

**UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI
FACULTATEA DE CHIMIE
ȘCOALA DOCTORALĂ ÎN CHIMIE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**COMBINAȚII COMPLEXE ALE CUPRULUI (II) CU LIGANZI
AZOMETINICI PROVENIȚI DE LA PIRIDOXAL ȘI DE LA
4-AMINOANTIPIRINĂ**

Doctorand:

Réka-Ștefana MEZEY

Conducător doctorat:

Prof. Dr. Tudor ROȘU

Comisia de doctorat:

Președinte: Prof. Dr. Camelia BALA

Conducător doctorat: Prof. Dr. Tudor ROȘU

Referenți oficiali:

1. Acad. Prof. Dr. Marius ANDRUH, de la Universitatea din București
2. Cercet. princ. I dr. Constantin DRĂGHICI, de la Academia Română, Centrul
de Chimie Organică „C.D. Nenițescu”
3. Prof. Dr. Ioana JITARU, de la Universitatea Politehnica din București

CUPRINS¹

PARTEA I

STADIUL ACTUAL AL TEMATICII ABORDATE

Introducere

Capitolul I. Combinații complexe cu diverși liganzi azometinici derivați de la vitamina B₆

I.1. Vitamina B ₆ – de la structură la acțiune fiziologică	15
I.2. Modele structurale ale complexelor metalici cu liganzi azometinici derivați de la piridoxal	18
I.3. Complecși cu liganzi de tip hidrazonă derivați de la piridoxal	21
I.3.1. Structura, modul de coordonare, tautomeria și caracterizarea structurală a hidrazonelor	21
I.3.2. Exemple reprezentative de complecși cu hidrazonă derivate de la piridoxal	24
I.3.2.1. Combinații complexe cu liganzi ce conțin grupul de atomi donori ONO	24
I.3.2.1.1. Combinații complexe mononucleare	25
I.3.2.1.2. Combinații complexe polinucleare	28
I.3.2.2. Combinații complexe cu liganzi ce conțin alte grupuri de atomi donori	30
I.4. Complecși cu liganzi de tip tiosemicarbazonă derivați de la piridoxal	32
I.4.1. Structura, modul de coordonare, tautomeria și caracterizarea spectrală a tiosemicarbazonelor	32
I.4.2. Exemple reprezentative de complecși cu tiosemicarbazonă derivate de la piridoxal	36
I.4.2.1. Combinații complexe mononucleare	37
I.4.2.2. Combinații complexe polinucleare	46
I.5. Aplicațiile hidrazonelor/tiosemicarbazonelor derivate de la piridoxal	47
Bibliografie	54

Capitolul II. Combinații complexe cu liganzi azometinici derivați de la 4-aminoantipirină

II.1. 4-aminoantipirina – un derivat pirazolonic	63
II.2. Baze Schiff derivate de la 4-aminoantipirină	66
II.2.1. Mono baze Schiff derivate de la 4-aminoantipirină	66
II.2.2. Bis baze Schiff derivate de la 4-aminoantipirină	69
II.3. Exemple de combinații complexe cu baze Schiff derivate de la 4-aminoantipirină	70
II.4 Aplicațiile bazelor Schiff derivate de la 4-aminoantipirină	77
Bibliografie	81

Concluzii parțiale

¹ Numerotarea figurilor, tabelelor și a trimiterilor bibliografice este cea din teza de doctorat

PARTEA II

CONTRIBUȚII ORIGINALE

Capitolul III. Combinații complexe ale Cu(II) cu hidrazone derivate de la piridoxal

Introducere	89
III.1. Strategia de cercetare abordată	90
III.2. Sinteza, caracterizarea structurală și comportamentul termic al complexelor Cu(II) cu liganzii piridoxal-fenilhidrazona (L^1) și piridoxal-2,4-dinitro- fenilhidrazona (L^2)	93
III.2.1. Sinteza și caracterizarea liganzilor L^1 și L^2	93
III.2.1.1. Sinteza liganzilor	93
III.2.1.2. Caracterizarea liganzilor	94
III.2.2. Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe ale Cu(II) cu liganzii L^1 și L^2	106
III.2.2.1. Caracterizarea structurală a combinațiilor complexe C^1 - C^8	107
III.2.2.2. Comportamentul termic al combinațiilor complexe C^1 - C^8	114
III.3. Sinteza, caracterizarea structurală și comportamentul termic al complexelor Cu(II) cu ligandul piridoxal-3-hidroxi-benzohidrazona (L^3)	117
III.3.1. Sinteza și caracterizarea ligandului L^3	118
III.3.1.1. Sinteza ligandului L^3	118
III.3.1.2. Caracterizarea ligandului L^3	118
III.3.2. Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe ale Cu(II) cu ligandul L^3	124
III.3.2.1. Caracterizarea structurală a combinațiilor complexe C^9 - C^{12}	124
III.3.2.2. Comportamentul termic al combinațiilor complexe C^9 - C^{12}	129
III.4. Sinteza, caracterizarea structurală, comportamentul termic și activitatea antimicrobiană a combinațiilor complexe ale Cu(II) cu ligandul piridoxal- isonicotinoil hidrazona (L^4)	130
III.4.1. Sinteza și caracterizarea ligandului L^4	131
III.4.1.1. Sinteza ligandului L^4	131
III.4.1.2. Caracterizarea structurală a ligandului L^4	131
III.4.2. Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe ale Cu(II) cu ligandul L^4	137
III.4.2.1. Caracterizarea structurală a combinațiilor complexe C^{13} - C^{17}	138
III.4.2.2. Comportamentul termic al combinațiilor complexe C^{13} - C^{17}	147
III.4.3. Activitatea antimicrobiană a complexelor C^{13} - C^{17}	149
Bibliografie	154

Capitolul IV. Combinații complexe ale Cu(II) cu tiosemicarbazone derivate de la piridoxal

Introducere	163
IV.1. Sinteza și caracterizarea liganzilor piridoxal-4-fenil-3-tiosemicarbazona (L^5) și piridoxal-4-benzil-3-tiosemicarbazona (L^6)	164
IV.1.1. Sinteza liganzilor L^5 și L^6	164
IV.1.2. Caracterizarea liganzilor L^5 și L^6	165
IV.2. Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe ale Cu(II) cu liganzii L^5 și L^6	174
IV.2.1. Caracterizarea structurală a combinațiilor complexe C^{18} - C^{26}	176
IV.2.2. Comportamentul termic al combinațiilor complexe C^{18} - C^{26}	191
Bibliografie	195

Capitolul V. Combinații complexe ale Cu(II) cu baze Schiff derivate de la 4-aminoantipirină

Introducere	201
V.1. Sinteza și caracterizarea liganzilor L ⁷ -L ⁹	202
V.1.1. Sinteza liganzilor L ⁷ -L ⁹	202
V.1.2. Caracterizarea structurală a liganzilor L ⁷ -L ⁹	203
V.2. Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe C ²⁷ -C ³⁵	218
V.2.1. Caracterizarea structurală a combinațiilor complexe C ²⁷ -C ³⁵	220
V.2.2. Comportamentul termic al combinațiilor complexe derivate de la L ⁷ și L ⁸	227
V.3. Obținerea unei combinații complexe cu un ligand derivat de la 4-aminoantipirină și o sare organică a Cu(II)	229
Bibliografie	234

Capitolul VI. Evaluarea comparativă a stabilității liganzilor și efectul antioxidant al unor combinații complexe

VI.1. Evaluarea stabilității liganzilor L ¹ -L ³ , L ⁵ -L ⁹	239
VI.2. Efectul antioxidant al complexelor C ² , C ⁶ , C ¹⁰ și C ¹⁹	245
Bibliografie	249

Concluzii generale	253
---------------------------	-----

Anexe	263
--------------	-----

Lucrarea de doctorat „*Combinatii complexe ale cuprului (II) cu liganzi azometinici proveniti de la piridoxal și de la 4-aminoantipirină*” descrie aspecte din chimia coordinativă a complexelor ce conțin ca ion metalic central Cu(II), iar ca liganzi compuși de condensare ai piridoxalului, respectiv 4-aminoantipirinei. Alegerea acestor compuși ca elemente cheie în strategia de cercetare se datorează caracteristicilor structurale, precum și proprietăților biologice specifice.

Scopul tezei constă în sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe folosind liganzi azometinici derivați de la vitamina B₆ (piridoxal) și respectiv 4-aminoantipirina.

Obiectivele lucrării constau în:

(i) prepararea și caracterizarea structurală a liganzilor derivați de la cele două principii biologic-active;

(ii) sinteza combinațiilor complexe provenite de la liganzii sintetizați;

(iii) caracterizarea din punct de vedere structural și termic a complexelor rezultate.

Lucrarea de doctorat vizează trei categorii de compuși: complecși ai cuprului(II) cu piridoxal-hidrazone, complecși ai cuprului(II) cu piridoxal-tiosemicarbazone și combinații complexe ale cuprului(II) cu baze Schiff ale 4-aminoantipirinei.

Teza este structurată în două părți. Capitolele I și II aparțin primei părți și realizează o imagine de ansamblu asupra stadiului actual al temei aleasă. Cea de-a doua parte a tezei de doctorat, respectiv Capitolele III, IV, V și VI, aduce contribuții originale, valoroase în domeniul tematicii discutate. Lucrarea se încheie cu o serie de Concluzii generale și Anexe.

Capitol I „*Combinatii complexe cu diverși liganzi azometinici derivați de la vitamina B₆*” descrie aspecte ce privesc chimia compușilor interconvertibili ai vitaminei B₆, în special a formei piridoxal. Principalele direcții de cercetare în domeniul chimiei și biochimiei piridoxalului se referă la implicarea acestuia în metabolismul aminoacizilor [12, 14-17], la rolul de coenzimă [22] și la capacitatea sa antioxidantă [28, 29]. O multitudine de transformări biologice ce implică prezența piridoxalului presupun interacția acestuia cu diverse molecule cu funcțiune amină, cu formare de compuși azometinici. Compușii rezultați prin interacția acestora cu ioni metalici reprezintă primele modele structurale de combinații complexe cu liganzi azometinici derivați de la piridoxal [37-39].

Din categoria compușilor derivați de la piridoxal am discutat complecșii unor ioni metalici cu hidrazone, respectiv tiosemicarbazone derivate de la piridoxal. Principalele aspecte abordate sunt modul de coordonare al acestor liganzi, forma tautomeră adoptată înainte și post-coordonare, geometria combinațiilor complexe și proprietățile biologice ale complexelor finali.

Piridoxal-hidrazonul participă la coordonare în mod bi-, tri- sau polidentat. Hidrazonul derivat de la hidrazină coordonează prin cel puțin doi atomi donori: azotul din legătura azometinică și oxigenul grupării hidroxi grefată la nivelul nucleului piridinic din fragmentul de piridoxal. În cazul piridoxal-hidrazonului derivat de la hidrazide sfera de coordonare este completată cu un atom de oxigen. N-acil-hidrazonul derivat de la piridoxal participă la echilibrul tautomer *ceto-enolic*, ele putând coordona la ioni metalici în formă neutră, monobazică sau dibazică [47, 50-56].

În cele mai multe dintre cazuri, piridoxal-tiosemicarbazonul chează într-o manieră similară hidrazonului, cu excepția faptului că locul oxigenului hidrazinic este luat de atomul de sulf, iar echilibrul tautomer este unul de tip *tiol-tionă* [69-71].

Geometria combinațiilor complexe este influențată atât de proprietățile cationului metalic, cât și de structura ligandului, prin intermediul numărului și tipului de atomi donori. Se remarcă o versatilitate accentuată în rândul geometriilor complexelor cu liganzi piridoxal-hidrazon, respectiv piridoxal-tiosemicarbazon; au fost descriși complecși plan-pătrați, tetraedrici, octaedrici sau cu geometrie de tip piramidă pătrată.

Liganzii azometinici derivați de la piridoxal și complecșii lor se remarcă prin efect antioxidant [85], antibacterian [102], antitumoral [78], dar și datorită rolului important în tratamentul complicațiilor diabetice [95].

Al doilea capitol „*Combinații complexe cu liganzi azometinici derivați de la 4-aminoantipirină*” discută aspecte ce țin de chimia bazelor Schiff derivate de la 4-aminoantipirină și a combinațiilor complexe cu acești liganzi. 4-aminoantipirina reprezintă un caz aparte în rândul pirazonelor întrucât ciclul pirazonic prezintă substituenți la nivelul tuturor atomilor, ceea ce imprimă proprietăți electronice și structurale specifice ce se reflectă și în maniera de coordonare.

Datorită grupării amino grefată la nivelul atomului C4, 4-aminoantipirina prezintă un potențial remarcabil de derivatizare prin intermediul reacției de condensare cu diverși compuși carbonilici. Astfel, au fost sintetizate atât mono baze Schiff [8, 13], cât și bis baze Schiff derivate de la 4-aminoantipirină [16-18]. Astfel de liganzi au fost folosiți pentru sinteza combinațiilor complexe. O manieră de coordonare comună este cea de tip ON [12, 20], unde ligandul coordonează la centrul metalic prin intermediul atomului de azot azometinic și al oxigenului grupării exociclice. În funcție de structura compusului carbonilic sfera de coordonare poate fi extinsă rezultând complecși tridentati ONO [7]. În cazul complexelor proveniți de la bis baze Schiff derivate de la 4-aminoantipirină modul de coordonare specific este OONN [16, 17]. Deși sunt mai rar întâlnite, au fost sintetizate și combinații complexe în

structura căror ligandul coordonează într-un mod aparte, cationul central neinteracționând cu oxigenul exociclic [8] sau cu azotul iminic [24, 2] sau cationul metalic este pentacoordinat NNOOS [18].

Dintre aplicațiile bazelor Schiff derivate de la 4-aminoantipirină și a ale complexelor derivați amintim proprietățile antimicrobiene [11], antifungice [16], antioxidante [8], dar și rolul lor în elucidarea mecanismelor de interacție cu ADN-ul [8, 11, 12].

Partea a II-a a lucrării este consacrată contribuțiilor originale. Strategia de cercetare constă în dezvoltarea rațională a unei serii de liganzi cu proprietăți structurale variate. Modificarea progresivă a anumitor parametri structurali (volumul reactanților, dispunerea spațială a anumitor fragmente din moleculă, numărul și natura situsurilor de coordinare) are un impact direct asupra geometriei combinațiilor complexe. Folosind diferite săruri de cupru(II) s-a urmărit influența contraionului din sarea metalică asupra geometriei complexelor.

Capitolul III „Combinatii complexe ale Cu(II) cu hidrazone derivate de la piridoxal” descrie patru clase de combinații complexe pornind de la liganzii L¹-L⁴ (fig. III.1).

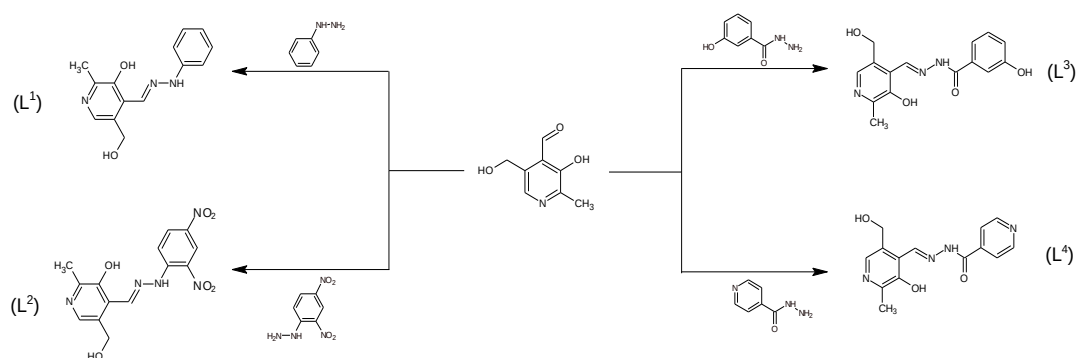


Figura III.1. Schema structurală de dezvoltare a clasei hidrazonelor derivate de la piridoxal

Liganzii piridoxal-fenilhidrazona (L¹) și piridoxal-2,4-dinitro-fenilhidrazona (L²) sunt foarte asemănători structural, prin urmare se observă unele similitudini și în ceea ce privește structurile complexelor derivați. Compușii azometinici au fost caracterizați cu ajutorul tehnicilor spectrale, precum spectroscopia IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN și spectrometria de masă cu ionizare de tip electrospray. Structura ligandului a fost rezolvată și prin difracție de raze X pe monocristal. Unitatea celulară (fig. III.4) constă într-o moleculă de ligand L¹ protonat și un anion perclorat. Prezența anionului perclorat conduce la dezvoltarea unor interacții suplimentare în cristal (fig. III.5). Fiecare anion perclorat interacționează cu trei molecule de ligand prin intermediul legăturilor de hidrogen: N_{piridina}-H···O, N_{hidrazinic}-H···O, O₂-H···O.

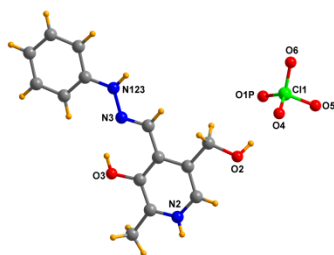


Figura III.4. Structura cristalină a compusului $[\text{HL}^1](\text{ClO}_4)$

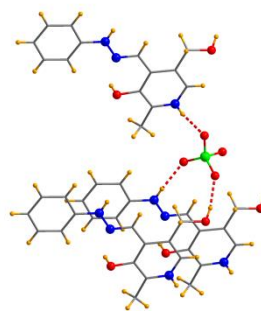


Figura III.5. Interacții între moleculele de ligand și anionul perclorat în cristalul $[\text{HL}^1](\text{ClO}_4)$

Grație anionului perclorat și interacțiilor stabilite între acesta și moleculele de ligand L^1 se formează structura extinsă bidimensională (fig. III.6).

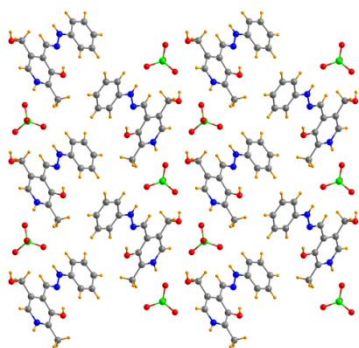


Figura III.6a Structura extinsă în cristalul $[\text{HL}^1](\text{ClO}_4)$
– vedere de-a lungul axei a

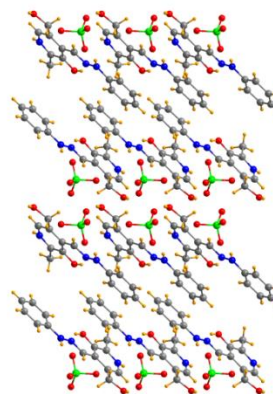


Figura III.6b. Structura extinsă în cristalul $[\text{HL}^1](\text{ClO}_4)$ – vedere de-a lungul axei b

Pornind de la liganzii L^1 și L^2 am sintetizat 8 combinații complexe ale $\text{Cu}(\text{II})$. Sinteza a fost reluată folosite săruri metalice diferite: $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ și $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Modul de coordonare bidentat al ambilor liganzi la ionul Cu^{2+} a fost dedus prin evaluarea comparativă a spectrelor IR ale complexelor cu cele ale liganzilor necoordinați. Cei doi liganzi coordonează în manieră similară, prin intermediul atomului de azot azometinic și al atomului de oxigen al grupării hidroxi deprotonată.

Datorită sărurilor diferite de cupru(II) folosite la sinteză în seria complexelor C^1 - C^4 se observă diferențe în ceea ce privește geometria complexelor (fig. III.15). Combinația complexă C^1 adoptă o geometrie octaedrică distorsată [46]. În afară de cei doi atomi donori ai ligandului sfera de coordonare este completată de un anion clorură și trei molecule de apă de coordonare. Complexii C^2 și C^3 sunt asemănători din punct de vedere al numărului și geometriei de coordonare; ei stabilizează geometria tetraedrică. Complexul C^4 este la rândul

său tetraedric. Totuși, el este diferit de cei descriși anterior întrucât este dinuclear, anionul sulfat coordinând bidentat, în punte.

În cadrul seriei complexelor C^5 - C^8 derivați de la ligandul L^2 nu se remarcă o influență majoră a contra-anionului din sarea de cupru asupra geometriei complexelor. Toți cei patru compuși sunt mononucleari, iar numărul de coordinare este patru. În ceea ce privește natura sferei de coordinare pentru complexii C^5 și C^8 tetracoordinarea este realizată prin coordinarea a două molecule de ligand per ion Cu^{2+} , într-o înconjurare plan-pătrată. În cazul complexului plan-pătrată C^7 sfera de coordinare este completată de doi atomi de oxigen ai anionului azotat coordinat bidentat [34]. În cazul combinației complexe tetraedrice C^6 modul de coordinare unidentat al anionului acetat este pus în evidență de semnalele specifice din spectrul IR [34], iar în cea de-a patra poziție de coordinare se regăsește o moleculă de apă.

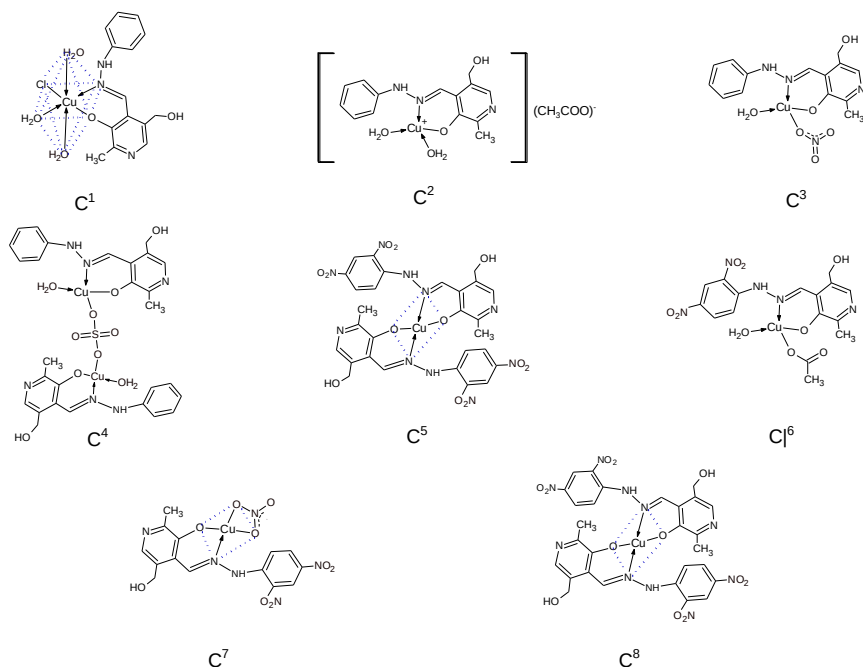


Figura III.15. Structurile complexelor Cu(II) cu liganzii L^1 și L^2

Liganzii piridoxal-3-hidroxi-benzohidrazona (L^3) și piridoxal-izonicotinoil hidrazona (L^4) aduc un element de noutate în sensul că se introduce un al treilea atom donor: oxigenul fragmentului hidrazonic. Acești liganzi provin prin condensarea piridoxalului cu hidrazide și dispun de trei centre de coordinare: atomul de azot azometinic, oxigenul grupării hidroxi-fenolice și atomul de oxigen hidrazonic. Se formează astfel două cicluri chelate de cinci, respectiv șase atomi ce imprimă stabilitate complexelor. Fragmentul hidrazonic este susceptibil să participe la echilibrul tautomer de tip *ceto-enolic* descris în figurile III.28 (L^3) și III.40 (L^4) [19b]. Spectrele IR, 1H -RMN și ^{13}C -RMN pun în evidență prezența formei tautomere de tip *ceto* a moleculelor în stare solidă și în soluție.

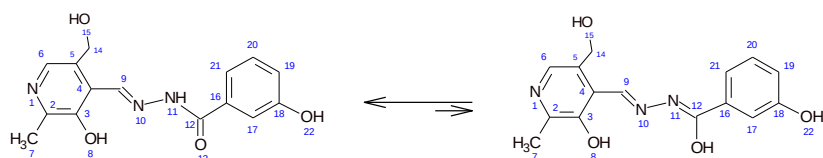


Figura III.28. Echilibrul tautomer pentru ligandul L^3

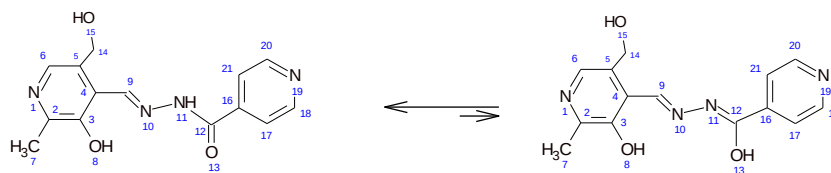


Figura III.40. Echilibrul tautomer pentru ligandul L^4

Pentru ligandul piridoxal-izonicotinoil hidrazona structura cristalină constă în unități clorhidrat H_4L^4Cl și molecule de DMSO în raport 1:2 (fig. III.37). Fiecărei entități H_4L^4Cl îi sunt adăugate două molecule de DMSO folosit drept co-solvent de cristalizare. Se formează multiple legături de hidrogen de tipul O-H $\cdots$ Cl, O-H $\cdots$ N, N-H $\cdots$ Cl, N-H $\cdots$ O și C-H $\cdots$ O.

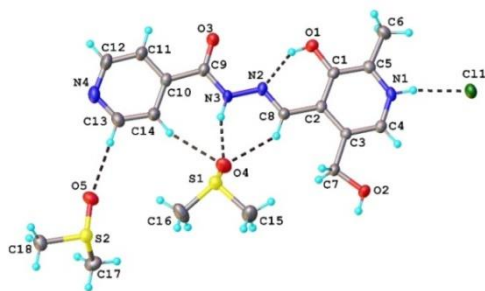


Figura III.37. Unitatea asimetrică H_4L^4Cl în cristalul piridoxal-izonicotinoil hidrazonei

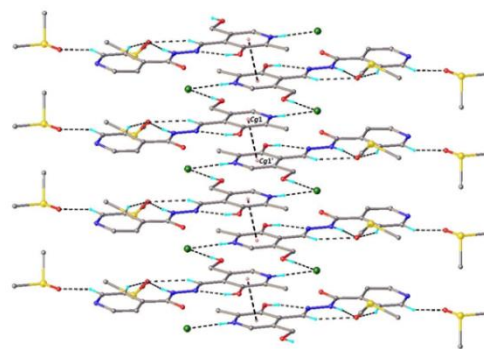


Figura III.38. Arhitectura supramoleculară de tip „coloană” a structurii cristaline H_4L^4Cl

Prezența și influența moleculelor de acid clorhidric și a celor de solvent asupra structurii cristaline reprezintă un element deosebit de important în ceea ce privește stabilizarea structurii supramoleculare dezvoltate în cristal. Împachetarea moleculelor în cristal descrie o dispunere paralelă a unităților H_4L^4Cl sub forma unor straturi conectate prin intermediul legăturilor de hidrogen. Coeziunea în cristal este susținută și prin intermediul interacțiilor π - π stacking aromatic. Distanța dintre centroizii Cg1 și Cg1' ai unităților centro-simetrice formate din inelele aromatice C1/C2/C3/C4/N1/C5 din două molecule de ligand dispuse paralel este de 4.039 Å. Motivul supramolecular remarcat în cristalul H_4L^4Cl este generat de împachetarea paralelă a arhitecturilor de tip „coloană” (fig. III.38) [67].

Cu ligandul L^3 au fost preparați complexii C^9 - C^{12} (fig. III.32) ce au fost caracterizați prin spectroscopie IR, UV-Viz și RPE. Spectrele electronice, precum și cele RPE înregistrate pe pulbere microcristalină la temperatura camerei pentru complexii C^9 și C^{10} indică o

geometrie octaedrică [46]. Hexacoordinarea se realizează prin setul de atomi donori ONO ai ligandului, două molecule de apă și un anion clorură, respectiv acetat. Combinațiile complexe C^{11} și C^{12} sunt plan-pătrate, în cea de-a patra poziție de coordonare regăsindu-se anionul azotat coordonat monodentat, respectiv o moleculă de apă. Lipsa semnalului înregistrat la jumătatea câmpului (aproximativ 1600 G) confirmă mononuclearitatea complexelor.

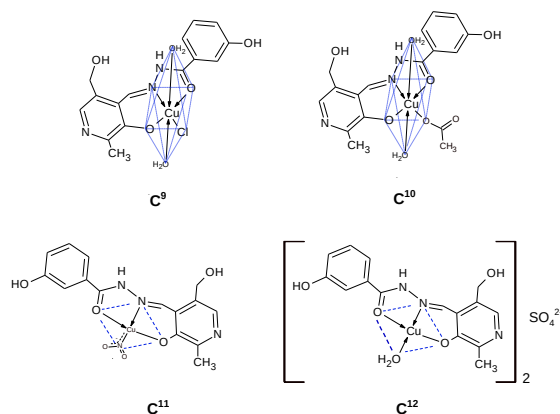


Figura III.32. Structurile complexelor Cu(II) cu ligandul L^3

Combinațiile complexe C^{13} - C^{17} au fost preparate prin coordonarea ligandului L^4 la ionul Cu^{2+} provenit din diferite săruri precursoră. Structurile descrise în figura III.42 au fost propuse prin interpretarea unitară a rezultatelor furnizate de mai multe tehnici.

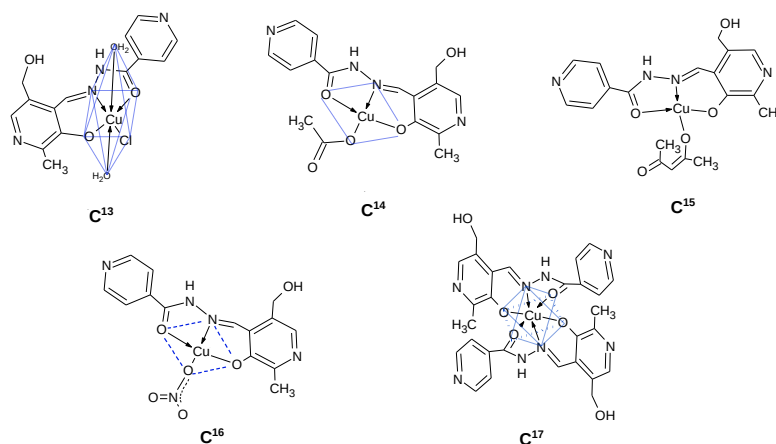


Figura III.42. Structurile complexelor Cu(II) cu ligandul L^4

Aceste combinații complexe pun în evidență influența contraionului din sarea metalică asupra geometriei compușilor. În vederea propunerii geometriei complexelor au fost înregistrate și interpretate spectrele electronice și spectrele RPE în bandă X (fig. III.47, III.48). Semnalele înregistrate în spectrele UV-Viz, precum și valorile tensorului g indică pentru combinațiile complexe C^{13} și C^{17} o geometrie octaedrică [46, 76, 77, 83]. Mai mult, valorile momentelor magnetice efective ($\mu_{\text{eff}} = 1.7$ MB pentru C^{13} și $\mu_{\text{eff}} = 1.8$ MB pentru C^{17}) sunt apropiate valorii de 1.73 MB specifice unui singur spin neîmperecheat într-o înconjurare de

tip octaedric [78]. Totuși, se remarcă diferențe în ceea ce privește componența sferei de coordinare. În timp ce pentru complexul C^{13} numărul de coordinare șase este asigurat de cei trei atomi donori ai ligandului alături de un anion clorură și două molecule de apă de coordinare, în cazul complexului C^{17} ionul metalic este înconjurat de două molecule de ligand. Compușii C^{14} și C^{16} adoptă geometria plan-pătrată [58], tetracoordinarea fiind asigurată de prezența anionilor acetat și azotat coordinați unidentat. Datele spectrale UV-Viz și RPE indică pentru complexul C^{15} o geometrie tetraedrică, cu grad de simetrie mai scăzut [46].

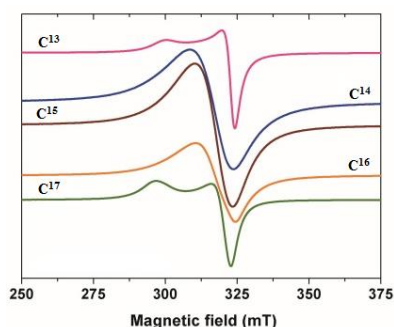


Figura III.47. Spectrele RPE pe pulbere microcristalină pentru complexii C^{13} - C^{17}

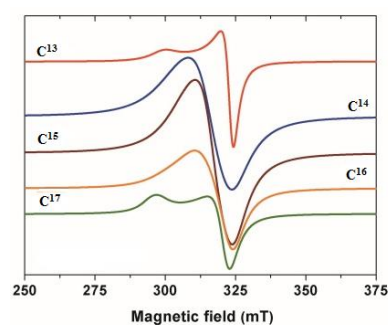


Figura III.48. Spectrele RPE simulate pentru complexii C^{13} - C^{17}

Grupul spațial și sistemul de cristalizare, precum și parametrii cristalografici pentru complexii C^{13} - C^{17} au fost identificate prin difracție de raze X pe pulbere microcristalină. Ambele combinații complexe C^{13} și C^{17} cristalizează în sistem triclinic, grup spațial $P 1$. Sistemul de cristalizare identificat pentru complexii C^{14} și C^{16} este monoclinic. Totuși, de această dată compușii adoptă un grup spațial diferit: $I 1 c 1$ pentru C^{14} și $P 1 21 1$ pentru compusul C^{16} . Parametrii cristalografici rezultați pentru complexul C^{15} sunt diferiți de cei anteriori; sistemul de cristalizare este cel hexagonal, iar grupul spațial este $P 65$.

Complexii derivați de la piridoxal-hidrazonile L^1 - L^4 au fost caracterizați și din punct de vedere al comportamentului termic. Prin încălzirea probelor pe un interval larg de temperatură (30-900 °C) s-a obținut o imagine amplă a modului de descompunere termică și a fragmentelor eliminate. La temperaturi relativ reduse curbele termogravimetrice pun în evidență eliminarea fragmentelor situate în afara sferei de coordinare, ulterior se elimină fragmentele mici coordonate, la temperaturi ridicate observându-se o descompunere avansată a moleculei de complex.

Clasa compușilor derivați de la ligandul L^4 a fost aleasă în vederea efectuării studiilor antimicrobiene. Pentru a obține o imagine cât mai extinsă a spectrului antimicrobian a fost testată din punct de vedere calitativ și cantitativ acțiunea fiecărui compus asupra a patru

tulpini patogene: *Escherichia coli* W3110, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* var. Oxford ATCC 6538 și *Bacillus cereus* ATCC 14579. Valorile concentrațiilor minime inhibitorii (MIC) evidențiază activitatea antimicrobiană a complexelor net superioară față de cea a ligandului, de 8 până la 16 ori mai ridicată (tabelul III.17). Se remarcă astfel importanța chelării și influența ionului metalic în sensul potențării efectului biologic. O privire comparativă asupra efectului antimicrobian arată o evoluție descrescătoare a acestuia în sensul: $C^{13} = C^{14} = C^{16}$ (MIC=64 $\mu\text{g/mL}$ asupra *S. aureus*, *B. cereus*, *P. aeruginosa* și MIC=128 $\mu\text{g/mL}$ asupra *E. coli*) $> C^{15}$ (MIC=64 $\mu\text{g/mL}$ asupra *S. aureus*, *B. cereus* și MIC=128 $\mu\text{g/mL}$ asupra *E. coli*, *P. aeruginosa*) $> C^{17}$ (MIC=128 $\mu\text{g/mL}$ asupra *S. aureus*, *B. cereus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*). Raportându-ne la antibioticele folosite ca standard de lucru, un efect important se constată în cazul C^{13} , C^{14} și C^{16} , aceștia înregistrând asupra *P. aeruginosa* și *B. cereus* o valoare MIC egală cu 64 $\mu\text{g/mL}$, de 8 ori mai scăzută decât cea a ampicilinei [67].

Tabelul III.17. MIC ($\mu\text{g/mL}$) pentru L^4 , C^{13} - C^{17} , antibioticele standard și solvenți

Compus	<i>B. cereus</i> ATCC 14579	<i>S. aureus</i> var. Oxford ATCC 6538	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>E. coli</i> W3110
L^4	1024	1024	1024	1024
C^{13}	64	64	64	128
C^{14}	64	64	64	128
C^{15}	64	64	128	128
C^{16}	64	64	64	128
C^{17}	128	128	128	128
Ampicilina	rezistent	0.5	rezistent	2
Kanamicina	8	4	256	1
Streptomicina	64	32	256	1
Piridina	1024	1024	1024	1024
DMSO	1024	1024	1024	1024

Capitolul IV, intitulat „Combinatii complexe ale Cu(II) cu tiosemicarbazone derivate de la piridoxal”, descrie compușii piridoxal-4-fenil-3-tiosemicarbazona (L^5) și piridoxal-4-benzil-3-tiosemicarbazona (L^6) precum și cele nouă combinații complexe derivate de la aceștia. Formarea celor două tiosemicarbazone au fost confirmată cu ajutorul tehnicilor IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN și ESI-MS. Atât L^5 , cât și L^6 stabilizează tautomerul de tip *tionă* [10]. Utilizând liganzii L^5 și L^6 am preparat două clase de combinații complexe ale cuprului(II): $[\text{Cu}L^5\text{Cl}]$ (C^{18}), $[\text{Cu}L^5(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})]$ (C^{19}), $[\text{Cu}L^5(\text{ONO}_2)]$ (C^{20}), $[\text{Cu}L^5(\text{H}_2\text{O})_2]_2(\text{SO}_4)$ (C^{21}), $[\text{Cu}L^5(\text{OAcac})]$ (C^{22}), $[\text{Cu}_2(\text{HL}^6)_2\text{Cl}_2]\text{Cl}_2$ (C^{23}), $[\text{Cu}L^6(\text{OAc})]$ (C^{24}), $[\text{Cu}L^6(\text{ONO}_2)]$ (C^{25}), $[\text{Cu}(L^6)_2]$ (C^{26}). În ceea ce privește fragmentul participant la coordonare nu se remarcă nicio diferență între cei doi compuși. Diferența dintre cei doi liganzi constă în creșterea volumului tiosemicarbazidei precursoră prin prezența radicalului metilen $-\text{C}^{17}\text{H}_2-$. Deși acesta nu este

de așteptat să genereze variații în ceea ce privește numărul și geometria de coordinare este probabil ca prezența sa să inducă impedimente de ordin steric. În plus, prezența acestui fragment saturat, hidrofoab poate influența proprietățile fizice ale complexelor, comportamentul lor termic, precum și proprietățile aplicative.

Structurile combinațiilor complexe derivate de la liganzii L^5 și L^6 , așa cum sunt prezentate în figura IV.15, au fost deduse prin corelarea informațiilor furnizate de tehnicile analitice (spectrometria de masă, spectroscopia IR, spectroscopia electronică și difracția de raze X pe monocristal – pentru complexii C^{18} și C^{23}).

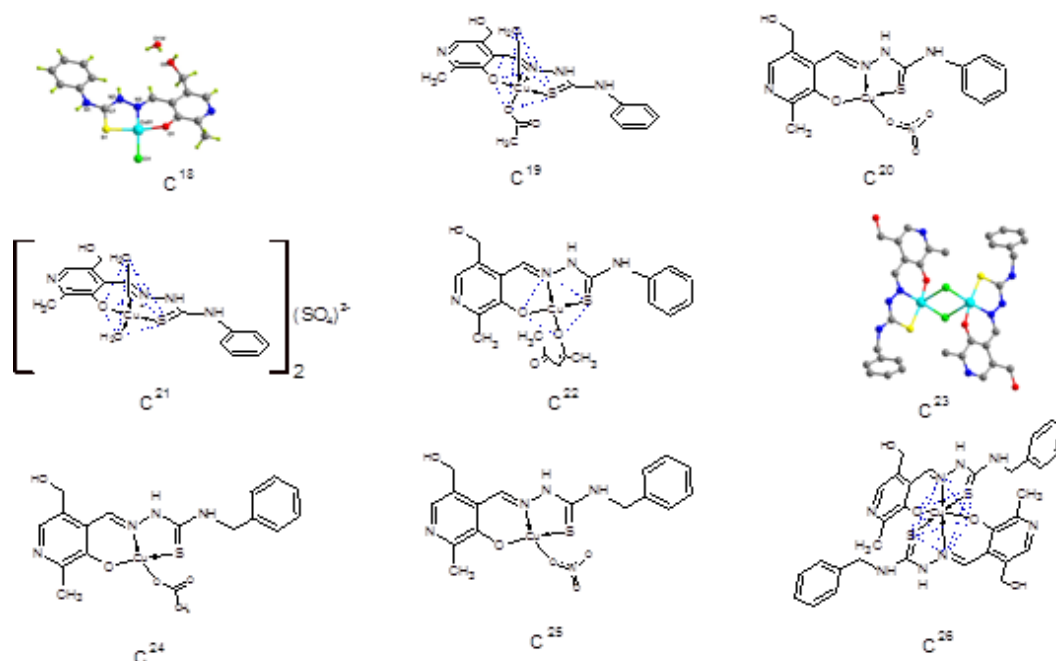


Figura IV.15. Structurile propuse pentru combinațiile complexe C^{18} - C^{26}

O metodă modernă de caracterizare a compușilor coordinativi, ce a fost aplicată și în cazul complexelor C^{19} - C^{22} și C^{24} - C^{26} , este spectrometria de masă. Cu ajutorul acesteia a fost pusă în evidență formarea compușilor chelați. Spectrele ESI-MS pentru complexii C^{19} (fig. IV.16), C^{20} , C^{21} prezintă semnalul atribuit ionului molecular $[CuL^5]^+$, în timp ce spectrele de masă ale compușilor C^{24} (fig. IV.19), C^{25} , C^{26} prezintă un semnal la m/z 392.3 ce corespunde ionului molecular complex $[CuL^6-H]^+$.

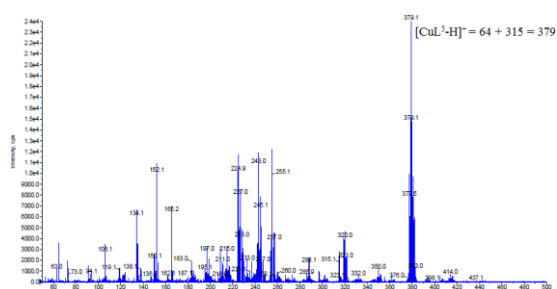


Figura IV.16. Spectrul ESI-MS pentru complexul C^{19}

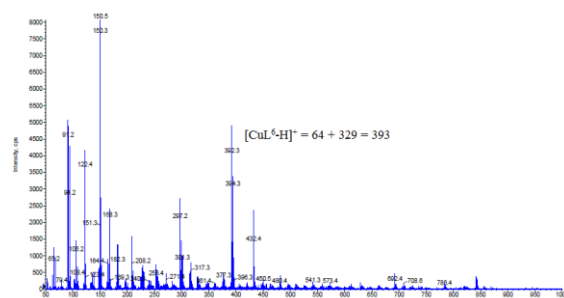


Figura IV.19. Spectrul ESI-MS pentru complexul C^{24}

Deși cei doi liganzi sunt asemănători din punct de vedere structural, se remarcă o diversitate accentuată în rândul geometriilor complexelor metalici. Combinațiile complexe derivate de la ligandul L^5 prezintă geometrii de tip piramidă pătrată (C^{19} , C^{21}), plan-pătrată (C^{18} , C^{22}) și tetraedrică (C^{20}) [40, 41]. Întrucât modul de coordonare este identic (ONS) geometriile diferite ale combinațiilor complexe sunt dictate de prezența în sfera de coordonare a atomilor donori ai contra-anionului din sarea metalică și/sau a moleculelor de apă coordonate. Astfel, putem deduce influența pe care o exercită sarea precursoră de cupru asupra geometriei complexelor finali.

Varietatea stereochemică se remarcă și în cazul complexelor derivați de la tiosemicarbazona L^6 , aceștia adoptând geometrii de tip piramidă pătrată (C^{23}), tetraedrice (C^{24} , C^{25}) și octaedrice (C^{26}). Ca o particularitate, hexacoordinarea ionului de $Cu(II)$ în cazul compusului C^{26} este asigurată prin coordonarea a două molecule de ligand la un ion metalic.

Un aspect deosebit de interesant este analiza cristalografică a combinațiilor complexe C^{18} și C^{23} , obținute prin coordonarea L^5 , respectiv L^6 la ionul Cu^{2+} provenit din clorura de cupru. În structura ambilor complecși coordonarea ligandului se realizează prin intermediul aceluiași tip de atomi donori (S1N3O1 – C^{18} , S1N2O2 – C^{23}); totuși, modul de coordonare este diferit.

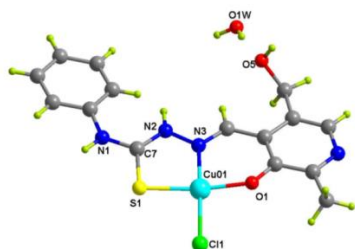


Figura IV.22. Structura moleculară a complexului C^{18}

Ionul Cu^{2+} din combinația complexă C^{18} prezintă numărul de coordonare patru și este înconjurat într-o geometrie de tip plan-pătrată. Structura cristalină, așa cum este ilustrată în figura IV.22, este formată dintr-o moleculă de ligand piridoxal-4-fenil-3-tiosemicarbazonă și un anion clorură, coordonate la ionul Cu^{2+} și o moleculă de apă de cristalizare.

Ligandul L^5 chelează în manieră monobazică prin deprotonarea grupării hidroxi grefată la nivelul heterociclului, iar sarcina complexului este neutralizată prin coordonarea unui anion clorură ($Cl1$). Datele cristalografice confirmă și faptul că tiosemicarbazona L^5 își păstrează forma tautomeră de tip *tionă* și în urma coordinării. Legătura $C7=S1$ are o lungime de 1.735 Å. Interacția între moleculele de compus C^{18} vecine este complexă. Fiecare moleculă interacționează cu cea învecinată prin intermediul a trei legături de hidrogen: $O5-H \cdots O1$, $N1-H \cdots O1w$, $O1w-H \cdots O5$ (fig. IV.23). Împachetarea în cristal generează o structură extinsă sub formă de „lanț” (fig. IV.24).

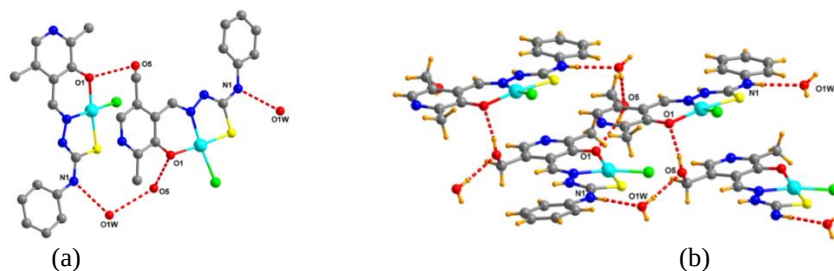


Figura IV.23. Interacții între moleculele de complex în cristalul complexului C^{18}

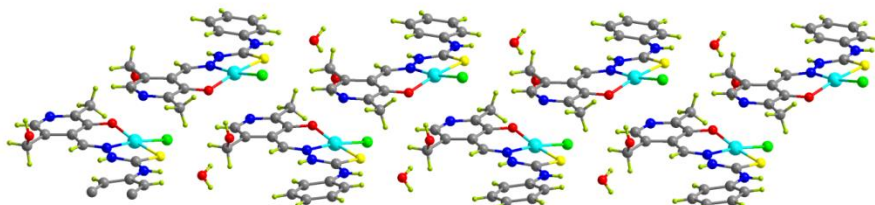


Figura IV.24. Structură extinsă sub formă de lanț în cristalul complexului C^{18}

Complexul C^{23} este dinuclear și prezintă o geometrie de tip piramidă pătrată așa cum este descrisă în figura IV.25. El cristalizează în sistem monoclinic, grup spațial $P2_1/c$.

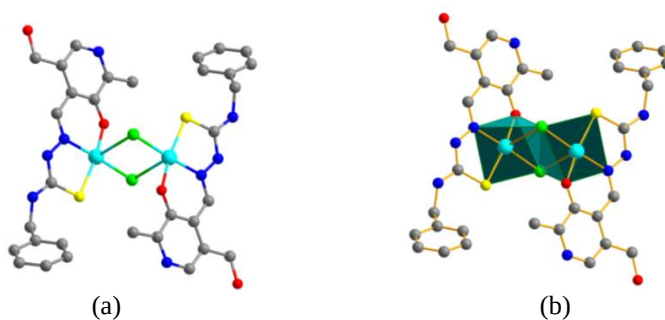


Figura IV.25. Structura moleculară a dinuclearului $[Cu_2(HL^6)_2Cl_2]^{2+}$ (anionii clorură din afara sferei de coordinare nu sunt reprezentați)

Structura dinucleară a complexului C^{23} este favorizată de prezența anionilor clorură coordinați ce funcționează ca punți între centrii metalici. Fiecare anion clorură coordonează totodată la un al doilea cation Cu^{2+} . Numărul de coordinare al ionului Cu^{2+} este cinci, iar geometria centrului metalic este de tip piramidă pătrată distorsată. Ligandul L^6 păstrează forma de tip *tionă* după coordinare. Unitatea asimetrică descrisă în figura IV.26 cuprinde o moleculă de ligand și un anion clorură, ambele coordonate la ionul Cu^{2+} , precum și un al doilea anion clorură situat în afara sferei de coordinare.

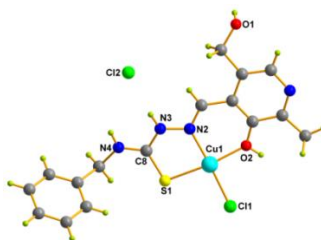


Figura IV.26. Unitate asimetrică în complexul C^{23}

Complexul C^{23} este foarte interesant din perspectiva modului de coordinare al ligandului la ionul Cu^{2+} . Ligandul își păstrează forma neutră datorită faptului că gruparea hidroxi grefată direct la nivelul ciclului piridinic nu se deprotonează, ci participă la coordinare prin intermediul unei legături $O2 \rightarrow Cu$. Alte două poziții de coordinare sunt ocupate de atomul de azot iminic $N2$ și atomul de sulf $S1$, ce interacționează cu centrul metalic prin legăturile coordinative $N2 \rightarrow Cu$ și $S1 \rightarrow Cu$. Este evidențiată prezența unui anion clorură ce ocupă cea de-a patra poziție din sfera de coordinare. Sarcina monopozitivă este compensată anionului clorură situat în exteriorul sferei de coordinare. Împachetarea moleculelor de complex în cristal este sub forma unei structuri extinse bidimensională (fig. IV.27).

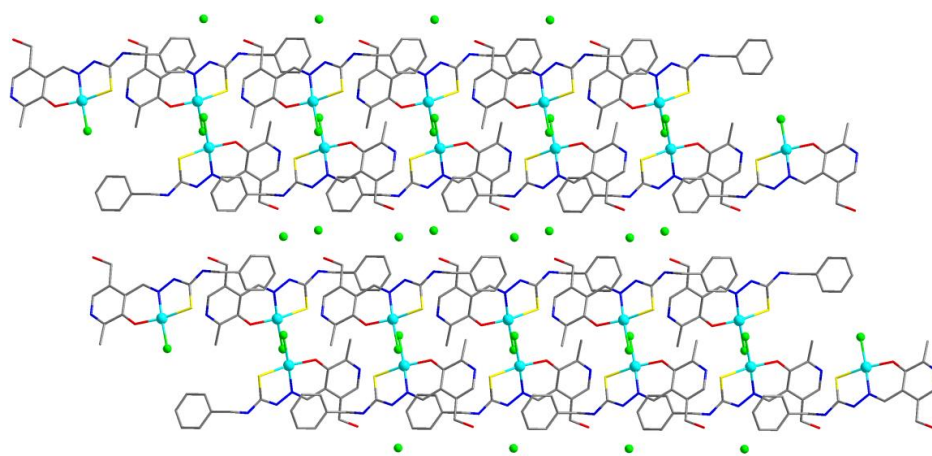


Figura IV.27. Împachetarea în cristalul complexului C^{23}

Capitolul V, intitulat „*Combinatii complexe ale Cu(II) cu baze Schiff derivate de la 4-aminoantipirină*” descrie trei liganzi azometinici sintetizați prin condensarea 4-aminoantipirinei cu aldehydele 4-(dimetilamino)benzaldehida (L^7), 3-benziloxi-4-metoxibenzaldehida (L^8) și 4-acetoxi-3-metoxibenzaldehida (L^9). Toți cei trei compuși iminici au fost caracterizați prin spectrometrie de masă, spectroscopie IR, 1H -RMN, ^{13}C -RMN, UV-Viz și difracție de raze X pe monocristal. Analiza cristalografică pune în evidență formarea noii legături azometinice, dar și dispunerea principalelor fragmente din moleculă (fig. V.5, V.7, V.8). Putem observa dispunerea aproape coplanară a ciclului pirazolonic și a fragmentului benzaldiminic. Pe de altă parte, substituentul fenil din restul de 4-aminoantipirină, precum și radicalul benziloxi din structura L^8 , sunt deplasate semnificativ în afara planului descris de inelele pirazolonic și benzaldiminic. De asemenea, în structura L^9 fragmentul acetat este aproape perpendicular pe inelul aromatic din fragmentul de compus carbonilic.

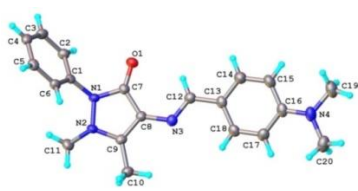


Figura V.5. Structura moleculară a ligandului L^7

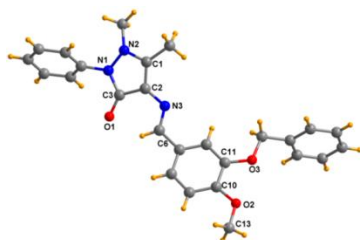


Figura V.7. Structura moleculară a ligandului L^8

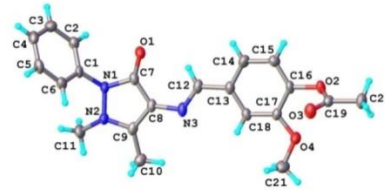


Figura V.8. Structura moleculară a ligandului L^9

Împachetarea în cristal a liganzilor L^7 și L^9 se realizează prin intermediul unei multitudini de legături de tip donor-acceptor și a interacțiilor de tip π - π stacking aromatic (fig. V.6, V.9).

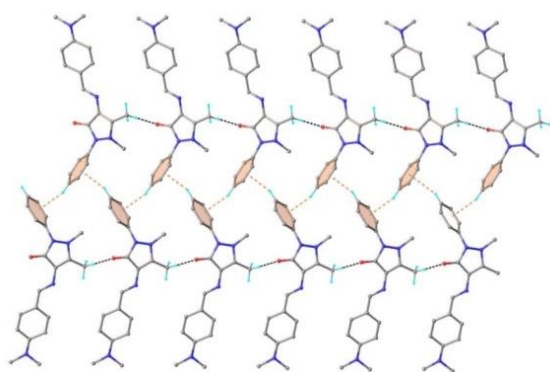


Figura V.6. Structura extinsă și tipul de interacții în cristalul L^7

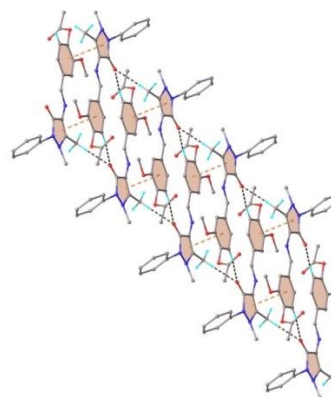


Figura V.9. Structura extinsă și tipul de interacții în cristalul L^9

Pornind de la liganzii L^7 și L^8 au fost preparate 9 combinații complexe folosind sărurile de cupru(II): $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CuBr_2 , $\text{Cu}(\text{OAcac})_2$, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ și $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Am obținut astfel complexii C^{27} - C^{31} proveniți de la L^7 și complexii C^{32} - C^{35} proveniți de la L^8 (fig. V.23). Ca o trăsătură comună remarcăm faptul că toate combinațiile complexe s-au format prin coordinarea a două molecule de ligand per ion Cu^{2+} . Modul de coordinare al liganzilor, apreciat pe baza datelor spectrale IR, este neutru, bidentat prin intermediul azotului iminic și al oxigenului de la nivelul ciclului pirazolonic. Se obțin astfel complexii plan-pătrați C^{29} , C^{30} și C^{34} . Sarcina pozitivă a ansamblurilor formate este compesată de anionii acetilacetonat (C^{29} , C^{34}) și sulfat (C^{30}). În cazul celorlalți compuși sfera de coordinare este extinsă, generându-se complexi cu geometrii variate. Combinațiile complexe C^{27} , C^{28} , C^{31} și C^{32} prezintă o geometrie de tip piramidă pătrată ca urmare a coordinării unei molecule de apă în poziția axială, în timp ce anionii clorură, bromură și perclorat se regăsesc în afara sferei de coordinare. În structura complexilor C^{33} și C^{35} ionul metalic este hexacoordinat într-o stereochimie octaedrică; în pozițiile axiale sunt coordinați anioni bromură (C^{33}), respectiv

molecule de apă (C^{35}). Prezența fragmentelor cu masă mică situate în interiorul sau exteriorul sferei de coordinare a fost evidențiată prin analiză termogravimetrică.

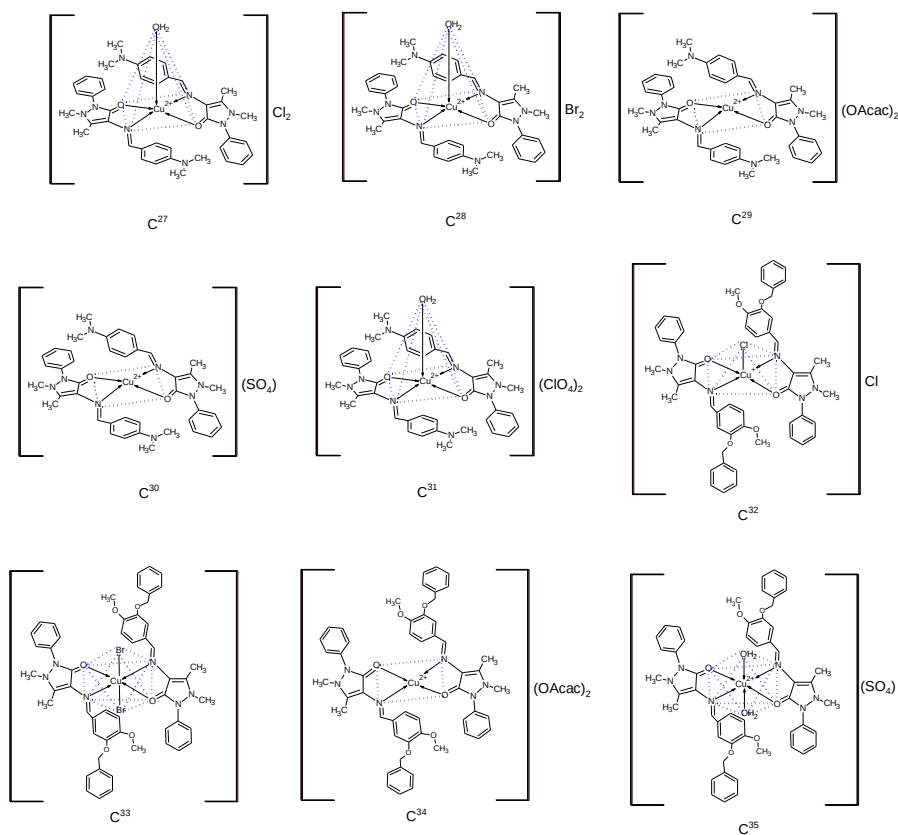


Figura V.23. Structurile propuse pentru combinațiile complexe C^{27} - C^{35}

Din clasa complexelor cu baze Schiff ale 4-aminoantipirinei a fost preparat și un complex al cărui ion Cu^{2+} provine dintr-o sare organică: salicilatul de cupru(II). Complexul C^{36} obținut prin coordonarea ligandului cunoscut ASAAP [28] la ionul Cu^{2+} provenit din salicilatul de cupru(II) prezintă o geometrie octaedrică distorsată. Analiza de difracție de raze X pe monocristal indică formarea unui lanț în structura căruia unitățile asimetrice sunt conectate prin intermediul fragmentului salicilat (fig. V.34). Hexacoordinarea este asigurată de cei trei atomi donori ai ligandului ONO, de cei doi atomi de oxigen ai grupării carboxil din sarea organică și de atomul de oxigen al grupării hidroxi din fragmentul salicilat al unei molecule din vecinătate (fig. V.35).

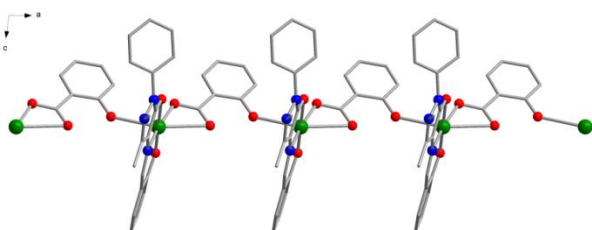


Figura V.34. Structura sub formă de lanț rezultată prin interacții $O5'-Cu1$ în complexul C^{36}

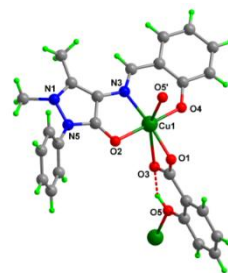


Figura V.35. Unitatea asimetrică în complexul C^{36}

Lanțurile polinucleare interacționează între ele prin intermediul legăturilor π - π stacking aromatic la nivelul ciclurilor pirazolonic și fenil din fragmentul de 4-aminoantipirină (fig. V.36) rezultând o împachetare sub formă de „scară” (fig. V.37). Unitățile sub formă de „scară” se assemblează între ele prin intermediul legăturilor π - π între nucleele fenil din 4-aminoantipirină (fig. V.38).

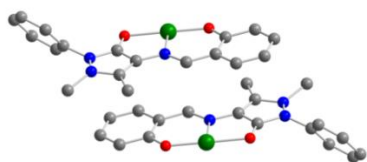


Figura V.36. Interacții π - π în cristalul C³⁶

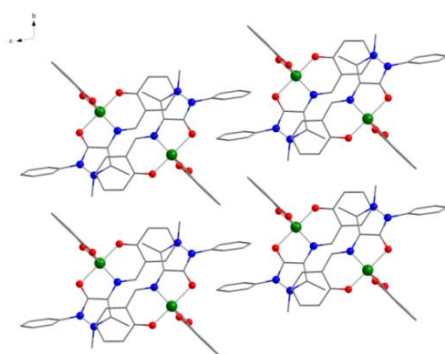


Figura V.38. Împachetarea unităților de tip „scară” în cristalul C³⁶

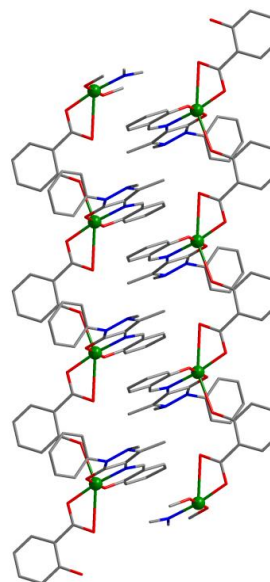


Figura V.37. Împachetare sub formă de „scară” în complexul C³⁶

Ultimul capitol „*Evaluarea comparativă a stabilității liganzilor și efectul antioxidant al unor combinații complexe*” se concentrează asupra proprietăților și aplicațiilor compușilor sintetizați. Liganzii L¹-L³ și L⁵-L⁹ au fost caracterizați în detaliu din punct de vedere al stabilității termice pe baza studiilor de chemiluminiscență, calorimetrie cu scanare diferențială și termogravimetrie. Rezultatele arată faptul că hidrazonile derivate de la piridoxal sunt mai puțin stabile la temperatură, piridoxal-tiosemicarbazonele prezintă o stabilitate intermediară, în timp ce bazele Schiff ale 4-aminoantipirinei sunt cele mai stabile la degradare termică. Variația stabilității termice urmează ordinea: L⁸ > L⁷ > L⁹ > L² > L¹ > L⁵ > L³ > L⁶. Gradul de cristalinitate al liganzilor L⁷-L⁹ a fost evaluat pe baza entalpiilor de topire. Ordinea descrescătoare a caracterului cristalin este: L⁹ ($\Delta H_m = 307$ J/g) > L⁷ ($\Delta H_m = 92$ J/g) > L⁸ ($\Delta H_m = 68$ J/g).

Efectul antioxidant al combinațiilor complexe C², C⁶, C¹⁰ și C¹⁹ a fost evaluat prin evaluarea comparativă a stabilității polimerului etilen-propilen-terpolimer (EPDM) în absența și în prezența complexelor ca agenți protectori. Efectul antioxidant a fost cuantificat cu ajutorul studiilor de chemiluminiscență în condiții izoterme (180 °C) și în condiții neizoterme

la: 3.7 °C/min, 5.0 °C/min, 10.0 °C/min, respectiv 15.0 °C/min. Studiile efectuate în condiții izoterme pun în evidență diferențe semnificative în ceea ce privește nivelul efectului antioxidant al complexilor ce descrește în sensul: $C^6 > C^2 > C^{19} > C^{10}$. Această tendință este dependentă de natura ligandului și de particularitățile electronice ale compușilor. Studiile de chemiluminiscență în condiții neizoterme evidențiază influența vitezei de încălzire asupra evoluției procesului oxo-degradativ. Se observă că o creștere a vitezei de încălzire are ca rezultat întârzierea procesului de oxidare cu aproximativ 25 °C.

Bibliografie selectivă

Capitolul I

- [12] D.E. Metzler, M. Ikawa, E.E. Snell, *J Am Chem Soc* 76 (1954) 648.
- [14] Y.H. Lim, T. Yoshimura, Y. Kurokawa, N. Esaki, K. Soda, *J Biol Chem* 273 (1998) 4001.
- [15] S. Sharif, D. Schagen, M.D. Toney, H.H. Limbach, *J Am Chem Soc* 129 (2007) 4440.
- [16] H. Kumagai, H. Yamada, H. Matsui, H. Ohkishi, K. Ogata, *J Biol Chem* 245 (1970) 594.
- [17] M. Adrover, B. Vilanova, F. Munoz, J. Donoso, *Bioorg Chem* 37 (2009) 26.
- [22] a) R. Percudani, A. Peracchi, *EMBO Rep* 4 (2003) 850; b) Enzyme Commission: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>
- [28] R. Bilski, M.Y. Li, M. Ehrenshaft, M.E. Daub, C.F. Chignell, *Photochem Photobiol* 71 (2000) 129.
- [29] R. Chumnantana, N. Yokochi, T. Yagi, *Biochim Biophys Acta* 1722 (2005) 84.
- [37] H.N. Christensen, S. Collins, *J Biol Chem* 220 (1956) 279.
- [38] H.N. Christensen, *J Am Chem Soc* 79 (1957) 4073.
- [39] R.H. Holm, in: G.L. Eichhorn (ed.), *Inorganic Biochemistry*, Elsevier, Amsterdam, 1975, 1165.
- [47] N. Galic, I. Brodanac, D. Kontrec, S. Miljanic, *Spectrochim Acta A* 107 (2013) 263.
- [50] N. Galic, M. Rubcic, K. Magdic, M. Cindric, V. Tomisic, *Inorg Chim Acta* 366 (2011) 98.
- [51] V.I. Minkin, A.V. Tsukanov, A.D. Dubonosov, V.A. Bren, *J Mol Struct* 998 (2011) 179.
- [52] a. S. Sharif, D.R. Powell, D. Schagen, T. Steiner, M.D. Toney, E. Fogle, H.H. Limbach, *Acta Cryst B* 62 (2006) 480; b. S. Sharif, D. Schagen, M.D. Toney, H.H. Limbach, *J Am Chem Soc* 129 (2007) 4440; c. S. Sharif, G.S. Denisov, M.D. Toney, H.H. Limbach, *J Am Chem Soc* 129 (2007) 6313.
- [53] E.W. Ainscough, A.M. Brodie, A. Dobbs, J.D. Ranford, J.M. Waters, *Inorg Chim Acta* 267 (1998) 27.
- [54] H. Hosseini-Monfared, Z. Kalantari, M.A. Kamyabi, C. Janiak, Z. Anorg, *Allg Chem* 633 (2007) 1945.
- [55] C. Hao, R. Wang, M. Zhang, H. Yangb, M. Ge, J. Chen, J. Qiu, *J Photochem Photobiol A* 217 (2011) 219.
- [56] H. Hosseini-Monfared, H. Falakian, R. Bikas, P. Mayer, *Inorg Chim Acta* 394 (2013) 526.

- [57] N. Galic, A. Dijanosic, D. Kontrec, S. Miljanic, *Spectrochim Acta A* 95 **(2012)** 347.
- [61] D.F. Back, M.A. Ballin, G. Manzoni de Oliveira, *J Mol Struct* 935 **(2009)** 151.
- [69] J.S. Casas, M.S. Garcia-Tasende, J. Sordo, *Coord Chem Rev* 209 **(2000)** 197.
- [70] V.M. Leovac, V.S. Jevtovic, L.S. Jovanovic, G.A. Bogdanovic, *J Serb Chem Soc* 70 **(2005)** 393.
- [71] T.S. Lobana, R. Sharma, G. Bawa, S. Khanna, *Coord Chem Rev* 253 **(2009)** 977.
- [78] M. Belicchi Ferrari, F. Bisceglie, G. Pelosi, P. Tarasconi, R. Albertini, P.P. Dall Aglio, S. Pinelli, A. Bergamo, G. Sava, *J Inorg Biochem* 98 **(2004)** 301.
- [85] R. Manikandan, P. Vijayan, P. Anitha, G. Prakash, P. Viswanathamurthi, R.J. Butcher, K. Velmurugan, R. Nandhakumar, *Inorg Chim Acta* 421 **(2014)** 80.
- [95] a) T. Taguchi, M. Sugiura, Y. Hamada, I. Miwa, *Eur J Pharmacol* 378 **(1999)** 283; b) H. Miyoshi, T. Taguchi, M. Sugiura, M. Takeuchi, K. Yanagisawa, Y. Watanabe, I. Miwa, Z. Makita, T. Koike, *Horm Metab Res* 34 **(2002)** 371.
- [102] a) M.S. Iqbal, I.H. Bukhari, M. Arif, *Appl Organometal Chem* 19 **(2005)** 864; b) M.S. Iqbal, A. H. Khan, B.S. Loothar, I.H. Bukhari, *Med Chem Res* 18 **(2009)** 31.

Capitolul II

- [2] J.S. Casas, M.S. Garcia-Tasende, A. Sanchez, J. Sordo, A. Touceda, *Coord Chem Rev* 251 **(2007)** 1561.
- [7] T. Rosu, E. Pahontu, C. Maxim, R. Georgescu, N. Stanica, G.L. Almajan, A. Gulea, *Polyhedron* 29 **(2010)** 757.
- [8] S. Sathiyaraj, K. Sampath, R.J. Butcher, R. Pallepogu, C. Jayabalakrishnan, *Eur J Med Chem* 64 **(2013)** 81.
- [11] J. Joseph, K. Nagashri, G. Boomadevi Janaki, *Eur J Med Chem* 49 **(2012)** 151.
- [12] M. Selvaganapathy, N. Pravin, K. Pothiraj, N. Raman, *J Photochem Photobiol B* 138 **(2014)** 256.
- [13] P. Mosae Selvakumar, E. Suresh, P.S. Subramanian, *Polyhedron* 26 **(2007)** 749.
- [16] A.K. Sharma, S. Chandra, *Spectrochim Acta A* 81 **(2011)** 424.
- [17] T. Rosu, M. Negoiu, S. Pasculescu, E. Pahontu, D. Poirier, A. Gulea, *Eur J Med Chem* 45 **(2010)** 774.
- [18] M. Tyagi, S. Chandra, P. Tyagi, J. Akhtar, A. Kandan, A. Singh, *J Taibah Univ Sci* **(2016)**.
- [20] A.R. Ibrahim, *Int J Adv Res* 3 **(2015)** 315.

[24] H. Liang, X.W. Wang, Z.F. Chen, L. Huang, H.L. Zou, J. Zhou, K.B. Yu, *Acta Crystallogr E* 60 **(2004)** m294.

Capitolul III

[19] b. R.S. Mezey, T. Zaharescu, M.E. Lungulescu, V. Marinescu, S. Shova, T. Rosu, *J Therm Anal Calorim* 126 **(2016)** 1763.

[34] K. Nakamoto, *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*, 5th ed. Wiley-Interscience, New York **(1997)**.

[46] A.B.P. Lever, *Inorganic Electronic Spectroscopy*, 2nd ed., Elsevier Science, New York, **1984**.

[58] R.S. Joseyphus, M.S. Nair, *Arabian J Chem* 3 **(2010)** 195. / D. Banerjea, *Coordination Chemistry*, Tata McGrwo-Hill Publisher, 1993.

[67] R.S. Mezey, I. Mathe, S. Shova, M.N. Grecu, T. Rosu, *Polyhedron* 102 **(2015)** 684.

[76] R.B. Sumathi, M.B. Halli, *Bioinorg Chem Appl* 2014 **(2014)**

[77] a. S.M. Saadeh, *Arabian J Chem* 6 **(2013)** 191; b. Z. Hong-Yun, C. Dong-Li, C. Pei-Kun, C. De-Ji, C. Guang-Xia, *Polyhedron* 11 **(1992)** 2313.

[78] D.W. Smith, *Inorg Chem* 5 **(1966)** 2236.

[83] B.N. Misra, R. Kripal, *Revue Phys Appl* 16 **(1981)** 411.

Capitolul IV

[10] R.S. Mezey, T. Zaharescu, M.E. Lungulescu, V. Marinescu, S. Shova, T. Rosu, *J Therm Anal Calorim* 126 **(2016)** 1763.

[40] A.B.P. Lever, *Inorganic Electronic Spectroscopy*, 2nd ed., Elsevier Science, New York, **1984**.

[41] a. V.M. Leovac, M.D. Joksovic, V. Dicjakovic, L.S. Jovanovic, Z. Saranovic, A. Pevec, *J Inor Biochem* 101 **(2007)** 1094; b. C. Karunakaran, K.R.J. Thomas, A. Shunmugasundaram, R. Murugesan, *J Chem Crystallogr* 29 **(1999)** 413.

Capitolul V

[28] T. Rosu, S. Pasculescu, V. Lazar, C. Chifiriuc, R. Cernat, *Molecules* 11 **(2006)** 904.

Lista lucrărilor publicate și a lucrărilor prezentate

Lista articolelor publicate în domeniul tezei de doctorat

1. Structural characterization and thermal behaviour of some azomethine compounds derived from pyridoxal and 4-aminoantipyrine. **Réka-Stefana Mezey**, Traian Zaharescu, Marius Eduard Lungulescu, Virgil Marinescu, Sergiu Shova, Tudor Roșu, *J Therm Anal Calorim* 126 (2016) 1763.

2. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of copper(II) complexes with hydrazone derived from 3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-methylpyridine-4-carbaldehyde. **Réka-Stefana Mezey**, István Máthé, Sergiu Shova, Maria-Nicoleta Grecu, Tudor Roșu, *Polyhedron* 102 (2015) 684.

Synthesis, structural and spectral studies of Cu(II) and V(IV) complexes of a novel Schiff base derived from pyridoxal. Antimicrobial activity. Tudor Roșu, Elena Pahonțu, **Réka-Stefana Mezey**, Diana-Carolina Ilieș, Rodica Georgescu, Sergiu Shova, Aurelian Gulea, *Polyhedron* 31 (2012) 352.

Lista lucrărilor prezentate la conferințe/sesiuni de comunicări

Synthesis, spectral characterization and structure of some novel copper(II) complexes with thiosemicarbazones derived from pyridoxal. **Réka-Stefana Mezey**, Modrea Valentina Mihaela, Aurelian Gulea, Tudor Roșu. *International Conference „Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry” XVIIIth* ed., 8-9 octombrie 2015, Chișinău, Moldova – poster.

Synthesis, characterization and antimicrobial activity of the ligand pyridoxal isonicotinoyl hydrazone and corresponding copper(II) complexes as potential antibacterial agents. **Réka-Stefana Mezey**, István Máthé, Tudor Roșu. *Congresul Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila București*, ed. III, 28-30 mai 2015, București – poster.

Novel copper(II) complexes derived from azomethine type ligands containing a pyridoxal moiety: Synthesis, structure and spectral characterization. **Réka-Stefana Mezey**, Cătălin Maxim, Tudor Roșu. *Sesiunea de Comunicări Științifice Studențești* ed. XI. Premiul II. 22 mai 2015, București – prezentare orală.

*Metal complexes of novel azomethine compounds derived from antipyrine and pyridoxal – synthesis, structural characterization and biological activity. **Réka-Stefana Mezey**, Tudor Roșu, Elena Pahonțu, Diana-Carolina Ilieș, Sergiu Shova, Rodica Georgescu. Simpozionul Aniversar „Facultatea de Chimie – 150 de ani de tradiție”, Sesiunea Festivă a Școlii Doctorale în Chimie, 14 iunie 2014, București – prezentare orală.*