

UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI
FACULTATEA DE CHIMIE
ȘCOALA DOCTORALĂ ÎN CHIMIE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT
COMBINAȚII COMPLEXE ALE UNOR METALE TRANZIȚIONALE
DIN SERIA 3d CU LIGANZI DE TIP AZOL, CA MATERIALE CU
ACTIVITATE BIOLOGICĂ

Doctorand:
Ioana-Dorina Vlaicu

Conducător doctorat:
Prof. Dr. Dana Marinescu

2014

CUPRINS (numerotarea paginilor este cea din teza de doctorat)

INTRODUCERE	5
I. PARTEA TEORETICĂ	8
I.1. Sisteme heterociclice de 5 atomi – generalități, importanță biologică	8
I.1.1. Pirazolul/derivații de pirazol	8
I.1.2. Imidazolul/derivații de imidazol	12
I.1.3. Benzimidazolul/derivații de benzimidazol	26
I.2. Combinații complexe ale metalelor tranziționale cu sisteme heterociclice de 5 atomi ca liganzi	31
I.2.1. Combinații complexe cu liganzi de tip pirazol/derivați de pirazol	31
I.2.2. Combinații complexe cu liganzi de tip imidazol/derivați de imidazol	53
I.2.3. Combinații complexe cu liganzi de tip benzimidazol/derivați de benzimidazol .	69
II. CONTRIBUȚII ORIGINALE	82
II.1. Combinații complexe ale ionilor metalici Co(II), Ni(II) și Cu(II) cu proprietăți antimicrobiene care conțin ca liganzi anionul acrilat și pirazol/derivați de pirazol ...	83
II.1.1. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe cu proprietăți antimicrobiene ale Co(II) care conțin ca liganzi anionul acrilat și pirazol/derivați de pirazol	85
II.1.1.1. Spectre UV-Vis-NIR și măsurători magnetice	86
II.1.1.2. Spectre IR	89
II.1.1.3. Analiza termică	91
II.1.1.4. Formulări propuse pe baza datelor experimentale	96
II.1.1.5. Testarea activității biologice	97
II.1.1.6. Concluzii	100
II.1.2. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe cu proprietăți antimicrobiene ale Ni(II) care conțin ca liganzi anionul acrilat și pirazol/derivați de pirazol	101
II.1.2.1. Spectre UV-Vis-NIR și măsurători magnetice	101
II.1.2.2. Spectre IR	104
II.1.2.3. Analiza termică	106
II.1.2.4. Spectre de masă	110
II.1.2.5. Formulări propuse pe baza datelor experimentale	112
II.1.2.6. Testarea activității biologice	113
II.1.2.7. Concluzii	117
II.1.3. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe cu proprietăți antimicrobiene ale Cu(II) care conțin ca liganzi anionul acrilat și pirazol/derivați de pirazol	118
II.1.3.1. Spectre UV-Vis-NIR și spectre RPE	119
II.1.3.2. Spectre IR	123
II.1.3.3. Analiza termică	125
II.1.3.4. Voltametrie ciclică	130
II.1.3.5. Formulări propuse pe baza datelor experimentale	132
II.1.3.6. Testarea activității biologice	133
II.1.3.7. Concluzii	138

II.2. Combinații complexe ale ionilor metalici Co(II), Ni(II) și Cu(II) cu proprietăți antimicrobiene care conțin ca liganzi anionul acrilat și imidazol/derivați de imidazol	140
II.2.1. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe cu proprietăți antimicrobiene ale Co(II) care conțin ca liganzi anionul acrilat și imidazol/derivați de imidazol ..	142
II.2.1.1. Spectre UV-Vis-NIR și măsurători magnetice	143
II.2.1.2. Spectre IR	145
II.2.1.3. Analiza termică	147
II.2.1.4. Analiza prin difracție de raze X și formulări propuse pe baza datelor experimentale	149
II.2.1.5. Testarea activității biologice	152
II.2.1.6. Concluzii	156
II.2.2. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe cu proprietăți antimicrobiene ale Ni(II) care conțin ca liganzi anionul acrilat și imidazol/derivați de imidazol ..	158
II.2.2.1. Spectre UV-Vis-NIR și măsurători magnetice	159
II.2.2.2. Spectre IR	162
II.2.2.3. Analiza termică	164
II.2.2.4. Formulări propuse pe baza datelor experimentale	167
II.2.2.5. Testarea activității biologice	169
II.2.2.6. Concluzii	171
II.2.3. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe cu proprietăți antimicrobiene ale Cu(II) care conțin ca liganzi anionul acrilat și derivați de imidazol	172
II.2.3.1. Spectre UV-Vis-NIR și spectre RPE	173
II.2.3.2. Spectre IR	177
II.2.3.3. Analiza termică	179
II.2.3.4. Analiza prin difracție de raze X și formulări propuse pe baza datelor experimentale	181
II.2.3.5. Testarea activității biologice	189
II.2.3.6. Concluzii	192
II.3. Combinații complexe ale ionilor metalici Co(II), Ni(II) și Cu(II) cu proprietăți antimicrobiene care conțin ca liganzi anionul acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol	194
II.3.1. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe cu proprietăți antimicrobiene ale Co(II) care conțin ca liganzi anionul acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol ..	196
II.3.1.1. Spectre UV-Vis-NIR și măsurători magnetice	197
II.3.1.2. Spectre IR	199
II.3.1.3. Analiza termică	201
II.3.1.4. Formulări propuse pe baza datelor experimentale	205
II.3.1.5. Testarea activității biologice	205
II.3.1.6. Concluzii	208
II.3.2. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe cu proprietăți antimicrobiene ale Ni(II) care conțin ca liganzi anionul acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol	210
II.3.2.1. Spectre UV-Vis-NIR	210
II.3.2.2. Spectre IR	213
II.3.2.3. Analiza termică	215
II.3.2.4. Formulări propuse pe baza datelor experimentale	219
II.3.2.5. Testarea activității biologice	220
II.3.2.6. Concluzii	222

II.3.3. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe cu proprietăți antimicrobiene ale Cu(II) care conțin ca liganzi anionul acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol	224
II.3.3.1. Spectre UV-Vis-NIR și spectre RPE	226
II.3.3.2. Spectre IR	238
II.3.3.3. Analiza termică	224
II.3.3.4. Voltametrie ciclică	256
II.3.3.5. Analiza prin difracție de raze X pe monocristal și formulări propuse pe baza datelor experimentale	259
II.3.3.6. Testarea activității biologice	268
II.3.3.7. Concluzii	277
III. CONCLUZII	279
IV. ANEXE	284
1. Metode de analiză și tehnici de lucru	284
2. Sinteza combinațiilor complexe	285
3. Teste biologice	303
BIBLIOGRAFIE	310

(numerotarea figurilor și a trimiterilor bibliografice este cea din teza de doctorat)

INTRODUCERE

Studiul compușilor heterociclici de tip azol ocupă un loc important în chimia medicală, aceștia fiind studiați datorită multiplelor activități farmacologice, lucru confirmat de numeroasele date din literatură. Utilizarea acestor specii ca liganzi în chimia coordinativă datează începând cu secolul al XIX-lea, o dată cu dorința de a intensifica efectele farmacologice și de a diminua efectele secundare ale unor medicamente.

Modul de coordonare versatil al grupării carboxilat justifică alegerea acizilor carboxilici pe lângă liganzii de tip azol, aceștia făcând posibilă într-o mare măsură existența unui număr impresionant de combinații complexe de toate tipurile: mono- și polinucleare, cu structuri polimere și interacții supramoleculare.

Teza de doctorat intitulată **“Combinații complexe ale unor metale tranziționale din seria 3d cu liganzi de tip azol, ca materiale cu activitate biologică”** abordează sinteza și caracterizarea unor combinații complexe care conțin ca liganzi acidul acrilic și diverși liganzi simpli de tip azol.

Teza de doctorat este structurată în două capitole, primul reprezentând un bogat material bibliografic în ceea ce privește sinteza, caracterizarea și analiza structurală a combinațiilor complexe care conțin ca liganzi derivați de tip azol și liganzi carboxilici. Cel de-al doilea capitol prezintă o descriere detaliată a rezultatelor originale, a metodelor de sinteză și analiză a compușilor obținuți.

Astfel, a fost sintetizat și caracterizat un număr de **49** de combinații complexe care conțin ca ioni metalici Co(II), Ni(II), Cu(II) iar ca liganzi, anionii acrilat și diverși liganzi de tip azol: pirazol/derivați de pirazol, imidazol/derivați de imidazol, benzimidazol/derivați de benzimidazol.

Compușii obținuți au fost caracterizați prin analiză chimică elementală, spectroscopie IR și UV-Vis. Comportarea redox a fost investigată cu ajutorul voltametriei ciclice, în timp ce studiile de descompunere termică au elucidat compoziția acestor combinații precum și prezența, numărul și natura moleculelor de apă.

Aplicarea mai multor metode de obținere de monocristale pentru a stabili fără echivoc structura cristalină a combinațiilor a dat rezultate și un număr de șase combinații complexe a fost supus analizei prin difracție de raze X, obținându-se structura cristalină a acestora.

Un alt obiectiv al prezentei teze de doctorat a fost evidențierea activității antimicrobiene a combinațiilor sintetizate. În acest sens, compușii de coordonare au fost supuși unui screening calitativ prin metoda difuzimetrică urmat de analiza cantitativă prin metoda microdiluțiilor față de o serie de bacterii Gram-pozitive, Gram-negative și fungi. În urma cercetărilor desfășurate în scopul îndeplinirii acestui obiectiv, s-a constatat că cele mai multe combinații complexe prezintă activitate antimicrobiană iar concentrațiile minime inhibitorii au valori mici, ceea ce recomandă utilizarea combinațiilor ca agenți antimicrobieni.

De asemenea, a fost analizată și influența compușilor sintetizați asupra dezvoltării de biofilme microbiene pe substrat inert, observându-se că aceștia inhibă aderența la substrat inert a tulpinilor studiate într-o măsură destul de mare pe un interval larg de concentrații.

Studiile de citotoxicitate au confirmat posibila utilizare a compușilor activi din punct de vedere biologic, respectiv datorită toxicității ridicate posibila utilizare a acestor combinații complexe ca agenți anticancer.

Studiile privind activitatea antiinflamatorie au evidențiat posibilele efecte antiinflamatorii ale combinațiilor complexe ale cuprului(II).

Sisteme de sinteză:

Combinățiile complexe au fost obținute prin sinteza “one pot” din sistemele:

- M(II): acid acrilic : pirazol/3-metilpirazol/4-metilpirazol/3,5-dimetilpirazol, unde M(II)= Co(II), Ni(II), Cu(II).
- M(II): acid acrilic : imidazol/2-metilimidazol/5-metilimidazol/2-etilimidazol, unde M(II)= Co(II), Ni(II), Cu(II).
- M(II): acid acrilic:benzimidazol/ 2-metilbenzimidazol/ 5-metilbenzimidazol/ 5,6-dimetilbenzimidazol, unde M(II)= Co(II), Ni(II), Cu(II).

II.1. Combinății complexe ale ionilor metalici Co(II), Ni(II) și Cu(II) cu proprietăți antimicrobiene care conțin ca liganzi anionul acrilat și pirazol/derivați de pirazol

Combinățiile complexe cu liganzi micști (anion acrilat și pirazol/derivați de pirazol) au fost sintetizate în două etape. În prima etapă s-au obținut derivații de tip acrilat prin reacția carbonaților/hidroxocarbonaților metalici cu acidul acrilic în soluție apoasă sau alcoolică la care s-a adăugat pirazolul/derivații de pirazol, în raportul molar M(II): acid acrilic: pirazol/derivat de pirazol = 1:2:1; 1:2:2; 1:2:4. În urma sintezelor desfășurate s-au obținut 16 combinații complexe noi.

Pe baza datelor analizelor chimice elementale, a informațiilor furnizate de analiza termică precum și de analiza spectrelor IR și UV-Vis-NIR, combinațiile complexe care conțin ca liganzi anionul acrilat și pirazol/derivați de pirazol au fost formulate după cum urmează:

[Co(Hpz) ₂ (acr) ₂]	roz	(1)
[Co(3-Mepz) ₂ (acr) ₂]	roz	(2)
[Co(4-Mepz) ₂ (acr) ₂]	roz	(3)
[Co(3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O) ₂].0,5H ₂ O	roz	(4)
[Co(3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₂]	violet	(5)
[Ni(Hpz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)]	albastru	(6)
[Ni(3-Mepz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O) ₂].0,5 H ₂ O	albastru	(7)
[Ni(4-Mepz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O) ₂].6H ₂ O	albastru	(8)
[Ni(3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)]	verde	(9)
[Cu ₂ (Hpz) ₂ (acr) ₄]	verde	(10)
[Cu(Hpz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)].1,5H ₂ O	albastru	(11)
[Cu(Hpz) ₂ (acr) ₂]	mov	(12)
[Cu(3-Mepz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)].1,5H ₂ O	albastru	(13)
[Cu(4-Mepz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)].H ₂ O	albastru	(14)
[Cu ₂ (3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₄]	verde	(15)
[Cu(3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)].2H ₂ O	albastru	(16)

unde Hpz (C₃H₄N₂) este pirazolul, 3-Mepz și 4-Mepz (C₄H₆N₂) sunt 3- și 4-metilpirazolul și 3,5-Me₂pz (C₅H₈N₂) este 3,5-dimetilpirazolul iar acr (C₃H₃O₂) este anionul acrilat.

II.1.1. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe ale Co(II) cu proprietăți antimicrobiene care conțin ca liganzi anionul acrilat și pirazol/derivați de pirazol

Au fost obținute cinci combinații complexe noi ale Co(II) cu liganzii acrilat și pirazol/derivați de pirazol, din următoarele sisteme:

- acrilat de Co(II):pirazol	(1:2)	[Co(Hpz) ₂ (acr) ₂] (1)
- acrilat de Co(II):3-metilpirazol	(1:2)	[Co(3-Mepz) ₂ (acr) ₂] (2)
- acrilat de Co(II):4-metilpirazol	(1:2)	[Co(4-Mepz) ₂ (acr) ₂] (3)
- acrilat de Co(II):3,5-dimetilpirazol	(1:2)	[Co(3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O) ₂]·0,5H ₂ O (4) și
	(1:4)	[Co(3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O) ₂] (5)

II.1.1.1. Spectre UV-Vis-NIR și măsurători magnetice

Spectrele UV-Vis-NIR [230] corelate cu m[sur]torile magnetice [234] au indicat următoarele stereochemii pentru cele cinci combinații complexe:

[Co(Hpz) ₂ (acr) ₂] (1)	octaedrică distorsionată tetragonal
[Co(3-Mepz) ₂ (acr) ₂] (2)	octaedrică distorsionată tetragonal
[Co(4-Mepz) ₂ (acr) ₂] (3)	octaedrică distorsionată tetragonal
[Co(3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O) ₂]·0,5H ₂ O (4)	octaedrică distorsionată tetragonal
[Co(3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₂] (5)	tetraedrică

II.1.1.2. Spectre IR

Pe baza datelor spectrelor IR [235], se pot obține următoarele informații:

- Prezența liganzilor acrilat și pirazol, 3-metilpirazol, 4-metilpirazol, respectiv 3,5-dimetilpirazol în combinațiile complexe;
- Liganzii sunt coordinați astfel:

[Co(Hpz) ₂ (acr) ₂] (1)	- coordinare prin atomii de N din gruparea imină de la cei doi liganzi pirazol - coordinare prin atomii de O de la liganzii acrilat coordinați bidentat
[Co(3-Mepz) ₂ (acr) ₂] (2)	- coordinare prin atomii de N din gruparea imină de la cei doi liganzi 3-metilpirazol - coordinare prin atomii de O de la liganzii acrilat coordinați bidentat
[Co(4-Mepz) ₂ (acr) ₂] (3)	- coordinare prin atomii de N din gruparea imină de la cei doi liganzi 4-metilpirazol - coordinare prin atomii de O de la liganzii acrilat coordinați bidentat
[Co(3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O) ₂]·0,5H ₂ O (4)	- coordinare prin atomii de N din gruparea imină de la cei doi liganzi 3,5-dimetilpirazol - coordinare prin doi atomi de O de la două molecule de apă coordonate - coordinare prin doi atomi de O de la doi anioni acrilat coordinați monodentat
[Co(3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₂] (5)	- coordinare prin atomii de N din gruparea imină de la cei doi liganzi 3,5-dimetilpirazol - coordinare prin doi atomi de O de la doi anioni acrilat coordinați monodentat

II.1.1.3. Analiza termică

Din datele obținute în analiza termică a celor cinci combinații complexe de cobalt, rezultă prezența în toate combinațiile complexe a liganzilor pirazolici și a anionului acrilat precum și existența moleculelor de apă în compoziția combinațiilor complexe (4) și (5).

II.1.1.4. Formulări propuse pe baza datelor experimentale

Pe baza rezultatelor furnizate de analiza chimică elementală, analiza termică și analiza spectrelor IR și UV-Viz-NIR s-au propus următoarele formulări pentru combinațiile complexe (1)-(5):

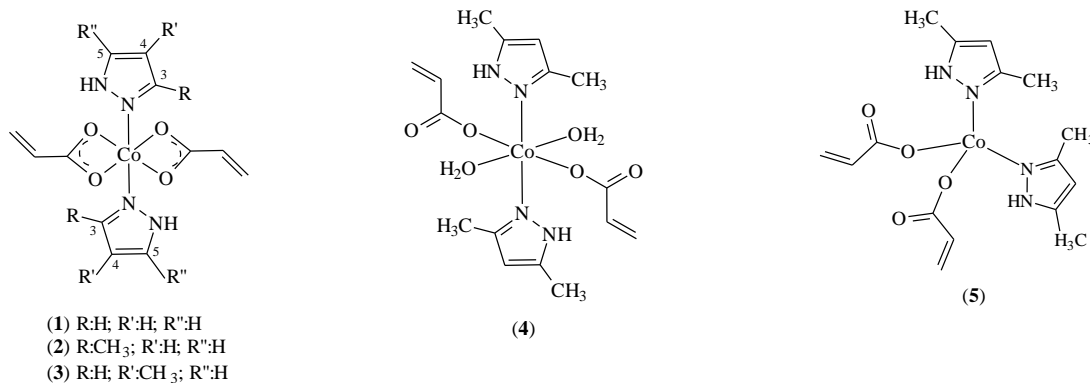


Fig.II.1.1.6. Formulări propuse pentru combinațiile complexe (1) ÷ (5)

II.1.1.5. Testarea activității biologice

Determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI)

Combinațiile complexe (4) și (5) au prezentat o activitate bună asupra tulpinii bacteriene *Bacillus subtilis* ATCC 6633, cu o valoare a CMI de 125 μg/mL.

Studiul influenței combinațiilor complexe sintetizate asupra dezvoltării de biofilme microbiene pe substrat inert

Rezultatele acestui studiu au evidențiat faptul că la valori mai mari de 125 μg/mL combinațiile complexe (4) și (5) prezintă o inhibare a aderenței la substrat inert a tulpinii bacteriene *Bacillus subtilis* ATCC 6633, însă la valori mai mici de 125 μg/mL se poate vorbi despre un efect opus, de stimulare a aderenței microbiene la substrat inert [241].

Studii de citotoxicitate

Evaluarea citotoxicității *in vitro* a compușilor nou sintetizați reprezintă o etapă fundamentală în stabilirea siguranței și aplicabilității produsului. Cultura de celule reprezintă un mijloc important pentru evaluarea preliminară a citotoxicității compușilor nou sintetizați [243].

A fost comparat efectul tratamentului cu compușii (4) și (5) asupra culturii HCT8. Celulele au fost tratate cu concentrații cuprinse între 12,5 - 200 μg/ml substanță. Curbele doză-efect arată că un tratament de o zi cu mai mult de 50 μg/ml scade drastic viabilitatea celulară.

II.1.2. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe cu proprietăți antimicrobiene ale Ni(II) care conțin ca liganzi anionul acrilat și pirazol/derivați de pirazol

Au fost obținute patru combinații complexe noi ale Ni(II) cu liganzii acrilat și pirazol/derivați de pirazol, din următoarele sisteme:

- | | | |
|--|-------|--|
| - acrilat de Ni(II):pirazol | (1:2) | [Ni(Hpz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)] (6) |
| - acrilat de Ni(II):3-metilpirazol | (1:2) | [Ni(3-Mepz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O) ₂].0,5 H ₂ O (7) |
| - acrilat de Ni(II):4-metilpirazol | (1:2) | [Ni(4-Mepz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O) ₂].6H ₂ O (8) |
| - acrilat de Ni(II):3,5-dimetilpirazol | (1:2) | [Ni(3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)] (9). |

Tehnicile experimentale prin care au fost caracterizate aceste noi combinații complexe în vederea stabilirii compoziției și structurii chimice au fost analiza chimică elementală, spectre UV-Vis-NIR, spectre IR, măsurători magnetice, spectre de masă și analiza termică.

II.1.2.1. Spectre UV-Vis-NIR și măsurători magnetice

Spectrele UV-Vis-NIR împreună cu măsurătorile magnetice indică o stereochimie octaedrică distorsionată tetragonal [230, 234] a tuturor combinațiilor complexe ale Ni(II) cu liganzi acrilat și derivați de pirazol.

II.1.2.2. Spectre IR

Spectrele IR ale combinațiilor complexe (6) ÷ (9) aduc următoarele informații [235]:

- Prezența liganzilor acrilat și derivați de pirazol în toate cele patru combinații complexe;
- Existența moleculelor de apă în componența combinațiilor complexe;
- Coordinarea ligandului acrilat este monodentată și bidentată în combinațiile (6) și (9) și monodentată în combinațiile (7) și (8).

II.1.2.3. Analiza termică

Datele obținute din analiza termică au furnizat următoarele informații:

- Prezența liganzilor acrilat și pirazol/derivați de pirazol în componența celor patru combinații complexe ale Ni(II);
- Prezența, natura și numărul moleculelor de apă în componența tuturor compușilor discutați în acest subcapitol.

II.1.2.4. Spectrometrie de masă

Spectrele de masă înregistrate pentru compușii (6) ÷ (9) au confirmat formulările propuse pentru aceștia, evidențiind prezența picurilor caracteristice fragmentelor rezultate în urma ionizării și fragmentării ionului molecular [246].

II.1.2.5. Formulări propuse pe baza datelor experimentale

Pe baza rezultatelor furnizate de analiza chimică elementală, analiza termică și analiza spectrelor IR și UV-Vis-NIR precum și a spectrometriei de masă, s-au formulat combinațiile complexe (6) ÷ (9).

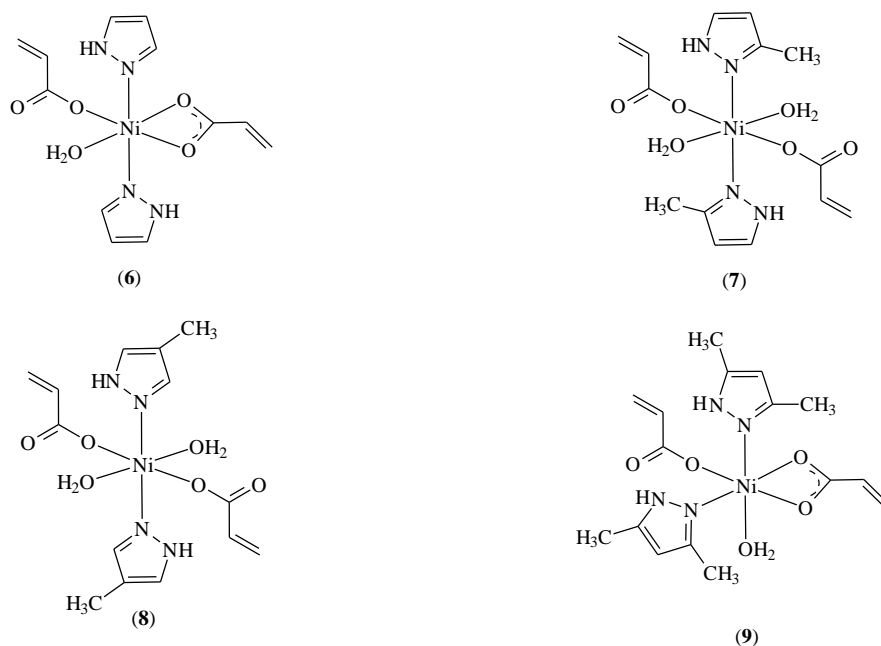


Fig.II.1.2.8. Formulări propuse pentru combinațiile complexe (6) ÷ (9)

II.1.2.6. Testarea activității biologice

Determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI)

În urma studiului cantitativ în care s-a determinat concentrația minimă inhibitorie [241] s-a observat activitatea antimicrobiană moderată pentru combinațiile complexe (7) și (9) față de tulpinile microbiene *E. faecium*, *E. coli* și *C. albicans* cu valoarea CMI de 500 μg/mL.

Studiul influenței combinațiilor complexe sintetizate asupra dezvoltării de biofilme microbiene pe substrat inert

Studiul influenței dezvoltării de biofilm pe substrat inert [241] a evidențiat că faptul că aceleași două combinații complexe (7) și (9) prezintă o inhibare a aderenței la substrat inert a tulpinilor bacteriene *E. faecium* și *B. subtilis*.

Studii de citotoxicitate

S-a observat că la concentrații mici de substanță testată nu este afectată viabilitatea celulelor, însă cu creșterea concentrației (peste 50 μg/mL) se observă o afectare drastică a viabilității celulare [243].

II.1.3. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe cu proprietăți antimicrobiene ale Cu(II) care conțin ca liganzi anionul acrilat și pirazol/derivați de pirazol

Au fost obținute șapte combinații complexe noi ale Cu(II) cu liganzii acrilat și pirazol/derivați de pirazol, din următoarele sisteme:

- | | |
|--|--|
| - acrilat de Cu(II):pirazol | (1:1) [Cu ₂ (Hpz) ₂ (acr) ₄] (10); |
| | (1:2) [Cu(Hpz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)]·1,5H ₂ O (11); |
| | (1:2) [Cu(Hpz) ₂ (acr) ₂] (12); |
| - acrilat de Cu(II):3-metilpirazol | (1:2) [Cu(3-Mepz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)]·1,5H ₂ O (13); |
| - acrilat de Cu(II):4-metilpirazol | (1:2) [Cu(4-Mepz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)]·H ₂ O (14); |
| - acrilat de Cu(II):3,5-dimetilpirazol | (1:1) [Cu ₂ (3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₄] (15); |
| | (1:2) [Cu(3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)]·2H ₂ O (16); |

Factorii care au influențat diversitatea speciilor izolate dintr-un anumit sistem au fost:

- raportul de combinare al componentelor;
- natura solventului utilizat în sinteză;
- natura solventului utilizat pentru recristalizare.

II.1.3.1. Spectre UV-Vis-NIR și spectre RPE

Spectrele UV-Vis-NIR corelate cu spectrele RPE au confirmat păstrarea stării de oxidare a ionului de Cu(II) [230, 238] și au indicat următoarele stereochemii pentru cele șapte combinații complexe:

[Cu ₂ (Hpz) ₂ (acr) ₄] (10)	piramidă pătrată
[Cu(Hpz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)]·1,5H ₂ O (11)	piramidă pătrată
[Cu(Hpz) ₂ (acr) ₂] (12)	octaedrică ușor distorsionată tetragonal
[Cu(3-Mepz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)]·1,5H ₂ O (13)	piramidă pătrată
[Cu(4-Mepz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)]·H ₂ O (14)	piramidă pătrată
[Cu ₂ (3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₄] (15)	piramidă pătrată
[Cu(3,5-Me ₂ pz) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)]·2H ₂ O (16)	piramidă pătrată

Spectrele RPE au indicat structura dinucleară a combinațiilor (**10**) și (**15**).

II.1.3.2. Spectre IR

Cele mai importante informații obținute din spectrele IR [235] sunt:

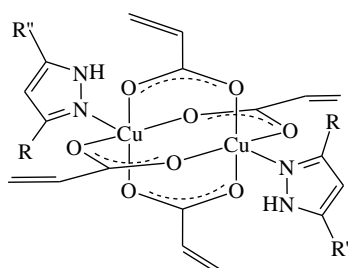
- prezența liganzilor de tip pirazol și a anionilor acrilat;
- prezența moleculelor de apă în componența combinațiilor complexe (11), (13), (14) și (16);
- modul de coordonare al liganzilor acrilat, bidentat în combinațiile complexe (10), (12) și (15), și monodentat în combinațiile complexe (11), (13), (14) și (16).

II.1.3.3. Analiza termică

Datele furnizate de analiza termică au evidențiat stabilitatea termică a combinațiilor complexe anhidre, respectiv combinațiile complexe (10), (12) și (15) și prezența moleculelor de apă în compoziția combinațiilor complexe (11), (13), (14) și (16).

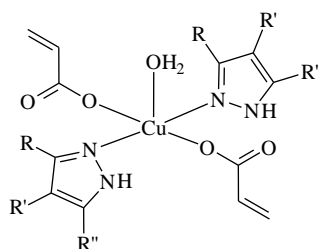
II.1.3.5. Formulări propuse pe baza datelor experimentale

Pe baza datelor furnizate de analiza chimică elementală, analiza spectrelor IR și UV-Vis-NIR și datele de analiză termică s-au propus cele mai probabile formulări pentru combinațiile complexe (10)-(16).



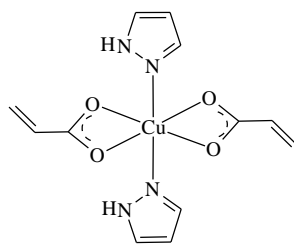
(10) R:H; R'':H
(15) R:CH₃; R'':CH₃

Fig.II.1.3.15. Formulări propuse pentru combinațiile complexe (10) și (15)



(11) R:H; R':H; R'':H
(13) R:CH₃; R':H; R'':H
(14) R:H; R':CH₃; R'':H
(16) R:CH₃; R':H; R'':CH₃

Fig.II.1.3.16. Formulări propuse pentru combinațiile complexe (11), (13), (14) și (16)



(12)

Fig.II.1.3.17. Formulare propusă pentru combinația complexă (12)

II.1.3.6. Testarea activității biologice

Determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI)

Activitatea antimicrobiană a fost testată pentru toate combinațiile complexe față de tulpinile microbiene *E. faecium* E5, *E. coli* ATCC 25922, *C. albicans* 1760, *P. aeruginosa* 27857, *B. subtilis* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 6538 și *K. pneumoniae* IC 13420, și s-a observat activitatea antifungică bună cu CMI de 125 μg/mL și antimicrobiană bună față de tulpina bacteriană *E. coli* cu CMI de 250 μg/mL.

Studiul influenței combinațiilor sintetizate asupra dezvoltării de biofilme microbiene pe substrat inert

Studiul influenței dezvoltării de bifilm pe substrat inert [241] a evidențiat următoarele:

- Combinațiile complexe **(12)** și **(13)** prezintă un efect de inhibare a dezvoltării de biofilm microbial pe substrat inert față de tulpinile *E. faecium* și *S. aureus* la valori ale CMI mai mari de 250 μg/mL;
- Combinația complexă **(16)** prezintă un efect de inhibare a dezvoltării de biofilme microbiene față de tulpinile *E. faecium* și *B. subtilis* la valori ale CMI mai mari de 125 μg/mL și față de tulpina bacteriană *S. aureus* la valori ale CMI mai mari de 250 μg/mL.

Studii de citotoxicitate

Analiza cineticii ciclului celular [243] în prezența a 100 μg/ml compus **(12)**, **(13)**, **(16)** (figura II.1.3.18) a arătat ca acestea produc o acumulare a celulelor în faza G2/M putând fi considerați blocanți mitotici, rezultatele indicând faptul că acești compuși pot fi studiați în continuare ca agenți citostatici.

Studii de activitate antiinflamatorie

Combinația complexă **(16)** a fost evaluată în vederea stabilirii posibilelor proprietăți antiinflamatorii [249] observându-se un efect antiinflamator bun, comparabil cu cel al diclofenacului, medicamentul de referință utilizat în studiu.

II.2. Combinații complexe ale ionilor metalici Co(II), Ni(II) și Cu(II) cu proprietăți antimicrobiene care conțin ca liganzi anionul acrilat și imidazol/derivați de imidazol

Combinațiile complexe cu liganzi micști (anion acrilat și imidazol/derivați de imidazol) au fost sintetizate în două etape. În prima etapă s-au obținut derivații de tip acrilat prin reacția carbonaților/hidroxocarbonaților metalici cu acidul acrilic în soluție apoasă sau alcoolică la care s-au adăugat liganzii de tip imidazol dizolvați în apă sau alcool.

Rapoartele de combinare care s-au respectat în cazul sintezelor combinațiilor complexe au fost: M(II): acid acrilic: imidazol/derivat de imidazol = 1:2:1; 1:2:2.

Pe baza datelor analizelor chimice elementale, a informațiilor furnizate de analiza termică precum și de analiza spectrelor IR și UV-Vis-NIR, combinațiile complexe sintetizate au fost formulate după cum urmează:

[Co(HIm) ₂ (acr) ₂] · 2,5H ₂ O	violet	(17)
[Co(2-MeIm) ₂ (acr) ₂]	violet	(18)
[Co(5-MeIm) ₂ (acr) ₂]	violet	(19)
[Co(2-EtIm) ₂ (acr) ₂]	violet	(20)

$[\text{Ni}(\text{HIm})_4(\text{acr})_2] \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$	mov	(21)
$[\text{Ni}(\text{HIm})_2(\text{acr})_2]$	bleu	(22)
$[\text{Ni}(2\text{-MeIm})_2(\text{acr})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$	verde	(23)
$[\text{Ni}(5\text{-MeIm})_2(\text{acr})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	bleu	(24)
$[\text{Ni}(2\text{-EtIm})_2(\text{acr})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$	verde	(25)
$[\text{Cu}(2\text{-MeIm})_2(\text{acr})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	albastru	(26)
$[\text{Cu}(2\text{-MeIm})_2(\text{acr})_2] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$	mov	(27)
$[\text{Cu}(5\text{-MeIm})_2(\text{acr})_2] \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$	mov	(28)
$[\text{Cu}(2\text{-EtIm})_2(\text{acr})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	albastru	(29)
$[\text{Cu}(2\text{-EtIm})_2(\text{acr})_2]$	mov	(30)

unde HIm ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$) este imidazolul, 2-MeIm și 5-MeIm ($\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$) sunt 2- și 5-metilimidazolul, și 2-EtIm ($\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2$) este 2-etilimidazolul iar acr ($\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_2$) este anionul acrilat.

II.2.1. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe ale Co(II) cu proprietăți antimicrobiene care conțin ca liganzi anionul acrilat și imidazol/derivați de imidazol

A fost sintetizat un număr de patru combinații complexe noi ale Co(II) cu liganzii acrilat și imidazol/derivați de imidazol urmărind sistemele:

- acrilat de Co(II):imidazol (1:2) $[\text{Co}(\text{HIm})_2(\text{acr})_2] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (17)
- acrilat de Co(II):2-metilimidazol (1:2) $[\text{Co}(2\text{-MeIm})_2(\text{acr})_2]$ (18)
- acrilat de Co(II):5-metilimidazol (1:2) $[\text{Co}(5\text{-MeIm})_2(\text{acr})_2]$ (19)
- acrilat de Co(II):2-etilimidazol (1:2) $[\text{Co}(2\text{-EtIm})(\text{acr})_2]$ (20);

Din toate sistemele abordate s-a obținut câte un compus de culoare violet, raportul de combinare Co(II):acid acrilic: ligand imidazolic a fost în toate cele patru cazuri de 1:2:2.

II.2.1.1. Spectre UV-Vis-NIR și măsurători magnetice

Spectrele UV-Vis-NIR [230] ale acestor combinații complexe cât și datele măsurătorilor magnetice [234] indică stereochemia adoptată de ionul de Co(II) ca fiind tetraedrică distorsionată.

II.2.1.2. Spectre IR

Din analiza datelor spectrelor IR [235] rezultă:

- prezența liganzilor acrilat și imidazol/derivați de imidazol în componența celor șase combinații complexe ale Co(II);
- modul de coordonare al liganzilor acrilat este monodentat în toate combinațiile complexe (17) ÷ (20);
- prezența moleculelor de apă în componența combinației complexe (17).

II.2.1.3. Analiza termică

Analiza termică a confirmat prezența moleculelor de apă în compoziția combinației complexe complexe (17) și natura anhidră a combinațiilor complexe (18) ÷ (20), acestea fiind foarte foarte stabile termic.

II.2.1.4. Analiza prin difracție de raze X și formulări propuse pe baza datelor experimentale

Cu excepția combinației complexe (18) pentru care s-a reușit obținerea de monocristale potrivite pentru analiza prin difracție de raze X, celelalte combinații complexe s-au formulat pe baza rezultatelor furnizate de analiza chimică elementală, analiza termică și analiza spectrelor IR și UV-Vis-NIR.

Analiza prin difracție de raze X pe monocristal efectuată pe compusul (**18**) a evidențiat stereochemia tetraedrică a ionului de Co(II). Liganzii 2-metilimidazol se coordonează monodentat prin cei doi atomi de azot iminici. Modul de coordonare al anionilor acrilat este monodentat prin atomii de oxigen de la gruparea carboxilică. Din cauza naturii diferite a liganzilor stereochemia tetraedrică este ușor distorsionată, lucru evidențiat în lungimile și unghiurile de legături diferite [252].

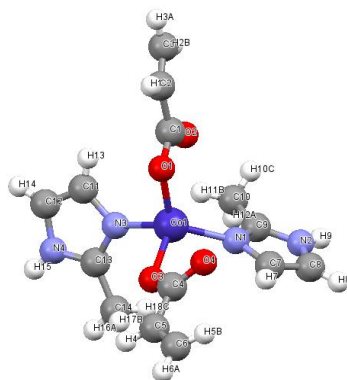


Fig.II.2.1.6. Structura cristalină a combinației complexe (**18**)

Pe baza asemănarilor structurale dintre compușii Co(II) din această clasă, cea mai probabilă formulare (figura II.2.1.9) pentru combinațiile complexe (**17**), (**19**) și (**20**) este aceeași cu cea stabilită pentru compusul (**18**), cromoforul pentru aceste patru combinații complexe fiind $[CoN_2O_2]$.

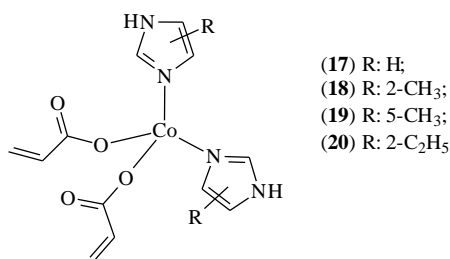


Fig.II.2.1.9. Formulări propuse pentru combinațiile complexe (**17**)÷(**20**)

II.2.1.5. Testarea activității biologice

Determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI)

Testele biologice au fost efectuate față de tulpini bacteriene Gram-pozitive *E. faecium* și *B. subtilis*, Gram-negative *E. coli* și *S. aureus*, și tulpina fungică *C. albicans* [241]. Rezultatele obținute au evidențiat activitatea bună și foarte bună combinațiilor complexe (**17**)÷(**20**) cu valori ale CMI între 31,25 și 125 μg/mL față de toate tulpinile microbiene testate.

Studiul influenței combinațiilor sintetizate asupra dezvoltării de biofilme microbiene pe substrat inert

S-a observat pentru toate combinațiile complexe aflate în studiu că inhibă dezvoltarea de biofilme microbiene pe substrat inert [241] la valori ale concentrației minime inhibitorii mai mari de 31,25 μg/mL.

Studii de citotoxicitate

S-a constatat faptul că combinațiile complexe (**17**)÷(**20**) au un efect similar, prezentând un efect citotoxic scăzut, viabilitatea celulelor HCT8 [243] fiind afectată puțin la concentrații mai mari de 100 μg/ml, acești compuși putând fi studiați în continuare ca agenți antimicrobieni.

II.2.2. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe ale Ni(II) cu proprietăți antimicrobiene care conțin ca liganzi anionul acrilat și imidazol/derivați de imidazol

Au fost sintetizate cinci combinații complexe noi ale Ni(II) care conțin ca liganzi anionul acrilat și imidazol/derivați de imidazol din sistemele de reacție:

- acrilat de Ni(II):imidazol (1:4) $[\text{Ni}(\text{HIm})_4(\text{acr})_2] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (**21**)
- (1:2) $[\text{Ni}(\text{HIm})_2(\text{acr})_2]$ (**22**)
- acrilat de Ni(II):2-metilimidazol (1:2) $[\text{Ni}(2\text{-MeIm})_2(\text{acr})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**23**)
- acrilat de Ni(II):5-metilimidazol (1:2) $[\text{Ni}(5\text{-MeIm})_2(\text{acr})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**24**)
- acrilat de Ni(II):2-etilimidazol (1:2) $[\text{Ni}(2\text{-EtIm})_2(\text{acr})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**25**)

II.2.2.1. Spectre UV-Vis-NIR și măsurători magnetice

Din datele furnizate de spectrele UV-Vis-NIR și măsurătorile magnetice [230, 234] au fost trase următoarele concluzii:

- Stereochimia adoptată de cele cinci combinații complexe ale Ni(II) cu liganzii acrilat și imidazol/derivați de imidazol este octaedrică distorsionată;
- Din intensitatea benzilor de absorbție s-a putut observa conformația cis sau trans adoptată de combinațiile complexe; astfel combinațiile complexe (**21**)-(24) prezintă o conformație cis și combinația complexă (**25**) prezintă o conformație trans.

II.2.2.2. Spectre IR

Concluziile care se pot formula pe baza acestor date, sunt:

- Prezența liganzilor acrilat și derivați de imidazol în toate cele patru combinații complexe;
- Prezența moleculelor de apă de coordinare în combinațiile complexe (**23**) și (**25**);
- Liganzul acrilat prezintă următoarele moduri de coordinare [235]:
 - în combinația complexă (**21**), monodentat;
 - în combinațiile complexe (**22**) și (**24**), bidentat;
 - în combinațiile complexe (**23**) și (**25**), monodentat și bidentat, simultan.

II.2.2.3. Analiza termică

Datele de comportare termică a acestor combinații complexe (**21**)-(25), au furnizat următoarele informații:

- Prezența liganzilor acrilat și imidazol/derivați de imidazol în componența celor cinci combinații complexe;
- Prezența moleculelor de apă în componența compușilor (**21**), (**23**), (**24**) și (**25**);
- Stabilitatea termică a compușilor anhidri rezultați după eliminarea moleculelor de apă în prima etapă de descompunere.

II.2.2.4. Formulări propuse pe baza datelor experimentale

Combinațiile au fost formulate pe baza datelor furnizate de analiza chimică elementală, analiza termică și analiza spectrelor IR și UV-Vis-NIR, după cum se poate observa în figura II.2.2.7 și II.2.2.8.

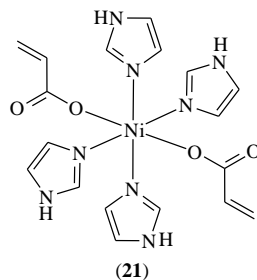


Fig.II.2.2.7. Formularea propusă pentru combinația complexă (21)

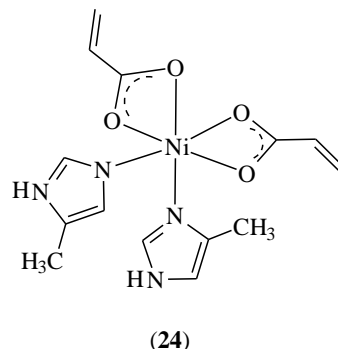
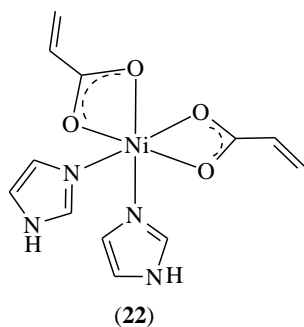


Fig.II.2.2.8. Formulări propuse pentru combinațiile complexe (22) și (24)

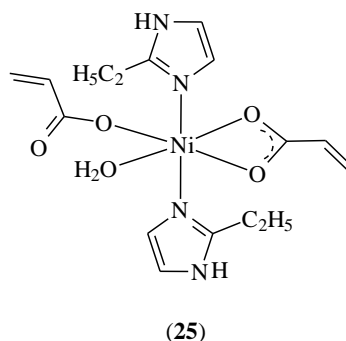
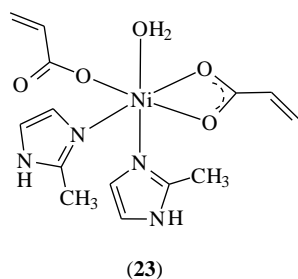


Fig.II.2.2.9. Formulări propuse pentru combinațiile complexe (23) și (25)

II.2.2.5. Testarea activității biologice

Determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI)

Combi-nația complexă $[\text{Ni}(\text{HIm})_2(\text{acr})_2]$ (22) a prezentat activitate antimicrobiană moderată față de tulpina bacteriană *E. faecium* cu o valoare CMI de 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Combi-nația complexă $[\text{Ni}(2\text{-MeIm})_2(\text{acr})_2(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (23) a prezentat activitate antimicrobiană moderată față de tulpinile bacteriene *B. subtilis* și *P. aeruginosa* cu o valoare a CMI de 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Studiul influenței combinațiilor sintetizate asupra dezvoltării de biofilme microbiene pe substrat inert

S-a evidențiat un efect crescut de inhibare a aderenței microbiene la substrat inert [241] pentru combinațiile complexe (22)-(24) față de tulpinile bacteriene *E. faecium*, *E. coli*, *B. subtilis* și *K. Pneumoniae*.

II.2.3. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe ale Cu(II) cu proprietăți antimicrobiene care conțin ca liganzi anionul acrilat și derivați de imidazol

Au fost izolate și caracterizate cinci combinații complexe noi ale Cu(II) cu liganzii acrilat și derivați de imidazol din următoarele sisteme:

- acrilat de cupru(II):2-metilimidazol (1:2) [Cu(2-MeIm)₂(acr)₂] · 2H₂O (**26**)
[Cu(2-MeIm)₂(acr)₂] · 0,5H₂O (**27**)
- acrilat de cupru(II):5-metilimidazol (1:2) [Cu(5-MeIm)₂(acr)₂] · 0,5 H₂O (**28**)
- acrilat de cupru(II):2-etilimidazol (1:2) [Cu(2-EtIm)₂(acr)₂] · 4H₂O (**29**)
[Cu(2-EtIm)₂(acr)₂] (**30**).

II.2.3.1. Spectre UV-Vis-NIR și RPE

În concluzie, spectrele UV-Vis-NIR corelate cu spectrele RPE [230, 238] au confirmat păstrarea stării de oxidare a ionului de Cu(II) și au stereochemia octaedrică distorsionată tetragonal pentru cele cinci combinații complexe.

[Cu(2-MeIm) ₂ (acr) ₂] · 2H ₂ O (26)	O _h puternic distorsionată
[Cu(2-MeIm) ₂ (acr) ₂] · 0,5H ₂ O (27)	O _h ușor distorsionată
[Cu(5-MeIm) ₂ (acr) ₂] · 0,5 H ₂ O (28)	O _h ușor distorsionată
[Cu(2-EtIm) ₂ (acr) ₂] · 4H ₂ O (29)	O _h puternic distorsionată
[Cu(2-EtIm) ₂ (acr) ₂] (30)	O _h ușor distorsionată

II.2.3.2. Spectre IR

Din aceste date rezultă:

- Prezența liganzilor acrilat și a derivaților de imidazol în toate combinațiilor complexe;
- Prezența moleculelor de apă de cristalizare în cazul combinațiilor (**26**), (**27**), (**28**) și (**29**);
- Modul de coordonare al ligandului acrilat este bidentat în toate cele cinci combinații complexe [235].

II.2.3.3. Analiza termică

Datele descompunerilor termice au evidențiat comportarea termică asemănătoare a combinațiilor complexe de culoare albastră (**26**) și (**29**), cât și comportarea termică asemănătoare a combinațiilor complexe de culoare mov (**27**), (**28**) și (**30**). Au fost confirmate natura hidratată a compușilor (**26**) - (**29**) și natura anhidră a compusului (**30**).

II.2.3.4. Analiza prin difracție de raze X pe monocristal și formulări propuse pe baza datelor experimentale

Pe baza analizei prin difracție de raze X pe monocristal pentru combinațiile complexe (**27**), (**29**) și (**30**) s-a determinat structura cristalină a acestora.

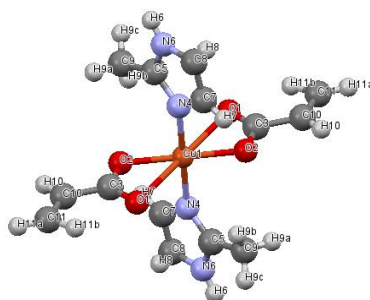


Fig.II.2.3.8. Structura cristalină a combinației complexe [Cu(2-MeIm)₂(acr)₂] (**27**)

Compusul (27) are o stereochimie octaedrică, ionul de cupru(II) fiind coordinat la doi anioni acrilat care funcționează ca liganzi bidentați și două molecule de 2-metilimidazol. Liganzii imidazolici sunt poziționați în trans. Compusul este monomer cu o structură centrosimetrică, unitatea CuO_4 din planul ecuatorial fiind perfect coplanară (figura II.2.3.8) [252].

Compusul (29) este monomer în care ionul de cupru(II) se află într-o stereochimie octaedrică distorsionată cu cromoforul cis- CuN_2O_4 . Legăturile Cu-N și două legături Cu-O ale căror valori sunt în jur de 1,98 Å sunt apropiate de cele raportate în literatură și similare cu cele din compusul (30). Asemănarea cu compusul care adoptă conformația trans este susținută și de lungimile celorlalte legături Cu-O de 2,067 Å. Acești doi atomi de oxigen se află la o distanță mai mare de cupru și pot fi considerați semicoordinați. Din cauza dispunerii în cis a liganzilor stereochimia octaedrică este puternic distorsionată spre prismă trigonală.

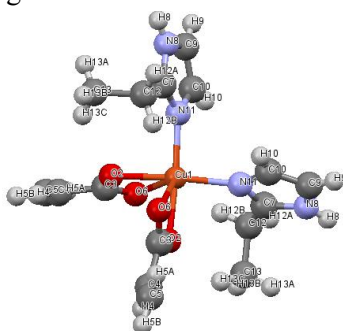


Fig.II.2.3.11. Structura cristalină a combinației complexe $[\text{Cu}(2\text{-EtIm})_2(\text{acr})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (29)

Compusul (30) are o stereochimie octaedrică, ionul de cupru(II) fiind coordinat la doi anioni acrilat care funcționează ca liganzi bidentați și două molecule de 2-etilimidazol. Liganzii sunt poziționați în trans. Compusul este monomer cu o structură centrosimetrică, unitatea CuO_4 din planul ecuatorial fiind perfect coplanară [252].

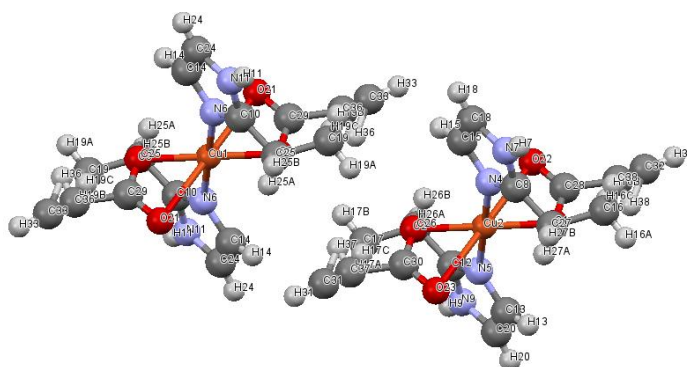
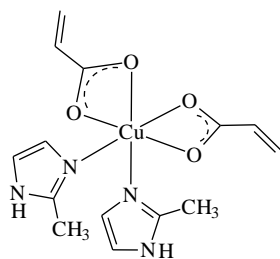
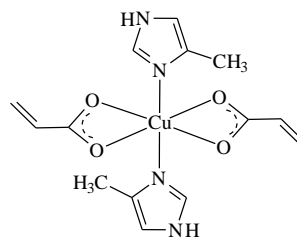


Fig.II.2.3.15. Structura cristalină a combinației complexe $[\text{Cu}(2\text{-EtIm})_2(\text{acr})_2]$ (30)

Pentru compușii (26) și (28) s-au propus următoarele formulări:



(26)



(28)

Fig.II.2.3.18. Formularea propusă pentru combinația complexă (26)

II.2.3.5. Testarea activității biologice

Determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI)

S-a observat din punct de vedere cantitativ că singurul compus care prezintă o activitate bună cu valoarea CMI de 125 μg/mL față de tulpinile bacteriene *E. faecium*, *E. coli*, *C. albicans*, *B. subtilis* și *S. aureus* este compusul [Cu(2-MeIm)₂(acr)₂] \cdot 2H₂O (**26**).

Studiul influenței combinațiilor sintetizate asupra dezvoltării de biofilme microbiene pe substrat inert

Studiul influenței combinațiilor complexe asupra dezvoltării de biofilm microbial pe substrat inert a evidențiat faptul că numai compusul [Cu(2-MeIm)₂(acr)₂] \cdot 2H₂O (**26**) prezintă un efect semnificativ de inhibare a aderenței la substrat inert [241].

Studii de citotoxicitate

Compușii testați, respectiv (**26**) și (**28**) nu afectează viabilitatea celulară decât la concentrații considerate foarte mari (200 μg/ml) [243], ceea ce îi face candidați buni pentru utilizarea ca agenți antimicrobieni.

II.3. Combinații complexe ale ionilor metalici Co(II), Ni(II) și Cu(II) cu proprietăți antimicrobiene care conțin ca liganzi anionul acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol

Combinațiile complexe cu liganzi micști (anion acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol) au fost sintetizate în două etape. În prima etapă s-au obținut derivații de tip acrilat prin reacția carbonaților/hidroxcarbonaților metalici cu acidul acrilic în soluție apoasă sau alcoolică la care s-a adăugat benzimidazolul/derivații de benzimidazol.

Rapoartele molare care s-au respectat în cazul sintezei combinațiilor complexe care conțin ca ioni metalici Co(II), Ni(II), Cu(II) a fost: M(II): acid acrilic: benzimidazol/derivat de benzimidazol = 1:2:1; 1:2:2. Pe baza datelor analizelor chimice elementale, a informațiilor furnizate de analiza termică precum și de analiza spectrelor IR și UV-Vis-NIR, combinațiile complexe sintetizate au fost formulate după cum urmează:

[Co(HBzIm) ₂ (acr) ₂] \cdot 0,5 H ₂ O	violet	(31)
[Co(2-MeBzIm) ₂ (acr) ₂] \cdot 0,5 H ₂ O	violet	(32)
[Co(5-MeBzIm) ₂ (acr) ₂]	violet	(33)
[Co(5,6-Me ₂ BzIm) ₂ (acr) ₂]	violet	(34)
[Ni(HBzIm) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)] \cdot 3 H ₂ O	bleu	(35)
[Ni(2-MeBzIm) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)] \cdot 1,5 H ₂ O	bleu	(36)
[Ni(5-MeBzIm) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)]	bleu	(37)
[Ni(5,6-Me ₂ BzIm) ₂ (acr) ₂]	bleu	(38)
[Cu(BzIm) ₂ (H ₂ O)] \cdot H ₂ O	roșu	(39)
[Cu ₂ (HBzIm) ₂ (acr) ₄]	verde	(40)
[Cu(HBzIm) ₂ (acr) ₂]	albastru	(41)
[Cu(HBzIm) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)] \cdot H ₂ O	mov	(42)
[Cu ₂ (2-MeBzIm) ₂ (acr) ₄]	verde	(43)
[Cu(2-MeBzIm) ₂ (acr) ₂]	mov	(44)
[Cu ₂ (5-MeBzIm) ₂ (acr) ₄]	verde	(45)
[Cu(5-MeBzIm) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)] \cdot 2 H ₂ O	albastru	(46)
[Cu ₂ (5,6-Me ₂ BzIm) ₂ (acr) ₄]	verde	(47)
[Cu(5,6-Me ₂ BzIm) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)] \cdot 2 H ₂ O	albastru	(48)
[Cu(5,6-Me ₂ BzIm) ₂ (acr) ₂]	mov	(49)

unde HBzIm ($C_7H_6N_2$) este benzimidazolul, 2-MeBzIm și 5-MeBzIm ($C_8H_8N_2$) sunt 2- și respectiv 5-metilbenzimidazolul și 5,6-Me₂BzIm ($C_9H_{10}N_2$) este 5,6-dimetilbenzimidazolul iar acr ($C_3H_3O_2$) este anionul acrilat.

II.3.1. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe ale Co(II) cu proprietăți antimicrobiene care conțin ca liganzi anionul acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol

Au fost sintetizate și izolate patru combinații complexe ale Co(II) cu liganzii acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol din sistemele:

- acrilat de Co(II):benzimidazol (1:2) $[Co(HBzIm)_2(acr)_2] \cdot 0,5 H_2O$ (**31**)
- acrilat de Co(II):2-metilbenzimidazol (1:2) $[Co(2-MeBzIm)_2(acr)_2] \cdot 0,5 H_2O$ (**32**)
- acrilat de Co(II):5-metilbenzimidazol (1:2) $[Co(5-MeBzIm)_2(acr)_2]$ (**33**)
- acrilat de Co(II):5,6-dimetilbenzimidazol (1:2) $[Co(5,6-Me_2BzIm)_2(acr)_2]$ (**34**)

În vederea formulării combinațiilor complexe cu liganzii acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol, acestea au fost caracterizate structural prin tehnici experimentale complementare cum ar fi: analiza chimică elementală, spectre UV-Vis-NIR, IR, RPE, măsurători magnetice și analiză termică.

II.3.1.1. Spectre UV-Vis-NIR și măsurători magnetice

Datele obținute din analiza spectrelor UV-Vis-NIR și din măsurătorile magnetice au confirmat stereochemia tetraedrică distorsionată [230, 234] a ionului de Co(II) în toate cele patru combinații complexe (**31**) ÷ (**34**).

II.3.1.2. Spectre IR

Din analiza spectrelor IR s-au confirmat următoarele:

- Prezența liganzilor acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol;
- Ligandul acrilat prezintă modul de coordinare monodentat [235] în toate cele patru combinații complexe ale Co(II);
- Prezența moleculelor de apă în combinațiile complexe (**31**) și (**32**).

II.3.1.3. Analiza termică

Din datele obținute, rezultă că:

- Toate cele patru combinații complexe (**31**) ÷ (**34**) conțin liganzii acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol;
- Combinațiile complexe (**31**) și (**32**) conțin apă de cristalizare;
- Combinațiile complexe (**33**) și (**34**) sunt anhidre și stabile termic, descompunerea lor termică începând peste 195, respectiv 230 °C.

II.3.1.4. Formulări propuse pe baza datelor experimentale

Combinațiile complexe ale Co(II) cu liganzii acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol au fost formulate pe baza datelor furnizate de analiza chimică elementală, analiza termică, analiza spectrelor IR și UV-Vis-NIR.

Structura acestora este tetraedrică în care doi liganzi de tip benzimidazol sunt coordinați monodentat în plan și cei doi liganzi acrilat sunt coordinați monodentat situați în poziții axiale. Cromoforul în toate cele patru cazuri este $[CoN_2O_2]$.

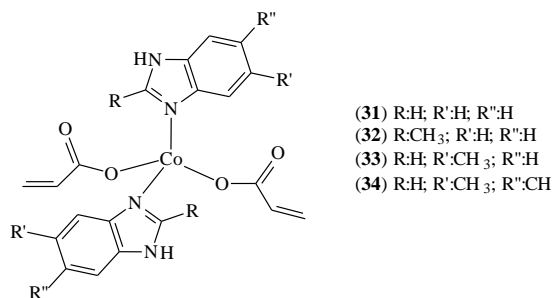


Fig.II.3.1.9. Formulări propuse pentru combinațiile complexe (31)-(34)

II.3.1.5. Testarea activității biologice

Determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI)

Testele biologice în vederea determinării cantitative a activității antimicrobiene [241] au fost efectuate față de tulpinile bacteriene *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *E. faecium* și tulpina fungică *C. albicans* și au evidențiat activitatea foarte bună a acestor combinații complexe, cu valori ale CMI cuprinse între 31,25 și 62,5 μg/mL.

Studii de citotoxicitate

Analiza ciclului celular al celulelor HT29 tratate cu 100 μg/ml din substanțele (31)-(34) a arătat faptul că acestea induc o creștere consistentă a fazelor G2/M ale ciclului celular [243], fiind interesant de studiat în continuare posibila utilizare a acestora ca agenți citostatici.

II.3.2. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe ale Ni(II) cu proprietăți antimicrobiene care conțin ca liganzi anionul acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol

Au fost izolate sub formă de pulberi patru combinații complexe ale Ni(II) cu liganzii acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol, din următoarele sistemele de reacție:

- acrilat de Ni(II):benzimidazol (1:2) [Ni(HBzIm)₂(acr)₂(H₂O)]·3H₂O (35);
- acrilat de Ni(II):2-metilbenzimidazol (1:2) [Ni(2-MeBzIm)₂(acr)₂(H₂O)]·1,5H₂O (36);
- acrilat de Ni(II):5-metilbenzimidazol (1:2) [Ni(5-MeBzIm)₂(acr)₂(H₂O)] (37);
- acrilat de Ni(II):5,6-dimetilbenzimidazol (1:2) [Ni(5,6-Me₂BzIm)₂(acr)₂] (38)

II.3.2.1. Spectre UV-Vis-NIR și măsurători magnetice

Datele spectrelor UV-Vis-NIR corelate cu datele din măsurătorilor magnetice [230, 234] au oferit următoarele informații:

- ionul de Ni(II) și-a păstrat starea de oxidare în toate cele patru combinații complexe;
- stereochemia adoptată de ionul de Ni(II) în toate aceste combinații complexe este octaedrică distorsionată tetragonal;
- din poziția și intensitatea benzilor de absorbție din spectrele UV-Vis-NIR se poate aprecia că în combinația complexă (35) liganzii de tip benzimidazol sunt așezați în poziții cis iar în celelalte combinații complexe (36)-(38) liganzii de tip benzimidazol sunt așezați în poziții trans, având în vedere impedimentele sterice datorate substituenților la nucleul benzimidazolic.

II.3.2.2. Spectre IR

Analiza spectrelor IR [235] au furnizat următoarele informații:

- prezența în combinațiile complexe obținute a liganzilor acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol;

- modul de coordinare a ligandului acrilat este atât monodentat cât și bidentat în cazul compușilor (35), (36) și (37), și doar bidentat în cazul compusului (38);
- prezența moleculelor de apă în cazul combinațiilor complexe (35) ÷ (37).

II.3.2.3. Analiza termică

Datele de analiză termică au evidențiat următoarele:

- prezența moleculelor de apă în componența compușilor (35) ÷ (37);
- stabilitatea termică a compușilor anhidri, în toate cele patru combinații complexe descompunerea acestora începând peste 250°C.

II.3.2.4. Formulări propuse pe baza datelor experimentale

Pe baza rezultatelor furnizate de analiza chimică elementală, analiza termică și analiza spectrelor IR și UV-Vis-NIR au fost propuse următoarele cele mai posibile formulări pentru combinațiile complexe (35) ÷ (38).

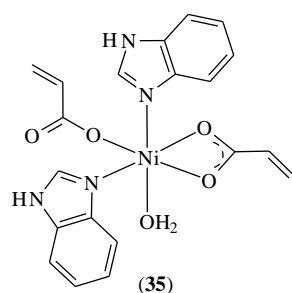


Fig.II.3.2.9. Formulare propusă pentru combinația complexă (35)

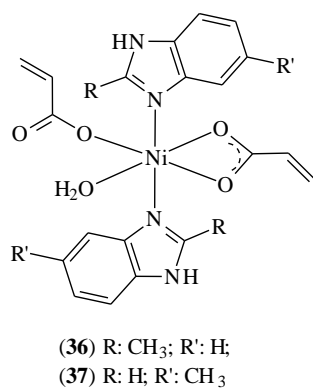


Fig.II.3.2.10. Formulare propusă pentru combinația complexă (36) și (37)

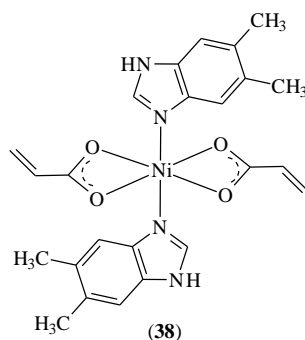


Fig.II.3.2.11. Formulare propusă pentru combinația complexă (38)

II.3.2.5. Testarea activității biologice

Determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI)

Testele biologice au fost efectuate față de tulpini bacteriene Gram-pozitive *E. faecium*, *B. subtilis*, Gram-negative *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* și tulpina fungică *C. albicans*. În urma studiului cantitativ [241] s-a observat că toate combinațiile complexe aflate în studiu (35) ÷ (38) prezintă activitate antimicrobiană moderată cu valori ale CMI cuprinse între 500-1000 μg/mL.

Studiul influenței combinațiilor sintetizate asupra dezvoltării de biofilme microbiene pe substrat inert

Studiul influenței combinațiilor complexe asupra dezvoltării de biofilm microbial pe substrat inert a evidențiat faptul că majoritatea combinațiilor complexe aflate în studiu au prezentat un efect de inhibare la valori mai mari de 250 sau 500 μg/mL.

II.3.3. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe ale Cu(II) cu proprietăți antimicrobiene care conțin ca liganzi anionul acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol

A fost sintetizat un număr de 10 combinații complexe noi ale Cu(II) cu liganzii acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol, și o combinație complexă care conține anionul benzimidazolat, urmărind sistemele de reacție [258]:

- | | | |
|--|-------|--|
| - acrilat de cupru(II):benzimidazol | (1:1) | [Cu(BzIm) ₂ (H ₂ O)]·H ₂ O (39) |
| | | [Cu ₂ (HBzIm) ₂ (acr) ₄] (40) |
| | (1:2) | [Cu(HBzIm) ₂ (acr) ₂] (41) |
| | | [Cu(HBzIm) ₂ (acr) ₂]·1,5H ₂ O (42) |
| - acrilat de cupru(II):2-metilbenzimidazol | (1:1) | [Cu ₂ (2-MeBzIm) ₂ (acr) ₄] (43) |
| | (1:2) | [Cu(2-MeBzIm) ₂ (acr) ₂] (44) |
| - acrilat de cupru(II):5-metilbenzimidazol | (1:1) | [Cu ₂ (5-MeBzIm) ₂ (acr) ₄] (45) |
| | (1:2) | [Cu(5-MeBzIm) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)]·2H ₂ O (46) |
| - acrilat de cupru(II):5,6-dimetilbenzimidazol | (1:1) | [Cu ₂ (5,6-Me ₂ BzIm) ₂ (acr) ₄] (47) |
| | (1:2) | [Cu(5,6-Me ₂ BzIm) ₂ (acr) ₂ (H ₂ O)]·2H ₂ O (48) |
| | | [Cu(5,6-Me ₂ BzIm) ₂ (acr) ₂] (49) |

II.3.3.1. Spectre UV-Vis-NIR și spectre RPE

În urma rezultatelor obținute din analiza spectrelor UV-Vis-NIR și RPE s-a stabilit faptul că ionul de cupru(II) adoptă următoarele stereochemii [230, 238]:

- plan-pătrată în combinația complexă (39), cu cromoforul [CuN₄];
- piramidă pătrată în combinațiilor complexe dinucleare (40), (43), (45) și (47), cu cromoforul [CuNO₄];
- piramidă pătrată în combinațiile complexe (41), (46) și (48), cu cromoforul [CuN₂O₃];
- octaedrică distorsionată tetragonal în combinațiile complexe (42), (44) și (49), cu cromoforul [CuN₂O₄];

II.3.3.2. Spectre IR

Din spectrele IR ale combinațiilor complexe comparate cu cele ale liganzilor acrilat [235] și cu cele ale benzimidazolului/derivaților de benzimidazol s-au observat următoarele:

- Absența ligandului acrilat în componența combinației complexe (39) și prezența ligandului benzimidazol sub formă de anion;

- Prezența liganzilor acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol în componența combinațiilor complexe (40) ÷ (49);
- Modul de coordinare al ligandului acrilat este: monodentat în combinațiile complexe (46) și (48); bidentat în punte în combinațiile complexe (40), (43), (45) și (47); bidentat chelat în combinațiile complexe (42), (44) și (49); monodentat și bidentat în combinația complexă (41);
- Prezența moleculelor de apă în compoziția combinațiilor complexe (39), (42), (46) și (48);
- Liganzii benzimidazol/derivați de benzimidazol sunt coordinați prin atomul de azot iminic.

II.3.3.3. Analiza termică

Din datele de comportare termică s-au evidențiat următoarele:

- Compoziția combinațiilor complexe;
- Natura anhidră și stabilitatea termică ridicată a combinațiilor complexe anhidre (40), (41), (43), (44), (45), (47) și (49);
- Prezența moleculelor de apă în compoziția combinațiilor complexe (39), (42), (46) și (48).

II.3.3.5. Analiza prin difracție de raze X pe monocristal și formulări propuse pe baza datelor experimentale

Cu excepția combinațiilor complexe (44) și (48) care au fost obținute sub formă de monocristale potrivite pentru analiza prin difracție de raze X pe monocristal, toate celelalte combinații complexe descrise în acest subcapitol au fost formulate structural pe baza datelor furnizate de analiza chimică elementală, analiza termică, analiza spectrelor IR și UV-Vis-NIR, și spectrele RPE.

Compusul (44) prezintă structură mononucleară și are o geometrie octaedrică cu cromoforul trans-[CuN₂O₄].

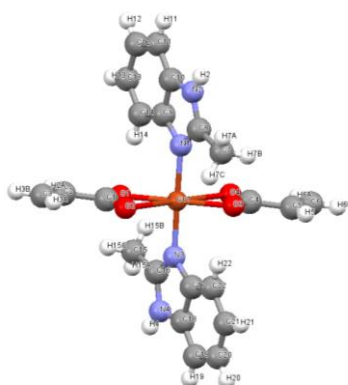


Fig.II.3.3.29. Structura cristalină a compusului (44)

Compusul (48) prezintă o structură monomerică în care ionul de cupru(II) este pentacoordinat la doi liganzi 5,6-dimetilbenzimidazol, doi anioni acrilat și o moleculă de apă. Toți liganzii sunt coordinați monodentat.

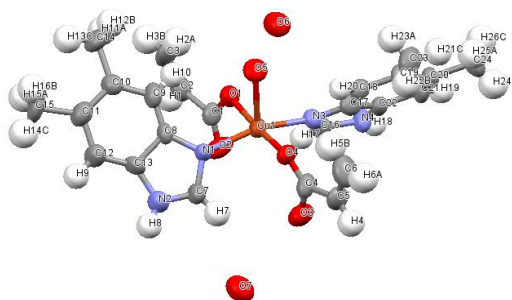
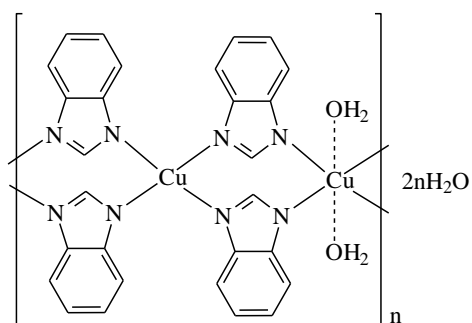


Fig.II.3.3.33. Structura cristalină a compusului (48)

Combi-națiile complexe obținute sub formă de pulberi cristaline au fost formulate după cum urmează:



(39)

Fig.II.3.3.38. Formulare propusă pentru combinația complexă (39)

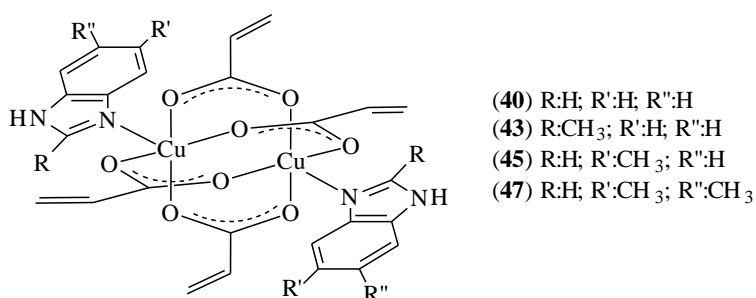
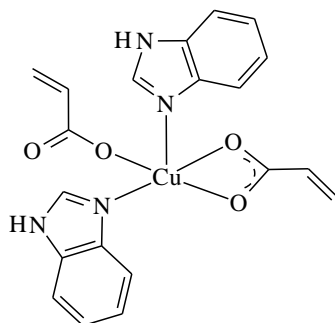


Fig.II.3.3.39. Formulări propuse pentru combinațiile complexe (40), (43), (45) și (47)



(41)

Fig.II.3.3.40. Formulare propusă pentru combinația complexă (41)

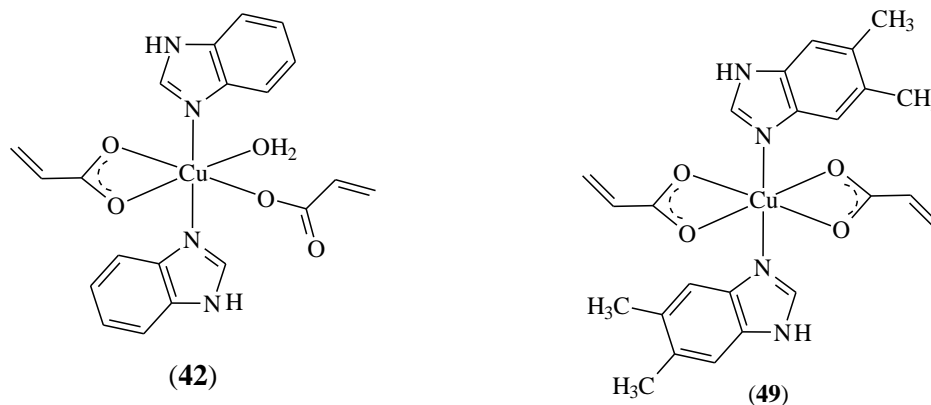


Fig.II.3.3.41. Formulări propuse pentru combinațiile complexe (42) și (49)

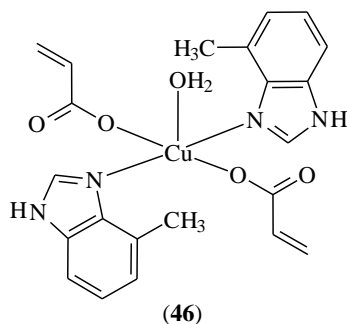


Fig.II.3.3.42. Formulare propusă pentru combinația complexă (46)

II.3.3.6. Testarea activității biologice a combinațiilor complexe sintetizate

Activitatea antimicrobiană a noilor compuși a fost evaluată față de tulpini bacteriene Gram negative și Gram pozitive precum și față de tulpini fungice [241].

Determinarea concentrației minime inhibitorii

Testele biologice au evidențiat activitatea antimicrobiană moderată, bună și foarte bună, cu spectru larg cu valori ale CMI cuprinse între 31,25 și 250 $\mu\text{g/ml}$ ale tuturor compușilor descriși în acest subcapitol față de tulpinile bacteriene și fungice aflate în studiu.

Studii de citotoxicitate

Studiile de citotoxicitate [243] au evidențiat toxicitatea scăzută a combinațiilor complexe (39), (40), (42), (44) și (48) (la concentrații mai mari de 100 $\mu\text{g/ml}$ scade drastic viabilitatea celulară) și toxicitatea crescută a combinațiilor complexe (41), (45) și (47) (la concentrații mai mari de 50, 25 și respectiv 5 $\mu\text{g/ml}$ scade drastic viabilitatea celulară).

Studii de activitate antiinflamatorie

Studiile de activitate antiinflamatorie au evidențiat efectul antiinflamator al compusului (48), comparabil cu cel al diclofenacului.

III. CONCLUZII

- Au fost sintetizate, caracterizate și formulate 49 de combinații complexe noi care conțin ca liganzi acidul acrilic și liganzi de tip azol: pirazol/derivați de pirazol, imidazol/derivați de imidazol și benzimidazol/derivați de benzimidazol.

- Combinațiile complexe au rezultat din sistemele:

- M(II): acid acrilic : pirazol/3-metilpirazol/4-metilpirazol/3,5-dimetilpirazol, unde M(II)= Co(II), Ni(II), Cu(II).
- M(II): acid acrilic : imidazol/2-metilimidazol/5-metilimidazol/2-etilimidazol, unde M(II)= Co(II), Ni(II), Cu(II).
- M(II): acid acrilic:benzimidazol/ 2-metilbenzimidazol/ 5-metilbenzimidazol/ 5,6-dimetilbenzimidazol, unde M(II)= Co(II), Ni(II), Cu(II).

- Caracterizarea compușilor obținuți s-a realizat prin analiză chimică elementală, spectroscopie IR, UV-Vis-NIR și RPE, măsurători magnetice, analiză termică, voltametrie ciclică, spectrometrie de masă, difracție de raze X pe monocristal.

- Prin analiza termică s-a identificat numărul și natura moleculelor de apă (de coordinare, de cristalizare), intervalele de stabilitate termică și a fost stabilită natura produșilor finali ai descompunerii termice;

- Din sistemele care conțin ca liganzi anionul acrilat și pirazol/derivați de pirazol au fost izolate și caracterizate 16 combinații complexe care au fost formulate pe baza datelor experimentale;
- Din sistemele care conțin ca liganzi anionul acrilat și imidazol/derivați de imidazol au fost izolate și caracterizate 14 combinații complexe, dintre care au fost izolate sub formă de monocristale (fie direct din sinteză, fie în urma evaporării lente a soluțiilor rezultate folosind diverși solvenți) și caracterizate patru combinații complexe pentru care s-au stabilit structurile cristaline prin difracție de raze X;
- Din sistemele care conțin ca liganzi anionul acrilat și derivați de benzimidazol au fost izolate și caracterizate 19 combinații complexe, dintre care au fost izolate sub formă de monocristale și caracterizate două combinații complexe pentru care s-au stabilit structurile cristaline prin difracție de raze X;
- Structura cristalină a combinației complexe $[\text{Co}(\text{2-MeIm})_2(\text{acr})_2]$ (**18**) prezintă ionul de Co(II) în stereochimie tetraedrică la care sunt coordinați doi liganzi acrilat coordinați monodentat și doi liganzi 2-metilimidazol coordinați monodentat.
- Structurile cristaline ale compușilor $[\text{Cu}(\text{2-MeIm})_2(\text{acr})_2]$ (**27**) și $[\text{Cu}(\text{2-EtIm})_2(\text{acr})_2]$ (**30**) sunt analoge, ionul de Cu(II) prezentând o stereochimie octaedrică în care liganzii sunt în poziții trans, liganzii acrilat fiind coordinați bidentat chelat;
- Structura cristalină a combinației complexe $[\text{Cu}(\text{2-EtIm})_2(\text{acr})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**29**) evidențiază faptul că acest compus și compusul $[\text{Cu}(\text{2-EtIm})_2(\text{acr})_2]$ (**30**) sunt izomeri de conformație, liganzii fiind așezați în poziții cis în acest compus;
- Structura cristalină a compusului $[\text{Cu}(\text{2-MeBzIm})_2(\text{acr})_2]$ (**44**) este analogă compușilor (**27**) și (**30**) în care se evidențiază stereochimia octaedrică a ionului de Cu(II) cu liganzii acrilat coordinați bidentat chelat în plan și liganzii 2-metilbenzimidazol în pozițiile axiale;
- Structura cristalină a compusului $[\text{Cu}(\text{5,6-Me}_2\text{BzIm})_2(\text{acr})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**48**) prezintă ionul de Cu(II) cu stereochimia de piramidă pătrată, cei doi anioni acrilat sunt coordinați monodentat, cei doi liganzi 5,6-dimetilbenzimidazol coordinați monodentat, și o moleculă de apă coordonată în poziție axială;
- În cazul unora dintre sistemele de liganzi acrilat și liganzi de tip azol (pirazol/benzimidazol) în care este implicat ionul de Cu(II) s-a observat tendința de formare a mai multor compuși, în care ionul de Cu(II) adoptă stereochimii diferite și ligandul acrilat prezintă moduri de coordonare diferite.
- Combinațiile complexe au fost obținute cu randamente bune din raportul de combinare acrilat metalic:ligand de tip azol = 1:1 sau 1:2, după cum au confirmat analiza chimică și analiza termică.
- În urma analizelor de descompunere termică, s-a constatat că dintre toți compușii sintetizați cei mai stabili termic sunt $[\text{Co}(\text{3,5-Me}_2\text{pz})_2(\text{acr})_2]$ (**5**) (210°C), $[\text{Co}(\text{2-MeIm})_2(\text{acr})_2]$ (**18**) (210°C), $[\text{Co}(\text{2-EtIm})_2(\text{acr})_2]$ (**20**) (268°C), $[\text{Ni}(\text{HIm})_2(\text{acr})_2]$ (**22**) (270°C), $[\text{Co}(\text{5-MeBzIm})_2(\text{acr})_2]$ (**33**) (230°C) și $[\text{Ni}(\text{5,6-Me}_2\text{BzIm})_2(\text{acr})_2]$ (**38**) (250°C), descompunerea începând peste 210°C, acest lucru fiind o consecință a naturii anhidre a acestora;
- În cazul combinațiilor complexe ale Co(II) cu liganzii acrilat și derivați de pirazol s-a observat o activitate antimicrobiană bună cu valori ale CMI de 125 μg/mL față de tulpina bacteriană *B. subtilis* pentru compușii $[\text{Co}(\text{3,5-Me}_2\text{pz})_2(\text{acr})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (**4**) și stereochimie tetraedrică $[\text{Co}(\text{3,5-Me}_2\text{pz})_2(\text{acr})_2]$ (**5**);
- Pentru sistemul care conține combinațiile complexe ale Cu(II) cu liganzii acrilat și derivați de pirazol s-a observat o activitate antimicrobiană bună a combinației complexe (**16**) cu o valoare a CMI de 125 μg/mL față de tulpinile *E. faecium* și *B. subtilis*;
- Combinațiile complexe ale Co(II) care conțin liganzii acrilat și imidazol/derivați de imidazol (numerotați (**17**)-(20)) prezintă activitate antimicrobiană bună și foarte bună cu valori ale CMI cuprinse între 31,25 și 125 μg/mL, față de tulpinile bacteriene *E. faecium*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* și tulpina fungică *C. albicans*, compusul $[\text{Co}(\text{2-MeIm})_2(\text{acr})_2]$ (**18**) fiind cel mai activ;

- Dintre combinațiile cuprului(II) cu liganzii acrilat și derivați de imidazol s-a observat o activitate bună pentru compusul $[\text{Cu}(\text{2-MeIm})_2(\text{acr})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**26**) cu o valoare CMI de 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ față de tulpinile bacteriene *E. faecium*, *E. coli*, *B. subtilis*, *S. aureus* și față de tulpina fungică *C. albicans*.
- Combinațiile complexe ale Co(II) cu liganzii acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol prezintă activitate antimicrobiană foarte bună cu valori ale CMI cuprinse între 31,25 și 62,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, față de tulpinile bacteriene *E. faecium*, *E. coli*, *B. subtilis*, *S. aureus* și față de tulpina fungică *C. albicans*;
- Combinațiile complexe ale Cu(II) cu liganzii acrilat și benzimidazol/derivați de benzimidazol care au prezentat activitate antimicrobiană foarte bună și bună, cu valori ale CMI cuprinse între 31,25-125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, sunt $[\text{Cu}_2(\text{HBzIm})_2(\text{acr})_4]$ (**40**), $[\text{Cu}(\text{HBzIm})_2(\text{acr})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**42**), $[\text{Cu}_2(\text{2-MeBzIm})_2(\text{acr})_4]$ (**43**), $[\text{Cu}(\text{2-MeBzIm})_2(\text{acr})_2]$ (**44**) și $[\text{Cu}(\text{5,6-Me}_2\text{BzIm})_2(\text{acr})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**48**);
- În urma testării activității antimicrobiene s-a observat că cea mai slabă activitate o prezintă combinațiile complexe ale Ni(II), acest comportament fiind pus pe seama preferinței ionului de Ni(II) față de stereochemia octaedrică. S-a observat de asemenea activitatea antimicrobiană scăzută a combinațiilor complexe ale Cu(II) cu liganzii acrilat și derivați de imidazol/benzimidazol care posedă stereochemie octaedrică;
- Cea mai bună activitate antimicrobiană au prezentat-o combinațiile complexe tetraedrice ale Co(II), și combinațiile complexe ale Cu(II) cu stereochemie de piramidă pătrată;
- Studiile de citotoxicitate au evidențiat pentru compușii testați:
 - citotoxicitatea crescută în cazul combinațiilor complexe cu pirazol/derivați de pirazol în componență, cu excepția compușilor $[\text{Cu}(\text{Hpz})_2(\text{acr})_2]$ (**12**) și $[\text{Cu}(\text{3-Mepz})_2(\text{acr})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (**13**) care au prezentat citotoxicitate scăzută;
 - citotoxicitatea scăzută a combinațiilor complexe cu imidazol/derivați de imidazol în componență; citotoxicitatea scăzută a combinațiilor complexe ale Co(II) cu liganzii derivați de benzimidazol, cu excepția celei care conține benzimidazol $[\text{Co}(\text{HBzIm})_2(\text{acr})_2] \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ (**31**) care prezintă citotoxicitate crescută;
 - combinațiile complexe ale cuprului(II) cu benzimidazol prezintă citotoxicitate scăzută, cu excepția compusului $[\text{Cu}(\text{HBzIm})_2(\text{acr})_2]$ (**41**) care prezintă citotoxicitate crescută;
 - în cazul combinațiilor complexe cu derivați de benzimidazol s-a observat citotoxicitatea crescută a compușilor $[\text{Cu}_2(\text{5-MeBzIm})_2(\text{acr})_4]$ (**45**) și $[\text{Cu}_2(\text{5,6-Me}_2\text{BzIm})_2(\text{acr})_4]$ (**47**), și citotoxicitatea scăzută a compușilor $[\text{Cu}(\text{2-MeBzIm})_2(\text{acr})_2]$ (**44**) și $[\text{Cu}(\text{5,6-Me}_2\text{BzIm})_2(\text{acr})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**48**);
- Studiile privind activitatea antiinflamatorie au evidențiat compușii (**16**) și (**48**) ca prezentând un efect antiinflamator bun, comparabil cu cel al diclofenacului (față de care s-a făcut studiul comparativ).

Bibliografie selectată

230. A.B.P. Lever, Inorganic Electronic Spectroscopy. Amsterdam, London, New York, Elsevier, 1986.
234. M. Brezeanu, L. Patron, M. Andruh, Combinații complexe polinucleare și aplicațiile lor, Ed. Academiei Române, București, 1986.
235. K. Nakamoto, Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Wiley, New York, 1986.
238. C. Oldham „Carboxylates, Squarates and Related Species” în G. Wilkinson, R.D. Gillard, J.A. McCleverty, editors. Comprehensive coordination chemistry. Oxford; Pergamon Press, 2 (1987) 435.

240. I.D. Vlaicu, R. Olar, D. Marinescu, V. Lazar, M. Badea, J Therm Anal Calorim, 113 (2013) 1337.
241. C. Saviuc, A.M. Grumezescu, A. Holban, C. Bleotu, C. Chifiriuc, P. Balaure, V. Lazar, Biointerface Res Appl Chem, 1 (2011) 111.
243. H.M. Shapiro, Practical Flow Citometry, 2nd Edition Wiley-Liss, New York, 1988.
246. W. Henderson, J.S. McIndoe, Mass spectrometry of inorganic, coordination and organometallic compounds, John Wiley & Sons, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, England, 2005.
252. O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard & H. Puschmann, J Appl Cryst, 42 (2009) 339.
258. I.D. Vlaicu, M. Constand, R. Olar, D. Marinescu, M.N. Grecu, V. Lazar, M.C. Chifiriuc, M. Badea, J Therm Anal Calorim, 113 (2013) 1369.

Listă publicații științifice (cu subiectul tezei de doctorat):

1. Ioana Dorina Vlaicu, Rodica Olar, Dana Marinescu, Veronica Lazar, Mihaela Badea, Physico-chemical and thermal characterization of new Co(II) complexes with pyrazole derivatives, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2013, 113:1337-1343. [FI = 1,982]
2. Ioana Dorina Vlaicu, Madalina Constand, Rodica Olar, Dana Marinescu, Maria Nicoleta Grecu, Veronica Lazar, Mariana Carmen Chifiriuc, Mihaela Badea, Thermal stability of new biologic active copper(II) complexes with 5,6-dimethylbenzimidazole, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2013, 113:1369-1377. [FI = 1,982]
3. Mihaela Badea, Ioana Dorina Vlaicu, Rodica Olar, Madalina Constand, Coralia Bleotu, Mariana Carmen Chifiriuc, Luminita Marutescu, Veronica Lazar, Maria Nicoleta Grecu, Dana Marinescu, Thermal behaviour and characterisation of new biologically-active Cu(II) complexes with benzimidazole as main ligand, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2014 –DOI: 10.1007/s10973-014-3745-z - acceptată pentru publicare. [FI = 1,982]

Alte publicații științifice:

1. S.V. Nistor, D. Ghica, M. Stefan, I. Vlaicu, J.N. Barascu, C. Bartha, Magnetic defects in crystalline Zn(OH)₂ and nanocrystalline ZnO resulting from its thermal decomposition, Journal of Alloys and Compounds, 2013, 548:222-227.
2. Rodica Olar, Gina Vasile Scaeteanu, Ioana Dorina Vlaicu, Luminita Marutescu, Mihaela Badea, Synthesis, physico-chemical characterization and thermal behaviour of new complexes with N₄O₂ donor set, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2014 – In press.

Participări la manifestări științifice

1. New biologic active Cu(II) complexes with benzimidazole as one of the ligands: Synthesis, characterization and thermal behavior/ Ioana Dorina Vlaicu, Rodica Olar, Dana Marinescu, Mihaela Badea, Mariana Carmen Chifiriuc/ 2nd Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry, CEEC-TAC2 2013, Vilnius (Lituania), 27-30 August (2013) – prezentare tip poster/359.
2. New cobalt(II) complexes with mixed ligands as antimicrobials/ Ioana Dorina Vlaicu, Mihaela Badea, Rodica Olar, Dana Marinescu, Mariana Carmen Chifiriuc, Luminita Marutescu, Veronica Lazar/ 2nd Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry, CEEC-TAC2 2013, Vilnius (Lituania), 27-30 August (2013) – prezentare tip poster/360.

3. Three new iron(III) complexes with Schiff base type ligands : synthesis, spectral and thermal characterization/ Ioana Dorina Vlaicu, Mihaela Badea, Rodica Olar, Florentina Patrascu, Dana Marinescu/ Work-shop-ul « New trends in materials science »/Bucuresti (Romania) 28-31 Martie 2012/ prezentare tip poster.
4. Synthesis, spectral, thermal and biological characterisation of new iron complexes with Schiff base ligands/ Ioana Dorina Vlaicu, Mihaela Badea, Florentina Patrascu, Rodica Olar, Dana Marinescu/ 1st Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry, CEEC-TAC1 2013, Craiova (Romania), 7-10 Septembrie (2011) – prezentare tip poster/415.
5. New iron(III) complexes with pentadentate schiff base ligands: synthesis, spectral, thermal and biological characterization/ I.D. Vlaicu, M. Badea, R. Olar, D. Marinescu/ The 7th international conference on advanced materials, ROCAM 2012, Braşov (România) 28-31 August 2012 – prezentare orală/ 46.
6. Thermal stability of new biologic active copper (II) complexes with 5,6-dimethylbenzimidazole, Ioana D. Vlaicu, Madalina Constand, Rodica Olar, Dana Marinescu, Maria N. Grecu, Veronica Lazar, Mariana C. Chifiriuc, Mihaela Badea, *ICTAC15* (15thInternational Congress on Thermal Analysis and Calorimetry), 20-24 August 2012, Osaka, Japonia, Stick of Abstracts IC-IM-PS-21 – prezentare tip poster.
7. Physico-chemical and thermal characterization of new Co(II) complexes with pyrazole derivatives, Ioana D. Vlaicu, Rodica Olar, Dana Marinescu, Veronica Lazar, Mihaela Badea, *ICTAC15* (15th International Congress on Thermal Analysis and Calorimetry), 20-24 August 2012, Osaka, Japonia, Stick of Abstracts IC-IM-PS-22 – prezentare tip poster.