

Universitatea Babeș-Bolyai
Facultatea de Fizică

***INVESTIGAȚII SPECTROSCOPICE ALE
UNOR COMPLECȘI DE INTERES
BIOLOGIC ȘI FARMACEUTIC***

Rezumatul tezei de doctorat

Coordonator științific:

Prof. Dr. L. David

Doctorand:

Nagy Csilla

Cluj-Napoca

2011

CUPRINSUL TEZEI

Introducere

I. Compușii coordinativi ai metalelor tranziționale

- I.1 Rolul biologic al metalelor tranziționale
- I.2 Geometria compușilor de coordinație ai metalelor tranziționale
- I.3 Acțiunea câmpului de ligand asupra simetriei complexilor metalici
- I.4 Teoria orbitalilor moleculari pentru complecși metalici de simetrie înaltă

II. Investigații structurale ale complexilor metalici prin metode spectroscopice

- II.1 Spectroscopia vibrațională
- II.2 Spectroscopie în ultraviolet și vizibil (UV- VIS)
- II.3 Rezonanța electronică de spin

III. Clusteri dinucleari încorporați în polioxowolframați

- III.1 Complecși moleculari de tipul heteropolioxometalaților
- III.2 Investigarea structurii heteropolioxometalaților prin metode spectroscopice
- III.3 Investigații spectroscopice ale clusterilor dinucleari încorporați în polioxowolframați

IV. Complecși de cupru (II) cu teofilină ca și ligand conținând derivate de etilendiamine ca și coliganzi

- IV.1. Complecșii teofilinei cu ioni tranziționali
- IV.2. Studiul IR și RES al complexilor de cupru (II) - teofilină conținând derivate de etilendiamine ca și ligand

V. Complecși metalici cu aminoacizi

- V.1 Complecșii ai aminoacizilor cu biometale
- V.2 Investigații spectroscopice ale complexilor de Cu(II), Co (II) și Zn (II) având leucina ca și ligand
- V.3 Investigații spectroscopice ale complexilor de Cu(II), Co (II) și Zn (II) având fenilalanina ca și ligand
- V.4 Investigații spectroscopice ale complexilor de Cu(II), Co (II) și Zn (II) având metionina ca și ligand

VI. Investigația structurală a moleculei de ranitidină prin metode spectroscopice vibraționale și teoretice

- VI.1 Metode spectroscopice și teoretice de investigare ale moleculei de ranitidină
- VI. 2 Studiul teoretic și experimental al moleculei de ranitidină hidrocloridă

Concluzii

Bibliografie

INTRODUCERE

Cercetările, care au în vizor sinteza și caracterizarea compușilor biologici ai ionilor metalici prezintă o importanță deosebită, datorită aplicabilității acestora în farmacie, medicină, agronomie și nutriție. Studiile efectuate pe complexii metalelor tranziționale având ca liganzi moleculele de interes biologic au evidențiat o creștere a activității biologice a acestora comparativ cu liganzii puri.

Introducerea metalelor tranziționale în organismul uman este indicată sub formă de coplecși, adeseori sub formă de coplecși chelatici. Eficiența și acțiunea unor substanțe bine cunoscute în domeniul farmaceutic, cum ar fi teofilina sau ranitidina poate fi îmbunătățită prin formarea unor complexi cu ioni de interes major biologic, cum ar fi Ca și Mg, sau cu ionii metalelor tranziționale.

Compușii metalelor tranziționale cu diferite molecule de interes biologic sunt puternic implicate în procese catalitice, funcționale și structurale în organisme vii. Activitatea biologică a complexilor este dependentă de structura locală din jurul ionilor metalici, de tipul și tăria legăturilor chimice stabilite.

Lucrarea de față intitulată **INVESTIGAȚII SPECTROSCOPICE ALE UNOR COMPLECȘI DE INTERES BIOLOGIC ȘI FARMACEUTIC** prezintă rezultatele unor investigații spectroscopice realizate pe complexi de Cu, Co și Zn având ca ligand leucina, teofilina, respectiv structura Keggin de tip "sandwich" compus din heteropolioxowolframați. Lucrarea se încheie cu studiul moleculei de ranitidină cu ajutorul spectroscopiei vibraționale.

Pentru caracterizarea optimă a acestor complexi au fost utilizate în parte atât *metode fizico-chimice* (analiza elementară, absorbție atomică de masă, analiză calorimetrică diferențială) cât și tehnici de *spectroscopie*, precum spectroscopie în infraroșu (FT-IR), ultraviolet și vizibil (UV-VIS), respectiv rezonanța electronică de spin (RES).

Datele obținute ne-au furnizat informații despre modul de coordinare a ionului metalic, despre atomii participanți la legăturile dintre ionul central și liganzi, despre modul de chelatare și numărul de coordinare al ionului central, despre simetria moleculei, natura cromoforului și caracterul legăturilor din complex. În final, pe baza datelor se propune o formulă pentru structura și geometria moleculei.

Primul capitol intitulat **Compușii coordinativi ai metalelor tranziționale** prezintă câteva exemple de compuși ai metalelor tranziționale implicate în procesele biochimice din sisteme vii, subliniind importanța ionilor de Cu, Zn și Co conținute de biomolecule în funcționarea organismelor animale și vegetale.

Compușii coordinativi ai metalelor tranziționale sunt structuri simetrice, influențate de acțiunea câmpului de ligand (câmpul cristalin).

Al doilea capitol intitulat **Investigații structurale ale complexilor metalici prin metode spectroscopice** prezintă modul, cum diferite metode spectroscopice (FTIR, FT-Raman, UV-VIS, RES), completate cu analize chimice conduc la identificarea structurii moleculare.

Al treilea capitol intitulat **Clusteri dinucleari încorporați în polioxowolframați** prezintă sinteza și caracterizarea prin metode spectroscopice (FT-IR, UV-VIS, RES) a patru noi complecși dimeri metalici având ca ligand un complex de tip sandwich format din două structuri B-Keggin trilacunar: $K_{10}[M_2Bi_2W_{20}O_{70}] \cdot xH_2O$ ($M = Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II)$).

Al patrulea capitol intitulat **Complecși de cupru (II) cu teofilină ca și ligand** prezintă cazul coordinării la ionul de cupru, alături de molecula de teofilină deprotonată, a unor coliganzi derivați de etilendiamine, considerați agenți de chelatare N,N donori. Studiul IR și RES ale compușilor $[Cu(th)_2(dmen)] \cdot 2H_2O$, $[Cu(th)_2(tmeda)(H_2O)]$ și $[Cu(th)_2(dpheda)(H_2O)] \cdot 5H_2O$ indică coordinarea monodentată a moleculei de *teofilină* la ionul de cupru prin atomul de azot N(7). Coliganzii, cum ar fi *dmen*, *tmeda*, *dpheda*, acționează ca liganzi bidentați, legându-se de ionul central prin doi atomi de azot.

Capitolul al cincilea intitulat **Complecși metalici cu aminoacizi** prezintă cercetarea efectuată asupra noi combinații ale unor metale tranziționale de interes biologic (Cu, Co, Zn) cu trei α -aminoacizi: leucină, fenilalanină, histidină.

Având cel puțin două grupări funcționale cu potențial donor (NH_3 , $COOH$), aminoacizii pot prezenta moduri diferite de coordinare la centre metalice, formând astfel chelați puternici de stabilitate termodinamică mare. Metalele divalente, cum sunt Zn(II), Cu(II) și Co(II) pot forma compuși coordinativi în care metalul leagă două molecule de aminoacid prin azot și oxigen, realizând o structură inelară de chelat, obținând astfel complecșii $[Cu(L)_2] \cdot H_2O$, $[Co(L)_2] \cdot 2H_2O$ și $[Zn(L)_2] \cdot H_2O$.

Ultimul capitol intitulat **Investigația structurală a moleculei de ranitidină cu metode vibraționale** prezintă metodele de determinare ale caracteristicilor geometrice, energetice și vibraționale ale moleculei de ranitidină hidroclohidă prin calcule bazate pe DFT (density functional theory) și experimental: FTIR, Raman, Raman SERS, deschizând calea spre studiul unor complecși metalici, având ranitidina ca și ligand.

Rezultatele obținute sunt utile acelor cercetări, care studiază aplicabilitatea complexilor metalici în domeniul biochimiei și al industriei farmaceutice.

Cuvinte cheie: *metale tranziționale, compuși coordinativi, complecși metalici, compuși chelatici, spectroscopie FT-IR, spectroscopie UV-Vis, spectroscopie RES, polioxometalat de tip Keggin, clusteri dinucleari, complex de tip sandwich, teofilină, N,N – dimetil etilendiamină, meso-1,2 difenil-etilendiamină, N,N,N'N'- tetrametil-etilendiamină, leucină, fenilalanină, metionină, ranitidină, spectroscopie Raman-SERS.*

I. COMPUȘII COORDINATIVI AI METALELOR TRANZIȚIONALE

I.1 Rolul biologic al metalelor tranziționale

În general ionii metalici acționează în organismele vii sub formă de complecși. Complecșii activi biologic ai microelementelor sunt implicați în transfer de electroni, transport metale și oxigen, reacții redox celulare, transferul de energie, fixarea azotului în fotosinteză, sinteza și degradarea moleculelor biologice fundamentale, blocarea sau substituirea unor grupări funcționale. Alături de rolul de centri catalitici – enzimatici, microelementele au un rol important în multe procese metabolice.

I.2 Geometria compușilor de coordinație ai metalelor tranziționale

Structura electronică a metalelor tranziționale, respectiv $(n-1)d^{1-10} ns^2$ determină disponibilitatea acestora printr-o varietate de stări de oxidare de a forma compuși cu o gamă largă de liganzi, cum ar fi combinații complexe cationice, anionice, mono sau polinucleare și *complecși chelatici*. *Chelatarea* reprezintă coordonarea a doi sau mai mulți atomi donori ai unui ligand la un atom metalic central prin ciclometalare.

În general ionul metalic se leagă de liganzi prin atomii donori: azot, oxigen sau sulf. În sistemele biologice ionii metalici tranziționali formează de regulă compuși cu numerele de coordinație 4, 5 sau 6.

Geometria combinațiilor bioanorganice, inclusiv a compușilor coordinativi respectă principiile teoriei hibridizării orbitalilor atomici ai ionului metalic central (L. Pauling) și principiul de “repulsie a perechilor de electroni din stratul de valență” (Gillespie).

I.3 Acțiunea câmpului de ligand asupra simetriei complecșilor metalici

Aplicarea teoriei grupurilor în fizică moleculară, cu scopul de a determina nivelele energetice și tranzițiile electronice în cazul unor molecule constă în crearea unor reprezentări ale grupului, căruiua îi aparține molecula investigată.

Conform *teoriei câmpului de ligand*, complexul molecular este modelat printr-un ion metalic central înconjurat de un aranjament tridimensional de ligand. *Teoria câmpului cristalin* consideră efectul vecinătăților ca o mică perturbație asupra nivelelor energetice ale ionului liber. Dacă peste câmpul sferic al ionului se suprapune un câmp de altă simetrie datorită liganzilor, simetria ionului scade. În câmpul electrostatic al ligandului se produce desplicarea nivelului $(n-1)d$ degenerat de 5 ori, fără ca ligandul să contribuie esențial la formarea orbitalilor moleculari. Cei 5 orbitali d sunt considerate ca baze pentru reprezentările ireductibile ale grupului punctual corăspunzător sistemului.

Datorită efectului *Jahn-Teller* molecula se va deforma astfel, încât să reducă simetria câmpului cristalin și să dispară degenerarea nivelului energetic fundamental. Această deformare se manifestă prin alungirea ori comprimarea legăturii metal-ligand.

II. INVESTIGAȚII STRUCTURALE ALE COMPLECȘILOR METALICI PRIN METODE SPECTROSCOPICE

II.1 Spectroscopia vibrațională

Spectroscopia în domeniul infraroșu (IR) se bazează pe fenomenul de absorpție a radiației infraroșii de către molecule, având ca urmare schimbarea energiei vibraționale a legăturilor interatomice. Este considerată cea mai potrivită metodă de identificare a prezenței *grupărilor funcționale* din structura moleculelor compușilor organici. Pentru analiza structurală se folosește doar domeniul infraroșu propriu zis, (caracterizate cu numărul de undă între 4000-400 cm^{-1}). În domeniul IR sunt observate numai acele vibrații care presupun o modificare a momentului de dipol al moleculei.

Spectroscopia Raman diferă semnificativ de cea IR, prin faptul că are la bază fenomenul împrăștierii neelastice ale fotonilor radiației incidente pe moleculă, în urma căreia se schimbă energia, deci lungimea de undă a fotonului. Împrăștierea Raman are loc numai dacă se modifică *polarizabilitatea moleculei* în timpul vibrației moleculei [38].

Spectroscopia Raman ultrasenzitivă – SERS se bazează pe fenomenul de amplificare electromagnetică a efectului Raman, care presupune atașarea moleculelor la suprafața unor nanoparticule metalice (aur, argint, cupru) de dimensiunile între 20 – 300nm. Această tehnică este foarte sensibilă, se pot pune în evidență concentrații nanomolare.

II.2 Spectroscopie în ultraviolet și vizibil (UV- VIS)

Spectroscopia în domeniul radiațiilor ultraviolete și vizibile implică absorbția radiațiilor luminoase din domeniul UV apropiat (200- 400 nm) sau vizibil (400-800 nm) de către moleculele substanțelor, absorbție care are ca rezultat trecerea electronilor din orbitali de legătură σ , π sau de nelegătură n de la o stare de energie joasă (de obicei starea electronică fundamentală, cea mai populată la temperatura normală), la o stare excitată, mai bogată din punct de vedere energetic. Deoarece au loc tranziții electronice, spectrele obținute prin absorbția acestor radiații se numesc *spectre electronice*. Grupa funcțională care participă la tranziții electronice se numește *chromofor*.

II.3. Rezonanța electronică de spin

Rezonanța electronică de spin (RES) este o ramură a spectroscopiei de rezonanță magnetică bazată pe absorbția radiației electromagnetice din *domeniul microundelor* de către sistemele moleculare paramagnetice situate într-un câmp magnetic static omogen.

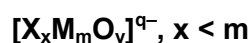
Fenomenul de rezonanță electronică de spin necesită prezența unui moment cinetic în proba supusă studiului. Momentul cinetic de spin este datorat electronilor neîmperecheați aflați pe orbitalele p , d sau f ai atomilor în stare gazoasă sau unor molecule.

Spectrul RES conține patru tipuri de informații : *intensitate, lărgimea liniei, valoarea factorului giromagnetic (g) și structura de multiplet (definită de constanta de cuplaj A)*. Acești parametrii oferă informații despre concentrația complexului, procesele dinamice, interacțiunea spin-spin, energiile stărilor de spin și interacțiuni cu nucleele vecine.

III. INVESTIGAȚII SPECTROSCOPICE ALE CLUSTERILOR DINUCLEARI INCORPORAȚI ÎN POLIOXOWOLFRAMAȚI

III.1 Introducere

Heteropolioxometalații (heteropolianionii) (**HPOM**) sunt compuși coordinativi cu simetrie înaltă și stabilitate ridicată a edificiului structural, având formula simplificată :



X se numește **heteroatom primar** (central) și este elementul aflat în proporție atomică mai mică și având stare de oxidare pozitivă

M se numește **atom adend** și este elementul aflat în proporție atomică mai mare și având starea de oxidare pozitivă superioară.

Polioxometalații compleți (saturați) sau lacunari se pot comporta ca liganzi în formarea de combinații complexe cu diferiți cationi metalici, manifestând o afinitate deosebită față de cationii metalelor din blocurile “d” și “f”, respectiv față de fragmentele organometalice.

Heteropolioxometalații pot forma ca liganzi combinații complexe, interesante structural și utilizabile în fundamentarea unor teorii fizico-chimice de structură, privind interacțiunea între ioni metalici aflați în configurații structurale și geometrice diferite, localizarea sau delocalizarea electronilor neîmperecheați pe edificiul molecular, teorii legate de stări de spin ridicat, stabilitate-instabilitate termică și temporală, comportarea sistemelor cu număr mare de atomi grei.

Pentru a obține informații structurale asupra *complexului de tip sandwich* având formula $K_{10}[M_2Bi_2W_{20}O_{70}] \cdot xH_2O$ (M = **Mn(II)**(1), **Co(II)** (2), **Ni(II)** (3), **Cu(II)** (4)), se folosesc *metode de investigații spectroscopice (FTIR, UV-Vis, ESR)*. Scopul principal a fost obținerea informațiilor despre coordinarea ionilor metalici la ligandul trilacunar, despre simetria locală din jurul ionilor metalici, precum și a descoperi prezența unor legături posibile de metal – metal .

Două subunități de structură β –**B- XW₉** sunt legate de doi **WO₆** octaedre cu colțuri comune. Mai mult, doi ioni tranzitori se leagă la structura *wolfram – oxigen*, prin doi atomi de oxigen la o unitate și printr-un atom de oxigen la cealaltă unitate. Molecula studiată conține ca heteroatom **Bi³⁺**, prezentând o structură interesantă datorită efectului stereochemic produs de perechea de electroni neîmperecheați al heteroatomului legat de cei trei atomi de oxigen, cu care formează o construcție *trigonal piramidală*.

Această formație neobișnuită duce la existența a trei situsuri de coordinare libere la atomul tranzițional, care se completează cu molecule de apă .

În *figura 1.* este prezentată structura poliedrică a compusului.

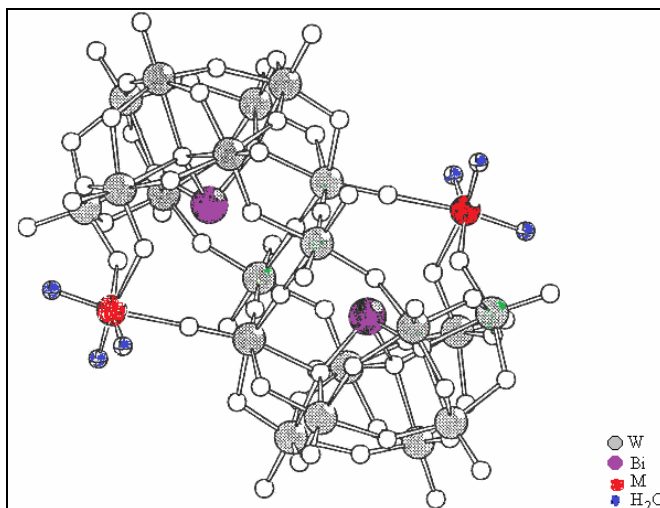


Fig. 1. Structura poliedrică a compusului $[Bi_2M_2W_{20}M_2O_{70}(H_2O)_6]^{(14-2n)-}$ anion substituit de doi cationi de metal tranzițional

Polyoxometalații de forma $[M^{n+}_2Bi_2W_{20}O_{70}(H_2O)_6]^{(14-2n)}$ sunt sintetizați din moleculele complete $B-\beta-[Bi_2W_{22}O_{74}(OH)_2]^{12-}$, prin îndepărtarea a două octaedre WO_6 și substituite cu cationii metalelor tranziționale. Noul compus prezintă o reactivitate mărită față de ionii metalici, formând astfel o varietate largă de complecși, în care structura, scheletul polioxoanionului rămâne neschimbată .

Polioxo wolfram – bizmutatul $[Bi_2W_{20}O_{70}]^{14-}$ este un ligand dilacunar, cuprinzând cationi de metale tranziționale sub forma unui complex de tip sandwich, în care *proporția metal – ligand este 2:1.*

III.2 Măsurători fizico-chimice asupra compusului $K_{10}[M_2Bi_2W_{20}O_{70}] \cdot xH_2O$

Sinteza complecșilor

Se prepară ligandul $Na_{12}L$ în modul descris anterior [55], pentru a obține 40 mL de soluție apoasă conținând 6.74 g $Na_{12}L$ (1 mmol). Amestecat la temperatura de 70 °C se adaugă pe rând 10 mL de soluție apoasă conținând 2 mmol din sărurile fiecărui metal tranzițional, după cum urmează: **0.55 g $MnSO_4 \cdot 7H_2O$; 0.58 g $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$; 0.56 g $NiSO_4 \cdot 7H_2O$ sau 0.50 g $CuSO_4 \cdot 5H_2O$.**

Mixtura este agitată în continuare pentru 15 minute la 70 °C, după care se adaugă 0.2 g (2.8 mmol) KCl. Soluția va fi filtrată și răcită la temperatura camerei.

Microcristale de **K₁₀1** (galben), **K₁₀2** (roșu-purpuriu), **K₁₀3** (galben-verzui) și **K₁₀4** (verde) precipitate după 3-4 zile sunt colectate prin filtrare. Vor fi spălate cu soluția KCl (2 mol dm⁻³), etanol și ether; eventual vor fi recristalizate din apă fierbinte.

Analiză elementală și spectroscopie atomică de masă

Rezultatele analizei elementale și absorbției atomice de masă confirmă formulele propuse pe baza calculelor teoretice (*tabelul 1.*) :

Complex	Culoare	%	% Calculat / (Experimental)					
			K	Bi	W	M	H ₂ O Crist.	H ₂ O Coord.
1	galben	62	6.03 (6.08)	6.76 (6.70)	59.46 (59.30)	1.78 (1.82)	5.82 (5.85)	1.75 (1.77)
2	roșu- purpuriu	68	6.08 (6.12)	6.50 (6.45)	57.22 (57.18)	1.83 (1.85)	9.25 (9.28)	1.68 (1.70)
3	galben- verzui	65	6.28 (6.30)	6.71 (6.58)	59.04 (58.96)	1.89 (1.92)	6.36 (6.40)	1.74 (1.76)
4	verde	64	6.32 6.35	6.62 6.48	58.28 58.14	2.01 2.06	7.43 7.46	1.71 1.74

Tabel 1. Rezultatele analizei elementale pentru complexii sintetizați

Spectroscopia FT – IR

Spectrul în infraroșu prezintă în general contribuțiile scheletului polioxoanionului.

Benzile caracteristice vibraționale pentru complexii **1** (MnII), **2** (Co II), **3** (Ni II), **4** (CuII) sunt comparate cu cele din spectrul ligandului **K₁₀ [Bi₂W₂₂O₇₄(OH)₂]**. Valorile obținute pentru frecvențele de absorbție sunt prezentate în *tabelul 2.*

Frecvențele de vibrație asimetrice ale legăturilor realizate de atomii de wolfram sunt deplasate cu 5-80 cm la valori mai înalte, sau mai joase comparând cu spectrul ligandului. Deplasarea minoră în cazul legăturii **W=O_t** (vibrație de alungire) poate fi explicată prin faptul, că atomii terminali **O_t** nu sunt implicați în coordinarea ionului metalic.

Nici legătura **B_i – O_i** nu este implicată în coordinarea ionului metalic, după cum arată frecvența de vibrație la 830 cm⁻¹. Pe de altă parte o deplasare mai însemnată a **v_{as} (W-O_{c,e} – W)** vibrației de alungire, atât în zona ecuatorială, cât și din cea polară, indică coordinarea la ionul metalic a atomilor de oxigen atât din octaedrele cu muchii comune (**O_e** - edge), cât și din octaedrele cu colțuri comune (**O_c** – corner).

Deplasarea frecvențelor pentru legături tricentrice în spectrul complexului față de spectrul ligandului este în concordanță cu coordinarea ionului metalic la regiunile lacunare ale fragmentului polioxoanionic.

Vibrații	L	1	2	3	4
$\nu_{as}(W=O_t)$	945	945	948	945	949
$\nu_{as}(Bi-O_i)$	832	825	826	828	836
$\nu_{as}(W-O_c-W)$	794	882	886	889	885
	749	760	762	763	763
$\nu_s(W-O_e-W)$	649	668	669	669	664
$\delta(W-O_{c,e}-W)$	508	515	510	512	505
			505		
$\nu_{as}(OH)$	3407	3431	3419	3420	3439
$\delta(HOH)$	1624	1626	1616	1625	1621

Tabel 2. Principalele benzi de vibrație în spectrul FT-IR pentru a compara spectrul ligandului cu cele ale complexilor

Spectrele electronice

Spectrul UV (figura 2.) este caracteristic ligandului la fel polioxometalaților.

Banda de cea mai înaltă energie la aprox. 197 nm, datorată tranzițiilor $d_{\pi}-p_{\pi}$ ale legăturii $W - O_t$, are o deplasare nesemnificativă în complex, ceea ce indică lipsa de implicare a atomilor de oxigen terminali în procesul de coordonare la cationii metalelor tranziționale [59].

Banda de energie mai joasă la aprox. 256 nm, despiciat în două benzi atât în spectrul ligandului, cât și în spectrul complexului se datorează tranziției electronice $d_{\pi}-p_{\pi}-d_{\pi}$ a legăturii $W-O_{c,e}-W$. Această bandă se deplasează spre energii mai joase în cazul complexului datorită distorsionării simetriei la complexare a octaedrului WO_6 , fenomen ce influențează transferul electronic la această legătură.

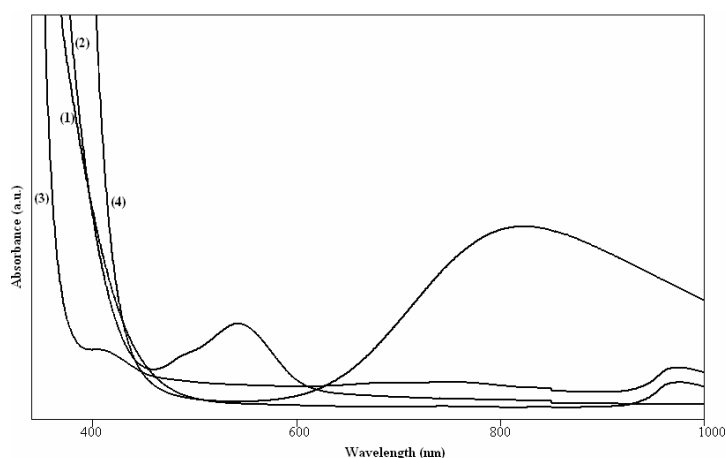


Fig. 2. Spectrul UV al complexilor de 1 (Mn II), 2 (Co II), 3 (Ni II), 4 (Cu II) polioxowolframați în soluție apoasă ($5 \cdot 10^{-5}$ M)

Spectrul vizibil (figura 3.) prezintă atât benzi de transfer de sarcină ale ionului metalic tranzițional coordonat la ligand cât și benzi datorate tranzițiilor electronice d-d ale ionilor **Mn²⁺**, **Co²⁺**, **Ni²⁺** și **Cu²⁺**. Această ultimă tranziție, deși este interzisă, totuși apare ca rezultat al efectului perturbator al ligandului (efectul câmpului cristalin).

Benzile de absorpție ale complexelor înregistrat în domeniul vizibil s-a comparat cu cele ale aquacationilor corespunzătoare în câmp octaedral din literatura de specialitate.

Banda de tranziție așteptată nu se găsește în spectrul complexului **1**(Mn). Intensitatea foarte redusă a tranziției d-d în cazul ionului de Mn²⁺, interzisă de reguli de selecție, este total mascată de banda ν_5 de transfer de sarcină, care se întinde din domeniul UV în domeniul vizibil. Acest lucru indică implicarea ionului Mn²⁺ în transferul de sarcină în cazul complexului **1**.

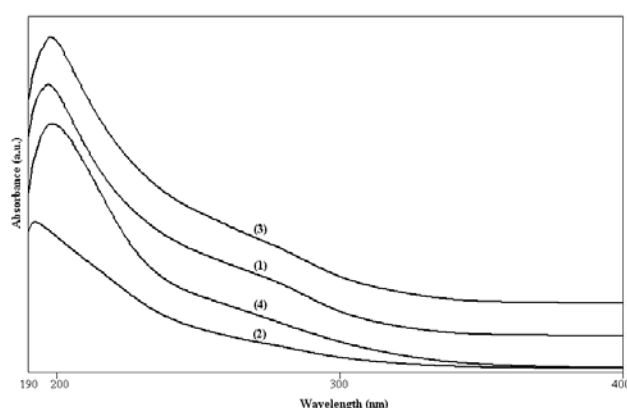


Fig. 3.
Spectrul Vis al complexelor **1** (Mn II), **2** (Co II), **3** (Ni II), **4** (Cu II) cu polyoxowolframați ca liganzi în soluție apoasă ($5 \cdot 10^{-3}$ M)

Spectrele RES

Parametrii spectrelor RES pentru complexii **1** și **4** (figura 4., 5.) sunt tipice pentru simetrii locale distorsionate în jurul ionului metalic **Mn(II)** și **Cu(II)**.

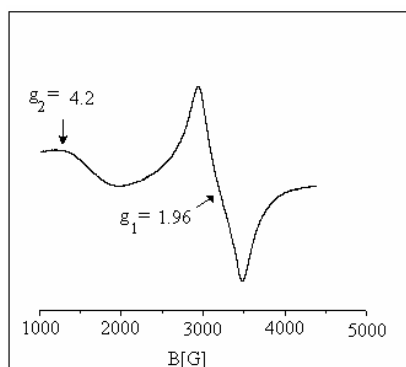


Fig. 4. Spectrul RES al complexului **1** ($Mn_2Bi_2W_{20}$) sub formă de pulbere la temperatura camerei

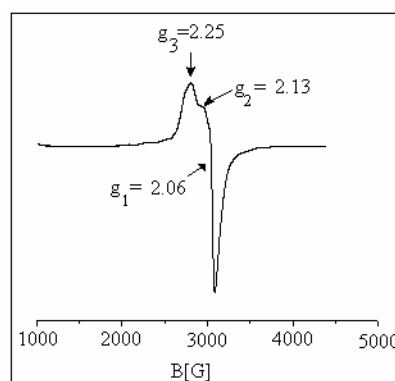


Fig. 5. Spectrul RES al complexului **4** ($Cu_2Bi_2W_{20}$) sub formă de pulbere la temperatura camerei

Complexul de **Mn(II)** (**1**) prezintă un spectru izotrop tipic simetriei octaedrale; valoarea lui **g** indică o mică distorsiune a acestei simetrii.

În cazul complexului **Cu (II)** (**2**) cele trei valori diferite ale lui **g** (valori **g** rombice) indică un spectru anizotrop, deci o simetrie octaedrală mai puternic distorsionată, ca în cazul Mn. Spectrul nu indică nici o interacțiune între ionii metalici, ceea ce înseamnă că distanța dintre ei este destul de mare pentru ca cuplajul spin-spin să nu aibă loc. Ionii **Co (II)** și **Ni (II)** nu dau spectre la temperatura camerei.

III.3 Concluzii

Având în vedere domeniile largi de aplicabilitate, cum ar fi procesele de cataliză, stocarea deșeurilor radioactive, și medicină (utilizarea HPOM cu ioni metalici ca inhibitori ai enzimelor virale) investigațiile structurale sunt foarte importante.

Investigațiile spectroscopice în domeniul infraroșu (FTIR) indică coordinarea cationului metalic tranzițional la *heteropolianionii* $[\text{Bi}_2\text{W}_{22}\text{O}_{74}(\text{OH})_2]^{12-}$ prin atomii de oxigen tip O_c și O_e , care fac parte din octaedre cu colțuri respectiv muchii comune.

Spectrul UV al complexului și a ligandului sunt similare, dovedind că transferul de sarcină în interiorul *polioxowolframților* nu afectează coordinația ionului tranzițional. Spectrul UV arată că în complexul studiat *ionul trilacunar Keggin* joacă rolul ligandului, iar pe rând manganul, cobaltul, nichelul și cuprul reprezintă heteroatomul secundar.

Spectrul vizibil indică coordinația octaedrică a cationilor Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} într-un câmp cristalin octaedric distorsionat al complexului $\text{K}_{10}[\text{M}^{2+}_2 \text{Bi}_2\text{W}_{20}\text{O}_{70}(\text{H}_2\text{O})_6] \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Spectrul vizibil prezintă banda de transfer de electroni *d-d* caracteristic ionilor în câmp octaedric Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} și Cu^{2+} .

Rezultatul arată, că complexul are structură de tip sandwich 2:1 (raportul metal – ligand), cu un cluster M_2W_2 încapsulat între doi unități *B-β-Keggin trilacunari*. Trei molecule de apă se leagă la fiecare atom **M**.

IV. COMPLECȘI DE CUPRU(II) CU TEOFILINĂ CONȚINÂND DERIVATE DE ETILENDIAMINE CA ȘI COLIGANZI

IV.1. Introducere

Bazele azotate purinice și derivatele lor aparținând grupului xantinic, ca *teofilina*, cafeina, teobromina sunt cercetate de mult timp pentru rolul lor biologic, și pentru aplicațiile lor în medicină. Compușii coordinativi ai teofilinei cu metale tranziționale au fost intens studiate ca modele pentru interacțiunea ionilor metalici cu molecule de interes biologic (mai ales cu acizii nucleici).

Având în vedere importanța biologică și farmaceutică a complecșilor teofilinei cu ioni metalici, precum și faptul că activitatea biologică a compușilor este influențată de

coordonarea ligandului la ionul molecular, în acest capitol vom prezenta studiul efectuat asupra interacțiunii Cu(II) cu *teofilină (th)* și *derivate de etilendiamine*. Se urmărește coordonarea ionului metalic la liganzi și coliganzi cu scopul de a determina structura geometrică și simetria complexului astfel format.

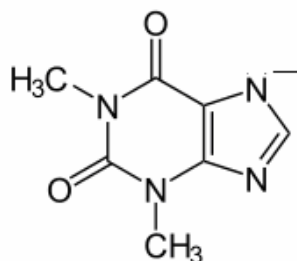


Fig. 6. Molecula de teofilină deprotonată

Complecșii metalici **[Cu(th)₂(dmen)]·2H₂O (1)**, **[Cu(th)₂(tmeda)(H₂O)] (2)** and **[Cu(th)₂(dpheda)(H₂O)]·5H₂O (3)** au fost sintetizați conform metodelor publicate.

Cei trei coliganzi utilizați sunt derivați de etilendiamină: N,N-dimetil-etilenediamină (**dmen**) (1), N,N,N',N'-tetrametil-ethylenediamină (**tmeda**) (2), *meso*-1,2-difenil-etilenediamină (**dpheda**) (3).

III.2 Măsurători fizico-chimice asupra compușilor **[Cu(th)₂(dmen)]·2H₂O (1)**, **[Cu(th)₂(tmeda)(H₂O)] (2)** și **[Cu(th)₂(dpheda)(H₂O)]·5H₂O (3)**.

Analiza elementală

Datele analizei elementare calculate teoretic și obținute experimental sunt incluse în *tabelul 3*.

Complexul	1	2	3
	C₁₈H₃₀CuN₁₀O₆	C₂₀H₃₂CuN₁₀O₅	C₂₈H₄₂CuN₁₀O₁₀
MW (g·mol ⁻¹)	545.78	556.08	742.25
Randament (%)	81	62	41
Experimental (calculat)			
C (%)	39.58 (39.56)	30.78 (43.20)	45.33 (45.31)
H (%)	5.54 (5.45)	3.98 (5.80)	5.18 (5.70)
N (%)	25.66 (25.41)	20.44 (25.19)	18.63 (18.87)

Tabel 3. Datele analizei elementale ale complecșilor (1–3)

Spectrele FT-IR

Date selectate ale măsurătorilor IR sunt prezentate în *tabelul 4.*, comparând spectrul ligandului liber (**teofilina**) cu spectrul complexilor (**1**), (**2**), (**3**).

Vibrații	theophylline	1 [Cu(th) ₂ (dmen) ₂]	2 [Cu(th) ₂ (tmeda) (H ₂ O)]	3 [Cu(th) ₂ (dpheda) (H ₂ O)]
v(N-H)	3122	3285m 3154m 3102m	–	3462m 3245m 3161m
v(C=O)	1717 1669	1686vs 1642vs	1690vs 1636vs	1690vs 1641vs
v(C=C)	1610	1580m	1528m	1591m
v(C=N)	1568	1527m	1528m	1530m

Tabel 4. Compararea frecvențelor de vibrație ale complexilor cu cele ale moleculei de teofilină liberă. (*m* – medium, *vs*- very strong)

Spectrele tuturor complexilor arată deplasarea spre numere de undă mai mici celor două benzi corespunzătoare vibrației de alungire a grupului de carbonil, datorată deprotonării teofilinei și participării la legături de hidrogen intra și intermoleculare ale grupurilor C(6)=O și C(2)=O.

Numărul de undă caracteristic al vibrației *N=C* este deplasată spre valori mai mici sugerând coordinarea teofilinei la ionul metalic printr-un atom de azot imidazolic. Schimbarea semnificativă a poziției benzii corespunzătoare vibrației *N-H* este o consecință a deprotonării moleculei de teofilină la atomul N(7) care coordonează la ionul metalic. Aminii se comportă ca liganzi bidentați legându-se la centrul metalic prin cei doi atomi de azot.

Spectrele RES

Forma spectrului RES al [Cu(th)₂(dmen)]·2H₂O (**1**) corespunde unei simetrii locale *tetraedrică distorsionată*, tipică pentru ionul de cupru, subliniată de un factor giromagnetic izotrop cu valoarea **g=2,071** (*fig. 6.*). Complexul este monomer care se formează în jurul cromoforului {Cu N₄}.

Spectrul RES al [Cu(th)₂(tmeda)(H₂O)]·0.5H₂O (**2**) prezintă patru linii hiperfine în regiunea **g_{||}** și un semnal puternic de absorpție în regiunea **g_⊥**. Forma spectrului RES precum și valorile parametrilor (**g_{||}=2,224 and g_⊥=2,023, A_{||}=186G**) indică o *simetrie piramidal-pătrată* care presupune o înconjurare {CuN₄O} pentru ionul central (*fig. 7.*). Structura hiperfină a spectrului se datorează interacțiunii dintre spinul electronului neîmperecheat și spinul nuclear al ionului metalic (interacțiune hiperfină metalică).

Conform spectrului RES, complexul **[Cu(th)₂(dpheda)(H₂O)]·5H₂O (3)** prezintă o *simetrie piramidal-pătrată* pentru ionul de cupru în câmp de ligand ($g_{\parallel}=2,177$, $g_{\perp}=2,067$) ceea ce sugerează o înconjurare {CuN₄O} pentru ionul central (fig.8.)

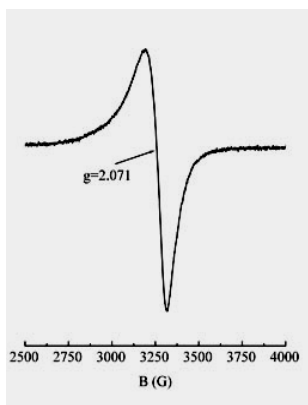


Fig. 7.
Spectrul RES sub formă de pulbere înregistrat la temperatura camerei al complexului **[Cu(th)₂(dmen)]·2H₂O (1)**

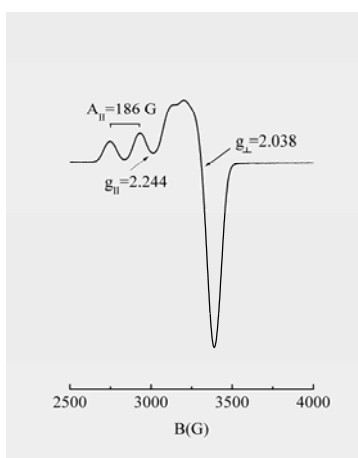


Fig. 8.
Spectrul RES sub formă de pulbere înregistrat la temperatura camerei al complexului **[Cu(th)₂(tmeda)(H₂O)]·0.5H₂O (2)**

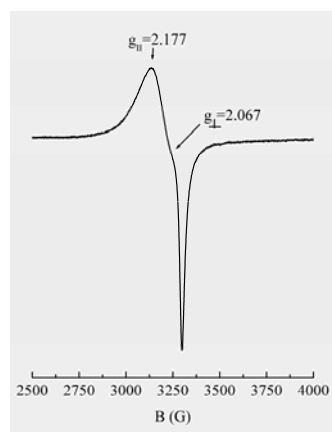


Fig. 9.
Spectrul RES sub formă de pulbere înregistrat la temperatura camerei al complexului **[Cu(th)₂(dpheda)(H₂O)]·5H₂O (3)**

Calcul teoretice

Parametrii structurali ai complecșilor au fost investigați prin metoda bazată pe *teoria funcționalei de densitate* (DFT), utilizând funcționala B3LYP cu seturile de bază LANL2DZ optimizate pentru potențialele efective de miez .

În acord cu valorile calculate pentru compușii 2 și 3, numai o singură moleculă de apă se află în interiorul sferei de coordinare, în poziție axială, indicând prezența unui ion de cupru pentacoordinat, de simetrie piramidal pătrată. Structurile cele mai stabile conform calculelor geometrice sunt: tetraedrală distorsionată pentru complexul 1, piramidal-pătrată pentru complexul 2 și 3.

Cu ajutorul datelor analitice și spectroscopice, precum și al calculelor teoretice a fost posibilă propunerea unei structuri geometrice optimizate pentru moleculele investigate (fig. 10,11,12).

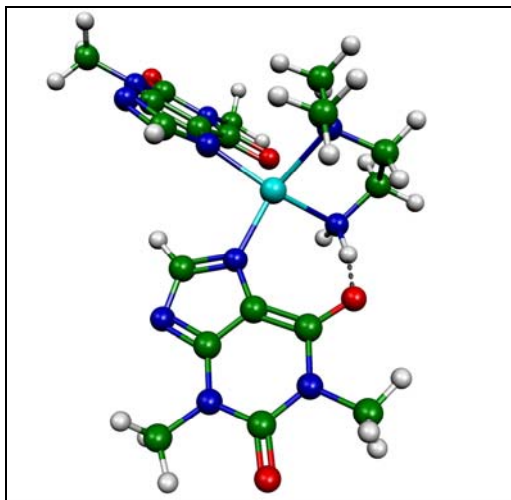


Fig. 10. Structura geometrică optimizată pentru complexul $[\text{Cu}(\text{th})_2(\text{dmen})](1)$

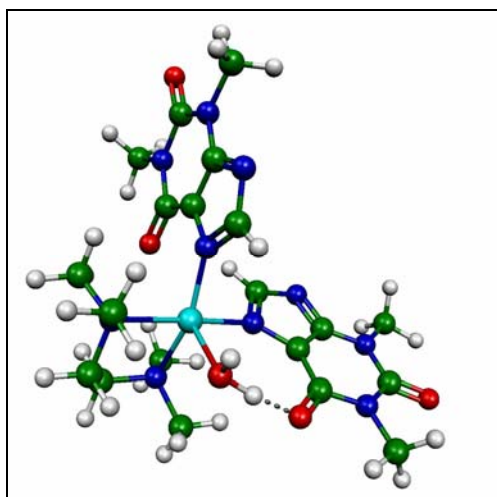


Fig. 11. Structura geometrică optimizată pentru complexul $[\text{Cu}(\text{th})_2(\text{tmeda})(\text{H}_2\text{O})](2)$

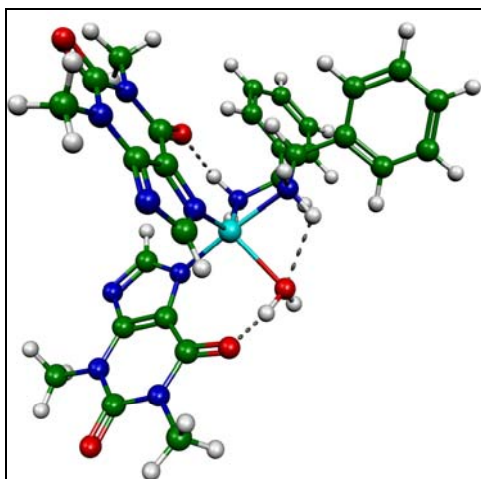


Fig. 12. Structura geometrică optimizată pentru complexul $[\text{Cu}(\text{th})_2(\text{dpheda})(\text{H}_2\text{O})](3)$

IV.3 Concluzii

În lucrarea de față am sintetizat și am caracterizat trei noi compuși de cupru conținând *teofilină* ca ligand și *derivați de etilendiamine* ca coliganzi. Structurile complexilor au fost determinate pe de o parte cu metode spectroscopice (FTIR, RES), pe de altă parte cu ajutorul calculelor bazate pe teoria funcționalei de densitate (DFT). Simetria locală a ionului de cupru este puternic influențată de natura aminelor.

Investigațiile IR indică coordinarea monodentată a moleculei de *teofilină* la ionul de cupru prin atomul de azot N(7). Toți coliganzi, *dmen*, *tmeda*, *dpheda* acționează ca liganzi bidentați, legându-se de ionul central prin doi atomi de azot. În cazul complexilor **2**, **3** se leagă și o moleculă de apă prin atomul de oxigen.

Conform datelor RES, compusul **[Cu(th)₂(dmen)]·2H₂O (1)** conține cromoforul {CuN₄}, cu o simetrie teraedrală distorsionată în jurul ionului de cupru.

Complecșii **[Cu(th)₂(tmeda)(H₂O)]·0.5H₂O (2)** respectiv **[Cu(th)₂(dpheda)(H₂O)]·5H₂O (3)** prezintă o geometrie piramidal tetragonală pentru cromoforul {CuN₅O}.

V. COMPLEȘI METALICI CU AMINOACIZI

V.1 Introducere

Aminoacizii pot forma cu ușurință **complexi chelatici** datorită grupărilor COOH și NH₂ capabile să doneze electroni unor ioni metalici și să formeze legături covalente coordinative, devenind astfel liganzi bidentați. *Chelații* sunt complecșii metalici formați de agenții de chelatare, adică de *liganți bidentați sau polidentați* care leagă ionul central prin cel puțin două puncte coordinative formând heterocicli, adică cicluri chelate. Scopul obținerii acestor chelați între metale și aminoacizi este acela de a mări biodisponibilitatea oligoelementelor prin faptul că eliberarea microelementelor se face exact la celula sau țesutul nevoiaș.

Complecșii metalici ai aminoacizilor au fost profund investigați datorită faptului că pot fi aplicate în domenii largi ale științei, ca medicina, chimie, farmacologia, biologia, agronomia. Conform literaturii studiate complecșii de Cu cu diferiți aminoacizi prezintă o activitate antibacterială împotriva tulpinilor bacteriilor precum și activitate antifungică.

Au fost sintetizați complecși ai leucinei, fenilalaninei și metioninei cu oligoelemente esențiale organismelor, respectiv Cu(II), Co(II), și Zn(II), în vederea testării lor în sistemele biologice: **[Cu(L)₂]·H₂O**, **[Co(L)₂]·2H₂O** și **[Zn(L)₂]·** Analiza structurală a fost efectuată utilizând metode spectroscopice: FTIR, UV-Vis și RES.

V.2 Investigații spectroscopice ale complexilor de Cu(II), Co (II) și Zn (II) având leucina ca și ligand

Leucina **[HO₂CCH(NH₂)CH₂CH(CH₃)₂]** este un aminoacid esențial, care are rolul unei surse pentru sinteza glucozei în ficat, ajutând astfel procesul de vindecare în cazul stresului și al infecțiilor.

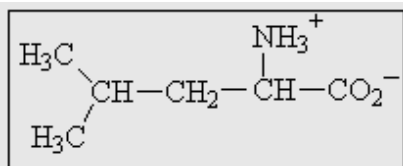


Fig. 13. Formula structurală a leucinei

Prepararea și sinteza complexelor

Se cântăresc 2 mmoli de aminoacid (0.262 g) și se dizolvă în 20 ml apă distilată caldă, deoarece solubilitatea acestui aminoacid în apă este mai scăzută (2g/100ml apă). Se adaugă 0.33ml de NaOH de 30% în picături peste soluție, pentru a înlocui un proton din fiecare mol de aminoacid (deprotonare). Se cântărește cantitatea echivalentă unui mmol de sare cuprică (0.241g); de sare de cobalt (0.238g); respectiv de sare de zinc (0.287g), și se dizolvă în 2ml apă distilată.

Precipitatul obținut instantaneu se filtrează, se spală cu etanol și se lasă la uscare, după care se păstrează în recipiente închise în vederea efectuării analizelor necesare. Precipitatele formate prin evaporare au fost recristalizate pe metanol, uscate și cântărite, pentru a determina procentul de complexare (randamentul).

Analiză elementală și spectroscopie de absorpție atomică

În cazul complexelor sintetizați rezultatele analizei elementale și absorpției atomice de masă confirmă o compoziție 1:2 (ion metalic : leucină) .

Complex	Greutate molec.	% Calculat / experimental				
		C	H	N	S	Me
Cu(L)₂·H₂O	325.5	43.51 (42.71)	8.65 (9.22)	7.41 (6.38)	-	19.40 (19.36)
Co(L)₂·H₂O	319	44.14 (43.2)	8.77 (9.32)	7.52 (8.25)	-	21.35 (22.15)
Zn(L)₂·H₂O	325	44.25 (43.75)	8.60 (9.10)	7.37 (6.80)	-	18.00 (17.98)

Tabel 5. Rezultatele analizei elementale pentru complexii sintetizați

Spectrele FT – IR

Informații despre coordinarea ionului metalic se obține comparând frecvențele de absorbire ale ligandului cu cele ale complexelor. (tabel.6.)

În spectrul leucinei (**Leu**) vibrația de întindere $\nu(\text{N-H})$ apare la 3052 cm^{-1} . Această bandă apare în spectrul complexelor deplasată la: 3319 cm^{-1} , 3245 cm^{-1} pentru **Cu-Leu**, 3223 cm^{-1} și 3107 cm^{-1} pentru **Co-Leu** și 3325 cm^{-1} , respectiv 3268 cm^{-1} pentru **Zn-Leu** demonstrând implicarea grupării $-\text{NH}_2-$ în formarea complexelor [33,36].

Vibrația de întindere $\nu(\text{C}=\text{O})$ apare în spectrul ligandului la 1608 cm^{-1} și este deplasată în spectrul complexilor spre valori mai mari ale numerelor de undă cu 11 cm^{-1} , 31 cm^{-1} și 46 cm^{-1} , demonstrând implicarea grupării carboxilice în legarea covalentă de ionul metalic.

Complexul *Cu-leucina* prezintă o bandă largă, caracteristică vibrațiilor de întindere simetrică și asimetrică ale legăturii O-H, între 3450cm^{-1} - 3550cm^{-1} , ceea ce demonstrează prezența moleculei de apă în structura compusului.

Compus	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\delta(\text{N-H})$
Leu	-	3052	1608	1577 1511
Cu- Leu	3421	3319 3245	1619	1561
Co- Leu	3475	3223 3107	1639	1578
Zn- Leu	-	3325 3268	1654	1608

Tabel 6. Datele spectroscopice FT-IR (cm^{-1})

Spectrele electronice

În spectrul ligandului tranziția $n \rightarrow \pi^*$ caracteristică legăturii C=O apare la 277 nm și este deplasată în cazul complexilor sintetizați spre domeniul UV cu 7 nm pentru **Cu-Leu**; 1 nm pentru **Co-Leu** și 11 nm pentru **Zn-Leu**, ceea ce demonstrează prezența ligandului în complex și natura covalentă a acestui tip de legătura metal-ligand (tabel 7.). Banda de transfer de sarcină metal-ligand apare în spectrul complexului Cu la între 215 și 218 nm ; în cazul complexului Co sub 250 nm și în cazul complexului cu Zn între 290 - 320 nm .

În domeniul vizibil (fig14.) complexul de cupru prezintă o bandă largă cu maxim la 620 nm atribuită tranziției $d-d$ a electronilor. Spectrul vizibil sugerează o tranziție ${}^2T_{2g} \rightarrow {}^2E_g$ specifică pentru complexii de cupru cu o simetrie tetragonală distorsionată datorată efectului Jahn-Teller (fig. 14). Ultima banda a spectrului a fost atribuită tranziției ${}^4T_{1g}(\text{P}) \rightarrow {}^4T_{1g}(\text{F})$ ($\nu_3 = 19400 \text{ cm}^{-1}$) specifice complexilor de cobalt cu simetrie octaedrică.

Compus	Tranziție $n \rightarrow \pi^*$	Tranziție $d-d$
Leucina	277 nm	-
Cu-leu	270 nm	600 - 650 nm
Co-leu	276 nm	450 - 540 nm
Zn-leu	268 nm	-

Tabel 7. Date spectrale caracteristice leucinei și complexilor acesteia

Spectrele RES

Spectrele complexelor de cupru (Fig.15.) realizate la temperatura camerei, pe pulberi policristaline, sunt tipice pentru specii monomerice *pseudotetraedrale*. Valorile tensorilor **g** (pentru **Cu-Leu g= 2.178**) corespund unui *cromofor* {CuN₂O₂}.

În cazul complexelor de cobalt având ca și liganzi aminoacizi au fost obținute spectre RES la temperatura camerei, care au relevat prezența unor compuși monomerici, cu *simetrie octaedrică* în jurul ionului de cobalt. Valoarea factorului giromagnetic fiind: **g = 2.195** pt **Co-Leu**.

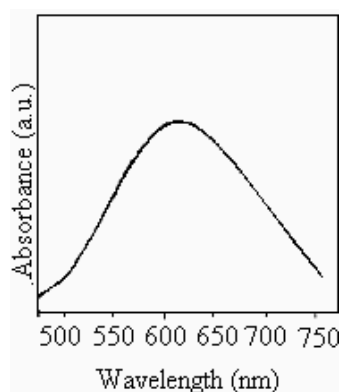


Fig. 14.

Spectrul UV-Vis al **[Cu(L)₂]·H₂O**
in DMSO (10⁻³M)

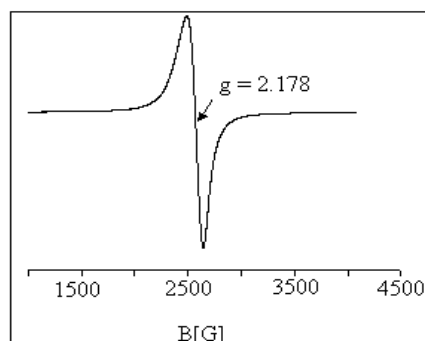


Fig. 15.

Spectrul RES al complexului
[Cu(L)₂]·H₂O la temperatura camerei

V.3 Investigații spectroscopice ale complexelor de Cu(II), Co (II) și Zn (II) având fenilalanina ca și ligand

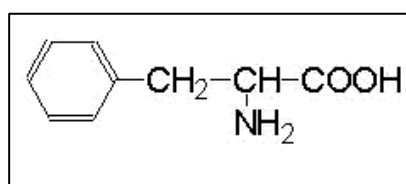


Fig. 16. Formula structurală a
fenilalaninei

Organismul uman transformă fenilalanina în tirozină, în adrenalină (epinefrină), precum și în melanină (pigmentul de piele). *Adrenalina* la rândul ei joacă rolul de transmițător neuronal, iar cuplat cu proteina-G este un activator al receptorilor nervoși .

Analiză elementală și spectroscopie de absorbție atomică

În cazul complexelor sintetizați rezultatele analizei elementale și absorbției atomice de masă confirmă o compoziție 1:2 ion metalic : leucină .

Spectrele FT – IR

Pentru interpretarea spectrelor IR ale complexelor sintetizate cu fenilalanina s-a luat ca și referință, spectrul standardului.

Compus	$\nu(\text{O-H})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{N-H})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{C=O})$ (cm^{-1})	$\delta(\text{N-H})$ (cm^{-1})
Fenilalanina	-	3078 3030	1623	1557
Cu-phe	3454	3320; 3256	1629	1567
Co-phe	3453 3359	3220	1633	1586
Zn-phe	-	3334 3256	1614	1531

Tabel V.9. Benzi caracteristice pentru fenilalanina și complexii acesteia cu ionii metalici

Spectrele electronice

Compus	$n \rightarrow \pi^*$	$\pi \rightarrow \pi^*(\text{arom})$	$d-d$
Fenilalanina	231 nm	260 nm	-
Complex Cu-phe	225 nm	275 nm	600-650 nm
Complex Co-phe	235 nm	280 nm	500-540 nm
Complex Zn-phe	220 nm	260-270 nm	-

Tabel 10. Date spectrale caracteristice fenilalaninei și complexilor acesteia

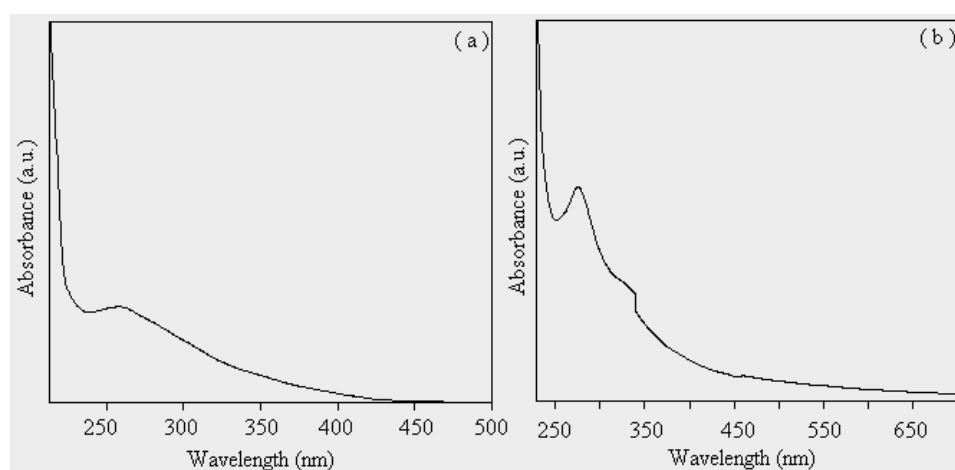


Fig. 17. Spectrul UV fenilalanină (a) ; Cu –Phe (b)

Spectrul UV al ligandului prezintă la 231 nm o bandă datorată tranziției $n \rightarrow \pi^*$ caracteristică grupării C=O.

Aceasta este deplasată în spectrul complexelor la 225 nm (**Cu-Phe**), 235 nm (**Co-Phe**) respectiv la 220 nm (**Zn-Phe**) confirmând prezența ligandului în complex și natura covalentă a legăturii (fig.17, tabel 10).

În domeniul vizibil, spectrul complexului de cupru prezintă la 615 nm banda corespunzătoare tranziției ${}^2T_{2g} \rightarrow {}^2E_g$ specifică pentru complexii de cupru cu o simetrie tetragonală distorsionată datorată efectului Jahn-Teller. Complexul de cobalt prezintă în domeniul vizibil o bandă la 540 nm, care a fost atribuită tranziției ${}^4T_{1g}(P) \rightarrow {}^4T_{1g}(F)$.

Spectrele RES

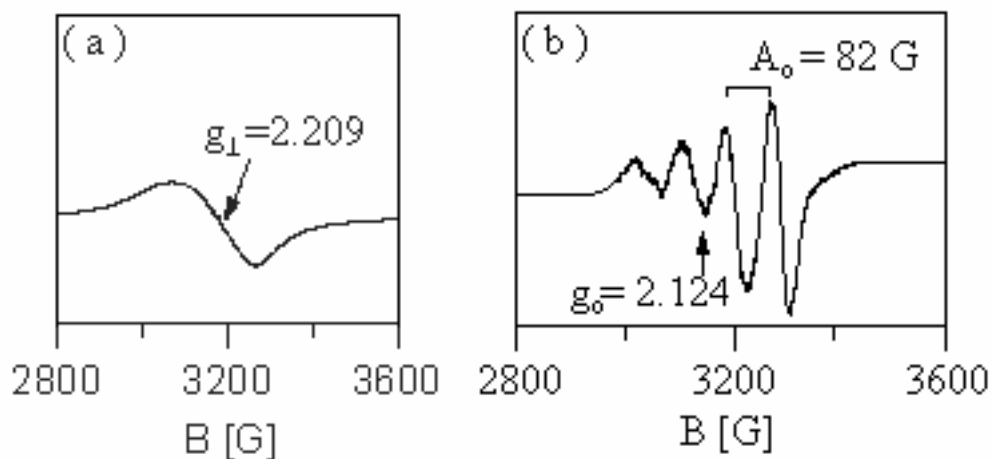


Fig.18. Spectrul RES al complexului Cu-Phe sub formă de pudră (a) și în DMF(b)

Spectrul RES al complexului **Cu-Phe** sub formă de pulbere obținut la temperatura camerei (fig.18.a.) este tipic pentru specii monomerice cu simetrie pseudotetraedrală în jurul ionului de cupru ($g=2.009$). Spectrul RES al complexului **Cu-Phe** în soluția DMF la temperatura camerei (fig.18.b.) prezintă structura hiperfină a ionului de cupru, caracterizat de parametri izotopi: $g_0 = 2.124$, $A_0 = 82G$.

Spectrul complexului **Co-Phe** indică prezența unui compus monomeric cu simetrie octaedrală în jurul ionului de Co, valoarea tensorului $g=2.185$.

V.4 Investigații spectroscopice ale complexelor de Cu(II), Co (II) și Zn (II) având metionina ca și ligand

Acest aminoacid joacă în organism un rol foarte important, deoarece poate ceda ușor gruparea $-CH_3-$ labilă care este utilizată de țesuturi pentru metilarea diferitelor produse ale metabolismului intermediar celular.

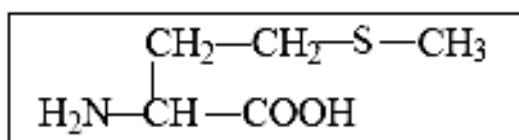


Fig. V.19. Formula structurală a metioninei

Analiză elementală și spectroscopie de absorbție atomică

În cazul complexilor sintetizați rezultatele analizei elementale și absorbției atomice de masă confirmă o compoziție 1:2 ion metalic : leucină .

Complex	Greutate molec.	% Experimental / calculat				
		C	H	N	S	Metal
Cu(L) ₂ ·H ₂ O	357.5	33.24 (33.56)	5.72 (5.5)	7.27 (7.8)	8.56 (8.73)	17.26 (17.9)
Co(L) ₂ ·H ₂ O	353	30.97 (31.59)	6.21 (5.96)	7.41 (7.93)	17.76 (18.13)	17.98 (18.35)
Zn(L) ₂ ·H ₂ O	359.6	33.14 (33.39)	6.33 (5.56)	6.74 (7.69)	16.19 (17.81)	17.19 (17.8)

Tabel 11. Rezultatele analizei elementale pentru complexii sintetizați

Spectrele FT-IR

Compus	v(O-H)	v(N-H)	v(C=O)	δ(N-H)	v(C-C)
Met	-	3146	1610	1580 1563 1508	1352 1316
Cu- Met	-	3229	1649	1568 1616	1334
Co- Met	3419	3175	1640	1584	
Zn- Met	3383	3170	1586	1502 1558	1385

Tabel 12. Datele spectrale FT-IR (cm⁻¹)

Spectrele electronice

Compus	Tranziție n → π*	Tranziție d-d
Metionina	267 nm	-
Complex Cu-Met	275 nm	600-650 nm
Complex Co-Met	274 nm	450-550 nm
Complex Zn-Met	265 nm	-

Tabel 13. Datele spectrale caracteristice metioninei și complexilor acesteia

Spectrul de absorbție în domeniul vizibil al complexului **Cu-Met (1)** constă dintr-o bandă largă, relativ slabă, situată între 600-650nm, dar care este vizibilă numai la concentrație mai mare a soluției de complex. Prezența unei singure benzi în acest interval de lungimi de undă sugerează o tranziție ${}^2T_{2g} \rightarrow {}^2E_g$ specifică complexilor de Cu(II) distorsionați tetragonal datorită efectului Jahn- Teller.

În domeniul vizibil, spectrul complexului **Co-Met (2)** prezintă o bandă largă, cuprinsă între 450-550nm, caracteristică tranziției *d-d* a electronilor ionului Co(II). A fost pusă în evidență doar banda

$\nu_3 = 19400\text{cm}^{-1}$ corespunzătoare tranziției ${}^4T_{1g}(P) \rightarrow {}^4T_{1g}(F)$, celelalte fiind sub limita de detecție a aparatului.

Complexul **Zn-Met (3)** fiind incolor, banda de tranziție *d-d* nu va apare în domeniul vizibil.

Spectrele RES

Spectrul RES pentru **Cu-metionina** la temperatura camerei este cvasi-isotopic ($g=2.094$) și este caracteristic unei *simetrii pseudotetraedrale* în jurul ionului de cupru. Forma și valoarea factorului giromagnetic corespunde unui cromofor de tip $[\text{CuN}_2\text{O}_2]$.

Spectrele RES ale complexilor de cobalt relevă prezenta unor compusi monomerici cu simetrie octaedrală în jurul ionului de cobalt, cu valoarea tensorului $g=2.201$.

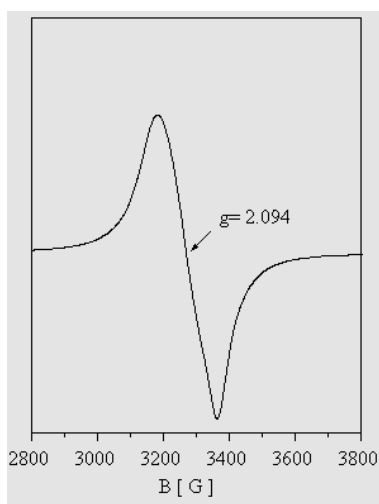


Fig. 20. Spectrele RES ale complexilor Cu-metionina

V.5 Concluzii

Aminoacizii pot forma cu ușurință **complexi chelatici** datorită grupărilor COOH și NH₂ capabile să doneze electroni unor ioni metalici și să formeze legături covalente coordinative. Scopul obținerii acestor chelați este acela de a mări biodisponibilitatea oligoelementelor.

Analiza elementală și măsurătorile de absorbție atomică de masă confirmă stoichiometria complexilor formați, precum și raportul 1:2 ion metalic-aminoacid și formulele propuse.

Cele mai clare modificări ale spectrelor, care dovedesc formarea complexului și a legăturii chimice covalente s-au întâlnit la complexii de cupru, urmați de cei de cobalt și zinc. În urma analizelor termice sesizăm că dintre complexii metioninei cu cei trei ioni metalici, structura cea mai ordonată, unitară și cu legătură covalentă puternică o are complexul cu cuprul, urmat de cel cu zinc. Complexii cu cobalt au structură amorfă, iar

legăturile covalente nu sunt foarte puternice. Datele termice indică chelatarea ligandului prin grupările funcționale amino și carboxil.

Interpretarea spectrelor FT-IR ale ligandului și ale complexelor metalice arată că aminoacidul acționează ca ligand bidentat implicând în coordinare la ionul metalic oxigenul carboxilic și azotul aminic.

Conform structurii moleculare propuse ale compuşilor $[\text{Cu}(\text{L})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{L})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ și $[\text{Zn}(\text{L})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, ligandul este coordonat la ionul metalic prin grupul de amino $-\text{NH}_2$ și grupul de carboxil $-\text{COOH}$. Pentru complexii ai cuprului și zincului datele investigațiilor spectroscopice (IR, UV-Vis, RES) indică o simetrie pseudotetraedrală, în timp ce pentru complexul de cobalt sugerează o coordinare octaedrală în jurul ionului central.

Datele structurale obținute ne permit să propunem următoarele formule moleculare pentru complexii metalici studiați, care sunt prezentați în figurile 21,22,23.

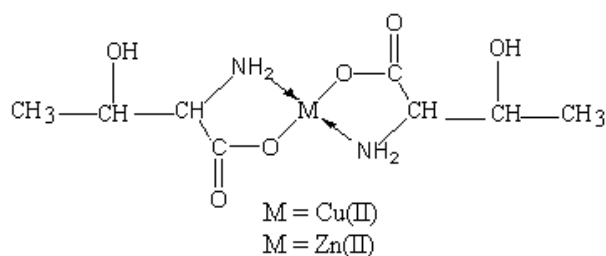


Fig. 21.

Formulele structurale propuse pentru complexii de leucină(1)

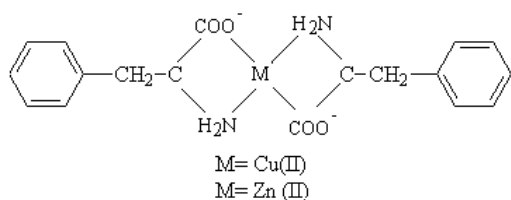
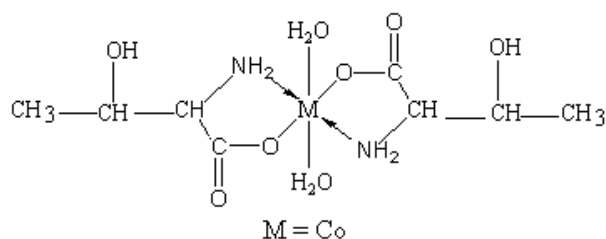
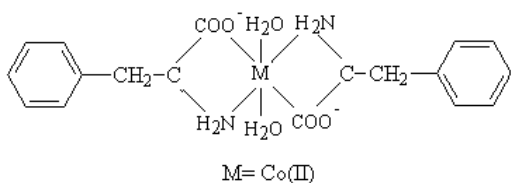


Fig. 22.

Formulele structurale propuse pentru complexii de fenilalanină(2)



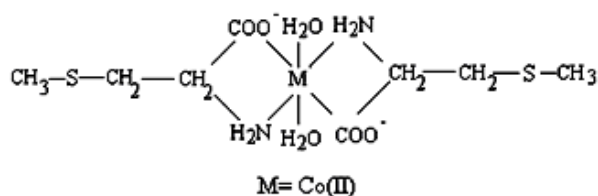
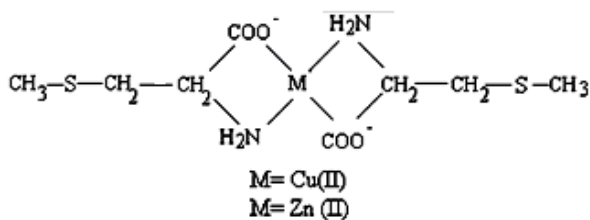


Fig. 23.

Formulele structurale propuse pentru
complecșii de metionină(3)

VI. INVESTIGAȚIA STRUCTURALĂ A MOLECULEI DE RANITIDINĂ PIN METODE SPECTROSCOPICE VIBRAȚIONALE ȘI TEORETICE

VI.1. Introducere

Ranitidina (Zantac) este un inhibitor de histamină H_2 utilizat în tratamentul ulcerului gastric și duodenal, în cazul refluxului gastro-esofagian sau în condițiile acidității excesive gastrice, cauzată de o hipersecreție a unui hormon digestiv, gastrina (denumit și sindromul Zollinger-Ellison).

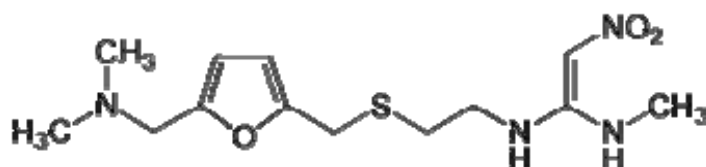


Fig. 24. Structura
moleculii de ranitidină

Ranitidina se comportă ca un ligand eficient prin coordonarea sa la un ion metalic, formând complecși stabili. Aceste structuri au fost intens studiate prin spectroscopie IR, prin raze X precum și prin spectroscopia RMN .

În această lucrare este prezentat un studiu combinat experimental și teoretic asupra moleculei de ranitidină (analizat sub formă de ranitidină hidroclohidă). Modurile de vibrație a ranitidinei au fost investigate cu ajutorul spectroscopiei FTIR, FT-Raman și SERS. În paralel au fost determinate caracteristicile geometrice, energetice și vibraționale ale moleculei prin calcule bazate pe metoda DFT. Un accent deosebit s-a pus pe studiul interacțiunii dintre moleculă și suprafața monoparticulelor din soluția coloidală de argint.

VI.2 Studiul teoretic și experimental al moleculei de ranitidină hidroclohidă

Spectroscopiile IR și Raman furnizează informații despre modurile de vibrație și vibrație- rotație ale moleculelor. În stare lichidă sau solidă se pot observa numai frecvențele de vibrație ale probei.

SERS (Surface-Enhanced Raman Spectroscopy) se bazează pe fenomenul de amplificare a semnalului Raman la moleculele adsorbite pe suprafața metalului, care este prezent ori sub formă de electrod, ori sub formă de particulele ale unui coloid. Se utilizează în mod uzual coloizi de aur și de argint, care conțin particule metalice nanometrice (10-100nm) de formă aproximativ sferică.

Substratul de argint a fost preparat prin reducerea argintului Ag^+ cu hidroxilamină (H_2NOH). Pe scurt, 0,017 g de nitrat de argint este solvat în 90 ml apă dublu destilată. Într-un recipient separat 0,017 g de hidroxilamină hidroclohidă este solvat în 10 ml apă, urmat de adăugarea de o soluție de 1,15 ml de hidroxid de sodiu la concentrația de 1%. Această soluție este adăugată rapid soluției de nitrat de sodiu printr-o amestecare continuă. După câteva secunde se obține o soluție coloidală de culoarea gri-marou, care este agitată încă 10 minute. Valoarea pH a coloidului de argint este 8.5.

Calculule teoretice cuprind optimizarea geometriilor, a potențialului electrostatic molecular și calculul spectrelor vibraționale, efectuate cu pachetul de programe Gaussian 03W, folosind metoda semiempirică și metodele de tip DFT cu funcționalele B3LYP.

După cum s-a dedus din calculule valorilor pK_a , de interes sunt două forme moleculare ale ranitidinei, forma neutră și forma protonată la atomul N11.

Astfel, a fost efectuată optimizarea geometriei moleculare a acestor două forme folosind metoda B3LYP cu setul de bază 6-31G(d) (Fig.26).

La compararea **spectrului FTIR experimental cu cel calculat** avem în vedere faptul că spectrele teoretice sunt calculate pentru faza gazoasă a substanței, iar datele experimentale au fost înregistrate pentru probe solide. Benzile cele mai intense sunt datorate vibrației de întindere a grupului N-C-N și vibrației de întindere a grupării NO_2 .

Din **spectrul FT-Raman** experimentale pe pulbere al ranitidinei precum și spectrele Raman calculate prin metoda DFT ale ranitidinei în forma neutră și cea protonată la atomul de azot N11 s-au observat următoarele benzi caracteristice:

(a) Cea mai intensă bandă din FT-Raman la 1552 cm^{-1} este atribuită vibrațiilor de întindere C=C simetrice din inel. Această bandă se regăsește în spectrele calculate la 1520 cm^{-1} pentru forma neutră respectiv la 1512 pentru forma protonată.

(b) Grupul de benzi intense de la 1246 cm^{-1} este atribuit vibrațiilor de deformare C-H.

Numerele de undă calculate au fost scalate cu factorul de scalare (0.9614) propus de Scott și Random

În *figura 25*. sunt prezentate **spectrele experimentale Raman și SERS** ale ranitidinei folosind lungimile de undă laser 532 și 633 nm.

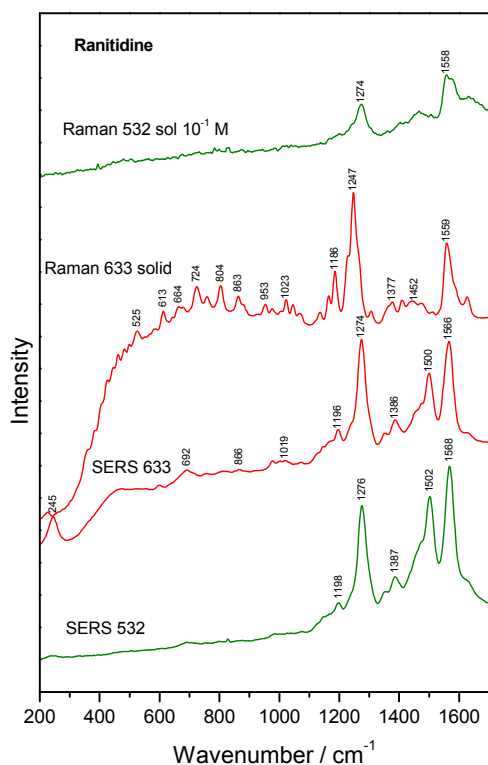


Figura 25.
Spectrele experimentale Raman și SERS
ale moleculei de ranitidină

Se observă o bandă nouă la 1500 cm^{-1} în spectrul SERS care este atribuită vibrației de întindere N=O, ceea ce ne indică o interacțiune a moleculei de ranitidină cu suprafața de argint prin cei doi oxigeni ai grupării NO_2 .

Din *figura 27*, se observă o densitate mai mare electronică în jurul grupării NO_2 astfel că putem presupune că această grupare va interacționa cu suprafața nanoparticulelor de argint. Astfel, deducem geometria de adsorbție a moleculei de ranitidină la suprafața de argint, prezentată schematic în *figura 26*.

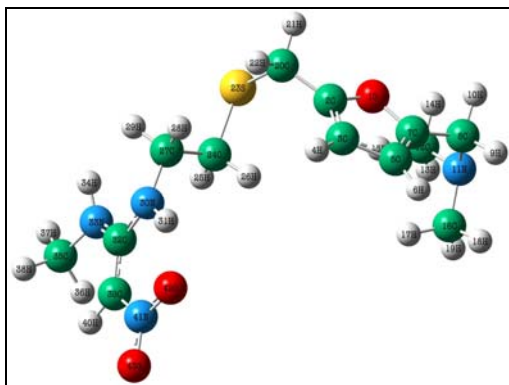


Fig. 26. Geometria optimizată a
formeii moleculare neutre pentru

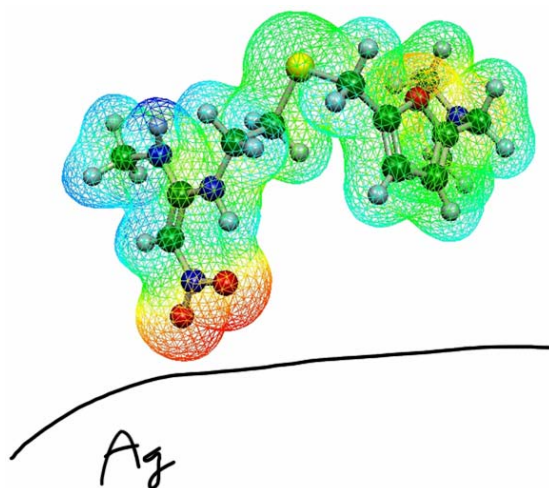


Fig. 27. Geometria de adsorbție a moleculei de
ranitidină la suprafața de argint

CONCLUZII FINALE

S-au sintetizat și caracterizat trei clase de complecși metalici, având ca și ligand polioxowolframații, teofilina și derivate de etilendiamine, precum și aminoacizii.

Scopul sintetizării compușilor *metal-aminoacizi* este investigarea ulterioară privind efectul lor antibacterian, antifungic, anticancerigen. *Heteropolioxometalații* pot forma combinații complexe ca liganzi, interesante structural și utilizabile în fundamentarea unor teorii fizico-chimice de structură. Cercetările efectuate asupra complecșilor ionilor metalici cu molecule de interes farmaceutic, ca *teofilina sau ranitidina*, au o perspectivă privind creșterea eficienței și îmbunătățirea acțiunii unor medicamente deja cunoscute.

Caracterizarea structurală a acestor compuși de interes biologic și farmaceutic s-a realizat prin spectroscopie în infraroșu (FTIR), spectroscopia Raman și Raman ultrasenzitiv (SERS), prin spectroscopie electronică în domeniul ultraviolet și vizibil (UV-Vis) și prin metoda de rezonanță electronică de spin (RES). Fiind confirmate atât de forma spectrelor RES cât și de valorile parametrilor **g** putem constata următoarele:

- Cationii Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} sunt coordinați octaedric într-un câmp cristalin octaedric distorsionat al complexului $K_{10}[M^{2+}_2Bi_2W_{20}O_{70}(H_2O)_6] \cdot H_2O$.
- Compusul $[Cu(th)_2(dmen)] \cdot 2H_2O$ (**1**) conține cromoforul $\{CuN_4\}$, cu o simetrie teraedrală distorsionată în jurul ionului de cupru.
- $[Cu(th)_2(tmeda)(H_2O)] \cdot 0.5H_2O$ (**2**) respectiv $[Cu(th)_2(dpheda)(H_2O)] \cdot 5H_2O$ (**3**) prezintă o geometrie piramidal tetragonală pentru cromoforul $\{CuN_4O\}$.
- Se observă simetria pseudotetraedrală în jurul ionilor de Cu(II) și Zn(II) pt ML_2 ; L fiind leucina, fenilalanina sau metionina.
- Complecșii cobaltului cu aminoacizii ca leucina, fenilalanina și metionina prezintă înconjurare octaedrală pentru ionul Co(II).

Structura moleculei de *ranitidină* a fost studiată prin metode FTIR, FT-Raman și Raman SERS. Calculele teoretice dau geometrii diferite la cele două forme moleculare ale ranitidinei: neutră și protonată. Din analiza potențialului electrostatic molecular (MEP) se observă că sarcina negativă este concentrată cu precădere pe atomii de oxigen din grupul NO_2 , ceea ce indică adsorbția moleculei prin atomii de oxigen la suprafața metalică.

Rezultatele obținute îndreptățesc continuarea cercetărilor, mai ales ceea ce privește sinteza și analiza structurală a complecșilor teofilinei cu alți ioni tranziționali, precum și a complecșilor de ranitidină cu Cu sau Co, având în vedere îmbunătățirea activității biologice a complecșilor metalici comparativ cu acțiunea ligandului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. G. Marcu, *Chimia modernă a elementelor metalice*, Editura Tehnică, București, **1993**,
2. L. Ghizdavu, *Chimie bioorganică*, Ed. Poliam, Cluj-Napoca, **2000**.

3. C. Popa, A. Popescu, E. Trutia, V. Dinu, *Tratat de biochimie medicală*, Ed. Medicala, București, **1991**.
4. P.R. Gregoire, *Biochimie patologique*, Academic Press, Libr.Maloine, Paris, **1971**, p. 30.
5. V. Chiș, O. Cozar, L. David, *Simetrie moleculară*, Editura Napoca Star, 2007.
6. B.H. Brandsen, C.J. Joachain, *Fizica atomului și a moleculei*, Editura Tehnică București **1998**.
7. O. Cozar, V. Grecu, Z. Znamirovski, *Rezonanța electronică de spin pe complecși metalici*, Editura Academiei Române, București, **2001**.
8. L. David, C. Cristea, O. Cozar, L. Gaina, *Identificarea structurii moleculare prin metode spectroscopice*, Presa Universitara Clujeana, Cluj-Napoca, **2004**.
9. M. Avram, Gh.D. Mateescu, *Spectroscopia în infraroșu, aplicații în chimia organică*, Ed. Tehnică, București, **1966**.
10. G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts*, third edition, Wiley, Chichester, **2001**.
11. A.B.P. Lever, *Inorganic Electronic Spectroscopy*, ed. a 2-a, Elsevier, New York, **1984**.
12. L. David, C. Crăciun, V. Chiș, O. Cozar, *Rezonanță Electronica de Spin - Probleme* - Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, **2000**.
13. J.A. Weil, J.R. Bolton, J.E. Wertz, *Electron Paramagnetic Resonance Theory and Practical Applications*, Wiley, New York, **1994**.
14. I.Ursu, *Rezonanța electronică de spin*, Ed.Academiei RSR, Bucuresti, **1965**.
15. L. David, O. Cozar, C. Crăciun, V. Chiș, *Rezonanță Electronică de spini*, Presa Universitară Clujeană, Cluj-Napoca, 2001.
16. D. Rusu, C. Crăciun, *Cercetări fizico-chimice în domeniul polioxometalaților complecși*, Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, **2006**.
17. Gh. Marcu, M. Rusu, *Chimia Polioxometalaților*, Ed. Tehnică, **1997**.
18. M.T. Pope, *Heteropoly and Isopoly Oxometalates*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1983**.
19. M. Bösing, I. Loose, H. Pohlmann, B. Krebs, *Chem. Eur. J.*, **7** (3) 1232 (1999).
20. C. Roșu, M. Rusu, N. Casăn-Pastor, C. Jose Gómez-Garcia, *Synth. React. Inorg. Met.-Org.*, **30**, 369 (2000).
21. **C. Nagy**, D. Rusu, C. Somesan, S. Filip, M. Rusu, L. David, **Structural Investigation of Dinuclear Clusters Incorporated in Polyoxotungstates**, *AIP Conference Proceedings* 1387 (2011) 288-293.
22. T.J. Kirstenmacher, D.J. Szalada, C.C. Chiang, M. Rossi, L.G. Manzilli, *Inorg. Chem.* **17** (1978) 2582.
23. S.B. Howell (Ed.), *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, Plenum Press, New York, **1991**.
24. A. Romerosa, J. Suarez-Varela, M. A. Hidalgo, J. C. Avila-Roson, E. Colacio, *Inorg. Chem.*, **1997**, **36**, 3784.
25. W.J. Birdsall, *Inorganica Chimica Acta*, **99** (1985) 59-62 59.
26. P. Bombicz, J. Madarász, E. Forizs, I. Foch, *Polyhedron*, **1997**, **16**, 3601–3607.
27. S. Gál, J. Madarász, E. Forizs, I. Labádi, V. Izvekov, G. Pokol, *J. Therm. Anal. Cal.*, **1998**, **53**, 343–354.
28. B. Mihály, E. Forizs, A.-Z. Kun, I. Silaghi-Dumitrescu, *Acta Cryst.*, **E65**, m579, **2009**.

29. F.E. Mabbs, D. Collinson, *Electron Paramagnetic Resonance of Transition Metal Compounds*, Elsevier, **1992**.
30. **Csilla Nagy**, Cristina Someșan, Attila-Zsolt Kun, Béla Mihály, Edit Forizs, Leontin David, **Spectral Investigations and DFT Study of Mixed Theophylline-N,N-Chelating Ligand Copper(II) Complexes**, *Studia UBB Chemia*, LVI, 3 (2011) 265-272.
31. G.C. Barrett, D.T. Elmore, *Amino Acids and Peptides*, Cambridge University Press, **1998**.
32. R. Bentley, *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 33 (4) (2005) 274.
33. B. L.Silva, P. T. C. Freire, F. E. A Melo, I. Guedes, Araújo Silva, Mendes Filho, A. J. D Moreno, *Brazilian Journal of Physics*, 28 (1998) 19.
34. A. Stanila, A. Marcu, D. Rusu, M. Rusu, L. David, *Journal of Molecular Structure*, 834-836 (2007) 364.
35. L.J. Bellamy, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, Wiley, New York, **1975**.
36. A. Marcu, A. Stanila, D. Rusu, M. Rusu, O.Cozar, L. David, *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, 9 (3) (2007) 741.
37. A. Stanila, **Cs. Nagy**, A. Marcu, D. Cozma, D. Rusu, L. David, **Spectroscopic investigations of new metallic complexes with leucine as ligand**, *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research*, Section B 267 (2009) 419-421.
38. A. Bebu, I. B. Cozar, L. Mogonea, D. Cozma, **C. Nagy**, L. David, **Spectroscopic Studies of some Metallic Complexes with Phenylalanine as Ligand**, *Studia Universitatis Babeș –Bolyai, PHYSICA, Categ CNCSIS B+*, 2, 2009, P.23 – 33.
39. A. Marcu, A. Stanila, **Cs.Nagy**, D.Cozma, L. David, **Synthesis, thermic and spectroscopic studies on bivalent copper, cobalt and zinc complexes of methionine**, *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials – Symposia*, Vol. 2, 1 (2010) p. 98-10
40. <http://wwwchem.uwimona.edu.jm/labmanuals/c31lex1.html>
41. N. Mortazavi, H. N. Beidokhti, A. Saboury, A. Nasehsadeh, *FEBS Journal*, 272 (2005)
42. G. Mohamed, N. El-Gamel, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*
43. M.S. Masond, O. H. Abd El-Hamid, *Transition Metal Chemistry*, **14**(3), 233, (1989).
44. N. Leopold, *Surface-enhanced Raman Spectroscopy*, ed. Napoca Star, **2009**.
45. J. R. Ferraro and K. Nakamoto, *Introductory Raman Spectroscopy*, Academic Press, San Diego, **1994**
46. A. Pîrnău, *Corelări teoretico-experimentale în analiza unor compuși de interes biomedical*, ed. Presa Universitară Clujeană, **2007**.
47. L. Szabo, V. Chis, A. Pîrnău, N. Leopold, O. Cozar, Sz. Orosz, *Vib. Spectrosc.* (2008) 297.
48. V. Chis, A. Pîrnău, M. Vasilescu, R.A. Varga, O. Oniga, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 831 (2008) 63.
49. N. Leopold, *Spectroscopie de absorpție în infraroșu*, Cluj-Napoca, **2010**
50. Andreea Bebu, Laszlo Szabo, Nicolae Leopold, Catalin Berindean, Leontin David, *Journal of Molecular Structure*, 993, (2011), 1-3, 52-56.

Mulțumiri

*Elaborarea acestei teze nu ar fi fost posibilă fără ajutorul și îndrumarea profesională acordată de domnul profesor **dr. Leontin David**, coordonatorul meu științific. Îi mulțumesc din tot suflet pentru răbdarea și atenția, cu care a urmărit toate activitățile mele, precum și pentru încurajarea continuă de-a lungul acestor șapte ani decisivi pentru cariera mea profesională.*

*Sunt profund recunoscătoare doamnei profesoare **dr. Forizs Edit** pentru tot sprijinul oferit în munca mea de cercetare, precum și în redactarea unor articole și a unor capitole din teză.*

*Îi mulțumesc cu cea mai mare recunoștință domnului conf. **dr. Nicolae Leopold** pentru ajutorul substanțial acordat în efectuarea unor măsurători și în interpretarea acestora, contribuind la finalizarea lucrării mele.*

*Aduc de asemenea cele mai sincere mulțumiri domnului prof.**dr. Grigore Damian** și domnului prof. **dr. Vasile Chiș** pentru ajutorul acordat în domeniul experimental și în domeniul calculelor.*

*Doresc să-mi exprim bucuria pentru a avea colegi ca **Camelia și Dora**, care, de câte ori aveam nevoie, mi-au oferit atât ajutor profesional cât și suport moral.*

*Mulțumesc „băieților” din grupul de cercetare al d-lui profesor **dr. Nagy Ladislau**, care au sărit în ajutorul meu, oricând era nevoie.*

Mulțumesc din toată inima soțului meu pentru răbdarea și sprijinul acordat atât pe plan științific, cât și pe plan personal, precum și fetelor mele dragi, care au înțeles importanța acestei lucrări și împreună cu tatăl lor m-au ajutat enorm pentru a menține buna funcționare a familiei noastre în acești șapte ani grei.