

CZU: 544.142.3:546.562:547.497.1

[https://doi.org/10.59295/sum1\(171\)2024_21](https://doi.org/10.59295/sum1(171)2024_21)

COMBINAȚII COORDINATIVE ALE Cu(II) ÎN BAZA N-HEXIL-2-[(PIRIDIN-2-IL)METILIDEN]HIDRAZINE-1-CARBOTIOAMIDEI: PROIECTARE, SINTEZĂ, EVALUAREA PROPRIETĂȚILOR ANTIMICROBIENE ȘI ANTIFUNGICE

*Aliona PÎNTEA, Andrei CIURSIN,
Roman RUSNAC, Aurelian GULEA,
Universitatea de Stat din Moldova*

Dezvoltarea rezistenței la antibiotice, noile pandemii și creșterea cazurilor de cancer sunt unele din provocările principale pentru societatea modernă. Rezolvarea acestor probleme este direct legată cu sinteza substanțelor noi cu efectele biologice pertinente. O perspectivă majoră prezintă clasa de substanțe numită tiosemicarbazone, reprezentanții cărora deja sunt utilizați în industria farmaceutică, spre exemplu, Ambazona sau Triapina. În general, tiosemicarbazonele manifestă un șir larg de activități biologice utile, printre care sunt antibacteriene, antifungice și anticancer. Este cunoscut că coordinarea tiosemicarbazonei în majoritatea cazurilor duce la îmbunătățirea activității biologice. În această lucrare au fost sintetizați 5 compuși coordinați noi ai cuprului(II) în baza unei tiosemicarbazone HL, cu denumirea IUPAC - N-hexil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazine-1-carbotioamida. La substanțele sintetizate au fost evaluate proprietățile antimicrobiene și antifungice.

Cuvinte-cheie: *compuși coordinați, tiosemicarbazone, antimicrobian, 2-formilpiridina.*

COORDINATION COMPOUNDS OF Cu(II) WITH N-HEXYL-2-[(PYRIDIN-2-YL)METHYLIDENE]HYDRAZINE-1-CARBOTHIOAMIDE: DESIGN, SYNTHESIS, EVALUATION OF ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL PROPERTIES

The development of antibiotic resistance, new pandemics and the rise of cancer cases are among the main challenges for modern society. Solving these problems is directly linked to the synthesis of new substances with the necessary biological effects. A big perspective presents the class of substances called thiosemicarbazones. Their representatives are already used in the pharmaceutical industry, for example Ambazone or Triapine. In general, thiosemicarbazones exhibit a wide range of useful biological activities, including antibacterial, antifungal and anticancer. It is known that coordination of thiosemicarbazones in many cases leads to enhanced biological activity. In this work, 5 copper (II) coordinative compounds based on a thiosemicarbazone have been synthesized. Antimicrobial and antifungal properties of the synthesized substances were evaluated.

Keywords: *coordination compounds, thiosemicarbazones, antibacterial activity, 2-formylpyridine.*

Introducere

Cancerul rămâne o maladie care se află pe locul doi, după bolile cardiovasculare, în cauzele de deces a oamenilor. Cercetările arată că numărul de cazuri noi de cancer în următorii 20 de ani va fi în creștere majoră [1]. Din păcate, la moment nu există medicamentele care satisfac complet cerințele industriei medicinale moderne. Aceasta determină necesitatea de elaborare a noilor metode mai eficiente de tratare a acestei boli. Chimioterapia nu-și pierde actualitatea sa și arată rezultate bune, precum și în combinație cu alte metode. În general chimioterapia rămâne o etapă crucială în tratarea cancerului. Însă ea este asociată cu multe reacții adverse, uneori destul de grave [2]. Acest neajuns poate fi înlăturat sau cel puțin diminuat dacă vom elabora noi substanțe cu efectul anticancer dorit.

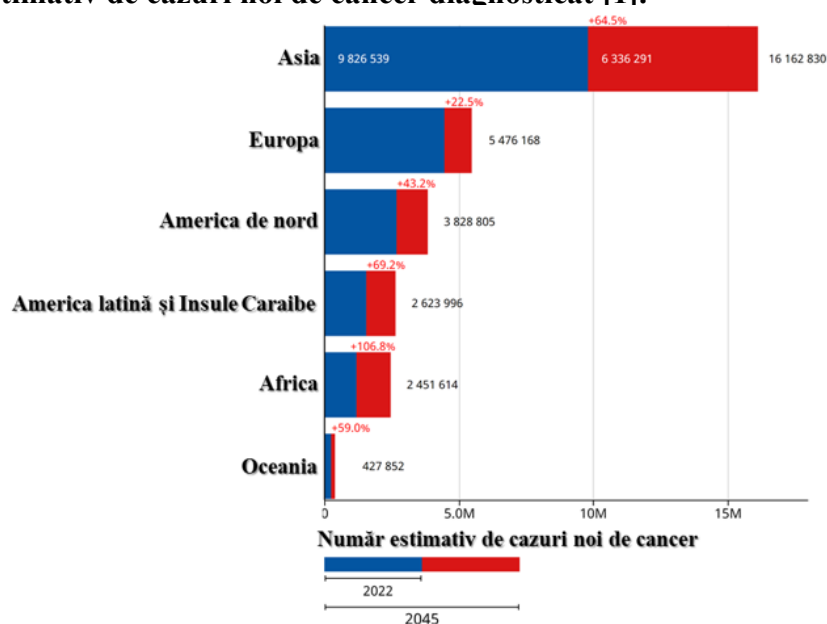
Primele încercări în tratarea cancerului cu compuși sintetici au început atunci când a fost descoperit efectul antineoplasic al compusului coordinați *cis*-platina. Acestea fiind descoperite, au determinat dezvoltarea unui domeniu nou de cercetare. Au fost descoperiți derivați a *cis*-platinei care au inclus în structura

sa liganzi de natură organică, anume carboplatin și oxaliplatin, care tot au efect anticancer puternic. Succesul introducerii liganzilor de natură organică a provocat sinteza miilor de compuși coordinați a platinei noi, cu o mulțime de liganzi organici diferiți. În ciuda eforturilor depuse, proprietățile multor din ei nu au fost pe nivelul așteptărilor, iar cei care au demonstrat un anumit efect citotoxic, nu au avut un efect esențial terapeutic în timpul testărilor *in vivo* [3].

Paralel cu cercetările mecanismului de acțiune a preparatelor cu efect anticancer și cu sinteza compușilor coordinați noi ai platinei, au început și cercetările altor clase de substanțe. O atenție deosebită au atras bazele Schiff. Fiind descoperite demult [4], proprietățile lor biologice sunt cercetate până în ziua de azi. Literatura de specialitate indică că aceste substanțe manifestă activități: antifungice [5], antibacteriene [6], antimalarice [7], antiproliferative [8], anti-inflamatoare [9], antivirale [10], antipiretice [11] și anticancer [12].

În urmă cercetărilor bazelor Schiff a fost elaborată o nouă clasă de compuși - tiosemicarbazonele. La momentul dat aceste substanțe deja și-au demonstrat valoare lor practică fiind utilizate în diverse domenii farmaceutice [13]. Spre exemplu, Triapina utilizată în calitate de agent anticancer sau Ambazona utilizată ca substanța activă în pastilele contra durerii de gât. În general tiosemicarbazone manifestă un șir larg de activități biologice similare cu cele manifestate de bazele Schiff [14-15], printre care și activitățile anticancer [16]. Datorită acestora, tiosemicarbazonele au fost și rămân o direcție de cercetare cu perspectivă. Structura lor permite modificarea ușoară a fragmentelor structurale ce la rândul lor duc la posibilitatea de sinteză selectivă a compușilor cu structura și proprietățile dorite.

Fig. 1. Număr estimativ de cazuri noi de cancer diagnosticat [1].



Mare interes prezintă tiosemicarbazonele care conțin fragmente heterociclice, un exemplu clasic ar putea servi tiosemicarbazona 2-formilpiridinei care manifestă o activitate antileucemică sporită [17]. La fel, se cunoaște că coordinarea tiosemicarbazonelelor cu unii ioni ai biometalelor poate să crească semnificativ proprietățile lor biologice [18]. Din aceste considerente mulți cercetători încearcă să obțină derivații tiosemicarbazonici coordinați la ioni de Cu^{2+} , Fe^{3+} , Ni^{2+} , $\text{Co}^{2+/3+}$, Mn^{2+} , Zn^{2+} [19-21]. Acestea nu numai că posedă proprietăți mai pronunțate, dar și deseori duc la o selectivitate sporită [22]. Însă o mare atenție totuși trebuie să fie acordată selectării ligandului pentru sinteza compusului coordinați. Anume ligandul determină activitatea biologică și toxicitatea compusului final.

Activitatea biologică a tiosemicarbazonelelor, precursorilor și derivaților lor a fost cercetată destul de mult, ce ne permite formularea anumitor concluzii în baza datelor acumulate. Cum a fost menționat mai sus, ea se află într-o corelare directă cu natura și compoziția substituenților folosiți. Substituenți diferiți cauzează mecanisme diferite de acțiune. În general se disting următoarele mecanisme de acțiune biologică a tiosemicarbazonelelor [23]:

- Inhibirea/Inactivarea ribonucleotid reductazei
- Inhibirea tirozinazei
- Generarea speciilor reactive de oxigen

- Ribonucleotid reductaza este o enzimă, ce conține în compoziția sa atomi de fier (II). Ea face parte din clasa reductazelor, deci ea este implicată în procesele redox în reacțiile biochimice și anume, efectuează reducerea substratului. Ribonucleotid reductaza joacă un rol crucial pentru menținerea nivelului echilibrat al Deoxiribonucleotid Trifosfatului, care este implicat în procesele de sinteză și repararea ADN-ului. Inhibirea Ribonucleotid reductazei duce la scăderea concentrației ale Deoxiribonucleotid Trifosfatului, ceea ce la rândul său inhibă sinteza și repararea ADN-ului. Aceasta duce la oprirea ciclului celular și apoptoza [24]. Ribonucleotid reductaza conține în situsul său activ din centrul R1 grupările tiolice care sunt direct implicate în reducerea substratului. Compușii care interferează cu aceste grupări, blochează funcția lor redox ce duce la inhibirea activității enzimei. Ele se numesc inactivatorii ai grupărilor tiolice. Cel mai bine cunoscut și larg răspândit exemplu al acestei clase de inhibitori este *cis*-platina.

- A doua enzimă, inhibirea cărei va duce la apariția efectelor biologice dorite este Tirozinaza. În situsul său activ ea conține atomi de cupru(II). Ei pot fi ușor legați cu tiosemicarbazone, din cauza prezenței atomilor de sulf și azot în compoziția sa. A fost stabilit, că prezența atomului de sulf în compoziție este un factor crucial și utilizarea fragmentelor heterociclice duce la îmbunătățirea semnificativă a activității [23].

În baza celor menționate mai sus, în lucrarea dată au fost sintetizați 5 compuși coordinativi noi cu sărurile de cupru(II). Ligandul utilizat este alcătuit din fragmentul care conține radicalul *n*-hexil în poziția 4 a tiosemicarbazonei, iar în calitate de fragment carbonilic a fost utilizat 2-formilpiridina.

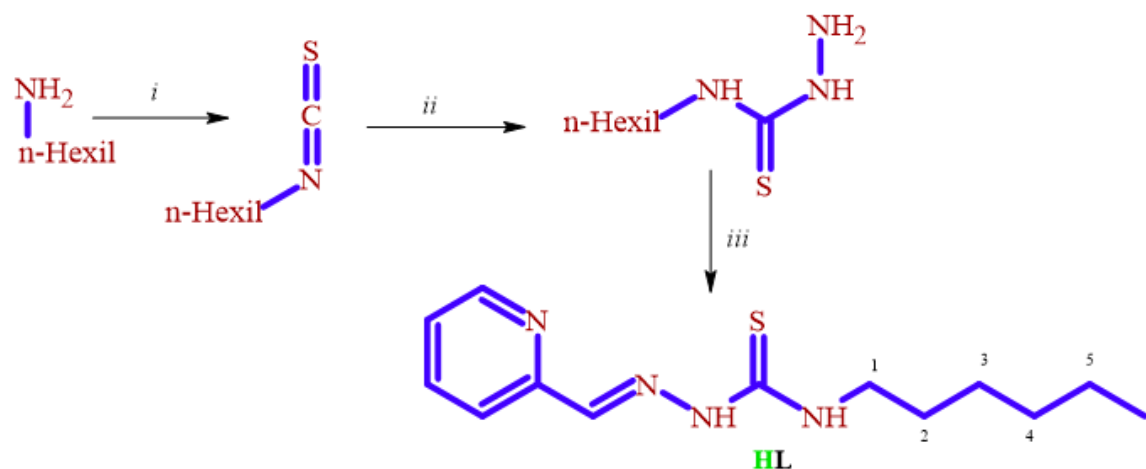
Materialle și metode

Cercetările științifice au avut loc în cadrul Laboratorului de cercetări științifice „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” al Institutului de Chimie a Universității de Stat din Moldova. Sintezele au fost efectuate cu reagenți procurați de la companiile „Sigma-Aldrich”, „Acros Organics” sau „Alfa Aesar”, fiind folosiți în sinteză fără o purificare prealabilă. Spectrele FTIR au fost înregistrate pe probe în formă de pulbere la aparatul Bruker ALPHA, în diapazonul numerelor de undă 4000-400 cm^{-1} . Spectrul de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) a fost înregistrat la temperatura camerei utilizând spectrometrul Bruker DRX-400. În calitate de solvent s-a folosit acetona- d_6 . Analiza activității antimicrobiene și antifungice a fost efectuată conform metodei diluțiilor succesive descrise în literatură. Testările au fost efectuate în Laboratorul de Microbiologie al Agenției Naționale de Sănătate Publică din Chișinău.

Procedura de sinteză

Ligandul HL au fost sintetizat conform proceduri descrise în cadrul lucrării [25].

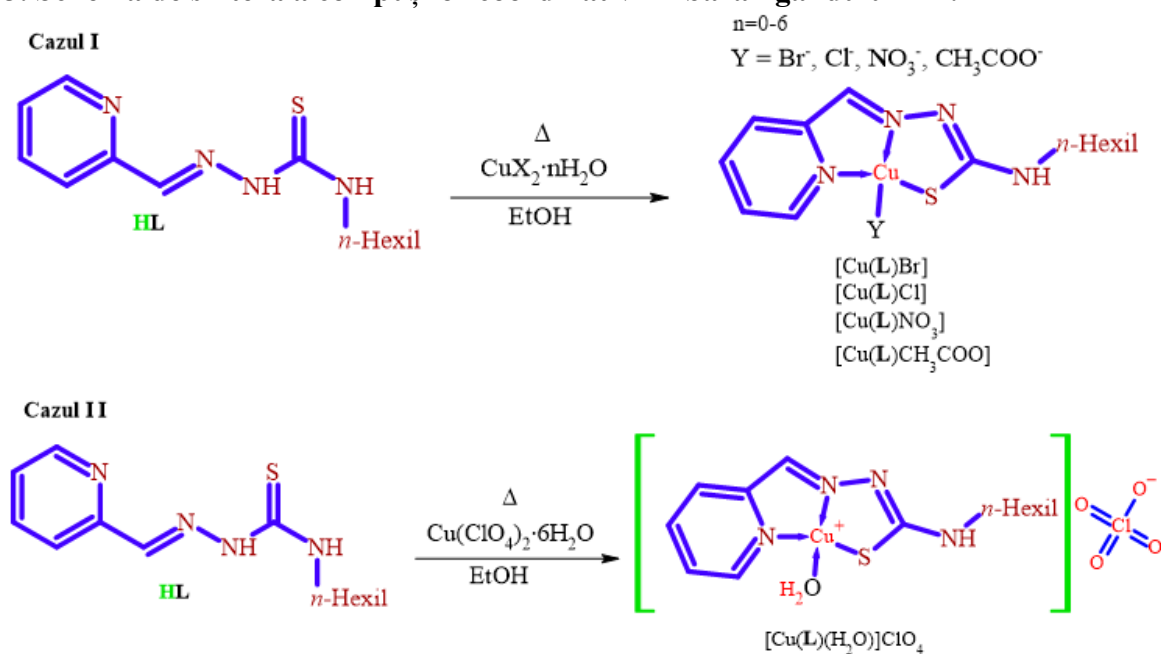
Fig. 2. Schema de sinteză a tiosemicarbazonei HL.



Reagenți și condiții: *i*- CSCl_2 , $(\text{Et})_3\text{N}$; *ii*- $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; *iii*-piridin-2-carbaldehidă, cat. $\text{AcOH}_{\text{glacial}}$

Sinteza compușilor coordinativi a fost efectuată conform procedurii generale de sinteză descrisă în sursă [26]. Într-un balon conic se introduce 1 mmol de ligand, 1 mmol de $\text{CuX}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ în 20 mL etanol (descriere cazul I și II). Amestecul reactant se agită timp de 1–1.5 h la temperatura de 70–75 °C. După amestecare se răcește, la temperatura camerei, sedimentul obținut se filtrează, se spală cu etanol rece și se usucă în exsicator până la o masă constantă.

Fig. 3. Schema de sinteză a compușilor coordinativi în baza ligandului HL.



Metodica studierii activității antimicrobiene

Activitatea antimicrobiană a fost determinată în mediul nutritiv lichid bulion peptonat din carne 2%, pH 7,0] prin metoda diluțiilor succesive. În calitate de cultură de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* (*S.aureus* G+), *Escherihia coli* (*E.coli* G-), *Klepsiella pneumoniae* (*Kl. pneumoniae* G-). Dizolvarea substanței studiate în dimetilsulfoxid, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) și a concentrației minime bactericide (CMB), prezentate în Tabelul 1, au fost efectuate după metoda standard descrisă în [27].

Metodica studierii activității antifungică

Proprietățile antimicotice ale compușilor (IV-VI) au fost cercetate „*in vitro*” pe tulpini de laborator *Candida albicans*; *Candida krusei*; *Candida parapsilosis*; *Cryptococcus neoformans*. Activitatea s-a determinat în mediul nutritiv lichid Sabouroud (pH=6.8). Inoculatele se pregătesc din tulpini de fungi recoltate în decurs de 3-7 zile. Concentrația lor în suspensie constituie $(2-4) \cdot 10^6$ unități formatoare de colonii într-un mililitru [28]. Datele experimentale obținute, privind studierea proprietăților antimicotice ale (IV-VI), sunt prezentate în Tabelul 2.

Analiza elementală

În balonul Kjeldal se adaugă 0,05 g de compus complex și amestec de 1-2 picături acid sulfuric și 10 mL acid azotic concentrat. Conținutul se încălzește până la distrugerea compusului complex. După ce rezidul se răcește se adaugă apă distilată. Soluția obținută se trece cantitativ într-un balon cotat de 100 mL, se omogenizează și se adaugă apă, până la cotă. Se ia o parte alicotă de 10 mL într-un balon de titrare, se adaugă soluție tampon de $\text{NH}_4\text{OH} + \text{NH}_4\text{Cl}$ pentru stabilirea pH~8-9, se adaugă murexid până la obținerea culorii galben. Se titrează cu Trilon B până la apariția culorii violet pal. Conținutul de Cu se determină după formula:

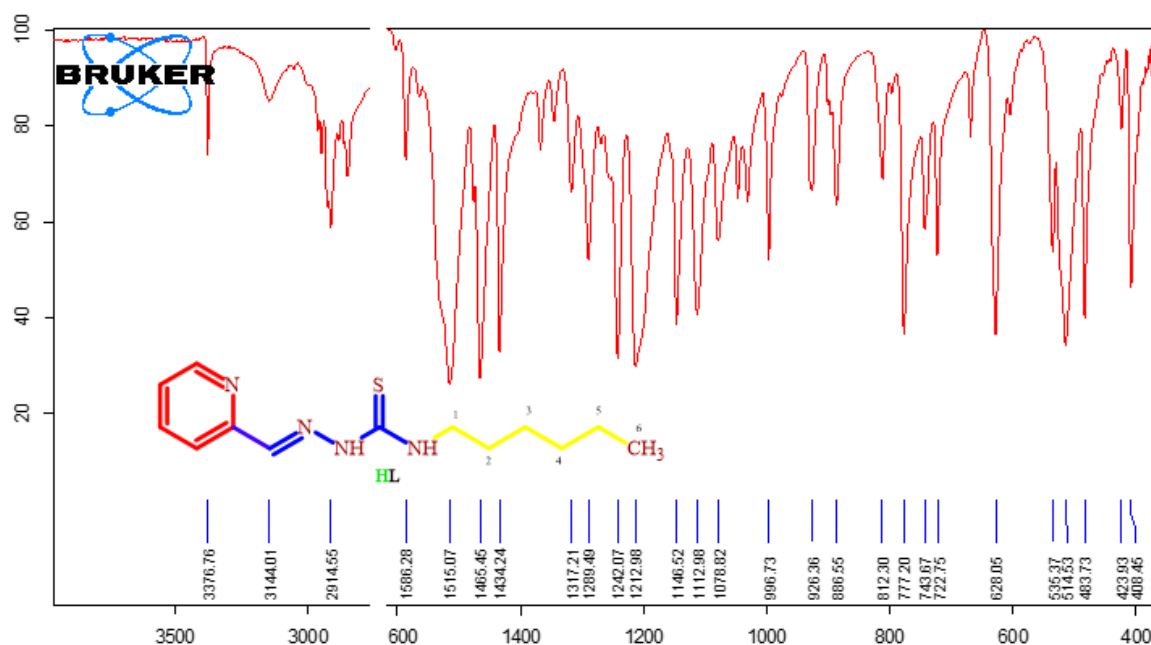
$$\omega_{\%}(\text{Cu}) = \frac{V(\text{TrilB}) \times C(\text{TrilB}) \times V \times M(\text{Cu})}{V_a \times m \times 10} \quad (1)$$

unde: V(Tril B) – volumul de trilon B folosit la titrarea părții alicote (mL) ; C(Tril B) – concentrația trilonului B (0,01 M) ; V_a – volumul părții alicote (mL) ; V – volumul balonului cotat (mL) ; m – masa probei ; M(Cu) – masa molară a cuprului (g/mol).

Rezultate și discuții

Tiosemicarbazona HL a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei FTIR, la numărul de undă 3376 cm^{-1} a fost confirmată gruparea funcțională N-H din poziția N^2 atomul de azot hidrazinic la 3144 cm^{-1} este caracteristică absorbția pentru gruparea tiocarbamidică de la atomul N^4 din structura tiosemicarbazonei HL. La 2914 cm^{-1} și 2850 cm^{-1} este confirmată gruparea alchil din fragmentul hexil, la 1586 cm^{-1} este confirmată gruparea iminică care se formează la condensarea tiosemicarbazidei și piridin-2-carbaldehida. Astfel, cu ajutorul spectrului IR din figura 4 a fost dedusă formula de structură care corespunde produsului preconizat.

Fig. 4. Spectrul FTIR al N-hexil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamida HL.



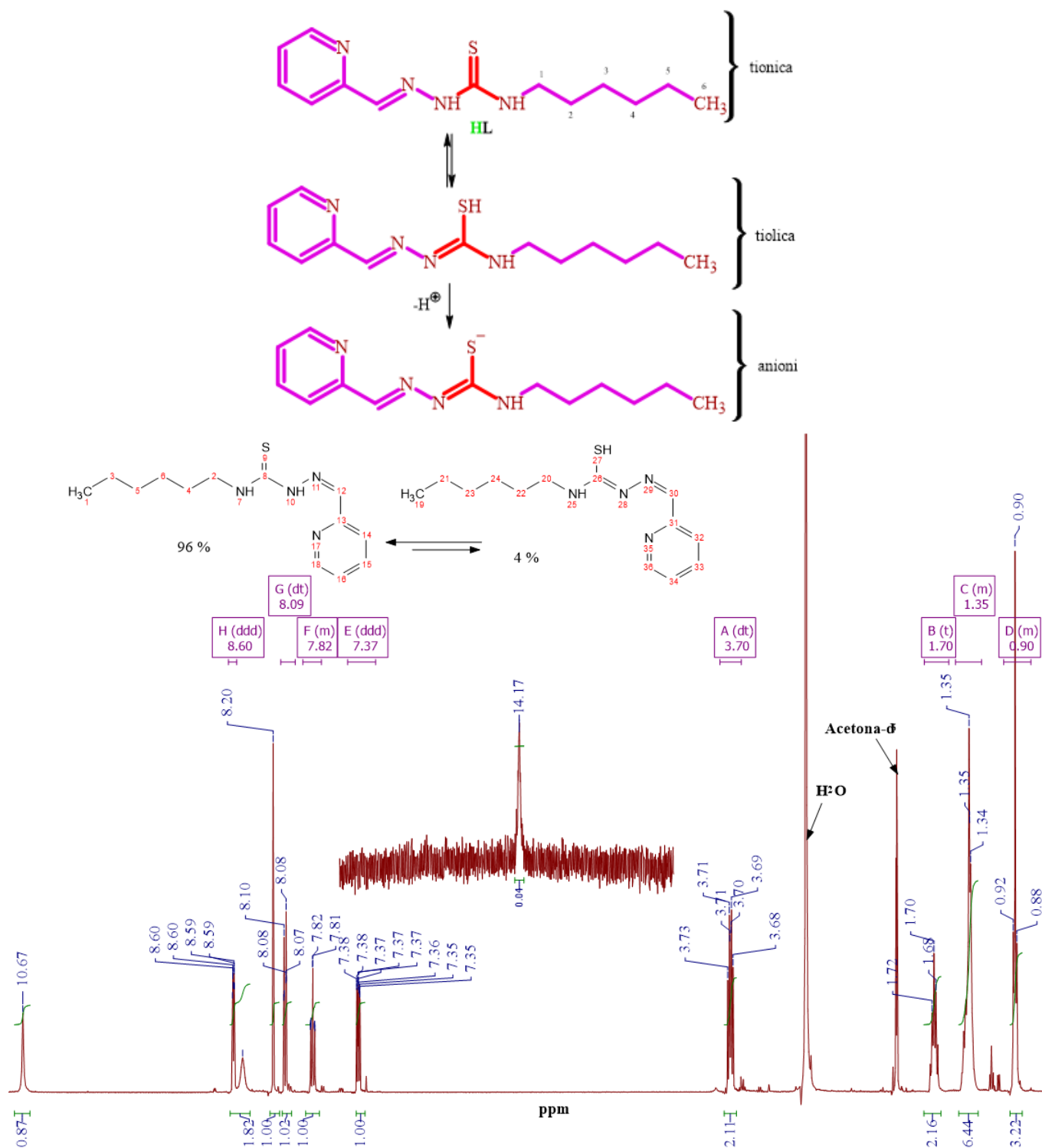
Rezonanța magnetică nucleară a confirmat structura propusă a tiosemicarbazonei HL. Din figura 5 în partea dreaptă a spectrului în diapazonul 0.8 – 1.8 ppm pot fi observate picurile ce corespund atomilor de hidrogen din componența radicalului alifatic - hexil. De la 7 ppm până la 8.2 ppm se observă picurile atribuite atomilor de hidrogen din sistemul aromatic (inelul piridin-2-il). La 13,5-14 se observă singlet este cauzată de hidrogenul din gruparea (N-H) legată cu gruparea azometinică (Figura 5).

În soluția de acetonă deuterată a fost observată prezența a două forme tautomere tiol-tiol, iar la deprotare HL se transformă în anion L.

Compușii coordinațivi 1-5 au fost cercetați prin metoda titrimetrică. Datele obținute foarte bine corelează cu calculele teoretice ce confirmă o corelație logică a produselor de sinteză (Tabelul 1).

Tabelul 1. Partea de masă a metalului în complecși sintetizați.

Substanța	ω (metal) %	
	practic	teoretic
[Cu(L ¹)(H ₂ O)]ClO ₄	14,22	14,30
[Cu(L ¹)NO ₃]	16,77	16,34
[Cu(L ¹)CH ₃ COO]	16,64	16,46
[Cu(L ¹)Br]	15,86	15,62
[Cu(L ¹)Cl]	17,42	17,54

Fig. 5. Spectrul ^1H RMN N-hexil-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamida HL.

^1H NMR (400 MHz, Acetona) δ 14.17, 10.67, 8.60, 8.60, 8.60, 8.60, 8.59, 8.59, 8.59, 8.59, 8.51, 8.20, 8.10, 8.10, 8.09, 8.08, 8.08, 8.07, 7.84, 7.84, 7.83, 7.83, 7.82, 7.81, 7.80, 7.80, 7.79, 7.79, 7.38, 7.38, 7.37, 7.37, 7.37, 7.36, 7.35, 7.35, 3.73, 3.71, 3.71, 3.70, 3.69, 3.68, 1.72, 1.70, 1.68, 1.35, 1.35, 1.34, 0.92, 0.90, 0.88.

^1H NMR (400 MHz, Acetona) δ 8.60 (ddd, $J = 4.9, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 8.09 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.91 – 7.73 (m, 1H), 7.37 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 3.70 (dt, $J = 7.4, 6.0$ Hz, 1H), 1.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.49 – 1.23 (m, 3H), 1.01 – 0.75 (m, 2H).

Compușii coordinativi 1-5 au fost cercetați prin metoda titrimetrică. Datele obținute foarte bine corelează cu calculele teoretice ce confirmă o corelație logică a produselor de sinteză (Tabelul 1).

Corelația spectroscopiei IR și analiza la metal a permis elucidarea formulelor de structură pentru compușii coordinativi sintetizați. Pentru determinarea aplicării practice complecși sintetizați 1-5 au fost cercetați față de o serie de microorganisme patogene Figurile 6-8.

Analiza activității antimicrobiene

Fig. 6. Proprietățile antimicrobiene ale compușilor coordinativi sintetizați față de microorganismele gram-pozitive.

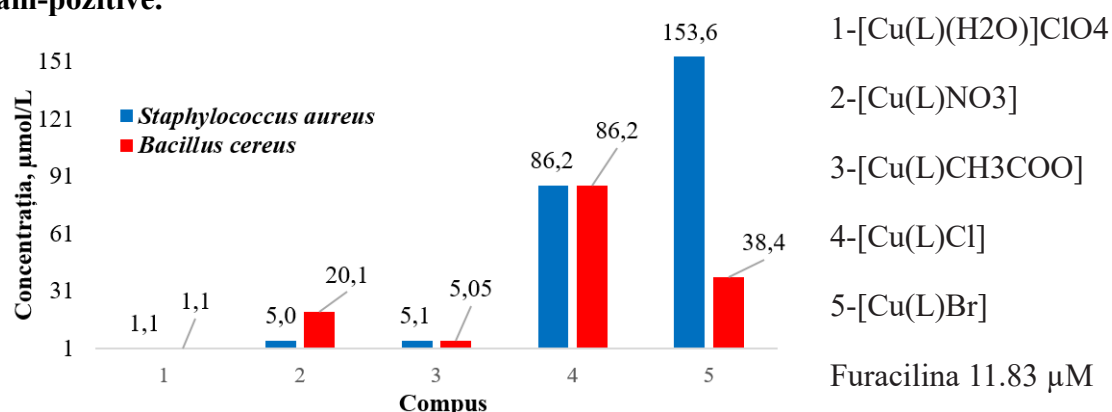


Fig. 7. Proprietățile antimicrobiene ale compușilor coordinativi sintetizați față de microorganismelor gram-negative.

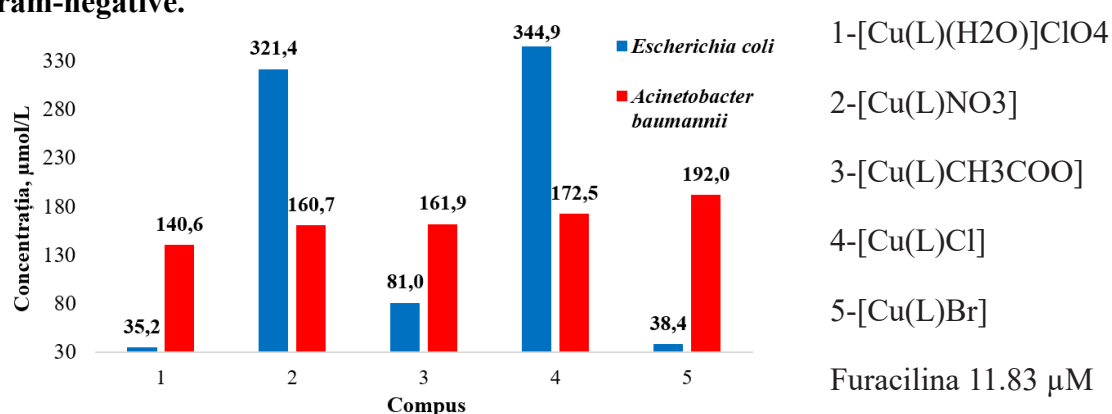
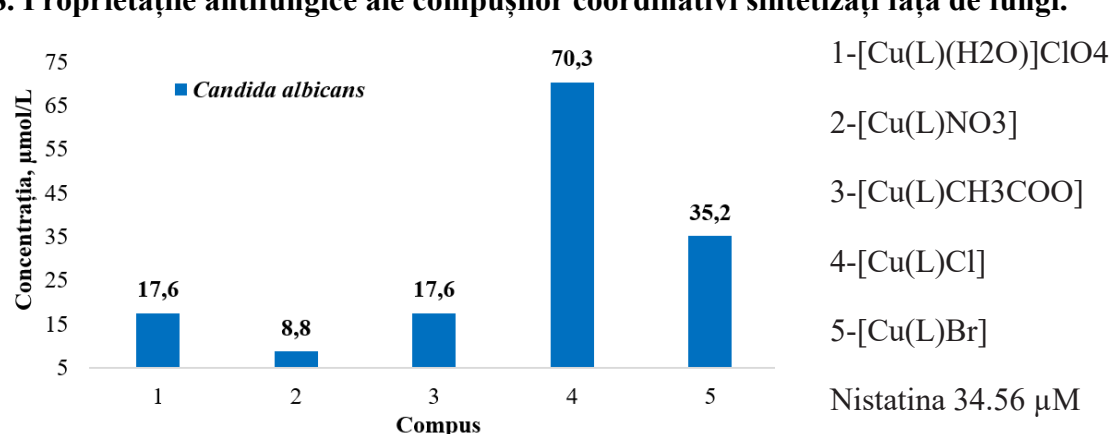


Fig. 8. Proprietățile antifungice ale compușilor coordinativi sintetizați față de fungi.



Concluzii

Au fost obținuți 5 compuși coordinativi ai cuprului(II) în baza ligandului HL care are în structura sa fragment lipofil. Structura produșilor final a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei FTIR în baza pulberilor studiate. Cercetarea antimicrobiană a scos în evidență precum că complecși 1-3 {[Cu(L)(H₂O)]ClO₄, [Cu(L)NO₃]și [Cu(L)CH₃COO]} față de microorganismele gram-pozitive manifestă o selectivitate înaltă care depășește substanța de comparație Furacilina de aproximativ 11 ori. Cercetarea proprietăților

antimicotice a permis la fel să fie evidențiați compușii coordinativi ai cuprului(II) cu anioni: nitrat, acetat și perclorat care sunt mai activi decât Nistatina de 4 ori.

Referințe:

1. FERLAY, J., LAVERSANNE, M., ERVIK, M., LAM, F., COLOMBET, M., MERY, L., PIÑEROS, M., ZNAOR, A., SOERJOMATARAM, I., BRAY, F. *Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow* (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (2024). <https://gco.iarc.fr/tomorrow>,
2. BEHRANVAND, N., NASR, F., ZOLFAGHARI EMAMEH, R., KHANI, P., HOSSEINI, A., GARSSSEN, J., FALAK, R. *Chemotherapy: a double-edged sword in cancer treatment. Cancer immunology, immunotherapy*, 2022 Mar. 71(3):507-26.
3. MICHAEL, A., JAKUPEC, MATHEA, S. GALANSKI, VLADIMIR B. ARION, CHRISTIAN G. HARTINGER AND BERNHARD K. KEPPLER. *Antitumour metal compounds: more than theme and variations. Dalton transactions*, 2008, 2:183-194.
4. SCHIFF, H. *Mittheilungen aus dem universitatlaboratorium in Pisa: Eine neue reihe organischer basen. Justus Liebigs Ann Chem* 1864, 131(1):118-9.
5. WEI, L., ZHANG, J., TAN W., WANG G, LI Q., DONG F., GUO Z. *Antifungal activity of double Schiff bases of chitosan derivatives bearing active halogeno-benzenes. International Journal of Biological Macromolecules*, 2021 May 15, 179:292-8.
6. CERAMELLA, J., IACOPETTA, D., CATALANO, A., CIRILLO, F., LAPPANO, R., SINICROPI, M. S. *A review on the antimicrobial activity of Schiff bases: Data collection and recent studies. Antibiotics*, 2022 Feb 1, 11(2):191.
7. TOPLE M.S., PATEL N. B., PATEL, P. P., PUROHIT, A. C., AHMAD, I., PATEL, H. *An in silico-in vitro antimalarial and antimicrobial investigation of newer 7-chloroquinoline based Schiff-bases. Journal of Molecular Structure*, 2023 Jan 5, 1271:134016.
8. CATALANO, A., SINICROP, M. S., IACOPETTA, D., CERAMELLA, J., MARICONDA, A., ROSANO, C., SCALI, E., SATURNINO, C., LONGO, P. *A review on the advancements in the field of metal complexes with Schiff bases as antiproliferative agents. Applied Sciences*, 2021 Jun 29, 11(13):6027.
9. SANDHU, QU., PERVAIZ, M, MAJID, A., YOUNAS, U., SAEED, Z., ASHRAF, A., KHAN R.R., ULLAH, S., ALI., JELANI, S. *Schiff base metal complexes as anti-inflammatory agents. Journal of Coordination Chemistry*, 2023 May 19, 76(9-10):1094-118.
10. SINGH, S. P., SHUKLA, S. K., AWASTHI, L. P. *Synthesis of some 3-(4'-nitrobenzoylhydrazono)-2- indolines as a potential antiviral agents. Curr. Sci.* 1983, 52, 766-769.
11. UDDIN, NOOR, et al. *Synthesis, characterization, and anticancer activity of Schiff bases. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2020, 38.11: 3246-3259.
12. CHRISTIAN, D., MULLER, et al. *Pro-apoptotic and pro-differentiation induction by 8-quinolinecarboxaldehyde selenosemicarbazone and its Co(III) complex in human cancer cell lines. Med. Chem. Commun.*, 2016,7, 1604-1616.
13. PILLAIYAR, T., MEENAKSHISUNDARAM, S., MANICKAM, M., SANKARANARAYANAN, M. *A medicinal chemistry perspective of drug repositioning: Recent advances and challenges in drug discovery. European journal of medicinal chemistry*, 2020 Jun 1, 195:112275.
14. SIDDIQUI, E. J., AZAD, I., KHAN, A. R., KHAN, T. *Thiosemicarbazone complexes as versatile medicinal chemistry agents: a review. Journal of drug delivery and therapeutics*, 2019 May 15, 9(3):689-703.
15. PAHONTU, E., JULEA, F., ROSU, T., PURCAREA, V., CHUMAKOV, Y., PETRENCO, P., GULEA, A. *Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. Journal of cellular and molecular medicine*, 2015 Apr 19(4):865-78.
16. KALINOWSKI, D. S., QUACH, P., RICHARDSON, D. R. *Thiosemicarbazones: the new wave in cancer treatment. Future medicinal chemistry*, 2009 Sep 1(6):1143-51.
17. BROCKMAN, R. W., THOMSON, J. R., BELL, M. J., SKIPPER, H. E. *Observations on the antileukemic activity of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and thiocarbohydrazone. Cancer research*, 1956 Feb 1, 16(2):167-70.

18. FERRARI, M. B., CAPACCHI, S., PELOSI, G., REFFO, G., TARASCONI, P., ALBERTINI, R., PINELLI, S., LUNGI, P. *Synthesis, structural characterization and biological activity of helicin thiosemicarbazone monohydrate and a copper (II) complex of salicylaldehyde thiosemicarbazone*. *Inorganica Chimica Acta*, 1999 Mar 15, 286(2):134-41.
19. GABER, A., REFAT, M. S., BELAL, A. A., EL-DEEN, I. M., HASSAN, N., ZAKARIA, R., ALHOMRANI, M., ALAMRI, A. S., ALSANIE, W. F., SAIED, E. M. *New mononuclear and binuclear Cu (II), Co (II), Ni (II), and Zn (II) thiosemicarbazone complexes with potential biological activity: antimicrobial and molecular docking study*. *Molecules*, 2021 Apr 15, 26(8):2288.
20. FUIOR, A., CEBOTARI, D., HAOUAS, M., MARROT, J., ESPALLARGAS, G.M., GUÉRINEAU, V., TOUBOUL, D., RUSNAC, R., GULEA, A., FLOQUET, S. *Synthesis, Structures, and Solution Studies of a New Class of [Mo₂O₂S₂]-Based Thiosemicarbazone Coordination Complexes*. *ACS OMEGA*, 2022 May 3, 7(19):16547-60.
21. RUSNAC, R., CIURSIN, A., ȘOVA, S., SÎRBU, A., GULEA, A. *Sinteza și analiza fizico-chimică a compușilor coordinați ai Cu(II) în baza 4-ciclohexil-tiosemicarbazonei 3-etoxisalicilice*. În: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*, 2023, nr. 1(171), pp. 194-205. ISSN 1814-3237. DOI: [https://doi.org/10.59295/sum1\(171\)2023_26](https://doi.org/10.59295/sum1(171)2023_26)
22. GUPTA, S., SINGH, N., KHAN, T., JOSHI, S. *Thiosemicarbazone derivatives of transition metals as multi-target drugs: a review*. *Results in Chemistry*, 2022 Jan 1, 4:100459.
23. SIDDIQUI, E., AZAD, I., KHAN, D. A. and KHAN, D. T. 2019. *Thiosemicarbazone complexes as versatile medicinal chemistry agents: a review*. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 9, 3 (May 2019), 689-703.
24. SHAO, J., ZHOU, B., CHU, B., YEN, Y. *Ribonucleotide reductase inhibitors and future drug design*. *Curr Cancer Drug Targets*, 2006 Aug 6(5):409-31.
25. RUSNAC, R. *Designul și sinteza compușilor biologic activi ai unor metale 3d cu tiosemicarbazone N(4)-substituie ale derivaților 2-formilpiridinei*: tz. de doct. în șt. chimice. Chișinău, 2022, p. 60-62.
26. http://www.cnaa.md/files/theses/20222/58084/roman_rusnac_thesis.pdf
27. RUSNAC, R., GARBUZ, O., CHUMAKOV, Y., TSAPKOV, V., HUREAU, C., ISTRATI, D., GULEA, A. *Synthesis, characterization, and biological properties of the copper (II) complexes with novel ligand: N-[4-(2-[1-(pyridin-2-yl)ethylidene]hydrazinecarbothioyl)amino) phenyl]acetamide*. *Inorganics*, 2023, 11.10: 408.
28. J. M. YAN, M. H., KWEON, H. KWON, et al. *Induction of apoptosis and cell cycle arrest by a chalcone panduratin A isolated from Kaempferia pandurata in androgen-independent human prostate cancer cells PC3 and DU145*, *Carcinogenesis*, 2006, 27(7), p. 1454 – 1465.
29. B. T. KIM, J. C., CHUN, K. J., HWANG. *Synthesis and antimicrobial activity of novel heterocyclic chalcones*, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2008, 29(6), p. 1125 – 1130.

Notă: Autorii mulțumesc dnei Greta Balan și Olga Burduniuc pentru ajutorul acordat în efectuarea testelor antibacteriene și antifungice.

Lucrarea a fost efectuată în cadrul subprogramului "Sinteza și studiul materialelor noi în baza combinațiilor complexe cu liganzi polifuncționali și cu proprietăți utile în medicină, biologie și tehnică (cod: 010602) din cadrul proiectului instituțional. <https://ichem.md/SSMCCLP>.

Date despre autori:

Aliona PÎNTEA, ciclul II, specialitatea Materiale avansate în chimie și biofarmaceutică, Universitatea de Stat din Moldova.

ORCID: 0009-0008-1713-9195

E-mail: pintea.aliona@usm.md

Andrei CIURSIN, ciclul II, specialitatea Materiale avansate în chimie și biofarmaceutică, Universitatea de Stat din Moldova.

ORCID: 0000-0002-3160-4582

E-mail: ciursin.andrei@usm.md

Roman RUSNAC, doctor în științe chimice, lector universitar, cercetător științific superior, Universitatea de Stat din Moldova.

ORCID: 0000-0002-5713-5251

E-mail: roman.rusnac@usm.md

Aurelian GULEA, academician, doctor habilitat, profesor universitar, șef laborator, Universitatea de Stat din Moldova.

ORCID: 0000-0003-2010-7959

E-mail: aurelian.gulea@usm.md

Prezentat la 02-02.2024