



Universitatea Babeş-Bolyai  
Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică  
Centrul de Chimie Supramoleculară Organică și  
Organometalică



# **Compuși seleniu-organici conținând grupări azol și complecșii metalici ai acestora. Sintează, caracterizare structurală și activitate biologică**

**Rezumatul tezei de doctorat**

Roxana-Alexandra POPA  
(căs. BUTUZA)

Coordonator științific:  
Prof. Dr. Anca Silvestru

Cluj-Napoca  
2022



## COMISIA DE DOCTORAT

### PREȘEDINTE

Prof. Dr. Ion Grosu

Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, România.

### REFERENȚI

Prof. Dr. Vito Lippolis

Departamentul de Științe Chimice și Geologice, Università degli Studi di Cagliari, Italia.

Prof. Dr. Gabriela-Nicoleta Nemeș

Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, România.

Prof. Dr. Cecilia Cristea

Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, România.

Data susținerii publice: **9 decembrie 2022**

**Cuvinte-cheie:** compuși seleniu-organici, complecși ai metalelor din grupa 11, specii organostaniu(IV), studii RMN, calcule DFT, activitate antioxidantă, activitate antiproliferativă



## Cuprins teză de doctorat

|   |     |
|---|-----|
| I. INTRODUCTION.....  | 11  |
| II. LITERATURE DATA.....  | 15  |
| II.1. Diorganoselenides .....   | 15  |
| II.1.1. Synthesis and structural characterization.....  | 15  |
| II.1.2. Applications .....  | 21  |
| II.2. Diorganoselenoxide species .....  | 29  |
| II.2.1. Synthesis and structural characterization.....  | 29  |
| II.2.2. Applications .....  | 31  |
| III. ORIGINAL CONTRIBUTIONS.....  | 32  |
| III.1. Hetero- and homoleptic diorganoselenides.....  | 33  |
| III.1.1. Synthesis and structural characterization .....  | 33  |
| III.1.2. Evaluation of GPx-like activity .....  | 39  |
| III.1.3. Evaluation of antiproliferative activity.....  | 57  |
| III.1.4. Conclusions .....  | 59  |
| III.2. Group 11 metal complexes with diorganoselenides as neutral ligands .....   | 60  |
| III.2.1. Silver(I) complexes of heteroleptic ligands.....   | 60  |
| III.2.2. Group 11 metal complexes of homoleptic ligand R <sub>2</sub> Se.....   | 78  |
| III.2.3. Evaluation of antiproliferative activity.....  | 97  |
| III.2.4. Conclusions .....  | 100 |
| III.3. Metal complexes with organoselenolato ligands .....  | 101 |
| III.3.1. Synthesis and structural characterization .....  | 102 |
| III.3.2. Evaluation of antiproliferative activity.....  | 108 |
| III.3.3. Conclusions .....  | 109 |
| IV. EXPERIMENTAL .....  | 110 |
| IV.1. General information .....   | 110 |
| IV.2. Hetero- and homoleptic diorganoselenides.....   | 116 |
| Synthesis of [2-(Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ]SeCH <sub>2</sub> Phtz ( <b>2</b> ) .....   | 116 |
| Synthesis of [2-(Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ]SeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz ( <b>4</b> ).....                                  | 116 |
| Synthesis of [2-(Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ]SeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz ( <b>5</b> ).....                                  | 117 |
| Synthesis of [2-(O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ]SeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz ( <b>6</b> )..... | 117 |
| Synthesis of [2-(CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ]SeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz ( <b>7</b> ).....                                  | 118 |
| Synthesis of [2-(O=CH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ]SeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz ( <b>8</b> ).....   | 120 |
| Synthesis of (pzCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Se ( <b>9</b> ) .....  | 121 |
| IV.3. Diorganoselenoxide species .....  | 123 |
| Diorganoselenoxide [2-(Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ]Se(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz ( <b>4a</b> ).....                        | 123 |

|   |     |
|---|-----|
| Diorganoselenoxide [2-(Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ]Se(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz ( <b>5a</b> ) .....                                   | 123 |
| Diorganoselenoxide [2-(O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ]Se(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz ( <b>6a</b> ).....   | 123 |
| Diorganoselenoxide [2-(CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ]Se(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz ( <b>7a</b> ) .....                                   | 124 |
| Diorganoselenoxide [2-(O=CH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ]Se(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz ( <b>8a</b> ) .....  | 124 |
| Diorganoselenoxide (pzCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Se(O) ( <b>9a</b> ) .....  | 124 |
| IV.4. Group 11 metal complexes with diorganoselenides as neutral ligands .....  | 125 |
| Synthesis of [Ag(OTf)Se{C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )-2}(CH <sub>2</sub> Phtz)] ( <b>10</b> ) .....   | 125 |
| Synthesis of [Ag(OTf)Se{C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> )-2}(CH <sub>2</sub> Phtz)] ( <b>11</b> ) .....   | 126 |
| Synthesis of [Ag(OTf)Se{C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> [CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O]-2}(CH <sub>2</sub> Phtz)] ( <b>12</b> ).....               | 127 |
| Synthesis of [Ag(OTf)Se{C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )-2}(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz)] ( <b>13</b> ).....                                  | 128 |
| Synthesis of [Ag(OTf)Se{C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> )-2}(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz)] ( <b>14</b> ).....                                  | 129 |
| Synthesis of [Ag(OTf)Se{C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> [CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O]-2}(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz)] ( <b>15</b> )..... | 130 |
| Synthesis of [Ag(OTf)Se{C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> [CH(CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]-2}(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz)] ( <b>16</b> ).....                                | 131 |
| Synthesis of [Ag(OTf)Se{C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH=O)-2}(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz)] ( <b>17</b> ).....   | 132 |
| Synthesis of [Ag{Se(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz) <sub>2</sub> }(OTf)] ( <b>18</b> ) .....  | 133 |
| Synthesis of [Ag(NO <sub>3</sub> ){Se(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz) <sub>2</sub> }] ( <b>19</b> ).....  | 134 |
| Synthesis of [Ag{Se(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz) <sub>2</sub> }(ClO <sub>4</sub> )] ( <b>20</b> ).....   | 135 |
| Synthesis of [CuI{Se(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz) <sub>2</sub> }] ( <b>21</b> ) .....  | 136 |
| Synthesis of [CuCl <sub>2</sub> {Se(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz) <sub>2</sub> }] ( <b>22</b> ).....  | 137 |
| Synthesis of [CuBr <sub>2</sub> {Se(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz) <sub>2</sub> }] ( <b>23</b> ).....  | 138 |
| Synthesis of [Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> {Se(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz) <sub>2</sub> }] ( <b>24</b> ).....  | 139 |
| Synthesis of [Cu(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> {Se(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz) <sub>2</sub> }] ( <b>25</b> ).....   | 140 |
| IV.5. Metal complexes with organoselenolato ligands .....   | 141 |
| Synthesis of Me <sub>2</sub> Sn(SeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz) <sub>2</sub> ( <b>27</b> ) .....  | 141 |
| Synthesis of Bu <sub>2</sub> Sn(SeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz) <sub>2</sub> ( <b>28</b> ).....   | 142 |
| Synthesis of Ph <sub>2</sub> Sn(SeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz) <sub>2</sub> ( <b>29</b> ) .....  | 143 |
| Synthesis of [2-(Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ] <sub>2</sub> Sn(SeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pz) <sub>2</sub> ( <b>30</b> ).....              | 144 |
| V. CONCLUSIONS .....  | 145 |
| VI. REFERENCES.....   | 147 |
| VII. APPENDIX.....  | 158 |
| VIII. RESULTS DISSEMINATION .....   | 162 |
| VIII.1. List of articles.....   | 162 |
| VIII.2. List of conferences .....   | 163 |
| IX. ACKNOWLEDGEMENTS .....  | 165 |

## Cuprins rezumat

|  |    |
|--|----|
| I. INTRODUCERE.....  | 9  |
| III. CONTRIBUȚII ORIGINALE.....  | 10 |
| III.1. Diorganoseleniuri hetero- și homoleptice.....                                   | 10 |
| III.1.1. Sinteză și caracterizare structurală.....                                     | 10 |
| III.1.2. Evaluarea activității antioxidante.....                                       | 14 |
| III.1.3. Evaluarea activității antiproliferative.....                                  | 21 |
| III.2. Complecși ai metalelor din grupa 11 cu diorganoseleniuri ca liganzi neutri..... | 23 |
| III.2.1. Complecși de argint(I) ai liganzilor heteroleptici.....                       | 23 |
| III.2.2. Complecși ai metalelor din grupa 11 ai ligandului homoleptic $R_2Se$ .....    | 30 |
| III.2.3. Evaluarea activității antiproliferative.....                                  | 38 |
| III.3. Complecși metalici cu liganzi organoselenolato.....                             | 40 |
| III.3.1. Sinteză și caracterizare structurală.....                                     | 40 |
| III.3.2. Evaluarea activității antiproliferative.....                                  | 44 |
| V. CONCLUZII.....  | 45 |
| VI. REFERINȚE SELECTATE.....   | 47 |
| VIII. DISEMINAREA REZULTATELOR.....  | 49 |





## I. INTRODUCERE

Obiectivul principal al prezentei lucrări este sinteza, caracterizarea structurală și investigarea activității biologice potențiale a compușilor seleniu-organici care conțin grupări organice cu brațe pendante capabile de interacțiuni intramoleculare  $N \cdots Se$  sau  $O \cdots Se$  și/sau grupări azol. Prin combinarea seleniului, pirazolului sau tiazolului și a grupărilor organice cu brațe pendante, ne-am așteptat să obținem compuși seleniu-organici cu stabilitate sporită și proprietăți biologice valoroase. În timpul investigării unor cazuri particulare, au fost elaborate și alte studii secundare interesante.

Mai mult, capacitatea de coordinare a compușilor seleniu-organici obținuți a fost investigată față de metalele din grupa 11,  $Cu(II)$  și  $Ag(I)$ . Compușii rezultați sunt interesați atât din punct de vedere structural, cât și din punct de vedere al activității biologice, deoarece complexii de argint(I) s-au dovedit a avea activitate antiproliferativă promițătoare împotriva celulelor de melanom murin B16.F10.

În final, a fost sintetizată o serie de bis(organoselenolați) de staniu(IV) pornind de la diorganodiseleniura homoleptică  $(pzCH_2CH_2)_2Se_2$  ( $pz =$  pirazol). Compușii au fost caracterizați folosind metode adecvate și a fost investigată activitatea antiproliferativă a unor compuși selectați. Spectroscopia RMN s-a dovedit a fi un instrument bun în investigarea geometriei de coordinare a atomului de staniu în soluție.

### III. CONTRIBUȚII ORIGINALE

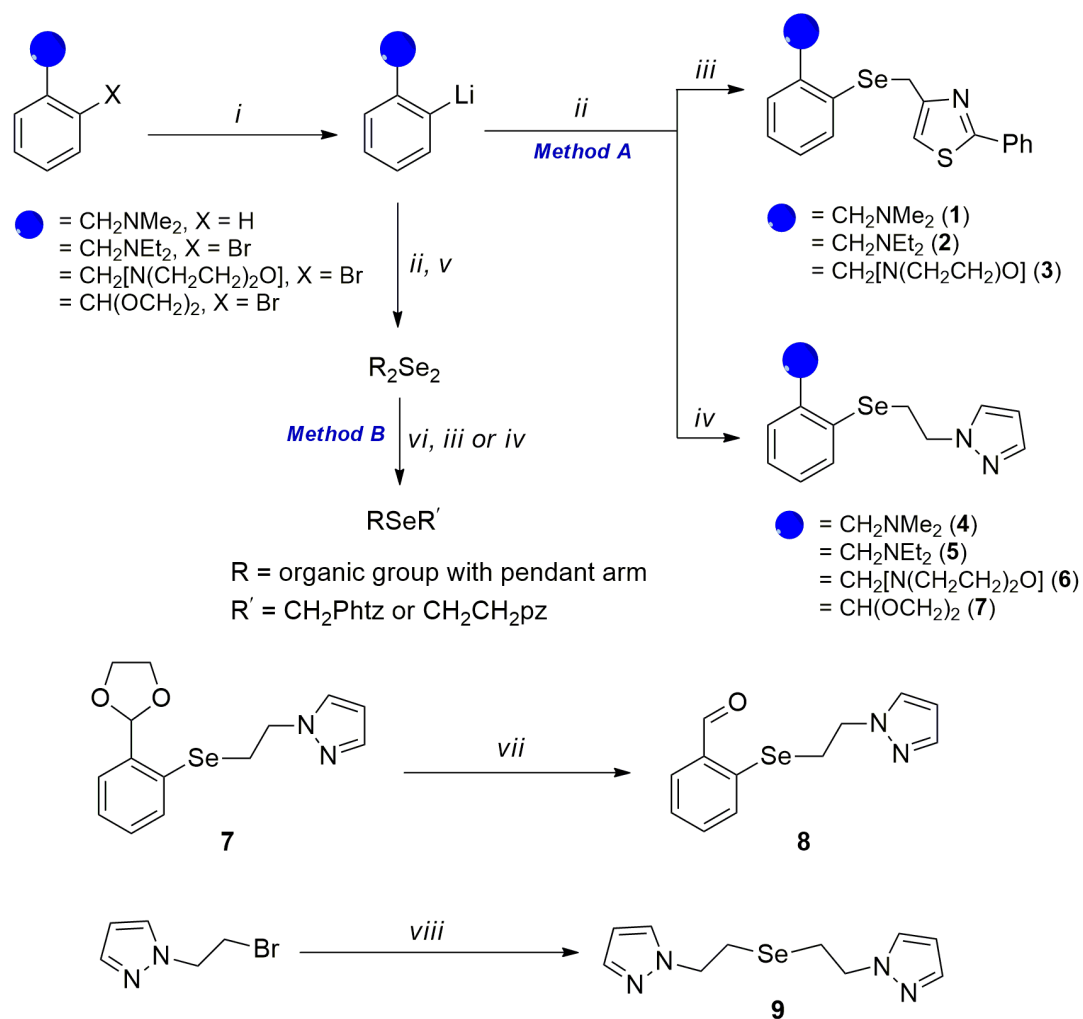
#### III.1. Diorganoseleniuri hetero- și homoleptice

Acest subcapitol discută sinteza și caracterizarea structurală a unor compuși de diorganoseleniu, precum și investigarea activității lor biologice potențiale, fie activitatea antioxidantă, fie activitatea antiproliferativă. O mare parte a subcapitolului este dedicată investigației intermediarilor diorganoselenoxid care au fost observați în timpul experimentelor RMN efectuate pentru a înțelege mecanismul din spatele comportamentului antioxidant al acestor specii.

##### III.1.1. Sinteza și caracterizare structurală

###### Sinteza

Compușii **1-6** au fost raportați anterior de către grupul nostru când au fost sintetizați urmând Metoda A (**Schema 10**).<sup>104,105</sup>



**Schema 10.** Sinteza compușilor **1-9**. Reactivi și condiții: *i*) <sup>n</sup>BuLi, hexan; *ii*) Se, THF; *iii*) PhtzCH<sub>2</sub>Cl; *iv*) pzCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br; *v*) H<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>; *vi*) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0°C; *vii*) acetona/apă, acid *p*-toluensulfonic; *viii*) Na<sub>2</sub>Se, apă/EtOH, reflux.

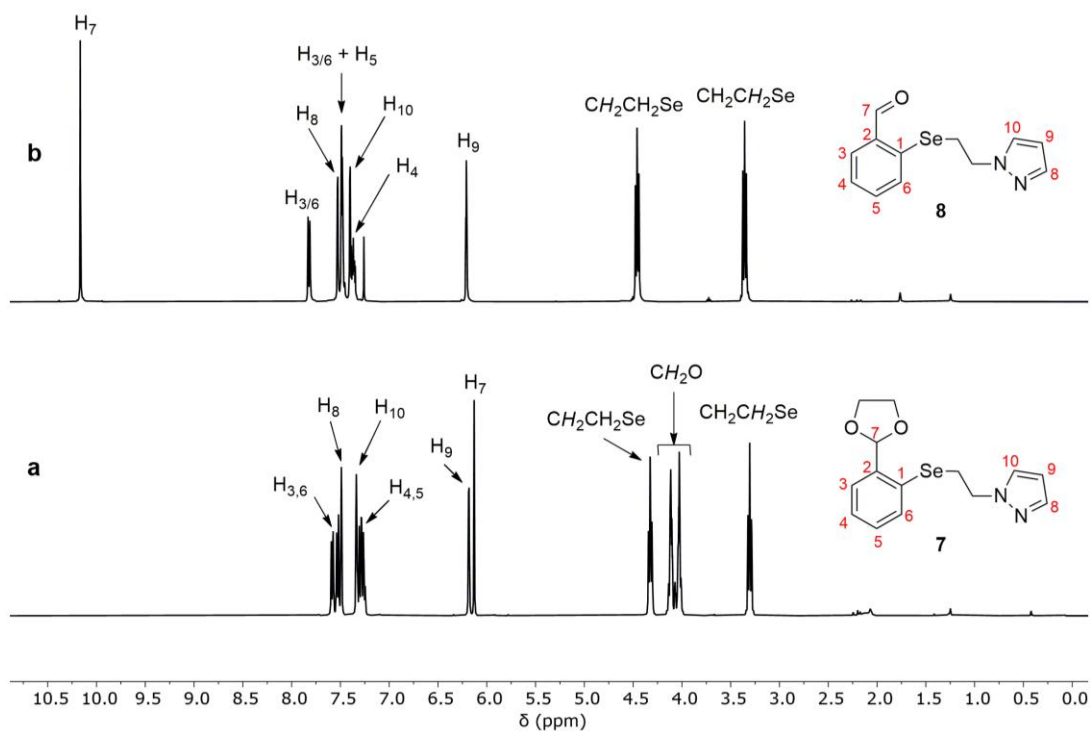
Diorganoseleniurile **2** și **4-7** au fost sintetizate pentru această lucrare prin Metoda B, care implică scindarea legăturii Se–Se în diorganodiseleniurile corespunzătoare cu exces de NaBH<sub>4</sub> în etanol absolut, degazat, la 0°C (baie de gheață) și reacția organoselenolatului de sodiu proaspăt preparat cu halogenura organică adecvată, așa cum este prezentat în **Schema 10**. Noul compus **7** a fost obținut urmând ambele căi sintetice. Compusul **8** a fost obținut prin deprotejarea acetalului **7** în amestec de solvenți apă/acetona, în condiții ușor acide. Compusul **9** a fost obținut prin reacția Na<sub>2</sub>Se proaspăt preparat cu 1-(2-bromoetil)-1*H*-pirazol într-un amestec apă/etanol, la reflux timp de 2 ore.

Compușii țintă au fost izolați fie ca solide incolore (**1**, **4** și **9**) sau galbene (**2** și **3**), fie ca uleiuri galbene (**5-8**) cu randamente moderate spre bune și sunt stabili la aer și umiditate. Chiar dacă s-a raportat anterior că compusul **2** a fost obținut sub formă de ulei galben,<sup>105</sup> acum a fost izolat ca un solid galben pal. Compușii prezintă o solubilitate bună în majoritatea solvenților organici comuni.

### *Spectroscopie RMN NMR*

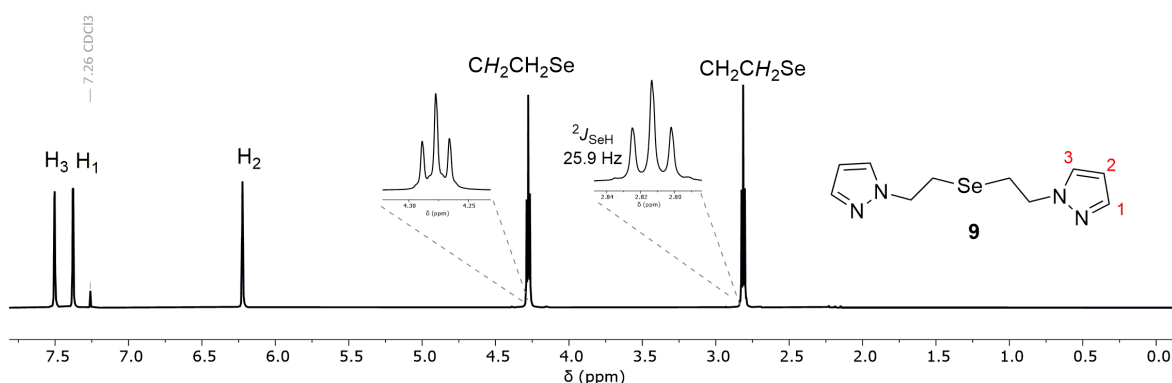
Toți compușii au fost caracterizați în soluție prin spectroscopie RMN multinucleară (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, <sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H}). Semnalele de rezonanță prezente în spectrele RMN <sup>1</sup>H și <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} au fost atribuite utilizând experimente RMN bidimensionale (COSY, HSQC, HMBC). Pentru compușii **1-6** raportați anterior, spectrele RMN din CDCl<sub>3</sub> sunt în acord cu datele publicate.<sup>104,105</sup> Cu toate acestea, spectrele <sup>1</sup>H RMN la temperatura camerei ale compușilor nu aduc dovezi pentru prezența interacțiunii N···Se în soluție, deoarece a fost observat un singur set de semnale de rezonanță pentru fragmentul –CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> (NR<sub>2</sub> = NMe<sub>2</sub>, NEt<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O).

În spectrul <sup>1</sup>H RMN al compusului **7**, un semnal multiplet corespunzător protonilor etilenici din gruparea dioxolan este observat la 4,01-4,18 ppm. Semnalul de rezonanță singlet corespunzător lui H<sub>7</sub> (6,1 ppm) în compusul **7** este deplasat la 10,2 ppm în spectrul <sup>1</sup>H RMN al compusului **8**, o deplasare chimică caracteristică pentru protonul CHO, în timp ce semnalul de rezonanță multiplet dispare, confirmând astfel deprotejarea completă a grupării formil (**Figura 8**). În spectrele <sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H} RMN ale compușilor **7** și **8**, semnale de rezonanță singlet sunt prezente la 229,1 ppm și, respectiv, 301,6 ppm, în intervalul specific pentru speciile de aril alchil diorganoseleniură.



**Figura 8.** Spectrele  $^1\text{H}$  RMN suprapuse ( $\text{CDCl}_3$ ) ale (a) compusului **7** și (b) compusului **8**.

Spectrul  $^1\text{H}$  RMN al compusului **9** prezintă două semnale de rezonanță triplet în regiunea alifatică care au fost atribuite protonilor  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , un semnal de rezonanță triplet la 6,22 ppm, care este caracteristic pentru protonul pz- $\text{H}_2$  și două semnale de rezonanță dublet care au fost atribuite celorlalți doi protoni din inelul pirazolic (**Figura 9**). Spectrul  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  RMN prezintă un semnal de rezonanță la 128,3 ppm, care se află în regiunea caracteristică pentru o diorganoseleniură cu substituenți alchil.



**Figura 9.** Spectrul  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) al compusului **9**.

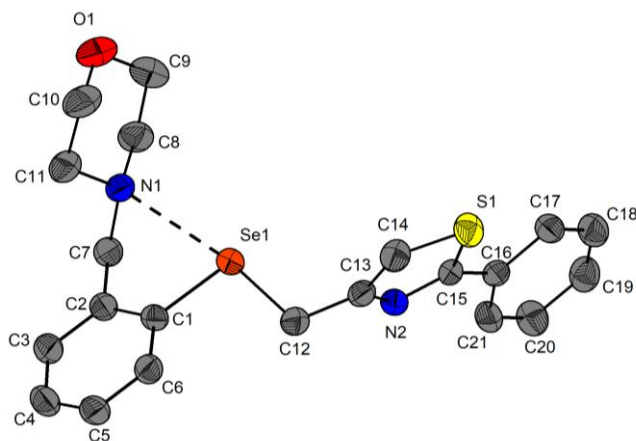
### *Spectrometrie de masă*

În spectrul de masă ESI+ al compusului **7**, peakul pseudo-molecular corespunde cu  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  la  $m/z$  347,02717, în timp ce în spectrul APCI+ MS al compusului **8**, peakul de bază corespunde la  $[\text{M} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{pz}]^+$  la  $m/z$  184,9508. Pentru compusul **9**, spectrul de masă

ESI+ arată peakul pseudo-molecular care corespunde cu  $[M + H]^+$  la  $m/z$  271,04773 și un alt peak corespunzător  $[M - CH_2CH_2pZ]^+$  la  $m/z$  174,97647.

### *Difracție de raze X pe monocristal*

Structurile moleculare ale compușilor **1** și **4** au fost raportate anterior de grupul nostru<sup>104</sup> și au arătat prezența interacțiunii intramoleculare  $N \cdots Se$  între atomul de azot din brațul pendent și atomul de calcogen. Pentru compusul **3** au fost obținute cristale adecvate pentru difracția de raze X pe monocristal. Și în acest caz, structura moleculară arată o coordinare intramoleculară a atomului de azot din inelul morfolinil la atomul de seleniu ( $N1 \cdots Se1$  2,962 Å vs.  $\Sigma r_{vdW}(Se,N) = 3,54 \text{ Å}^{58}$ ), dând astfel naștere la o geometrie de coordinare distorsionată în formă de T pentru atomul de seleniu ( $N1-Se1-C12$  171,70°) (**Figura 11**). Ca rezultat, compusul poate fi descris ca o specie neutră, hipercoordinată  $10-Se-3$ .



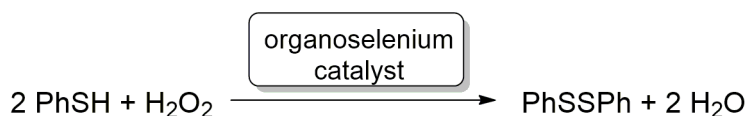
**Figura 11.** Reprezentarea ORTEP a compusului **3**, cu elipsoizi la nivelul de probabilitate de 30%. Atomii de hidrogen au fost omiși pentru claritate.

Interacțiunea intramoleculară generează un inel  $SeC_3N$  neplanar care este pliat în jurul axei imaginare  $C7 \cdots Se$ , inducând astfel chiralitate planară. Ca rezultat, compusul cristalizează ca un amestec de izomeri  $R_{N1}$  și  $S_{N1}$ . Lanțurile polimerice în zig-zag separate ale izomerilor  $R_{N1}$ -**3** și  $S_{N1}$ -**3** sunt generate prin interacțiuni intermoleculare  $\pi H \cdots Cg'$  ( $C16'-C21'$ ) cu o valoare de 2,92 Å ( $< 3,0 \text{ Å}$ ,  $\gamma = 16,4^\circ < 30^\circ$ <sup>107,108</sup>) între un proton din gruparea morfolinil și inelul fenil din gruparea feniltiazol al unei molecule învecinate. Inelul morfolinil are o conformație de scaun, cu O1 și N1 în vârfuri.

### **III.1.2. Evaluarea activității antioxidante**

Activitatea antioxidantă potențială a derivaților de pirazol **4-7** și **9** a fost explorată prin măsurarea timpului necesar pentru a reduce concentrația tiolului cu 50% ( $T_{50}$ )

determinat conform metodei Tomoda<sup>47,74</sup> folosind tiofenolul ca alternativă la glutation. Reacția a fost urmată prin spectroscopie UV-Vis la 305 nm, lungimea de undă maximă de absorbție a PhSSPh.



**Tabelul 4** centralizează valorile  $T_{50}$  calculate și eficiența relativă la Ebselen. În general, diorganoseleniurile testate au arătat doar o activitate antioxidantă moderată în comparație cu diorganodiseleniurile înrudite și Ebselen. Pentru seria testată, activitatea antioxidantă scade în ordinea  $5 > 4 \approx 9 > 6 \approx 7$ , dar numai compusul **5** a avut o activitate antioxidantă puțin mai bună decât Ebselen.

**Tabelul 4.** Valorile  $T_{50}$  ale compușilor seleniu-organici testați.

| Catalyst <sup>a</sup>  | $T_{50}$ (min) <sup>b,c</sup>        | Efficiency relative to Ebselen |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|
| <b>4</b>   | 174.52 ( $\pm 16.46$ )               | 0.88                           |
| <b>5</b>   | 127.54 ( $\pm 0.93$ )                | 1.20                           |
| <b>6</b>   | 197.40 ( $\pm 21.37$ )               | 0.78                           |
| <b>7</b>   | 199.31 ( $\pm 11.43$ )               | 0.77                           |
| <b>9</b>   | 176.18 ( $\pm 5.85$ )                | 0.87                           |
| [2-(Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ] <sub>2</sub> Se <sub>2</sub>   | 2.29 ( $\pm 0.05$ )                  | 67.4                           |
| [2-{(CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH}C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ] <sub>2</sub> Se <sub>2</sub> | 15.91 ( $\pm 0.87$ )                 | 9.69                           |
| Ebselen <sup>110</sup>   | 154.26 ( $\pm 6.35$ ) <sup>110</sup> | 1.00                           |
| Ph <sub>2</sub> Se <sub>2</sub> <sup>110</sup>   | 55.04 ( $\pm 3.50$ ) <sup>110</sup>  | 2.80                           |

<sup>a</sup> Condiții: MeOH, catalizator (0.1 mM), PhSH (2 mM), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5 mM)

<sup>b</sup>  $T_{50}$  este timpul necesar reducerii concentrației de tiol la 50% în urma adăugării H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

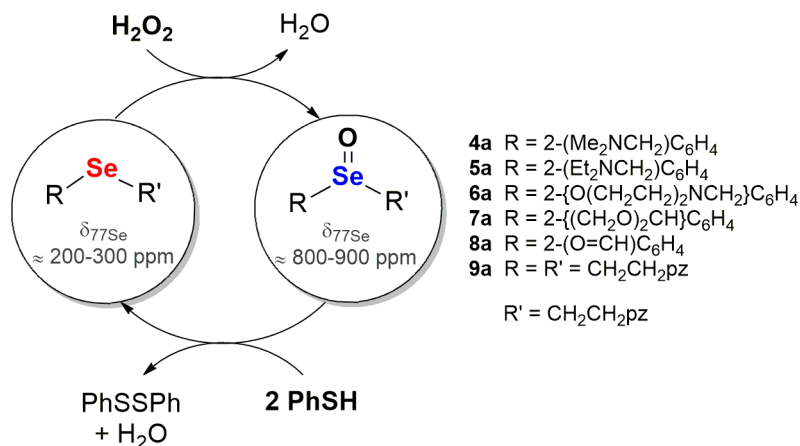
<sup>c</sup> Deviația standard este data în paranteză.

### Investigarea mecanismului de reacție

Reacțiile dintre compușii seleniu-organici și H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, precum și cea dintre intermediarul rezultat și PhSH, în metanol-*d*<sub>4</sub> au fost urmărite prin spectroscopie <sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H} și <sup>1</sup>H RMN. Rezultatele obținute sunt în acord cu alte date din literatură<sup>111,112</sup> și arată că reacțiile sunt reversibile și au loc prin intermediul unui intermediar diorganoselenoxid (**Schema 11**).

La adăugarea de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> la compusul seleniu-organic, deplasarea chimică în spectrele <sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H} RMN se deplasează în jos la o valoare corespunzătoare unei specii de diorganoselenoxid (**Tabelul 5**) și când se adaugă PhSH (2 echiv.), semnalul se deplasează înapoi la valoarea inițială, confirmând astfel re-formarea diorganoseleniurilor. În toate

cazurile, intermediarul diorganoselenoxid pare a fi stabilizat prin interacțiuni intramoleculare.



**Schema 11.** Interconversia între diorganoseleniuri și diorganoselenoxizi.

**Tabelul 5.** Deplasările chimice în spectrele <sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H} RMN ale compuşilor **4-9** și **4a-9a** în metanol-*d*<sub>4</sub>.

| Diorganoselenide | <sup>77</sup> Se{ <sup>1</sup> H} NMR<br>δ (ppm) | Diorganoselenoxide | <sup>77</sup> Se{ <sup>1</sup> H} NMR<br>δ (ppm) |
|------------------|--|--------------------|--|
| <b>4</b>         | 233.8  | <b>4a</b>          | 821.4  |
| <b>5</b>         | 237.1  | <b>5a</b>          | 819.4  |
| <b>6</b>         | 241.6  | <b>6a</b>          | 824.1  |
| <b>7</b>         | 224.8  | <b>7a</b>          | 835.1  |
| <b>8</b>         | 302.3  | <b>8a</b>          | 804.7  |
| <b>9</b>         | 138.5  | <b>9a</b>          | 852.6  |

La adăugarea de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2 echiv.) într-o soluție de metanol-*d*<sub>4</sub> de diorganoseleniură **4**, două specii pot fi observate în raport de aproximativ 1:1 după 30 de minute, iar după alte 20 de minute este prezentă o singură specie și anume diorganoselenoxidul **4a**. Când PhSH (2 echiv.) a fost adăugat la soluția rezultată, reformarea diorganoseleniurii **4** a putut fi observată împreună cu formarea PhSSPh și două specii minore suplimentare (**Figura 14**).

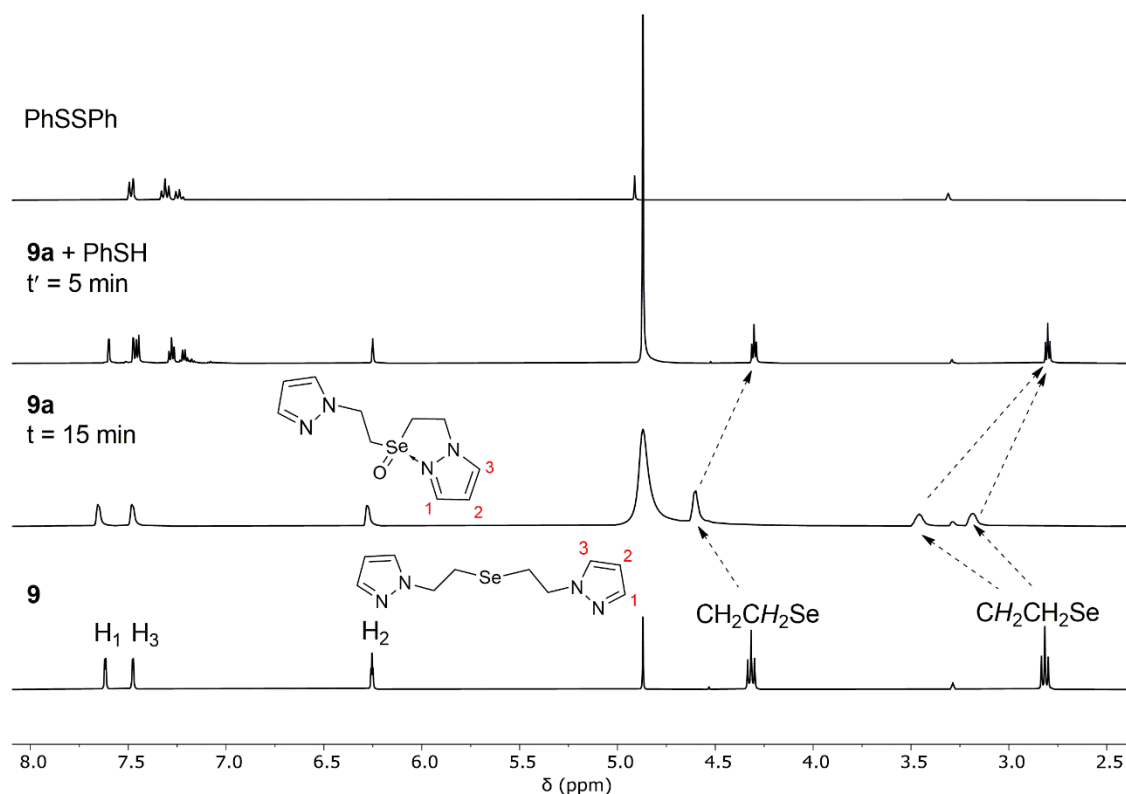
În regiunea alifatică a spectrului <sup>1</sup>H RMN al diorganoselenoxidului **4a**, prezența unui sistem de spin AB pentru protonii CH<sub>2</sub> din brațul pendent și patru semnale multiplu corespunzând celor patru protoni neechivalenți din gruparea -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (**Figura 15**) sugerează prezența a două interacțiuni N⋯Se intramoleculare în moleculă.





Spectrele  $^1\text{H}$  RMN ale diorganoselenoxidilor **5a** și **6a** prezintă același tip de semnale de rezonanță multiplă pentru cei patru atomi de hidrogen din fragmentul  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  și un sistem de spin AB pentru protonii metilenici din brațul pendent. În plus, sunt prezente două seturi de semnale multiplă caracteristice pentru atomii de hidrogen din fragmentele etil și, respectiv, morfolinil. Aceste specii sunt mai puțin stabile decât diorganoselenoxidul **4a** în soluție, prin urmare nu au putut fi obținute date RMN complete pentru ele. Spectrele  $^1\text{H}$  RMN au sugerat că diorganoselenoxidii **7a** și **8a** sunt în amestec cu alți compuși, dar numai o specie de diorganoselenoxid, așa cum se observă în spectrele  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  RMN.

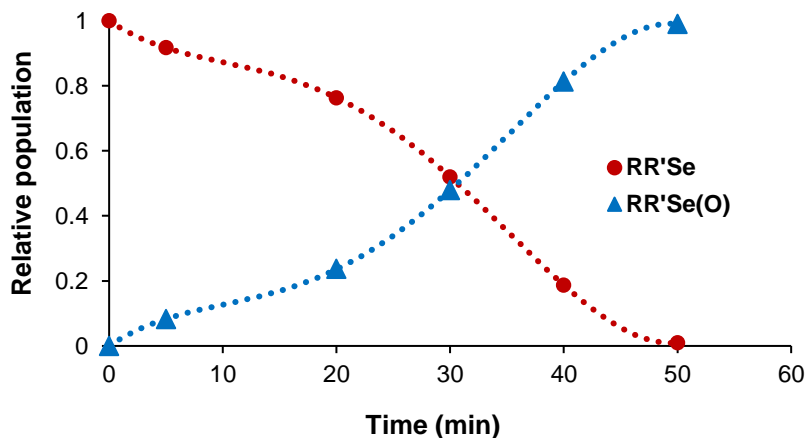
După adăugarea de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (2 echiv.) la compusul  $(\text{pzCH}_2\text{CH}_2)_2\text{Se}$  (**9**), s-a observat formarea completă a  $(\text{pzCH}_2\text{CH}_2)_2\text{Se}(\text{O})$  (**9a**) după 15 min (spectre  $^1\text{H}$  și  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  RMN). În câteva minute de la adăugarea PhSH (2 echiv.), diorganoselenoxidul a reacționat complet și diorganoseleniura a fost reformată, împreună cu PhSSPh (**Figura 18**). Cele trei semnale de rezonanță largi din regiunea alifatică a spectrului  $^1\text{H}$  RMN al **9a**, care au fost atribuite protonilor  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , indică un comportament fluxional al compusului în soluție cu un singur pirazol coordonat alternativ la atomul de seleniu.



**Figura 18.** Mecanismul de reacție al compusului **9** urmărit prin spectroscopie  $^1\text{H}$  RMN (metanol- $d_4$ ) și spectrul  $^1\text{H}$  RMN (metanol- $d_4$ ) al PhSSPh.

Profilul cinetic pentru oxidarea lui **4** la **4a** (**Figura 20**) arată o relație sigmoidală inversă între diorganoseleniură și diorganoselenoxid. După o fază latentă relativ scurtă (20

minute), semnalele de rezonanță ale compusului **4** au început să scadă mai rapid în intensitate odată cu apariția simultană de noi multipleți care au fost atribuiți diorganoselenoxidului **4a**. Acest comportament ar putea sugera că produsul oxidat acționează ca un catalizator pentru prima etapă a reacției.



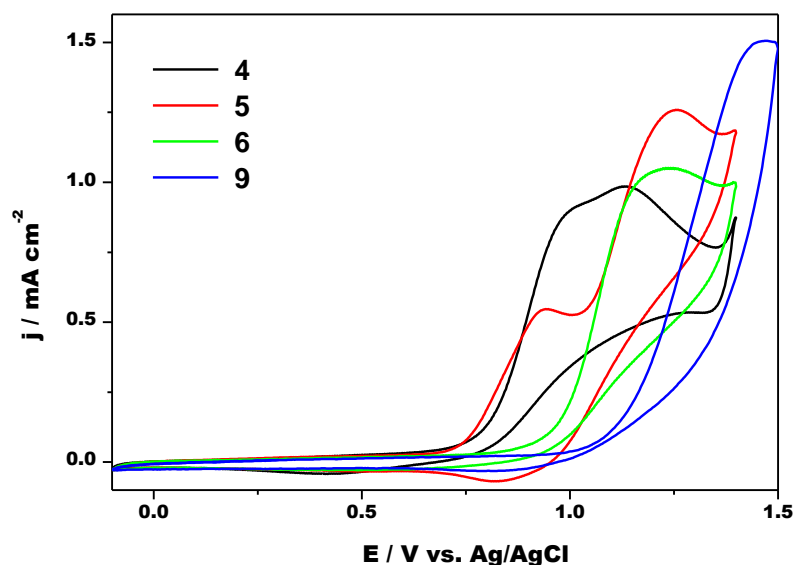
**Figura 20.** Reprezentarea profilului cinetic derivat din ariile normalizate ale semnalelor de rezonanță  $^1\text{H}$  RMN selectate ( $\delta = 6,23$  ppm pentru diorganoseleniura **4** și  $\delta = 6,29$  ppm pentru diorganoselenoxidul **4a**, corespunzător pz-H<sub>9</sub>).

### *Voltametrie ciclică*

Proprietățile electrochimice ale compușilor selectați **4-6** și **9** au fost investigate în metanol cu electrozi de lucru de aur și carbon vitros. Intervalul de potențial aplicat a fost ales astfel încât să evidențieze oxidarea la speciile Se(IV) (diorganoselenoxizi) și speciile Se(VI) (diorganoselendioxizi) și pentru a evita oxidarea solventului și reducerea la Se(0).

**Figura 21** prezintă voltamogramele ciclice ale compușilor măsurate pe electrodul de aur. În general, peakurile voltametrice obținute sunt ireversibile și numai compusul **5** prezintă un peak catodic mic asociat celei de-a doua oxidări. Pentru compușii **4** și **5**, se poate observa o oxidare clară în două etape, indicând stabilitatea speciilor corespunzătoare de diorganoselenoxid **4a** și **5a** în intervalul de potențial dintre peakurile succesive de oxidare, în timp ce pentru diorganoseleniurile **6** și **9** se poate observa un singur peak de oxidare, ceea ce indică faptul că diorganoselenoxizii sunt oxidați în continuare la diorganoselendioxizi.

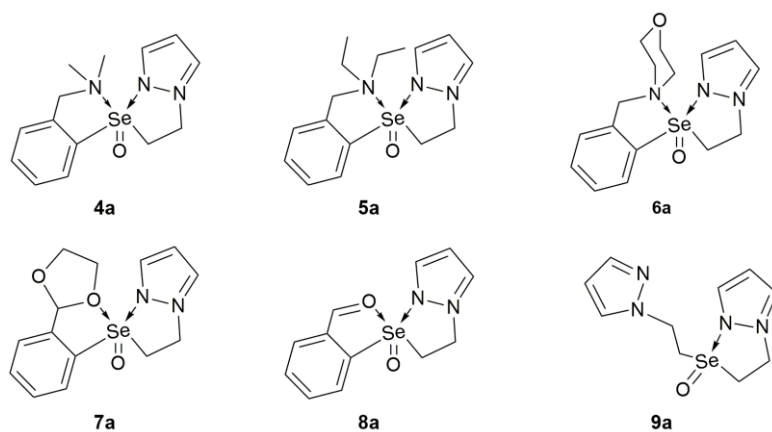
Potențialele pentru peakul asociat cu prima etapă de oxidare la speciile Se(IV) (diorganoselenoxizi) sunt în intervalul +0,95 până la +1,0 V față de Ag/AgCl, în timp ce oxidarea totală la diorganoselendioxid are loc în intervalul + 1,1 până la +1,5 V față de Ag/AgCl. Compușii **4** și **5** au fost cei mai promițători agenți antioxidanți, în acord cu rezultatele obținute pentru T<sub>50</sub>.



**Figura 21.** Voltamogramele ciclice pentru diorganoseleniurile **4-6** și **9**. Electrode de aur, viteză de scanare  $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$ . Concentrații: **4**, 2.6 mM; **5**, 2.45 mM; **6**, 2.34 mM; **9**, 3.03 mM.

### Calculule DFT

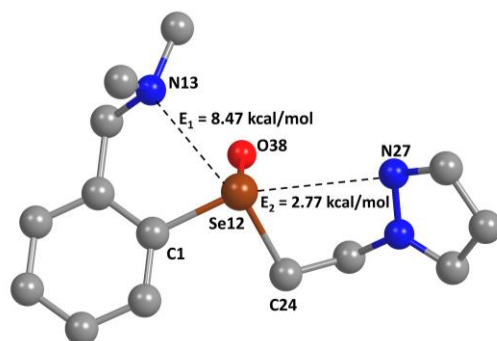
Pentru a înțelege mai bine natura și implicația interacțiunilor  $\text{N} \cdots \text{Se}$  asupra stabilității speciilor de diorganoselenoxid **4a-9a**, calculele DFT au fost efectuate folosind PBE1PBE 6-31G(d,p)/Grimme's dispersion (D3 version). **Schema 12** prezintă structurile propuse ale diorganoselenoxidizilor pe baza concluziilor desprinse din spectrele experimentale RMN.



**Schema 12.** Structurile propuse ale diorganoselenoxidizilor **4a-9a** cu două interacțiuni  $\text{N} \cdots \text{Se}$  intramoleculare pentru speciile **4a-8a** și o interacțiune pentru **9a**.

Calcululele DFT au fost efectuate atât în fază gazoasă, cât și în soluție de metanol (SCRF IEF-PCM) și au fost evaluați o serie de parametri în raport cu puterea interacțiunii – distanța interatomică, indicii de legătură Wiberg (WBIs),<sup>118</sup> și energiile de interacțiune.

Geometria optimizată a diorganoselenoxidului **4a** în metanol care arată cele două interacțiuni  $N\cdots Se$  este prezentată în **Figura 22**.



**Figura 22.** Structura optimizată DFT a diorganoselenoxidului **4a**, în metanol. Atomii de hidrogen au fost omiși pentru claritate. Distanțe de legătură (indici de legătură Wiberg în paranteze): N13–Se12 2.760 Å (0.057), N27–Se12 3.173 Å (0.019).

Studii detaliate asupra sistemelor cu interacțiuni intramoleculare heteroatom-calcogen de nelegătură sugerează că interacțiunea dintre orbitalul perechii singure de electroni a heteroatomului (N sau O) și un orbital  $\sigma^*_{Se-X}$  de antilegătură duce la o legătură hipervalentă nesimetrică slabă.<sup>55,120,121</sup>

În general, interacțiunea orbitală dintre perechea singură de electroni de la donor și orbitalul de antilegătură  $Se-X$  ( $X = C$ , halogen etc.) este maximizată de geometria coliniară dintre atomul donor (Y) și orbitalul acceptor  $\sigma^*_{Se-X}$ . În funcție de intensitatea interacțiunii  $Y\cdots Se$ , unghiul  $Y\cdots Se-X$  variază de la  $165^\circ$  la  $180^\circ$ , cu cât interacțiunea este mai puternică, cu atât unghiul este mai liniar. În studiul de față, unghiurile  $Y\cdots Se-X$  variază de la  $163^\circ$  la  $171^\circ$  pentru interacțiunea dintre heteroatom (N sau O) din brațul pendent și atomul de seleniu, în timp ce pentru interacțiunea care implică atomul de azot din pirazol unghiurile sunt și mai deviate de la liniaritate ( $158^\circ$ – $161^\circ$ ). Abaterea mare de la liniaritate sugerează în unele cazuri interacțiuni slabe sau absența acestora.

Valoarea energiei de interacțiune care implică atomul donor din brațul pendent (6,6–10,1 kcal·mol<sup>-1</sup> în metanol) indică o interacțiune slabă sau mediu-slabă pentru diorganoselenoxidii **4a-6a** și **8a**, dar extrem de slabă, dacă nu absentă, pentru **7a** și **9a**. S-a evidențiat o interacțiune foarte slabă între atomul de azot al inelului pirazolic și seleniu, energiile de interacțiune fiind în intervalul 1,6–2,8 kcal·mol<sup>-1</sup> în metanol. Când se compară distanțele interatomice optimizate și energiile de interacțiune în faza gazoasă și în soluție, se observă că solvatarea favorizează interacțiunea mai puternică.

Orbitalii moleculari care conțin perechile singure de electroni ai atomilor de azot, atât în brațul pendent, cât și în inelul pirazolic, sunt orientați corespunzător către orbitalii

moleculari de antilegătură neocupați de pe atomul de seleniu, făcând astfel posibilă existența interacțiunii intramoleculare. Orbitalii moleculari capabili să accepte electroni sunt orbitalii  $\sigma^*_{\text{Se-C}}$  de antilegătură.

Pentru compusul **9a**, geometria optimizată arată doar o interacțiune slabă de nelegătură intramoleculară  $\text{N}\cdots\text{Se}$  (1,59 kcal/mol) cu un inel pirazolic în poziția favorabilă interacțiunii, în timp ce celălalt inel pirazolic este întors cu atomul de azot în direcția opusă.

### *Înțelegerea interacțiunii de nelegătură în sistemele studiate*

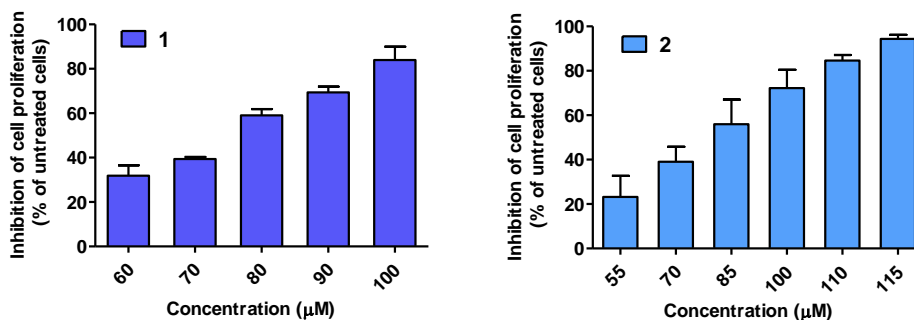
Calcululele pentru diorganoselenoxizii **4a** și **9a** au fost extinse la speciile care prezintă doar cea mai puternică interacțiune pentru **4a**, două interacțiuni pentru **9a** sau nicio interacțiune și a fost efectuată analiza NBO.

În comparație cu situația neperturbată, s-a observat o ușoară alungire a legăturii  $\text{Se}=\text{O}$  în structurile optimizate. Din punct de vedere energetic, prezența a două, una sau nicio interacțiune  $\text{N}\rightarrow\text{Se}$  nu afectează semnificativ stabilitatea diorganoselenoxidului, structura optimizată a lui **4a** cu două interacțiuni intramoleculare fiind cu doar  $1,88 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  mai stabilă decât structura fără interacțiuni, în timp ce pentru compusul **9a** specia cu o singură interacțiune  $\text{N}\rightarrow\text{Se}$  s-a dovedit a fi cea mai stabilă, așa cum s-a presupus din datele experimentale RMN.

În concluzie, analiza NBO sugerează că interacțiunea  $\text{N}\rightarrow\text{Se}$  prezentă în acești compuși are un caracter în principal covalent, mai degrabă decât electrostatic, și provine dintr-o interacțiune de transfer de sarcină între o pereche de electroni singuratică de pe atomul donor și un orbital de antilegătură pe seleniu ( $\sigma^*_{\text{Se-C}}$ ).

### **III.1.3. Evaluarea activității antiproliferative**

Derivații de feniltiazol **1-3** au fost testați pentru activitatea antiproliferativă împotriva celulelor de melanom murin B16.F10 utilizând testul colorimetric ELISA-BrdU. Efectele diferitelor concentrații ale compușilor asupra proliferării celulelor canceroase sunt prezentate în **Figura 27**. Efectul citotoxic al compușilor asupra celulelor B16.F10 a fost similar și s-a corelat pozitiv cu concentrațiile testate ( $r = 0,98$  pentru **1**;  $r = 0,98$  pentru **2**). Rezultatele au fost susținute și de calculul valorilor  $\text{IC}_{50}$  pentru acești compuși (**Tabelul 10**). Derivații cu grupări metil și etil în brațul pendent prezintă o activitate similară bună în comparație cu medicamentul standard Dacarbazină.<sup>124</sup> Cu toate acestea, la înlocuirea grupării  $\text{NR}_2$  ( $\text{R} = \text{Me}, \text{Et}$ ) din brațul pendent cu un substituent mai voluminos (morfolinil), activitatea este practic pierdută, deoarece compusul **3** nu a prezentat activitate antiproliferativă pentru concentrații de până la  $300 \mu\text{M}$ .



**Figura 27.** Efectul antiproliferativ dependent de concentrație al compușilor **1** și **2** în comparație cu celulele martor B16.F10 netratate.

**Tabelul 10.** Valorile  $IC_{50}$  ale compușilor **1-2** asupra celulelor de melanom murin B16.F10.

| Compound       | 1     | 2    | Dacarbazine     |
|----------------|-------|------|-----------------|
| $IC_{50}$ (μM) | 84.36 | 82.9 | $149.7 \pm 1.9$ |

Derivații de pirazol **4-9** au fost testați pentru activitatea antiproliferativă împotriva celulelor de carcinom de colon murin C26 folosind testul colorimetric ELISA-BrdU. Din păcate, pentru concentrații de până la 300 μM ale compușilor **4** și **5**, celulele tratate au proliferat comparativ cu celulele de carcinom de colon C26 netratate. Pentru o valoare peste această concentrație, s-a considerat că compușii nu au activitate antiproliferativă împotriva acestui tip de celule.

Valoarea  $IC_{50}$  a putut fi calculată numai pentru derivatul cu morfolinil în brațul pendant **6** ( $IC_{50} = 200,4 \mu\text{M}$ ), dar valoarea este mult mai mare decât cea a medicamentelor standard 5-fluorouracil ( $IC_{50} = 5,38 \mu\text{M}$ ) și cea a Deltoninei ( $IC_{50} = 1,22 \mu\text{M}$ ),<sup>125</sup> făcând și acest compus practic inactiv.

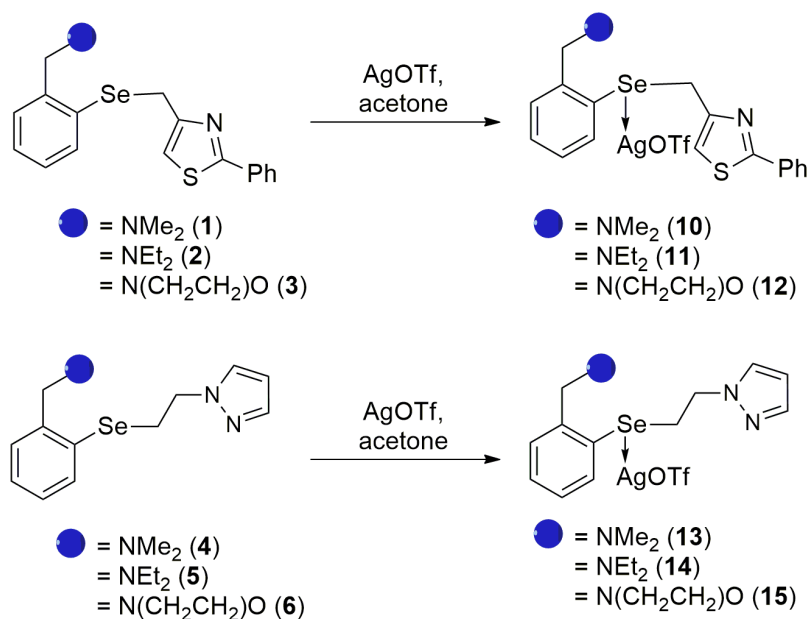
## III.2. Complecși ai metalelor din grupa 11 cu diorganoseleniuri ca liganzi neutri

Acest subcapitol cuprinde rezultatele obținute în urma investigației capacității de coordinare a compușilor **1-9** față de metale *d*. Liganzii au fost reacționați cu diferite săruri de Ag(I), Cu(I) și Cu(II) în raport molar ligand/sare metalică 1:1. O serie de complecși metalici noi au fost obținuți și caracterizați prin spectroscopie RMN multinucleară ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ ), spectrometrie de masă, analiză elementală, spectroscopie IR și UV-Vis, măsurători de conductivitate molară și difracție de raze X pe monocristal.

### III.2.1. Complecși de argint(I) ai liganzilor heteroleptici

#### Sinteză

Diorganoseleniurile heteroleptice **1-6** au fost reacționate cu AgOTf în raport molar 1:1 în acetonă la temperatura camerei (**Schema 13**). Au fost luate măsuri de precauție pentru a evita expunerea la lumină, dar nu au fost luate măsuri speciale pentru a evita aerul sau umiditatea.

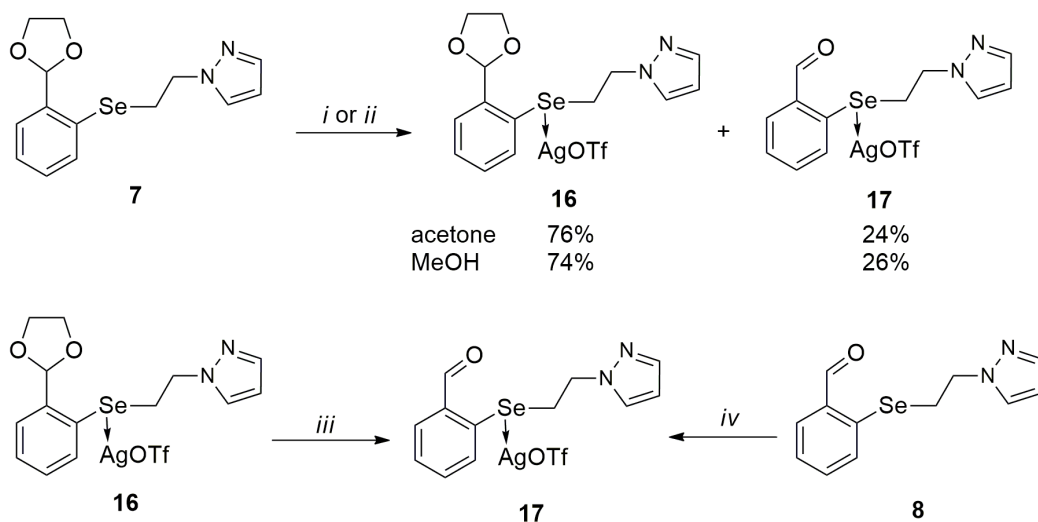


**Schema 13.** Sinteza complecșilor de argint(I) **10-15**.

După evaporarea solventului și spălarea cu dietil-eter, complecșii de argint(I) **10-15** au fost izolați ca solide incolore și galben-pal, stabile la aer, sensibile la lumină, cu randamente bune până la excelente. În timp, derivații de feniltiazol sunt mai stabili decât derivații de pirazol, care încep să se descompună lent după câteva luni în aer în absența luminii.

În încercarea de a obține complexul **16** prin reacția ligandului **7** cu AgOTf în acetonă sau metanol, s-a obținut un amestec de compuși **16** și **17** (**Schema 14**). Nu s-au făcut

încercări suplimentare de izolare a complexului **16** din amestec. Complexul **17** a fost obținut ca solid incolor prin reacția ligandului **8** cu AgOTf în acetonă în absența luminii.



**Schema 14.** Schema de reacție pentru complexii **16** și **17**. Reactivi și condiții: *i*) AgOTf, acetonă, 40 min; *ii*) AgOTf, MeOH, 20 min; *iii*) acetonă, 2 zile; *iv*) AgOTf, acetonă, 40 min.

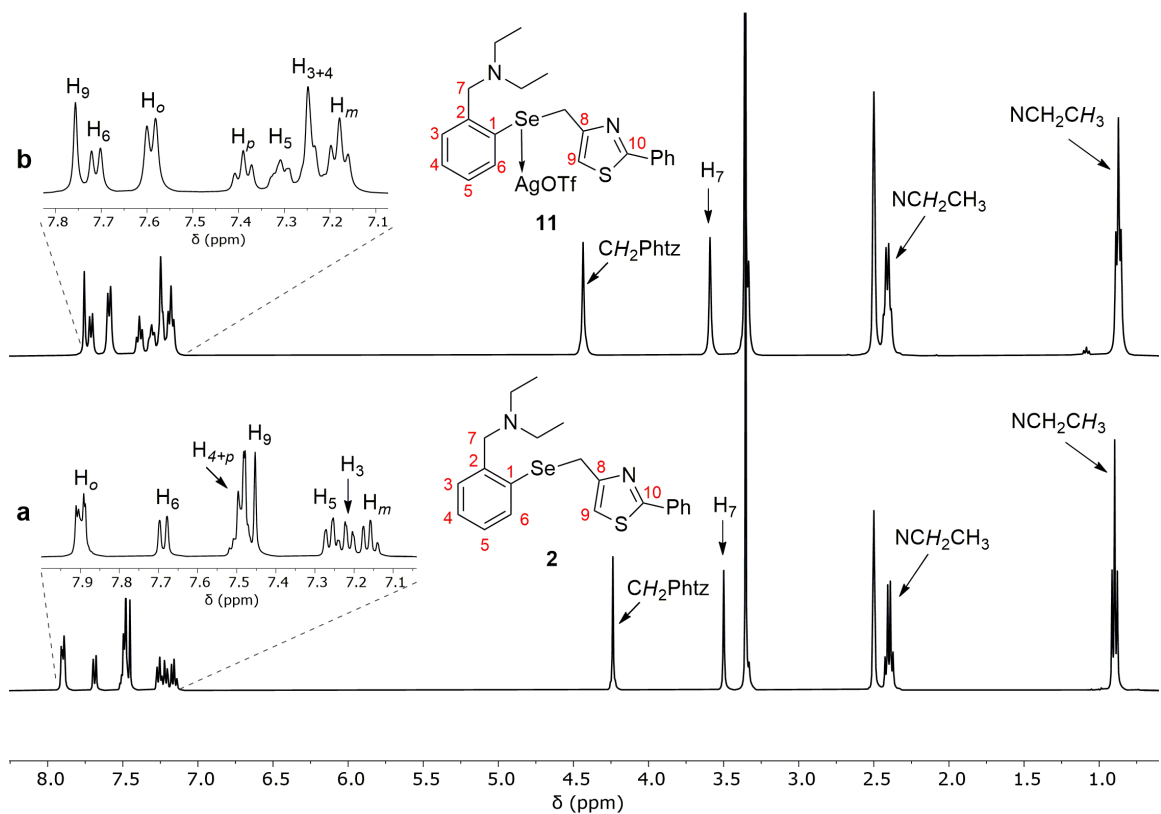
### *Spectroscopie RMN*

**Figura 29** prezintă spectrele  $^1\text{H}$  RMN suprapuse ale ligandului **2** și complexului **11**. În comparație cu liganzii corespunzători, semnalele de rezonanță ale complexilor **10-12** sunt deplasate la deplasări chimice mai mari. Semnalul de rezonanță singlet corespunzător protonilor metilenici din brațul pendent pare ușor lărgit, indicând un posibil proces rapid de coordinare-decoordinare.<sup>55</sup> Spectrele  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  RMN arată câte un semnal de rezonanță, ecranat în comparație cu liganzii liberi cu 76 ppm pentru **10** și **12** (acetonă- $d_6$ ) și 38 ppm pentru compusul **11** (DMSO- $d_6$ ).

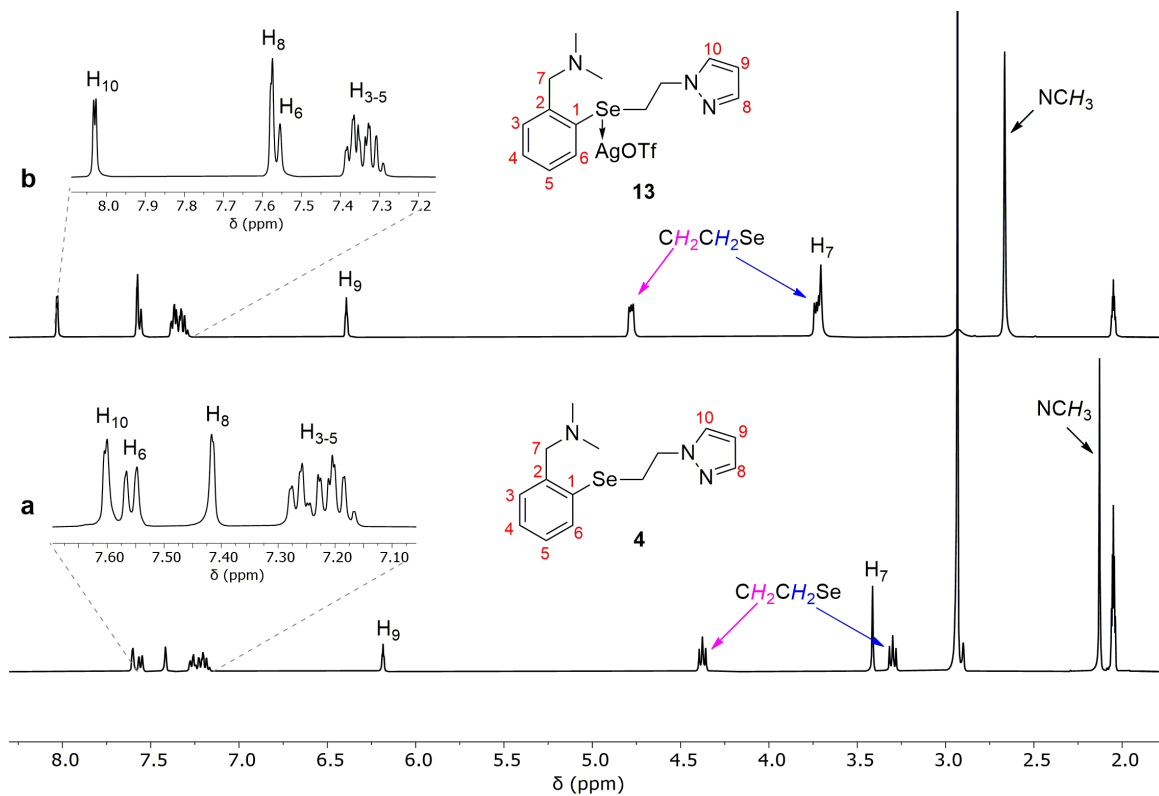
Chiar dacă complexii **13-15** au fost relativ bine solubili în  $\text{CDCl}_3$ , semnalele de rezonanță au fost mai bine rezolvate în acetonă- $d_6$ . **Figura 31** prezintă spectrele  $^1\text{H}$  RMN suprapuse ale ligandului **4** și ale complexului **13**. Cu excepția unor suprapuneri în cazul complexilor **13** și **15** în care semnalul de rezonanță pentru  $\text{H}_7$  se suprapune cu semnalul de rezonanță pentru  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}$  și, respectiv,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , semnalele sunt bine separate.

Pentru compușii **13-15**, spectrele  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  RMN prezintă un semnal de rezonanță, ecranat în comparație cu liganzii liberi cu 22 ppm, indicând prezența unei interacțiuni  $\text{Se}\cdots\text{Ag}$  în soluție.





**Figura 29.** Spectrele  $^1\text{H}$  RMN suprapuse ( $\text{DMSO-}d_6$ ) ale (a) ligandului **2** și (b) complexului **11**.



**Figura 31.** Spectrele  $^1\text{H}$  RMN suprapuse ( $\text{acetone-}d_6$ ) ale (a) ligandului **4** și (b) complexului **13**.

Pentru complexul **17**, spectrul  $^1\text{H}$  RMN prezintă semnale de rezonanță similare cu cele ale ligandului liber, regiunea aromatică suferind modificări importante. Semnalul de rezonanță din spectrul  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  RMN este deplasat cu 6 ppm în comparație cu semnalul ligandului.

Spectrele  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ale tuturor complecșilor arată toate semnalele de rezonanță așteptate și au fost atribuite utilizând spectre RMN 2D. În comparație cu spectrele liganzilor, semnalele de rezonanță sunt dezecranate și un semnal de rezonanță suplimentar tip cvartet de intensitate scăzută este prezent în toate cazurile. Corespunde atomului de carbon din gruparea  $\text{CF}_3$  în jur de 120 ppm cu o constantă de cuplaj  $^1J_{\text{CF}}$  de aprox. 320 Hz.

Prezența fluorului în molecule a fost confirmată de spectrele  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  RMN care arată un singur semnal de rezonanță singlet la  $\delta_{^{19}\text{F}} = -77$  ppm.

### *Spectrometrie de masă*

Spectrele de masă ESI+ au adus dovezi pentru complexarea liganzilor la centrul metalic. Peakurile de bază apar la valori  $m/z$  corespunzătoare fragmentului  $[\text{LAg}]^+$  în toate cazurile. De exemplu, spectrul ESI+ HRMS al compusului **13** prezintă peakuri la valori  $m/z$  de 415,97945, 308,06609, 265,02393 și 214,01294 corespunzătoare fragmentelor  $[\text{LAg}]^+$ ,  $[\text{L} - \text{H}]^+$ ,  $[\text{L} - \text{NMe}_2]^+$  și  $[\text{L} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{pz}]^+$ .

### *Conductivitate molară*

Măsurătorile de conductivitate molară pentru soluțiile  $10^{-3}$  M în MeCN ale compușilor **10-12** indică un comportament electrolitic 1:1, iar pentru soluțiile  $10^{-3}$  M în metanol ale complecșilor **13-15** și **17** indică tot un comportament electrolitic 1:1.<sup>127</sup>

### *Spectroscopie IR*

Pentru complecșii **10-12**, benzile caracteristice pentru inelul tiazol care apar în regiunea  $1040\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$  se suprapun cu benzile pentru fragmentul triflat.<sup>128</sup> Unele dintre cele mai puternice benzi din spectre apar în regiunile  $740\text{-}770\text{ cm}^{-1}$  și  $630\text{-}660\text{ cm}^{-1}$  și corespund vibrației în afara planului legăturilor  $=\text{C}-\text{H}$  în inele benzenice monosubstituite și 1,2-disubstituite. În cazul speciilor **13-15** și **17**, au fost identificate o serie de trei benzi corespunzătoare pirazolilor *N*-alchilați în regiunea  $1250\text{-}1520\text{ cm}^{-1}$ .<sup>129</sup> Benzile puternice corespunzătoare vibrațiilor în afara planului legăturilor  $=\text{C}-\text{H}$  din fenil apar la cca.  $750\text{ cm}^{-1}$  și aproximativ  $630\text{ cm}^{-1}$  pentru inelele benzenice 1,2-disubstituite.

În spectrele complecșilor **10-15**, au fost identificate patru benzi caracteristice pentru gruparea triflat.<sup>130</sup> Banda foarte puternică centrată în jurul a  $1250\text{ cm}^{-1}$  atribuită  $\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3\text{SO}_3)$

în complexii discutați apare ca o bandă largă și doar ușor divizată, făcând dificilă interpretarea spectrelor. În plus, scindarea slabă a benzilor ar putea indica, de asemenea, o legătură mai slabă între metal și ligandul triflato.<sup>130</sup> Astfel, spectrele complexilor indică prezența unui ligand triflato legat covalent, care este în acord cu studiile de difracție de raze X pe monocristal pentru complexii **11** și **12**.

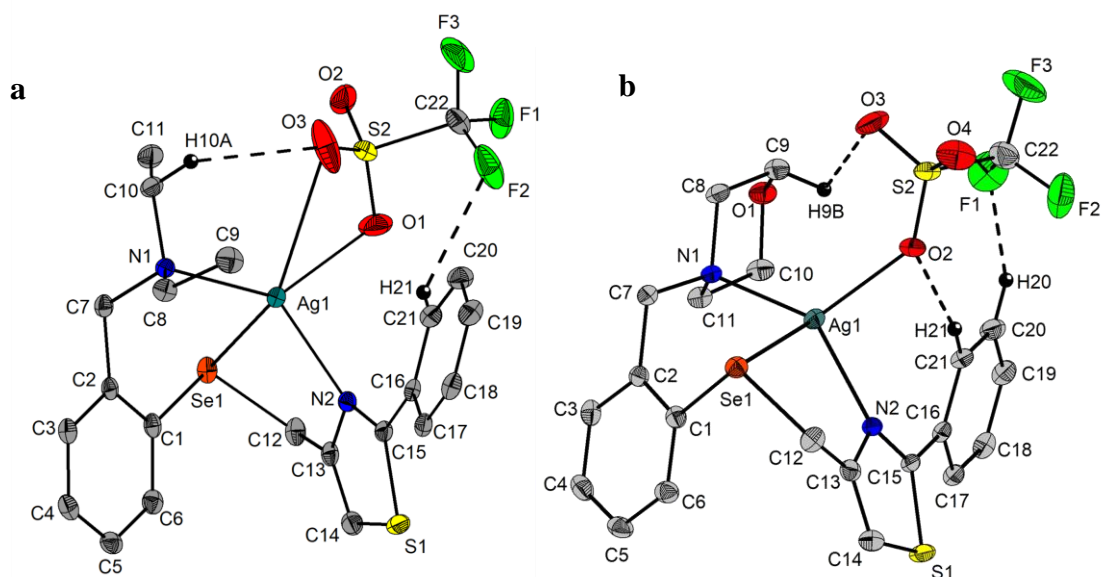
În cazul complexului **17**, au fost identificate și benzile de întindere C–H din aldehydă (2855 și 2754 cm<sup>-1</sup>) și banda de întindere C=O (1671 cm<sup>-1</sup>). Patru benzi puternice și foarte puternice au fost identificate pentru fragmentul triflat la 1279/1249, 1221/1205, 1158 și 1021 cm<sup>-1</sup>. Aspectul scindat al benzilor la 1279/1249 și 1221/1205 cm<sup>-1</sup> atribuite vibrațiilor asimetrice ale SO<sub>3</sub> și, respectiv, CF<sub>3</sub>, indică comportamentul covalent al ligandului triflato.<sup>130</sup>

### *Difracție de raze X pe monocristal*

Structurile moleculare ale compușilor **11** și **12** (**Figura 37**) au relevat specii monomerică în care liganzii acționează ca fragmente *N,Se,N*-triconective, cu atomul de azot din brațul pendent (N1), atomul de azot din tiazol (N2) și atomul de seleniu coordinat la centrul de argint în ambele cazuri.

Pentru complexul **11**, atomul de argint este pentacoordinat cu doi atomi de oxigen din gruparea triflat coordinați, rezultând astfel o geometrie de coordinare de piramidă pătrată distorsionată în jurul centrului metalic ( $\tau_5 = 0,004$ , față de  $\tau_5 = 0$  pentru o piramidă pătrată ideală și  $\tau_5 = 1$  pentru o bipiramidă trigonală ideală<sup>132,133</sup>), în timp ce în complexul **12**, centrul metalic este doar tetracoordinat cu un atom de oxigen din gruparea triflat care ocupă a patra poziție de coordinare, dând astfel naștere unei geometrii de coordinare distorsionate între un tetraedru ideal și un see-saw ideal ( $\tau_4' = 0,62$ , față de  $\tau_4' = \tau_4 = 0$  pentru un plan pătrat ideal,  $\tau_4' = 0,24$  și  $\tau_4 = 0,43$  pentru see-saw și  $\tau_4' = \tau_4 = 1$  pentru o geometrie de coordinare tetraedrică ideală<sup>134,135</sup>).

Datorită interacțiunilor heteroatom-argint puternice, se formează inele chelate neplanare C<sub>3</sub>NAgSe cu șase membri și C<sub>2</sub>NAgSe cu cinci membri, care sunt pliate în jurul axelor imaginare Se1⋯C7 și, respectiv, Ag1⋯C12. Inelul morfolinil din complexul **12** adoptă o conformație de scaun cu N1 și O1 în vârfuri. Unghiul de torsiune al grupării fenil față de inelul tiazol este de 28,04° în complexul **11** și de 29,04° în complexul **12**. Atomul de seleniu are o geometrie de coordinare pseudo-tetraedrică distorsionată în ambele cazuri. Ambele specii prezintă interacțiuni intramoleculare slabe.



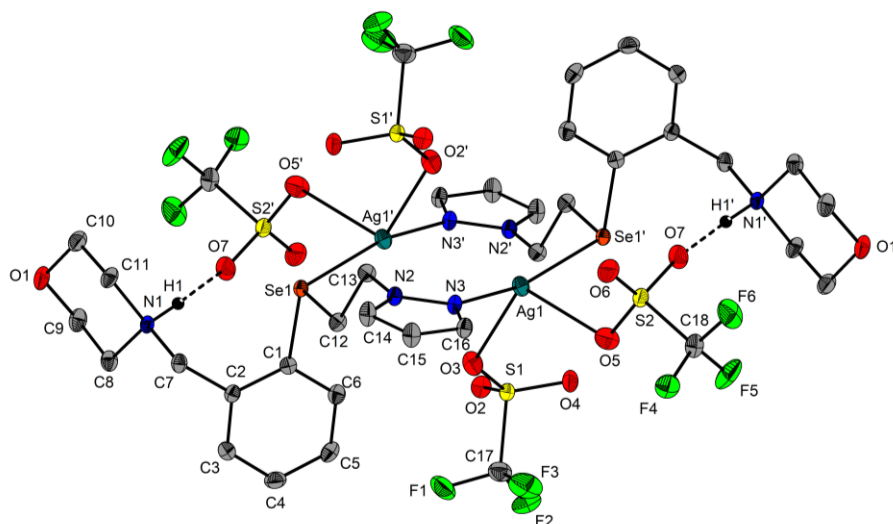
**Figura 37.** Reprezentarea elipsoizilor termali ai (a) complexului **11** și (b) complexului **12** la un nivel de probabilitate de 50%. Atomii de hidrogen care nu sunt implicați în interacțiuni intramoleculare au fost omiși pentru claritate.

Moleculele independente ale fiecărei specii sunt conectate în continuare prin legături slabe de hidrogen, generând astfel lanțuri polimerice, iar lanțurile sunt conectate în continuare prin contacte slabe dând naștere la straturi bidimensionale.

La cristalizarea compusului **15** dintr-un amestec de  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$  (1:3 v/v) la temperatură joasă ( $5^\circ\text{C}$ ), a avut loc hidroliza și structura moleculară a  $[\text{Ag}(\text{OTf})_2\text{Se}\{\text{C}_6\text{H}_4[\text{CH}_2\text{N}(\text{H})(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}]\text{-2}\}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{pz})_2$  (**15h**) a fost determinată prin difracție de raze X pe monocristal. Spre deosebire de liganzii derivați de feniltiazol, ligandul protonat pe bază de pirazol acționează ca o unitate *N,Se*-bidentată, biconectivă în complexul de argint(I) **15h**, dând naștere unei specii dimerice (**Figura 42**). Atomul de argint este tetracoordinat cu o geometrie de coordinare distorsionată în jurul centrului metalic între un tetraedru ideal și un see-saw ideal ( $\tau_4 = 0,63$  și  $\tau_4' = 0,79$ ), cu N3 și Se1 ocupând pozițiile axiale și atomii de oxigen în pozițiile ecuatoriale. Având în vedere că atomii de azot din brațul pendent sunt protonați, inelele morfolinil sunt orientate departe de atomii de argint. Ele prezintă o conformație de scaun cu N1 și O1 în vârfuri. Două legături de hidrogen intramoleculare sunt prezente între atomul de hidrogen de la azotul din inelul morfolinil și un atom de oxigen din gruparea triflat vecină ( $\text{O7}'\cdots\text{H1}$  1,7848 Å).

În centrul structurii se află un inel  $\text{Ag}_2\text{Se}_2\text{N}_4\text{C}_4$  cu 12 atomi cu o conformație neplanară, pliat în jurul celor două axe imaginare  $\text{C13}\cdots\text{Ag1}$ . Cele două molecule de ligand sunt aranjate cap-coadă cu grupările fenil pe părțile opuse ale planului inelului cu 12 atomi. Distanțele  $\text{N-Ag}$  (2,192(2) Å vs.  $\Sigma r_{\text{cov}}(\text{Ag},\text{N}) = 2,04$  Å vs.  $\Sigma r_{\text{vdw}}(\text{Ag},\text{N}) = 3,25$  Å<sup>58</sup>) și

distanțele Se–Ag (2,5306(3) Å vs.  $\Sigma r_{\text{cov}}(\text{Ag,Se}) = 2,51$  Å vs.  $\Sigma r_{\text{vdW}}(\text{Ag,Se}) = 3,60$  Å<sup>58</sup>) sugerează interacțiuni intramoleculare puternice. Toți cei patru liganzi triflat din dimer sunt legați monodentat de centrul metalic cu distanțe interatomice ușor diferite, O3–Ag1 2,502(2) Å și O5–Ag1 2,7002(26) Å (vs.  $\Sigma r_{\text{cov}}(\text{Ag,O}) = 2,00$  Å vs.  $\Sigma r_{\text{vdW}}(\text{Ag,O}) = 3,10$  Å<sup>58</sup>).

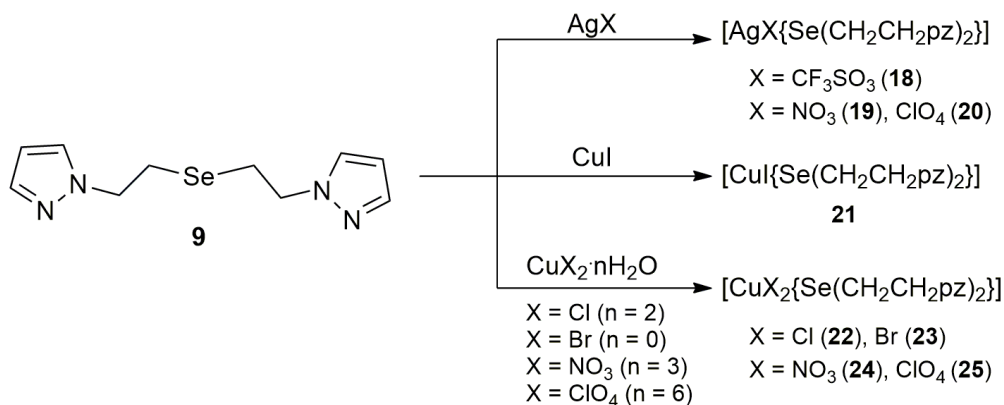


**Figura 42.** Reprezentarea elipsoizilor termali ai unității dimerice în structura complexului **15h** la un nivel de probabilitate de 50%. Atomii de hidrogen au fost omiși pentru claritate, cu excepția celor implicați în interacțiuni intramoleculare. Pozițiile echivalente (1–x, 1–y, 1–z) sunt notate cu „prim”.

### III.2.2. Complecși ai metalelor din grupa 11 cu ligandul homoleptic R<sub>2</sub>Se

#### Sintează

O serie de opt complecși metalici au fost obținuți prin reacția ligandului homoleptic (pzCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Se (**9**) cu diferite săruri de argint(I), cupru(I) și cupru(II) în raport molar 1:1 la temperatura camerei, așa cum este prezentat în **Schema 15**. Complecșii de argint(I) au fost izolați ca solide incolore, stabili în aer, sensibili la lumină, complexul de cupru(I) ca solid galben sensibil la aer și complecșii de cupru(II) ca solide colorate stabile la aer.



**Schema 15.** Sinteza complecșilor metalici **18-25**.

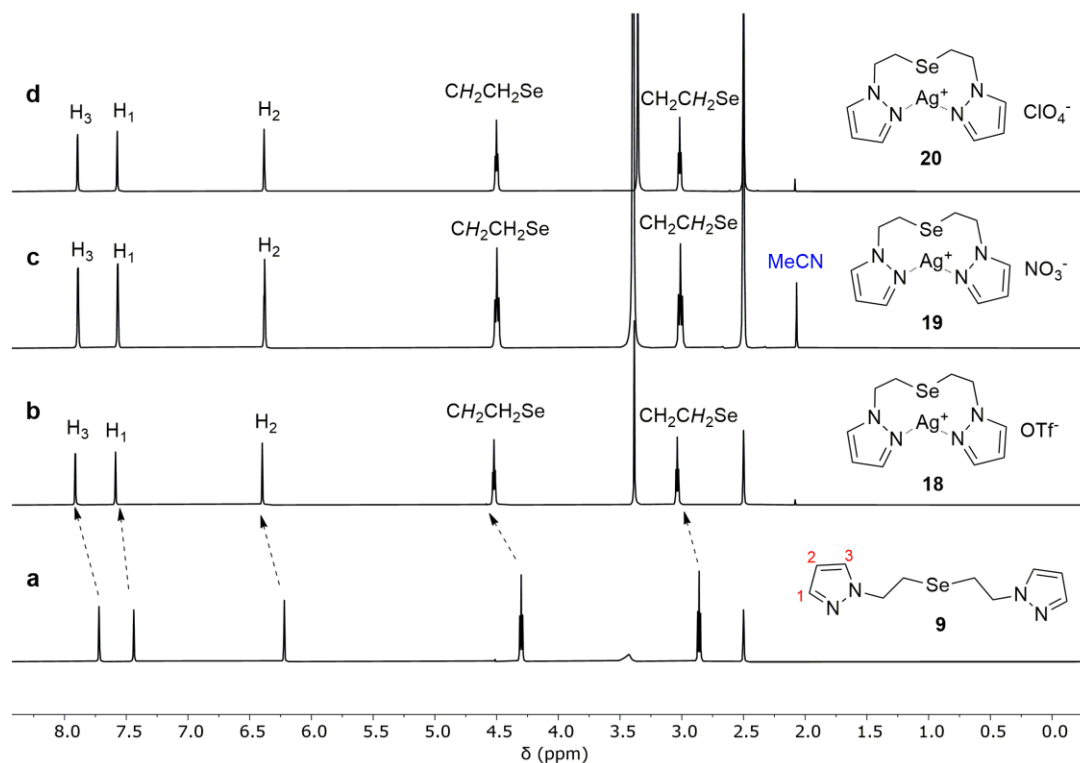
#### Spectroscopie RMN

Comparând spectrele <sup>1</sup>H RMN ale complecșilor de argint(I) cu spectrul ligandului liber (**Figura 44**), se observă o deplasare la câmp mai mic pentru toate semnalele de rezonanță. Deplasarea semnalelor de rezonanță ale protonilor din inelele pirazole ar putea indica prezența unei interacțiuni între atomii de azot și atomul de argint. Când se compară spectrele <sup>1</sup>H RMN ale complecșilor între ele, nu se observă nicio diferență majoră, indicând comportamentul ionic al complecșilor în soluție.

Spectrele <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN ale complecșilor arată aceeași tendință ca și spectrele <sup>1</sup>H RMN cu o deplasare mai mare a atomului de carbon CH<sub>2</sub>Se în comparație cu ligandul. Este de menționat că în spectrul <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN al complexului **18**, este vizibil un semnal tip cvartet de intensitate scăzută corespunzător grupării CF<sub>3</sub> (δ = 120,68 ppm, <sup>1</sup>J<sub>FC</sub> = 321,81 Hz). Prezența fluorului în moleculă este confirmată și de semnalul de rezonanță din spectrul <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} RMN al compusului la δ = - 77,76 ppm.

În spectrele <sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H} RMN ale complecșilor a fost observat un semnal de rezonanță singlet cu o deplasare chimică în intervalul 120-124 ppm, ceea ce este în acord cu datele găsite în literatură pentru complecși similari de argint(I), cum ar fi [Ag

(OTf){Se(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(3,5-dmpz))<sub>2</sub>}] ( $\delta = 129,4$  ppm)<sup>52</sup>. Semnalele de rezonanță ale complexelor nu prezintă o schimbare semnificativă în comparație cu ligandul liber; prin urmare, putem presupune că o interacțiune seleniu-argint este fie foarte slabă, fie absentă în soluție.



**Figura 44.** Spectrele <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) suprapuse ale (a) ligandului **9**, (b) complexului **18**, (c) complexului **19** și (d) complexului **20**.

Spectrele complexului de cupru(I) **21** indică formarea complexului cu semnalele de rezonanță din spectrul <sup>1</sup>H RMN mai largi și deplasate la câmp mai mic în comparație cu semnalele de rezonanță ale ligandului. Semnalul din spectrul <sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H} RMN al complexului **21** este deplasat la câmp mai mare și lărgit în comparație cu ligandul liber, indicând prezența unei interacțiuni slabe seleniu-cupru în soluție.

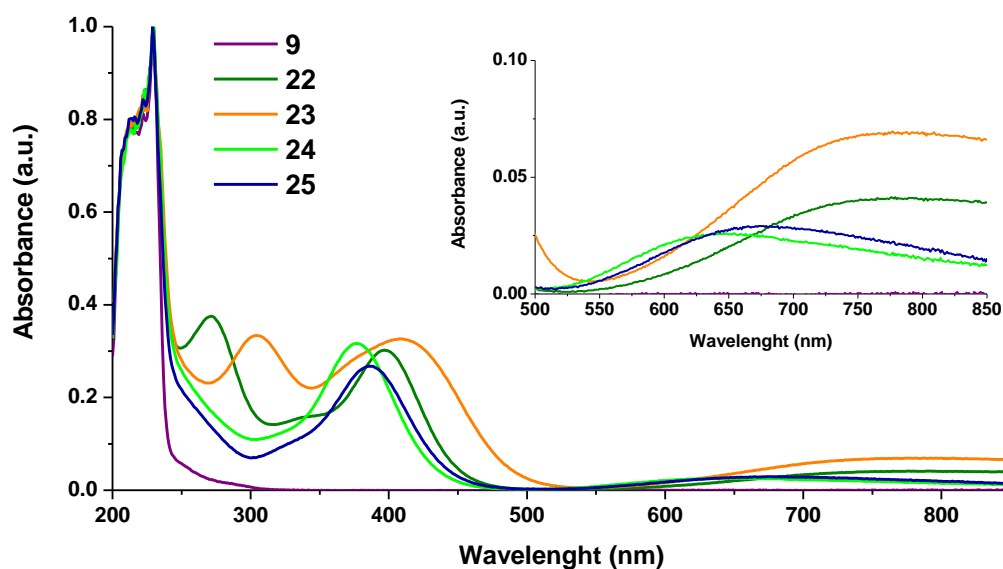
### *Spectrometrie de masă*

Spectrele ESI<sup>+</sup> ale acestor compuși arată peakurile de bază la valori *m/z* corespunzătoare cationilor [Ag{Se(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>pz)<sub>2</sub>}]<sup>+</sup> (*m/z* = 376,94223) pentru compușii **18-20**, [Cu{Se(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>pz)<sub>2</sub>}]<sup>+</sup> (*m/z* = 332,96600) pentru complexul **21** și [Cu{Se(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>pz)<sub>2</sub>}]<sup>2+</sup> (*m/z* = 332,96751) pentru compușii **22-25**. În spectrele compușilor **22** și respectiv **24**, au fost observați și cationi de intensitate scăzută de tipul [CuCl{Se(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>pz)<sub>2</sub>}]<sup>+</sup> și [Cu(NO<sub>3</sub>){Se(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>pz)<sub>2</sub>}]<sup>+</sup>.

Spectrele ESI- ale complexelor de cupru(II) **22-25** arată peakurile de bază corespunzătoare anionilor  $[\text{CuCl}_3]^-$ ,  $[\text{CuBr}_2]^-$ ,  $[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2]^-$  și  $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_3]^-$  la  $m/z = 169.83403$ ,  $222.76471$ ,  $186.90586$  și  $361.77187$ .

### *Spectroscopie UV-Viz*

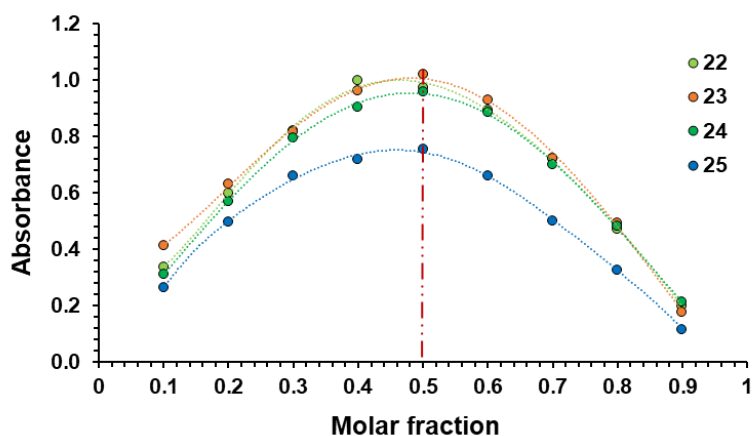
Spectrele UV-Viz ale complexelor **22-25** înregistrate pentru soluții  $10^{-3}$  M în MeOH (**Figura 49**) arată benzi puternice în jurul a 229 nm, datorită tranzițiilor centrate pe ligand și benzi de absorbție slabe, largi în regiunea 600-800 nm, datorită tranzițiilor  $d-d$  ale cationilor  $d^9 \text{Cu}^{2+}$ .<sup>140,141</sup> În spectrele compușilor **22** și, respectiv, **23**, benzi puternice suplimentare determinate de tranzițiile LMCT apar la 277 și 304 nm și au fost atribuite liganzilor  $\text{Cl}^-$  și  $\text{Br}^-$  care au rămas atașați la cupru, ceea ce a fost confirmat și prin măsurători de conductivitate molară, compușii comportându-se ca electroliți 1:1. Aceste benzi puternice de absorbție nu sunt prezente în spectrele **24** și **25**, care acționează ca electroliți 1:2, așa cum sugerează valorile conductivităților lor molare.



**Figura 49.** Spectrele UV-Viz în soluție ale complexelor **22-25** (MeOH,  $10^{-3}$  M).

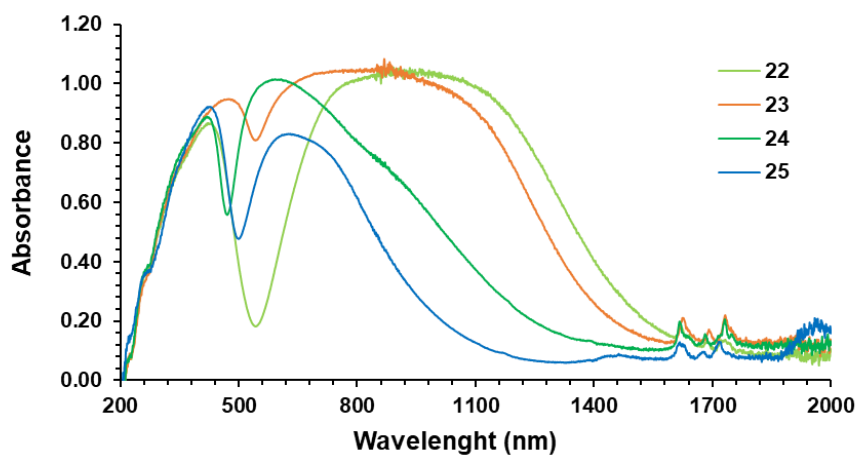
Metoda lui Job a fost folosită pentru a atribui stoechiometria speciilor formate în soluție. Absorbanța observată în jur de 400 nm a fost reprezentată grafic față de fracția molară ligand la sare metalică. Curbele rezultate cu un maxim la 0,5 corespund formării de complecși 1:1 în soluție în toate cele patru cazuri (**Figura 50**). Formarea complexelor **22-25** a fost, de asemenea, confirmată în stare solidă prin difracția cu raze X pe monocristal.





**Figura 50.** Diagramele lui Job pentru complexii de cupru(II) obținute prin reprezentarea absorbantei la  $\lambda = 397$  nm (**22**),  $\lambda = 411$  nm (**23**),  $\lambda = 377$  nm (**24**) and  $\lambda = 386$  nm (**25**) vs. fracția molară.

În spectrele UV-Viz în stare solidă ale compușilor **22-25** (**Figura 51**), benzile de la aproximativ 400 nm apar deplasate spre roșu în toate cazurile, în timp ce benzile atribuite tranzițiilor *d-d* sunt foarte largi și deplasate spre roșu pentru halogenurile **22** și **23** și largi și deplasate spre albastru pentru complexii **24** și **25**, în comparație cu spectrele în soluție ale compușilor. În toate cazurile, ligandul **9** pare să aibă o denticitate mai mică în soluție decât în stare solidă și acest comportament a dus la deplasarea spre roșu a benzilor în jurul valorii de 400 nm.



**Figura 51.** Spectrele UV-Viz în solid ale complexilor **22-25**.

S-au efectuat măsurători de conductivitate pentru complexii de cupru(II) în soluții de MeOH ( $10^{-3}$  M) la temperatura camerei. Valorile găsite pentru complexii **22-25** sunt în intervalul caracteristic fie pentru electroliți 1:1, fie 1:2 în soluții de MeOH.<sup>126,127</sup> Conductivitățile molare ale acestor compuși, împreună cu datele UV-Viz în soluție și în stare solidă, sunt redată în **Tabelul 18**.

**Tabelul 18.** Conductivitățile molare și datele UV-Viz ale complexșilor de cupru(II) **22-25**.

| Compound  | $\Lambda_M^a$<br>( $\Omega^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ ) | $\lambda_{\text{max}}^a$<br>(nm) | $\lambda_{\text{max}}^b$<br>(nm) |
|-----------|--|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>22</b> | 101.40   | 277; 397; 775                    | 423; 922                         |
| <b>23</b> | 110.47   | 304; 411; 763                    | 476; 837                         |
| <b>24</b> | 171.33   | 377; 688                         | 420; 592                         |
| <b>25</b> | 188.26   | 386; 708                         | 427; 631                         |

<sup>a</sup>  $10^{-3}$  M MeOH solutions; <sup>b</sup> solid state

### *Spectroscopie IR*

În spectrele IR ale tuturor compușilor au fost identificate o serie de trei benzi în regiunea  $1250\text{-}1520\text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare pirazolilor *N*-alchilați.<sup>129</sup> Cea mai puternică bandă din spectre corespunzătoare vibrației în afara planului legăturilor C–H apare la cca.  $760\text{-}780\text{ cm}^{-1}$ . Pentru complexul **18**, prezența a patru benzi distincte atribuite  $\nu_{\text{asym}}(\text{SO}_3)$ ,  $\nu_{\text{asym}}(\text{CF}_3)$ ,  $\nu_{\text{sym}}(\text{SO}_3)$ ,  $\nu_{\text{sym}}(\text{CF}_3)$  indică comportamentul ionic al fragmentului triflat.<sup>130</sup> Benzile caracteristice pentru grupările nitrato coordinate au fost identificate în spectrele complexului **19**, iar spectrele IR ale complexului **24** indică prezența grupărilor nitrato chelate atât monodentate cât și bidentate.<sup>142</sup> Pentru complexii **25** și **20**, benzi puternice, largi, scindate în două componente la  $1092/1064\text{ cm}^{-1}$  și respectiv  $1094/1062\text{ cm}^{-1}$ , indică prezența liganzilor perclorato coordinați în stare solidă.<sup>142,143</sup>

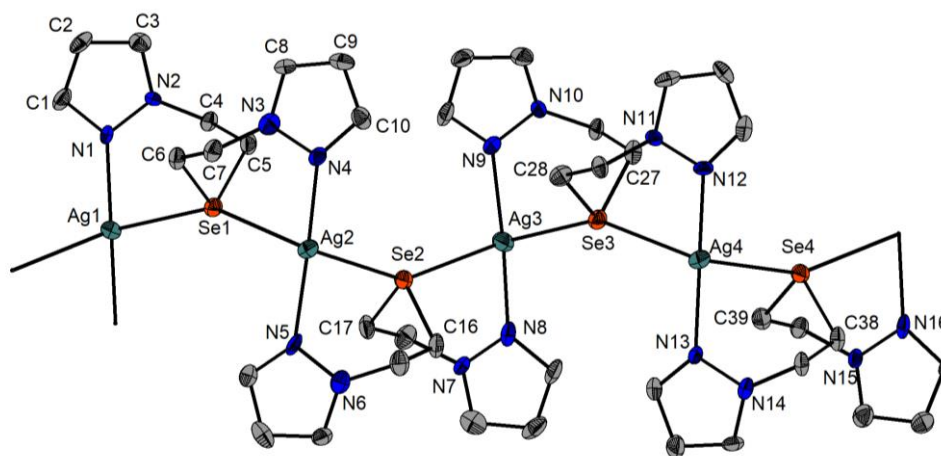
### *Difracție de raze X pe monocristal*

În cazul complexșilor de argint(I) **18** și **20**, ligandul se comportă ca o unitate tetracoordinată bimetalică care acționează ca un fragment de chelare  $2 \times N,Se$  între doi atomi de argint vecini, dând naștere lanțurilor polimerice, cu inelele pirazol ale unităților de ligand alternând pe părțile opuse ale planului care conține atomii de argint din scheletul –Ag–Se–Ag–Se–Ag–Se– zig-zag. Ca rezultat, atomul de argint devine tetracoordinat.

În celula compusului **18**, sunt prezente patru perechi anioni-cationi independente (**18a-18d**). **Figura 53** prezintă reprezentarea elipsoizilor termali a unui lanț construit din patru cationi independenți în **18**. În schimb, în celula complexului **20**, unitatea care se repetă constă dintr-un singur tip de moleculă.

În ambele cazuri, atomii de argint și seleniu prezintă o geometrie de coordinare see-saw distorsionată. Distanțele interatomice Se–Ag din lanțurile polimerice au mărimi similare, între  $2,80$  și  $2,90\text{ Å}$  (vs.  $\Sigma r_{\text{cov}}(\text{Ag,Se}) = 2,51\text{ Å}$  și  $\Sigma r_{\text{vdw}}(\text{Ag,Se}) = 3,70\text{ Å}$ <sup>58</sup>). Lungimile legăturilor Ag–N ( $2,189(12)\text{-}2,234(12)\text{ Å}$  în **18** și  $2,187(5)\text{-}2,198(6)\text{ Å}$  în **20**) și Ag–Se ( $2,819(2)\text{-}2,905(2)\text{ Å}$  în **18** și  $2,8562(8)\text{-}2,9049(8)\text{ Å}$  în **20**) sunt în intervalul găsit

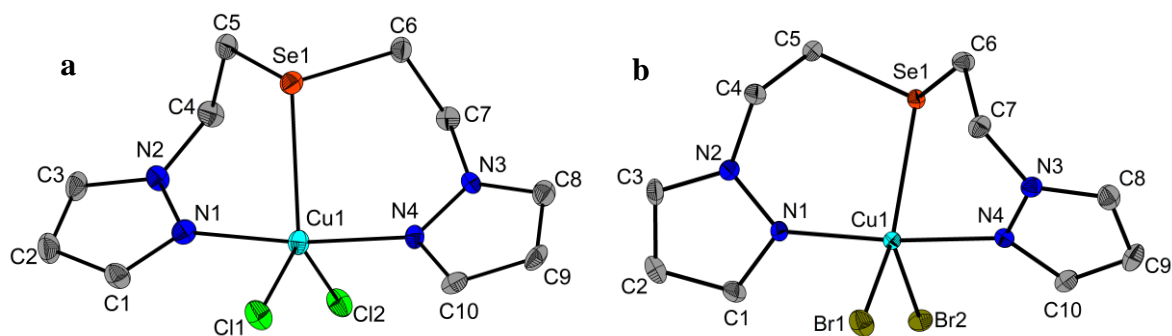
pentru alți complecși de argint(I) cu liganzi funcționalizați pe bază de pirazol. Lanțurile paralele de cationi din cristalele **18** și **20** sunt unite într-o rețea supramoleculară 3D prin interacțiuni slabe cation-anion.



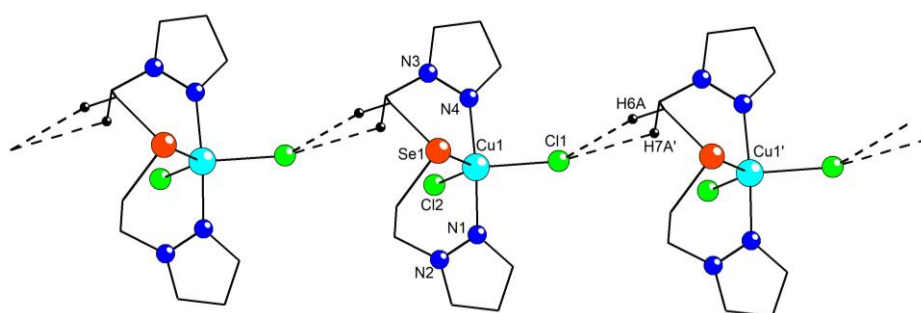
**Figura 53.** Vedere de-a lungul axei *c* a elipsoizilor termali, reprezentarea unui lanț de cationi  $[AgSe(CH_2CH_2pz)_2]^+$  din complexul **18**, la un nivel de probabilitate de 50%.

Complecșii **22**, **22**·MeOH și **23** au structuri în stare solidă foarte asemănătoare (**Figura 56**) cu atomul de cupru(II) pentacoordinat cu o geometrie de coordinare de bipiramidă trigonală distorsionată cu cei doi atomi de halogen și seleniu în poziții ecuatoriale și cei doi atomi de azot în poziții apicale. Distanța interatomică dintre Se și Cu, 2,6477(9) Å în **22**, 2,5695(3) Å în **22**·MeOH și 2,5355(5) Å în **23**, indică o interacțiune puternică Se–Cu ( $\Sigma r_{vdW}(Cu,Se) = 3,40$  Å vs.  $\Sigma r_{cov}(Cu,Se) = 2,34$  Å<sup>58</sup>). Cele două distanțe interatomice Cu–X ușor diferite (X = Cl în **22** și Br în **23**) cu valori mai apropiate de suma razelor covalente ale celor două elemente ( $\Sigma r_{cov}(Cu,Cl) = 2,16$  Å,  $\Sigma r_{vdW}(Cu,Cl) = 3,21$  Å,  $\Sigma r_{cov}(Cu,Br) = 2,21$  Å,  $\Sigma r_{vdW}(Cu,Br) = 3,35$  Å<sup>58</sup>), sugerează o structură covalentă în stare solidă pentru aceste specii.

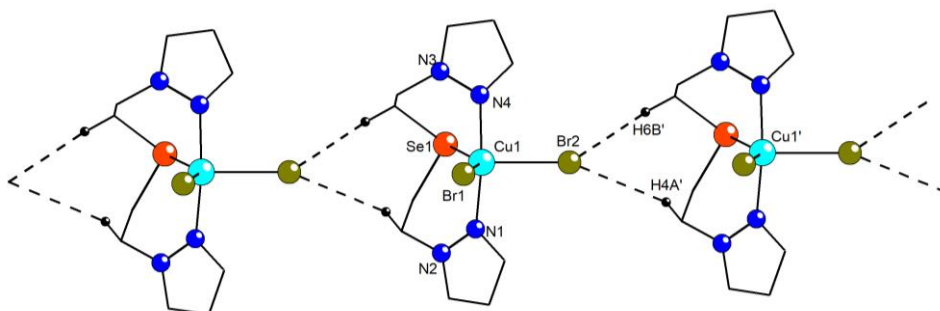
În împachetarea cristalină a compușilor **22** și **23**, s-a evidențiat legătura intermoleculară slabă X··H (X = Cl în **22** și Br în **23**) între fiecare dintre cei doi atomi de halogen și atomi de hidrogen aparținând moleculelor vecine. Lanțurile polimerice se formează prin contacte scurte între Cl1 în **22** și Br2 în **23** și atomii de hidrogen din fragmentul –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>– așa cum se arată în **Figura 58** și, respectiv, **Figura 59**.



**Figura 56.** Diagrama ORTEP a (a) complexului **22** și (b) complexului **23** cu elipsoizi la nivelul de probabilitate de 50%. Atomii de hidrogen au fost omiși pentru claritate.



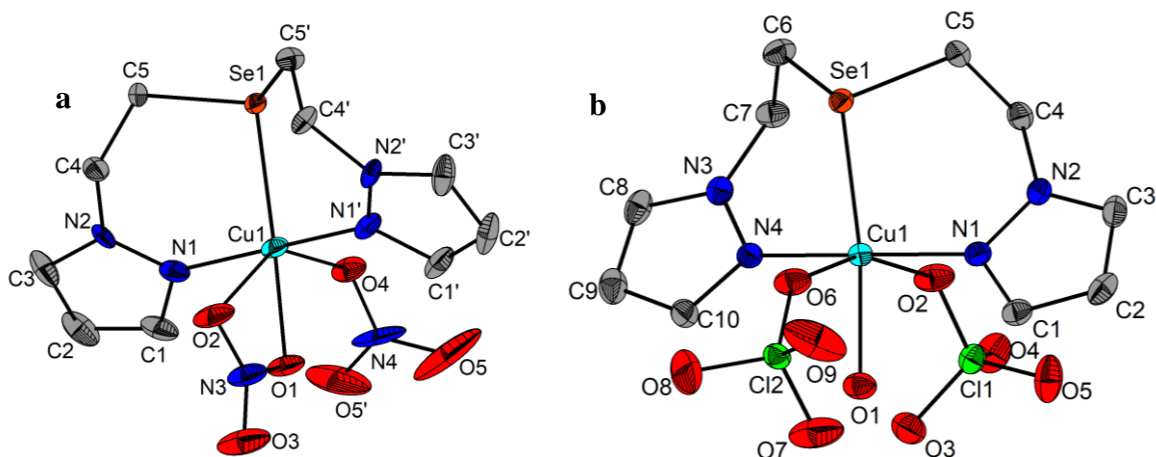
**Figura 58.** Cea mai bună vedere a lanțului polimeric din cristalul compusului **22**. Atomii de hidrogen, cu excepția celor implicați în interacțiuni intermoleculare, sunt omiși pentru claritate. Pozițiile echivalente ( $1+x, y, z$ ) sunt notate cu „prim”.



**Figura 59.** Cea mai bună vedere a lanțului polimeric din cristalul compusului **23**. Atomii de hidrogen, cu excepția celor implicați în interacțiuni intermoleculare, sunt omiși pentru claritate. Pozițiile echivalente ( $1/2+x, -1/2+y, z$ ) sunt notate cu „prim”.

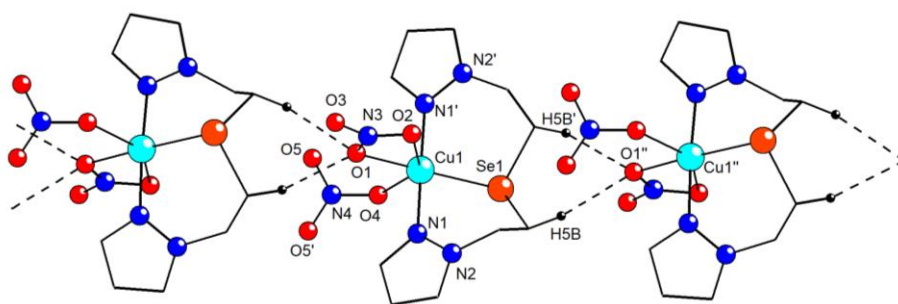
În complexii **24** și **25**·H<sub>2</sub>O, centrul metalic este hexacoordinat cu o geometrie de coordinare octaedrică distorsionată (**Figura 60**). În **24**, cele două grupări nitrato acționează diferit, una dintre ele coordonează bidentat prin doi atomi de oxigen (O1–Cu1 2,030(11) Å și O2–Cu1 2,563 Å vs.  $\Sigma r_{cov}(Cu,O) = 1,83$  Å și  $\Sigma r_{vdw}(Cu, O) = 2,80$  Å<sup>58</sup>), în timp ce celălalt coordonează printr-un singur atom de oxigen (O4–Cu1 2,254(11) Å). Spre deosebire de acest comportament, în **25**·H<sub>2</sub>O ambele grupări perclorato acționează ca liganzi monodentați prin

interacțiuni slabe O $\cdots$ Cu (O2 $\cdots$ Cu1 2,55 Å, O6 $\cdots$ Cu1 2,65 Å, vs.  $\Sigma r_{cov}(Cu,O) = 1,83$  Å și  $\Sigma r_{vdw}(Cu,O) = 2,80$  Å<sup>58</sup>). Sfera de coordinare octaedrică a cuprului în **25** este completată de o moleculă de apă (H<sub>2</sub>O $\cdots$ Cu 2,015 Å).

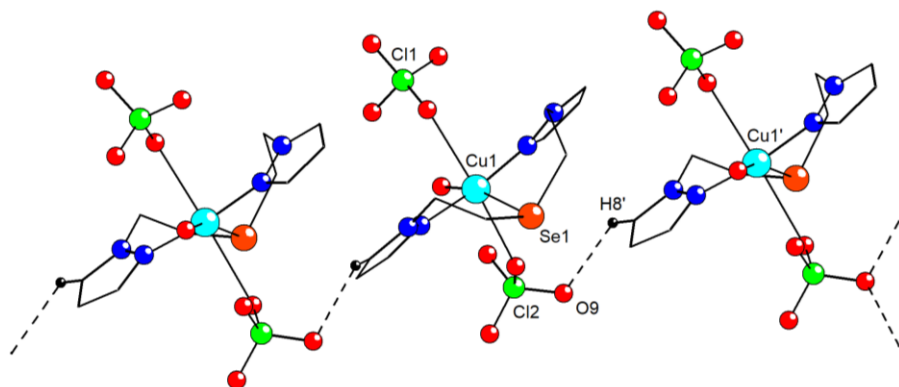


**Figura 60.** Diagrama ORTEP a (a) complexului **24** cu elipsoizi termali la nivelul de probabilitate de 40% și (b) complexului **25**·H<sub>2</sub>O cu elipsoizi termali la nivelul de probabilitate de 50%. Atomii de hidrogen au fost omiși pentru claritate.

În cristalele de **24** și **25**·H<sub>2</sub>O, lanțurile polimerice se formează prin contacte intermoleculare slabe O $\cdots$ H între atomii de oxigen din liganzii anionici și atomii de hidrogen din fragmentele –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>– din **24** (O1'' $\cdots$ H5B/H5B' 2,34 Å) sau în inelul pirazolic (O9 $\cdots$ H8' 2,48 Å) în **25**·H<sub>2</sub>O (**Figura 61** și **Figura 62**). Aceste lanțuri sunt conectate în continuare în straturi 2D prin interacțiuni intermoleculare O $\cdots$ H. În cele din urmă, straturile 2D sunt conectate în arhitecturi supramoleculare 3D prin contacte O $\cdots$ H foarte slabe de 2,58 Å.



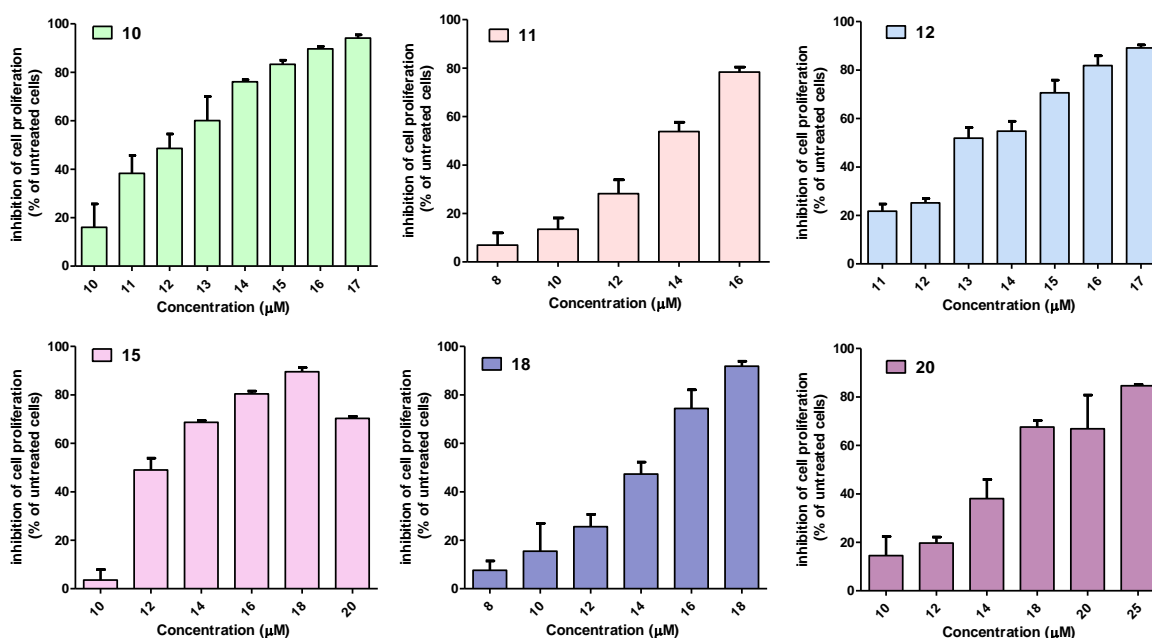
**Figura 61.** Cea mai bună vedere a lanțurilor polimerice din cristalul **24**. Atomii de hidrogen care nu sunt implicați în interacțiuni intermoleculare sunt omiși pentru claritate. Pozițiile echivalente ( $x, 3/2-y, z$ ) și ( $-1/2+x, 3/2-y, 3/2-z$ ) sunt notate cu „prim” și, respectiv, „secund”.



**Figura 62.** Cea mai bună vedere a lanțurilor polimerice în cristalul  $25 \cdot H_2O$ . Atomii de hidrogen, cu excepția celor implicați în interacțiuni intermoleculare, sunt omiși pentru claritate. Pozițiile echivalente ( $1/2+x$ ,  $3/2-y$ ,  $1/2+z$ ) sunt notate cu „prim”.

### III.2.3. Evaluarea activității antiproliferative

Complecșii de argint(I) **10-12**, **15**, **18** și **20** au fost testați pentru activitate antiproliferativă pe celulele de melanom murin B16.F10 și s-au dovedit a avea o activitate similară împotriva acestui tip de celule, în timp ce prezintă o creștere a activității în comparație cu liganzii **1-3**, **6** și respectiv **9** (vezi secțiunea III.1.3). **Figura 63** prezintă efectele diferitelor concentrații ale compușilor asupra proliferării celulelor canceroase și **Tabelul 23** prezintă valorile  $IC_{50}$  calculate.



**Figura 63.** Efectul antiproliferativ dependent de concentrație al compușilor **10-12**, **15**, **18** și **20** în comparație cu celulele martor B16.F10 netratate.

**Tabelul 23.** Valorile IC<sub>50</sub> ale compușilor **10-12, 15, 18, 20**, sărurilor de argint(I) și medicamentului standard Dacarbazine.

| Compound                          | IC <sub>50</sub> (μM) | Compound                 | IC <sub>50</sub> (μM) |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
| <b>10</b>                         | 11.84                 | <b>18</b>                | 14.42                 |
| <b>11</b>                         | 15.91                 | <b>20</b>                | 15.78                 |
| <b>12</b>                         | 14.24                 | <b>AgOTf</b>             | 29.34                 |
| <b>15</b>                         | 11.11                 | <b>AgClO<sub>4</sub></b> | 33.79                 |
| <b>Dacarbazine</b> <sup>124</sup> | 149.7                 |                          |                       |

Rezultatele obținute sunt în același interval cu cele raportate pentru o serie de complecși cu AgNO<sub>3</sub> ai unor derivați de piridină și (benz)imidazol pe celulele de melanom murin B16 (IC<sub>50</sub> = 2,44 până la 28,65 μM vs. AgNO<sub>3</sub> IC<sub>50</sub> = 9,74 μM, determinat prin test MTT)<sup>150</sup> și mai mare decât pentru complecșii de argint(I) cu hidrazone derivate din 2-benzoilpiridină pe celulele de melanom murin B16.F10 (IC<sub>50</sub> = 2,00 până la 2,36 μM, vs. AgNO<sub>3</sub> IC<sub>50</sub> = 75,40 μM, determinat prin testul MTT).<sup>151</sup> În ambele cazuri, complexarea liganzilor cu AgNO<sub>3</sub> a crescut activitatea și selectivitatea.

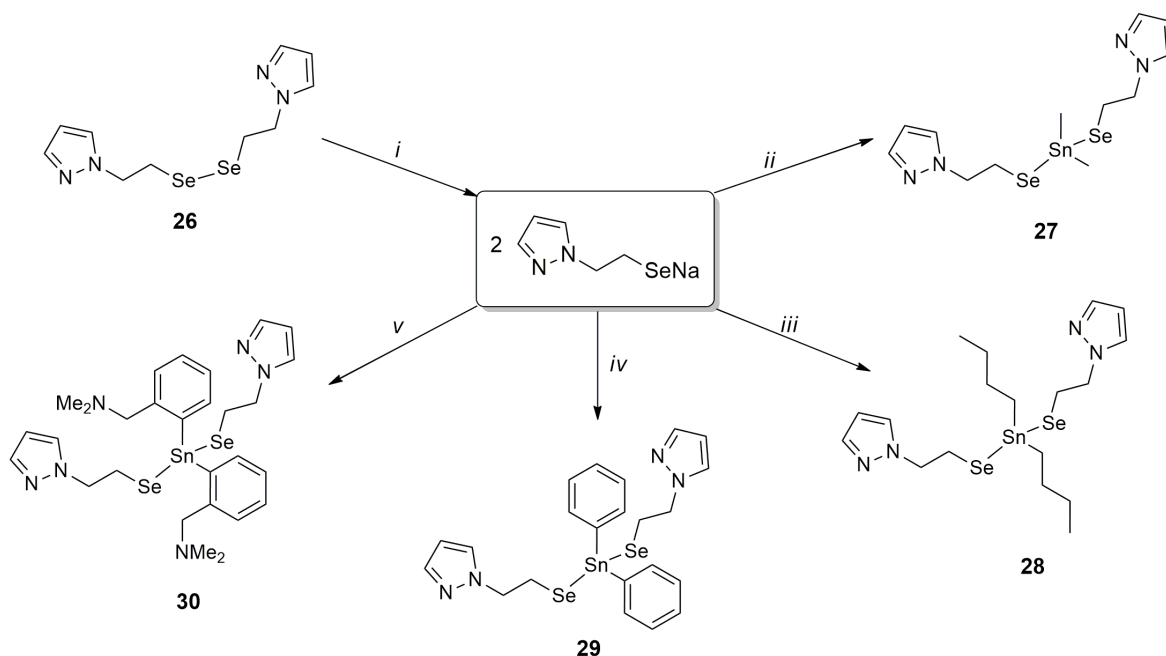
### III.3. Complecși metalici cu liganzi organoselenolato

Un studiu de literatură a arătat că bis(organoselenolații) de diorganostaniu(IV) nu sunt o prezență foarte frecventă. Compușii care conțin grupări piridil<sup>158-160</sup> sau pirimidil<sup>161</sup>, grupări metil, fenil sau benzoil<sup>162</sup> atașate la atomul de seleniu au fost sintetizați și caracterizați structural prin metode adecvate. Au fost sintetizați în mare parte prin două metode: (i) adiția oxidativă a diorganodiseleniurilor la speciile Sn(II)<sup>168</sup> și (ii) reacția organoselenolaților metalici cu dihalogenuri de diorganostaniu(IV)<sup>161</sup>, aceasta din urmă fiind utilizată și în această lucrare.

#### III.3.1. Sinteză și caracterizare structurală

##### Sinteză

Diorganodiseleniura, (pzCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> (**26**), a fost sintetizată urmând o metodă din literatură,<sup>105</sup> prin reacția 1-(2-bromoetil)-1*H*-pirazol cu Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> proaspăt preparat în etanol absolut sub reflux. O serie de bis(organoselenolați) de diorganostaniu(IV) au fost obținute prin scindarea legăturii Se–Se din diorganodiseleniura **26** cu NaBH<sub>4</sub> în etanol absolut, degazat, la 0°C, urmată de reacția organoselenolatului de sodiu rezultat cu diclorura de diorganostaniu(IV) corespunzătoare în un raport molar de 2:1 așa cum este descris în **Schema 17**. Doar compusul **30** a fost obținut ca solid, ceilalți derivați de staniu(IV) fiind izolați ca uleiuri incolore.

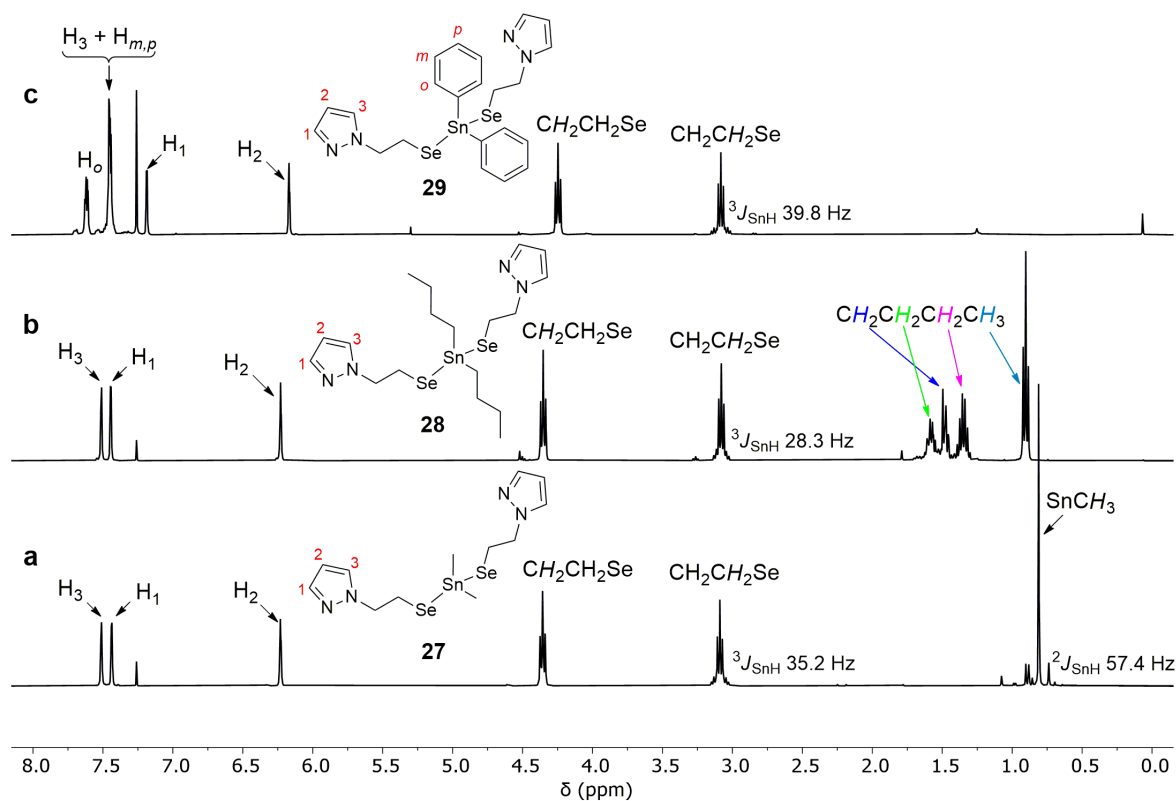


**Schema 17.** Calea sintetică pentru prepararea bis(organoselenolaților) de diorganostaniu(IV) **27-30**. Reactivi și condiții de reacție: i) NaBH<sub>4</sub>, EtOH absolut degazat, 0°C; ii) Me<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub>; iii) Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub>; iv) Ph<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub>; v) [2-(Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub>.



## Spectroscopie RMN

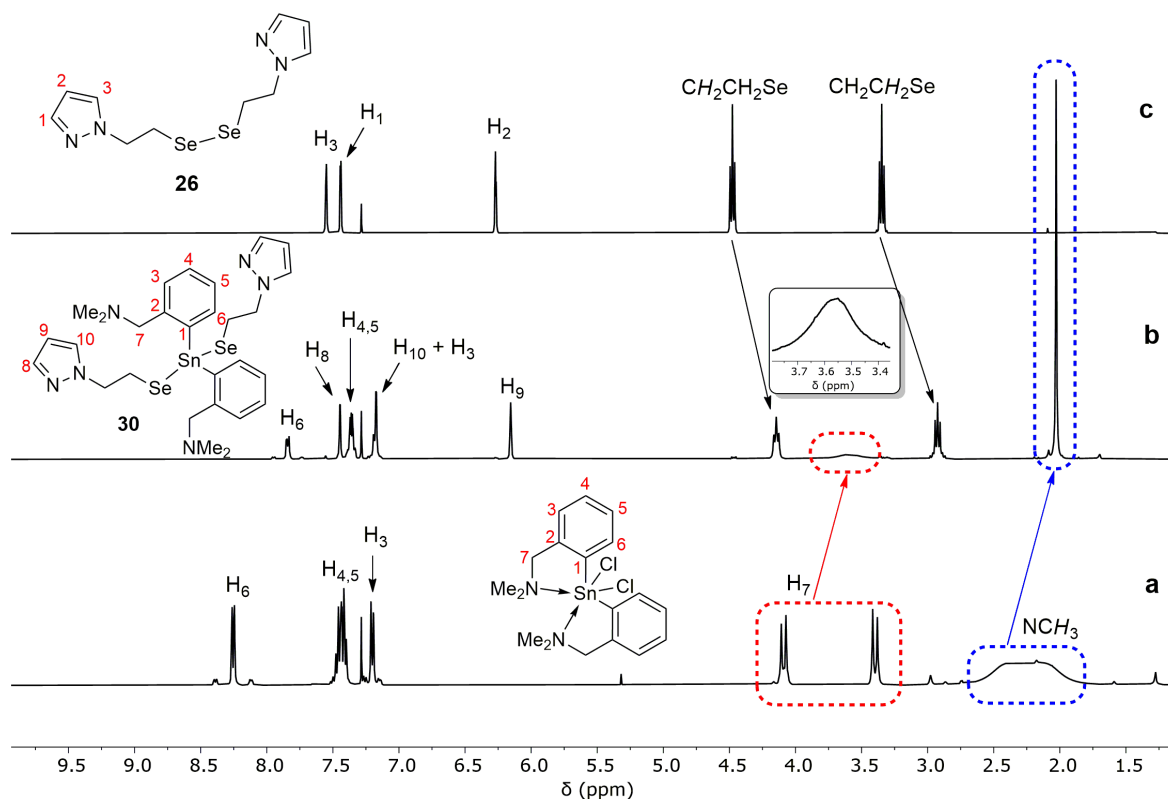
În spectrele  $^1\text{H}$  RMN ale compușilor **27-30**, două semnale de rezonanță triplet corespunzătoare fragmentelor de  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , un triplet și două semnale de rezonanță dublet pentru inelul pirazol reprezintă semnalele de rezonanță pentru grupările comune din toți compușii (**Figura 64**). În regiunea alifatică, semnalul de rezonanță corespunzător  $\text{CH}_2\text{SeSn}$  este însoțit de sateliți de staniu cu  $^3J_{\text{SnH}}$  de 28-40 Hz. În plus, pentru compusul **27** poate fi observat un semnal de rezonanță singlet pentru grupările metil, însoțit de sateliți de staniu, în timp ce pentru compusul **28**, sunt prezente un triplet și trei semnale multiplu corespunzătoare grupărilor butil. În spectrul compusului **29**, în regiunea aromatică apar semnale de rezonanță suplimentare corespunzătoare grupărilor fenil.



**Figura 64.** Spectrele  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) ale (a) compusului **27**, (b) compusului **28** și (c) compusului **29**.

În spectrul  $^1\text{H}$  RMN al compusului **30**, toate semnalele au fost atribuite cu ajutorul spectrelor RMN 2D. Spre deosebire de materia primă  $[\text{2}-(\text{Me}_2\text{NCH}_2)\text{C}_6\text{H}_4]_2\text{SnCl}_2$  care prezintă interacțiune intramoleculară  $\text{N}\cdots\text{Sn}$  în soluție la temperatura camerei (sistem de spin AB pentru protonii  $\text{H}_7$  și semnal de rezonanță larg pentru grupările  $\text{CH}_3$ ), compusul **30** nu prezintă un astfel de comportament în soluție la temperatura camerei, cei 12 protoni metil echivalenți din brațele pendante dând un semnal de rezonanță singlet, iar grupările  $\text{CH}_2$  dând

un semnal de rezonanță foarte larg (**Figura 65**), indicând un comportament dinamic în soluție, pe baza decoordinării, inversarea la azot și recoordinația atomului de azot la staniu, așa cum a fost observat pentru prima dată de Iwaoka.<sup>55</sup>



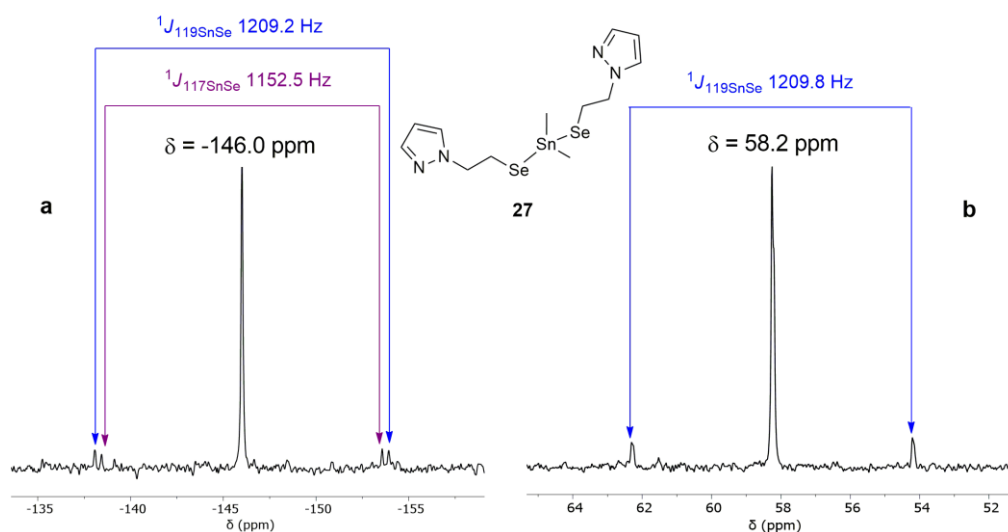
**Figura 65.** Spectrele  $^1\text{H}$  RMN suprapuse ( $\text{CDCl}_3$ ) ale (a)  $[2-(\text{Me}_2\text{NCH}_2)\text{C}_6\text{H}_4]_2\text{SnCl}_2$ , (b) compusului **30** și (c) diorganodiseleniurii **26**.

Semnalele de rezonanță din spectrele  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN confirmă identitatea compușilor. Deplasările chimice  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  și  $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  RMN pentru toți compușii și materiile prime măsurate la temperatura camerei în  $\text{CDCl}_3$  sunt rezumate în **Tabelul 25**. Spectrele  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  RMN ale tuturor compușilor au prezentat semnale de rezonanță singlet (interval  $-146$  până la  $-183$  ppm) care sunt flancate de sateliți  $^{117/119}\text{Sn}$  cu constante de cuplaj  $^1J_{^{117/119}\text{SnSe}}$  în intervalul 1030–1320 Hz.

Spectrele  $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  RMN ale tuturor compușilor prezintă un singur semnal de rezonanță care confirmă existența unei singure specii de staniu(IV) în soluție. Rezonanțele au apărut în intervalul de la 80 la  $-136$  ppm. În toate cazurile, semnalele de rezonanță au fost însoțite de sateliți  $^{77}\text{Se}$  cu valori ale constantelor de cuplaj  $^1J_{^{119}\text{SnSe}}$  între 1057 și 1320 Hz. **Figura 67** prezintă semnalele de rezonanță în spectrele  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  și  $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  RMN ale compusului **27**, însoțite de sateliții  $^{117/119}\text{Sn}$  și, respectiv,  $^{77}\text{Se}$ .

**Tabelul 25.** Date RMN centralizate pentru compușii **26-30** și diclorurile de diorganostaniu(IV) utilizate ca materii prime.

| Compound  | $\delta_{77\text{Se}}$<br>(ppm) | $^1J_{\text{SeSn}}$<br>(Hz)                                  | $\delta_{119\text{Sn}}$<br>(ppm) | $^1J_{119\text{SnSe}}$<br>(Hz) | Starting material          | $\delta_{119\text{Sn}}$<br>(ppm) |
|-----------|---------------------------------|--|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| <b>26</b> | 283.0                           | -  | -                                | -                              | -                          | -                                |
| <b>27</b> | -146.0                          | 1152.5 ( $^{117}\text{Sn}$ )<br>1209.2 ( $^{119}\text{Sn}$ ) | 58.2                             | 1209.8                         | $\text{Me}_2\text{SnCl}_2$ | 143.7                            |
| <b>28</b> | -177.7                          | 1181.7 ( $^{117}\text{Sn}$ )<br>1236.7 ( $^{119}\text{Sn}$ ) | 79.9                             | 1231.9                         | $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$ | 128.6                            |
| <b>29</b> | -182.3                          | 1261.7 ( $^{117}\text{Sn}$ )<br>1319.2 ( $^{119}\text{Sn}$ ) | -23.5                            | 1319.3                         | $\text{Ph}_2\text{SnCl}_2$ | -27.2                            |
| <b>30</b> | -181.0                          | 1039.9 ( $^{119}\text{Sn}$ )                                 | -136.0                           | 1057.5                         | $\text{R}_2\text{SnCl}_2$  | -254.1                           |



**Figura 67.** (a) Spectrul  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) și (b) Spectrul  $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) al compusului **27**.

Pe baza studiilor publicate privind derivații  $\text{Me}_2\text{Sn}$ ,  $\text{Bu}_2\text{Sn}$  și  $\text{Ph}_2\text{Sn}$ , folosind valorile constantelor de cuplaj  $^2J_{119\text{SnH}}$  sau  $^1J_{119\text{SnC}}$ , s-a putut calcula unghiul C–Sn–C în soluție ( $\text{CDCl}_3$ ).<sup>172–175</sup> Pentru toți cei trei derivați, rezultatele indică o geometrie tetraedrică distorsionată în jurul atomului de staniu în soluție cu un unghi C–Sn–C între 108 și 111° (**Tabelul 26**).

**Tabelul 26.** Valorile constantelor de cuplaj  $^2J_{119\text{SnH}}$  și  $^1J_{119\text{SnC}}$  și unghiurile C–Sn–C calculate în soluție pentru compușii **27-29**.

| Compound  | $^1\text{H}$ NMR                      |                       | $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR        |                       |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------|--|-----------------------|
|           | $^2J_{(^{119}\text{Sn}, ^1\text{H})}$ | C–Sn–C                | $^1J_{(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})}$ | C–Sn–C                |
| <b>27</b> | 57.40 Hz                              | 110.7° <sup>172</sup> | 361.70 Hz                                | 108.5° <sup>173</sup> |
| <b>28</b> | -                                     | -                     | 342.27 Hz                                | 108.9° <sup>174</sup> |
| <b>29</b> | -                                     | -                     | 551.60 Hz                                | 110.0° <sup>175</sup> |

$$\theta = 0.0161|^2J|^2 - 1.32|^2J| + 133.4 \text{ }^{172}; \text{ }^1J = 11.40 - 875 \text{ }^{173}$$

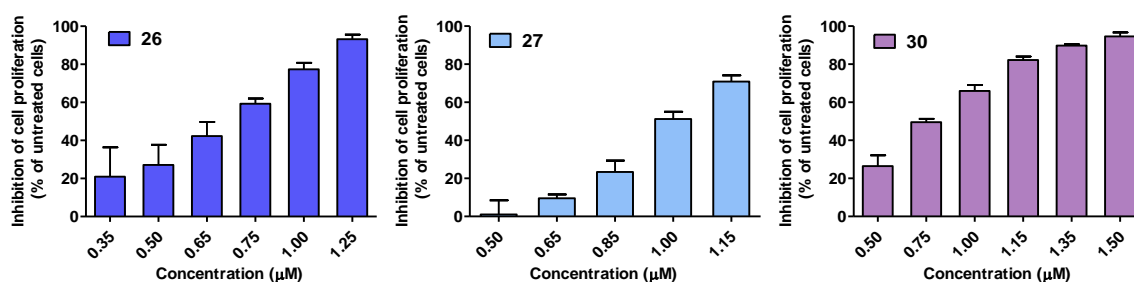
$$^1J = 9.990 - 746 \text{ }^{174}; \text{ }^1J = 15.560 - 1160 \text{ }^{175}$$

### Spectrometrie de masă

Pentru derivații de diorganostaniu(IV) discutați, s-a observat un comportament similar, toți compușii pierzând un fragment  $\text{pzCH}_2\text{CH}_2\text{Se}^-$  la ionizare. De exemplu, în spectrul APCI+ HRMS al compusului **28**, peakurile identificate la valorile  $m/z$  409,02205, 292,88028 și 174,97739 corespund fragmentelor  $[\text{M} - \text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{pz}]^+$ ,  $[\text{pzCH}_2\text{CH}_2\text{SeSn}]^+$  și respectiv  $[\text{pzCH}_2\text{CH}_2\text{Se}]^+$ .

### III.3.2. Evaluarea activității antiproliferative

Diorganodiseleniura **26** și compușii corespunzători de diorganostaniu(IV) **27** și **30** au fost testați pentru activitate antiproliferativă împotriva liniei de celule de carcinom de colon murin C26 folosind testul colorimetric ELISA-BrdU. Efectele diferitelor concentrații ale compușilor asupra proliferării celulelor canceroase sunt prezentate în **Figura 69**. Acțiunile citotoxice ale compușilor asupra celulelor C26 au fost similare și s-au corelat pozitiv cu concentrațiile testate ( $r = 0,96$  pentru **26**;  $r = 0,93$  pentru **27**;  $r = 0,98$  pentru **30**). Rezultatele au fost susținute și de calculul valorilor  $\text{IC}_{50}$  pentru acești compuși (**Tabelul 27**).



**Figura 69.** Efectul antiproliferativ dependent de concentrație al compușilor **26**, **27** și **30** în comparație cu celulele martor C26 netratate.

**Tabelul 27.** Valorile  $\text{IC}_{50}$  ale compușilor **26**, **27**, **30** și medicamentelor standard.

| Compound                           | <b>27</b> | <b>28</b> | <b>31</b> | 5-fluorouracil | Deltonin |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------|----------|
| $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) | 0.77      | 0.92      | 0.94      | 5.38           | 1.22     |

Valorile obținute sugerează că prezența staniului nu aduce nicio contribuție semnificativă la creșterea activității antiproliferative. Cu toate acestea, aceste valori reprezintă o activitate semnificativ crescută în comparație cu compușii utilizați în prezent în chimioterapie pentru această linie celulară, de ex. 5-fluorouracil ( $\text{IC}_{50} = 5,38 \mu\text{M}$ ) sau alți compuși testați, cum ar fi Deltonina steroidală ( $\text{IC}_{50} = 1,22 \mu\text{M}$ ).<sup>125</sup>

## V. CONCLUZII

Lucrarea de față a adus contribuții la chimia compușilor seleniu-organici care conțin azoli și în ceea ce privește comportamentul lor de coordinare față de metalele din grupa 11. Au fost descriși, de asemenea, complecși de diorganostaniu(IV) cu liganzi organoselenolato purtând grupări alchil cu funcționalități pirazol. În plus, sunt raportate perspective asupra stabilității/reactivității și activității biologice specifice ale speciilor raportate.

Datele prezentate în **Subcapitolul III.1** arată că sinteza diorganoseleniurilor heteroleptice **2** și **4-6** a avut loc cu randamente mai mari atunci când s-au folosit organoselenolați de sodiu, comparativ cu procedura bazată pe organoselenolați de litium. Toți compușii prezentați au fost caracterizați corespunzător și au fost investigate activitățile lor antioxidante sau antiproliferative.

Compușii **4-9** s-au dovedit a fi agenți antioxidanți moderați, compușii **4** și **5** având cea mai bună activitate, așa cum este arătat de valoarea  $T_{50}$  și confirmată prin măsurători de voltametrie ciclică. Investigația RMN a mecanismului de reacție a arătat că reacțiile au loc prin intermediul unui intermediar diorganoselenoxid care este stabilizat prin interacțiuni intramoleculare  $N\cdots Se$ , așa cum este confirmat de calculele DFT. Natura chirală a intermediarilor generați a fost observată în spectrele  $^1H$  RMN înregistrate. Spectroscopia  $^{77}Se$  RMN s-a dovedit a fi un instrument foarte util în investigarea mecanismului de reacție.

Derivații de feniltiazol **1** și **2** au activitate antiproliferativă moderată până la bună împotriva celulelor melanomului murin B16.F10, în timp ce derivații de pirazol **4-6** s-au dovedit a fi inactivi împotriva celulelor carcinomului de colon murin C26.

**Subcapitolul III.2** s-a concentrat pe investigarea comportamentului de coordinare a derivaților **1-9** în reacția cu diverse săruri de argint(I), cupru(I) și cupru(II), conducând la izolarea a 15 noi complecși metalici care au fost caracterizați structural, atât în soluție cât și în stare solidă prin utilizarea metodelor adecvate.

Spectrele  $^1H$ ,  $^{13}C\{^1H\}$  și  $^{77}Se\{^1H\}$  RMN ale complecșilor de argint(I) **10-15** sugerează comportamentul *N,Se,N*-chelatat al liganzilor corespunzători față de centrul de argint în soluție. Pentru derivații de tiazol **11** și **12** acest mod de legare a fost confirmat de studiile de difracție de raze X, în timp ce în produsul de hidroliză **15h**, ligandul prezintă un comportament *N,Se*-bidentat generând specii dimerice în stare solidă.

Spectrele IR au adus dovezi ale comportamentului liganzilor anorganici - covalenți în cazul complecșilor **10-15**, **17**, **20**, **24-25** și ionici în cazul complexului **18** și **19**.

Spectrele ESI+ HRMS ale complexelor de argint(I) prezintă un peak de bază corespunzător fragmentului [LAg]<sup>+</sup>, în timp ce complexii de cupru prezintă peakul de bază corespunzător fragmentului [LCu]<sup>+</sup> sau [LCu]<sup>2+</sup>.

Ligandul **9** are un comportament de coordonare versatil în funcție de centrul metalic. Acționează ca unitate *N,Se,N*-chelatanță în complexii de Cu(II) **22-25**, rezultând în formarea speciilor monomerice și ca unitate tetraconectivă 2 x *N,Se* în complexii **18** și **20**, dând naștere la specii polimerice.

Complexii cu triflorometansulfonat de argint(I) **10-12**, **15** și **18** și complexul cu perclorat de argint(I) **20** s-au dovedit a fi mai activi decât liganzii corespunzători și sărurile inițiale de argint(I) împotriva celulelor melanomului murin B16.F10.

**Subcapitolul III.3** s-a concentrat pe utilizarea diorganodiseleniurii (pzCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> (**26**) ca materie primă pentru sinteza bis(organoselenolaților) de diorganostaniu(IV) **27-30**, care au fost caracterizați prin metode spectroscopice. Informațiile privind geometria de coordonare a atomului de staniu(IV) în soluție au fost obținute prin calcularea din datele RMN a unghiului C–Sn–C pentru Me<sub>2</sub>Sn(SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>pz)<sub>2</sub> (**27**), Bu<sub>2</sub>Sn(SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>pz)<sub>2</sub> (**28**) și Ph<sub>2</sub>Sn(SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>pz)<sub>2</sub> (**29**). Rezultatele indică o geometrie de coordonare tetraedrică distorsionată în jurul atomului de staniu în soluție în toate cazurile.

Compușii **26**, **27** și **30** s-au dovedit a avea o activitate antiproliferativă semnificativă împotriva celulelor carcinomului de colon murin C26, dar prezența staniului nu a îmbunătățit activitatea.

## VI. REFERINȚE SELECTATE

- 47 M. Iwaoka and S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 2557–2561.
- 48 A. Panda, G. Mugesh, H. B. Singh and R. J. Butcher, *Organometallics*, 1999, **18**, 1986–1993.
- 52 A. Pop, D. Rosca, R. Mitea and A. Silvestru, *Inorg. Chim. Acta*, 2013, **405**, 235–242.
- 55 M. Iwaoka and S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 8077–8084.
- 58 J. Emsley, *Die Elemente*, Walter de Gruyter, Berlin, 1994.
- 66 A. A. Lysova, R. D. Marchenko, D. G. Samsonenko, A. S. Potapov and V. P. Fedin, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, 2020, **69**, 1122–1129.
- 68 M. David, R. Mitea and A. Silvestru, *J. Mol. Struct.*, 2021, **1246**, 131243.
- 74 V. Nascimento, E. E. Alberto, D. W. Tondo, D. Dambrowski, M. R. Detty, F. Nome and A. L. Braga, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 138–141.
- 104 B. Danciu, R. Popa, A. Pop, V. Zaharia, C. Silvestru and A. Silvestru, *Stud. UBB Chem.*, 2016, **LXI**, 19–28.
- 105 R. A. Popa, E. Licarete, M. Banciu and A. Silvestru, *Appl. Organomet. Chem.*, 2018, **32**, e4252.
- 106 A. Gupta, R. Deka, R. J. Butcher and H. B. Singh, *Acta Crystallogr. Sect. C*, 2020, **C76**, 828–835.
- 107 A. L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.*, 2003, **36**, 7–13.
- 108 A. L. Spek, *Acta Crystallogr. Sect. D*, 2009, **D65**, 148–155.
- 111 A. S. Hodage, P. P. Phadnis, A. Wadawale, K. I. Priyadarsini and V. K. Jain, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 2992–2998.
- 112 M. Iwaoka and F. Kumakura, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.*, 2008, **183**, 1009–1017.
- 118 K. B. Wiberg, *Tetrahedron*, 1968, **24**, 1083–1096.
- 120 R. N. Behera and A. Panda, *RSC Adv.*, 2012, **2**, 6948–6956.
- 121 B. K. Sarma and G. Mugesh, *ChemPhysChem*, 2009, **10**, 3013–3020.
- 122 L. Vogel, P. Wonner and S. M. Huber, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**, 1880–1891.
- 123 W. Wang, B. Ji and Y. Zhang, *J. Phys. Chem. A*, 2009, **113**, 8132–8135.
- 124 S. S. Sadhu, S. Wang, R. K. Averineni, T. Seefeldt, Y. Yang and X. Guan, *Melanoma Res.*, 2016, **26**, 572–579.
- 125 Q. Y. Tong, Y. Qing, D. Shu, Y. He, Y. L. Zhao, Y. Li, Z. L. Wang, S. Y. Zhang, Z. H. Xing, C. Xu, Y. Q. Wei, W. Huang and X. H. Wu, *Cell. Physiol. Biochem.*, 2011, **27**, 233–242.
- 126 W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, 1971, **7**, 81–122.
- 127 I. Ali, W. A. Wani and K. Saleem, *Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem.*, 2013, **43**, 1162–1170.
- 128 A. Taurins, J. G. E. Fenyes and R. N. Jones, *Can. J. Chem.*, 1957, **35**, 423–427.
- 129 G. Zerbi and C. Alberti, *Spectrochim. Acta*, 1962, **18**, 407–423.
- 130 S. J. Angus-Dunne, L. E. P. Lee Chin, R. C. Burns and G. A. Lawrance, *Transit. Met. Chem.*, 2006, **31**, 268–275.
- 132 A. W. Addison, T. N. Rao, J. Reedijk, J. van Rijn and G. C. Verschoor, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1984, 1349–1356.
- 133 T. K. Lal, R. Gupta, S. Mahapatra and R. Mukherjee, *Polyhedron*, 1999, **18**, 1743–1750.
- 134 L. Yang, D. R. Powell and R. P. Houser, *Dalton Trans.*, 2007, 955–964.
- 135 A. Okuniewski, D. Rosiak, J. Chojnacki and B. Becker, *Polyhedron*, 2015, **90**, 47–57.

- 136 M. Leboschka, M. Sieger, B. Sarkar, M. Niemeyer, T. Schurr, J. Fiedler, S. Záliš and W. Kaim, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2009, **635**, 1001–1007.
- 140 S. S. Massoud, L. Le Quan, K. Gatterer, J. H. Albering, R. C. Fischer and F. A. Mautner, *Polyhedron*, 2012, **31**, 601–606.
- 141 S. S. Massoud, F. R. Louka, Y. K. Obaid, R. Vicente, J. Ribas, R. C. Fischer and F. A. Mautner, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 3968–3978.
- 142 K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., Chichester, Sixth Ed., 2008.
- 143 B. J. Hathaway and A. E. Underhill, *J. Chem. Soc.*, 1961, 3091–3096.
- 144 S. Azizzadeh, V. Nobakht, L. Carlucci and D. M. Proserpio, *Polyhedron*, 2017, **130**, 58–66.
- 149 X. Liang, S. Luan, Z. Yin, M. He, C. He, L. Yin, Y. Zou, Z. Yuan, L. Li, X. Song, C. Lv and W. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, **157**, 62–80.
- 150 U. Kalinowska-Lis, A. Felczak, L. Chęcińska, I. Szablowska-Gadomska, E. Patyna, M. Małecki, K. Lisowska and J. Ochocki, *Molecules*, 2016, **21**, 87.
- 151 A. F. Santos, I. P. Ferreira, C. B. Pinheiro, V. G. Santos, M. T. P. Lopes, L. R. Teixeira, W. R. Rocha, G. L. S. Rodrigues and H. Beraldo, *ACS Omega*, 2018, **3**, 7027–7035.
- 158 R. K. Sharma, G. Kedarnath, A. Wadawale, C. A. Betty, B. Vishwanadh and V. K. Jain, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 12129–12138.
- 159 A. Tyagi, A. Y. Shah, G. Kedarnath, A. Wadawale, V. Singh, D. Tyagi, C. A. Betty, C. Lal and V. K. Jain, *J. Mater. Sci.: Mater. Electron.*, 2018, **29**, 8937–8946.
- 160 A. Tyagi, G. Karmakar, A. Wadawale, A. Y. Shah, G. Kedarnath, A. P. Srivastava, V. Singh and V. K. Jain, *J. Organomet. Chem.*, 2018, **873**, 15–21.
- 161 A. Tyagi, G. Kedarnath, A. Wadawale, A. Y. Shah, V. K. Jain and B. Vishwanadh, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 8367–8376.
- 162 M. D. Khan, M. Aamir, M. Sohail, M. Sher, N. Baig, J. Akhtar, M. A. Malik and N. Revaprasadu, *Dalton Trans.*, 2018, **47**, 5465–5473.
- 168 P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, L. J.-M. Pierssens, A. V. Protchenko and P. G. H. Uiterweerd, *Dalton Trans.*, 2009, 4578–4585.
- 172 T. P. Lockhart and W. F. Manders, *Inorg. Chem.*, 1986, **25**, 892–895.
- 173 T. P. Lockhart, W. F. Manders and J. J. Zuckerman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 4546–4547.
- 174 J. Holeček and A. Lyčka, *Inorg. Chim. Acta*, 1986, **118**, L15–L16.
- 175 J. Holeček, K. Handliř, M. Nádvorník and A. Lyčka, *Z. Chem.*, 1990, **30**, 265–266.



## VIII. DISEMINAREA REZULTATELOR

1. Roxana A. Popa, Emilia Licarete, Manuela Banciu, Anca Silvestru, Organoselenium compounds containing pyrazole or phenylthiazole groups: Synthesis, structure, tin(IV) complexes and antiproliferative activity, *Applied Organometallic Chemistry*, **2018**, *32*, e4252, DOI: 10.1002/aoc.4252 (Impact factor: 3.259, ISI Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2019) © Ranking: 10/45 Chemistry, Inorganic & Nuclear, 17/71 Chemistry, Applied).
2. Roxana A. Popa, Vito Lippolis, Anca Silvestru, Cu(II) and Ag(I) complexes of the pyrazole-derived diorganoselenide (pzCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Se. Synthesis, solid state structure and solution behavior, *Inorganica Chimica Acta*, **2021**, *520*, 120272, DOI: 10.1016/j.ica.2021.120272 (Impact factor: 3.118, ISI Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2022) © Ranking: 19/46 Chemistry, Inorganic & Nuclear).
3. Roxana A. Popa, Adrian Nicoară, Massimiliano Arca, Vito Lippolis, Anna Pintus, Anca Silvestru, Homo- and heteroleptic diorganoselenides containing pyrazole functionalities. Synthesis, characterization and antioxidant activity, *Applied Organometallic Chemistry*, **2022**, *36*, e6894, DOI: 10.1002/aoc.6894 (Impact factor: 4.072, ISI Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2022) © Ranking: 10/46 Chemistry, Inorganic & Nuclear, 23/72 Chemistry, Applied).
4. Roxana A. Popa, Maria David, Emilia Licarete, Manuela Banciu, Anca Silvestru, On the coordination behaviour of diorganoselenium ligands based on amino and azole functionalities: silver(I) complexes with relevance for biological applications, *New Journal of Chemistry*, **2022**, DOI: 10.1039/D2NJ04812D, *in press* (Impact factor: 3.925, ISI Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2022) © Ranking: 80/179 Chemistry, Multidisciplinary).