

UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI
FACULTATEA DE CHIMIE
ȘCOALA DOCTORALĂ ÎN CHIMIE

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

COMBINAȚII COMPLEXE CU LIGANZI AZAMACROCICLICI
FUNCȚIONALIZAȚI CU AMIDE HETEROCICLICE – SINTEZĂ,
CARACTERIZARE ȘI ACTIVITATE BIOLOGICĂ

Doctorand:

Pătrașcu Florentina

Conducător doctorat:

Prof. dr. Dana Marinescu

2014

Cuprins

Introducere	4
Cap. I. Combinații complexe cu liganzi azamacrociclici saturați	6
I.1. Combinații complexe cu liganzi tetraazamacrociclici saturați	8
I.1.1. Combinații complexe cu liganzi obținute prin reacții de condensare Mannich	8
I.1.2. Combinații complexe obținute prin reacția directă dintre un ligand tetraazamacrociclic și sarea ionului metalic	14
I.1.3. Combinații complexe obținute prin reducerea unor baze Schiff macrociclice coordonate	21
I.2. Combinații complexe cu liganzi pentaazamacrociclici saturați.....	26
I.2.1. Combinații complexe cu liganzi pentaazamacrociclici saturați obținute prin reacții de condensare	26
I.2.2. Combinații complexe cu liganzi pentaazamacrociclici obținute prin reacția directă	35
I.3. Combinații complexe cu liganzi hexaazamacrociclici saturați	37
I.3.1. Combinații complexe cu liganzi hexaazamacrociclici obținute prin reacții de condensare ...	38
I.3.2. Combinații complexe cu liganzi hexaazamacrociclici obținute prin reacție directă	44
I.4. Combinații complexe polinucleare cu liganzi poliazamacrociclici saturați	46
I.4.1. Combinații complexe polinucleare cu liganzi azapolimacrociclici saturați obținute prin reacția de condensare	47
I.4.2. Combinații complexe polinucleare cu liganzi azamacrociclici obținute prin sinteză directă ...	53
I.5. Activitatea biologică a combinațiilor complexe cu liganzi azamacrociclici saturați	54
I.5.1. Combinațiilor complexe cu liganzi azamacrociclici saturați cu activitate antivirală	54
I.5.2. Combinațiilor complexe cu liganzi azamacrociclici saturați cu activitate antitumorală..	58
I.5.3. Combinațiilor complexe cu liganzi azamacrociclici saturați cu activitate antibacteriană și antifungică	61
I.5.4. Combinațiilor complexe cu liganzi azamacrociclici saturați cu activitate SOD mimetică	65
Cap. II. Sinteza, caracterizarea și stabilirea activității antimicrobiene, antiinflamatorii și citotoxice pentru combinații complexe mononucleare noi ale Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu liganzi azamacrociclici funcționalizați cu unitate de tip cetopiridină	68
Introducere	68
II.1. Sinteza unor combinațiilor complexe ale Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu ligandul pentaazamacrociclic derivat de la trietilenteramină și nicotinamidă	71
II.1.1. Rezultate și discuții	72
II.1.1.1. Analiza termică	74
II.1.1.2. Spectre ESI-MS	79
II.1.1.3. Spectre IR	81
II.1.1.4. Spectre ¹ H RMN și ¹³ C RMN	83
II.1.1.5. Spectre electronice și susceptibilitatea magnetică	84

II.1.1.6. Spectre RPE	88
II.1.1.7. Studii de voltametrie ciclică	89
II.1.1.8. Activitatea antimicrobiană	94
II.1.1.8.1. Determinarea concentrației minime inhibitorii pentru combinațiile complexe	95
II.1.1.8.2. Evaluarea influenței compușilor asupra aderenței microorganismelor patogene la substrat inert	97
II.1.1.9. Determinarea citotoxicității combinațiilor complexe	101
II.2. Sinteza, caracterizarea și determinarea activității biologice a unor combinații complexe ale Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu ligandul hexaazamacrociclic provenit de la etilendiamină și nicotin amidă	108
II.2.1. Rezultate și discuții	109
II.2.1.1. Analiza termică	110
II.2.1.2. Spectre ESI-MS	116
II.2.1.3. Spectre IR	117
II.2.1.4. Spectre ^1H RMN și ^{13}C RMN	120
II.2.1.5. Spectre electronice și susceptibilitatea magnetică	120
II.2.1.6. Spectre RPE	123
II.2.1.7. Studii de voltametrie ciclică	125
II.2.1.8. Activitatea antimicrobiană	130
II.2.1.8.1. Determinarea concentrației minime inhibitorii pentru combinațiile complexe	130
II.2.1.8.2. Evaluarea influenței compușilor asupra aderenței microorganismelor patogene la substrat inert	130
II.2.1.9. Determinarea citotoxicității combinațiilor complexe	134
II.3. Sinteza, caracterizarea și determinarea activității biologice a unor combinații complexe ale Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu ligandul hexaazamacrociclic provenit de la 1,2-fenilendiamină și nicotinamidă	138
II.3.1. Rezultate și discuții	139
II.3.1.1. Analiza termică	140
II.3.1.2. Spectre ESI-MS	145
II.3.1.3. Spectre IR	147
II.3.1.4. Spectre ^1H RMN și ^{13}C RMN	148
II.3.1.5. Spectre electronice și susceptibilitatea magnetică	150
II.3.1.6. Spectre RPE	153
II.3.1.7. Studii de voltametrie ciclică	154
II.3.1.8. Activitate antimicrobiană	159
II.3.1.8.1. Determinarea concentrației minime inhibitorii pentru combinațiile complexe	160
II.3.1.8.2. Evaluarea influenței compușilor asupra aderenței microorganismelor patogene la substrat inert	160

II.3.1.9. Activitate antiinflamatorie	164
II.3.10. Determinarea citotoxicității combinațiilor complexe	169
II.4. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe noi ale Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu baza Mannich aciclică funcționalizată cu unitatea tioglicolat	175
II.4.1. Rezultate și discuții	177
II.4.1.1. Analiza termică	177
II.4.1.2. Spectre ESI-MS	180
II.4.1.3. Spectre IR	181
II.4.1.4. Spectrul ¹ H RMN	182
II.4.1.5. Spectre electronică și susceptibilitatea magnetică	182
II.4.1.6. Spectrul RPE	183
II.4.1.7. Activitate antimicrobiană	184
Concluzii	187
Cap. III. Metode de analiză și tehnici de lucru	189
III.1. Metode de analiză	189
III.2. Sinteza și analiza combinațiilor complexe	190
III.3. Teste biologice	195
III.3.1. Testarea activității antimicrobiene	195
III.3.2. Testarea citotoxicității	197
Bibliografie	199
Anexă	208

Cuprinsul este cel al tezei de doctorat.
 Figurile din rezumat sunt renumerotate.
 Bibliografia este selectivă

În ultimele decenii, un interes considerabil s-a acordat rolului ionilor metalici ca agenți template în reacțiile de condensare prin care se pot obține combinații complexe cu liganzi azamacrociclici, rezultatul fiind publicarea unui număr mare de lucrări în acest domeniu [1-5]. Studiile au arătat că aceste combinații complexe cu liganzi azamacrociclici saturați prezintă proprietăți noi, pe lângă cele cunoscute la speciile cu poliamine aciclice. Cele mai studiate sisteme sunt cele cu liganzi tetra-, penta- și hexaazamacrociclici [6, 7] cu accent pe obținerea de specii cu substituenți la atomii de carbon și / sau azot [8] care să aducă fie o dimensiune suplimentară la împachetarea în rețea, fie grupări suplimentare care se pot implica în coordinare sau în unele tipuri de interacții, inclusiv cu biomoleculele asociate cu patologia anumitor afecțiuni.

Stabilitatea mare a combinațiilor complexe cu liganzi macrociclici depinde de mai mulți factori, cum ar fi dimensiunea cavității ligandului macrociclic, numărul și tipul de atomi donori, poziția lor relativă în scheletul macrociclic, numărul și dimensiunea ciclurilor chelate formate prin complexare, raza ionilor metalici și preferința acestora pentru o anumită stereochemie [2, 3].

Rezultatele studiilor efectuate au arătat că structura macrociclică este extrem de favorabilă pentru coordinare iar combinațiile complexe rezultate prezintă interes din punct de vedere al proprietăților biologice [8] și catalitice [9].

Afinitatea deosebită a liganzilor azamacrociclici și coordonarea lor selectivă la anumiți ioni metalici au avut ca rezultat obținerea unor combinațiilor complexe studiate ca modele pentru transportorii de oxigen naturali [8], catalizatori [9-11] și situsurile active din metaloenzime [12-15]. Specii de acest tip prezintă de asemenea activitate de tip metalonucleaze funcționând ca agenți ce pot scinda unitățile fosfoesterice [16], inclusiv din structura acizilor nucleici ADN [17] și ARN [18].

Unele combinații complexe cu liganzi azamacrociclici saturați sunt, de asemenea, utilizate ca agenți de contrast în imagistică prin rezonanță magnetică [19], pentru diagnosticare radioactivă [20] sau ca medicamente [21] și agenți anti-HIV [22]. Au fost semnalate combinații complexe cu liganzi azamacrociclici funcționalizați care prezintă activitate antimicrobiană [23] sau antitumorală [24], iar unele au în structura lor grupări de tip amidă [23].

Un număr mare de combinații cu liganzi azamacrociclici saturați, mono- sau polinucleare, au fost sintetizate prin metoda template, în care ionul metalic organizează și dirijează procesul de asamblare al ligandului macrociclic prin utilizarea formaldehidei și a unor reactivi de tip amine sau amide, alifatic sau aromatic, care se selectează pentru formarea legăturilor -CH-R-CH-

sau -N-R-N- dorite. Sistemele azamacrociclice sunt obținute prin această metodă deoarece este selectivă și favorizează obținerea unor produși care nu se pot obține în absența ionilor metalici.

OBIECTIVE

- Sinteza unor combinații complexe noi ale Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu liganzi penta- și hexaazamacrociclici prin condensarea nicotinamidei / rodaninei cu trietilentetramină / etilendiamină / 1,2-fenilendiamină și formaldehidă în prezența ionului metalic.
- Caracterizarea prin diverse tehnici analitice și metode fizico-chimice speciilor obținute prin reacția de condensare template.
- Determinarea activității antimicrobiene și a citotoxicității speciilor obținute.

CONȚINUTUL TEZEI

Teză de doctorat cu titlul „**Combinații complexe cu liganzi azamacrociclici funcționalizați cu**

amide heterociclice – sinteză, caracterizare și activitate biologică” prezintă aspecte referitoare la

obținerea prin reacții de condensare „one pot” și caracterizarea unor combinații complexe noi care

conțin liganzi azamacrociclici saturați. Teza de doctorat este structurată în trei capitole.

În primul capitol sunt sistematizate date din literatura de specialitate referitoare la procesul de

condensare template în prezența formaldehidei, la o serie de combinații complexe cu liganzi mono-

și poliazamacrociclici saturați, obținute prin această metodă, precum și la activitatea biologică a acestora.

Capitolul doi conține contribuțiile originale referitoare la sinteza și caracterizarea a 32 combinații complexe noi ale Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu liganzi penta- și hexaazamacrociclici funcționalizați cu unitatea cetopiridinică provenită de la nicotinamidă și a trei combinații complexe cu ligandul aciclic derivat de la rodanină. De asemenea s-au obținut trei liganzi azamacrociclici noi prin tratarea unora dintre combinațiile complexe cu sulfură de sodiu.

Combinațiile complexe și liganzii au fost formulate pe baza datelor furnizate de analiza chimică elementală, spectroscopia ESI-MS, electronică, IR, RPE, ^1H RMN, ^{13}C RMN, analiză termică, determinările magnetice și voltametria ciclică.

Interesul pentru acești compuși azabismacrociclici provine din faptul că pot prezenta activitate biologică comparabilă sau mai bună față de ligandul liber. Ca urmare, în teză sunt prezentate și rezultatele testării activității antimicrobiene prin determinarea concentrației minime inhibitorii și

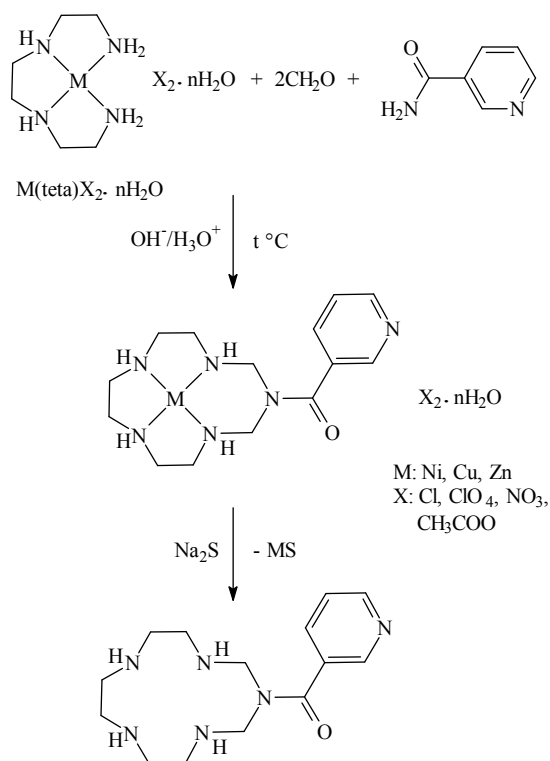
influența asupra biofilmelor microbiene, activitatea antiinflamatorie precum și activitatea citostatică.

Capitolul trei conține date referitoare la sinteza, analiza elementală, metodele și aparatura utilizată

pentru caracterizarea combinațiilor complexe și a liganzilor corespunzători.

II.1. Sinteza unor combinațiilor complexe ale Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu ligandul pentaazamacrociclic derivat de la trietilteramină și nicotinamidă

Acest prim subcapitol al părții originale cuprinde date despre 10 noi combinații complexe sintetizate, caracterizate și testate pentru a determina activitatea biologică a acestora. Combinațiile complexe s-au obținut prin condensarea template a trietilentetraminei cu nicotinamidă și formaldehidă în prezența ionului metalic din sarea utilizată (schema 1). Aceste specii au fost ulterior caracterizate prin diverse tehnici analitice și metode fizico-chimice și apoi testate pentru a determina activitatea biologică.



Schema 1. Obținerea combinațiilor complexe și a ligandului pentaazamacrociclic

Formularea propusă pentru speciile de tip clorură și acetat pe baza datelor analizei chimice, $[\text{NiL}^1\text{Cl}_2]$ (1), $[\text{CuL}^1\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2), $[\text{ZnL}^1\text{Cl}_2]$ (3), $[\text{NiL}^1(\text{CH}_3\text{COO})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (9), $[\text{CuL}^1(\text{CH}_3\text{COO})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10), a fost confirmată și de informațiile obținute din analiza termică. Prin această tehnică s-a observat că speciile (1) și (3) sunt anhidre, ceilalți compuși având apă de cristalizare așa cum se observă din derivatogramele combinațiilor complexe (fig. 1a și b) [25].

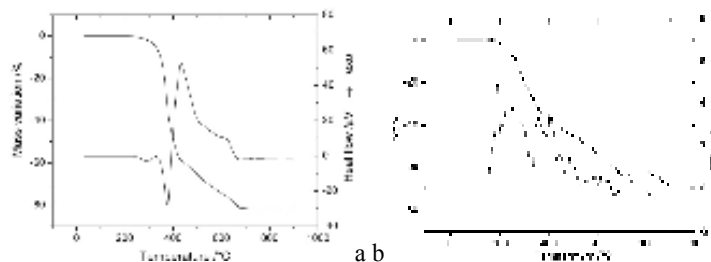


Fig. 1. Derivatogramele combinațiilor complexe (1)–a și (3)–b

În spectrele ESI-MS ale combinațiilor complexe $[\text{NiL}^1\text{Cl}_2]$ (1), $[\text{CuL}^1\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2), $[\text{ZnL}^1\text{Cl}_2]$ (3) s-au identificat picuri caracteristice ionilor moleculari $[\text{NiC}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}]^+$ (fig. 2), $[\text{CuC}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}]^+$ și $[\text{ZnC}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O} + \text{CN} + 3\text{H}]^+$, de asemenea s-au mai observat picuri la valori m/z mai mici care au fost atribuite unor fragmente provenite din scindarea ligandului azamacrociclic.

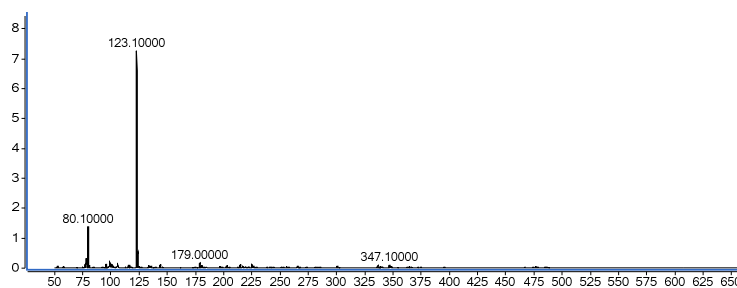


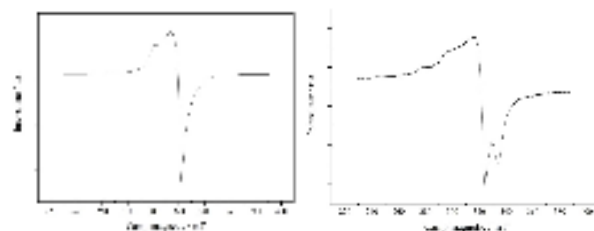
Fig. 2. Spectrul ESI-MS al combinației complexe $[\text{NiL}^1\text{Cl}_2]$ (1)

Procesul de condensarea a fost confirmat de informațiile furnizate de spectrele IR. În spectrele combinațiilor complexe au apărut și benzi caracteristice modurilor de vibrație ale anionilor indicând prezența acestora fie în sfera de coordinare, ca liganzi monodentați (de exemplu $[\text{NiL}^1(\text{CH}_3\text{COO})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (9)), fie în sfera de ionizare (de exemplu $[\text{CuL}^1(\text{OH}_2)](\text{ClO}_4)_2\cdot 5\text{H}_2\text{O}$) [26-31].

Ligandul pentaazamacrociclic și combinația complexă diamagnetică $[\text{ZnL}^1\text{Cl}_2]$ (3), au fost investigate și prin tehnica RMN. Spectrul ^1H RMN al ligandului prezintă semnale în domeniile caracteristice pentru protonii grupării piridil la 7,85-8,93 ppm. Protonii grupărilor etilenice și metilenice au fost identificați prin intermediul tripletului de la 3,11 și a singletului de la 3,87 ppm iar gruparea amină secundară prin intermediul semnalului de la 1,90 ppm. Semnalele caracteristice tuturor atomilor de carbon alifatici și aromatici din structura azamacrociclică au fost regăsite în spectrul ^{13}C RMN [27].

Datele oferite de spectrele electronice corelate cu momentele magnetice la temperatura camerei furnizează informații valoroase referitoare la starea de oxidare, stereochemia adoptată de ionul metalic și tăria câmpului liganzilor pentru o combinație complexă [32]. Ionii metalici din combinațiile complexe noi obținute adoptă fie o stereochemie octaedrică (speciile nichelului(II)) fie una de tip piramidă pătrată (speciile cuprului(II)). Valoarea momentului magnetic pentru speciile Cu(II) se încadrează în domeniul 1,85-2,04 M.B. și indică lipsa interacției între centrii paramagnetici la temperatura camerei.

Spectrele RPE ale combinațiilor complexe ale Cu(II) confirmă stereochemia propusă pentru acest ion metalic. Spectrele RPE ale speciilor (5) și (7), așa cum se observă în figura 3 (a și b), sunt caracteristice speciilor distorsionate rombic așa cum sunt cele de tip piramidă pătrată.

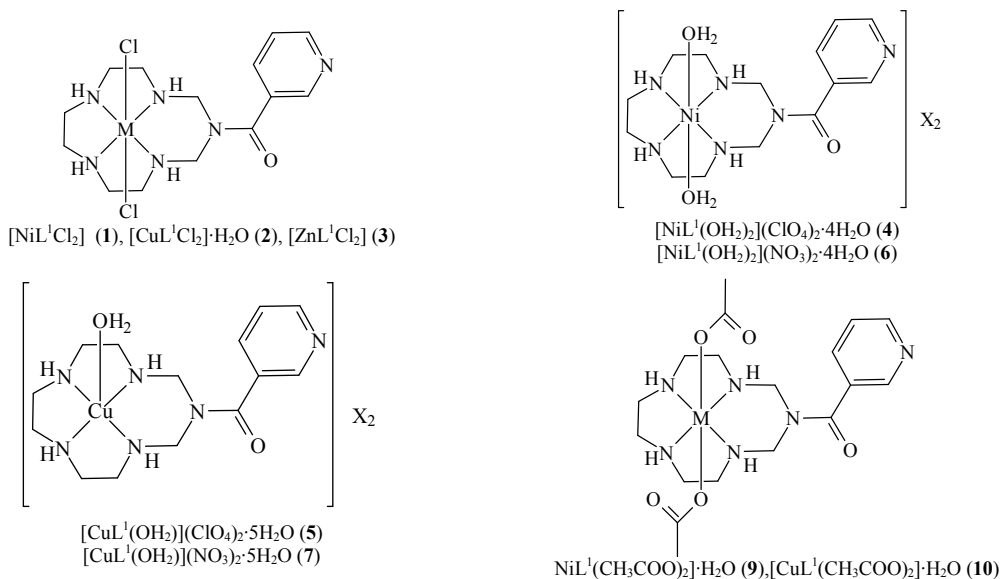


a b

Fig. 3. Spectrele RPE ale combinațiilor complexe a-[CuL^I(OH₂)](ClO₄)₂·5H₂O (5) și b-[CuL^I(OH₂)](NO₃)₂·5H₂O (7)

Combinațiile complexe pot fi implicate, în celulele procariote și eucariote în interacție cu transportorii de electroni sau enzimele de tip redox și în consecință, acestea au fost studiate cu ajutorul voltametriei ciclice. Rezultatele acestui studiu indică o reducere a ionilor metalici din combinațiile complexe la valori ale potențialului de reducere mai negative comparativ cu speciile solvate și o oxidare la valori ale potențialului de oxidare mai mici datorită prezenței ligandului azamacrociclic în sfera de coordinare care stabilizează stări de oxidare neobișnuite ale ionilor metalici, cum ar fi Ni(III).

Pe baza datelor furnizate de metodele fizico-chimice și analitice s-au propus următoarele coordonări pentru combinațiile complexe:



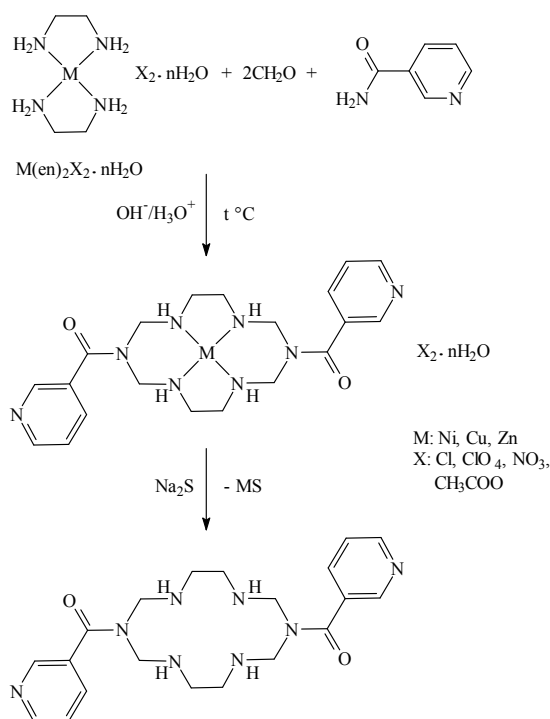
Ligandul și combinațiile complexe nou obținute au fost testate în vederea stabilirii activității antimicrobiene pe tulpini bacteriene Gram pozitive, Gram negative și fungice, tulpini standard și izolate din clinică. Rezultatele acestui studiu au evidențiat faptul că speciile [CuL^ICl₂]·H₂O (2) și [CuL^I(OH₂)₂](ClO₄)₂·5H₂O (5) au prezentat o activitate antifungică și antibacteriană mai bună decât restul combinațiilor complexe, cu cea mai mică valoare a CMI de 62,5 μg mL⁻¹ pentru *C. albicans* 249, 125 μg mL⁻¹ pentru *C. albicans* 10231 și 250 μg mL⁻¹ pentru *B. subtilis*. Având în vedere diferențele dintre fiziologia și sensibilitatea la antibiotice a microorganismelor înglobate în biofilm, combinațiile complexe obținute au fost investigate și în ceea ce privește eficiența lor împotriva acestor celule aderente la material inert observându-se o interacție diferită cu biofilmul format din diferite tulpini microbiene, efectul fiind fie de inhibare fie de stimulare, în funcție de tulpina testată și de concentrația compușilor. Speciile care prezintă efectul de inhibare a creșterii

microorganismului microbial au și efectul de inhibare a formării biofilmului până la concentrația inhibitoare.

Citotoxicitatea asupra celulelor Hep 2 (carcinom cervical uman derivat HeLa) și HT 29 (adenocarcinom colorectal uman) a fost mai mare în cazul combinațiilor complexe ale Cu(II), în special a combinației complexe $[\text{CuL}^1\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**2**), care a prezentat o creștere a numărului de celulele blocate în faza de mitoză G2/M precum și apariția unui pic asociat cu celulele aflate în apoptoză.

II.2. Sinteza, caracterizarea și determinarea activității biologice a unor combinații complexe ale Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu ligandul hexaazamacrociclic provenit de la etilendiamină și nicotinamidă

În subcapitolul doi al tezei sunt descrise în detaliu sinteza și caracterizarea a 10 combinații complexe cu ligandul hexaazamacrociclic provenit din condensarea etilendiaminei cu nicotinamidă și formaldehidă în prezența ionului metalic (schema 2). Aceste specii au fost ulterior testate biologic pentru a determina capacitatea acestora de a funcționa ca agenți bioactivi.



Schema 2. Obținerea combinațiilor complexe și a ligandului hexaazamacrociclic L^2

Analiza termică a combinațiilor complexe a fost investigată prin analiză simultană TG-DTA iar reziduul final a fost caracterizat cu ajutorul difracției de raze-X pe pulbere. De asemenea, au fost izolați și caracterizați produșii formați după eliminarea apei. Din datele obținute s-a

observat că compusul $[\text{ZnL}^2(\text{CH}_3\text{COO})_2]$ (**20**) este anhidru, etapele caracteristice degradării liganzilor dar și efectele care însoțesc aceste procese [25].

Formarea combinațiilor complexe a fost susținută și de datele furnizate de spectrometria de masă care a evidențiat picuri pentru ionii moleculari $[\text{M}+2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ la 577,32 pentru compusul $[\text{NiL}^2\text{Cl}_2]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**11**), $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+3\text{H}]^+$ la 567,36 pentru compusul $[\text{CuL}^2(\text{OH}_2)]\text{Cl}_2\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (**12**) și $[\text{M}-2\text{Cl}+\text{O}+\text{H}]^+$ la 487,54 pentru specia $[\text{ZnL}^2]\text{Cl}_2\cdot \text{H}_2\text{O}$ (**13**).

Din compararea spectrelor IR ale combinațiilor complexe cu cel al nicotinamidei și etilendiaminei se observă faptul că în spectrele combinațiilor complexe sunt prezente benzi de absorbție care pot fi atribuite unor grupări funcționale provenite atât de la nicotinamidă cât și de la etilendiamină. În spectrele combinațiilor complexe se regăsesc benzile caracteristice grupării amidă (AI) și nucleului piridinic ($\nu(\text{C}=\text{N})$ și $\nu(\text{C}=\text{C})$) din nicotinamidă. Spre deosebire de nicotinamidă, banda de la 1699 cm^{-1} se deplasează spre numere de undă mai mici în spectrele combinațiilor complexe ca urmare a transformării grupării de tip amidă primară în amidă terțiară, în urma procesului de condensare [26-31].

Combinația complexă $[\text{ZnL}^2]\text{Cl}_2\cdot \text{H}_2\text{O}$ (**13**), fiind diamagnetică, a putut fi caracterizată cu ajutorul spectroscopiei ^1H RMN, în spectrul înregistrat observându-se semnale caracteristice protonilor grupărilor etilenice și metilenice la 2,67 și 3,06 ppm [27]. Protonul grupării amină secundară a generat un semnal la 2,07 ppm. Protonii nucleului piridinic au generat mai multe semnale, funcție de poziția lor și vecinătate, în intervalul 7,66-9,09 ppm. Semnalele caracteristice tuturor atomilor de carbon alifatici și aromatici din structura azamacrociclică au fost regăsite în spectrul ^{13}C RMN.

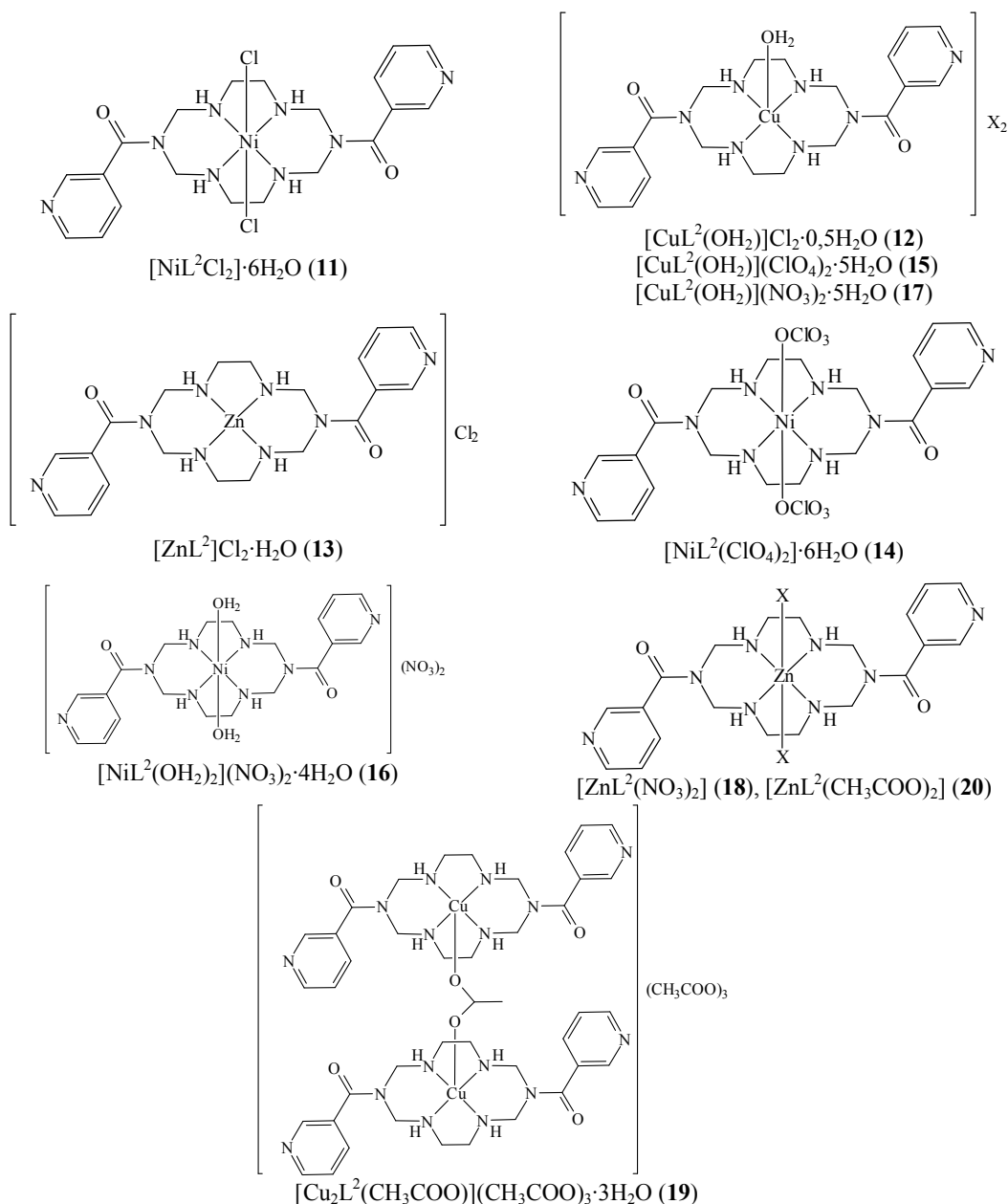
Stereochimia propusă pentru ionul metalic pe baza spectrelor electronice a fost octaedrică pentru combinațiile Ni(II) și piramidă-pătrată pentru cele ale Cu(II) [32]. Pentru combinațiile complexe ale Ni(II), valoarea factorului nephelauxetic indică un grad mare de interacție electrostatică. În cazul combinațiilor complexe ale Cu(II) valoarea momentului magnetic se situează în domeniul 1,85-2,14 MB și indică faptul că nu au loc interacții între ionii paramagnetici la temperatura camerei.

Stereochimia propusă pentru Cu(II) a fost confirmată și de spectrele RPE, care a indicat în plus prezența unei distorsiuni rombice sau axiale și o interacție între centrii paramagnetici în cazul unora dintre combinații complexe.

Studiile de voltametrie ciclică au indicat reducerea ionului de nichel într-o etapă bielectronică cu depunerea acestuia pe suprafața electrodului, oxidarea ușoară a acestui ion datorită capacității ligandului hexaazamacrociclic de a stabiliza stări de oxidare neobișnuite ca Ni(III), reducerea ionului de Cu(II) la Cu(0) cu depunerea acestuia pe suprafața electrodului

și oxidarea acestuia în două etape monoelectronice. Ionul de zinc(II), cu configurație $3d^{10}$ suferă doar proces de reducere, voltamograma înregistrată prezentând o singură undă asociată cuplului $Zn(II)/Zn(0)$, proces însoțit de decomplexarea ionului metalic și electrodepunerea zincului metalic pe suprafața electrodului [33].

Pe baza informațiilor obținute cu ajutorul metodelor de analiză specifice utilizate pentru caracterizarea combinațiilor complexe, s-au propus următoarele coordnări:

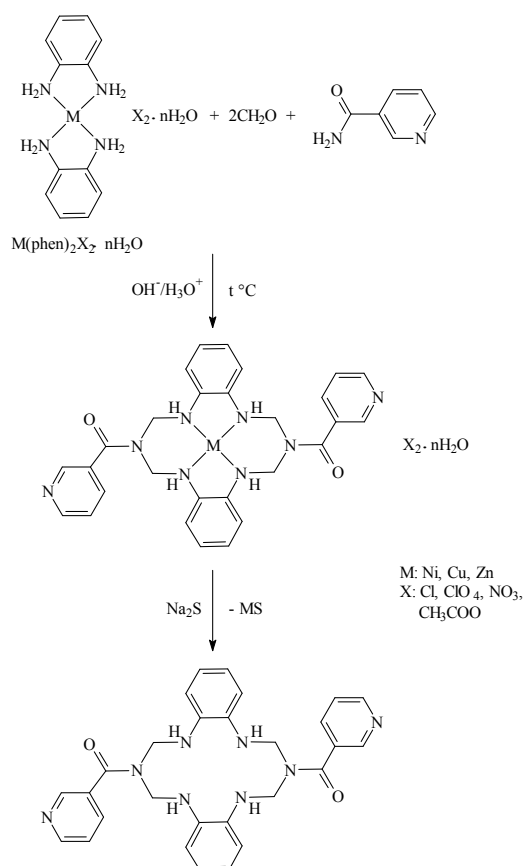


Din punct de vedere al activității antimicrobiene, combinațiile complexe au fost mai active comparativ cu nicotinamida pe tulpinile studiate. Combinațiile complexe $[NiL^2Cl_2] \cdot 6H_2O$ (**11**), $[CuL^2(OH_2)]Cl_2 \cdot 0,5H_2O$ (**12**), $[ZnL^2Cl_2] \cdot H_2O$ (**13**) și $[ZnL^2(NO_3)_2]$ (**18**) au fost mai active pe

tulpina Gram pozitivă *B. subtilis* 12488 cu valoarea CMI de $125 \mu\text{g mL}^{-1}$ și respectiv $250 \mu\text{g mL}^{-1}$ iar specia (**12**) a prezentat și o activitate antifungică bună, pe tulpinile *C. albicans* 249 și 10231, cu valori CMI de 62,5 și $250 \mu\text{g mL}^{-1}$. Combinația complexă $[\text{CuL}^2(\text{OH}_2)]\text{Cl}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (**12**) a prezentat cel mai bun efect de inhibare a aderenței biofilmului microbial la substrat inert în cazul tulpinii fungice *C. albicans* 10231, aspect explicat prin natura de tip electrolit a acesteia. În cazul determinării activității citotoxice, tratamentul cu soluțiile combinațiilor complexe $[\text{CuL}^2(\text{OH}_2)]\text{Cl}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (**12**), $[\text{CuL}^2(\text{OH}_2)](\text{ClO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**15**) și $[\text{CuL}^2(\text{OH}_2)](\text{NO}_3)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**17**) de concentrație $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ a indicat faptul că doar compușii (**12**) și (**17**) au alterat ciclul celular cu o creștere foarte mare a celulelor blocate în faza G2, în cazul compusului (**12**) observându-se și apariția unui pic subpic G0 asociat apoptozei.

II.3. Sinteza unor combinații complexe ale Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu ligandul hexaazamacrociclic provenit de la 1,2-fenilendiamină și nicotinamidă

Subcapitolul 3 al părții originale conține detalii despre 12 combinații complexe obținute prin procesul de condensare dintre nicotinamidă, 1,2-fenilendiamină și formaldehidă în prezența ionilor metalici (schema 3). S-au utilizat sărurile de tip clorură, perclorat, azotat și acetat ale ionilor Ni(II), Cu(II) și Zn(II). Speciile rezultate în urma reacției au fost caracterizate pe baza datelor furnizate de analiza chimică elementală, spectroscopie electronică, RPE, ESI-MS, IR, ^1H RMN și a datelor furnizate de determinările de susceptibilitate magnetică la temperatura camerei precum și a celor de voltametrie ciclică și ulterior au fost testate pentru determinarea activității biologice.



Schema 3. Obținerea combinațiilor complexe și a ligandului hexaazamacrociclic L³

Pentru a obține informații referitoare la compoziția și stabilitatea combinațiilor complexe de tip clorură, acestea au fost supuse analizei simultane TG/DTA și TG/DSC/EGA. Derivatograma (fig. 4) înregistrată pentru combinația complexă [NiL³]Cl₂·4.5H₂O (**21**), indică faptul că descompunerea termică se desfășoară în trei etape. Prima etapă este asociată cu eliminarea moleculelor de apă în timp ce în etapele următoare are loc degradarea oxidativă a ligandului macrociclic suprapuse peste eliminarea anionilor clorură [25].

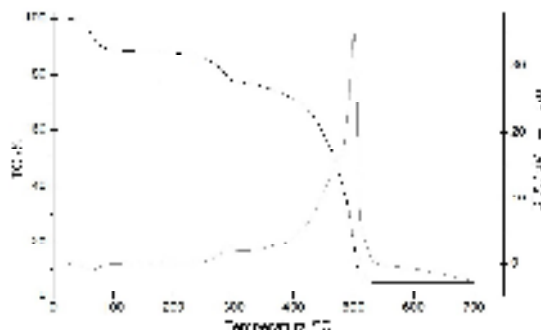


Fig. 4. Derivatograma combinației complexe [NiL³]Cl₂·4.5H₂O (**21**)

Derivatograma combinației complexe $[\text{CuL}^3]\text{Cl}_2$ (**22**) (fig. 52) indică faptul că până la 190 °C nu are loc nici un proces, deci specia este anhidră. Descompunerea termică a acestei combinații complexe are loc în două etape, prima etapă este reprezentată de eliminarea aninului clorură și degradarea oxidativă parțială a componentei organice, procese însoțite de un efect puternic exoterm iar a doua etapă corespunde cu degradarea oxidativă a restului organic. Așa cum se observă din derivatograma combinației complexe (**23**) prezentată în figura 5, această specie se topește la 150 °C după care începe procesul de descompunere termică care are loc în 3 etape însoțite de efectele termice corespunzătoare.

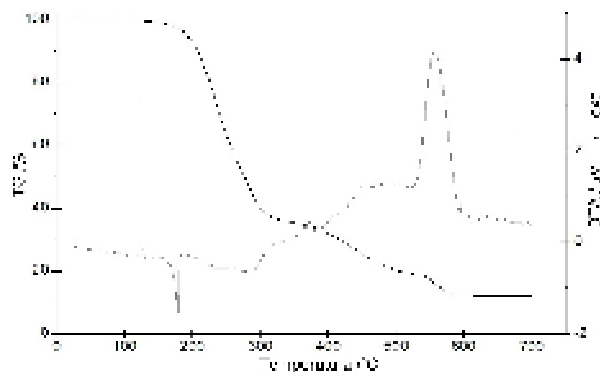


Fig. 5. Derivatograma combinației complexe $[\text{ZnL}^3\text{Cl}_2]$ (**23**)

Formarea ligandului și a combinațiilor complexe de tip clorură este susținută și de spectrele ESI-MS în mod pozitiv. În spectrul ligandului, picul de la valoarea m/z 504,80 a fost atribuit ionului molecular $[\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2]^+$ iar pentru combinațiile complexe ionii moleculari sunt $[\text{NiC}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_2+2\text{CN}]^{2+}$, $[\text{CuC}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2\text{Cl}+\text{CN}]^+$ și $[\text{ZnC}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_8\text{O}_2]^{2+}$. În plus, alte fragmente cu și fără ion metalic, care se pot asocia cu structura ligandului ca $[\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_6]^+$ (m/z : 211,10) și $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}]^+$ (m/z : 133,10) se pot observa în spectrele tuturor combinațiilor complexe.

În spectrele IR ale combinațiilor complexe se pot observa benzi de absorbție care pot fi atribuite unor grupări funcționale provenite atât de la nicotinamidă cât și de la 1,2-fenilediamină [26-31]. În spectrele combinațiilor complexe se regăsesc benzile caracteristice grupării amidă (AI) și nucleului piridinic ($\nu(\text{C}=\text{N})$ și $\nu(\text{C}=\text{C})$) din nicotinamidă (NA). Spre deosebire de nicotinamidă, banda de la 1699 cm^{-1} se deplasează spre numere de undă mai mici în spectrele combinațiilor complexe ca urmare a transformării grupării de tip amidă primară în amidă terțiară, în urma procesului de condensare.

Ligandul și combinațiile complexe ale Zn(II), diamagnetice, au putut fi caracterizate cu ajutorul spectroscopiei ^1H RMN. În spectrul ligandului, înregistrat în D_2O , protonii grupărilor metilenice au fost identificați la 2,73 ppm. Prin comparație cu spectrul ^1H RMN al nicotinamidei, semnalele care apar ca dublet de dublet la 7,52 ppm, cele de dublet de la 8,23 și 8,61 ppm și singletul de la

8,94 ppm au fost atribuite protonilor unității piridinice iar semnalul larg, nerezolvat în componente de la 8,46 ppm a fost atribuit protonilor nucleului benzenic o-substituit. În spectrele combinațiilor complexe ale Zn(II) înregistrate în d₆-DMSO apar, de asemenea, semnalele caracteristice protonilor grupărilor fenil, piridil și metilenice în aceleași domenii, ușor deplasate datorită efectului de solvent. Protonul grupării amină secundară a generat un semnal la aproximativ 4,00 ppm. În spectrul combinației [ZnL³](CH₃COO)₂ (**32**) semnalul suplimentar de la 1,86 ppm a fost atribuit protonilor metilenici. Semnalele caracteristice tuturor atomilor de carbon alifatici și aromatici din structura azamacrociclică au fost regăsite în spectrul ¹³C RMN, pentru combinația (**32**) semnalele de la 21,31 și 172,69 ppm au fost atribuite atomilor de carbon din gruparea metil și respectiv carboxilat a anionului acetat [27].

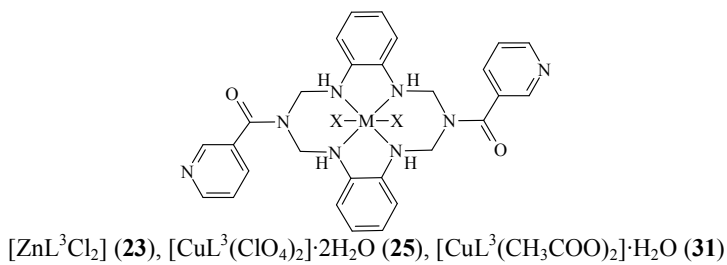
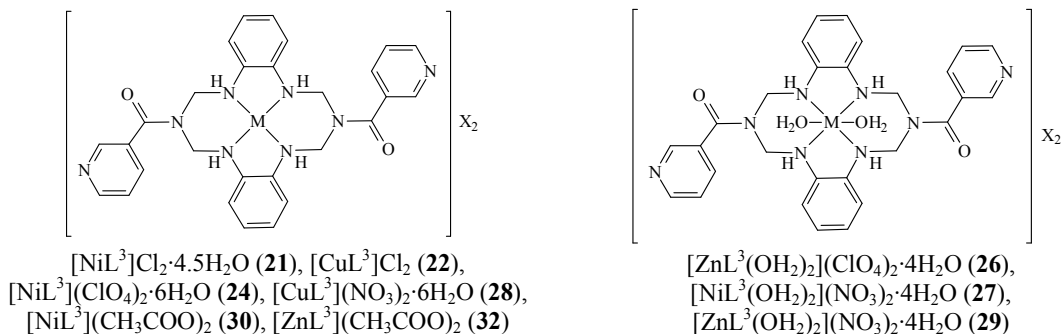
Spectrele electronice ale combinațiilor complexe [NiL³]Cl₂·4.5H₂O (**21**), [NiL³](ClO₄)₂·6H₂O (**24**) și [NiL³](CH₃COO)₂ (**30**) prezintă o singură bandă, aspect caracteristic combinațiilor Ni(II) cu stereochemie plan pătrată. Comportarea diamagnetică a acestor combinații susține această stereochemie. Spectrele electronice ale combinațiilor [CuL³]Cl₂ (**22**) și [CuL³](NO₃)₂·6H₂O (**28**) ale Cu(II) prezintă o bandă cu maxim situat la lungimi de undă mici, în domeniile acceptate pentru speciile plan pătrate cu cromofor [CuN₄] [32]. Valoarea momentului magnetic de 1,94 MB corespunde unei specii monomere, în timp ce o valoare de 1,51 MB pentru a doua specie indică o interacție între ionii paramagnetici la temperatura camerei. Combinațiile complexe (**25**) și (**31**) au un spectru caracteristic speciilor octaedrice iar valoarea momentului magnetic este în concordanță cu cele ale speciilor monomere ale Cu(II).

Spectrele RPE ale combinațiilor complexe [CuL³]Cl₂ (**22**) și [CuL³](NO₃)₂·6H₂O (**28**) prezintă un aspect izotrop fără structură hiperfină. Combinația complexă [CuL³](ClO₄)₂·2H₂O (**25**) a generat un spectru RPE caracteristic speciilor cu o stereochemie distorsionată axial, cum ar fi cea de tip octaedrică cu valorile pentru g_⊥ și g_{||} sunt de 2,084 și 2,101. În schimb, spectrul combinației [CuL³](CH₃COO)₂·H₂O (**31**) este izotrop cu valoarea g_{izo} de 2,088, aspect care se poate corela cu o stereochemie octaedrică distorsată axial dar cu axele nealiniat.

Comportarea redox a combinațiilor complexe [NiL³]Cl₂·4.5H₂O (**21**), [CuL³]Cl₂ (**22**) și [ZnL³]Cl₂ (**23**) a fost de asemenea investigată cu ajutorul voltametriei ciclice, valorile obținute pentru combinațiile complexe au fost comparate cu cele ale ligandului L³ și cu ale ionilor metalici solvatați cu DMSO. Rezultatele obținute au indicat faptul că ionul de Ni(II) din combinația complexă [NiL³]Cl₂·4.5H₂O (**21**) se reduce la Ni(0) în două etape monoelectronice, la potențiale mai catodice comparativ cu specia solvatată cu DMSO iar în domeniul anodic Ni(II) se oxidează ireversibil pe suprafața electrodului indicator. În domeniul catodic se observă reducerea ionului

de Cu(II) din combinația complexă $[\text{CuL}^3]\text{Cl}_2$ (**22**) iar în domeniul anodic, acesta se oxidează la Cu(III). Ionul de zinc(II) se reduce la Zn(0), procesul însoțit de decomplexarea ionului metallic și electrodepunerea zincului metallic pe suprafața electrodului [33].

Pe baza tuturor rezultatelor obținute în vederea caracterizării a combinațiilor complexe, s-au propus următoarele coordinații:



Rezultatele obținute din testele efectuate pentru determinarea activității antimicrobiene au indicat faptul că speciile complexe au fost mai active comparativ cu ligandul pe tulpinile testate. Combinațiile complexe au prezentat o activitate bună față de un număr mai mare de tulpini bacteriene, comparativ cu celelalte combinații complexe. Astfel o valoare CMI de $125 \mu\text{g mL}^{-1}$ se remarcă pentru compușii $[\text{ZnL}^3(\text{OH}_2)_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**26**) și $[\text{CuL}^3(\text{CH}_3\text{COO})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**31**) în cazul tulpinii *E. coli* ATCC 25922, pentru compusul $[\text{ZnL}^3\text{Cl}_2]$ (**23**) în cazul tulpinii *E. cloacae* 61 R, pentru $[\text{ZnL}^3(\text{OH}_2)_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**26**) în cazul *S. aureus* 0364 și pentru compușii $[\text{ZnL}^3\text{Cl}_2]$ (**23**) și $[\text{CuL}^3(\text{CH}_3\text{COO})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**31**) în cazul tulpinii *B. subtilis* 12488. Activitatea antifungică foarte bună a fost observată pentru specia $[\text{ZnL}^3(\text{OH}_2)_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**26**) cu o valoare CMI de $62,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ în cazul tulpinii *C. albicans* 10231.

Combinația complexă $[\text{ZnL}^3(\text{OH}_2)_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**26**) a prezentat cel mai bun efect de inhibare a aderenței biofilmului microbial la substrat inert în cazul în cazul *E. faecalis* ATCC 29212, până la o concentrație de $62,5 \mu\text{g mL}^{-1}$.

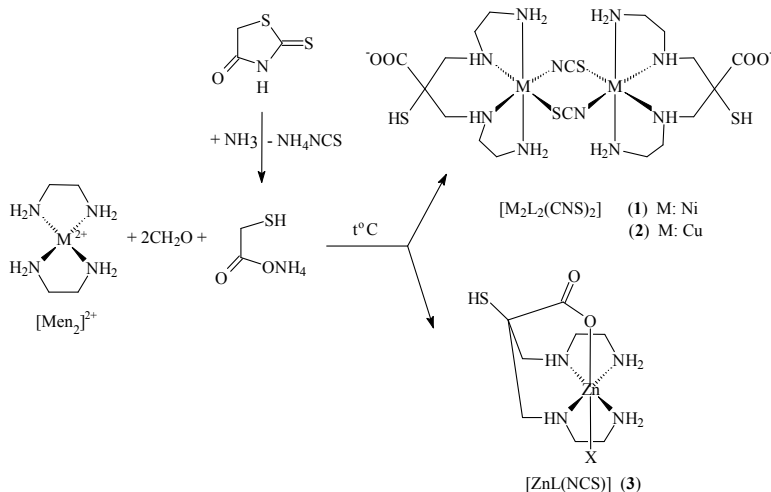
Studiile pe modele de inflamație acută la șobolani, indusă cu dextran și caolin au evidențiat un efect antiinflamator comparabil cu al diclofenacului pentru combinația complexă $[\text{CuL}^3]\text{Cl}_2$ (**22**);

Determinările citotoxice au fost efectuate prin tratarea celulelor tumorale Hep 2 și HT 29 cu soluțiile de concentrație $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ ale combinațiilor complexe $[\text{CuL}^3](\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**28**), $[\text{CuL}^3(\text{ClO}_4)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**25**) și $[\text{CuL}^3](\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**28**). Rezultatele au indicat că speciile nu au produs efecte drastice asupra progresiei ciclului celular, dar compușii (**22**) și (**28**) au alterat stabilitatea ciclului celular cu o creștere ușoară a celulelor blocate în faza G2 și cu apariția pentru toate trei combinațiile a unui peak sub G0 asociat apoptozei.

II.4. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe noi ale Ni(II), Cu(II) and Zn(II) cu baza Mannich aciclică functionalizată cu unitatea tioglicolat

Combinațiile complexe cu baze Mannich tetraazamacrociclice au fost mult studiate din punct de vedere al sintezei, proprietăților, structurii cristaline și al activității biologice dar speciile tetraaza cu liganzi aciclici au fost mai puțin studiate. Reacția “one pot” a 2-tioxo-4-tiazolidinonei (rodanină) cu 1,2-diaminoetan și formaldehidă în prezența acetatului de Ni(II), Cu(II) sau Zn(II), în mediu bazic și exces de formaldehidă este prezentată în schema 4.

Datele furnizate de analiza chimică, spectrele ESI-MS și ^1H RMN au indicat faptul că 2-tioxo-4-tiazolidinona hidrolizează în timpul sintezei și ca urmare, unul dintre produșii de hidroliză, acidul tioglicolic, a fost agentul nucleofil implicat în procesul “one pot”



Schema 4. Sinteza combinațiilor complexe și formularea acestora

Comportarea termică a combinațiilor complexe a fost investigată cu ajutorul analizei termice iar reziduul a fost identificat cu ajutorul difracției de raze X pe pulbere [25]. Prima etapă este

reprezentată de eliminarea moleculelor de apă, ceea ce indică prezența acestora ca apă de cristalizare. Descompunerea termică a speciilor anhidre are loc în mai multe etape, fiecare dintre ele fiind însoțită de un efect exoterm.

Spectre ESI-MS au indicat picuri corespunzătoare ionilor moleculari $[M+CH_3CN]^+$ pentru compusul $[NiL^4NCS]_2 \cdot H_2O$ (**33**), $[M+H]^+$ pentru compusul $[CuL^4SCN]_2 \cdot 9H_2O$ (**34**) și $[M+H]^+$ pentru compusul $[ZnL^4NCS] \cdot 0.5H_2O$ (**35**), în acord cu formula empirică propusă pe baza analizei elementale.

În spectrele IR ale combinațiilor complexe sunt absente benzile caracteristice 2-tioxo-4-tiazolidinonei dar apar benzi de absorbție care se pot atribui modului de vibrație de valență pentru $\nu(NH)$ atât pentru gruparea amină primară cât și secundară, aspect care indică faptul că a avut loc hidroliza rodaninei și procesul de condensare nu a implicat toate grupările amină ale 1,2-diaminoetanului [26-31].

Spectrul 1H RMN a combinației complexe diamagnetice $[ZnL^4NCS] \cdot 0.5H_2O$ (**35**) prezintă semnale caracteristice pentru protonii grupărilor etilenice și metilenice la 2,69 și 3,25 ppm. Grupările amină primară și secundară au fost identificate pe baza semnalelor de la 5,76 și 1,90 ppm. Semnalul care apare în domeniul caracteristic pentru protonul grupării SH, la 1,25 ppm, este o dovadă a prezenței fragmentului provenit de la acidul tioglicolic [27].

Prin corelarea spectrelor electronice cu valorile momentelor magnetice s-a propus indirect stereochimia octaedrică [32] pentru Ni(II) pentru care valoarea mare a parametrului $10Dq$ indică un număr mare de atomi de azot ca atomi donori în timp ce valoarea factorului nefelauxetic de 0,88 indică un grad mare de interacție ionică. Valoarea momentului magnetic de 1,42 MB indică pentru combinația complexă a Cu(II) prezența unei interacții între ionii paramagnetici la temperatura camerei.

Spectrul RPE în bandă X al combinației complexe $[CuL^4SCN]_2 \cdot 9H_2O$ (**34**) (fig. 86) prezintă la temperatura camerei un semnal larg și asimetric cu $g_{iso} = 2,14$ care este caracteristic pentru o distorsiune rombică. Prin scăderea temperaturii la 100 K, spectrul RPE corespunde unei simetrii axiale cu $g_{||} = 2,33$ și $g_{\perp} = 2,09$.

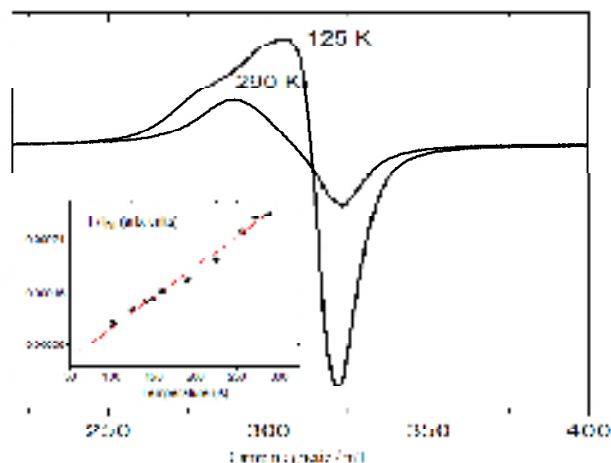


Fig. 6. Spectrul RPE în bandă X al combinației (34) și inserat este prezentată variația cu temperatura a inversului integralei de suprafață

Integrala de suprafață a semnalului RPE este proporțională cu susceptibilitatea magnetică a probei. În figura 6 este prezentată inserat inversul integralei de suprafață a intensității spectrului RPE a cărei variație liniară indică un cuplaj slab antiferomagnetic între ionii de cupru(II).

Combinația complexă $[\text{CuL}^4\text{SCN}]_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (34) a prezentat o activitate antimicrobiană foarte bună evidențiată prin valoarea CMI de $1,95 \mu\text{g mL}^{-1}$ în cazul *P. aeruginosa* 1246.

Concluzii

Cercetările efectuate în scopul elaborării tezei de doctorat și prezentate în capitolul al doilea au condus la sinteza și caracterizarea a 32 de combinații complexe noi ale Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu liganzi pentaazamacrociclici și hexaazamacrociclici cu unitate cetopiridinică provenită de la nicotinamidă, a liganzilor pentaazamacrociclici și hexaazamacrociclici, precum și testarea activității antimicrobiene pe diferite tulpini bacteriene și fungice și a citotoxicității pe celulele tumorale. Au fost de asemenea obținute și caracterizate trei combinații complexe noi cu un ligand tetraazaaciclic cu rest provenit de la acidul tioglicolic în componență.

Combinațiile complexe au fost obținute prin condensare one pot din sistemele ce conțin clorurile, perclorații, azotații sau acetații de Ni(II), Cu(II) și Zn(II), trietilentetramina / etilendiamina / o-fenilendiamina, nicotinamida / rodanină și formaldehidă. Liganzii azamacrociclici s-au izolat dintr-una din aceste combinații prin tratare cu sulfură de sodiu.

Combinațiile complexe și liganzii s-au caracterizat pe baza datelor furnizate de analiza chimică elementală, analiza termică, spectroscopia ESI-MS, electronică, IR, RPE, ^1H RMN, ^{13}C RMN, susceptibilitate magnetică la temperatura camerei și voltametrie ciclică.

Spectroscopia de masă ESI-MS efectuată prin tehnica ionizării electrospray în modul pozitiv a permis confirmarea formulelor propuse pentru liganzi și combinațiile complexe de tip clorură prin compararea valorilor m/z din spectrele de masă cu valorile maselor moleculare ale fragmentelor rezultate din bombardarea speciilor cu electroni accelerați.

În cazul combinațiilor de tip clorură și acetat, prin analiza termică s-a confirmat formularea propusă pentru acestea, s-a identificat prezența și rolul moleculelor de apă, s-a evidențiat stabilitatea termică a compușilor, respectiv a numărului de etape corespunzătoare degradării termice a liganzilor organici și a efectelor termice care însoțesc aceste etape. Reziduul obținut în cazul tuturor combinațiilor complexe au fost oxizii metalici corespunzători care au fost identificați pe baza spectrului IR și a difracției de raze X pe pulbere.

Informațiile oferite de spectrele IR au indicat faptul că prin reacția de condensare s-a format ligandul azamacrociclic care se coordonează prin intermediul atomilor de azot din grupările amină secundară. Benzile caracteristice modurilor de vibrație ale anionilor perclorat, azotat și acetat au permis stabilirea rolului acestora în combinațiile complexe. Au fost identificate benzi pentru toate grupările provenite de la toate componentele organice ale reacției.

Spectrele ^1H RMN și ^{13}C RMN au oferit informații utile despre liganzi și combinațiile complexe diamagnetice ale Zn(II), prin confirmarea naturii protonilor și atomilor de carbon corespunzători diverselor grupări funcționale din componența liganzilor azamacrociclici. Spectrele electronice corelate cu valorile momentelor magnetice la temperatura camerei au furnizat informații referitoare la starea de oxidare și stereochemia adoptată în cazul compușilor de Ni(II) și Cu(II).

Spectrele RPE au confirmat stereochemia propusă pentru combinațiile complexe ale Cu(II) și a indicat prezența unei distorsiuni axiale sau rombice.

Voltamogramele ciclice au prezentat pentru liganzi o reducere cvasireversibilă datorată grupărilor carbonilice. În cazul combinațiilor complexe, s-au identificat pentru compușii nichelului unde asociate cuplurilor redox Ni(II)/Ni(III), Ni(I)/Ni(II) cât și ale cuplului L_{red}/L , pentru combinațiile cuprului aceste unde sunt asociate cuplurilor Cu(II)/Cu(I) și Cu(I)/Cu(0) iar pentru zinc doar o undă datorată reducerii Zn(II)/Zn(0).

Testele antimicrobiene efectuate pentru combinațiile complexe și liganzi au presupus determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI) și a influenței compușilor testați asupra formării de biofilme microbiene pe substrat inert. Speciile au fost testate pe tulpini Gram negative (*Pseudomonas aeruginosa* 1397, *Escherichia coli* ATCC 25922 și 714, *Klebsiella pneumoniae* 2968, *Enterobacter cloacae* 61R), Gram pozitive (*Staphylococcus aureus* 0364, *Bacillus subtilis* 12488, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) și fungice *Candida albicans* 249 și 10231, standard

sau izolate din clinică și ca urmare rezistente la antibiotice. Combinațiile complexe au fost mai active comparativ cu ligandul.

Combinațiile complexe cu ligandul provenit de la o-fenilendiamină au avut activitate mai bună și față de un număr mai mare de tulpini, comparativ cu celelalte, atât în cazul tulpinilor planctonice cât și imobilizate în biofilm. Activitatea acestor compuși poate fi explicată luând în considerare lipofilicitatea mărită a acestora asociată cu caracterul hidrofob al nucleului benzenic, care permite un transport mai ușor prin membrană lipidică a microorganismului patogen.

Combinațiile complexe $[\text{CuL}^3]\text{Cl}_2$ (**22**), $[\text{ZnL}^3\text{Cl}_2]$ (**23**), $[\text{ZnL}^3(\text{OH}_2)_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**26**) și $[\text{ZnL}^3](\text{CH}_3\text{COO})_2$ (**32**) au fost testate pentru stabilirea activității antiinflamatorii. În urma evaluării acțiunii complexelor zincului și cuprului în cele două modele de inflamație acută, indusă cu dextran și respectiv caolin s-a constatat un efect antiinflamator bun pentru combinația complexă $[\text{CuL}^3]\text{Cl}_2$ (**22**).

Testele de citotoxicitate au indicat faptul că integritatea membranei celulelor Hep 2 și HT 29 au fost distruse în procent mai mare în cazul compușilor $\text{Cu}(\text{II})$ care au dus la blocarea unui număr mai mare de celule în faza de mitoză, în unele cazuri observându-se și apariția de celule apoptotice.

Bibliografie selectivă

1. G.A. Lawrance, M. Maeder, E.N. Wilkes. *Rev. Inorg. Chem.* 1993, 13, 199-232.
2. K.P. Wainwright. *Coord. Chem. Rev.* 1997, 166, 35-90.
3. L.F. Lindoy. *Adv. Inorg. Chem.* 1998, 45, 75-125.
4. T.J. Hubin. *Coord. Chem. Rev.* 2003, 241, 27-46.
5. L.F. Lindoy, G.V. Meehan, I.M. Vasilescu, H.J. Kim, J.-E. Lee, S.S. Lee. *Coord. Chem. Rev.* 2010, 254, 1713-1725.
6. J.C. Timmons, T.J. Hubin. *Coord. Chem. Rev.* 2010, 254, 1661-1685.
7. M. Licchelli, M. Milani, S. Pizzo, A. Poggi, D. Sacchi, M. Boiocchi. *Inorg. Chim. Acta.* 2012, 384, 210-218.
8. R.E. Mewis, S.J. Archibald. *Coord. Chem. Rev.* 2010, 254, 1686-1712.
9. T.J. Hubin, J.M. McCormick, S.R. Collinson, C.M. Perkins, N.W. Alcock, P.K. Kahol, A. Raghunathan, D.H. Busch. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2512-2522.
10. C. Bolm, N. Meyer, G. Raabe, T. Weyhermüller, E. Bothe. *Chem. Commun.* 2000, 2435-2436.
11. A. Grenz, S. Ceccarelli, C. Bolm. *Chem. Commun.* 2001, 1726-1727.
12. K. Mochizuki, S. Manaka, I. Takeda, T. Kondo. *Inorg. Chem.* 1996, 35, 5132-5136.
13. K. Wieghardt. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, 28, 1153-1172.
14. W.B. Tolman. *Acc. Chem. Res.* 1997, 30, 227-237.
15. M.A. Halcrow, G. Christou. *Chem. Rev.* 1994, 94, 2421-2481.
16. P. Rossi, F. Felluga, P. Tecilla, F. Formaggio, M. Crisma, C. Toniolo, P. Scrimin. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6948-6949.

17. C. Sissi, P. Rossi, F. Felluga, F. Formaggio, M. Palumbo, P. Tecilla, C. Toniolo, P. Scrimin. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3169-3170.
18. M.J. Young, J. Chin. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 10577-10578.
19. P. Caravan, J.J. Ellison, T.J. McMurry, R.B. Lauffer. *Chem. Rev.* 1999, 99, 2293-2352.
20. D.E. Reichert, J.S. Lewis, C.J. Anderson. *Coord. Chem. Rev.* 1999, 184, 3-66. L. Thunus, R. Lejeune. *Coord. Chem. Rev.* 1999, 184, 125-155.
21. W.A. Volkert, T.J. Hoffmann. *Chem. Rev.* 1999, 99, 2269-2292.
22. L. Ronconi, P.J. Sadler. *Coord. Chem. Rev.* 2007, 251, 1633-1648.
23. C.G. Nirmala, A.K. Rahiman, S. Sreedaran, R. Jegadeesh, N. Raaman, V. Narayanan. *Polyhedron*. 2011, 30, 106-113.
24. D. Kong, Y. Xie. *Inorg. Chim. Acta*. 2002, 338, 142-148.
25. L. Findoráková, K. Györyová, D. Hudecová, D. Mudroňová, J. Kovářová, K. Homzová, F.A. Nour El-Dien. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2013, 111, 1771-1781, D.A. Köse, H. Necefoğlu. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2008, 93, 509-514.
26. D.A. Köse, H. Necefoğlu. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2008, 93, 509-514.
27. A.T. Balaban, M. Banciu, I.I. Pogany. *Aplicații ale metodelor fizice în chimia organică*. Ed. Tehnica, București, 1983.
28. B.J. Hathaway. Oxyanions. In: Silkinson G, Gillard RD, McCleverty JA, editors. *Comprehensive Coordination Chemistry*. Oxford: Pergamon Press; 1986.
29. G.B. Deacon, J.R. Philips, *Coord. Chem. Rev.* 1980, 33, 227-250.
30. V. Zelenák, Z. Vargová, K. Györyová, E. Večerníková, V. Balek, J. Therm. Anal. Calorim. 2005, 82, 747-754.
31. K. Nakamoto. *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*. Wiley, New York, 1986.
32. A.B.P. Lever. *Inorganic electronic spectroscopy*. Elsevier, Amsterdam, London, New York, 1986.
33. P. Zanello. *Inorganic Electrochemistry: Theory, Practice and Application*. Cambridge, U.K, Royal Society of Chemistry, 2003.
34. M. Brezeanu, L. Patron, M. Andruh. *Combinații complexe polinucleare și aplicațiile lor*. Ed. Academiei RSR, București, 1986.
35. H.F. Abd El-Halim, F.A. Nour El-Dien, G.G. Mohamed, N.A. Mohamed. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2012, 109, 883-892.
36. M. Badea, E. Iosub, C.M. Chifriuc, L. Marutescu, E.E. Iorgulescu, V. Lazar, D. Marinescu, C. Bleotu, R. Olar. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2013, 111, 1753-1761.

Lucrări științifice publicate

1. "Thermal, spectral, magnetic and antimicrobial behaviour of new Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with a hexaazamacrocyclic ligand". **Florentina Pătrașcu**, Mihaela Badea, Maria Nicoleta Grecu, Nicolae Stanică, Luminița Măruțescu, Dana Marinescu, Cezar Spînu, Cristian Tigae, Rodica Olar. *J. Therm. Anal. Calorim.* 113, 2013, 1421-1429. (F.I.= 1.982)

2. "Synthesis and characterization of Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with an acyclic Mannich base functionalized with thioglycolate moiety". Anca Dumbrava, Rodica Olar, Mihaela Badea, **Florentina Pătrașcu**, Luminița Măruțescu, Nicolae Stănică. J. Therm. Anal. Calorim. 115, 2014, 2447-2455. (F.I.= 1.982)

Comunicări științifice:

1. "Synthesis, spectral, biological and thermal characterization of some new complexes with hexaazamacrocyclic ligands". Florentina Pătrașcu, Rodica Olar, Mihaela Badea, Ioana Dorina Vlaicu, Anca Dumitra, Monica Raită, Dana Marinescu. 1st Central and Eastern Europe Conference – Thermal Analysis and Calorimetry, Craiova, 7-10 septembrie 2011.
2. "Complexes of Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with Azamacrocyclic Ligands functionalized with nicotinamide as Antimicrobials Agents". Florentina Pătrașcu, Rodica Olar, Mihaela Badea, Ioana-Dorina Vlaicu, Dana Marinescu, Luminița Măruțescu, Carmen Balotescu, Veronica Lazăr/Workshop/poster/
3. "Synthese et Caracterisation spectrale et biologique de nouvelles combinaisons complexes avec une Base Schiff couronnée"/ Rodica Olar, Irina Zarafu, Mihaela Badea, Dana Marinescu, Petre Ioniță, Florentina Pătrașcu, Anca Păun, Lucia Ivan Coralia Bleotu/ Septième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée (CoFrRoCA2012), 27-29 iunie 2012, Bacău, România.
4. "Thermal, spectral, magnetic and antimicrobial behavior of new Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with a hexaazamacrocyclic ligand bearing nicotinamide moieties"/ Rodica Olar, Mihaela Badea, Florentina Pătrașcu, Romana Cerc Korošec, Dana Marinescu, Monica Raita, Mariana Carmen Chifiriuc, Luminița Măruțescu/2nd Central and Eastern Europe Conference – Thermal Analysis and Calorimetry, Vilnius 27-30 august 2013, Lithuania/ Poster/353
5. "Thermal, spectral and antimicrobial characterization of new Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with a pentaazamacrocyclic ligand with nicotinamide pendant". Mihaela Badea, Florentina Pătrașcu, Dana Marinescu, Mariana Carmen Chifiriuc, Luminița Măruțescu, Rodica Olar/ 2nd Central and Eastern Europe Conference – Thermal Analysis and Calorimetry (CEEC-TAC2), Vilnius 27-30 august 2013, Lithuania/ poster/351