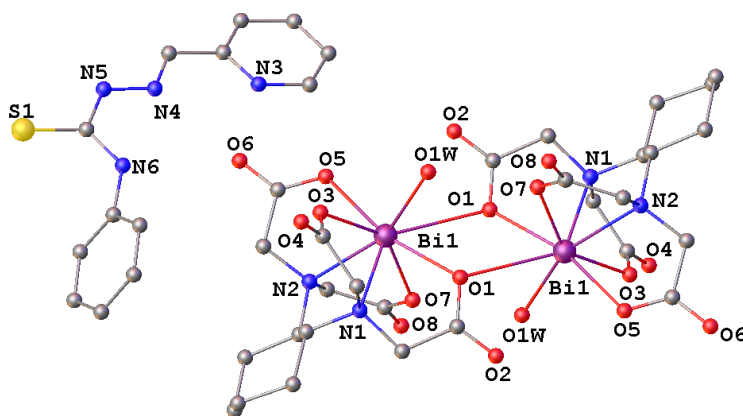


Figura 3.8. Structura moleculară a complexului homometalic 28

Ionul Bi1 are numărul de coordinare opt și adoptă o geometrie dodecaedrală. Anionul cdt⁴⁻ coordonează la ionul Bi(III) prin doi atomi de azot (N1, N2), atomii de oxigen O1, O3, O5 și O7 ai patru grupări carboxilat, iar două poziții de coordinare sunt ocupate de atomul de oxigen Ow1 al unei molecule de apă și de atomul de oxigen O1 al unei grupe carboxilat-punte din entitatea {Bi(Hcdta)} vecină, generată prin simetrie.

Compusul [Bi(Hedta)(HAcPyTSC-4Et)₂]·7,25H₂O (**31**) cristalizează în sistem monoclinic, grupul spațial *P*2₁/*c*, cu parametrii celulei elementare *a*=12,4441; *b*=14,9124, *c*=23,3797; β=92,95.

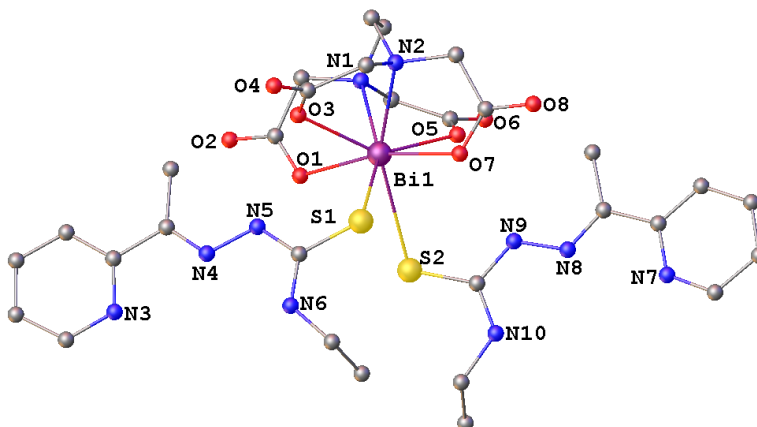


Figura 3.9. Structura moleculară a complexului homometalic 31

Structura complexului **31** constă din entități separate $[\text{Bi}(\text{Hedta})(\text{HAcPyTSC}-4\text{Et})_2]$, în care ligandul edta^{4-} este coordonat hexadentat la ionul $\text{Bi}(\text{III})$ prin doi atomi de azot (N1 și N2) și atomii de oxigen O1, O3, O5 și O7 ai patru grupări carboxilat (Figura 3.9). Ionul $\text{Bi}(\text{III})$ își completează numărul de coordinare până la opt cu atomii de sulf S1 și S2 ai două molecule de tiosemicarbazona nedeprotonată. Face de menționat că aceasta este unica structură a complexelor homometalici ai $\text{Bi}(\text{III})$ din lucrare în care tiosemicarbazona este coordonată la ionii de $\text{Bi}(\text{III})$.

3.4 Analiza cu raze X a compușilor coordinativi heterometalici ai $\text{Cu}(\text{II})$ și $\text{Bi}(\text{III})$ cu ioni APC și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei

Compușii heterometalici $\text{Cu}(\text{II})$ - $\text{Bi}(\text{III})$, cu liganzi micști tiosemicarbazona-APC, au fost sintetizați în mai multe etape. La prima etapă, folosind metodele descrise în literatură, au fost obținuți compușii coordinativi $\text{Cu}\{\text{Bi}(\text{edta})\}_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ [22], $\text{Cu}\{\text{Bi}(\text{cdta})\}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ și $\text{Cu}\{\text{Bi}(\text{dtpa})\}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ [23] în formă cristalină, precum și soluția apoasă *in situ* a complexului $\text{Ba}\{\text{Bi}(\text{edta})\}_2$. Inițial, complexii heterometalici au fost obținuți prin două metode diferite. Prima metodă a inclus reacția dintre $\text{Ba}[\text{Bi}(\text{edta})]_2$ și sulfatii complecși ai $\text{Cu}(\text{II})$, iar conform celei de-a doua metode, au reacționat soluțiile apoase ale aminopolicarboxilatobismutaților(III) respectivi de cupru(II) cu soluțiile alcoolice ale tiosemicarbazonele corespunzătoare. Astfel, a fost efectuată sinteza a 23 compuși coordinativi heterometalici $\text{Cu}(\text{II})$ - $\text{Bi}(\text{III})$ cu ioni APC (edta^{4-} , cdta^{4-} , dtpa^{5-}) și tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei și derivații acesteia. Compoziția acestor complecși a fost stabilită în baza rezultatelor analizei elementale și a spectroscopiei IR, iar pentru 8 compuși concretizată cu ajutorul studiului de difracție cu raze X pe monocristal.

Complexul $\{[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{FoPyTSC})\text{Bi}(\text{edta})] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ (**35**) cristalizează în sistem monoclinic, grupul spațial $P2_1/c$, cu parametrii celulei elementare $a=8,302$; $b=25,6771$; $c=10,8597$, $\beta=91,231$. Structura complexului **35** (Figura 3.10) este formată din lanțuri infinite de anioni complecși $\{\text{Bi}(\text{edta})\}_n^-$, conectați prin atomi de oxigen O2 și O7 ai grupărilor carboxilat, și fragmente cationice $\{\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{FoPyTSC})\}^+$, care sunt coordonate de ambele părți ale lanțurilor anionice prin atomii de oxigen-punte O5 ai grupărilor carboxilat, formând un polimer coordinativ 2D. Tiosemicarbazona 2-formilpiridinei este coordonată la ionul Cu1 prin setul clasic de atomi (N3, N4 și S1) care, împreună cu atomul de oxigen-punte O5 al unei grupe carboxilat, formează planul ecuatorial al piramidei tetragonale. În vârful piramidei se găsește atomul de oxigen Ow1 al unei molecule de apă. Numărul de coordonare al ionilor Bi1 este opt, iar poliedrul de coordonare un dodecaedru. Anionul edta^{4-} este coordonat la Bi1 prin intermediul a doi atomi de azot (N1 și N2) și atomii de oxigen O1, O4, O6 și O8 ai patru grupări carboxilat. Încă două poziții de coordonare sunt ocupate de atomii de oxigen-punte O2 și O7 ai două grupări carboxilat din entități anionice vecine $\{\text{Bi}(\text{edta})\}^-$, generate prin simetrie.

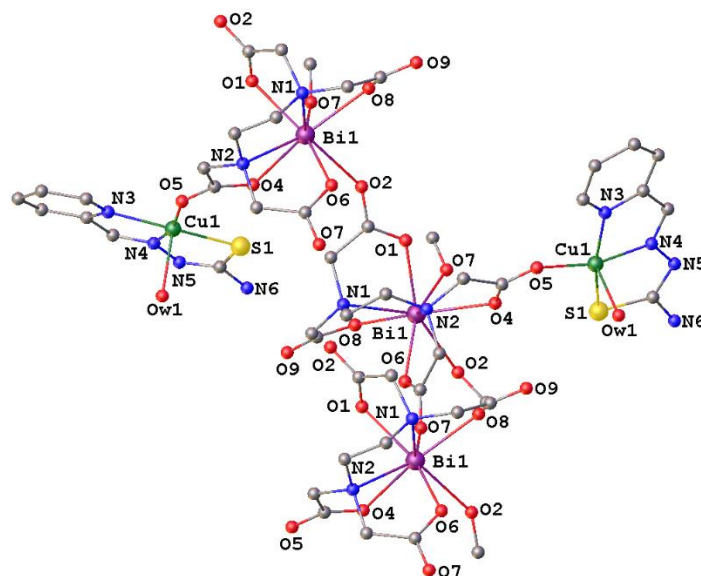


Figura 3.10. Structura cristalină a complexului heterometalic 35

Complexul $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{HFOpyTSC})\text{Bi}(\text{dtpa})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**43**) cristalizează în sistem monoclinic, grupul spațial $P2_1/c$, cu parametrii celulei elementare $a = 14,2116$; $b = 8,2505$; $c = 27,19$; $\beta = 99,082$. Structura compusului **43** (Figura 3.11) constă din fragmente cationice $\{\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{HFOpyTSC})\}^{2+}$ și anionice $\{\text{Bi}(\text{dtpa})\}^{2-}$, asamblate în entități bimetalice separate cu ajutorul atomilor de oxigen-punte O8 ai grupărilor carboxilat. Face de menționat că în acest caz tiosemicarbazona 2-formilpiridinei este nedeprotonată.

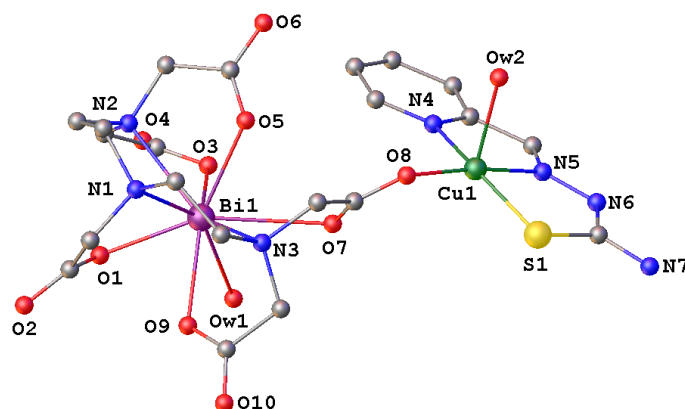


Figura 3.11. Structura moleculară a complexului heterometalic 43

Ionul Cu1 are numărul de coordinare cinci și adoptă o geometrie piramidal-tetragonală. În planul ecuatorial se găsesc atomii donori ai tiosemicarbazonei (N4, N5 și S1) și atomul de oxigen O8 al unei grupe carboxilat din entitatea anionică $\{\text{Bi}(\text{dtpa})\}^{2-}$, iar în poziție apicală se găsește atomul de oxigen Ow1 al unei molecule de apă. Ionul Bi1 are numărul de coordinare nouă și geometria antiprismă tetragonală monopiramidală. Sfera de coordinare include setul din opt atomi (3N+5O) ai ligandului dtpa^{5-} și atomul de oxigen Ow2 al unei molecule de apă.

Complexul $\{[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-Me})\text{Bi}(\text{edta})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ (**46**) cristalizează în sistem ortorombic, grupul spațial $Pna2_1$, cu parametrii celulei elementare $a=26,3837$; $b=11,1997$; $c=7,93034$. Structura compusului **46** (Figura 3.12) este foarte asemănătoare cu structura compusului **35** (Figura 3.10).

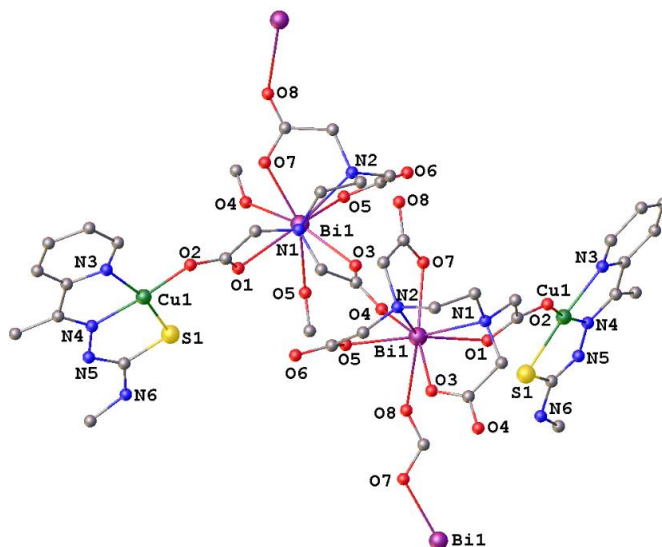


Figura 3.12. Structura cristalină a complexului heterometalic 46

Diferența constă în numărul de coordinare a ionului Cu(II), care este patru și geometria tetragonală, formată din atomii tiosemicarbazonei (N3, N4 și S1) și atomul de oxigen O2 al unei grupări carboxilat din entitatea anionică $\{\text{Bi}(\text{edta})\}^-$.

Compusul coordinativ $\{[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Ph})\text{Cu}(\text{HAcPyTSC-4Ph})\text{Bi}_3(\text{cdta})_3]\cdot 8\text{H}_2\text{O}\}_n$ (**51**) cristalizează în sistem triclinic, grupul spațial $P\bar{1}$, cu parametrii celulei elementare $a=17,155$; $b=18,136$; $c=20,841$; $\alpha=69,25$; $\beta=87,638$; $\gamma=67,881$.

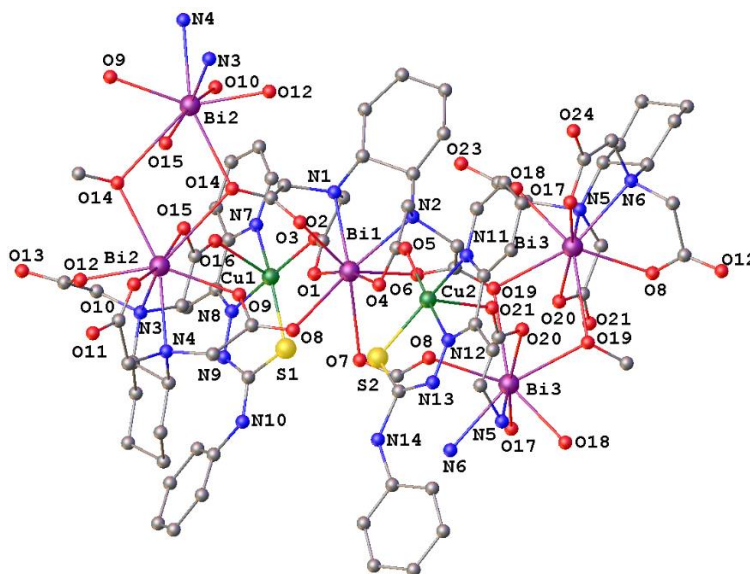


Figura 3.13. Structura cristalină a complexului heterometalic 51

Structura compusului **51** (Figura 3.13) constă din unități anionice trimetalice $\{\text{Bi}_3(\text{cdta})_3\}^{3-}$ și două tipuri de entități cationice: $\{\text{Cu1}(\text{AcPyTSC-4Ph})\}^+$ și $\{\text{Cu2}(\text{HAcPyTSC-4Ph})\}^{2+}$, coordonate de

ambele părți ale unităților anionice prin intermediul atomilor de oxigen O2 și O16 (în cazul Cu1) și O5 și O21 (în cazul Cu2) formând o structură polimerică 1D.

Ionii Cu1 și Cu2 au numărul de coordinare cinci, adoptând o geometrie piramidal-tetragonală. Baza poliedrului de coordinare o formează atomii donori ai tiosemicarbazonei (N7, N8, S1) și un oxigen a unei grupări carboxilat (O2), iar în vârful piramidei se află un atom de oxigen (O16) a unei grupări carboxilat din entitatea vecină $\{\text{Bi}(\text{cdta})\}^-$. Baza poliedrului de coordinare al atomului Cu2 îl formează atomii donori ai tiosemicarbazonei (N11, N12, S2) și un oxigen a unei grupări carboxilat (O5), iar în vârful piramidei se află un atom de oxigen (O21) a unei grupări carboxilat ce aparține unei entități anionice vecine $\{\text{Bi}(\text{cdta})\}^-$. Ionii de bismut(III) au numărul de coordinare opt și o geometrie dedecaedrică. Anionul cdta^{4-} coordinează la ionii de bismut(III) prin doi atomi de azot, patru atomi de oxigen a patru grupări carboxilat și două poziții de coordinare fiind ocupate de doi atomi de oxigen ai două entități vecine $\{\text{Bi}(\text{cdta})\}^-$.

Este remarcabil faptul, că în structura compusului **51** sunt prezente fragmente cationice cu tiosemicarbazona atât în formă deprotonată (Figura 3.14a), cât și nedeprotonată (Figura 3.14b).

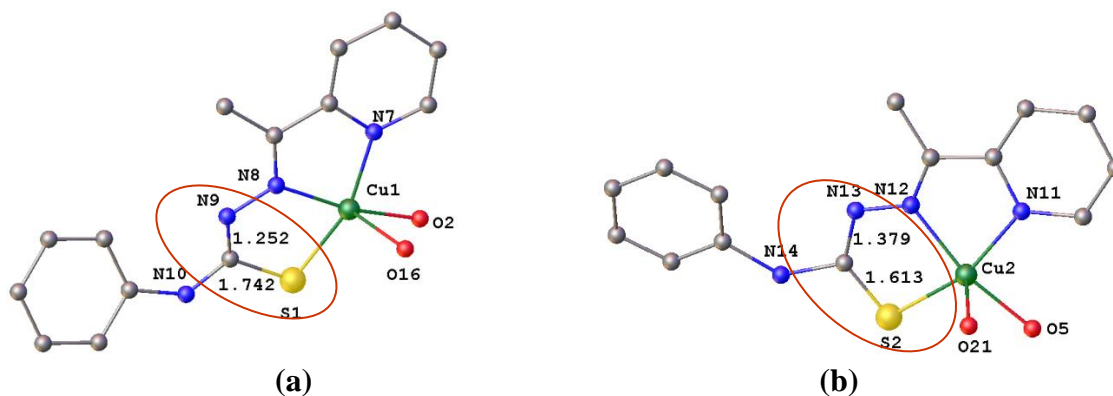


Figura 3.14. Diferențele în lungimile legăturilor în liganzii deprotonați (a) și nedeprotonați (b) în structura cristalină a complexului 51

Acest lucru este confirmat și de lungimile legăturilor chimice C-S (1,742 Å) și C-N (1,379 Å) sau C=S (1,613 Å) și C=N (1,252 Å) în modifi cațiile corespunzătoare. În acest caz raportul dintre fragmentele cationice ale Cu(II) și anionice ale Bi(III) este de 2:3, comparativ cu 1:1 pentru celelalte structuri ale complecșilor heterometalici.

Compusul $\{[\text{Cu}_2(\text{BzPyTSC-Et})_2\text{Bi}_2(\text{cdta})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 13,25\text{H}_2\text{O}\}_n$ (**56**) cristalizează în sistem triclinic, grupul spațial $P\bar{1}$, cu parametrii celulei elementare $a=4,3081$; $b=16,8577$; $c=19,136$; $\alpha=106,242$; $\beta=106,068$; $\gamma=100,305$. Structura complexului **56** (Figura 3.15) constă din agregate anionice tetrametalice, $\{\text{Bi}_2(\text{cdta})_2\}_2^{4-}$, generate prin simetrie, și fragmente cationice dimerice $\{\text{Cu}_2(\text{BzPyTSC-4Et})_2\}_2^{2+}$, care sunt coordonate de ambele părți ale tetramerilor prin intermediul atomilor de oxigen O2 și O14, generând o structură polimerică 1D.

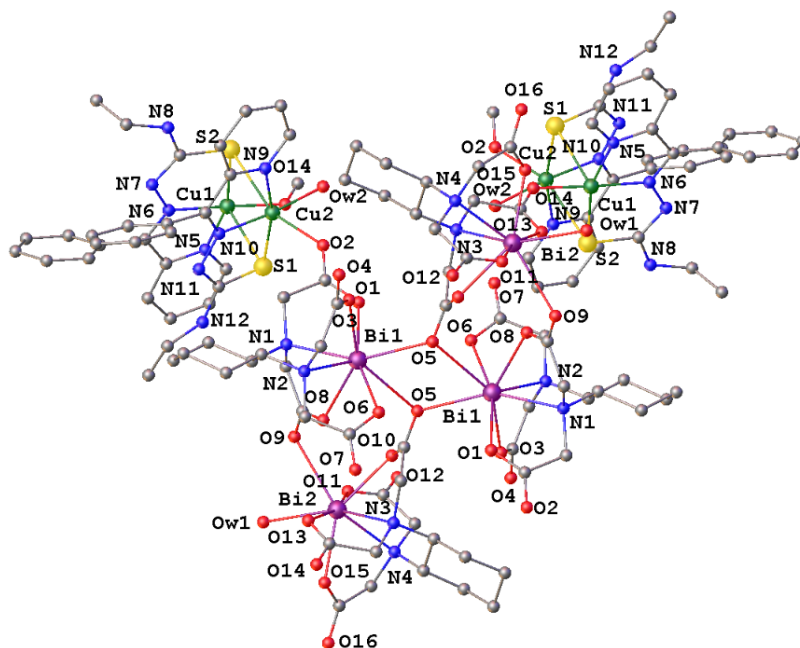


Figura 3.15. Structura cristalină a complexului heterometalic 56

Numărul de coordinare al celor doi ioni Bi(III), cristalografic independenți, este opt, geometriile de coordinare fiind, în ambele cazuri, dodecaedrale. Poliedrele de coordinare sunt formate de atomii de azot și oxigen ce aparțin liganzilor $cdta^{4-}$. Ca urmare, ionii Bi1 și Bi2 coordonează câte un ligand $cdta^{4-}$ prin setul de atomi donori $2N+4O$, poliedrele de coordinare fiind completate până la opt în mod diferit. Astfel, Bi1 coordonează suplimentar doi atomi O5, ce aparțin grupărilor carboxilat a doi liganzi învecinați, iar ionul Bi2 formează legături coordinative cu atomul de oxigen O9, ce aparține unei grupări carboxilat a unui ligand învecinat $cdta^{4-}$ și cu atomul de oxigen Ow1 al unei molecule de apă.

Cei doi ioni de cupru(II) au geometrii și numere de coordinare diferite. Ionul Cu1, cu numărul de coordinare cinci, are poliedrul de coordinare în formă de piramidă tetragonală puțin deformată, cu baza alcătuită din atomii NNS ai tiosemicarbazonei și atomul de oxigen O14 al unei grupări carboxilat-punte. Poziția apicală a piramidei este ocupată de un alt atom de sulf, S1, ce aparține entității vecine $\{Cu(BzPyTSC-4Et)\}^+$ din dimer. Ionul Cu2 are numărul de coordinare șase, poliedrul de coordinare, în acest caz, fiind o bipiramidă tetragonală distorsionată. Baza poliedrului de coordinare îl formează atomii N9, N10 și S1 ai tiosemicarbazonei și un atom de oxigen Ow2 al unei molecule de apă, iar în pozițiile apicale se află un atom de oxigen O2 al unei grupări carboxilat de la entitatea anionică vecină $\{Bi_2(cdta)_2\}^{4-}$ și atomul de sulf-punte S2 de la entitatea cationică vecină $\{Cu(BzPyTSC-4Et)\}^+$ din dimer.

4. PROPRIETĂȚI BIOLOGICE ALE COMPUȘILOR HOMO- ȘI HETEROMETALICI AI Cu(II) ȘI Bi(III) CU IONI APC ȘI TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI DERIVAȚILOR EI

4.1 Activitatea antimicrobiană a compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă – APC

Compușii coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști au fost testați împotriva următoarelor tulpini bacteriene: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Escherichia coli* (ATCC 25922) și *Acinetobacter baumannii* (BAA-747).

Rezultatele testării proprietăților antimicrobiene au demonstrat că, în condiții similare, activitatea antibacteriană a complexelor cu ioni de metale este superioară față de cea a tiosemicarbazonelor corespunzătoare necoordinate. Acest lucru s-ar putea datora faptului că ionii metalici, Cu(II) și Bi(III), pot interacționa cu structurile celulare bacteriene într-un mod mai eficient decât liganzii organici. Complexul $\text{Cu}_2\text{edta}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, care conține ligand APC dar nu conține tiosemicarbazone, și care a servit în calitate de precursor pentru sinteza complexelor homometalici ai Cu(II) cu liganzi micști, prezintă activitate biologică foarte joasă. Combinațiile coordinative sintetizate, atât homo- cât și heterometalice, au manifestat activitate antimicrobiană mai înaltă față de speciile Gram-pozitive (CMI = 0,07 - 77,14 μM) comparativ cu speciile Gram-negative (CMI = 1,58 - 632 μM).

Cea mai înaltă activitate antimicrobiană au avut-o complexele împotriva tulpinei *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) în diapazonul concentrației minime inhibitorie 0,07 - 77,14 μM (Tabelul 4.1). Cel mai activ compus împotriva tulpinei *Staphylococcus aureus* s-a dovedit a fi **complexul heterometalic** $[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Et})\text{Bi}(\text{edta})]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**47**) cu CMI = 0,07 μM , valoare de aproximativ 337 ori mai mare decât Furacilina folosită în medicină (CMI = 23,56 μM).

Cel mai activ compus împotriva tulpinei *Bacillus cereus* a fost, la fel, un **complex heterometalic**, $\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Ph})\text{Bi}(\text{edta})\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**48**), cu CMI = 0,13 μM , valoare de aproximativ 181 ori mai mare decât Furacilina (Tabelul 4.1). Acest lucru ar putea fi explicat atât prin faptul că ionii metalici diferiți pot avea efecte complementare asupra structurilor celulare bacteriene cât și prin efectul sinergic cauzat de prezența concomitentă a două tipuri de ioni metalici diferiți.

Rezultatele studiului antimicrobian ne sugerează că compușii coordinativi homometalici Cu(II)-APC, cât și cei heterometalici Cu(II)-Bi(III)-APC cu tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei și derivații ei pot fi agenți antibacterieni potențial utili.

Activitatea antibacteriană a compușilor coordinativi depinde de o serie de factori, după cum urmează: *natura fragmentului R din cetonă/aldehidă*: Ac > Fo; *natura substituentului din poziția 4N*

a tiosemicarbazonei: Ph > Et > Me > H; natura ionilor APC: edta⁴⁻ > cdta⁴⁻; natura ionului metalic: compuşii coordinativi homometalici ai Cu(II) > compuşii homometalici ai Bi(III); natura ionului metalic: compuşii homometalici ai Cu(II) > compuşii homometalici ai Bi(III); prezenţa celui de-al doilea ion metalic: compuşii heterometalici Cu(II)-Bi(III) > compuşii homometalici ai Cu(II) sau ai Bi(III).

Tabelul 4.1. Rezultatele activităţii antimicrobiene ale compuşilor coordinativi sintetizaţi

Nr.	Compusul	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923			<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778		
		CMI, µg/mL	CMI, µM	CMB, µg/mL	CMI, µg/mL	CMI, µM	CMB, µg/mL
1	{Cu(FoPyTSC-4Me)} ₂ Cu(edta)·2H ₂ O (2)	15,62	17,33	15,62	31,25	34,67	31,25
2	[Cu(HFoPyTSC-4Et)Cu(edta)]·H ₂ O (3)	3,90	6,07	3,90	1,95	3,03	1,95
3	{Cu(HFoPyTSC-4Ph)} ₂ Cu(edta)·2H ₂ O (4)	0,97	0,95	1,95	0,48	0,44	0,97
4	{Cu(AcPyTSC)} ₂ Cu(edta)·4H ₂ O (9)	7,81	8,35	7,81	3,90	4,17	3,90
5	[{Cu(AcPyTSC-4Me)} ₂ Cu(edta)]·H ₂ O (10)	1,95	2,14	1,95	0,97	1,06	0,97
6	{Cu(AcPyTSC-4Et)} ₂ Cu(edta)·H ₂ O (11)	0,24	0,26	0,48	0,24	0,26	0,48
7	Cu(HAcPyTSC)Cu(cdta)·3H ₂ O (12)	1,95	2,72	7,81	15,62	21,81	31,25
8	[{Cu(AcPyTSC-4Ph)} ₂ Cu(cdta)]·H ₂ O (15)	0,24	0,22	0,48	0,48	0,44	0,97
9	Bi(Hedta)(HFoPyTSC-4Ph)·2H ₂ O (24)	7,81	9,88	15,62	3,90	4,93	3,90
10	Bi(Hcdta)(H ₂ O)]·2H ₂ O·HFoPyTSC-4Ph (28)	15,62	18,12	31,25	15,62	18,12	15,62
11	Bi(Hedta)(HAcPyTSC) (29)	7,81	11,28	7,81	15,62	22,57	31,25
12	Bi(Hedta)(HAcPyTSC-4Me) (30)	0,97	1,37	0,97	0,48	1,37	0,97
13	[Bi(Hedta)(HAcPyTSC-4Et) ₂]·7,25H ₂ O (31)	0,97	0,91	0,97	0,97	0,91	0,97
14	[Cu(FoPyTSC)Bi(edta)]·H ₂ O (35)	7,81	1,21	31,25	15,62	20,61	31,25
15	[Cu(FoPyTSC-4Me)Bi(edta)]·3H ₂ O (36)	31,25	9,67	62,50	15,62	19,35	15,62
16	Cu(FoPyTSC-4Et)Bi(edta)·2H ₂ O (37)	0,97	1,21	1,95	1,95	2,42	3,90
17	Cu(FoPyTSC-4Ph)Bi(edta)·6H ₂ O (40)	0,97	1,05	1,95	0,97	1,05	3,90
18	[Cu(FoPyTSC-4Ph)Cu(HFoPyTSC-4Ph)Bi ₃ (cdta) ₃]·H ₂ O (42)	1,95	2,07	1,95	0,48	0,51	0,97
19	[Cu(AcPyTSC)Bi(edta)]·3H ₂ O (45)	15,62	19,33	15,62	15,62	19,33	15,62
20	[Cu(AcPyTSC-4Me)Bi(edta)]·H ₂ O (46)	3,90	4,97	7,81	1,95	2,48	1,95
21	[Cu(AcPyTSC-4Et)Bi(edta)]·5H ₂ O (47)	0,06	0,07	0,06	0,24	0,28	0,24
22	Cu(AcPyTSC-4Ph)Bi(edta)·6H ₂ O (48)	0,12	0,13	0,12	0,12	0,13	0,12
23	[Cu(AcPyTSC-4Ph)Cu(HAcPyTSC-4Ph)Bi ₃ (cdta) ₃]·8H ₂ O (51)	0,97	0,39	3,90	0,97	0,39	1,95
24	Cu(BzPyTSC-4Me)Bi(edta)·4H ₂ O (53)	0,24	0,27	0,24	0,97	1,07	0,97
25	Cu(BzPyTSC-4Et)Bi(edta)·7H ₂ O (54)	0,24	0,25	0,24	0,97	0,99	0,97
	FURACILINA	4,67	23,56	9,35	4,67	23,56	4,67

4.2 Activitatea antifungică a compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă – APC

Compușii coordinativi au prezentat activitate antifungică în domeniul concentrațiilor 0,44 - 354,03 μM (Tabelul 4.2). Cea mai mare activitate antifungică a manifestat-o *compusul homometalic* al Cu(II), $[\{\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Ph})\}_2\text{Cu}(\text{cdta})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**15**), cu o concentrație minimă inhibitorie egală cu 0,44 μM , care este de aproximativ 78 de ori mai activ decât Nistatina (CMI = 34,35 μM).

Tabelul 4.2. Rezultatele activității antifungice ale compușilor coordinativi sintetizați

Nr.	Compusul	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231		
		CMI, $\mu\text{g/mL}$	CMI, μM	CMF, $\mu\text{g/ml}$
1	$\{\text{Cu}(\text{HFoPyTSC-4Ph})\}_2\text{Cu}(\text{edta})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4)	3,90	3,81	31,25
2	$\text{Cu}(\text{HFoPyTSC})\text{Cu}(\text{cdta})\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5)	15,62	20,18	15,62
3	$\{\text{Cu}(\text{AcPyTSC})\}_2\text{Cu}(\text{edta})\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (9)	15,62	16,71	31,25
4	$\{\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Et})\}_2\text{Cu}(\text{edta})\cdot \text{H}_2\text{O}$ (11)	0,97	1,04	1,95
5	$\text{Cu}(\text{HAcPyTSC})\text{Cu}(\text{cdta})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (12)	15,62	21,81	15,62
6	$[\{\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Ph})\}_2\text{Cu}(\text{cdta})]\cdot \text{H}_2\text{O}$ (15)	0,48	0,44	1,95
7	$\text{Bi}(\text{Hedta})(\text{HFoPyTSC-4Ph})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (24)	15,62	19,77	31,25
8	$\text{Cu}(\text{FoPyTSC-4Et})\text{Bi}(\text{edta})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (37)	1,95	2,43	7,81
9	$\text{Cu}(\text{FoPyTSC-4Ph})\text{Bi}(\text{edta})\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (38)	1,95	2,11	7,81
10	$[\text{Cu}(\text{FoPyTSC-4Ph})\text{Cu}(\text{HFoPyTSC-4Ph})\text{Bi}_3(\text{cdta})_3]\cdot \text{H}_2\text{O}$ (42)	3,90	4,14	62,50
11	$[\text{Cu}(\text{AcPyTSC})\text{Bi}(\text{edta})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (45)	3,90	4,83	7,81
12	$[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Me})\text{Bi}(\text{edta})]\cdot \text{H}_2\text{O}$ (46)	15,62	19,90	500,0
13	$\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Ph})\text{Bi}(\text{edta})\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (48)	0,48	0,512	0,97
14	$[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Ph})\text{Cu}(\text{HAcPyTSC-4Ph})\text{Bi}_3(\text{cdta})_3]\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (51)	3,90	1,58	15,62
15	$\text{Cu}(\text{BzPyTSC-4Me})\text{Bi}(\text{edta})\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (53)	7,81	8,65	15,62
16	$\text{Cu}(\text{BzPyTSC-4Et})\text{Bi}(\text{edta})\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (54)	15,62	20,26	31,25
	NISTATINA	32,0	34,55	64,0

Activitatea antifungică a compușilor coordinativi depinde de o serie de factori: *natura fragmentului R din cetona/aldehidă*: Ac > Fo; *natura substituentului din poziția 4N a tiosemicarbazonei*: Ph > Et > Me > H; *natura ionilor APC*: edta^{4-} > cdta^{4-} ; *natura ionului metalic*: compușii coordinativi homometalici ai Cu(II) > compușii homometalici ai Bi(III); *natura ionului metalic*: compușii homometalici ai Cu(II) > compușii homometalici ai Bi(III); *prezența celui de-al doilea ion metalic*: compușii heterometalici Cu(II)-Bi(III) > compușii homometalici ai Cu(II) sau ai Bi(III).

4.3 Proprietățile antioxidative ale compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazonă – APC

Activitatea antioxidantivă a compușilor coordinativi a fost evaluată prin determinarea concentrației semimaximale de inhibare (IC₅₀). Determinarea IC₅₀ a fost efectuată prin metoda de captură a radicalilor liberi ABTS⁺. S-a observat că, unii compuși coordinativi din lucrare, au proprietăți antioxidative comparabile cu activitatea substanței de referință, Troloxul (Tabelul 4.3).

Din tabelul 4.3 se observă că cinci compuși coordinativi obținuți manifestă activitate antioxidantivă cu valori IC₅₀ cuprinse între 5,36 și 10,5 μM, care sunt de 2,96 - 1,5 ori superioare activității Troloxului (IC₅₀ = 15,86 μM).

Tabelul 4.3 Rezultatele proprietăților antioxidative ale compușilor coordinativi obținuți

Nr.	Compusul	C, μM	%, Inh. ABTS	SD, %	IC ₅₀ μM	SD
1	{Cu(HFoPyTSC-4Ph)} ₂ Cu(edta)·2H ₂ O (4)	100	90,76	0,12	10,15	0,03
2	{Cu(FoPyTSC-4Ph)} ₂ Cu(cdta)·H ₂ O (8)	100	93,23	0,10	5,91	0,03
3	[{Cu(AcPyTSC-4Et)} ₂ Cu(cdta)]·5H ₂ O (14)	100	69,48	0,65	48,12	0,34
4	[{Cu(AcPyTSC-4Ph)} ₂ Cu(cdta)]·H ₂ O (15)	100	59,41	0,81	73,86	0,72
5	[{Cu(BzPyTSC-4Me)} ₄ {Cu(cdta)} ₂]·11,65H ₂ O (18)	100	80,90	1,22	28,95	0,38
6	[{Cu(BzPyTSC-4Et)} ₂ {Cu(cdta)}]·3,95H ₂ O (19)	100	72,12	0,71	45,58	0,05
7	[Bi(Hedta)](HFoPyTSC-4Et) (23)	100	86,74	0,63	36,35	0,72
8	[Bi(Hcdta)](HFoPyTSC-4Et) (27)	100	78,68	0,91	56,65	0,40
9	[Bi(Hedta)](HAcPyTSC-4Et) ₂]·7,25H ₂ O (31)	100	95,97	0,06	10,50	0,08
10	Bi(Hcdta)](HAcPyTSC-4Et)·2H ₂ O (34)	100	95,59	0,30	8,63	0,05
11	Cu(FoPyTSC-4Ph)Bi(edta)·6H ₂ O (38)	100	74,51	0,43	23,46	0,24
12	[Cu(FoPyTSC-4Ph)Cu(HFoPyTSC-4Ph)Bi ₃ (cdta) ₃]·H ₂ O (42)	100	71,60	0,06	31,56	0,10
13	Cu(HFoPyTSC-4Ph)Bi(dtpa)·5H ₂ O (44)	100	77,43	1,90	5,36	0,58
14	[Cu(AcPyTSC-4Ph)Cu(HAcPyTSC-4Ph){Bi(cdta)} ₃]·8H ₂ O (51)	100	74,53	1,53	17,43	1,02
15	Cu(BzPyTSC-4Ph)Bi(cdta)·H ₂ O (57)	100	54,13	0,50	78,43	3,31
	Trolox	100	87,13	0,88	15,86	1,53

Studiul proprietăților antioxidative ale compușilor coordinativi obținuți a demonstrat că acestea depind de o serie de factori, inclusiv: *natura substituentului din poziția 4N a tiosemicarbazonei*: Ph > Et > Me > H; *natura fragmentului R din cetonă/aldehidă*: Fo > Ac > Bz; *natura ionilor APC*: dtpa⁵⁻ > cdta⁴⁻ > edta⁴⁻ și *natura ionului metalic*: compușii homometalici ai Bi(III) > compușii homometalici ai Cu(II). Cel mai activ s-a dovedit a fi complexul heterometalic **44**, cu IC₅₀=5,36 μM, care este de aproximativ 3 ori mai activ decât Troloxul.

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

1. Au fost stabilite condițiile optime de sinteză și obținuți **57** compuși coordinativi noi cu liganzi polidentati micști: tiosemicarbazona - aminopolicarboxilat, dintre care: **20** compuși coordinativi homometalici ai Cu(II), **14** compuși homometalici ai Bi(III) și **23** complecși heterometalici Cu(II) - Bi(III), cu următoarele formule generale: $\text{Cu(HL)Cu(APC)} \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu(L)}_2\text{Cu(APC)} \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{Bi(HL)}_m(\text{HAPC}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu(L)Bi(APC)} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ și $\text{Cu(L)Cu(HL)\{Bi(APC)\}}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n = 0 - 13,25$), ($m = 1, 2$) și $\text{APC} = \text{edta}^{4-}$, cdta^{4-} și dtpa^{5-} . Tiosemicarbazonele 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzoilpiridinei sunt în formă nedeprotonată (HL) sau monodeprotonată (L⁻).
2. Rezultatele studiului IR au confirmat coordinarea tiosemicarbazonei nedeprotonate sau monodeprotonate la ionii Cu(II) prin intermediul atomilor de sulf. Diferențele $\Delta v_{\text{as}}(\text{COO}) - v_{\text{s}}(\text{COO})$ mai mari de 200 cm^{-1} din spectrele IR ale complecșilor indică la coordinarea grupelor carboxilat preponderent monodentat, iar diferențele mai mici de această valoare indică la coordinarea bidentată sau bidentat-punte a fragmentelor carboxilat la ionii de metal.
3. Cu ajutorul difracției cu raze X pe monocristal au fost determinate structurile cristaline ale 22 complecși: (10 compuși homometalici ai Cu(II), 4 compuși homometalici ai Bi(III) și 8 complecși heterometalici Cu(II) - Bi(III)).
4. În structurile complecșilor homometalici ai Cu(II) raportul molar dintre fragmentele cationice $\{\text{Cu(HL)}\}^{2+}$ sau $\{\text{Cu(L)}\}^+$ și cele anionice $\{\text{Cu(APC)}\}^{2-}$ este 1:1 sau 2:1, corespunzător. Aceste fragmente sunt asamblate în agregate bi-, tetra- sau polinucleare cu ajutorul atomilor de oxigen-punte ai grupărilor carboxilat din liganzii APC. Ionii Cu(II) au numere de coordinare patru, cinci sau șase.
5. Analiza razelor X pe monocristal pentru complecșii homometalici ai Bi(III) a demonstrat că structurile complecșilor sunt monomerice sau polimerice, în care numai într-un caz tiosemicarbazona este coordinată la Bi(Hedta), iar în trei cazuri tiosemicarbazona este co-cristalizată. Numărul de coordinare al ionilor Bi(III) în toate cele patru structuri este opt.
6. Structurile a șase complecși heterometalici Cu(II)-Bi(III) sunt formate din fragmente cationice $\{\text{Cu(L)}\}^+$ sau $\{\text{Cu(HL)}\}^{2+}$ și anionice $\{\text{Bi(APC)}\}^-$ în raport molar de 1:1. În doi complecși (**42**, **51**) acest raport este de 2:3 din cauza prezenței concomitente a fragmentelor $\{\text{Cu(L)}\}^+$ și $\{\text{Cu(HL)}\}^{2+}$ cu tiosemicarbazona monodeprotonată sau nedeprotonată, respectiv. Structurile reprezintă, într-un singur caz molecule separate (cu dtpa^{5-}), iar în restul - polimeri coordinativi uni- sau bidimensionali, asamblați cu ajutorul atomilor de oxigen-punte ai grupărilor carboxilat ale liganzilor APC. Numărul de coordinare al ionilor de Cu(II) este 4, 5 și 6. Numărul de coordinare al ionilor Bi(III) este opt, iar în complexul cu ligandul dtpa^{5-} - nouă.

7. În compușii coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) cu 4-metil și 4-etiltiosemicarbazonele 2-acetil și 2-benzoilpiridinei cu liganzi cda⁴⁻ sunt prezenți dimeri complecși de Cu(II), asamblați prin intermediul atomilor de sulf ai tiosemicarbazonelelor.
8. **Activitatea antimicrobiană** a compușilor coordinativi este mai înaltă împotriva tulpinilor Gram-pozitive, comparativ cu tulpinile Gram-negative. Complecșii s-au dovedit a fi agenți antibacterieni mai eficienți împotriva tulpinei *Staphylococcus aureus*, cu valori în intervalul concentrațiilor 0,07 - 77,14 μM. Activitatea antimicrobiană a complecșilor scade conform următoarelor șiruri:
- *natura substituentului din poziția 4N a tiosemicarbazonei*: Ph > Et > Me > H;
 - *natura fragmentului R din cetonă/aldehidă*: Ac > Fo > Bz;
 - *natura ionilor APC*: edta⁴⁻ > cda⁴⁻;
 - *natura ionului metalic*: compușii homometalici ai Cu(II) > compușii homometalici ai Bi(III);
 - *prezența celui de-al doilea ion metalic*: compușii heterometalici Cu(II)-Bi(III) > compușii homometalici ai Cu(II) sau Bi(III);
 - cea mai mare activitate antimicrobiană împotriva tulpinei *Staphylococcus aureus* a fost manifestată de compusul [Cu(AcPyTSC-4Et)Bi(edta)]·5H₂O (**47**) cu CMI = 0,07 μM, valoare de aproximativ 337 ori mai mare decât Furacilina - folosită în medicină (CMI = 23,56 μM);
 - cel mai activ compus împotriva tulpinei *Bacillus cereus* a fost Cu(AcPyTSC-4Ph)Bi(edta)·6H₂O (**48**) cu CMI = 0,13 μM, valoare de aproximativ 181 ori mai mare decât Furacilina.
9. **Activitatea antifungică** a compușilor coordinativi, stabilită în domeniul 0,44 - 354,03 μM, descrește după cum urmează:
- *natura substituentului din poziția 4N a tiosemicarbazonei*: Ph > Et > Me > H;
 - *natura fragmentului R din cetonă/aldehidă*: Ac > Fo > Bz;
 - *natura ionilor APC*: edta⁴⁻ > cda⁴⁻;
 - *natura ionului metalic*: compușii homometalici ai Cu(II) > compușii homometalici ai Bi(III);
 - *prezența celui de-al doilea ion metalic*: compușii heterometalici Cu(II)-Bi(III) > compușii homometalici ai Cu(II) sau Bi(III);
 - cea mai mare activitate antifungică a manifestat-o compusul [{Cu(AcPyTSC-4Ph)}₂Cu(cda)]·H₂O (**15**) cu CMI = 0,44 μM, fiind de aproximativ 78 de ori mai activ decât Nistatina (CMI = 34,35 μM).
10. Studiul **proprietății antioxidative** ale compușilor sintetizați a demonstrat că activitatea unor complecși este de 2,96 - 1,5 ori mai mare ca activitatea Troloxului, iar alți compuși nu au

manifestat activitate antioxidantivă. Proprietățile antioxidative ale compușilor scad conform următoarelor șiruri:

- *natura substituentului din poziția 4N a tiosemicarbazonei*: Ph > Et > Me > H;
- *natura fragmentului R din cetonă/aldehidă*: Fo > Ac > Bz;
- *natura ionilor APC*: dtpa⁵⁻ > cdta⁴⁻ > edta⁴⁻;
- *natura ionului metalic*: compușii homometalici ai Bi(III) > compușii homometalici ai Cu(II);
- *prezența celui de-al doilea ion metalic*: compușii homometalici Cu(II) sau Bi(III) > compușii heterometalici Cu(II)-Bi(III);
- cel mai activ a fost complexul heterometalic Cu(HFoPyTSC-4Ph)Bi(dtpa)·5H₂O (**44**), cu IC₅₀=5,36 μM, care este de aproximativ 3 ori mai activ decât Troloxul.

Recomandări

1. Compusul brevetat [Cu(AcPyTSC-4Ph)Bi(edta)]·4H₂O (**48**), care manifestă activitate fungistatică față de fungii din specia *Candida albicans* de 31,9 ori mai înaltă decât fluconazolul, ar putea fi utilizat în medicină și veterinărie la profilaxia și tratarea micozelor.
2. Se recomandă efectuarea cercetărilor anticancer a compușilor coordinativi homo- și heterometalici obținuți.

BIBLIOGRAFIE

1. BISCEGLIE, F., BACCI, C., VISMARRA, A., BARILLI, E., PIOLI, M., ORSONI, N., PELOSI, G. Antibacterial activity of metal complexes based on cinnamaldehyde thiosemicarbazone analogues. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2020, vol. 203, pp. 1-22. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110888.
2. TANAKA, K., TENGEIJI, A., KATO, T., TOYAMA, N., SHIRO, M., SHIONOYA, M. Efficient Incorporation of a Copper Hydroxypyridone Base Pair in DNA. In: *Journal of the American Chemical Society*. 2002, vol. 124(42), pp. 12494-12498. DOI: 10.1021/ja027175o.
3. MA, D.L., CHE, C.M. A Bifunctional Platinum(II) Complex Capable of Intercalation and Hydrogen-Bonding Interactions with DNA: Binding Studies and Cytotoxicity. In: *Chemistry - A European Journal*. 2003, vol. 9(24), pp. 6133-6144. DOI: 10.1002/chem.200304964.
4. ALAHARI, A., TRIVELLI, X., GUÉRARDEL, Y., DOVER, L.G., BESRA, G.S., SACCHETTINI, J.C., REYNOLDS, R.C., COXON, G.D., KREMER, L. Thiacetazone, an Antitubercular Drug that Inhibits Cyclopropanation of Cell Wall Mycolic Acids in Mycobacteria. In: *PLoS ONE*. 2007, vol. 2(12), pp. 1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0001343.
5. BAVIN, E.M., REES, R.J.W., ROBSON, J.M., SEILER, M., SEYMOUR, D.E., SUDDABY, D. The Tuberculostatic Activity of Some Thiosemicarbazones. In: *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011, vol. 2(1), pp. 764-772. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1950.tb12999.x.
6. YANG, J., KONG, J., LI, B., JI, Z., LIU, A., CHEN, J., LIU, M., FAN, Y., PENG, L., SONG, J., WU, X., GAO, L., MA, W., DONG, Y., LUO, S., BAO, F. Seventy years of evidence on the efficacy and safety of drugs for treating leprosy: a network meta-analysis. In: *Journal of Infection*. 2023, vol. 86(4), pp. 338-351. DOI: 10.1016/j.jinf.2023.02.019.
7. LI, X., MU, J., LIU, F., TAN, E.W.P., KHEZRI, B., WEBSTER, R.D., YEOW, E.K.L., LIU, F. Human Transport Protein Carrier for Controlled Photoactivation of Antitumor Prodrug and Real-Time Intracellular Tumor Imaging. In: *Bioconjugate Chemistry*. 2015, vol. 26(5), pp. 955-961. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00170.
8. STAVILA, V., DAVIDOVICH, R.L., GULEA, A., WHITMIRE, K.H. Bismuth(III) complexes with aminopolycarboxylate and polyaminopolycarboxylate ligands: Chemistry and structure. In: *Coordination Chemistry Reviews*. 2006, vol. 250(21-22), pp. 2782-2810. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.02.032.
9. CHEY, W.D., LEONTIADIS, G.I., HOWDEN, C.W., MOSS, S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. In: *American Journal of Gastroenterology*. 2017, vol. 112(2), pp. 212-239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563.
10. YUAN, S., WANG, R., CHAN, J.F.-W., ZHANG, A.J., CHENG, T., CHIK, K.K.-H., YE, Z.-W., WANG, S., LEE, A.C.-Y., JIN, L., LI, H., JIN, D.Y., YUEN, K.Y., SUN, H. Metallodrug ranitidine bismuth citrate suppresses SARS-CoV-2 replication and relieves virus-associated pneumonia in Syrian hamsters. In: *Nature Microbiology*. 2020, vol. 5(11), pp. 1439-1448. DOI: 10.1038/s41564-020-00802-x.
11. ANDREWS, P.C., FRANK, R., JUNK, P.C., KEDZIERSKI, L., KUMAR, I., MACLELLAN, J.G. Anti-Leishmanial activity of homo- and heteroleptic bismuth(III) carboxylates. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2011, vol. 105(3), pp. 454-461. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2010.08.007.
12. WANG, X., ZHANG, X., LIN, J., CHEN, J., XU, Q., GUO, Z. DNA-binding property and antitumor activity of bismuth(III) complex with 1,4,7,10-tetrakis(2-pyridylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane. In: *Dalton Transactions*. 2003, vol. 12, pp. 2379-2380. DOI: 10.1039/b305290g.
13. GULEA, A., POIRIER, D., ROY, J., STAVILA, V., BULIMESTRU, I., TAPCOV, 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, vol. 23(6), pp. 806-818. DOI: 10.1080/14756360701743002.

14. BERMEJO, E., CARBALLO, R., CASTIÑEIRAS, A., DOMÍNGUEZ, R., MAICHLE-MÖSSMER, C., STRÄHLE, J., WEST, D.X. Synthesis, characterization and antifungal activity of group 12 metal complexes of 2-acetylpyridine-⁴N-ethylthiosemicarbazone (H4EL) and 2-acetylpyridine-N-oxide-⁴N-ethylthiosemicarbazone (H4ELO). In: *Polyhedron*. 1999, vol. 18(27), pp. 3695-3702. DOI: 10.1016/S0277-5387(99)00309-5.
15. 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 4648, Nr. depozit a 2018 0079. Data depozit 12.09.2018. Publicat 30.09.2019.
16. BULIMESTRU, I., MENTRÉ, O., TANCRET, N., ROLLE, A., DJELAL, N., BURYLO, L., CORNEI, N., POPA, N., GULEA, A. Heterobimetallic Ba-Co aminopolycarboxylate complexes as precursors for BaCoO_{3-δ} oxides; towards a one-stage-deposition of cobaltite films. In: *Journal of Materials Chemistry*. 2010, vol. 20(47), pp. 10724-10734. DOI: 10.1039/c0jm01012j.
17. NELEA, P. *Sinteza și proprietățile combinațiilor heterometalice ale lantanidelor cu bismutul(III): teză de doctor în științe chimice*. Chișinău, 2023, 162 p.
18. ANTSYSHKINA, A.S., SADIKOV, G.G., POZNYAK, A.L., SERGIENKO, V.S. Crystal structure of [Cu₂(Edta)(Py)₂(H₂O)₂]·2H₂O and [Cu(Im)₆]{Cu(Im)₄[Cu(Edta)(Im)₂]·6H₂O, Products of the interaction of (Ethylenediaminetetraacetato)diaquadicopper(II) with pyridine and imidazole. In: *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. 2006, vol. 51(2), pp. 241-252. DOI: 10.1134/S0036023606020124.
19. FUERTES, A., MIRAVITLLES, C., ESCRIV, E., CORONADO, E., BELTRN, D. Crystal structure and magnetic properties of the alternating chain [Cu₂(cdta)]·4H₂O. In: *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 1986, vol. 9, pp. 1795-1800. DOI: 10.1039/dt9860001795
20. SUMMER, S.P., ABOUD, K.A., FARRAH, S.R., PALENIK, G.J. Syntheses and Structures of Bismuth(III) Complexes with Nitrilotriacetic Acid, Ethylenediaminetetraacetic Acid, and Diethylenetriaminepentaacetic Acid. In: *Inorganic Chemistry*. 1994, vol. 33(1), pp. 88-92.
21. WULLENS, H., DEVILLERS, M., TINANT, B., DECLERCQ, J.-P. Synthesis, characterization and crystal structures of bismuth(III) complexes with triethylenetetraaminehexaacetic acid and trans-cyclohexane-1,2-diaminetetraacetic acid. In: *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 1996, vol. 10, pp. 2023-2029. DOI: 10.1039/dt9960002023.
22. SOBANCA, S., WIGNACOURT, J.-P., CONFLANT, P., DRACHE, M., BULIMESTRU, I., GULEA, A. A new CuBi₂O₄ precursor: Synthesis, crystal structure and thermal behaviour of Cu(BiEDTA)₂·9H₂O. In: *European Journal of Solid State and Inorganic Chemistry*. 1996, vol. 33(8), pp. 701-711.
23. BULIMESTRU, I., SHOVA, S., POPA, N., ROUSSEL, P., CAPET, F., VANNIER, R.-N., DJELAL, N., BURYLO, L., WIGNACOURT, J.-P., GULEA, A., WHITMIRE, K.H. Aminopolycarboxylate Bismuth(III)-Based Heterometallic Compounds as Single-Source Molecular Precursors for Bi₄V₂O₁₁ and Bi₂CuO₄ Mixed-Oxides. In: *Chemistry of Materials*. 2014, vol. 26(21), pp. 6092-6103. DOI: 10.1021/cm502009y.

LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

ARTICOLE ÎN REVISTE ȘTIINȚIFICE

- 1) NEGUȚA, E. Compuși coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*, 2020, nr. 6(136), pp. 127-139. DOI: 10.5281/zenodo.4431717
- 2) NEGUȚA, E. Compuși coordinativi ai cuprului(II) cu tiosemicarbazone ale 2-acetil/2-benzoilpiridinei și derivații lor. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*, 2021, nr. 1(141), pp. 195-212. DOI: 10.5281/zenodo.4981593
- 3) NEGUȚA, E., NEGUȚA, A., GARBUZ, O., GULEA, A., BULIMESTRU, I. Combinații coordinative ale Cu(II) și Bi(III) cu liganzi aminopolicarboxilat și 4-etil-,4-feniltiosemicarbazone ale

2-acetilpiridinei . In: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2023, nr. 3(70), pp. 71-75. DOI: 10.52673/18570461.23.3-70.04

4) **NEGUȚA, E.**, BĂLAN, G., ȘOVA, S., GULEA, A., COTOVAIA, A., BULIMESTRU, I. Sinteza și studiul compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu 4-etiltiosemicarbazonele 2-formil și 2-acetilpiridinei. În: *Studia Universitatis Moldaviae, Revista științifică a Universității de Stat din Moldova*, 2023, nr. 6(166), pp. 118-125. DOI: 10.59295/sum6(166)2023_16

5) **NEGUȚA, E.**, BĂLAN, G., ȘOVA, S., GULEA, A., COTOVAIA, A., BULIMESTRU, I. Compuși coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu aminopolicarboxilați și tiosemicarbazone ale 2-benzoilpiridinei. In: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2023, nr. 4(71), pp. 40-46. DOI: 10.52673/18570461.23.4-71.03

PARTICIPARI LA MANIFESTARI ȘTIINȚIFICE (NATIONALE ȘI INTERNAȚIONALE)

1) **NEGUȚA, E.**, LAZAR, G., BULIMESTRU, I. Compuși coordinativi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și semi/tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei. In: *Integrare prin cercetare și inovare.: Științe ale naturii și exacte*, 10-11 noiembrie 2020, Chișinău, Republica Moldova, pp. 234-237. ISBN 978-9975-152-50-1.

2) **NEGUȚA, E.**, BULIMESTRU, I. Combinații coordinative ale Cu(II) și Bi(III) cu liganzi aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-acetilpiridinei. In: *Conferință 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, 26.05.2021, pp. 178-182

3) **NEGUȚA, E.**, BULIMESTRU, I. Combinații coordinative ale Cu(II) și Bi(III) cu liganzi aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-benzoilpiridinei. In: *Integrare prin cercetare și inovare.: Științe ale naturii și exacte*, 10-11 noiembrie 2021, Chișinău, Republica Moldova, pp. 159-161. ISBN 978-9975-158-60-2.

4) **NEGUTA, E.**, BALAN, G., GULYA, A., BULIMESTRU, I. Antimicrobial and antifungal activity of Cu(II) and Bi(III) complexes based on aminopolycarboxylate ions and 2-formyl and 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. In: *One Health and Risk Management*, 2021, nr. 2(4-S), p. 52. ISSN 2587-3458.

5) **NEGUTA, E.**, BALAN, G., GULYA, A., BULIMESTRU, I. Coordination Compounds of Cu(II) and Bi(III) with Ethylenediaminetetraacetate Ions and 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones. In: *Applications of Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering: NanoBioMat 2022*, Ed. 2, 22-24 iunie 2022, Bucharest, pp. 146-147.

6) **NEGUȚA, E.**, BALAN, G., GULEA, A., BULIMESTRU, I. Activitatea biologică a compușilor coordinativi ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-formil și 2-acetilpiridinei. In: *Integrare prin cercetare și inovare.: Științe ale naturii și exacte*, 10-11 noiembrie 2022, Chișinău, Republica Moldova, pp. 201-204. ISBN 978-9975-62-469-5.

BREVETE DE INVENȚIE

BULIMESTRU, I., NEGUȚA, E., NEGUȚA, A., BĂLAN, G., LOZAN-TÎRȘU, C., ȚAPCOV, V., GULEA, A. (μ_2 -Etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetato)-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]-carbamohidrazontioatocupru(II)}-di(aqua)bismut(III) tetrahidrat, care manifestă activitate antimicotică față de *Candida albicans* // Brevet de invenție MD nr. 4880. Publicat BOPI nr.12/2023, pp. 22-23.

ADNOTARE

NEGUȚA Elena “Sinteza și studiul compușilor coordinativi ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei”, teză de doctor în științe chimice, la specialitatea 141.01 “Chimie Anorganică”, Chișinău, 2024

Structura tezei: lucrarea constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 154 de surse, 123 pagini de text de bază, 83 figuri și 15 tabele. Rezultatele obținute la tema tezei au fost publicate în 12 lucrări științifice, inclusiv 5 articole categoria B, 6 rezumate la conferințe și un brevet de invenție.

Cuvinte cheie: cupru(II), bismut(III), complecși homometalici, complecși heterometalici, aminopolicarboxilat (APC), tiosemicarbazone, activitate antimicrobiană și antifungică, proprietăți antioxidative.

Scopul lucrării: studiul comparativ structural și biologic al complecșilor homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi micști: aminopolicarboxilat (APC) - tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei pentru elucidarea factorilor care amplifică activitatea biologică.

Obiectivele cercetării: stabilirea condițiilor optime de sinteză a compușilor coordinativi homo- și heterometalici ai Bi(III) și Cu(II) folosind în calitate de agenți de chelatare ionii APC și tiosemicarbazonele 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzoilpiridinei (HL); determinarea compoziției chimice, purității și structurii substanțelor obținute cu ajutorul diferitor metode fizico-chimice de analiză; determinarea activității biologice a compușilor sintetizați pentru elucidarea influenței următorilor factori: a) substituentul (R^1) de la carbonul carbonilic; b) forma tiolică/tionică a ligandului; c) substituentul (R^2) în poziția 4N a tiosemicarbazonei; d) natura ionului metalic; e) natura anionului APC; f) raportul dintre liganzi. În complecșii heterometalici, suplimentar, a fost analizată și influența celui de-al doilea ion metalic.

Noutatea și originalitatea științifică: sinteza a 57 combinații coordinative homo- și heterometalice ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei. Determinarea compoziției, purității 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/pulbere; cercetarea activității antibacteriene, antifungice și antioxidative.

Problema științifică soluționată: au fost obținuți noi agenți cu proprietăți antibacteriene, antifungice și antioxidative în baza compușilor coordinativi ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-formilpiridinei și derivaților ei.

Semnificația teoretică: rezultatele obținute pot fi utilizate pentru a sintetiza noi compuși coordinativi homo- și heterometalici cu proprietăți biologice înalte.

Valoarea aplicativă: au fost obținute combinații coordinative care sunt de aproximativ 337 mai active decât Furacilina și de cca 78 de ori mai active decât Nistatina.

Implementarea rezultatelor științifice: a fost brevetat un compus heterometalic al Cu(II)-Bi(III) ce manifestă activitate antimicrobică înaltă față de fungile din specia *Candida albicans* și datorită acestor proprietăți poate găsi aplicare în medicină și veterinarie la profilaxia și tratarea micozelor.

ANNOTATION

NEGUTA Elena “Synthesis and study of the coordination compounds of Cu(II) and Bi(III) with aminopolycarboxylate ions and thiosemicarbazone of 2-formylpyridine and its derivatives”, PhD thesis in chemical sciences, specialty 141.01 “Inorganic Chemistry”, Chisinau, 2024

Thesis structure: the paper consists of introduction, 4 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography from 154 sources, 123 pages of basic text, 83 figures and 15 tables. The results obtained on the thesis topic were published in 12 scientific papers, including 5 category B articles, 6 conference abstracts and an invention patent.

Key words: copper(II), bismuth(III), homometallic complexes, heterometallic complexes, aminopolycarboxylate (APC), thiosemicarbazones, antimicrobial and antifungal activity, antioxidant properties.

The aim of the work: comparative structural and biological study of the homo- and heterometallic complexes of Cu(II) and Bi(III) with small ligands: aminopolycarboxylate (APC) - thiosemicarbazones of 2-formylpyridine and its derivatives to elucidate the factors that amplify the biological activity.

Research objectives: establishing the optimal conditions for the synthesis of homo- and heterometallic coordination compounds of Bi(III) and Cu(II) using APC ions and 2-formyl-, 2-acetyl- and 2-benzoylpyridine (HL) thiosemicarbazones as chelating agents; determination of the chemical composition, purity and structure of the substances obtained with the help of different physico-chemical methods of analysis; determination of the biological activity of the synthesized compounds to elucidate the influence of the following factors: a) the substituent (R^1) from the carbonyl carbon; b) the thiol/ionic form of the ligand; c) the substituent (R^2) in the 4N position of the thiosemicarbazone; d) the nature of the metal ion; e) the nature of the APC anion; f) the ratio between the ligands. In the heterometallic complexes, additionally, the influence of the second metal ion was analyzed.

Scientific novelty and originality: synthesis of 57 homo- and heterometallic coordination combinations of Cu(II) and Bi(III) with aminopolycarboxylate ions and thiosemicarbazones of 2-formylpyridine and its derivatives. Determination of the composition, purity and structure of the synthesized compounds using IR spectroscopy, Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, elemental analysis and single crystal/powder X-ray analysis; antibacterial, antifungal and antioxidant activity research.

The scientific problem solved: new agents with antibacterial, antifungal and antioxidant properties were obtained based on the coordination compounds of Cu(II) and Bi(III) with aminopolycarboxylate and thiosemicarbazone ions of 2-formylpyridine.

Theoretical significance: the obtained results can be used to obtain new homo- and heterometallic coordination compounds with high biological properties.

Application value: coordinative combinations were obtained which are approximately 337 times more active than Furacilin and approx. 78 times more active than Nystatin.

Implementation of the scientific results: a heterometallic compound of Cu(II) and Bi(III) was patented, which exhibits high antimycotic activity against fungi of the *Candida albicans* species and, thanks to these properties, can find application in medicine and veterinary medicine for the prophylaxis and treatment of mycoses.

АННОТАЦИЯ

НЕГУЦА Елена “Синтез и исследование координационных соединений Cu(II) и Bi(III) с ионами аминополикарбоксилатов и тиосемикарбазонов 2-формилпиридина и его производных”, кандидатская диссертация по химическим наукам по специальности 141.01 “Неорганическая химия”, Кишинёв, 2024 г.

Структура диссертации: статья состоит из введения, 4 глав, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 154 источников, 123 страниц основного текста, 83 рисунков и 15 таблиц. Результаты, полученные по теме диссертации, опубликованы в 12 научных работах, в том числе 5 статьях категории Б, 6 тезисах конференций и патенте на изобретение.

Ключевые слова: медь(II), висмут(III), гомометаллические комплексы, гетерометаллические комплексы, аминополикарбоксилат (АПК), тиосемикарбазоны, противомикробная и противогрибковая активность, антиоксидантные свойства.

Цель работы: сравнительное структурно-биологическое исследование гомо- и гетерометаллических комплексов Cu(II) и Bi(III) со смешанными лигандами: аминополикарбоксилатом (АПК) - тиосемикарбазонами 2-формилпиридина и его производных для выяснения факторов, вызывающих усиливают биологическую активность.

Задачи исследования: установление оптимальных условий синтеза гомо- и гетерометаллических координационных соединений Bi(III) и Cu(II) с использованием ионов АПК и 2-формил-, 2-ацетил- и 2-бензоилпиридиновых (НЛ) тиосемикарбазонов в качестве хелатирующих агентов; определение химического состава, чистоты и строения полученных веществ с помощью различных физико-химических методов анализа; определение биологической активности синтезированных соединений с целью выяснения влияния следующих факторов: а) заместителя (R^1) у карбонильного углерода; б) тиоловая/тионная форма лиганда; в) заместитель (R^2) в положении 4N тиосемикарбазона; г) природа иона металла; д) природа аниона АПК; е) соотношение между лигандами. В гетерометаллических комплексах, дополнительно, анализировали влияние иона второго металла.

Научная новизна и оригинальность: синтез 57 гомо- и гетерометаллических координационных соединений Cu(II) и Bi(III) с аминополикарбоксилат-ионами и тиосемикарбазонами 2-формилпиридина и его производными. Определение состава, чистоты и структуры синтезированных соединений методами ИК-спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа монокристаллов/порошков; исследование антибак-териальной, противогрибковой и антиоксидантной активности.

Решаемая научная задача: получены новые средства с антибактериальными, противогрибковыми и антиоксидантными свойствами на основе координационных соединений Cu(II) и Bi(III) с аминополикарбоксилатными и тиосемикарбазон-ионами 2-формилпиридина.

Теоретическая значимость: полученные результаты могут быть использованы для получения новых гомо- и гетерометаллических координационных соединений с высокими биологическими свойствами.

Прикладное значение: получены координационные комбинации, которые примерно в 337 раз активнее Фурацилина и примерно в 78 раз активнее Нистатина.

Внедрение научных результатов: запатентовано гетерометаллическое соединение Cu(II) и Bi(III), которое проявляет высокую антимикотическую активность в отношении грибов вида *Candida albicans* и благодаря этим свойствам может найти применение в медицине и ветеринарии для профилактики и лечения микозов.

NEGUȚA ELENA

**SINTEZA ȘI STUDIUL COMPUȘILOR COORDINATIVI AI Cu(II)
ȘI Bi(III) CU IONI AMINOPOLICARBOXILAT ȘI
TIOSEMICARBAZONE ALE 2-FORMILPIRIDINEI ȘI
DERIVAȚILOR EI**

141.01 CHIMIE ANORGANICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

Aprobat spre tipar: 02.05.2024
Hârtie ofset. Tipar ofset.
Coli de tipar: 2.0

Formatul hârtiei: 60×84 1/16
Tiraj: 30 exemplare
Comanda nr. 56/24

Centrul Editorial-Poligrafic al USM
Str. Al. Mateevici, 60, Chișinău, MD-2009