

CZU: 544.142.3:542.913 + 615.03

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4433525>

**SINTEZA, PROPRIETĂȚILE FIZICO-CHIMICE, ANTIOXIDATIVE ȘI
ANTITUBERCULOASE ALE COMPUȘILOR COORDINATIVI AI UNOR METALE 3D
CU IZONICOTINOILHIDRAZONA 2-HIDROXI-3-METOXIBENZALDEHIDA**

*Maria BÎRCĂ, Aliona COTOVAIA, Victor ȚAPCOV,
Olga GARBUZ, Valeriu CRUDU*, Aurelian GULEA*

Universitatea de Stat din Moldova

**Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”*

În lucrare sunt prezentate sinteza și studiul proprietăților antituberculoase și al activității antioxidative a 13 compuși coordinativi noi ai Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} cu izonicotinoilhidrazona 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida (H_2L). Ligandul (H_2L) a fost obținut la condensarea hidrazidei acidului izonicotinic cu 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida. Structura acestui ligand a fost stabilită folosind analiza cu raze X. Compușii sintetizați manifestă activitate antituberculoasă și antioxidantă pronunțată.

Cuvinte-cheie: *compuși coordinativi, activități antituberculoase, activitate antioxidantă, metale 3d, izonicotinoilhidrazona 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidă.*

**SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL, ANTIOXIDATIVE AND ANTITUBERCULOSIS PROPERTIES
OF COORDINATION COMPOUNDS OF SOME 3D METALS WITH IZONICOTINOILHYDRAZONE
OF 2-HYDROXY-3-METHOXYBENZALDEHYDE**

The paper reveals the synthesis and investigation of antituberculosis properties and antioxidant activity of 13 new coordination compounds of Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} with isonicotinoyl hydrazone of 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (H_2L). The ligand (H_2L) was obtained by condensing isonicotinic hydrazide with 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde. The structure of the ligand was determined by single crystal X-ray diffraction. The considered compounds display high antituberculosis and antioxidant activities.

Keywords: *coordination compounds, antituberculosis activity, antioxidant activity, 3d metals, isonicotinoyl hydrazone of 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde.*

Introducere

O cercetare extinsă și sistematică a activității biologice a compușilor coordinativi a dus la rezultate semnificative: apariția unui număr mare de medicamente importante, care sunt acum folosite în medicină. De exemplu, substanțele capabile să transforme radicalii liberi într-o formă inactivă sunt numiți antioxidanți și în ultimii ani antioxidanții – atât naturali, cât și sintetici – intră din ce în ce mai mult în practica clinică și funcționează într-o mare varietate de domenii ale medicinei: de la chirurgie până la psihiatrie [1]. Oamenii de știință cunosc aproximativ 3.000 de antioxidanți și numărul lor crește în fiecare zi; inclusiv, s-a dovedit că și compușii coordinativi ai unor metale de tranziție pot iniția și susține procese antioxidante.

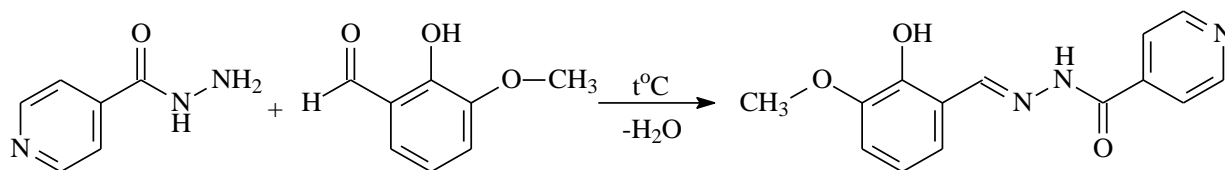
O problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial rămâne tuberculoza [2]. În ultimii zece ani, dezvoltarea medicamentelor pentru tratamentul tuberculozei a suferit modificări semnificative și s-au făcut progrese mari în cercetarea și dezvoltarea de noi medicamente [3,4]. Însă, rămâne practic neschimbată poziția preparatelor utilizate în terapia tuberculozei multirezistente sensibile la izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol. Preparatul izoniazida este un compo organic: hidrazida acidului izonicotinic. Isoniazida este și un ligand, care poate forma compuși coordinativi cu metalele 3d. Uneori activitatea biologică a compusului coordinativ al metalului 3d este superioară față de cea a ligandului.

Astfel, acumularea de date experimentale privind sinteza, studiarea aspectelor necunoscute ale chimiei combinațiilor coordinative ale metalelor Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} cu liganzii care sunt derivați ai izoniazidei, punerea în evidență a unor proprietăți utile noi, precum și evaluarea lor comparativă rămâne a fi o problemă actuală cu rezultate promițătoare, deci prezintă atât interes științific, cât și practic.

I. Metode de sinteză

I.1. Sinteza ligandului

În mediul alcoolic a fost realizată condensarea hidrazidei acidului izonicotinic cu 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidă.



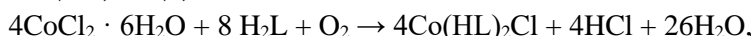
H₂L

T_{top}=230-235 °C, η=89 %

Fig.1. Schema de sinteză a ligandului H₂L.

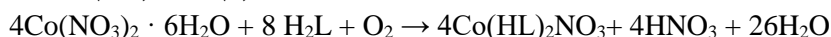
I.2. Sinteza compușilor coordinativi

Sinteza compusului Co(HL)₂Cl (1)



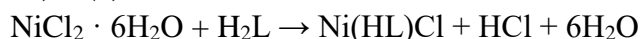
La soluția ce conține 20 mmol H₂L în 50 mL etanol, agitată și încălzită continuu (50-55°C), a fost adăugată soluția a 10 mmol de CoCl₂ · 6H₂O în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă. Randament 51%.

Sinteza compusului Co(HL)₂NO₃ (2)



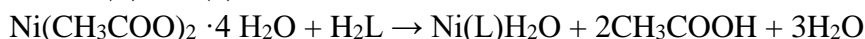
La soluția ce conține 20 mmol H₂L în 50 mL etanol, agitată și încălzită continuu (50-55°C), a fost adăugată soluția a 10 mmol de Co(NO₃)₂ · 6H₂O în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă. Randament 59%.

Sinteza compusului Ni(HL)Cl (3)



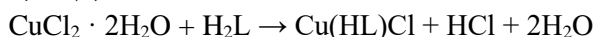
La soluția ce conține 20 mmol H₂L în 50 mL etanol, agitată și încălzită continuu (50-55°C), a fost adăugată soluția a 10 mmol de NiCl₂ · 6H₂O în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă. Randament 57%.

Sinteza compusului Ni(L)H₂O (4)



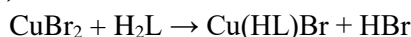
La soluția ce conține 10 mmol H₂L în 50 mL etanol, agitată și încălzită continuu (50-55°C), a fost adăugată soluția a 10 mmol de Ni(CH₃COO)₂ · 4H₂O în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă. Randament 53%.

Sinteza compusului Cu(HL)Cl (5)



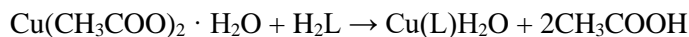
La soluția ce conține 10 mmol H₂L în 50 mL etanol, agitată și încălzită continuu (50-55°C), a fost adăugată soluția a 10 mmol de CuCl₂ · 2H₂O în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă. Randament 52 %.

Sinteza compusului Cu(HL)Br (6)



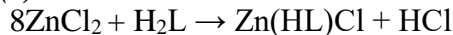
La soluția ce conține 10 mmol H₂L în 50 mL etanol, agitată și încălzită continuu (50-55°C), a fost adăugată soluția a 10 mmol de CuBr₂ în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă. Randament 58%.

Sinteza compusului Cu(L)H₂O (7)

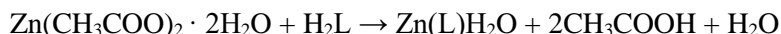


La soluția ce conține 10 mmol H₂L în 50 mL etanol, agitată și încălzită continuu (50-55°C), a fost adăugată soluția a 10 mmol de Cu(CH₃COO)₂ · H₂O în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă. Randament 51%.

Sinteza compusului Zn(HL)Cl (8)



La soluția ce conține 10 mmol H₂L în 50 mL etanol, agitată și încălzită continuu (50-55°C), a fost adăugată soluția a 10 mmol de ZnCl₂ în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă. Randament 59%.

Sinteza compusului $Zn(L)H_2O$ (9)

La soluția ce conține 20 mmol H_2L în 50 mL etanol, agitată și încălzită continuu ($50-55^\circ C$), a fost adăugată soluția a 10 mmol de $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă. Randament 58%.

Sinteza compusului $Fe(HL)_2Cl$ (10)

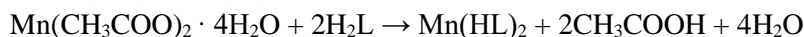
La soluția ce conține 20 mmol H_2L în 50 mL etanol, agitată și încălzită continuu ($50-55^\circ C$), a fost adăugată soluția a 10 mmol de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă. Randament 84%.

Sinteza compusului $Fe(HL)_2NO_3$ (11)

La soluția ce conține 20 mmol H_2L în 50 mL etanol, agitată și încălzită continuu ($50-55^\circ C$), a fost adăugată soluția a 10 mmol de $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă. Randament 88%.

Sinteza compusului $Cr(HL)_2Cl$ (12)

La soluția ce conține 20 mmol H_2L în 50 mL etanol, agitată și încălzită continuu ($50-55^\circ C$), a fost adăugată soluția a 10 mmol de $CrCl_3 \cdot 6H_2O$ în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă. Randament 55%.

Sinteza compusului $Mn(HL)_2H_2O$ (13)

La soluția ce conține 20 mmol H_2L în 50 mL etanol, agitată și încălzită continuu ($50-55^\circ C$), a fost adăugată soluția a 10 mmol de $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ în 20 mL etanol. Amestecul reactant se agită continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 30-40 min, apoi precipitatul format se filtrează și se usucă. Randament 55%.

II. Rezultate și discuții

Scopul lucrării a fost de a găsi condițiile de sinteză a compușilor coordinativi ai unui șir de biometale, ca: crom, mangan, fier, cobalt, nichel, cupru, zinc cu izonicotinoilhidrazona 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida, de a stabili compoziția lor, structura, proprietățile fizico-chimice și biologice.

Pentru realizarea scopului propus, în primul rând a fost realizată sinteza izonicotinoilhidrazona 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei prin condensarea hidrazidei acidului izonicotinic cu 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida.

Puritatea produsului sintetizat a fost confirmată cromatografic și determinând punctul de topire.

La recristalizarea H_2L din soluția etanolică au fost obținute monocristale a căror structură a fost stabilită folosind analiza cu raze X.

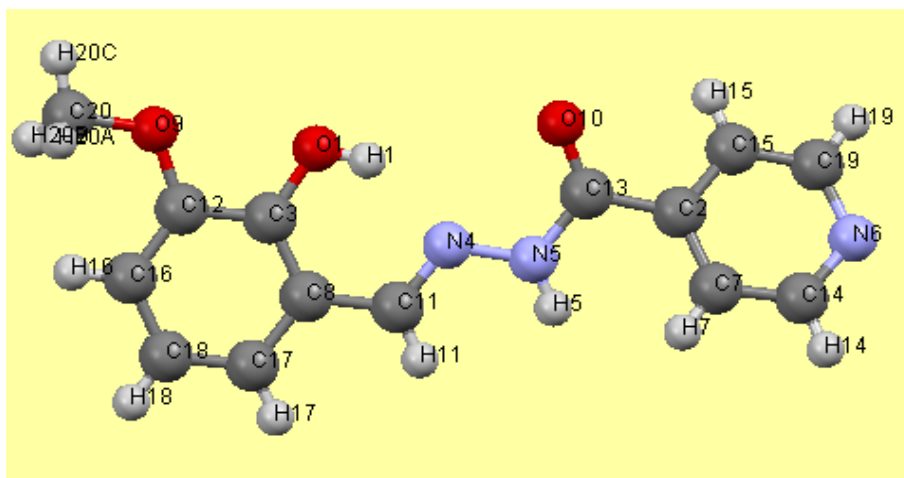


Fig.2. Structura cristalină a izonicotinoilhidrazonei 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei (H_2L).

Compusul reprezintă o moleculă practic planară, în afara planului iese numai fragmentul grupei metoxi. Distanțele interatomice și unghiurile de valență în componența lui se află în diapazoane caracteristice pentru clasa dată de compuși.

Folosind acest compus în calitate de ligand (H_2L) și clorurile, bromurile, nitrații și acetatii de crom(III), mangan(II), fier(III), cobalt(II), nichel(II), cupru(II), zinc(II), luate în raport de 1:1 și 2:1 în mediul alcoolic, a fost realizată sinteza compușilor coordinativi pentru care în baza datelor analizei elementale a fost stabilită compoziția lor (Tab.1):

– $M(HL)_2X \cdot nH_2O$, unde: $M = Co^{3+}, Fe^{3+}, Cr^{3+}$; $X = Cl^-, NO_3^-$; $n = 1-4$

Compușii 1, 2, 10, 11, 12

– $M(HL)X \cdot nH_2O$, unde: $M = Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}$; $X = Cl^-, Br^-, NO_3^-$; $n = 2-6$

Compușii 3, 5, 6, 8, 9

– $M(L) \cdot H_2O$, unde: $M = Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}$, $n = 1-5$

Compușii 4, 7

– $Mn(HL)_2 \cdot H_2O$ - Compusul 13.

Cercetarea magnetochimică a compușilor coordinativi sintetizați a arătat că compușii cobaltului și ai nichelului sunt diamagnetici. Aceste date experimentale indică faptul că atomul central de cobalt în componența compușilor sintetizați se află în starea de oxidare +3 și, cel mai probabil, are structură octaedrică. Compușii nichelului au structură plan-pătrată. Complecșii cuprului au momentele efective magnetice apropiate de valorile caracteristice pentru un electron necuplat și, cel mai probabil, au structură monomeră. Compușii cromului, manganului, fierului sunt paramagnetici și după valorile momentelor efective magnetice atomii centrali din componența complecșilor se află în stare de oxidare +3 în cazul fierului și cromului și de +2 în cazul manganului și se află în înconjurarea octaedrică a liganzilor.

În baza datelor cercetărilor efectuate și după analogie cu datele din literatură pentru compușii cu liganzi asemănători au fost propuse următoarele scheme de repartizare a legăturilor chimice:

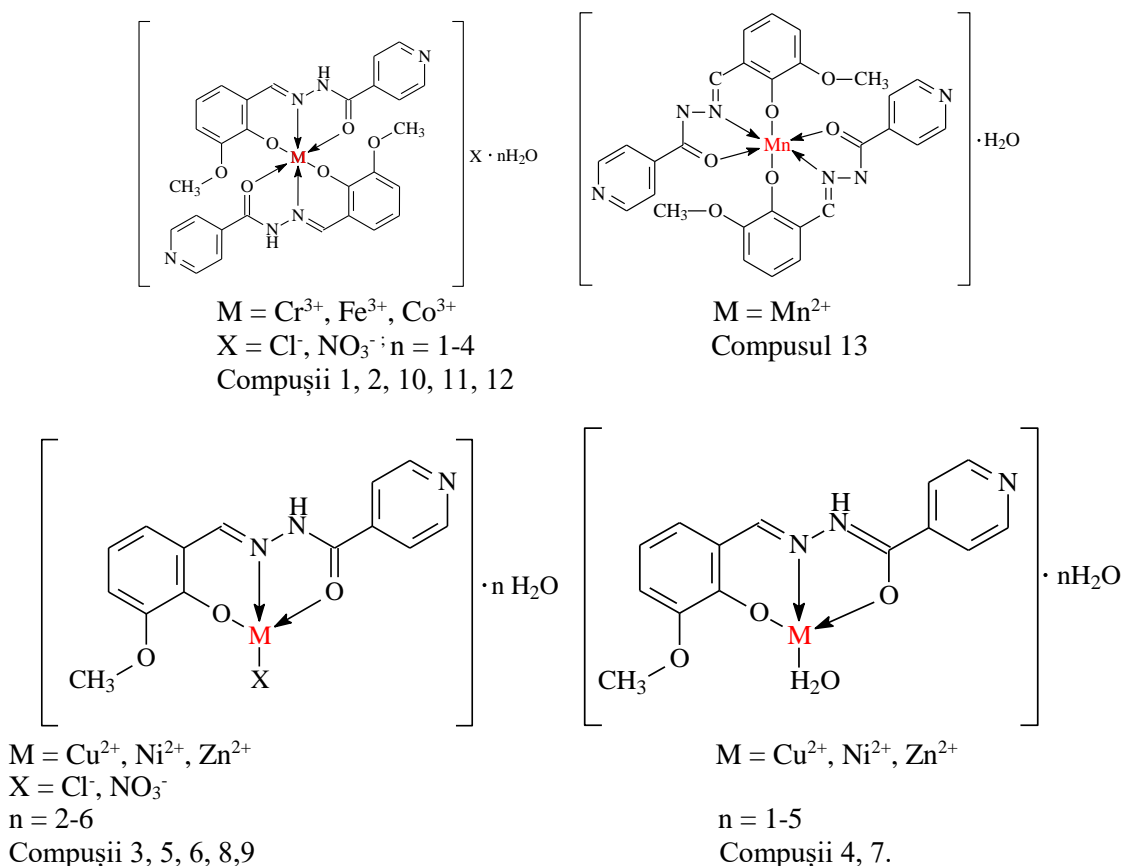


Fig.3. Schemele de repartizare a legăturilor chimice în compușii sintetizați.

Tabelul 1

Caracteristica compușilor coordinativi sintetizați

Nr. d/o	Formula moleculară	Formula brută	Culoarea	Randamentul, %	Determinat/calculat, %		$\mu_{\text{ef.}}$, M.B (294K)
					Metal	H ₂ O	
1	Co(HL) ₂ Cl·4H ₂ O	C ₂₈ H ₂₀ CoN ₆ O ₆ Cl·4H ₂ O	Brun	51	9,94/10,05	10,97/11,34	diamagnetic
2	Co(HL) ₂ NO ₃ ·H ₂ O	C ₂₈ H ₂₀ CoN ₇ O ₉ ·H ₂ O	Brun	59	8,31/8,91	2,31/2,72	diamagnetic
3	Ni(HL)Cl·2H ₂ O	C ₁₄ H ₁₁ ClNiN ₃ O ₃ ·2H ₂ O	Cafeniu-roșietic	57	16,12/16,14	8,97/9,93	diamagnetic
4	Ni(L)·4H ₂ O	C ₁₄ H ₁₃ NiN ₃ O ₄ ·3H ₂ O	Cafeniu-deschis	53	16,61/ 17,05	15,12/15,64	diamagnetic
5	Cu(HL)Cl·2H ₂ O	C ₁₄ H ₁₁ ClCuN ₃ O ₃ ·2H ₂ O	Cafeniu	52	17,01/17,34	8,97/9,76	1,87
6	Cu(HL)Br·6H ₂ O	C ₁₄ H ₁₁ BrCuN ₃ O ₃ ·6H ₂ O	Brun	58	14,54/15,42	25,85/26,15	2,15
7	Cu(L)·6H ₂ O	C ₁₄ H ₁₃ CuN ₃ O ₄ ·5H ₂ O	Brun	51	16,15/16,24	25,01/25,64	1,79
8	Zn(L)·3H ₂ O	C ₁₄ H ₁₁ ZnN ₆ O ₇ ·2H ₂ O	Galben	76	13,66/ 18,46	10,01/10,2	diamagnetic
9	Zn(HL)Cl·2H ₂ O	C ₁₄ H ₁₁ ClZnNO ₃ ·2H ₂ O	Oranj	58	17,22/ 17,52	9,58/9,74	diamagnetic
10	Fe(HL) ₂ Cl	C ₂₈ H ₂₀ ClFeN ₆ O ₃	Brun- roșietic	84	8,44/ 8,86	-	5,72
11	Fe(HL) ₂ NO ₃ ·H ₂ O	C ₂₈ H ₂₀ FeN ₇ O ₉ ·H ₂ O	Brun	88	7,92/ 8,51	1,95/2,74	5,75
12	Cr(HL) ₂ Cl·2H ₂ O	C ₂₈ H ₂₀ ClCrN ₆ O ₆ ·2H ₂ O	Verde- închis	55	7,88/ 8,29	5,11/5,75	3,79
13	Mn(HL) ₂ H ₂ O	C ₂₈ H ₂₂ MnN ₆ O ₇ ·H ₂ O	Galben- pal	69	8,77/ 9,24	2,86/3,03	5,01

Degradarea acizilor nucleici, a proteinelor, lipidelor sau a altor componente celulare este printre efectele pe care o concentrație excesivă de radicali liberi le poate genera. Multe boli despre care se discută intens astăzi sunt asociate cu influența stresului oxidativ – cancerul, bolile cardiovasculare, boala Alzheimer, bolile autoimune. Antioxidanții sunt în mare măsură substanțe de origine naturală, compuși chimici vegetali și chiar sintetici. Știind că și ionii unor metale 3d pot fi antioxidanți, a prezentat interes studierea proprietăților antioxidative ale compușilor obținuți. Cercetarea proprietăților antioxidative ale compușilor coordinativi sintetizați a fost efectuată în Laboratorul de Biochimie al Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițeanu”.

Rezultatele experimentale obținute sunt prezentate în Tabelul 2, din care se observă, că compușii sintetizați inhibă apariția ion-radicalilor la o concentrație de 10^{-6} mol/l, fiind la nivelul Troloxului, antioxidant utilizat în medicină. Proprietățile antioxidative ale compușilor sintetizați depind de natura atomului central și, în cazul complexilor cu compoziție asemănătoare, se schimbă conform următorului șir: $Co > Mn > Ni > Zn > Cr > Fe > Cu$. Trecerea ligandului într-o formă dublu deprotonată stimulează creșterea activității antioxidative. Studiul efectuat confirmă perspectiva căutării antioxidanților noi printre compușii coordinativi ai biometalelor cu liganzi, obținuți în baza izoniazidei.

Tabelul 2

Proprietățile antioxidative ale substanțelor sintetizate

Nr. d/o	Formula complexului	IC ₅₀ (μM) , ABTS
	Trolox (C ₁₄ H ₁₈ O ₄)	30
	H ₂ L	19
1	Co(HL) ₂ Cl·4H ₂ O	36
2	Co(HL) ₂ NO ₃ ·H ₂ O	24
3	Ni(HL)Cl·2H ₂ O	≥100
4	Ni(L)·4H ₂ O	28
6	Cu(HL)Br·6H ₂ O	≥100
7	Cu(L)·6H ₂ O	≥100
8	Zn(L)H ₂ O	30
9	Zn(HL)Cl·2H ₂ O	43
10	[Fe(HL) ₂]Cl	60
11	Fe(HL) ₂ NO ₃ ·H ₂ O	51
12	Cr(HL) ₂ Cl·2H ₂ O	32
13	Mn(HL) ₂ ·H ₂ O	25

Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, Republica Moldova se regăsește printre cele 18 țări din Regiunea Europeană în care controlul tuberculozei este prioritar [2]. Creșterea incidenței cazurilor noi de tuberculoză, a formelor latente și cu rezistență multiplă și extinsă a impus accelerarea cercetării și elaborării preparatelor antituberculoase noi. Din literatură este cunoscut că mulți derivați ai izoniazidei manifestă proprietăți antituberculoase. Astfel, acest tip de activitate biologică s-a cercetat și pentru unii dintre compușii sintetizați (Tab.3)

Tabelul 3

Cercetarea proprietăților antituberculoase

Nr. d/o	Denumirea substanței	Diluția	Spt.1	Spt.2	Spt.3	Spt.4	Spt.5
1	H ₂ L	10	negativ	negativ	pozitiv	pozitiv	pozitiv
		20	negativ	negativ	pozitiv	pozitiv	pozitiv
2	Cu(HL)Cl	10	negativ	negativ	pozitiv	pozitiv	pozitiv
		20	negativ	negativ	pozitiv	pozitiv	pozitiv

Cercetarea proprietăților antituberculoase a fost realizată în Laboratorul de Microbiologie a tuberculozei al Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Datele prezentate în Tabelul 3 arată că ligandul inițial H₂L și compusul Cu(HL)Cl manifestă o activitate bacteriostatică la o concentrație de 10 și 20 μg/ml în primele 2 săptămâni de experiment. În afară de aceasta, trebuie de menționat că activitatea acestor compuși este comparabilă cu activitatea medicamentelor tuberculostatice folosite în practica medicală.

Concluzii

1. În rezultatul reacției de condensare dintre hidrazida acidului izonicotinic 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidă a fost obținută hidrazona, a cărei puritate a fost demonstrată cromatografic și determinând punctul de topire. Structura acestui compus a fost stabilită folosind analiza cu raze X. Hidrazona reprezintă o moleculă plană.

2. Au fost găsite condițiile de sinteză a 13 compuși coordinați ai cromului, manganului, fierului, cobaltului, nichelului, cuprului și ai zincului cu izonicotinoilhidrazona 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida.

3. Rezultatele studiului magnetochimic al compușilor coordinați sintetizați a demonstrat că complexii cobaltului și ai nichelului sunt diamagnetici. Astfel, în compușii cobaltului atomul central se află într-un anturaj octaedric, iar complexii nichelului au o structură plan patrată. Complexii cuprului au momentele efective magnetice apropiate de valorile caracteristice pentru un electron necuplat și, cel mai probabil, au o structură monomerică. Compușii cromului, manganului și ai fierului sunt paramagnetici. Reieșind din valorile momentelor efective magnetice, putem constata că atomii centrali din componența complexilor se află în starea de oxidare +3 în cazul fierului și cromului și de +2 în cazul manganului. Compușii Fe(III), Cr(III) și Mn(II) au un anturaj octaedric de liganzi.

4. Compușii coordinați sintetizați la o concentrație de 10⁻⁶ mol/l manifestă o activitate antioxidantă la nivelul Troloxului, utilizat în practica medicală în calitate de etalon-antioxidant. Proprietățile antioxidative ale compușilor sintetizați sunt influențate de natura atomului central și pentru complexii cu compoziție asemănătoare se schimbă conform următorului șir: Co>Mn>Ni>Zn>Cr>Fe>Cu. Trecerea ligandului în formă dublu deprotonată stimulează creșterea activității antioxidative.

5. Compușii H₂L și Cu(HL)Cl înhibă bacteriostatic creșterea microbacteriilor tuberculozei H37R_v în intervalul concentrațiilor de 10 și 20 μg/ml.

Referințe:

1. ОКОВИТЫЙ, С.В. *Клиническая фармакология антиоксидантов*. Санкт-Петербург: ФАРМиндекс-Практик, 2003, с.85-111. Disponibil: https://www.pharmindex.ru/practic/5_therapy.html
2. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr.1160 din 20.10.2016 privind aprobarea Programului național de control al tuberculozei pentru anii 2016-2020. Disponibil https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=111648&lang=ro
3. BACINSCHI, N., ALEXANDRU, A., DONICA A., GUȚU A. Direcții de cercetare și elaborare de preparate antituberculoase. Disponibil: <https://www.medicub.ro/reviste/farmacis. t-ro/directii-de-cercetare-si-elaborare-de-preparate-antituberculoase-id-2632-cmsid-62>
4. GUDZERA, O.I., GOLUB, A.G., BDZHOLA, V.G., VOLYNETS, G.P., KOVALENKO, O.P., BOYARSHIN, K.S., YAREMCHUK, A.D., PROTOPOPOV, M.V., YARMOLUK, S.M., TUKALO, M.A. Identification of Mycobacterium tuberculosis leucyl-tRNA synthetase (LeuRS) inhibitors. In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2016, p.201–207. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241561/>

Notă: Lucrarea a fost efectuată în cadrul proiectului *Produce noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicina (biofarmaceutica)*. Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii, cifrul 20.80009.5007.10

Date despre autori:

Maria BÎRCĂ, doctor în chimie, conferențiar universitar, cercetător științific superior, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: mbirca@gmail.com

Aliona COTOVAIA, doctor în chimie, conferențiar universitar, cercetător științific superior, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: cotovaia@gmail.com

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

E-mail: vtsapkov@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1732-3116

Olga GARBUZ, doctorandă, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: olhamos@mail.ru

Valeriu CRUDU, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător, Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

E-mail: valcrudu@mail.md

Aurelian GULEA, doctor habilitat, profesor universitar, academician; 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 03.12.2020