

# **COMPLECȘI AI UNOR ELEMENTE TRANZIȚIONALE CU SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE**

Teză destinată obținerii  
titlului științific de doctor în chimie  
la  
Universitatea "Politehnica" din Timișoara  
în domeniul CHIMIE  
de către

**Ing. Eleonora Marian**

Conducător științific:  
Referenți științifici:

Prof.dr.ing. Ilie Julean  
Prof.dr.ing. Chiriac Adrian  
Prof.dr.ing. Aurel Iovi  
Prof.dr. chim. Dumitru Tița

Ziua susținerii: 14.05.2009

Seriile Teze de doctorat ale UPT sunt:

- |                        |   |
|------------------------|---|
| 1. Automatică          | 7. Inginerie Electronică și Telecomunicații |
| 2. Chimie              | 8. Inginerie Industrială                    |
| 3. Energetică          | 9. Inginerie Mecanică                       |
| 4. Inginerie Chimică   | 10. Știința Calculatoarelor                 |
| 5. Inginerie Civică    | 11. Știința și Ingineria Materialelor       |
| 6. Inginerie Electrică |   |

Universitatea "Politehnica" din Timișoara a inițiat seriile de mai sus în scopul diseminării expertizei, cunoștințelor și rezultatelor cercetărilor întreprinse în cadrul școlii doctorale a universității. Seriile conțin, potrivit H.B.Ex.S Nr. 14/14.07.2006, tezele de doctorat susținute în universitate începând cu 1 octombrie 2006.

Copyright © Editura Politehnica – Timișoara, 2006

Această publicație este supusă prevederilor legii dreptului de autor. Multiplicarea acestei publicații, în mod integral sau în parte, traducerea, tipărirea, reutilizarea ilustrațiilor, expunerea, radiodifuzarea, reproducerea pe microfilme sau în orice altă formă este permisă numai cu respectarea prevederilor Legii române a dreptului de autor în vigoare și permisiunea pentru utilizare obținută în scris din partea Universității "Politehnica" din Timișoara. Toate încălcările acestor drepturi vor fi penalizate potrivit Legii române a drepturilor de autor.

România, 300159 Timișoara, Bd. Republicii 9,  
Tel. 0256 403823, fax. 0256 403221  
e-mail: editura@edipol.upt.ro

## Cuvânt înainte

Tema luată în studiu este de mare actualitate teoretică și practică.

Teza de față are ca obiectiv prezentarea rezultatelor cercetării științifice într-un domeniu de mare actualitate, domeniul combinațiilor complexe, în special combinațiile complexe ale substanțelor medicamentoase cu ioni de metale tranziționale.

Numeroșii ioni metalici îndeplinesc roluri importante în organismele vii, deci depășirea limitelor lor fiziologice normale de concentrație, determină intoxicații (otrăviri), adesea grave, care afectează considerabil procesele metabolice.

Un alt domeniu în care intervin chelații metalici este acela al terapiei antimicrobiene, care se bazează pe aptitudinea unor substanțe medicamentoase de a fixa unii ioni metalici esențiali pentru bacterii. Totuși, terapia prin chelatare poate duce la o scădere a concentrației ionilor metalici sub limitele fiziologice normale, ceea ce determină dereglări considerabile ale proceselor biologice normale, ca urmare a scăderii activității enzimatică.

În cazul deficitului de ioni metalici, se impune terapia prin aport de metale esențiale. Administrarea microelementelor esențiale se face sub forma unor chelați solubili, a căror structură și stabilitate au o însemnătate deosebită.

În teză sunt sintetizate noi combinații complexe ale teofilinei, o substanță medicamentoasă utilizată ca vasodilatator periferic și cerebral cu diferite metale tranziționale: cupru, cobalt, cadmiu, zinc, nichel. Aceste combinații complexe sunt apoi analizate prin multe metode fizico-chimice pentru a le determina proprietățile acestora, cum ar fi: metode conductometrice, metode termice de analiză, spectrometrie FTIR și Raman, raze X, microscopie electronică de baleiaj.

**Timișoara, mai 2009**

**Ing. Marian Eleonora**

Mulțumiri deosebite se cuvin conducătorului științific prof. dr. ing. **Ilie Julean**, pentru competența cu care m-a îndrumat pe parcursul anilor de cercetări și în perioada redactării tezei.

Mulțumesc de asemenea domnului cercetător științific dr. **Ioan Bratu**, precum și colegilor dumnealui de la Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Tehnologii Izotopice și Moleculare Cluj-Napoca pentru colaborarea deschisă și competență.

Mii de mulțumiri domnului prof.dr.chim. **Dumitru Tița** de la Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara pentru sprijinul în diferite etape de documentare și de redactare a tezei, precum și sprijinului moral acordat.

Doresc să mulțumesc **colegilor mei** de la Universitatea din Oradea, Facultatea de Medicină și Farmacie, care au avut încredere în mine, m-au susținut, încurajat și ajutat în toată această perioadă.

Multe mulțumiri **familiei mele** pentru înțelegerea și susținerea morală și materială din perioada doctoratului.

Eleonora, Marian

### **Complecși ai unor elemente tranziționale cu substanțe medicamentoase**

Teze de doctorat ale UPT, Seria 2, Nr.4, Editura Politehnica, 2009, 192 pagini, 101 figuri, 23 tabele

ISSN: 1842-8444

ISBN: 978-973-625-876-3

Cuvinte cheie:

combinații complexe, teofilină, cupru, cobalt, cadmiu, zinc, nichel, analiză termică, spectrometrie FTIR, spectrometrie Raman, raze X, microscopie electronică de baleiaj

Rezumat:

Lucrarea redă contribuțiile teoretice, practice și originale referitoare la sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe de teofilină, o substanță medicamentoasă utilizată ca vasodilatator periferic și cerebral cu diferite metale tranziționale: cupru, cobalt, cadmiu, zinc, nichel. Combinațiile complexe sintetizate au fost analizate prin diferite metode fizico-chimice în vederea stabilirii proprietăților acestora.



# C U P R I N S

<b>PARTEA TEORETICĂ</b>	
<b>1. CONSIDERAȚII TEORETICE CU PRIVIRE LA COMBINAȚIILE COMPLEXE ȘI IMPLICAȚIILE BIOMEDICALE ALE ACESTORA</b>	<b>8</b>
1.1. Introducere	8
1.2. Principalele microelemente și importanța acestora	13
1.3. Combinații complexe chelate	17
1.4. Capacitatea cationilor de a forma complecși	19
1.4.1. Clasificarea cationilor după Schwarzenbach	19
1.4.2. Clasificarea cationilor după Ahrlund, Chatt și Davies	21
1.5. Capacitatea liganzilor de a forma complecși	21
1.6. Clasificarea cationilor și liganzilor după Pearson	26
1.7. Liganzi, combinații complexe și chelate în biologie și medicină	28
1.8. Rolul biologic al ionilor metalici	29
<b>2. METODE FIZICO-CHIMICE UTILIZATE LA CARACTERIZAREA COMBINAȚIILOR COMPLEXE</b>	<b>33</b>
2.1. Analiza elementală	33
2.2. Metode conductimetrice de analiză	35
2.2.1. Considerații generale	35
2.2.2. Conductivitatea echivalentă	36
2.2.3. Titrări conductimetrice	36
2.3. Metode termice de analiză	41
2.3.1. Introducere în analiza termică	41
2.3.2. Analiza termogravimetrică (TG) și termogravimetria derivată (DTG)	44
2.3.3. Analiza termică diferențială (DTA) și calorimetria de scanare diferențială (DSC)	47
2.3.4. Utilizarea metodelor termice de analiză la studiul medicamentelor	49
2.4. Spectrometria de absorbție în infraroșu	52
2.4.1. Generalități	52
2.4.2. Spectrometria de absorbție în IR cu transformată Fourier	55
2.5. Spectrometria Raman	57
2.6. Difractometria de raze X	61
2.6.1. Generalități	61
2.6.2. Difracția razelor X	62
2.6.3. Spectrul caracteristic	63
2.6.4. Determinarea structurii cristaline. Indexarea difractogramelor	64
2.7. Microscopia electronică de baleiaj	68
2.7.1. Fenomene produse la interacția unui fascicul de electroni cu	

substanța	68
2.7.2. Interacția electron/substanță	70
2.7.3. Metode de analiză asociate microscopiei electronice de baleiaj. Radiația X caracteristică	71
<b>PARTEA EXPERIMENTALĂ</b>	
<b>3. COMBINAȚII COMPLEXE ALE TEOFILINEI CU METALE TRANZIȚIONALE</b>	<b>74</b>
3.1. Teofilina. Acțiune terapeutică, sinteză și caracterizare	75
3.2. Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe ale teofilinei	80
3.2.1. Sinteza complexșilor teofilinei cu acetati metalici	81
3.2.2. Sinteza complexșilor teofilinei cu benzoati metalici	82
3.2.3. Sinteza complexșilor teofilinei cu tiocianat și tetratiocianomercuriat de cupru	83
3.2.4. Rezultatele analizei elementale	84
3.2.5. Proprietăți fizico-chimice ale complexșilor sintetizați	86
3.2.6. Determinarea raportului de combinare la complexșii de teofilină cu acetat cu ajutorul metodelor conductometrice	87
3.2.7. Proprietăți acido-bazice ale combinațiilor complexe sintetizate din teofilină și acetati de metale tranziționale	91
3.3. Concluzii	94
<b>4. STUDIUL COMBINAȚIILOR COMPLEXE ALE TEOFILINEI CU METALE TRANZIȚIONALE PRIN ANALIZĂ TERMICĂ</b>	<b>95</b>
4.1. Stabilitatea termică a teofilinei	96
4.2. Stabilitatea termică a combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetati de metale tranziționale	98
4.3. Stabilitatea termică a combinațiilor complexe ale teofilinei cu benzoati de metale tranziționale	109
4.4. Calorimetrie cu scanare diferențială a combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetati de metale tranziționale	114
4.5. Concluzii	116
<b>5. STUDIUL COMBINAȚIILOR COMPLEXE ALE TEOFILINEI CU METALE TRANZIȚIONALE PRIN SPECTROMETRIE FTIR</b>	<b>117</b>
5.1. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetati de metale tranziționale	117
5.2. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu benzoati de metale tranziționale	130
5.3. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu tiocianat și tetratiocianomercuriat de cupru	137
5.4. Concluzii	142
<b>6. STUDIUL COMBINAȚIILOR COMPLEXE ALE TEOFILINEI CU METALE TRANZIȚIONALE PRIN SPECTROMETRIE RAMAN</b>	<b>144</b>
6.1. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetati de metale tranziționale	144
6.2. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu benzoati de metale tranziționale	150
6.3. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu tiocianat și tetratiocianomercuriat de cupru	151
6.4. Concluzii	152
<b>7. STUDIUL COMBINAȚIILOR COMPLEXE ALE TEOFILINEI CU METALE TRANZIȚIONALE PRIN DIFRAȚIA DE RAZE X</b>	<b>154</b>

7.1. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetaji de metale tranziționale	154
7.2. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu tiocianat și tetratiocianomercuriat de cupru	160
7.3. Concluzii	162
<b>8. STUDIUL COMBINAȚIILOR COMPLEXE ALE TEOFILINEI CU METALE TRANZIȚIONALE PRIN MICROSCOPIE ELECTRONICĂ DE BALEIAJ</b>	<b>163</b>
8.1. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetaji de metale tranziționale	163
8.2. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu benzoatul de cobalt	170
8.3. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu tiocianat și tetratiocianomercuriat de cupru	171
8.4. Concluzii	175
<b>9. CONCLUZII FINALE</b>	<b>176</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>180</b>

# **CAPITOLUL 1.**

## **CONSIDERAȚII TEORETICE CU PRIVIRE LA COMBINAȚIILE COMPLEXE ȘI IMPLICAȚIILE BIOMEDICALE ALE ACESTORA**

### ***1.1. Introducere***

Vreme îndelungată, în materie de sănătate sau de boală, s-a vorbit doar de vitamine. Fiecare, ca să se simtă bine, îi cerea cu regularitate medicului, farmacistului, vânzătoarei de legume, rația de vitamine despre care îi vorbeau numeroase lucrări și un mare număr de periodice. Apoi termenii enzime, diastaze, fermenți au ajuns, la rândul lor, familiari.

Se cunoaște de vreme îndelungată importanța calciului, a fosforului, a magneziului, a iodului, a sulfului în menținerea și restabilirea sănătății. Toate aceste elemente se găsesc în asociații diverse și în cantități mai mult sau mai puțin mari în vegetale, ca și în organismele animalelor.

Oligoelementele sunt constituenți ponderali minori, descoperiți prin cercetări moderne alături de constituenții majori, care, până atunci, erau considerați ca singurele elemente necesare formării și echilibrării organismelor vegetale și animale (protide, grăsimi și zaharuri).

Multă vreme, s-a crezut că materia vie este compusă exclusiv din douăsprezece elemente: azot, calciu, carbon, clor, hidrogen, magneziu, oxigen, fosfor, potasiu, siliciu, sodiu și sulf. Acestea alcătuiesc 99,98 % din masa corpului.

Ulterior, analize mai perfecționate au distins, alături de acestea, încă vreo douăzeci care, în ciuda cantității lor reduse, sunt indispensabile vieții. Este vorba de anumiți metaloizi — arsen, bor, brom, fluor, iod sau metale — aluminiu, cobalt, cupru, cositor, fier, mangan, magneziu, mangan, nichel, plumb, titan, zinc, care o vreme au fost socotite "impurități".

În ciuda prezenței lor în cantitate redusă în organism, oligoelementele (crom, cobalt, cupru, fluor, iod, seleniu, zinc etc.) sunt foarte importante pentru viață. Printre rolurile acestora, se pot număra: protecția împotriva cancerului (în cazul seleniului), combaterea cariei dentare (fluor), ajutorul în cazul curelor de slăbire (crom) și altele.

Numeroși ioni metalici îndeplinesc în organismele vii anumite funcții importante, sau au asupra acestora diferite acțiuni. În general, este puțin cunoscut faptul că ionii metalici se găsesc în organismele vii, sau acționează în cadrul acestora sub formă de complecși sau prin formare de complecși, de regulă chelați, în care ionul generator de complex este implicat în formarea unor cicluri chelate. Participarea ionilor metalici la procesele biologice constă în contribuția lor la formarea și ruperea legăturilor chimice, la transferul de sarcină și de oxigen, la fixarea azotului, în fotosinteză, la menținerea balanței osmotice în sistemele multifazice, la reacții enzimatică [1, 2]. Rolul specific ca și selectivitatea ionilor metalici, sunt determinate de capacitatea lor de a forma complecși și solvați, însușiri asociate unor modificări foarte fine ale potențialului electrochimic. Dealtfel, se știe că în țesuturile animale și vegetale există numeroase specii chimice chelatoformatoare, adică substanțe capabile de a forma cu ionii metalici complecși chelați. Dintre aceste specii se pot aminti aminoacizii, peptidele, proteinele, acizii carboxilici, fosfații etc.

Deoarece complecșii unui ion metalic cu diferiți liganzi se deosebesc prin stabilitatea lor, se înțelege că în țesuturile vii are loc o veritabilă competiție între speciile complexante, față de ionii metalici. Este evident că în această competiție se formează întotdeauna complexul cel mai stabil. Dintre complecșii chelați, cei mai importanți sunt cei ai metalelor tranziționale, deoarece aceștia sunt implicați într-o mai mare măsură în procesele biologice.

Pentru formarea acestor complecși, ionii metalici (iar în unele cazuri moleculele care-i conțin) trebuie să străbată bariera ce înconjoară fiecare țesut. Capacitatea de a străbate această barieră depinde, în mare măsură, de ionul sau moleculele în cauză. De regulă, moleculele neutre trec mai ușor de această barieră decât ionii.

Cunoașterea implicațiilor biomedicale ale combinațiilor complexe, dar mai ales ale chelaților metalici, este strâns legată de dezvoltarea bioanorganicii. Bioanorganica este o știință de graniță, care se bazează în mare măsură pe cele mai

noi date ale fizicii, chimiei (mai ales a celei coordinative) și corelează cunoștințe de chimie anorganică, organică, biochimie, biologie etc.

Bioanorganica se ocupă prin urmare cu studiul complex al ionilor metalici în organismele vii, cu modul lor de acțiune, ceea ce implică cunoașterea naturii legăturilor chimice ale acestora cu liganzii biologici. Totodată, bioanorganica studiază și unii complecși metalici artificiali care pot servi ca modele pentru sistemele biologice naturale [3, 4], modele prin care se caută a se desluși complexitatea acțiunilor la care participă complecșii naturali în cadrul proceselor care au loc în organismele vii.

Dacă, în general, numeroșii ioni metalici îndeplinesc roluri importante în organismele vii, trebuie subliniat că depășirea limitelor lor fiziologice normale de concentrație, determină intoxicații (otrăviri), adesea grave, care afectează considerabil procesele metabolice. Intoxicațiile cu metale grele se tratează cu ajutorul unor agenți chelatanți, care trebuie să aibă o mare afinitate față de ionii metalici incriminați, pentru a forma cu aceștia chelați mai stabili decât chelații lor cu liganzii biologici. Pe de altă parte, terapia intoxicațiilor cu metale grele trebuie să conducă la formarea unor chelați cât mai solubili în apă (deci și în medii biologice), pentru a putea fi transportați în organism și excretați prin rinichi. În sfârșit, chelații formați de agenții chelatanți terapeutic activi, trebuie să aibă o toxicitate cât mai redusă.

Un alt domeniu în care intervin chelații metalici este acela al terapiei antimicrobiene, care se bazează pe aptitudinea unor substanțe medicamentoase de a fixa unii ioni metalici esențiali pentru bacterii cum sunt Fe(II), Cu(II), Mg(II) etc. Acțiunea diuretică și antidepresivă a unor substanțe medicamentoase se explică prin capacitatea acestora de a complexa prin chelatare unii ioni metalici. Așa, de exemplu, diureticele chelatează ionul Zn(II) din anhidraza carbonică, iar antidepresivele chelatează ionul de Cu(II) din monoaminoxidază.

Trebuie avut însă în vedere că terapia prin chelatare poate duce la o scădere a concentrației ionilor metalici sub limitele fiziologice normale, ceea ce determină dereglări considerabile ale proceselor biologice normale, ca urmare a scăderii activității enzimatică (exemplu, anemia feriprivă).

Pe de altă parte, în cazul deficitului de ioni metalici consecutiv unor cauze patologice, se impune terapia prin aport de metale esențiale. Administrarea microelementelor esențiale se face sub forma unor chelați solubili, a căror structură

și stabilitate au o însemnătate deosebită. Stabilitatea acestor chelați trebuie să aibă valori cuprinse între limite bine determinate, pentru ca ei să poată fi condiționați în forme farmaceutice (deci stabilitatea lor trebuie să fie suficient de mare pentru aceasta) și să poată ceda ionii metalici receptorilor specifici din organism (deci, din acest punct de vedere, stabilitatea chelaților trebuie să fie suficient de mică).

Pentru o bună funcționare a organismului sunt necesare în jur de optsprezece elemente, dar oamenii de știință consideră un număr de șapte ca fiind de neînlocuit: calciul, iodul, fierul, magneziul, fosforul, seleniul și zincul. Alte elemente necesare pentru o bună funcționare sunt: calciul, clorul, cromul, cobaltul, cuprul, fierul, fluorul, fosforul, iodul, magneziul, manganul, molibdenul, potasiul, seleniul, sodiul, sulful, vanadiul și zincul. Oligoelemente precum siliciul, borul, arsenul și nichelul sunt de asemenea importante pentru viață.

O alimentație echilibrată ar trebui să furnizeze toate elementele și oligoelementele necesare organismului. Asocierea în cadrul aceleiași mese a diferite ingrediente are un rol important în asimilarea acestor elemente. Spre exemplu, vitamina C mărește rata de absorbție a fierului. De asemenea, vitamina D este mai bine absorbită în prezența calciului, în vreme ce excesul de fibre îi reduc asimilarea. De aici și nevoia de chelatizare a suplimentelor nutritive cu vitamine și oligoelemente. Chelatizarea este procesul prin care substanțele minerale sunt transformate într-o formă mai ușor asimilabilă. Astfel, suplimentele minerale chelatizate cu aminoacizi sunt asimilate de trei până la zece ori mai bine decât formele simple.

Din păcate, modificarea genetică a fructelor și legumelor, precum și alimentele moderne rafinate (pâine albă, zahăr etc), pierd prin prelucrare foarte mult din conținutul lor în elemente și oligoelemente. Urmările unei hrăniri cu astfel de alimente pot fi dereglări ale sănătății și necesitatea preluării acestor elemente necesare vieții din suplimentele alimentare.

Nu toate oligoelementele sunt indispensabile tuturor ființelor vii. Fiecare însă este indispensabil într-un număr mai mare sau mai mic de cazuri.

Oligoelementele se vădesc indispensabile echilibrului fiziologic și orice carență, în unul sau mai multe oligoelemente, se soldează prin manifestări patologice mai mult sau mai puțin grave. Organismul apare ca un fel de oligarhie în care enorme mase de elemente pasive sunt dominate de către un mic număr de elemente catalitice. Aceasta pentru că oligoelementele prezidează indispensabilele

procese catalitice ale schimbărilor cărora organismul nostru le este sediul permanent. Astfel, o carență în cobalt în alimentația mamiferelor tinere atrage după ea moartea rapidă, cu toate că animalele au primit vitamine de calitate și în cantitate suficientă. Carenței de cobalt a solurilor Australiei i-au fost atribuite odinioară gravele epidemii care bântuiau printre animale. Vitele care pasc pe câmpiile bogate în cobalt sunt favorizate.

Adăugarea de săruri metalice în rația oilor și a bovinelor se practica obișnuit în anumite țări, în care se constatau asemenea carențe.

Vitamina B12 stimulează regenerarea nervilor periferici la șobolan. Acțiunea ei se datorează prezenței cobaltului, care intră în compoziție. Într-adevăr, vitamina B12 nu acționează bine decât în prezența cobaltului și mai ales, potrivit unor cercetări, în prezența magneziului și cuprului.

Caprele, din părțile muntoase din nordul Irakului bogate în cupru și în fier dar lipsite de cobalt, prezintă anumite leziuni renale caracteristice. Experiențe pe aceeași temă au fost publicate despre șobolan, șoarece, iepure, cobai, precum și studii speciale asupra unor vegetale, mai ales varza, spanacul, lăptuca.

Borul și cobaltul au fost găsite în toate țesuturile omului: borul fiind mai important în oase, iar cobaltul în ficat.

Diverși oameni de știință, studiind carențele în oligoelemente au demonstrat că din patru grupuri de cincizeci de copii, cei care au absorbit anumite oligoelemente (fier, cupru, cobalt, magneziu), au prezentat o sporire însemnată a procentului de hemoglobină.

Absența lor mărește frecvența și gravitatea crizelor epileptice. Fenomenul acesta pare a se datora îndeosebi diminuării conținutului de magneziu, calciu și sodiu din sânge.

Exemplele date sunt suficiente pentru a demonstra rolul capital al oligoelementelor în menținerea sănătății și în patologia generală. În plus, oligoelementele permit și sporesc numărul de funcții vitaminice, hormonale, antibiotice, enzimatic etc.



## **1.2. Principalele microelemente și importanța acestora**

**Alopatia** - folosește tratamentele în doze ponderate, de ordinul gramului sau al miligramului. Nu înseamnă că medicul care o utilizează va prescrie numai produse de sinteză primejdioase, cum ar fi tendința să creadă anumiți bolnavi.

**Homeopatia** - utilizează produse diluate în așa măsură, încât devine imposibil să le exprimi greutatea în fracții de mg. Această metodă nu ajunge să rezolve toate cazurile. Terapeutică prin oligoelemente se situează între cele două deoarece folosește dozele de ordinul gama (gama fiind a milionimele parte dintr-un gram).

Ca și pentru vitamine, va fi uneori posibil, în fața unui oarecare sindrom, să se facă o selecție a vegetalelor pentru a le folosi pe acelea mai bine înzestrate cu oligoelemente.

Ca și pentru vitamine, va fi de ajuns, în marea majoritate a cazurilor să se varieze hrana în crudități, ca să se respecte, în mod acceptabil, echilibrul mineral și metalic necesar menținerii echilibrului fizic și intelectual.

Microelementele intră în componența unor enzime, vitamine, hormoni și pigmenti. Astfel se află zincul în carboxilază, cuprul în tirozinază, iodul în tiroxină, cobaltul în vitamina B<sub>12</sub> etc. Microelementele servesc drept catalizatori în metabolismul plantelor și animalelor. Ele măresc activitatea enzimelor, accelerează procesele biochimice în organism, stimulează sinteza amidonului, zahărului, pectinei, acizilor nucleici, protidelor, grăsimilor ș.a.

**Microelementele** (numite și oligoelemente) sunt elemente chimice care se găsesc în cantități foarte mici în soluri, roci, ape și organisme și care sunt necesare pentru sporirea recoltei, îmbunătățirea calității produselor vegetale și protecției plantelor și animalelor împotriva bolilor și agenților patogeni. În organismele vegetale și animale sunt identificate cca. 80 de elemente, dintre care 75 % sunt microelemente [5, 6].

Microelementele se clasifică în trei grupe:

- microelemente cu o vitalitate reală: arsen, brom, cobalt, cupru, fluor, iod, mangan, siliciu și zinc;
- microelemente cu o vitalitate potențială: aluminiu, bariu, beriliu, bor, cadmiu, litiu, molibden, nichel, rubidiu, stronțiu, titan și vanadiu;

- microelemente cu un rol biologic neglijabil sau necunoscut: actiniu, argint, aur, bismut, clor, indiu, mercur, plumb, radiu, seleniu, staniu, stibiu, telur, toriu etc.

**Zincul** este un microelement cu virtuți antioxidante și intră ca element activ în constituția a cca 60 de enzime cu rol important în: menținerea acuității vizuale; metabolismul proteinelor; activitatea pancreasului și a organelor sexuale; grăbirea vindecării arsurilor și a rănilor; stimularea procesului de asimilare a unor vitamine; formarea leucocitelor; activarea sistemului imunitar; favorizarea sintezei acizilor nucleici și a proceselor de regenerare etc, întărește funcționarea creierului, dinții, oasele și pielea, produce hormoni, ajută la detoxifierea organismului de medicamente și alcool, producător de material genetic, întărește sistemul imunitar, întreține creșterea corespunzătoare la om [7, 8].

Cantitatea totală de zinc aflată în organism este de cca 1,8 grame. Corpul absoarbe 20-40 % din zincul total provenit din regimul alimentar. Necesarul zilnic de zinc este de 15 mg pentru bărbați și 12 mg pentru femei, iar în timpul sarcinii și alăptării este de 15, respectiv 19 mg. Cercetările recente relevă necesitatea unor cantități mai mari de zinc (15-25 mg/zi). Cantitatea respectivă este oarecum ușor de preluat din alimentația obișnuită, care furnizează cca 15 mg zinc pe zi. Trebuie însă remarcat aici și faptul că numai 30-50% din cantitatea de zinc asigurată de alimente este absorbită de organism.

Prea mult zinc poate avea drept rezultat scaune moi, probleme cu sistemul imunitar, boli coronariene și voma severă. Zincul ajută corpul să utilizeze corect vitamina A și face echipă cu cuprul pentru aceasta. Problemele de piele, răceală, artrită, tulburările digestive și problemele cu vindecarea rapidă a rănilor, în toate cazurile acestea ar fi benefică administrarea suplimentului cu zinc. Luat în cantitate prea mare împiedică capacitatea corpului de a absorbi cuprul.

Lipsa zincului poate cauza probleme cu sistemul imunitar, boli cardiovasculare, probleme de piele, osteoporoza, anormalități la fetus și defecte la organele reproducătoare. Suse naturale de zinc se pot găsi în carne, fructe de mare și cereale integrale.

Pierderi în zinc se produc la prepararea termică a alimentelor, în bolile infecțioase și în diferite traumatizări, în caz de boli ale ficatului, infarct, anemii, cancer, sarcină, menstruații, intoxicații cu plumb, în inflamări ale prostatei, tratamente cu antibiotice etc. Carența de zinc - afectează creșterea și dezvoltarea sexuală, scade pofta de mâncare, accelerează ritmul de îmbătrânire, duce la

anemie, căderea părului și deformarea unghiilor, îmbolnăvirea ficatului, infecții repetate, scăderea sensibilității gustative și a celei olfactive, dificultăți în cicatrizarea rănilor, diferite nevralgii, instalarea prostatitei, afectarea sistemului imunitar, impotenta sexuală, scăderea producției de spermatozoizi și dereglări ale sistemului de reproducere etc.

Dereglarea metabolismului zincului constituie principala cauză a apariției diabetului zaharat. Excesul de zinc poate provoca hipercolesterolemie și instalarea, consecutivă, a aterosclerozei. Deficitul de zinc poate apărea la copiii subnutriți cu produse de origine animală (ouă, lapte și produse lactate etc). Cea mai mare cantitate de zinc este depozitată în prostată (de zece ori mai mult decât în oricare organ), iar carența de acest mineral poate determina atrofie testiculară și cauza unele disfuncționalități ale prostatei.

Zincul are un rol important și pentru existența viețuitoarelor. La plante el ia parte la formarea clorofilei. Insuficiența zincului în plante duce la cloroză. Zincul stimulează coacerea fructelor, formarea semințelor și mărește rezistența cerealelor la polignire. În țesuturile organismelor animale și umane, el se află sub formă de compuși, de exemplu carbonanhidrază, cea mai mare parte revenind glandei tiroide, ficatului și pancreasului. Zincul mai activează carotinaza.

**Cuprul** este un element absolut necesar pentru creșterea plantelor și animalelor. Lipsa cuprului în plante duce la apariția clorozei. Rolul fiziologic al cuprului se manifestă prin formarea clorofilei și prin sinteza axorbinoxidazei, polifenoloxidazei etc, accelerează folosirea de către plante a formei amoniacale și de azot și a celei nitate. Deficiența cuprului în plantă duce la micșorarea intensității procesului de fotosinteză și la tulburarea metabolismului de azot. Cuprul activează respirația tisulară la plante și la unele animale și participă, împreună cu fierul, la formarea hemoglobinei. El este folosit la profilaxia și tratamentul anemiei, ataxiei etc.

Pentru om, cuprul este un microelement cu rol important în: reglarea metabolismului, întărirea oaselor, articulațiilor, vaselor de sânge și pielii, calmarea nervilor, permite formarea hemoglobinei în globulele roșii, reglează sistemul cardiovascular, întărește sistemul imunitar. Cuprul este indispensabil în respirația celulară și în formarea oaselor, de asemenea, prezintă o deosebită importanță prin faptul că: ajută la fixarea fierului, se opune coagulării excesive a sângelui, ia parte

la metabolizarea vitaminei C, este antiinfecțios și antiinflamator, are proprietatea de a inhiba coagularea laptelui și de a menține integritatea pereților vasculari, înlesnește funcționarea normală a inimii, intervine în procesul de creștere, este anticancerigen, asociat cu vitamina C, favorizează capacitatea de autoapărare a organismului prin stimularea formării anticorpilor.

În corp, stomacul și intestinul subțire depozitează și absorb cuprul. Dacă corpului îi lipsește cantitatea adecvată de cupru, sunt mult crescute șansele pentru defecțiuni de țesut conjunctiv, anemie, probleme cu sistemul nervos și atac de cord.

Surse naturale de cupru se găsesc în carne, cereale integrale și fructe de mare. De asemenea, la gătit, cuprul din oalele și cratițele care sunt folosite este absorbit de alimente și ingerat.

Necesarul zilnic de cupru este de 2-3 mg pentru adulți și de 0,05 mg/kilogram-corp pentru copii. În general, alimentația obișnuită asigură necesarul de cupru al organismului. Ingerat în cantități mari, devine toxic. Asemenea intoxicații se pot produce și în cazul unui consum mare de struguri nespălați sau de must ori de vin produse din asemenea fructe. Intoxicațiile cu cupru se pot manifesta prin icter, anemii, nevoia unui consum exagerat de apă etc. Ingerarea de prea mult cupru poate conduce și la tulburări mentale, oboseala, iritabilitate, scaune moi și probleme hepatice. De asemenea, prea mult cupru poate cauza dureri de mușchi și încheieturi precum și un nivel crescut de sânge în timpul unui ciclu menstrual .

Cuprul adesea se amestecă cu zincul când exercită funcții în corp. Artrita și bolile coronariene pot fi tratate și în oarecare măsură prevenite prin utilizarea corespunzătoare a suplimentelor de cupru.

**Cobaltul** face parte din molecula vitaminei B12 care ajută creșterea și stimularea ADN-ului, reglarea tensiunii arteriale și a sistemului nervos și ajută la producerea globulelor roșii ale sângelui. Cobaltul intră în organism prin molecula vitaminei B12. Cobaltul acționează asupra procesului hematopoetic, înlesnește formarea reticulocitelor și transformarea lor în eritrocite mature, intensifică activitatea mai multor tipuri de enzime, datorită cărui fapt se intensifică procesele de sinteză a protidelor, de transformarea a grăsimilor și a glucidelor din țesuturi.

O lipsă de cobalt poate avea drept consecințe disfuncții severe ale sistemului nervos, anemie și dezvoltări nefirești în creșterea celulară. Pentru a trata aceste simptome, este nevoie de întreaga moleculă B12 și nu doar de cobalt.

Surse naturale de cobalt se pot găsi în produsele lactate, pește, legume (cel mai mult cele frunzoase) și chiar în fasole. Deși uneori înregistrat ca un ingredient în cereale, este inutil pentru om când nu este parte din molecula de B12.

Nu există nici o cerință efectivă de dozaj zilnic pentru cobalt. Nivelul de cobalt în alimente depinde de solul în care a crescut produsul, astfel că variază de la o țară la alta.

Nu există nici un pericol pentru supradozare la om. Totuși, administrarea de cobalt în exces la animale poate provoca supraproducție de globule roșii, atac de cord și hipotiroidism. Numai o formă radioactivă de cobalt (cobalt 60) este folosit și aceasta numai pentru a trata unele cancere.

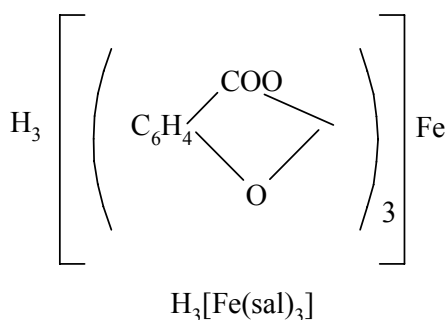
**Nichelul** este un microelement care stimulează funcțiile ficatului și ale pancreasului, fiind indicat îndeosebi în diabetul zaharat. Conțin nichel, dar în cantități încă neprecizate, fructe și legume cum ar fi: caisele, cartofii, ceapa, fasolea uscată și fasolea verde, grâul nedecorticat, morcovii, orezul, roșiile, spanacul, strugurii, varza etc.

### **1.3. Combinații complexe chelate**

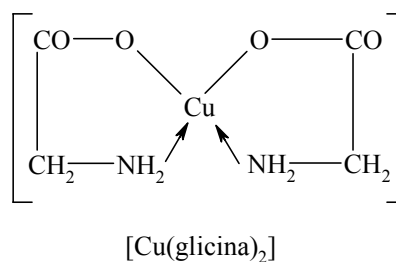
În general, combinațiile chimice se împart în combinații de ordinul I, în care coeficienții atomici ai elementelor componente sunt determinați de valența lor (exemplu NaCl, H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>S etc), și combinații de ordin superior sau complexe, în care raportul de combinare al componentelor nu mai corespunde valenței normale ale acestora [9].

Combinațiile complexe sunt foarte numeroase și variate, datorită pe de o parte numărului mare de cationi generatori de complecși, iar pe de altă parte, datorită numărului mare de liganzi anorganici, dar mai ales organici. De aceea o clasificare riguroasă a complecșilor trebuie să țină seama de natura ionului metalic generator de complex, de natura liganzilor, de posibilitatea formării complecșilor micști, de structura chimică și spațială a complecșilor, de influența diferiților factori asupra stabilității lor (pH, ioni sau liganzi perturbatori, temperatură). În plus, la

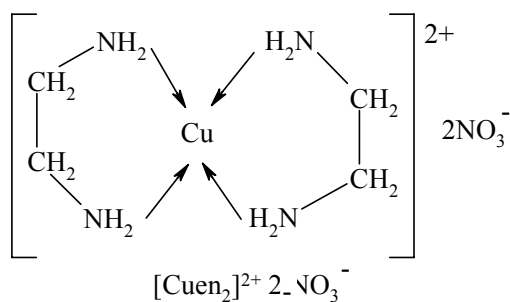
complecșii pe care-i formează ionii metalici cu diferitele tipuri de liganzi, se adaugă alte clase de complecși, cum sunt cei macromoleculari, de incluziune etc. Având în vedere multitudinea de factori de care trebuie să se țină seama, este firească marea varietate de grupe de complecși. Se poate totuși face o clasificare mai generală a acestora în complecși metalici, complecși moleculari și de incluziune și complecși de schimb ionic [10]. La rândul lor complecșii metalici cuprind complecșii cationici (exemplu  $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ ), anionici (exemplu  $[\text{Cu}(\text{CN})_4]^{3-}$ ), complecși chelați, complecși ai metalelor tranziționale cu alchene ciclice sau aciclice de tip sandwich etc. [11] Din punct de vedere biomedical, implicații deosebite au complecșii chelați pe care-i formează ionii metalici ai metalelor tranziționale sau reprezentative, cu liganzii bi sau polidentați, și care au structură ciclică. La rândul lor, chelații pot fi complecși interni electroliti și neelectroliti și complecși chelați propriu-ziși.



Complex intern electrolit



Complex intern neelectrolit



Chelat propriu-zis

Se va discuta despre complecșii chelați, având în vedere că principala direcție de cercetare a complecșilor o constituie aplicarea liganzilor organici selectivi,

specifici și foarte sensibili, la identificarea și determinarea cantitativă a ionilor metalici, inclusiv din medii biologice. Pe de altă parte, terapia cu microelemente esențiale se face sub forma unor complecși chelați ai acestora. De asemenea, terapia intoxicațiilor cu metale grele se realizează tot cu liganzi organici, care formează, prin chelatare, complecși mai stabili decât complecșii cu liganzi anorganici și mai puțin toxici.

### **1.4. Capacitatea cationilor de a forma complecși**

Diversi ioni metalici, manifestă o capacitate diferită de a forma complecși, datorită numeroșilor factori implicați în acest proces. Stabilitatea combinațiilor complexe este determinată de anumite proprietăți ale ionilor metalici și ale liganzilor, de care depind și interacțiunile dintre ei.

Forțele de valență sunt de natură electrostatică și, prin urmare, dimensiunile și sarcinile ionilor metalici și ale liganzilor sunt factori importanți în procesul de formare a complecșilor. Dacă ligandul este o moleculă neutră, dipolmomentul său are o importanță mare, preponderentă pentru formarea complecșilor.

Însă, formarea unui complex nu se poate limita numai la simpla atracție între cationi și liganzi, ci trebuie să se țină seama de modificarea structurii electronice a acestora sub acțiunea câmpurilor electrice reciproce, sau a altor câmpuri electrice. Deci trebuie să se țină seama de acțiunea deformantă și deformabilitatea cationilor (care crește cu numărul electronilor din substraturi), ca și deformabilitatea liganzilor, care crește cu scăderea sarcinii.

#### **1.4. 1. Clasificarea cationilor după Schwarzenbach**

Dupa Schwarzenbach cationii se împart, după capacitatea lor de a forma complecși, în trei grupe: cu configurație de gaz rar, cu substraturi d complete și substraturi d incomplete.

A) Cationi cu structură de gaz rar (inert)  $ns^2np^6$  Din această grupă fac parte ionii metalelor alcaline, alcalino-pământoase și aluminiul, care au structură electronică a învelișului exterior de  $2e^-$  (litiul, beriliul, bor) sau  $8e^-$ , în restul cazurilor. Acești ioni sunt polarizanți slabi, puțin polarizabili, prin urmare formează puțin complecși a căror stabilitate este redusă. În cazul acestor ioni predomină

forțele pur electrostatice. Ionii alcalinici (sodiu și potasiu) formează unii complecși labili cu liganzi chelați cu sarcină și dimensiuni mari, cum sunt EDTA, oxina etc. În schimb, ionii alcalini cu raze mari, cum sunt cei ai K, Rb, Cs, există în soluție sub formă de hidrați stabili, și practic nu mai formează alți complecși. Cationii metalelor alcalino-pământoase manifestă o tendință mai mare de a forma complecși, acestea descrescând cu numărul atomic (respectiv cu creșterea razei ionice). Capacitatea de coordinare crește odată cu sarcina. Așa se explică stabilitatea mai mare a complecșilor anionici  $\text{AlF}_4^-$  și  $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ .

B) Cationi cu substraturi d complete  $(n-1)d^{10}$ . Din această grupă fac parte ionii Cu(I), Ag(I), Au(I) (grupa IB), Zn(II), Cd(II), Hg(II) (grupa IIB) etc. Acești cationi sunt mult mai polarizanți și mai polarizabili decât cei din grupa A, de aceea, în complecșii lor, legăturile au un caracter predominant covalent. În cazul acestor cationi, factorul predominant în procesul de complexare îl are diferența de electronegativitate dintre ionii metalici și atomul donor de electroni ai ligandului (și nu sarcina și raza ionică a cationului, ca în cazul cationilor grupei A). Prin urmare, forța legăturii metal-ligand este cu atât mai puternică, cu cât cationul acceptă mai ușor, iar atomul donor cedează mai ușor electroni. Complecșii acestor ioni sunt deci cu atât mai stabili cu cât metalul este mai puțin electropozitiv, mai nobil, iar atomul donor al ligandului mai puțin electronegativ. Tendința liganzilor de a coordina cu acești cationi depinde de atomul donor, descrescând mai ușor cu amoniacul decât cu apa, sau cu cianuri, decât cu  $\text{OH}^-$ . Acești cationi formează complecși stabili și cu liganzi cu sulf și chiar cu fosfor, complecșii fiind însă greu solubili în apă și de regulă colorați.

C) Cationi cu substraturi d incomplete  $(n-1)d^{1+9}$  În această grupă se încadrează ionii metalelor tranziționale și prezintă cea mai mare însemnătate. Acești cationi prezintă cele două tendințe ale grupelor A și B, predominanța uneia sau alteia dintre ele, depinzând, în mod hotărâtor, de sarcina, volumul și potențialul de ionizare. De exemplu, în seria cationilor bivalenți ai Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn (ultimul luat pentru comparație), raza ionică și potențialul de ionizare scad până la cupru, prin urmare stabilitatea lor crește progresiv, fiind maximă la cupru. Aceste comportări au fost observate de Irvin și Williams, de aceea seria acestor cationi bivalenți poartă numele de seria lui Irving-Williams. Cationii acestor serii au o mare tendință de a se complexa cu liganzi ce au atomi donori de azot, carbon sau sulf și



mai mică cu liganzi cu oxigen. Rezultă că ionul Cu(II) se aseamănă mai puțin cu cationii grupei B, în timp ce Mn(II) cu cei ai grupei A.

Comportări similare au și ceilalți ioni ai metalelor tranzitionale, stabilitatea complecșilor analogi crescând de la prima serie, la cea de a treia serie. Spre exemplu, mulți complecși ai Pd(II) (seria II-a) sunt mai stabili decât complecșii similari ai Ni(II) (seria I-a), dar mai puțin stabili decât cei ai Pt(II) (seria III-a).

### 1.4.2. Clasificarea cationilor după Ahrlund, Chatt și Davies

Această clasificare ține cont tot de afinitatea cationilor pentru anumiți liganzi, respectiv pentru anumiți atomi donori din molecula acestora. După acești autori, cationii se împart în două grupe principale și anume:

*Grupa acceptorilor de tip „a”,* din care fac parte acei cationi ai metalelor din grupele I A, II A, III A și din grupele IV A, V A, VI A și VII A, adică atomi donori de C, N, O și F. Din această grupă fac parte deci cationii metalelor alcaline, alcalinopământoase, ionii Al(III), Ga(III), In(III), Ge(IV), Sn(IV) etc.

*Grupa acceptorilor de tip „b”,* din care fac parte acei cationi ai metalelor din grupele I B, II B, ionii de Pd(II), Pt(II) etc., care formează cei mai stabili complecși cu liganzi care conțin ca atomi donori al doilea sau următoarele elemente din grupele IV A, V A, VI A, VII A, adică atomi donori de P, S, Cl, Br, I etc.

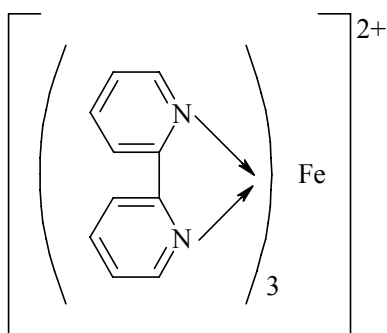
Există și o a treia grupă de acceptori, care au o comportare intermediară față de acceptorii de tip „a” și de tip „b”, din care fac parte cationii metalelor tranzitionale ca Mo(VI), Mn(II), Fe(II, III), Co (II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) etc., și ai altor metale, cum sunt Tl(I, III), Pb(II), Bi(III) etc.

În afară de aceste clasificări, mai există și altele, dintre care cea mai potrivită pentru explicarea interacțiunilor preferențiale dintre cationi și liganzi, este aceea a lui Pearson, care va fi discutată mai departe.

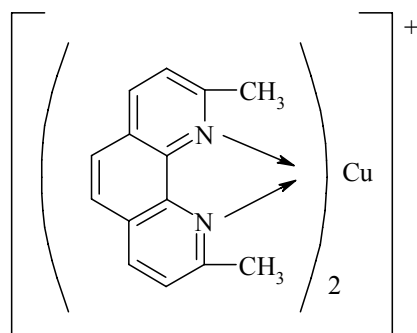
### 1.5. Capacitatea liganzilor de a forma complecși

În general, în analiza chimică și în controlul medicamentelor interesează mai ales liganzii cu mare capacitate de complexare, capabili să formeze complecși stabili, necesari pentru mascare și pentru determinări cantitative. Dintre liganzii care conțin numai atomi donori de azot se pot aminti 2,2'-dipiridilul ( pentru Cd, Fe,

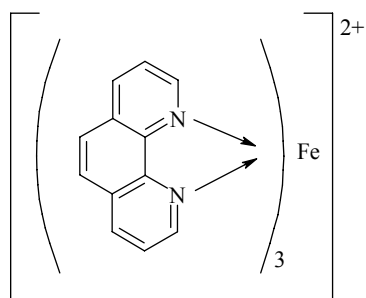
Ag, Mo), 1,10-fenantrolina și derivații acesteia (pentru Fe, Cu etc.), piridil-(3)-fluorona (pentru Sn(IV), Se(IV), V(V) etc.), 2,2'-dichinolina și alții. Unii dintre acești liganzi au fost utilizați pentru determinarea cantitativă a unor ioni metalici în medii sau în materiale biologice sau apă. Atomul de azot se află în acești liganzi sub forma grupelor amino primare, secundare și terțiare, a grupelor nitrozo, nitro, azo, diazo, nitril și carboxamidă.



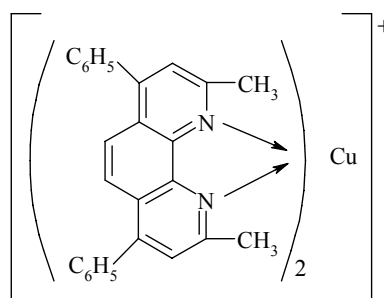
$[\text{Fe}-(2,2'\text{-dipiridil})_3]^{2+}$



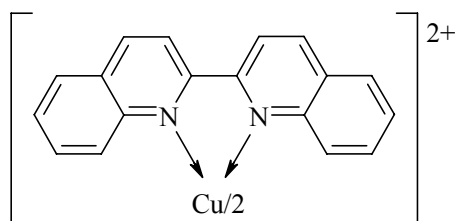
$\text{Cu}(2,9\text{-dimetil-1,10-fenantrolina})_2^+$ ; (Cu-neocuproina)



$[\text{Fe}-(1,10\text{ fenantrolina})_3]^{2+}$



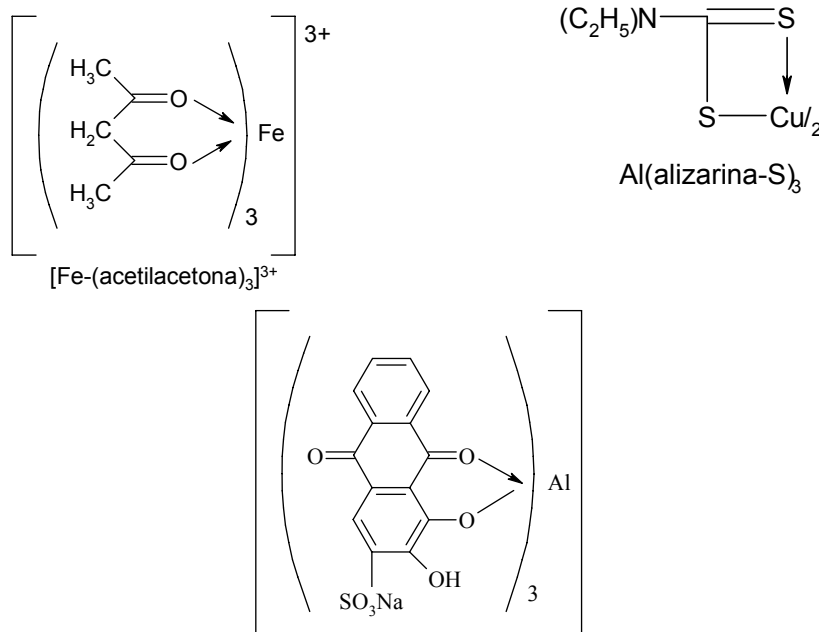
$[\text{Cu}-(\text{batocuproina})_2]^+$



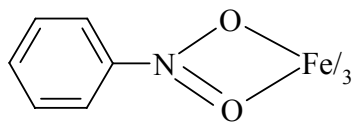
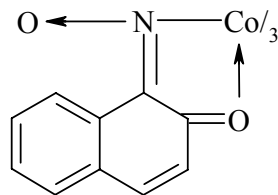
$[\text{Cu}-(2,2'\text{-dichinolinil})_2]^{2+}$ ; (Cu-cuproina)

O altă clasă de liganzi frecvent utilizați cuprinde substanțe ce conțin numai atomi donori de oxigen, conținuți sub forma grupelor hidroxil (alcoolice sau enolice),

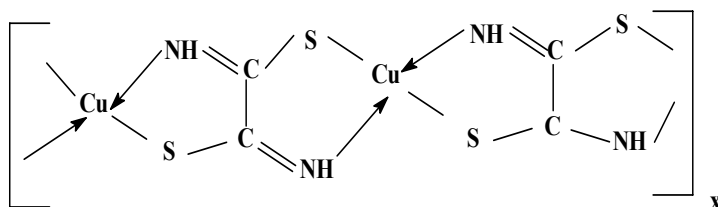
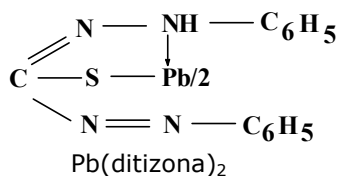
carbonil, carboxil sau oxigen eteric. Printre cei mai importanți și mai sensibili se numără acidul aurintricarboxilic (pentru Be(II), Al(III) etc.), acidul cloranilic (pentru Ca(II), Mo(VI) etc), acetilacetona (pentru Be(II), Fe(III) etc.), alizarin-S și chinalirazina (pentru Be(II), Mg(II), B(III), Al(III) etc.), murexidul (pentru Ca(II) și alți ioni), tenoiltrifluoractona (pentru Fe(II), Co(II), Cu(II), V(V) etc.), acidul sulfosalicilic etc. Unii dintre acești liganzi sunt utilizați și la determinarea cantitativă a unor ioni metalici ai fierului, calciului din medii sau materiale biologice.



Dintre liganzii care conțin numai atomi donori de sulf, printre cei mai utilizați și studiați, se numără dietilditiocarbamatul de sodiu, de argint și de dietilamoniu, precum și toluen-3,4-ditiolul. Acești liganzi se utilizează pentru determinarea ionilor Cu(II), Bi(III), Ag(I), Tl(I), Sb(III), As(III) etc. Atomii de sulf sunt conținuți în acești liganzi sub formă de grupe tiolice, tioetere, tiocetonă, disulfură sau tiocarboxilat. Mult mai numeroși sunt liganzii cu atomi donori de azot și de oxigen. Dintre aceștia se pot aminti albastrul de variamin, cupferona, cuprizona, difenilcarbazida, acidul etilendiaminotetraacetic și derivații sau compuși similari, unele oxime (ca dimetilgloxima, formaldoxima, 2,2'-furdioxima etc.), 1-nitrozo-2-naftol și alți liganzi înrudiți, oxina, xilenoloranjul, cuprona și alții, utilizați mai ales pentru ionii metalelor tranzitionale.

Fe-(N-nitroso-fenilhidroxilamina)<sub>3</sub>Co-(a-nitroso-b-naftol)<sub>3</sub>

Dintre liganzii cu atomi donori de azot și sulf, cei mai importanți sunt acidul rubeanic, ditizona, tioureea.

[Cu(acid rubeanic)<sub>2</sub>]<sub>x</sub>Pb(ditizona)<sub>2</sub>

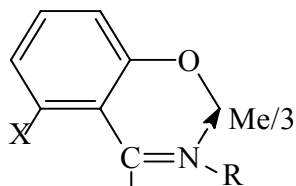
Cea mai mare capacitate de complexare o au liganzii bi și polidentați, față de ionii cu numere de coordinare 4,6, cu care pot forma cicluri chelate de cinci și de șase atomi, foarte stabile. Iar dintre aceștia cei mai buni agenți chelatanți sunt liganzii polidentați. Trebuie precizat însă că în cazul cationilor cu număr de coordinare mic (de exemplu, în cazul argintului), complexii cu liganzi monodentați sunt cei mai stabili (deci mai stabili decât chelații).

După Schwarzenbach, printre cei mai buni agenți de chelatare se numără acizii aminopolicarboxilici de tipul complexonilor, care conțin atomi donori de azot și de oxigen. Iar dintre aceștia, mai frecvent utilizați sunt acidul nitrilotriacetic ( $H_3X$ ), acidul etilendiaminotetraacetic ( $H_4Y$ ), sarea disodică a acestuia din urmă  $EDTANa_2 \cdot 2H_2O$ , care este mai solubilă, acidul ciclohexandiaminotetraacetic sau DCTA ( $H_4T$ ) etc. Deși complexii DCTA sunt ceva mai stabili, în practică se utilizează

mai multe EDTA, inclusiv în scopuri biomedicale, deoarece are o toxicitate mai redusă.

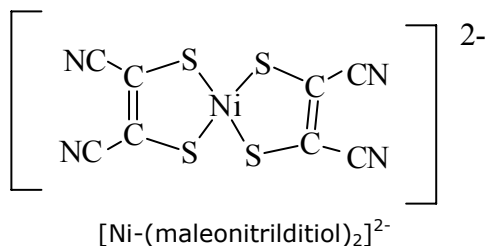
Trebuie menționat că unii anioni bivalenți și chiar monovalenți anorganici pot forma complecși chelați; dintre aceștia se pot menționa  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ , OMPA (octametil-pirofosforamida) etc. Acești liganzi conțin atomi donori de oxigen, dar complecșii pe care-i formează sunt mai puțin stabili. În schimb, liganzii organici cu atomi donori de oxigen, cum sunt acetilacetona și în general,  $\beta$ -dicetonele, sunt agenți de chelatare foarte buni. Ei coordonează mai ales cu ionii metalelor tranziționale (cupru, zinc, cadmiu, paladiu, platină, mangan, crom, fier, cobalt, nichel etc.), formând complecși de tipul  $\text{M}(\text{acac})_2$ , respectiv  $\text{M}(\text{acac})_3$ .

Dintre liganzii bi- sau tridentati, cu atomi donori de oxigen și azot, mai bine studiate sunt bazele Schiff, care conțin grupe azometin ( $\text{C}=\text{N}$ ) și grupe hidroxil, ambele coordinativ active. Spre exemplu, salicilaldiminele formează complecși ce prezintă izomerie geometrică cis-trans, cu configurație plan-pătratică sau tetraedrică, în funcție de natura substituentului X.



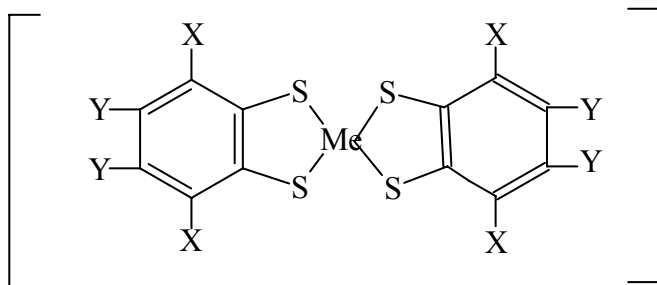
Salicilaldimine metalice

O altă clasă de liganzi cu mare capacitate de complexare este aceea a  $\alpha$ -ditiocetonelelor, care formează complecși mai ales cu ionii unor metale tranziționale cum sunt  $\text{Cu}(\text{II})$ ,  $\text{Ni}(\text{II})$ ,  $\text{Cr}(\text{III})$ . Cel mai utilizat dintre acești liganzi este maleonitrilditiolul.



În general, complecșii metalelor tranziționale cu maleonitrilditiolul sunt de forma  $\text{Me}_2^{\text{I}}[\text{Me}^{\text{II}}(\text{mnt})_2]$ . Dintre  $\alpha$ -ditiocetonele mai utilizate și mai studiate se pot

aminti acelea în care R = fenil și trifluormetil ( $-\text{CF}_3$ ), utilizate ca liganzi pentru nichel. În mod similar se comportă și toluen-3, 4-ditiolul (tdt) și unii liganzi înrudiți, conținând substituenți la nucleul aromatic.



Me = Cu, Co, Ni; X = Y = H,  $\text{CH}_3$ , Cl; X = H; Y =  $\text{CH}_3$ ;  $[\text{Me}(\text{tdt})_2]$   
 Complecși metalici ai toluen-3,4-ditiolului

Marea majoritate a substanțelor medicamentoase conțin grupe funcționale, care pot fi considerate ca grupe funcționale analitice și analitice active și prin urmare pot concura în organism la formarea unor complecși chelați datorită atomilor donori de azot, oxigen și sulf, pe care-i conțin. Pentru exemplificare se pot aminti unii aminoacizi, glicocolul, acidul p-aminobenzoic și derivații săi (exemplu novocaina), acidul p-aminosalicilic etc., care pot forma cu ionul Cu(II) complecși chelați. Se pot aminti de asemenea unii hidroxiacizi cum sunt acizii tartric și citric, care pot chelata ionii Fe(III), Al(III), Cr(III), derivații acidului nicotinic (HIN, nicotinamida, vitamina PP, dietilnicotinamida etc.) care pot chelata ionul Cu(II), barbituricele, care coordonează cu ionii Cu(II) și Co(II), penicilinele, care coordonează cu Fe(III), pirazolonele, fenazona, aminofenazona, noramonofenazona etc.) care complexează de asemenea Fe(III) etc. De aceste interacțiuni ar trebui să se țină seama la prescrierea și administrarea medicamentelor.

### **1.6. Clasificarea cationilor și a liganzilor după Pearson**

Această clasificare ține seama de preferința de complexare a cationilor și a liganzilor, preferință care stă la baza discutării tăriei legăturii metal-ligand și deci a probabilității de formare a complecșilor. Astfel, ionii metalici sunt considerați acizi și se împart în acizi duri și moi, dar există și acizi cu comportare intermediară, iar liganzii sunt considerați baze și se împart de asemenea în dure și moi, dar există și baze cu comportare intermediară.

Acizii duri sunt ioni metalici care au o sarcină mare și volum mic și nu dispun de electroni ușor excitabili, iar acizii moi sunt ioni metalici cu sarcină mică, volum mare și care au mulți electroni ușor excitabili.

Bazele dure sunt acei liganzi care conțin atomi donori cu polarizabilitate scăzută, cu electronegativitate mare, ai căror orbitali moleculari neocupați au energie mare și deci, nu sunt accesibili, acești liganzi oxidându-se greu. Bazele moi sunt liganzi ai căror atomi donori au polarizabilitate mare, electronegativitate mică și se oxidează ușor, deoarece orbitalii moleculari neocupați au energie mică, iar electronii de valență se pot îndepărta ca urmare a deformării pronunțate a orbitalilor lor. Clasificarea ionilor metalici este dată în tabelul 1.

**Tabel 1.** Clasificarea cationilor după Pearson

Ioni metalici acizi duri (H <sup>+</sup> )										
Li <sup>+</sup>	Be <sup>2+</sup>									
Na <sup>+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Al <sup>3+</sup>	Si <sup>4+</sup>							
K <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Sc <sup>3+</sup>	Ti <sup>4+</sup>	VO <sup>2+</sup>	Cr <sup>3+</sup>		Mn <sup>2+</sup>	Fe <sup>3+</sup>	Co <sup>3+</sup>	Ga <sup>3+</sup>
Rb <sup>+</sup>	Sr <sup>2+</sup>	Y <sup>3+</sup>	Zr <sup>4+</sup>		MoO <sup>3+</sup>					In <sup>3+</sup>
Cs <sup>+</sup>	Ba <sup>2+</sup>	La <sup>3+</sup>	Hf <sup>4+</sup>							As <sup>3+</sup>
			Th <sup>4+</sup>							
			U <sup>4+</sup>	UO <sub>2</sub> <sup>2+</sup>	ionii lantanidelor					
Ioni metalici intermediari										
			Fe <sup>2+</sup>	Co <sup>2+</sup>	Ni <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup>	Zn <sup>2+</sup>			
			Ru <sup>2+</sup>	Rh <sup>3+</sup>					Sn <sup>2+</sup>	Sb <sup>3+</sup>
			Os <sup>2+</sup>	Ir <sup>3+</sup>					Pb <sup>2+</sup>	Bi <sup>3+</sup>
Ioni metalici acizi moi										
			Cu <sup>+</sup>							
	Pt <sup>2+</sup>	Pd <sup>2+</sup>	Ag <sup>+</sup>	Cd <sup>2+</sup>					Te <sup>4+</sup>	
		Pt <sup>4+</sup>	Au <sup>+</sup>	Hg <sup>+</sup>	Hg <sup>2+</sup>	Tl <sup>+</sup>	Tl <sup>3+</sup>			

Clasificarea liganzilor în baze dure și moi este dată în tabelul 2.

**Tabel 2.** Clasificarea liganzilor în baze dure și moi după Pearson

Liganzi baze dure										
H <sub>2</sub> O	HO <sup>-</sup>	RCO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	ROH	RO <sup>-</sup>	R <sub>2</sub> O	F <sup>-</sup> Cl <sup>-</sup>
Liganzi baze intermediare										
NH <sub>3</sub>	RNH <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>								
Br <sup>-</sup>	N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	SO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	piridina	anilina					
Liganzi baze moi										
R <sub>2</sub> S	RSH	RS <sup>-</sup>	SCN <sup>-</sup>	S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>2-</sup>						
R <sub>3</sub> P	(RO) <sub>3</sub> P									
I <sup>-</sup>	CN <sup>-</sup>									

Clasificarea lui Pearson este de fapt o generalizare a clasificărilor anterioare și concordă și cu definiția lui Lewis, potrivit căreia bazele sunt substanțe capabile de a dona o pereche de electroni pentru formarea unei legături coordinative, iar acizii

sunt substanțe care pot accepta o pereche de electroni. Deci ionii metalici sunt acizi Lewis, iar liganzii sunt baze Lewis [12].

### ***1.7. Liganzi, combinații complexe și chelate în biologie și medicină***

Studiul structurii și rolul biologic al combinațiilor complexe și al chelaților metalici au dus la intensificarea cercetărilor în direcția utilizării unor substanțe organice medicamentoase ca liganzi în chimia coordinativă, în vederea aplicării lor în biologie și medicină. Moleculele neutre sau anionii mono- sau poliatomici care dispun de una sau mai multe perechi de electroni neparticipanți, pot funcționa ca liganzi mono- sau polidentanți, ultimii făcând complecși cu structură ciclică, cunoscuți sub denumirea de chelați.

În general, toate moleculele care conțin grupări cu legături mai bazice decât legătura C-H pot funcționa ca donori de electroni. Multe substanțe, componente de bază ale organismelor vii pot funcționa ca liganzi conținând în moleculele lor ca atomi donori de electroni atomii de azot, oxigen, fosfor, sulf, seleniu, arsen, stibiu, fluor, clor, brom, iod sau chiar carbon.

Un număr însemnat de substanțe medicamentoase se comportă în vitro sau în vivo ca liganzi, formatori de chelați.

Liganzii medicamentoși își manifestă acțiunea lor chelatizantă în afara sau în interiorul celulelor. Prima grupă de liganzi se referă la cei utilizați ca antidoturi în intoxicații cu ioni metalici. Liganzii care acționează în interiorul celulelor trebuie să dispună de un grad oarecare de liposolubilitate necesar traversării membranei celulare.

In vivo, liganzii intră în competiție pentru un anumit ion metalic cu o gamă largă de alți liganzi, din care cauză extrapolarea în vivo a comportării lor în vitro, trebuie făcută cu discernământ. Pe de altă parte acțiunea lor farmacologică poate fi uneori atribuită inhibiției enzimatică ca urmare a fixării ionului metalic esențial enzimei, sub formă de compus chelat cu stabilitate superioară.

Conformația moleculei liganzilor medicamentoși și capacitatea lor de a se combina cu receptorii influențează, în mare măsură, efectul terapeutic. În general, prezența liganzilor favorizează solubilitatea și trecerea compusului prin membrana



celulară, deoarece ionul metalic încărcat electric devine prin chelatare o specie fără sarcină electrică, care traversează mai ușor biomembranele.

Utilizarea unor liganzi, agenți de chelatare sau combinații complexe în medicină și biologie vizează mai multe scopuri, dintre care menționăm:

- antidoturi în intoxicații cu ioni metalici sau cu acid cianhidric sau cianuri;
- introducerea în organisme vii a unor ioni metalici esențiali deficitari;
- privarea bacteriilor, virusurilor sau a sistemelor enzimactice microbiene de microelemente esențiale activității lor sau furnizarea de metale toxice agenților patogeni.

### ***1.8. Rolul biologic al ionilor metalici***

Materia vie este, potrivit cercetărilor și cunoștințelor actuale, rezultatul modificărilor continue ale materiei anorganice, modificări suferite de-a lungul mai multor etape. Dealtfel, acest ciclu este parcurs, așa cum este și firesc, de la simplu la complex, de la elemente la compuși anorganici simpli și apoi la compuși organici.

Substanțele anorganice simple necesare vieții sunt apa, dioxidul de carbon, amoniacul, acidul fosforic (ionul fosfat) și ionul sulfat. Dintre acești compuși anorganici simpli iau naștere compuși organici, cu compoziție și structură complicată. Procesele care stau la baza formării compușilor organici, se petrec mai ales în regnul vegetal, deoarece organismul animal nu are facultatea de a sintetiza orice substanță organică din compuși anorganici simpli (așa-numitele substanțe primare).

Deși elementele principale care stau la baza edificiului materiei organice vii, sunt elemente cu caracter nemetalic (carbonul, hidrogenul, oxigenul, azotul, fosforul și sulful), un rol important în organizarea, mișcarea și funcționarea materiei vii și legat de aceste aspecte, în desfășurarea reacțiilor biochimice, extrem de complicate și fine care au loc în organism, îl au și ionii metalici. Dintre aceștia se pot menționa unii ioni ai metalelor ușoare (sodiu, potasiu, magneziu și calciu). Fără a minimaliza rolul biologic al acestor ioni, trebuie subliniat că nu se pot concepe reacții biochimice în absența unor ioni ai metalelor mai grele și grele, respectiv ai metalelor tranzitionale, situate în perioadele mari ale sistemului periodic. Unele dintre însușirile fundamentale ale acestor ioni, printre care dimensiunile lor mici (volum și rază), structura electronică complicată (datorită numărului mare de electroni), masa

mare, sarcina mare și variabilă, potențialele redox etc., explică indispensabilitatea lor pentru procesele biologice, respectiv importanța covârșitoare a acestor ioni în procesele fundamentale ce stau la baza vieții [13]. Acești ioni se găsesc în organismul animal în cantități foarte mici, de aceea se și numesc microelemente esențiale. Dar aceste elemente nu se găsesc în organism în stare liberă, ci sub forma unor complecși chelați, organizați în cadrul unor edificii adesea gigantice, numite curent macromolecule (sau sisteme macrociclice), cum sunt porfirinele, proteinele, glucidele, lipidele etc.

Cobaltul este un metal cu numărul atomic 27. În 1730 chimistul suedez George Brandt, a izolat pentru prima oară acest metal. Numele acestui metal poate fi pus în relație cu sensul cuvântului kobalt în limba germană și anume *spirit rău*. Datorită proprietăților feromagnetice cobaltul este folosit pentru fabricarea magneților; oxizii cobaltului sunt folosiți la obținerea unor emailuri albastre (albastru-cobalt) pentru ceramice. Tot oxizii se folosesc la colorarea sticlei în albastru. Izotopul radioactiv ( $^{60}\text{Co}$ ) este utilizat la radioterapia cu raze gamma (gammaterapie). O curiozitate este că sărurile higroscopice (exemplu  $\text{CoCl}_2$ ) sunt albastre în stare anhidră și de culoare roz în stare hidratată. Cobaltul este microelement esențial, component al vitaminei  $\text{B}_{12}$  și stimulează eritropoieza, dar în doze mari o inhibă, stimulează absorbția fierului fiind succedaneu al  $\text{Fe(II)}$  în tratamentul anemiilor și este utilizat și în inflamații intestinale.  $\text{CoCl}_2$  este component al neoanemovitolului, care mai conține gluconat de  $\text{Fe(II)}$  și  $\text{CuCl}_2$ .

Nichelul (simbol: Ni, număr atomic: 28) este un metal răspândit în diverse produse chimice și aliaje constituind circa 0,008% din scoarța pământului. Acest lucru face ca omul să fie în continuu expus la acest metal. Nichelul este corodat de transpirație, salivă și alte lichide secretate de organism. Incidența alergiei la nichel în populația generală este de circa 30% cu o netă preponderență la femei. Sursele de expunere sunt: domestice, profesionale, iatrogene, accidentale și alimentare. Este un metal de culoare alb-cenușie, cu densitatea de  $8900 \text{ Kg/m}^3$ , se topește la o temperatură de  $1455^\circ\text{C}$ . Ca proprietăți, este maleabil, ductil, tenace și se deformează plastic ușor la rece. Este rezistent la acțiunea substanțelor organice și anorganice, cu excepția celor care conțin sulf și prezintă o mare rezistență la coroziunea atmosferică, de aceea e utilizat la galvanizare.

Zincul este un element chimic care are simbolul Zn și numărul atomic 30. Zincul este un metal de culoare albăstrui spre alb, care devine maleabil în jurul a 100°-150°C. Se obține din minereuri și din compuși, fiind folosit în aliaje cu alte metale pentru protejarea acestora împotriva oxidării (ruginirii). În antichitate, înainte de a fi identificat ca element chimic, zincul era folosit pentru obținerea alamei. Un aliaj conținând aproximativ 87% zinc s-a găsit în unele ruine preistorice din Transilvania. Printre cele mai importante se numără alama, bronzul comercial, aluminiu de sudură, nichel argintiu și argint German. Zincul nu e considerat toxic, totuși dacă se inhalează oxid de zinc (ZnO) apare o tulburare cunoscută sub numele de "tremurat de zinc". În Europa modernă, zincul metalic a fost redescoperit de Margraff în 1746, prin reducerea calaminei cu manganul. Zincul este microelement esențial, care se găsește mai ales în pancreas. Este component al unor enzime ca anhidraza carbonică, carboxipeptidaza, alcooldehidrogenaza, acidul glutamicdehidrogenaza, lacticdehidrogenaza musculară, alcalinfosfataza renală. Activează enolazele și lecitinazele. ZnO, ZnCO<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, ZnSO<sub>4</sub>, soluții sau pulbere sunt antiseptice, astringente keratolitice, utilizate în unele afecțiuni ale pielii.

Cuprul este component al unor chelați macrociclici naturali cu rol de transportatori de oxigen cum sunt hemocianinele care se găsesc în sângele unor moluște, insecte, viermi etc., component al unor enzime redox, al ceruloplasminei, al hemocianinei și turcainei. Cu(II) participă la oxidarea glutatationului, cisteinei, acidului ascorbic, influențează eritropoieza (prin mobilizarea fierului din depozite), sinteza hemoglobinei, activează glicoliza. Este distribuit în ser, creier, ficat, rinichi, oase, mușchii striati. CuSO<sub>4</sub>, CuCl<sub>2</sub> sunt utilizate în siropul tonic, în anemii, astenie, convalescență. CuSO<sub>4</sub> (1%) este utilizat ca emetic, în intoxicații cu fosfor. Compușii Cu(II) sunt folosiți ca astringenți și desconggestionanți.

Desigur că lista chelaților naturali implicați în procese biologice, care atestă și explică participarea ionilor metalici ai metalelor tranziționale la aceste procese, este mult mai mare.

Unii chelați metalici sunt liposolubili, ceea ce ușurează trecerea lor prin membrane, determinând o eficiență mai mare a terapiei cu microelemente esențiale. În general, chelații metalici au acțiuni specifice, care depind de o serie de factori, cum sunt dimensiunile, conformația spațială (izomeria geometrică, impedimente sterice etc), distribuția sarcinilor electrice, potențialul redox, pH etc. Așa de exemplu dintre izomerii geometrice ai unor complecși ai platinei, numai cei cu

structură cis au acțiune antibacteriană, antivirală și citostatică. Acest fapt ridică numeroase probleme privitoare la obținerea unor astfel de izomeri. Pe de altă parte, se știe că între substanțele medicamentoase și celelalte substanțe (mai ales cele macromoleculare) utilizate la condiționarea în forme farmaceutice, au loc interacțiuni care adesea constau în formarea unor combinații complexe, mai ales de incluziune [14, 15, 16]. Având în vedere numeroasele implicații și aplicații ale combinațiilor complexe (mai ales a celor chelate) în domeniul biomedical, se impune cunoașterea unor probleme privitoare la natura lor, la stabilitatea lor, la factorii ce guvernează formarea și stabilitatea lor, la posibilitățile de mascare (adică de împiedicare a unor reacții) și de demascare (adică de eliberare a unui ion metalic dintr-un complex), pentru a înțelege modul de acțiune în procesele biologice [17-20].

Obiectivele principale ale lucrării au fost prepararea și studiul fizico-chimic al combinațiilor complexe ale teofilinei cu următoarele metale: Cu(II), Cd(II), Ni(II), Co(II), Zn(II). O atenție deosebită s-a acordat studiului tehnicilor spectrometrice vibraționale pentru caracterizarea combinațiilor complexe, FT-IR și FT-Raman, care oferă informații foarte exacte privind structura combinațiilor complexe și a liganzilor.

O altă metodă modernă utilizată pentru caracterizarea liganzilor și complexilor este microscopia electronică de baleiaj prin care se determină distribuția unui element chimic în probă, spectrul caracteristic de raze X al probei cu calcularea semicantitativă sau cantitativă a compoziției chimice și obținerea imaginii topografice a zonei de probă pe care s-a făcut analiza. Pe lângă aceste analize s-au determinat structura cristalină prin difracție cu raze X și comportarea la încălzire a complexilor sintetizați.

## **CAPITOLUL 2.**

### **METODE FIZICO-CHIMICE UTILIZATE LA CARACTERIZAREA COMBINAȚIILOR COMPLEXE**

#### ***2.1. Analiza elementală***

O etapă importantă în investigarea compușilor organici este stabilirea compoziției acestora, adică identificarea și determinarea cantitativă a elementelor care intră în compoziția lor (elemente organogene): carbon, hidrogen, azot, oxigen, sulf, halogeni, fosfor etc.

Datorită faptului că legăturile chimice din compușii organici sunt legături covalente, analiza elementală presupune ruperea acestor legături, deci transformarea substanțelor organice în compuși anorganici care apoi pot fi identificați și determinați cantitativ, utilizând metodele chimiei analitice.

Există o mulțime de metode prin care pot fi identificate elementele organogene, excepție făcând oxigenul, pentru a cărui evidențiere nu există metode directe. Totuși acesta poate fi identificat ulterior, prin evidențierea grupelor funcționale cu oxigen (hidroxil, carbonil, carboxil etc).

Astfel, pentru identificarea carbonului și hidrogenului pot fi utilizate: testul de calcinare, testul cu oxid de cupru; pentru identificarea hidrogenului poate fi utilizat testul cu sulf, iar pentru identificarea azotului, sulfurii și halogenilor poate fi utilizat proba Lassaigne.

**Liebig** a introdus metodele de determinare cantitativă a elementelor unui compus organic bazate pe combustia compușilor organici, aceasta constituind una dintre cele mai importante etape care au contribuit la dezvoltarea chimiei organice. Stabilirea compoziției procentuale a compusului analizat sau analiza organică elementală cantitativă este etapa esențială care permite stabilirea formulei brute,

care apoi, cu ajutorul masei moleculare, permite stabilirea formulei moleculare a unui compus [21].

Pentru un compus chimic, rezultatele analizei cantitative poate fi și un mijloc de confirmare a structurii sau unul de verificare a purității acestuia.

Analiza organică elementală cantitativă se referă de obicei la determinarea cantitativă a carbonului, hidrogenului, azotului, sulfului, halogenilor și foarte rar, la dozarea altor elemente chimice.

În funcție de cantitatea de substanță supusă analizei, metodele de analiză cantitativă se clasifică în macrometode (dg probă), semimicrometode (cg probă), micrometode (mg probă), ultramicrometode ( $10^{-1}$ - $10^{-2}$  mg probă), submicrometode ( $10^{-5}$ - $10^{-6}$  mg probă), subultramicrometode ( $10^{-8}$ - $10^{-9}$  mg probă), fiecărei metode fiindu-i proprii anumite tehnici adecvate de determinare, alese în funcție de sensibilitatea necesară. De obicei se utilizează micrometodele de determinare cantitativă deoarece sunt rapide, exacte și economice. Macrometodele și semimicrometodele se utilizează doar când condițiile necesare micrometodelor (echipament, condiții de lucru, reactivi, analiști calificați) nu sunt îndeplinite. Pe de altă parte, metodele ultramicro-, submicro-, subultramicrometode se utilizează numai în cazuri speciale, și anume, când cantitatea totală de substanță nu depășește 1-2 mg.

Analiza elementală se face cu ajutorul analizorului, un aparat care permite determinarea cantitativă a carbonului, hidrogenului, azotului, sulfului și oxigenului în diverse modalități de operare: CHN, CNS, CN, CHNS, CHNSO. Astfel pot fi analizate probe variate, atât în ceea ce privește natura lor (organice, anorganice), matricea cât și mărimea, respectiv concentrația probei, fără ca precizia și exactitatea determinarea să fie afectate. Analizarea probelor constă în combustia la temperatură ridicată a probelor solide sau lichide în atmosferă de oxigen, în spațiu închis. În aceste condiții, carbonul este transformat în dioxid de carbon, hidrogenul în apă, azotul în azot elementar, sulful în dioxid de sulf și oxigenul în monoxid de carbon.

## 2.2. Metode conductometrice de analiză

### 2.2.1. Considerații generale

Metodele conductometrice de analiză se bazează pe măsurarea *conductibilității* (*conductanței*) soluțiilor de electroliți sau topiturilor. Conductibilitatea electrică este legată de deplasarea sarcinilor electrice sub influența unui gradient (o diferență) de potențial. În cazul soluțiilor de electroliți sau topiturilor se deplasează ionii, iar această deplasare ordonată se numește *migrare* și stă la baza conductibilității electrice a soluțiilor[22-23].

Conductanța electrică a soluțiilor de electrolit reprezintă o caracteristică importantă a acestor conductori și caracterizează ușurința cu care sunt străbătuți de curent. Cunoașterea acestei mărimi și în primul rând a factorilor care o influențează este necesară, deoarece conductanța soluțiilor de electrolit comportă mai multe aspecte decât în cazul conductorilor mecanici, întrucât ionii (purătorii de sarcini) au proprietăți și comportări foarte diferite.

**Conductibilitatea sau conductanța (L)** a unei soluții de electrolit, reprezintă inversul rezistenței electrice a electrolitului, fiind definită de relația:

$$L = \frac{1}{R} = \frac{1}{\rho} \cdot \frac{S}{l} = \chi \cdot \frac{S}{l} \quad (1)$$

în care: R este rezistența electrolitului, în  $\Omega$ ;  $\rho$  este rezistivitatea, în  $\Omega\text{cm}$ ; l este lungimea coloanei soluției de electrolit (distanța dintre electrozi), în cm; S este secțiunea coloanei soluției de electrolit (suprafața electrozilor), în  $\text{cm}^2$ ; L este conductanța electrică a soluției de electrolit, în  $\Omega^{-1}$  sau Siemens (S).

$$\chi = \frac{1}{\rho} \quad (2) \text{ — este } \mathbf{conductibilitatea\ specifică} \text{ sau}$$

**conductivitatea** soluției de electrolit, în  $\Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$  sau  $\text{Scm}^{-1}$ .

Conductibilitatea specifică ( $\chi$ ) este conductibilitatea unui  $\text{cm}^3$  dintr-o soluție de electrolit, plasat între doi electrozi aflați la distanța de 1 cm și între care se stabilește o diferență de potențial de 1 volt.

Valoare efectivă a raportului  $l/S$  este constantă pentru o anumită celulă și se numește *constanta celulei* ( $K_C$ ):

$$K_C = l/S \quad (\text{cm}^{-1}) \quad (3)$$

În aceste condiții:  $L = \chi/K_C$  sau  $\chi = L \cdot K_C$  (4)

### 2.2.2. Conductivitatea echivalentă

În practica analitică este mai convenabil ca în locul conductivității să se folosească *conductivitatea echivalentă (valară)* ( $\Lambda$ ), care este conductivitatea unui  $\text{cm}^3$  de soluție în care s-a dizolvat un echivalent gram de electrolit.

Relația de calcul a acesteia este:

$$\Lambda = 1000 \cdot (\chi/C) (=1000 \cdot \chi \cdot V), \text{ în } \text{Scm}^2/\text{val} \quad (5)$$

unde: C este concentrația electrolitului, în echiv.g (val)/ l ; V este volumul de soluție ce conține un val de electrolit, în  $\text{cm}^3$ .

Expresia (ecuația) de calcul pentru  $\Lambda$  se poate scrie și sub forma:

$$\Lambda = \chi/C \quad (6)$$

atunci când  $\chi$  se măsoară în  $\text{mScm}^{-1}$ , sau C se măsoară în echiv.g/ $\text{cm}^3$ .

Trebuie menționat faptul că există o relație liniară între concentrația unui ion din soluție și contribuția ionului respectiv la conductibilitatea totală a soluției.

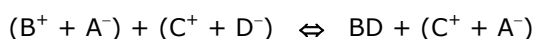
Conductivitatea echivalentă (implicit mobilitatea relativă) a ionilor diferă foarte mult și, în consecință și curentul transportat de acești ioni [24-27].

Trebuie menționat faptul că ionii de  $\text{H}_3\text{O}^+$  și  $\text{HO}^-$  au conductivitățile echivalente cele mai mari. Din acest motiv, precum și datorită faptului că apa are o conductivitate foarte mică, titrările acido-bazice sunt cele mai indicate a fi utilizate la stabilirea punctului de echivalență.

### 2.2.3. Titrări conductimetrice

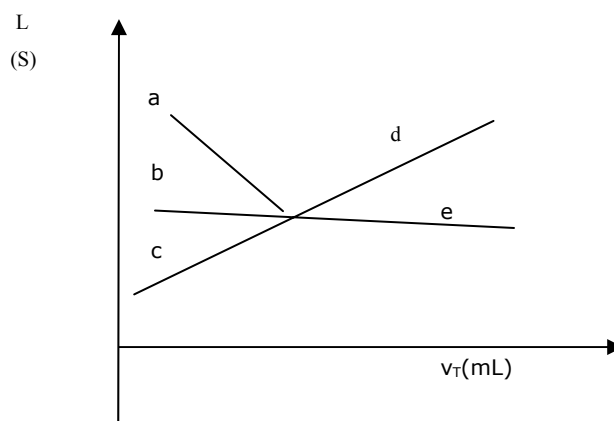
Titrările conductimetrice sau determinările indirecte constau în urmărirea variației conductanței soluției de analizat în funcție de volumul de titrant adăugat. Acest gen de determinări sunt mult mai des întâlnite în practica analitică, iar în timpul lor speciile ce interesează sunt transformate în forme neionice prin neutralizare, precipitare etc. [28-31]. Determinarea concentrației soluției de analizat se face indirect, pe baza volumului de titrant folosit ( $v_e$ ) obținut din curba de titrare conductometrică  $L = f(v)$  sau  $\chi = f(v)$ . Punctul de echivalență (p.e.) corespunde intersecției a două drepte cu pante diferite: una reprezintă variația conductanței înainte de p.e., iar a doua reprezintă variația conductanței după p.e.

Considerând titrarea electrolitului AB cu titratul CD, conform reacției





produsul BD poate fi o substanță puțin disociată, un precipitat sau o combinație complexă. Variația conductanței până la p.e. va depinde de diferența conductivităților echivalente (de fapt diferența mobilităților) ale ionilor B<sup>+</sup> și C<sup>+</sup> care se înlocuiesc, iar după p.e. va depinde de conductivitățile echivalente (mobilitățile) ale ionilor titrantului (C<sup>+</sup> și D<sup>+</sup>). Astfel, se pot întâlni următoarele genuri de curbe de titrare, prezentate în figura 1.



**Figura 1.** Curbe de titrare conductometrică

Se poate observa că înaintea punctului de echivalență conductanța poate să descrească ( $\lambda_B^0 > \lambda_C^0$ ), în cazul acizilor sau bazelor tari (**a**), să rămână aceeași sau să se modifice foarte puțin ( $\lambda_B^0 \approx \lambda_C^0$ ) ca în cazul titrărilor de precipitare sau complexare (**b**), sau poate să crească ( $\lambda_B^0 < \lambda_C^0$ ), ca de exemplu în cazul titrării acizilor sau bazelor slabe (**c**). După punctul de echivalență, conductanța soluțiilor fie crește, în cazul în care titratul este un electrolit tare (**d**), fie rămâne aproximativ constantă, în cazul în care titratul este un electrolit slab (**e**). În vecinătatea punctului de echivalență, liniile sunt curbate (curbele a - d, b - d, c - e), datorită disocierii parțiale a produșilor de reacție, solubilității apreciabile a precipitatului sau dacă există hidroliză. De aceea, se impune ca titrantul ales să asigure o variație maximă posibilă a conductanței în jurul echivalenței - implicit până la echivalență și după aceasta - , pentru a se putea determina cât mai ușor echivalența. Deoarece echivalența corespunde interacției celor două drepte (mai precis, se determină prin extrapolarea porțiunilor liniare ale curbei), aceasta se poate stabili cu mare precizie numai cu ajutorul punctelor îndepărtate de punctul de echivalență, unde reacția de

titrare este completă. În consecință, tehnica conductometrică poate fi aplicată și reacțiilor de titrare incomplete, care cu alte metode nu pot fi urmărite. Tehnica conductometrică are posibilități de utilizare mai mari decât tehnica potențiometrică.

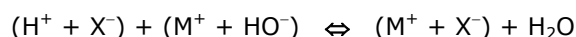
În afara determinării grafice a p.e., acesta poate fi determinat și prin calcul, rezolvând sistemul celor două ecuații ale dreptelor care se intersectează în p.e. Pentru aceasta se utilizează metoda celor mai mici pătrate.

**Domeniul de aplicare al metodei.** Tehnica de titrare conductometrică poate fi aplicată în special în titrările acido-bazice și de precipitare, dar și în cele redox, respectiv cu formare de complecși. Singura condiție este să participe ioni în reacție.

De asemenea metoda este convenabilă pentru dozarea în mediu diluat, până la  $10^{-4}M$ .

Dimpotrivă, există un inconvenient care limitează considerabil utilizarea acestei metode: toți ionii prezenți intervin în determinarea conductivității soluției; dacă există o concentrație mare de ioni străini în soluție, conductivitatea este crescută și variațiile sale relative în cursul titrării sunt slabe. Conductivitatea poate fi măsurată cu aparatele actuale cu o eroare relativă de ordinul 0,1–0,5%. Dacă variațiile în timpul titrării sunt de același ordin de mărime, dozarea devine foarte imprecisă sau chiar imposibilă [32, 33].

**A. Titrări acido – bazice.** Considerând titrarea unui acid, reacția constă în înlocuirea ionilor de hidrogen cu cationul bazei, conform ecuației:



Aceeași reacție are loc și în cazul titrării bazelor cu acizi, dar în acest caz cationul bazei va fi înlocuit cu ioni de hidrogen.

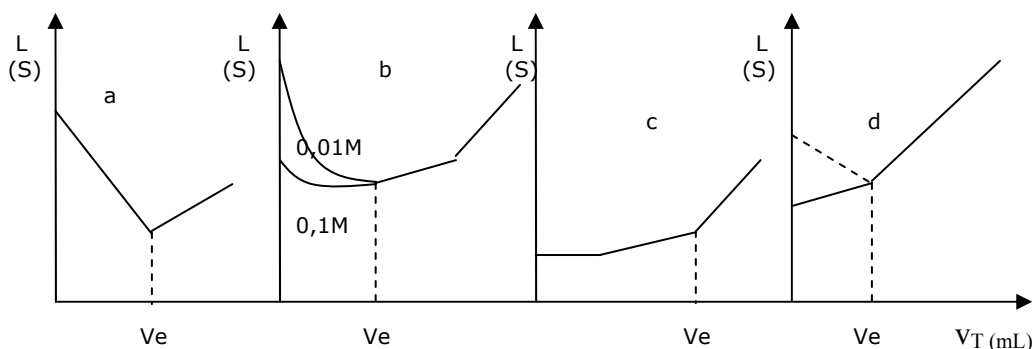
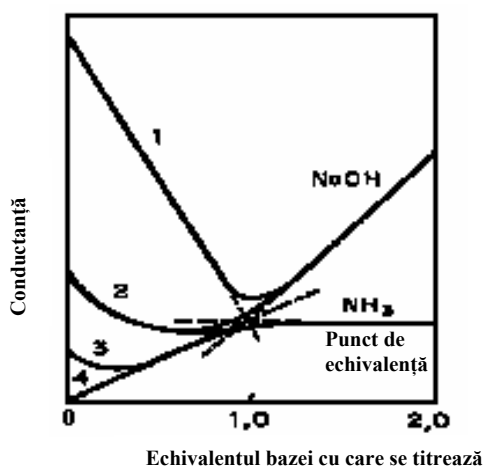


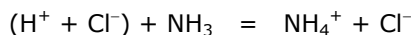
Figura 2. Curbe de titrare acido – bazice

**A.1. Acizi tari.** În cazul titrării unui acid tare cu o bază tare sau invers, curba de titrare (figura 2a) prezintă un minim în punctul de echivalență datorită faptului că suma concentrațiilor ionilor de  $H^+$ , respectiv  $HO^-$  este minimă în acest punct. Sunt prezenți doar ionii sării rezultați în urma titrării. Înainte de echivalență, ionii  $H^+$  sunt înlocuiți progresiv de ionii  $M^+$ , care au o conductivitate echivalentă mult mai mică și în consecință conductanța scade. După echivalență, conductanța crește liniar, odată cu creșterea concentrației ionilor  $M^+$  și  $HO^-$ , contribuția sării fiind aproximativ aceeași ca la echivalență [34-36].



**Figura 3.** Curbe de titrare conductometrică pentru diverși acizi, cu NaOH și  $NH_3$ :  
**1)** HCl; **2)** un acid cu  $pk_a = 3$ ; **3)** un acid cu  $pk_a = 5$ ; **4)** un acid cu  $pk_a > 7$ .

Dacă titrăm un acid tare cu o bază slabă, de exemplu amoniacul, prima parte a curbei de titrare caracterizată prin dispariția ionilor  $H^+$  și înlocuirea lor cu ionii de amoniu, va fi foarte asemănătoare cu ramura descendentă din figura 2, deoarece majoritatea cationilor au aproape aceeași conductivitate ionică echivalentă. După punctul de echivalență conductanța va rămâne aproape constantă pentru că aceasta este mult mai mică pentru soluția de amoniac decât pentru un acid sau clorura de amoniu formată, aceasta din urmă retrogradând mult disocierea titrantului în exces (figura 2).



**A.2. Acizi slabi și foarte slabi.** În cazul titrării acizilor slabi sau bazelor slabe (figura 2, curbele b și c și figura 3), curbele corespunzătoare diferă de cele înregistrate în cazul titrării acizilor sau bazelor tari. Curbele b corespund titrării acidului acetic ( $K_a = 1,75 \cdot 10^{-2}$  moli/l). La început, odată cu primele cantități de ioni  $HO^-$  adăugați se stabilește o soluție tampon, în care concentrația ionilor  $H^+$  este

numai parțial redusă. Totodată, sarea formată retrogradează disocierea acidului (bazei), astfel încât după ce se atinge un minim al conductanței, aceasta începe să crească ușor pe măsură ce crește cantitatea de sare formată, disociată în măsură mai mare decât acidul (baza). După echivalență, creșterea este mai pronunțată datorită excesului de ioni  $\text{HO}^-$  și  $\text{M}^+$ .

Soluțiile concentrate ale acizilor slabi conduc la modificări de pantă mai pronunțate la p.e., comparativ cu soluțiile diluate. Cu cât acidul este mai slab, cu atât minimul pe curba de titrare apare mai repede, iar conductibilitatea acidului se poate neglija pe lângă conductibilitatea sării formate. Modificarea de pantă este bine definită pentru acizii foarte slabi, cum este cazul acidului boric (curba c) cu  $k_a = 6 \cdot 10^{-10}$  moli/l și piridinei ( $k_b = 1,5 \cdot 10^{-9}$ ), în timp ce pentru speciile cu  $k_a$  ( $k_b$ ) mai mare decât  $10^{-5}$  moli/l, curbura în regiunea tampon face imposibilă determinarea (fixarea, indicarea) punctului de echivalență.

**B. Titrări bazate pe reacții de precipitare.** Acest gen de titrări poate fi de asemenea urmărit pe cale conductometrică, dar modificările de pantă sunt în general puțin pronunțate [37]. Exactitatea determinărilor depinde de cinetica formării precipitatelor, de solubilitatea acestora, precum și de fenomenul de coprecipitare. Forma generală a curbelor de titrare corespunde celor din figura nr. 2, dreptele a și d. Cu cât precipitatul format este mai solubil, cu atât curba de titrare este mai rotunjită în jurul punctului de echivalență și sfârșitul titrării este mai greu de observat. Pentru obținerea unor curbe nete este necesar să se utilizeze soluții mai concentrate. Totodată, titrantul trebuie să fie astfel ales încât diferența conductivităților echivalente între cationul titrantului și cea a cationului care precipită, să fie cât mai mare.

Titrările conductometrice bazate pe reacții de precipitare își găsesc aplicații în primul rând la determinarea halogenurilor sau pseudohalogenurilor cu azotat de argint, sau la determinarea unor cationi cu soluție de sulfat. De asemenea, pot fi supuse determinării amestecuri de anioni (halogenuri) sau cationi, cu condiția ca între solubilitățile acestora să existe o diferență suficient de mare.

Un aspect interesant al titrărilor conductometrice bazate pe reacții de precipitare, îl reprezintă faptul că acestea pot fi combinate cu titrările conductometrice bazate pe reacții de neutralizare. Astfel, este posibilă determinarea unor amestecuri de acizi și săruri, cum ar fi  $\text{H}_2\text{SO}_4$  și  $\text{K}_2\text{SO}_4$  titrați cu  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ .

Curba de titrare prezintă două puncte de echivalență, primul corespunzând neutralizării acidului, iar al doilea precipitării sulfatului de bariu.

## **2.3. Metode termice de analiză**

### **2.3.1. Introducere în analiza termică**

*Metodele termice de analiză* sau simplu analiza termică, deși o tehnică veche, se dovedește acum utilă în interpretarea și determinarea diferitor parametri fizici, ca de pildă termodinamici (anorganici și organici) și cinetici de reacție în diferite domenii de studiu cum ar fi chimia, știința polimerilor, biologia, medicina și farmacia.

Luând în considerare numărul de parametri fizici ai unei substanțe care poate fi măsurat, numărul de tehnici derivate este foarte mare. Numeroase cărți sau articole care se ocupă cu principiile de bază și aparatura utilizată sunt publicate [38, 39-44], precum și cele care se ocupă cu aplicațiile metodelor termice de analiză în industria farmaceutică [45-56].

Actualmente, metodele termice de analiză sunt tehnici de lucru bine cunoscute în laboratoarele de cercetare ale industriei farmaceutice. Robustețea și sensibilitatea aparaturii (instrumentației), introducerea automatizării și software-ului (softului) performant conform cu necesitățile industriei au lărgit considerabil domeniile de aplicare în ultima decadă.

Cerințele recente ale Conferinței internaționale de armonizare pentru caracterizarea și cuantificarea polimorfismului în noi entități (ființe) reconsideră poziția tehnicilor de analiză termică. Rezolvarea acestei probleme necesită utilizarea metodelor complementare.

Analiza termică modernă, microcalorimetria și noile tehnici combinate, în apariție, care oferă date calorimetrice, microscopice și spectroscopice oferă o puternică bază analitică pentru studiul produselor farmaceutice (medicamentelor). Aceste tehnici sunt foarte folosite în toate etapele de dezvoltare ale noilor produse medicamentoase, precum și pentru controlul calității în producție.

Caracterizarea materiilor prime permite a înțelege relațiile între forme polimorfe, solvate și hidratate [45, 50, 53, 57-59] și a alege producerea

corespunzătoare a noilor medicamente cu cantitate foarte mică de materie, într-un timp foarte scurt.

Informația asupra stabilității și purității este prețioasă pentru noile entități (forme), precum și pentru medicamentele vândute din diferite stocuri [60].

Excipienții (aditivii), care variază de la o singură entitate (formă) organică sau anorganică la matrici complexe sau polimeri necesită a fi caracterizați și controlați în mod corespunzător. Diagramele termodinamice de fază sunt baza studiilor de interacțiune medicament-excipient [61]. Acestea sunt foarte folositoare pentru dezvoltarea noilor sisteme (furnizoare).

Un mare număr de formulări noi necesită cunoașterea corespunzătoare (corectă) a comportării tranziției sticloase (de temperatură) a componentelor. Sisteme semi-lichide și interacții în medii apoase sunt de asemenea studiate cu succes, prin aceste tehnici [60, 62-64].

În ultimul timp, metodele termice de analiză sunt tot mai mult utilizate în special pentru studiul polimerilor [65-67] și în medicină - pentru studiul descompunerii termice a unor plante comerciale (crude) utilizate ca materii prime [68, 69]. Astfel, probe independente ale unor părți de plante: rădăcini, tulpini, scoarță, frunze, flori, inflorescențe, fructe, au fost analizate.

Industria alimentară constituie de asemenea un domeniu de studiu al analizei termice, în special pentru studiul unor aditivi alimentari precum și pentru evaluarea calității uleiurilor vegetale comerciale (comercializate) [70-73].

De asemenea, metodele termice de analiză se utilizează în domenii dintre cele mai diverse, cum ar fi tehnologia "filmului subțire" utilizat în industriile microelectronică și optoelectronică [74-78], precum și pentru dezvoltarea și caracterizarea senzorilor chimici care furnizează informații asupra calității mediilor interioare dimprejurul obiectelor culturale [79-82].

Din cele expuse anterior reiese că una dintre problemele care necesită rezolvare o constituie determinarea unor cantități de substanțe din ce în ce mai mici. Printre procedeele folosite în acest scop, cele bazate pe relația dintre viteza de reacție și concentrația unor substanțe care influențează viteza de reacție - cunoscute în general sub denumirea de *metode cinetice* sau *metode catalitice de analiză* - constituie un capitol aparte al analizei chimice, reușind să ofere mijloace (instrumente) utile în rezolvarea multor probleme practice.

Pe lângă caracterizarea diferitor substanțe și determinarea anumitor parametri cinetici, metodele cinetice își aduc contribuția la elucidarea unor mecanisme de reacție, precum și la investigarea unor echilibre complexe, care stau la baza unor noi metode de analiză sau chiar a unor tehnologii [43, 83].

Dintre metodele termice care oferă cele mai multe informații în vederea cercetării unor fenomene care au loc atunci când o substanță (inclusiv medicamentele) se încălzește sau se răcește sunt:

- analiza termogravimetrică sau termogravimetria (TG);
- analiza termogravimetrică derivată sau termogravimetria derivată (DTG);
- analiza termică diferențială (DTA);
- calorimetria cu scanare diferențială (DSC).

Această clasificare a metodelor termice de analiză are rostul de a sublinia faptul că termogravimetria, prima dintre aceste metode, se bazează pe studiul modificării masei în funcție de temperatură, timp sau de atmosfera din cuptor. Definiția termogravimetriei și valabilitatea ei se rezumă numai la aplicațiile în care se modifică numai masa substanțelor cercetate, datorită vaporizării, sublimării, absorbției, desorbției, oxidării, reducerii și descompunerii acestora.

Prin urmare, prin termogravimetrie și termogravimetrie derivată se obțin informații numai în ceea ce privește modificarea masei, nu și informații care se referă la natura transformărilor (tranzițiilor) menționate, necunoscându-se energia implicată în aceste procese și, adesea, nici dacă este vorba de procese endo sau exoterme.

Este important de subliniat că unele transformări care nu se pot asocia cu modificările masei cum sunt topirea, cristalizarea, capacitatea calorică sau tranzițiile la forme sticloase nu pot fi detectate, de aceea definiția inițială a termogravimetriei și, în general, a metodelor termice de analiză a trebuit să fie reconsiderată, fapt impus și de dezvoltarea și optimizarea continuă a aparaturii utilizate.

Utilizarea metodelor termice de analiză este vastă atât în cercetare cât și în industrie. Cu puține excepții, aproape toate substanțele, naturale sau artificiale, suferă o serie de modificări în urma încălzirii sau răcirii, conducând la rezultate care pot fi folosite la determinări calitative sau cantitative.

### 2.3.2. Analiza termogravimetrică (TG) și termogravimetria derivată (DTG)

Termogravimetria [38, 39-44] constă în înregistrarea masei probei în funcție de temperatură sau de timp ( $m = f(T)$ ;  $m = f(t)$ ), pe măsură ce temperatura probei crește linear cu timpul. Reprezentarea grafică a masei sau procentului masic în funcție de temperatură sau de timp constituie curba termogravimetrică (TG). Prin urmare, în termogravimetrie (TG) se măsoară continuu masa probei introdusă într-un creuzet, încălzit într-un cuptor, în regim programat de temperatură, într-o atmosferă care poate fi controlată sau stabilită prin introducerea unui gaz. Măsurătorile de masă se fac cu ajutorul unei balanțe (analitice) inclusă într-un aparat de analiză termogravimetrică.

În funcție de modul în care se programează variația parametrului temperatură se disting: a) tehnica dinamică sau neizotermă care urmărește variația masei în condițiile dependenței temperaturii de timp,  $T = f(t)$ , după o anumită lege (cel mai frecvent se utilizează programe liniare de temperatură, când proba se încălzește sau se răcește cu viteză constantă, figura 4); b) tehnica statică sau izotermă în care temperatura se menține constantă, iar variația masei probei se înregistrează în funcție de timp, figura 5.

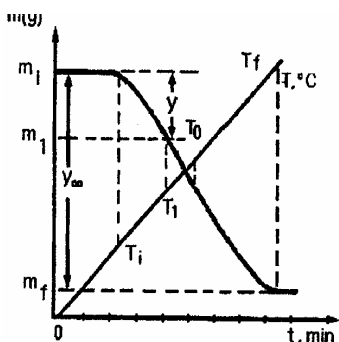


Figura 4. Curba TG în regim neizoterm

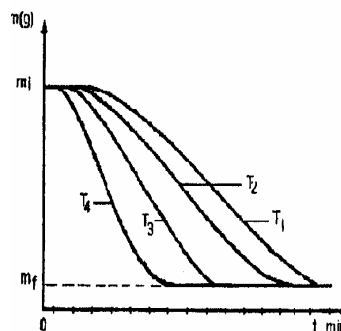


Figura 5. Curba TG în regim izoterm

Utilizarea uneia sau alteia dintre tehnici a cunoscut o aplicare vastă la studiul cineticii proceselor termice ale substanțelor solide.

Forma tipică a unei curbe TG înregistrată în regim dinamic prezintă următoarele caracteristici (figura 4):



$T_i$  –temperatura inițială la care se înregistrează o variație decelabilă a masei probei;

$T_f$  –temperatura finală la care masa probei devine constantă;

$T_{opt}(T_{max})$  – temperatura optimă (maximă) care corespunde pantei maxime a curbei.

Ordonata 'y' a curbei TG este proporțională cu masa componentei sau componentelor volatile eliminate de la începerea reacției până în momentul considerat, iar 'y<sub>∞</sub>' reprezintă variația totală a masei în decursul reacției.

Metoda permite verificarea purității probelor, eventual a valorilor maselor molare și a compoziției stoichiometrice a unor compuși.

Analiza termogravimetrică prezintă o mare sensibilitate, astfel încât este posibilă (printre altele) detecția și determinarea cantitativă a apei libere sau legate până la concentrații de 0,0001%.

Dezavantajul metodei constă în aceea că nu permite determinarea cu suficientă precizie a vitezei instantanee ( $dm/dt$ ) de variație a masei probei.

Acest lucru a fost rezolvat odată cu punerea la punct a metodei corespunzătoare termogravimetriei derivate (DTG) [38, 39-44], aparatele moderne înregistrând simultan cele două curbe (TG și DTG).

DTG este tehnica de lucru prin care se obține derivata unei curbe termogravimetrice (TG) în funcție de timp ( $dm/dt = f(t)$ ) sau în funcție de temperatură ( $dm/dt = f(T)$ ). Când înregistrarea se face în funcție de timp, este necesar să se traseze de asemenea în funcție de timp și curba variației temperaturii probei ( $T=g(t)$ ).

Curba derivată (DTG) redă numai fenomenele termice cauzate de variațiile de masă (greutate).

Efectele termice care sunt înregistrate pe curba DTG indică mai exact temperaturile de începere ( $T_i$ ) și terminare ( $T_f$ ) a procesului termic, precum și temperatura la care variația de masă decurge cu viteză maximă, respectiv temperatura corespunzătoare vârfului picului dat de efectul termic ( $T_{max}$ ), figura 6.

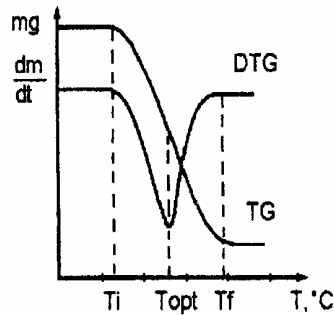


Figura 6. Compararea curbelor TG și DTG

Pe curba TG, variațiile de masă (corespunzătoare mai multor procese) care au loc în domenii (intervale) de temperatură foarte apropiate nu pot fi delimitate întotdeauna, înregistrându-se astfel sub forma unei variații unice, ca și cum ar fi determinate de un singur proces.

Pe curba DTG aceste efecte sunt despărțite prin maxime ascuțite, indicând astfel câte fenomene termice au participat la variația masei.

În figura 7 se prezintă forma curbei DTG în comparație cu cea a curbei TG pentru un amestec ipotetic ai cărui componenți suferă două procese de descompunere termică (1,2) precum și un proces de oxidare (3).

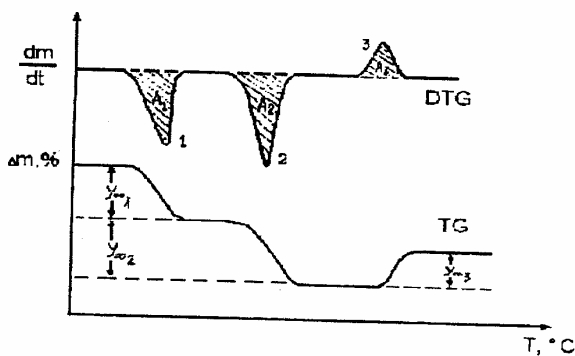


Figura 7. Curbe TG și DTG pentru un amestec ipotetic

Ariile  $A_1$ ,  $A_2$  și  $A_3$  mărginite de vârfurile DTG și linia de bază sunt proporționale cu variațiile totale ale masei probei în decursul celor trei procese:

$$A_1 : A_2 : A_3 = y_{\infty 1} : y_{\infty 2} : y_{\infty 3}$$

Un avantaj esențial oferit de curba DTG constă în aceea că permite determinarea vetezei de reacție ( $dm/dt$  sau  $d\alpha/dt$ ) fără a se recurge la derivarea

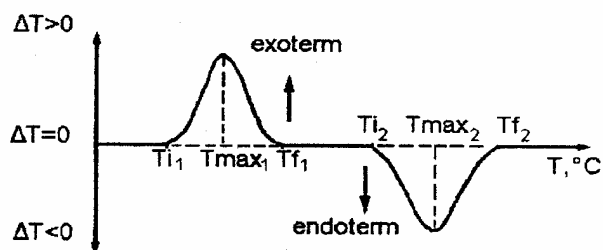
grafică sau numerică a curbei TG. De acest avantaj beneficiază în mare măsură metodele diferențiale de evaluare a parametrilor cinetici.

### 2.3.3. Analiza termică diferențială (DTA) și calorimetria cu scanare diferențială (DSC)

#### Analiza termică diferențială. Generalități.

DTA [38, 39-44] este cea mai simplă și cea mai utilizată dintre metodele termice de analiză. Metoda permite decelarea și caracterizarea unui număr foarte mare de fenomene fizico-chimice care sunt însoțite de efecte termice măsurabile.

Principiul metodei DTA constă în măsurarea, în timpul încălzirii sau răcirii, a diferenței de temperatură ( $\Delta T$ ) dintre temperatura probei analizate ( $T_p$ ) și temperatura unei substanțe (material) de referință (etalon) ( $T_r$ ), pe parcursul unui tratament termic. Curba obținută prin înregistrarea parametrului  $\Delta T = T_p - T_r$ , în funcție de timp, sau de temperatură, se numește curbă de analiză termică diferențială (DTA). Forma generală (idealizată) a unei astfel de curbe este prezentată în figura 8.



**Figura 8.** Forma idealizată a unei curbe DTA

Aria picului „exoterm” sau „endoterm” este proporțională cu variația entalpiei  $\Delta H$  a procesului termic respectiv.

DTA furnizează informații deosebit de valoroase asupra tuturor schimbărilor care au loc în probă și sunt însoțite de variații de entalpie, atât pentru procese fizice (cu sau fără variații de masă), cât și pentru cele chimice.

Forma curbei DTA, în condiții bine determinate, este caracteristică substanței studiate, ceea ce permite caracterizarea și identificarea diferitelor substanțe, mai ales a celor de proveniență naturală.

### **Calorimetria cu scanare diferențială (DSC)**

Calorimetria cu scanare diferențială (DSC) [38, 39-41, 43, 44] este o metodă de analiză termică în care se măsoară variația de entalpie (sau fluxul termic) dintre o substanță (proba) și referință în funcție de temperatura probei, atunci când cele două sunt supuse (concomitent) unui program controlat de creștere a temperaturii.

Principala diferență între DSC și DTA este aceea că prima este o metodă calorimetrică în care se măsoară *diferențele de energie* dintre probă și referință, pe când în DTA se înregistrează diferențele de temperatură.

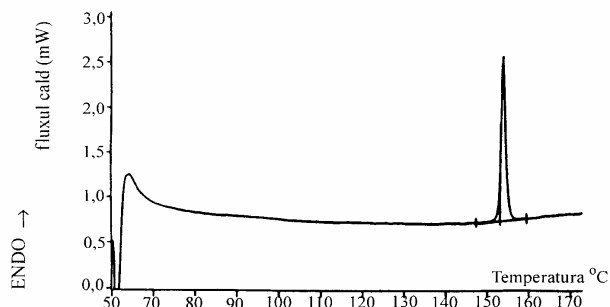
Tehnica DSC prezintă o mare sensibilitate, ceea ce permite cuantificarea modificărilor de entalpie a unor componente puri sau bruți dintr-un produs finit. Calorimetria cu scanare diferențială constituie un mijloc valoros pentru analiza și controlul medicamentelor în special, datorită capacității mari de detecție a tranzițiilor, respectiv a transformărilor subtile, nesensibile altfel și a "umerilor" în interiorul picului endotermic de topire.

Efectele termice care apar în probă prin devieri de la linia de bază a DSC, în direcția exotermă sau endotermă, sunt date de diferența dintre cantitatea de energie furnizată probei și cantitatea de energie furnizată referinței.

În DSC răspunsurile endoterme sunt pozitive, adică deasupra liniei de bază, corespunzător unei creșteri a transferului de căldură înspre probă, comparativ cu referința.

După cum se știe, în DTA răspunsurile endoterme sunt sub linia de bază, ca urmare a faptului că temperatura probei rămâne în urma temperaturii referinței.

Instrumentele actuale permit atingerea unor limite de cuantificare a unei substanțe medicamentoase, foarte bune, așa cum se poate observa și din figura 9, în care este prezentată curba DSC a unei astfel de substanțe, obținută pe o probă de 0,063 mg. Picul de pe curbă reprezintă topirea substanței medicamentoase.



**Figura 9.** Curba DSC a unei substanțe medicamentoase pentru exemplificarea topirii:  $T_1 = 147,200 \text{ }^\circ\text{C}$ ;  $T_2 = 159,333 \text{ }^\circ\text{C}$ ; picul la  $153,947 \text{ }^\circ\text{C}$ ; Aria:  $7,260 \text{ mJ}$ ;  $\Delta H = 114,334 \text{ J/g}$ ; înălțimea =  $1,758 \text{ mW}$ ; atacul la  $152,981 \text{ }^\circ\text{C}$

Desigur că și calorimetria cu scanare diferențială are unele limitări (ca orice metodă de analiză), dar are avantajul de a furniza rezultate imediate. De altfel, tehnica DSC de determinare a impurităților din medicamente este mai utilă pentru analiza și controlul medicamentelor decât măsurarea punctului de topire. Pe de altă parte, tehnica DSC are și avantajul de a fi complementară cromatografiei, ea fiind utilă pentru loturi mici de produse, cum sunt radioizotopii (inclusiv cei folosiți în radioterapie) și pentru determinarea neomogenității loturilor.

#### 2.3.4. Utilizarea metodelor termice în industria farmaceutică

Metodele termice de analiză, aplicate în industria farmaceutică de cca 30 de ani [45], sunt la ora actuală tehnici bine definite, analiza termică putând fi considerată o metodă avansată de cercetare sau o tehnică de rutină pentru studiul produselor farmaceutice.

Aplicațiile analizei termice în industria farmaceutică pot fi practic clasificate în două categorii:

- modificări și măsurători fizice, precum topirea, modificări ale fazei cristaline, modificări în stările lichidă și lichid-cristalină, studiul polimerilor, diagrame de faze, capacitate calorică, tranziții sticloase;

- reacții chimice, cum ar fi: descompuneri, oxidări etc.

În general, fabricarea produselor farmaceutice implică două etape distincte:

- fabricarea substanței (moleculi) active (substanța medicament);

– fabricarea formei (formulării) (medicament sau forma de dozare sau produsul medicament), care este dat bolnavului.

Formularea însăși joacă un rol decisiv în monitorizarea acțiunii în corp, ca de exemplu: acțiune rapidă, acțiune lentă, locul acțiunii. Conform necesităților medicale, medicamentul poate fi utilizat oral ca și tabletă, capsulă, sirop, soluție sau intramuscular sau parenteral, ca injecție, ca supozitor, cremă, gel, spray nazal sau inhalare.

Aceste formulări (forme) necesită substanțe auxiliare numite *excipienți* (sau *aditivi*) și tehnologii adaptate pentru fabricarea produsului medicament. Pentru bolnav este obligatoriu ca produsul să rămână identic pentru tot lotul și de-a lungul vieții sale în raft, în vederea menținerii acțiunii la timpul dorit; fără efecte secundare nedorite.

Acesta este realizat prin alegerea corespunzătoare a sării formei, a formei polimorfe, controlul substanței medicamentoase și al excipienților, indiferent de proveniență, precum și prin monitorizarea procesării și stocării produsului medicament.

Compușii unitari pot fi caracterizați prin măsurători ale căldurii și temperaturii căldurii specifice, tranziție sticloasă, topire, fierbere, sublimare, descompunere, izomerizare sau căldură de dizolvare, absorbția și desorbția apei. Tehnicile analizei termice constituie baza determinării datelor termodinamice ale substanțelor polimorfe, solvațiilor și formelor amorfe care pot da naștere la obstacole în fiecare etapă de fabricare, stocare și transport, de la materia primă la medicamentul distribuit bolnavului.

Pentru amestecuri de câțiva componenți, trebuie să fie luate în considerare legile diagramelor de fază. Dacă nu există interacțiuni între doi compuși în starea solidă și există miscibilitatea stării lichide, o comportare eutectică va fi observată în timpul încălzirii amestecului. Această comportare stă la baza analizei purității prin DSC și a studiului de purificare. Dacă nu există interacțiuni în stare solidă și nici miscibilitate în starea lichidă, studiul DSC al amestecului celor doi compuși va fi în plus celor două studii DSC (distincte). Aceasta constituie baza cuantificării componenților în produsul medicament. O interacțiune în starea solidă poate rezulta din formarea soluției solide cu miscibilitate parțială sau totală, din formarea unui complex, sau dintr-o reacție chimică. Producții farmaceutice pot fi de asemenea

studiați în medii apoase, pentru a urmări de exemplu, denaturarea proteinelor, formarea de gel, formarea de lipozomi sau pentru a descrie condițiile de liofilizare.

Polimerii, ca materiale de ambalare, sunt în mare măsură (larg) studiați prin tehnici termice. Analiza termică, precum și calorimetria își găsesc utilizarea în procesul de optimizare și protecție. În tabelul 3 sunt prezentate principalele aplicații ale analizei termice și tehnicilor combinate pentru produse farmaceutice [45-46].

**Tabelul 3.** Principalele aplicații ale analizei termice, calorimetriei și tehnicilor cuplate în industria farmaceutică

Aplicații	Tehnici
<i>Substanța activă și excipienți</i>	
Identificare, topire, date termodinamice	DSC, calorimetrie, TG, TMA
<i>Polimorfism</i>	
Investigare, alegerea sării formei, fabricare, controlul cristalizării, uscare, mojarare, controlul încărcăturii	DSC, calorimetria, microcalorimetria, TG, DSC-spectroscopie, DSC-raze X, TG-IR, TG-MS, DTA-TG
Materii prime: condiții de stocare	DSC, TG, adsorbția-desorbția apei
<i>Starea amorfă</i>	
Temperatura $T_s$ a tranziției sticloase a unui singur component și influența amestecului, excipienți	DSC, MDSC, TG
Optimizarea formulărilor: microsfele, liofilizare, înveliș	DSC, MDSC
Cuantificare	DSC, microcalorimetrie
<i>Puritate</i>	
Materii prime: purificare, stabilitate	DSC
<i>Stabilitate</i>	
Descompuneri termice, cinetici	DSC, TG, TG-MS, TG-IR
Compatibilitate, stabilitate	Microcalorimetrie
Protecție	DSC, TG, DTA-TG, TG-MS
<i>Polimeri</i>	
Caracterizare, miscibilitate, control, stabilitate	DSC, TG, TMA, MDSC, TG-MS, TG-IR
<i>Medicament</i>	
Interacții fizice, diagrama de fază	DSC
Optimizarea procesului: dispersii solide, soluții solide, microsfele	DSC, TG, TG-IR, TG-MS, DSC-raze X
Medicament: controlul procesului, granulație, amestecare, mojarare, tabletare, uscare, topire, liofilizare	DSC, microcalorimetrie, TG, TG-IR, TG-MS, DSC-raze X
Punct de topire al formulărilor lichide	DSC-subambiental
Identificare, cuantificare	DSC, TG
Interacția apei în geluri, creme, polimeri	DSC, DSC-subambiental, DSC-TG, microscopie electronică

Tendențele actuale constau în utilizarea tehnicilor combinate (pe rând sau nu) și introducerea tehnicii DSC modulată (MDSC) pentru studierea mai bine a proceselor suprapuse [48-53]. Se pot efectua de asemenea studii în atmosferă de umezeală controlată. Datele spectroscopice (IR, raze X, Raman) sunt obținute la temperaturi sau nivele de umiditate unde au loc procese termice. Compușii volatili sunt identificați prin combinarea termogravimetriei cu IR, MS, GC, Raman. Microscopia termică este de asemenea combinată cu FT-IR și Raman, permițând reducerea cantității de material (probă) studiată. Progresul microcalorimetriei în ceea ce privește sensibilitatea și vigozitatea acesteia permite o creștere puternică a utilizării acestei tehnici pentru studii de stabilitate, cuantificarea conținutului (amorf), determinarea căldurii de dizolvare, precum și pentru studii înrudite [85, 86].

## **2.4. Spectrometria de absorbție în infraroșu**

### **2.4.1. Generalități**

Domeniul spectral infraroșu IR este mai larg decât domeniul UV-VIS și se întinde de la 780 nm (0,78  $\mu\text{m}$ ) până la 300  $\mu\text{m}$ , însă pentru determinări analitice se utilizează un domeniu mai îngust, cuprins între 2,5  $\mu\text{m}$  și 1,5  $\mu\text{m}$ , ceea ce corespunde la cca 4000  $\text{cm}^{-1}$  la 650  $\text{cm}^{-1}$  [38, 87-89]. Există trei zone sau regiuni spectrale în IR și anume:

- IR apropiat (0,8 – 2,5  $\mu\text{m}$ );
- IR mediu sau IR – NaCl (2,5 – 25  $\mu\text{m}$ );
- IR îndepărtat (>25  $\mu\text{m}$ ).

Pentru analizele structurale, inclusiv pentru detecție, interesează numai regiunea IR-medie, care oferă cele mai multe informații analitice. Domeniul spectral IR apropiat este mai sărac în informații specifice decât cel mediu, fiind utilizat mai ales pentru determinări cantitative, iar domeniul IR îndepărtat este utilizat numai în cercetare [90].

În tabelul următor sunt date diverse regiuni spectrale, lungimile de undă ale radiațiilor (în nm și  $\mu\text{m}$ ), numărul de undă și frecvența



**Tabelul 4.** Regiunile spectrale, lungimile de undă, numărul de undă și frecvența

Regiunile spectrale	Lungimea de undă (nm; $\mu\text{m}$ ; cm; m)	Numărul de undă ( $\text{cm}^{-1}$ )	Frecvența (Hz)
Raze X	$10^{-3}$ – 10 nm	-	$10^{20}$ – $10^{16}$
UV îndepărtat	10 – 200 nm	-	$10^{16}$ – $10^{15}$
UV apropiat	200 – 400 nm	50000 – 25000	$10^{15}$ – $7,5 \cdot 10^{14}$
Vizibil – VIS	400 – 750 nm	25000 – 13000	$7,5 \cdot 10^{14}$ – $4 \cdot 10^{14}$
Infraroșu apropiat	0,75 – 2,5 $\mu\text{m}$	13000 – 4000	$4 \cdot 10^{14}$ – $1,2 \cdot 10^{14}$
Infraroșu mediu (NaCl)	2,5 – 50 $\mu\text{m}$	4000 – 200	$1,2 \cdot 10^{14}$ – $6 \cdot 10^{12}$
Infraroșu îndepărtat	50 – 1000 $\mu\text{m}$	200 – 10	$6 \cdot 10^{12}$ – $10^{11}$
Microunde	0,1 – 100 cm	$10$ – $10^{-2}$	$10^{11}$ – $10^8$
Unde radio	1 – 1000 m	-	$10^8$ – $10^5$

Spectrometria în IR este utilizată mai ales pentru identificarea substanțelor organice, inclusiv medicamentoase fără distrugerea integrității moleculelor și mai puțin pentru dozare [91]. Detecția se bazează pe absorbția unor radiații din acest domeniu și mai puțin pe reflexie. Absorbțiile în IR sunt atât de caracteristice pentru unele grupări funcționale, legături și unități structurale, încât spectrul în IR poate fi considerat ca o amprentă a moleculei studiate, ceea ce ușurează deducerea unor detalii de structură și recunoașterea lor.

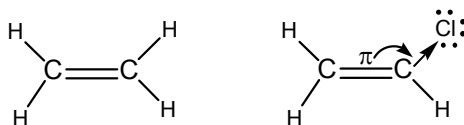
Este important de precizat că radiațiile IR au lungimi de undă mai mari și implicit energii mai mici, deci nu pot produce tranziții electronice, dar pot produce tranziții de vibrație și de rotație (respectiv de întindere, simetrice și asimetrice, de rotație în plan și în afara planului moleculei, de balansare, torsiune, forfecare, deformare etc) [92, 93].

Pentru ca o moleculă să poată absorbi radiații IR este necesară modificarea dipolmomentului său. Astfel, moleculele de azot, oxigen, clor, perfect simetrice nu pot avea un dipolmoment și deci nu absorb în IR. În schimb, molecula de bioxid de carbon, deși este simetrică, poate avea un dipolmoment, indus de excitarea de vibrație determinată de absorbția în IR.

Există trei condiții necesare pe care trebuie să le îndeplinească o moleculă pentru ca ea să poată absorbi:

- să aibă o structură de dipol sau să poată dobândi o astfel de structură prin excitație cu radiații IR; pentru exemplificare se ia cazul etenei și cel al cloretenei; radiațiile IR nu pot induce un dipolmoment în molecula etenei, în timp ce molecula de cloretenă are un dipolmoment care poate

fi modificat prin excitare IR, când se modifică distribuția sarcinilor la cei doi atomi de carbon;



- perioada de vibrație trebuie să fie în fază cu perioada de oscilație a radiației IR incidente;
- cantitatea de energie a radiației IR trebuie să fie permisă de restricțiile cuantice, pentru a fi posibilă absorbția acestei energii de către o moleculă; acest lucru se explică prin aceea că în micro sisteme energia nu variază în mod continuu ca în macrosisteme. În micro sisteme există numai anumite nivele energetice permise, iar variațiile de energie ale unei particule se fac numai prin trecerea particulei de la un nivel la altul (prin salt în urma excitării), energia fiind cuantificată într-un micro sistem, iar stările intermediare de energie sunt interzise.

Mai există unele precizări care se fac pentru spectrometria în IR [94, 95]:

- vibrațiile de valență (întindere) simetrice și asimetrice au o frecvență mai mare decât vibrațiile de deformare datorate aceleiași grupe de atomi;
- benzile de radiații de o anumită lungime de undă absorbite de diferite grupări de atomi sunt influențate de grupările asemănătoare de atomi și de vecinătatea altor grupări prezente în moleculă;
- picurile de absorbție în IR sunt mai ascuțite decât cele din spectrele electronice (UV – VIS), ușurând identificarea substanțelor analizate;
- spectrele obținute în regiunea spectrală IR medie sunt complet unice, de aceea ele pot fi considerate ca amprente ale substanțelor analizate, și servesc la identificarea indivizilor chimici analizați, iar regiunea spectrală IR este numită și „regiune de amprentă”;
- pentru identificarea unei substanțe este bine să se compare spectrul ei IR cu un spectru standard similar (de referință), efectuat pe o substanță farmaceutică de referință și existent într-o bibliotecă de spectre (bancă de spectre etalon), ceea ce mărește siguranța detecției, adică exactitatea și implicit încrederea în determinările analitice;

- în cazul amestecurilor de substanțe se obțin spectre combinate (sau suprapuse) ale acestora, dar se poate identifica fiecare substanță individuală pe baza picurilor de absorbție caracteristice diverselor grupări de atomi existente în moleculele substanțelor amestecului; în același timp, este utilă și compararea benzilor de absorbție cu cele din bibliotecile de spectre. Identificarea unei molecule se face prin compararea absorbției ei unice, numită și absorbție sau bandă de schelet, din această regiune, cu spectrul de referință din catalog;
- de obicei, spectrometria în IR se utilizează mai ales în scop calitativ, pentru identificarea compușilor organici (inclusiv a complexilor diferiților cationi cu liganzi organici), pentru determinarea structurii lor, când se utilizează mai ales regiunea spectrală medie, cuprinsă între 1,5 – 2  $\mu\text{m}$  și 15 – 25  $\mu\text{m}$  (cca 600  $\text{cm}^{-1}$  și 400  $\text{cm}^{-1}$ ) datorită informațiilor privitoare la structura fină a spectrului;
- pentru determinări cantitative se ține seama de faptul că picurile de absorbție caracteristice pentru fiecare compus, apar la anumite lungimi de undă și au o intensitate proporțională cu concentrația fiecărei specii chimice analizate.

Interpretarea spectrelor în IR este o operațiune dificilă, dar identificarea substanțelor este ușurată de compararea spectrelor diverselor substanțe cu spectre de referință similare, date sau existente în biblioteci (bănci) de spectre, care pot fi înmagazinate în memoria unui calculator [96, 97].

Spectrometrele IR conțin un instrument de măsurare a raportului dintre intensitatea luminii transmise și intensitatea luminii incidente, putându-se face măsurători atât prin transmisie cât și prin reflexie multiplă [98].

### 2.4.2. Spectrometria IR cu transformată Fourier

Spectrometria IR este o tehnică de lucru importantă pentru chimia analitică, motiv pentru care este și des utilizată. Aceasta reprezintă o cale simplă în identificarea cu siguranță a grupelor funcționale ale moleculelor [99]. De asemenea, poate folosi unica colecție a benzilor de absorbție pentru a confirma identitatea compușilor puri sau pentru a detecta prezența impurităților specifice [100].

Acest tip de spectrofotometre se bazează pe o operație matematică elaborată de J. B. Fourier, care permite trecerea de la un domeniu de măsurare la altul, de exemplu, de la timp la lungime de undă, sau o funcție de timp,  $f(t)$ , simplă, într-o funcție a frecvenței, notată cu  $F(\nu)$ . Această funcție se numește transformată Fourier a funcției în timp și ea permite transformarea, de exemplu, a acestei funcții de timp într-un spectru. Prin acest procedeu se pot transforma și alte variabile, ca de exemplu, căldura [37, 102, 103].

În spectrometria IR se înregistrează o interferogramă cu două unde (fascicule), aceasta depinzând de diferența de drum  $\Delta$  dintre cele două unde, diferență care este variabilă pentru fiecare lungime de undă sau frecvență. Se poate spune că se obține o funcție de frecvență –  $F(\nu)$ , în funcție de  $f(\Delta)$ .

Principiul spectrometriei IR cu transformare Fourier se poate rezuma în felul următor:

- substanța de analizat (proba) este supusă acțiunii unei lumini infraroșii policromatice, deci cu spectru continuu, când se produce absorbția simultană a diferitelor numere de undă;
- diferitele radiații se separă cu un dispozitiv (sistem) de franje de interferență cu două unde; cele două fascicule sunt recombinate pe același traiect, traversează proba și ajung la detector;
- se măsoară energia fiecărei radiații absorbite de probă;
- prin măsurarea intensității luminoase a fiecărei franje se poate obține o interferogramă;
- transformarea Fourier a înregistrării obținute, ca funcție a diferenței de drum parcurs, face posibilă obținerea unei curbe (spectru) dependentă de frecvență sau de numărul de undă;
- spectrofotometrele IR cu transformare Fourier pot fi utilizate atât pentru determinări calitative, deci pentru identificare, cât și pentru determinări cantitative pe cantități foarte mici de probă, inclusiv din efluenții care ies dintr-o coloană cromatografică, în acest caz este vorba de un cuplaj HPLC-FTIR (FTIR = spectrometrie IR cu transformare Fourier).

Spectrometria IR cu transformare Fourier prezintă următoarele avantaje:

- creșterea importantă a sensibilității, precum și o îmbunătățire apreciabilă a rezoluției și a vitezei de achiziție a rezultatelor, un spectru de acest tip putând fi obținut într-un timp mai mic de o secundă;

- nu se utilizează componente dispersive, fiind detectate și măsurate simultan toate lungimile de undă. Separarea lungimilor de undă necesită o modulare a semnalului sursei în așa fel, încât să fie posibilă decodarea ulterioară printr-o transformare Fourier, care este o operație mai complicată și care necesită, utilizarea unui calculator puternic;
- nu există lumină parazită;
- se obține un semnal mult mai luminos prin înlocuirea fantei cu un ion, datorită energiei mai mari primită de detector;
- toată energia sursei cade pe eșantioane (probe), se obține un raport semnal/zgomot mai bun decât prin metoda secvențială, iar lungimile de undă sunt calculate cu o precizie mai mare, ceea ce face posibilă compararea spectrelor;
- este utilizată în desfășurarea procedurilor emise pentru susținerea proteinelor farmaceutice în polimerii biocompatibili. Puterea metodei spectroscopice constă în posibilitatea investigării probelor în stări foarte diferite (pulberi amorfe de proteine, suspensii și dispersii în matricea polimerilor) în combinație cu caracterul non-invaziv.

O aplicație larg răspândită a spectroscopiei vibraționale este caracterizarea modificărilor structurale și a proprietăților unor liganzi de interes biomedical. În plus, s-a demonstrat că eficiența unor medicamente se mărește substanțial, dacă aceste molecule (liganzi) cu activitate biologică complexează cu metale [101].

Spectrele FT-IR ale compușilor organici prezintă două regiuni principale:

- 4000 – 1500  $\text{cm}^{-1}$  este regiunea grupărilor funcționale. Peak-urile din această regiune sunt caracteristice tipurilor specifice de legături și de aceea pot fi utilizate la identificarea grupărilor funcționale care sunt prezente;
- 1500 – 400  $\text{cm}^{-1}$  este numită și „regiunea amprentă”. Peak-urile acestei regiuni dau naștere deformărilor complexe ale moleculelor. Acestea pot caracteriza simetria moleculară sau deformarea legăturilor dând naștere la benzi combinate.

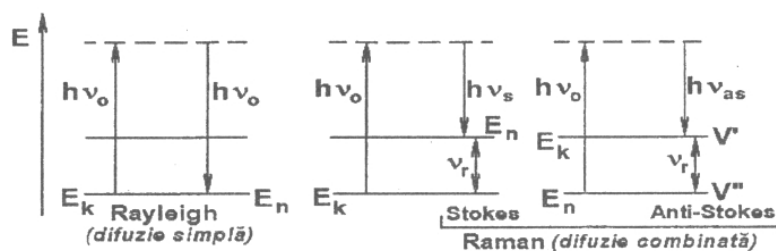
## **2.5. Spectrometria Raman**

Studiul spectrelor vibraționale ale unor liganzi coordinați la centre metalice reprezintă unul dintre cele mai importante capitole ale spectroscopiei vibraționale datorită rezultatelor care s-au putut obține, înțelegându-se structura și proprietățile

acestor molecule. Deși există tehnici performante care nu utilizează radiația electromagnetică, tehnicile vibraționale complementare, IR și Raman au devenit două dintre metodele de bază pentru studii de structură și mecanisme de suprafață, oferind pe de o parte o mulțime de date privind majoritatea stărilor vibraționale, legate de frecvența și intensitatea tranzițiilor, polarizarea sau gradul de depolarizare al lor, iar pe de altă parte permite studii pe o gamă extinsă de sisteme: gaze sau compuși înglobați în matrice de gaze inerte, lichide și soluții (molecule aflate în interacțiune spațial dezordonată), cristale (molecule în interacțiune ordonată) și solide amorphe, suprafețe și substanțe adsorbite pe acestea [38, 89, 94, 95].

Efectul Raman reprezintă un proces de interacțiune neelastică (energia cinetică se transformă în alte forme de energie) a radiației electromagnetice cu sisteme cuantice (atomi, molecule, cristale etc.) în urma căruia radiația este împrăștiată, modificându-și frecvența, iar sistemele cuantice trec în alte stări energetice.

Fenomenul a fost descoperit în anul 1928 de către fizicienii indieni C.V.Raman și K.S.Krishnan care au studiat împrăștierea luminii în cristale. Noul fenomen a fost denumit efect Raman (împrăștiere = difuzie sau difuziune combinată a luminii). Lommel a ajuns la concluzia că în spectrul luminii împrăștiate în afară de radiația care are aceeași frecvență cu cea a radiației incidente-excitatoare, trebuie să apară și radiații având frecvențe egale cu sumele și respectiv diferențele dintre frecvența radiației incidente și frecvențele proprii ale oscilatorului [38, 90, 92, 98, 101].



**Figura 10.** Efectul Raman ca ciocnire neelastică între un foton cu energia  $h\nu_0$  și o cantă vibrațională. Stările vibraționale implicate  $V'$  și  $V''$  aparțin aceleiași stări electronice a moleculei și anume cea fundamentală.

În contextul general al metodelor optice spectrale, în care se produc fenomene de absorbție a luminii, de excitație a moleculelor cu emisie de radiații

luminoase sau fluorescente, este necesar să se țină cont de două fenomene ce pot să apară și anume de difuzia Rayleigh și de difuzia Raman, care se produc atunci când lungimile de undă ale radiațiilor de excitație ( $\lambda_{ex}$ ) și de emisie ( $\lambda_e$ ) au valori apropiate. Aceste fenomene nu trebuie confundate cu fluorescența.

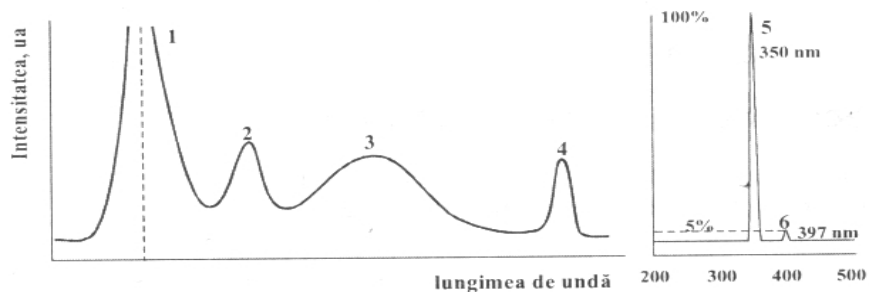
Radiația incidentă a moleculei poate suferi diferite tipuri de împrăștiere, incluzând:

- împrăștierea Rayleigh (elasică) când energia fotonului rămâne aceeași. Difuzia Rayleigh se datorează coliziei elastice a fotonilor luminii monocromatice cu moleculele de solvent, fără pierdere de energie și fără deplasare. Acest fenomen constă în reemisia de către moleculele de solvent a unei mici fracțiuni din lumina de excitație, lumina emisă având aceeași lungime de undă, oricare ar fi unghiul de observare a acestui fenomen, dar intensitatea emisie variază în funcție de polarizabilitatea moleculelor de solvent;
- împrăștierea Raman (neelasică), în care energia fotonului poate crește (Stokes) sau scade (anti-Stokes), modificările energiei stocate dând mișcarea vibrațională. Difuzia Raman este determinată de transferul unei părți a energiei luminii de excitație către moleculele de solvent, sub formă de energie de vibrație, de aceea banda radiației emise se deplasează către regiunea roșie a spectrului.

În figura nr. 11 sunt date, pentru exemplificare, componentele unui spectru de fluorescență, între care și difuziile Rayleigh și Raman (poziția acestei radiații este dependentă de solvent și de lungimea de undă a radiației de excitație). Difuzia Raman este de 100 – 1000 de ori mai slabă decât cea Rayleigh datorită pierderii unei părți a energiei luminii de excitație, absorbită de moleculele de solvent, sub forma energiei de vibrație.

Când lumina este reemisă de o moleculă după iradiere, se pot observa linii spectrale discrete cu frecvențe relativ schimbate față de frecvența iradierii. Acest efect se numește împrăștiere Raman și a fost descoperit experimental în 1927, independent și aproape simultan de către C.V. Raman și Mandelstam.

Spectrele IR și Raman ale unei substanțe măsoară și caracterizează același fenomen și anume comportarea moleculară vibrațională, dar arată practic inversate, deoarece vibrațiile care dau creșteri mari ale absorbțiilor în IR, produc semnale Raman slabe.



**Figura 11.** Spectru de fluorescență și componentele sale: 1 = difuzia Rayleigh (raza de excitație); 2 = difuzia Raman; 3 = fluorescența; 4 = lumina difractată (al doilea ordin al rețelei); 5 = pic Rayleigh; 6 = pic Raman al apei

În general, spectrele Raman sunt mai sărace în benzi, care sunt foarte clare și ascuțite. Pe de altă parte, lărgimea benzilor tipice în spectrele IR ale moleculelor care participă (sau în care există) la legături de hidrogen au, de regulă, o consecință neînsemnată în spectrul Raman al aceluiași sistem (moleculă).

Spectrometria Raman este mai puțin utilizată decât spectrometria IR, fiind mai dificilă și mai costisitoare, dar plusul adus de radiația laser de excitație și calculele prin transformare Fourier pot aduce unele avantaje față de absorbție.

Această tehnică a fost revoluționată de D.B.Chasse, care a arătat că se pot obține spectre Raman utilizând laserul în IR-apropiat (NIR) și că lumina difuzată poate fi prelucrată folosind un aparat FTIR (spectrometrie Raman cutransformare Fourier, FTR). În acest fel spectrometrele IR pot fi utilizate și pentru obținerea spectrelor Raman dacă li se adaugă accesoriile necesare (în loc de spectrometre Raman mai scumpe).

Pentru analiza și controlul medicamentelor este important faptul că spectrometria Raman se poate utiliza pentru examinarea tabletelor, pudrelor și a soluțiilor de substanțe medicamentoase, chiar în flacoanele de sticlă sau plastic. Acest fapt a deschis calea unei serii de aplicații, ce contribuie la scăderea costurilor analitice, mai ales în ceea ce privește mediul înconjurător. Se pot examina granulele sau comprimatele din blistere, pastele ca atare și chiar toxinele, desigur dacă sunt închise în flacoane sau fiole sigilate. În sfârșit, spectrometria Raman se poate utiliza pentru cercetarea ambientului farmaceutic [38, 101].

Spectrometria Raman se poate utiliza și pentru măsurători cantitative, dar numai pentru lichide și utilizând întotdeauna un standard intern. Aceasta se explică



prin aceea că fenomenul Raman este în principal o emisiune de lumină difuză, iar parametrii instrumentali care guvernează intensitatea (forța) semnalului detectat sunt complicați și, de multe ori, necontrolabili.

## **2.6. Difractometria de raze X**

### **2.6.1. Generalități**

Radiația X sau radiația Roentgen este domeniul de unde electromagnetice cuprins între  $0,2 - 200 \text{ \AA}$ . În spectrul undelor electromagnetice razele X sunt situate între radiațiile ultraviolete ( $\lambda_X < \lambda_{\text{ultraviolet}}$ ) și domeniul razelor  $\gamma$  ( $\lambda_X > \lambda_\gamma$ ). Această radiație ia naștere atunci când electroni cu viteză suficient de mare se ciocnesc cu un material, transformându-și energia cinetică în energie de radiație. Spre deosebire de razele luminoase, radiația X trece prin corpuri opace și este invizibilă [103, 104].

Deoarece lungimea de undă a radiației Roentgen este de aceeași ordine de mărime ca distanțele dintre nodurile rețelelor cristaline [105], ea a găsit o aplicație deosebită la studiul structurii cristalelor prin efecte de difracție și interferență.

Razele X pot fi produse fie prin accelerarea sau frânarea foarte puternică a particulelor încărcate, radiații de frânare, fie datorită accelerației radiale, dacă un fascicul de electroni sau pozitroni urmează o traiectorie circulară, radiația sincron. Radiațiile X de frânare și radiația caracteristică se obțin cu ajutorul tuburilor de raze X care au următoarele părți componente: o sursă de electroni, un sistem de focalizare a electronilor și un anod dintr-un metal pur. Tot acest ansamblu este montat într-o incintă cu vid înalt în jur de  $10^{-6}$  Torr.

În urma interacțiunii radiațiilor X cu materia pot avea loc mai multe tipuri de procese fizice:

1. Devierea fotonilor de la traiectoria inițială:
  - fără pierdere de energie, adică fără modificarea lungimii de undă. Este cazul difuziei coerente, fenomen aplicat în studiile de difracție de raze X asupra materialelor;
  - cu pierdere de energie. În urma impactului cu materia, lungimea de undă a radiației X crește, în acest caz având loc o difuzie incoerentă sau efectul Compton.

2. Radiația X este absorbită de către atomi rezultând atomi excitați. Atomii se pot deexcita în două moduri:

- prin emisia de radiație X caracteristică atomilor excitați, când se obține radiația de fluorescență;
- prin emisia de electroni prin efect Auger.

Radiațiile X au o serie de aplicații cu importanță analitică bazate pe fenomenul de emisie, absorbție și difracție.

În funcție de modul de operare (tensiune aplicată) se poate obține spectrul continuu sau spectrul caracteristic de linii. În analiza difractometrică se utilizează fie radiații X cu spectru continuu numite și radiații albe, fie radiații X care au spectru caracteristic.

Alegerea uneia dintre variante depinde, în principiu, de aparatura difractometrică, de obiectivele analizei, precum și de natura și tipul probei care urmează să fie supusă analizei.

### 2.6.2. Difracția razelor X

Pentru a obține un efect de difracție printr-o rețea tridimensională trebuie ca efectul de difracție a tuturor atomilor rețelei să se însumeze, adică undele difractate să interfereze pozitiv. Dacă diferența de drum între undele difractate de doi atomi învecinați este numai cu puțin diferită de o lungime de undă întreagă, această diferență de amplificare, ajungând după un număr oarecare de atomi la o completă întoarcere a fazei, deci la interferență negativă.

De aceea, difracția radiației X prin cristale nu este un fenomen continuu, cum ar fi în mediile izotrope, de exemplu la gaze, ci unul discontinuu, care se produce numai în anumite direcții. Aceste direcții sunt determinate de distanțele dintre atomi, adică de mărimea celulei elementare (parametrii reticulari) [38].

Stabilirea direcțiilor undelor difractate de un cristal permite determinarea dimensiunilor fundamentale ale rețelei respective.

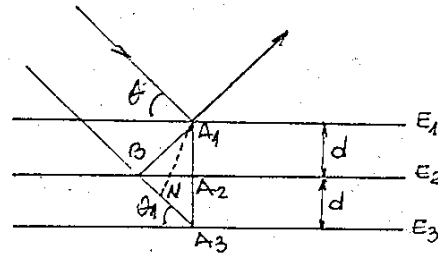
Considerând un șir reticular de noduri asupra căruia cade un fascicul de raze X paralele, difracția razelor sub unghiul  $\varphi$  va realiza o diferență de drum. Razele difractate vor interfera pozitiv dacă această diferență de drum este egală cu multiplu întreg al lungimii de undă, astfel:

$$A_0 (\cos \bar{\varphi} - \cos \varphi) = h \cdot \lambda \quad (7)$$

Această relație este denumită ecuația lui Laue.

Difracția radiației X într-un cristal poate fi privită și ca un fel de reflexie a radiației pe plane paralele reticulare ale rețelei (figura 12), care se succed la aceeași distanță  $d$ .

**Figura 12.** Difracția („reflexia”) radiației X pe un șir de plane reticulare



O interferență pozitivă în această situație, deci un maxim de intensitate se va observa atunci când este îndeplinită condiția:

$$n \cdot \lambda = 2d \cdot \sin\theta \quad (8)$$

În această relație denumită și „relația lui Bragg”,  $n$  este un număr întreg, numit și „ordinul interferenței”.

Metodele de analiză roentgenografică a cristalelor se clasifică după natura radiațiilor folosite în:

- a) metode cu radiații policromatice;
- b) metode cu radiație monocromatică.

După caracterul probelor supuse analizei, metodele roentgenografice se clasifică în:

- a. metode de monocristal;
- b. metode de pulberi. Acestea au cele mai largi aplicații tehnice, deoarece în diversele faze ale proceselor industriale se obțin pulberi.

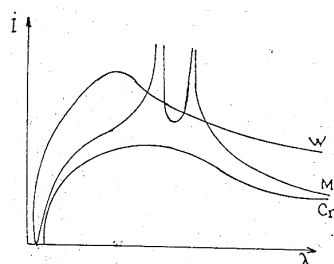
### 2.6.3. Spectrul caracteristic

Spectrul continuu (de frânare) este pus în evidență sub o anumită valoare a diferenței de potențial, când energia cinetică a electronilor se transformă în momentul ciocnirii cu anodul (frânare), treptat în energie de radiație.

Dacă diferența de potențial depășește o anumită valoare „critică” sau „de excitație”, valoare caracteristică pentru materialul anodului, peste spectrul continuu

de emisie se suprapune spectrul caracteristic. Acesta cuprinde câteva linii de intensitate, foarte ridicată, caracteristice pentru elementul chimic din focarul anodului.(figura 13)

**Figura 13.** Spectrele de emisie a elementelor W, Mo și Cr la 35 kV; la Mo a apărut spectrul caracteristic



Aceste linii sunt grupate în serii netate cu K, L, M, N..., în ordinea lungimii de undă crescătoare. Pentru cifra de undă  $\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda}$  a acestor linii este valabilă relația lui Moseley:

$$\bar{\nu} = A^2(Z - B)^2 \quad (9)$$

unde: Z – numărul de ordine; A și B – constante.

Producerea radiației caracteristice se explică prin faptul că electronii de energie cinetică suficient de ridicată smulg prin ciocnire un electron din învelișul K al atomilor anodului. Locul vacant va fi ocupat imediat printr-un salt de către un electron de pe un nivel mai îndepărtat, radiind astfel o cuantă de energie.

#### 2.6.4. Determinarea structurii cristaline. Indexarea difractogramelor

Determinarea structurii cristaline pentru un anumit compus înseamnă determinarea sistemului cristalografic, a parametrilor celulei elementare, a grupului spațial și a pozițiilor atomilor în celula elementară.

**Pentru monocristale**, etapele principale pentru determinarea structurii cristaline sunt:

- colectarea intensităților de difracție;

- corecția intensităților de difracție de factorul Lorentz și de polarizare, eventual de factorul de absorbție;
- determinarea factorului de scală și de temperatură;
- determinarea fazei factorului de structură.

**Pentru pulberi** există mai multe posibilități de determinare a structurii cristaline, dintre care cea mai utilizată este cea corespunzătoare obținerii difractogramei și indexarea acesteia.

### **Indexarea difractogramelor**

A indexa o difractogramă înseamnă a determina sistemul cristalografic în care cristalizează compusul, a determina parametrii celulei elementare și a atribui fiecărui maxim de difracție indicii Miller corespunzători.

După cum se știe difracția razelor X poate fi privită ca difracția de pe planele cristalografice. Orice compus este caracterizat de o anumită celulă elementară care este un paralelipiped cu muchiile  $a$ ,  $b$ ,  $c$  și unghiurile dintre ele  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Parametrii care caracterizează celula elementară se numesc parametrii celulei elementare. În funcție de  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  avem șapte sisteme cristalografice. Pentru o anumită celulă elementară putem să definim planele cristalografice. Un plan cristalografic de indici Miller  $h$ ,  $k$ ,  $l$  este un plan care intersectează axele cristalografice la distanțele  $a/h$ ,  $b/c$  și  $c/l$  de origine. Se știe că difracția razelor X pe atomi poate fi privită ca difracție pe planele cristalografice.

Se obțin maxime de difracție dacă este îndeplinită condiția lui Bragg:

$$2d_{hkl}\sin\theta = n\lambda \quad (10)$$

unde:  $d$  este distanța interplanară, iar  $\theta$  este unghiul fasciculului incident cu planul cristalografic respectiv.

Maximele de difracție au intensități mai mari sau mai mici în funcție de modul de distribuție al atomilor în celula elementară. Numărul de maxime de difracție în cazul pulberilor care se observă este foarte mic comparativ cu numărul de maxime de difracție observate pentru monocristal. De asemenea unele maxime de difracție se suprapun în cazul pulberilor. Numărul mai mic de maxime de difracție observat în cazul pulberilor precum și suprapunerea unor maxime provenite de la plane cristalografice diferite este motivul pentru care este mult mai dificil de determinat structura cristalină din pulberi față de monocristale.

Pentru indexarea unei difractograme, ca date de intrare se folosesc de regulă numai pozițiile unghiulare ale maximelor de difracție.

Cu cât se potrivesc mai bine unghiurile maximelor de difracție calculate cu cele observate cu atât avem o încredere mai mare că indexarea este corectă.

Există mai multe metode de indexare dintre care cele mai importante sunt: metoda Ito, metoda Dicvol și metoda Treor.

a) metoda Ito

Se definește o zonă centrală ca fiind punctele din spațiul reciproc care se găsesc într-un plan care trece prin origine. O astfel de zonă poate fi descrisă de două variabile, de exemplu  $h$  și  $k$  și necesită numai 3 parametri. De exemplu avem:

$$Q_{hk0} = h^2 a_{11} + k^2 a_{22} + hka_{12} \quad (11)$$

Oricare două puncte din spațiul reciproc pot fi utilizate pentru a defini un astfel de plan cu condiția ca cele două puncte să nu se găsească pe o linie care trece prin originea spațiului reciproc.

Ideea propusă de Wolff și Visser [106] este de a face o căutare sistematică pentru valorile  $Q$  observate și de a găsi cât mai multe puncte posibile într-o astfel de zonă.

b) metoda Dicvol

Metoda Dicvol [107] se bazează pe metoda dihotomiei care constă în variația lungimilor celulei elementare și a unghiurilor dintre axe între anumite limite și reducerea intervalelor respective dacă în intervalul respectiv se găsește soluția.

Programele de calcul care fac indexarea prin metoda Dicvol încep de la sistemul cubic care este de simetria cea mai ridicată și termină cu sistemul triclinic. Dacă difractograma experimentală are și impurități atunci această metodă nu poate să facă corect indexarea deoarece nu are posibilitatea să distingă între liniile de difracție ale compusului și ale impurităților. O metodă asemănătoare cu Dicvol și care se bazează tot pe procedeul dihotomiei, dar care nu este foarte sensibilă la impurități se numește X-cel [108]. Cu această metodă de indexare se obține și grupul spațial la care aparține compusul.

c) metoda Treor

Această metodă se bazează pe atribuirea unor indici Miller la primele linii de difracție după care se calculează parametrii celulei elementare [109]. Având parametrii celulei elementare se generează toate pozițiile posibile ale maximelor de difracție și se verifică dacă pozițiile unghiulare ale maximelor de difracție observate

sunt incluse în cele calculate în limita unor erori de măsură după care se calculează factorul de încredere. Operația se repetă atribuind alți indici Miller primelor maxime de difracție și se ordonează soluțiile în ordinea descrescătoare ale factorilor de încredere. Se rețin acele valori ale parametrilor de rețea care se potrivesc cel mai bine cu valorile experimentale și se calculează pentru acestea factorul de încredere.

Pe lângă aceste programe de calcul a mai fost elaborat un program [110] care se bazează pe căutarea în spațiul direct pentru parametrii rețelei cuprinși într-un anumit interval și cu un anumit pas.

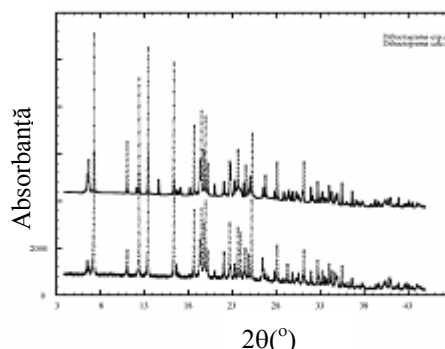
Pentru fiecare combinație de parametri ai celulei elementare se generează pozițiile maximelor de difracție. Maximelor de difracție experimentale li se pun în corespondență cele mai apropiate maxime de difracție calculate, se calculează eroarea medie dintre pozițiile maximelor calculate și cele experimentale și se trece la pasul următor.

Se ordonează soluțiile în ordinea descrescătoare a erorii medii. Programul mai ține cont de densitatea aproximativă a compusului și de numărul posibil de molecule pe celula elementară.

**Tabelul 5.** Indexarea difractogramei pentru complexul de incluziune Dodecen  $\beta$ -CD

H	K	L	$2\theta$ (obs)	$2\theta$ (calc)	Diferența
0	0	1	3.119	3.118	0,001
-1	1	0	3.195	3.194	0,001
0	2	0	3.755	3.755	0,000
0	2	1	4.884	4.881	0,003
-2	0	1	5.016	5.015	0,001
-2	0	0	5.174	5.170	0,004
1	1	2	6.152	6,150	0.002
1	3	0	6.201	6,199	0,002

**Figura 14.** Difractograma pentru complexul de incluziune Dodecen  $\beta$ -CD



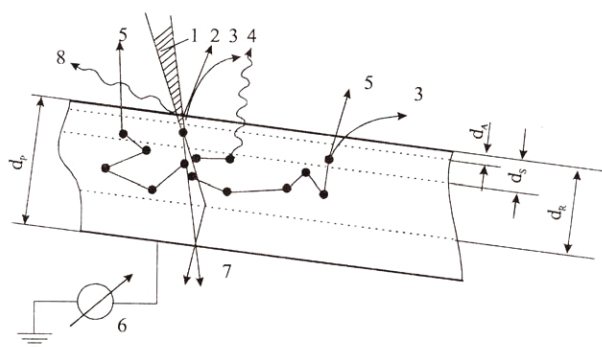
## 2.7. Microscopia electronică de baleiaj

Microscopia electronică de baleiaj este o tehnică de analiză modernă, care este folosită tot mai mult, datorită performanțelor de lucru pe care le prezintă microscopul electronic de baleiaj [111-113]. Acesta prezintă o serie de avantaje, cum ar fi: ușurința în pregătirea probelor pentru examinare, diversitatea informațiilor obținute (date de la topografia și compoziția fizică a suprafeței examinate la informații calitative și cantitative privind compoziția globală sau punctuală a probei), rezoluția bună asociată cu adâncime de câmp mare, un domeniu întins și continuu al măririi etc [114].

### 2.7.1. Fenomene produse la interacția unui fascicul de electroni cu substanța

Un fascicul de electroni care cade pe suprafața unei probe va produce la locul de impact un număr de interacțiuni specifice cu atomii din probă. Aceste interacțiuni se pot grupa în interacțiuni elastice, date de interacțiunea electronilor din fasciculul primar cu nucleeele atomilor din probă, și interacțiuni neelastice, date de interacțiunea electronilor din fasciculul primar cu electronii atomilor din probă. În figura 15 este ilustrată schematic interacțiunea unui fascicul de electroni cu substanța.





**Figura 15.** Interacțiunea electronilor cu substanța; 1-electroni incidenti; 2- electroni Auger; 3- electroni secundari; 4- electroni retroîmprăștiați; 5- radiație X caracteristică; 6- instrument pentru măsurarea curentului de electroni absorbiți; 7- electroni transmiși; 8- catodoluminescență;  $d_p$ - grosimea probei;  $d_A$ ,  $d_s$ ,  $d_R$ - adâncimea de emergență a electronilor Auger, secundari, respective retroîmprăștiați.

În urma interacției electronilor din fasciculul primar cu proba se generează următoarele particule și unde electromagnetice, după cum urmează:

1. *electroni Auger* – sunt produși când, în urma unor procese de ionizare internă a atomilor probei, are loc o rearanjare a electronilor din învelișul electronic, cu expulzarea unui electroni de energie caracteristică speciei atomice care l-a emis.

2. *electroni secundari* – sunt electroni expulzați din atomii probei în urma unor procese de interacțiune neelastică între aceștia și electronii din fasciculul primar.

3. *electroni retroîmprăștiați* – sunt electroni din fasciculul primar, care, în urma unei serii de ciocniri elastice cu atomii din probă, reușesc să părăsească proba prin suprafața pe care a avut loc impactul fasciculului primar cu proba.

4. *radiație X caracteristică* – emisă de atomii din probă, atunci când un atom excitat în urma interacțiunii neelastice cu electronii primari revine la starea fundamentală. Lungimea de undă a radiației emise, respectiv energia sa, depinde de specia atomică emițătoare. Alături de radiația X caracteristică se emite și radiația X albă (spectrul continuu) în urma proceselor de frânare a electronilor incidenti în câmpurile coulombiene din probă.

5. *electroni absorbiți* – o parte din electronii incidenti sunt absorbiți în urma pierderii treptate de energie ca urmare a ciocnirilor neelastice cu atomii din probă.

Dacă proba este legată la masă, atunci din probă apare un curent de electroni absorbiți.

6. *electroni transmiși* – sunt electroni din fasciculul primar, care în anumite condiții de grosime a probei pot să străbată proba.

7. *catodoluminescență* – reprezintă emisia de radiație electromagnetică în domeniul vizibil în urma unor procese de recombinare electron-gol, în cazul materialelor semiconductoare.

### **2.7.2. Interacțiunea electron/substanță – sursă de informații în SEM**

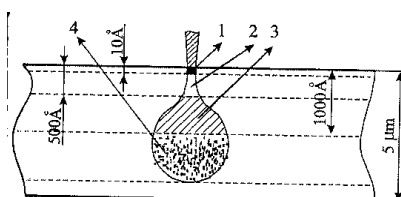
Fiecare dintre procesele fizice amintite mai sus poate constitui o sursă de semnal electric exploatabil în SEM, oferind anumite informații despre probă, de la o anumită adâncime din probă și cu o anumită rezoluție [115, 116]. Astfel:

- 1) Electronii Auger sunt electroni de joasă energie, care sunt absorbiți în probă, atunci când sunt emiși de straturile interne din probă. Ca urmare, numai electronii Auger din stratul superficial (2 – 10 Å) pot să părăsească proba. Semnalul de electroni Auger, analizat în spectrometrele Auger, oferă informații despre natura atomilor din stratul superficial.
- 2) Electronii secundari au energii de până la 50 eV și pot părăsi proba numai dacă sunt produși la o adâncime de cel mult 500 Å. Ei oferă informații despre topografia suprafeței probei, despre distribuția câmpurilor electrice și despre domeniile magnetice, cu o rezoluție tipică de 100 Å.
- 3) Electronii retroîmprăștiați au energii mari, între 50 eV și energia electronilor incidenți. Ei pot să meargă din probă de la o adâncime de până la 1000 Å și oferă informații despre topografia suprafeței și în special despre natura chimică a diferitelor zone din probă. Rezoluția tipică obținută cu electroni reflectați este de 1000 Å.
- 4) Radiația X caracteristică oferă informații calitative și cantitative despre compoziția chimică a probei. Analiza poate fi făcută global sau pe microarii. Adâncimea de la care se poate obține informațiile este de maxim 5 μm.
- 5) Electronii absorbiți pot produce un curent de electroni absorbiți, dacă proba este legată la masă. Intensitatea acestui curent depinde de natura atomilor din probă, de grosimea probei și de orientarea ei față de axa fasciculului incident.

Curentul de electroni absorbiți oferă informații despre topografia suprafeței și despre compoziția chimică a probei cu o rezoluție tipică de 500 Å.

- 6) Electronii transmiși prin probă, mai rar utilizați în SEM, pot oferi informații despre structura cristalină a probei și despre compoziția chimică prin faptul că pierderea de energie a acestor electroni are maxime caracteristice speciilor atomice pe care a avut loc împrăștierea neelastică a electronilor.
- 7) Catodoluminiscenta poate da informații asupra distribuției unor elemente favorizante fenomenului în probă. Totodată permite studiul stărilor de suprafață cu obținerea de informații privind timpul de viață al purtătorilor majoritari de sarcină și al adâncimii de difuzie a elementelor active din materialele semiconductoare.

În figura 16 se prezintă, într-o formă intuitivă, pentru principalele procese de interacțiune electron-substanță exploatare în SEM, adâncimea de la care se obține informația și volumul din probă care contribuie la informația respectivă. Este evident că rezoluția obținută este cu atât mai bună cu cât volumul din care se culege informația este mai mic.



**Figura 16.** Schema intuitivă privind adâncimea și volumul de la care se obține informația pentru principalele semnale în SEM: 1 – electroni Auger; 2 – electroni secundari; 3 – electroni retroîmprăștiați; 4 – radiația X caracteristică.

### 2.7.3. Metode de analiză asociate microscopiei electronice de baleiaj

Diversitatea proceselor de interacțiune la impactul unui fascicul de electroni pe suprafața unui material oferă nu numai informații de „imagine” a probei, ci și informații privind compoziția chimică elementară a probei sau a stratului superficial. În cadrul microscopiei electronice de baleiaj s-au dezvoltat două metode de microanaliză chimică: microanaliza cu radiații X și spectrometria de electroni Auger, metode indispensabile astăzi în înțelegerea unor proprietăți ale materialelor.

**Radiația X caracteristică. Principiul microanalizei cu radiații în SEM**

La impactul electronilor de energie mare din fasciculul incident cu proba se produce radiație X. Radiația X emisă de probă are două componente: radiația X de fond datorată decelerării electronilor în probă și radiației X caracteristică, produsă în urma tranzițiilor electronice la starea fundamentală în atomii excitați ca urmare a ciocnirilor neelastice ale electronilor incidenți cu atomii din probă. Volumul de excitație este mai mare pentru elementele cu Z mic decât pentru cele cu Z mare. Creșterea tensiunii de accelerare a electronilor incidenți mărește atât adâncimea de penetrare, cât și volumul de excitație.

Radiația X emisă de către atomii din probă poate fi identificată atât prin lungimea sa de undă  $\lambda$  cât și prin energia cuantelor  $E$ , întrucât între aceste mărimi există relația:

$$E = hc/\lambda,$$

unde  $h$  este constanta lui Planck, iar  $c$  viteza luminii în vid. Această relație stă la baza tehnicilor care folosesc radiația X emisă de probă pentru microanaliză elementală.

Determinând distribuția după energie sau după lungimea de undă a radiației X caracteristice emise de probă se poate determina tipul atomilor din volumul de excitație, deci se poate face o analiză elementară calitativă. Intensitatea radiației X pentru fiecare lungime de undă, deci pentru fiecare specie atomică emitentă, este proporțională cu concentrația elementului respectiv în probă. Având în vedere dimensiunea volumului de excitație din care se culege semnalul de radiație X, analiza elementală calitativă și cantitativă efectuată în SEM este o analiză punctuală sau o analiză pe microarii, spre deosebire de celelalte metode de analiză chimică.

Analiza calitativă constă din obținerea spectrului de radiații X emise de probă și identificarea maximelor prin comparare cu tabelele standard ale energiilor sau lungimilor de undă emise de diferitele elemente chimice. Rezultatul acestei analize apare sub forma unui spectru ale cărui maxime sunt nominalizate ca aparținând unuia sau altuia dintre elementele din probă. Un alt mod de analiză calitativă îl reprezintă stabilirea distribuției unui anumit element în probă. Rezultatul se prezintă sub forma unei imagini în care punctele ecranului sunt luminate acolo unde elementul respectiv este prezent și întunecate acolo unde el este absent.

Analiza cantitativă presupune determinarea unui factor  $k$  definit prin raportul dintre intensitatea radiației X pentru elementul a cărui concentrație este

necunoscută și intensitatea radiației aceluiași element într-o probă standard și efectuarea corecțiilor de număr atomic, de absorbție și de fluorescență. Astfel concentrația unui anumit element în probă este dată de relația:

$$C = k \cdot Z \cdot A \cdot F \quad (12)$$

unde  $k$  este raportul intensităților,  $Z$  este corecția de număr atomic,  $A$  este corecția de absorbție și  $F$  este corecția de fluorescență.

Examinarea unei probe în SEM pune în evidență anumite caracteristici ale acesteia legate de microstructură, morfologie, topografia unei fracturi, etc. În multe cazuri imaginea obținută cu contrast topografic, cu contrast de număr atomic, cu contrast magnetic evidențiază anumite abateri locale de la caracteristicile generale ale probei. În aceste situații informațiile despre probă sunt completate de o analiză a compoziției chimice locale.

Aplicațiile microanalizei de raze X în SEM pot fi grupate în 4 categorii: determinarea distribuției unui anumit element chimic în probă, determinarea profilului de concentrație a unui element de-a lungul unei direcții de interes din probă, determinarea spectrului caracteristic de raze X al probei, cu calcularea semicantitativă sau cantitativă a compoziției chimice și analiză de faze.

## **PARTEA EXPERIMENTALĂ**

### **CAPITOLUL 3. COMBINAȚII COMPLEXE ALE TEOFILINEI CU METALE TRANZIȚIONALE**

Medicamentele destinate tratamentului afecțiunilor cardiovasculare ocupă un loc important în gama din ce în ce mai largă de medicamente utilizate la ora actuală în terapie. Motivația o constituie numărul mare de persoane care suferă de una sau mai multe astfel de afecțiuni, ceea ce a condus la situarea bolilor cardiovasculare pe primul loc în privința mortalității și morbidității [117].

În ultimii ani s-au realizat progrese importante, pe de o parte în chirurgia cardiovasculară și pe de alta parte, în educația referitoare la un regim de viață sănătos și acestea au redus substanțial rata mortalității.

Medicamentele, aparținând unor clase farmacologice și structurale diferite, au rolul de a împiedica evoluția și de a preveni sau reduce simptomatologia afecțiunilor cardiovasculare. Ele intervin în unele cazuri prin mecanisme variate în etiopatogenia acestor afecțiuni, iar în altele influențează doar manifestările lor. Elucidarea mecanismelor de acțiune, până la nivel celular sau molecular, a creat posibilitatea obținerii unor noi clase de medicamente cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii receptorilor angiotensinei II sau statinele. Alte ori, cercetările s-au finalizat prin introducerea unor noi compuși în clase cunoscute cum este cazul blocanților de calciu sau antiagreganților plachetare.

Lucrarea de față are în vedere complexarea unor substanțe medicamentoase din categoria vasodilatatoare periferice și cerebrale.

Substanțele medicamentoase din această clasă terapeutică sunt utilizate în tratamentul simptomatic al afecțiunilor ischemice periferice, care pot fi cauzate de

unele procese inflamatorii, de ateroscleroză sau apar ca urmare a unor spasme ale musculaturii netede vasculare.

O astfel de afecțiune este reprezentată de arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare, care afectează mai frecvent bărbații peste 60 - 70 ani, fiind favorizată de diabet, HTA, hipercolesterolemie și mai ales de fumat.

Circulația periferică defectuoasă determină o suprasolicitare a vaselor coronariene care va duce la apariția sau agravarea unor afecțiuni cardiovasculare. Din acest motiv este important ca tratamentul medicamentos, care de altfel nu poate realiza vindecarea și dispariția tuturor simptomelor, ci doar o ameliorare acestora, să fie însoțit de îndepărtarea factorilor de risc și respectarea măsurilor igienico-dietetice.

Alte indicații pentru vasodilatatoarele periferice și cerebrale sunt reprezentate de: sindromul Raynaud, acrocianoza, claudicație intermitentă, paretezii, ulcere varicoase, ateroscleroză cerebrală, retinopatii, vertij etc.

Substanțele medicamentoase indicate în astfel de afecțiuni aparțin unor clase de compuși, variate ca structură, dar care au în comun un efect vasodilatator, ce este produs prin mecanisme diferite.

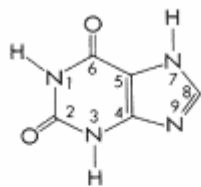
Cea mai mare parte a acestor substanțe medicamentoase prezintă și alte efecte importante: antiagregante plachetare, antiadesive și hemoreologice, stimulente ale metabolismului neuronal.

Din clasa substanțelor medicamentoase vasodilatatoare periferice și cerebrale fac parte și derivații de xantină, anume derivații de teofilină și teobromina.

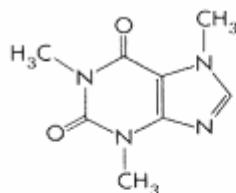
### ***3.1. Teofilina. Acțiune terapeutică, sinteză și caracterizare***

Teofilina face parte din clasa de substanțe medicamentoase vasodilatatoare periferice și cerebrale. Substanțele medicamentoase din această clasă terapeutică sunt utilizate în tratamentul simptomatic al afecțiunilor ischemice periferice, care pot fi cauzate de unele procese inflamatorii, de ateroscleroză sau apar ca urmare a unor spasme ale musculaturii netede vasculare.

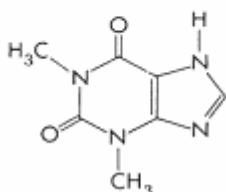
Bazele purinice sunt diureticele cele mai ușoare, dar și cele mai tolerate. Compușii cu schelet purinic și proprietăți diuretice sunt teofilina, teobromina și cafeina, toți derivați ai 2,6-dihidroxi-purinei (xantinei).



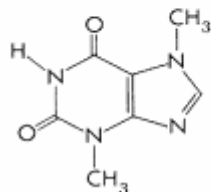
XANTINA



CAFEINA



TEOFILINA



TEOBROMINA

Dintre **metilxantine**, teofilina este cea mai frecvent utilizată în tratamentul pacienților astmatici. Există preparate atât pentru administrarea orală, atât MARS cât și MCLD, cât și pentru administrare parenterală, intravenoasă, cu efect imediat [117, 118]. În prezent teofilina se administrează cu predilecție pentru tratamentul de fond al astmului, datorită unor efecte imunomodulatoare și antiinflamatoare descrise recent, tratamentul exacerbării incluzând teofilina doar în situația unei crize severe, ocazie cu care se poate administra parenteral în perfuzie continuă. Mecanismul principal prin care teofilina își exercită efectele este de relaxare a musculaturii netede prin inhibarea fosfodiesterazelor și prin antagonizarea adenozei, producând astfel bronhodilatare [119, 120].

Teofilina are efecte importante asupra sistemului circulator, devenite manifeste în special atunci când se depășește concentrația serică de 15 (20)  $\mu\text{g/ml}$ . Teofilina produce o scădere moderată a rezistenței vasculare periferice, uneori stimulare cardiacă importantă, crește perfuzia majorității organelor, crește diureza, și poate avea efect aditiv benefic în tratamentul insuficienței cardiace. Acțiunea metilxantinelor asupra sistemului circulator depinde de momentul administrării, de doza administrată și de administrarea anterioară de metilxantine. Efectele se produc prin acțiune vagală sau vasomotorie, la care se adaugă un efect direct asupra țesuturilor vasculare și a celui cardiac, precum și efect indirect mediat de catecolamine și posibil de sistemul renina-angiotensina [120, 121]. Deși în general



tensiunea arterială nu se modifică la administrarea teofilinei, teoretic aceasta poate scădea.

La nivelul cordului, teofilina poate produce creșterea moderată a presiunii sistolice și a celei diastolice determinând astfel o creștere a frecvenței cardiace și scăderea presarcinii. La pacienții cu insuficiența cardiacă presiunea venoasă centrală initial este crescută, ulterior administrarea teofilinei producând scăderea presiunii venoase și creșterea debitului cardiac. Un alt efect benefic al teofilinei în insuficiența cardiacă cronică este acela de a reduce incidența și durata episoadelor de apnee sau hipopnee din cursul somnului, episoade datorate desaturării arteriale a oxihemoglobinei [121].

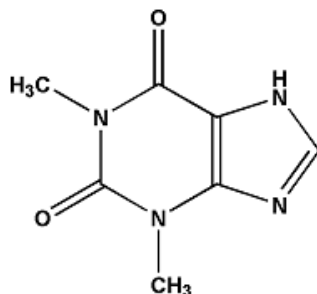
La concentrații mari teofilina produce tahicardie iar la persoanele susceptibile chiar aritmie de tipul extrasistolelor ventriculare [119]. Totuși, ea a fost administrată chiar la prematuri cu sindrom Wolff-Parkinson-White fără a produce efecte adverse cardiovasculare [122].

Pe de altă parte, au fost raportate efecte benefice ale teofilinei atunci când a fost administrată la pacienți cu diferite tipuri de afecțiuni cardiace cronice. Astfel, teofilina poate reduce incidența bradicardiei după transplant de cord reducând chiar necesarul implantului unui peace-maker permanent la acești pacienți [123]. Întrucât producerea blocului atrioventricular de gradul doi sau trei apărut după infarctul miocardic la adult recunoaște un mecanism mediat de adenoza, teofilina poate preveni sau poate contribui la terapia acestuia. A fost descris un răspuns bun la teofilina a blocului atrioventricular neresponsiv la terapia convențională cu atropina [124].

Intervențiile chirurgicale de lungă durată sunt grevate de un risc profesional pentru sincopa neuro-cardiogenică. Teofilina poate avea un rol protector al acestui tip de sincopă [125]. La pacienții cu ischemie miocardică indusă de efortul fizic, teofilina ameliorează fluxul coronarian, împiedicând redistribuirea acestuia dinspre zonele ischemice spre zonele neischemice. Tratamentul cu teofilina poate avea deci un efect benefic, protector față de ischemia la efort la pacienții cu afecțiuni cardiace cronice [126].

Utilizarea combinată a adrenergicelor și teofilinei pare a avea mai puține efecte secundare cardiovasculare decât atunci când fiecare dintre aceste produse sunt utilizate individual în tratamentul exacerbărilor de astm [127].

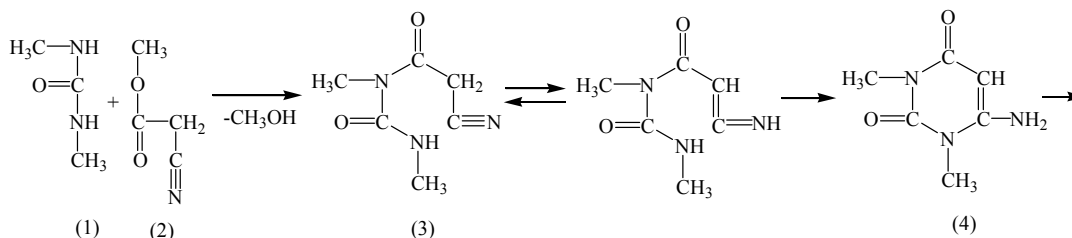
Teofilina, sau theophyllinum cum apare în Farmacopeea Română Ediția a X-a, are formula generală  $C_7H_8N_4O_2$ , structura ei fiind [128]:

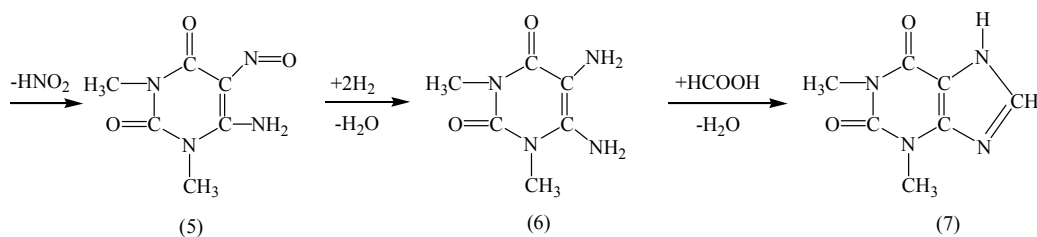


Denumirea sa este: 3,7-dihidro-1,3-dimetil,1H-purin-2,6-diona (1,3-dimetilxantina)

Teofilina se prezintă sub formă de pulbere albă, cristalină, fără miros, cu gust slab amar. Ea se poate găsi ca și substanță anhidră sau cristalizată cu o moleculă de apă. Este foarte puțin solubilă în apă, alcool și cloroform, dar se dizolvă în acizi minerali, în soluții de hidroxizi alcalini și amoniac [129]. Punctul de topire al teofilinei este de 269-274°C.

**Sinteza.** Teofilina a fost izolată în 1888 de Kossel din frunzele de *Thea sinensis* (fam. Theaceae). Pentru obținerea prin sinteză s-a utilizat metoda Traube [130]. În cazul teofilinei se pornește de la dimetilureea (1) care se condensează cu esterul metilic al acidului cianacetic (2) iar produsul de condensare (3) se ciclizează apoi, în prezența alcaliilor, cu formarea 1,3-dimetilaminopirimidina (4). Aceasta se nitrozează cu acid nitros, produsul (5) se reduce la 1,3-dimetil-5,6-diaminopirimidina (6), prin condensarea căreia cu acidul formic rezultă teofilina:





Teofilina (1,3-dimetil-xantina), teobromina (3,7-dimetil-xantina) și cafeina (1,3,7-trimetil-xantina) se găsesc în unele plante și au proprietăți slab diuretice și stimulative ale sistemului nervos central. Efectul diuretic scade în seria teofilină/teobromină/cafeină, iar cel excitant crește în aceeași serie, astfel că produse cu importanță industrială sunt teofilina pentru efectul său diuretic și cafeina pentru cel stimulator [131]. Sinteza clasică a ciclului pirimidinic și respectiv a scheletului purinic utilizează derivați ureici și cianacetici. Dimetil-ureea și acidul cianacetic în anhidridă acetică la 80°C dau cian-acetil-uree, care cu NaOH 10% ciclizează ușor la 1,3-dimetil-4-imino-uracil. Grefarea unei a doua grupe aminice se face prin izonitrozare în mediu sulfuric cu acid azotos cu formarea unei oxime. Aceasta se reduce cu Zn + H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, (H<sub>2</sub> + NH<sub>3</sub>)/Ni, NH<sub>4</sub>SH, la 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracil. Închiderea ciclului imidazolic se face prin formilare cu HCOOH la reflux și ciclizare în mediu alcalin.

Sarea de sodiu se 7-metilează cu dimetilsulfat la cafeină cu randamente de până la 90%. Metilarea exhaustivă în condiții energice cu clorură de metil, CH<sub>3</sub>Cl, în autoclavă, conduce la cafeină cu randament global de 40%, iar cu sulfat de metil, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> la 25°C și pH = 8,5-9 se obține teofilina cu randamente foarte bune.

O cale mai economică utilizează ureea și esterul cian-acetic într-o ciclizare în prezența EtONa, când rezultă direct 4-amino-uracilul. Pe calea cunoscută se procedează la construirea ciclului imidazolic.

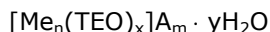
**Identificare.** Prezența nucleului xantinic se evidențiază prin reacția murexidului, care în condițiile de reacție (apă oxigenată, acid clorhidric, amoniac concentrat) conduce la apariția unei colorații roșu-violet. Cu sărurile de mercur în prezența acidului acetic anhidru formează un precipitat alb cristalin, iar cu clorura de cobalt în metanol, la adăugare de hidroxid de sodiu rezultă un precipitat alb-roz.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină la SEPARANDA.

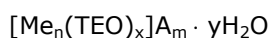
### **3.2. Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe ale teofilinei**

Pentru ca un ligand să poată forma chelați, el trebuie să aibă cel puțin doi atomi donori, așezați într-o astfel de poziție reciprocă încât să se poate lega de același ion generator de complex, când se formează unul sau mai multe cicluri chelate.

Combinațiile complexe ale teofilinei sintetizate și descrise în această lucrare sunt complecși cu cation constituit dintr-un metal tranzițional și cu anion necomplex cu formula:



unde: Me = Cu(II), Co(II), Cd(II), Zn(II), Ni(II) și A = SCN<sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO<sup>-</sup>, respectiv complecși cu cation constituit dintr-un metal tranzițional și cu anion complex cu formula:



unde: Me = Cu(II) și A = [Hg(SCN)<sub>4</sub>]<sup>2-</sup>.

Pentru toate combinațiile complexe sintetizate n = 1, x = 1 sau 2, m = 1 sau 2, iar y = 0-4, mai puțin 3.

Raportul de combinare Me:TEO a fost determinat pe baza analizei elementale, respectiv titrărilor conductometrice. Numărul moleculelor de apă a fost determinat cu ajutorul analizei termice.

Substanța medicamentosă cu care s-a lucrat, adică teofilina, este solubilă în apă distilată încălzită la 70°C, când după adăugare, se agită timp de 2 minute.

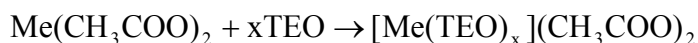
În cazul tuturor complecșilor, după filtrarea lor, se usucă la temperatura camerei, apoi în exicator. Purificarea complecșilor se face prin recristalizări repetate din soluții apoase sau hidroalcoolice.

Randamentul de obținere a combinațiilor complexe este de aproximativ 70-80%. Toate combinațiile complexe obținute sunt substanțe solide cristalizate colorate.

Închiderea ciclului, pentru complecșii interni, exercită o influență auxocromă asupra moleculei combinației anorganice, fapt verificat prin spectrometria UV-VIS.

### 3.2.1. Sinteza combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetăți metalici

Reacția generală este:



unde Me – Cu, Cd, Co, Zn

#### 1) $[\text{Cu}(\text{TEO})_x](\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$

0,005 moli  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1,00 g) se dizolvă la cald în 50 mL apă distilată apoi se adaugă încet și sub agitare o soluție ce conține 1,8 g teofilină dizolvate în 100 mL apă distilată. Se formează un precipitat de culoare verde care apoi se filtrează printr-o pâlnie Buchner, se spală de mai multe ori cu apă de spălare ce conține la 100 mL soluție 0,2 g teofilină și 0,2 g acetat de cupru, apoi cu apă distilată încălzită la 70°C, apoi cu puțin alcool și eter. Se usucă la aer pe o hârtie de filtru sau la vid.

#### 2) $[\text{Cd}(\text{TEO})_x](\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$

Se dizolvă 1,33 g  $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,005 moli) la cald în 50 mL apă distilată, apoi se adaugă încet și sub agitare o soluție ce conține 1,8 g teofilină dizolvate în 100 mL apă distilată. Apare un precipitat care se separă imediat și se sedimentează ușor și este de culoare albă. Acesta se filtrează printr-o pâlnie Buchner și apoi se spală cu apă de spălare ce conține la 100 mL soluție 0,2 g teofilină și 0,2 g acetat de cadmiu, apoi cu apă distilată încălzită la 70°C, apoi cu puțin alcool și eter. Se usucă pe o hârtie de filtru la aer sau la vid.

#### 3) $[\text{Co}(\text{TEO})_x](\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$

1,25 g  $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (0,005 moli) se dizolvă la cald în 50 mL apă distilată, peste care se adaugă apoi încet și sub agitare o soluție ce conține 1,8 g teofilină dizolvată în 100 mL apă distilată. Se formează un precipitat de culoare roz deschis, care se filtrează cu ajutorul unei pâlnii Buchner și apoi se spală cu apă de spălare ce conține la 100 mL soluție 0,2 g teofilină și 0,2 g acetat de cobalt, apoi cu apă distilată încălzită la temperatura de 70°C, apoi cu puțin alcool și eter. Se usucă pe hârtie de filtru la vid sau la aer.

**4) [Zn(TEO)<sub>x</sub>](CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·yH<sub>2</sub>O**

Se dizolvă 0,005 moli de Zn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O la cald în 50 mL apă distilată, peste care se adaugă apoi o soluție ce conține 1,8 g teofilină dizolvată în 100 mL apă distilată. Apare un precipitat alb cristalin care se filtrează pe o pâlnie Buchner, se spală cu apă de spălare ce conține la 100 ml soluție 0,2 g teofilină și 0,2 g acetat de zinc, apoi cu apă distilată încălzită la 70°C, apoi cu alcool și eter. Se usucă pe o hârtie de filtru la aer sau la vid.

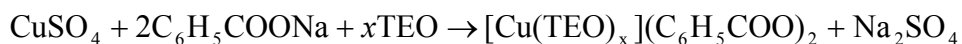
Observație: Precipitatul alb cristalin care se formează apare după 30 minute de la amestecarea soluțiilor. O temperatură de până la 65-70°C influențează favorabil precipitarea.

### 3.2.2. Sinteza combinațiilor complexe ale teofilinei cu benzoați de metale tranziționale [132]

**1) [Cu(TEO)<sub>x</sub>](C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO)<sub>2</sub>·yH<sub>2</sub>O**

0,005 moli CuSO<sub>4</sub> · 5 H<sub>2</sub>O se dizolvă în 30 mL apă distilată, iar apoi se adaugă, încet și sub agitare, o soluție care conține 0,0025 moli de teofilină dizolvată în 30 mL apă distilată și 1,5-2,0 g C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COONa dizolvat în 40 mL apă distilată. Precipitatul format de culoare turcoaz se filtrează printr-o pâlnie Buchner, se spală de mai multe ori cu apă de spălare ce conține la 100 mL soluție 0,20 g teofilină și 0,20 g benzoat de sodiu, apoi de câteva ori cu câțiva mililitri de apă distilată încălzită la 70°C, cu puțin alcool și puțin eter. Se usucă la aer pe o hârtie de filtru sau la vid.

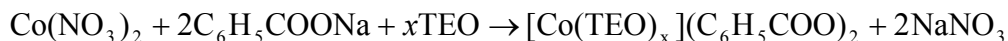
Reacția care are loc este:

**2) [Co(TEO)<sub>x</sub>](C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO)<sub>2</sub>·yH<sub>2</sub>O**

Se prepară ca și complexul obținut cu cupru, utilizând 0,005 moli Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> care se dizolvă în 30 mL apă distilată și la care, se adaugă încet și sub agitare, o soluție care conține 0,0025 moli de teofilină dizolvată în 30 mL apă distilată și 1,5-2,0 g C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COONa dizolvat în 40 mL apă distilată. Precipitatul format de culoare roz deschis se filtrează printr-o pâlnie Buchner, se spală de mai multe ori cu apă de

spălare ce conține la 100 mL soluție 0,20 g teofilină și 0,20 g benzoat de sodiu, apoi de câteva ori cu câțiva mililitri de apă distilată încălzită la 70°C, cu puțin alcool și puțin eter. Se usucă la aer pe o hârtie de filtru sau la vid.

Reacția care are loc este:

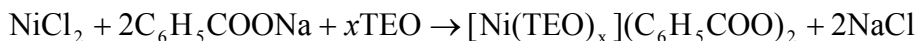


### 3) $[\text{Ni}(\text{TEO})_x](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$

Se prepară ca și complecșii de cupru și de cobalt, utilizând 0,005 moli  $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  care se dizolvă în 30 mL apă distilată, iar la care apoi se adaugă, încet și sub agitare, o soluție care conține 0,0025 moli de teofilină dizolvată în 30 mL apă distilată și 1,5-2,0 g  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COONa}$  dizolvat în 40 mL apă distilată. Precipitatul format de culoare albastru deschis se filtrează printr-o pâlnie Buchner, se spală de mai multe ori cu apă de spălare ce conține la 100 mL soluție 0,20 g teofilină și 0,20 g benzoat de sodiu, apoi de câteva ori cu câțiva mililitri de apă distilată încălzită la 70°C, cu puțin alcool și puțin eter. Se usucă la aer pe o hârtie de filtru sau la vid.

Precipitatul de culoare albastru deschis apare, ca și în cazul cobaltului, imediat după amestecarea soluțiilor, prin agitare.

Reacția care are loc este:



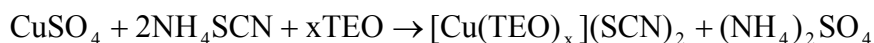
### 3.2.3. Sinteza combinațiilor complexe ale teofilinei cu tiocianat și tetratiocianomercuriat de cupru [132]

#### 1) $[\text{Cu}(\text{TEO})_x](\text{SCN})_2$

0.01 moli  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  se dizolvă în 50 mL apă distilată, iar apoi se adaugă, încet și sub agitare, o soluție care conține 0,015-0,020 moli de teofilină dizolvată în 30 mL apă distilată și 0,04 moli  $\text{NH}_4\text{SCN}$  dizolvată în 30 mL apă distilată. Complexul de culoare gri-cenușiu format se filtrează printr-o pâlnie Buchner, se spală de mai multe ori cu apă de spălare ce conține la 100 mL soluție 0,2 g teofilină și 0,2 g sulfocianură de amoniu, apoi cu apă distilată încălzită la 70°C, apoi cu puțin alcool și eter. Se usucă la aer pe o hârtie de filtru sau la vid.

Observație: La început, după amestecare, soluția rămâne limpede, de culoare verde, dar după 10-20 secunde începe să se tulbure până devine de culoare verde fistic.

Reacția care are loc este:



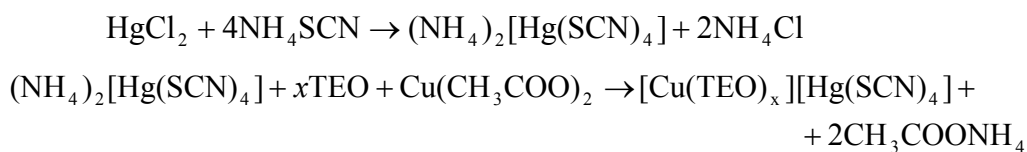
## 2) $[\text{Cu}(\text{TEO})_x][\text{Hg}(\text{SCN})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$

Pentru a prepara anionul complex  $[\text{Hg}(\text{SCN})_4]^{2-}$  s-au amestecat cantități calculate de  $\text{HgCl}_2$  și  $\text{NH}_4\text{SCN}$ . După formarea anionului complex, soluția s-a tratat cu o soluție care conține teofilină, iar apoi cu soluție care conține metalul tranzițional.

0,005 moli  $\text{HgCl}_2$  (1,36 g) se dizolvă la cald în 50 mL apă distilată, iar după răcire soluției i se adaugă o soluție ce conține 1,6-2,0 g  $\text{NH}_4\text{SCN}$  și apoi o soluție care conține 0,45 g teofilină. Soluția astfel obținută s-a tratat apoi cu o soluție ce conține 0,005 moli ( $\approx 1,0$  g)  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  dizolvați în 60 mL apă distilată. Precipitatul verde închis obținut se filtrează printr-o pâlnie Buchner, se spală de mai multe ori cu apă de spălare ce conține la 100 mL soluție 0,2 g teofilină și 0,2 g sulfocianură de amoniu, apoi cu apă distilată încălzită la  $70^\circ\text{C}$ , apoi cu puțin alcool și eter. Se usucă la aer pe o hârtie de filtru sau la vid.

Observație: La început, după amestecarea tuturor soluțiilor, a apărut un precipitat de culoare verde fistic, după care acesta a devenit negru, iar după filtrare și spălare s-a colorat în verde închis.

Reacțiile care au loc sunt:



### 3.2.4. Rezultatele analizei elementale

Aparatul utilizat pentru efectuarea analizei elementale este analizorul Vario EL, care are următoarele caracteristici:



- probele sunt cântărite în nacele de staniu de dimensiune adecvată, în funcție de mărimea, omogenitatea și starea de agregare a probei;
- mărimea probei variază între 0,02 – 800 mg;
- aparatul este prevăzut cu un sistem automat de introducere a probelor care permite determinarea automată a 79, respectiv 39 probe;
- evaluarea rezultatelor se face cu ajutorul calculatorului. Semnalele detectorului sunt integrate cu ajutorul curbelor de calibrare din memoria calculatorului. Acesta calculează, afișează și memorează rezultatele care sunt concentrațiile procentuale ale elementelor găsite.

Analizele au fost efectuate pe câte trei probe paralele, iar rezultatele obținute sunt prezentate sub formă de interval, în urma prelucrării statistice a acestora.

Prezentarea compușilor nou sintetizați și a rezultatelor analizei elementare pentru aceștia sunt prezentate în tabelul nr. 6.

**Tabelul 6.** Rezultatele analizei elementale ale complexilor sintetizați

Nr. crt.	Complexul sintetizat	Masa molec. (M)	C(%) Calculat/ Găsit	N(%) Calculat/ Găsit	S(%) Calculat/ Găsit	H(%) Calculat/ Găsit
1.	[Cu(TEO) <sub>2</sub> ](CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	614	35,18/ 35,2±0,2	18,24/ 18,2±0,2	-	4,89/ 4,89±0,04
2.	[Cd(TEO) <sub>2</sub> ](CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	662	32,63/ 32,6±0,2	16,92/ 16,9±0,2	-	4,53/ 4,51±0,03
3.	[Co(TEO) <sub>2</sub> ](CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	609	35,47/ 35,5±0,3	18,39/ 18,4±0,2	-	4,93/ 4,94±0,04
4.	[Zn(TEO) <sub>2</sub> ](CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	615	35,12/ 35,2±0,4	18,21/ 18,2±0,2	-	4,88/ 4,82±0,02
5.	[Cu(TEO)](C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COO) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	522	48,28/ 48,2±0,3	10,73/ 10,7±0,1	-	4,21/ 4,24±0,03
6.	[Co(TEO)](C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COO) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	517	48,74/ 48,7±0,4	10,83/ 10,9±0,1	-	4,26/ 4,25±0,04
7.	[Ni(TEO)](C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COO) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	517	48,74/ 48,8±0,5	10,83/ 10,8±0,1	-	4,26/ 4,17±0,03
8.	[Cu(TEO) <sub>2</sub> ](SCN) <sub>2</sub>	540	35,56/ 35,3±0,3	25,93/ 26,0±0,3	11,85/ 11,5±0,1	2,96/ 2,88±0,03
9.	[Cu(TEO)] [Hg(SCN) <sub>4</sub> ] · H <sub>2</sub> O	877	24,63/ 24,7±0,2	19,16/ 19,0±0,2	14,59/ 14,6±0,2	2,05/ 2,11±0,02

### 3.2.5. Proprietăți fizico – chimice ale complexelor sintetizați

Colorația accentuată a complexelor interni arată o deformare bruscă a învelișurilor electronice ale atomilor care formează molecula.

Principalele caracteristici ale complexelor teofilinei cu ioni ai metalelor tranziționale sunt sintetizate în tabelul 7.

Complexul  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{SCN})_2$  este solubil în solvenți organici: cloroform, metanol și în solvenți cu polaritate ridicată, dimetilformamida și foarte puțin solubil în acetonă și în acid acetic glacial.

Complexul  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$  este solubil în solvenți organici: acetona, metanol și acid acetic glacial, dar puțin solubil în cloroform și dimetilformamidă.

**Tabelul 7.** Caracteristici fizico-chimice ale complexelor de teofilină cu ioni metalici

Nr. Compl	Formula moleculară a complexului sintetizat	Culoare	Solubilitate						
			apă	apă 70°	ace-tonă	$\text{CHCl}_3$	$\text{CH}_3\text{-OH}$	DMF	$\text{CH}_3\text{-COO H}$
1	$[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{SCN})_2$	Pulbere gri	+	+	+	++	++	++	+
2	$[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$	Cristale verde închis	-	-	-	+	-	+	-
3	$[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$	Pulbere roz deschis	+	+	+	++	+	+++	+++
4	$[\text{Cu}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$	Pulbere turcoaz	-	++	+	++	-	-	++
5	$[\text{Ni}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$	Cristale albastru deschis	-	-	+	++	+	+++	+++
6	$[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$	Pulbere verde	-	++	+	++	-	+	-
7	$[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$	Cristale albe	-	-	+	++	+	+	-
8	$[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$	Pulbere roz deschis	-	-	++	+	-	+	++
9	$[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$	Cristale albe	-	-	++	+	-	+	+++

(- insolubil; + puțin solubil; ++ solubil; +++ ușor solubil)

Acetații de teofilină cu ioni metalici: Cu, Cd, Co, Zn sunt diferiți în ceea ce privește proprietățile fizico-chimice, complexii de cupru și cadmiu fiind insolubili în

acid acetic glacial, puțin solubili în acetonă și dimetilformamidă și solubili în cloroform. Complecșii de cobalt și zinc sunt insolubili în metanol și cloroform, puțin solubili în dimetilformamidă, solubili în acetonă și acid acetic glacial, în care complexul de zinc este ușor solubil. Aspectul acetaților este diferit în funcție de metalul tranzițional care se află în complex, de la formă de pulbere până la formă cristalină.

Benzoații de teofilină cu ioni metalici tranziționali: Cu, Co, Ni sunt puțin solubili în acetonă, proprietăți asemănătoare având complecșii de Ni și Co care sunt ușor solubili în dimetilformamida și în acid acetic glacial, spre deosebire de complexul de cupru care este practic insolubil în metanol și în dimetilformamidă. Benzoații au formă de pulbere, cu excepția celui de nichel, care apare sub formă de cristale.

### **3.2.6. Determinarea raportului de combinare la complecșii de teofilină cu acetat cu ajutorul metodelor conductometrice**

Aceste titrări prin precipitare poate fi urmărit pe cale conductometrică, dar modificările de pantă sunt în general puțin pronunțate [37]. În vederea certificării raportului de combinare metal:ligand, obținut pe baza analizei elementale, a fost utilizată tehnica titrării conductometrice, care permite determinarea cu suficientă precizie a raportului menționat. În acest sens s-a utilizat un conductometru CONSORT, o celulă conductometrică cu  $K_c = 0,99 \text{ cm}^{-1}$ , iar la aparat s-a citit conductivitatea în mS/cm.

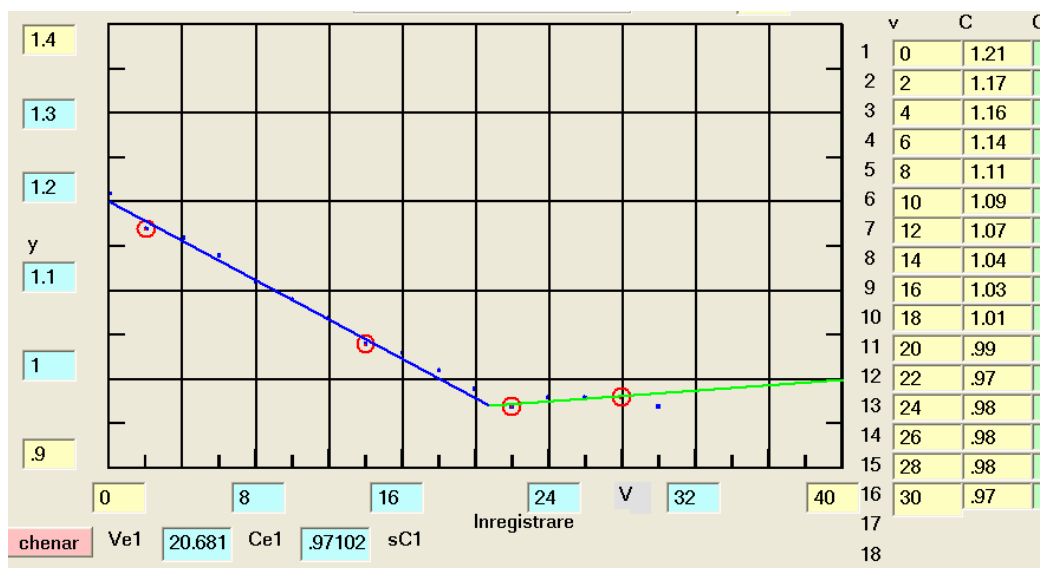
#### **A. Titrarea conductometrică a acetatului de cadmiu cu teofilină**

Tehnica de lucru: Se cântărește cantitatea de teofilină care se ia în lucru (1,80 mg), se dizolvă într-un pahar Berzelius ce conține apă distilată încălzită la 70°C și se agită timp de 2 minute. După răcire se transvazează cantitativ soluția într-un balon cotat de capacitate adecvată (100 cm<sup>3</sup>) completând la semn cu apă distilată. Pentru că acetatul de cadmiu  $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  nu este o substanță etalon, se determină concentrația molară prin titrimetria complexometrică, metoda directă, cu EDTA, la pH = 7- 10, în mediu de tampon amoniacal, la 30 – 40°C, în prezență de murexid. Virajul este de la roșu la albastru.

Din soluția de acetat de cadmiu preparată se pipetează 10 mL, se introduce într-un pahar, apoi se introduce miezul metalic, după care se așază paharul cu proba pe plita agitatorului magnetic. Se imersează celula în soluția probei, astfel încât nivelul acesteia să depășească cu cca 5 mm electrozii de platină ai celulei și se pornește agitarea. Se conectează la curent conductometrul și se citește valoarea conductivității în mS/cm sau  $\mu\text{S/cm}$ .

Se începe apoi titrarea, adăugând din biuretă câte  $1,0 \text{ cm}^3$  soluție de teofilină 0,1M. După fiecare adăugare de teofilină se citește conductivitatea corespunzătoare, după ce conductivitatea arătată de aparat nu mai variază. După ce s-a terminat titrarea se oprește conductometrul și apoi agitatorul magnetic.

Curba de titrare conductometrică a acetatului de cadmiu cu teofilină este reprezentată în figura 17. Ea a fost prelucrată cu ajutorul unui program [133, 134, 135].



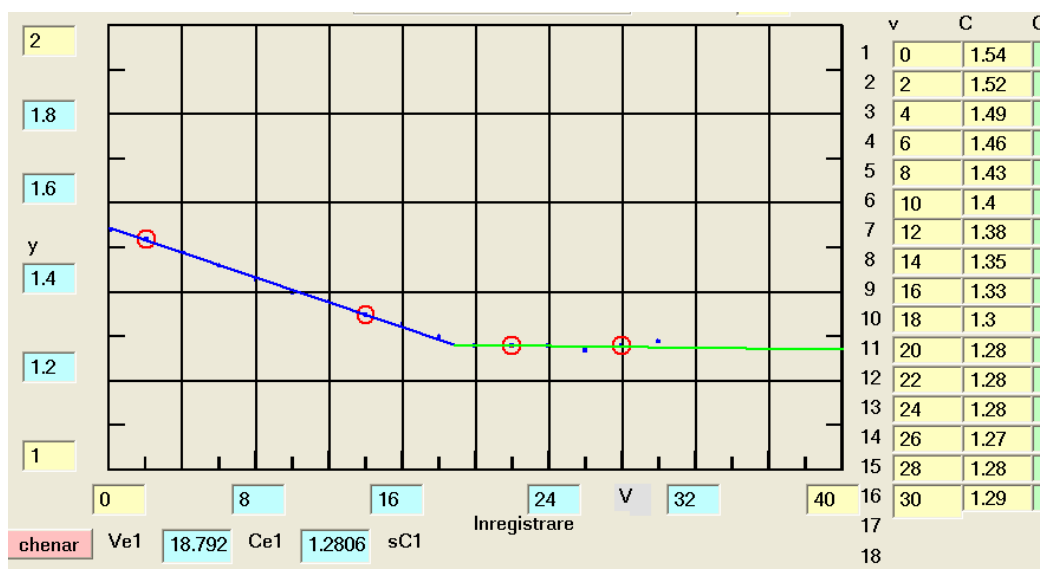
**Figura 17.** Titrarea conductometrică a acetatului de cadmiu cu teofilină

Conform curbei conductometrică,  $V_e = 20,681 \text{ mL}$ , a rezultat că pentru 10 mL de acetat de cadmiu 0,1M este nevoie de 20,681 mL de teofilină, deci raportul de combinare cobalt:teofilină este de 1:2.

### B. Titrarea conductometrică a acetatului de cobalt cu teofilină

Tehnica de lucru: Se lucrează la fel ca și la titrarea acetatului de cadmiu, doar că în locul acestuia se utilizează acetatul de cobalt  $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  0,1 M. Pentru că acetatul de cobalt nu este o substanță etalon, se determină concentrația molară prin titrimetria complexonometrică, metoda indirectă, varianta titrării excesului de reactiv. Soluției de acetat de cobalt i se adaugă în exces complexon III, apoi se aduce la  $\text{pH} = 4 \div 6$  cu o soluție de acetat de amoniu 3 mol/L, se adaugă KSCN (indicator) și acetonă până la 50% și se titrează excesul de complexon III nereacționat cu o soluție de  $\text{CoCl}_2$ . Virajul este de la incolor la albastru.

Curba de titrare conductometrică a acetatului de cobalt cu teofilină este reprezentată în figura 18.



**Figura 18.** Titrarea conductometrică a acetatului de cobalt cu teofilină

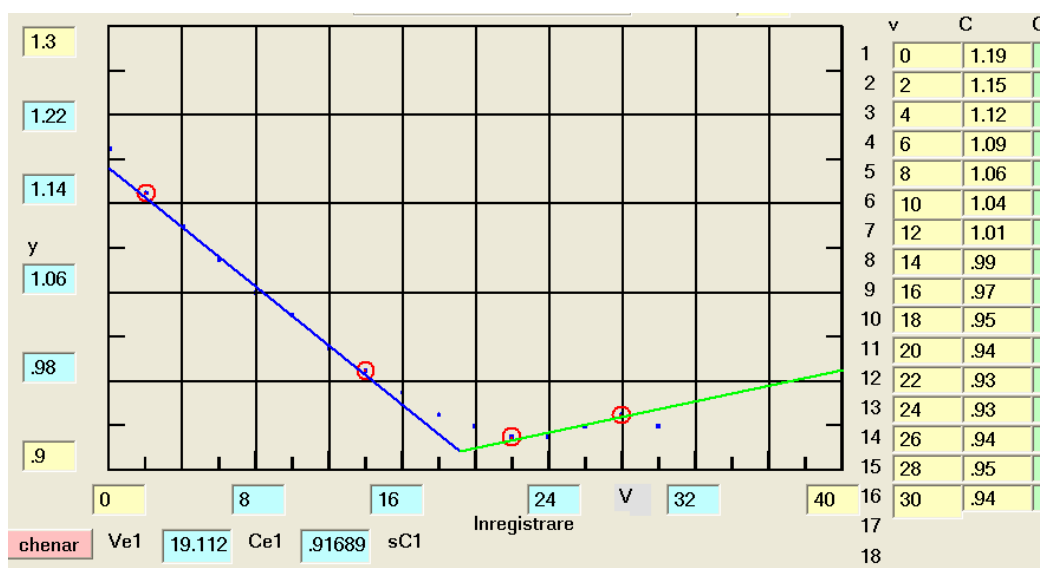
Conform curbei conductometrice,  $V_e = 18,792$  mL, a rezultat că pentru 10 mL de acetat de cobalt 0,1M este nevoie de 19,792 mL de teofilină, deci raportul de combinare cobalt:teofilină este de 1:2.

### C. Titrarea conductometrică a acetatului de cupru cu teofilină

Tehnica de lucru: Se lucrează la fel ca și la titrarea acetatului de cadmiu, doar că în locul acestuia se utilizează acetatul de cupru  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  0,1 M.

Pentru că acetatul de cupru nu este o substanță etalon, se determină concentrația molară prin determinare directă, utilizând titrimetria acido-bazică, cu ajutorul unei soluții de NaOH 0,1 M, în prezență de fenolftaleină, când virajul este de la albastrui la albastru cerneală-violet. Determinarea concentrației de acetat de cupru se mai poate face cu ajutorul titrimetriei complexonometrice, cu EDTA în prezență de murexid.

Curba de titrare conductometrică a acetatului de cupru cu teofilină este reprezentată în figura 19.



**Figura 19.** Titrarea conductometrică a acetatului de cupru cu teofilină

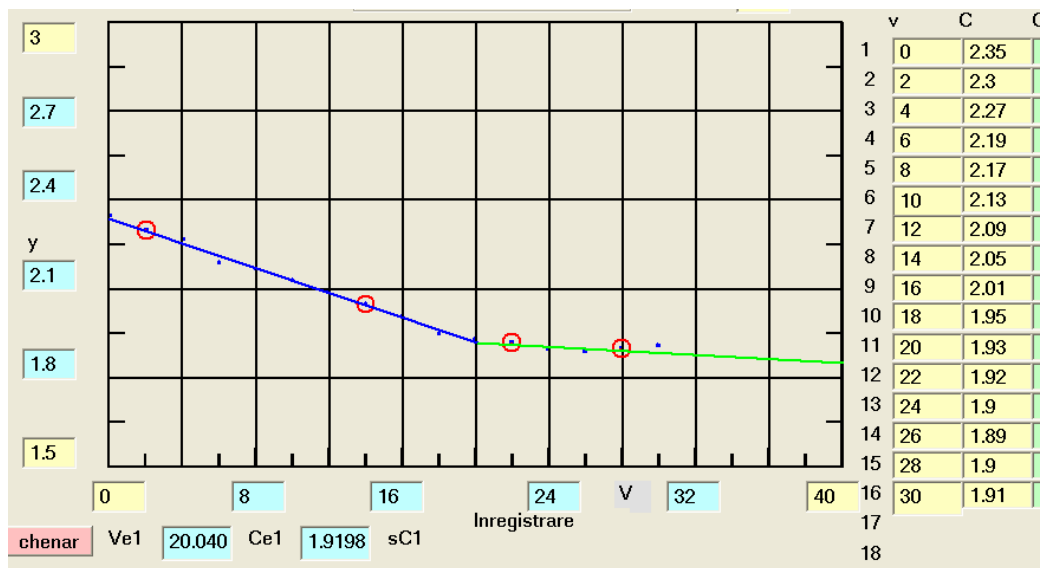
Conform curbei conductometrice,  $V_e = 19,112$  mL, a rezultat că pentru 10 mL de acetat de cupru 0,1M este nevoie de 19,112 mL de teofilină, deci raportul de combinare cupru:teofilină este de 1:2.

#### **D. Titrarea conductometrică a acetatului de zinc cu teofilină**

Tehnica de lucru: Se lucrează la fel ca și la titrarea acetatului de cadmiu, doar că în locul acestuia se utilizează acetatul de zinc  $Zn(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$  0,1 M. Pentru că acetatul de zinc nu este o substanță etalon, se determină concentrația molară prin titrimetria complexonometrică, metoda directă, cu EDTA, la pH = 7- 10,

în mediu de tampon amoniacal, la 30 – 40°C, în prezență de murexid. Virajul este de la roșu la albastru.

Curba de titrare conductometrică a acetatului de cupru cu teofilină este reprezentată în figura 20.



**Figura 20.** Titrarea conductometrică a acetatului de zinc cu teofilină

Conform curbei conductometrică,  $V_e = 20,040$  mL, a rezultat că pentru 10 mL de acetat de zinc 0,1M este nevoie de 20,040 mL de teofilină, deci raportul de combinare zinc:teofilină este de 1:2.

Din toate titrările rezultă un raport de combinare teofilină/acetat metalic = 2/1.

Pâna la echivalență are loc o scădere a conductibilității din cauza dispariției acetatului din soluție ca urmare a precipitării complexului. După echivalență conductivitatea crește ușor datorită teofilinei adăugate în exces.

### 3.2.7. Proprietăți acido-bazice ale combinațiilor complexe sintetizate din teofilină și acetați de metale tranziționale

Proprietățile acido-bazice ale combinațiilor complexe sintetizate au încercat să se pună în evidență, prin stabilirea raportului dintre numărul de moli de HCl

consumați pentru dizolvarea și protonarea teofilinei și numărul de moli de NaOH consumați pentru precipitarea  $\text{Me}(\text{OH})_2$ .

Pentru aceasta s-a procedat astfel:

S-au luat în lucru mase de probe corespunzătoare la 0,2 mmoli combinație complexă și s-au adăugat volume de câte  $10,0 \text{ cm}^3$  HCl 0,1M și s-au titrat conductometric cu NaOH 0,1M. Curbele de titrare conductometrice obținute, precum și prelucrarea statistică a rezultatelor obținute prin aceste titrări este prezentată în figura 21. Pentru analiză au fost efectuate trei titrări.

Dintre cele trei titrări a fost aleasă pentru reprezentare grafică în prezenta lucrare numai una. Graficul conține o curbă de titrare a combinației complexe analizate.

Se presupun că se produc următoarele reacții din care se stabilesc rapoartele  $\text{H}^+/\text{HO}^-$  (dintre cantitatea de acid și bază consumată):

Consumul $\text{H}^+$	Consumul $\text{HO}^-$
$2\text{Teo} + 2\text{H}^+ \rightarrow 2\text{TeoH}^+ \quad (1)$	$\text{Me}^{2+} + 2\text{HO}^- \rightarrow \text{Me}(\text{OH})_2 \quad (3)$
$2\text{CH}_3\text{COO}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow 2\text{CH}_3\text{COOH} \quad (2)$	
<b>Diagrama 1.</b> Procesele ce pot avea loc între complexul tratat cu HCl (stânga) și NaOH (dreapta)	

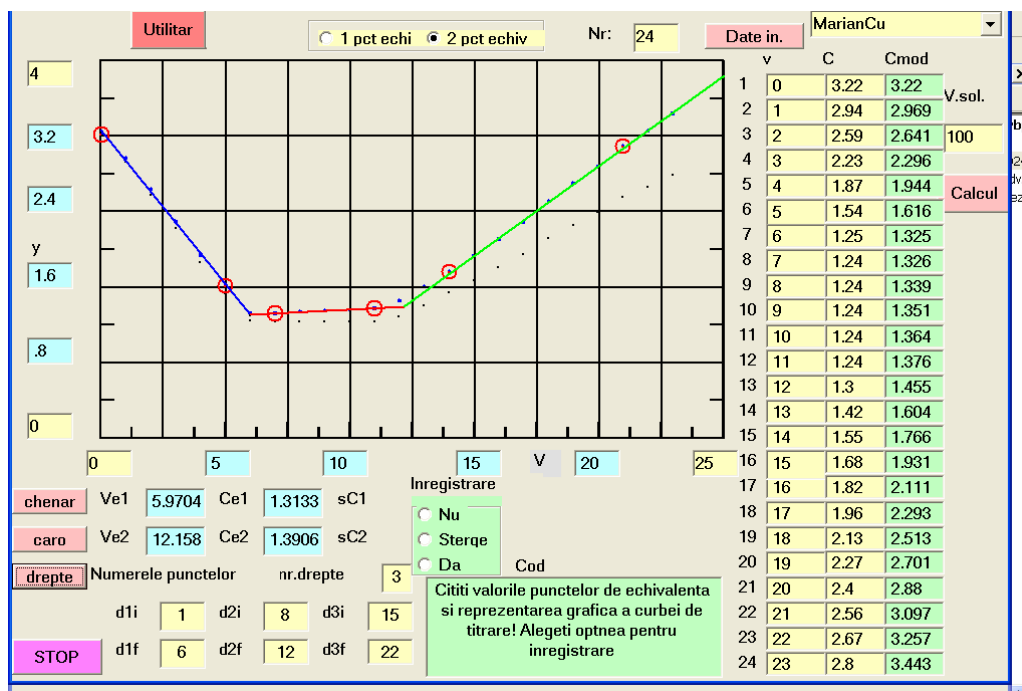
Cantitatea de acid consumată este calculată din diferența dintre cantitatea de HCl introdusă și cantitatea de HCl nereacționată, corespunzătoare primului punct de echivalență. Cantitatea de NaOH consumată este evaluată din diferența dintre cantitatea de NaOH, corespunzătoare celui de-al doilea punct de echivalență și cantitatea de HCl introdusă și a cantității de HCl nereacționat, corespunzătoare primului punct de echivalență.

Cantitatea de HCl consumată pentru complexul analizat este calculată din diferența dintre cantitatea de NaOH corespunzătoare punctului al doilea de echivalență și cantitatea de HCl introdusă.

#### **Titrare complexului $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$**

În figura 21 este prezentată curba de titrare conductometrică a complexului de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  în prezență de HCl 0,1M cu NaOH 0,1M.





**Figura 21.** Curba de titrare conductometrică a complexului  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  în prezență de HCl 0,1M cu NaOH 0,1M.

Curba conține două puncte de echivalență, deci pentru interpretarea acestora trebuie date explicațiile:

- complexul  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  este constituit din ionul de Cu(II), care reacționează cu două grupări  $\text{HO}^-$ , conform reacției:



- complexul conține două grupări anionice,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ , care reacționează cu un ion de  $\text{H}^+$ , conform reacției:

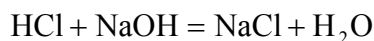


- complexul mai conține și două grupări bazice Teo, care reacționează cu un ion de  $\text{H}^+$ , conform reacției:

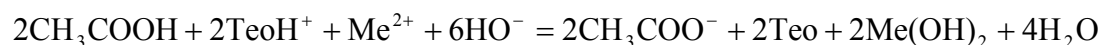


La dizolvarea complexului au loc reacțiile (2) și (3), consumându-se astfel 4 moli de HCl/mol de complex. Astfel, din cei 10 mL de HCl introduși, 4 mL sunt consumați pentru complex, iar 6 mL rămân neconsumați. Aceștia sunt neutralizați

cu 6 mL de NaOH 0,1M, deci porțiunea din curba de titrare din fața  $V_{e1}$  reprezintă, de fapt, titrarea HCl rămas neconsumat cu NaOH 0,1M, reacția care are loc fiind:



Între cele două echivalențe au loc reacțiile (1), (2) și (3), iar reacția totală care are loc este:



iar consumul de acid și bază ar trebui să fie: 4 moli HCl/mol complex și 2 moli NaOH/mol complex.

După cea de-a doua echivalență, curba reprezintă excesul de NaOH 0,1M adăugat.

### 3.3. Concluzii

În general, după analiza elementală și studiul proprietăților fizico-chimice ale combinațiilor complexe sintetizate se pot desprinde următoarele concluzii:

- Solubilitatea complexilor sintetizați este diferită, ea diferă chiar și în cadrul aceleiași grupe de complecși (acetați, benzoați, sulfocianuri);
- benzoații au formă de pulbere, cu excepția celui de Ni, care apare sub formă de cristale;
- aspectul acetaților este diferit în funcție de metalul tranzițional care se află în complex, de la formă de pulbere până la formă cristalină;
- din rezultatele analizei elementale rezultă că raportul de combinare Me:L este 1:2 pentru complecșii  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{SCN})_2$ ,  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  și de 1:1 pentru complecșii  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Cu}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Ni}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .
- același raport de combinare la formarea complexilor de teofilină cu acetați de metale tranziționale a putut fi demonstrat și cu ajutorul conductometriei prin măsurarea conductivității soluției în funcție de volumul de teofilină adăugat.

## **CAPITOLUL 4.**

# **STUDIUL COMBINAȚIILOR COMPLEXE ALE TEOFILINEI CU METALE TRANZIȚIONALE PRIN ANALIZA TERMICĂ**

În literatură există multe exemple cu privire la aplicarea metodelor termice de analiză, în special DSC, DTA, TG și DTG la studiul stabilității și descompunerii termice a compușilor organici și anorganici utilizați în medicină. În ultimii ani, studiile probenicidului [162], ciprofloxacinelui [163], ibuprofenului [164, 165], acidului ascorbic [166], omeprazolului [176], ampicilinei trihidrat [168], indometacinului [169-171, 172-187], benzodiazepinelor [188], diclofenacului [189-191], acidului acetilsalicilic [192, 193] și ale altora au fost prezentate. Mai mult, anumite informații despre transformările de fază [194] și cineticile de hidratare [195] ale derivaților purinici au fost, de asemenea, prezentate în literatură.

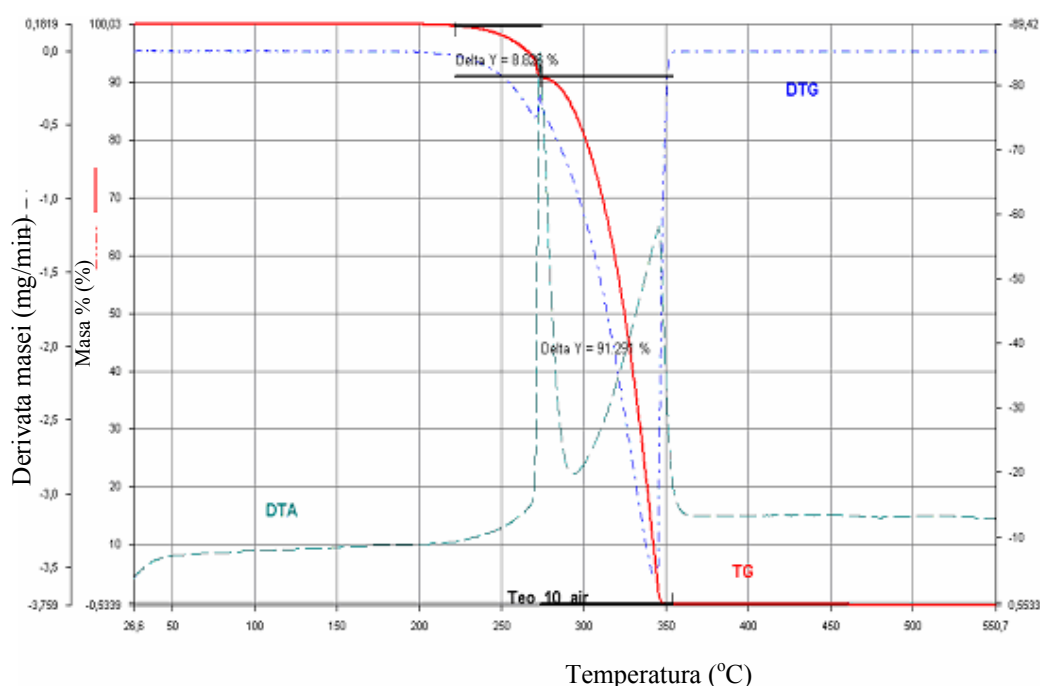
Analiza termică se numără printre puținele metode care au posibilitatea de a determina apa legată sau nelegată și de a stabili (confirma) formula (masa) moleculară a unei substanțe pe baza masei reziduale rezultate, care corespunde oxidului metalic rezultat. De asemenea, această tehnică de lucru poate determina mecanismele de descompunere termică în general, dar în măsură mult mai mică în cazul medicamentelor (compușilor organici) din cauza complexității proceselor de descompunere termică ale acestora.

Experimentele termoanalitice au fost efectuate cu termobalanța Perkin-Elmer TGA 7, care utilizează softwar-ul corespunzător (Perkin Elmer Thermal Analysis Software Version 2,00). S-au folosit: un cuptor standard ce permite încălziri de la temperatura ambiantă până la 1000 °C, termocuplu Chromel-Alumel și creuzete din platină care permit încălziri și răciri rapide cu 200 °C/min.

Cantitatea de probă supusă analizei a fost cuprinsă între cca 2,998 și 16,00 mg, iar intervalul de temperatură studiat a fost 25-550 °C.

#### 4.1. Stabilitatea termică a teofilinei

Teofilina, conform literaturii în vigoare ar trebui să fie stabilă până la temperatura de 268°C, aceasta fiind temperatura de topire. Determinările termice au fost efectuate în atmosferă dinamică de aer sintetic cu un curent de 20-35 ml/min, iar viteza de încălzire  $\beta$  a fost de 10°C/min (figura nr. 22).



**Figura 22.** Termogramele TG, DTG și DTA ale teofilinei

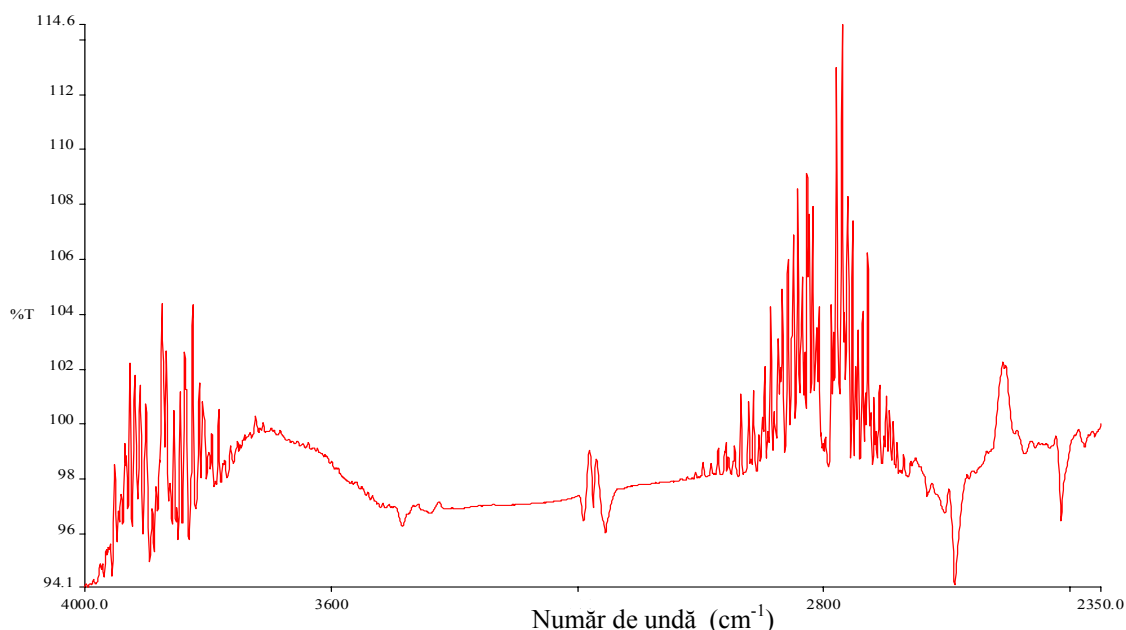
Așa cum se observă din termograme, teofilina prezintă o stabilitate ridicată, descompunerea începând peste temperatura de 200°C. Descompunerea are loc prin intermediul a două etape greu separabile din curba termogravimetrică, dar observabile pe DTA și DTG. Astfel, are loc o primă etapă cu o pierdere de aproximativ 8,80%, iar cea de a doua etapă are loc cu o pierdere de 91,20%. Practic, în intervalul de temperatură analizat (0-550°C) are loc evaporarea totală a teofilinei. Pe curba DTA are loc o transformare endotermică între 256-375°C, cu două vârfuri la 273 și respectiv 350°C. Ambele procese de descompunere sunt

puternic endoterme. Primul varf endotermic este cauzat de fuziunea compusului și este în acord cu literatura de specialitate [196]. Cel de-al doilea pic endotermic este cauzat de evaporarea compusului și în acord cu curba TG, unde se observă pierderea totală a masei. Evaporarea compusului se produce fără descompunere, lucru demonstrat cu ajutorul spectrelor FTIR ale teofilinei și ale unui eșantion colectat după evaporare și solidificare [197]. Nici din studiile EGA nu s-au depistat reacții de descompunere, vibrațiile care au apărut fiind atribuite doar gazelor care rezultă la evaporarea compusului.

Rezultatele analizei termice a teofilinei sunt consemnate în tabelul 8 unde au fost sistematizate temperaturile de început și de sfârșit ale fiecărui proces, efectul termic și pierderea de masă (%).

**Tabelul 8**

Etapa de descompunere	T <sub>i</sub> (°C)	T <sub>f</sub> (°C)	Efectul termic	Pierderea de masă (%)
<b>I</b>	220	272	exoterm	8,8
<b>II</b>	272	355	exoterm	91,2



**Figura 23.** Spectrul EGA al teofilinei

Din spectrul EGA se poate trage concluzia că după ultima etapă de descompunere a teofilinei, gazele care au fost determinate în cuptor sunt: dioxidul

de carbon, apa sub formă de vapori și amoniacul care sub 550°C încă nu se descompune în elemente.

#### **4.2. Stabilitatea termică a combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetati de metale tranziționale**

În vederea certificării maselor moleculare ale combinațiilor complexe sintetizate am efectuat analiza termică din care au putut fi calculate moleculele de apă de cristalizare.

Procesele de descompunere termică ale combinațiilor complexe sintetizate din teofilină și metale tranziționale sunt foarte complexe și greu de interpretat, fiind foarte greu de delimitat etapele de descompunere. Totuși, în general, prima etapă din curbele TG corespunde eliminării apei de cristalizare.

Deoarece instalația nu a permis creșterea temperaturii peste 550°C, temperatură la care unele combinații complexe nu s-au descompus total, pentru calcularea masei reziduale finale, care corespunde masei oxidului metalic, s-a utilizat un cuptor de calcinare de laborator cu o temperatură de 1000°C.

Determinările termice pentru complexii de teofilină cu metale tranziționale sintetizați au fost efectuate în atmosferă dinamică de aer sintetic cu un curent de 20-35 mL/min, iar viteza de încălzire  $\beta$  a fost de 10°C/min.

**1.** Complexul de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$  prezintă o instabilitate termică ridicată, chiar de la 40°C, descompunerea termică fiind începută. Spre deosebire de combinațiile complexe care vor fi studiate în continuare, acesta prezintă o comportare complet diferită. Pe curbele termice se pot observa opt etape de descompunere, toate greu separabile. Primele cinci sunt slab endoterme, iar următoarele trei sunt (puternic) exoterme. Considerăm că pierderea de masă din primele două etape corespunde apei absorbite și celei de cristalizare. Studiile EGA ne arată că în cadrul primelor etape de descompunere (până la 300°C) ar avea loc o pierdere de apă și dioxid de carbon.

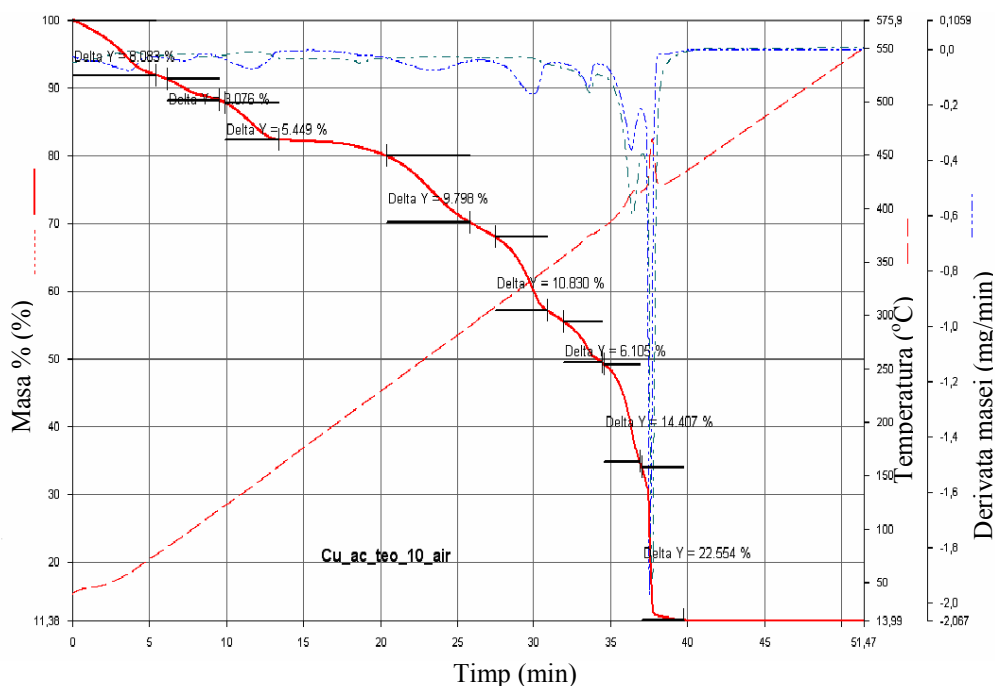


Figura 24. Termogramele TG, DTG și DTA ale complexului  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

Temperaturile de început și de sfârșit pentru fiecare etapă, efectul termic și pierderea de masă (%) pentru fiecare etapă sunt redată în tabelul 9.

Tabelul 9

Etapa de descompunere	$T_i$ (°C)	$T_f$ (°C)	Efectul termic	Pierdere de masă (%)	Pierdere de masă (UAM)
<b>I</b>	42	72	foarte slab endoterm	8,1	56,9
<b>II</b>	80	115	foarte slab endoterm	3,1	21,8
<b>III</b>	119	155	slab endoterm	5,5	38,6
<b>IV</b>	235	284	foarte slab endoterm	9,8	68,8
<b>V</b>	301,6	339	foarte slab endoterm	10,8	75,8
<b>VI</b>	353	385	exoterm	6,1	42,8
<b>VII</b>	385	415	exoterm	14,4	101,1
<b>VIII</b>	415	466	puternic exoterm	22,6	158,7
<b>Pierdere totală conform proceselor care au loc</b>				80.4	564,4
<b>Pierdere din alte cauze</b>				8,22	57,7
<b>Reziduu (CuO) /M=80/</b>				11,4	80

Totuși între procesele care au loc cu absorbție sau degajare de căldură, mai sunt pierderi de masă, lucru care se poate observa atât din termogramă, cât și din pierderea totală care are loc până când masa rămâne constantă.

% oxid.....M oxid metalic rezultat (g)

% pierdere într-o etapă.....pierderea de masă din etapa respectivă

$$\text{Pierderea de masă din etapă} = \frac{M_{\text{oxidrezultat}} \cdot \% \text{pierdere}}{\% \text{oxid}} = \text{coloana 5} \cdot 80/11,4$$

Din calcul rezultă că apa de constituție sau absorbită corespunde unui număr de:

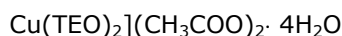
$$11,4/80 = 8,1/(y_1 \cdot 18) \quad 11,4/80 = 3,1/(y_2 \cdot 18)$$

$$y_1 = 80 \cdot 8,1 / (11,4 \cdot 18) = 3,2$$

$$y_2 = 80 \cdot 3,1 / (11,4 \cdot 18) = 1,2$$

Total 4,4 ceea ce corespunde în limitele erorilor experimentale la 4 molecule de apă.

Formula complexului sintetizat din teofilină și acetat de cupru este:



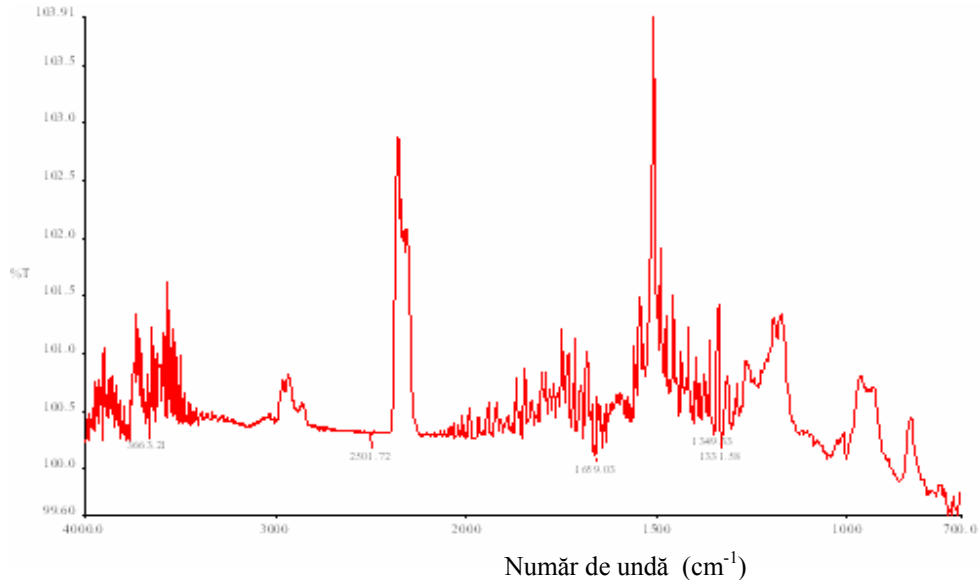
Cunoscând din datele termogravimetrice conținutul procentual al CuO și că o moleculă de teofilină conține 4 atomi de azot ( $4 \times 14 = 56$ ), raportul de combinare teofilină:cupru, x, poate fi stabilit din conținutul procentual în azot cu formula:

$$\frac{\% \text{oxid}}{M_{\text{oxid}}} = \frac{\% N}{x \cdot 4 \cdot 14} \quad \frac{11,4}{80} = \frac{18,2}{x \cdot 4 \cdot 14}, \text{ de unde } x = 2,28$$

În limita erorilor experimentale  $x = 2$ .

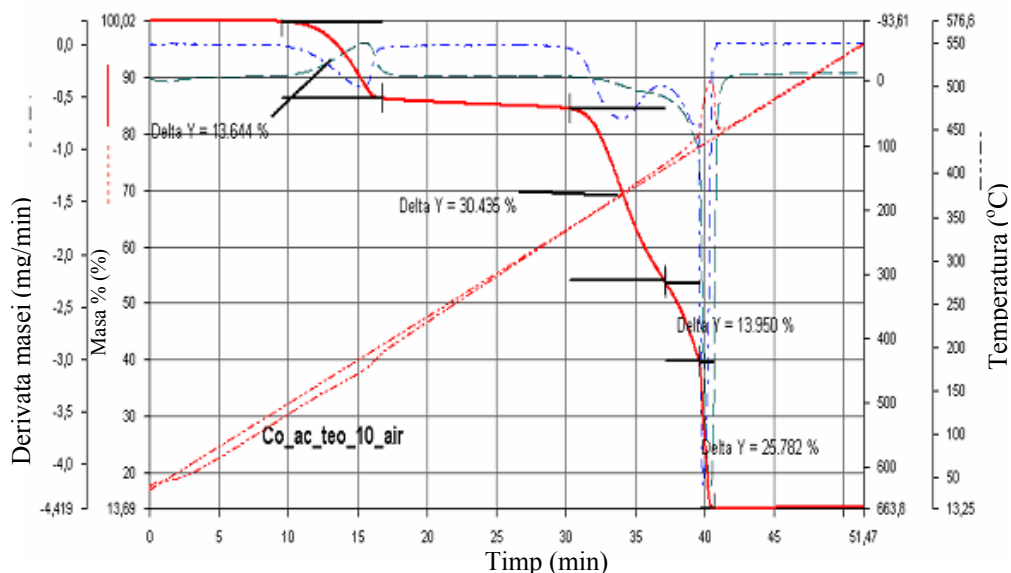
Din spectrul FTIR trasat după ce proba cu complexul de  $\text{Cu}(\text{TEO})_2(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  a fost încălzită până la  $175^\circ\text{C}$  se poate observa că picurile care apar sunt corespunzătoare dioxidului de carbon și vaporilor de apă.





**Figura 25.** Spectrul EGA al gazelor rezultate la încălzirea complexului  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  la  $170^\circ\text{C}$

2. Pentru complexul de  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \gamma\text{H}_2\text{O}$  din analiza curbelor termice obținute (figura nr. 26) se observă că au loc patru etape de pierdere de masă detectabile atât pe curba termogravimetrică TG – pierderea de masă, cât și pe curba DTG - derivata pierderii de masă, adică viteza procesului de descompunere.



**Figura 26.** Termogramele TG, DTG și DTA ale complexului  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

Temperaturile de început și de sfârșit pentru fiecare etapă, efectul termic și pierderea de masă (%) pentru fiecare etapă sunt redată în tabelul 10.

**Tabelul 10.**

Etapa de descompunere	T <sub>i</sub> (°C)	T <sub>f</sub> (°C)	Efect termic	Pierderea de masă (%)	Pierderea de masă (UAM)
<b>I</b>	120	186	endoterm	13,6	74,4
<b>II</b>	336	407	slab exoterm	30,4	166,3
<b>III</b>	407	444	puternic exoterm	14,0	76,6
<b>IV</b>	444	453	puternic exoterm	25,8	141,1
<b>Pierdere totală conform proceselor care au loc</b>				83,8	458,4
<b>Pierdere din alte cauze</b>				2,5	13,7
<b>Reziduu (CoO)/M=75/</b>				13,7	75,0

$$\text{Pierderea de masă din etapă} = \frac{M_{\text{oxid rezultat}} \cdot \% \text{pierdere}}{\% \text{oxid}} = \text{coloana 5} \cdot 75/13,7$$

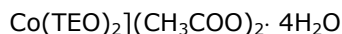
Din calcul rezultă că apa de constituție sau absorbită corespunde unui număr de:

$$13,7/75 = 13,6/(y \cdot 18)$$

$y = 4,1$  ceea ce corespunde în limitele erorilor experimentale la 4 molecule de apă.

Pierderea de masă corespunde celor 4 molecule de apă, iar masa de oxid de cobalt rezultat este apropiată celei teoretice (12,3%).

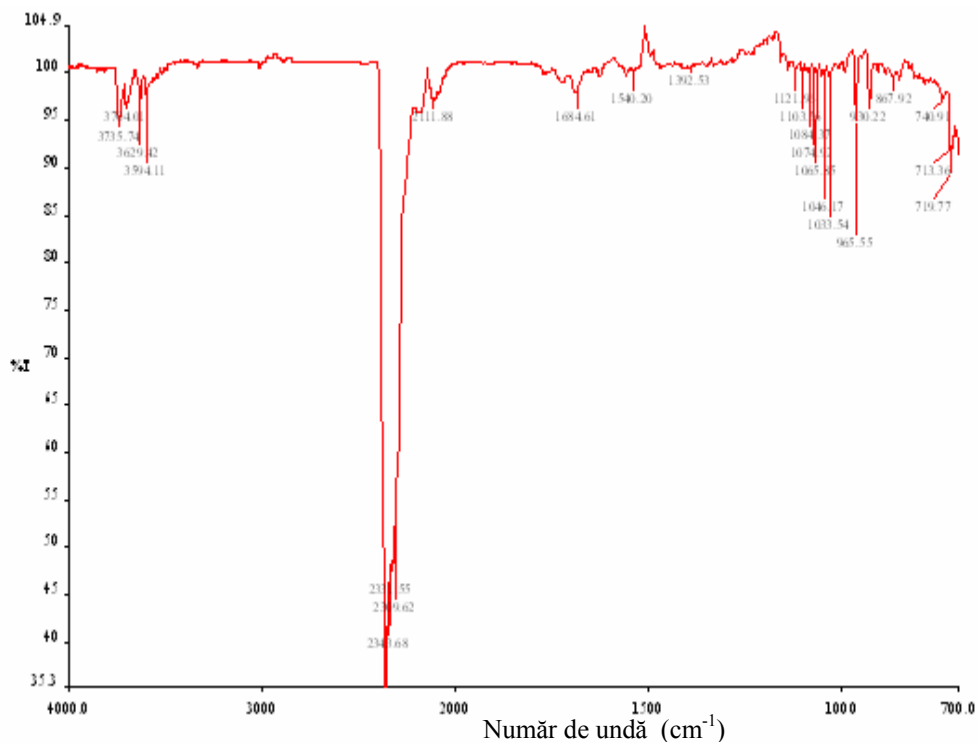
Formula complexului sintetizat din teofilină și acetat de cobalt este:



Cunoscând din datele termogravimetrice conținutul procentual al CoO și că o moleculă de teofilină conține 4 atomi de azot ( $4 \times 14 = 56$ ), raportul de combinare teofilină:cobalt,  $x$ , poate fi stabilit din conținutul procentual în azot cu formula:

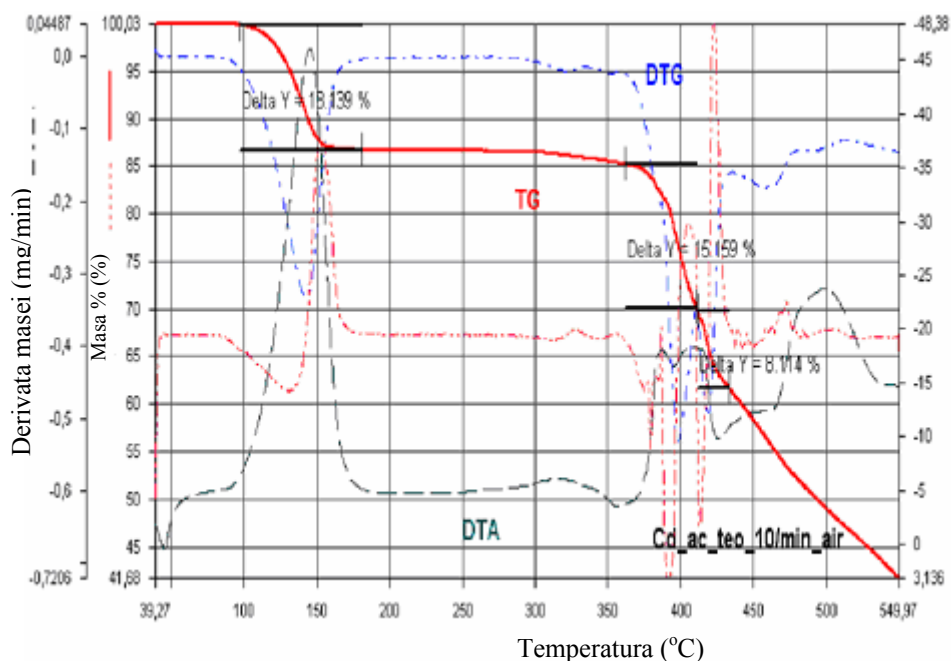
$$\frac{\% \text{oxid}}{M_{\text{oxid}}} = \frac{\% N}{x \cdot 4 \cdot 14} \quad \frac{13,7}{75} = \frac{18,4}{x \cdot 4 \cdot 14}, \text{ de unde } x = 1,80$$

În limita erorilor experimentale  $x = 2$ .



**Figura 27.** Spectrul EGA al gazelor rezultate la încălzirea complexului  $[\text{Co}(\text{TEO})_2]\text{Ac}_2$  la  $420^\circ\text{C}$

**3.** Descompunerea termică a complexului de  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \gamma\text{H}_2\text{O}$  (figura nr. 28) are loc tot prin intermediul a patru etape de descompunere. Spre deosebire de descompunerea complexului cu cobalt, ultima etapă de descompunere nu s-a terminat în intervalul de temperatură analizat, astfel că nu a putut fi stabilită masa de oxid de cadmiu rezultat. De aceea s-a impus încălzirea la o temperatură superioară ( $850^\circ\text{C}$ ), când s-a ajuns la masă constantă, cea corespunzătoare oxidului de cadmiu. După calcinarea în creuzet procentul de reziduu obținut este de 20,1% față de masa de probă supusă calcinării.



**Figura 28.** Termogramele TG, DTG și DTA ale complexului  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

Temperaturile de început și de sfârșit pentru fiecare etapă, efectul termic și pierderea de masă (%) pentru fiecare etapă sunt redată în tabelul 11.

**Tabelul 11**

Etapa de descompunere	$T_i$ (°C)	$T_f$ (°C)	Efectul termic	Pierderea de masă (%)	Pierderea de masă (UAM)
<b>I</b>	95	160	puternic endoterm	13,1	83,4
<b>II</b>	362	411	Endoterm	15,2	96,8
<b>III</b>	411	432	Endoterm	8,1	51,6
<b>IV</b>	432	850			
<b>Pierdere totală conform proceselor care au loc în timpul calcinării în creuzet</b>				79,9	509,0
<b>Reziduu (CdO) /M=128/</b>				20,1	128,0

În cadrul primei etape de descompunere ce are loc în intervalul de temperatură 100-180°C pierderea de masă s-ar putea atribui apei de cristalizare. Calculându-se numărul de molecule de apă care se pierde în cadrul acestei etape, s-a ajuns la concluzia că, de fapt se pierde toată apa de cristalizare.

$$\text{Pierdere de masă din etapă} = \frac{M_{\text{oxidrezultat}} \cdot \% \text{pierdere}}{\% \text{oxid}} = \text{coloana}$$

5.128/20,1

Din calcul rezultă că apa de constituție sau absorbită corespunde unui număr de:

$$20,1/128 = 13,1/(y \cdot 18)$$

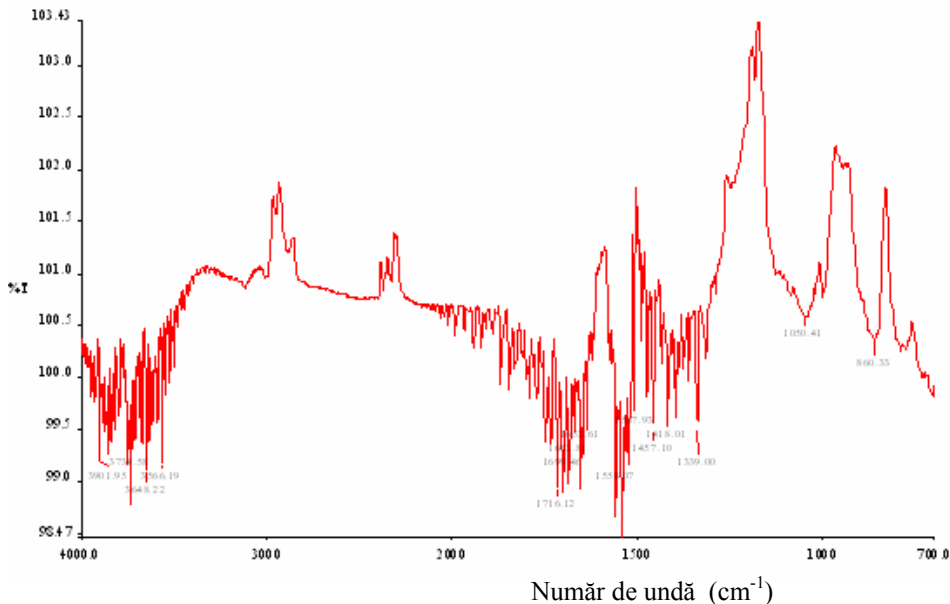
$y = 4,6$  ceea ce corespunde în limitele erorilor experimentale la 4 molecule de apă.

Știind din datele termogravimetrice conținutul procentual al CdO și că o moleculă de teofilină conține 4 atomi de azot ( $4 \times 14 = 56$ ), raportul de combinare teofilină:cadmiu,  $x$ , poate fi stabilit din conținutul procentual în azot cu formula:

$$\frac{\% \text{oxid}}{M_{\text{oxid}}} = \frac{\% N}{x \cdot 4 \cdot 14} \quad \frac{20,1}{128} = \frac{16,9}{x \cdot 4 \cdot 14}, \text{ de unde } x = 1,92$$

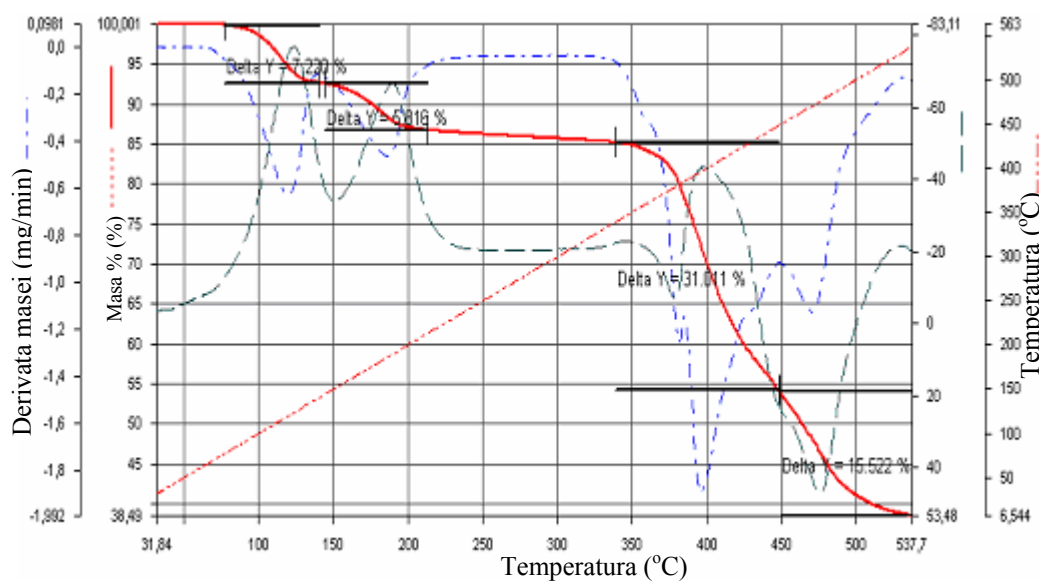
În limita erorilor experimentale  $x = 2$ .

Din studiile EGA se observă că are loc doar pierdere de apă.



**Figura 29.** Spectrul EGA al gazelor rezultate la încălzirea complexului  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2]\text{Ac}_2$  la  $160^\circ\text{C}$

4. Complexul de  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$  prezintă o comportare termică diferită față de probele cu cadmiu și cobalt, dar asemănătoare cu proba de cupru, în special în prima parte, când pierderea de apă are loc în două etape ca și la cupru. În acest caz se observă că descompunerea are loc prin intermediul a patru etape de descompunere.



**Figura 30.** Termogramele TG, DTG și DTA ale complexului  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

Pierderea de masă din primele două etape corespunde celor 4 molecule de apă, dar masa de oxid de zinc rezultat nu mai corespunde, din cauza descompunerii incomplete (până la masă constantă). S-a ajuns la masa teoretică de ZnO în urma calcinării la 850 C°. După calcinarea în creuzet procentul de reziduu obținut este de 13,9% față de masa de probă supusă calcinării.

Se menționează faptul că în cea de-a treia etapă de descompunere au loc două procese succesive, de natură termică diferită: exotermă și endotermă.

Temperaturile de început și de sfârșit pentru fiecare etapă, efectul termic și pierderea de masă (%) pentru fiecare etapă sunt redată în tabelul 12.

Tabelul 12

Etapa de descompunere	T <sub>i</sub> (°C)	T <sub>f</sub> (°C)	Efectul termic	Pierdere de masă (%)	Pierdere de masă (UAM)
<b>I</b>	77	141	puternic endoterm	7,2	42,0
<b>II</b>	144	213	puternic endoterm	5,8	33,8
<b>III</b>	339	448	exoterm; endoterm	31,0	180,7
<b>IV</b>	449	538	puternic exoterm	15,6	90,9
<b>V</b>		850			
<b>Pierdere totală conform proceselor care au loc în timpul calcinării</b>				86,1	502,0
<b>Reziduu (ZnO) /M=81/</b>				13,9	81,0

$$\text{Pierdere de masă din etapă} = \frac{M_{\text{oxidrezultat}} \cdot \% \text{pierdere}}{\% \text{oxid}} = \text{coloana 5} \cdot 81/13,9$$

Din calcul rezultă că apa de constituție sau absorbită corespunde unui număr de:

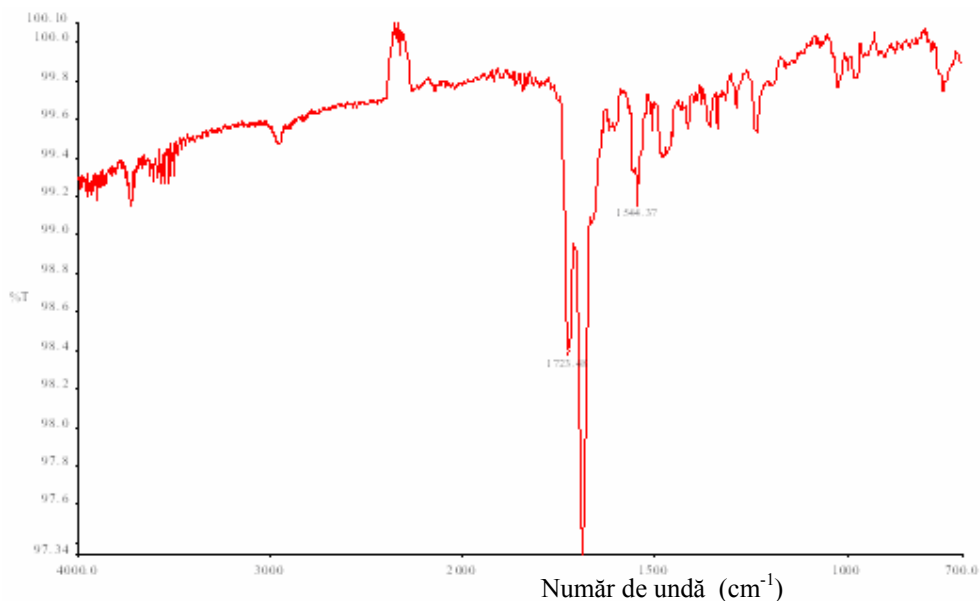
$$13,9/81 = 7,2/(y_1 \cdot 18) \quad 13,9/81 = 5,8/(y_2 \cdot 18)$$

$y_1 = 2,3$ , iar  $y_2 = 1,9$  ceea ce corespunde în limitele erorilor experimentale la 4 molecule de apă.

Cunoscând din datele termogravimetrice conținutul procentual al ZnO și că o moleculă de teofilină conține 4 atomi de azot ( $4 \times 14 = 56$ ), raportul de combinare, teofilină: zinc poate fi stabilit din conținutul procentual în azot cu formula:

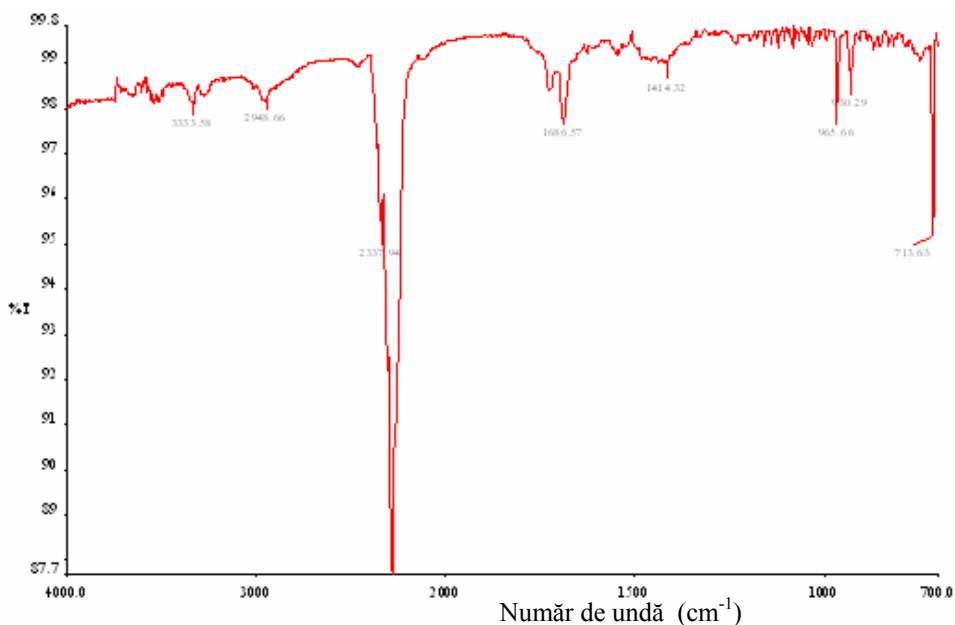
$$\frac{\% \text{oxid}}{M_{\text{oxid}}} = \frac{\% N}{x \cdot 4 \cdot 14} \quad \frac{13,94}{81} = \frac{18,2}{x \cdot 4 \cdot 14}, \text{ de unde } x = 1,89$$

În limita erorilor experimentale  $x = 2$ .



**Figura 31.** Spectrul EGA al gazelor rezultate la încălzirea complexului  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2]\text{Ac}_2$  la  $200^\circ\text{C}$

Studiul spectrului EGA al gazelor rezultate din încălzirea probei ce conține complexul de  $\text{Zn}(\text{TEO})_2(\text{CH}_3\text{COO})_2$  la o temperatură de aproximativ  $430^\circ\text{C}$  a arătat faptul că în cuptor se găsește numai dioxid de carbon, apă sub formă de vapori și amoniac.

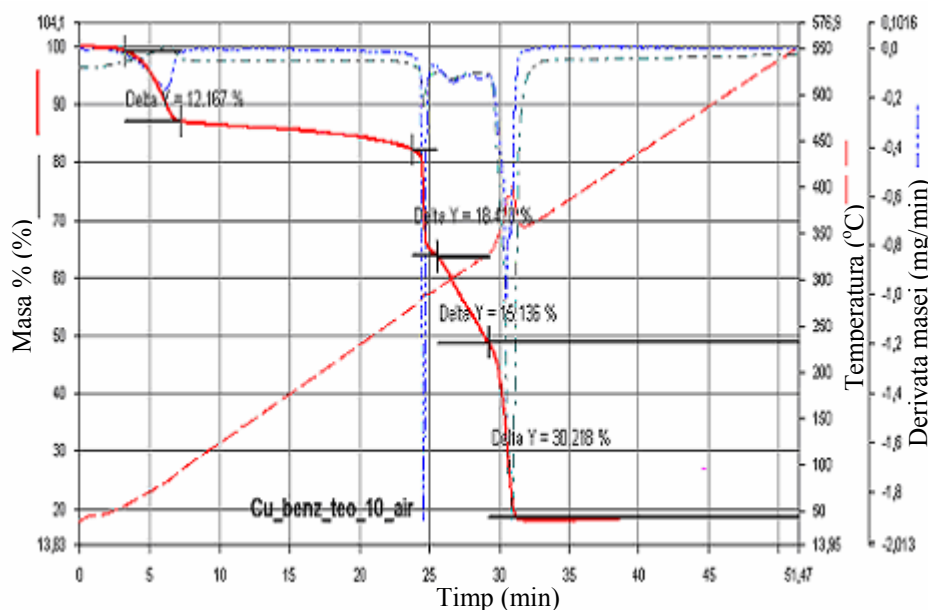


**Figura 32.** Spectrul EGA al gazelor rezultate la încălzirea complexului  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2]\text{Ac}_2$  la  $440^\circ\text{C}$



### 4.3. Stabilitatea termică a combinațiilor complexe ale teofilinei cu benzoați de metale tranziționale

1. Pentru complexul de  $[\text{Cu}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2 \cdot \gamma \text{H}_2\text{O}$  descompunerea termică are loc în patru etape, prima etapă fiind etapa de pierdere a apei de cristalizare și a apei absorbite (figura 33).



**Figura 33.** Termogramele TG, DTG și DTA ale complexului  $[\text{Cu}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$

Masa reziduală de oxid corespunde celei teoretice (15,5%). Rezultatele analizei termice a complexului de  $[\text{Cu}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2 \cdot \gamma \text{H}_2\text{O}$  sunt consemnate în tabelul 13 unde au fost sistematizate temperaturile de început și de sfârșit ale fiecărui proces, efectul termic și pierderea de masă (%). Spre deosebire de descompunerea complecșilor cu cobalt și cu nichel, ultima etapă de descompunere nu s-a terminat în intervalul de temperatură analizat, astfel că nu a putut fi stabilită masa de oxid de cupru rezultat. De aceea s-a impus încălzirea la o temperatură superioară (850 °C), când s-a ajuns la masă constantă, cea corespunzătoare oxidului de cupru. După calcinarea în creuzet procentul de reziduu obținut este de 14,6 % față de masa de probă supusă calcinării.

**Tabelul 13**

<b>Etapă de descompunere</b>	<b>T<sub>i</sub> (°C)</b>	<b>T<sub>f</sub> (°C)</b>	<b>Efectul termic</b>	<b>Pierdere de masă (%)</b>	<b>Pierdere de masă (UAM)</b>
<b>I</b>	45	90	slab endoterm	12,2	66,9
<b>II</b>	271	287	puternic exoterm	18,4	100,8
<b>III</b>	287	330	slab exoterm	15,1	82,7
<b>IV</b>	330	357	puternic exoterm	30,2	165,5
<b>V</b>		850			
<b>Pierdere totală conform proceselor care au loc în timpul calcinării în creuzet</b>				85,4	467,9
<b>Reziduu (CuO) /M=80/</b>				14,6	80,0

$$\text{Pierdere de masă din etapă} = \frac{M_{\text{oxidrezultat}} \cdot \% \text{pierdere}}{\% \text{oxid}} = \text{coloana 5} \cdot 80/14,6$$

Din calcul rezultă că apa de constituție sau absorbită corespunde unui număr de:

$$14,6/80 = 12,2/(y \cdot 18)$$

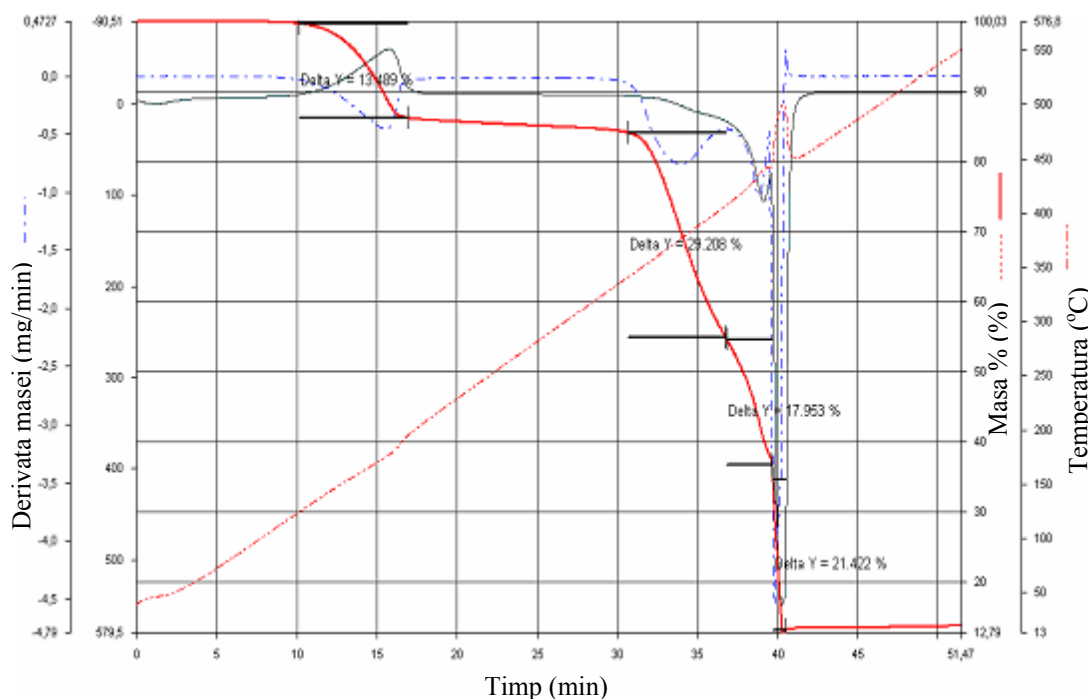
$$y = 3,7 \text{ molecule de apă}$$

Din datele de la analiza elementală și de la analiza termică se poate determina raportul de combinare teofilină:cupru, x, cu formula:

$$\frac{\% \text{oxid}}{M_{\text{oxid}}} = \frac{\% N}{x \cdot 4 \cdot 14} \quad \frac{18,1}{80} = \frac{10,7}{x \cdot 4 \cdot 14}, \text{ de unde } x = 0,84$$

În limita erorilor experimentale  $x = 1$ .

**2.** Pentru complexul de  $[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$  descompunerea termică are loc tot în patru etape, prima etapă fiind etapa de pierdere a apei de cristalizare (figura 35).



**Figura 35a.** Termogramele TG, DTG și DTA ale complexului  $[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$

Rezultatele analizei termice a complexului de  $[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$  sunt consemnate în tabelul 14 unde au fost sistematizate temperaturile de început și de sfârșit ale fiecărui proces, efectul termic și pierderea de masă (%).

**Tabelul 14**

Etapă de descompunere	$T_i$ (°C)	$T_f$ (°C)	Efectul termic	Pierdere de masă (%)	Pierdere de masă (UAM)
<b>I</b>	125	193	endoterm	13,5	79,1
<b>II</b>	341	405	slab exoterm	29,2	171,1
<b>III</b>	405	442	exoterm	18,0	105,5
<b>IV</b>	442	501	puternic exoterm	21,4	125,4
<b>Pierdere totală conform proceselor care au loc</b>				82,1	481,0
<b>Pierdere din alte cauze</b>				5,1	29,9
<b>Reziduu (CoO) /M=75/</b>				12,8	75,0

$$\text{Pierdere de masă din etapă} = \frac{M_{\text{oxidrezultat}} \cdot \% \text{pierdere}}{\% \text{oxid}} = \text{coloana 5} \cdot 75/12,8$$

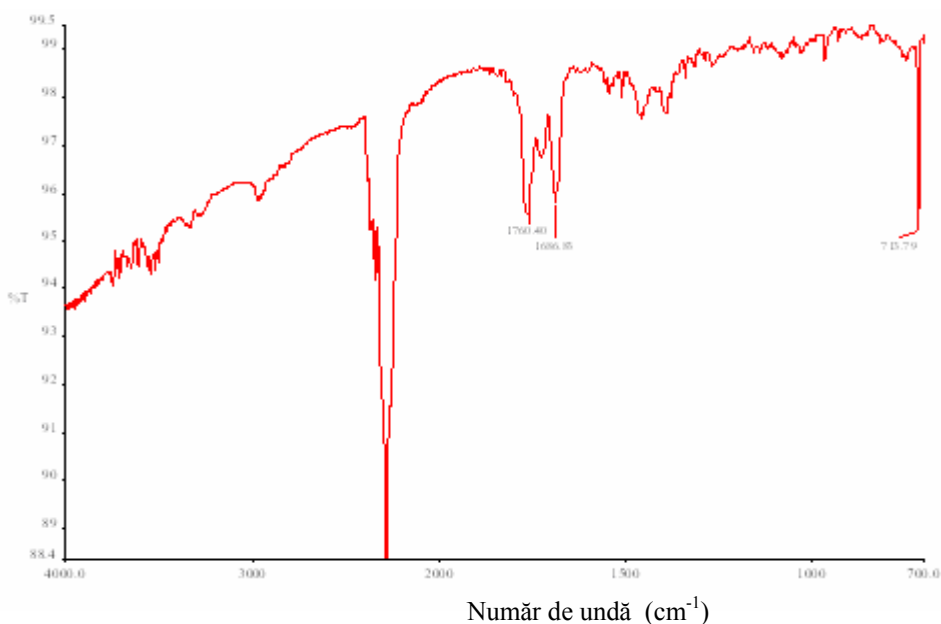
Din calcul rezultă că apa de constituție sau absorbită corespunde unui număr de:

$$12,8/75 = 13,5/(y \cdot 18) \quad y = 4,4 \text{ molecule de apă}$$

Din datele de la analiza elementală și de la analiza termică se poate determina raportul de combinare teofilină:cobalt,  $x$ , cu formula:

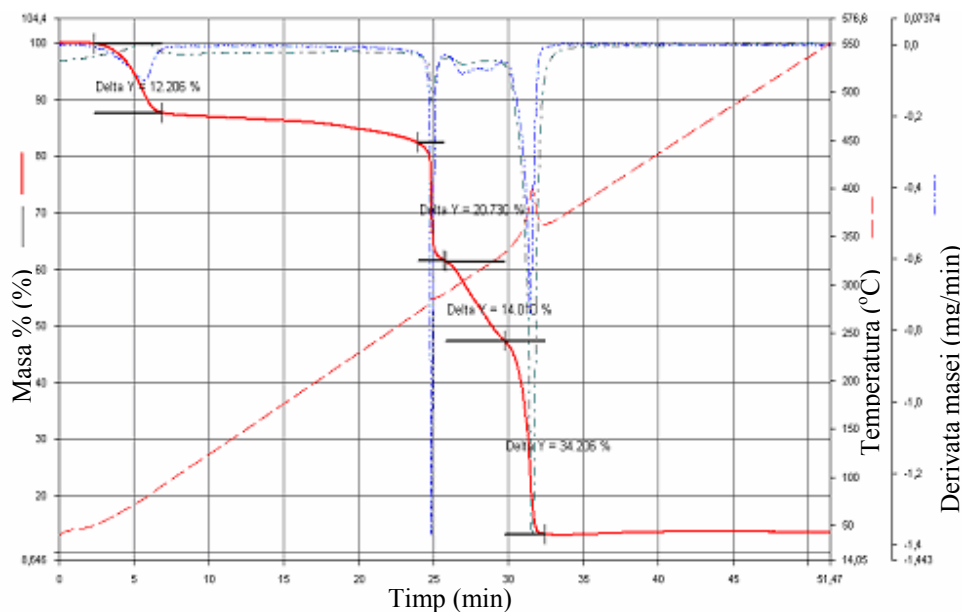
$$\frac{\%oxid}{M_{oxid}} = \frac{\%N}{x \cdot 4 \cdot 14} \quad \frac{12,8}{75} = \frac{10,9}{x \cdot 4 \cdot 14}, \text{ de unde } x = 1,14$$

În limita erorilor experimentale  $x = 1$ .



**Figura 35.** Spectrul EGA al gazelor rezultate la încălzirea complexului  $[\text{Co}(\text{TEO})]\text{Ac}_2$  la  $360^\circ\text{C}$

**3.** Pentru complexul de  $[\text{Ni}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$  descompunerea termică are loc tot în patru etape, prima etapă fiind etapa de pierdere a apei de cristalizare (figura 36)



**Figura 36.** Termogramele TG, DTG și DTA ale complexului  $[\text{Ni}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$

Și în acest caz există concordanță între masa de oxid de nichel rezidual și cea teoretică (15%).

Comportarea la descompunere termică a complexului de  $[\text{Ni}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$  este aproape identică cu descompunerea termică a  $[\text{Cu}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$  atât în ceea ce privește ponderea etapelor de descompunere, cât și intervalul de temperatură în care are loc descompunerea. Putem sublinia că în acest caz influența ionilor centrali asupra stabilității termice a celor două combinații complexe este similară.

Rezultatele analizei termice a complexului de  $[\text{Ni}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$  sunt consemnate în tabelul 14 unde au fost sistematizate temperaturile de început și de sfârșit ale fiecărui proces, efectul termic și pierderea de masă (%).

$$\text{Pierderea de masă din etapă} = \frac{M_{\text{oxidrezultat}} \cdot \% \text{pierdere}}{\% \text{oxid}} = \text{coloana 5} \cdot 75/15,3$$

Din calcul rezultă că apa de constituție sau absorbită corespunde unui număr de:

$$15,3/75 = 12,2/(y \cdot 18)$$

$$y = 3,3 \text{ molecule de apă}$$

Tabelul 14

Etapa de descompunere	T <sub>i</sub> (°C)	T <sub>f</sub> (°C)	Efectul termic	Pierdere de masă (%)	Pierdere de masă (UAM)
<b>I</b>	48	90	endoterm	12,2	59,8
<b>II</b>	273	287	puternic exoterm	20,7	101,4
<b>III</b>	287	339	slab exoterm	14,0	68,6
<b>IV</b>	339	367	puternic exoterm	34,2	167,6
<b>Pierdere totală conform proceselor care au loc</b>				81,1	397,4
<b>Pierdere din alte cauze</b>				3,6	29,9
<b>Reziduu (NiO) /M=75/</b>				15,3	75,0

Din datele de la analiza elementală și de la analiza termică se poate determina raportul de combinare teofilină:nichel, x, cu formula:

$$\frac{\%oxid}{M_{oxid}} = \frac{\%N}{x \cdot 4 \cdot 14} \quad \frac{15,3}{75} = \frac{10,8}{x \cdot 4 \cdot 14}, \text{ de unde } x = 0,95$$

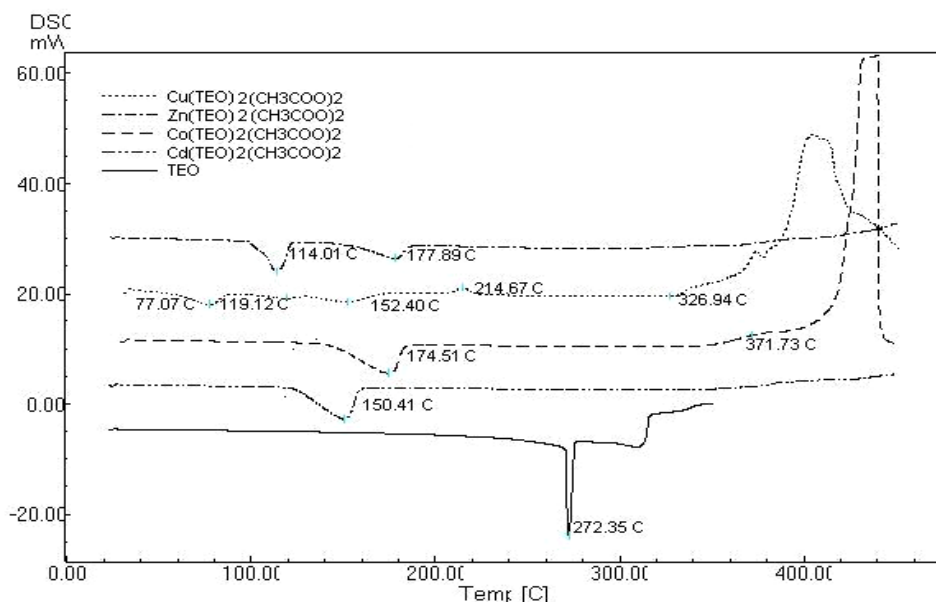
În limita erorilor experimentale  $x = 1$ .

Și în cazul complexilor în care ionul din sfera a doua de coordinare este  $C_6H_5COO^-$  se observă aceeași pierdere de masă în cadrul primei etape de descompunere, dar la temperaturi mult mai scăzute pentru probele cu cupru și nichel. În cazul acestor probe are loc pur și simplu uscarea probelor (pierdere umidității), iar pentru proba ce conține cobalt pierderea apei de cristalizare.

Pentru toți complexii prezentați până aici comportarea termică peste 200°C este similară, adică întâlnim trei etape de descompunere, toate procese exoterme.

#### **4.4. Calorimetrie cu scanare diferențială a combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetati de metale tranziționale**

Termogramele DSC pentru teofilină și pentru cele patru combinații complexe sintetizate din teofilină și diferiți acetati de metale tranziționale sunt prezentate în figura 37.



**Figura 37.** Termogramele DSC pentru teofilină și complexii sintetizați din teofilină și acetati de metale tranziționale

Picul endotermic de la 272°C, caracteristic descompunerii teofilinei, nu se regăsește în curbele DSC ale complexilor sintetizați, ceea ce constituie un argument credibil în favoarea și nu prezența unui simplu amestec mecanic. În același timp reiese faptul că procesul de descompunere începe odată cu cel de topire (272°C pe curba DSC). Lărgimea semnalului endotermic de la 150°C, respectiv de la 174°C în cazul complexilor de cadmiu sau cobalt este datorat caracterului amorf al probelor, iar descompunerea se produce într-un interval larg de temperatură. Complexul de cobalt se descompune în jurul temperaturii de 400°C. Termograma complexului de zinc prezintă un pic endoterm la 114°C ce corespunde eliminării apei de cristalizare și un pic larg endotermic la 177°C ce corespunde descompunerii. Complexul de cupru suferă câteva transformări care încep de la temperatura camerei până la 450°C: picul de la 77°C, respectiv cel de la 119°C apar datorită evaporării apei nelegate și expulzării apei de cristalizare din structura substanței; semnalul endoterm de la 152°C datorat descompunerii substanței este urmat de o tranziție de fază la 214°C. După 330°C începe descompunerea complexului.

### **4.5. Concluzii**

După analiza datelor obținute prin analiză termică, se pot desprinde următoarele concluzii:

- s-a stabilit numărul moleculelor de apă de cristalizare.
- atât acest aspect, cât și cel al luării în considerare a masei reziduale de oxid rezultat au contribuit la a certifica formula moleculară presupusă, și evident masa molară corespunzătoare pentru complexii în discuție.
- chiar dacă metodele termice permit determinarea unui mecanism de reacție probabil, acest lucru este foarte dificil pentru compușii cu schelet organic, din cauza compexității proceselor de descompunere, care decurg de cele mai multe ori prin reacții successive sau concomitente.
- pentru prima parte a descompunerii, cea corespunzătoare pierderii apei, procesele decurg practic în același mod pentru complexii cu aceiași liganzi.
- în ceea ce privește descompunerea efectivă aici se pot distinge anumite deosebiri, mai mari sau mai mici, datorită ionilor metalici, mai mult sau mai puțin diferiți. Diferențele constau în numărul etapelor de descompunere și intensitatea cu care au loc aceste procese.
- în general, analiza termică este o metodă de lucru utilă și necesară în caracterizarea și studiul termic al compușilor.
- din datele furnizate de analiza termică și de analiza elementală a putut fi determinat raportul de combinare teofilină:metal pentru complexii cu acetat și benzoat.



## **CAPITOLUL 5.**

# **STUDIUL COMBINAȚIILOR COMPLEXE ALE TEOFILINEI CU METALE TRANZIȚIONALE PRIN SPECTROMETRIE FTIR**

### ***5.1. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetați de metale tranziționale***

Spectrometria în IR este utilizată mai ales pentru identificarea substanțelor organice, inclusiv medicamentoase, fără distrugerea integrității moleculelor și mai puțin pentru dozare. Detecția se bazează pe absorbția unor radiații din acest domeniu și mai puțin pe reflexie. Absorbțiile în IR sunt atât de caracteristice pentru unele grupări funcționale, legături și unități structurale, încât spectrul în IR poate fi considerat ca o "amprentă" a moleculei studiate, ceea ce ușurează deducerea unor detalii de structură și recunoașterea lor.

Spectrometria IR cu transformare Fourier aduce avantajul unei creșteri importante a sensibilității, precum și o îmbunătățire apreciabilă a rezoluției și a vitezei de achiziție a rezultatelor, un spectru de acest tip putând fi obținut într-un timp mai mic de o secundă. În această tehnică nu se utilizează componente dispersive, fiind detectate și măsurate simultan toate lungimile de undă. Separarea lungimilor de undă necesită o modulare a semnalului sursei în așa fel, încât să fie posibilă decodarea ulterioară printr-o transformare Fourier, care este o operație mai complicată și care necesită, la rândul ei, utilizarea unui calculator puternic. Spectrometrele IR cu transformare Fourier pot fi utilizate atât pentru determinări calitative, deci pentru identificare, cât și pentru determinări cantitative pe cantități foarte mici de probă, inclusiv din efluenții care ies dintr-o coloană cromatografică, când este vorba de un cuplaj HPLC-FTIR.

Spectrele IR și Raman prezintă o mare diversitate de benzi situate de regulă în domeniul  $1500-400\text{ cm}^{-1}$  atribuite vibrațiilor de schelet și deci, caracteristice moleculei luată ca întreg. Întreg acest domeniu formează "fingerprint-ul" sau amprenta spectrală a moleculei.

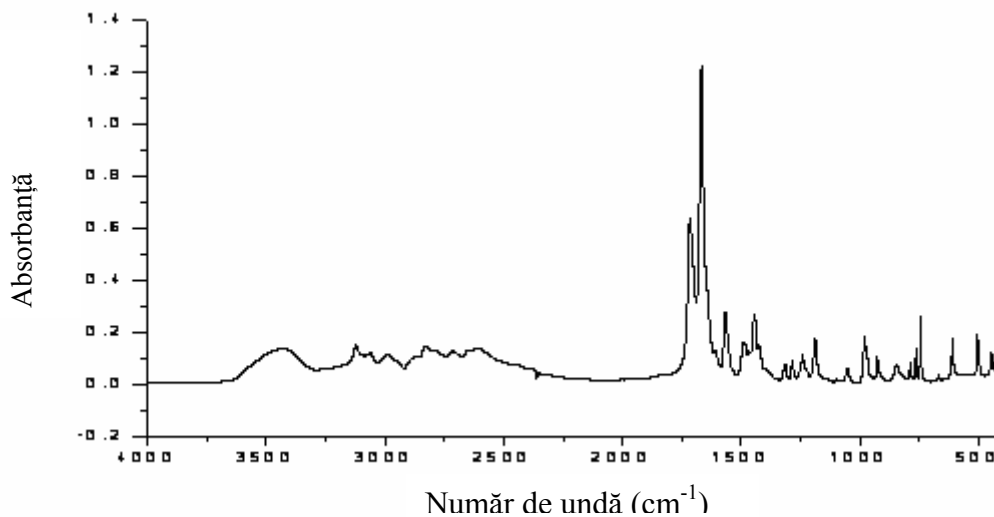
Locul unde are loc coordinarea, dacă la coordinare apar și molecule de apă de cristalizare, precum și încă o confirmare a formării complexului unui ion metalic divalent cu un ligand mai poate fi pusă în evidență și după efectuarea spectrometriei în infraroșu [172-175].

Teofilina poate coordina prin oricare din atomii de azot sau oxigen, deoarece acești atomi posedă electroni liberi, neparticipanți. Studiind spectrele FTIR se poate determina cu exactitate locul unde are loc coordinarea dintre ionul de metal tranzițional și molecula de teofilină.

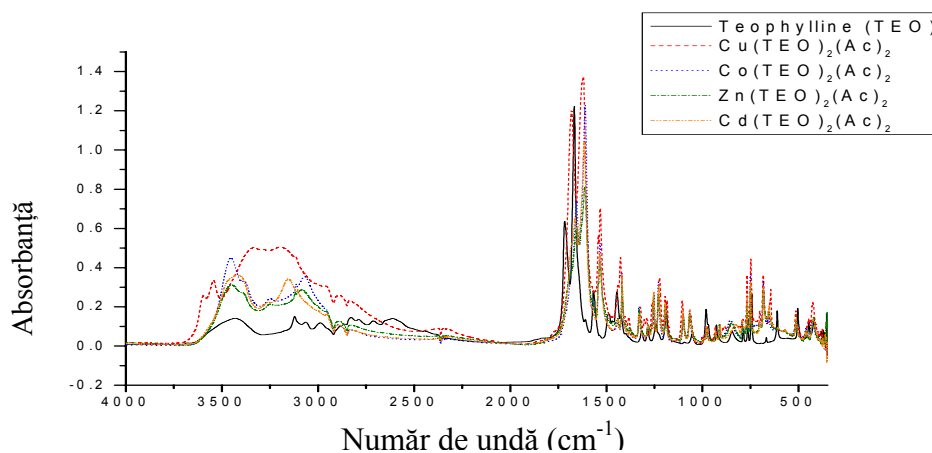
Studiile spectrelor de vibrație ale pirimidinei și substituenților săi sunt cercetate pe larg de către mulți oameni de știință [176-177]. Compușii heterociclici, cu cicluri de cinci atomi, cum ar fi imidazolii, sunt studiați de către Sathyanarayana și alții [178-180]. S-au realizat cercetări spectroscopice asupra mostrelor de importanță farmaceutică. Dintre biomolecule, compușii N-heterociclici sunt de importanță majoră deoarece prezintă importanță farmaceutică.

A fost efectuat un studiu referitor la structura vibrațională a unor complecși de teofilină cu ioni de cupru (II) și cu 4-fluoranilină, 2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina [181]. Coordinarea dintre ionul metalic are loc prin doi atomi de azot de la liganzii monodentați sau bidentați și prin doi atomi de azot din doi anioni de teofilină, obținuți prin cedarea singurului atom de hidrogen legat de un atom de azot. De asemenea au mai fost studiați complecși ai teofilinei cu cloruri de metale alcalino-pământoase, când a fost stabilit modul de coordinare al teofilinei tot prin atomii de azot  $N_7$  și de oxigen  $O_6$  [182].

Cu ajutorul spectrelor FT-IR s-a diagnosticat modul de coordinare. Spectrele FT-IR ale teofilinei și ale combinațiilor sale complexe cu acetate de metale tranziționale sunt prezentate în figurile 38-43.

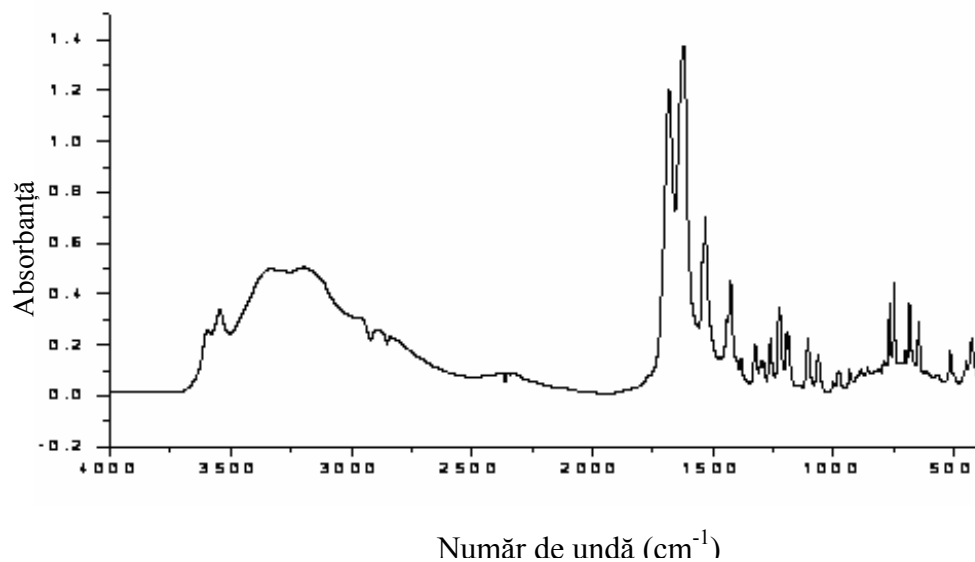


**Figura 38.** Spectrul FTIR al teofilinei pe domeniul 4000 - 400  $\text{cm}^{-1}$

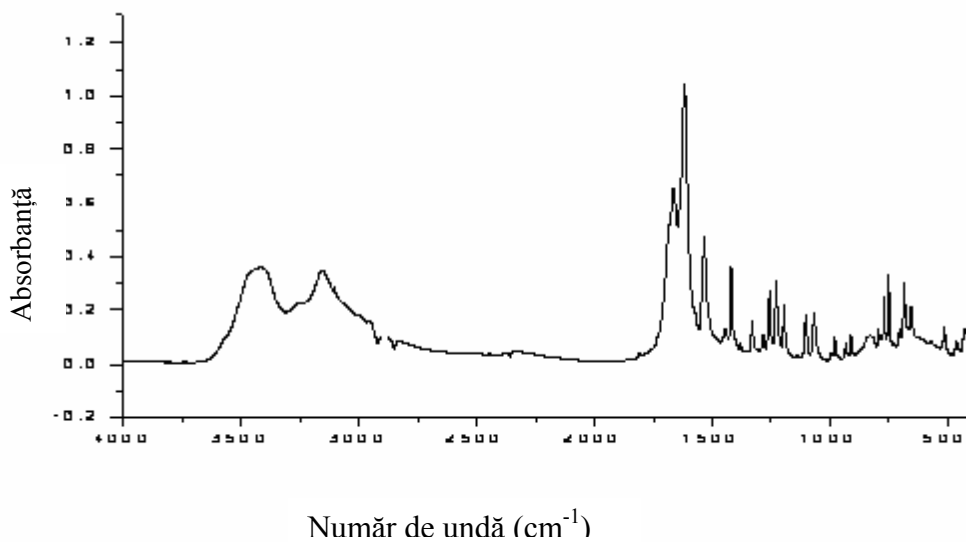


**Figura 39.** Spectrele FTIR ale teofilinei și complexilor de teofilină și acetati de metale tranzitionale pe domeniul 4000 - 400  $\text{cm}^{-1}$

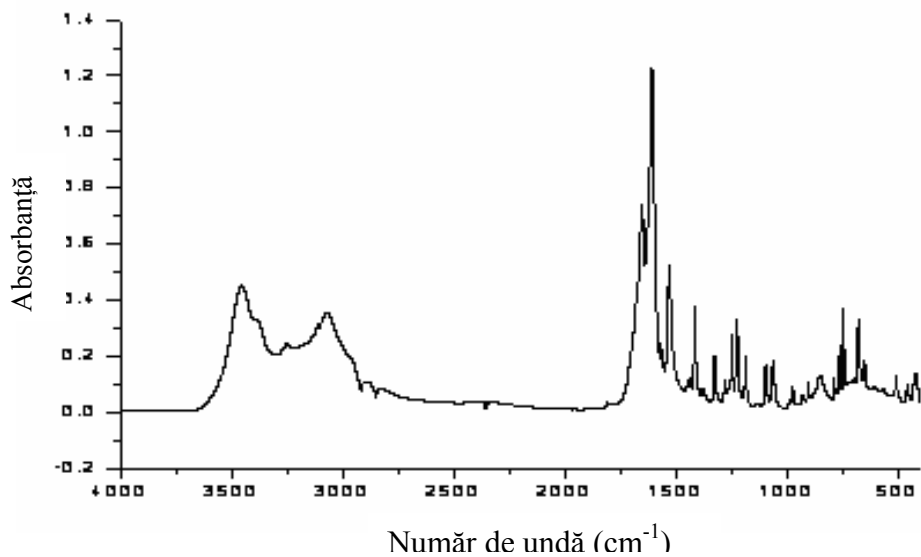
În figurile următoare sunt prezentate separat spectrele FTIR pentru fiecare complex de teofilină cu acetat de metal tranzitional:



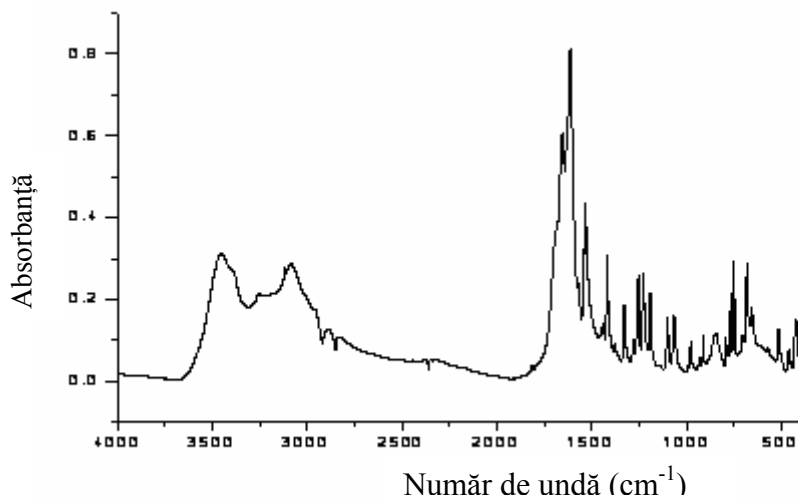
**Figura 40.** Spectrul FTIR al complexului [Cu(TEO)<sub>2</sub>](CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> pe domeniul 4000 - 400 cm<sup>-1</sup>



**Figura 41.** Spectrul FTIR al complexului [Cd(TEO)<sub>2</sub>](CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> pe domeniul 4000-400 cm<sup>-1</sup>

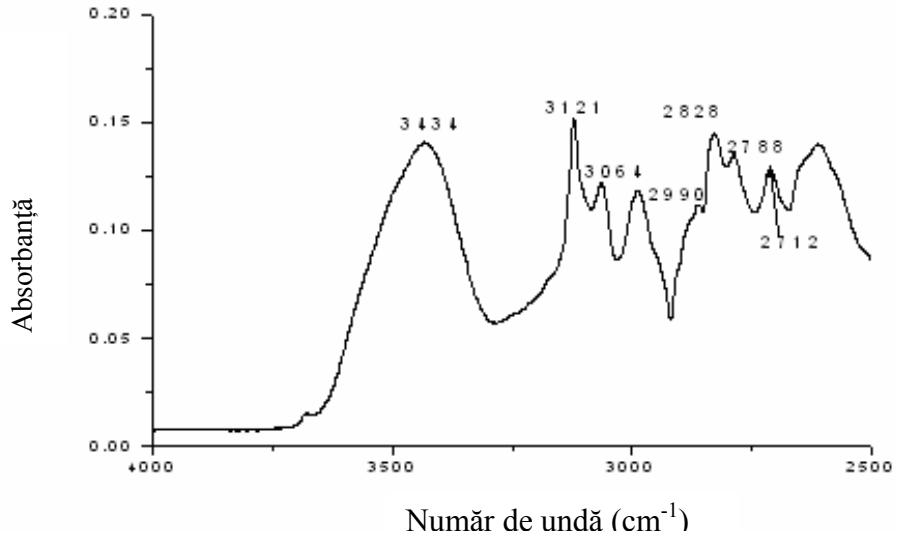


**Figura 42.** Spectrul FTIR al complexului  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  pe domeniul  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$

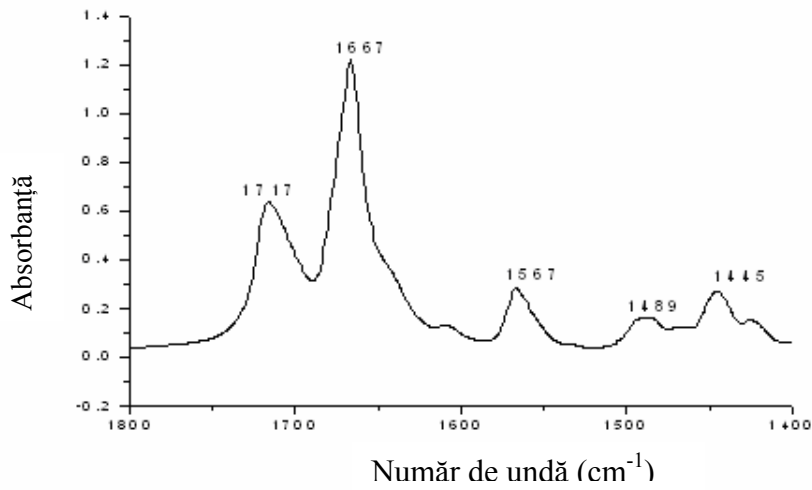


**Figura 43.** Spectrul FTIR al complexului  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  pe domeniul  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$

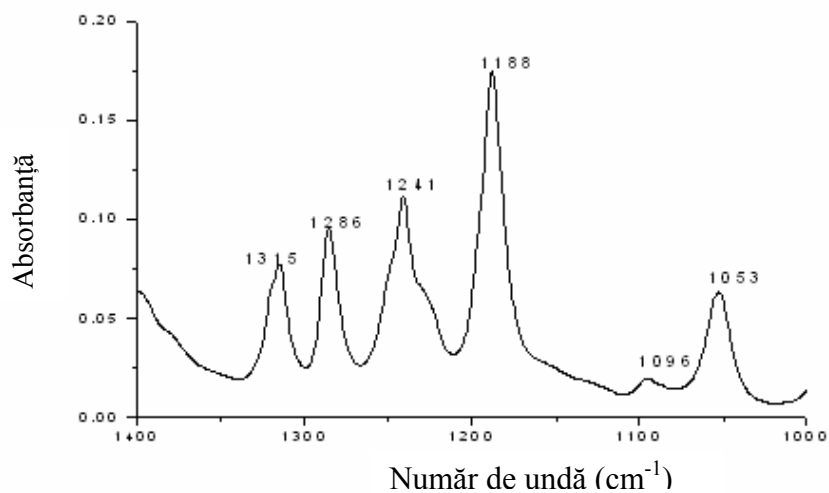
Pentru a putea observa și explica mai ușor toate vibrațiile din spectrele FTIR, vom arăta spectrul teofilinei pe intervale mai mici de numere de undă.



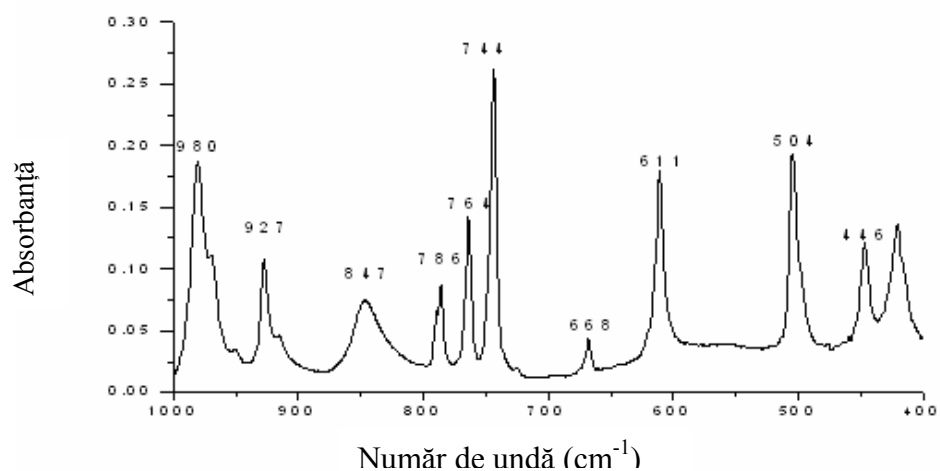
**Figura 44.** Spectrul FTIR al teofilinei pe domeniul 4000 - 2500 cm<sup>-1</sup>



**Figura 45.** Spectrul FTIR al teofilinei pe domeniul 1800 - 1400 cm<sup>-1</sup>



**Figura 46.** Spectrul FTIR al teofilinei pe domeniul 1400 - 1000 cm<sup>-1</sup>



**Figura 47.** Spectrul FTIR al teofilinei pe domeniul 1000 - 400 cm<sup>-1</sup>

Datele vibraționale (atribuirile frecvențelor vibraționale) FTIR ale teofilinei și ale combinațiilor sale complexe cu acetaji de metale tranzitionale sunt prezentate în tabelul nr. 15.

**Tabelul 15.** Datele vibraționale FTIR ale teofilinei și ale combinațiilor sale complexe cu acetati de metale tranzitionale

TEO	[Cu(TEO) <sub>2</sub> ](CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	[Cd(TEO) <sub>2</sub> ](CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	[Co(TEO) <sub>2</sub> ](CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	[Zn(TEO) <sub>2</sub> ](CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	Atribuire vibrațională
420(m)	426(m)	426(m)	420(m)	435(m)	$\delta_{C-N-C(sim)}$ deformare simetrică în plan
446(m)	450(m)	461(s)	446(m)	460(s)	$\delta_{N-C-C}$ deformare în plan
504(i)	514(m)	513(m)	514(m)	513(m)	$\delta_{C-N-C(asim)}$ deformare asimetrică în plan
-	573(s-m)	574(s)	572(s)	575(s-m)	$\nu_{Me-L}$ întindere
611(m-i)	611(s)	611(s)	611(s)	611(s)	$\delta_{C=C-N}$ deformare în plan
668(m)	645(i)	653(i)	650(m)	655(m)	$\delta_{O=C-N}$ deformare în plan
-	683(f.i)	683(f.i)	683(f.i)	684(i)	$\nu_{Me-L}$ întindere
744(i)	747(f.i)	748(f.i)	751(f.i)	749(i)	$\delta_{O=C-C}$ deformare în plan
764(m)	768(f.i)	768(i)	769(i)	768(i)	$\gamma_{ring}$ deformare în afara planului
786(m)	785(m)	794(m)	791(m)	794(s-m)	$\gamma_{C-H}$ deformare în afara planului
847(s)	859(m)	828(m)	855(m)	848(m)	$\delta_{C-NH}$ deformare în plan
920(s)	887(m)	885(m)	912(m)	890(m)	$\delta_{N-C-H}$ deformare în plan
927(m)	934(m)	907(m)	936(s)	913(m)	$\nu_{N-CH3(sim)}$ întindere simetrică
970(m)	976(s-m)	932(s)	978(s-m)	932(s)	$\delta_{N=C-H}$ deformare în plan
980(m)	980(s-m)	979(s-m)	987(i)	979(s-m)	$\nu_{N-CH3(asim)}$ întindere asimetrică
1053(s)	1067(m)	1066(i)	1060(m)	1060(m)	$\nu_{C-N}$ întindere
1096(s)	1105(i)	1102(i)	1100(m-i)	1100(m)	$\nu_{C-N(sim)}$ întindere simetrică
1188(m)	1194(i)	1194(i)	1189(i)	1192(i)	$\nu_{C-C}$ întindere
1241(m)	1222(f.i)	1227(f.i)	1229(f.i)	1228(i)	$\nu_{C-N(asim)}$ întindere asimetrică
-	1261(i)	1255(i)	1251(i)	1254(i)	$\nu_{COO-(sim)}$ întindere simetrică



1286(m)	1285(m)	1283(m)	1280(m)	1285(m)	$\nu_{C-N}$ întindere
1315(s)	1324(i)	1330(m)	1330(m-i)	1328(m)	$\nu_{C-N}$ întindere
1445(i)	1383(m)	1380(s)	1380(s)	1385(s-m)	$\delta_{CH_3(sim)}$ deformare simetrică în plan
1489(m)	1426(f.i)	1418(f.i)	1420(f.i)	1418(f.i)	$\delta_{CH_3(asim)}$ deformare asimetrică în plan
-	1531(f.i)	1533(f.i)	1534(f.i)	1533(f.i)	$\nu_{COO-(asim)}$ întindere asimetrică
1567(i)	1541(f.i)	1542(f.i)	1540(f.i)	1542(i)	$\nu_{C=N(sim)}$ întindere simetrică
1610(s)	1621(f.i)	1616(f.i)	1610(f.i)	1612(f.i)	$\nu_{C=C}$ întindere
1667(f.i)	1682(f.i)	1663(f.i)	1656(f.i)	1657(f.i)	$\nu_{C=O(asim)}$ întindere asimetrică
1717(f.i)	-	-	-	-	$\nu_{C=O(sim)}$ întindere simetrică
2650(m)	-	-	-	-	$\nu_{N-H}$ întindere a inelului cu cinci membri
2712(m)	-	-	-	-	$\nu_{CH_3(sim)}$ întindere simetrică
2788(m)	-	-	-	-	$\nu_{CH_3(sim)}$ întindere simetrică
2828(m)	2845(f.i)	2851(m)	2837(s)	2838(m)	$\nu_{CH_3(asim)}$ întindere asimetrică
2990(m)	2901(f.i)	2903(m)	2900(s)	2902(m)	$\nu_{N-H(asim)}$ întindere asimetrică
3064(m)	2997(f.i)	3001(m)	3070(f.i)	2970(m)	$\nu_{C-H}$ întindere
3121(m)	3192(f.i)	3155(f.i)	3130(f.i)	3084(i)	$\nu_{N-H(sim)}$ întindere simetrică
3434(m)	3334(f.i)	3422(f.i)	3456(f.i)	3391(i)	$\nu_{ring}$ întindere

s - slab, m - mediu, i - intens, f.i - foarte intens

Investigațiile spectrometrice FTIR ale teofilinei și ale combinațiilor complexe sintetizate au fost făcute cu un spectrometru JASCO 6100 pe domeniul spectral 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  cu o rezoluție de 2  $\text{cm}^{-1}$ , utilizând tehnica de pastilare cu KBr. Pentru pastilare se triturează 1 – 2 mg analit cu 300 – 400 mg KBr (R) sau KCl (R) fin pulverizate și uscate; se poate obține astfel o pastilă cu diametrul de 13 mm care oferă un spectru bun; pentru obținerea pastilei, se macină cu grijă amestecul, se întinde uniform într-o matrice special construită și se presează în vid la 800 MPa; această operație necesită multă atenție, deoarece insuficienta măcinare, umiditatea, impuritățile pot conduce la pastile imperfecte care nu sunt utile și se aruncă, neavând o transparență uniformă la 200  $\text{cm}^{-1}$ .

Vibrațiile piridinei heterociclice și ale chinolinei au analogie apropiată cu vibrațiile benzenului, dar există diferențe considerabile în vibrațiile de deformare ale hidrogenului [183]. Inelele heterociclice care au două legături duble într-un inel cu cinci membri au caracter aromatic și prezintă vibrație de inel, precum și deformația hidrogenului.

Teofilina este un sistem compus din două sisteme de inele heterociclice, un inel pirimidinic cu șase atomi și un inel imidazolic cu cinci atomi, și astfel, distribuția frecvențelor vibraționale ale complexelor fiind realizată utilizând frecvențele vibraționale ale benzenului, piridinei, pirimidinei și imidazolului ca și model.

### **Vibrațiile C-H**

În general, vibrațiile de întindere C-H ale compușilor aromatici heterociclici cu azot dau naștere la o bandă pe la 3100-3000  $\text{cm}^{-1}$ . Această bandă este situată în aceeași regiune ca și cele ale derivaților benzenului și are intensitate medie spre puternică.

Purinele corespund în general pirimidinei [184]. Imidazolii, oxazolii și tiazolii prezintă benzi de întindere C-H înalte și prezintă schimbări de frecvență înalte care pot fi consecința schimbării substituenților. Banda vibrațională prezentă la 3001  $\text{cm}^{-1}$  este cauzată de întinderea C-H a teofilinei.

În regiunea 1100-1000  $\text{cm}^{-1}$  se pot observa benzi de intensitate variabilă datorită deformării vibraționale în plan a compușilor heterociclici. Benzile vibraționale de intensitate medie spre puternică la 958 și 853  $\text{cm}^{-1}$  în spectrul FTIR sunt atribuite vibrațiilor de deformare N=C-H și N-C-H la xantină, iar aceste vibrații au loc în inelul imidazolic. În același context benzile observate la 970 și 920  $\text{cm}^{-1}$  în

spectrul teofilinei corespund acestor vibrații. Aceste vibrații pot fi observate în spectrele complexelor de teofilină cu acetat la 976, 887  $\text{cm}^{-1}$  pentru complexul de cupru, la 932, 885  $\text{cm}^{-1}$  pentru complexul de cadmiu, la 978, 912  $\text{cm}^{-1}$  pentru complexul de cobalt și la 932, 890  $\text{cm}^{-1}$  pentru complexul de zinc.

### **Vibrațiile N-H**

Aminele alifatice primare absorb în regiunea 3450-3250 $\text{cm}^{-1}$  pentru solide și lichide și sunt largi și de intensitate medie. În fazele solide și lichide, se observă o bandă de intensitate medie la 3400-3300  $\text{cm}^{-1}$  la aminele aromatice secundare. În general, benzile vibraționale datorate întinderii N-H sunt ascuțite și slabe în comparație cu cele ale întinderii vibraționale O-H, proprietate datorită căreia pot fi identificate cu ușurință [185]. În cazul de față, teofilina este un sistem aromatic heterociclic cu inelele pirimidinice și imidazolice fuzionate. Observând poziția benzilor în regiunea adecvată, banda vibrațională prezentă la 3121  $\text{cm}^{-1}$  în spectru sunt stabilite ca și întindere N-H a inelului xantinic. Teofilina este dimetilxantină în care hidrogenul este înlocuit cu grupări metilice în pozițiile 1 și 3 ale atomului de azot. Așadar, banda vibrațională prezentă la 2990  $\text{cm}^{-1}$  are aspect ascuțit și reprezintă întinderea N-H, datorită inelului imidazolic. Aceste două benzi apar și în spectrul complexelor sintetizate din teofilină și acetat de metal tranzițional astfel: la 3192, 2901  $\text{cm}^{-1}$  pentru complexul de cupru, la 3155, 2903  $\text{cm}^{-1}$  pentru complexul de cadmiu, la 3130, 2900  $\text{cm}^{-1}$  pentru complexul de cobalt și la 3084, 2902  $\text{cm}^{-1}$  pentru complexul de zinc. Banda vibrațională de la 2650  $\text{cm}^{-1}$  din spectrul teofilinei dispare în spectrele complexelor cu acetat, aceasta demonstrând faptul că legătura N-H participă la coordonare, chelații formați blocând vibrația legăturii N-H.

### **Vibrațiile C=O**

Pirimidinele și purinele au fost studiate pe larg datorită interesului intrinsec ca și compuși biologici importanți. Datorită tautomeriei, pirimidinele substituite cu grupări hidroxil sunt în general, în forma cetonică și prin urmare prezintă o bandă puternică datorită grupării carbonil. Gruparea carbonil prezintă o bandă de absorbție puternică datorită vibrației de întindere C=O și este observată în regiunea 1850-1550  $\text{cm}^{-1}$ . Datorită intensității sale înalte [186] și datorită relativei regiuni libere de interfață în care apare, această bandă este ușor de recunoscut. La cetonele aromatice, ca și în cazul nostru, se pot observa una sau două benzi de absorbție

carbonil în regiunea  $1720\text{-}1655\text{ cm}^{-1}$ . Teofilina conține două vibrații de grupări carbonilice în poziția meta. Astfel, benzile observate la  $1717\text{ cm}^{-1}$  și la  $1667\text{ cm}^{-1}$  sunt considerate ca fiind datorate vibrațiilor de întindere C=O simetrice și asimetrice. În spectrele FTIR ale complexilor teofilinei cu acetat apare numai o singură vibrație C=O, la  $1682\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de cupru, la  $1663\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de cadmiu, la  $1656\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de cobalt și la  $1667\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de zinc. Dispariția celeilalte vibrații C=O din spectrele complexilor demonstrează că formarea legăturii coordinative metal-teofilină se face prin implicarea în coordinare a acestei legături. Aceste spectre de teofilină cu acetat de metale tranziționale confirmă ipoteza că în teofilină orice legătură a atomilor  $N_1$  și  $N_3$  nu este posibilă, ei fiind blocați de grupările metil, singurii expuși pentru legături cu cationi de metale fiind atomii  $N_7$  și  $O_6$  [187, 188].

### **Vibrațiile C-N**

Identificarea frecvenței de întindere C-N în catena laterală față de alte vibrații de întindere ciclice este destul de dificilă. Vibrația C-N datorată grupării metilice grefată pe atomul de azot în catena laterală este observată la aproximativ  $1150\text{ cm}^{-1}$  la ionul piridiniu N-metilat. Din calculul energiei potențiale s-a observat că vibrațiile C-N în inelul imidazolic apar la o frecvență mai înaltă decât în inelul pirimidinic [189]. Astfel, benzile vibraționale observate la  $1334$ ,  $1258$  și  $1220\text{ cm}^{-1}$  din spectrul FTIR al xantinei sunt datorate vibrațiilor de întindere C-N ale inelului imidazolic; benzile prezente la  $1205$ ,  $1152$ ,  $1120$  și  $1032\text{ cm}^{-1}$  sunt stabilite a fi datorate vibrațiilor de întindere C-N ale inelului pirimidinic.

Deoarece teofilina conține două grupări metilice la catenele laterale în pozițiile respective, frecvențele datorate vibrațiilor N-CH<sub>3</sub> se stabilesc prin observarea vibrațiilor în regiunile corespunzătoare.

Imidazolii au mai multe benzi de intensitate variabilă în intervalul  $1660\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$  datorită vibrațiilor de întindere C=N și C=C [183]. Teofilina prezintă o bandă puternică de absorbție în jurul frecvenței de  $1600\text{ cm}^{-1}$ , bandă care este datorată vibrațiilor de întindere simetrică C=N. La teofilină această vibrație are intensitate foarte mare și apare la  $1567\text{ cm}^{-1}$ , iar la complecși la  $1541\text{ cm}^{-1}$  pentru cupru, la  $1542\text{ cm}^{-1}$  pentru cadmiu, la  $1540\text{ cm}^{-1}$  pentru cobalt și la  $1542\text{ cm}^{-1}$  pentru zinc.

**Vibrațiile C=C și C-C**

Pirimidinele absorb puternic în regiunea 1600-1500  $\text{cm}^{-1}$  datorită vibrațiilor de întindere C=C și C=N. Acest fapt este evident în prezența benzilor prezente la aproximativ 1600  $\text{cm}^{-1}$  în spectrul teofilinei. La xantină, banda observată la 1567  $\text{cm}^{-1}$  în FTIR este datorată întinderii C=C. Analog, la teofilină, banda observată la 1610  $\text{cm}^{-1}$  este bandă atribuită vibrației de întindere C=C. Benzile observate în jur la 1200  $\text{cm}^{-1}$  sunt datorate vibrațiilor de întindere C-C. În spectrele complexelor de teofilină cu acetat apare această vibrație la un număr de undă apropiat de cel la care apare pentru teofilină: la 1621  $\text{cm}^{-1}$  pentru complexul de cupru, la 1616  $\text{cm}^{-1}$  la complexul de cadmiu, la 1610  $\text{cm}^{-1}$  la complexul de cobalt și la 1612  $\text{cm}^{-1}$  la complexul de zinc.

**Vibrații de deformare**

Vibrațiile de deformare se găsesc, în general, la numere de undă mai joase. Frecvențele observate la 764, 744, 668 și 611  $\text{cm}^{-1}$  sunt datorate îndoirilor O=C-C, O=C-N, C=C-N și C=C-C ale inelului pirimidinic al xantinei, iar vibrațiile de îndoire C-N-C sunt stabilite la 504 și 420  $\text{cm}^{-1}$  [187]. Pentru complexii sintetizați cu acetat aceștia apar tot de intensitate slabă, cam la același număr de undă la care apar în teofilină: 514, 426  $\text{cm}^{-1}$  pentru cupru, la 513, 426  $\text{cm}^{-1}$  pentru cadmiu, la 514, 420  $\text{cm}^{-1}$  pentru cobalt și la 513, 435  $\text{cm}^{-1}$  pentru zinc.

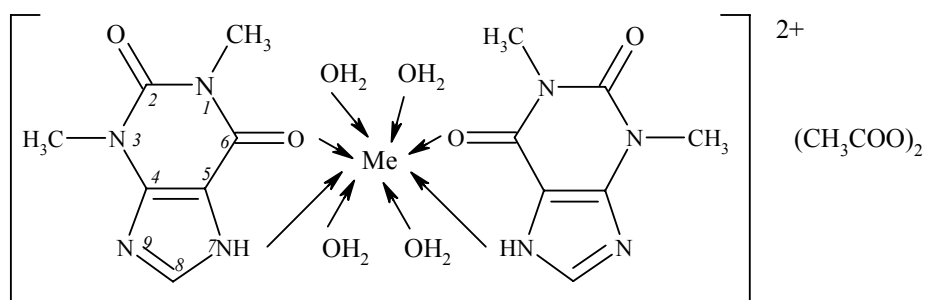
**Legături coordinative metal-ligand**

În combinațiile aminice vibrația de valență Me-N este localizată între 850 și 650  $\text{cm}^{-1}$ . În general vibrația de deformare a legăturii Me-N este situată la aproximativ 320  $\text{cm}^{-1}$  [180]. Legăturile coordinative metal-ligand, adică metal-teofilină apar în spectrele FTIR ale combinațiilor complexe la numere de undă cuprinse între 570-685  $\text{cm}^{-1}$ . Astfel, cele două legături coordinative apar la aproximativ 573  $\text{cm}^{-1}$  și 683  $\text{cm}^{-1}$  în spectrul complexului de cupru, la 683 și 574  $\text{cm}^{-1}$  în spectrul complexului de cadmiu, la 683 și 572  $\text{cm}^{-1}$  în spectrul complexului de cobalt și la 684 și 575  $\text{cm}^{-1}$  în spectrul complexului de zinc, numere de undă la care în spectrul teofilinei nu există nici o vibrație.

De asemenea, formarea complexului este demonstrată și de apariția vibrațiilor de întindere simetrice ale grupării  $\text{COO}^-$  [190-192] la 1260-1250  $\text{cm}^{-1}$  și a vibrațiilor de întindere asimetrice ale aceleiași grupări la 1535-1530  $\text{cm}^{-1}$  [192-194].

Faptul că între 3050-3500  $\text{cm}^{-1}$  apar benzi foarte largi, cu umeri, demonstrează posibilitatea coordinării și a unor molecule de apă de cristalizare [195]. Acest lucru se poate demonstra cu mai multă exactitate după efectuarea analizei termice.

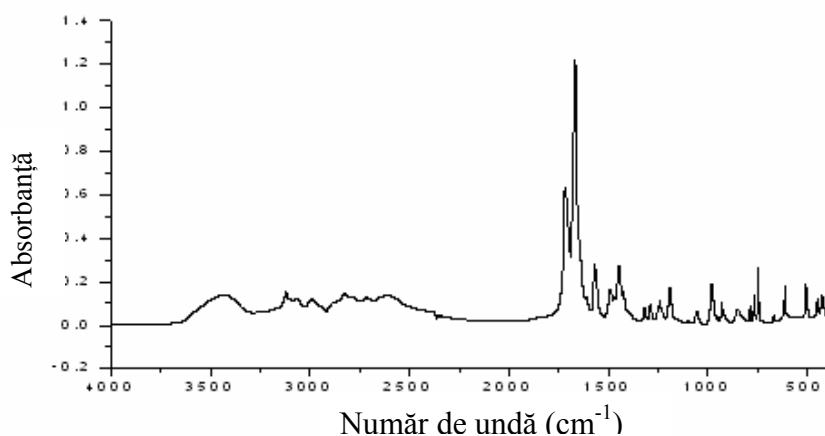
O structură presupusă a complexelor de teofilină cu acetati de metale tranziționale este prezentată în figura 48.



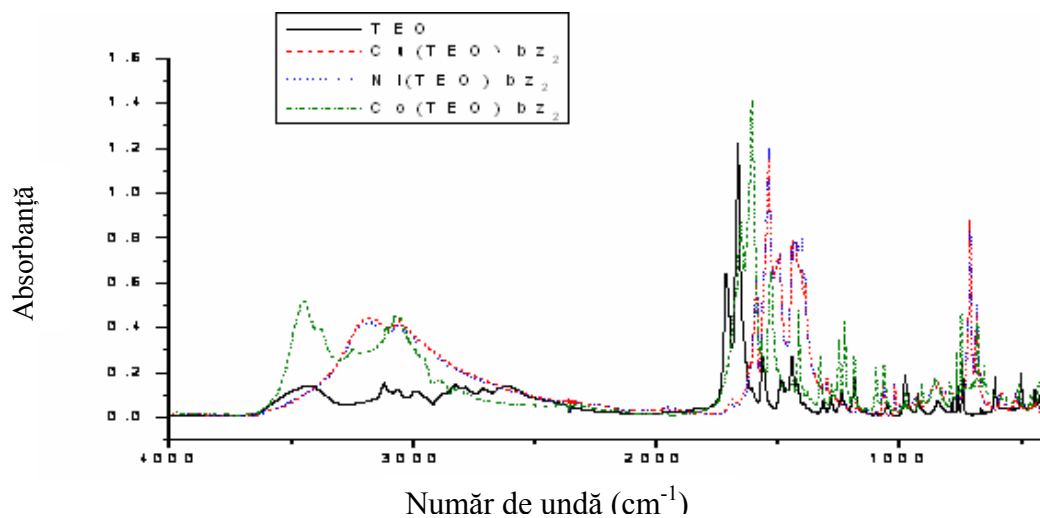
**Figura 48.** Structura complexelor de teofilină cu acetati de metale tranziționale

## ***5.2. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu benzoați de metale tranziționale***

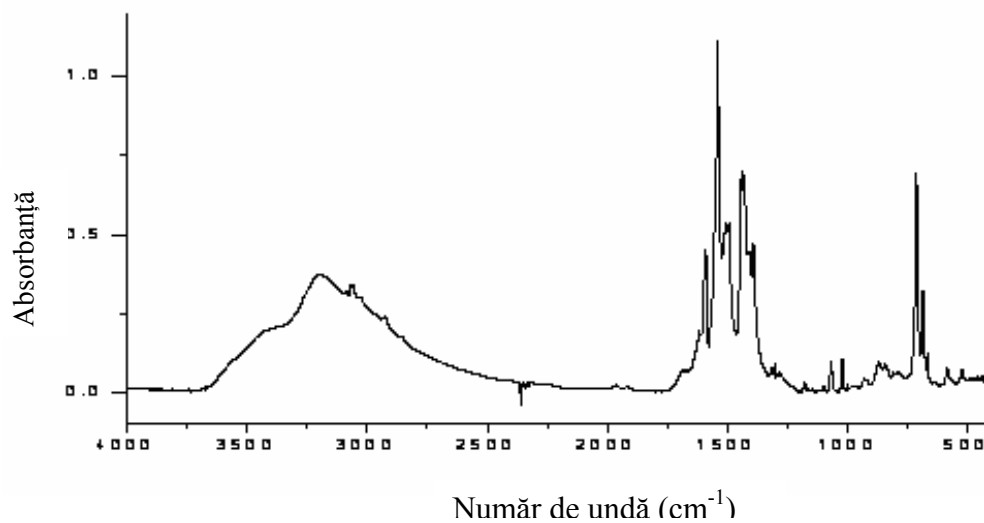
Spectrele FTIR ale teofilinei și complexelor de teofilină și benzoați de metale tranziționale sunt date în figurile 49 – 53.



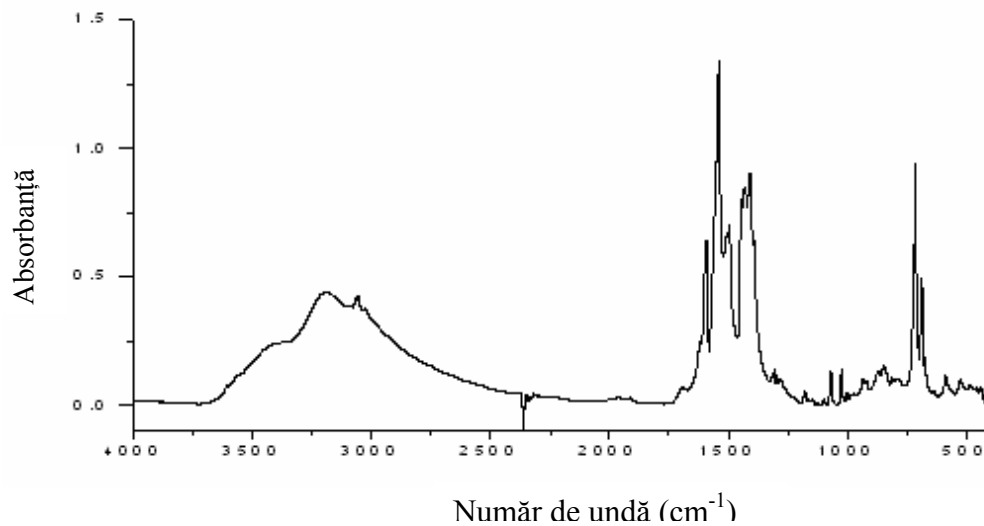
**Figura 49.** Spectrul FTIR al teofilinei pe domeniul 4000-400  $\text{cm}^{-1}$



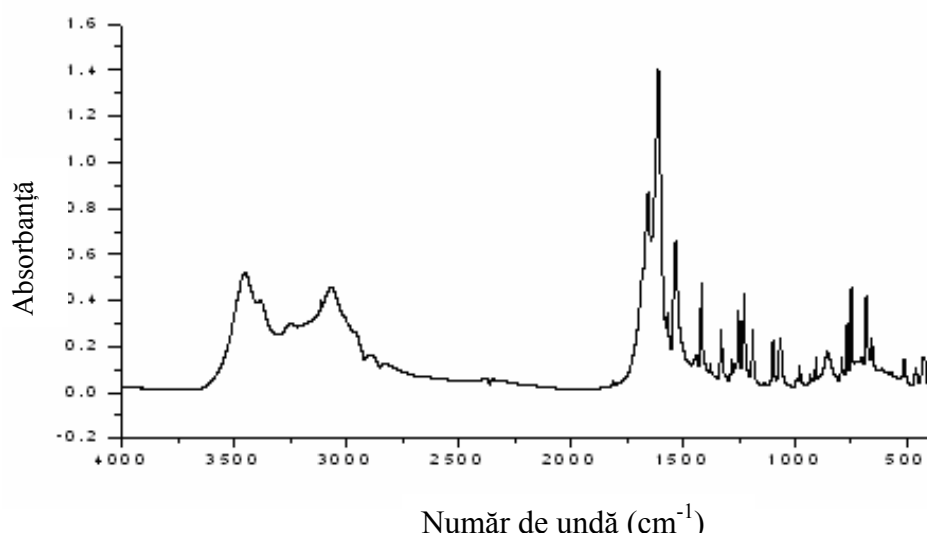
**Figura 50.** Spectrele FTIR ale teofilinei și complexilor de teofilină cu benzoați de metale tranziționale pe domeniul 4000-400 cm<sup>-1</sup>



**Figura 51.** Spectrul FTIR al complexului [Cu(TEO)](C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO)<sub>2</sub> pe domeniul 4000- 400 cm<sup>-1</sup>



**Figura 52.** Spectrul FTIR al complexului [Ni(TEO)](C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO)<sub>2</sub> pe domeniul 4000-400 cm<sup>-1</sup>



**Figura 53.** Spectrul FTIR al complexului [Co(TEO)](C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO)<sub>2</sub> pe domeniul 4000-400 cm<sup>-1</sup>

Datele vibraționale FTIR ale teofilinei și ale combinațiilor sale complexe cu benzoați de metale tranziționale sunt prezentate în tabelul nr. 16.



**Tabelul 16.** Datele vibraționale FTIR ale teofilinei și ale combinațiilor sale complexe cu benzoați de metale tranzitionale

Teofilină	[Cu(TEO)](C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COO) <sub>2</sub>	[Ni(TEO)](C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COO) <sub>2</sub>	[Co(TEO)](C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COO) <sub>2</sub>	Atribuire vibrațională
420(m)	420(m)	410(m)	425(m)	$\delta_{C-N-C(sim)}$ deformare simetrică în plan
446(m)	446(m)	443(m)	456(m)	$\delta_{N-C-C}$ deformare în plan
504(i)	524(s-m)	522(m)	514(m)	$\delta_{C-N-C(asim)}$ deformare asimetrică în plan
-	585(s-m)	591(s-m)	585(s-m)	$\nu_{Me-L}$ întindere
611(m-i)	640(m)	642(m)	628(m)	$\delta_{C=C-N}$ deformare în plan
668(m)	669(m)	672(i)	655(i)	$\delta_{O=C-N}$ deformare în plan
-	687(f.i)	687(f.i)	683(f.i)	$\nu_{Me-L}$ întindere
744(i)	715(m)	714(m)	705(m)	$\delta_{O=C-C}$ deformare în plan
764(m)	764(f.i)	783(f.i)	749(f.i)	$\gamma_{ring}$ deformare în afara planului
786(m)	786(i)	798(i)	769(i)	$\gamma_{C-H}$ deformare în afara planului
847(s)	846(i)	844(m-i)	852(m)	$\delta_{C-N-H}$ deformare în plan
920(s)	871(m)	875(m)	912(m)	$\delta_{N-C-H}$ deformare în plan
927(m)	925(m)	935(m)	930(m)	$\nu_{N-CH3(sim)}$ întindere simetrică
970(m)	970(m-i)	974(m)	975(m)	$\delta_{N=C-H}$ deformare
980(m)	998(m)	1000(m)	992(s-m)	$\nu_{N-CH3(asim)}$ întindere asimetrică
1053(s)	1022(s-m)	1023(s-m)	1010(s-m)	$\nu_{C-N}$ întindere
1096(s)	1069(i)	1071(i)	1068(i)	$\nu_{C-N(sim)}$ întindere simetrică
-	1100(i)	1100(i)	1101(i)	$\delta_{CH}$ nucleu deformare în plan
1188(m)	1182(i)	1186(i)	1189(i)	$\nu_{C-C}$ întindere
1241(m)	-	-	-	$\nu_{C-N(asim)}$ întindere asimetrică
1286(m)	1280(f.i)	1284(f.i)	1252(f.i)	$\nu_{C-N}$ întindere
-	1298(m-i)	1295(m-i)	1290(m)	$\nu_{COO-(sim)}$ întindere simetrică
1315(s)	1315(i)	1316(i)	1329(i)	$\nu_{C-N}$ întindere
-	1397(m-i)	1395(m)	1379(m)	$\delta_{O-H}$ deformare în plan
-	1410(f.i)	1408(f.i)	1418(f.i)	$\nu_{C-N}$ nucleu întindere
-	1438(m)	1442(m)	1440(m)	oscilație inelară specifică aromaticelor
1445(i)	1447(m)	1447(m)	1446(m)	$\delta_{CH3(sim)}$ deformare simetrică în plan
1489(m)	1496(m)	1495(m)	1498(m)	$\delta_{CH3(asim)}$ deformare asimetrică în plan

-	1505(f.i)	1509(f.i)	1533(f.i)	$V_{COO-(asim)}$ întindere asimetrică
1567(i)	1541(f.i)	1541(f.i)	1545(f.i)	$V_{C=N(sim)}$ întindere simetrică
1610(s)	1615(i)	1594(i)	1570(i)	$V_{C=C}$ întindere
1667(f.i)	1680(i)	1690(f.i)	1610(f.i)	$V_{C=O(asim)}$ întindere asimetrică
1717(f.i)	-	-	-	$V_{C=O(sim)}$ întindere simetrică
2650(m)	-	-	-	$V_{N-H}$ întindere a inelului cu cinci membri
2712(m)	-	-	-	$V_{CH3(sim)}$ întindere simetrică
2788(m)	-	-	-	$V_{CH3(sim)}$ întindere simetrică
2828(m)	2828(m)	2827(m)	2830(m)	$V_{CH3(asim)}$ întindere asimetrică
2990(m)	2980(m)	2990(m)	2994(m)	$V_{N-H(asim)}$ întindere asimetrică
3064(m)	3059(f.i)	3059(f.i)	3070(f.i)	$V_{C-H}$ întindere
3121(m)	3191(f.i)	3194(f.i)	3190(f.i)	$V_{N-H(sim)}$ întindere simetrică
3434(m)	3370(f.i)	3382(f.i)	3451(f.i)	$V_{ring}$ întindere

s - slab, m - mediu, i - intens, f.i - foarte intens

Și la interpretarea spectrelor complexelor de teofilină cu benzoați de metale tranziționale se utilizează ca model frecvențele vibraționale ale benzenului, piridinei, pirimidinei și imidazolului.

Vibrația de întindere C-H care la teofilină apare la  $3064\text{ cm}^{-1}$  în complexi este puțin deplasată la  $3059\text{ cm}^{-1}$  pentru cupru, la  $3059\text{ cm}^{-1}$  pentru nichel și la  $3070\text{ cm}^{-1}$  pentru cobalt.

Deși pentru compușii heterociclici în regiunea  $1100\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$  apar benzi de intensitate variabilă medie spre puternică specifice vibrațiilor de deformare N=C-H și N-C-H, aceste vibrații apar în cazul teofilinei la  $970$ , respectiv la  $920\text{ cm}^{-1}$ . Pentru complexii de teofilină cu benzoați de metale tranziționale acestea apar la  $871$ ,  $970\text{ cm}^{-1}$  pentru cupru, la  $875$ ,  $974\text{ cm}^{-1}$  pentru nichel și la  $912$ ,  $975\text{ cm}^{-1}$  pentru cobalt.

Vibrațiile N-H pentru teofilină apar la  $2650\text{ cm}^{-1}$ , vibrație specifică inelului cu cinci membri și la  $2990$  și la  $3121\text{ cm}^{-1}$ , cele două fiind întinderile N-H simetrice și asimetrice. În spectrele complexelor de teofilină-benzoat, vibrația N-H a inelului cu cinci membri dispăre, aceasta demonstrând că legătura coordinativă se formează între metalul tranzițional și electronii neparticipanți ai azotului  $N_7$  care are un hidrogen din inelul cu cinci membri.

Vibrațiile C=O, simetrică și asimetrică, pentru teofilină apar la  $1667$  și  $1717\text{ cm}^{-1}$ , dar pentru complexii de benzoat nu mai apare decât o vibrație la  $1680\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de cupru, la  $1690\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de nichel și la  $1610\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de cobalt. Cealaltă vibrație dispăre, aceasta arătând că legătura coordinativă metal-teofilină se face prin intermediul atomului de oxigen  $O_6$ .

Teofilina prezintă o puternică bandă de absorbție în jurul frecvenței de  $1600\text{ cm}^{-1}$ , de fapt la  $1567\text{ cm}^{-1}$ , bandă care reprezintă întinderea simetrică C=N și care poate fi regăsită în complexi la  $1541\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de cupru, la  $1541\text{ cm}^{-1}$  la complexul de nichel și la  $1545\text{ cm}^{-1}$  la complexul de cobalt,  $\Delta = \nu_{\text{solid}} - \nu_{\text{compl.}} = 26\text{-}22\text{ cm}^{-1}$ .

Vibrația de întindere C=C care la teofilină apare la  $1610\text{ cm}^{-1}$ , la complexi apare astfel: pentru cupru la  $1615\text{ cm}^{-1}$ , la nichel la  $1594\text{ cm}^{-1}$  și pentru cobalt la  $1570\text{ cm}^{-1}$ . Banda observată la teofilină la  $1188\text{ cm}^{-1}$  aparține vibrației de întindere C-C, iar la complexi aceasta apare la  $1182\text{ cm}^{-1}$  pentru cupru, la  $1186\text{ cm}^{-1}$  pentru nichel și la  $1189\text{ cm}^{-1}$  pentru cobalt.

Vibrațiile de deformare se găsesc la numere de undă mai joase. În jurul frecvenței de  $1100\text{ cm}^{-1}$ , în spectrele complexilor, se poate observa apariția unei vibrații de deformare în plan datorate legăturilor C-H din nucleul benzenic.

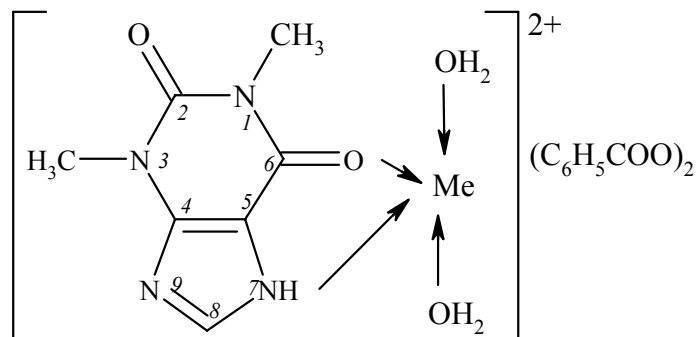
Vibrațiile de deformare C-N-C simetrică și asimetrică, se găsesc în teofilină la  $504, 420\text{ cm}^{-1}$ , iar pentru complecși la  $524, 420\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de cupru, la  $522, 410\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de nichel și la  $514, 425\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de cobalt. Vibrațiile de îndoire C=C-N, O=C-N și O=C-C apar la numere de undă de  $600-700\text{ cm}^{-1}$ . Astfel, pentru teofilină acestea apar la  $611, 668$  și  $744\text{ cm}^{-1}$ , iar pentru complecșii sintetizați la  $640, 669$  și  $715\text{ cm}^{-1}$  pentru cel de cupru, la  $642, 672$  și  $714\text{ cm}^{-1}$  pentru cel de nichel și la  $628, 655$  și  $705\text{ cm}^{-1}$  pentru cel de cobalt.

Legăturile coordinative metal-ligand apar la numere de undă cuprinse între  $585$  și  $687\text{ cm}^{-1}$ . Astfel, pentru complexul de cupru acestea apar la  $585$  și  $687\text{ cm}^{-1}$ , pentru cel de nichel apar la  $591$  și  $687\text{ cm}^{-1}$ , iar pentru complexul de cobalt apar la  $585$  și  $683\text{ cm}^{-1}$ . Aceste vibrații sunt în plus față de spectrul teofilinei care, la aceste numere de undă, nu prezenta nici o vibrație. De asemenea mai apare și o vibrație de deformare în plan C-H nucleu în jurul numărului de undă de  $1100\text{ cm}^{-1}$ . La  $1438\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de cupru, la  $1442\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de nichel și la  $1440\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de cobalt apare o oscilație inelară specifică aromaticelor, datorată grupării benzoat. Întinderile simetrice și asimetrice  $\text{COO}^-$  [190-192] apar la  $1298, 1505\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de cupru, la  $1295, 1509\text{ cm}^{-1}$  la complexul de nichel și la  $1290, 1533\text{ cm}^{-1}$  la complexul de cobalt.

Faptul că între  $3050-3500\text{ cm}^{-1}$  apar benzi foarte largi, cu umeri, demonstrează posibilitatea coordinării și a unor molecule de apă de cristalizare, lucru dovedit prin efectuarea analizei elementare, dar care poate fi demonstrat cu mai multă exactitate după efectuarea analizei termice.

Faptul că dispar cele două vibrații N-H și C=O, demonstrează încă o dată că formarea combinației complexe se face prin atomii  $\text{N}_7$  și  $\text{O}_6$ .

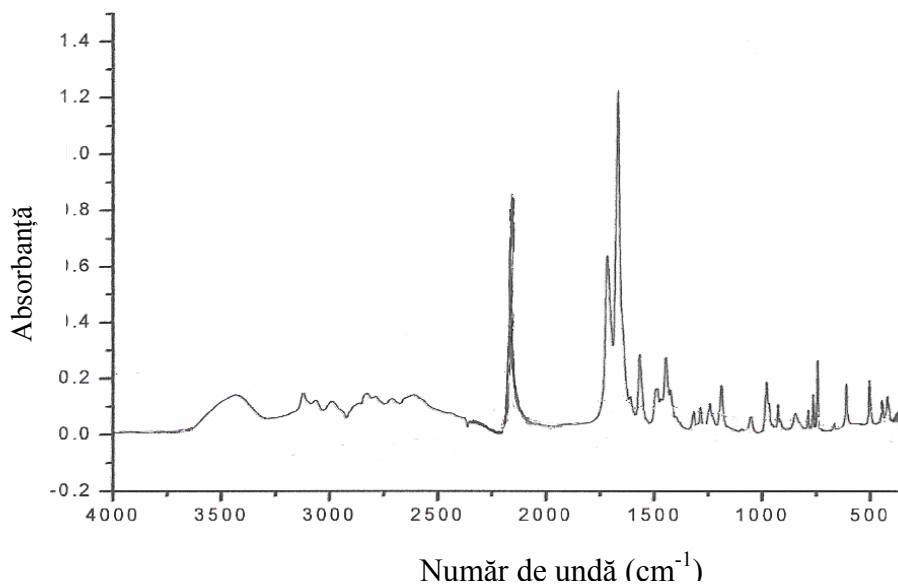
O structură presupusă a complexilor de teofilină cu benzoați de metale tranziționale este prezentată în figura 54.



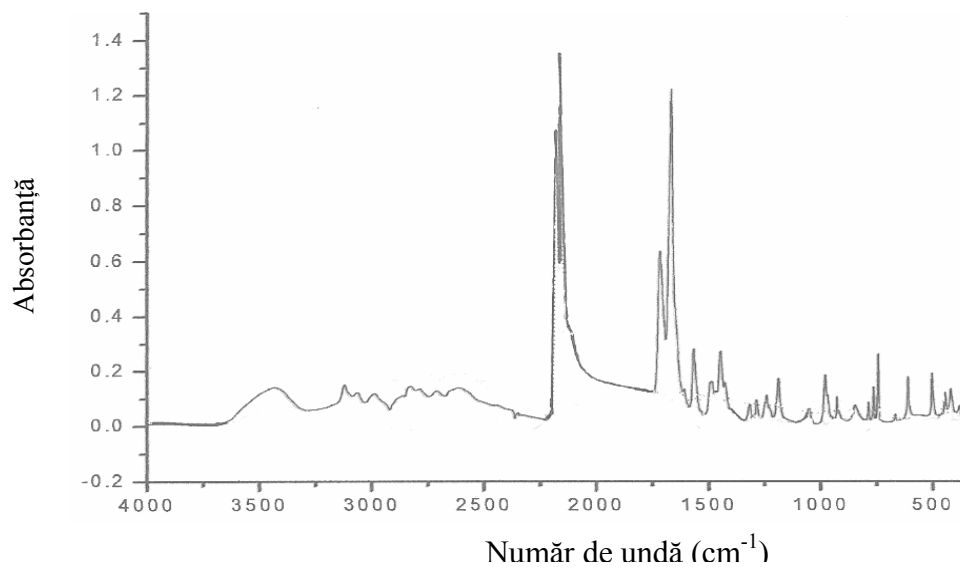
**Figura 54.** Structura complexelor de teofilină cu benzoați de metale tranziționale

### **5.3. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu tiocianat și tetratiocianomercuriat de cupru**

Spectrele FTIR ale complexelor de teofilină cu tiocianat și cu tetratiocianomercuriat de cupru sunt date în figurile următoare.



**Figura 55.** Spectrul FTIR al complexului  $[Cu(TEO)_2](SCN)_2$  pe domeniul  $4000-400\text{ cm}^{-1}$



**Figura 56.** Spectrul FTIR al complexului [Cu(TEO)][Hg(SCN)<sub>4</sub>] pe domeniul 4000-400 cm<sup>-1</sup>

Datele vibraționale FTIR ale teofilinei și ale combinațiilor sale complexe cu sulfocianură și tetratiocianomercuriat de cupru sunt prezentate în tabelul nr. 17.

**Tabelul 17.** Datele vibraționale FTIR ale teofilinei și ale combinațiilor sale complexe cu sulfocianură și tetratiocianomercuriat de cupru

Teofilină	[Cu(TEO) <sub>2</sub> ](SCN) <sub>2</sub>	[Cu(TEO)][Hg(SCN) <sub>4</sub> ]	Atribuire vibrațională
420(m)	415(m)	412(m)	$\delta_{C-N-C(sim)}$ deformare simetrică în plan
446(m)	440(m)	443(m)	$\delta_{N-C-C}$ deformare în plan
504(i)	520(s)	520(s)	$\delta_{C-N-C(asim)}$ deformare asimetrică în plan
-	589(s)	595(s-m)	$\nu_{Me-L}$ întindere
611(m-i)	638(m)	641(m)	$\delta_{C=C-N}$ deformare în plan
668(m)	672(m)	671(s-m)	$\delta_{O=C-N}$ deformare în plan
-	688(f.i)	687(f.i)	$\nu_{Me-L}$ întindere
744(i)	724(m)	720(m)	$\delta_{O=C-C}$ deformare în plan
764(m)	764(i)	768(f.i)	$\gamma_{ring}$ deformare în afara planului
786(m)	787(i)	795(f.i)	$\gamma_{C-H}$ deformare în afara planului
847(s)	843(i)	850(i)	$\delta_{C-N-H}$ deformare în plan
920(s)	885(m)	877(m)	$\delta_{N-C-H}$ deformare în plan
927(m)	923(m-i)	934(i)	$\nu_{N-CH3(sim)}$ întindere simetrică
970(m)	971(i)	969(i)	$\delta_{N=C-H}$ deformare în plan
980(m)	997(m)	1002(m)	$\nu_{N-CH3(asim)}$ întindere asimetrică
1053(s)	1018(m)	1019(m-i)	$\nu_{C-N}$ întindere
1096(s)	1075(i)	1069(m)	$\nu_{C-N(sim)}$ întindere simetrică
1188(m)	1183(i)	1189(m-i)	$\nu_{C-C}$ întindere
1241(m)	-	-	$\nu_{C-N(asim)}$ întindere asimetrică
1286(m)	1281(f.i)	1284(f.i)	$\nu_{C-N}$ întindere
1315(s)	1312(i)	1310(i)	$\nu_{C-N}$ întindere
1445(i)	1447(m-i)	1447(i)	$\delta_{CH3(sim)}$ deformare simetrică în plan
1489(m)	1492(m)	1492(m)	$\delta_{CH3(asim)}$ deformare asimetrică în plan
1567(i)	1540(i)	1540(i)	$\nu_{C=N(sim)}$ întindere simetrică
1610(s)	1611(i)	1599(i)	$\nu_{C=C}$ întindere
1667(f.i)	1680(i)	1688(i)	$\nu_{C=O(asim)}$ întindere asimetrică
1717(f.i)	-	-	$\nu_{C=O(sim)}$ întindere simetrică
-	2158(f.i)	2155(f.i)	$\nu_{SCN}$ întindere

-	-	2167(f.i)	$v_{SCN}$ întindere
2650(m)	-	-	$v_{N-H}$ întindere a inelului cu cinci membri
2828(m)	2826(m)	2828(m)	$v_{CH3}$ (asim) întindere asimetrică
2990(m)	2986(m)	2985(m-i)	$v_{N-H}$ (asim) întindere asimetrică
3064(m)	3052(i)	3059(i)	$v_{C-H}$ întindere
3121(m)	3178(f.i)	3187(i)	$v_{N-H(sim)}$ întindere simetrică
3434(m)	3379(f.i)	3362(f.i)	$v_{ring}$ întindere

s - slab, m - mediu, i - intens, f.i - foarte intens



Vibrația de întindere C-H care la teofilină apare la  $3064\text{ cm}^{-1}$  în complexi este puțin deplasată la  $3052\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul cu sulfocianură și la  $3059\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul cu tetratiocianomercuriat.

Benzile de intensitate variabilă medie spre puternică specifice vibrațiilor de deformare N=C-H și N-C-H apar în cazul teofilinei la  $970$ , respectiv la  $920\text{ cm}^{-1}$ , iar pentru complexii de teofilină cu sulfocianură și cu tetratiocianomercuriat de cupru acestea apar la  $971, 885\text{ cm}^{-1}$  și la  $969, 877\text{ cm}^{-1}$ .

Vibrațiile N-H ale inelului cu cinci membri și întinderile simetrică și asimetrică pentru teofilină apar la  $2650$ , la  $2990$  și la  $3121\text{ cm}^{-1}$ . În spectrele acestor complexi, vibrația N-H a inelului cu cinci membri dispare, aceasta demonstrând că legătura coordinativă se formează între metalul tranzițional (cupru) și electronii neparticipanți ai azotului  $N_7$  care are un hidrogen din inelul cu cinci membri.

Vibrațiile, simetrică și asimetrică, C=O pentru teofilină apar la  $1667$  și  $1717\text{ cm}^{-1}$ , iar pentru complexii cu sulfocianură și tetratiocianomercuriat nu mai apare decât o vibrație la  $1680\text{ cm}^{-1}$  și la  $1688\text{ cm}^{-1}$ , cealaltă vibrație dispare, aceasta demonstrând că legătura coordinativă cupru-teofilină se face prin intermediul atomului de oxigen  $O_6$ .

Teofilina prezintă o puternică bandă de absorbție la  $1567\text{ cm}^{-1}$ , bandă care reprezintă întinderea simetrică C=N și care poate fi regăsită în complexi la  $1540\text{ cm}^{-1}$ ,  $\Delta = \nu_{\text{solid}} - \nu_{\text{compl.}} = 27\text{ cm}^{-1}$ .

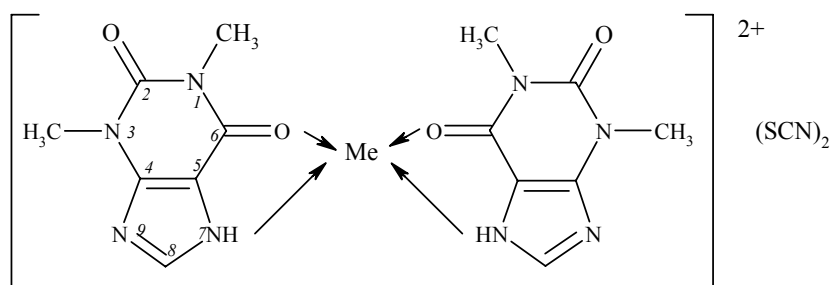
Vibrațiile de întindere C=C și C-C care la teofilină apar la  $1610, 1188\text{ cm}^{-1}$ , la complexi apar la  $1611, 1183\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul cu sulfocianură și la  $1599, 1189\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul cu tetratiocianomercuriat.

Vibrațiile de deformare C-N-C simetrică și asimetrică, se găsesc în teofilină la  $504, 420\text{ cm}^{-1}$ , iar pentru complexi la  $520, 415\text{ cm}^{-1}$  și la  $520, 412\text{ cm}^{-1}$ . Vibrațiile de îndoire C=C-N, O=C-N și O=C-C apar pentru teofilină la  $611, 668$  și  $744\text{ cm}^{-1}$ , iar pentru complexii sintetizați la  $638, 672, 724\text{ cm}^{-1}$  pentru cel de sulfocianură și la  $641, 671, 720\text{ cm}^{-1}$  pentru cel de tetratiocianomercuriat.

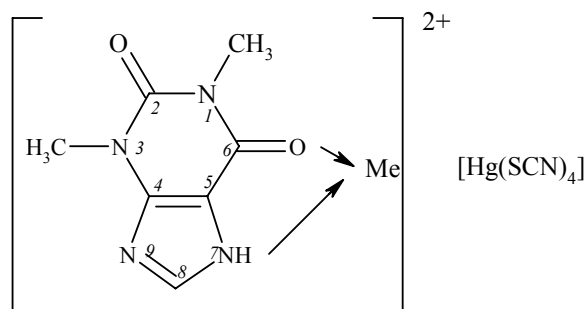
Legăturile coordinative metal-ligand apar la numere de undă cuprinse între  $589$  și  $689\text{ cm}^{-1}$ . Astfel, pentru complexul de sulfocianură acestea apar la  $589$  și  $688\text{ cm}^{-1}$ , iar pentru complexul de tetratiocianomercuriat acestea apar la  $595$  și  $687\text{ cm}^{-1}$ . Aceste vibrații nu se regăsesc în spectrul teofilinei care, la aceste numere de undă, nu prezenta nici o vibrație. La  $2158\text{ cm}^{-1}$  pentru complexul de sulfocianură apare o

bandă de intensitate foarte mare, bandă care corespunde vibrației  $\text{SCN}^{-1}$ , iar la complexul cu tetratiocianomercuriat apar două benzi de intensitate foarte mare, la  $2155, 2167 \text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare vibrațiilor  $\text{SCN}^{-1}$ .

Structurile presupuse ale celor doi complecși de teofilină sunt prezentate în figurile 57 – 58.



**Figura 57.** Spectrul FTIR al complexului de teofilină cu sulfocianură de cupru



**Figura 58.** Spectrul FTIR al complexului de teofilină cu tetratiocianomercuriat de cupru

#### 5.4. CONCLUZII

În general, după analiza datelor obținute prin spectrometria FT-IR, se pot desprinde următoarele concluzii:

- vibrațiile la complecșii nou sintetizați apar ca și la teofilină, pentru toate legăturile care există în moleculă, cu mici modificări ale numere de undă;
- vibrațiile de deformare  $\delta_{\text{N=C-H}}$  și  $\delta_{\text{N-C-H}}$  se găsesc în spectrul teofilinei la numere de undă mici și se regăsesc și în spectrele complecșilor de teofilină cu metale tranziționale, având intensitate medie spre

puternică. Vibrațiile de deformare datorate îndoirilor O=C-C, O=C-N, C=C-N, C=C-C și C-N-C se regăsesc tot la numere de undă mici.

- apariția unor vibrații în plus, datorită formării a noi legături în complecși, indică, în funcție de numerele de undă la care apar natura grupării nou introdusă în compus. Astfel:
  - legăturile metal-ligand apar la numere de undă de 570-700  $\text{cm}^{-1}$  pentru toți complecșii sintetizați;
  - la complecșii cu acetat apar vibrațiile de întindere caracteristice grupării  $\text{COO}^-$  la  $\approx 1300$  și  $1500 \text{ cm}^{-1}$ ;
  - la complecșii cu benzoat apare deformarea în plan a legăturii C-H<sub>nucleu</sub> la  $1100 \text{ cm}^{-1}$ ;
  - la complecșii cu benzoat apar vibrațiile de întindere ale grupării  $\text{COO}^-$  la  $\approx 1300$  și  $1500 \text{ cm}^{-1}$ ;
  - la complecșii cu benzoat apare o vibrație specifică aromaticelor la  $1400 \text{ cm}^{-1}$ ;
  - pentru complecșii cu sulfocianură și tetratiocianomercuriat, apar una sau două vibrații de întindere ale grupărilor  $\text{SCN}^-$ .
- dispariția din spectrul complecșilor a două benzi de absorbție de la  $1717 \text{ cm}^{-1}$  și  $2650 \text{ cm}^{-1}$ , benzi care corespundeau vibrațiilor de întindere C=O și N-H, aceste legături fiind împiedicate să mai vibreze datorită formării chelaților pe ele. Astfel, se confirmă ipoteza conform căreia atomii de azot  $\text{N}_1$  și  $\text{N}_3$  sunt blocați datorită grupărilor de metil grefate pe ei și nu pot participa la legături coordinative cu cationi metalici, singurii care ar putea să participe la astfel de legături fiind atomii  $\text{N}_7$  și  $\text{O}_6$  [187].
- apariția unor benzi foarte largi, cu umeri, între  $3050\text{-}3500 \text{ cm}^{-1}$  demonstrează posibilitatea coordinării și a unor molecule de apă de cristalizare, numărul acestora fiind determinat cu exactitate după efectuarea analizei termice.

## **CAPITOLUL 6.**

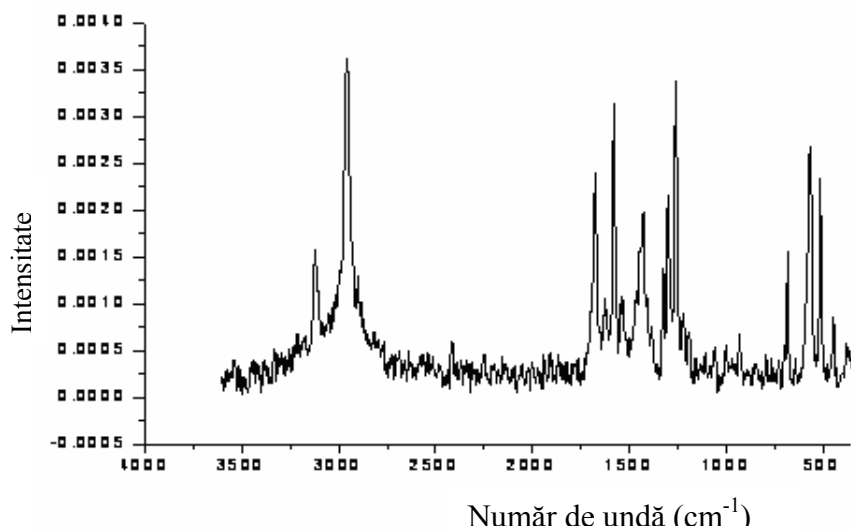
# **STUDIUL COMBINAȚIILOR COMPLEXE ALE TEOFILINEI CU METALE TRANZIȚIONALE PRIN SPECTROMETRIE RAMAN**

Toate spectrele Raman au fost făcute cu ajutorul unui spectrometru FTIR Bruker Vector 25 cu accesoriu Raman de tip FRA 120. Ca sursă de excitație a fost folosită radiația laser de 1064nm Nd:YAg, puterea laserului fiind setată la 400 mW. Toate spectrele au fost obținute la temperatura camerei cu o rezoluție de  $4\text{ cm}^{-1}$  prin adăugarea a 32 de scanări.

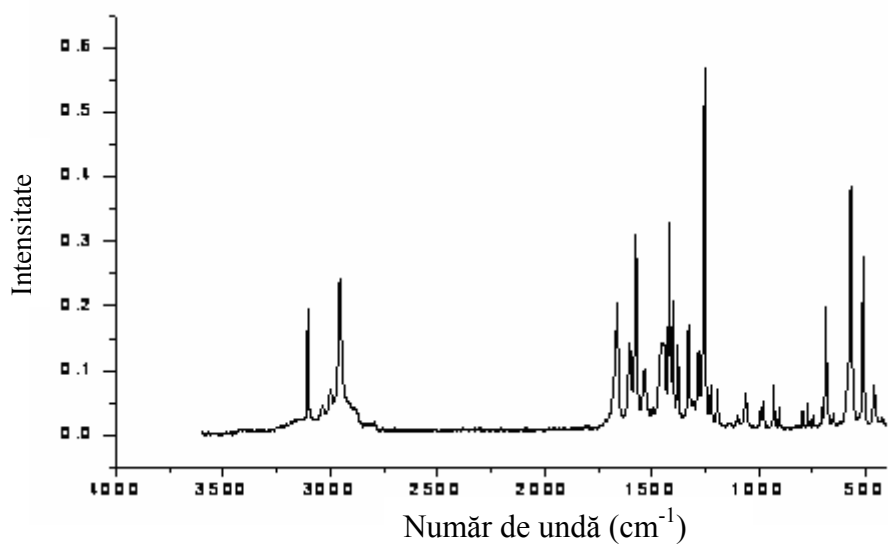
### ***6.1. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetați de metale tranziționale***

Complexarea teofilinei la centrul metalic a fost monitorizată utilizând tehnica FT-Raman, iar spectrele s-au achiziționat pe probe solide policristaline. Pentru descrierea comportamentului vibrațional al complexelor a fost nevoie de un studiu prealabil al ligandului, adică a teofilinei. Spectrele vibraționale FT-IR și FT-Raman ale teofilinei au fost atribuite pe baza comparației cu datele din literatură [188].

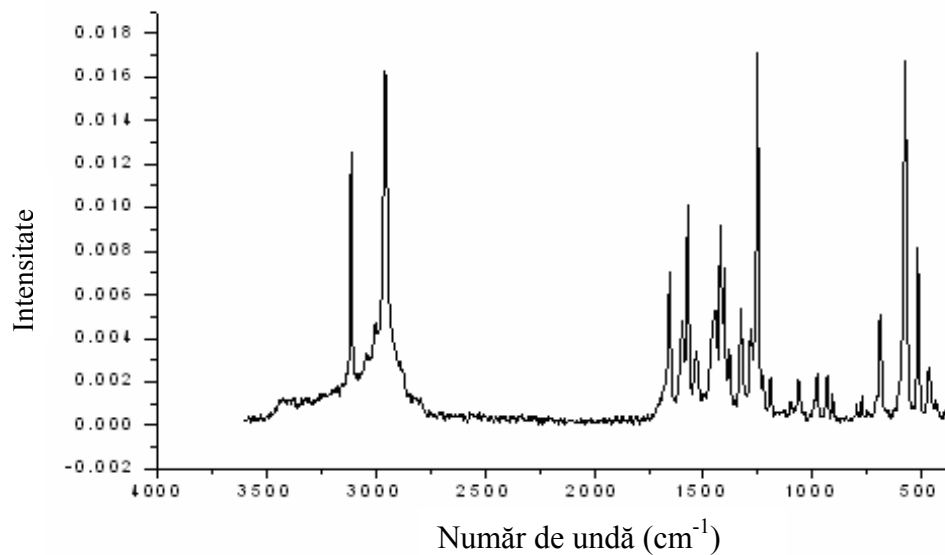
Spectrele Raman ale combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetați de metale tranziționale sunt prezentate în figurile 59-62.



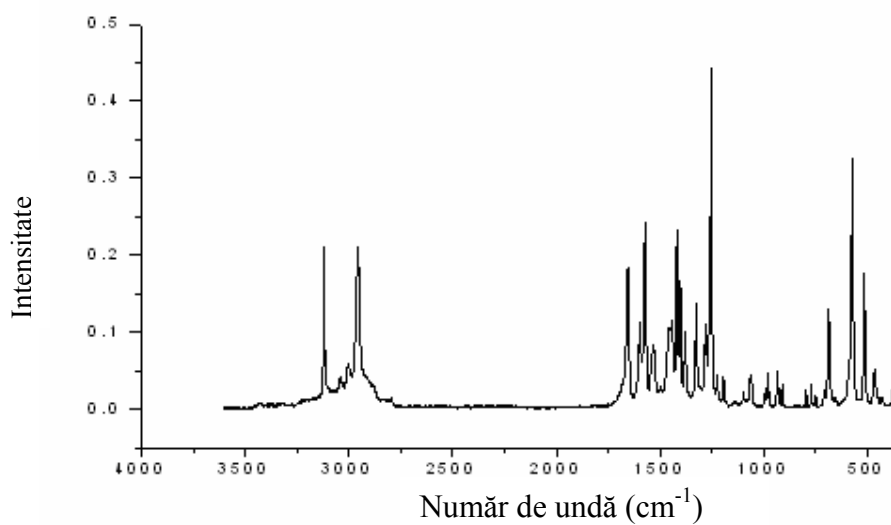
**Figura 59.** Spectrul Raman al complexului  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  pe domeniul  $3500 - 400 \text{ cm}^{-1}$



**Figura 60.** Spectrul Raman al complexului  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  pe domeniul  $3500 - 400 \text{ cm}^{-1}$



**Figura 61.** Spectrul Raman al complexului  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  pe domeniul  $3500 - 400 \text{ cm}^{-1}$



**Figura 62.** Spectrul Raman al complexului  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  pe domeniul  $3500 - 400 \text{ cm}^{-1}$

Datele vibraționale Raman ale teofilinei și ale combinațiilor sale complexe cu acetati de metale tranziționale sunt date în tabelul 18.

**Tabelul 18.** Datele vibraționale RAMAN ale teofilinei și ale combinațiilor sale complexe cu acetati de metale tranzitionale

Raman TEO	[Cu(TEO) <sub>2</sub> ](CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	[Cd(TEO) <sub>2</sub> ](CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	[Co(TEO) <sub>2</sub> ](CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	[Zn(TEO) <sub>2</sub> ](CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	Atribuire vibrațională
415(s)	424(s)	432(s)	421(s)	436(s)	$\delta_{C-N-C(sim)}$ deformare simetrică în plan
429(s)	458(s)	465(s)	458(s)	464(s)	$\delta_{N-C-C}$ deformare în plan
496(i)	515(f.i)	515(i)	505(s)	518(m)	$\delta_{C-N-C(asim)}$ deformare asimetrică în plan
-	573(f.i)	571(f.i)	558(s)	578(m)	$\nu_{Me-L}$ întindere
614(m-i)	-	-	-	-	$\delta_{C=C-N}$ deformare în plan
678(s)	650(s)	658(s)	638(s)	650(s)	$\delta_{O=C-N}$ deformare în plan
-	689(m-i)	690(m-i)	685(s)	691(s)	$\nu_{Me-L}$ întindere
743(s)	744(s)	751(s)	750(s)	-	$\delta_{O=C-C}$ deformare în plan
761(s-m)	772(s)	773(s)	758(s)	772(s)	$\gamma_{ring}$ deformare în afara planului
789(s)	798(s)	799(s)	794(s)	798(s)	$\gamma_{C-H}$ deformare în afara planului
926(s)	940(s)	908(s)	931(s)	910(s)	$\nu_{N-CH3(sim)}$ întindere simetrică
968(s-m)	975(s)	939(s)	988(s)	935(s)	$\delta_{N=C-H}$ deformare în plan
987(s)	987(s)	978(s)	991(s)	977(s)	$\nu_{N-CH3(asim)}$ întindere asimetrică
1062(s)	1060(s)	1063(s)	1049(s)	1069(s)	$\nu_{C-N}$ întindere
1098(s)	1100(s)	1100(s)	1092(s)	1100(s)	$\nu_{C-N(sim)}$ întindere simetrică
1187(m)	1198(s)	1198(s)	1182(s)	1196(s)	$\nu_{C-C}$ întindere
1235(m)	1230(s)	1232(s)	1234(s)	1233(s)	$\nu_{C-N(asim)}$ întindere asimetrică
-	1257(f.i)	1251(f.i)	1240(s)	1249(f.i)	$\nu_{COO-(sim)}$ întindere simetrică
1259(s)	1284(s)	1280(m)	1268(s)	1278(m)	$\nu_{C-N}$ întindere
1328(s)	1327(m)	1328(m)	1318(s)	1330(m)	$\nu_{C-N}$ întindere
1431(m-i)	1388(m)	1388(m)	1373(s)	1388(m)	$\delta_{CH3(sim)}$ deformare simetrică în plan
1479(i)	1410(i)	1409(i)	1418(s)	1410(i)	$\delta_{CH3(asim)}$ deformare asimetrică în plan
-	1525(s)	1538(s)	1530(s)	1521(m)	$\nu_{COO-(asim)}$ întindere asimetrică
1562(m)	1559(i)	1562(m)	1545(s)	1540(m)	$\nu_{C=N(sim)}$ întindere simetrică
1618(m)	1617(m)	1610(m)	1610(s)	1590(m)	$\nu_{C=C}$ întindere
1673(f.i)	1678(m-i)	1661(f.i)	1651(s)	1655(m)	$\nu_{C=O(asim)}$ întindere asimetrică
1722(i)	-	-	-	-	$\nu_{C=O(sim)}$ întindere simetrică

2658(m)	-	-	-	-	$v_{N-H}$ întindere a inelului cu cinci membri
2710(m)	-	-	-	-	$v_{CH3(sim)}$ întindere simetrică
2788(m)	-	-	-	-	$v_{CH3(sim)}$ întindere simetrică
2829(m)	-	-	2835(s)	-	$v_{CH3(asim)}$ întindere asimetrică
2999(m)	2904(f.i)	2900(f.i)	2907(i)	2910(i)	$v_{N-H(asim)}$ întindere asimetrică
3072(m)	3000(s)	3002(s)	3099(s)	2990(s)	$v_{C-H}$ întindere
3128(m-i)	3178(m-i)	3152(m-i)	3135(s)	3100(s)	$v_{N-H(sim)}$ întindere simetrică

s - slab, m - mediu, i - intens, f.i - foarte intens



Vibrațiile oferite de spectrele Raman sunt mai puține decât cele oferite de spectrele FT-IR, dar vom arăta în continuare variația mică pe care o au numerele de undă la care acestea apar.

Benzile observate în spectrele FT Raman la 1708 și 1671  $\text{cm}^{-1}$  sunt considerate ca fiind datorate vibrațiilor de întindere C=O simetrice și asimetrice la teofilină. Vibrația de întindere C=O observată la 1671  $\text{cm}^{-1}$  este de intensitate medie-slabă [189]. La complexii de teofilină cu acetat apar la 1678  $\text{cm}^{-1}$  pentru cupru, la 1661  $\text{cm}^{-1}$  pentru cadmiu, la 1651  $\text{cm}^{-1}$  pentru cobalt și la 1655  $\text{cm}^{-1}$  pentru zinc. Se observă că, și în spectrul Raman al complexilor, una dintre vibrații dispăre, fiind utilizată pentru legătura coordinativă cu metalul tranzitional.

În FT Raman, benzile care se observă în spectrul teofilinei în intervalul 1000-1300  $\text{cm}^{-1}$  sunt atribuite vibrațiilor de întindere C-N. Astfel, la 1062  $\text{cm}^{-1}$  este  $\nu_{\text{C-N}}$ , la 1098  $\text{cm}^{-1}$  este  $\nu_{\text{C-N}}$  simetric, 1328, 1235  $\text{cm}^{-1}$  este  $\nu_{\text{C-N}}$ , la 1187, 1098  $\text{cm}^{-1}$  este  $\nu_{\text{C-N}}$ , asimetric și simetric. Vibrațiile de întindere de la 987 și de la 926  $\text{cm}^{-1}$  sunt datorate legăturilor N-CH<sub>3</sub>, de la cele două grupări metilice grefate la catenele laterale. Teofilina mai prezintă o bandă puternică de absorbție în jurul 1700  $\text{cm}^{-1}$ , mai precis la 1562  $\text{cm}^{-1}$  în spectrul FT Raman datorată vibrației C=N. Toate aceste vibrații se întâlnesc și în spectrele Raman ale complexilor cu acetati de metale tranzitionale.

Vibrațiile C-N, simetrice și asimetrice, prezintă mici variații ale numărului de undă la care apar. Astfel, la complexul de cupru la 1100, 1230  $\text{cm}^{-1}$ , la complexul de cadmiu la 1100, 1232  $\text{cm}^{-1}$ , la complexul de cobalt la 1092, 1234  $\text{cm}^{-1}$ , la complexul de zinc la 1100, 1233  $\text{cm}^{-1}$ . Vibrațiile datorate întinderilor C=N și C=C se regăsesc la teofilină la 1562, 1618  $\text{cm}^{-1}$ , la 1559, 1617  $\text{cm}^{-1}$  pentru complexul de cupru, la 1562, 1610  $\text{cm}^{-1}$  pentru complexul de cadmiu, la 1545, 1610  $\text{cm}^{-1}$  pentru complexul de cobalt și la 1540, 1590  $\text{cm}^{-1}$  pentru complexul de zinc.

Banda observată în spectrul Raman al teofilinei la 1187  $\text{cm}^{-1}$  este atribuită vibrațiilor de întindere C-C, aceasta fiind observată la complexul de cupru la 1198  $\text{cm}^{-1}$ , la complexul de cadmiu la 1198  $\text{cm}^{-1}$ , la complexul de cobalt la 1182  $\text{cm}^{-1}$  și la complexul de zinc la 1196  $\text{cm}^{-1}$ . Banda de la 1618  $\text{cm}^{-1}$  este atribuită vibrației de întindere C=C pentru teofilină, aceasta la complecși fiind la 1617  $\text{cm}^{-1}$  pentru cupru, la 1610  $\text{cm}^{-1}$  pentru cadmiu, la 1610  $\text{cm}^{-1}$  pentru cobalt și la 1590  $\text{cm}^{-1}$  pentru zinc.

Vibrațiile de deformare se găsesc, în general, la numere de undă mai joase. Frecvențele observate la 778, 743 și 611  $\text{cm}^{-1}$  sunt datorate îndoirilor O=C-C, O=C-

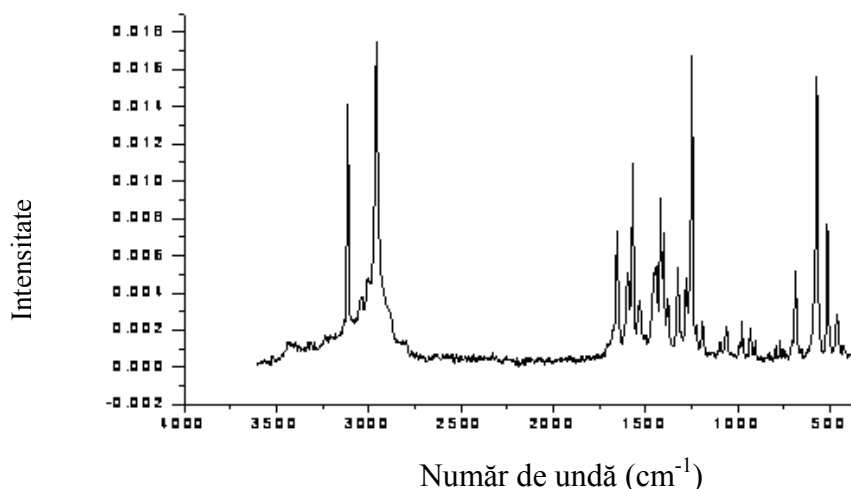
N și C=C-N ale inelului pirimidinic al xantinei, iar vibrațiile de îndoire C-N-C, simetrice și asimetrice, sunt stabilite la 496 și 415  $\text{cm}^{-1}$  [188]. Pentru complexii sintetizați cu acetat aceștia apar tot de intensitate slabă, cam la același număr de undă la care apar în teofilină: 515, 424  $\text{cm}^{-1}$  pentru cupru, la 515, 432  $\text{cm}^{-1}$  pentru cadmiu, la 505, 421  $\text{cm}^{-1}$  pentru cobalt și la 518, 436  $\text{cm}^{-1}$  pentru zinc.

Vibrații noi care apar în plus în spectrele Raman ale complexilor față de spectrul teofilinei sunt cele datorate legăturilor metal-teofilină și cele ale grupării  $\text{COO}^-$ . Astfel, vibrațiile legăturii metal-teofilină apar la 573, 689  $\text{cm}^{-1}$  pentru cupru, la 571, 690  $\text{cm}^{-1}$  pentru cadmiu, la 558, 691  $\text{cm}^{-1}$  pentru cobalt și la 578, 691  $\text{cm}^{-1}$  pentru zinc.

Vibrațiile simetrice și asimetrice, datorate grupării  $\text{COO}^-$  care apare în complexii cu acetat, se află la 1257, 1252  $\text{cm}^{-1}$  pentru cupru, la 1251, 1538  $\text{cm}^{-1}$  pentru cadmiu, la 1240, 1530  $\text{cm}^{-1}$  pentru cobalt și la 1249, 1521  $\text{cm}^{-1}$  pentru zinc.

## 6.2. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu benzoați de metale tranziționale

În figura 63 este redat spectrul Raman al complexului de teofilină cu benzoat de cobalt.

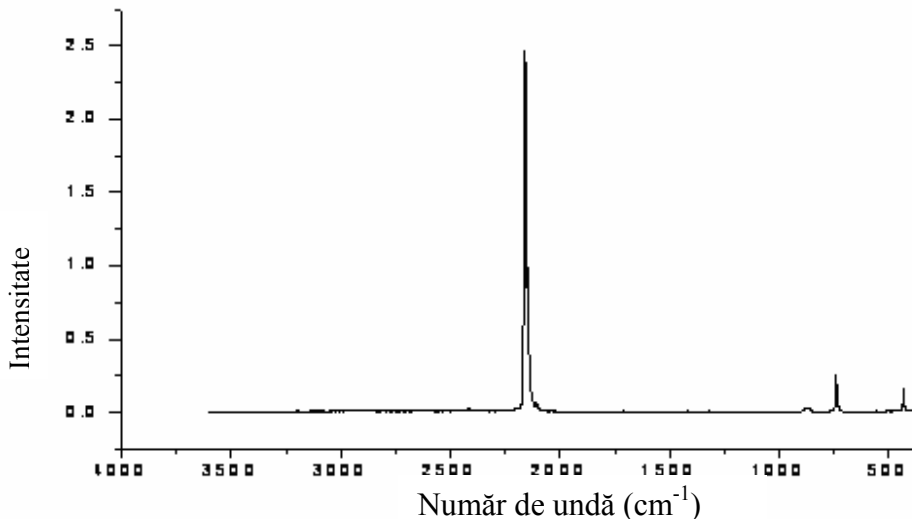


**Figura 63.** Spectrul Raman al complexului  $[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$  pe domeniul 3500-400  $\text{cm}^{-1}$

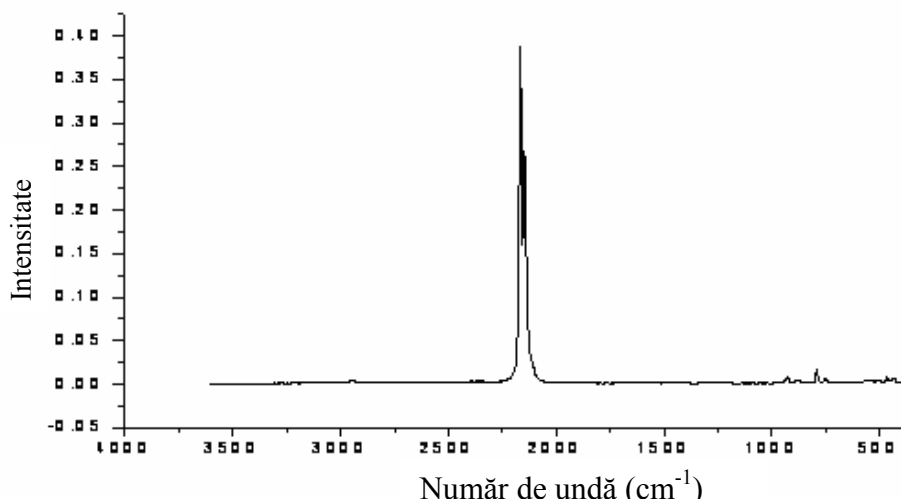
Se poate observa că și acest spectru este relativ bogat în benzi, care sunt foarte clare și ascuțite. Dacă se analizează aceste benzi se observă, ca și la spectrele Raman ale complexilor de teofilină cu acetati de metale tranziționale, că acestea se regăsesc aproape în totalitate, excepție făcând unele dintre benzile corespunzătoare vibrațiilor de deformare care apar la numere de undă joase.

### **6.3. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu tiocianat și tetratiocianomercuriat de cupru**

Două spectre deosebit de sărace în benzi sunt spectrul Raman al complexului de teofilină cu sulfocianură de cupru și cel al complexului de teofilină cu tetratiocianomercuriat de cupru. În cazul acestor două spectre, singurele benzi „care se văd” sunt cele corespunzătoare vibrației grupării SCN<sup>-</sup>. Probabil, celelalte vibrații active Raman, atribuite ligandului au intensități mult mai mici. Aceste spectre Raman sunt prezentate în figurile 64-65.



**Figura 64.** Spectrul Raman al complexului  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{SCN})_2$  pe domeniul 3500 - 400  $\text{cm}^{-1}$



**Figura 65.** Spectrul Raman al complexului  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$  pe domeniul  $3500 - 400 \text{ cm}^{-1}$

#### 6.4. Concluzii

După analiza datelor obținute prin spectrometrie Raman, se pot desprinde următoarele concluzii:

- vibrațiile oferite de spectrele Raman sunt mai puține decât cele oferite de spectrele FT-IR.
- benzile observate în spectrele FT Raman la  $1708$  și  $1671 \text{ cm}^{-1}$  sunt considerate ca fiind datorate vibrațiilor de întindere C=O simetrice și asimetrice la teofilină. Vibrația de întindere C=O observată la  $1671 \text{ cm}^{-1}$  este de intensitate medie-slabă. La complexii de teofilină cu acetat apar la  $1678 \text{ cm}^{-1}$  pentru cupru, la  $1661 \text{ cm}^{-1}$  pentru cadmiu, la  $1651 \text{ cm}^{-1}$  pentru cobalt și la  $1655 \text{ cm}^{-1}$  pentru zinc. Se observă că una dintre vibrații dispare, fiind utilizată pentru legătura coordinativă cu metalul tranzițional.
- teofilina prezintă o bandă puternică de absorbție în jurul  $1700 \text{ cm}^{-1}$ , mai precis la  $1562 \text{ cm}^{-1}$  în spectrul FT Raman datorată vibrației C=N regăsită și în spectrele Raman ale complexilor studiați.
- vibrațiile C-N, simetrice și asimetrice, prezintă mici variații ale numărului de undă la care apar. Vibrațiile datorate întinderilor C=N și C=C se regăsesc în totalitate și la teofilină și la complexii studiați.

- benzile corespunzătoare vibrațiilor de întindere C-C și C=C se regăsesc în spectrele teofilinei și ale complexilor studiați prin FT Raman.
- vibrațiile de deformare datorate îndoirilor O=C-C, O=C-N și C=C-N ale inelului pirimidinic al xantinei, iar vibrațiile de îndoire C-N-C, simetrice și asimetrice, se regăsesc la numere de undă mici.
- vibrații noi care apar în plus în spectrele Raman ale complexilor față de spectrul teofilinei sunt cele datorate legăturilor metal-teofilină și cele ale grupării COO<sup>-</sup>.
- și spectrele de teofilină cu acetati și cu benzoat studiate sunt bogate în benzi, aceste picuri fiind foarte clare și ascuțite.

## **CAPITOLUL 7.**

# **STUDIUL COMBINAȚIILOR COMPLEXE ALE TEOFILINEI CU METALE TRANZIȚIONALE PRIN DIFRAȚIA DE RAZE X**

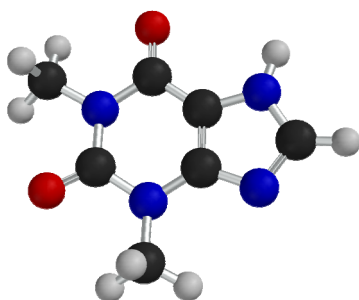
Panayot R. Bontchev și colaboratorii au studiat combinațiile complexe binucleare ale cuprului cu oxprenolol, pindolol și alprenolol, iminoalcooli din grupa  $\beta$ -blocanților, aceștia având structură monoclinică.

Structura compușilor sintetizați din teofilină și metale tranziționale a fost investigată prin difracție de raze X pe pulberi folosind un difractometru Shimadzu - 6000 utilizând radiația  $\text{CuK}\alpha$ .

### ***7.1. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetați de metale tranziționale***

Aranjarea spațială a moleculei de teofilină este cea redată în figura 66, având următorii parametri de rețea:

$a = 24.612 \text{ \AA}$ ,  $b = 3.830 \text{ \AA}$ ,  $c = 8.501 \text{ \AA}$ ,  $\alpha, \beta, \gamma = 90^\circ$  și o simetrie ortorombică.

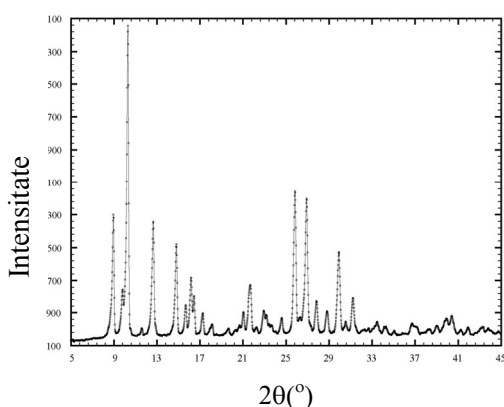


**Figura 66.** Aranjarea spațială a teofilinei

Difractograma de raze X pentru  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  este prezentată în figura 67. Difractograma a fost indexată utilizând metoda "ITO" [198]. Din indexare

a rezultat că acest compus cristalizează în sistem monoclinic, având următorii parametri de rețea:

$a = 13.9167 \text{ \AA}$  ,  $b = 11.9531 \text{ \AA}$  ,  $c = 12.4508 \text{ \AA}$  ,  $\beta = 97.872$  și volumul celulei elementare  $V = 2059 \text{ \AA}^3$ .



**Figura 67.** Diffractograma complexului  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

Atribuirea indicilor Miller corespunzatori liniilor de difracție este prezentată în tabelul 19.

**Tabelul 19.** Indexarea diffractogramei pentru complexul  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

h	k	l	2θ (calc)	2θ (obs)	Diferența	h	k	l	2θ (calc)	2θ (obs)	Diferența
1	0	-1	8.935	8.94	0,005	3	0	1	21.524	21.53	0,006
1	1	0	9.786	9.79	0,004	0	0	3	21.599	21.59	0,009
0	1	1	10.298	10.30	0,002	1	0	-3	21.678	21.69	0,012
1	1	-1	11.604	11.60	0,004	1	2	2	22.256	22.24	0,016
1	1	1	12.647	12.64	0,007	0	1	3	22.857	22.83	0,027
2	0	0	12.833	12.84	0,007	1	1	-3	22.932	22.90	0,032
0	2	0	14.810	14.81	0,000	1	3	0	23.219	23.21	0,009
2	1	-1	15.690	15.65	0,040	3	1	-2	23.686	23.67	0,016
0	1	2	16.160	16.16	0,000	1	3	1	24.592	24.591	0,001
0	2	1	16.469	16.45	0,019	4	0	0	25.830	25.82	0,010
2	1	1	17.236	17.26	0,024	0	2	3	26.290	26.30	0,010
1	1	2	18.118	18.10	0,008	4	1	-1	26.921	26.92	0,001
2	2	0	19.644	19.64	0,004	1	2	3	27.800	27.79	0,010
2	2	-1	20.311	20.32	0,009	4	0	-2	27.849	27.84	0,009
0	2	2	20.680	20.67	0,010	4	1	1	28.796	28.80	0,004
3	1	-1	21.024	21.04	0,016	4	2	-1	29.921	29.92	0,001
1	2	-1	21.069	21.06	0,009						

Difractogramele de raze X pentru  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  și  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  sunt similare, probabil compuşii corespunzători sunt izostructurali. Difractogramele acestor compuşii au fost indexate folosind programul Dicvol 91 [190].

În figurile 68, 69 și 70 sunt prezentate difractogramele de raze X pentru acești compuşii, iar în tabelele 20, 21 și 22 avem atribuirea indicilor Miller corespunzători liniilor de difracție.

Din indexare rezultă că acești compuşii cristalizează în sistem monoclinic, având următorii parametri de rețea:

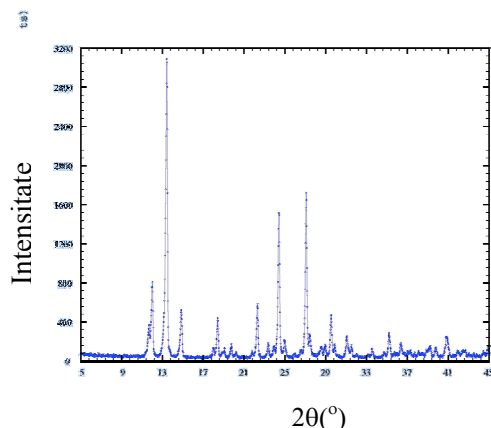
- pentru complexul de  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

$a = 7.6964\text{Å}$ ,  $b = 13.2855\text{Å}$ ,  $c = 9.6566\text{Å}$ ,  $\beta = 104.879$  și volumul celulei unitare este  $V = 954,28\text{Å}^3$ .

**Tabelul 20.** Indexarea difractogramei pentru complexul  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

h	k	l	2 $\theta$ (calc)	2 $\theta$ (obs)	Dife- rența	h	k	l	2 $\theta$ (calc)	2 $\theta$ (obs)	Dife- rența
0	1	1	11.68	11.68	0,00	2	3	0	31.50	31.50	0,00
1	0	0	11.99	12.02	0,03	1	4	1	32.06	32.04	0,02
0	2	0	13.43	13.44	0,01	1	3	2	32.34	32.34	0,00
-1	1	1	14.87	14,86	0,01	0	4	2	33.20	33.18	0,02
0	2	0	18.00	18,00	0,00	-2	3	2	33.58	33.54	0,04
1	1	1	18.41	18.42	0,01	1	1	3	34.75	34.72	0,03
-1	2	1	18.88	18.86	0,02	0	5	1	35.21	35.20	0,01
0	0	2	19.11	19.10	0,01	-3	1	1	35.74	35.74	0,00
-1	0	2	19.79	19.76	0,03	1	5	0	35.98	35.98	0,00
0	1	2	20.26	20.24	0,02	2	4	0	36.36	36.35	0,01
1	2	1	21.80	21.80	0,00	1	2	2	36.73	36.72	0,01
0	3	1	22.32	22.32	0,00	3	1	0	36.97	37.01	0,04
0	2	2	23.39	23.36	0,03	1	4	2	37.10	37.09	0,01
1	2	2	23.95	23.94	0,01	-3	2	1	37.68	37.71	0,03
2	1	1	24.42	24.42	0,00	1	5	1	38.12	38.10	0,02
2	1	0	24.96	24.96	0,00	-3	2	0	38.86	38.86	0,00
1	1	2	25.99	25.97	0,02	0	4	3	39.79	39.76	0,03
1	3	1	26.53	26.52	0,01	0	6	0	40.85	40.84	0,01
-2	0	2	26.63	26.62	0,01	-2	5	1	41.53	41.48	0,05
-2	2	1	27.09	27.08	0,01	2	5	0	41.88	41.91	0,03
-2	1	2	27.48	27.47	0,01	0	6	1	42.03	42.02	0,01
-1	3	2	28.34	28.32	0,02	2	0	3	42.49	42.46	0,03
1	2	2	28.53	28.54	0,01	-2	4	3	42.68	42.68	0,00
2	1	1	28.92	28.93	0,01	-2	5	2	43.52	43.50	0,02
-1	4	0	29.54	29.53	0,01	2	5	1	44.49	44.47	0,02
-2	2	2	29.90	29.88	0,02	2	4	2	44.32	44.34	0,02
-2	3	1	31.07	31.08	0,01						





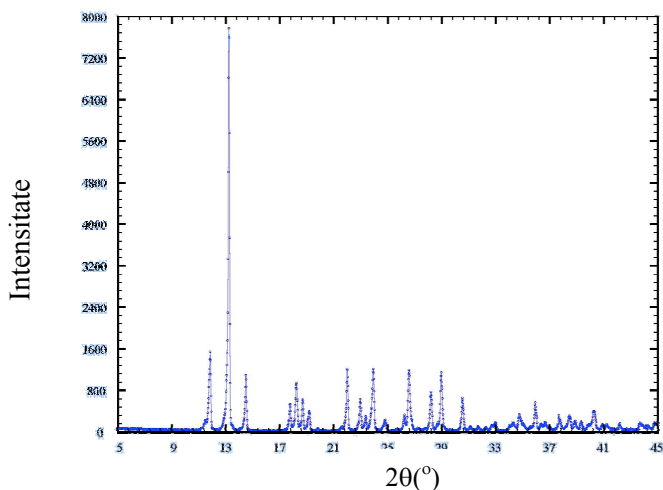
**Figura 68.** Difractograma complexului  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

- pentru complexul de  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

$a = 7.8138\text{\AA}$ ,  $b = 13.4201\text{\AA}$ ,  $c = 9.8912\text{\AA}$ ,  $\beta = 105.997$  și volumul celulei unitare este  $V = 997,04 \text{\AA}^3$

**Tabelul 21.** Indexarea difractogramei pentru complexul  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

h	K	l	2θ (calc)	2θ (obs)	Dife- rența	h	k	l	2θ (calc)	2θ (obs)	Dife- rența
0	0	1	11.41	11.44	0,03	1	4	1	31.67	31.66	0,01
0	2	0	13.19	13.18	0,01	-2	1	3	32.24	32.24	0,00
-1	1	1	13.45	13.44	0,01	0	4	2	32.67	32.68	0,01
1	2	0	17.72	17.72	0,00	-1	4	2	32.95	32.94	0,01
1	1	1	18.19	18.18	0,01	-1	3	3	34.03	34.02	0,01
0	0	2	18.66	18.66	0,00	2	0	2	34.26	34.26	0,00
-1	0	2	19.14	19.16	0,02	0	5	1	34.72	34.70	0,02
0	1	2	19.81	19.82	0,01	-3	1	1	35.09	35.08	0,01
1	2	1	21.53	21.56	0,03	-3	0	2	35.62	35.58	0,04
0	3	1	21.95	21.94	0,01	2	4	0	35.89	35.90	0,01
-2	0	1	22.93	22.92	0,01	-1	0	4	36.36	36.32	0,04
-1	2	2	23.32	23.34	0,02	1	4	2	36.64	36.62	0,02
-2	1	1	23.88	23.88	0,00	1	5	1	37.66	37.64	0,02
1	0	2	24.77	24.76	0,01	0	1	4	38.45	38.42	0,03
1	1	2	25.66	25.66	0,00	2	4	1	38.86	38.84	0,02
1	3	1	26.21	26.20	0,01	1	3	3	39.31	39.30	0,01
-2	2	1	26.55	26.52	0,03	-3	1	3	39.82	39.84	0,02
2	2	0	27.21	27.20	0,01	3	1	1	40.25	40.24	0,01
-1	1	3	28.17	28.16	0,01	-2	5	1	40.89	40.90	0,01
2	1	1	28.64	28.66	0,02	-2	2	4	41.20	41.20	0,00
0	1	3	28.94	28.92	0,02	1	6	0	42.15	42.14	0,01
-2	3	1	30.51	30.50	0,02	-1	5	3	43.68	43.66	0,02
-2	3	0	31.09	31.08	0,02	0	5	3	44.20	44.16	0,04



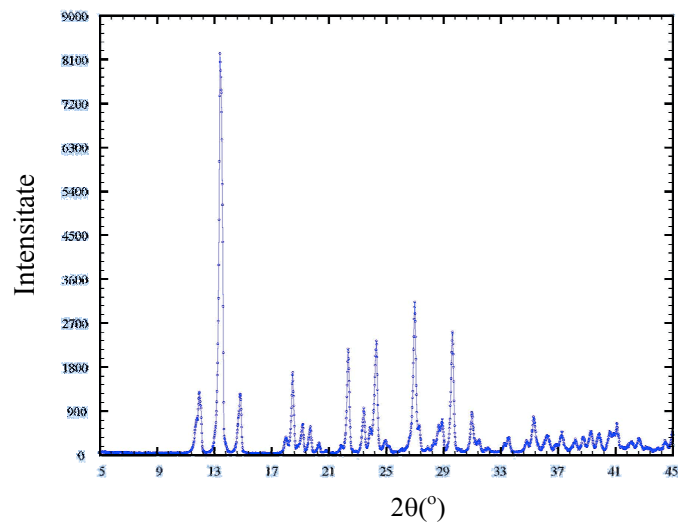
**Figura 69.** Difractograma complexului  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

- pentru complexul de  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

$a = 7.7288\text{\AA}$ ,  $b = 13.2612\text{\AA}$ ,  $c = 9.669\text{\AA}$ ,  $\beta = 105.414$  și volumul celulei unitare este  $V = 955.36\text{\AA}^3$

**Tabelul 22.** Indexarea difractogramei pentru complexul  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

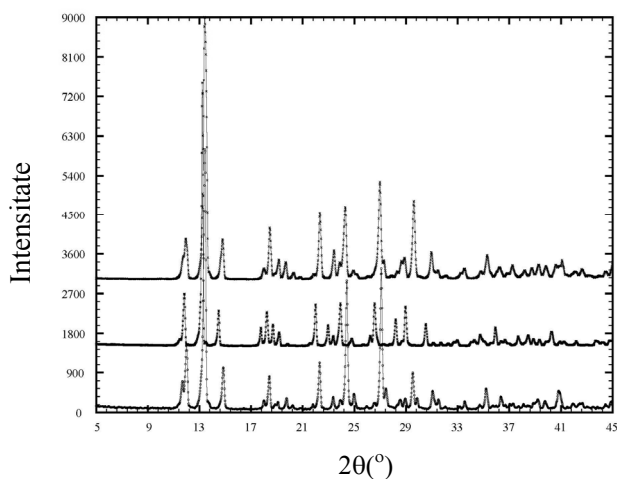
h	k	l	2θ (calc)	2θ (obs)	Dife- rența	h	k	l	2θ (calc)	2θ (obs)	Dife- rența
0	1	1	11.60	11.58	0,02	-2	3	1	30.90	30.88	0,02
1	0	0	11.88	11.86	0,02	2	3	0	31.40	31.38	0,02
0	2	0	13.35	13.32	0,03	1	4	1	32.04	32.02	0,02
-1	1	1	14.70	14.72	0,02	0	4	2	33.16	33.14	0,02
1	2	0	17.91	17.90	0,01	-1	4	2	33.49	33.44	0,05
1	1	1	18.37	18.36	0,01	-1	3	3	34.72	34.68	0,04
-1	2	1	18.74	18.74	0,00	0	5	1	35.18	35.18	0,00
0	0	2	19.04	19.06	0,02	3	0	0	36.16	36.16	0,00
-1	0	2	19.60	19.60	0,00	1	2	3	36.76	36.76	0,00
0	1	2	20.19	20.20	0,01	2	2	2	37.22	37.18	0,04
1	2	1	21.75	21.76	0,01	1	5	1	38.11	38.12	0,01
0	3	1	22.26	22.24	0,02	0	0	4	38.64	38.65	0,01
-1	2	2	23.79	23.80	0,01	-1	4	3	39.22	39.20	0,02
-2	1	1	24.20	24.20	0,00	0	4	3	39.76	39.74	0,02
2	1	0	24.82	24.83	0,01	-3	3	1	40.52	40.52	0,00
0	4	0	26.89	26.88	0,01	0	6	0	40.81	40.80	0,01
-2	1	2	27.22	27.18	0,04	0	2	4	41.05	41.00	0,05
-3	1	2	28.21	28.22	0,01	0	6	1	42.01	42.00	0,01
0	4	1	28.57	28.56	0,01	1	5	2	42.54	42.54	0,00
-1	1	3	28.83	28.80	0,03	2	4	2	44.35	44.35	0,00
0	1	3	29.52	29.52	0,00						



**Figura 70.** Difractograma complexului  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

Razele atomice pentru Cd, Co și Zn sunt:  $R_{\text{Cd}} = 1.55 \text{ \AA}$ ,  $R_{\text{Co}} = 1.35 \text{ \AA}$  și  $R_{\text{Zn}} = 1.35 \text{ \AA}$ . Mărima volumelor celulelor unitare este în concordanță cu razele atomice ale Cd, Co și Zn. Cel mai mare volum al celulei unitare îl are compusul  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$ , iar volumele celulelor unitare de  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  sunt aproximativ egale.

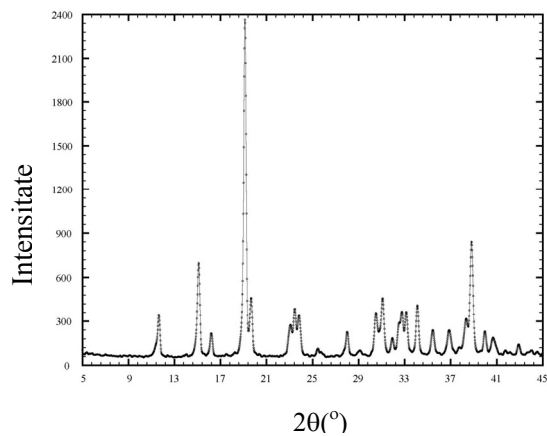
Difractogramele de raze X pentru  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  și  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  sunt redată în figura 71.



**Figura 71.** Difractograma de raze X pentru  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  (jos),  
 $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  (mijloc) și  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  (sus)

## ***7.2. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu tiocianat și tetratiocianomercuriat de cupru***

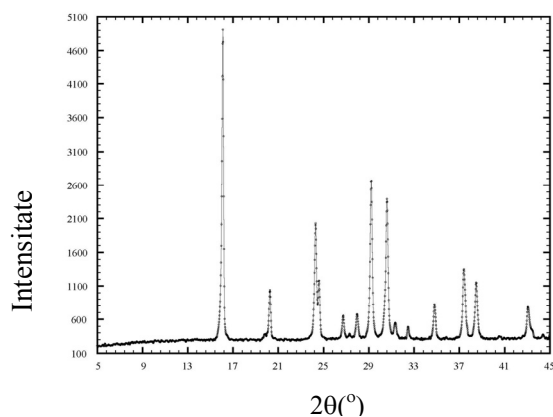
Difractograma de raze X pentru  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$  este prezentată în figura 72. La indexarea difractogramei s-a utilizat programul Dicvol 91 [199]. Compusul se cristalizează în sistem monoclinic, având următorii parametri de rețea:  $a = 9.0070 \text{ \AA}$ ,  $b = 7.6859 \text{ \AA}$ ,  $c = 15.1331 \text{ \AA}$  și volumul celulei unitare este  $V = 1040 \text{ \AA}^3$ .



**Figura 72.** Difractograma complexului  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$

Difractograma de raze X pentru  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2(\text{SCN})_2]$  este prezentat în figura 73. Compusul se cristalizează în sistem ortorombic, având următorii parametri:  $a = 11.0403 \text{ \AA}$ ,  $b = 7.2513 \text{ \AA}$ ,  $c = 6.6792 \text{ \AA}$  și volumul celulei unitare este  $V = 534.72 \text{ \AA}^3$ .

Raportul densităților calculate ale celor doi compuși este aproximativ cu cel al maselor moleculare.



**Figura 73.** Difractograma complexului pentru  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2(\text{SCN})_2]$

### **7.3. Concluzii**

În general, după analiza datelor obținute prin difracția de raze X, se pot desprinde următoarele concluzii:

- razele X au demonstrat că trei din complecșii de teofilină cu acetati de metale tranziționale (Co, Cd și Zn) au o structură similară, iar complexul de cupru este diferit.
- difractogramele cu raze X pentru  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  și  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  sunt similare, probabil sunt izostructurale.
- toți complecșii de teofilină cu acetati de metale tranziționale cristalizează în sistem monoclinic.
- cel mai mare volum al celulei unitare îl are compusul  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$ , iar volumele celulelor unitare de  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  sunt aproximativ egale.
- complexul de  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$  cristalizează în sistem monoclinic, iar complexul  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2(\text{SCN})_2]$  cristalizează în sistem ortorombic.

## **CAPITOLUL 8.**

# **STUDIUL COMBINAȚIILOR COMPLEXE ALE TEOFILINEI CU METALE TRANZIȚIONALE PRIN MICROSCOPIE ELECTRONICĂ DE BALEIAJ**

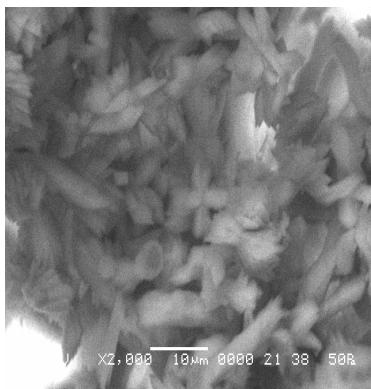
Examinările s-au efectuat la microscopul electronic cu baleiaj SEM de tip Jeol 5600 LV care are caracteristicile :

- rezoluția 3,5 nm cu electroni secundari;
- mărirea de 300.000 ori;
- examinarea probelor neconductoare (ceramice, biologice, medicale etc.) se poate face în vid redus ( pînă la 130 Pa ) cu electroni retroîmprăștiați ( mărire maximă de 5000 de ori );
- analize chimice cantitative locale pe baza spectrului caracteristic(EDS) de raze X la elementele cuprinse între Bor și Uraniu, cu limita de detecție 0,01 %.

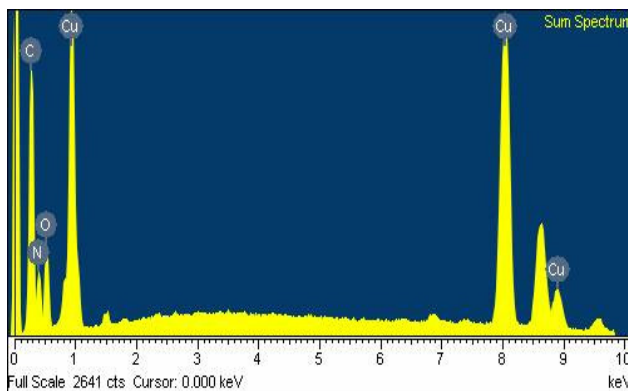
Mapele de distribuție ale elementelor arată prezența elementului respectiv, precum și distribuția atomilor. Un punct de pe mapa de distribuție este dat de emisia X a câtorva zeci de milioane de atomi din locul respectiv [198, 199].

### ***8.1. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu acetați de metale tranziționale***

Analiza microscopică a complexului  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  este:



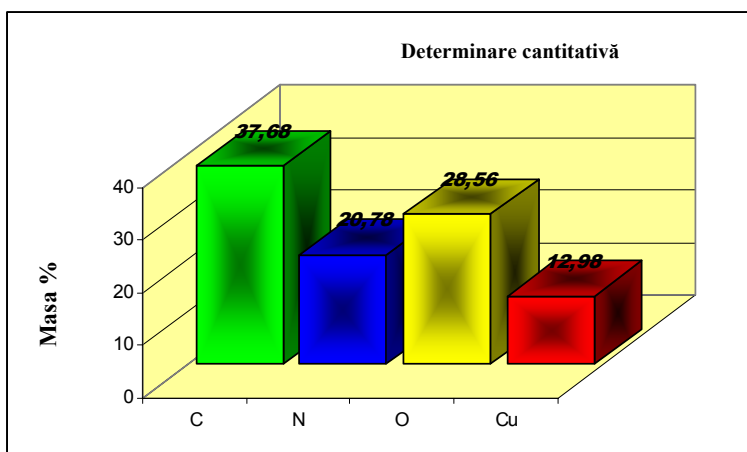
**Figura 74.** Aspectul suprafeței granulei de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$



**Figura 75.** Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

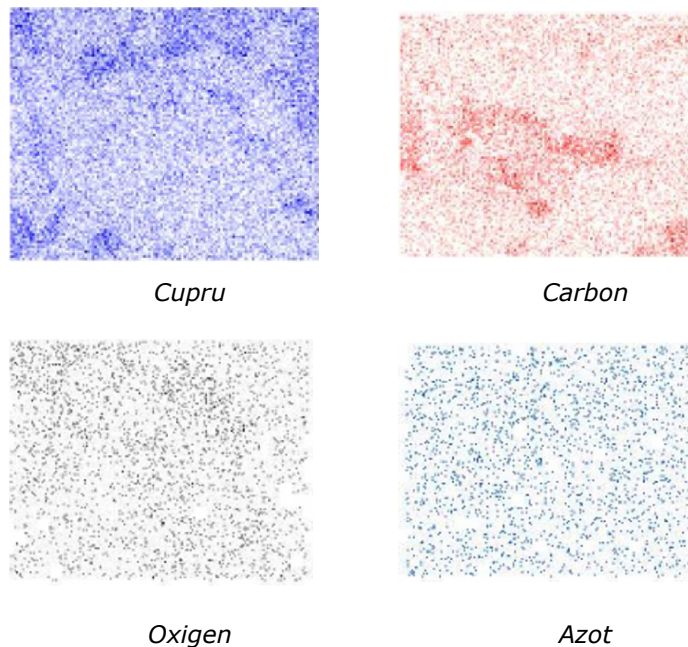
Complexul de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  este un amestec de aglomerări de particule cu diverse forme aciculare, de fulgi, neregulate și lamelare. Segmentul analizat este de  $10 \mu\text{m}$  și în acest segment sunt particule de diferite dimensiuni, care sunt apropiate de  $15 - 20 \mu\text{m}$ .

Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  este dată în figura 75, iar diagrama compoziției chimice în figura 76.



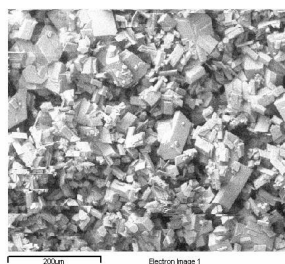
**Figura 76.** Diagrama compoziției chimice



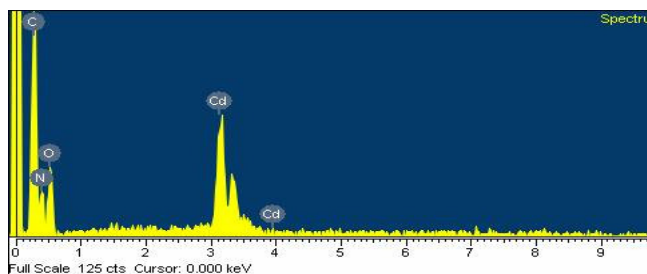


**Figura 77.** Distribuția elementelor pe granula de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

Analiza microscopică a complexului  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  este:



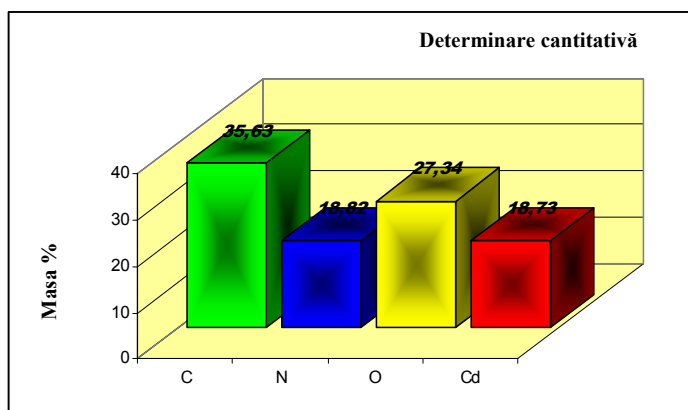
**Figura 78.** Aspectul suprafeței granulei de  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$



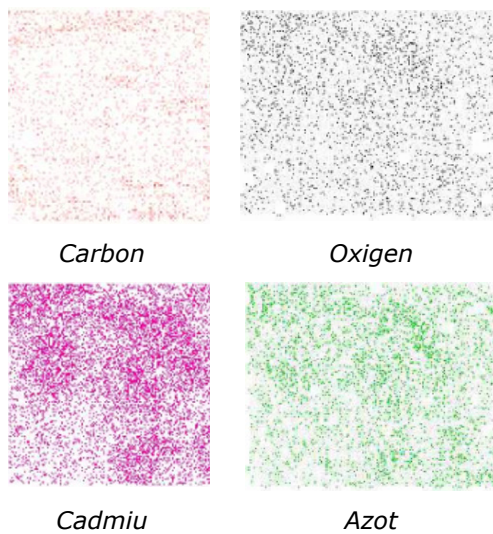
**Figura 79.** Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

Cristalele (de fapt microcristalele), au forma în general paralipipedică (habitusul cristalin). Sunt monocristale (dezvoltarea atomilor pe cele trei direcții  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , este aceeași (pe direcțiile cristalografice date de indicii Miller  $(hkl)$ ). Sunt microcristale mari  $L = 80 \mu\text{m}$ ,  $l = 20 \mu\text{m}$  și mai mici  $L = 10 \mu\text{m}$ ,  $l = 3 \mu\text{m}$ . Mărimea medie a microcristalitelor este cam de  $10 - 30 \mu\text{m}$ .

Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  este dată în figura 79, iar diagrama compoziției chimice în figura 80.

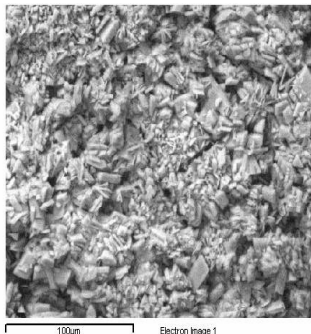


**Figura 80.** Diagrama compoziției chimice

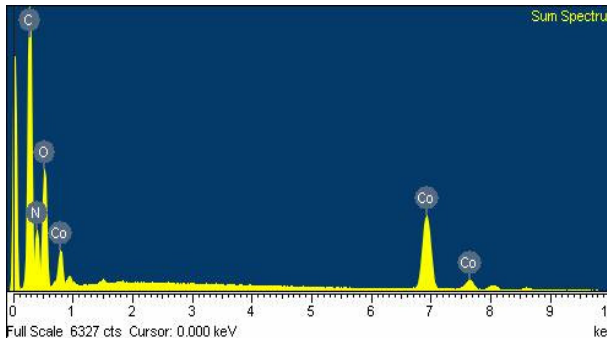


**Figura 81.** Distribuția elementelor pe granula de  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

Analiza microscopică a complexului  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  este:



**Figura 82.** Aspectul suprafeței granulei de  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

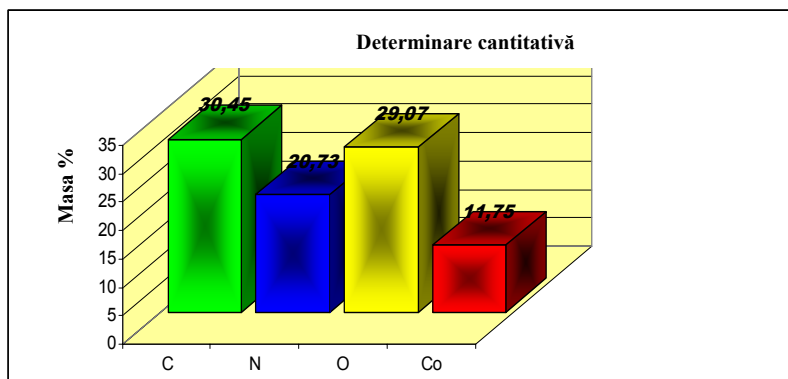


**Figura 83.** Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

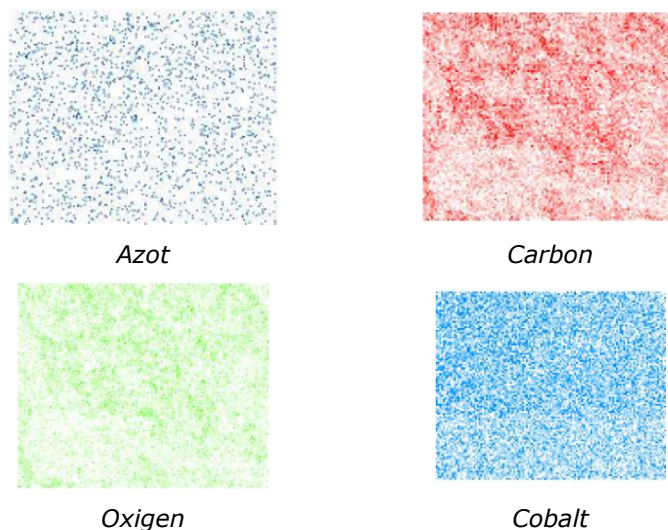
Microcristalele au forma în general tabulară, paralipedică (habitusul cristalin). Sunt un amestec de microcristale mari  $L = 30\mu\text{m}$ ,  $l = 10\mu\text{m}$  și de microcristale mai mici  $L = 5\mu\text{m}$ ,  $l = 1\mu\text{m}$ . Mărimea medie a microcristalitelor este cam de  $20\mu\text{m}$ .

Mărimea segmentului analizat este de  $100\mu\text{m}$ .

Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  este dată în figura 83, iar diagrama compoziției chimice în figura 84.



**Figura 84.** Diagrama compoziției chimice

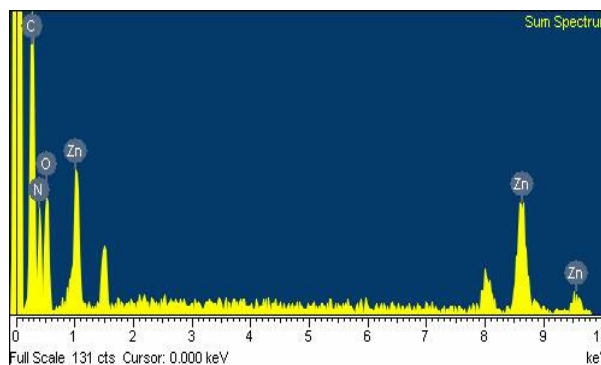


**Figura 85.** Distribuția elementelor pe granula de  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

Analiza microscopică a complexului  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  este:



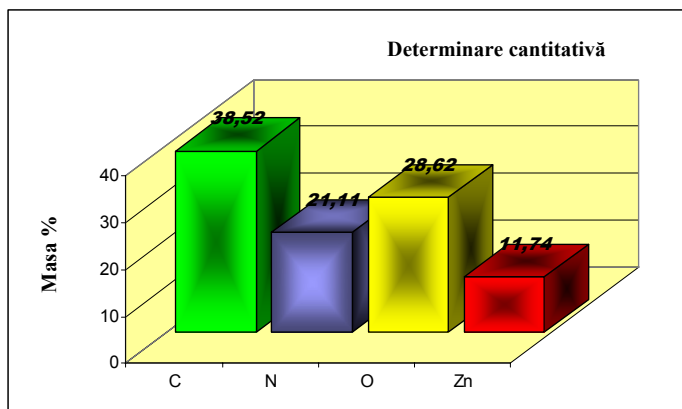
**Figura 86.** Aspectul suprafeței granulei de  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$



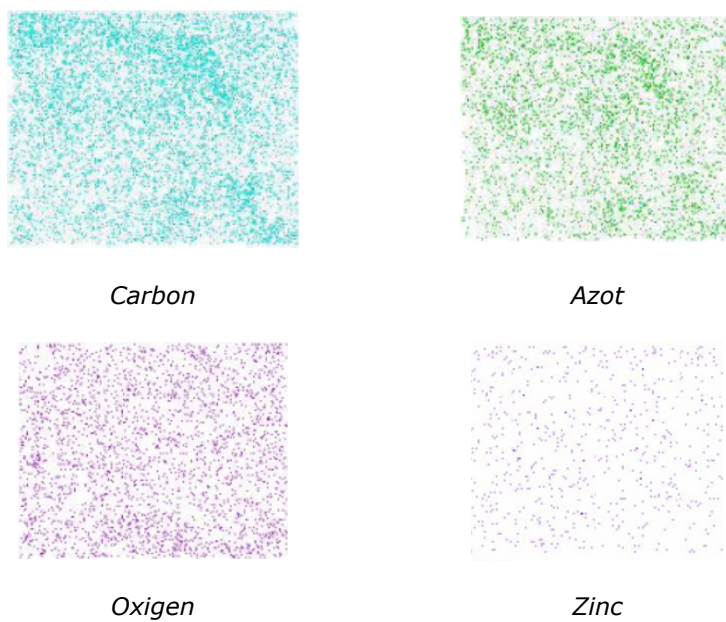
**Figura 87.** Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

Microcristalele au forma în general tabulară paralipipedică (habitusul cristalin). Sunt un amestec de microcristale mari  $L = 100\mu\text{m}$ ,  $l = 10\mu\text{m}$  și de microcristale mai mici  $L = 25\mu\text{m}$ ,  $l = 5\mu\text{m}$ . Mărimea medie a microcristalitelor este cam de  $70 - 80\mu\text{m}$ . Mărimea segmentului analizat este de  $100\mu\text{m}$ .

Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  este dată în figura 87, iar diagrama compoziției chimice în figura 88.



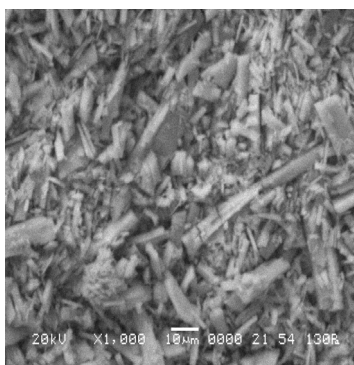
**Figura 88.** Diagrama compoziției chimice



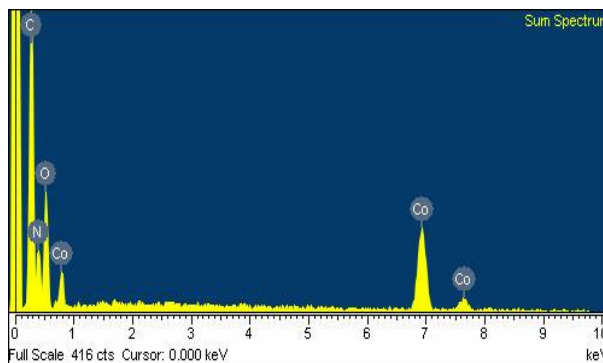
**Figura 89.** Distribuția elementelor pe granula de  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$

## 8.2. Studiul combinației complexe a teofilinei cu benzoat de cobalt

Analiza microscopică a complexului  $[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$  este:



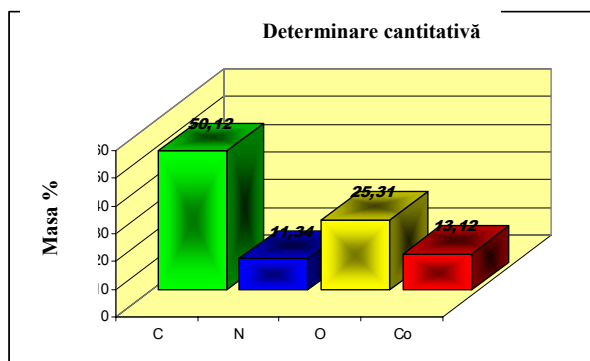
**Figura 90.** Aspectul suprafeței granulei de  $[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$



**Figura 91.** Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$

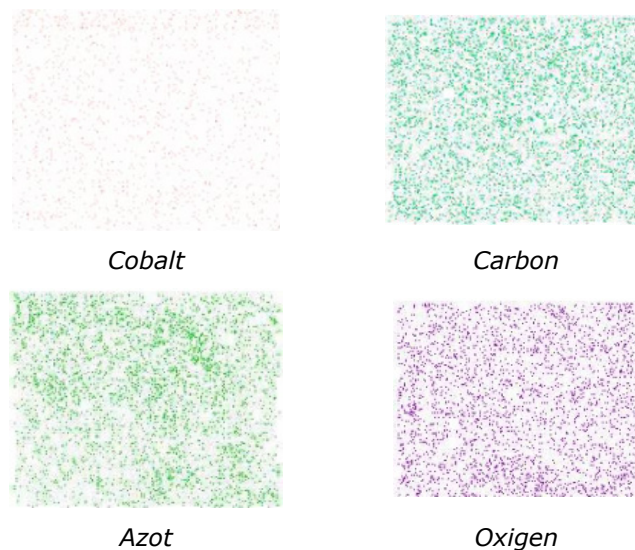
Particulele au formă alungită aciculară. Predomină fibrele cu mărimi medii de aproximativ 1,5 microni. Mărimea segmentului analizat este de 10µm. Distribuția elementelor componente are un grad ridicat de uniformitate. Este probabil ca fiecare particulă să constituie un monocristal, lucru care se poate confirma prin difracția cu raze X [161].

Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$  este dată în figura 91, iar diagrama compoziției chimice în figura 92.



**Figura 92.** Diagrama compoziției chimice

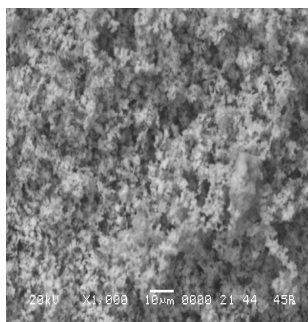




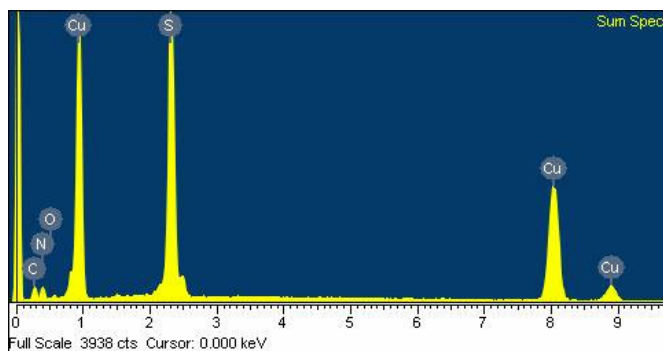
**Figura 93.** Distribuția elementelor pe granula de  $[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$

### 8.3. Studiul combinațiilor complexe ale teofilinei cu tiocianat și tetratiocianomercuriat de cupru

Analiza microscopică a complexului  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{SCN})_2$  este:



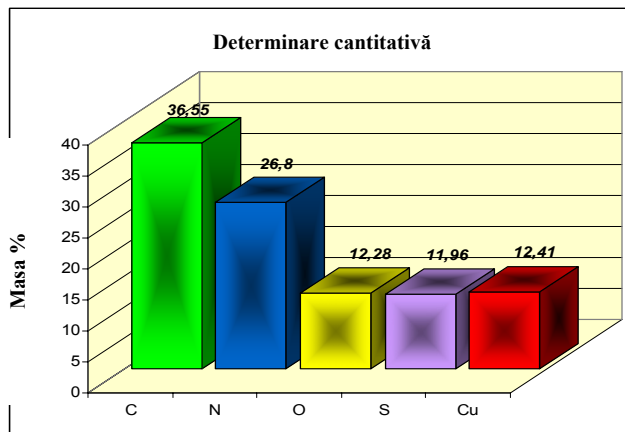
**Figura 94.** Aspectul suprafeței granulei de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{SCN})_2$



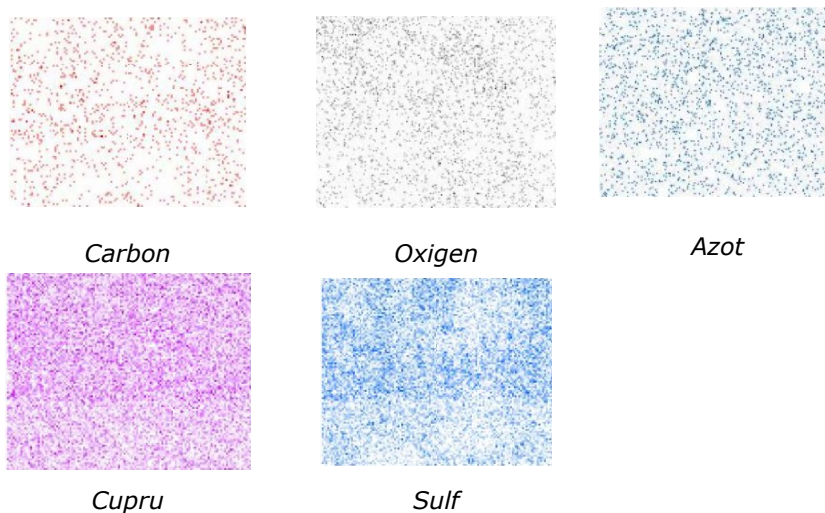
**Figura 95.** Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{SCN})_2$

Particulele sunt de formă neregulată, aglomerată. Predomină forma alungită cu dimensiuni submicronice. Morfologia particulelor asigură un grad relativ ridicat de împachetare în cazul compactizării prin presare. Segmentul analizat este de 10 μm.

Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{SCN})_2$  este dată în figura 95, iar diagrama compoziției chimice în figura 96.



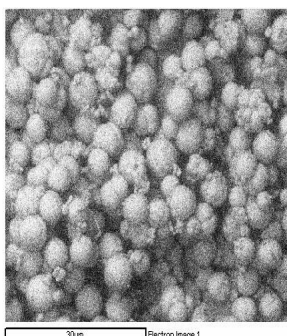
**Figura 96.** Diagrama compoziției chimice



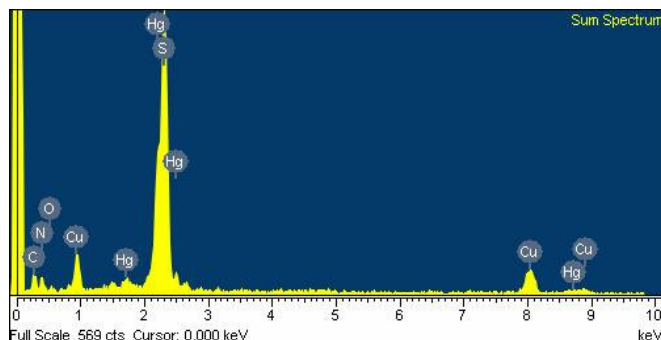
**Figura 97.** Distribuția elementelor pe granula de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{SCN})_2$

Analiza microscopică a complexului  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$  este:





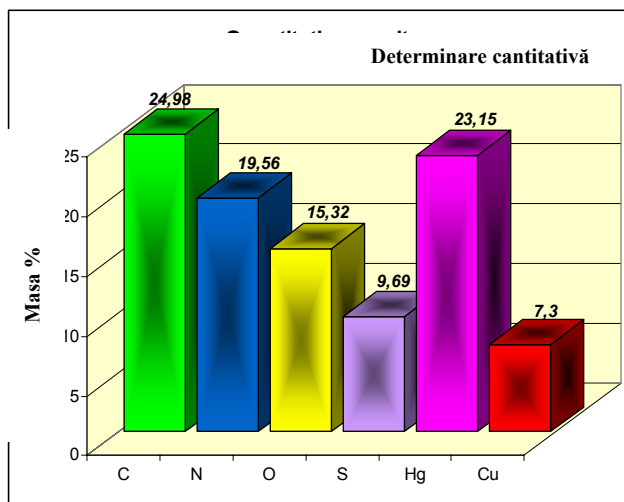
**Figura 98.** Aspectul suprafeței granulei de  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$



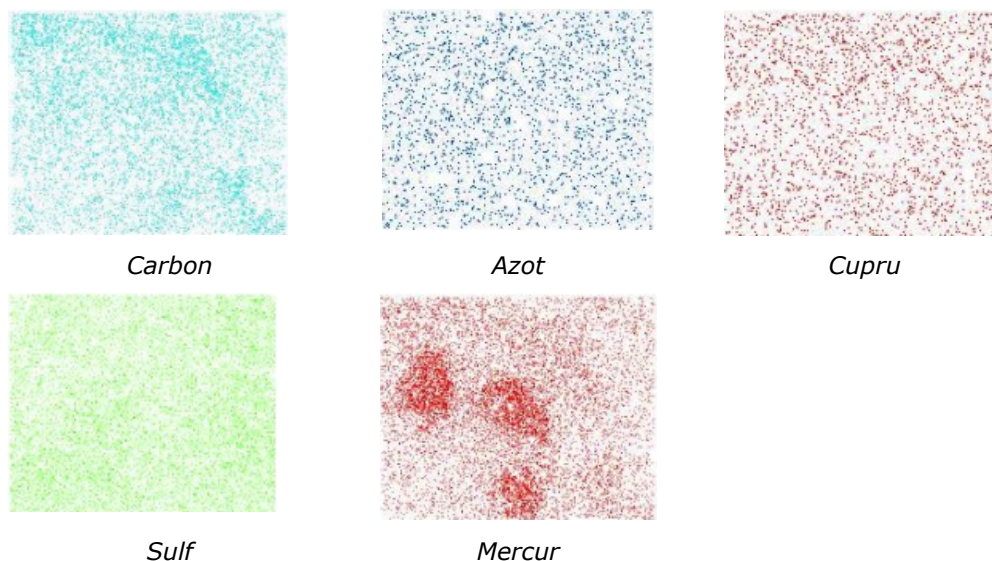
**Figura 99.** Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$

Particulele au formă sferoidală, cu rază medie de circa 5 – 8  $\mu\text{m}$ . Se pot observa de asemenea și concreșteri cristaline între microcristalite [200, 201], unele dintre acestea având dimensiuni submicronice. Segmentul analizat este de 30  $\mu\text{m}$ .

Compoziția chimică sub formă de spectru a granulei de  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$  este dată în figura 99, iar diagrama compoziției chimice în figura 100.



**Figura 100.** Diagrama compoziției chimice



**Figura 101.** Distribuția elementelor pe granula de  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$

Din datele analizei chimice furnizate de microscopia electronică de baleiaj se poate determina raportul de combinare teofilină:metal tranzițional pentru fiecare combinație complexă sintetizată. Aceste date sunt prezentate în tabelul 23.

**Tabel 23.** Determinarea raportului de combinare pe baza rezultatelor din microscopia electronică de baleiaj

Complex Sintetizat	Masa atomică metal ( $A_{\text{Me}}$ )	% Me	$\frac{\% \text{Me}}{A_{\text{Me}}}$	Masa atomică azot ( $A_{\text{N}}$ )	%N	$\frac{\% \text{N}}{A_{\text{N}}}$	Nr. atomi azot la 1 atom de Me	Rap. de comb. TEO:Me
$[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$	63,54	12,98	0,204	14	20,78	1,484	7,27	1,82
$[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$	112,41	18,73	0,167	14	18,82	1,344	8,05	2,01
$[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$	58,94	11,75	0,199	14	20,73	1,481	7,44	1,86
$[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$	65,38	11,74	0,180	14	21,11	1,508	8,38	2,09
$[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$	58,94	13,12	0,223	14	14,34	1,024	4,59	1,15
$[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{SCN})_2$	63,54	12,41	0,195	14	26,80	1,914	9,81	1,95
$[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$	63,54	7,30	0,115	14	19,56	1,397	12,15	2,04

Din aceste rezultate se observă că raportul de combinare teofilină:metal determinat cu ajutorul analizei elementale și analizei termice coincide cu raportul de combinare obținut pe baza rezultatelor furnizate de microscopia electronică de baleiaj pentru toți complexii, excepție făcând complexul  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$ .

### **8.4. Concluzii**

- complexul de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  este un amestec de aglomerări de particule cu diverse forme aciculare, de fulgi, neregulate și lamelare.
- complexul de  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  are cristalele (de fapt microcristalele), de formă paralipipedică.
- complexul de  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  are particulele sub formă alungită, aciculară. Predomină fibrele cu mărimi medii de aproximativ 1,5 micrometri.
- complexul de  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  are microcristalele sub formă tabulară paralipipedică.
- complexul de  $[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$  are particule sub formă alungită aciculară. Distribuția elementelor componente are un grad ridicat de uniformitate, probabil fiecare particulă constituind un monocristal
- complexul de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{SCN})_2$  are particulele de formă neregulată, aglomerată. Predomină forma alungită cu dimensiuni submicronice. Morfologia particulelor asigură un grad relativ ridicat de împachetare în cazul compactizării prin presare.
- complexul de  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$  are particule de formă sferoidală. Mai pot fi observate concreșteri cristaline între microcristalite, unele dintre acestea având dimensiuni submicronice.
- raportul de combinare teofilină:metal tranzițional a fost determinat și cu ajutorul analizei chimice date de microscopia electronică de baleiaj, el fiind același cu cel determinat la analiza termică și analiza elementală pentru toți complecșii, excepție făcând complexul  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$ .

## **CAPITOLUL 9.**

### **CONCLUZII FINALE**

În urma determinărilor făcute asupra celor nouă noi combinații complexe sintetizate din teofilină și metale tranziționale se pot desprinde următoarele concluzii:

- culoarea complexilor este dată de cationul de metal tranzițional;
- aspectul acetaților este diferit în funcție de metalul tranzițional care se află în complex, de la formă de pulbere până la formă cristalină;
- benzoații au formă de pulbere, cu excepția celui de Ni, care apare sub formă de cristale;
- solubilitatea complexilor sintetizați este diferită, ea diferă chiar și în cadrul aceleiași grupe de complecși (acetați, benzoați, sulfocianuri);
- din rezultatele analizei elementale rezultă că raportul de combinare metal:teofilină este 1:2 pentru complecșii  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{SCN})_2$ ,  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  și de 1:1 pentru complecșii  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$ ,  $[\text{Cu}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$ ,  $[\text{Co}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$ ,  $[\text{Ni}(\text{TEO})](\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$ .
- același raport de combinare la formarea complexilor de teofilină cu acetați de metale tranziționale a putut fi demonstrat și cu ajutorul conductometriei prin măsurarea conductivității soluției în funcție de volumul de teofilină adăugat.
- atât acest aspect, cât și cel al luării în considerare a masei reziduale de oxid rezultat au contribuit la a certifica formula moleculară presupusă, și evident masa molară corespunzătoare pentru complecșii în discuție.
- chiar dacă metodele termice permit determinarea unui mecanism de reacție probabil, acest lucru este foarte dificil pentru compușii cu schelet organic, din cauza complexității proceselor de descompunere, care decurg de cele mai multe ori prin reacții succesive sau concomitente.
- pentru prima parte a descompunerii, cea corespunzătoare pierderii apei, procesele decurg practic în același mod pentru complecșii cu aceiași liganzi.

- în ceea ce privește descompunerea efectivă aici se pot distinge anumite deosebiri, mai mari sau mai mici, datorită ionilor metalici, mai mult sau mai puțin diferiți. Diferențele constau în numărul etapelor de descompunere și intensitatea cu care au loc aceste procese.
- în general, analiza termică este o metodă de lucru utilă și necesară în caracterizarea și studiul termic al compușilor.
- vibrațiile din spectrele FTIR la complexii nou sintetizați apar ca și la teofilină, pentru toate legăturile care există în moleculă, cu mici modificări ale numerelor de undă;
- Tot în spectrele FTIR vibrațiile de deformare  $\delta_{N=C-H}$  și  $\delta_{N-C-H}$  se găsesc în spectrul teofilinei la numere de undă mici și se regăsesc și în spectrele complexilor de teofilină cu metale tranzitionale, având intensitate medie spre puternică. Vibrațiile de deformare datorate îndoirilor O=C-C, O=C-N, C=C-N, C=C-C și C-N-C se regăsesc tot la numere de undă mici.
- apariția unor vibrații în plus, în spectrele FTIR datorită formării a noi legături în complexi, indică, în funcție de numerele de undă la care apar natura grupării nou introdusă în compus. Astfel:
  1. legăturile metal-ligand apar la numere de undă de  $570-700\text{ cm}^{-1}$  pentru toți complexii sintetizați;
  2. la complexii cu acetat apar vibrațiile de întindere caracteristice grupării  $\text{COO}^-$  la  $\approx 1300$  și  $1500\text{ cm}^{-1}$ ;
  3. la complexii cu benzoat apare deformarea în plan a legăturii C-H<sub>nucleu</sub> la  $1100\text{ cm}^{-1}$ ;
  4. la complexii cu benzoat apar vibrațiile de întindere ale grupării  $\text{COO}^-$  la  $\approx 1300$  și  $1500\text{ cm}^{-1}$ ;
  5. la complexii cu benzoat apare vibrația specifică aromaticelor la  $1400\text{ cm}^{-1}$ ;
  6. pentru complexii cu sulfocianură și tetratiocianomercuriat, apar una sau două vibrații de întindere ale grupărilor  $\text{SCN}^-$ .
- dispar din spectrul FTIR al complexilor două benzi de absorbție de la  $1717\text{ cm}^{-1}$  și  $2650\text{ cm}^{-1}$ , benzi care corespundeau vibrațiilor de întindere C=O și N-H, aceste legături fiind împiedicate să mai vibreze datorită formării chelaților pe ele. Astfel, se confirmă ipoteza conform căreia atomii de azot  $N_1$  și  $N_3$  sunt blocați datorită grupărilor de metil grefate pe ei și nu pot participa la legături

coordinative cu cationi metalici, singurii care ar putea să participe la astfel de legături fiind atomii N<sub>7</sub> și O<sub>6</sub> [187].

- apariția unor benzi foarte largi, cu umeri în spectrul FTIR, între 3050-3500 cm<sup>-1</sup> demonstrează posibilitatea coordinării și a unor molecule de apă de cristalizare, numărul acestora fiind determinat cu exactitate după efectuarea analizei termice.
- Vibrațiile oferite de spectrele Raman sunt mai puține decât cele oferite de spectrele FTIR.
- benzile observate din spectrele Raman la 1708 și 1671 cm<sup>-1</sup> sunt considerate ca fiind datorate vibrațiilor de întindere C=O simetrice și asimetrice la teofilină. Vibrația de întindere C=O observată la 1671 cm<sup>-1</sup> este de intensitate medie-slabă. La complexii de teofilină cu acetat apar la 1678 cm<sup>-1</sup> pentru cupru, la 1661 cm<sup>-1</sup> pentru cadmiu, la 1651 cm<sup>-1</sup> pentru cobalt și la 1655 cm<sup>-1</sup> pentru zinc. Se observă că una dintre vibrații dispare, fiind utilizată pentru legătura coordinativă cu metalul tranzițional.
- vibrațiile C-N, simetrice și asimetrice, din spectrul Raman prezintă mici variații ale numărului de undă la care apar. Vibrațiile datorate întinderilor C=N și C=C se regăsesc în totalitate și la teofilină și la complexii studiați.
- vibrații noi care apar în plus în spectrele Raman ale complexilor față de spectrul teofilinei sunt cele datorate legăturilor metal-teofilină și cele ale grupării COO<sup>-</sup>.
- razele X au demonstrat că trei din complexii de teofilină cu acetat de metale tranziționale (Co, Cd și Zn) au o structură similară, iar complexul de cupru este diferit.
- difractogramele cu raze X pentru [Co(TEO)<sub>2</sub>](CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>, [Cd(TEO)<sub>2</sub>](CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> și [Zn(TEO)<sub>2</sub>](CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> sunt similare, probabil sunt izostructurale.
- toți complexii de teofilină cu acetat de metale tranziționale cristalizează în sistem monoclinic.
- cel mai mare volum al celulei unitare îl are compusul [Cd(TEO)<sub>2</sub>](CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>, iar volumele celulelor unitare de [Co(TEO)<sub>2</sub>](CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>, [Zn(TEO)<sub>2</sub>](CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> sunt aproximativ egale.
- complexul de [Cu(TEO)] [Hg(SCN)<sub>4</sub>] cristalizează în sistem monoclinic, iar complexul [Cu(TEO)<sub>2</sub>](SCN)<sub>2</sub> cristalizează în sistem ortorombic.
- complexul de [Cu(TEO)<sub>2</sub>](CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> este un amestec de aglomerări de particule cu diverse forme aciculare, de fulgi, neregulate și lamelare.

- complexul de  $[\text{Cd}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  are microcristalele de formă paralipipedică.
- complexul de  $[\text{Co}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  are particulele sub formă alungită, aciculară. Predomină fibrele cu mărimi medii de aproximativ 1,5 micrometri.
- complexul de  $[\text{Zn}(\text{TEO})_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  are microcristalele sub formă tabulară paralipipedică.
- complexul de  $[\text{Cu}(\text{TEO})_2](\text{SCN})_2$  are particulele de formă neregulată, aglomerată, predominând forma alungită cu dimensiuni submicronice. Morfologia particulelor asigură un grad relativ ridicat de împachetare în cazul compactizării prin presare.
- complexul de  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$  are particule de formă sferoidală cu concreșteri cristaline între microcristalite, unele dintre acestea având dimensiuni submicronice.
- raportul de combinare metal:teofilină a fost stabilit și prin datele de la analiza chimică de la microscopia electronică de baleiaj, el fiind același cu cel determinat prin analiza elementală și prin analiza termică, excepție făcând complexul  $[\text{Cu}(\text{TEO})][\text{Hg}(\text{SCN})_4]$ .

## BIBLIOGRAFIE

1. Jerowska-Trzebiatowska, B., Pure and Applied Chem., 38, 3, 367, 1974
2. Perrin, D., Masking and Demasking of chemical reaction, Interscience New York, London, Sydney, Toronto, 1970
3. Perrin, D. D., Nature, 206, 170, 1965
4. Perrin, D. D., Sayce, I. G., Talanta, 14, 833, 1967
5. <http://www.emedonline.ro/cuprins/dictionar/view.article.php>
6. [http://www.gradina-online.ro/MINERALENECESAREORGANISMULUI\\_A3588.html](http://www.gradina-online.ro/MINERALENECESAREORGANISMULUI_A3588.html)
7. <http://www.tratamente-naturiste.ro/minerale-oligoelemente-suplimente/zinc.htm>
8. <http://ro.wikipedia.org/wiki/Microelement>
9. Ralea, R., Popa-Rang, A., Chimia și structura combinațiilor complexe, Ed. Didactică și pedagogică, București, 1965
10. Spacu.P., Popa-Rang, A., Chimia și structura combinațiilor complexe, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1974
11. L. Roman, R. Săndulescu, Chimie Analitică, vol. I, Analiza Chimică Calitativă, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1999
12. L. Roman, R. Săndulescu, Chimie Analitică, vol. II, Analiza Chimică Cantitativă, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1999
13. Huges, M. N., The Inorganic Chemistry of Biological Processes, John Wiley and Sons Ltd., London, 1985
14. Grecu, I., Curea, E., Interacțiuni între substanțele macromoleculare și medicamentoase, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976
15. C. M. Monciu, A. Neagu, A. Nedelcu, C. Aramă, C. Consatantinescu, "Analiza chimică în controlul medicamentului", Ed. Medicală, București, 2005
16. J. L. Burgot, "Chimie analytique et equilibres ioniques", Lavoisier, 2007
17. Gennaro, A. R., Complexation, in Martia E. W-, Remington's Pharmaceutical Science, Mark Publishing Comp., Easton, Pensylvania, 1965.
18. Grecu, I., Chimie anorganică, Lito, I.M.P. Cluj, 1972.
19. Roman, L., Chimie analitică calitativă, Lito, I.M.P., Cluj-Napoca, 1973.
20. Ringbom, A., Les Complexes en Chimie Analytique, Dimod, Paris, 1967.
21. V. Zaharia, Chimia organică experimentală, vol.I, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2003
22. D. Tița, B. Tița, Metode electrochimice de analiză, Ed. Mirton, Timișoara, 2001
23. D. Tița, B. Tița, Potentiometrie et condumetrie, Ed. Mirton, Timișoara, 2002



24. Frank A. Settle, Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry, Prentice Hall PTR, Upper Saddle River, N.J. 07458, 1997
25. V.P. Vasiliev, Chimie Analitică. Metode instrumentale de analiză., Chişinău Universitas, 1991
26. S. Koog, West and Holler, Fundamental of Analytical Chemistry, 7<sup>th</sup> Edit., Saunders College Publishing, 1996
27. C. Luca, Al. Duca, I. Al. Crişan, Chimie Analitică şi Analiză Instrumentală, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983
28. D.J. Pietrzyk, Cl. W. Frank, Chimie Analitică, Edit. Tehnică, Bucureşti, 1989
29. T. Riley and C. Tomlinson, Principles of Electroanalytical Methods, John Wiley and Sans, 1987
30. F.W. Fifield and D. Kealey, Principles and Practice of Analytical Chemistry, 2<sup>th</sup> Edit., Internation Textbook Company Limited, 1983
31. G. Dryhurst, Electrochemistry of biological molecules, Academic Press, 1977
32. B. Tiţa, D. Tiţa, "Echilibre în soluţie. I. Echilibre acido-bazic", Ed. Mirton, Timişoara, 2006.
33. D. Tiţa, V. Vlaia, B. Tiţa, "Chimie analitică cantitativă. Lucrări practice", Ed. Mirton, Timişoara, 2001
34. D. Tiţa, Chimie analitică cantitativă. Titrimetria", Ed. Mirton, Timişoara, 1998
35. J. Mendham, R. C. Denney, J. D. Barnes, M. Thomas, "Analyse chimique quantitative de Vogel", DeBoeck Université, 2007.
36. D. A. Skoog, D. M. West, F. F. Holler, "Chimie analytique", DeBoeck Université, 1997.
37. F. Rouessac, A. Rouessac, "Analyse chimique. Méthodes et techniques instrumentales modernes" Dunod, 2002
38. M.Bojiţa, R.Săndulescu, L.Roman, R.Oprean – Analiza şi controlul medicamentelor, vol.II, Editura Intelcredo Deva, 2003
39. D. A. Skoog, E. J. Holler and T. A. Nieman, Principles of Instrumental Analysis Ediţia a 5-a, Saunders College Publishing, 1998.
40. F. A. Settle, Editor, Handbook of Instrumental Tehniques for Analytical Chemistry, Prentince Hall PTR, Upper Saddle River, NJ07458, 1997.
41. M. Ştefănescu, Metode fizico-chimice aplicate în Chimia analitică, Editura Politehnică, Timişoara, 1998.

42. S. Bungău, **E. Marian**, M. Jiț, *Chimie Analitică și Analiză Instrumentală. Teste grilă.*, Editura Universității din Oradea, 2008
43. E. Segal și D. Fătu, *Introducere în cinetica neizotermă*, Editura Academiei RSR, București, 1983.
44. M. E. Brown, *Introduction of Thermal Analysis*, Chapman and Hall Ltd., New York, 1988.
45. D. Giron, *J. Therm. Anal. Cal.*, 68(2002), 335–357.
46. D. Giron and A. Riva, *J. Therm. Anal. Cal.*, 56(1999), 1285–1304.
47. P. A. Barnes, *Thermochim Acta*, 114(1987), 1–8.
48. T. Ozowa, *Thermochim Acta*, 355(2000), 35–43.
49. S. L. Simion, *Thermochim Acta*, 374(2001), 55–61.
50. D. Giron and M. Draghi, *J. Therm. Anal. Cal.*, 64(2001), 37–60.
51. E. V. Boldyreva, V. A. Drebuschak, T. N. Drebuschak, I. E. Paukov, Y. A. Kovalevskaya and E. S. Shutova, *J. Therm. Anal. Cal.*, 73(2003), 409–418; 419–428.
52. A. C. Schmidt, N. Senfter and U. J. Griesser, *J. Therm. Anal. Cal.*, 73(2003), 397–408.
53. D. Giron, Ch. Goldbronn, M. Mutz, S. Pfeffer, Ph. Piechon and Ph. Schwab, *J. Therm. Anal. Cal.*, 68(2002), 453–465.
54. F. Rodante, G. Catalani and S. Vecchio, *J. Therm. Anal. Cal.*, 68(2002), 689–713.
55. F. Rodante, S. Vecchio, G. Catalani and M. Tomassetti, *J. Therm. Anal. Cal.*, 66(2001), 155–178.
56. I. Wadso, *Thermochim Acta*, 294(1999), 1–10.
57. D. Giron, *Thermochim Acta*, 248(1995), 1–9.
58. A. K. Galwey, *Thermochim Acta*, 355(2000), 181–187.
59. V. P. Lehto, J. Salonen and E. Laine, *J. Therm. Anal. Cal.*, 56(1999), 1305–1310.
60. M. M. Abou-Sekkina, M. A. El-Ries, A. M. Molokhia, N. Rabie and A. A. Wassel, *J. Therm. Anal. Cal.*, 68(2002), 1017–1023.
61. M. E. Brown, E. M. Antunes, B. D. Glass, M. Lebeta and R. B. Walker, *J. Therm. Anal. Cal.*, 56(1999), 1317–1322.
62. R. O. Macedo, J. M. Barbosa-Filho, E. M. da Costa and A. G. de Souza, *J. Therm. Anal. Cal.*, 56(1999), 1353–1357.

63. M. Stankovic, V. Kapor and S. Petrovic, *J. Therm. Anal. Cal.*, 56(1999), 1383–1388.
64. M. J. Richardson, *J. Therm. Anal. Cal.*, 56(1999), 1401–1404.
65. J. M. Sallo, A. Cadenato, X. Ramis and J. M. Morancho, *J. Therm. Anal. Cal.*, 56(1999), 771–781.
66. L. Y. Tonge, Y. Yazaki and A. S. Blicblau, *J. Therm. Anal. Cal.*, 56(1999), 1347–1352.
67. J. L. Martin, A. Cadenato and J. M. Sallo, *Thermochim Acta*, 306(1997), 115–121.
68. M. Wesolowski, P. Konieczynski and B. Ulewicz, *J. Therm. Anal. Cal.*, 60(2000), 299–304.
69. M. Wesolowski, P. Konieczynski and B. Ulewicz, *J. Therm. Anal. Cal.*, 66(2001), 593–601.
70. J. Maslowska and M. Wiedlocha, *J. Therm. Anal. Cal.*, 60(2000)305–312; 43(1995), 123–129.
71. M. E. Brown, *J. Therm. Anal. Cal.*, 49(1997), 17–25.
72. J. Maslowska and J. Szmich, *J. Therm. Anal.*, 36(1991), 1243–1249.
73. B. Pacewska and J. Pysiak, *J. Therm. Anal.*, 37(1991), 1665–1671.
74. L. Niinisto, *J. Therm. Anal. Cal.*, 56(1999), 7–15.
75. M. Leskela, T. Leskela and L. Niinisto, *J. Therm. Anal.*, 40(1993), 1077–1084.
76. P. K. Gallagher, *J. Therm. Anal.*, 38(1992), 17–25.
77. L. Niinisto and M. Karppinen, *J. Therm. Anal.*, 35(1989), 319–325.
78. M. Karppinen, L. Niinisto and H. Yamanchi, *J. Therm. Anal.*, 48(1997), 1123–1129.
79. M. Odlyha, N. S. Cohen, R. Campana and G. M. Foster, *J. Therm. Anal. Cal.*, 56(1999), 1219–1232.
80. M. Odlyha, J. J. Boon, O. F. Van der Brink and M. Bacci, *J. Therm. Anal.*, 49(1997), 1571–1576.
81. M. Odlyha, D. Q. M. Craig and R. M. Hill, *J. Therm. Anal.*, 39(1993), 1181–1187.
82. M. Odlyha, G. Foster and M. Scarff, *Thermochim Acta*, 321(1998), 197–208.
83. D. Costache, *Analiza chimică prin metoda cinetică*, Editura Academiei RSR, București, 1974.
84. D. Tița, *Teză de doctorat*, Timișoara, 1990.

85. J. Sestak, "Heat. Thermal analysis and Society", Nucleus HK, Hradec Kralove, 2004
86. R. Kellner, J. M. Mermet, M. Otto, M. Valcarcel, H. M. Widmer, "Analytical chemistry. A modern approach to analytical science", Second Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004.
87. Kenner C.T., O'Brien R.E., Analytical Separation and determination, A textbook in Quantitative Analysis, The Macmillan Company, New York, 1971
88. S. Bungău, V. Merca, L. Copolovici, Analiză instrumentală și metode de separare, Editura Universității din Oradea, 2004
89. Rouessac F., Rouessac Ammik – Analyse Chimique, Methodes et techniques instrumentales modernes, 4 edition, Dunod, Paris, 1998
90. L. Roman, R. Săndulescu – Chimie Analitică, vol.3, Metode de separare și analiză instrumentală, Editura Didactică și Pedagogică R.A., București, 1999
91. Pauling L. – Chimie generală, Editura Științifică, București, 1972
92. Savici L. – Aparate de analiză fizico-chimică, Editura Tehnică, București, 1980
93. Mahuzier G., Hamon M., Ferrier D., Prognon P. – Chimie Analytique, tome 2, Methodes de separation 3e edition, Masson, Paris, 1999
94. Pradeau Dominique et al. - L'Analyse pratique du medicament, vol.2, Ed. Medicales Internationales, Paris, 1992, 199-205, 205-211, 211-223
95. Christian G.D. – Analytical Chemistry, Fifth Edition, J. Wiley and Sons, INC, New York, 1994
96. Schwedt G., Kamoun P. – Atlas de Poche des Methodes d'analyse, Flammarion, Medicine Sciences, Paris, 1993
97. Mager S. – Analiza structurală organică, Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1978
98. Hamon M., Pellerin F., Guernet M., Mahuzier G. – Chimie Analytique, Tome 3, Methodes spectrales et analyse organique, 2e edition, Masson, Paris, 1990
99. V. Dorneanu, Maria Stan, Maria Miftode – Curs de chimie analitică, Institutul de Medicină și Farmacie Iași, 1989
100. T. Iliescu et al., Aplicații ale spectroscopiei vibraționale, Editura Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2002
101. D. Muntean, M. Bojiță – Controlul medicamentelor, Metode spectrale, cromatografice și electroforetice de analiză, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2004

- 102.** Becherescu D., Cristea V., Menessy I., Winter Fr. – Chimia stării solide, vol. II, Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1990
- 103.** P.M. de Wolff. J. Appl. Cryst. 1, 1968, 108-113
- 104.** Marx Fr. – Analiza structurală cu raze X, Litografia Institutului Politehnic „Traian Vuia”, Timișoara, 1975
- 105.** G.S. Smith and R.L. Snyder , J. Appl. Cryst. , 10, 1977, 252-255
- 106.** J. W. Visser , J.Appl . Cryst. 2, 1969, 89
- 107.** A. Boultif, D.Louer, J.Appl.Cryst, 24, 1991, 987-993
- 108.** M. Neumann , J.Appl. Cryst. 36, 2003, 356-365
- 109.** P.E. Werner , L. Eriksson, M. Westdahl, J. Appl. Cryst, 18, 1985, 367-370
- 110.** G. Mihailescu, G. Borodi , I. Bratu, J. M. Gavira , Roumanian Reports in Physics 51, No 7-10 , 1999, 983-987
- 111.** G. Burgot, J. L. Burgot, “Méthodes instrumentales d’analyse chimique et applications. Méthodes chromatographiques, électrophorèses et méthodes spectrales”, 2<sup>e</sup> édition, Lavoisier, 2006.
- 112.** V.Pop, I.Chicinaș, N.Jumate, Fizica materialelor, Presa Universitară Clujeană, 2001
- 113.** Flewit P.E.J., Wild R.K., Physical Methods for Materials Characterisation, Institute of Physics Publishing Ltd., London, 1994.
- 114.** Goldstein J.I., YakowitzH., Practical Scanning Electron Microscopy, Plenum Press, New-York, 1975
- 115.** Skoog, A. D., Holler, F.J., Nieman, A.T., Principles of instrumental analysis, Fifth Edition, Harcourt Brace College Publishers, 1998, p. 543-553
- 116.** Kellner, R., Mermet, M.J., Otto, M., Valcarel, M., Widmer, M.H., Analytical chemistry. A modern approach to analytical science, Second Edition, Wiley-Vch., 2004, p. 911-95
- 117.** National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma, Expert panel report 2, National Institutes of Health pub. no. 97-4051, Bethesda, MD, 1997.
- 118.** National Heart, Lung, and Blood Institute. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health, pub. no. 95-3659, Bethesda MD, 1998.

- 119.** Goodman & Gilman's, Eds: The pharmacological basis of therapeutics, Ninth ed, The McGraw-Hill Companies Inc, New York, 1996, 672-691.
- 120.** Chereches-Panta P, Nanulescu MV: Rolul actual al teofilinei în tratamentul astmului la copil. *Acta Medica Transilvanica*, 1, 2, 1999, 21-24
- 121.** Jaaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, et al: Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *New Engl J Med*, 1996, 335, 562-567
- 122.** Agwunobi J, Abedin M, Young M, Beeram M, Sinkford S: Impact of theophylline use in Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Nat Med Assoc*, 88,7, 1996, 450-452.
- 123.** Bertolet BD, Eagle DA, Conti JB, Mills RM, Belardinelli L: Bradycardia after heart transplantation: reversal with theophylline. *J Am College Cardiol*, 28, 2, 1996, 396-399
- 124.** Bertolet BD, McMurtrie EB, Hill JA, Belardinelli L: Theophylline for the treatment of atrioventricular block after myocardial infarction. *Ann Int Med*, 123, 7, 1995, 509-511.
- 125.** Keim MW, Heck KF, Hust MH: Praesynkopen und Synkopen am Operationstisch - diagnostische und therapeutische Moeglichkeiten. *Chirurg*, 67, 1996, 288-291.
- 126.** Roig E, Magrina J, Paz M, Bassa P, et al: Improvement of exercise-induced ischaemia and myocardial perfusion after aminophylline. *Coron Artery Dis*, 7,1, 1996, 69-73
- 127.** Alvarez Sintes R, Alvaren Castro MR: Sympatomimetics and theophylline: combined use? *Ann Med Intern*, 12, 1995, 438-441
- 128.** \*\*\* - Farmacopeea Română, Ediția a X-a, Editura Medicală, București, 1993
- 129.** \*\*\* - Pharmacopee Europenne, 1997
- 130.** Mureșan A., Palage M., *Chimie terapeutică - Medicamente utilizate în afecțiuni cardiovasculare*, Editura Accent, Cluj-Napoca, 2000
- 131.** C.Dăescu, *Chimia și tehnologia medicamentelor*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1994
- 132.** Teză doctorat Ioan Grecu, UBB Cluj-Napoca, 1964
- 133.** I. Julean, *Chimie Analitică Informatizată*, Editura Mirton, Timișoara, 1996
- 134.** I. Julean, A. Rotărescu, *Chimie Analitică*, Editura Mirton, Timișoara, 1997
- 135.** I. Julean, Șt. Holban, *Incertitudini la prelucrarea datelor experimentale și în exprimarea rezultatelor*, Editura Politehnica, Timișoara, 2009

136. Elder J. P. , Rosen L.A., *Termochim Acta*, 1996, 282-283, 469
137. Turel I., Bucovec P., *Thermochim Acta*, 1996, 287, 311
138. Lerdkanchanaporn S., Dollimore D., *J. Thermal. Anal.*, 1997, 49(3), p.887-893
139. Lerdkanchanaporn S., *Termochim Acta*, 1999, 340, 131
140. Lerdkanchanaporn S., Dollimore D., Aleksander K.S., *J. Thermal Anal. Cal.*, 1997, 49, 887
141. Ruiz M.A., Reyes I., Parera A., Gallardo V., *J. Therm. Anal. Cal.*, 1998, 51(1), p.29-35
142. Giron D., Piechon P., Goldbronn C., Pfeffer S., *J. Therm. Anal. Cal.*, 1999, 57(1), p.61-73
143. **E. Marian**, F. Bănică, T. Jurcă, L. Vicaș, B. Tița, D. Tița, *Craiova Medicală*, vol. 8(1), 2006, p.306 – 310
144. B. Tița, L. Urșica, D. Jița, *Timișoara Medical Journal*, vol. 55, nr. 5, 2005, p.136-139
145. B. Tița, C. Toma, D. Tița, *Timișoara Medical Journal*, vol. 55, nr. 5, 2005, p.139-142
146. Barbadillo, F., Fuentes, A., Naya, S., Cao, R., Mier, J.L., Artiaga, R., *J. Therm. Anal. Cal.*, 87, 2007, p. 223.
147. Basu, P., Alexander, K.S., Riga, A.T., *J. Therm. Anal. Cal.*, 83, 2006, p. 19.
148. Lira, A.M., Araujo, A.A.S., Basilio, I.D.J., Santos, B.L.L., Santana, D.P., Macedo, R.O., *Thermochim. Acta*, 457, 2007, p. 1.
149. Șoica, C., Gyeresi, A., Frențiu, B., Dehelean, C., Aluaș, M., *Rev.Chim. (București)*, **58**, nr. 7, 2007, p. 606.
150. Lungu, N.C., Alexandroaiei, M., *Rev.Chim. (București)*, 59, nr. 4, 2008, p. 465.
151. Howell, B.A., *J. Therm. Anal. Cal.*, 85, 2006, p. 165; 93, 2008, p. 27.
152. Tomasetti, M., Catalani, A., Rossi, V., Vechio, S., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 37, 2005, p. 949.
153. Macêdo, R.O., do Nascimento, T.G., *Termochim. Acta*, 392–393, 2002, p. 85.
154. Silva, A.A., Jr., Scarpa, M.V., Pestana, K.C., Mercuri, L.P., de Matos, J.R., de Oliveira, A.G., *Thermochim. Acta*, 467, 2008, p. 91.
155. Pijpers, M.F.J., Mathot, V.B.F., *J. Therm. Anal. Cal.*, 93, 2008, p. 319.
156. Mora, P.C., Cirri, M., Mura, P., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 42, 2006, p. 3.
157. Bucci, R., Magri, A.D., Magri, A.L., *J. Therm. Anal. Cal.*, 61, 2000, p. 369.

158. Giordano, F., Rossi, A., Pasquali, I., Bettini, R., Frigo, E., Gazzaniga, A., Sangalli, M.E., Mileo, V., Catinella, S., *J. Therm. Anal. Cal.*, 73, 2003, p. 509.
159. Flynn, J.H., Wall, L.A., Ozawa, B.T., *Bull.Chem.Soc.Japan*, 38, 1965, p. 1881
160. Madhusudanan, P.M., Krishnan, K., Ninan, K.N., *Thermochim. Acta*, 221, 1993, p. 13
161. Cai, J., Liu, R., *Solid State Sciences*, 10, 2008, p. 659.
162. D.Tița, A. Fuliaș, **E. Marian**, O. Măruțoiu, B. Tița, C. Măruțoiu, *Timișoara Medical Journal*, vol. 58, 2008, p. 109-117
163. D. Tița, G. Bandur, A. Fuliaș, B. Tița, *Craiova Medicală*, vol. 8(1), 2006, p. 296 – 300
164. B. Tița, A. Fuliaș, G. Rusu, G. Bandur, D. Tița, *Craiova Medicală*, vol. 8(1), 2006, p. 332 – 336
165. B. Tița, A. Fuliaș, **E. Marian**, D. Tița, *Revista de Chimie*, 60, 2009, sub tipar
166. B. Tița, A. Fuliaș, **E. Marian**, D. Tița, *Revista de Chimie*, 60, 2009, sub tipar
167. A. Fuliaș, B. Tița, G. Rusu, D. Tița, *Craiova Medicală*, vol. 8(1), 2006, p.322-326
168. Epple M., Cammenga K. H., Sarge M. S., Diedrich R. and Balek V., *Thermochim Acta*, 1995, 250, 29
169. Wesolowski M. and Szykaruk P., *J. Therm. Anal. Cal.*, 2001, 65 (2), 599–605
170. *The Merck Index: an encyclopedia of chemicals drugs and biologicals*, Merck, Rohway, 11th edn., 1989
171. E. Schnitzler, M Kobelnik, G.F.C.Sotelo, G.Bannach, M.Ionashiro, *Ecl. Quim.* 29(2004), p. 71-78
172. **E. Marian**, T.Jurca, F.Banica, L.Vicas, *Revista de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș*, Vol 50 (2004), Supliment II, p. 171-174
173. **E. Marian**, T.Jurca, V.Simon, F.Banica, S.Cavalu, *Revista Studia Physica, Universitatea Babes Bolyai nr.3 (2004), Anul XLIX*, p. 71-74
174. **E. Marian**, T.Jurca, V.Simon, L. Vicas, F.Bănică, *Timisoara Medical Journal*, Vol 55 (2005) Nr.5, p. 130-132
175. **E. Marian**, T.Jurca, F. Bănică, B. Tița, D. Tița, *Timisoara Medical Journal*, Vol. 58 (2008), Supplement 2, p. 69-72
176. S. Gunasekaran and J. Marshall, *Ind. J. Phys.* 70B (1996), p. 505
177. N. Neto, G. Sbrana and M. Muniz Miranda, *Spectrochim. Acta Part A* 46 (1990), p. 705
178. D.N. Sathyanarayana, S.V. Kasimir Raja and R. Shanmugam, *Spectrochim. Acta Part A.* 43 (1987), p. 50



179. S. Mohan and N. Sundaraganesan, *Spectrochim. Acta Part A* 47 (1991), p. 1111.
180. V. Krishnakumar, K. Parasuraman and A. Natarajan. *Indian J. Pure Appl. Phys.* 35 (1997), p. 1.
181. E. Forisz, L. David, O. Cozar, V. Chiş, G. Damian, Jolan Csibi, *J. Mol. Struct.*, 482-483(1999), p. 143-147
182. E. Colacio-Rodríguez, J. M. Salas-Peregrin and M. N. Moreno Carretero, *Monatshefte fur Chemie*, 117 (1986), p.941-947
183. L.J. Bellamy, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, vol. 1, third ed., Chapman and Hall, 1975
184. G. Socrates, *Infrared Characteristic Group Frequencies*, Wiley, New York, 1980
185. S. Gunasekaran, R.K. Natarajan and K. Santhosham, *Asian J. Chem.* 15 (2003), p. 1347
186. S. Ahmad, S. Mathew, P.K. Verma, *Indian J. Pure Appl. Phys.* 30 (1992), p. 764
187. S.Gunasekaran, G.Sankari, S.Ponnusamy, *J.Mol. Struct.* 608, Issue 1(202), p.1-7
188. A.Y. Obaid and M.S. Soliman, *Spectrochim. Acta Part A* 46 (1990), p. 1779
189. T.Jurca, **E. Marian**, S.Cavalu, *Revista de Chimie*, 60(3), 2009, p. 320-322
190. R.M. Izatt, J.J. Christensen and J.H. Rytting. *Chem. Rev.* 71, 5(1971),p.439
191. X-H. Huang, Z-H.Chen, *Solid State Communications*, 132 (2004), p. 845-850
192. H.Huang, Z.Chen, *Journal of Crystal Growth*, 271 (2004), p. 287-293
193. M.Bârzescu, *Teză de doctorat*, Bucureşti, 1998
194. **E.Marian**, T.Jurca, I.Kacso, Gh.Borodi, I.Bratu, 8<sup>th</sup> Conference on Solid State Chemistry, Bratislava, Slovak Republic, Juli 6-11, 2008, p.141
195. **E.Marian**, T.Jurca, I.Bratu, O.Cozar, 19<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical & Biomedical Analysis, Gdansk, Poland, June 8-12, 2008, p. 365
196. K.Shalini, A.U.Mane, S.A. Shivashankar, M. Rajensvari, S. Choopun, *Journal of Crystal Growth*, 231 (2001), p.242-247
197. **E.Marian**, T.Jurca, S.Cavalu, I.Bratu, O.Cozar, *Journal of Optoelectronics Advanced Materials*, sub tipar
198. **E.Marian**, T.Jurca, I.Kacso, Gh. Borodi, I.Bratu, *Revista de Chimie*, 60, 2009, sub tipar
199. A.Boultif, D. Louer, *J. Appl. Crystallogr.* (1991), 24, p.987-993
200. J.W. Visser, , *J. Appl. Crystallogr.*(1969), 2, p.89-95
201. **E. Marian**, T. Jurca, F. Bănică, B. Tiţa, D. Tiţa, *Revista de Chimie*, 59(5), 2008, p. 495-498