



UNIVERSITATEA „ BABEȘ-BOLYAI ” CLUJ-NAPOCA

FACULTATEA DE FIZICĂ

DANIELA-FLORENTINA ILEȘAN

**STUDII SPECTROSCOPICE ALE UNOR COMPLECȘI
MOLECULARI DE INTERES BIOLOGIC**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC,
PROF.UNIV.DR. LEONTIN DAVID**

CLUJ-NAPOCA

2013

CUPRINS

INTRODUCERE	Error! Bookmark not defined.
I. Compușii coordinativi ai metalelor tranziționale	Error! Bookmark not defined.
I.1 Rolul biologic al metalelor tranziționale.....	6
I.2 Compușii bioanorganici ale metalelor tranziționale	6
I.3 Metabolismul oligoelementelor în organismul uman, și importanța unor medicamente conținând metale tranziționale.....	6
I.4 Coordonarea liganzilor la metale tranziționale	7
I.5 Numărul de coordonare și geometria metalelor tranziționale	8
II. Investigații structurale ale complexilor metalici prin metode spectroscopice	Error!
Bookmark not defined.	
II.1 Spectroscopia vibrațională	9
II.1.1 Spectroscopia în infraroșu (IR).....	9
II.1.2 Spectroscopia Raman	10
II.1.3 Spectroscopia Raman ultrasenzitivă – SERS.....	10
II.1.4. Studii IR și Raman asupra medicamentelor	11
II.2 Spectroscopie în ultraviolet și vizibil (UV- VIS)	11
III. Studii Raman și Raman amplificat de suprafețe metalice asupra metoclopramidei la diferite valori ale pH-ului	Error! Bookmark not defined.
III.1 Aparatura experimentală.....	Error! Bookmark not defined.
III.2 Rezultate și discuții	Error! Bookmark not defined.
Bibliografie- capitolul 3.....	Error! Bookmark not defined.
IV. Studii spectroscopice ale complexilor de mangan, cupru și paladiu cu diclofenacul ca ligand.....	Error! Bookmark not defined.
IV.1 Măsuratori fizico-chimice	Error! Bookmark not defined.
IV.2 Rezultate și discuții.....	Error! Bookmark not defined.
Bibliografie – capitolul 4	Error! Bookmark not defined.
V. CONCLUZII GENERALE	Error! Bookmark not defined.
VI. Listă de lucrări științifice personale	44
Mulțumiri.....	

INTRODUCERE

Studii de actualitate din biofizică și biochimie au evidențiat importanța ionilor metalici pentru buna funcționare a organismelor vii. Ultimele cercetări în domeniu au realizat sinteza și caracterizarea compușilor biologici ce conțin ioni metalici, datorită aplicațiilor de interes ale acestora atât în medicină (au rol antibacterian, antitumoral, reglator al fluxului gastric), cât și în farmacie (rol de inhibitori, vasoconstrictori, anihilarea altor metale), în agronomie (folosiți pentru hrana porcinelor) și în nutriție (în supliment alimentar, fortificant).

Scopul lucrării este de a prezenta sinteza și rezultatele unor investigații spectroscopice realizate pe complecși moleculari de interes biologic și la final propune un model fizico-chimic de coordinare a ionilor metalici la un ligand de interes biologic.

Lucrarea este structurată pe patru capitole, o introducere și concluzii. Astfel, în ordine abordării tematicii studiate sunt redactate următoarele capitole:

- I. Compușii coordinativi ai metalelor tranziționale;
- II. Investigații structurale ale complecșilor metalici prin metode spectroscopice;
- III. Studii Raman și Raman amplificat de suprafețe metalice asupra metoclopramidei la diferite valori ale pH-ului;
- IV. Studii spectroscopice ale complecșilor de mangan, cupru și paladiu cu diclofenacul ca ligand.

Primul capitol intitulat **Compușii coordinativi ale metalelor tranziționale** prezintă câteva exemple de compuși ai metalelor tranziționale implicate în procesele biochimice din sisteme vii, subliniind importanța lor în funcționarea organismelor animale și vegetale.

Al doilea capitol intitulat **Investigații structurale ale complecșilor 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. Se dau câteva exemple de interpretări de spectre și determinări ale parametrilor spectrali, aplicate pentru compușii metalelor tranziționale.

Al treilea capitol intitulat **Studii Raman și Raman amplificat de suprafețe metalice asupra metoclopramidei la diferite valori ale pH-ului**, rezultatele structurale obținute prin spectroscopie Raman aplicată metoclopramidei. Metoclopramida este un medicament gastrointestinal care este folosit frecvent împotriva senzațiilor de greutate care intervin la pacienții ce se află sub tratament împotriva agenților anticancerigeni.

Al patrulea capitol este intitulat **Studii spectroscopice ale complexilor de mangan, cupru și paladiu cu diclofenacul ca ligand**. Diclofenacul de sodiu, (2-[2,6-dichlorophenilamino]fenilacetat) (L) și complexii cu metale tranziționale sunt medicamente puternice antiinflamatoare nesteroidale care au fost folosite pentru a atenua durerea și edemul asociat cu artritele reumatoide, osteoartritele, spondilitele și alte afecțiuni inflamatorii. Au fost sintetizați noi complecși metalici ai diclofenacului cu mangan, cupru și paladiu, care au fost investigați prin metode spectroscopice.

Rezultatele obținute au fost publicate în reviste de specialitate și comunicate la conferințe științifice naționale sau internaționale.

CAPITOLUL I

Compușii coordinațivi ai metalelor tranziționale

I.1 Rolul biologic al metalelor tranziționale

Dintre elementele chimice cunoscute, 52 sunt identificate în compoziția materiei vii, din care 25 sunt *esențiale* pentru structura și funcționalitatea sa și sunt numite *bioelemente* [3,4].

Ionii metalici sunt importanți deoarece îndeplinesc în organism anumite funcții și participă la numeroase procese biologice, de exemplu formarea și ruperea legăturilor chimice, transferul de sarcină electrică și oxigen, fixarea azotului în procesul de fotosinteză, menținerea balanței osmotice, reacții enzimaticе ș.a. Aceștia se clasifică, în funcție de concentrația lor în organismul uman în *elemente esențiale majore și esențiale în urme*.

În general, ionii metalici se găsesc în organisme vii sau acționează asupra acestora sub formă de complecși sau participă la formarea de complecși, de regulă chelați. Astfel, s-a acordat atenție procesului de complexare a ionilor metalelor de tranziție cu diferite biomolecule. Activitatea biologică a complecșilor este dependentă de structura locală din jurul ionilor metalici, de tipul și tăria legăturilor chimice stabilite.

Complecșii aminoacizilor cu metalele sunt asemănători ca structură cu cei naturali, prezenți în organism, dar eliberarea microelementelor se face mai eficient, ținând la celula sau țesutul care au nevoie de aceștia.

I.2 Compușii bioanorganici ai metalelor tranziționale

Compușii bioanorganici reprezintă combinațiile metal-organice, structuri rezultate din combinațiile organice și anorganice. Aceste combinații tind să-și mențină identitatea chiar și în soluții. Natura folosește capacitatea de coordinare a ionilor metalici în scopul de a forma sau a stabili structuri, care sunt utilizate în interacțiunea dintre biomolecule. Ionii metalelor tranziționale, pentru a forma chelați cu unele molecule chelatoformatori, ca aminoacizii, peptidele, acizi carboxilici, trebuie să străbată bariera ce înconjoară fiecare țesut [5].

I.3 Metabolismul oligoelementelor în organismul uman și importanța unor medicamente conținând metale tranziționale

Elementele esențiale pentru buna funcționare a organismului sunt: calciu, fier, magneziu, fosfor și zinc. Pentru desfășurarea normală a tuturor proceselor biologice sunt necesare încă

12 elemente, numite *elemente bioactive* dintre care și metalele tranziționale, cuprul, cobaltul, manganul, molibdenul, vanadiul [9].

Introducerea oligoelementelor necesare într-un organism viu este indicată sub forma unor *compuși chelatici*. Chelații sunt stabili din punct de vedere electric și protejează metalul de reacțiile chimice de pe parcursul digestiei, proprietate demonstrată în cazul complexilor chelatici ai bioelementelor cu unii aminoacizi esențiali sau naturali, ca *L-histidina*, *L-metionina*, *L-aspartic*.

În unele zone geografice solurile sunt sărace în unele macro- și microelemente esențiale, cum ar fi Zn, Cu, Mn, Mg. ceea ce face ca hrana produsă în aceste zone (atât de origine vegetală, cât și de origine animală), precum și apa potabilă vor fi deficitare în acești bioioni. Poluarea mediului înconjurător, conservanții alimentari, stresul cresc nevoile organismului în vitamine, precum și în macro- și microelemente esențiale. Deși organismul este capabil să sintetizeze anumite vitamine, acesta nu este capabil să sintetizeze minerale, care trebuie introduse prin alimente sau suplimente alimentare.

I.4 Coordonarea liganzilor la metale tranziționale

Compușii de coordinație, sunt în general, combinații care conțin un atom sau ion central (de obicei un metal) înconjurat de un număr de ioni sau molecule neutre. Configurația electronică a metalelor tranziționale, $(n-1)d^{1-10} ns^2$, indică disponibilitatea acestora de a forma compuși cu o gamă largă de liganzi, cum ar fi combinații complexe cationice, anionice, mono sau polinucleare și *complexi chelatici* [1°,11].

În marea majoritate a *metalobiomoleculor*, ionii metalici se leagă de moleculă prin formarea de *compuși complexi coordinativi*, prezentând un grad mare de covalență. În general, ionul metalic se leagă de liganzi prin atomii donori: azot, oxigen sau sulf. Metalele tranziționale prezintă o coordinare determinată preferențial de factorii sterici, de ex. dimensiunea liganzilor care determină anumite geometrii de coordinare [12].

Chelatarea reprezintă coordonarea a doi sau mai mulți atomi donori ai unui ligand la un atom metalic central prin ciclometalare , Procesul biochimic este sugerat de etimologia denumirii, cuvântul grecesc chela, înseamnă clește. Ca urmare, formarea unei sfere de coordinare chelatică crește stabilitatea unei combinații complexe.

Ionii divalenți ale metalelor tranziționale se leagă preferențial de un ligand dat. S-a stabilit o serie de stabilitate: Mn < Fe < Co < Ni < **Cu** > Zn, numită seria **Irwing – Williams**. Aceasta evidențiază că ionii de **Cu** formează cei mai stabili complexi.

Biomoleculele sunt construite prin toate tipurile de legături chimice. Structura moleculară este asigurată de legăturile tari: covalentă, covalent – coordinativă, ionică, iar consolidarea structurii este realizată prin legături mai slabe de hidrogen, legături hidrofobe și interacții van der Waals.

I.5 Numărul de coordinare și geometria metalelor tranziționale

Numărul de coordinare N.C. reprezintă numărul de particule din imediata vecinătate a unui atom, într-o combinație chimică. La complecși, el reprezintă numărul de liganzi din imediata vecinătate a atomului central sau direct legați de acesta.

Pentru o stare de oxidare dată, anumiți ioni metalici pot prezenta mai multe numere de coordinare, iar pentru același număr de coordinare pot să adopte mai multe geometrii sau configurații spațiale. În sistemele biologice, ionii metalici formează de regulă compuși cu numerele de coordinație 4, 5, 6 și 8. Geometria combinațiilor anorganice, 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) [27].

CAPITOLUL II

Investigații structurale ale complexilor metalici prin metode spectroscopice

II.1 Spectroscopia vibrațională

Principalele metode spectroscopice folosite pentru investigarea structurală a complexilor moleculari sunt : spectroscopia vibrațională IR și Raman, UV-VIS și RES.

Spectroscopiile IR și Raman furnizează informații despre modurile de vibrație și vibrație- rotație ale moleculelor [16]. Sunt tehnici complementare, întrucât tranzițiile permise în Raman pot fi interzise în IR sau invers. Deoarece distribuția de sarcină precum și schimbul de energie dintre radiația electromagnetică și moleculă este specific fiecărei molecule, interacțiunea câmp electromagnetic-substanță oferă informații foarte utile despre molecula respectivă [15].

II.1.1 Spectroscopia în infraroșu (IR)

Spectroscopia în domeniul infraroșu (IR) se bazează pe fenomenul de absorbție al radiației infraroșii de către molecule, având ca urmare schimbarea energiei vibraționale a legăturilor interatomice. Printre cele mai importante constatări stabilite în cadrul spectroscopiei IR este aceea că nu există compuși organici diferiți care să aibă spectre IR identice. Astfel, aceasta este considerată cea mai potrivită metodă de identificare a prezenței grupărilor funcționale din structura moleculelor compușilor organici [17].

Spectroscopia IR oferă atât informații moleculare calitative, prin modurile de vibrație specifice fiecărei molecule, cât și informații cantitative, așa cum rezultă din legea Lambert-Beer.

În practică, spectrele IR pot fi înregistrate utilizând două tipuri diferite de spectrometre: *spectrofotometre IR dispersive și spectrometre cu transformată Fourier*. Ambele tipuri de spectrometre IR se bazează pe același principiu de funcționare: radiația electromagnetică din domeniul IR emisă de o sursă luminoasă este trecută peste probă și apoi este analizată radiația emergentă a cărei intensitate se modifică după interacțiune cu compusul organic. Spectrul substanței etalon este un indiciu al prezenței unor impurități.

Probele utilizate în spectroscopia IR sunt fie probe lichide, când compusul este dizolvat într-un solvent corespunzător, care să nu aibă absorbții importante în domeniul IR, fie probe solide sub formă de pastilă în KBr sau sub formă de suspensie în ulei de parafină (prin mojararea probei cu nujol).

Interpretare cât mai corectă a spectrelor, solicită ca acestea să aibă o rezoluție cât mai puternică, substanța să fie suficient de pură și aparatul să fie calibrat.

Pentru interpretarea corectă a benzilor de absorbție din spectrul IR este necesară identificarea următoarelor elemente: poziția benzii de absorbție (exprimată în numărul de undă, cm^{-1}), forma benzii (îngustă sau largă), intensitatea benzii (intensă, medie, sau slabă).

II.1.2 Spectroscopia Raman

Spectroscopia Raman diferă semnificativ de cea IR, prin faptul că are la bază fenomenul împrăștierei neelastice a 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 [19].

Marele dezavantaj al procesului de împrăștiere Raman este faptul că este un proces “slab”, pentru că $1/10^6$ parte dintre fotoni sunt împrăștiați Raman, iar majoritatea fotonilor “suferă” împrăștierea elastică, denumită împrăștierea Raileight [19]. Acesta se datorează secțiunii eficiente de împrăștiere Raman, foarte mică ($10^{-31} \sim 10^{-26} \text{ cm}^2/\text{moleculă}$) față de împrăștierea pentru fluorescență (care este de aproximativ $10^{-16} \text{ cm}^2/\text{moleculă}$).

II.1.3 Spectroscopia Raman ultrasenzitivă – SERS

Una dintre tehnicilor derivate de investigare Raman, care s-au dezvoltat pentru a diminua neajunsurile tehnicilor de investigare Raman, este *SERS – Surface Enhanced Raman Scattering.*, metoda RMN de amplificare a semnalului Raman pe suprafețe metalice. Câteva specii de molecule de interes biologic, cum sunt acizii nucleici, aminoacizii, enzimele, proteinele și inhibitorii au fost investigate cu succes, utilizându-se tehnici SERS.

Fenomenul constă în amplificare electromagnetică a efectului Raman, realizat prin tehnici de mărire a suprafeței eficiente. Practic se atașează moleculele 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. Semnul Raman este sensibil totdeauna și la modificarea orientării moleculelor la suprafața metalului.

Există mai multe tipuri de substraturi active SERS, dar dintre acestea două sunt cel mai des utilizate: *coloizii metalici* (în special coloizii agregați) generați prin metode chimice și *suprafețele electrozilor* cărora li s-a crescut rugozitatea prin una sau mai multe cicluri de reducere - oxidare electrochimică.

II.1.4. Studii IR și Raman asupra medicamentelor

În 1986, T. Hirschfeld și B. Chase [25] dezvoltă tehnica prelucrării datelor prin transformata Fourier (FT). Aplicând unei funcții complexe transformata Fourier, se produce o altă funcție complexă care conține aceeași informație ca funcția originală, dar reorganizată după frecvențele componente. Astfel, dacă funcția inițială este un semnal dependent de timp transformata sa Fourier descompune semnalul după frecvență și produce un spectru al acestuia. S-a dovedit că acesta reprezintă o metodă viabilă pentru metodele spectroscopice IR și Raman. Spectroscopia FT-Raman cu excitația NIR, a înlocuit cu succes măsurătorile Raman făcute cu sisteme monocromatice convenționale scanate, care folosesc excitațiile laser cu emisii în regiunile vizibile ale spectrului. Din cauza slabei împrăștieri neelastice a semnalului Raman, la acestea apare o fluorescență moderată, ce poate acoperi informațiile Raman.

De dezvoltarea spectrometrelor FT-Raman beneficiază multe domenii de cercetare, inclusiv cel farmaceutic.

O analiză comparativă a celor două tehnici permite aprecierea acestor metode. Datele din spectroscopia Raman sunt complementare cu cele ale spectroscopiei FT-IR în sensul că, o imagine completă a structurii vibraționale este realizată doar analizând ambele spectre. Astfel, metoda Raman poate fi văzută ca o nouă soluție în analizele chimice sau fiind folosită în situațiile în care benzile de interes nu sunt active în IR.

În timp ce metoda IR este folosită pentru analizarea benzilor puternic polare, metoda Raman este mai folositoare pentru analizarea celor nepolare sau benzilor simetrice. Spectroscopia Raman are de asemenea mai multe avantaje practice decât spectroscopia IR. De exemplu, spectrele Raman sunt înregistrate în NIR sau în regiuni vizibile, unde sticla este transparentă, ceea ce face ca probele Raman să se dovedească mai viabile. Astfel, majoritatea probelor pot fi studiate direct din sticlele de laborator. Un beneficiu particular pentru farmaceutice este faptul că spectroscopia Raman este, în general, tehnica nedestructivă, care nu necesită nici o preparare a probei.

II.2.4 Spectroscopie în ultraviolet și vizibil (UV- VIS)

Spectroscopia în domeniul radiațiilor ultraviolete și vizibile constă în absorbția radiațiilor luminoase din acest domeniu 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 [15]. Deoarece au loc tranziții electronice, spectrele obținute prin absorbția acestor radiații se numesc *spectre electronice*.

În spectrul radiației electromagnetice, domeniul UV se situează între regiunea de raze X și regiunea vizibilă, cuprinzând lungimi de undă situate între 10-400 nm. Ținând cont de efectele biologice ale acestor radiații, domeniul UV a fost subdivizat pe trei regiuni: *UV-A (400-320 nm)*; *UV-B(320-280 nm)* și *UV-C(280-10 nm)*. Radiația electromagnetică folosită în analiza compușilor organici prin această metodă, se situează în domeniul UV apropiat (200-400 nm) sau în domeniul vizibil (400-800 nm).

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. Această metodă se cunoaște în spectroscopie sub denumirea *Rezonanță Paramagnetică Electronică (RPE)* [29].

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

Practic, se aplică o radiație electromagnetică de frecvență fixă ν (radiație monocromatică) și se variază intensitatea câmpului magnetic **B**, până se ajunge la valoarea de rezonanță. Experimentul RES are loc, în general, la frecvențe de microunde fixe.

Complecșii ionilor tranziționali sunt intens studiați prin RES datorită prezenței la ion a unui număr de electroni neîmperecheați. Câmpul cristalin acționează asupra momentului cinetic de spin electronic **L**, având tendința de a-l orienta de-a lungul unei axe cristaline. Câmpul magnetic acționează asupra momentului cinetic de spin **S** și are tendința de a-l orienta paralel cu **B**. Deoarece, energia de cuplaj spin-orbită este mai mică decât contribuția câmpului cristalin, **L** rămâne « înghețat », deci nu contribuie la momentul magnetic total. Sistemul paramagnetic poate fi descris doar de numărul cuantic de spin electronic.

Scopul principal al studiilor privind variația parametrilor RES în spectrele complecșilor metalelor de tranziție este de a obține informații cu privire la natura legăturilor metal-ligand.

Bibliografie selectivă -capitolele I și II

1. M. Palamaru, A. Cecal, A. Iordan; *Chimie bioanorganică și metalele vieții*, Editura BIT, Iași, 1997.
2. A. Marcu, A. Stanila, D. Rusu, M. Rusu, O. Cozar, L. David, *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, **9, 3**, 2007, 741.
3. D.E. Reichert, J.S. Lewis and C.J. Anderson, *Coord. Chem. Reviews*, **3**, 1999, 184.
H. J. Jeong, B. Chai, S. Y. Park, D. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **9**, 1999, 1201.
4. R. H. Garret, C. M. Grisham, *Biochemistry*, Sanders, New York, 1995.
5. J. Sabolovic, K. Liedl ; *J.Inorg, Biochem*, **38 , 12**, 1999, 2764.
6. R.Power, K.Horgan; *Biological chemistry and absorption of inorganic and organic metals*, European Bioscience Centre, Alltech.Inc., Dunboyne,Co.Meath, Ireland, 2000.
7. G. Marcu, *Chimia modernă a elementelor metalice*, Editura Tehnică, București, 1993.
8. Letiția Ghizdavu, *Chimie bioanorganică*, Ed.Poliam, Cluj-Napoca, 2000.
9. R. Lontie, *Copper Proteins and Copper Enzymes*; CRC Press, Inc Boca Raton, FL,; Vols. **1-3**, 1984.
10. V. Masatoshi, K. Masahiro, *J.Inorg.Biochem.*, **97, 2**, 2003, 240.
11. M. Dion, M. Agler, A. John, *Nutr.Cancer*, **28, 1**, 1997
12. G. Berthon, M. Blais, M. Piktas ; *J.Inorg, Biochem.*, **20 , 2**, 1984, 113.
13. A. Pui, *Bazele chimiei compusilor coordinativi*, MatrixRom, 2006.
14. C. Cercasov, I. Baci, A. Ciobanu, A. Nicolae, E. Popa, D. Zăvoianu, D. Popovici, *Chimie organică pentru perfecționarea profesorilor (vol. I și II)*, Editura Universității, București, 2001- 2002.
15. C. Batiu, I. Panea, M. Pelea, A. Marcu, L. David, *Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia*, LII,4, 2007.
16. A. Marcu, A. Stanila, O. Cozar, L. David, *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, 10, 4, 200, 730., 2007
17. <http://www.forumsci.co.il/HPLC/index.html>
18. L. David, C. Cristea, O. Cozar, L. Gaina, *Identificarea structurii moleculare prin metode spectroscopice*, Presa Universitara Clujeana, Cluj-Napoca, 2004
19. S. Mager, *Analiza Structurală Organică*, Ed.Științifică și Enciclopedică, 1979
20. N. Joo, M. Hossu, D. Rusu, A. Marcu, M. Rusu, C. Pasca, L. David, *Acta Chimica Slovenica*, 54, 749, 2007.

21. D. Rusu, A. Marcu, O. Baban, M. Rusu, M. Hossu, L. David , *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, 9,3,577,2007.
22. L. David, O. Cozar, V. Chis, C. Craciun, *Rezonanta electronica de spin*, Presa Universitara Clujana, Cluj, 2001
23. I. Ursu, *Rezonanta electronica de spin* ,Ed. Academiei RSR, Bucuresti, 1965
24. <http://phys.ubbcluj.ro/atomica/vchis/lab/lab.htm>
25. J.A. Weil, J.R. Bolton, J.E. Wertz, *Electron Paramagnetic Resonance Theory and Pactical Applications*, Wiley , New York, 1994
26. A. Stanila, A. Marcu, D. Rusu, M. Rusu, L. David, *Journal of Molecular Structure*, **834-836, 364**, 2007.
27. L. David, C. Crăciun, V. Chiș, O. Cozar, *Rezonanță Electronica de Spin - Probleme - Casa Cărții de Știință*, Cluj-Napoca, 2000, **70**.
28. T. Hirschfeld and B. Chase, " FT-Raman Spectroscopy: Development and Justification," *Appl. Spectrosc.* 40, 133-137 (1986)
29. G. A. Neville, H. F. Shurvell , Fourier transform Raman and infrared vibrational study of diazepam and four closely related 1,4-benzodiazepines, *Journal of Raman Spectroscopy*, Volume 21, Issue 1, **9-19**, January 1990

CAPITOLUL III

Studii Raman și Raman amplificat de suprafețe metalice asupra metoclopramidei la diferite valori ale pH-ului

Metoclopramida este un medicament gastrointestinal care este folosit frecvent împotriva senzațiilor de greață care intervin la pacienții ce se află sub tratament împotriva agenților anticancerigeni. Din acest motiv proprietățile fiziologice și fizice a metoclopramidei au fost intens studiate [1,2].

Împrăștierea Raman conține informații structurale folositoare, fiind astfel un mijloc util investigațiilor moleculare. Împrăștierea normală Raman este un proces slab, caracterizat de o secțiune eficace de împrăștiere de $\sim 10^{-29}$ cm². Când moleculele sunt adsorbite de suprafața metalului secțiunea eficace de împrăștiere este mărită cu ~ 7 ordine de mărime, astfel putând fi efectuate analizate în concentrații micro-molare [3-7]. Potențialul de a combina sensibilitatea mare cu informațiile structurale conținute de spectroscopia Raman, face ca spectroscopia Raman amplificat de suprafețe (surface-enhanced Raman scattering – SERS) să fie un mijloc puternic de investigație într-o varietate de aplicații [8-10], incluzând biospectroscopia [11-15].

Pentru a efectua mai exact atribuirea spectrele Raman, o metodă adecvată este reprezentată de efectuarea calculelelor teoretice bazate pe funcționala de densitate (density functional theory – DFT)[16-21].

Procesele fizice și reacțiile chimice împreună cu procesele biologice sunt adesea sensibile la concentrațiile ionilor de hidrogen din mediu. Concentrația medicamentului în orice țesut la un moment dat este dependentă de absorbția, distribuția și eliminarea acestui medicament. Frecvent, cinetica acestor procese este dependentă de valoarea pK_a a medicamentului [22]. Valorile pK_a ale metoclopramidei sunt: 9.4, 1.2 și -3.1 [23]. Specia moleculară ce poate exista în organismul uman, cu valori ale pH-ului între 1.5 și 8, este forma protonatului care este prezentată în Figura III.1.

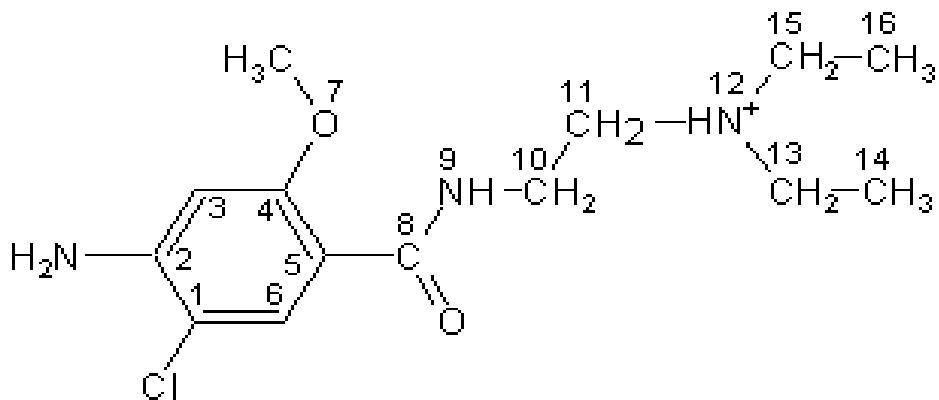


Figura III. 1. Structura moleculară a metoclopramidei cu atomii numerotați

Structurile speciilor moleculare protonate și neutre ale metoclopramidei, depind de valorile pH-ului ale mediului înconjurător și au fost studiate cu ajutorul Raman, SERS, și calculelor DFT. Aceste metode descriu proprietățile vibraționale ale formelor conjugate acid-bază, ale medicamentului, în stare liberă și când este adsorbit la suprafața argintului.

Aparatura experimentală

Au fost folosite metoclopramida hidroclohidră și reactivii de grad analitic dizolvați în apa distilată pentru prepararea soluțiilor. Substratul coloidal de argint a fost preparat conform cu procedura Lee-Meisel [24] fiind stabilă la temperatura camerei timp de mai multe săptămâni. Mai mult de atât, soluția coloidală nu a prezentat nici o agregare sau coagulare cu variația pH-ului între 1-12. Valoarea pH-ului în soluțiile coloidale de argint a fost obținută prin adăugare de soluție de acid hidroclohidric sau soluție de hidroxid de sodiu. Pentru o agregare adecvată a particulelor coloidale de argint au fost adăugate la soluția coloidală de argint câteva picături de soluție de clorură de sodiu de concentrație 2×10^{-3} M.

Spectrele de Raman și SERS ale metoclopramidei au fost înregistrate cu un micro-Raman spectrometru LabRam, cu rețea de difracție cu 800 linii/mm. De asemenea, s-a folosit linia excitatoare 514.5 nm a unui laser Ar^+ , puterea laserului a fost păstrată în jurul valorii de 100 mW. Spectrele de Raman și SERS au fost colectate la un unghi de 180° și rezoluția spectrală a fost fixată la 4 cm^{-1} . Detecția sistemului constă în un detector răcit cu elemente Peltie. Fiecare spectru Raman este rezultatul expunerii a două acumulări de câte 100 s. Pentru fiecare spectru SERS a fost necesară o acumulare de 40 s.

Optimizarea geometriei moleculare și calcularea numerelor de undă vibraționale a fost făcută cu softul Gaussian 03W, folosind metoda DTF [25-26].

Rezultate și discuții

Geometriile optimizate ale moleculelor de metoclopramid neutră și respectiv protonată sunt arătate în Fig.III.2.

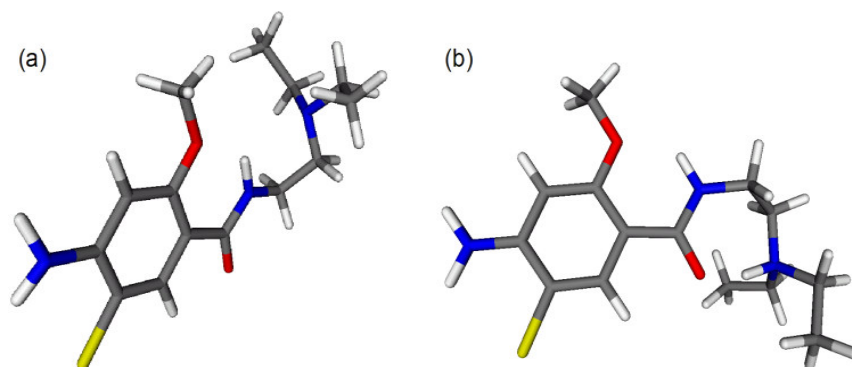


Figura.III.2. Geometriile optimizate ale moleculelor de metoclopramid neutre (a) și protonate (b)

În Tabelul 1 sunt dați parametrii geometrici calculați pentru cele două forme de metoclopramidă, neutră și protonată comparați cu rezultatele experimentale obținute pentru metoclopramid neprotonat neutru și sulfat.

Tabelul 1. Parametrii geometrici experimentali și calculați pentru moleculele metoclopramid neutre și protonate.

Parametrii	Experimentali		Calculați	
	Metoclopramidă neprotonată	Metoclopramidă sulfat	Neutră	Protonată
Distanțe liniare (Å⁰)				
C1C2	1.387	1.395	1.407	1.418
C2C3	1.378	1.396	1.407	1.412
C3C4	1.396	1.387	1.395	1.389

C4C5	1.407	1.412	1.415	1.423
C5C6	1.376	1.390	1.399	1.408
C6C1	1.383	1.370	1.383	1.376
C1C1	1.734	1.748	1.767	1.756
C2N	1.365	1.376	1.382	1.357
C4O7	1.345	1.349	1.370	1.367
O7C	1.428	1.428	1.420	1.431
C5C8	1.509	1.486	1.510	1.472
C8O	1.228	1.250	1.234	1.258
C8N9	1.315	1.325	1.360	1.363
N9C10	1.459	1.456	1.449	1.457
C10C11	1.514	1.501	1.532	1.536
C11N12	1.461	1.504	1.471	1.512
N12C13	1.442	1.486	1.471	1.512
C13C14	1.503	1.510	1.530	1.525
N12C15	1.460	1.532	1.471	1.514
C15C16	1.502	1.460	1.530	1.524
O7H9	2.098	2.001	1.953	1.876
N12H9	2.709	-	2.499	-
N12H	-	0.910	-	1.067
O8H12	-	1.791	-	1.607

Distanțe ughiulare (grade)

C6C1C2	120.8	121.6	121.1	120.8
--------	-------	-------	-------	-------

C1C2C3	117.1	117.4	117.3	117.5
C2C3C4	122.8	121.5	121.6	121.6
C3C4C5	119.2	120.3	120.7	120.6
C4C5C6	117.6	117.5	117.1	117.2
C5C6C1	122.4	121.6	122.2	122.3
C6C1C1	119.5	119.3	119.7	119.9
C1C2N	121.1	122.2	122.1	121.6
C3C4O7	122.5	122.6	121.7	122.0
C4C5C8	126.1	126.1	128.1	126.8
C4O7C	119.0	119.5	119.7	119.7
C5C8N9	118.6	119.5	118.0	119.7
C5C8O	119.2	120.0	120.1	120.5
C8N9C10	121.9	123.4	122.1	122.4
N9C10C11	109.5	114.4	110.3	115.0
C10C11N12	113.8	112.1	112.6	112.4
C11N12C13	109.8	114.3	111.9	112.4
N12C13C14	115.7	111.1	113.1	112.6
C11N12C15	109.9	109.5	112.0	111.7
N12C15C16	112.6	113.4	113.3	112.6
C13N12C15	110.8	111.6	111.8	112.3
<hr/>				
Unghiuri diedre (grade)				
C3C2C1C1	179.1	179.3	179.0	178.6
C4C3C2N	179.0	177.8	177.1	178.6

C2C3C4O7	179.0	179.2	180.0	179.8
C3C4O7C	5.2	5.3	0.7	0.9
C6C5C8O	5.6	-5.5	3.1	-2.6
C6C5C8N9	174.2	173.3	176.2	176.3
C5C8N9C10	-177.7	174.7	-178.9	165.0
C8N9C10C11	-175.3	73.7	-146.5	75.0
N9C10C11N12	-71.1	-78.0	-54.3	-76.0
C10C11N12C13	-81.0	150.6	-78.6	149.9
C11N12C13C14	170.6	-73.8	154.7	-76.4
C10C11N12C15	156.9	-83.8	154.9	-82.8
C11N12C15C16	-74.3	159.6	-76.8	156.4

Spectrele Raman ale metoclopramidei în stare solidă sunt prezentate în Figura III.3.

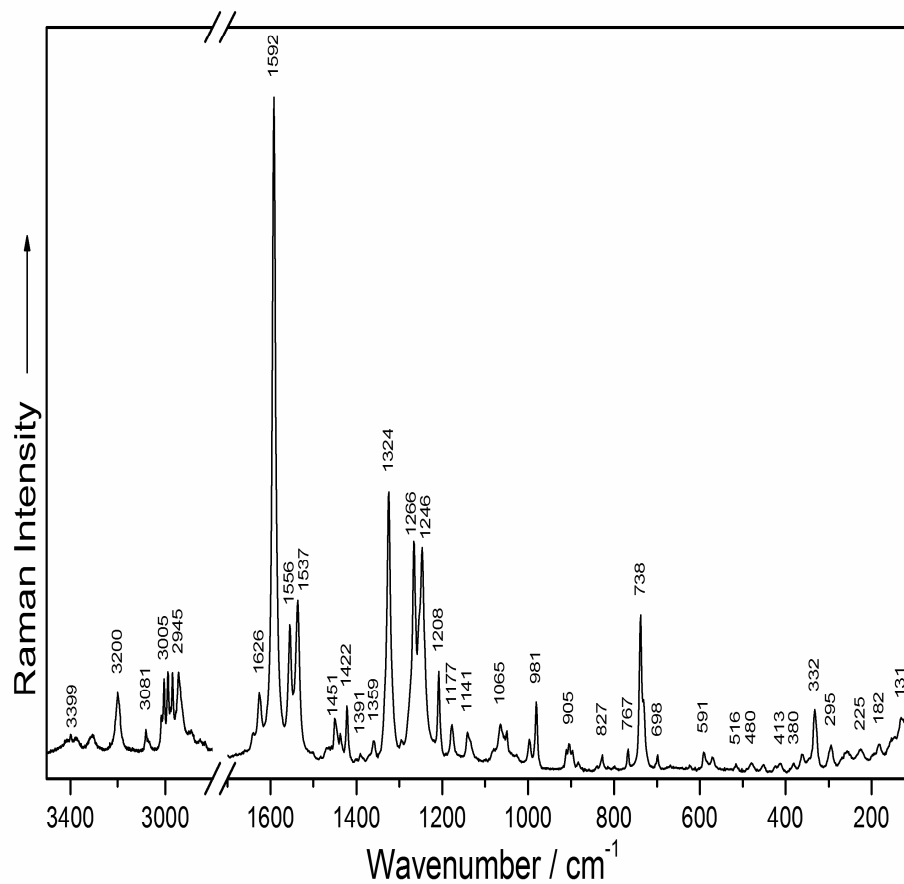


Figura III 3. Spectrul Raman metoclopramidei în stare solidă

Pentru că metoclopramida este disponibilă sub formă hidroclorhidră și luând în considerare valoarea pK_a , de la 9.4 a metoclopramidei, presupunem că molecula metoclopramidei cristalizează în formă protonată. Mai mult, spectru Raman al metoclopramidei solide este dominat de un peak intens la 1592 cm^{-1} . Acest peak este de asemenea prezent ca și cel mai puternic peak în spectru Raman al soluțiilor apoase (Figura III.3) la valoarea pH-ului 9, la 1591 cm^{-1} .

Figura III. 4 prezintă spectrele Raman ale soluțiilor apoase ale metoclopramidei la concentrația de $10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ în intervalul de pH 3-8.

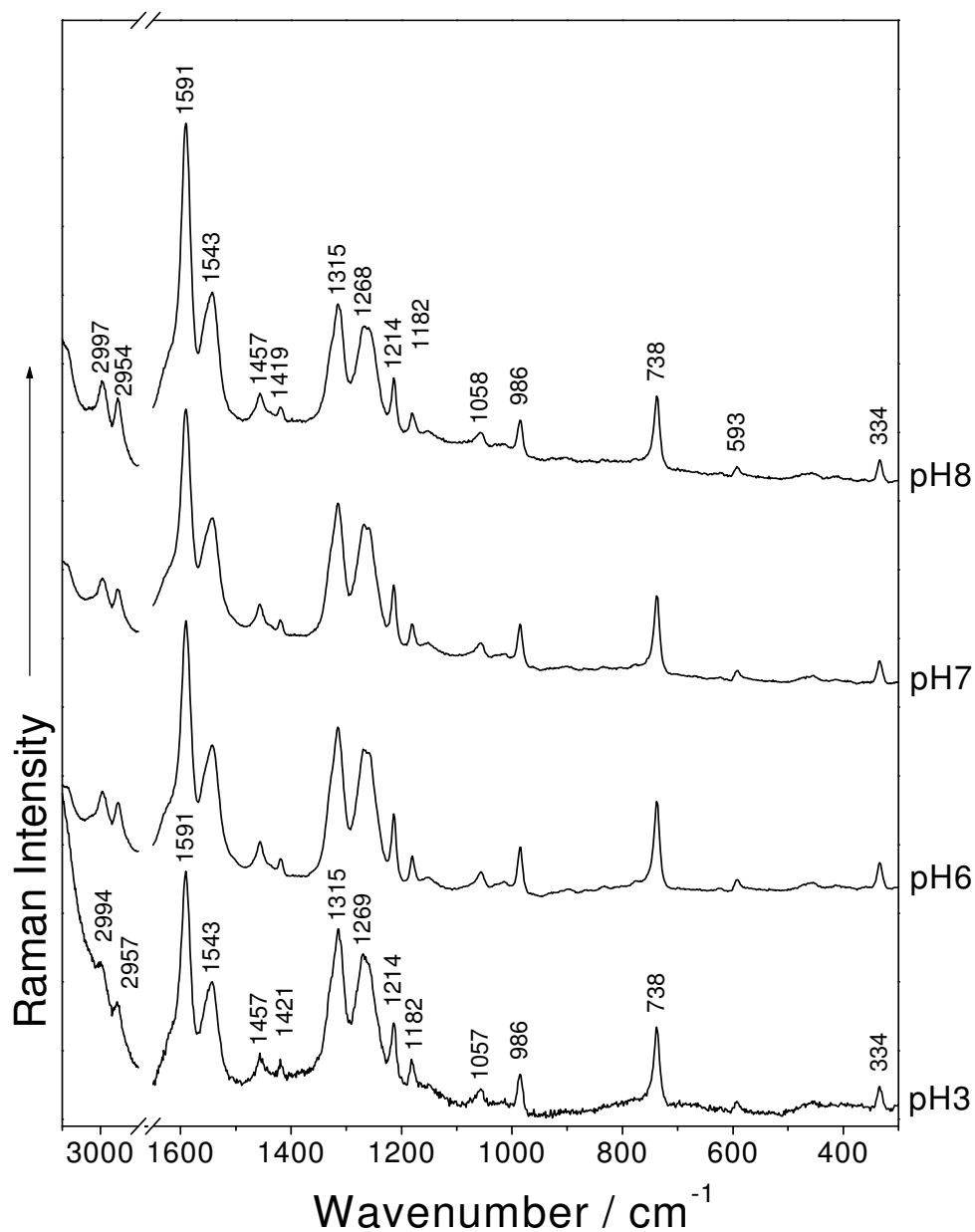


Figura III. 4. Spectrele Raman ale soluțiilor apoase ale metoclopramidei în intervalul de pH 3-8.

Numerele de undă calculate și experimentale și atribuirile lor pentru formele moleculare protonate și neutre ale metoclopramidei sunt date în Tabelul III.2.

Tabelul III 2. Valorile calculate și cele experimentale ale numerelor de undă (în cm^{-1}) pentru moleculele de metoclopramid neutre și respectiv protonate și atribuirea modurilor de vibrație corespunzătoare

Formele moleculare protonate					Formele moleculare neutre		
Nr. de undă calculat cm^{-1}	Pulbere Raman	Soluția apoasă Raman	SERS proto nat	Atribuire	Nr. de undă calculat cm^{-1}	SERS neutru	Atribuire
115	131w			$\delta(\text{C7H})$			
147	145w			$\delta(\text{C14H})$			
189	182w			$\delta(\text{C16H})$			
198	196vw			$\delta(\text{N2H})$			
236	225w			$\delta(\text{C14H}), \delta(\text{O7C7})$			
256	257w			$\delta(\text{C7H}), \delta(\text{C10H})$			
272	269vw			$\delta(\text{C7H}), \delta(\text{C10H})$			
291	295w			$\delta(\text{C16H}), \delta(\text{C15H})$			
302	303sh			$\delta(\text{C10H}), \delta(\text{C14H})$			
325	332s	334m	337w	ip def(rg)	321	338w	ip def(rg)
352	363w			op def(rg)			
397	380w			$\delta(\text{C10H}), \delta(\text{C15H})$			
415	413w	414vw		$\delta(\text{C11H})$			
439	424w		420w	$\delta(\text{C3H}), \delta(\text{C6H})$			
449	452w	455vw	469w	$\delta(\text{N2H})$	459	461w	ip def(N12C13C14), ip

1051	1049m	1057w	1053w	$\nu(\text{N9C10}), \delta(\text{C14H}),$ $\delta(\text{C11H})$	1050	1053w	$\nu(\text{C10C11})$
1058	1065m			$\delta(\text{C14H})$	1081	1084vw	$\nu(\text{N9C10}), \delta(\text{N2H})$
1134	1134sh			$\delta(\text{C7H})$			
1137	1141m	1152vw		$\nu(\text{rg}), \delta(\text{C7H})$	1130	1130m	$\nu(\text{rg}), \nu(\text{C5C8}),$ $\nu(\text{N9C10})$
					1164	1158vw	$\delta(\text{C3H}), \delta(\text{C6H}),$ $\delta(\text{C7H})$
1173	1177m	1182m	1181w	$\delta(\text{C3H}), \delta(\text{C6H}) \delta(\text{C7H})$	1199	1179w	$\delta(\text{C3H}), \delta(\text{C6H}),$ $\delta(\text{C7H})$
1203	1208s	1214s	1215m	$\nu(\text{C4O7}), \nu(\text{C5C8}), \delta(\text{C3H}),$ $\delta(\text{C6H}), \delta(\text{C7H})$	1212	1212m	$\delta(\text{N9H}), \delta(\text{C10H}),$ $\delta(\text{C11H})$
1245	1246vs	1259vs	1257vs	$\nu(\text{C5C8}), \nu(\text{N9H}), \delta(\text{C10H}),$ $\delta(\text{C11H})$			
1269	1266vs	1269vs	1269sh	$\nu(\text{N9C10}), \delta(\text{C14H}),$ $\delta(\text{C16H})$	1271	1270vs	$\delta(\text{C11H}),$ $\delta(\text{C10H}), \delta(\text{N9H}),$ $\delta(\text{C13H}), \delta(\text{C15H})$
1282	1295w		1292sh	$\delta(\text{C13H})$	1289	1292vs	$\nu(\text{rg}), \delta(\text{C13H}),$ $\delta(\text{C15H})$
1333	1324vs	1315vs	1321vs	$\nu(\text{rg}), \delta(\text{N2H})$	1314	1313sh	$\nu(\text{rg}), \delta(\text{N2H})$
1354	1359w			$\delta(\text{C15H}), \delta(\text{C13H})$	1361	1366w	$\delta(\text{C15H}), \delta(\text{C13H})$
1375	1371vw			$\delta(\text{C10H9}), \delta(\text{C11H})$			
1398	1391w			$\delta(\text{C14H})$	1391	1393w	$\delta(\text{C15H}), \delta(\text{C16H})$
1400	1401vw			$\delta(\text{C16H})$			
1414	1422s	1419m	1420m	$\nu(\text{rg}), \delta(\text{C7H})$	1398	1413w	$\nu(\text{rg}), \delta(\text{C7H})$
1438	1437m			$\delta(\text{C10H}), \delta(\text{C13H})$			

1451	1445sh			$\delta(\text{C11H})$	1449	1447vw	$\delta(\text{C7H})$
1457	1451m	1457m	1455m	$\nu(\text{rg}), \delta(\text{C7H})$			
1473	1470vw			$\delta(\text{C7H})$			
1497	1501vw			$\nu(\text{rg})$			
					1506	1511sh	$\delta(\text{N9H}), \delta(\text{C7H})$
1536	1537vs	1543s	1539vs	$\nu(\text{rg}), \delta(\text{N9H})$	1547	1544sh	$\nu(\text{rg}), \delta(\text{N2H})$
1582	1556vs		1553sh	$\nu(\text{rg}), \nu(\text{C8O8}), \delta(\text{N2H})$	1589	1575sh	$\nu(\text{rg}), \delta(\text{N2H}), \nu(\text{C8O8})$
1606	1592vs	1591vs	1589vs	$\nu(\text{rg}), \nu(\text{C8O8}), \delta(\text{N2H}), \delta(\text{N9H}), \delta(\text{N12H})$	1624	1597vs	$\nu(\text{rg}), \delta(\text{N2H})$
1629	1626w	1628sh	1650w	$\delta(\text{N2H})$	1672	1648sh	$\nu(\text{C8O8})$
					2842	2855vs	$\nu(\text{C11H}), \nu(\text{C13H}), \nu(\text{C15H})$
2939	2940sh			$\nu(\text{C7H})$			
2954	2955sh			$\nu(\text{C16H}), \nu(\text{C14H})$			
2971	2968s		2979s	$\nu(\text{C13H}), \nu(\text{C15H})$			
2976	2976sh			$\nu(\text{C13H}), \nu(\text{C15H}), \nu(\text{C11H})$			
3009	3005s	2999m	2994m	$\nu(\text{C10H})$			
3015	3016m			$\nu(\text{C13H}), \nu(\text{C14H})$			
3055	3068w			$\nu(\text{C7H})$			
3107	3081m	3084m	3077m	$\nu(\text{C3H})$	3095	3073m	$\nu(\text{C3H})$
3124	3200s			$\nu(\text{C6H})$			
3465	3399m		3375s	$\nu(\text{N2H})$	3431	3380m	$\nu(\text{N2H})$

Abrevieri: w-slab, vw-foarte slab, m-mediu, s-tare, vs-foarte tare, ip-în-plan, op-în afara planului, def-deformație, ν -alungire, δ -deformație, întindere-destindere, rg-ciclic

Conform ecuațiilor Handerson-Hasselbach [31], la aceste valori ale pH-ului, metoclopramida există în formă moleculară protonată. Aceste specii moleculare sunt ușor solubile și spectrul Raman în soluție este neafectat în domeniul valorilor pH-ului cuprins între 3 și 8. Prin creșterea pH-ului soluției metoclopramidei peste 8, se observă o desolvare puternică a medicamentului din soluția apoasă, iar semnalul Raman a fost prea slab pentru a înregistra vreun spectru. La valorile pH-ului peste 8, aproape de valoarea pK_a 9.4 a metoclopramidei, conform cu ecuațiile Handerson-Hasselbach numărul moleculelor metoclopramidei în stare neutră (neprotonată) a sporit considerabil. În consecință, efectul de desolvare poate fi explicat prin o slabă solvare a speciilor moleculare neutre a metoclopramidei în soluții apoase peste pH 8.

Complementar metodei Raman în spectroscopia SERS, moleculele adsorb la suprafața metalului și reprezintă o metodă excelentă pentru studiul vibrațional în domeniul pH-ului cu slabă solubilitate, datorită sensibilității înalte, potențialul de detecție sub nivel micromolar. Figura III.5 prezintă spectrele SERS ale metoclopramidei în intervalul de pH cuprins între 3-11. Cantități mici de soluție de metoclopramidă 10^{-2} mol^{-1} au fost adăugate coloidului ajustat la pH corespunzător, rezultând o concentrație finală de $5 \times 10^{-6} \text{ mol}^{-1}$.

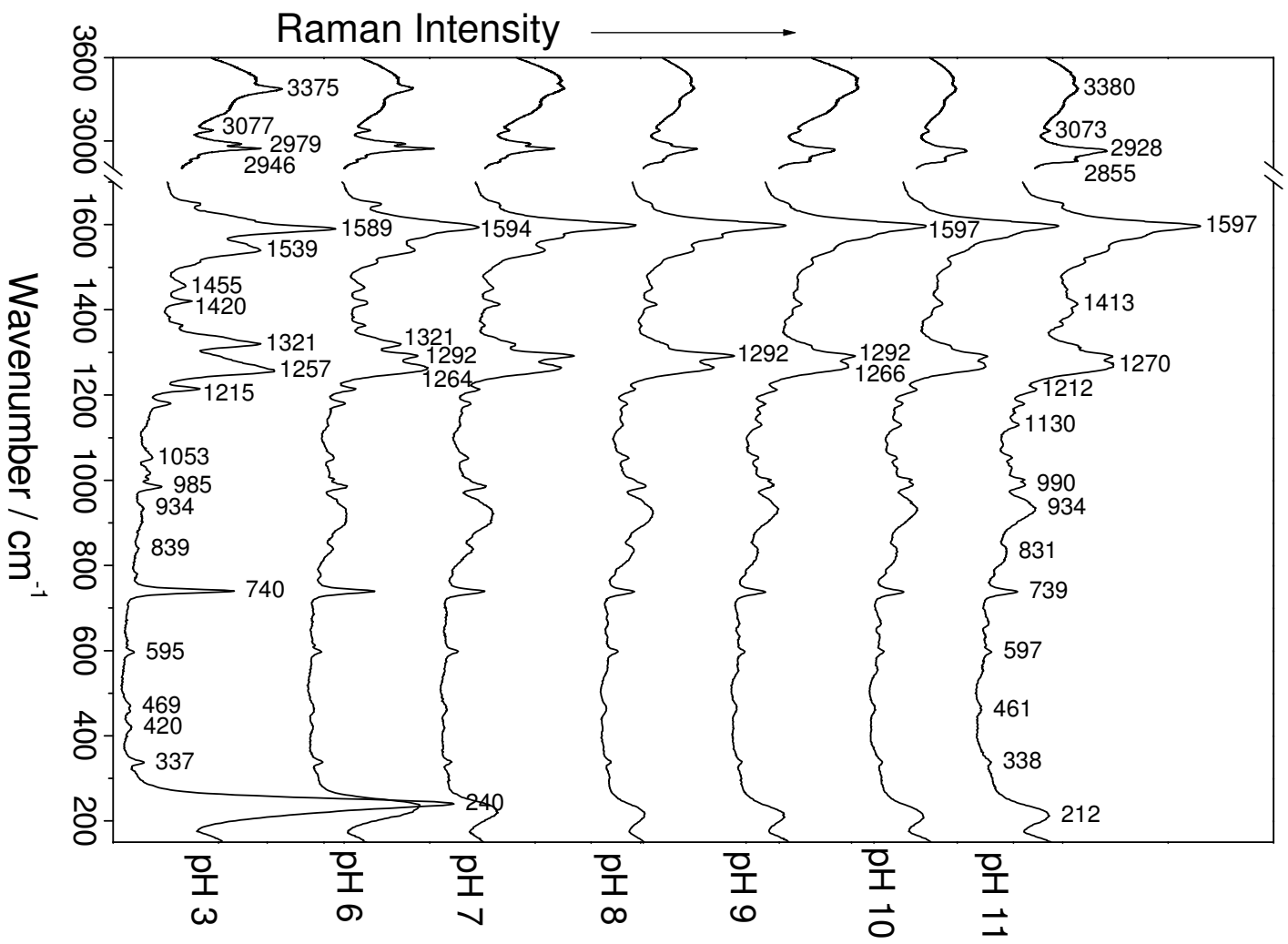


Figura III.5. Spectrele SERS ale metoclopramidei în intervalul pH 3-11.

Distribuția spectrală a semnalelor SERS poate fi împărțită în trei părți. Prima, la pH 3, doar moleculele protonate ale metoclopramidei sunt adsorbite pe suprafața argintului, a doua cu pH-ul cuprins între 6-8 – pe suprafața argintului coexistă ambele specii moleculare, protonate și neutru – și a treia cu pH-ul cuprins între 9-11, unde doar moleculele neutre sunt adsorbite pe suprafața argintului. Benzile caracteristice pentru speciile moleculare protonate adsorbite la suprafața de argint în spectrul SERS la pH 3 sunt cele mai intense benzi de la 1589, 1539, 1321 și 1257 cm^{-1} .

Spectrul SERS la pH 6 în comparație cu spectrul SERS de la pH 3, prezintă mai multe schimbări în poziția benzilor și a intensităților relative, arătând coexistența unui număr relativ mic din speciile moleculare neutre ale metoclopramidei adsorbite de suprafața argintului, alături de speciile moleculare protonate. În spectrul SERS de la pH 6, benzile caracteristice pentru speciile moleculare protonate ale metoclopramidei, sunt deplase spre numere de undă mai mari, la 1594 și 1264 cm^{-1} și mai mult, în spectrele SERS de la cele mai mari valori ale pH-ului, sunt deplasate la valori și mai mari.

Benzile de la 1539 și 1321 cm^{-1} descresc în intensitate și dispar total în spectrele SERS la valorile pH-ului de peste 9. De asemenea, la 1292 cm^{-1} apare un nou peak, atribuit moleculelor neutre ale metoclopramidei, fiind foarte intens în spectrul SERS de la cele mai mari valori ale pH-ului. Atribuția benzii de la 1292 cm^{-1} speciilor moleculelor neutre este confirmată de asemenea de calculele DFT.

Coexistența speciilor moleculare neutre și celor protonate, adsorbite la suprafața de argint, începând cu valori ale pH-ului 6, mult mai mic decât valoarea pK_a a moleculei, nu este surprinzătoare. Mai multe studii SERS raportează în literatura de specialitate adsorbția formelor moleculare neprotonate, la valorile scăzute ale pH-ului, cu două sau mai multe unități față de valoarea pK_a , a analitului.

La pH 7 și 8, prezența speciilor moleculare neutre adsorbite de suprafața de argint este foarte evidentă. Benzile de la 1539 și 1321 cm^{-1} datorate moleculelor protonate ale metoclopramidei descresc în intensitate, iar banda de la 1292 cm^{-1} atribuită speciilor moleculare neutre ale metoclopramidei cresc în intensitatea, arătând că numărul moleculelor neutre adsorbite pe suprafețele de argint crește.

La valoarea pH-ului peste 9, lipsa benzilor caracteristice speciilor moleculare protonate ale metoclopramidei și prezența benzilor intense la 1597, 1292 și 1266 cm^{-1} , evidențiază adsorbția exclusivă a moleculelor neutre pe suprafețele nanometrice de argint.

În regiunea cu numere de undă mari, forma moleculară protonată și cea neutră este evidențiată prin dispariția a peak-urilor de la 2979 și 2946 cm^{-1} datorate speciilor protonate ale metoclopramidei și apariția benzilor intense de la 2928 și 2855 datorate speciilor moleculare neutre.

Teoretic, interacțiunea metoclopramidei cu suprafața de argint poate avea loc prin electronii neparticipanți ai atomilor N, O și Cl ai metoclopramidei, precum și prin electronii π ai inelului.

În spectrele SERS la valori acide ale pH-ului, vibrațiile intense ale sistemului metoclopramidă-Ag sunt suprapuse cu banda intensă în jurul valorii de 240 cm^{-1} datorită vibrațiilor intense ale ionilor Cl^- adsorbiți pe suprafața argintului $\nu(\text{Ag-Cl})$. Cu creșterea pH-ului, concentrația ionilor de Cl^- descrește și consecvent profilul benzii se modifică dramatic, iar banda metoclopramidă-Ag la aproximativ 210 cm^{-1} devine evidentă.

Comparând spectrul Raman din Figura III.3 la pH 3 cu cel corespondent spectrului SERS din Figura III.4, profilele celor două spectre sunt foarte asemănătoare. Toate benzile Raman pot fi regăsite în spectrul SERS, deplasate spre numere de undă mai mari sau mai mici cu 10 cm^{-1} , în urma interacției moleculelor metoclopramidei cu suprafețele de argint. În consecință, se poate spune că modurile vibraționale ale tuturor atomilor metoclopramidei sunt amplificate Raman. Astfel, se poate concluziona că toți atomii moleculei de metoclopramidă se află în preajma suprafeței de argint, o condiție necesară pentru a observa amplificarea Raman, deoarece câmpului electromagnetic datorat nanoparticulelor de argint scade cu un gradient puternic cu distanța, și de asemenea amplificarea SERS. Pentru că nici o bandă particulară Raman nu este special intensificată, se poate presupune că adsorbția formei moleculare protonate a metoclopramidei are luat locul prin mai mulți atomi [35-36].

În absența spectrului Raman a formei moleculare neutre a metoclopramidei, geometria de adsorbție a acestor specii nu poate fi dedusă direct.

Conform regulilor de selecției SERS sunt amplificate acele moduri vibraționale pentru care au loc modificări în timpul vibrației ale componentelor tensorului polarizabilitate perpendicular pe suprafața metalică. Modul de vibrație de la 740 cm^{-1} este atribuit vibrației total simetrice a inelului benzenic (vibrație de respingere) și este de obicei o bandă intensă în spectrul Raman. În spectrul SERS banda de la 740 cm^{-1} apare foarte intensă, de aceea adsorbția metoclopramidei prin electronii π ai inelului benzenic este exclusă. Banda de la 740 cm^{-1} devine mai slab intensă în spectrul SERS, cu creșterea pH-ului [37].

De aceea, conform regulilor de selecție SERS, se poate presupune că speciile moleculare protonate ale metoclopramidei sunt adsorbite într-o orientare verticală pe suprafața argintată, iar speciile moleculare neutre sunt adsorbite într-o geometrie înclinată la suprafața de argint. La valorile pH-ului mai mari de 6, atomul neprotonat N12 poate fi implicat în procesul de adsorbție, care conduce către orientarea mai înclinată a adsorbantului.

Bibliografie

- [1]. Nicolae Leopold, Simona Cîntă-Pînzaru, László Szabó, **Daniela Ileașan**, Vasile Chiș, Onuc Cozar, Wolfgang Kiefer, *Journal of Raman Spectroscopy*, 41, 3, 248–255, 2010
- [2] Damian G. *Talanta* 2003; **60**: 923.
- [3] Moskovits M. *Rev. Mod. Phys.* 1985; **57**: 783.
- [4] Otto A, Billmann J, Eickmans J, Ertuerk U, Pettenkofer C. *Surf. Sci.* 1984; **138**: 319.
- [5] Otto A, Mrozek I, Grabhorn H, Akemann WJ. *Phys.: Condens. Matter* 1992; **4**: 1143.
- [6] Creighton JA, In *Spectroscopy of Surfaces*; Clark, R. J. H., Hester, R. E., Eds.; Wiley: New York, 1988; pp 37.
- [7] Champion A, Kambhampati P. *Chem. Soc. Rev.* 1998; **27**: 241.
- [8] Cotton TM. In *Spectroscopy of Surfaces*; Clark, R. J. H., Hester, R. E., Eds.; Wiley: New York, 1988; pp 91.
- [9] Kneipp K, Kneipp H, Itzkan I, Dasari RR, Feld MS. *Chem. Rev.* 1999; **99**: 2957.
- [10] Bell SEJ, Sirimuthu NMS. *Chemical Society Reviews* 2008; **37**: 1012.
- [11] Cavalu S, Cîntă-Pînzaru S, Leopold N, Kiefer W. *Biopolymers – Biospectroscopy* 2001; **62**: 341.
- [12] Cîntă-Pînzaru S, Cavalu S, Leopold N, Petry R, Kiefer W. *J. Mol. Struct.* 2001; **565-566**: 225.
- [13] Szeghalmi AV, Leopold L, Pînzaru S, Chiș V, Silaghi-Dumitrescu I, Schmitt M, Popp J, Kiefer W. *J. Mol. Struct.* 2005; **735-736**: 103.
- [14] Szeghalmi AV, Leopold L, Pînzaru S, Chiș V, Silaghi-Dumitrescu I, Schmitt M, Popp J, Kiefer W. *Biopolymers* 2005; **78**: 298.
- [15] Cozar O, Leopold N, Jelic C, Chiș V, David L, Mocanu A, Tomoaia-Cotișel M. *J. Mol. Struct.* 2006; **788**: 1.

- [16] Parr RG, Yang W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.
- [17] Becke AD. *J. Chem. Phys.* 1993; **98**: 5648.
- [18] Lee C, Yang W, Parr RG. *Phys. Rev. B* 1998; **37**: 785.
- [19] Rauhut G, Pulay P. *J. Phys. Chem.* 1995; **99**: 3093.
- [20] Scott AP, Radom L. *J. Phys. Chem.* 1996; **100**: 16502.
- [21] Gellini C, Salvi PR, Vogel E. *J. Phys. Chem. A* 2000; **104**: 3110.
- [22] Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Spektrum Akad. Verlag, 1998.
- [23] Hansen B. *Acta Chem. Scand.* 1958; **12**: 324.
- [24] Lee PC, Meisel D, *J. Phys. Chem.* 1982; **86**: 3391.
- [25] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian 03, Revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [26] Hehre WJ, Radom L, Schleyer PvR, Pople JA. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; John Wiley & Sons: New York, 1986.
- [27] Flükiger P, Lühti HP, Portmann S, Weber J. *MOLEKEL 4.2*, Swiss Center for Scientific Computing, Manno (Switzerland), 2000-2002.
- [28] Portmann S, Lühti HP. *Chimia* 2000; **54**: 766.
- [29] Shin W., Chang T.S., Koo C.H. *Bul. Kor. Chem. Soc.* 1983; **4**: 123.
- [30] Hall S.R., Allen F.H., Brown I.D. *Acta Cryst.* 1991; **A47**: 655.

- [31] Atkins PW. *Physikalische Chemie*; VCH: Weinheim, 1987; 288.
- [32] Giese B, Mc Naughton D. *J. Phys. Chem. B* 2002; **106**: 1461.
- [33] Leopold N, Baena JR, Bolboacă M, Cozar O, Kiefer W, Lendl B. *Vib. Spectrosc.* 2004; **36**: 47.
- [34] Leopold N, Cîntă-Pînzaru S, Baia M, Antonescu E, Cozar O, Kiefer W, Popp J. *Vib. Spectrosc.* 2005; **39**: 16.
- [35] Creighton JA. *Surf. Sci.* 1983; **124**: 209.
- [36] Moskovits M, Suh JS. *J. Phys. Chem.* 1984; **88**: 5526.
- [37] Socrates G. *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts*; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 2001.

CAPITOLUL IV

STUDII SPECTROSCOPICE ALE COMPLECȘILOR DE MANGAN, CUPRU ȘI PALADIU CU DICLOFENACUL CA LIGAND

Diclofenacul de sodiu, (2-[2,6-dichlorophenilamino] fenilacetat) (L) și complecșii cu metale tranziționale sunt medicamente puternice antiinflamatoare nesteroidale, care au fost folosite pentru a atenua durerea și edemul asociat cu artritele reumatoide, osteoartritele, spondilitele și alte afecțiuni inflamatorii [1, 2]. Mecanismul exact de acțiune nu este în întregime cunoscut, dar se crede că mecanismul primar responsabil de acțiunea lor antiinflamatoare, antipiretică și analgezică este inhibiția sintezei prostaglandinei prin inhibarea ciclooxigenazei (COX) și pare să inhibe sinteza ADN-ului. Deasemenea, inhibiția COX descrește prostaglandinele în epiteliul stomacului făcându-l mai sensibil la corозиunea acidului gastric. Aceasta e principala reacție adversă a diclofenacului. Diclofenacul are tendința moderată de a bloca COX2-izoenzima și se spune are o incidență oarecum scăzută a afecțiunilor gastrointestinale decât cele determinate de indometacin și aspirină [3, 4]. Acțiunea unei singure doze este mai lungă (6-8 ore) decât cel mai scurt timp pe care îl indică medicamentul. Aceasta poate fi în parte datorată unei concentrații ridicate în fluidele sinoviale. Diclofenacul poate fi singurul component al medicamentelor antiinflamatorii nesteroidale. Există dovezi că diclofenacul inhibă lipoxigenaza reducând formarea leucotrienelor (substanțe active proinflamatoare). Sunt ipoteze că diclofenacul poate inhiba fosfolipaza A₂ ca parte a mecanismului său de acțiune. Aceste acțiuni adiționale pot justifica capacitatea mare a diclofenacului ca fiind cel mai puternic medicament antiinflamator nesteroid. Există diferențe semnificative între medicamentele antiinflamatoare nesteroidale în ceea ce privește inhibarea selectivă a celor două subtipuri de ciclooxigenază COX-1 și COX-2. În procesul de preparare a medicamentelor s-a pus accentul pe inhibarea selectivă a COX-2 ca o metodă de a minimiza efectele adverse gastrointestinale ale NSAID, cum ar fi aspirina. În afară de binecunoscuta inhibiție COX, au fost identificate și alte ținte moleculare ale diclofenacului care pot contribui la ameliorarea durerilor.

Structura diclofenacului cuprinde o grupare de acid fenilacetic, o grupare secundară amino și un inel fenil, ambele în poziția orto ocupate de atomi de clor ce determină un unghi de torsiune între cele două inele aromatice [5-8].

Câțiva complecși noi ai diclofenacului $[\text{MnL}_2(\text{H}_2\text{O})]$ (1), $[\text{PdL}_2]$ (2) and $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})]$ (3), au fost sintetizați prin reacția sării diclofenacului sodic cu MnCl_2 , $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ și CuCl_2 și caracterizați prin FT-IR, UV-VIS și RES.

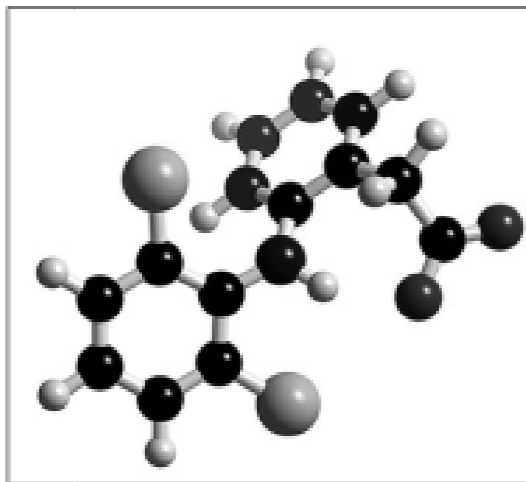


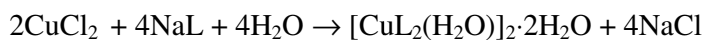
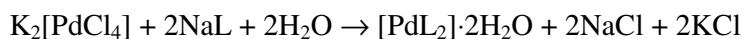
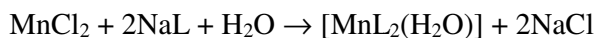
Fig.IV.1 Structura diclofenacului

Măsuratori fizico-chimice

Carbonul, azotul, hidrogenul, sulful și oxigenul au fost analizate cu dispozitivul Vario El. Spectrele infraroșii au fost înregistrate cu spectrofotometrul Perkin-Elmer FT-IR 1730 pe probe solide cu KBr în intervalul $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$.

Spectrele de absorbție electronică au fost înregistrate folosind spectrofotometrul Jasco V-530. Spectrele RES ale pulberilor complecșilor sintetizați au fost măsurate la frecvența 9.56 GHz utilizând spectrometrul portabil RES ADANI PS8400. Spectrele au fost înregistrate la temperatura camerei.

Complecșii au fost sintetizați prin reacția acetatului de sodiu {2-[(2,6-diclorofenil) amino] fenil} cu $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$, și $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, conform reacțiilor:



A fost preparată o cantitate de 10 ml soluție metanol conținând 0.200 g $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 0.370 g $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$. Apoi s-a adăugat 0.170 g $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1 mmol) prin agitare, la 10 ml soluție de

metanol conținând 0.64 g diclofenac sodic (2 mmoli). Amestecul a fost agitat 24 h. Soluțiile au fost răcite timp de 2 ore în frigider și partea solidă (0.392 g $[\text{MnL}_2(\text{H}_2\text{O})](\mathbf{1})$, 0.498 g $[\text{PdL}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}(\mathbf{2})$ și respectiv 0.897 g $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})]_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}(\mathbf{3})$) au fost filtrate, spălate cu metanol rece și apoi uscate pe silicagel.

Rezultate și discuții

Analiză elementală

Complecșii au fost sintetizați cu randamente bune (62% (**1**), 68 % (**2**) și 65 % (**3**) și rezultatele analizelor elementare (Tabelul IV.1) confirmă stoichiometria.

Tabelul IV.1

	Culoare	Măsurate (calculate) (%)				
		C	H	N	Cl	M
1	Roz pal	51.0 (50.7)	3.5 (3.3)	4.0 (4.2)	21.1 (21.4)	8.1 (8.2)
2	Maro	46.2 (45.9)	3.5 (3.3)	3.7 (3.8)	19.7 (19.3)	14.7 (14.5)
3	Verde	49.1 (48.7)	3.8 (3.5)	3.7 (4.0)	20.4 (20.6)	9.5 (9.2)

Spectroscopie FT-IR

Spectrul compleșilor metalici este comparat în Fig.IV.2 cu ligandul corespunzător. Benzile de vibrație FT-IR pentru diclofenac și complecși sunt în Tabelul IV.2.

Tabelul IV.2. Benzile de vibrație caracteristice (cm⁻¹)

	v (OH)	v _{as} (COO)	v _s (COO)	v(M-O)
L	3560 br; 3442	1572 s	1402 s	-
1	3463	1577 s	1452 s	401 mw
2	3570 br	1577 s	1454 s	405 mw
3	3568 br; 3446	1578 s	1452 s	403 m

Deoarece gruparea carboxil este mai acidă decât gruparea amino deprotonarea are loc în gruparea carboxil. Aceasta este confirmată de spectrul FT-IR al complexilor (1-3) în comparație cu spectrul ligandului (Fig. IV.2) care prezintă benzile caracteristice ale grupării secundare amino și pentru gruparea carboxil coordonată.

Banda caracteristică v(OH)_{apă} care apare în spectrul (1) și (3) arată o absorbție largă la ~ 3500 cm⁻¹ ceea ce indică prezența unor molecule de apă de coordinare. Banda caracteristică de la 3388 cm⁻¹ care apare în diclofenac este atribuită vibrației de întindere v(NH) și banda largă de la 3260 cm⁻¹ reprezintă modul de vibrație, datorită legăturii de hidrogen intramoleculară [9-12]. Complecșii (1) și (2) reprezintă benzi la 3563 cm⁻¹ și respectiv 3568 cm⁻¹ atribuite prezenței apei de coordinare și L, complecșii (2) și (3) prezintă benzi largi la 3456, 3470 și respectiv 3446 cm⁻¹ asociate structurii apei. Absența unor deplasări mari ale benzilor v(NH) și δ(NH) în spectrele acestor complecși comparate cu acelea ale ligandului indică absența interacțiunii dintre gruparea NH și ionii metalici.

Benzile caracteristice v_{as}(COO) și v_s(COO) ale complecșilor apar la 1577 cm⁻¹ și 1452 cm⁻¹ pe (1), la 1577 cm⁻¹ și 1454 cm⁻¹ pentru (2) și respectiv 1578 cm⁻¹ și 1454 cm⁻¹ pentru (3) [13-15].

Diferența Δ[Δ= v_{as}(COO)- v_s(COO)], este 125 cm⁻¹ pentru (1), 123 cm⁻¹ pentru (2) și 124 cm⁻¹ pentru (3) are valori mai scăzute decât cea a diclofenacul sodic (170 cm⁻¹), așa cum era de așteptat este caracteristică coordinării bidentate din compușii carboxilici [16-19].

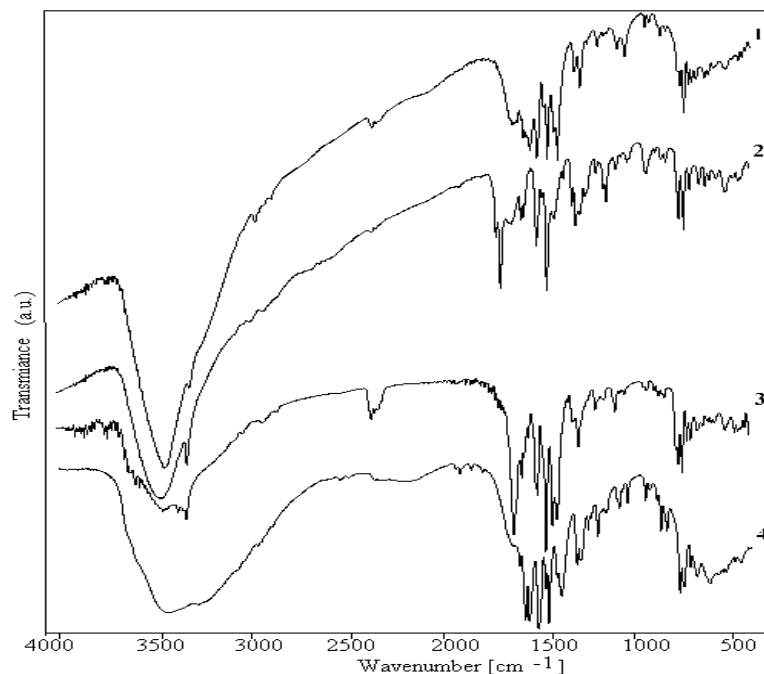


Fig. IV.2 Spectrul FT-IR al 1- $[\text{MnL}_2(\text{H}_2\text{O})]$, 2 - $[\text{PdL}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 3 - $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})]_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ și 4-diclofenac sodic în granule de KBr.

Asemănările dintre spectrele FT-IR ale ligandului și ale complexilor 1, 2 și 3 arată că benzile de vibrație sunt în principal datorate structurii diclofenacului. Complecșii (1) și (2) sunt molecule mononucleare și complexul (3) este o moleculă binucleară. Cele două grupări carboxil din doi liganzi sunt în modul de coordinare bidentată pentru complecșii (1) și (2) și cele patru grupări carboxil din patru liganzi sunt în modul de coordinare bidentată pentru complexul (3).

Spectroscopia electronică

Spectrul electronic al ligandului prezintă trei benzi de absorbție la $\nu_1 = 199$ nm, $\nu_2 = 209.5$ nm și respectiv $\nu_3 = 282$ nm. Banda ν_1 este asociată tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$ în sisteme organice conjugate, banda ν_2 este caracteristică tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$ în gruparea carboxilică și banda ν_3 este caracteristică tranzițiilor $n \rightarrow \pi^*$ în sistemele aromatice. Spectrele de absorbție electronice UV ale complecșilor metalici sunt asemănătoare. Prezența diferiților cationi conduce la o creștere a energiei de legătură în complexul (3) sau de scădere în complexul (1) și (2). Aceste deplasări ar putea fi corelate cu implicarea celor doi atomi de oxigen din legătura grupării carboxilice din legătura metalică de tip coordinative, care determină o

întărirea legăturilor C-O implicate în procesele de transfer de sarcină pentru complexul (3) și slăbirea acestor legături în complexii (1) și (2) [26,27].

Benzile de absorbție UV ale complexelor sintetizate sunt prezentate în Fig. IV:3 și confirmă caracterul bidentat al ligandului. Spectrul UV al ligandului și al complexelor sunt foarte asemănătoare, ceea ce atestă că transferul de sarcină în interiorul structurii diclofenacului este nesemnificativ afectat de coordinare. Totuși, coeficientul de absorbție molară al benzii ν_1 care este proporțional cu numărul de atomi și este aproape de două ori mai mare în complexi decât în ligand. Aceste valori indică de asemenea existența a doi liganzi uniți în complexii 1, 2 și 3.

Spectrul UV arată ca ionii metalici de tranziție de coordinare a ligandului intensifică transferul de sarcină în cadrul structurii diclofenacului. Transferul de sarcină în cadrul legăturii C-O este afectat de prezența ionilor metalici.

Complexii prezentați în spectrele UV VIS au alte benzi de absorbție care pot fi atribuite tranzițiilor $d \rightarrow d$ (IVCT) sau tranzițiilor transferului de sarcină $L \rightarrow M$ (CT) datorate coordonării atomilor de oxigen din ligand spre cationii metalici [28]. În domeniul vizibil complexul (3) prezintă o bandă la 709 nm atribuită câmpului de tranziție a ligandului și o alta la 377 nm atribuită transferului de sarcină de la atomii de C-O la ionul metallic. Aceste benzi sunt specifice pentru speciile penta coordonate cu CuO_5 chromofor [29].

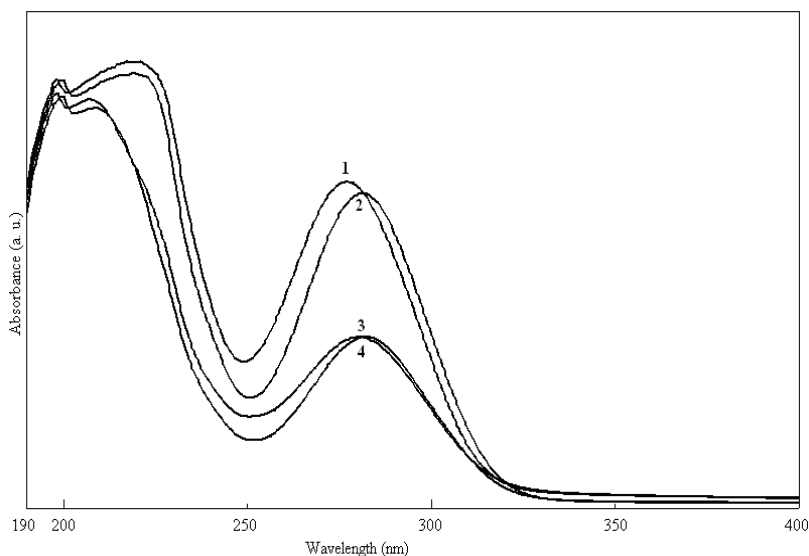


Fig. IV.3 Spectrul UV al 1-[PdL₂] \cdot 2H₂O, 2 - [MnL₂(H₂O)], 3 - [CuL₂(H₂O)] \cdot 2 \cdot 2H₂O și 4 - NaL \cdot 4H₂O, în metanol (c=10⁻⁵ M).

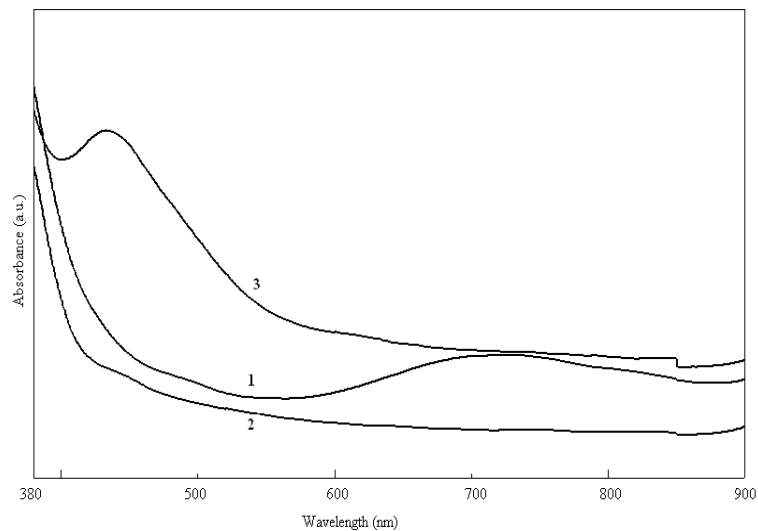


Fig. IV.4 Spectrul vizibil al 1 - $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 2 - $[\text{MnL}_2(\text{H}_2\text{O})]$, 3 - $[\text{PdL}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ în metanol ($c=10^{-3}$ M).

Spectroscopia RES

Spectrul RES al pudrei policristaline al complexului $[\text{MnL}_2(\text{H}_2\text{O})]$ la temperatura camerei este caracterizată de tensorul g cvasi-isotropic cu valoarea principală $g=2.01$ apropiată valorii de spin [30]. Semnalul la $g \approx 4$ în spectrul RES al pudrei complexului $\text{Cu}(\text{II})$ sugerează prezența interacțiunii dipol-dipol între ionii metalici [31].

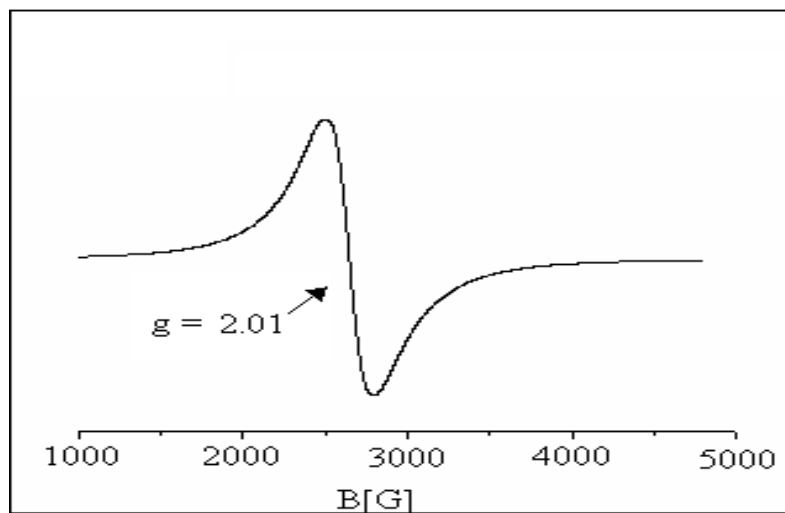


Fig.IV. 5 Spectrul RES pentru complexul (1)

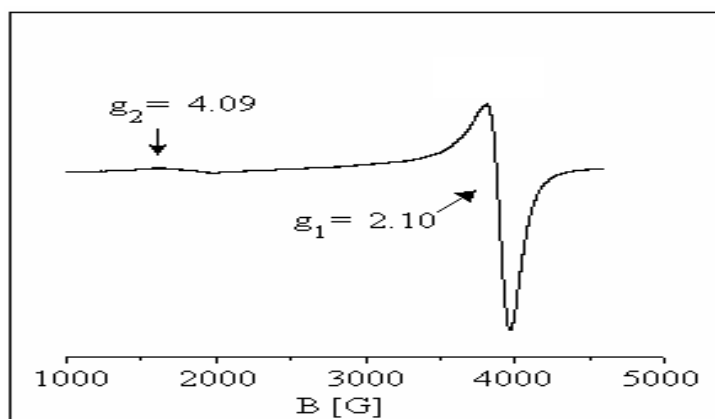


Fig. IV.6 Spectrul RES pentru complexul (3)

Bibliografie

- [1]. D. Rusu, A. Marcu, M. Rusu, **Daniela. Ilesan**, L. David, Journal of Optoelectronics and advanced materials - Symposia, **2, 1**, 94 – 97, 2010
- [2] D. Kovala- Demertzi, S. K. Hadjikakou, M. A. Demertzis, Y. Deligiannakis **69**, 223 (1998).
- [3] D. Kovala- Demertzi, D. Mentzafos, A. Terzis, Polyhedron, **11**, 1361 (1993).
- [4] D. Kovala- Demertzi, A. Theodorou, M.A. Demertzis, C. Raptopoluou, A. Terzis, in: Proceeding at the third GIPS, Senigalia, Italy, 1955.
- [5] M. Tunçay, S. Çaliş, H. S. Kaş, M. T. Ercan, I. Peksoy, A. A. Hincal, Int. J. Pharmaceutics **195**, 179 (2000).
- [6] K. Nakamoto, Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Cordinaton Compounds, 4th ed. New York, Wiley, (1986).
- [7] G. Socrates, Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts, third edition, Wiley, Chichester , (2001).
- [8] E. Prenesti, S. Berto, P. G. Daniele, Spectrochimica Acta **59**, 201 (2003).
- [9] M. E. Palomo, M. P. Ballesteros, P. Frutos, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis **21**(1), 83 (1999).
- [10] L. J. Bellamy, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, Wiley, New York, 1975.

- [11] W. Kemp, *Organic Spectroscopy*, 7th ed. London, MacMillan, 1984.
- [12] A. Stanila, A. Marcu, D. Rusu, M. Rusu, L. David, *Journal of Molecular Structure* **834–836**, 364 (2007).
- [13] A. B. P. Lever, *Inorganic Electronic Spectroscopy*, 2nd ed. New York, Elsevier, 1984.
- [14] E. Prenesti, S. Berto, P. G. Daniele, *Spectrochimica Acta*, **59**, 201 (2003).
- [15] F. Mabbs, D. Colisson, *Electron Paramagnetic Resonance of d transition Metal Compounds*, Elsevier, Amsterdam, 102, 1992.
- [16] V. Noethig-Laslo, N. Pauli, *Chemical Monthly*, Springer Wien **128**, 1101 (1997).

CONCLUZII GENERALE

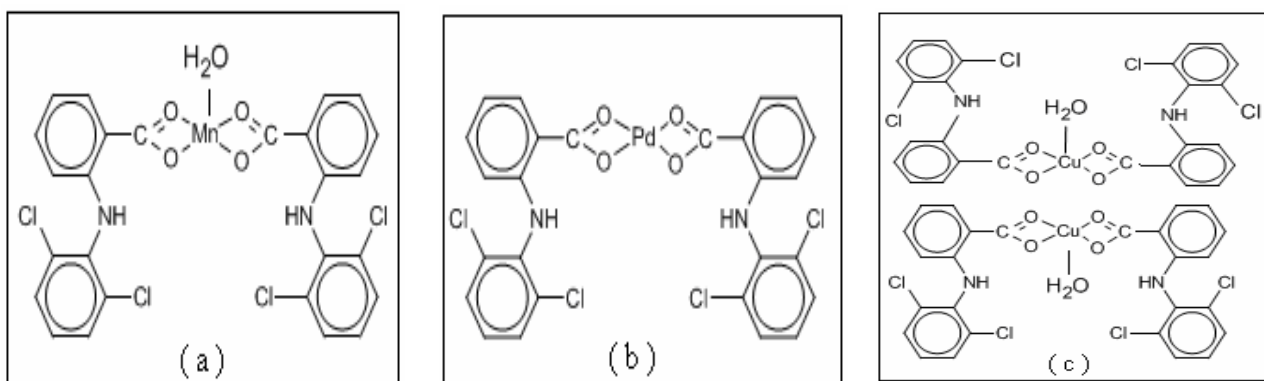
Spectrele Raman ale soluției apoase a metoclopramidei au fost înregistrate doar pentru speciile moleculare protonate în domeniul pH cuprins între 3 și 8, speciile metoclopramidei neutre nefiind solubile în soluția bazică peste pH 8. Spectrele SERS ale metoclopramidei au fost înregistrate în domeniul pH cuprins între 3 și 11, fiind evidențiate speciile moleculare protonate, speciile moleculare neutre, precum și coexistența a ambelor specii moleculare adsorbite la suprafețele de argint. Speciile moleculare neutre ale metoclopramidei au fost evidențiate adsorbite la suprafețele de argint chiar și la valori pH 6.

Adsorbția metoclopramidei are loc prin participarea atomilor ce posedă perechi de electroni neparticipanți. Orientarea moleculei de metoclopramidă este perpendiculară la suprafața de argint pentru speciile moleculare protonate și prezintă o orientare înclinată la suprafața de argint pentru speciile moleculare neutre ale metoclopramidei.

Compușii metalici ai diclofenacului cu caracteristici antiinflamatorii au fost preparați și studiați cu metode spectroscopice IR și RES. Geometria pătratică piramidală cu un oxygen care ocupă atât poziția apicală a cuprului, unul al complexului de mangan și altul al complexului de palladium, toate acestea rezultă din datele analitice și spectroscopice.

Rezultatele măsurătorile spectroscopice confirmă prezența legăturilor metal-ligand, a simetriei piramidale ale complecșilor (1) și (2) și simetria tetraedrială pentru complexul (2).

Pe baza rezultatelor chimice și spectroscopice este propusă următoarea structură pentru



complecșii sintetizați în Fig. IV.6:

Fig.IV. 6 Structura propusă pentru complecșii $[\text{MnL}_2(\text{H}_2\text{O})]$ (a), $[\text{PdL}_2]$ (b) și $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})]$ (c).

VI. LISTĂ DE LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PERSONALE

1. Nicolae Leopold, Simona Cîntă-Pînzaru, László Szabó, **Daniela Ileşan**, Vasile Chiş, Onuc Cozar, Wolfgang Kiefer, *Journal of Raman Spectroscopy*, 41, 3, 248–255, 2010
2. D. Rusu, A. Marcu, M Rusu, **Daniela Ileşan**, L. David, *Journal of optoelectronics and advanced material-symposia*, Vol. 2, No. 1, 2010, p. 94 – 97
- 3 M. Culea, E. Culea, O. Cozar, **Daniela Ileşan**, M. Udrescu, *Diagnosis and Control by using Biomarkers*, MEDITECH 2009, International Conference on Advancements of Medicine and Health Care through Technology, S. Vlad, R.V. Ciupa, and A.I. Nicu (Eds.):IFMBE Proceedings vol.26, pp. 19–24, (2009). www.springerlink.com, ISBN 978-3-642-04291-1, ISSN 1680-0737.
4. D. Rusu, A. Marcu, M Rusu, **Daniela Ileşan**, L. David, NANOSPECT, Cluj, 2008
5. D. Rusu, O. Baban, A. Bebu, M. Rusu, **Daniela Ileşan**, L. David, Spectroscopic studies of polyoxotungstates with dinuclear clusters, Conferința Națională de Biofizică, Cluj-Napoca, 2009
6. **Daniela Ileşan**, *Aplicarea principiilor fizicii în biologie și medicină*, Ed. Ade Print, Sibiu, 2009, ISBN978-973-88287-9-7
7. **Daniela Ileşan**, Mast Networking, calitate în dezvoltarea competențelor cheie de matematică, științe și tehnologii, POSDRU/85/1.1/S/58914 , Partener 3-ISJ Sibiu, Conferința finală , Sinaia, 2013
8. **Daniela Ileşan**, Impactul aplicării metodelor interactive în predarea interdisciplinară a fenomenelor naturii, Conferință Internațională, Cheia, 2010
9. **Daniela Ileşan**, Investigația experimental-experiment didactic European pentru studiul fenomenelor naturii , Conferința Internațională AGIR, Eforie Sud,2010

10. **Daniela Ileşan**, Science learning through projects connection between curricular and extracurricular Activities, Conferință Internațională , octombrie 2009, București
11. **Daniela Ileşan**, Colegiul „Haraldsbo” din Falun- prezentarea sistemului educațional suedez, Sesiune internațională de referate și comunicări,Sibiu, 2009
12. **Daniela Ileşan**, Determinarea experimentală a densității, Bulletin GIFF 1/2009, Sesiune de comunicări, Călărași, iunie 2009
13. **Daniela Ileşan**, Rolul inspectorului școlar de specialitate în promovarea unui management modern față de studiul științelor exacte, Buletinul Sesiunii de comunicări cu participare internațională, Sebiș, mai 2009
14. **Daniela Ileşan**, Proiectul educativ național „Săptămâna științei și tehnologiei ” , Sesiune de comunicări, Buletin G.I.I.F. 1/2008, Călărași,mai 2008
15. **Daniela Ileşan**, Proiectul „Săptămâna științei și tehnologiei” , Revista Silex „Șanse egale,, nr1/2008,Sibiu
16. **Daniela Ileşan**, Poluarea factorilor de mediu, Simpozion național cu participare internațională, Agnita, octombrie 2005

MULTUMIRI

Mușumesc și îmi exprim sincera considerație pentru domnul profesor universitar doctor Leontin David, care m-a îndrumat, sprijinit și mi-a oferit cu generozitate din cunoștințele științifice ale domniei sale, pe parcursul acestor ani de pregătire doctorală.

De asemenea, sunt recunoscătoare și mușumesc domnului conferențiar doctor Nicolae Leopold și domnului profesor doctor Vasile Chiș, precum și colectivelor de cercetare îndrumate de aceștia, pentru sprijinul acordat în realizarea părții experimentale și oportunitatea de a avea acces la informațiile valoroase ale activității științifice.

În final și nu în ultimul rând, mușumesc cu drag familiei mele, copiilor mei Hannelore, Alexandra și Robert care m-au susținut și sprijinit, soțului meu Marius și tatălui meu, Gligore care i-am simțit alături, în tot acest timp și care m-au încurajat.

Cluj- Napoca,

20 septembrie 2013.

Prof. Daniela-Florentina ILEȘAN