

## Rezumat (Ro) / TEZĂ DE ABILITARE

În această **teză de abilitare** se prezintă activitatea științifică a candidatului după obținerea titlului de doctor la Universitatea din București, în 2008. Teza de abilitare are ca titlu **„COMBINAȚII COMPLEXE ALE UNOR METALE TRANZIȚIONALE CU LIGANZI DIN CLASA BAZĂ SCHIFF”**. Teza conține 2 capitole.

În **primul capitol** sunt descrise rezultatele esențiale referitoare la sinteza, caracterizarea și testarea liganzilor din clasa bază Schiff precum și a combinațiilor complexe ale acestora cu diverși ioni ai metalelor tranziționale.

**Subcapitolul 1.1.** conține date despre „*Combinații complexe cu baze Schiff derivate de la aroilhidrazină*”; în această secțiune se studiază complexii metalici cu două tipuri de liganzi: Izonicotinoilhidrazonă și Benzoilhidrazonă; Combinații complexe cu Izonicotinoilhidrazon-2,4,6-trimetilbenzaldehyd; Combinații complexe cu Izonicotinoilhidrazon-4-difenilamino-benzaldehyd; Combinații complexe cu bază Schiff derivată de la Benzoilhidrazină-*p*-substituită și 2-hidroxibenzaldehydă.

S-au sintetizat combinații complexe de Cu(II), Ni(II), Co(II), Mn(II) și Zn(II) cu ligandul izonicotinoilhidrazon-2,4,6-trimetilbenzaldehyd (INHTB). Complexii au fost caracterizați prin date analitice, spectre IR, UV-Vis, RMN, momente magnetice, analiză termică iar pentru complexul de Cu(II) s-a înregistrat spectrul RES [1].

S-au sintetizat prin metoda „*template*” combinații complexe ale Cu(II), Ni(II), Co(II), Mn(II) Cd(II) cu ligandul izonicotinoilhidrazon-4-difenilaminobenzaldehyd (INHDA). Complexii au fost caracterizați prin date analitice, spectre IR, UV-Vis, RMN, momente magnetice, analiză termică iar pentru complexul de Cu(II) s-a înregistrat spectrul RES [16].

S-a sintetizat ligandul bază Schiff 2-[(1,3-benzotiazol-2-il)sulfanil]-N-[4-(hidrazinăcarbonil)fenil]acetamidă (BHA) și complexii metalici ai acestuia cu ionii Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) și Zn(II). Combinațiile complexe au fost caracterizate prin spectre FT-IR, UV-Vis, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR și spectrometrie de masă [33].

**Subcapitolul 1.2.** conține rezultate despre „*Combinații complexe cu baze Schiff derivate de la 4-aminoantipirină (4AA)*”; Combinații complexe cu bază Schiff derivată de la (4-AA), 3-hidroxi-4-nitrobenzaldehydă și acetilacetonă; Combinații complexe cu bază Schiff derivată de la (4-AA), benzaldehydă și acidul 2-amino-3-metilbutanoic; Combinații complexe cu bază Schiff derivată de la (4-AA), 3,4-dimetoxibenzaldehydă și acidul 2-aminobenzoic; Combinații complexe cu bază Schiff derivată de la (4-AA) și 2-carbaldehydfuran/coligand 2,2'-bipiridină.

S-au sintetizat combinații complexe ale Cu(II), Ni(II), Zn(II) și VO(IV) cu ligandul bază Schiff derivată de la 4-aminoantipirină, 3-hidroxi-4-nitrobenzaldehydă și acetilacetonă.

Caracteristicile de structură ale complexilor sunt oferite de analiza elementală, momentele magnetice, conductanța molară, spectrele IR, UV-Vis., <sup>1</sup>H-RMN, RES și de masă. Complexii de Cu(II) și Ni(II) desfac ADN-ul prin chimie redox în timp ce ceilalți complexi nu prezintă eficiență [26].

S-au sintetizat combinații complexe ale Cu(II) și Zn(II) cu baza Schiff obținută prin reacțiile de condensare între 4-aminoantipirină, benzaldehydă și acidul 2-amino-3-metilbutanoic.

Caracteristicile de structură ale compușilor sintetizați s-au evaluat prin datele analitice și analizele spectrale. Legarea combinațiilor complexe la „ADN calf thymus” (CT-ADN) s-a studiat prin metode spectrale și măsurători de vâscozitate [61].

S-a sintetizat baza Schiff din 4-aminoantipirină, 3,4-dimetoxibenzaldehidă și acidul 2-amino-benzoic. Complecșii de Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II) cu această bază Schiff s-au preparat în mediu alcoolic. Caracteristicile structurale ale compușilor obținuți s-au evaluat din analiza elementală, susceptibilitatea magnetică, conductanța molară, spectrele de masă, spectrele IR, UV-Vis,  $^1\text{H}$ -RMN și RES. S-a evidențiat că, acești complecși promovează clivajul ADN-ului pUC19 de la forma I super-înfășurată spre forma II circulară deschisă [76].

S-au sintetizat combinații complexe cu ligand mixt ale ionilor Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), prin utilizarea 4-[(furan-2-ilmetilen)amino]-1,2-dihidro-1,5-dimetil-2-fenil-3Hpirazol-3-onă ca ligand principal și 1,10-fenantrolină/2,2'-bipiridină ca co-ligand. Clivajul ADN de către complecșii metalici, s-a realizat prin electroforeza în gel iar rezultatele arată că radicalul hidroxil este specia reactivă responsabilă pentru clivajul ADN-ului pUC19 [91].

**Subcapitolul 1.3.** conține date despre „*Combinații complexe cu baze Schiff derivate de la amine aromatice și tiosemicarbazină*”; Combinații complexe cu bază Schiff derivată de la 1,2-diaminobenzen și 3-benziliden-pentan-2,4-dionă; Combinații complexe cu bază Schiff derivată de la *para*-dimetilaminobenzaldehidă și 1,2-diaminobenzen; Combinații complexe cu bază Schiff derivată de la 3-(2-hidroxibenziliden)pentan-2,4-dionă și 2-aminofenol;

Combinații complexe cu bază Schiff derivată de la 4-morfolinoacetofenonă și 4-amino-5-cianopirimidină; Combinații complexe cu bază Schiff derivată de la curcumină și 2-amino-benzotiazol; Combinații complexe cu bază Schiff derivată de la 3-Brom-5-Clorsalicilaldehidă și N(4)-feniltiosemicarbazină.

S-au sintetizat combinații complexe de Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II) cu ligandul macrociclic derivat din condensarea ftalatului de dietil cu baza Schiff rezultată din 1,2-diaminobenzen și 3-benziliden-pentan-2,4-dionă. Ligandul și complecșii metalici au fost caracterizați prin date analitice și tehnici spectrale. Datele experimentale arată inhibarea clivajului în prezența captatorului de oxigen singlet ( $^1\text{O}_2$ ) precum azida de sodiu ( $\text{NaN}_3$ ), și intensificarea clivajului în  $\text{D}_2\text{O}$ , iar acest fapt sugerează formarea oxigenului singlet ( $^1\text{O}_2$ ) în calitate de specie reactivă într-un proces de tipul-II [28].

S-au sintetizat combinații complexe cu ligand mixt de tipul  $\text{N}_4\text{O}_2$  prin utilizarea bazei Schiff derivată de la 1,2-diaminobenzen ca ligand primar și 8-hidroxichinoleină ca co-ligand. Complecșii metalici au fost caracterizați prin tehnici fizico-chimice și spectrale. Electroforeza în gel evidențiază că complecșii metalici promovează clivajul pUC19 ADN de la forma superînfășurată către forma circular deschisă în prezența acidului ascorbic [43].

S-au sintetizat combinațiile complexe  $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]$  (**1**),  $[\text{Ni}(\text{L}^1)\text{Cl}]$  (**2**),  $[\text{Zn}(\text{L}^1)\text{Cl}]$  (**3**), și  $[\text{Fe}(\text{L}^2)\text{H}_2\text{OCl}]$  (**4**)  $\{\text{L}^1 = (4\text{E})\text{-3-(2-hidroxibenziliden)-4-(2-hidroxifenilimino)pentan-2-onă}$ ,  $\text{L}^2 = 2,2'\text{-(1E,1'E)-(3-(2-hidroxibenziliden)-pentan-2,4-diiliden)bis(azan-1-il-1-iden)difenol}\}$ , iar acestea au fost caracterizate prin analiză elementală, spectre UV-Vis, IR, de masă FAB, RES, studii electrochimice; liganzii ( $\text{L}^1$ ) și ( $\text{L}^2$ ) s-au evaluat prin spectrele  $^1\text{H}$  și  $^{13}\text{C}$ -RMN. Clivajul pUC18 ADN, realizat de către complecșii (**1**) și (**4**), a fost studiat prin electroforeza în gel, iar complexul (**4**) clivează pUC18 ADN superînfășurat pe cale oxidativă în prezența  $\text{H}_2\text{O}_2$ , dar și prin fotoiradiere la 312 nm [149].

S-au sintetizat combinații complexe de Cu(II) (**1**) și Zn(II) (**2**) cu ligandul bază Schiff 4-(1-(4-morfolinofenil)etilidenamino)pirimidină-5-carbonitril (**L**), iar compușii [**L**], (**1**), (**2**) au fost caracterizați prin diverse metode spectrale și analitice. Rezultatele din DFT (teoria funcțională a densității) confirmă că, mecanismul tranziției LMCT implică o distribuție electronică între ligandul (**L**) și ionii M(II). Dacă se evaluează activitatea anti-cancer în vitro, reiese că, complexii (**1**) și (**2**), în comparație cu ligandul (**L**), prezintă citotoxicitate moderată împotriva celulelor canceroase și toxicitate scăzută asupra celulelor normale [162].

S-au sintetizat combinații complexe de Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II) cu ligand mixt, în care ligandul principal este baza Schiff obținută prin condensarea curcuminei cu 2-aminobenzo-tiazol, iar ligandul secundar (co-ligandul) este 2,2'-bipiridina. Compușii sintetizați au fost caracterizați prin metode analitice și spectrale. Electroforeza în gel evidențiază că complexii sintetizați în prezența H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> clivează eficient ADN-ul pBR322 în comparație cu ligandul liber. Datele experimentale sugerează că complexul de Cu(II) prezintă un profil biologic și fotochimic valoros [177].

Dintre compușii biometalelor, combinațiile complexe ale Cu(II) cu tiosemicarbazonele care au ca atomi donori setul (O, N, S) și conțin în structura lor fragmentul salicilaldehidă prezintă un interes remarcabil datorită aplicațiilor biologice. S-au sintetizat două combinații complexe ternare de Cu(II), [Cu(L)(bpy)] (**1**) și [Cu(L)(phen)] (**2**) („bpy” este 2,2'-bipiridină și „phen” este 1,10-fenantrolină), [H<sub>2</sub>L = ligandul bază Schiff tiosemicarbazonă rezultată prin condensarea 3-brom-5-clorsalicilaldehidă cu N(4)-feniltiosemicarbazina]; ligandul (H<sub>2</sub>L) și complexii metalici (**1**), (**2**) au fost caracterizați utilizând diferite tehnici fizico-chimice. Complexii de Cu(II) (**1**) și (**2**) s-au evaluat structural prin difracție cu raze X pe monocristal, de unde reiese că ambii complecși posedă o geometrie de piramidă pătrată distorsată spre bipiramidă trigonală [192].

În cel de-al **doilea capitol** sunt prezentate succint direcțiile referitoare la dezvoltarea carierei didactice și de cercetare. În acest sens, noile teme de investigare se definesc ca o continuare stimulativă a studiilor realizate până în momentul de față.

Teza de abilitare conține ca parte finală **bibliografia**, iar aceasta este alcătuită din 202 referințe bibliografice.

## Abstract (En) / HABILITATION THESIS

This habilitation thesis presents the scientific activity of the candidate after he got the doctoral degree at the University of Bucharest, in 2008. The present habilitation thesis is entitled **"COMPLEX COMBINATIONS OF A NUMBER OF TRANSITIONAL METALS WITH SCHIFF BASE CLASS LIGANDS"**. The thesis contains 2 chapters.

The **first chapter** describes the essential results concerning the synthesis, characterization and testing of Schiff base class ligands, as well as their complex combinations with various transitional metal ions.

**Subchapter 1.1.** contains data on *"Complex combinations with Schiff bases derived from aroylhydrazine"*; in this section metal complexes with two types of ligands are studied:

Isonicotinoylhydrazone and Benzoylhydrazone; Complex combinations with Isonicotinoylhydrazone-2,4,6-trimethylbenzaldehyde; Complex combinations with Isonicotinoylhydrazone-4-diphenylaminobenzaldehyde; Complex combinations with a Schiff-bases derived from benzoylhydrazine-*p*-substituted and 2-hydroxybenzaldehyde.

The complexes of Cu(II), Ni(II), Co(II), Mn(II), and Zn(II) with isonicotinoylhydrazone-2,4,6-trimethylbenzaldehyde (INHTB) are reported. The complexes have been characterized by analytical data, IR, UV-Vis, NMR spectra, magnetic susceptibility, thermal analysis and for the Cu(II) complex the ESR spectrum has been recorded [1].

A series of complexes of Cu(II), Ni(II), Co(II), Mn(II) and Cd(II) with isonicotinoylhydrazone-4-diphenylaminobenzaldehyde (INHDB) has been reported. The complexes have been characterized by analytical data, IR, UV-Vis, NMR spectra, magnetic susceptibility values, thermal analysis and for the Cu(II) complex the ESR spectrum has been registered [16].

A new Schiff base ligand from 2-[(1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]-N-[4-(hydrazinecarbonyl)phenyl]acetamide (BHA) and its five metal complexes with transition metal ions [Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II)] have been synthesized. The resulting compounds were subsequently characterized by FT-IR, UV-Vis, AAS, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and mass spectrometry [33].

**Subchapter 1.2.** contains results on *"Complex combinations with Schiff bases derived from 4-aminoantipyrine (4AA)"*; Complex combinations with a Schiff base derived from (4-AA), 3-hydroxy-4-nitrobenzaldehyde and acetylacetone; Complex combinations with a Schiff base derived from (4-AA), benzaldehyde and 2-amino-3-methylbutanoic acid; Schiff-based complex combinations derived from (4-AA), 3,4-dimethoxybenzaldehyde and 2-amino-benzoic acid; Complex combinations with a Schiff base derived from (4-AA) and 2-carb-aldehydefuran / 2,2'-bipyridine coligand.

A new series of transition metal complexes of Cu(II), Ni(II), Zn(II) and VO(IV), were synthesized from the Schiff base (L) derived from 4-aminoantipyrine, 3-hydroxy-4-nitrobenzaldehyde and acetylacetone. The structural features were arrived from their elemental analyses, magnetic susceptibility, molar conductance, Mass, IR, UV-Vis., <sup>1</sup>H NMR and ESR spectral studies. The nuclease activity of the above metal complexes shows that the copper and nickel complexes cleave DNA through redox chemistry, whereas other complexes are not effective [26].

The paper presents the synthesis of complex combinations of Cu(II) and Zn(II) with Schiff base obtained by the condensation reaction of 4-aminoantipyrine with benzaldehyde and 2-amino-3-methylbutanoic acid. Structural features of synthesized compounds were determined by analytical and spectral techniques. Binding of synthesized complexes with calf thymus DNA (CT DNA) was studied by spectroscopic methods and viscosity measurements [61].

A novel Schiff base has been designed and synthesized using the bioactive ligand obtained from 4-aminoantipyrine, 3,4-dimethoxybenzaldehyde and 2-aminobenzoic acid. Its Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II) complexes have also been synthesized in ethanol medium. The structural features have arrived from their elemental analyses, magnetic susceptibility, molar conductance, mass, IR, UV-Vis,  $^1\text{H}$  NMR and ESR spectral studies. The metal complexes have been found to promote cleavage of pUC19 DNA from the super coiled form I to the open circular form II [76].

Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) mixed-ligand complexes were synthesized using 4-[(furan-2-ylmethylene)amino]-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-3Hpyrazol-3-one as the main ligand and 1,10-phenanthroline/2,2'-bipyridine as co-ligand(s). The DNA-cleavage activities of the complexes were also assessed using supercoiled pUC19 DNA and gel electrophoresis, and the results revealed that the hydroxyl radical is likely to be the reactive species responsible for the cleavage of pUC19 DNA by the synthesized complexes [91].

**Subchapter 1.3.** contains data on "*Complex combinations with Schiff bases derived from aromatic amines and thiosemicarbazine*"; Complex combinations with a Schiff base derived from 1,2-diaminobenzene and 3-benzylidenepentane-2,4-dione; Complex combinations with a Schiff base derived from *para*-dimethylaminobenzaldehyde and 1,2-diaminobenzene; Complex combinations with a Schiff base derived from 3-(2-hydroxybenzylidene)pentane-2,4-dione and 2-aminophenol; Complex combinations with a Schiff base derived from 4-morpholinacetophenone and 4-amino-5-cyanopyrimidine; Complex combinations with a Schiff base derived from curcumin and 2-aminobenzothiazole; Complex combinations with a Schiff base derived from 3-Bromo-5-Chlorosalicylaldehyde and N(4)-phenylthiosemicarbazine.

Novel Schiff base Cu(II), Ni(II), Co(II) and Zn(II) complexes have been designed and synthesized using the macrocyclic ligand derived from the condensation of diethylphthalate with Schiff base, obtained from benzene-1,2-diamine and 3-benzylidene-pentane-2,4-dione. Control experiments show inhibition of cleavage in the presence of singlet oxygen quencher like sodium azide and enhancement of cleavage in  $\text{D}_2\text{O}$ , suggesting the formation of singlet oxygen as a reactive species in a type-II process [28].

Few  $\text{N}_4\text{O}_2$ -type mixed ligand complexes (metallointercalators) were synthesized using benzene-1,2-diamine derived Schiff base as primary ligand and 8-hydroxyquinoline as co-ligand. They were characterized by physicochemical and spectral techniques. Gel electrophoresis technique reveals that the complexes have been found to promote cleavage of pUC19 DNA from the supercoiled form to the open circular form in the presence of ascorbic acid [43].

New Schiff base complexes  $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]$  (1),  $[\text{Ni}(\text{L}^1)\text{Cl}]$  (2),  $[\text{Zn}(\text{L}^1)\text{Cl}]$  (3), and

[Fe(L<sup>2</sup>)(H<sub>2</sub>O)Cl] (4) {L<sup>1</sup> = (4E)-3-(2-hydroxybenzylidene)-4-(2-hydroxyphenylimino)pentan-2-one; L<sup>2</sup> = 2,2'-(1E,1'E)-(3-(2-hydroxybenzylidene)-pentane-2,4-diylidene)bis(azan-1-yl-1-idene)diphenol} have been synthesized and characterized by elemental analysis, UV–Vis, IR, FAB-mass, EPR, spectral studies and electrochemical studies, the ligands L<sup>1</sup> & L<sup>2</sup> were characterized by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra. DNA cleavage studies of complexes (1) and (4) with pUC18 DNA were studied by gel electrophoresis and complex (4) cleaves supercoiled pUC18 DNA in an oxidative manner in the presence of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and on photo-irradiation at 312 nm [149].

Novel Cu(II) (1) and Zn(II) (2) complexes with 4-(1-(4-morpholinophenyl)ethylideneamino)pyrimidine-5-carbonitrile (L) have been synthesized and characterized by various spectroscopic and analytical techniques. DFT (density functional theory) studies result confirms that, LMCT mechanism have been done between (L) and M(II) ions. The *in vitro* anticancer activities results show that complexes (1) & (2) have moderate cytotoxicity against cancer cell lines and low toxicity on normal cell line than ligand (L) [162].

An unique Schiff base ligand, formed by the condensation reaction of 2-aminobenzothiazole with curcumin and its Cu(II), Ni(II), Co(II) and Zn(II) complexes incorporating 2,2'-bipyridine as coligand were synthesised. They were characterized via analytical and spectroscopic methods. The gel electrophoresis results exhibit that the metal complexes cleave pBR322 plasmid DNA in presence of hydrogen peroxide effectively compared to the ligand. This exploration reveals that Cu(II) complex has a valued biological and photochemical profile [177].

Among the bio-metals, copper derivatives of O,N,S donor salicylaldehyde thiosemicarbazones have been obtained large interest due to their potential biological applications.

Multisubstituted thiosemicarbazone ligand (HL) derived, new ternary Cu(II) complexes of [Cu(L)(bpy)](1) and [Cu(L)(phen)](2) (where, bpy is 2,2'-bipyridine and phen is 1,10-phenanthroline) have been synthesized and characterized using different physico-chemical techniques. Complexes (1) and (2) are structurally characterized by single crystal X-ray diffraction analysis, which reveals the trigonal bipyramidal distorted square based pyramid geometry of both the complexes (1) and (2) [192].

In **the second chapter**, the candidate's main ines and directions concerning the development of his teaching and research career are briefly presented. From that angle, the new research topics are defined as a stimulating continuation of the studies conducted out so far.

The habilitation thesis contains, as its final part, the **bibliography**, which consists of 202 bibliographical references.