

UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI
FACULTATEA DE CHIMIE
ȘCOALA DOCTORALĂ ÎN CHIMIE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**COMBINAȚII COMPLEXE ALE UNOR IONI METALICI 3d CU
LIGANZI DERIVAȚI DE LA 1,2,4-TRIAZOL CARE PREZINTĂ
DIVERSE TIPURI DE ACTIVITATE BIOLOGICĂ**

DOCTORAND:

LARISA-NICOLETA CALU

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. DR. DANA MARINESCU

2014

CUPRINS

(numerotarea paginilor este cea din teza de doctorat)

Introducere	4
PARTEA TEORETICĂ	6
I. Combinații complexe biologice active cu baze Schiff și derivați de tip triazolopirimidină	6
I.1. Combinații complexe biologice active cu baze Schiff	6
I.1.2. Importanța biologică a bazelor Schiff	7
I.1.3. Metode de obținere a combinațiilor complexe cu baze Schiff	9
I.1.4. Combinații complexe cu liganzi de tip bază Schiff care prezintă activitate biologică	11
I.1.4.1. Combinații complexe cu liganzi bidentați de tip bază Schiff cu activitate biologică	12
I.1.4.2. Combinații complexe cu liganzi tridentați de tip bază Schiff cu activitate biologică	23
I.1.4.3. Combinații complexe cu liganzi tetradentați de tip bază Schiff cu activitate biologică	32
I.1.4.4. Combinații complexe cu liganzi polidentați de tip bază Schiff cu activitate biologică	36
I.2. Combinații complexe cu derivați de tip triazolopirimidină cu activitate biologică	40
PARTEA ORIGINALĂ	50
II. Obținerea, caracterizarea și stabilirea activității antimicrobiene și citotoxice a unor noi combinații complexe ale Co(II), Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu liganzi care au în componență unitatea de tip 1,2,4-triazol	50
II.1. Combinații complexe noi ale Co(II), Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu 2-[(E)-(1H-1,2,4-triazol-3-ilimino)metil]fenol	53
II.1.1. Caracterizarea fizico-chimică a ligandului 2-[(E)-(1H-1,2,4-triazol-3-ilimino)metil]fenolului și a combinațiilor complexe ale acestuia	55
II.1.1.1. Spectre ESI-MS	55
II.1.1.2. Analiza termică	58
II.1.1.3. Spectre IR	65
II.1.1.4. Spectre ¹ H RMN	66

II.1.1.5. Spectre electronice și momente magnetice	68
II.1.1.6. Spectre RPE	70
II.1.1.7. Voltametrie ciclică	73
II.1.2. Evaluarea activității biologice a combinațiilor complexe cu ligandul de tip bază Schiff	76
II.1.2.1. <i>Screening</i> calitativ	77
II.1.2.2. <i>Screening</i> cantitativ	79
II.1.2.3. Evaluarea influenței compușilor testați asupra aderenței microorganismelor la substrat inert	81
II.1.2.4. Determinarea citotoxicității speciilor	86
II. 2. Combinații complexe noi ale Co(II), Ni (II), Cu(II) și Zn(II) cu 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidină	96
II.2.1. Caracterizarea fizico-chimică a ligandului 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidină și a combinațiilor complexe ale acestuia	99
II.2.1.1. Analiza termică	99
II.2.1.2. Spectrele IR	106
II.2.1.3. Spectre ^1H RMN și ^{13}C RMN	107
II.2.1.4. Stabilirea structurii cristaline a ligandului și a combinațiilor complexe ale cobaltului(II) și zincului(II) prin difracție de raze X pe monocristal	109
II.2.1.4.1. Structura de raze X a 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinei (L^2)	109
II.2.1.4.2. Structura de raze X a combinației complexe $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{OH}_2)_4][\text{CoCl}_4]$ (17)	112
II.2.1.4.3. Structura de raze X a combinației complexe $[\text{Co}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]$ (29)	114
II.2.1.4.4. Structura de raze X a combinației complexe $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{OH}_2)_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (30)	116
II.2.1.4.5. Structura de raze X a combinației complexe $[\text{Zn}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]$ (33)	119
II.2.1.5. Spectre electronice și momente magnetice	121
II.2.1.6. Spectre RPE	127
II.2.2. Evaluarea activității biologice a combinațiilor complexe cu ligandul 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidină (L^2)	129
II.2.2.1. <i>Screening</i> calitativ	129
II.2.2.2. <i>Screening</i> cantitativ	129
II.2.2.3. Evaluarea influenței compușilor testați asupra aderenței microorganismelor la substrat inert	132
II.2.2.4. Determinarea citotoxicității speciilor	132

II.3. Combinații complexe noi ale Co(II), Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu 5-fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidină	140
II.3.1. Caracterizarea fizico-chimică a ligandului 5-fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidină și a combinațiilor complexe ale acestuia	142
II.3.1.1. Analiza termică	142
II.3.2.1. Spectre IR	146
II.3.2.2. Spectre ^1H RMN și ^{13}C RMN	147
II.3.2.3. Structura de raze X a 5-fenil-7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidină (L^3)	149
II.3.2.4. Spectre electronice și momente magnetice	152
II.3.2.5. Spectre RPE	155
II.3.3. Evaluarea activității biologice a combinațiilor complexe cu ligandul 5-fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidină (L^3)	160
II.3.3.1. <i>Screening</i> calitativ	160
II.3.3.2. <i>Screening</i> cantitativ	160
II.3.3.3. Evaluarea influenței compușilor testați asupra aderenței microorganismelor la substrat inert	162
II.3.3.4. Determinarea citotoxicității speciilor	164
CONCLUZII	170
III. Protocoale experimentale	174
III. 1. Metode de analiză și tehnici de lucru	174
III. 2. Sinteza combinațiilor complexe și a liganzilor	175
III. 3. Teste biologice	182
III.3.1. <i>Screening</i> calitativ al sensibilității diferitelor tulpini microbiene față de compuși chimici cu potențială acțiune antiinfecțioasă	183
III.3.2. Testarea cantitativă a activității antimicrobiene în vederea determinării unor parametri cantitativi ai acțiunii antimicrobiene (CMI) pe tulpini bacteriene izolate clinic și tulpini microbiene de referință (concentrație minimă inhibitorie, CMI, $\mu\text{g mL}^{-1}$)	184
III.3.3. Evaluarea influenței combinațiilor complexe asupra capacității de aderență la substrat inert a tulpinilor microbiene	185
III.3.4. Menținerea unei culturi celulare staționare	185
III.3.5. Determinarea viabilității celulare	186
III.3.6. Determinarea citotoxicității speciilor	188

Anexă	190
Bibliografie	192
Lista de lucrări științifice	202

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

Teza este structurată în două părți principale: partea teoretică ce cuprinde datele din literatura de specialitate referitoare la tematica de cercetare abordată și partea originală care prezintă rezultatele cercetării realizate în cadrul temei de doctorat.

Partea teoretică cuprinde cele mai semnificative date de literatură referitoare la derivații triazolici de tip bază Schiff sau triazolopirimidine. Liganzii de tip bază Schiff derivați de la triazol și combinațiile complexe ale acestora sunt recunoscute pentru activitatea antimicrobiană, antivirală, antiinflamatorie și antitumorală.

În cadrul aceleiași secțiuni se prezintă de asemenea o clasă interesantă și importantă de heterocicli condensați care conțin unitatea 1,2,4-triazol și anume clasa triazolopirimidinelor. Acești compuși sunt importanți datorită numărului și aranjamentului atomilor de azot din ciclul aromatic care este similar ciclului purinic din componența acizilor nucleici. Derivații de tip triazolopirimidine și combinațiile complexe ale acestora sunt prezentați din punctul de vedere al modului de coordonare, al proprietăților fizico-chimice precum și al activității antimicrobiene observată la aceștia. Studiarea combinațiilor complexe cu derivații triazolopirimidinici reprezintă și la ora actuală un subiect interesant datorită proprietăților antipiretice, analgezice, antiinflamatorii, antitumorale și antiparazitice care au dus deja la dezvoltarea de medicamente pe bază de asemenea derivați.

În partea a doua a lucrării se prezintă rezultatele originale ale tezei de doctorat ”Combinații complexe ale unor ioni metalici 3d cu liganzi derivați de la 1,2,4-triazol care prezintă diverse tipuri de activitate biologică” referitoare la sinteza și caracterizarea unor combinații complexe noi cu liganzi ce conțin unități de tip 1,2,4-triazol și a unui nou compus organic 5-fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidină prin metode de studiu specifice (analiză chimică elementală, analiză termică, moment magnetic, spectre ESI-MS, IR electronice, RPE, ^1H RMN și ^{13}C RMN, voltametrie ciclică și în unele cazuri difracție de raze X pe monocristal).

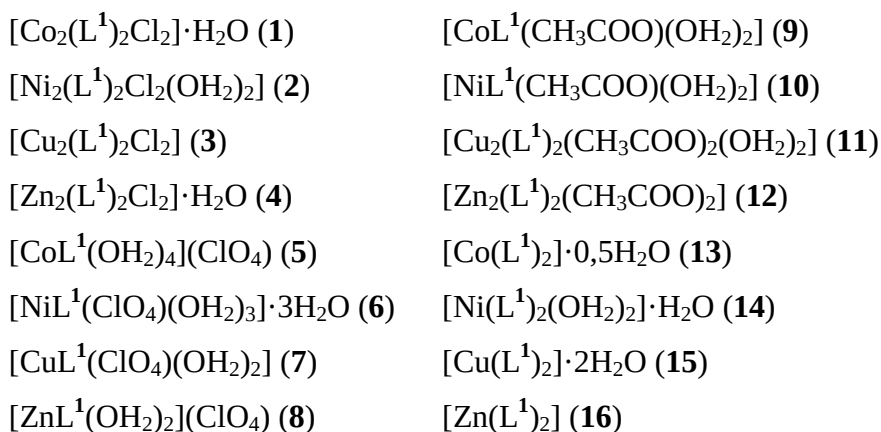
Compușii nou obținuți au fost testați în vederea stabilirii activității antimicrobiene pe tulpini bacteriene patogene, standard și izolate din clinică, Gram negative, Gram pozitive precum și pe o tulpină fungică *C. albicans* prin determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI). Compușii obținuți au fost investigați de asemenea în ceea ce privește eficiența lor împotriva celulelor aderente la materialul inert pentru a evidenția diferențele dintre fiziologia și sensibilitatea la antibiotice a microorganismelor înglobate în biofilm.

A fost testată activitatea citotoxică a celor trei liganzi și a unor combinații complexe selectate pe linii celulare tumorale umane HEP 2 (carcinom laringeal uman), HCT 8 (adenocarcinom ileocecal uman) și HT 29 (adenocarcinom colorectal uman).

II.1. Combinații complexe noi ale Co(II), Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu 2-[(E)-(1H-1,2,4-triazol-3-ilimino)metil]fenol

În acest subcapitol sunt prezentate aspecte referitoare la obținerea și caracterizarea primei serii de combinații complexe (1)-(16) care conțin ca ligand baza Schiff 2-[(E)-(1H-1,2,4-triazol-3-ilimino)metil]fenol (L^1), derivată de la salicilaldehidă și 3-amino-4H-1,2,4-triazol.

Combinațiile complexe au fost formulate, pe baza datelor oferite de analiza chimică elementală și prin corelarea acestor date cu cele furnizate de metodele fizico-chimice utilizate pentru caracterizarea compușilor, după cum urmează:



$\text{HL}^1 \cdot \text{H}_2\text{O}$: 2-[(E)-(1H-1,2,4-triazol-3-ilimino)metil]fenol; $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_4$: 3-amino-4H-1,2,4-triazol

Natura combinațiilor complexe de tip acetat, ca specii monomere sau dimere, a fost confirmată folosind spectrometria de masă prin tehnica ionizării electrospray atât în mod pozitiv cât și în mod negativ. Ionii pseudomoleculari identificați în spectrul înregistrat în mod pozitiv sunt $[\text{CoL}^1(\text{CH}_3\text{COO})+\text{CH}_3\text{CN}+4\text{H}]^+$ (m/z: 350,10), $[\text{NiL}^1(\text{CH}_3\text{COO})(\text{OH}_2)_2-2\text{H}]^+$ (m/z: 338,40), $[\text{Cu}_2(\text{L}^1)_2(\text{CH}_3\text{COO})_2+2\text{CH}_3-\text{H}]^+$ (m/z: 648,40) și $[\text{Zn}_2(\text{L}^1)_2(\text{CH}_3\text{COO})+\text{H}]^+$ (m/z: 565,00). În mod negativ au fost identificați ionii pseudomoleculari $[\text{Cu}_2(\text{L}^1)_2(\text{CH}_3\text{COO})_2+4\text{H}+\text{OH}]^-$ (m/z: 640,30) și $[\text{Zn}_2(\text{L}^1)_2(\text{CH}_3\text{COO})_2+\text{OH}]^-$ (m/z: 640,40) care reprezintă o dovadă pentru structura dimeră a combinațiilor complexe (11) și (12).

Datele oferite de analiza termică au confirmat compoziția ligandului și a combinațiilor complexe, au permis stabilirea numărului și a rolului moleculelor de apă (cristalizare sau coordinare), a numărului de etape de descompunere și a efectelor care însoțesc aceste etape. Pentru toate speciile, produsul final al degradării termice este oxidul metalic cel mai stabil, așa cum s-a demonstrat cu difracția de raze X pe pulbere, în unele cazuri specia formată fiind oxidul nestoichiometric.

Spectrele IR au permis confirmarea faptului că a avut loc procesul de condensare și a oferit informații referitoare la modul de coordinare al bazei Schiff sau a altor potențiali liganzi (perclorat, acetat). Formarea bazei Schiff este confirmată de absența benzilor caracteristice vibrațiilor de întindere pentru grupările de tip aldehydă $\nu(\text{CHO})$ și amină primară $\nu(\text{NH}_2)$ și de apariția unei benzi noi atribuită modului de vibrație pentru gruparea azometinică $\nu(\text{HC}=\text{N})$ la 1615 cm^{-1} , bandă deplasată cu $10\text{-}50\text{ cm}^{-1}$ spre numere de undă mai mari în spectrele combinațiilor complexe **(1)-(16)** ca un indiciu al coordinării prin intermediul atomului de azot azometinic la ionii metalici [81].

Spectrul ^1H RMN al bazei Schiff 2-[(E)-(1H-1,2,4-triazol-3-ilimino)metil]fenol prezintă un multiplet în domeniul 7,04-7,81 ppm atribuit protonilor din nucleul benzenic. Protonul grupării OH apare ca singlet la 12,40 ppm, în timp ce semnalul de la 8,46 ppm este caracteristic protonilor grupării azometinice [83]. Pentru combinațiile complexe ale Zn(II) nu a fost posibilă înregistrarea spectrelor ^1H RMN datorită solubilității scăzute a acestora în toți solvenții deuterați.

În spectrele electronice ale combinațiilor complexe de Co(II) cu stereochemie octaedrică, apar benzi datorate tranzițiilor d-d la lungimi de undă de aproximativ 525 și 1180 nm, în timp ce, în cazul combinațiilor complexe tetraedrice benzile sunt situate la aproximativ 660 și 1465 nm [113]. Spectrele electronice pentru combinațiile complexe ale Ni(II) indică o geometrie octaedrică prin prezența celor trei benzi care se pot atribui tranzițiilor d-d permise de spin pentru acest ion metalic [113]. Spectrele electronice ale combinațiilor complexe ale Cu(II) prezintă o bandă cu maxim în domeniul 700-770 nm care poate indica o stereochemie plan pătrată. În cazul stereochemiei de tip piramidă pătrată, se observă o bandă largă cu maxim în jur de 625 nm. Stereochemia este confirmată și de datele de susceptibilitate magnetică la temperatura camerei în cazul speciilor de Co(II) și Ni(II).

Spectrele RPE pentru combinațiile complexe ale Cu(II), înregistrate pe pulbere la temperatura camerei și în soluție înghețată de DMSO, au oferit informații importante cu privire

la înconjurarea ionului metalic, gradul de distorsiune de la o stereochimie perfectă, natura legăturii ion metalic-liganzi precum și la interacția dintre ionii paramagnetici pentru specii dimere.

Spectrul RPE al combinației complexe $[\text{Cu}_2(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ (**3**) înregistrat pe pulbere la temperatura camerei prezintă un semnal larg, cu o lățime de aproximativ 380 G care sugerează interacții între centrii paramagnetici (fig. II.1.1.5.1) [116]. Acest aspect este caracteristic pentru specii cu stereochimie piramidă pătrată sau plan pătrată și se poate datora unei aranjări în rețea sub formă de specii dimere pentru care perechile de ioni se pot cupla antiferomagnetic de-a lungul axei z în cazul ambelor stereochemii.

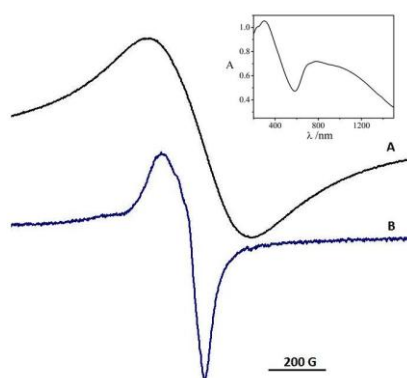


Fig. II.1.1.5.1. Spectrul RPE al combinației complexe (**3**) înregistrat la temperatura camerei pe pulbere (A), în soluție de DMSO înghețată (B) și spectrul electronic inserat

Spectrele RPE pentru combinațiile complexe (**7**), (**11**) și (**15**) prezintă un semnal slab, larg și de intensitate scăzută cu $g_{av}=2,148$, caracteristic pentru specii cu stereochimie piramidă pătrată sau plan pătrată, aspect care se poate datora tot prezenței unor specii dimere [96].

În etapa de *screening* cantitativ a fost testată activitatea antimicrobiană a combinațiilor complexe pe tulpini microbiene patogene Gram negative (*E. coli* ATCC 25922, *E. coli* 832, *K. pneumoniae* ATCC 134202, *K. pneumoniae* 806, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. aeruginosa* 392), Gram pozitive (*S. aureus* MRSA 1263, *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633) precum și a tulpinii fungice *C. albicans* 22. Important de menționat este faptul că tulpinile bacteriene *E. coli* 832, *K. pneumoniae* 806 și *P. aeruginosa* 392 s-au izolat din urină și respectiv din secreție de plagă, prezentând un fenotip de rezistență la mai multe antibiotice, definit ca dobândire de nonsusceptibilitate a unui agent la cel puțin trei sau mai multe categorii de medicamente antimicrobiene. S-au obținut valori variabile ale CMI în funcție de tulpina

bacteriană testată, cuprinse între 3,91 și 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$. În cazul tulpinii bacteriene *E. coli* ATCC 25922 testele au relevat o activitate antimicrobiană foarte bună pentru combinația complexă $[\text{Cu}_2(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ (**3**) (CMI de 3,91 $\mu\text{g mL}^{-1}$) și pentru compusul (**11**) (CMI de 31,25 $\mu\text{g mL}^{-1}$) în timp ce combinațiile complexe (**5**) și (**9**) au prezentat o valoare CMI de 62,50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ în cazul acestei tulpini Gram negative.

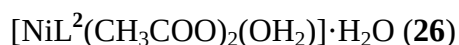
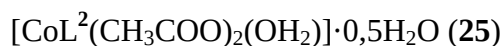
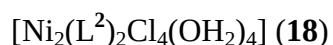
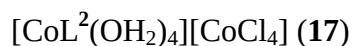
Combinațiile complexe $[\text{Cu}_2(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ (**3**) și $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**15**) au prezentat cel mai bun efect de inhibare a dezvoltării biofilmului microbial asupra tulpinii *E. coli* ATCC 25922 până la o concentrație minimă de eradicare a biofilmului (CMEB) de 3,91 $\mu\text{g mL}^{-1}$ iar în cazul combinației complexe $[\text{Zn}_2(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]\cdot \text{H}_2\text{O}$ (**4**) efectul de inhibare a dezvoltării biofilmului a fost până la o concentrație CMEB de 7,81 $\mu\text{g mL}^{-1}$ pentru aceeași tulpină.

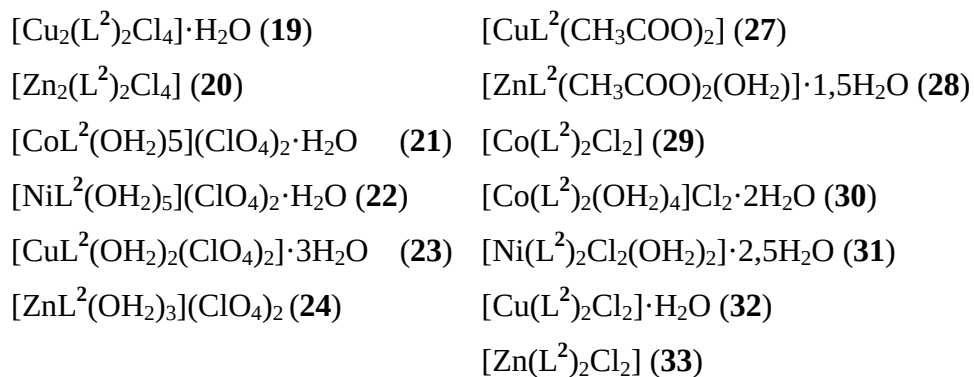
A fost testată activitatea citotoxică a ligandului L^1 , a compușilor $[\text{Co}_2(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]\cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Ni}_2(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2(\text{OH}_2)_2]$ (**2**), $[\text{Cu}_2(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ (**3**), $[\text{Zn}_2(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]\cdot \text{H}_2\text{O}$ (**4**) și a celorlalte specii de Cu(II) pe linii celulare tumorale HEp 2, HCT 8 și HT 29.

S-a observat citotoxicitate mărită în cazul compușilor Cu(II), comportament asociat cu generarea de specii reactive ale oxigenului (ROS) sau cu modificarea funcțiilor proteinelor cu resturi de cisteină în componență. Studiul fazelor ciclului celular a indicat pentru combinațiile complexe $[\text{Cu}_2(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]$ (**3**), $[\text{CuL}^1(\text{ClO}_4)(\text{OH}_2)_2]$ (**7**), $[\text{Cu}_2(\text{L}^1)_2(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{OH}_2)_2]$ (**11**) și $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**15**) un număr mai mare de celule blocate în faza G2, aspect care duce la diminuarea cantității de ADN replicat.

II. 2. Combinații complexe noi ale Co(II), Ni (II), Cu(II) și Zn(II) cu 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidină

În acest subcapitol sunt prezentate aspecte referitoare la obținerea și caracterizarea celei de-a doua serii de combinații complexe (**17**)-(**33**) ce conțin ca ligand 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidină (L^2), rezultat din condensarea [1+1] acetilacetonei cu 3-amino-4H-1,2,4-triazolul. Compușii au fost formulați pe baza datelor furnizate de analiza chimică elementală și prin corelarea datelor furnizate de metodele fizico-chimice, după cum urmează:





L^2 : 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidină

Datele analizei termice au confirmat prezența sau absența moleculelor de apă de cristalizare și/sau de coordonare. Pentru speciile de tip clorură apare o etapă suplimentară de eliminare a anionului clorură sub formă de acid clorhidric iar pentru cei de tip acetat apare în plus o etapă care corespunde transformării acetatului în carbonat, etapă suprapusă uneori cu degradarea oxidativă a derivatului de tip triazolopirimidină care se descompune de obicei în două etape.

Spectrele IR ale combinațiilor complexe au confirmat formarea derivatului triazolopirimidinic, coordonarea acestuia ca monodentat prin intermediul atomului de azot N3 și au oferit informații despre prezența percloratului ca monodentat sau în sfera de ionizare și a acetatului ca ligand de tip chelat. În spectrul IR al ligandului de tip triazolopirimidină apar două benzi, una intensă la 1635 cm^{-1} atribuită vibrației de întindere ν_{tp} a unității triazolopirimidinice iar cea de-a doua bandă atribuită modului de vibrație de întindere ν_{py} pentru ciclul pirimidinic apare la 1551 cm^{-1} ; în spectrele combinațiilor complexe (**17**)-(**33**) banda atribuită ν_{tp} este deplasată cu $5-55\text{ cm}^{-1}$ spre numere de undă mai mici ca un indiciu al coordonării atomului de azot N3 [169].

Spectrele ^1H RMN și ^{13}C RMN al ligandului și al combinațiilor complexe $[\text{ZnL}^2(\text{OH}_2)_3](\text{ClO}_4)_2$ (**24**) și $[\text{ZnL}^2(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{OH}_2)] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (**28**) au confirmat că a avut loc procesul de condensare prin apariția picurilor caracteristice atomilor din legăturile $-\text{C}=\text{N}-$ din unitatea triazolopirimidinică [170].

Studiile de difracție a razelor X pe monocristal au indicat faptul că $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{OH}_2)_4][\text{CoCl}_4]$ (**17**) cristalizează în grupul spațial monoclinic C2/c, structura sa

cristalină este formată din două unități discrete de tip cation complex-anion complex, $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ și $[\text{CoCl}_4]^{2-}$ (fig. II.2.1.4.2.1).

Atomul metalic central Co(1) din prima unitate adoptă o stereochemie octaedrică fiind înconjurat de patru molecule de apă și două unități de L^2 ce se află într-un aranjament neobișnuit *cis*. Ligandul organic este coordonat monodentat prin atomul de azot N(3), acest mod fiind evidențiat și la alți compuși ai acestuia descriși în literatură [173]. Lungimile și unghiurile de legătură sunt similare cu cele ale ligandului liber [165] cu excepția legăturii N(3)-C(2) care în combinația complexă este mai lungă (1,356(3) comparativ cu 1,350(5) Å) în ligandul liber) ca urmare a coordinării atomului de azot. O lungime a legăturii Co(1)-N(3) de 2,154(2) Å apare în același domeniu și pentru compușii $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ cu 2,116(6) Å [155] și $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{NO}_3)_2$ cu 2,170(3) Å [154], aceste specii conținând același cation complex.

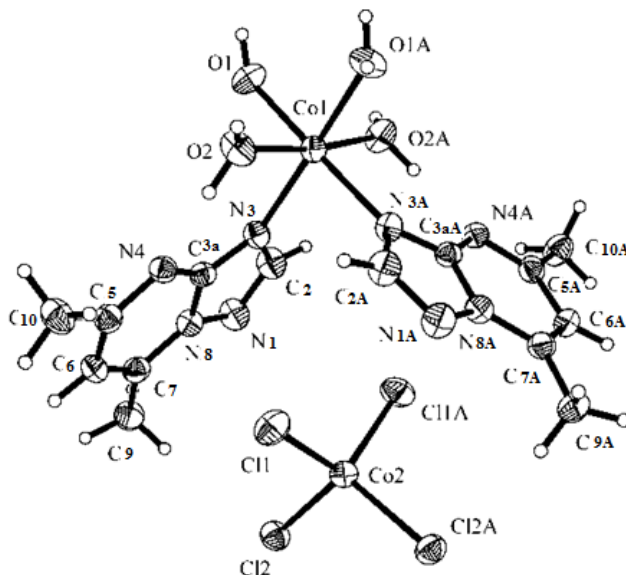


Fig. II.2.1.4.2.1. Structura cristalină a $[\text{CoL}^2(\text{OH}_2)_4][\text{CoCl}_4]$ (17) cu marcarea atomilor diferiți de cei de hidrogen (probabilitate 50% elipsoizi de rotație, atomii de hidrogen sunt reprezentați ca sfere cu raza arbitrară)

Al doilea ion metalic Co(2) este înconjurat de patru anioni clorură într-o stereochemie tetraedrică cu unghiurile Cl(1A)-Co(2)-Cl(2A) variind de la 108,29(3) la 113,63(4)° și lungimea legăturii Co(2)-Cl(1A) variind de la 2,2757(7) la 2,2778(7) Å.

Așa cum se observă în diagrama de împachetare prezentată în figura II.2.1.4.2.2, cationii complecși adoptă un aranjament stratificat prin intermediul interacțiilor π - π stacking la 3,45 și respectiv 3,49 Å, aceste interacții fiind responsabile și pentru dispunerea *cis* a celor doi liganzi organici. Împachetarea este completată prin intermediul legăturilor de hidrogen realizate cu

anionii complecși. Moleculele de apă coordonate sunt implicate în interacții de tip legături de hidrogen diferite generând lanțuri. Două dintre moleculele de apă sunt implicate în interacții intramoleculare cu atomul de azot (N3) având lungimea legăturii O(2)-H(03)⋯N(3) de 2,730(3) Å în timp ce celelalte două molecule de apă unesc cationii complecși cu anionii complecși prin interacții de tipul O-H⋯Cl cu lungimea legăturilor O(1)-H(01)⋯Cl(2) de 3,105(2) Å și O(1)-H(02)⋯Cl(1) de 3,182 Å.

Specia $[\text{Co}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]$ (**29**) cristalizează în grupul spațial ortorombic $Pbca$ și ionul metalic central Co(1) ce prezintă o stereochimie tetraedrică realizată prin coordonare la doi anioni clorură și la atomul N3 de la două molecule de triazolopirimidină (fig. II.2.1.4.3.1).

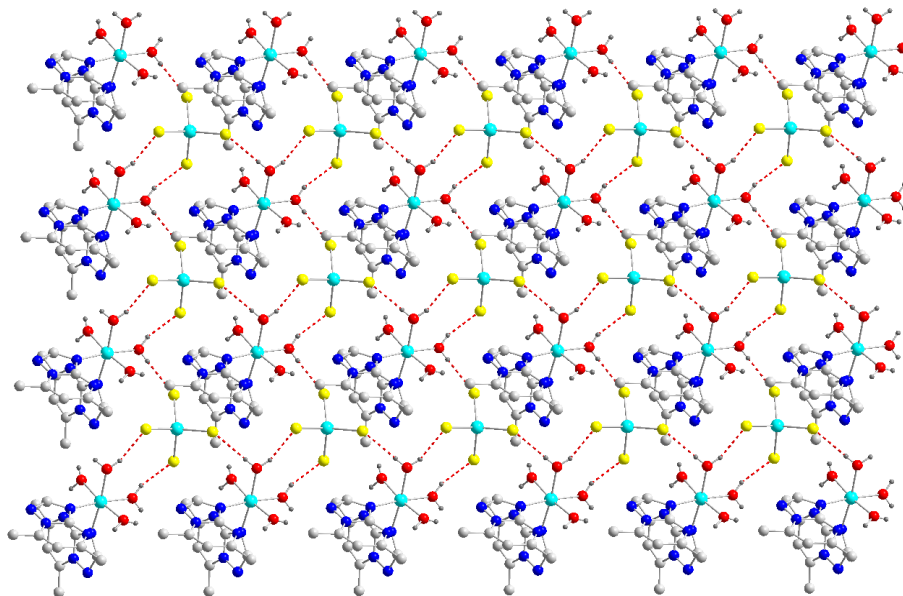


Fig. II.2.1.4.2.2. Diagrama de împachetare pentru combinația complexă $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{OH}_2)_4][\text{CoCl}_4]$ (**17**) cu evidențierea legăturilor de hidrogen O-H⋯Cl

Unghiurile legăturilor variază de la 103,59(6) la 116,11(2)°, fiind caracteristice stereochimiei tetraedrice. Lungimea legăturii C(3aB)-N(3B) este de 1,343(2) Å iar lungimea legăturii C(3aA)-N(3A) este de 1,344(2) Å, ambele fiind mai lungi comparativ cu ligandul liber (1,337(3) Å) ca urmare a coordonării atomului de azot din această legătură la ionul metalic.

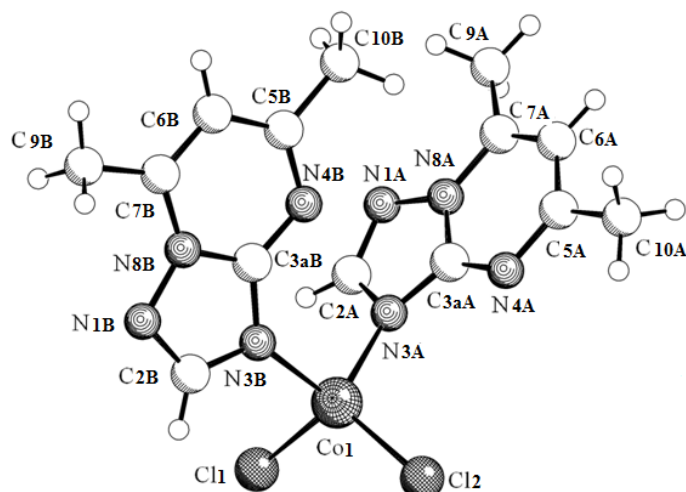


Fig. II.2.1.4.3.1. Structura cristalină a combinației complexe $[\text{Co}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]$ (**29**)

Așa cum se observă în figura II.2.1.4.3.2, moleculele $[\text{Co}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]$ (**29**) se aranjează sub formă de dimeri supramoleculari prin intermediul interacțiilor π - π stacking între unitățile de tip pirimidină cu generarea unui aranjament de tip „herringbone”.

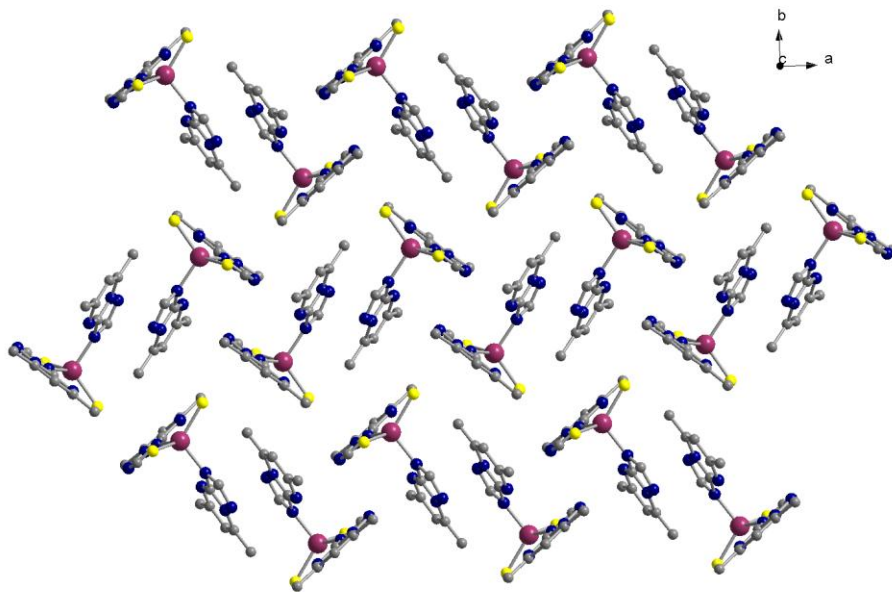


Fig. II.2.1.4.3.2. Diagrama de împachetare a combinației complexe $[\text{Co}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]$ (**29**)

Combinația complexă $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{OH}_2)_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**30**) cristalizează în grupul spațial triclinic P-1. Structura constă din cationi discreți $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, două molecule de apă de cristalizare și doi anioni clorură care neutralizează sarcina speciei complexe. Ionul metalic central Co(1) se află în centrul de simetrie cristalografic și prezintă o stereochemie octaedrică

fiind înconjurat de doi atomi N3 de la unitatea triazolopirimidinică și patru molecule de apă (fig. II.2.1.4.4.1), cu mențiunea că în acest caz liganzii triazolopirimidinici adoptă aranjamentul *trans* observat la celelalte specii ale cobaltului caracterizate cu difracție de raze X pe monocristal care conțin aceeași unitate cationică [154, 155]. În rețea se află alte două molecule de apă de cristalizare și doi anioni clorură pe fiecare unitate $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$.

Lungimea legăturii Co(1)-N(3) de 2,151(3) Å este similară cu cea observată pentru $[\text{Co}(\text{dntp})_2(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de 2,116(6) Å [155] și $[\text{Co}(\text{dntp})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{NO}_3)_2$ de 2,170(3) Å [154].

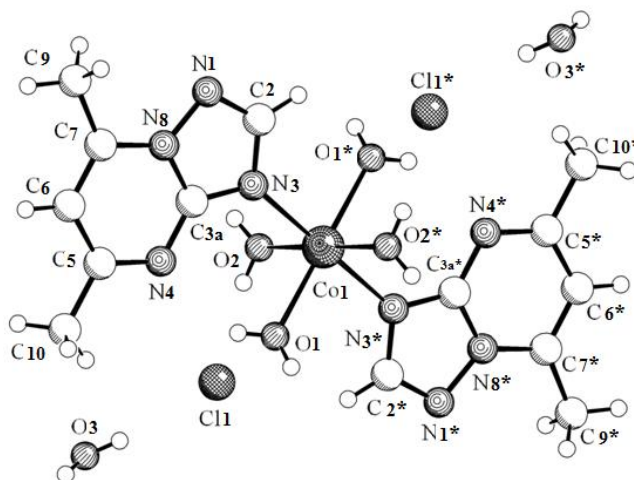


Fig. II.2.1.4.4.1. Structura cristalină a combinației complexe $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{OH}_2)_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (30)

Octaedrul este ușor distorsionat cu unghiurile din jurul ionului de cobalt (II) puțin deviate ($\sim 4^\circ$) de la 90° și lungimea legăturii Co(1)-O(1) (2,059(3) Å) este ușor mai mică comparativ cu cea a legăturii Co(1)-O(2) (2,096(2) Å) ceea ce indică faptul că atomii de oxigen coordinați sunt implicați în interacții diferite de tip legături de hidrogen, unii cu anionii clorură și unii cu moleculele de apă de cristalizare (fig. II.2.1.4.4.2).

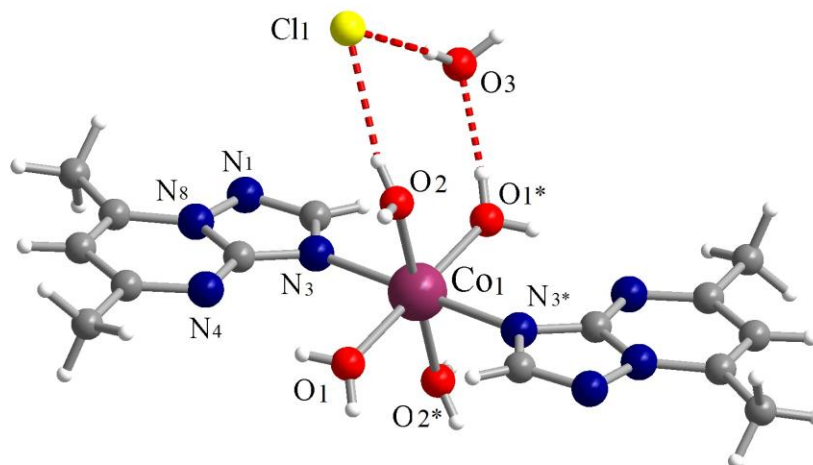


Fig. II.2.1.4.4.2. Structura cristalină a combinației complexe $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{OH}_2)_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**30**) cu evidențierea legăturilor de hidrogen între moleculele de apă coordonate, anionii clorură și moleculele de apă de cristalizare

În structura tridimensională se generează plane intercalate de cationi complecși și anioni clorură care se assemblează prin intermediul legăturilor de hidrogen (fig. II.2.1.4.4.3). Planurile se dispun prin intermediul unor interacții π - π stacking slabe (3,41-3,65 Å) sub forma unui aranjament de tip „zipper”, dintre unitățile pirimidinice din lanțuri paralele și care aparțin la unități cationice diferite [174].

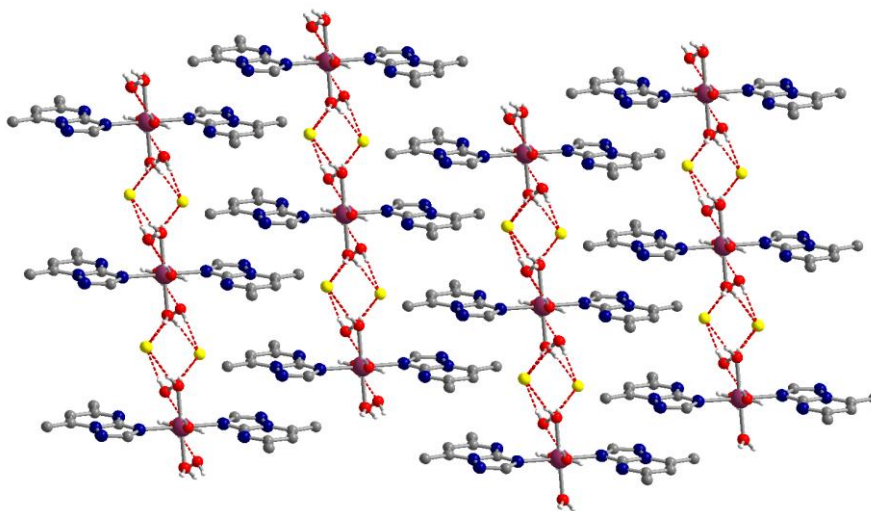


Fig. II.2.1.4.4.3. Diagrama de împachetare a combinației complexe $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{OH}_2)_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**30**)

Moleculele de apă coordonate sunt implicate în formarea de legături de hidrogen cu moleculele de apă de cristalizare și cu anioni clorură, aceștia fiind înconjurați pseudotetraedric de

patru molecule de apă care generează lanțuri clorură-apă, așa cum se observă în figura II.2.1.4.4.4.

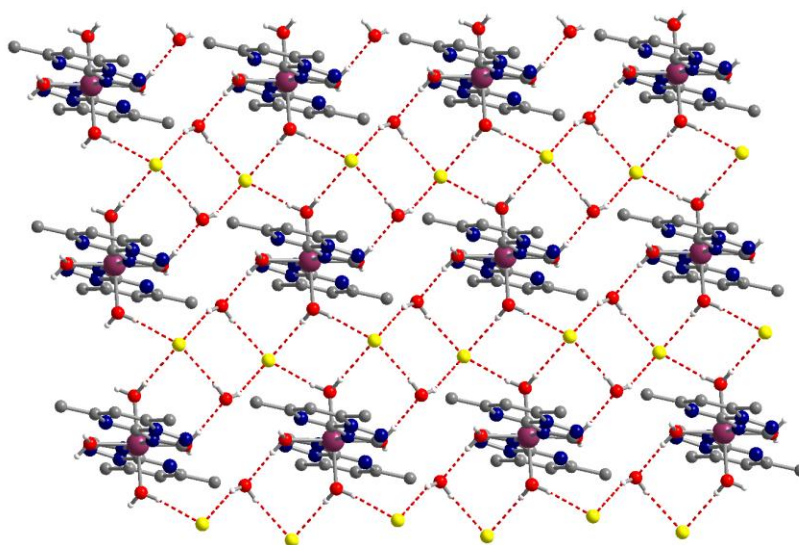


Fig. II.2.1.4.4.4. Diagrama de împachetare a combinației complexe $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{OH}_2)_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (30)

Structura moleculară a $[\text{Zn}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]$ (33) este izostructurală cu specia $[\text{Co}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]$ (29).

Spectrele electronice ale combinațiilor complexe au fost studiate pentru obținerea de informații referitoare la stereochemia combinațiilor complexe. Pentru ionii de Co(II) s-a propus o stereochemie octaedrică și tetraedrică, cu mențiunea că spectrul electronic al compusului (17) este unul complex, după cum au indicat și studiile de difracție de raze X pentru această specie, prezentând două tipuri de stereochemii, una octaedrică și una tetraedrică. Pentru combinațiile complexe ale Ni(II) stereochemia propusă este cea octaedrică, stereochemie confirmată de valorile susceptibilității magnetice la temperatura camerei. Pentru speciile Cu(II) stereochemia de de tip plan pătrat sau piramidă pătrată a fost confirmată de spectrele RPE.

Spectrele RPE ale compușilor (19) și (32) înregistrate pe pulbere la temperatura camerei sunt caracteristice pentru o geometrie distorsionată axial. Pentru compusul (19) valorile parametrului de scindare calculate din spectru sunt $g_{\parallel} = 2,298$ și $g_{\perp} = 2,050$ iar pentru combinația complexă (32) valorile parametrului de scindare calculate din spectru sunt $g_{\parallel} = 2,271$ și $g_{\perp} = 2,063$ valori caracteristice pentru simetria rombică cu axele tetragonale aliniată. În soluție înghețată de DMSO spectrul RPE al compusului (19) indică de asemenea o geometrie axială dar cu modificarea parametrilor la $g_{\parallel} = 2,215$ și $g_{\perp} = 2,112$. Spectrul RPE al compusului (32) în soluție înghețată de DMSO are aspectul unui spectru izotrop cu valoarea $g_{\text{iso}} = 2,149$.

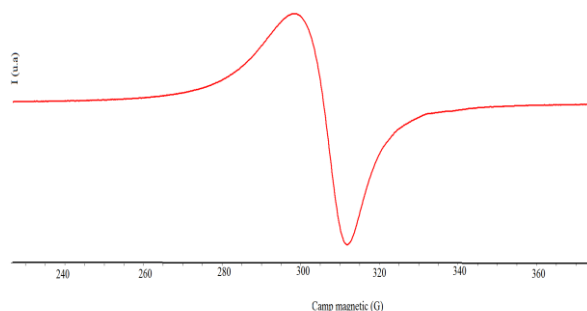


Fig. II.2.1.6.1.2. Spectrul RPE al combinației complexe (23) înregistrat la temperatura camerei pe pulbere

Pentru combinațiile complexe (23) și (27) spectrele RPE sunt asemănătoare, conțin o bandă largă și nesimetrică cu tendință de rezolvare în componente și indică de asemenea o stereochimie distorsionată axial (fig. II.2.1.6.1.2). Valorile $g_{\parallel} = 2,160$ și $g_{\perp} = 2,068$ pentru combinația complexă (23) se întâlnesc de obicei la specii cu simetrie rombică și axele tetragonale aliniate așa cum sunt cele octaedrice cu liganzi / atomi donori diferiți pe cele trei axe de coordonate. Pentru combinația complexă (27) valorile $g_{\parallel} = 2,167$ și $g_{\perp} = 2,069$ sunt asemănătoare cu cele ale compusului (23) și pot rezulta de la o stereochimie de tip piramidă pătrată.

Combinațiile complexe au avut o activitate antimicrobiană bună mai ales asupra tulpinilor Gram pozitive, activitatea acestora fiind mai bună comparativ cu cea a ligandului 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidină.

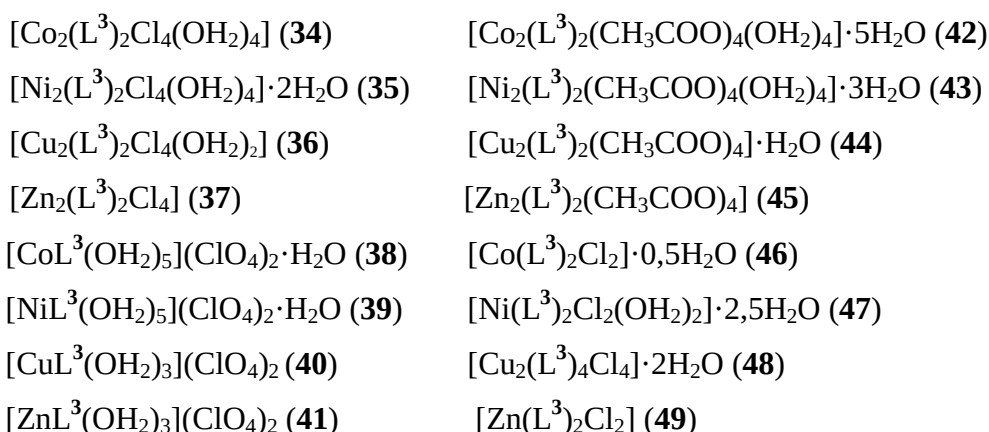
Cea mai bună activitate antimicrobiană au prezentat combinațiile complexe ale Cu(II) și Zn(II) pe tulpinile microbiene testate, activitate care se poate explica pe baza versatilității stereochimice a acestora ce permite interacția ușoară cu situsul țintă, iar în cazul Cu(II) această activitate ar putea fi potențată și de modificarea ușoară a stării de oxidare care permite medierea reacțiilor redox.

A fost testată activitatea citotoxică a compușilor (17)-(20) pe linia celulară tumorală HCT 8 și s-a observat faptul că speciile $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2\text{Cl}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (19) și $[\text{Zn}_2(\text{L}^2)_2\text{Cl}_4]$ (20) induc apoptoza celulelor iar în cazul compusului $[\text{CuL}^2(\text{OH}_2)_2(\text{ClO}_4)_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (23) care prezintă o activitate citotoxică bună se observă clar că acesta stopează procesul de proliferarea celulară.

II.3. Combinații complexe ale Co(II), Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu 5-fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidină

În scopul obținerii unor noi serii de combinații complexe pornind de la proprietățile biologice observate pentru derivații de tip triazolopirimidină și combinațiile complexe ale acestora, au fost obținute și caracterizate combinațiile complexe (34)-(49) ce conțin ca ligand 5-fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidină (L^3), specie nouă rezultată din condensarea [1+1] a benzoilacetonei cu 3-amino-4H-1,2,4-triazol.

Compușii au fost formulați pe baza datelor furnizate de analiza chimică elementală și prin corelarea acestor date cu cele furnizate de metodele fizico-chimice, după cum urmează:



L^3 : 5-fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidină

Combinațiile complexe și ligandul au fost caracterizate cu ajutorul analizei termice în urma carora s-au identificat numărul și rolul moleculelor de apă (cristalizare sau coordinare), intervalele de stabilitate termică și efectele care însoțesc procesele termice.

În spectrul IR al ligandului de tip triazolopirimidină apar două benzi, una intensă la 1613 cm^{-1} și este banda atribuită vibrației de întindere ν_{tp} a unității triazolopirimidinice iar cea de-a doua bandă atribuită modului de vibrație de întindere pentru ciclul pirimidinic ν_{py} apare la 1540 cm^{-1} ; aceste benzi apar deplasate în spectrele IR ale combinațiilor complexe ca urmare a coordinării triazolopirimidinei prin intermediul azotului de azot N3 [169].

Spectrele ^1H RMN și ^{13}C RMN ale ligandului și combinației complexe $[\text{Zn}(\text{L}^3)_2\text{Cl}_2]$ (49) au confirmat procesul de condensare cu formarea unităților $-\text{C}=\text{N}-$ din unitatea triazolopirimidinică [170].

Difracția de raze X pe monocristal a relevat faptul că ligandul 5-fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidină cristalizează în sistem monoclinic, încadrându-se în grupul spațial $P2_1/n$. Moleculele se assemblează sub formă de coloane pe axa „a” prin intermediul legăturilor de hidrogen intermoleculare C-H...N între unitatea CH a ciclului triazolic și N3 al aceleiași ciclu din altă moleculă (2,56-2,59 Å) și al interacțiilor π - π staking (3,42-3,61 Å) (fig. II.3.2.3.1) [174]. Legăturile de hidrogen dintre plane generează rețele bidimensionale așa cum se observă în figura II.3.2.3.2.

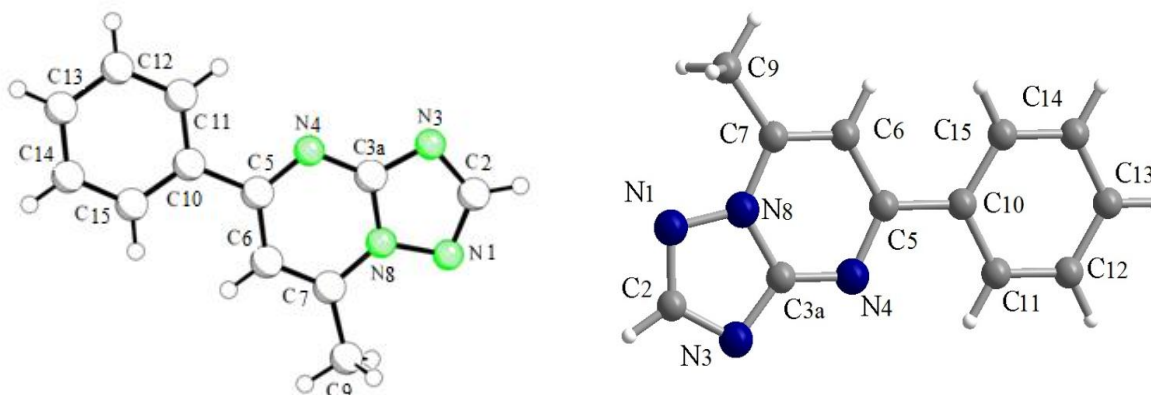


Fig. II.3.2.3.1. Structura de raze X a ligandului 5-fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidină (L^3)

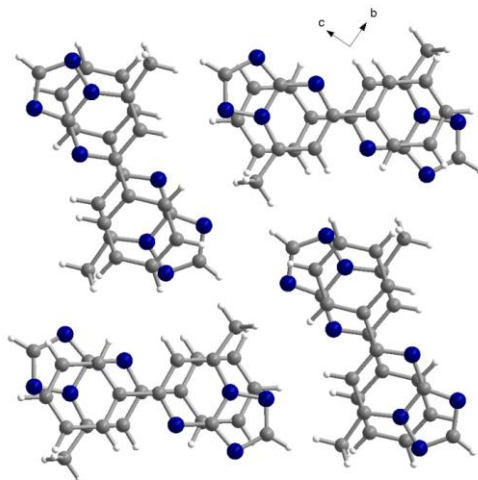


Fig. II.3.2.3.2. Diagrama de împachetare a ligandului 5-fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidină (L^3)

Pentru ionii de Co(II) s-a pus în evidență indirect cu ajutorul spectroscopiei electronice stereochemia octaedrică și tetraedrică, pentru Ni(II) cea octaedrică și pentru Cu(II) octaedrică, plan pătrată și piramidă pătrată; stereochemia a fost confirmată de datele de susceptibilitate magnetică la temperatura camerei pentru combinațiile ionilor de Co(II) și Ni(II).

Spectrele RPE ale compușilor cuprului (**36**) (fig. II.3.2.5.1), (**44**) și (**48**) înregistrate pe pulbere la temperatura camerei prezintă un semnal slab, larg și de intensitate scăzută cu $g_{av} = 2,119$, caracteristic pentru specii cu stereochimie de tip piramidă pătrată; aspectul spectrului se poate datora unei aranjări în rețea sub formă de specii dimere pentru care perechile de ioni se pot cupla antiferomagnetic de-a lungul axei z [96]. Aspectul spectrelor se păstrează și în soluție de DMSO înghețată, ceea ce indică păstrarea unităților dimere și în aceste condiții.

Pentru compusul de cupru (II) (**40**), valorile parametrului de scindare $g_{\parallel} = 2,066$ și $g_{\perp} = 2,019$ sunt caracteristice pentru stereochimia plan pătrată $G = (g_{\parallel} - 2) / (g_{\perp} - 2)$. Valoarea parametrului interacției de schimb de 3,47 sugerează o interacție de schimb între centrii de cupru [175, 176]. Valoarea parametrului de scindare hiperfină $A_{\parallel}$ este de 166 G pentru compusul (**40**) iar valoarea raportului $g_{\parallel} / A_{\parallel}$ de 125 G este tipică pentru stereochimia plan pătrată. În soluție înghețată de DMSO spectrul RPE indică o geometrie distorsată rombică ca rezultat al coordinării solventului și al păstrării ligandului triazolopirimidinic. În cazul acestei combinații, valoarea 0,57 a coeficientului orbital molecular α^2 indică o legătură cu grad mare de covalență al legăturii σ cu atomii donor din plan [96].

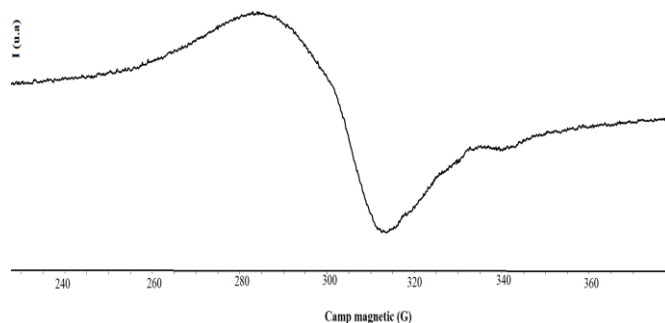


Fig. II.3.2.5.1. Spectrul RPE al combinației complexe (**36**) înregistrat la temperatura camerei pe pulbere

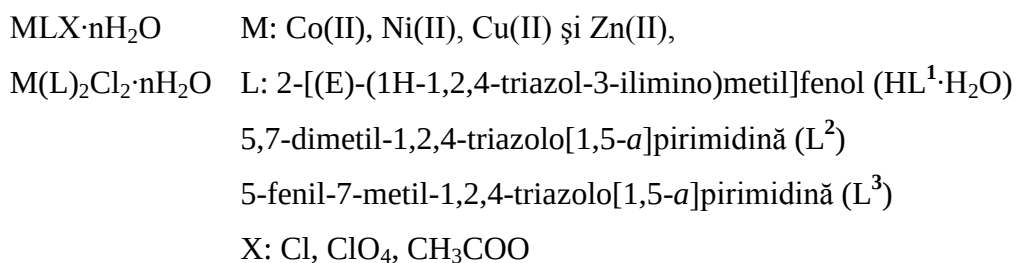
Testele pe tulpini patogene bacteriene și fungice standard și izolate din clinică au pus în evidență o bună activitate în cazul combinațiilor complexe ale Co(II), Cu(II) și Zn(II).

Combinațiile complexe $[\text{Co}_2(\text{L}^3)_2(\text{CH}_3\text{COO})_4(\text{OH}_2)_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**42**), $[\text{Zn}_2(\text{L}^3)_2(\text{CH}_3\text{COO})_4]$ (**45**) și $[\text{Zn}(\text{L}^3)_2\text{Cl}_2]$ (**49**) au prezentat cel mai evident efect de inhibare a dezvoltării biofilmului microbial asupra tulpinilor *E. coli* ATCC 25922 și *K. pneumoniae* ATCC 134202 până la o concentrație minimă de eradicare a biofilmului (CMEB) de $15,62 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Evaluarea citotoxicității pe celulele tumorale HT 29 a indicat o activitate citotoxică foarte bună pentru compusul $[\text{Cu}_2(\text{L}^3)_2(\text{CH}_3\text{COO})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**44**) care stopează vizibil proliferarea celulară.

CONCLUZII

În partea originală a tezei de doctorat sunt prezentate rezultatele privind obținerea, caracterizarea și stabilirea activității antimicrobiene și citotoxice pentru combinații complexe noi ale Co(II), Ni(II), Cu(II) și Zn(II) cu liganzi care au în componență unitatea 1,2,4-triazol. S-au obținut 49 de compuși noi care se, încadrează în două tipuri generale:



Compușii au fost obținuți prin condensare template și au fost caracterizați prin analiză chimică elementală, analiză termică, măsurători de conductivitate electrică molară, spectre ESI-MS, IR, electronice, ^1H RMN, ^{13}C RMN și RPE, susceptibilitate magnetică la temperatura camerei, voltametrie ciclică precum și difracție de raze X pe monocristal.

Structurile monomere sau dimere propuse pentru combinațiile complexe de tip acetat cu ligand de tip bază Schiff au fost confirmate cu ajutorul spectrometriei de masă utilizând tehnica ionizării electrospray în mod pozitiv și negativ (ESI-MS).

Analiza termică a combinațiilor complexe de tip clorură și acetat a permis identificarea numărului și a naturii moleculelor de apă (de cristalizare, de coordinare), a intervalelor de stabilitate termică și natura produșilor finali ai descompunerii termice care în toate cazurile a fost oxidul metalic cel mai stabil. Pentru speciile de tip clorură apare o etapă suplimentară de eliminare a anionului clorură sub formă de acid clorhidric iar pentru cei de tip acetat apare în plus o etapă care corespunde transformării acetatului în carbonat, etapă suprapusă uneori cu degradarea oxidativă a derivatului triazolic care se descompune de obicei în două etape.

Spectrele IR au confirmat faptul că a avut loc procesul de condensare și a oferit informații referitoare la modul de coordonare al derivaților triazolici sau a altor potențiali liganzi (perclorat, acetat).

Pentru ionii de Co(II) s-a pus în evidență indirect cu ajutorul spectroscopiei electronice stereochimia octaedrică și tetraedrică, pentru Ni(II) octaedrică și pentru Cu(II) octaedrică, plan pătrată și de tip piramidă pătrată, stereochimia confirmată de datele de susceptibilitate magnetică la temperatura camerei pentru speciile Co(II) și Ni(II).

Spectrele RPE ale combinațiilor complexe ale Cu(II) au oferit informații cu privire la înconjurarea ionului metalic (octaedrică, plan pătrată sau piramidă pătrată), tipul de distorsiune (axială sau rombică), natura legăturii dintre ionul metalic și liganzii din plan precum și la interacția dintre ionii paramagnetici pentru specii dimere cu distanță mică între ionii metalici.

Spectrele ^1H RMN și ^{13}C RMN ale liganzilor și combinațiilor complexe ale Zn(II) au confirmat că a avut loc procesul de condensare cu formarea legăturii $-\text{C}=\text{N}-$ din baza Schiff sau unitatea triazolopirimidinică. Pentru speciile zincului(II) se remarcă o deplasare a semnalului atomului de carbon C2, vecin cu centrul de coordonare N3, confirmând faptul că ligandul se leagă la ionul metalic prin intermediul acestui atom.

Studiile de difracție a razelor X pe monocristal au oferit informații detaliate despre structura moleculară și cristalină a patru combinații complexe și a unui ligand nou de tip triazolopirimidină cu evidențierea interacțiile de tip π - π stacking între nucleele pirimidinice sau pirimidinice și benzenice precum și despre interacțiile prin intermediul legăturilor de hidrogen.

În cazul compusului $[\text{Co}(\text{L}^2)_2(\text{OH}_2)_4][\text{CoCl}_4]$ (**17**) pentru unitatea de tip cation complex s-a observat un aranjament mai deosebit *cis* al celor două unități organice de 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidină.

Toți compușii sintetizați au fost testați pentru stabilirea activității antimicrobiene pe tulpini bacteriene patogene, standard și izolate din clinică, Gram negative, Gram pozitive precum și pe o tulpina fungică de tip *C. albicans* aflate atât în suspensie cât și depuse pe suprafețe inerte ca biofilm.

Combinațiile complexe au demonstrat o activitate antimicrobiană mai bună față de tulpinile microbiene luate în studiu, comparativ cu cei trei derivați triazolici, DMSO și sărurile metalice corespunzătoare.

Testele au pus în evidență o activitate foarte bună în cazul combinațiilor complexe ale Co(II), Cu(II) și Zn(II) pentru speciile care conțin liganzii 2-[(E)-(1H-1,2,4-triazol-3-ilimino)metil]fenol ($HL^1 \cdot H_2O$) și 5-fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidină (L^3) iar în cazul speciilor care conțin ligandul de tip 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidină (L^2) au fost active doar combinațiile complexe ale Cu(II) și Zn(II).

Activitatea mai bună a compușilor de Co(II), Cu(II) și Zn(II) se poate explica pe baza versatilității stereochemice a acestora care permite interacția ușoară cu situsul țintă iar în cazul Co(II) și Cu(II) această activitate ar putea fi asociată și cu modificarea ușoară a stării de oxidare care permite și medierea reacțiilor redox cu aceste ținte.

Majoritatea speciilor cu activitate foarte bună sunt fie specii nesaturate coordinativ fie combinații complexe care au molecule de apă coordonate care se pot substitui ușor în interacție cu biomoleculele țintă.

S-a observat faptul că speciile obținute interacționează diferit cu biofilmul format de diferite tulpini microbiene, efectul fiind fie de inhibare, fie de stimulare în funcție de tulpina testată și de concentrația compușilor.

Combinațiile complexe ce conțin cupru(II) au prezentat cel mai bun efect de inhibare al dezvoltării biofilmului microbial până la o concentrație minimă de eradicare a biofilmului (CMEB) de $3,91 \mu g mL^{-1}$.

În general, activitatea speciilor cu baza Schiff și 5-fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidină a fost mai bună comparativ cu cea a speciilor cu 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidină, în special pe tulpinile Gram negative, activitate care poate fi pusă pe seama prezenței nucleului aromatic hidrofob care mărește lipofilitatea.

Unele specii ale Co(II) și Cu(II) cu 5-fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidină prezintă o activitate foarte bună pe tulpina Gram pozitivă *S. aureus* MRSA 1263 izolată din clinică, bacterie rezistentă la metilicină care este o cauza majoră ce duce la dobândirea infecțiilor în spitale.

A fost testată activitatea citotoxică a celor trei liganzi și a unor combinații complexe selectate pe linii celulare tumorale HEP 2, HCT 8 și HT 29. Speciile cele mai active s-au dovedit a fi compușii ce conțin cupru(II), activitatea care s-ar putea explica atât pe baza toxicității cunoscute a cuprului care generează specii reactive ale oxigenului (ROS) prin reacții de tip Fenton sau Haber-Weiss dar și pe baza unui mecanism posibil prin care ADN-ul intranuclear

este scindat în fragmente de către aceste combinații complexe cu blocarea ciclului celular și inducerea apoptozei.

Combinațiile complexe care au prezentat o activitate antimicrobiană foarte bună și citotoxicitate scăzută pot fi studiate în continuare pentru dezvoltarea de noi materiale atât pentru combaterea biofilmelor implicate frecvent în etiologia infecțiilor cronice precum și pentru tratamentul infecțiilor produse de tulpini care au dobândit rezistență la antibiotice.

Combinațiile cuprului(II) care se comportă ca blocați mitotici se pot studia pentru dezvoltarea de noi agenți anticancerigeni.

Bibliografie selectată

81. V. Reddy, N. Patil, T. Reddy, S.D. Angadi, *Eur. J. Chem.*, **5** (2008) 529.
83. Z.H. Chohan, M. Hanif, *Appl. Organomet. Chem.*, **25** (2011) 753.
96. T.A. Yousef, G.M. Abu El-Reash, O.A. El-Gammal, R.A. Bedier, *J. Mol. Struc.*, **1029** (2012) 149.
113. A.B.P. Lever, *Inorganic Electronic Spectroscopy*, Amsterdam, London, New York: Elsevier; 1986.
116. G.F. Kokoszka, R.W. Duerst, *Coord. Chem. Rev.*, **5** (1970) 209.
154. E. Szłyk, L. Pazderski, I. Łakomska, L. Kozerski, J. Sitkowski, *Magn. Reson. Chem.* **40** (2002) 529-532.
155. M. A. Romero, J.M. Salas, M. Quirós, *Trans. Met. Chem.*, **18** (1993) 595.
165. M. Odabasoglu, O. Büyükgüngör, *Acta Cryst.*, **E62** (2006), o1310-o1311.
169. M.J. Nowak, H. Rostkowska, L. Lapinski, J.S. Kwiatkowski, J. Leszczynski, *Spectrochim. Acta Part A*, **50** (1994) 1081.
170. I. Łakomska, A. Wojtczak, J. Sitkowski, L. Kozerski, E. Szłyk, *Polyhedron*, **27** (2008) 2765.
173. A. B. Caballero, M. Quirós, A. Rodríguez-Diéguez, J. M. Salas, *Acta Cryst.*, **67** (2011) 345.
174. J.M. Balkaran, S.C.P. van Bezouw, J. van Bruchem, J. Verasdonck, P.C. Verkerk, A.G. Volbeda, I. Mutikainen, U. Turpeinen, G.A. van albeda, P. Gamez, J.G. Haasnoot, J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta*, **362** (2009) 861.
175. F.K. Kneubuhl, *J. Chem. Phys.*, **33** (1960) 107.
176. M.S. Masoud, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Nano-Met. Chem.*, **40** (2010) 1.

LISTA DE LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

Articole originale publicate în domeniul tezei de doctorat:

1. Thermal study on complexes with Schiff base derived from 1,2,4-triazole as potential antimicrobial agents, **Larisa Calu**, Mihaela Badea, Denisa Falcescu, Daria Duca, Dana Marinescu, Rodica Olar, J. Therm. Anal. Calorim., 111 (2013) 1725-1730. [FI=1,982]
2. Thermal behaviour of some novel antimicrobials based on complexes with a Schiff base bearing 1,2,4-triazole pharmacophore, Mihaela Badea, **Larisa Calu**, Mariana Carmen Chifiriuc, Coralia Bleotu, Alexandra Marin, Sebastian Ion, Gabriela Ionita, Nicolae Stanica, Luminița Măruțescu, Veronica Lazăr, Dana Marinescu, Rodica Olar, J. Therm. Anal. Calorim., DOI: 10.1007/s10973-014-3821-4. [FI=1,982]
3. Synthesis, spectral, thermal, magnetic and biological characterization of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with a Schiff base bearing a 1,2,4-triazole pharmacophore, **Larisa Calu**, Mihaela Badea, Mariana Carmen Chifiriuc, Coralia Bleotu, Iulia Gabriela David, Gabriela Ioniță, Luminița Măruțescu, Veronica Lazăr, Nicolae Stanică, Irina Soponaru, Dana Marinescu, Rodica Olar, J. Therm. Anal. Calorim., under revision [FI=1,982]

Alte articole științifice:

1. Investigation of thermal stability, spectral, magnetic, and antimicrobial behavior for new complexes of Ni(II), Cu(II), and Zn(II) with a bismacrocyclic ligand, Cristina Bucur, Romana Cerc Korošec, Mihaela Badea, **Larisa Calu**, Mariana Carmen Chifiriuc, Nicoleta Grecu, Nicolae Stanică, Dana Marinescu, Rodica Olar, J. Therm. Anal. Calorim., 113 (2013) 1287-1295. [FI=1,982]
2. Thermal behaviour of some new complexes with decaaza bismacrocyclic ligand as potential antimicrobial species, Bucur, Cristina, Badea Mihaela, **Larisa Calu**, Marinescu Dana, Grecu, Maria Nicoleta, Stanica Nicolae, Chifiriuc Mariana Carmen Olar Rodica, J. Therm. Anal. Calorim., 110 (2012) 235-241. [FI=1,982]

3. Thermal behaviour of some new complexes with bismacrocylic ligands as potential biological active species, Rodica Olar, Mihaela Badea, Dana Marinescu, **Larisa Calu**, Cristina Bucur, J. Therm. Anal. Calorim., 105 (2011) 571-575. [FI=1,982]

Participări la manifestări științifice:

1. Thermal behaviour of some antimicrobials based on complexes with a Schiff base bearing 1,2,4-triazole pharmacophore, Rodica Olar, Mihaela Badea, **Larisa Calu**, Dana Marinescu, Mariana Carmen Chifiriuc, Luminița Marutescu, Veronica Lazar, ²nd Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry, 27-30 August 2013, Vilnius, Lithuania/ poster.
2. Thermal study on new Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with a decaazabismacrocylic ligand as biological active species, Cristina Bucur, **Larisa Calu**, Rodica Olar, Mihaela Badea, Dana Marinescu, Petre Rotaru, Carmen Chifiriuc, Luminița Măruțescu, Coralia Bleotu, Veronica Lazar, ICTAC15 2012, 20-24 august, Osaka, Japan, poster.
3. Thermal behaviour of some antimicrobials based on complexes with Schiff base functionalized with triazole moiety, **Larisa Calu**, Rodica Olar, Mihaela Badea, Irina Soponaru, Dana Marinescu, ¹st Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry, 7-10 September 2011, Craiova, România/poster.
4. Thermal behaviour of some complexes with Schiff base derived from triazole behaving as antimicrobials, **Larisa Calu**, Rodica Olar, Mihaela Badea, Denisa Falcescu, Daria Duca, Dana Marinescu, ¹st Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry, 7-10 September 2011, Craiova, România/poster.
5. Thermal behaviour of some complexes of Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with a bismacrocycle ligand as biological species, Cristina Bucur, **Larisa Calu**, Rodica Olar, Mihaela Badea, Dana Marinescu, ¹st Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry, 7-10 September 2011, Craiova, România/poster.
6. New biological active species based on complexes with a schiff base bearing 1,2,4 triazole moiety, **Larisa Calu**, Rodica Olar, Mihaela Badea, Dana Marinescu, Irina Soponaru, Luminita Marutescu, Carmen Balotescu, Coralia Bleotu, "New Trends in Materials Science" Workshop, Academia Româna, București, România/poster.