

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL FARMACIE

*Combinatii complexe ale unor metale tranzitionale cu  
liganzi baze Schiff bidentate: sinteză, caracterizare și  
investigarea potențialului biologic*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. ELENA MIHAELA PAHONȚU**

**Student-doctorand:**

**GINA LUPAȘCU**

**2021**

## Cuprins

INTRODUCERE.....	8
PARTEA I.....	13
1 Caracteristici generale și implicații biologice ale unor liganzi de tip baze Schiff.....	14
1.1 Caracteristici generale ale bazelor Schiff .....	15
1.2 Implicații biologice ale bazelor Schiff.....	17
1.2.1 Activitatea antibacteriană.....	17
1.2.2 Activitatea antitumorală.....	23
1.2.3 Activitatea antioxidantă .....	27
1.2.4 Activitatea antimicotică .....	30
1.2.5 Activitatea antivirală .....	32
2 Caracteristici generale și implicații biologice ale compușilor fluorurați.....	34
2.1 Compușii fluorurați.....	35
2.2 Baze Schiff fluorurate cu activitate biologică.....	38
3 Combinații complexe cu liganzi de tip baze Schiff.....	41
3.1 Caracteristici generale ale combinațiilor complexe cu liganzi de tip baze Schiff .....	42
3.2 Proprietăți biologice ale combinațiilor complexe cu liganzi de tip baze Schiff .....	42
3.3 Combinații complexe cu liganzi derivați de la vanilină.....	44
3.4 Combinații complexe cu liganzi derivați de la salicilaldehidă .....	46
3.5 Importanța ionului metalic în structura combinațiilor complexe.....	52
BIBLIOGRAFIE .....	65
PARTEA II.....	81
4 Metodologia generală a cercetării.....	83
5 Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe ale Co(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Pd(II) și Pt(II) cu liganzi de tip baze Schiff.....	94
5.1 Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe cu un ligand bază Schiff derivat de la salicilaldehidă (HL <sup>1</sup> ) .....	95
5.1.1 Sinteza și caracterizarea ligandului 2-(((2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)imino)metil)fenol (HL <sup>1</sup> ).....	95
5.1.2 Caracterizarea structurală prin difracție de raze X a ligandului HL <sup>1</sup> .....	98
5.1.3 Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe cu ligandul HL <sup>1</sup> .....	100
5.1.4 Caracterizarea structurală prin difracție de raze X a combinațiilor complexe.....	113
5.2 Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe cu un ligand bază Schiff derivat de la 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehidă (HL <sup>2</sup> ).....	121
5.2.1 Sinteza și caracterizarea ligandului 5-hidroxi-2-(((2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)imino)metil)fenol (HL <sup>2</sup> ) .....	121
5.2.2 Caracterizarea structurală prin difracție de raze X a ligandului HL <sup>2</sup> .....	124
5.2.3 Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe cu ligandul HL <sup>2</sup> .....	126

5.2.4 Caracterizarea structurală prin difracție de raze X a combinațiilor complexe .....	138
6 Studii de docking molecular .....	146
6.1 Introducere .....	147
6.2 Descrierea programului MultiDocking .....	147
6.3 Informații despre dezvoltarea software-ului .....	150
6.4 Studii de docking molecular asupra ligandului HL <sup>1</sup> și a combinațiilor sale complexe ..	152
6.5 Studii de docking molecular asupra ligandului HL <sup>2</sup> și a combinațiilor sale complexe ..	162
7 Investigarea toxicității acute și evaluarea potențialului biologic al combinațiilor complexe .	169
7.1 Investigarea toxicității acute și evaluarea potențialului biologic al combinațiilor complexe cu baza Schiff HL <sup>1</sup> .....	170
7.1.1 Investigarea toxicității acute .....	170
7.1.2 Studii de interacțiune proteică.....	174
7.1.3 Studii de interacțiune cu ADN .....	179
7.1.4 Evaluarea potențialului antioxidant.....	181
7.1.5 Evaluarea potențialului antimicrobian .....	184
7.1.6 Evaluarea potențialului antitumoral .....	188
7.2 Investigarea toxicității acute și evaluarea potențialului biologic al combinațiilor complexe cu baza Schiff HL <sup>2</sup> .....	198
7.2.1 Investigarea toxicității acute .....	198
7.2.2 Studii de interacțiune proteică.....	202
7.2.3 Studii de interacțiune cu ADN .....	206
7.2.4 Evaluarea potențialului antioxidant.....	208
7.2.5 Evaluarea potențialului antimicrobian .....	211
7.2.6 Evaluarea potențialului antitumoral .....	214
CONCLUZII .....	226
BIBLIOGRAFIE .....	235
ANEXE .....	244

## Lista cu lucrările științifice publicate

### 1. Articole publicate în reviste de specialitate:

1. **Lupașcu Gina**, Pahonțu Elena, Shova Sergiu, Bărbuceanu Ștefania Felicia, Badea Mihaela, Neamțu Jonny, Dinu Mihaela, Ancuceanu Robert Viorel, Drăgănescu Doina, Dinu-Pîrvu Cristina Elena. „Co (II), Cu (II), Mn (II), Ni (II), Pd (II), and Pt (II) complexes of bidentate Schiff base ligand: Synthesis, crystal structure, and acute toxicity evaluation”. *Applied Organometallic Chemistry*, 2021, ianuarie, 35 (4): 1-20. <https://doi.org/10.1002/aoc.6149>, FI = 4,105; Q1.
2. **Lupașcu Gina**, Pahonțu Elena, Shova Sergiu, Bărbuceanu Ștefania Felicia, Ilieș Diana Carolina, Badea Mihaela, Paraschivescu Codruța, Ducu Cătălin, Neamțu Jonny, Dinu Mihaela, Ancuceanu Robert Viorel, Drăgănescu Doina, Dinu-Pîrvu Cristina Elena. „Synthesis, characterization, crystal structure and toxicity evaluation of Co(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Pd(II) and Pt(II) complexes with Schiff base derived from 2-chloro-5-(trifluoromethyl)aniline”. *Applied Organometallic Chemistry*, 2020, iulie, 34 (11): 1-13. <https://doi.org/10.1002/aoc.5931>, FI = 3,14; Q1.

### 2. Lucrări prezentate la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale și internaționale:

1. **Gina Lupașcu**, Sergiu Shova, Ștefania-Felicia Bărbuceanu, Diana Carolina Ilieș, Mihaela Badea, Aurelian Gulea, Doina Drăgănescu, Cristina Elena Dinu-Pîrvu, Elena Pahonțu. „Synthesis, crystal structure and acute toxicity evaluation of metal complexes with a Schiff base derived from 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde”, Congresul de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, Revista Maedica, 2020, octombrie, vol. 15 (18): 8.
2. **Gina Lupașcu**, Sergiu Shova, Ștefania-Felicia Bărbuceanu, Diana Carolina Ilieș, Mihaela Badea, Aurelian Gulea, Doina Drăgănescu, Cristina Elena Dinu-Pîrvu, Elena Pahonțu. „Synthesis, crystal structure, antimicrobial and antioxidant activity evaluation of metal complexes with salicylaldehyde-derived compound”, Congresul de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, Revista Maedica, 2019, octombrie, vol. 14 (17): 5-6, Premiul tânărului cercetător.

3. **Gina Lupașcu**, Sergiu Shova, Ștefania Felicia Bărbuceanu, Diana Carolina Ilieș, Mihaela Badea, Mihaela Dinu, Robert Viorel Ancuceanu, Doina Drăgănescu, Elena Pahonțu. „Synthesis, characterization, crystal structure and toxicity evaluation of Cu(II), Co(II), Ni(II) and Pd(II) complexes containing an ON donor Schiff base”, Congresul Național de Farmacie, București, ediția a XVII-a, 2018, septembrie.

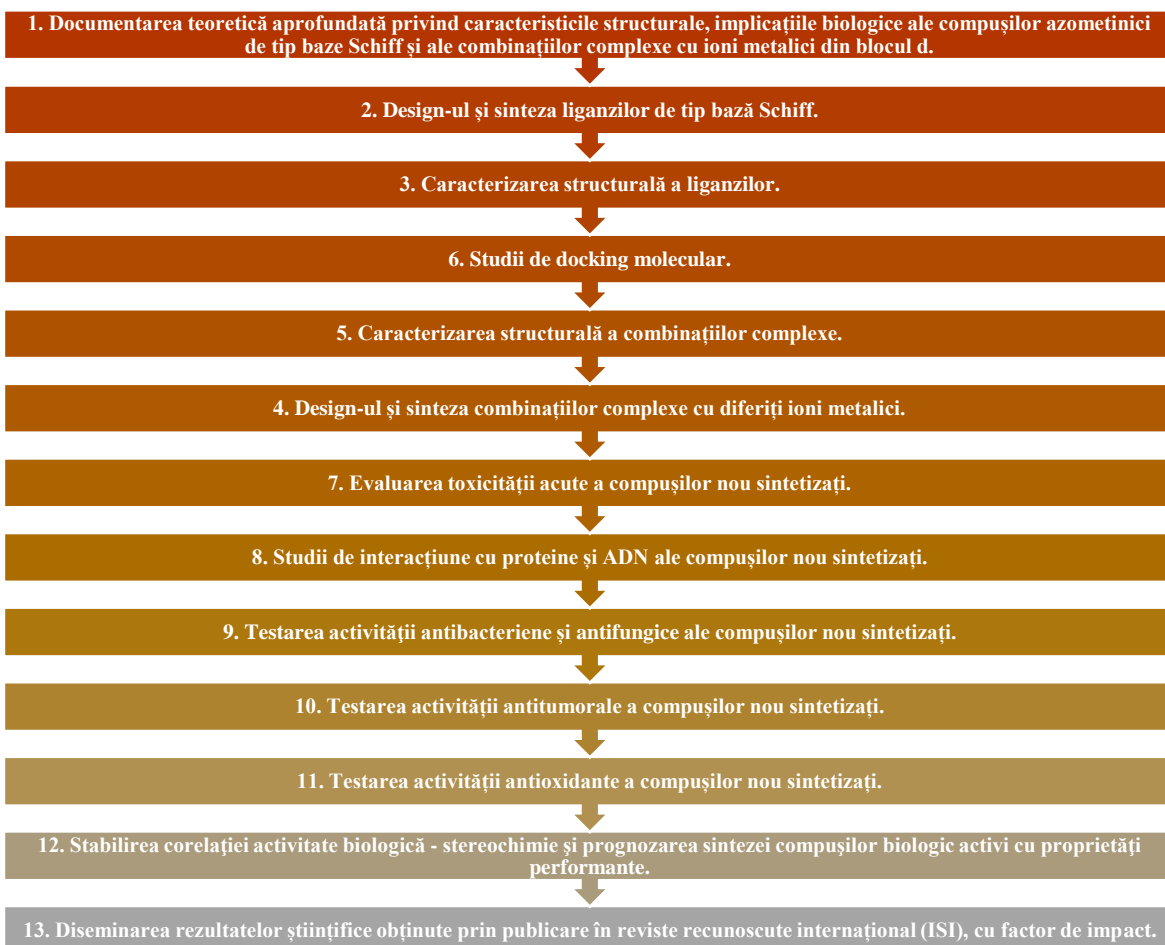
### 3. Contracte de cercetare:

1. Contract PFE\_23/2018 Creșterea performanței instituționale și a competențelor CDI în domeniul Sănătate ale Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București (SAN-CDCP), durată: 01.04.2019 – 30.09.2020.  
O parte din studiile cuprinse în prezenta teză de doctorat au fost susținute de către Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București prin proiectul „Creșterea performanței instituționale și a competențelor CDI în domeniul Sănătate ale Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București” (contract număr PFE\_23/2018), finanțat de Ministerul Cercetării și Inovării prin Programul 1 – Dezvoltarea sistemului național de cercetare-dezvoltare, Subprogram 1.2 – Performanță instituțională – Proiecte de finanțare a excelenței în CDI.
2. Stagiu de practică în cadrul Laboratorului Infecții Nosocomiale și Rezistente la Antibiotice – I. N. C. D. M. M. „Cantacuzino”, durată: 15.10.2020 – 15.07.2021.

## INTRODUCERE

Implicarea combinațiilor complexe în domeniul biomedical a adus contribuții semnificative chimiei coordinative. Capacitatea de coordonare a compușilor azometinici, în particular a bazelor Schiff, la diferiți ioni metalici a condus la obținerea de noi combinații complexe cu numeroase aplicații biologice (antibacteriană [1]–[4], antifungică [1], [2], [4], [5], antioxidantă [6]–[8], antiproliferativă [1], [9], antivirală, antiinflamatorie [10], antimalarică). Acest aspect este justificat de efectul de chelare creat care contribuie la scăderea polarității ionului metalic, crește caracterul lipofil al moleculei, potențând astfel activitatea biologică [5], [8], [11], [12]. În plus, ionul metalic influențează și el efectul farmacologic, precum și tipul geometriei de coordonare [13].

Conform datelor de literatură care ne indică importanța și interesul cercetătorilor orientat către combinațiile complexe cu baze Schiff, am construit obiectivul general al prezentei teze de doctorat care urmărește sinteza, caracterizarea structurală și identificarea de noi combinații complexe cu liganzi de tip baze Schiff, care să prezinte potențial antioxidant, antitumoral și antimicrobian. În acest sens, strategia abordată a vizat:



Caracterul interdisciplinar al cercetărilor întreprinse a reprezentat un factor deosebit de important în vederea îndeplinirii obiectivelor specifice propuse prin utilizarea infrastructurii moderne din diferite laboratoare de cercetare.

Prezenta lucrare de doctorat a fost structurată în două părți: Partea I - Stadiul actual al cunoașterii privind caracteristicile generale ale unor combinații complexe cu liganzi de tip baze Schiff și Partea II – Contribuții personale privind sinteza, caracterizarea și investigarea potențialului biologic al unor noi combinații complexe cu baze Schiff.

Prima parte este structurată în 3 capitole care cuprind o sinteză a informațiilor existente în literatura de specialitate referitoare la caracteristicile generale ale unor liganzi de tip baze Schiff și combinațiile complexe ale acestora.

Partea a doua este împărțită în 4 capitole și conține contribuțiile originale privind sinteza și caracterizarea fizico-chimică a doi liganzi, unul derivat de la salicilaldehidă și altul derivat de la 2-hidroxi-4-metroxi-benzaldehidă și combinațiile lor complexe cu ionii metalici:  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Pt}^{2+}$ . Un capitol separat din partea a doua este rezervat investigațiilor biologice ale liganzilor și complexilor acestora privind efectele antioxidante, antiproliferative, antibacteriene și antifungice.

Din cercetările efectuate considerăm că prin sinteza, caracterizarea și evaluarea potențialului biologic al acestor combinații complexe, am adus o contribuție semnificativă domeniului chimiei coordinative. În urma analizelor efectuate, compușii nou sintetizați prezintă toxicitate acută scăzută, interacțiune puternică cu ADN-ul, precum și proprietăți biologice antioxidante, antitumorale, antibacteriene, antifungice, pentru care au fost investigați *in silico* și *in vitro*. Efecul de chelare rezultat prin complexarea ligandului la ionii metalici centrali explică potențarea acțiunii biologice a combinațiilor complexe comparativ cu ligandul liber.

În acest fel, în vederea introducerii în schemele de tratament a acelor complecși care manifestă efect farmacologic, studii ulterioare aprofundate sunt necesare.

## PARTEA I

### Stadiul actual al cunoașterii privind caracteristicile generale ale unor combinații complexe cu liganzi de tip baze Schiff

#### 1. Caracteristici generale și implicații biologice ale unor liganzi de tip baze Schiff

Bazele Schiff se încadrează printre cei mai cunoscuți compuși organici pentru care stabilitatea, versatilitatea structurală, caracterul aromatic al moleculei, diversitatea metodelor de sinteză, capacitatea de coordinare, precum și varietatea implicațiilor biologice le aduce în atenția cercetătorilor. În prezent, astfel de compuși azometinici manifestă proprietăți antibacteriene [14], [15], antitumorale [16]–[18], antivirale [19], [20], antifungice [21], [22], antioxidante [23], [24], antimalarice [25], antiinflamatoare [26], care le recomandă pentru eventuala utilizare a lor ca substanțe medicamentoase.

Deși la ora actuală se cunosc o serie de baze Schiff pe piața farmaceutică [27], design-ul de noi compuși azometinici farmacologic activi este în strânsă legătură cu substituția aromatică.

Conform studiilor, prin halogenarea bazelor Schiff derivate de la aldehida salicilică, acestea vor manifesta proprietăți antimicotice, antibacteriene [28], [29] și antiproliferative [28], [30], [31]. Mai specific, efectul de respingere electronică creat de substituția aromatică în *para* cu ioni de clor sau brom, a potențat efectul antiproliferativ al unor baze Schiff derivate de 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-benzaldehidă [28]. De asemenea, prezența în moleculă a a grupării metoxi ar putea fi un factor determinant în potențarea efectului antibacterian al derivaților de la *o*-vanilină [32] precum și în manifestarea efectului antioxidant [23].

Pe lângă creșterea caracterului lipofil molecular, grefarea pe nucleul aromatic a grupării metiltrifluorurate își aduce contribuția în executarea efectului de inhibiție a activității celulare canceroase [33]. În ceea ce privește acțiunea antioxidantă, existența în moleculă de grupări hidroxi (una sau două) contribuie la potențarea acesteia [34].

Cercetările cumulate privind investigarea activităților biologice au subliniat diversitatea structurală a bazelor Schiff care prezintă astfel de proprietăți, precum și interdependența lor de substituția aromatică.



## 2. Caracteristici generale și implicații biologice ale compușilor fluorurați

Fluorul, atom căruia îi este atribuit numărul atomic 9 și este încadrat în grupa 17 (a VII-a principală) a sistemului periodic, este recunoscut pentru proprietățile sale, cum ar fi: electronegativitatea crescută care are efect asupra distribuției electronice în moleculă, potențialul de ionizare superior, puternica energie stabilită prin legătura carbon-fluor. Toate acestea au o contribuție semnificativă în exprimarea unor proprietăți biologice specifice moleculelor fluoro-substituite la care se adaugă și creșterea caracterului lipofil al moleculei [35]. În acest fel, cercetătorii au investigat influența atomului de fluor în cât mai multe molecule cu implicare farmacologică [36].

Prin cumularea avantajelor compușilor azometinici de tip baze Schiff și proprietățile imprimate de prezența atomului de fluor în moleculă, se obțin bazele Schiff fluorurate care manifestă variate proprietăți biologice, precum și un caracter lipofil, electronic, modificat [37]. În funcție de poziția atomului de fluor în moleculă sunt influențate proprietățile acesteia, de exemplu, fixarea lui în proximitatea grupării amino contribuie la diminuarea caracterului bazic prin puternicul efect de respingere electronică al halogenului, deprotonează amina și în acest fel va predomina forma neutră care manifestă o lipofilie mult crescută. Ca urmare, combinațiile organofluorurate au devenit medicamente recunoscute pentru proprietățile lor antitumorale, antivirale, antidepresive, hipocolesterolemizante [36].

În urma unor investigații privind efectul antiproliferativ al unor baze Schiff derivate de la 1,2,4 triazol, prezența substituției carbon-trifluorurate în diverse poziții pe nucleul benzaldehidei, a contribuit la înregistrarea unei activități biologice superioare, comparativ cu ceilalți compuși cu substituție mono, di și trifluorurată la care activitatea evaluată a fost considerată moderată [38]. Pe de altă parte, indiferent de poziția pe care o ocupă atomul de fluor pe nucleul aromatic, în cazul compușilor monofluorurați, aceasta nu influențează foarte mult activitatea antitumorală, în acest fel, înregistrându-se mici variații ale efectului inhibitor pe liniile celulare explorate în cadrul studiului [38].

Într-o altă investigație ce a urmărit efectul antibacterian al unor baze Schiff fluorurate derivate de la 3-hidroxibenzaldehidă, rezultatele obținute au indicat importanța substituției în poziția *meta* cu fluor sau gruparea trifluorometil. În acest caz explicațiile ar putea fi date de interacțiunea atomului de fluor și a grupării hidroxil polare care ar modifica orientarea moleculei, determinând eventuale efecte asupra proceselor de absorbție, transport, și implicit asupra activității biologice [39].

### 3. Combinații complexe cu liganzi de tip baze Schiff

Cercetările științifice din domeniul chimiei coordinative, în majoritatea lor înregistrează o orientare către studiul complecșilor metalici cu liganzi azometinici, în particular a combinațiilor complexe cu liganzi de tip baze Schiff. Această orientare este justificată de numeroasele lor implicații biologice [1], [2], [6]–[8], precum și de eficacitatea lor în industria coloranților, agro-chimică, în activitatea catalitică [40], [41].

Prezența în moleculă a grupării azometinice ( $-N=CH-$ ) care deține un atom donor de azot, completat de alți astfel de atomi grețați pe nucleul aromatic vor contribui atât la stabilitatea noii molecule formate, cât și la imprimarea unor proprietăți biologice. Astfel, bazele Schiff pot funcționa ca liganzi de tip monodentați, bidentati, tridentati, multidentati în structura combinațiilor complexe [42].

Conform studiilor, s-a constatat că prin complexarea ligandului de tip bază Schiff la ionul metalic central se înregistrează o potențare a activității biologice a compusului rezultat, comparativ cu ligandul liber [8], [11]. Efectul de chelare creat diminuează caracterul polar al ionului metalic, se produce o delocalizare electronică la nivelul întregului inel de chelare și astfel se explică creșterea caracterului lipofil, precum și potențarea efectului farmacologic [5], [12], [43], [44]. Ionii metalici generatori de complecși pot fi ioni fiziologic activi sau ioni care în mod normal ar avea un efect toxic asupra organismului și care au importanță în manifestarea efectului biologic și totodată în stabilirea stereochemiei de coordinare.

De exemplu, combinațiile complexe ale cobaltului sunt structuri recunoscute în chimia coordinativă pentru variatele lor aplicații biologice, cum ar fi: antimicrobiană [45], [46], antioxidantă [47], [48], antiproliferativă [49], [50], antivirală [51].

Deși se cunoaște efectul toxic puternic al ionului de nichel în organism, implicarea acestuia în combinații complexe contribuie la exercitrea unor acțiuni, printre care se numără: antibacteriană [52], antiproliferativă [13], [53], [54], antioxidantă [55].

Pe lângă efectul antitumoral [56], combinațiile complexe ale paladiului au manifestat *in vitro* proprietăți: antimicrobiene [52], [57], [58], antioxidante [59], antivirale, antiinflamatorii [60].

## PARTEA II

### Contribuții personale privind sinteza, caracterizarea și investigarea potențialului biologic al unor noi combinații complexe cu baze Schiff

#### 4. Metodologia generală a cercetării

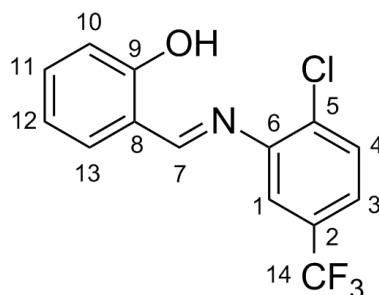
Acest capitol este destinat descrierii tehnicilor experimentale utilizate în caracterizarea fizico-chimică, precum și în investigarea proprietăților biologice ale compușilor nou sintetizați, cum ar fi:

analiza chimică elementală,
spectrometria $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -RMN, IR, UV-Viz, de masă,
conductibilitatea molară,
susceptibilitatea magnetică,
analiza termică diferențială,
difracția de raze X pe pulberi și pe monocristale,
studii de interacțiune cu proteine (interacțiunea cu BSA, spectre sincron de fluorescență),
studii de interacțiune cu ADN,
investigarea toxicității acute vegetale și animale
evaluarea activității antioxidante (metoda ABTS și DPPH),
evaluarea activității antitumorale (Testul de viabilitate Alamar blue, Testul Annexin V/PI, Analiza ciclului celular),
evaluarea activității antibacteriene (Metoda diluțiilor binare succesive),
evaluarea activității antifungice (Metoda diluțiilor binare succesive).

## 5. Sinteza și caracterizarea unor combinații complexe ale Co(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Pd(II) și Pt(II) cu liganzi de tip baze Schiff

### 5.1 Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe cu un ligand bază Schiff derivat de la salicilaldehidă (HL<sup>1</sup>)

Baza Schiff, 2-(((2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)imino)metil)fenol (HL<sup>1</sup>) (Figura 1), a fost sintetizată în urma reacției de condensare dintre salicilaldehidă și 2-cloro-5-(trifluorometil)anilină, în raport molar 1:1 [61].



**Figura 1.** Formula structurală a bazei Schiff (HL<sup>1</sup>).

Caracterizarea ligandului HL<sup>1</sup> s-a efectuat prin analiză elementală, spectrometrie IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, UV-Viz, difracție de raze X pe monocristale. Datele analizelor fizico-chimice au confirmat formula ligandului.

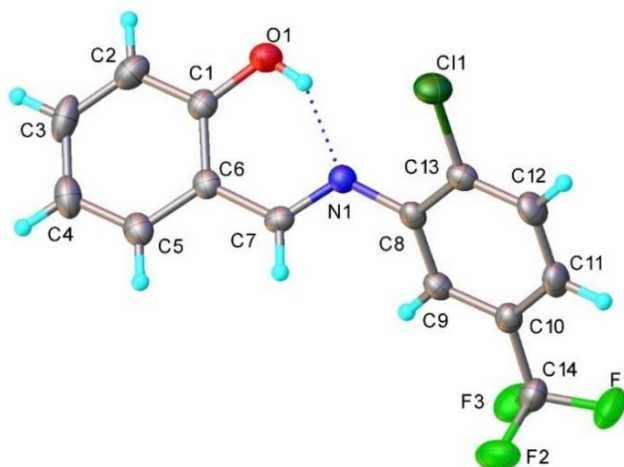
O dovadă a formării bazei Schiff o constituie dispariția benzii caracteristice grupării carbonil C=O și apariția în spectrul IR a benzii de absorbție datorate grupei azometinice,  $\nu_{C=N}$  la 1620 cm<sup>-1</sup> [62].

În spectrul UV-Viz al ligandului HL<sup>1</sup> înregistrat în stare policristalină se observă două maxime de absorbție la 33330 și 26650 cm<sup>-1</sup> ce au fost atribuite tranzițiilor intraligand  $n \rightarrow \pi^*$  și, respectiv,  $\pi \rightarrow \pi^*$  [63].

În spectrul <sup>1</sup>H-RMN al bazei Schiff HL<sup>1</sup>, la valoarea deplasării chimice  $\delta = 9,09$  ppm se înregistrează semnalul protonului corespunzător carbonului inimic. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al ligandului HL<sup>1</sup> prezintă semnalul caracteristic atomului de carbon implicat în legătura dublă azometinică C=N la  $\delta = 166,4$  ppm.

Investigațiile cristalografice obținute pe monocristale ale acestei baze Schiff HL<sup>1</sup> indică un sistem cristalin monociclic care aparține grupului spațial P2<sub>1</sub>/c. Cristalul nu conține molecule co-cristalizate de solvent. Molecula ligandului în stare cristalină nu are o

configurație planară, unghiul diedru dintre cele două inele aromatice care se rotesc în jurul legăturii N1-C8, fiind de  $46,84(7)^\circ$  (Figura 2).



**Figura 2.** Structura cristalină a ligandului **HL<sup>1</sup>**.

Această configurație este probabil cauzată de modul de împachetare în spațiul cristalin și stabilizată prin legături de hidrogen intramoleculare O-H...N. Structura cristalină reprezintă o împachetare discretă a moleculelor de ligand, astfel încât distanțele intermoleculare sunt egale sau mai mari în raport cu razele Van-der-Waals ale atomilor respectivi.

Combinațiile complexe ale Co(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Pd(II) și Pt(II) au fost sintetizate prin reacția directă dintre ligandul **HL<sup>1</sup>** și compușii:  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ .

Metodele de studiu utilizate pentru caracterizarea combinațiilor complexe au fost: analiza chimică elementală, analiza termică diferențială, susceptibilitatea magnetică, conductibilitatea electrică molară, spectrometria IR, spectrometria UV-Viz, spectrometria de masă, difracția de raze X pe pulberi, difracția de raze X pe monocristale.

Datele analitice obținute sugerează următoarele formule moleculare:  $[\text{Co}(\text{L}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  pentru complexul **1**;  $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]$  pentru complexul **2**;  $[\text{Mn}(\text{L}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  pentru complexul **3**;  $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]_2$  pentru complexul **4**;  $[\text{Pd}_2(\text{L}^1)_2(\text{OAc})_2 \cdot 1,16\text{H}_2\text{O}]$  pentru complexul **5**;  $[\text{Pt}(\text{L}^1)_2]$  pentru complexul **6**.

Măsurătorile de conductivitate molară ale complecșilor **1 - 6**, obținute pentru soluții de concentrație  $10^{-3}$  M în DMF, la temperatura camerei, demonstrează natura de neelectrolit a acestora ( $4 - 17 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ ) [64].

Banda intensă de la  $1620\text{ cm}^{-1}$  din spectrul IR al ligandului **HL**<sup>1</sup> atribuită vibrației  $\nu(\text{C}=\text{N})$  este deplasată în spectrele combinațiilor complexe spre frecvențe mai mici cu 8 - 11  $\text{cm}^{-1}$ , sugerând coordinarea bazei Schiff la ionii metalici  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$  și  $\text{Pt}^{2+}$  prin atomul de azot azometinic [65]. Banda îngustă de intensitate medie de la  $1276\text{ cm}^{-1}$  din spectrul IR al ligandului **HL**<sup>1</sup>, atribuită vibrației  $\nu(\text{C}-\text{OH})$  fenolice dispare în spectrele IR ale complexelor indicând coordinarea la ionul metalic central prin atomul de oxigen al grupării hidroxil fenolice [66].

Benzile de absorbție corespunzătoare tranzițiilor intraligand  $\pi \rightarrow \pi^*$  și  $n \rightarrow \pi^*$  sunt deplasate către energii mai mici în spectrele electronice ale combinațiilor complexe, ca urmare a coordinării ligandului **HL**<sup>1</sup> la ionul metalic (Tabelul 1).

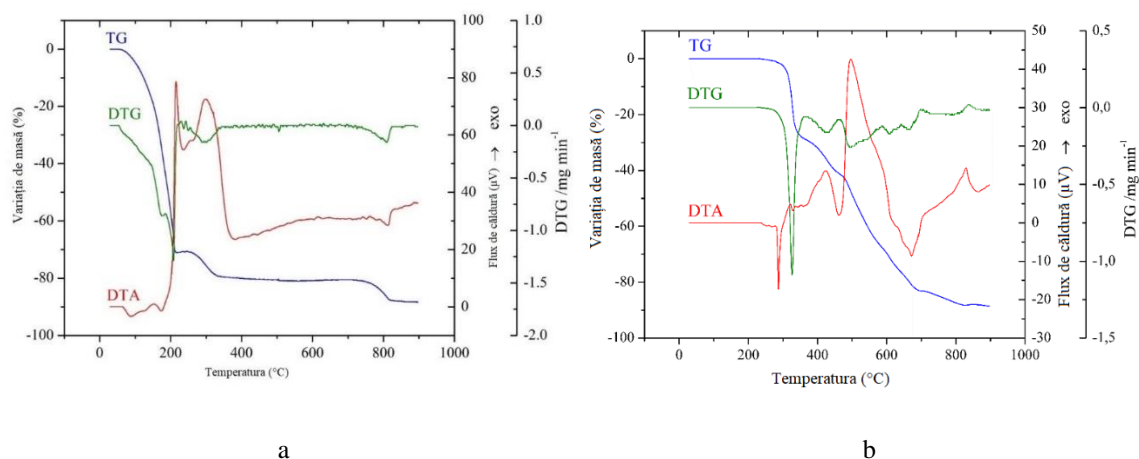
Valorile momentelor magnetice înregistrate la temperatura camerei pentru complexii **1**, **3** și **4**, sunt caracteristice unor ioni de  $\text{Co}(\text{II})$ ,  $\text{Mn}(\text{II})$  și  $\text{Ni}(\text{II})$  aflați într-o stereochemie octaedrică. Combinațiile complexe ale  $\text{Pd}(\text{II})$  (**5**) și  $\text{Pt}(\text{II})$  (**6**) sunt diamagnetice. Complexii **2**, **5** și **6** prezintă o geometrie plan-pătrată sugerată de valorile benzilor de absorbție corespunzătoare tranzițiilor d-d.

**Tabelul 1.** Atribuirea tranzițiilor electronice și momentele magnetice ale complexelor **1 - 6**.

Complexul	Tranziții d-d ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\mu_{\text{ef}}$ (MB)	Geometrie
$[\text{Co}(\text{L}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ( <b>1</b> )	${}^4\text{T}_{1g}(\text{F}) \rightarrow {}^4\text{T}_{2g}(\text{P})$ - ${}^4\text{T}_{1g}(\text{F}) \rightarrow {}^4\text{A}_{2g}(\text{F})$ 21500 ${}^4\text{T}_{1g}(\text{F}) \rightarrow {}^4\text{T}_{1g}(\text{P})$ 15 000	5,10	Octaedrică
$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]$ ( <b>2</b> )	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$ 14 490 ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$ 23 800 ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{A}_{1g}$ -	1,80	Plan-pătrată
$[\text{Mn}(\text{L}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ( <b>3</b> )	${}^6\text{A}_{1g} \rightarrow {}^4\text{T}_{1g}$ 15150 ${}^6\text{A}_{1g} \rightarrow {}^4\text{T}_{2g}$ 20830 ${}^6\text{A}_{1g} \rightarrow {}^4\text{E}_g$ -	5,60	Octaedrică
$[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$ ( <b>4</b> )	${}^3\text{A}_{2g}(\text{F}) \rightarrow {}^3\text{T}_{2g}(\text{F})$ 9 500 ${}^3\text{A}_{2g}(\text{F}) \rightarrow {}^3\text{T}_{1g}(\text{F})$ 15 260 ${}^3\text{A}_{2g}(\text{F}) \rightarrow {}^3\text{T}_{1g}(\text{P})$ 20 618	3,40	Octaedrică
$[\text{Pd}_2(\text{L}^1)_2(\text{OAc})_2 \cdot 1,16\text{H}_2\text{O}]$ ( <b>5</b> )	${}^1\text{A}_{1g} \rightarrow {}^1\text{B}_{1g}$ - ${}^1\text{A}_{1g} \rightarrow {}^1\text{A}_{2g}$ 22 980 ${}^1\text{A}_{1g} \rightarrow {}^1\text{E}_g$ -	*	Plan-pătrată
$[\text{Pt}(\text{L}^1)_2]$ ( <b>6</b> )	${}^1\text{A}_{1g} \rightarrow {}^1\text{B}_{1g}$ - ${}^1\text{A}_{1g} \rightarrow {}^1\text{A}_{2g}$ 22 900 ${}^1\text{A}_{1g} \rightarrow {}^1\text{E}_g$ -	*	Plan-pătrată

\*diamagnetic

Rezultatele analizei termice diferențiale confirmă prezența sau absența moleculelor de apă în structura acestor compuși, oferind totodată informații cu privire la compoziția și stabilitatea acestora [67]. Datele analizelor termogravimetrice demonstrează natura anhidră a combinațiilor complexe **2**, **4** (Figura 3.b), **6**, precum și prezența apei în structura complexelor **1** (Figura 3.a), **3**, **5**.

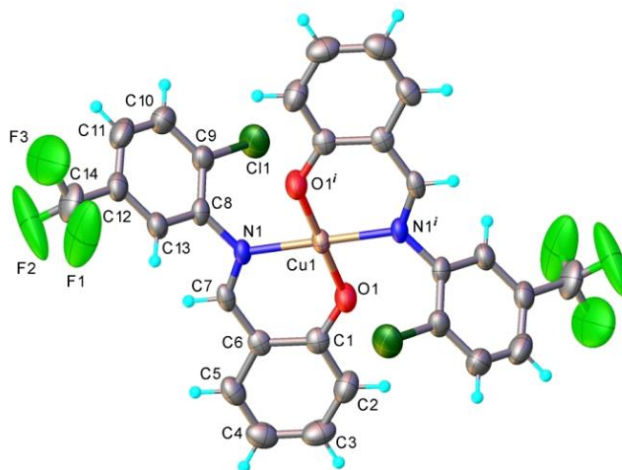


**Figura 3.** Curbele termogravimetrice (TG, DTG și DTA) corespunzătoare combinațiilor complexe **1** (a) și **4** (b).

Combinațiile complexe **1** - **6** cu liganzul de tip bază Schiff **HL**<sup>1</sup> au fost caracterizate și prin spectrometrie de masă (SM) care a permis identificarea speciilor moleculare rezultate în cursul fragmentării și în consecință stabilirea formulei structurale [68]. Rezultatele obținute oferă un bun acord privind formula moleculară a acestor combinații complexe.

Conform difracției de raze X pe pulberi ale combinațiilor complexe **3**, **4** și **6**, rezultatele obținute indică cristalizarea în sistem tetragonal pentru complexul **3**, în sistem cristalin monoclinic pentru complexul **4** și în sistem cristalin triclinic pentru complexul **6**.

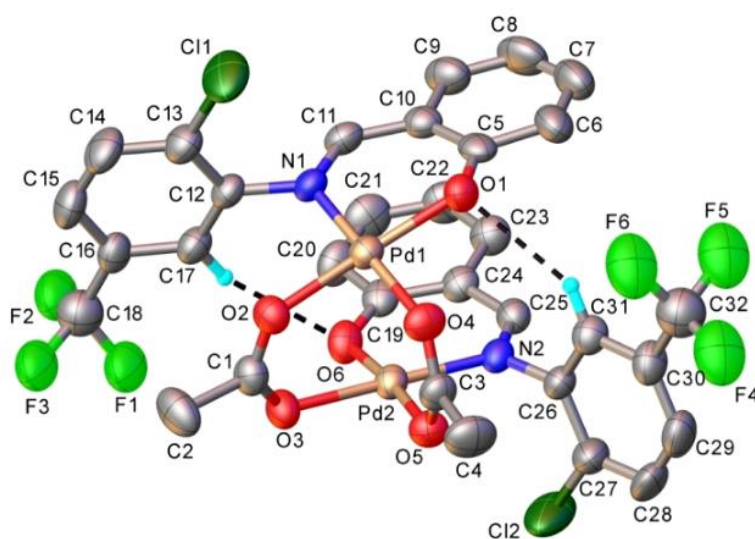
Structura cristalină a combinațiilor complexe **2** și **5** a fost elucidată prin tehnica difracției de raze X pe monocristale, complexul **2** cristalizând în sistemul monoclinic, grupul spațial *P2<sub>1</sub>/c*, iar complexul **5** în sistemul trigonal, grupul spațial *R-3*. Complexul de Cu(II) are o structură cristalină moleculară formată din molecule de [Cu(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]. Sarcina cationului Cu<sup>2+</sup> fiind neutralizată de sarcina celor doi liganzi bidentați coordinați în forma deprotonată (L<sup>1</sup>)<sup>-</sup> (Figura 4).



**Figura 4.** Structura cristalină a complexului **2**.

Molecula de complex  $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]$  are o simetrie proprie  $C_i$ . Atomul de Cu ocupă o poziție cristalografică specială care coincide cu centrul de simetrie și manifestă o coordinare plan-pătrată slab distorsată având distanțele Cu-N1 și Cu-O1 egale cu 2,017(3) Å și respectiv 1,861(3) Å. Ligandul coordinat păstrează aceeași configurație ca în stare liberă, însă unghiul diedru dintre cele două fragmente planare crește până la 51,6(3)° ca urmare a efectului steric adițional în molecula complexului.

Conform datelor cristalografice complexul **5** are o structură cristalină formată din complecși moleculari  $[\text{Pd}_2(\text{L}^1)_2(\text{OAc})_2]$  și molecule co-cristalizate de apă în raport molar de 1:1,16 (Figura 5).



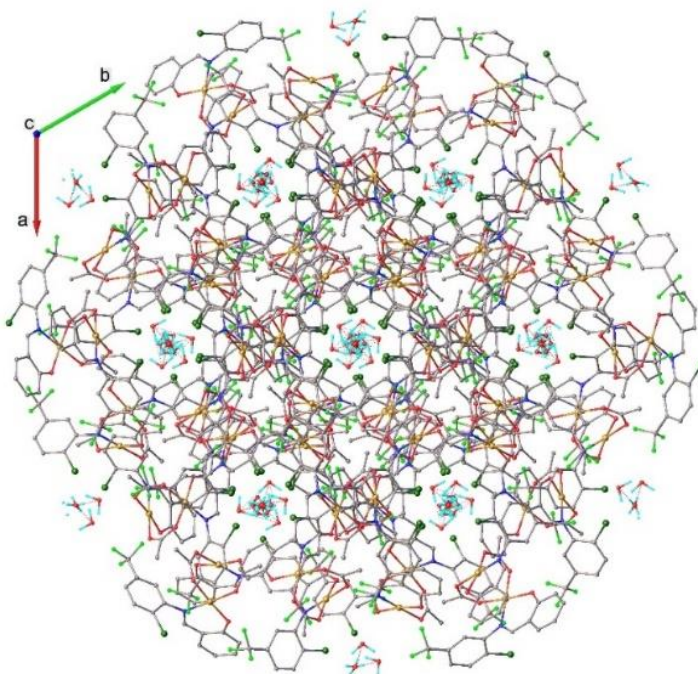
**Figura 5.** Structura cristalină a complexului dinuclear **5**.

Complexul **5** are o structură dinucleară în care cei doi atomi de Pd, separați la o distanță de 2,86175(8) Å, sunt uniți prin intermediul a doi ioni acetat *syn-syn* în punte având modul de coordinare  $\mu_2-k^2O:O'$ . Distanțele Pd-OAc au valori în limitele 2,013(3)-2,047(3) Å. Încunjurarea plan-pătrată  $O_3N$  a atomilor de Pd este completată prin coordonarea ligandului bidentat ( $\text{L}^1$ ). Se remarcă prezența a două legături de hidrogen intramoleculare C-H...O prin atomul de oxigen al liganzilor ( $\text{L}^1$ ) ca acceptori de protoni.

Unghiul diedru dintre cele două fragmente planare are o valoare mai mare de 80,675(3)° și 80,702(3)° pentru liganzii ai căror atomi sunt notați cu N1O1 și N2O6.



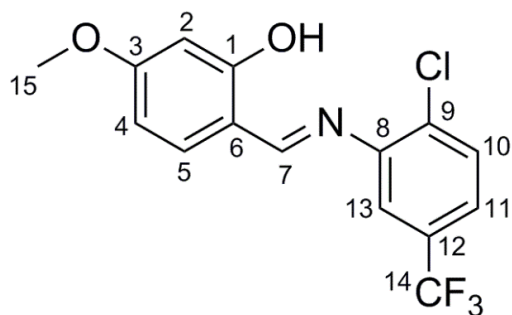
Analiza detaliată a structurii cristaline a pus în evidență formarea unor canale orientate de-a lungul axei cristalografice  $c$ , care conțin moleculele de apă co-cristalizate statistic distribuite în jurul axei  $C_{3i}$  (Figura 6). Diametrul acestor canale este de aproximativ 5,0 Å, iar volumul lor constituie 14% raportat la volumul celulei elementare.



**Figura 6.** Împachetarea cristalină a complexului **5**, văzută de-a lungul axei cristalografice  $c$ .

## 5.2 Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe cu un ligand bază Schiff derivat de la 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehidă ( $\text{HL}^2$ )

În urma reacției dintre două soluții etanolice de 2-cloro-5-(trifluorometil)anilină și 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehidă, se obține baza Schiff  $\text{HL}^2$  (Figura 7) [69].



**Figura 7.** Formula structurală a bazei Schiff ( $\text{HL}^2$ ).

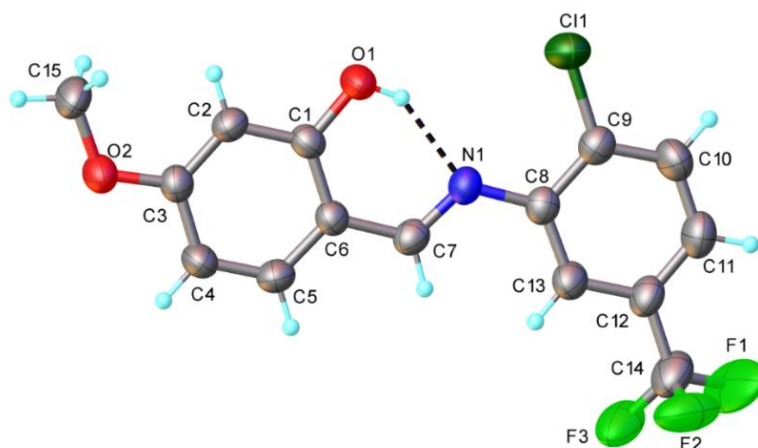
Ligandul  $\text{HL}^2$  nou sintetizat a fost caracterizat prin analiză elementală, spectrometrie IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, UV-Viz, SM, difracție de raze X pe monocristale.

În spectrul IR al ligandului  $\text{HL}^2$ , a fost identificată banda de absorbție specifică grupării azometinice  $\nu(\text{C}=\text{N})$  la  $1633\text{ cm}^{-1}$ , confirmându-se astfel formarea bazei Schiff. Banda de absorbție atribuită vibrației grupei hidroxil fenolice  $\nu(\text{C}-\text{OH})$  este prezentă la valoarea de  $1153\text{ cm}^{-1}$  [62]. Gruparea metoxi prezintă două benzi la  $1239\text{ cm}^{-1}$  și  $1053\text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare frecvențelor de vibrație  $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{O}-\text{C})$  și respectiv  $\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{O}-\text{C})$  [70], [71].

În spectrul electronic al ligandului  $\text{HL}^2$ , se observă prezența unor benzi cu maxime de absorbție în regiunile  $32790 - 37040\text{ cm}^{-1}$  și  $25000 - 28170\text{ cm}^{-1}$  care corespund tranzițiilor intraligand  $\pi \rightarrow \pi^*$ ,  $n \rightarrow \pi^*$  [63].

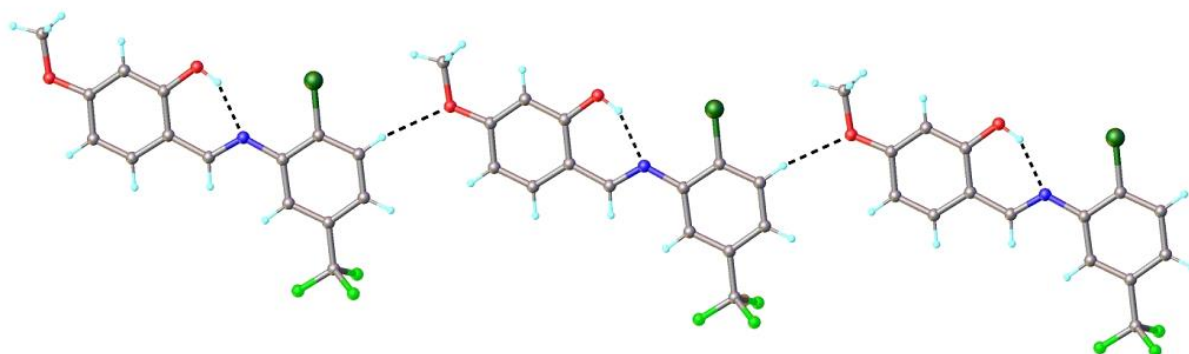
În spectrul  $^1\text{H}$ -RMN valoarea deplasării chimice  $\delta = 9,03\text{ ppm}$  este caracteristică atomului de H7 implicat în legătura azometinică; iar în spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al ligandului se observă deplasarea chimică  $\delta = 164,5\text{ ppm}$  – caracteristică atomului de C7 implicat în legătura azometinică.

Conform rezultatelor analizei de difracție cu raze X, ligandul  $\text{HL}^2$  are o structură cristalină moleculară formată din unități neutre (Figura 8). Cristalul nu conține molecule co-cristalizate de solvent. Molecula ligandului în stare cristalină are o configurație planară stabilizată de legătura intramoleculară de hidrogen, iar unghiul diedru dintre cele două inele aromatice are valoarea de  $2,5(2)^\circ$ .



**Figura 8.** Structura cristalină a ligandului **HL<sup>2</sup>**.

Structura cristalină reprezintă o împachetare discretă a moleculelor de ligand, astfel încât distanțele intermoleculare sunt egale sau mai mari în raport cu razele Van-der-Waals ale atomilor respectivi. Interacțiunile intermoleculare slabe C-H...O favorizează asocierea moleculelor de ligand cu formarea de lanțuri supramoleculare (Figura 9).



**Figura 9.** Arhitectura supramoleculară unidimensională observată în structura cristalină a ligandului **HL<sup>2</sup>**.

Sinteza combinațiilor complexe s-a efectuat prin reacția directă dintre ligandul de tip bază Schiff (**HL<sup>2</sup>**) și compușii:  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ . În vederea caracterizării combinațiilor complexe au fost efectuate aceleași investigații ca și în cazul combinațiilor complexe **1 – 6**.

Conform datelor analitice obținute, s-au propus următoarele formule moleculare:  $[\text{Co}(\text{L}^2)_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  pentru complexul **7**;  $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2]$  pentru complexul **8**;  $[\text{Mn}(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  pentru complexul **9**;  $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$  pentru complexul **10**;  $[\text{Pd}(\text{L}^2)_2]$  pentru complexul **11**;  $[\text{Pt}(\text{L}^2)_2]$  pentru complexul **12**.

Conductivitatea molară a combinațiilor complexe **7 - 12** în soluție DMF ( $10^{-3}$  M) la temperatura camerei, are valori cuprinse între 3 - 20  $\Omega^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$  demonstrând natura lor neelectrolitică [64].

Coordinarea ligandului la ionii metalici centrali de  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Pt}^{2+}$  prin atomul de oxigen al grupării hidroxil este indicată de absența în spectrul IR a benzii atribuite vibrației grupării fenolice,  $\nu(\text{C-OH})$  [72]. De asemenea, deplasarea benzii de vibrație specifice grupării azometinice  $\nu(\text{C=N})$  către frecvențe mai mici cu 20-21  $\text{cm}^{-1}$  decât în spectrul IR al ligandului **HL<sup>2</sup>**, sugerează coordonarea bazei Schiff prin atomul de azot al acestei grupări la ionii metalici [73]. Așadar, baza Schiff **HL<sup>2</sup>** funcționează ca un ligand mononegativ bidentat prin atomii donori O, N. Implicarea moleculelor de apă în coordinare în cazul complexilor de cobalt (**7**) și mangan (**9**) este demonstrată de prezența benzilor caracteristice grupării hidroxid  $\nu(\text{OH})$  în domeniul 3395 – 3446  $\text{cm}^{-1}$  [73].

Deplasarea benzilor de absorbție către valori mai mici ale energiei în spectrele UV-Viz ale combinațiilor complexe (Tabelul 2) înregistrate pe pulbere policristalină confirmă coordonarea bazei Schiff **HL<sup>2</sup>** la ionii metalici  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$  și  $\text{Pt}^{2+}$  [74]. Pentru combinațiile complexe **7, 8, 10 - 12**, spectrele electronice prezintă benzi de absorbție corespunzătoare tranzițiilor d-d specifice complexilor plan-pătrați. În cazul complexului **7** valoarea momentului magnetic înregistrat la temperatura camerei (2,1 MB) este caracteristică unui ion de Co(II) aflat într-o stereochemie plan pătrată, iar pentru complexul **8**, valoarea momentului magnetic de 1,50 MB, este caracteristică pentru un ion  $d^9$ . Complecșii **10 - 12** sunt diamagnetici.

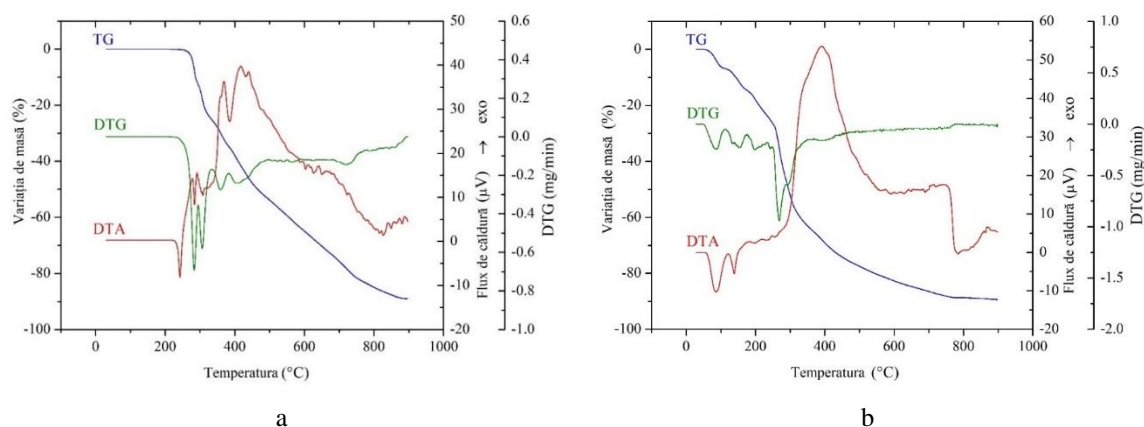
**Tabelul 2.** Atribuirea tranzițiilor electronice și momentele magnetice ale complecșilor **7- 12**.

Complexul	Tranziții d-d ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\mu_{\text{ef}}$ (MB)	Geometria
[Co(L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ] <b>·4H<sub>2</sub>O</b> ( <b>7</b> )	<sup>4</sup> T <sub>1g</sub> (F)→ <sup>4</sup> T <sub>2g</sub> (P) 8230 <sup>4</sup> T <sub>1g</sub> (F)→ <sup>4</sup> A <sub>2g</sub> (F) 10580 <sup>4</sup> T <sub>1g</sub> (F)→ <sup>4</sup> T <sub>1g</sub> (P) 15 870	2,10	Plan-pătrată
[Cu(L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ] ( <b>8</b> )	<sup>2</sup> B <sub>1g</sub> → <sup>2</sup> B <sub>2g</sub> 13900 <sup>2</sup> B <sub>1g</sub> → <sup>2</sup> E <sub>g</sub> 16660 <sup>2</sup> B <sub>1g</sub> → <sup>2</sup> A <sub>1g</sub> -	1,50	Plan-pătrată
[Mn(L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] <b>·H<sub>2</sub>O</b> ( <b>9</b> )	<sup>6</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>4</sup> T <sub>1g</sub> 16000 <sup>6</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>4</sup> T <sub>2g</sub> - <sup>6</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>4</sup> E <sub>g</sub> -	5,80	Octaedrică
[Ni(L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ] ( <b>10</b> )	<sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> B <sub>1g</sub> - <sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> A <sub>2g</sub> 16120 <sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> E <sub>g</sub> 22720	*	Plan-pătrată
[Pd(L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ] ( <b>11</b> )	<sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> B <sub>1g</sub> - <sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> A <sub>2g</sub> 15150 <sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> E <sub>g</sub> -	*	Plan-pătrată
[Pt(L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ] ( <b>12</b> )	<sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> B <sub>1g</sub> - <sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> A <sub>2g</sub> 17540 <sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> E <sub>g</sub> -	*	Plan-pătrată

\*diamagnetic

În cazul complexului de mangan **9**, umărul care se observă în spectrul electronic la  $16000\text{ cm}^{-1}$ , (atribuit tranziției spin interzise), valoarea momentului magnetic de 5,80 MB sugerează un comportament tipic pentru combinațiile complexe ale Mn(II) spin înalt, aflate într-o stereochimie octaedrică.

Analiza termogravimetrică a evidențiat natura anhidră a combinațiilor complexe **8** (Figura 10.a), **10**, **11**, **12**, dar și prezența apei de coordinare sau de cristalizare în cazul combinațiilor complexe **7** și **9** (Figura 10.b).



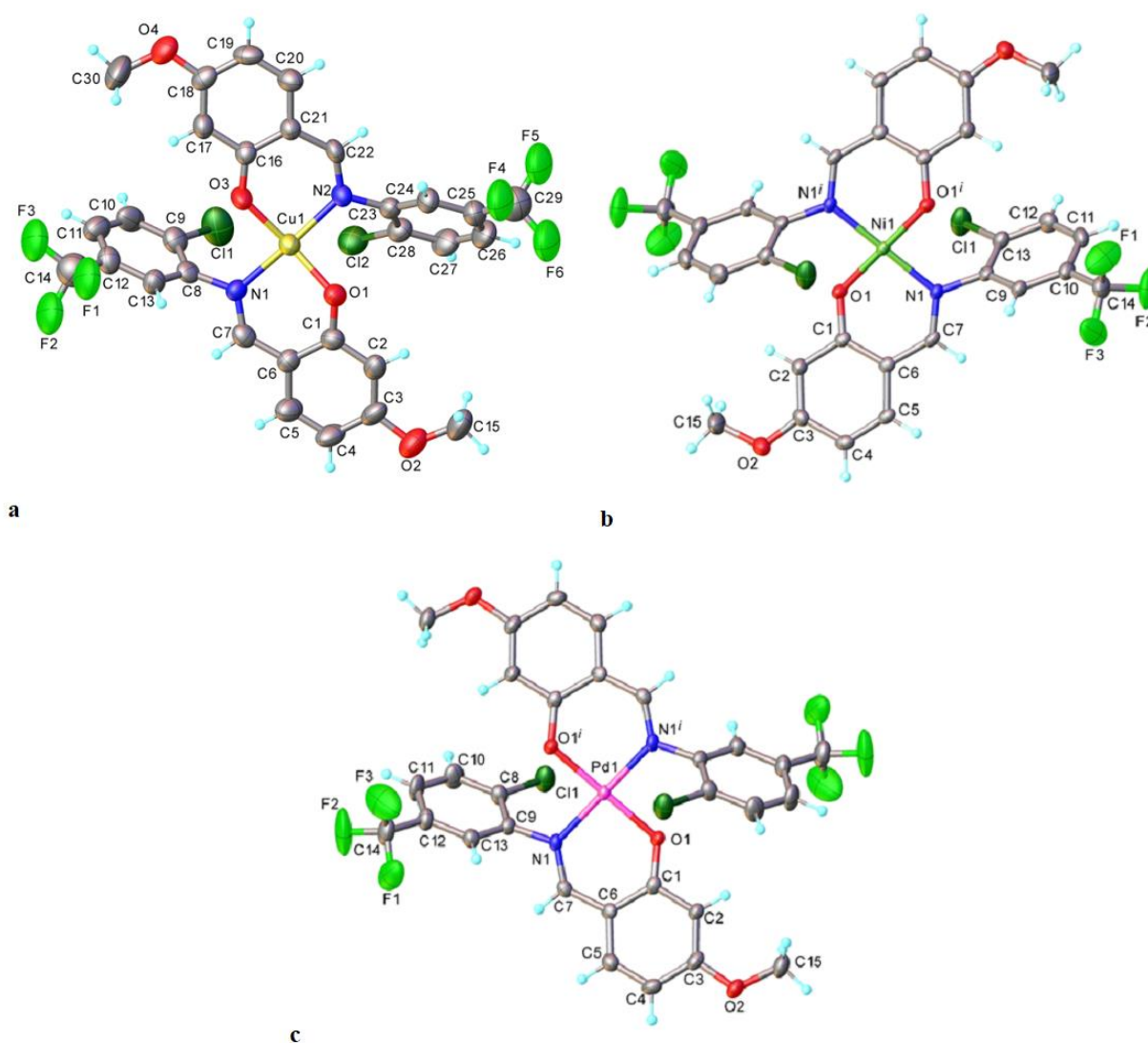
**Figura 10.** Curbele termogravimetrice (TG, DTG și DTA) corespunzătoare combinațiilor complexe **8** (a) și **9** (b).

Prin compararea maselor moleculare ale combinațiilor complexe cu valorile  $m/z$  ale fragmentelor identificate în spectrele de masă a fost confirmată formula moleculară a acestora [75].

Conform difracției de raze X pe pulberi ale combinațiilor complexe **7**, **9** și **12**, rezultatele obținute indică cristalizarea în sistem ortorombic pentru complexul **7** și în sistem cristalin triclinic pentru complecșii **9** și **12**.

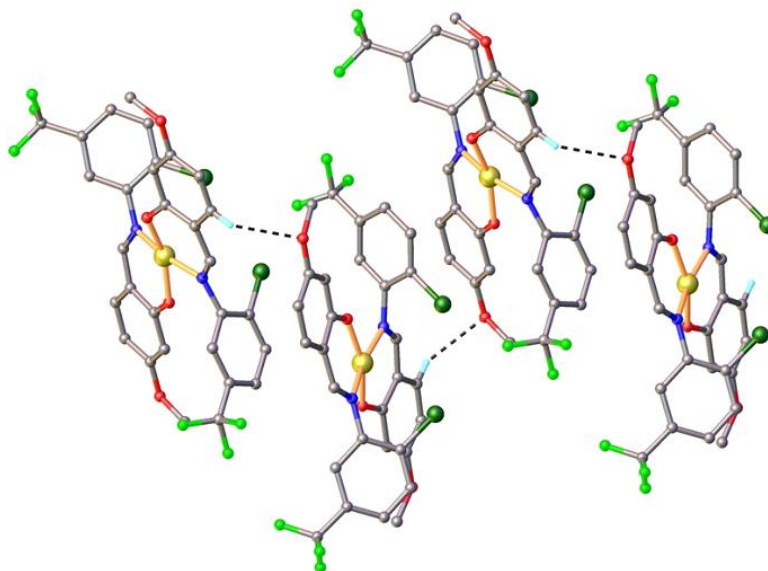
Structurile cristaline obținute prin difracție de raze X pe monocristale pentru combinațiile complexe ale Cu(II) (**8**), Ni(II) (**10**) și Pd(II) (**11**) (Figura 11). Combinațiile complexe investigate prezintă o structură cristalină formată din entități neutre  $[M(L^2)_2]$  ( $M = \text{Cu}^{2+}$  (pentru complexul **8**),  $\text{Ni}^{2+}$  (pentru complexul **10**) și  $\text{Pd}^{2+}$  (pentru complexul **11**). Nu există molecule de solvent co-cristalizate în structura cristalelor. Sarcina pozitivă a cationului metalic  $M^{2+}$  este satisfăcută de doi liganzi de tip bază Schiff monodeprotonați  $(L^2)^-$ . Partea asimetrică a complexului de cupru conține o moleculă de complex  $[\text{Cu}(L^2)_2]$ . Complecșii de Ni(II) și Pd(II) sunt izostructurali, ambii cristalizând în grupul spațial  $P-1$  cu parametrii unității celulare foarte apropiați. Conform datelor cristalografice, structurile moleculare

corespunzătoare celor trei combinații complexe, sunt similare. Fiecare ion metallic este tetracoordinat într-o înconjurare  $N_2O_2$ . Geometria de coordinare a ionilor de  $Ni^{2+}$  și  $Pd^{2+}$  este plan-pătrată datorită simetriei inversate impusă cristalografic centrelor metalice. Pe de altă parte, geometria de coordinare a ionului de  $Cu^{2+}$  poate fi considerată plan-pătrată distorsată tetraedric. Valoarea indicelui  $\tau_4$ , specific pentru un centru metallic tetracoordinat are valoarea 0,209 în cazul complexul  $[Cu(L^2)_2]$  (**8**). Această valoare variază de la 1,00 pentru o geometrie perfect tetraedrică la 0 pentru o geometrie plan pătrată [76]. În combinațiile complexe analizate, ligandul  $HL^2$  adoptă o conformație non-planară, care este o consecință a impedimentului steric apărut ca urmare a coordonării la centrele metalice. Unghiul diestru dintre inelele aromatice în cei doi liganzi asimetrici, este de  $51,3(2)^\circ$ ;  $77,4(2)^\circ$ ;  $48,99(8)^\circ$ ;  $50,40(9)$  și  $51,3(1)^\circ$ ;  $50,9(1)^\circ$  pentru  $[Cu(L^2)_2]$  (**8**),  $[Ni(L^2)_2]$  (**10**),  $[Pd(L^2)_2]$  (**11**).



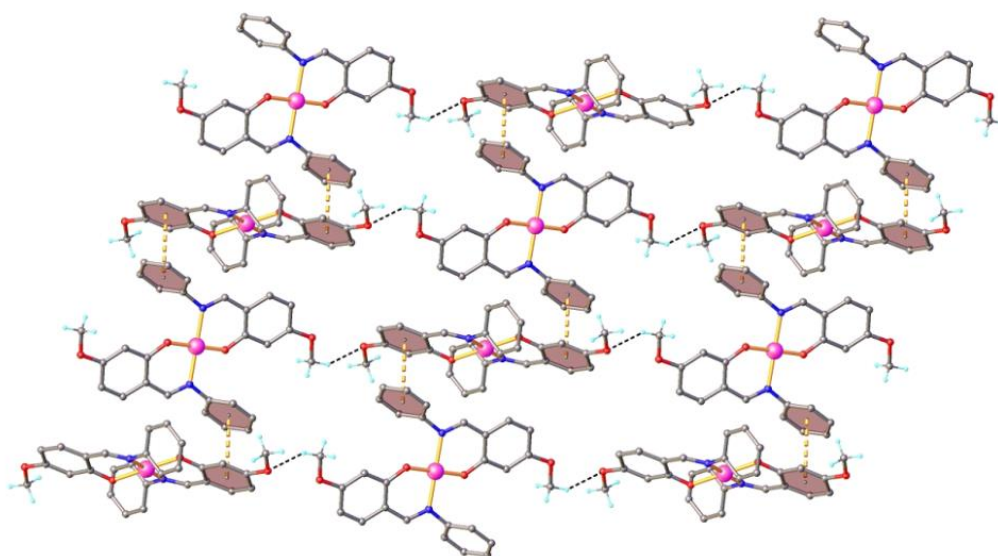
**Figura 11.** Structura cristalină cu notațiile atomilor și elipsoizii termici reprezentați la nivel de probabilitate de 50% pentru: a)  $[Cu(L^2)_2]$  (**8**), b)  $[Ni(L^2)_2]$  (**10**) și c)  $[Pd(L^2)_2]$  (**11**).

Analiza diagramelor de împachetare relevă pentru complexul  $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2]$  (**8**) o arhitectură supramoleculară uni-dimensională, în care moleculele de complex sunt legate prin legături de hidrogen intermoleculare, C-H...O (Figura 12).



**Figura 12.** Formarea lanțului supramolecular în structura de cristal a complexului  $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2]$  (**8**).

Împachetarea în cristal a celor doi compuși izostructurali  $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$  (**10**) și  $[\text{Pd}(\text{L}^2)_2]$  (**11**), este de asemenea influențată de legăturile intermoleculare C-H...O. Sistemul de legături de hidrogen și interacțiunile de tip  $\pi$ - $\pi$  *stacking* dintre nucleele aromatice determină formarea unei arhitecturi bidimensionale supramoleculare. De exemplu, rețeaua 2-D supramoleculară a complexului  $[\text{Pd}(\text{L}^2)_2]$  (**11**) (Figura 13).



**Figura 13.** Rețeaua bidimensională supramoleculară în complexul  $[\text{Pd}(\text{L}^2)_2]$  (**11**).

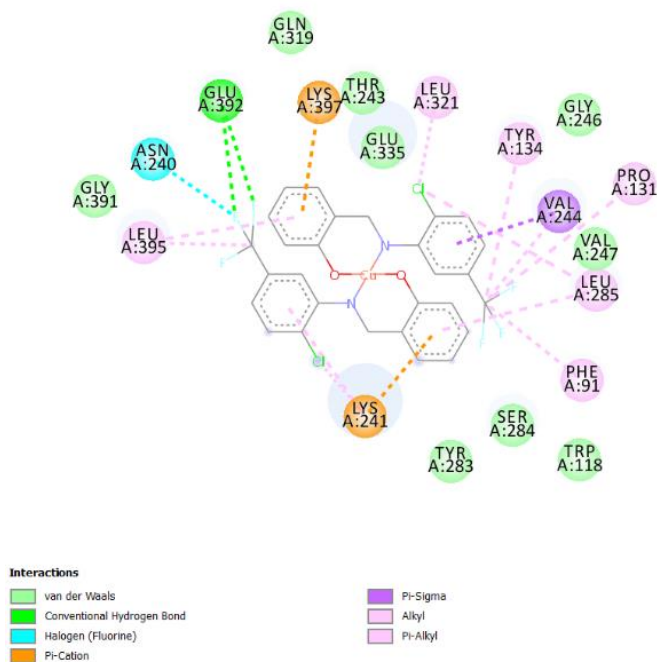
## 6. Studii de docking molecular

Bazat pe principiul de *reverse docking* și folosind *AutoDock Vina*, s-a recurs la implementarea unui software numit *MultiDocking* care are ca scop crearea unui flux automat capabil să ghideze căutarea celei mai potrivite ținte pentru un ligand dat.

Procesele de docare s-au efectuat între liganzii **HL<sup>1</sup>**, **HL<sup>2</sup>**, combinațiile complexe **1 – 12** și 17 proteine cu implicare în activitatea bacteriană și 52 de proteine cu implicare în activitatea canceroasă. Legarea compușilor implică un număr mare și variat de interacțiuni care contribuie la instalarea unor legături de hidrogen, electrostatice sau hidrofobe.

Energiile minime de legare corespunzătoare interacțiunilor complex – proteină au fost caracterizate prin valori mai mici comparativ cu cele înregistrate pentru interacțiunile ligand – proteină. În acest fel se confirmă *in silico* potențialul biologic superior care se înregistrează prin complexare. Totodată prezența în molecula complexelor a doi liganzi este un factor determinant în creșterea numărului de interacțiuni stabile cu resturile de aminoacizi din structura proteinelor.

Rezultatele investigațiilor efectuate *in silico* au indicat potențialul antibacterian și anticanceros al compușilor testați, și totodată au reprezentat un factor determinant în continuarea studiilor de evaluarea a acestor efecte biologice *in vitro*.



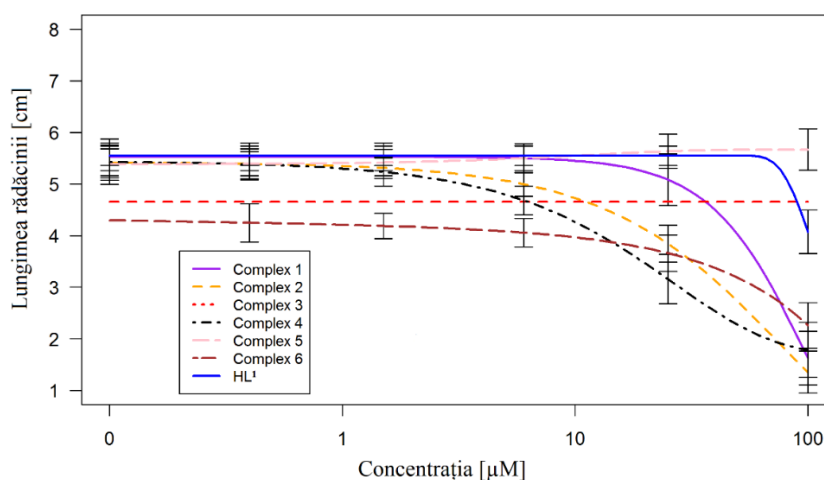
**Figura 14.** Interacțiunile stabilite între proteina cu implicare în activitatea canceroasă, 5MO4 (fosfoinozimid-kinaza 3  $\gamma$  (PI3K $\gamma$ )) și combinația complexă **2**.



## 7. Investigarea toxicității acute și evaluarea potențialului biologic al combinațiilor complexe

### 7.1 Investigarea toxicității acute și evaluarea potențialului biologic al combinațiilor complexe cu baza Schiff HL<sup>1</sup>

Evaluarea toxicității acute a ligandului HL<sup>1</sup> și a combinațiilor sale complexe 1 – 6, a fost efectuată pe speciile: vegetală *Triticum aestivum* L. [77], [78] și animală - crustaceul *Artemia franciscana* Kellogg [79], [80]. Majoritatea substanțelor testate au prezentat o toxicitate dependentă de doză (0 și 100 μM) asupra speciei monocotiledonate (Figura 15).



**Figura 15.** Variații ale lungimii rădăcinii de *Triticum aestivum* L. sub influența ligandului HL<sup>1</sup> și a combinațiilor complexe 1 - 6 la concentrațiile testate (între 0 și 100 μM).

Complexul 5 a fost lipsit complet de toxicitate, neînregistrându-se vreo modificare a alungirii radiculare în intervalul de concentrații testate.

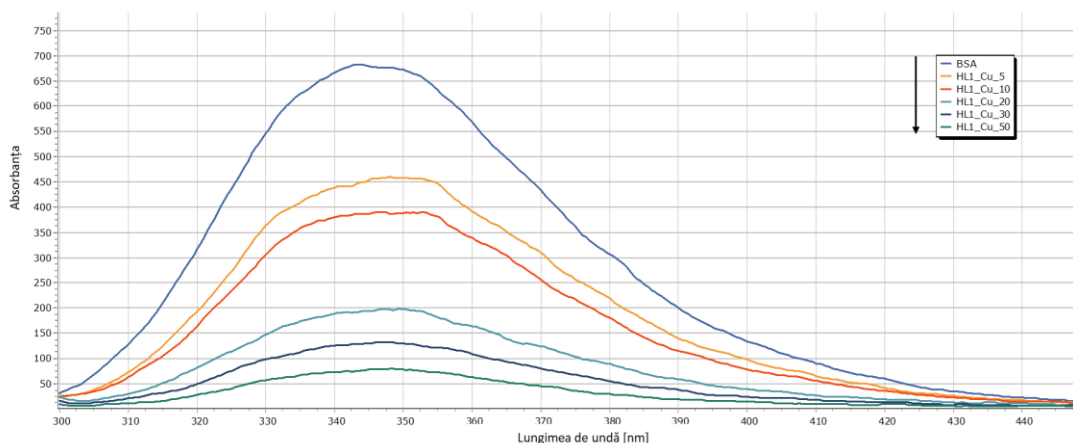
La scară microscopică, rezultatele obținute au fost în concordanță cu cele observate prin măsurarea alungirii rădăcinilor de *Triticum aestivum* L. sub influența variatelor soluții testate și a concentrațiilor acestora.

Principiul testului de letalitate pe nauplii speciilor de *Artemia* vizează identificarea concentrației substanțelor studiate (50 μM – C<sub>1</sub>; 5 μM – C<sub>2</sub>; 1 μM – C<sub>3</sub>; 0,1 μM – C<sub>4</sub>; 0,01 μM – C<sub>5</sub>), care în funcție de durata de acțiune, influențează funcția vitală a celulei animale.

Rezultatele obținute indică o toxicitate acută minimă asupra naupliilor de *Artemia* (letalitate 0% la 24 de ore pentru toate substanțele testate și letalitate maxim 5% la 48 de

ore). Modificările înregistrate au fost observate doar la valoarea concentrației maxime, respectiv  $50 \mu\text{M} - \text{C}_1$ , după 48 de ore.

În urma studiilor de interacțiune proteică cu albumina serică bovină (BSA), pentru majoritatea compușilor investigați se remarcă o scădere a emisiei fluorescente proporțional cu creșterea concentrației de compus (Figura 16).

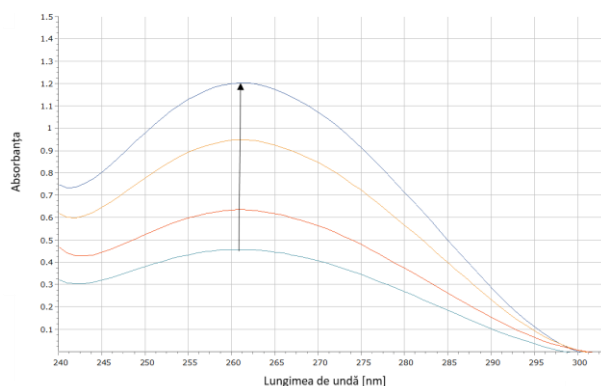


**Figura 16.** Spectrul de emisie fluorescentă ( $\lambda_{\text{exc}} = 295 \text{ nm}$ ) pentru BSA ( $5 \mu\text{M}$ ) în tampon Tris-HCl în absența și în prezența concentrațiilor crescânde ( $5\text{-}50 \mu\text{M}$ ) de combinație complexă **2**. Prin săgeți se indică scăderea absorbantei proporțional cu creșterea concentrației.

Spectrele sincron de fluorescență înregistrate la  $\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$  au indicat deplasări de tip hipsocrom pentru ligandul **HL<sup>1</sup>** și de tip batocrom pentru combinațiilor complexe **1 - 3, 5**, iar la  $\Delta\lambda = 60 \text{ nm}$ , ligandul își păstrează deplasarea și în sens batocrom se remarcă deplasarea combinațiilor complexe **2, 4, 5**. Astfel, deplasarea de tip batocrom încadrează interacțiunea proteină-compus ca fiind de tip hidrofîl, pe cînd în cea de tip hipsocrom crește caracterul hidrofob și scade expunerea la solvent.

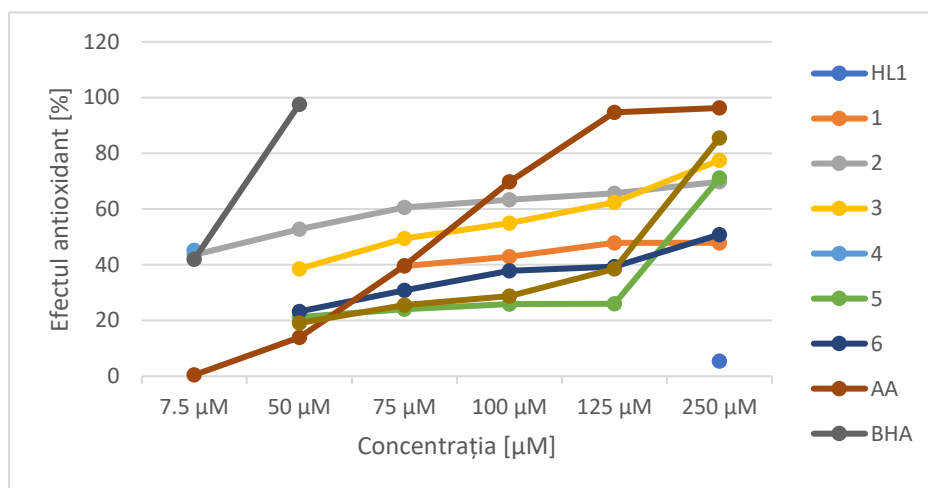
În studiile de interacțiune a unei concentrații fixe de compus de analizat ( $20 \mu\text{M}$ ) și concentrații variate de ADN, efectul hipercrom înregistrat este comun tuturor compușilor investigați. Acesta sugerează intercalarea compușilor în structura de helix dublu catenar a ADN-ului.

De asemenea, sunt compuși care prezintă similitudini spectrale care ar putea constitui un mod asemănător de interacțiune cu ADN-ul și anume: combinațiile complexe **1, 3, 5, 6**.



**Figura 17.** Spectrele de absorbție UV ale ligandului **HL<sup>1</sup>** (a) și combinației complexe **1** (20  $\mu\text{M}$ ) în prezența concentrațiilor crescânde de ADN (75, 90, 150, 185  $\mu\text{M}$ ). Prin săgeți se indică creșterea absorbției proporțional cu creșterea concentrației de ADN și scăderea raportului compus de testat-ADN.

Evaluarea potențialului antioxidant al compușilor a fost efectuat prin două metode: ABTS ((acid 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6)-sulfonic) și DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil). Prin metoda ABTS (Figura 18), cea mai bună activitate a fost înregistrată de către complexul **4** ( $\text{IC}_{50} = 9,35 \mu\text{M}$ ) prin comparație cu standardele luate în lucru respectiv, AA (acid ascorbic) și BHT (butilhidroxitoluen) și totodată apropiindu-se foarte mult și de valoarea  $\text{IC}_{50}$  a standardului BHA (butilhidroxianisol) (8,50  $\mu\text{M}$ ).



**Figura 18.** Activitatea antioxidantă a ligandului **HL<sup>1</sup>**, combinațiilor complexe **1 – 6** și a standardelor AA, BHA, BHT prin metoda ABTS.

Prin metoda DPPH compușii au înregistrat un efect slab antioxidant. Dintre compușii testați, complexul **5** a prezentat cea mai bună activitate antioxidantă, mai bună ca cea a standardului BHA și apropiată de cea a standardului AA.

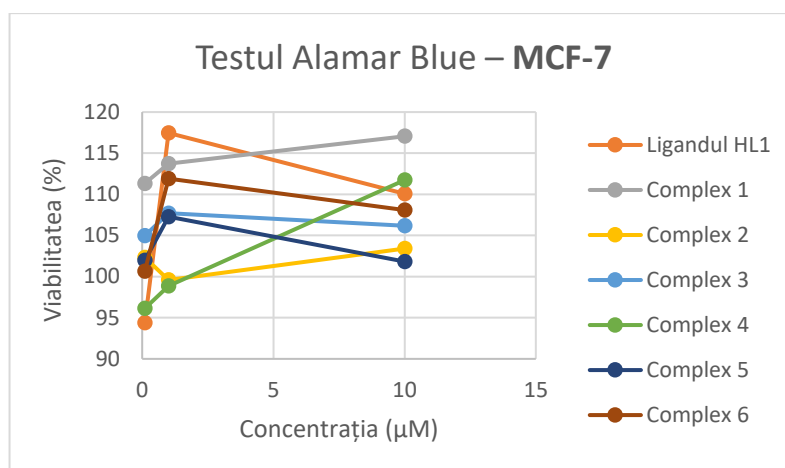
Ligandul **HL**<sup>1</sup> și combinațiile complexe **1 - 6**, au fost investigate *in vitro* din punct de vedere al potențialului lor antimicrobian asupra unor tulpini bacteriene gram negative (*Acinetobacter baumannii* (izolat clinic), *Escherichia coli* ATCC 25922) și gram pozitive (*Bacillus cereus* ATCC 11778, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923) și asupra unor fungi (*Candida albicans* ATCC 10231 IC249 și *krusei* IC190, *Criptococcus neoformans* IC231 – tulpini aflate în colecția de culturi microbiene a Institutului Național de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară (I.N.C.D.M.M.) „Cantacuzino”, București). Majoritatea compușilor au efect inhibitor asupra bacteriilor la concentrația cea mai mare de testare (200 μg/mL). Prin complexarea ligandului la ionii metalici Co<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Pd<sup>2+</sup>, Pt<sup>2+</sup> se observă o modificare a efectului antibacterian în sensul creșterii acestuia pentru complexii **1 - 6** manifestat asupra tulpinilor de *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, demonstrată prin valorile inferioare CMI și CMB ale acestora.

Dintre toți compușii testați, de la valoarea CMI (concentrației minime inhibitorii) de 25 μg/mL, complexul **6** a reușit să inhibe dezvoltarea bacteriană a tulpinii de *Staphylococcus aureus*.

Sub influența ligandului **HL**<sup>1</sup> și a complexului acestuia cu ionul de Co<sup>2+</sup> (**1**), creșterea fungului levuric de *Candida albicans* este inhibată de la valori mai mici ale concentrației de testare: 50 μg/mL, respectiv 25 μg/mL.

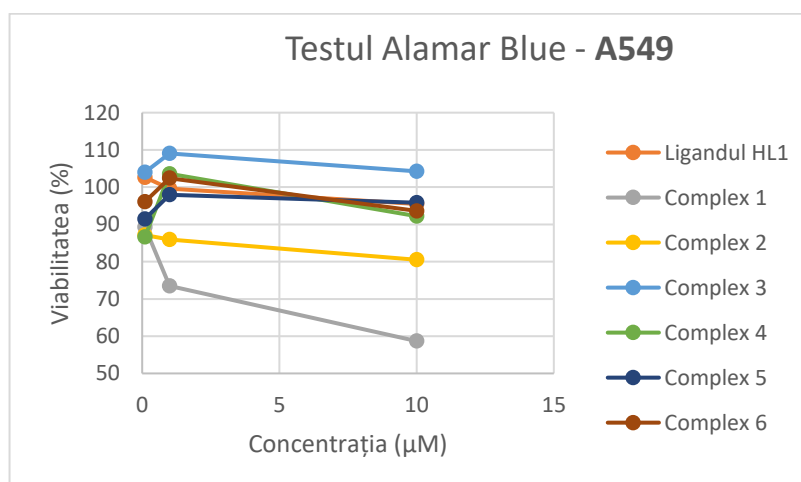
Investigarea efectului antitumoral al ligandului **HL**<sup>1</sup> și a combinațiilor sale complexe **1 – 6**, a fost efectuate prin testele Alamar blue, Annexin V/PI și testul de analiză a fazelor ciclului celular pe liniile MCF-7 și A549.

Asupra liniei MCF-7 se observă un ușor efect proliferativ, rezultat obținut atât în urma testului Alamar blue (Figura 19) cât și Annexin V/PI, testul de analiză a fazelor ciclului celular neprezentând modificări semnificative, cu excepția complexului **5** unde testarea ciclului celular a prezentat blocarea ciclului celular în faza G2/M, iar testul Annexin V/PI a prezentat o creștere a celulelor din faza preneocrotică și de necroză celulară.



**Figura 19.** Procentul de viabilitate al celulelor **MCF-7** prin testul Alamar blue după expunerea celulelor la ligandul **HL<sup>1</sup>** și combinațiile complexe **1 - 6** timp de 72 ore.

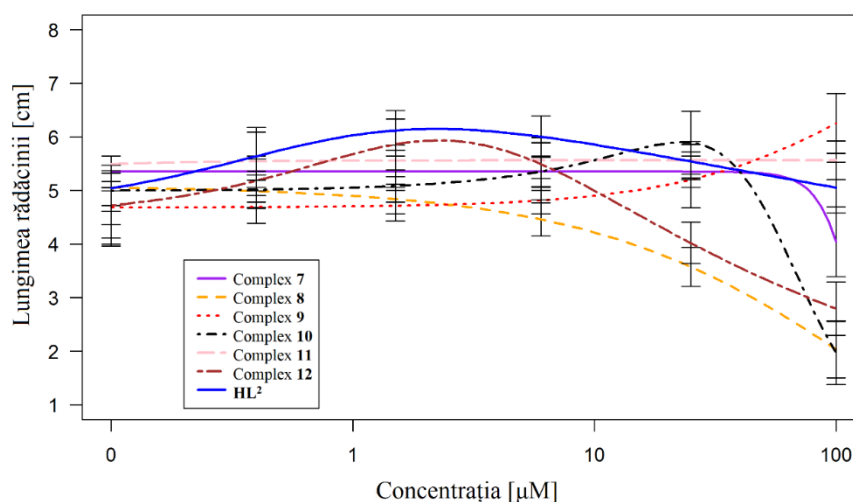
În cazul liniei A549 (Figura 20), se observă o ușoară sensibilitate a celulelor față de acțiunea compușilor, cu scăderea viabilității celulare în cazul testului Alamar blue (scăderea maximă observată pentru complexul **2**), cât și o creștere ușoară a celulelor necrotice sau preneecrotice în cazul Annexin V/PI, în special pentru complexul **5**. Analiza ciclului celular pe linia A549 indică un efect nesemnificativ al complecșilor, și ușoare creșteri ale populației din faza sub-G0 (combinațiile complexe **4**, **5**), însă nesemnificative statistic. Pentru complexul de Co(II) (**1**), rezultatele obținute atât pe linia MCF-7 cât și pe linia A549 sunt discutabile datorită prezenței solventului într-o concentrație crescută (2% pentru concentrația maximă testată) și a efectului acestuia asupra celulelor. Având în vedere rezultatele obținute, studii suplimentare extinse pe mai multe linii celulare cu implicare în activitatea canceroasă, sunt necesare.



**Figura 20.** Procentul de viabilitate al celulelor **A549** prin testul Alamar blue după expunerea celulelor la ligandul **HL<sup>1</sup>** și combinațiile complexe **1 - 6** timp de 72 ore.

## 7.2 Investigarea toxicității acute și evaluarea potențialului biologic al combinațiilor complexe cu baza Schiff HL<sup>2</sup>

Ligandul HL<sup>2</sup> și combinațiile sale complexe au fost investigate privind efectul lor toxic asupra celulei vegetale pe domeniul de concentrații 0 – 100 μM (C<sub>1</sub> – 100 μM; C<sub>2</sub> – 25 μM; C<sub>3</sub> – 6,25 μM; C<sub>4</sub> – 1,5 μM; C<sub>5</sub> – 0,4 μM) [77], [78]. Majoritatea substanțelor testate (combinațiile complexe de cobalt (**7**), cupru (**8**), nichel (**10**) și platină (**12**)) au prezentat o toxicitate dependentă de concentrație asupra rădăcinilor de *Triticum*.



**Figura 21.** Graficele de concentrație-răspuns care prezintă variațiile de creștere a rădăcinii de *Triticum aestivum* L. sub influența concentrațiilor diferite ale combinațiilor complexe.

Complexul **11** și ligandul HL<sup>2</sup> nu au blocat creșterea radiculară, ci au prezentat valori relativ constante pe domeniul de concentrații testat, chiar și la o valoare maximă de 100 μM (C<sub>1</sub>). Însă, pe de altă parte, complexul **9** înregistrează un efect stimulator la această concentrație.

Investigațiile microscopice efectuate au venit ca o confirmare privind observațiile evaluării macroscopice a alungirii radiculară [81]. Prin urmare, toate fazele procesului de diviziune au putut fi observate în preparatele analizate. Pentru majoritatea compușilor, a fost vizibilă o inversă proporționalitate între concentrație și procesele de diviziune observate.

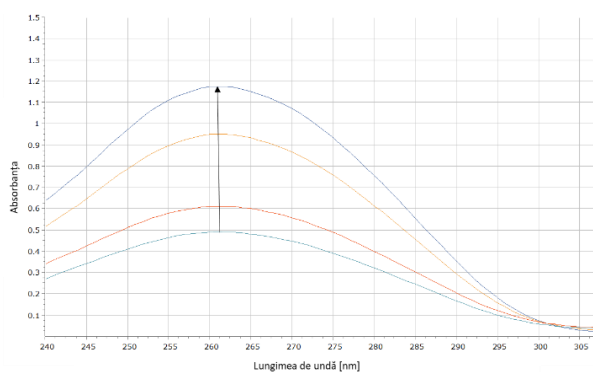
Toxicitatea acută a ligandului HL<sup>2</sup> și a combinațiilor sale complexe asupra naupliilor de *Artemia* s-a efectuat prin urmărirea efectului letal înregistrat după 24 și 48 de ore pe domeniul de concentrații ales: C<sub>1</sub> – 50 μM; C<sub>2</sub> – 5 μM; C<sub>3</sub> – 1 μM; C<sub>4</sub> – 0,1 μM; C<sub>5</sub> – 0,01 μM [79], [80]. Efectul este variat, fiind înregistrate semne de toxicitate după 48 de ore pentru toți compușii testați, cu excepția complexului de mangan (**9**) (0% letalitate pentru toate

concentrațiile). Prin complexarea ligandului la ionii metalici de  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ , combinațiile complexe rezultate (**7**, **8**, **11**) manifestă un efect pozitiv asupra toxicității, cu o letalitate după 48 de ore inferioară celei înregistrate de către ligandul **HL**<sup>2</sup>.

În cazul studiilor de interacțiune proteică [82] a tuturor compușilor cu albumina din serul bovin (BSA), în spectrele de emisie fluorescentă se observă o scădere a absorbanței consecutiv creșterii concentrației de compus de analizat. Acest aspect indică fixarea ligandului **HL**<sup>2</sup> și a combinațiilor complexe **1** - **6** la nivelul BSA care au generat modificări în structura normală a proteinei și mai ales, compușii investigați sunt localizați în apropierea reziduurilor de triptofan fluorescente.

Spectrele sincron de fluorescență înregistrate la  $\Delta\lambda = 15$  nm au indicat deplasări de tip hipsocrom pentru complexul **11** și de tip batocrom pentru combinațiilor complexe **8**, **9**, **10** și **12**, iar la  $\Delta\lambda = 60$  nm, se remarcă deplasarea în sens batocrom a combinațiilor complexe **2**, **4**, **5**, **7**. Astfel, cea din urmă deplasare încadrează interacțiunea proteină-compus ca fiind de tip hidrofil, pe când în cea de tip hipocrom crește caracterul hidrofob și scade expunerea la solvent [83].

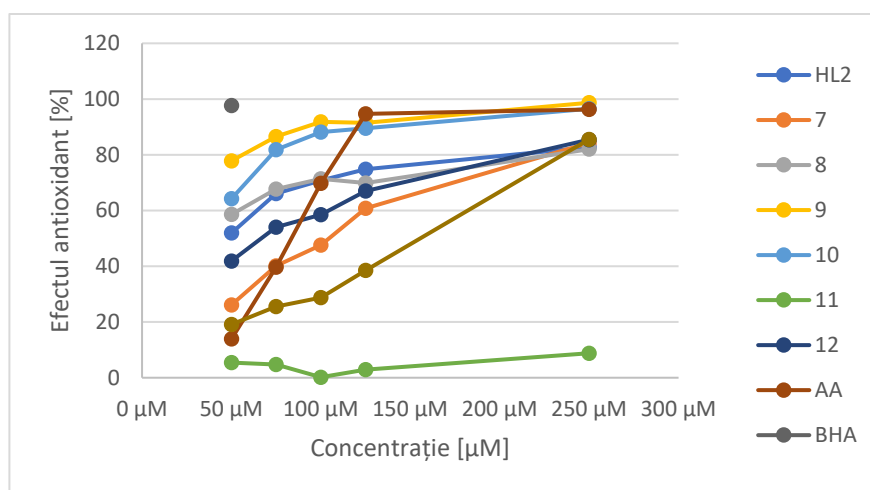
În studiile de interacțiune cu ADN-ul din timus de vițel, efectul hipercrom manifestat prin creșterea absorbției consecutiv creșterii concentrației de ADN aplicată, este comun tuturor compușilor analizați. Astfel, se deduce un proces de interacțiune puternic material genetic – compus, în care cel din urmă se intercalează în structura sa. În mod particular, complexul **11**, pe lângă efectul hipercrom, mai înregistrează și un ușor efect batocrom [84], [85].



**Figura 22.** Spectrul de absorbție UV al combinației complexe **8** ( $20 \mu\text{M}$ ) în prezența concentrațiilor crescânde de ADN ( $75, 90, 150, 185 \mu\text{M}$ ). Prin săgeți se indică creșterea absorbției proporțional cu creșterea concentrației de ADN și scăderea raportului compus de testat-ADN.

Asemănările spectrale corespunzătoare ligandului **HL**<sup>2</sup> și combinațiilor complexe **7**, **8**, **10** și **12**, constituie un indiciu al modului similar al acestora de a interacționa cu ADN-ul.

Proprietățile antioxidante ale ligandului **HL**<sup>2</sup> și a combinațiilor sale complexe **7** – **12**, au fost investigate pe domeniul de concentrații 50 – 250 μM prin metoda ABTS [86] (Figura 23) și DPPH [87]–[89]. Conform rezultatelor, cu mici excepții, se observă o dependență în exercitarea efectului de reducere direct proporțională cu creșterea concentrației. De asemenea, se remarcă și o potențare în exercitarea acțiunii prin complexarea ligandului de tip bază Schiff **HL**<sup>2</sup> la ionii metalici Cu<sup>2+</sup> (complexul **8**), Mn<sup>2+</sup> (complexul **9**) și Ni<sup>2+</sup> (complexul **10**) pe domeniul de concentrații testat. Complecșii **7** și **12**, înregistrează o activitate antioxidantă superioară ligandului **HL**<sup>2</sup> doar la valoarea concentrației de 250 μM.



**Figura 23.** Activitatea antioxidantă a ligandului **HL**<sup>2</sup>, combinațiilor complexe **7** – **12** și a standardelor AA, BHA, BHT prin metoda ABTS.

În unele cazuri, prin metoda DPPH, variația activității antioxidante nu prezintă o directă proporționalitate cu creșterea concentrației.

Ligandul **HL**<sup>2</sup> și combinațiile complexe **7** - **12**, au fost investigate *in vitro* din punct de vedere al potențialului lor antimicrobian asupra aceluiași tulpini bacteriene menționate anterior: gram negative (*Acinetobacter baumannii* (izolat clinic), *Escherichia coli* ATCC 25922) și gram pozitive (*Bacillus cereus* ATCC 11778, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923) și asupra unor fungi (*Candida albicans* ATCC 10231 IC249 și *krusei* IC190, *Cryptococcus neoformans* IC231 – tulpini aflate în colecția de culturi microbiene a Institutului Național de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară (I.N.C.D.M.M.) „Cantacuzino”, București). Valorile CMI și CMB demonstrează o creștere a efectului antibacterian manifestat asupra bacteriei *Escherichia coli* și *Staphylococcus aureus*, prin

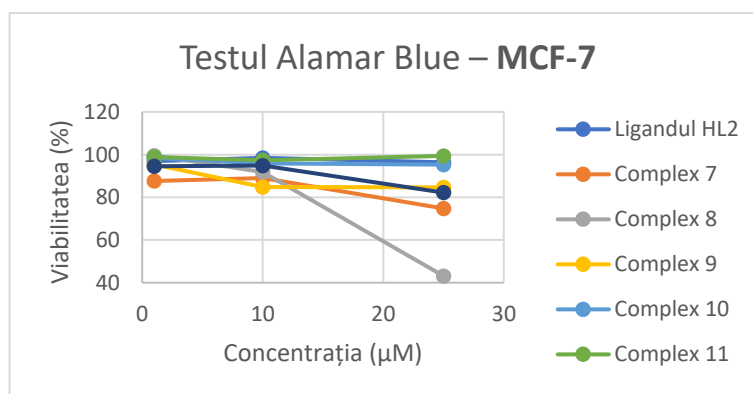


complexarea ligandului **HL<sup>2</sup>** la ionii metalici de  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Pt}^{2+}$ , comparativ cu activitatea ligandului individual.

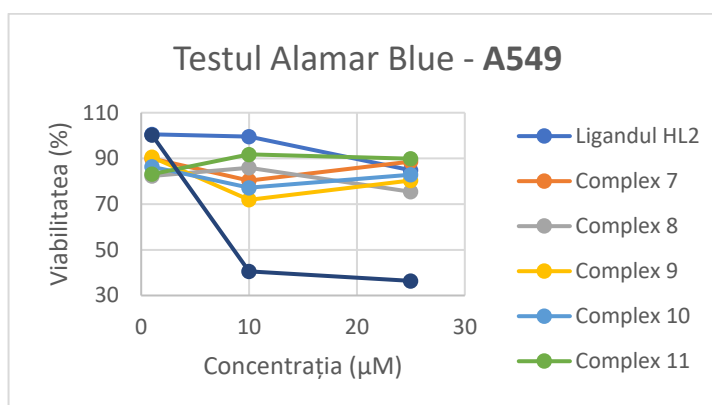
Cea mai mică valoare CMI este întâlnită în cazul complexului **12**, care perturbă creșterea bacteriană a tulpinii gram pozitive *Staphylococcus aureus* încă de la o valoare de 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Omorârea completă a bacteriilor a putut fi observată de la valoarea de 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

Complexarea ligandului **HL<sup>2</sup>** la ionii de  $\text{Co}^{2+}$  (complex **7**) și  $\text{Ni}^{2+}$  (complex **10**) crește potența antifungică manifestată asupra tulpinii de *Candida albicans*, prin scăderea valorii CMI la 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , față de 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  cea corespunzătoare ligandului **HL<sup>2</sup>**. Efectul fungicid asupra aceleiași levuri se observă la concentrații mai mari de compus, respectiv 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , excepție făcând complexul **10** pentru care CMF este dublul valorii CMI.

Rezultatele obținute prin testul Alamar blue, Annexin V/PI și testarea fazelor ciclului celular pentru ligandul **HL<sup>2</sup>** și combinațiile complexe **7 - 12** au indicat un potențial citotoxic al acestora asupra liniilor tumoare testate, MCF-7 (Figura 24) și A549 (Figura 25).

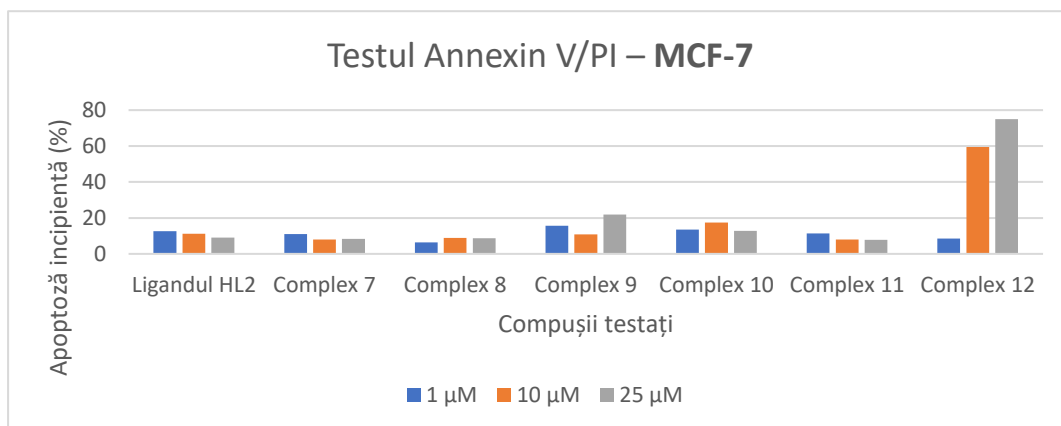


**Figura 24.** Procentul de viabilitate al celulelor **MCF-7** prin testul Alamar blue după expunerea celulelor la ligandul **HL<sup>2</sup>** și combinațiile complexe **7 - 12** timp de 72 ore.

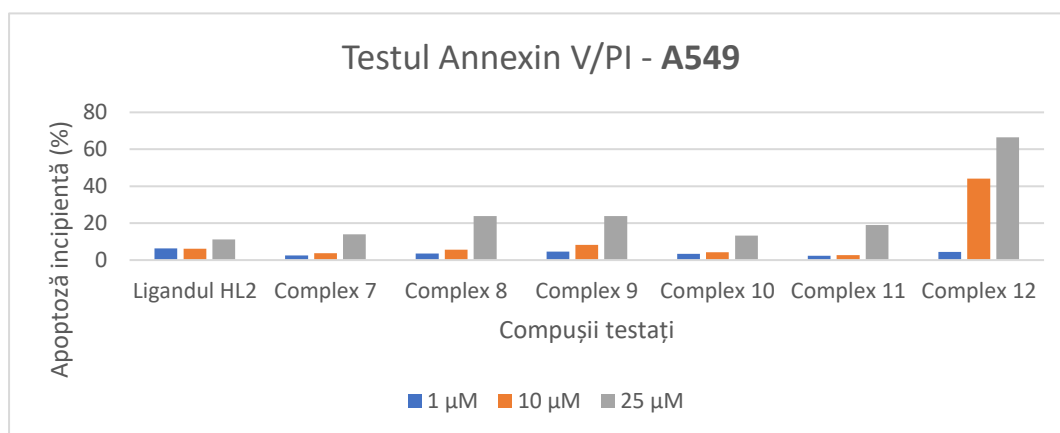


**Figura 25.** Procentul de viabilitate al celulelor **A549** prin testul Alamar blue după expunerea celulelor la ligandul **HL<sup>2</sup>** și combinațiile complexe **7 - 12** timp de 72 ore.

Tratarea celulelor timp de 72 ore cu ligandul **HL<sup>2</sup>** și combinațiile complexe ale acestuia conducând la scăderi ale viabilității celulare, inițierea unui proces de apoptoză, precum și blocarea ciclului celular în faza G2/M, la utilizarea concentrației de 25  $\mu$ M. Rezultate notabile sunt atribuite complexului de Cu(II) (**8**) și mai ales complexului de platină (**12**), caz în care efectul toxic observat a fost unul semnificativ (Figura 26 și 25).



**Figura 26.** Procentul celulelor **MCF-7** în apoptoză incipientă prin testul Annexin V/PI după expunerea celulelor la ligandul **HL<sup>2</sup>** și combinațiile complexe **7 - 12** timp de 72 ore.



**Figura 27.** Procentul celulelor **A549** în apoptoză incipientă prin testul Annexin V/PI după expunerea celulelor la ligandul **HL<sup>2</sup>** și combinațiile complexe **7 - 12** timp de 72 ore.

## CONCLUZII

Rezultatele prezentate pe scurt în rezumat și care aparțin tezei de doctorat, sunt incluse în capitolele 4, 5, 6 și 7 ale părții a doua.

Astfel, am urmărit investigarea potențialului biologic al unor combinații complexe ale Co(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Pd(II) și Pt(II) cu două baze Schiff, una derivată de la salicialdehidă (**HL**<sup>1</sup>) și alta derivată de la 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehidă (**HL**<sup>2</sup>).

Compușii nou sintetizați au fost caracterizați fizico-chimic prin: analiză chimică elementală, analiză termică diferențială, susceptibilitate magnetică, conductibilitate electrică molară, spectrometrie <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-RMN, IR, spectrometrie UV-Viz, spectrometrie de masă, difracție de raze X pe pulberi, difracție de raze X pe monocristale.

Investigațiile cristalografice pentru cele două baze Schiff au condus la structuri cristaline moleculare formate din unități neutre. Cristalele nu conțin molecule co-cristalizate de solvent. Molecula ligandului **HL**<sup>1</sup> în stare cristalină nu are o configurație planară, comparativ cu cea a ligandului **HL**<sup>2</sup> care este de tip planar.

În urma interpretării rezultatelor obținute prin aceste tehnici de analiză a fost confirmată comportarea mononegativ bidentată a acelor doi liganzi, prin atomul de oxigen hidroxic și atomul de azot azometinic dar și geometriile de coordinare diferite ale combinațiilor complexe: octaedrică pentru combinațiile complexe **1**, **3**, **9** și plan pătrată pentru combinațiile complexe **2**, **5** - **8**, **10** - **12**.

Analiza termogravimetrică a putut evidenția natura anhidră a combinațiilor complexe **2**, **4**, **6**, **8**, **10**, **11**, **12**, dar și prezența apei de coordinare sau de cristalizare în cazul combinațiilor complexe **1**, **3**, **5**, **7**, **9**. De asemenea, studiile termice efectuate ne-au oferit informații și cu privire la stabilitatea acestor compuși.

Combinațiile complexe **2**, **5**, **8**, **10**, **11** au fost caracterizate structural prin difracție de raze X pe monocristale. Complexul de Cu(II) (**2**) are o structură cristalină moleculară formată din molecule de [Cu(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]. Conform datelor cristalografice complexul de Pd(II) (**5**) are o structură cristalină formată din complecși moleculari [Pd<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub>] și molecule co-cristalizate de apă în raport molar de 1:1,16. Spre deosebire de complexul **2** care este mononuclear, complexul **5** are o structură dinucleară în care cei doi atomi de Pd, separați la o distanță de 2,86175(8) Å, sunt uniți prin intermediul a doi ioni acetat *syn-syn* în punte având modul de coordinare  $\mu_2-k^2O:O'$ . Combinațiile complexe **8**, **10** și **11** prezintă o structură

cristalină formată din entități neutre  $[M(L^2)_2]$  ( $M = Cu^{2+}$  (pentru complexul **8**),  $Ni^{2+}$  (pentru complexul **10**) și  $Pd^{2+}$  (pentru complexul **11**). Nu există molecule de solvent co-cristalizate în structura cristalelor. Conform datelor cristalografice, structurile moleculare corespunzătoare celor trei combinații complexe (**8**, **10**, **11**), sunt similare. Fiecare ion metalic fiind tetracoordinat într-o înconjurare  $N_2O_2$ .

Studiile de docking molecular au constat în implementarea și utilizarea software-ului MultiDocking pentru identificarea unei proteine țintă cu implicare în activitatea bacteriană și cancerosă a compușilor investigați. Rezultatele obținute indică o scădere a energiei minime de legare prin complexarea liganzilor la ionii metalici, iar prezența în molecula complexelor a doi liganzi constituie un factor determinant în creșterea numărului de interacțiuni proteice.

Studiile de toxicitate acută a bazelor Schiff **HL<sup>1</sup>**, **HL<sup>2</sup>** și a combinațiilor complexe **1 – 6, 7, 8, 10, 12** asupra speciei monocotiledonate *Triticum aestivum* L. au indicat în majoritate o toxicitate dependentă de doză. Complecșii **5** și **11** prezintă slabe semne de toxicitate. Pe de altă parte, complexul de Cu(II) (**9**) are un efect stimulator în sensul alungirii radiculare. Pentru ambii liganzi și combinațiile lor complexe, investigațiile microscopice au confirmat rezultatele evaluării macroscopice.

În ceea ce privește toxicitatea acută asupra naupliilor de *Artemia franciscana*, rezultatele obținute ne-au indicat un nivel minim care se traduce prin letalitate de 0% după 24 de ore de expunere pentru ligandul **HL<sup>1</sup>** și combinațiile complexe **1 - 6** și un maxim de 5% după 48 de ore pentru combinațiile complexe **2, 3** și **6**. În mod similar ligandul **HL<sup>2</sup>** și combinațiile complexe **7 - 12** nu afectează nauplii după 24 de ore de expunere, cu excepția complexului de Ni(II) (**10**) care are efect letal minim pe domeniul de concentrații 5 – 50  $\mu M$ .

În studiile de interacțiune a unei concentrații fixe de compus de analizat (20  $\mu M$ ) și concentrații variate de ADN, efectul hipercrom înregistrat este comun tuturor compușilor investigați, sugerând intercalarea compușilor în structura ADN-ului. De asemenea, sunt compuși care prezintă similitudini spectrale care ar putea constitui un mod asemănător de interacțiune cu ADN-ul și anume: combinațiile complexe **1, 3, 5, 6, 7, 8, 10** și **12**.

Acțiunea antioxidantă a noilor compuși sintetizați a fost determinată prin două metode: ABTS și DPPH. Cel mai eficient compus în captarea cationului radicalului  $ABTS^{\cdot+}$  a fost complexul de Ni(II) (**4**) cu ligandul **HL<sup>1</sup>** ( $IC_{50} = 9,35 \mu M$ ), urmat de complecșii de Cu(II) (**2**) și Mn(II) (**3**). Prin metoda ABTS, în cazul ligandului **HL<sup>1</sup>** și combinațiilor complexe **1 -**

**6** este evidentă potențarea efectului antioxidant prin complexare și directă proporționalitate a acestuia de valoarea concentrației. Pentru ligandul **HL<sup>2</sup>** și combinațiile sale complexe, se remarcă o creștere a acțiunii biologice prin complexarea ligandului **HL<sup>2</sup>** la ionii de  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  și  $\text{Ni}^{2+}$ , respectiv combinațiile complexe **8**, **9** și **10**. Prin metoda DPPH însă, compușii manifestă un efect slab antioxidant.

Determinarea activității antimicrobiene s-a efectuat prin metoda microdiluțiilor seriate în bulion asupra tulpinilor bacteriene gram negative (*Acinetobacter baumannii* (izolat clinic), *Escherichia coli* ATCC 25922) și gram pozitive (*Bacillus cereus* ATCC 11778, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923) și asupra unor fungi (*Candida albicans* ATCC 10231 IC249 și *krusei* IC190, *Criptococcus neoformans* IC231). Compușii analizați au prezentat o activitate antibacteriană și antifungică moderată. În majoritatea cazurilor se remarcă o potențare a efectului prin complexarea liganzilor la ionii metalici. Raportat la valorile concentrației minime inhibitorii, cel mai bun efect antibacterian l-au manifestat compușii **6** și **12** asupra tulpinii de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. În ceea ce privește efectul inhibitor asupra dezvoltării levurilor, acesta a fost mai puternic asupra tulpinii de *Candida albicans* ATCC 10231 IC249 la tratarea cu soluțiile de ligand **HL<sup>1</sup>** și combinațiile complexe de Co(II) (**1**, **7**) și de Ni(II) (**10**).

În urma analizei testelor Alamar blue, Annexin V/Pi și analiza ciclului celular se poate concluziona că ligandul **HL<sup>1</sup>** și combinațiile complexe **1 - 6** nu prezintă un efect citotoxic semnificativ asupra liniilor tumorale testate, MCF-7 și A549. Însă, pentru ligandul **HL<sup>2</sup>** și combinațiile complexe **7 - 12** se remarcă un potențial citotoxic mai crescut. Rezultate notabile sunt atribuite complexului de Cu(II) (**8**) și mai ales complexului de platină (**12**), caz în care efectul toxic observat a fost unul semnificativ.

Rezultatele obținute reflectă versatilitatea liganzilor de tip baze Schiff și a combinațiilor complexe corespunzătoare, evidențiind modul de coordinare al liganzilor, tipurile de stereochemii adoptate de ionii metalici precum și interacțiile care susțin arhitecturile supramoleculare, uni sau bidimensionale. Investigațiile biologice efectuate au evidențiat importanța ionului metalic, precum și influența efectului de chelare creat prin complexare, în exercitarea acțiunii biologice.

Cercetările din această teză de doctorat deschid o nouă perspectivă cu privire la aplicațiile acestor combinații complexe, subliniind proprietățile antioxidante, antimicrobiene și cele antitumorale.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [1] K. Dhahagani *et al.*, "Synthesis and spectral characterization of Schiff base complexes of Cu(II), Co(II), Zn(II) and VO(IV) containing 4-(4-aminophenyl)morpholine derivatives: Antimicrobial evaluation and anticancer studies," *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 117, pp. 87–94, 2014.
- [2] B. S. Creaven *et al.*, "Quinolin-2(1H)-one-triazole derived Schiff bases and their Cu(II) and Zn(II) complexes: Possible new therapeutic agents," *Polyhedron*, vol. 29, no. 2, pp. 813–822, 2010.
- [3] K. Singh, M. S. Barwa, and P. Tyagi, "Synthesis and characterization of cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes with Schiff base derived from 4-amino-3-mercapto-6-methyl-5-oxo-1,2,4-triazine," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 42, no. 3, pp. 394–402, 2007.
- [4] M. Orojloo, P. Zolgharnein, M. Solimannejad, and S. Amani, "Synthesis and characterization of cobalt (II), nickel (II), copper (II) and zinc (II) complexes derived from two Schiff base ligands: Spectroscopic, thermal, magnetic moment, electrochemical and antimicrobial studies," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 467, pp. 227–237, 2017.
- [5] C. Jayabalakrishnan, R. Karvembu, and K. Natarajan, "Catalytic and antimicrobial activities of new ruthenium(II) unsymmetrical Schiff base complexes," *Transit. Met. Chem.*, vol. 27, no. 7, pp. 790–794, 2002.
- [6] Z. G. Hong *et al.*, "Synthesis, crystal structures and antioxidant activities of water-soluble salicylaldehyde Schiff base complexes," *Polyhedron*, vol. 159, pp. 355–364, 2019.
- [7] D. H. K. Reddy, S. M. Lee, K. Seshaiyah, and K. R. Babu, "Synthesis, characterization of thiosemicarbazone metal complexes and their antioxidant activity in different in vitro model systems," *J. Serbian Chem. Soc.*, vol. 78, no. 2, pp. 229–240, 2013.
- [8] H. M. Vinusha *et al.*, "Preparation, spectral characterization and biological applications of Schiff base ligand and its transition metal complexes," *Results Chem.*, vol. 1, no. 100012, pp. 1–8, 2019.
- [9] X. Zhao, P. P. F. Lee, Y. K. Yan, and C. K. Chu, "Synthesis, crystal structures and cytotoxicities of some transition metal complexes with N-[2-((pyridin-2-ylmethylidene)amino)ethyl]acetamide," *J. Inorg. Biochem.*, vol. 101, no. 2, pp. 321–328, 2007.
- [10] C. H. Leung, S. Lin, H. J. Zhong, and D. L. Ma, "Metal complexes as potential modulators of inflammatory and autoimmune responses," *Chem. Sci.*, vol. 6, no. 2, pp. 871–884, 2015.
- [11] R. G. Mohamed, F. M. Elantabli, A. A. A. Aziz, H. Moustafa, and S. M. El-medani, "Synthesis, characterization, NLO properties, antimicrobial, CT-DNA binding and DFT modeling of Ni(II), Pd(II), Pt(II), Mo(IV) and Ru(I) complexes with NOS Schiff base," *J. Mol. Struct.*, vol. 1176, pp. 501–514, 2018.
- [12] K. Mahmood *et al.*, "Synthesis, DNA binding and antibacterial activity of metal(II) complexes of a benzimidazole Schiff base," *Polyhedron*, vol. 157, pp. 326–334, 2019.

- [13] G. Ramesh, S. Daravath, M. Swathi, V. Sumalatha, D. Shiva Shanker, and S. Shivaraj, "Investigation on Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes derived from quadridentate salen-type Schiff base: Structural characterization, DNA interactions, antioxidant proficiency and biological evaluation," *Chem. Data Collect.*, vol. 28, pp. 1–17, 2020.
- [14] S. Malladi and A. M. Isloor, "Synthesis, characterization and antibacterial activity of some new pyrazole based Schiff bases," *Arab. J. Chem.*, vol. 6, no. 3, pp. 335–340, 2013.
- [15] C. M. Da Silva *et al.*, "Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities," *J. Adv. Res.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–8, 2011.
- [16] M. M. Kamel, H. I. Ali, M. M. Anwar, N. A. Mohamed, and A. M. Soliman, "Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel Sulfonamide-Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 2, pp. 572–580, 2010.
- [17] M. M. Ghorab, M. A. Shaaban, H. M. Refaat, H. I. Heiba, and S. S. Ibrahim, "Anticancer and radiosensitizing evaluation of some new pyranothiazole-Schiff bases bearing the biologically active sulfonamide moiety," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 53, pp. 403–407, 2012.
- [18] M. Jesmin, M. M. Ali, and J. A. Khanam, "Antitumour activities of some Schiff bases derived from benzoin, salicylaldehyde, amino phenol and 2,4 dinitrophenyl hydrazine," *Thai J. Pharm. Sci.*, vol. 34, no. 1, pp. 20–31, 2010.
- [19] A. Jarrahpour, D. Khalili, E. De Clercq, C. Salmi, and J. M. Brunel, "Synthesis, Antibacterial, Antifungal and Antiviral Activity Evaluation of Some New bis-Schiff Bases of Isatin and Their Derivatives," *Molecules*, vol. 12, no. 8, pp. 1720–1730, 2007.
- [20] M. L. Doss and K. G. Lalitha, "Molecular docking studies of thiazole Schiff's bases as HIV1-protease inhibitors," *J. Curr. Chem. Pharm. Sci.*, vol. 1, no. 1, pp. 52–58, 2011.
- [21] P. Anand, V. M. Patil, V. K. Sharma, R. L. Khosa, and N. Masand, "Schiff bases: A Review on Biological Insights Biological activities of Schiff bases," *Int. J. Drug Des. Discov.*, vol. 2, 2012.
- [22] M. S. Karthikeyan, D. J. Prasad, B. Poojary, K. Subrahmanya Bhat, B. S. Holla, and N. S. Kumari, "Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 14, no. 22, pp. 7482–7489, 2006.
- [23] W. Al Zoubi, S. Al-hamdani, and M. Kaseem, "Synthesis and antioxidant activities of Schiff bases and their complexes: a review," *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 30, no. 10, pp. 810–817, 2016.
- [24] C. G. Neochoritis *et al.*, "One-pot microwave assisted synthesis under green chemistry conditions, antioxidant screening, and cytotoxicity assessments of benzimidazole Schiff bases and pyrimido[1,2-a]benzimidazol-3(4H)-ones," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 46, no. 1, pp. 297–306, 2011.
- [25] P. Rathelot *et al.*, "Synthesis of novel functionalized 5-nitroisoquinolines and

- evaluation of in vitro antimalarial activity,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 30, no. 6, pp. 503–508, 1995.
- [26] A. Kajal, S. Bala, N. Sharma, S. Kamboj, and V. Saini, “Therapeutic Potential of Hydrazones as Anti-Inflammatory Agents,” *Int. J. Med. Chem.*, vol. 2014, pp. 1–11, 2014.
- [27] K. Sztanke, A. Maziarka, A. Osinka, and M. Sztanke, “An insight into synthetic Schiff bases revealing antiproliferative activities in vitro,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 21, no. 13, pp. 3648–3666, 2013.
- [28] M. Ganga and K. R. Sankaran, “Synthesis, spectral characterization, DFT, molecular docking and biological evaluation of some newly synthesized asymmetrical azines of 3,5-dimethoxy-4-hydroxy benzaldehyde,” *Chem. Data Collect.*, vol. 28, 2020.
- [29] L. Xia *et al.*, “Benzaldehyde Schiff bases regulation to the metabolism, hemolysis, and virulence genes expression in vitro and their structure-microbicidal activity relationship,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 97, pp. 83–93, 2015.
- [30] L. C. Felton and J. H. Brewer, “Action of substituted salicylaldehydes on bacteria and fungi prediction of speed of performance by muscle action potentials,” *Science (80-. )*, vol. 105, pp. 409–410, 1947.
- [31] M. Vieites *et al.*, “Vanadium (V) complexes with salicylaldehyde semicarbazone derivatives bearing in vitro anti-tumor activity toward kidney tumor cells (TK-10): crystal structure of [VVO<sub>2</sub>(5-bromosalicylaldehyde semicarbazone)],” vol. 99, pp. 443–451, 2005.
- [32] A. O. Sobola, G. M. Watkins, and B. Van Brecht, “Synthesis, characterization and antimicrobial activity of copper(II) complexes of some ortho-substituted aniline schiff bases; Crystal structure of Bis(2-methoxy-6-imino)methylphenol copper(II) complex,” *South African J. Chem.*, vol. 67, pp. 45–51, 2014.
- [33] I. I. and M. Y. Yusuf Ozkay, Zerrin Incesu, “Antiproliferative effects of some N-benzylideneanilines,” *Cell Biochem. Funct.*, vol. 26, no. 1, pp. 102–106, 2008.
- [34] A. A. Madi *et al.*, “Synthesis, Crystal structure, Electrochemical, Theoretical Studies and Antioxidant Activities of New Schiff Base,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1227, pp. 1–12, 2021.
- [35] T. Hiyama, *Organofluorine Compounds*. 2000.
- [36] V. P. Reddy, *Organofluorine Compounds in Biology and Medicine*. 2015.
- [37] R. Wu *et al.*, “Syntheses, crystal structure and biological evaluation of three novel Cu (II) complexes with Schiff base derived from fluorinated amino acid and salicylaldehyde,” *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 34, no. 1, pp. 1–11, 2020.
- [38] B. N. Prasanna, K. N. Mohana, and L. Mallesha, “Synthesis and antiproliferative activity of some new fluorinated Schiff bases derived from 1, 2, 4-triazoles,” *J. Fluor. Chem.*, vol. 156, pp. 15–20, 2013.
- [39] A. Avila-sorrosa *et al.*, “Synthesis, structural characterization and biological activity of fluorinated Schiff-bases of the type [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-1-(OH)-3-(CH=NAr F)],” *J. Mol. Struct.*, vol. 1085, pp. 249–257, 2015.
- [40] B. Iftikhar, K. Javed, M. S. U. Khan, Z. Akhter, B. Mirza, and V. Mckee, “Synthesis,



- characterization and biological assay of Salicylaldehyde Schiff base Cu(II) complexes and their precursors,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1155, pp. 337–348, 2018.
- [41] L. H. Abdel-Rahman, A. M. Abu-Dief, R. M. El-Khatib, and S. M. Abdel-Fatah, “Some new nano-sized Fe(II), Cd(II) and Zn(II) Schiff base complexes as precursor for metal oxides: Sonochemical synthesis, characterization, DNA interaction, in vitro antimicrobial and anticancer activities,” *Bioorg. Chem.*, vol. 69, pp. 140–152, 2016.
- [42] A. S. Gaballa, M. S. Asker, A. S. Barakat, and S. M. Teleb, “Synthesis, characterization and biological activity of some platinum(II) complexes with Schiff bases derived from salicylaldehyde, 2-furaldehyde and phenylenediamine,” *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 67, no. 1, pp. 114–121, 2007.
- [43] H. . Aliyu and U.Sani, “Synthesis, characterization and biological activity of manganese (II), iron (II), cobalt (II), nickel (II) and copper (II) schiff base complexes against multidrug resistant bacterial and fungal pathogens,” *Int. Res. J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 2, pp. 40–44, 2012.
- [44] L. H. Abdel-Rahman, A. M. Abu-Dief, H. Moustafa, and S. K. Hamdan, “Ni(II) and Cu(II) complexes with ONNO asymmetric tetradentate Schiff base ligand: synthesis, spectroscopic characterization, theoretical calculations, DNA interaction and antimicrobial studies,” *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 31, no. 2, 2017.
- [45] A. A. El-Sherif, M. R. Shehata, M. M. Shoukry, and M. H. Barakat, “Synthesis, characterization, equilibrium study and biological activity of Cu(II), Ni(II) and Co(II) complexes of polydentate Schiff base ligand,” *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 96, pp. 889–897, 2012.
- [46] M. Kudrat-E-Zahan and M. S. Islam, “Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of complexes of Cu(II), Ni(II), Zn(II), Pb(II), Co(II), Mn(II), and U(VI) containing bidentate Schiff base of [S-methyl-3-(4-methoxybenzylidene)dithiocarbazate],” *Russ. J. Gen. Chem.*, vol. 85, no. 4, pp. 979–983, 2015.
- [47] R. K. Pan, J. L. Song, G. B. Li, C. Y. Lu, and S. G. Liu, “Synthesis, crystal structure, redox property, and cytotoxic activity of a dinuclear cobalt(II) complex bearing a tetradentate benzimidazole ligand,” *Monatshefte fur Chemie*, vol. 150, no. 8, pp. 1453–1459, 2019.
- [48] G. Y. Nagesh, U. Mahadev Dhanraj, and B. H. M. Mruthyunjayaswam, “Synthesis, characterization, mass spectral fragmentation, thermal study and biological evaluation of new Schiff base ligand and its metal (II) complexes derived from 4-(diethylamino) salicylaldehyde and thiazole moiety,” *Eur. J. Chem.*, vol. 7, no. 1, pp. 56–65, 2016.
- [49] R. Gust, I. Ott, D. Posselt, and K. Sommer, “Development of cobalt(3,4-diarylsalen) complexes as tumor therapeutics,” *J. Med. Chem.*, vol. 47, no. 24, pp. 5837–5846, 2004.
- [50] K. Das *et al.*, “Structural characterization of cobalt(II) complexes of an N,O donor Schiff base and their activity on carcinoma cells,” *Polyhedron*, vol. 71, no. 3, pp. 85–90, 2014.
- [51] E. A. Bowman *et al.*, “Pre-assembly required: Nickel(II) complexes containing a Schiff-base ligand derived from tris(2-aminoethyl)amine and acetylacetone, salicylaldehyde, or ortho-vanillin,” *Inorganica Chim. Acta*, vol. 524, pp. 1–11, 2021.

- [52] A. Ahlam Jameel and H. Rasha Khuder, "Synthesis and Characterization of Schiff Base Metal Complexes Derived from Cefotaxime with 1H-indole-2,3-dione (Isatin) and 4-N,N-dimethyl-aminobenzaldehyde," *J. Inorg. Chem.*, vol. 5, pp. 83–101, 2015.
- [53] B. Ay *et al.*, "Antitumor effects of novel nickel-hydrazone complexes in lung cancer cells," *New J. Chem.*, vol. 44, no. 21, pp. 9064–9072, 2020.
- [54] N. R. Filipović *et al.*, "Ni(II) complex with bishydrazone ligand: Synthesis, characterization, DNA binding studies and pro-apoptotic and pro-differentiation induction in human cancerous cell lines," *RSC Adv.*, vol. 6, no. 110, pp. 108726–108740, 2016.
- [55] S. K. Tadavi, A. A. Yadav, and R. S. Bendre, "Synthesis and characterization of a novel schiff base of 1,2-diaminopropane with substituted salicylaldehyde and its transition metal complexes: Single crystal structures and biological activities," *J. Mol. Struct.*, vol. 1152, pp. 223–231, 2018.
- [56] A. S. Abu-Surrah *et al.*, "New palladium(II) complexes bearing pyrazole-based Schiff base ligands: Synthesis, characterization and cytotoxicity," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 2, pp. 471–475, 2010.
- [57] C. E. Satheesh, P. Raghavendra Kumar, P. Sharma, K. Lingaraju, B. S. Palakshamurthy, and H. Raja Naika, "Synthesis, characterisation and antimicrobial activity of new palladium and nickel complexes containing Schiff bases," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 442, pp. 1–9, 2016.
- [58] G. Budige, M. R. Puchakayala, S. R. Kongara, A. Hu, and R. Vadde, "Synthesis, characterization and biological evaluation of mononuclear Co(II), Ni(II), Cu(II) and Pd(II) complexes with new N 2 O 2 schiff base ligands," *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 59, no. 2, pp. 166–171, 2011.
- [59] M. Gulcan, S. Özdemir, A. Dündar, E. Ispir, and M. Kurtoğlu, "Mononuclear complexes based on pyrimidine ring azo schiff-base ligand: Synthesis, characterization, antioxidant, antibacterial, and thermal investigations," *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie*, vol. 640, no. 8–9, pp. 1754–1762, 2014.
- [60] D. Kovala-Demertzi, T. Varadinova, P. Genova, P. Souza, and M. A. Demertzis, "Platinum(II) and palladium(II) complexes of pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone as alternative antiherpes simplex virus agents," *Bioinorg. Chem. Appl.*, vol. 45, no. 2, pp. 87–94, 2007.
- [61] **G. Lupașcu** *et al.*, "Synthesis, characterization, crystal structure and toxicity evaluation of Co (II), Cu (II), Mn (II), Ni (II), Pd (II) and Pt (II) complexes with Schiff base derived from 2-chloro-5-(trifluoromethyl)aniline," *Appl. Organomet. Chem.*, 2020.
- [62] C. T. Zeyrek, N. Dilek, M. Yildiz, and H. Ünver, "Synthesis, structure, spectroscopic (FT-IR) and density functional modelling studies of 1-[(4-ethoxyphenylimino)methyl]naphthalene-2-ol," *Mol. Phys.*, vol. 112, no. 19, pp. 2557–2574, 2014.
- [63] A. De, H. P. Ray, P. Jain, H. Kaur, and N. Singh, "Synthesis, characterization, molecular docking and DNA cleavage study of transition metal complexes of o-vanillin and glycine derived Schiff base ligand," *J. Mol. Struct.*, vol. 1199, pp. 1–9, 2020.

- [64] W. J. Geary, "The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 7, no. 1, pp. 81–122, 1971.
- [65] H. . John, R.P.; Sreekanth, A.; Kurup, M.R.P.; Usman, A.; Razak, I.A.; Fun, "Spectral studies and structure of a 2-hydroxyacetophenone 3-hexamethyleneiminyl thiosemicarbazone copper(II) complex containing 1,10-phenanthroline," *Spectrochim. Acta*, no. 59, pp. 1349–1358, 2003.
- [66] M. A. A. Abdel-Nasser, "Synthesis, spectroscopic characterization, molecular modeling and potentiometric studies of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with 1,1-diaminobutane-Schiff base," *J. Mol. Struct.*, no. 1072, pp. 103–113, 2014.
- [67] E. Pahontu *et al.*, "Synthesis, characterization and toxicity evaluation of Cu(II), Mn(II), Co(II), Ni(II), Pd(II) complexes with ligand derived from hydrazinecarbothioamide," *Rev. Chim.*, vol. 69, no. 11, pp. 2959–2963, 2018.
- [68] M. Pervaiz *et al.*, "Synthesis, spectral and antimicrobial studies of amino acid derivative Schiff base metal (Co, Mn, Cu, and Cd) complexes," *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 206, pp. 642–649, 2019.
- [69] **G. Lupașcu** *et al.*, "Co (II), Cu (II), Mn (II), Ni (II), Pd (II), and Pt (II) complexes of bidentate Schiff base ligand: Synthesis, crystal structure, and acute toxicity evaluation," *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 35, no. 4, pp. 1–20, 2021.
- [70] K. Nakamoto, "Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds," *Wiley Sons*, 1986.
- [71] S. Dutta Gupta *et al.*, "Molecular docking study, synthesis and biological evaluation of Schiff bases as Hsp90 inhibitors," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 68, no. 3, pp. 369–376, 2014.
- [72] E. Pahonțu *et al.*, "Synthesis, characterization, antimicrobial and antiproliferative activity evaluation of Cu(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) and Pt(II) complexes with isoniazid-derived compound," *Molecules*, vol. 22, no. 4, p. 650, 2017.
- [73] G. Balan *et al.*, "Novel 2-formylpyridine 4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone and Zn(II), Cu(II), Ni(II) and Co(III) complexes: Synthesis, characterization, crystal structure, antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activity," *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 34, no. 3, pp. 1–17, 2020.
- [74] A. Z. El-Sonbati, W. H. Mahmoud, G. G. Mohamed, M. A. Diab, S. M. Morgan, and S. Y. Abbas, "Synthesis, characterization of Schiff base metal complexes and their biological investigation," *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 33, no. 9, pp. 1–16, 2019.
- [75] M. Pervaiz *et al.*, "Synthesis, spectral and antimicrobial studies of amino acid derivative Schiff base metal (Co, Mn, Cu, and Cd) complexes," *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 206, pp. 642–649, 2019.
- [76] L. Yang, D. R. Powell, and R. P. Houser, "Structural variation in copper(I) complexes with pyridylmethylamide ligands: Structural analysis with a new four-coordinate geometry index,  $\tau_4$ ," *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.*, no. 9, pp. 955–964, 2007.
- [77] G. G. Dinu M, Popescu ML, Ancuceanu R, Hovaneț MV, "Contribution to the pharmacognostical and phytobiological study on *Abutilon theophrasti* Medik. (Malvaceae)," *Farmacia*, vol. 60, no. 2, pp. 184–193, 2012.

- [78] C. M. Ancuceanu R, Istudor V, Dinu M, “Contributions to the study of some Cuscuta species. Note 1. Study of the correlations between the metabolisms of Cuscuta campestris Yunck. and its hosts, by the Constantinescu bioassay (Triticum test),” *Farmacia*, vol. 50, no. 4, pp. 28–38, 2005.
- [79] I. Cock and F. Kalt, “Toxicity evaluation of Xanthorrhoea johnsonii leaf methanolic extract using the Artemia franciscana bioassay,” *Pharmacogn. Mag.*, vol. 6, no. 23, p. 166, 2010.
- [80] P. Tanamatayarat, U. Sotanaphun, and O. Poobrasert, “Thai plants from Doi Tung: Brine shrimp lethality, antioxidative activity and combination effect with L-ascorbic acid,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 26, no. 10, pp. 919–925, 2012.
- [81] M. Kashtwari and A. A. Zargar, Showkat A, Wani, *Laboratory Techniques of Studying Plant Chromosomes*. 2017.
- [82] A. Zianna, G. D. Geromichalos, A. G. Hatzidimitriou, E. Coutouli-Argyropoulou, M. Lalia-Kantouri, and G. Psomas, “Palladium(II) complexes with salicylaldehyde ligands: Synthesis, characterization, structure, in vitro and in silico study of the interaction with calf-thymus DNA and albumins,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 194, pp. 85–96, 2019.
- [83] L. L. Shen *et al.*, “Study on interaction of Ligupurpuroside A with bovine serum albumin by multi-spectroscopic methods,” *J. Lumin.*, vol. 154, pp. 80–88, 2014.
- [84] D. K. Jangir, S. Charak, R. Mehrotra, and S. Kundu, “FTIR and circular dichroism spectroscopic study of interaction of 5-fluorouracil with DNA,” *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 105, no. 2, pp. 143–148, 2011.
- [85] A. C. Munteanu *et al.*, “Cytotoxicity studies, DNA interaction and protein binding of new Al (III), Ga (III) and In (III) complexes with 5-hydroxyflavone,” *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 32, no. 12, pp. 1–17, 2018.
- [86] R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, and C. Rice-Evans, “Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay,” *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 26, no. 9/10, pp. 1231–1237, 1999.
- [87] M. S. Blois, “Antioxidant determinations by the use of a stable free radical,” *Nature*, vol. 181, no. 4617, pp. 1199–1200, 1958.
- [88] P. Anitha, N. Chitrapriya, Y. J. Jang, and P. Viswanathamurthi, “Synthesis, characterization, DNA interaction, antioxidant and anticancer activity of new ruthenium(II) complexes of thiosemicarbazone/semicarbazone bearing 9,10-phenanthrenequinone,” *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 129, pp. 17–26, 2013.
- [89] S. Shobana, P. Subramaniam, L. Mitu, J. Dharmaraja, and S. Arvind Narayan, “Synthesis, structural elucidation, biological, antioxidant and nuclease activities of some 5-Fluorouracil-amino acid mixed ligand complexes,” *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 134, pp. 333–344, 2015.