

Complexe Pt (II) de base de Schiff dérivé de la L-phénylalanine et du furfural en présence de 8-hydroxyquinoléine: analyse structurale, composition du complexe et activité biologique

Comptes Rendus. Chimie, 2020, 23, no. 2, p. 127-142

Özlen Altun ; Melike Özge Koçer

(traduction post-éditée par N. Bacaër, suggestions d'amélioration : nicolas.bacaer@ird.fr)



Résumé

Dans la présente étude, nous avons synthétisé une base de Schiff (L^1) dérivée de la L-phénylalanine avec du furfural et de son complexe Pt (II) ($[Pt(L^1)(L^2)]$): [Pt (N- (furfuralidène) phénylalanine) (8-hydroxyquinoléine)] en présence de 8-hydroxyquinoléine (L^2). Les structures chimiques de la base de Schiff synthétisée et du complexe Pt (II) ont été caractérisées par spectroscopie ESI-MS, UV-visible, FT-IR, RMN 1H , RMN ^{13}C et poudre-XRD. Les morphologies de surface et la composition élémentaire ont été déterminées par SEM et EDX. L'analyse thermique a été réalisée avec TG-DTA. Le rapport molaire des méthodes Meyer et Job a été utilisé pour la composition des complexes. Selon ces méthodes, le rapport $[Pt^{2+}] : [L^1+L^2]$ a été trouvé à 1: 1. De plus, les activités antimicrobiennes de L^1 et du complexe ont montré que les composés ont des propriétés antibactériennes et antifongiques significatives. Ils montrent également des effets cytotoxiques importants contre la croissance des fibroblastes d'embryons de souris (MEF) et des cellules cancéreuses de l'adénocarcinome de la prostate humaine (Du145). L^1 , L^2 et le complexe Pt (II) ont également montré une activité antioxydante efficace.

1. Introduction

Les bases de Schiff sont une classe importante de ligands qui aident à élucider les mécanismes de diverses réactions dans les systèmes biologiques et chimiques en raison de la présence d'un groupe imine dans leurs structures. Les bases de Schiff ont un rôle important dans la chimie de coordination car elles forment facilement des complexes stables avec la plupart des ions de métaux de transition. Les bases de Schiff contenant des atomes donneurs d'azote et d'oxygène peuvent être obtenues par condensation de divers aldéhydes et amines. En raison de leurs propriétés structurelles et fonctionnelles, les bases de Schiff dérivées d'aldéhydes et d'acides aminés avec des ions de métaux de transition ont diverses applications dans les domaines chimique, biologique et médical [1, 2, 3, 4, 5]. Ces composés ont également des activités antimicrobiennes et antifongiques contre certaines bactéries et souches fongiques respectivement [6, 7, 8, 9].

Les complexes métalliques de bases de Schiff dérivés d'acides aminés jouent un rôle important dans l'étude des propriétés de liaison à l'ADN et à l'albumine sérique bovine (BSA). Les complexes métalliques de liaison à l'ADN ont été largement étudiés en tant que médicaments anticancéreux potentiels, transfert d'électrons dépendant de l'ADN, sondes structurelles et conformationnelles de l'ADN [10]. Outre l'ADN, de nombreuses autres protéines telles que les albumines sériques, qui sont les protéines les plus abondantes dans le sang, sont également très importantes dans l'accumulation et le transport de diverses molécules médicamenteuses [11]. La BSA est généralement choisie comme protéine cible en raison de son faible coût et de sa similitude

avec l'albumine sérique humaine (HSA) [12]. Auparavant, les propriétés de liaison à l'ADN et à la BSA des complexes de base de Schiff à base de métal ont été étudiées par les groupes de Wei [13, 14, 15] et Guo [16, 17, 18]. Par exemple, deux complexes hexacoordonnés de nickel (II) octaédriques [14] de bases de Schiff dérivés d'o-vanilline / salicyaldéhyde avec de la glutamine et un complexe de Ni (II) [15] de la base de Schiff d'o-vanilline et de l-méthionine en présence de 1,10-phénanthroline ont été synthétisés et caractérisés. Les propriétés de liaison à l'ADN des complexes de Ni (II) et les interactions des complexes de nickel (II) avec la BSA ont été étudiées en utilisant une analyse spectroscopique. Dans une autre étude, des complexes de vanadium de bases Schiff dérivées de l' o -vanilline / L-valine [17] et de la L-sérine / 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde en présence de 1,10-phénanthroline [18] ont été synthétisés et la liaison propriétés étudiées. Les résultats ont montré que les complexes peuvent s'intercaler dans l'ADN du thymus de veau (ADN-CT) et éteindre la fluorescence intrinsèque de la BSA dans un processus d'extinction statique et provoquer des changements conformationnels de la BSA en se liant à la BSA.

Il existe de nombreuses méthodes qui caractérisent les bases de Schiff dérivées d'acides aminés et d'aldéhydes en présence de divers métaux [19, 20, 21, 22, 23]. Les complexes Pt (II) se sont avérés agir comme catalyseurs homogènes actifs dans les réactions d'hydrogénation [24], l'hydrolyse oxydante [25, 26] des oléfines et l'activation des alcanes [27]. Puisque les ions platine ont la capacité de former des complexes, ils se lient aux acides aminés. Bien qu'il existe de nombreux rapports de complexes de métaux de transition de bases de Schiff dérivés d'acides aminés, les informations sur les dérivés de platine (II) correspondants sont encore limitées [28]. Pour ces raisons, dans cette étude, un complexe Pt (II) [Pt (L¹) (L²)] a été synthétisé à l'aide d'une base de Schiff (L¹) dérivée de la L-phénylalanine avec du furfuraldéhyde en présence de 8-hydroxyquinoléine. La structure du complexe a été étudiée par spectrométrie de masse à ionisation Electrospray (ESI-MS), spectroscopie UV-visible, spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR), résonance magnétique nucléaire 1 H (RMN), RMN ¹³C, poudre-X- diffraction des rayons (XRD), microscopie électronique à balayage (MEB), analyse aux rayons X à dispersion d'énergie (EDX) et analyse thermique thermogravimétrique et différentielle (TG-DTA). À la suite d'analyses physico-chimiques, spectrales et thermiques, il a été constaté qu'une molécule de L¹ et une molécule de L² réagit avec un ion Pt²⁺. La base de Schiff et le complexe ont été examinés pour les activités antibactériennes contre *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella thyphimirium* ATCC 14028, *Listeria monocytogenes* ATCC19115, Gram positif *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATTCC 11778 et l'activité antifongique contre *Candida albicans* ATCC 1023. Ces résultats sont comparés. avec l'antibiotique ampicilline et l'amphotéricine antifongique B. La base de Schiff et le complexe Pt (II) ont également été étudiés pour leur activité cytotoxique contre les fibroblastes d'embryons de souris (MEF ATCC ®SCRC-1008 TM) et l'adénocarcinome de la prostate humaine (DU145 ATCC ® cellules HTB-81 TM). De plus, les activités antioxydantes ont été déterminées pour la base et le complexe de Schiff obtenus.

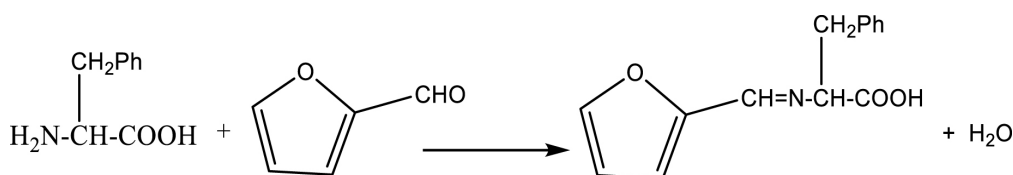


Schéma 1. La synthèse de la base de Schiff (L¹).

2. Experimental section

2.1. Matériaux

L-phénylalanine, le furfural, la 8-hydroxyquinoléine, le méthanol, n - heptane, et K₂ PtCl₄ ont été achetés chez Sigma, Aldrich, et Merck et utilisé tel que fourni.

2.2. Mesures physiques

L'analyse élémentaire pour C, H, N et O a été réalisée avec un analyseur d'élément Costech ECS 4010 CHNSO et un analyseur d'élément ICP-MS 7700X (Agilent) a été utilisé pour Pt. Les mesures de conductivité ont été effectuées avec un Inolab Thermal 740P dans du diméthylformamide (DMF). Les

moments magnétiques ont été déterminés par une balance de susceptibilité magnétique scientifique MK-1 Sherwood. ESI-MS a été réalisée sur un triple quadripôle Agilent 6400. Les spectres UV – visibles ont été mesurés avec un spectrophotomètre Shimadzu UV-1700 Pharma dans la gamme de longueurs d'onde de 200 à 800 nm. Les spectres FT-IR ont été enregistrés en mode transmission par un spectromètre Shimadzu FT-IR-470 dans la plage de nombres d'onde de 4000 à 400 cm^{-1} . KBr a été utilisé comme matériau de matrice pour les pastilles. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été réalisés en D_2O pour la base de Schiff et CD_3OD pour le complexe sur un spectromètre Bruker, DPX-400. Un Shimadzu XRD-6000 a été utilisé pour l'analyse XRD. L'analyse SEM a été réalisée avec un microscope électronique à balayage, modèle ZEIS LEVO LS 10. L'EDX a été réalisé sur un analyseur EVO LS 10. Les courbes TG-DTA ont été enregistrées avec un analyseur thermique Seiko Exstar TG-DTA 6200 avec une vitesse de chauffage de $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ dans l'atmosphère statique d'air sec à une plage de température de 25 à 1200°C . Creusets en platine de Des échantillons de 5 à 10 mg ont été utilisés dans l'analyse.

2.3. Synthèse de la base de Schiff (L^1)

Le mélange réactionnel, comprenant une solution méthanolique (20 ml) de furfural (1 mmol, 0,08 ml) et une solution de L-phénylalanine (1 mmol, 0,20 g) dans du méthanol (20 ml) ont été chauffés au reflux pendant 3 h à 70°C . Ensuite, le solvant a été éliminé par évaporation. Les cristaux jaunes obtenus ont été recristallisés dans l'eau. La réaction est donnée dans le schéma 1. L^1 (C 14 H 13 O 3 N): Rendement (%): 88. Couleur: Jaune. MP ($^\circ\text{C}$): 225. Analyse élémentaire (%): calculée: C 69,13, H 5,35, O 19,75, N: 5,76; Trouvé: C 69,08, H 5,30, O 19,69, N: 5,70. ESI-MS (m/z): calculé. pour L^1 [M + H]⁺: 244. Trouvé: 243.

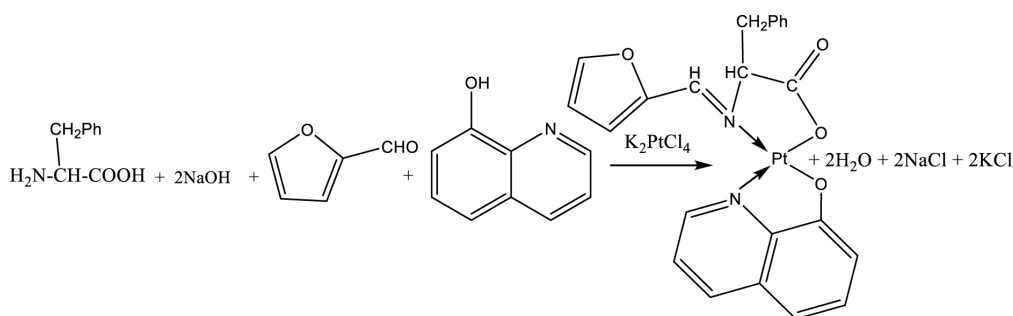


Schéma 2. La réaction possible du complexe Pt (II) avec L^1 et L^2 .

2.4. Synthèse du complexe Pt (II) en présence de L^1 et L^2

La L-phénylalanine (1 mmol, 0,16 g) a été dissoute dans 20 ml de méthanol contenant NaOH (2 mmol, 0,08 g) et agitée magnétiquement à température ambiante. Ensuite, 0,08 ml de furfural (1 mmol), du K_2PtCl_4 solide (1 mmol, 0,10 g) et de la 8-hydroxyquinoléine (1 mmol, 0,14 g) dans 10 ml de méthanol ont été ajoutés à la solution et le mélange a été agité magnétiquement pendant 3 heures à température ambiante. Le volume de la solution a été réduit de 75% par évaporation. Le solide brun obtenu a été recristallisé dans du méthanol. $[\text{Pt}(L^1)(L^2)]$ ($[\text{Pt}(C 14 H 12 O 3 N)(C 9 H 6 ON)]$): Rendement (%): 82. Couleur: Marron. MP ($^\circ\text{C}$): 195. Analyse élémentaire (%): calculée: C 47,49, H 3,09, O 11,01, N 4,82, Pt: 32,56; Trouvé: C 47,44, H 3,06, O 10,98, N 4,79, Pt: 33,57. Moment magnétique (μ_{eff} , BM): 0,00, diamagnétique. Conductivité ($\Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$): 27,5, ESI-MS (m/z): Calcd. pour $[\text{Pt}(L^1)(L^2)]$ [M + H]⁺: 582,09. Trouvé: 581,08. En conséquence, la réaction suivante a été déterminée:

2.5. Activité anti-microbienne

Étant donné que les propriétés antimicrobiennes de L^2 ont été rapportées dans des études antérieures [29, 30, 31, 32], dans cette étude, les activités antimicrobiennes du complexe L^1 et Pt (II) synthétisé ont été évaluées en utilisant la méthode de micro-dilution en bouillon et la méthode clinique et procédures du Laboratoire de normalisation (CLSI) [33, 34, 35, 36, 37, 38]. Les valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) pour chaque composé ont été déterminées contre trois bactéries gram-négatives (Escherichia coli ATCC 25922, Salmonella typhimurium ATCC 14028 et Listeria monocytogenes ATCC 19115); deux bactéries à Gram positif (Staphylococcus aureus ATCC 25923 et Bacillus cereus ATCC 11778); et des souches fongiques (

Candida albicans ATCC 1023). La zone de la zone d'inhibition a été mesurée en utilisant respectivement l'ampicilline et l'amphotéricine B (contrôle positif) pour les souches bactériennes et fongiques. Les concentrations des composés testés ont été préparées dans la plage de 200 à 6,25 $\mu\text{g} / \text{mL}$. Le diméthylsulfoxyde (DMSO), qui n'a aucune activité, a été utilisé comme contrôle négatif. Les micro-organismes ont étéensemencés dans une microplaque stérile à 96 puits. La microplaque a ensuite été incubée pour la croissance des organismes d'essai pendant 24 h à 37 °C. L'absorbance a été mesurée sur un spectrophotomètre lecteur de microplaques Thermo Multiscan GO à 600 nm. Le changement de couleur a été déterminé visuellement. Tout changement de couleur du violet au rose a été considéré comme positif. La concentration la plus basse avec un changement de couleur a été enregistrée comme valeur MIC. Toutes les expériences ont été répétées quatre fois.

2.6. Activité cytotoxique

La thérapie anticancéreuse est généralement utilisée avec des composés chimiothérapeutiques qui favorisent la destruction des tumeurs sensibles et présentent une activité cytotoxique contre la prolifération cellulaire [104, 105]. La viabilité cellulaire a été évaluée avec la méthode MTT [39, 40, 41, 42]. Le test MTT est un test de viabilité cellulaire bien documenté pour l'activité cytotoxique qui a été testé pour la première fois par Mosmann [43]. Le test MTT peut être appliqué à n'importe quelle cellule cancéreuse car le MTT peut être métabolisé par toutes les cellules vivantes. Dans cette analyse, les cellules ont été cultivées dans du milieu Eagle modifié de Dulbecco supplémenté avec 10% de sérum bovin fœtal, 1% de L-glutamine, 5% de pénicilline-streptomycine inactivée par la chaleur (100 UI / ml) et conservées dans un incubateur à 5% de CO_2 à 37 °C. Des cellules humaines saines (MEF, ATCC ® SCRC-1008 TM) et des cellules cancéreuses d'adénocarcinome prostatique humain (Du145, ATCC ® HTB-81 TM) ont été transférées dans une microplaque stérile à 96 puits à l'aide d'un milieu de culture (densité d'environ 7500 cellules / puits en 200 μL) pendant 24 h. La viabilité cellulaire a été déterminée avec un colorant bleu trypan en utilisant un hémocytomètre et une viabilité à 95% a été confirmée. Pour la fixation des cellules, la microplaque a été incubée dans un incubateur à 5% de dioxyde de carbone pendant 24 h à 37 °C. Après 24 h, le complexe Pt (II) synthétisé à la concentration de 25, 50, 100, 200, 400 et 800 μM était ajouté aux puits et à nouveau maintenu en incubation pendant 24 h. Ensuite, 20 $\mu\text{L} / 200 \mu\text{L}$ par puits de 5 mg / mL de solution de MTT (bromure de 3- (4,5-diméthyl-thiazol-2-yl) -2,5-diphényltétrazolium) ont été ajoutés et incubés à 37 °C pendant 4 h supplémentaires. Le bleu de formazan formé dans les cellules a été dissous dans du DMF (200 $\mu\text{L} /$ puits). La densité optique (DO) a été mesurée sur un spectrophotomètre lecteur de microplaques Thermo Multiscan GO à 490 nm. La valeur d'absorbance mesurée pour chaque concentration du complexe Pt (II) a été comparée au témoin traité au DMF. Les valeurs IC 50 ont été évaluées. Toutes les expériences ont été effectuées six fois. Le pourcentage d'inhibition de croissance a été calculé avec la formule suivante [44]: (1)

2.7. Activité antioxydante

Le test de piégeage des radicaux DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) stable est une méthode largement utilisée pour évaluer les activités antioxydantes, car il s'agit d'une méthode simple et rapide par rapport aux autres [45, 46, 47, 48, 49, 50]. Différentes concentrations des ligands libres et du complexe Pt (II) ont été dissoutes par dilution en série dans du méthanol pour atteindre des concentrations finales allant de 1 à 5 $\mu\text{g} / \text{mL}$. Les solutions préparées ont été ajoutées à une microplaque stérile à 96 puits. Le BHT (2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol) a été utilisé à une concentration de 1 à 5 $\mu\text{g} / \text{mL}$ dans le méthanol comme contrôle positif. Le méthanol a été choisi pour les blancs. Après 1 h d'incubation dans l'obscurité, l'absorbance (A) a été enregistrée contre un blanc à 517 nm sur un lecteur de plaque Tecan-PC infinite M200 Pro et les valeurs IC 50 (inhibition à 50% de la couleur DPPH) ont été calculées. Les expériences ont été dupliquées. Le pourcentage d'inhibition de la DPPH (% d'activité antioxydante) a été calculé à l'aide de la formule suivante: (2) où est l'absorbance du blanc et un échantillon est l'absorbance de l'échantillon.

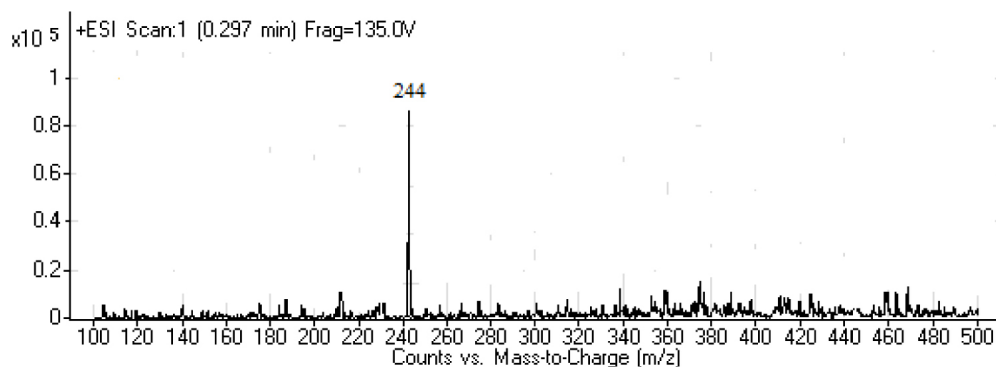


Figure 1. Spectre ESI-MS de L^1 .

3. Résultats et discussion

L'analyse élémentaire pour C, H, N et O est conforme à la formule générale proposée de L^1 et du complexe Pt (II). Afin de déterminer la conductivité molaire, le complexe a été dissous dans du DMF 10^{-3} M à 25° C. La conductivité molaire Λ du complexe a été calculée à l'aide de la formule suivante: (3) où K est la conductivité mesurée (conductance spécifique) et C est la concentration molaire de la solution complexe. La valeur de conductivité molaire pour ce complexe était . Par conséquent, ce complexe peut être considéré comme un non électrolyte [51, 52]. Le moment magnétique du complexe a été déterminé comme étant $\mu_{\text{eff}} = 0,00$ BM: le complexe est diamagnétique, à faible spin et à géométrie carrée. Dans l'ESI-MS de L^1 (figure 1), le pic à $m/z = 244$ (trouvé: 243) correspond à $[M + H]^+$ de L^1 et prend en charge la structure suggérée dans le schéma 1. Le spectre ESI-MS du complexe (figure 2) montre un modèle moléculaire avec une intensité maximale à $m/z = 582,09$ (trouvé: 581,08) qui est compatible avec $[M + H]^+$ pour la structure présentée dans le schéma 2. Le spectre montre également des pics isotopiques à m/z 338, 339 et 340 correspondant au cation moléculaire, résultant de l'élimination de L^1 molécule de l'ion parent.

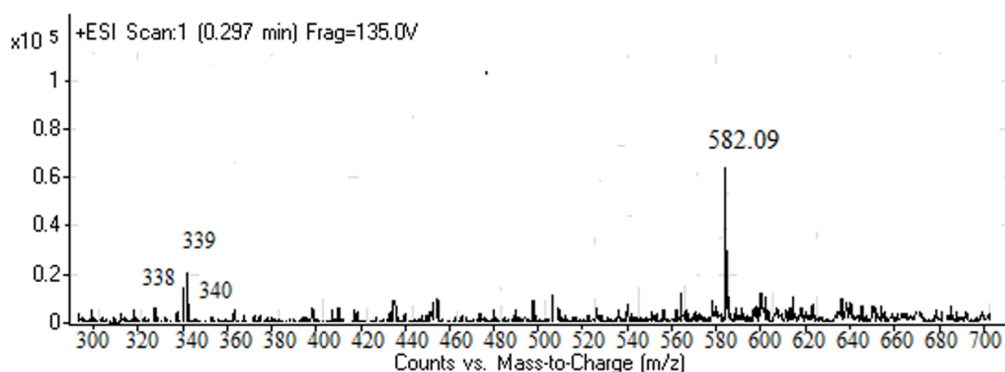


Figure 2. Spectre ESI-MS du complexe Pt (II).

Les spectres UV-visible de L^1 , L^2 et leur complexe Pt (II) (figure 3) dans $CHCl_3$ ont montré des bandes d'absorption comprises entre 200 nm et 800 nm. Alors que le spectre électronique de L^1 contient trois bandes, L^2 a deux bandes dans la région UV. Les premières bandes pour L^1 à 249 nm et pour L^2 à 225 nm sont affectées aux transitions $p - p^*$ et $n - p^*$ ($-C = N$, $-C = O$). Les deuxième bandes de L^1 et L^2 à 305 et 275 nm, respectivement, et la troisième bande de L^1 à 404 nm peuvent être attribués aux électrons de longue paire d'atomes d'azote et d'oxygène. Ces valeurs sont décalées vers des valeurs plus élevées dans le spectre UV-visible du complexe. Le complexe présente trois bandes d'absorption à 252, 354 et 416 nm qui sont attribuées respectivement aux transitions $1 A_{1g} \rightarrow 1 E_g$, $1 A_{1g} \rightarrow 1 B_{1g}$ et $1 A_{1g} \rightarrow 1 A_{2g}$. En conséquence, les transitions observées sont cohérentes avec la géométrie plan-carré à faible spin [53, 54, 55, 56, 57, 58, 59].

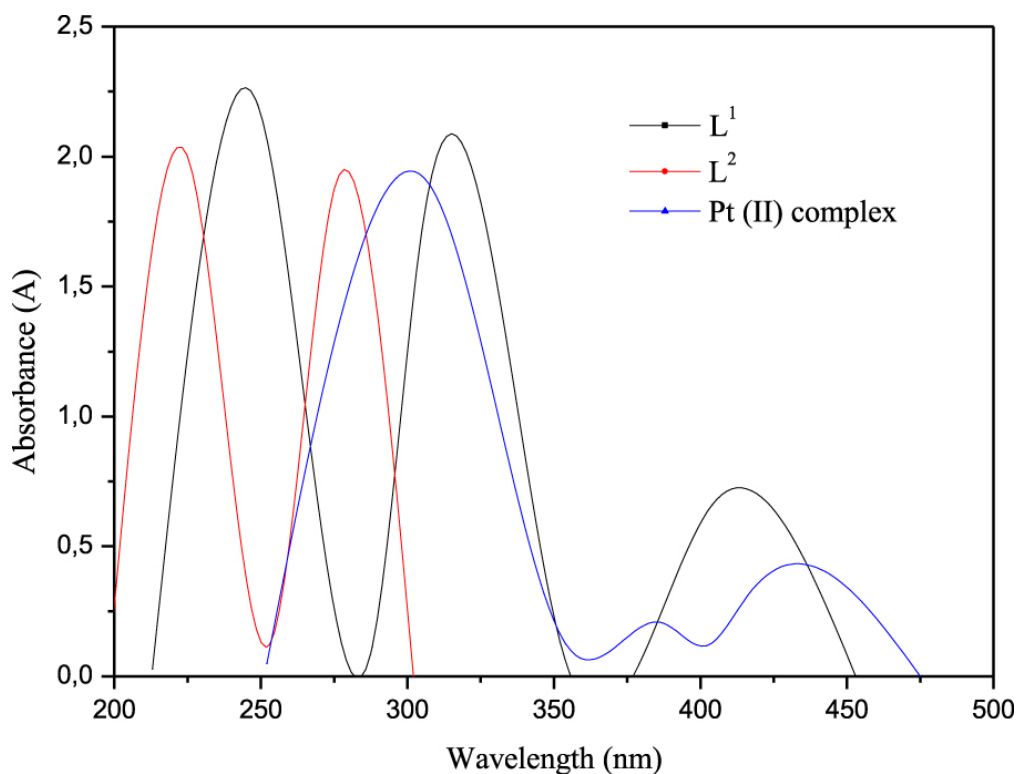


Figure 3. UV – Spectre visible de L^1 , L^2 et du complexe Pt (II).

Les spectres FT-IR des ligands libres et leur complexe Pt (II) sont détaillés dans le tableau 1. Dans le spectre FT-IR du complexe, les vibrations symétriques et asymétriques du groupe $-\text{COO}$ ne sont pas observées car les bases de Schiff dérivées d'acides aminés ne sont pas sous la forme de leurs sels. Mais les bandes caractéristiques à 1597 et 1454 cm^{-1} qui peuvent être provoquées respectivement par les vibrations d'étirement symétrique $\nu(\text{COO})$ et asymétrique $\nu(\text{COO})$ du groupe carboxylate coordonné [60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67]. Cette affectation est basée sur le fait que la bande d'étirement $\nu(\text{COO})$ non ionisée et non coordonnée se produit généralement autour de $1750\text{--}1700 \text{ cm}^{-1}$, tandis que l'étirement ionisé et coordonné de $\nu(\text{COO})$ apparaît autour de $1600\text{--}1400 \text{ cm}^{-1}$. Dans le spectre FT-IR de L^1 , les bandes caractéristiques à 1635 et 1548 cm^{-1} sont attribuées aux vibrations d'étirement $\nu(\text{C}=\text{N})$ et $\nu(\text{C}=\text{C})$. Ces bandes sont décalées à 1643 et 1502 cm^{-1} dans le complexe, ce qui indique que l'azote imino et l'oxygène phénolique de la base de Schiff sont coordonnés à l'ion Pt (II). La large bande d'étirement OH dans les $3200\text{--}3100 \text{ cm}^{-1}$ région pour L^2 est absente du spectre du complexe. Une caractéristique importante des spectres FT-IR des complexes métalliques en présence de L^2 est l'absence de bande $\sim 3440 \text{ cm}^{-1}$ due à la vibration d'étirement OH du groupe OH libre dans L^2 . Cette observation conduit à la conclusion que la formation du complexe a lieu par déprotonation du groupe hydroxyle du groupement L^2 . De plus, la vibration d'étirement de l'azométhine, qui apparaît à 1630 cm^{-1} dans L^2 , est décalée vers une fréquence plus basse dans le complexe, ce qui indique une coordination par le donneur d'azote ternaire de L^2 [61]. La coordination à travers l'atome d'azote en groupes $\nu(\text{C}-\text{N})$ et $\nu(\text{C}=\text{N})$ est soutenue par l'apparition de nouvelles bandes à 598 cm^{-1} dans le spectre du complexe qui peut être lié au $\nu(\text{Pt}-\text{N})$ vibration et une nouvelle bande de faible intensité observée à 698 cm^{-1} qui peut être attribuée à la vibration $\nu(\text{Pt}-\text{O})$ [63].

Table 1. Bandes FT-IR caractéristiques (cm^{-1}) des ligands libres et du complexe Pt (II)

	L ¹	L ²	Pt(II) complex
$\nu(\text{OH})$	-	3100	-
$\nu(\text{COOH})$	1709	-	-
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1635	1630	1643
$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$	-	-	1597
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1548	1524	1502
$\nu_{\text{s}}(\text{COO})$	-	-	1454
$\nu(\text{Pt}-\text{O})$	-	-	698
$\nu(\text{Pt}-\text{N})$	-	-	598

Spectres RMN 1 H (300 MHz, D₂O pour la base de Schiff et CD₃OD pour le complexe) (Tableau 2) et RMN ¹³C (75 MHz, D₂O pour la base de Schiff et CD₃OD pour le complexe) (Tableau 3) des ligands libres et leur complexe Pt (II) ont été enregistrés pour vérifier la liaison de la base de Schiff et des molécules de 8-hydroxyquinoléine à l'ion Pt²⁺. Pour la base Schiff, la caractéristique 1Le signal de RMN H à 9,2 ppm est attribué au proton COOH. Le pic à 7,7 ppm est attribué au proton HC = N. Les multiplets de l'ordre de 6,5 à 7,4 ppm sont attribués aux protons aromatiques et furaniques. Les deux signaux à 3,8 et 2,7 ppm sont attribués aux protons d'hydrogène aliphatique (-CH et -CH₂, respectivement) du groupement L-phénylalanine. Pour la 8-hydroxyquinoléine [68, 69], le signal RMN 1 H caractéristique à 9,7 ppm est attribué au proton OH. Les six autres protons du cycle quinoléine apparaissent sous forme de multiplets entre 6,7 ppm et 8,9 ppm. Dans le spectre RMN 1 H du complexe, les pics -OH et -COOH sont absents et de petits déplacements sont observés dans les autres positions des pics. Selon le tableau 4, le spectre RMN ¹³C de L¹a des signaux à d : 152 (s, C 1), 126 (s, C 2), 114 (s, C 3), 150 (s, C 4), 181 (s, C 5), 53 (s, C 6), 176 (s, C 7), 34 (s, C 8), 138 (s, C 9), 132 (s, C 10 et s, C 14), 134 (s, C 11 et s, C 13) et 130 ppm (s, C 12), alors que le spectre RMN ¹³C de L²montre des signaux à d : 150 (s, C 1), 122 (s, C 2), 136 (s, C 3), 118 (s, C 4), 127 (s, C 5), 122 (s, C 6), 153 (s, C 7), 139 (s, C 8) et 127 ppm (s, C 9). Les données RMN 1 H et ¹³C indiquent que le complexe a été déplacé par rapport à L¹et L² [70].

Table 2. Déplacements chimiques RMN 1 H (ppm) des ligands libres et du complexe Pt (II)

	L ¹	L ²	Pt(II) complex
OH	-	9.7 (m,5H)	-
COOH	9.2 (s,1H)	-	-
HC=N	7.7 (s,1H)	-	7.5 (s,1H)
Ar.CH	6.5-7.4 (m,5H)	-	6.9-7.4 (m,5H)
Furan CH	6.5-7.4 (m,3H)	-	6.9-7.4 (m,3H)
8-Qring CH	-	6.7-8.9 (m,6H)	9.0-9.5 (m,6H)
CH	3.8 (t,1H)	-	4.9 (t,1H)
CH ₂	2.7 (m,2H)	-	3.1-3.4 (m,2H)

Table 3. Déplacements chimiques RMN ¹³C (ppm) des ligands libres et du complexe Pt (II)

	L ¹	L ²	Complexe Pt (II)
C ₁	152	150	160 et 152
C ₂	126	122	130 et 125
C ₃	114	136	117 et 140
C ₄	150	118	153 et 121
C ₅	181	127	185 et 128
C ₆	053	122	56 et 115
C ₇	176	153	180 et 158
C ₈	034	139	38 et 145
C ₉	138	127	142 et 131
C ₁₀	132		136
C ₁₁	134		138
C ₁₂	130		133
C ₁₃	134		138
C ₁₄	132		136

Table 4. Données d'analyse XRD du complexe Pt (II)

Strongest peak no	2 θ (deg)	d (Å)	I/II FWHM (deg)	Intensity (counts)	Integrated Intensity (counts)
09	12.5206	7.06402 088	0.25070	150	2138
22	24.8819	3.57558 084	0.25730	143	2045
27	28.1212	3.17064 100	0.56050	171	4491
38	40.4385	2.22879 038	0.23710	065	0870
45	46.3102	1.95895 043	0.31550	074	1433
51	66.7250	1.40071 003	0.17000	014	0166

Table 5. Données d'analyse thermique du complexe Pt (II)

Compound	Steps	Tb-Tc (°C)	Weight loss (%)	Assignments
Pt(II) complex	1 st	025–200	00.4	Possible water molecule
	2 nd	200–500	46.6	Organic Component
	3 rd	500–900	53.4	PtO

(4) où est la taille des particules du cristal, K est une constante, qui vaut 0,94 pour la grille de Cu, λ est la longueur d'onde des rayons X (1,5406 Å), θ est l'angle de diffraction de Bragg; et $\Delta 2\theta$ est le FWHM. Le complexe a une taille de cristallite de 33 nm, ce qui suggère que les complexes sont dans une phase nanocristalline.

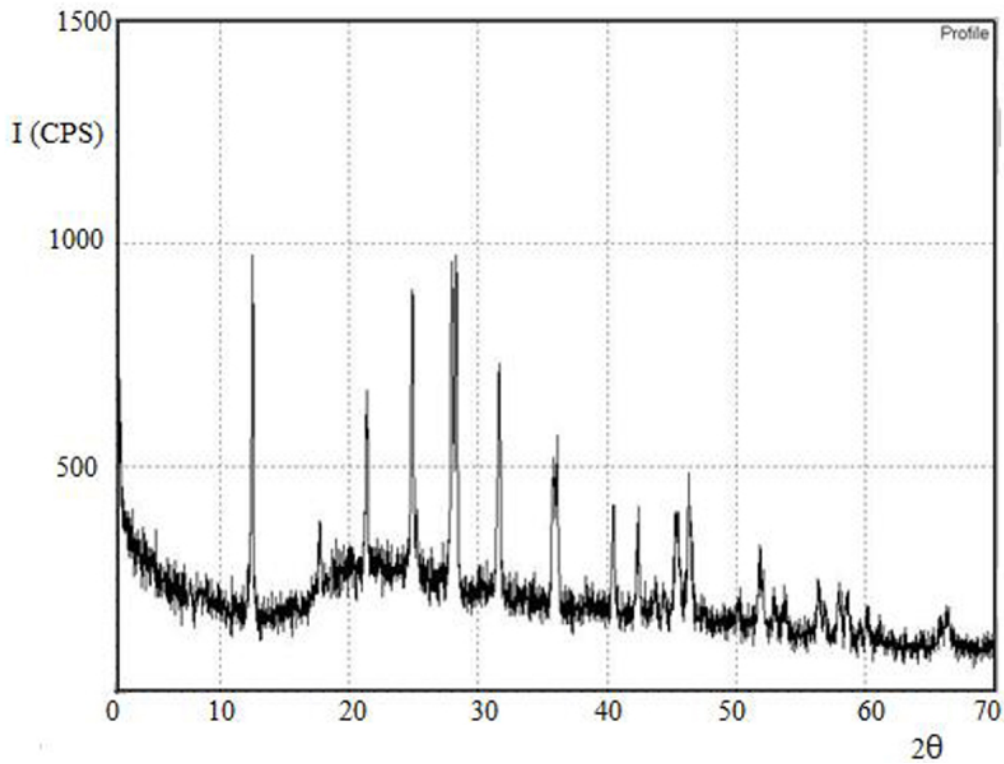


Figure 4. Modèles XRD du complexe Pt (II).

La surface du complexe Pt (II) a été examinée au SEM [81, 82, 83]. SEM est une méthode simple qui indique la structure de la surface du complexe préparé. SEM analyse la surface du complexe montrant des particules de taille petite à moyenne qui ont tendance à s'agglomérer de différentes manières par rapport aux matières premières. L'image MEB du complexe (figure 5) montre que les particules de Pt (II) sont de taille sphérique. Les particules de Pt (II) sont bien visibles dans tout le complexe comme la présence de petits grains de l'ordre du nanomètre. De plus, EDX [81, 82, 83] a été utilisé pour l'analyse élémentaire sur différentes tailles de nanoparticules du complexe (Figure 6). Les résultats obtenus par EDX ont indiqué qu'il y avait des pics de platine, de carbone, d'oxygène et d'azote et que chaque ion métallique pour le complexe de base de Schiff formé était distribué de manière homogène.

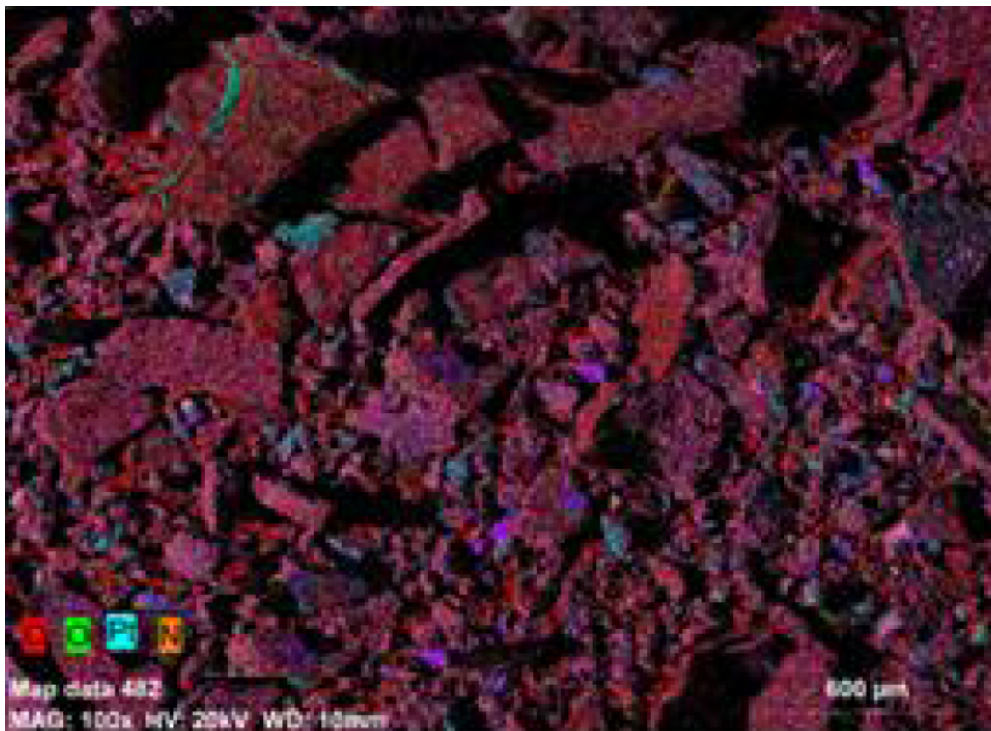


Figure 5. Image SEM du complexe Pt (II).

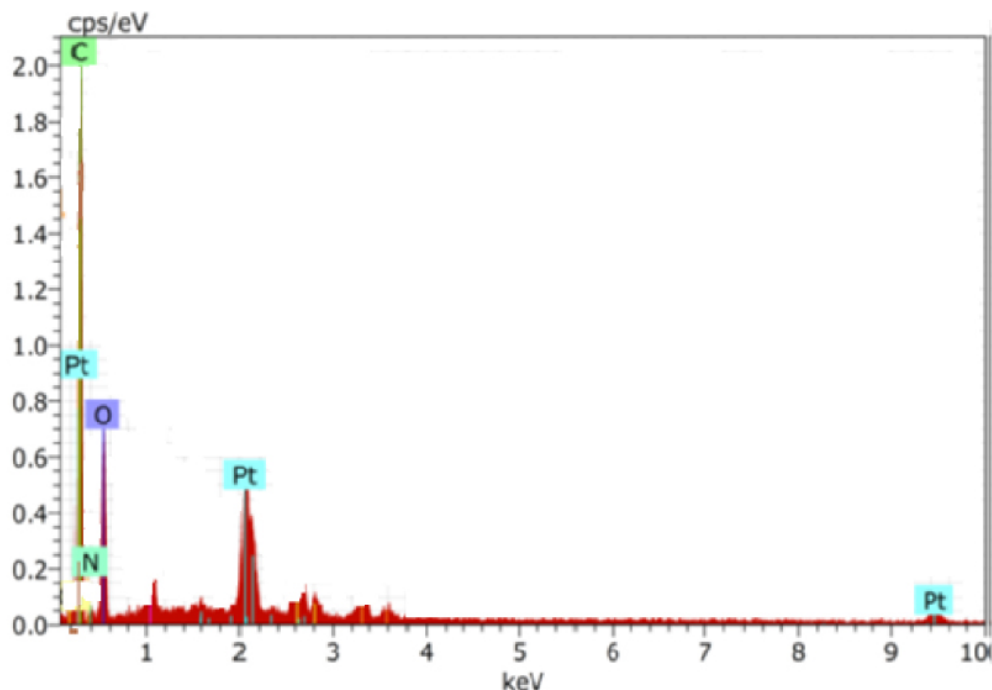


Figure 6. Analyse EDX du complexe Pt (II).

Les valeurs de TG-DTA du complexe sont données dans le tableau 5. Trois étapes de décomposition sont obtenues dans la plage de température de 25 à 900 ° C. La première décomposition dans la plage de 25 à 200 ° C correspond à la perte de 0,4%, qui à son tour correspond à la perte d'éventuelles molécules d'eau. La deuxième décomposition dans la plage de 200 à 500 ° C est la décomposition du composant organique (46,6%). La plage de température de 500 à 1000 ° C conduit à la formation d'oxyde de platine (PtO, 53,4%) sous forme de résidu. Ces résultats indiquent que le complexe présente une bonne compatibilité avec la structure proposée. À la suite de l'analyse thermique, des conclusions qualitatives peuvent être tirées sur la stabilité du complexe.

3.1. Etude de solution

La méthode la plus couramment utilisée pour déterminer la stabilité d'un complexe Pt (II) dans un milieu physiologique est une étude de spectre électronique basée sur le temps du complexe dans un tampon physiologique de référence (50 mM phosphate, 4 mM NaCl, pH 7,4) [84, 85, 86, 87, 88, 89]. Le complexe est peu soluble dans l'eau, mais sa solubilité est assez élevée dans les solvants organiques tels que CHCl₃, CH₃OH et DMF. Par conséquent, la stabilité du complexe Pt (II) dissous dans une quantité minimale de CH₃OH, suivie d'une solution saline tamponnée au phosphate (PBS), donnant une concentration finale du complexe 10⁻³ M à température ambiante a été évalué à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible. Sur la figure 7, les transitions observées dans la plage de 300 à 450 nm, attribuées aux bandes de transfert de charge ligand à métal, sont stables pendant 18 heures. Ce résultat a montré que le complexe Pt (II) est stable lorsqu'il est dissous dans un tampon physiologique de référence.

3.2. Détermination des conditions optimales

Afin d'évaluer la longueur d'onde pour les réactions, diverses solutions avec des valeurs de pH allant de 1 à 10 de la composition molaire (L¹+ L²) avec Pt (II) ont été disposées dans le rapport molaire de 1: 1: 1 (L¹+ L²+ Pt²⁺) et les spectres ont été obtenus à température ambiante. Le complexe a produit une bande d'absorption à λ = 416 nm. Puisque l'absorbance est devenue stable à des valeurs de pH supérieures à 7 (figure 8), la valeur de longueur d'onde λ = 416 nm et la valeur de pH de 7 ont été choisies [90, 91, 92].

3.3. Composition du complexe Pt (II)

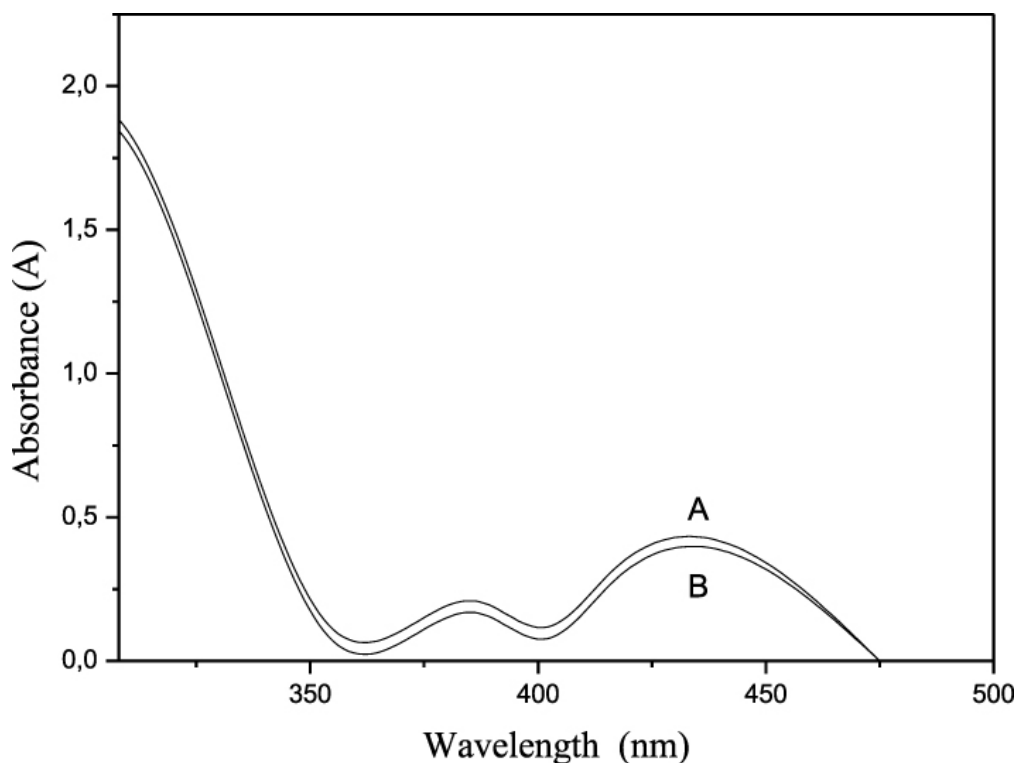


Figure 7. UV – Spectre visible du complexe Pt (II) dans un tampon physiologique à $t = 0$ (a) et $t = 18$ heures (b).

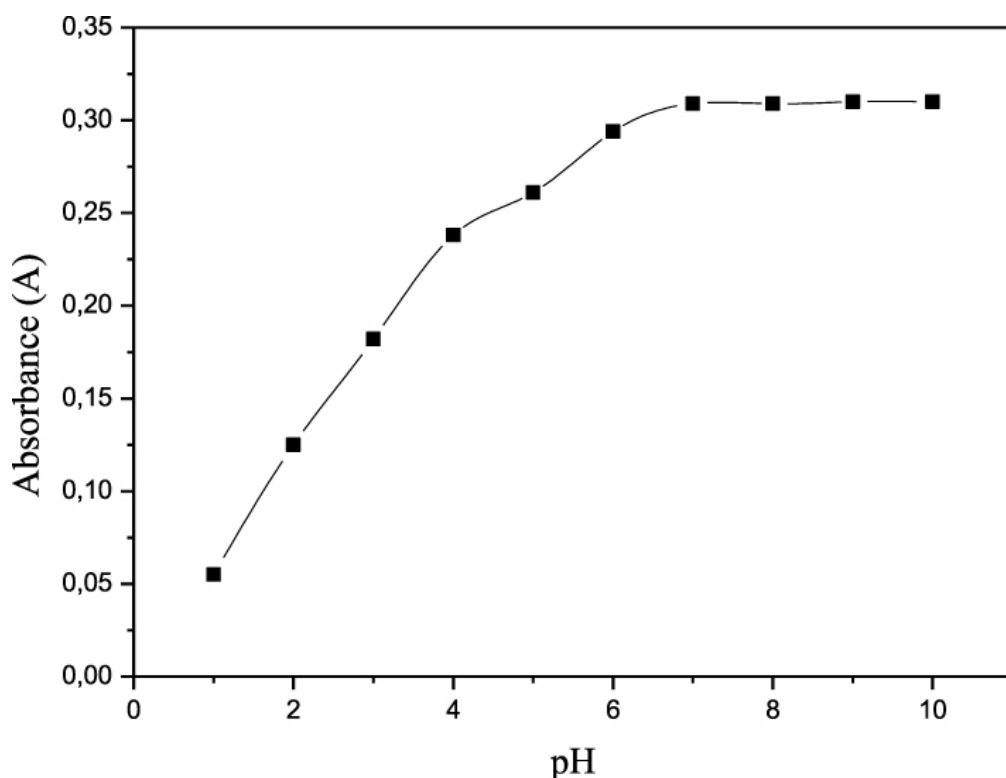


Figure 8. L'effet du pH sur l'absorbance.

La méthode de changement perpétuel du rapport molaire [93] et la méthode de Job des variations continues [94, 95] ont été utilisées pour l'examen de la composition du complexe pendant la réaction. Pour la méthode à changement perpétuel du rapport molaire, diverses solutions méthanoliques ont été préparées à des concentrations totales de 2×10^{-3} M, selon la procédure générale, y compris $L^1 + L^2$ en présence de Pt (II). Les absorbances ont été enregistrées à 416 nm et le graphique de changement perpétuel (Figure 9) a été tracé par rapport à $[Pt^{2+}] / [L^1 + L^2]$ après le réglage d'absorbance nécessaire. Le changement perpétuel a démontré un maximum pour $[Pt^{2+}] / [L^1 + L^2] = 1$. Pour la méthode de Job, diverses solutions ont été préparées à des concentrations totales de 1×10^{-3} M selon la procédure générale, y compris ($L^1 + L^2$) et Pt (II). Les absorbances ont été enregistrées à 416 nm et le graphique de changement perpétuel (figure 10) a été

tracé par rapport à $[Pt^{2+}] / ([Pt^{2+}] + [L^1 + L^2])$. La méthode de Job des variations continues a produit un maximum pour le complexe et est $[Pt^{2+}] / ([Pt^{2+}] + [L^1 + L^2]) \sim 0,5$. Selon les figures 9 et 10, une molécule de L^1 et une molécule de L^2 réagissent avec un ion Pt (II).

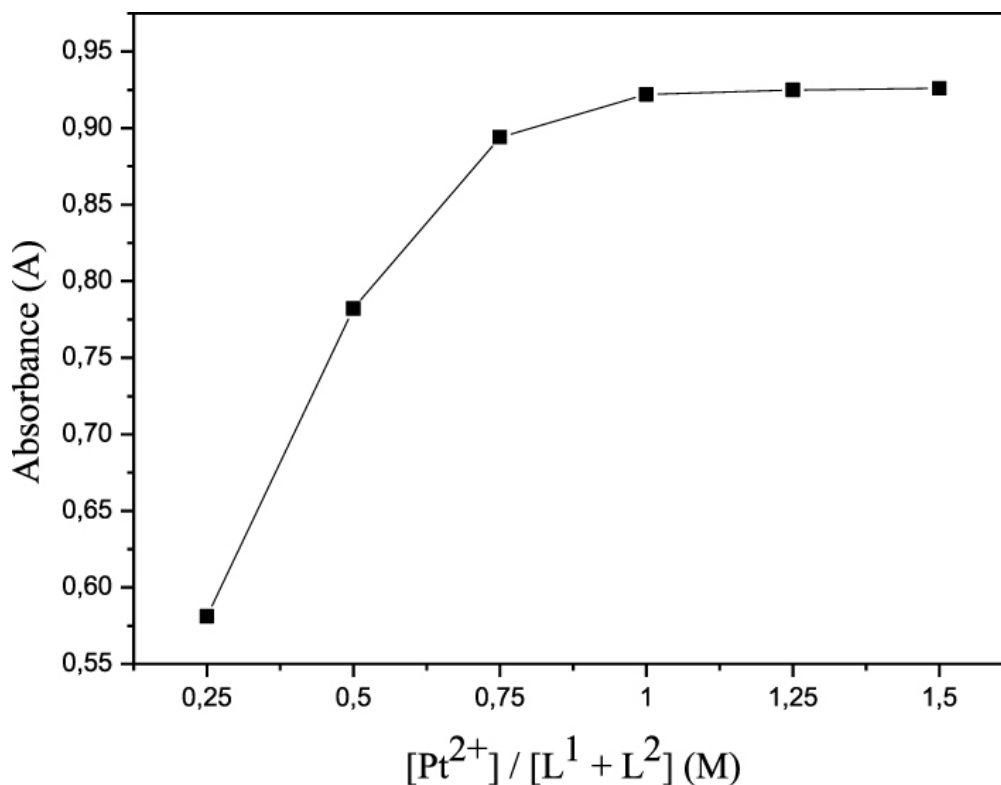


Figure 9. Détermination du rapport molaire.

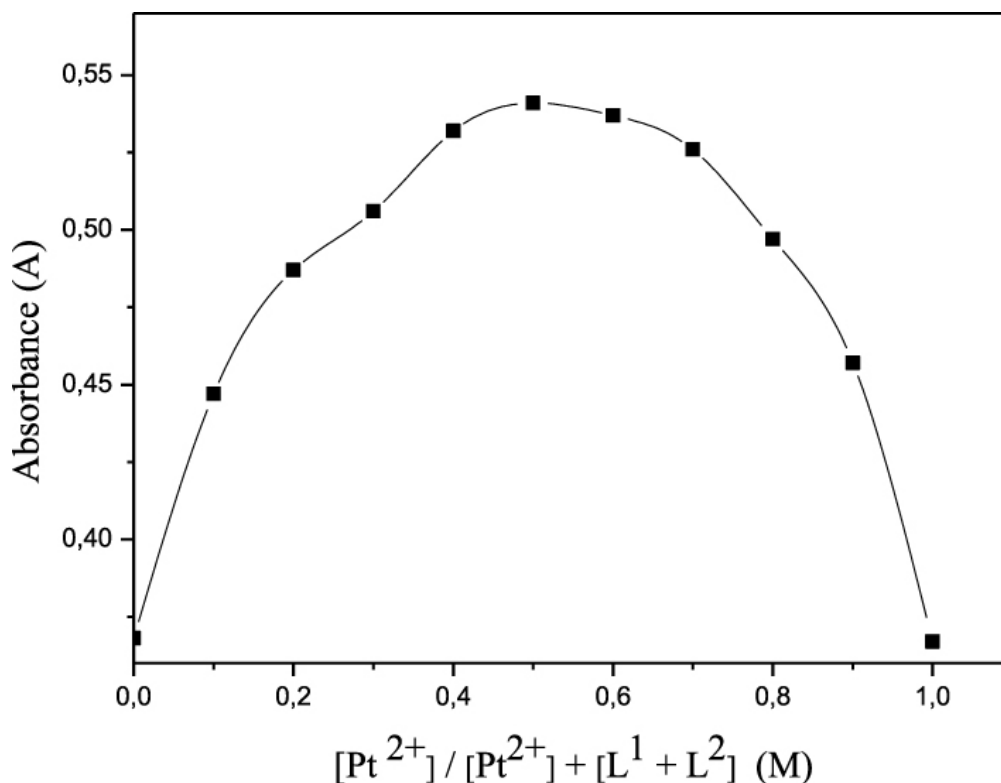
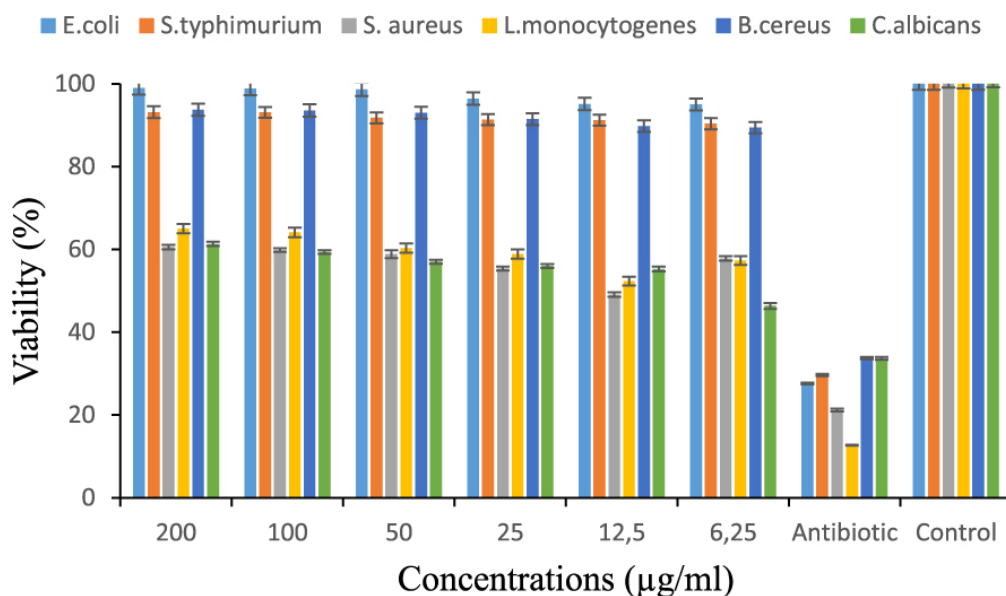


Figure 10. La composition du complexe Pt (II).

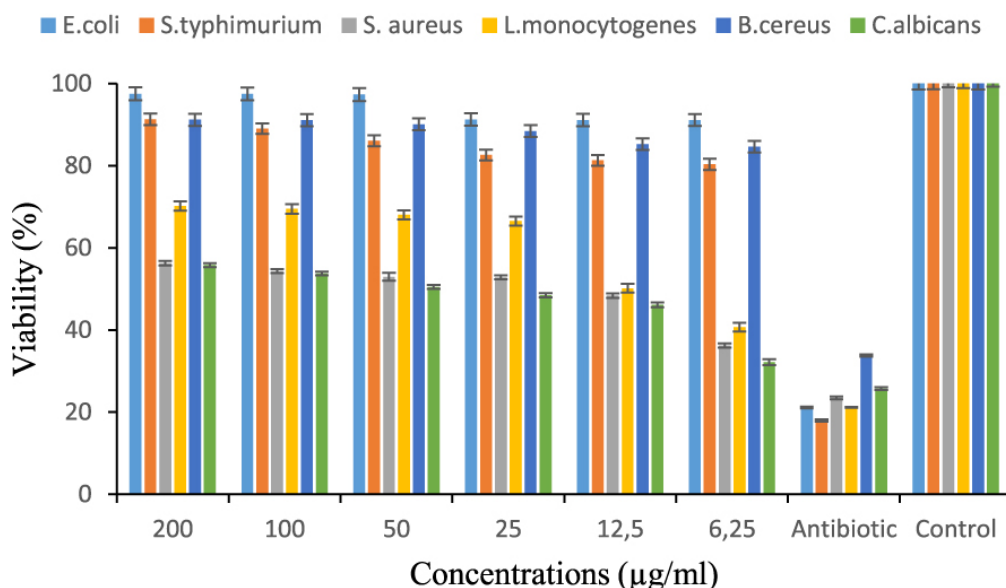
3.4. Résultats de l'activité antimicrobienne

Les propriétés antimicrobiennes de la 8-hydroxyquinoléine (L^2) ont été rapportées dans des études précédentes, L^2 a été déterminée comme étant un agent antimicrobien très puissant contre *S. aureus* Gram positif et le champignon *C. albicans* [29, 30, 31, 32]. Dans cette étude, les activités antimicrobiennes de L^1 et

du complexe Pt (II) ont été évaluées par la méthode de dilution au micro-bouillon et les valeurs CMI ont été calculées. Les activités antimicrobiennes du complexe L¹ et Pt (II) ont été examinées contre des souches bactériennes et fongiques. Les résultats sont enregistrés dans la figure 11 et le tableau 6. Des études antérieures sur l'activité antimicrobienne de divers complexes Pt (II) indiquent un large spectre d'activité antibactérienne et antifongique. Par rapport aux données sur l'activité antimicrobienne de la littérature précédemment rapportée [96, 97, 98], le complexe Pt (II) a une activité significative contre les souches de *S. aureus*, *L. monocytogenes* et *C. albicans* dans notre étude. Selon nos résultats d'activité antimicrobienne, alors que le complexe obtenu était efficace contre *S. aureus*, *L. monocytogenes* et *C. albicans* à des concentrations de 6,25 µg / mL, L¹ a montré une activité antibactérienne modérée contre *S. aureus*, *L. monocytogenes* et *C. albicans* à des concentrations de 12,5, 12,5 et 6,25 µg / mL, respectivement. À la suite d'expériences antimicrobiennes, le complexe synthétisé montre une activité accrue par rapport à L¹ et L². L'activité élevée du complexe Pt (II) peut être due à l'effet de l'ion Pt +2 sur la membrane cellulaire normale. L'activité antibactérienne plus élevée de Pt (II) que L¹ et L² peut être expliquée par la chélation de L¹ et L² avec Pt +2 puisque les chélates métalliques présentent à la fois des propriétés polaires et apolaires [99, 100]. Ces propriétés les rendent aptes à la pénétration dans les cellules. La polarité de l'ion métallique est réduite en raison du partage partiel de la charge positive de l'ion métallique avec les groupes donneurs, tels que l'azote et l'oxygène sur L¹ et L². La chélation améliore la pénétration du complexe dans les membranes lipidiques en augmentant la délocalisation des électrons p sur tout l'anneau chélaté [101, 102]. Il augmente également la nature lipophile des ions métalliques centraux, conduisant à une liposolubilité à travers la couche lipidique des membranes cellulaires. La lipophilie, qui contrôle la vitesse d'entrée des molécules dans la cellule, est modifiée par coordination. Par conséquent, le complexe Pt (II) obtenu peut devenir plus actif que le L libre¹ et L² [103] et peuvent être préférables à d'autres complexes inorganiques de platine (II) en raison de sa grande efficacité dans la prévention des infections.



(a)



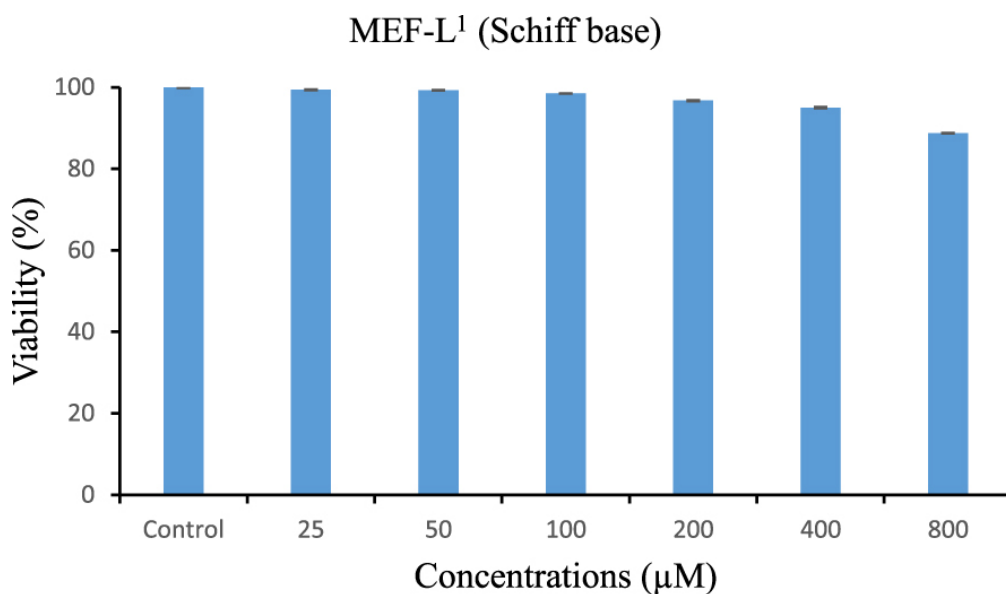
(b)

Figure 11. Les valeurs de viabilité (%) pour L¹ (a) et le complexe Pt (II) (b) à différentes concentrations (200–6,25 µ g / mL) pour *E. coli*, *Salmonella thyphimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, et *Candida albicans* (n = 4) ± SE

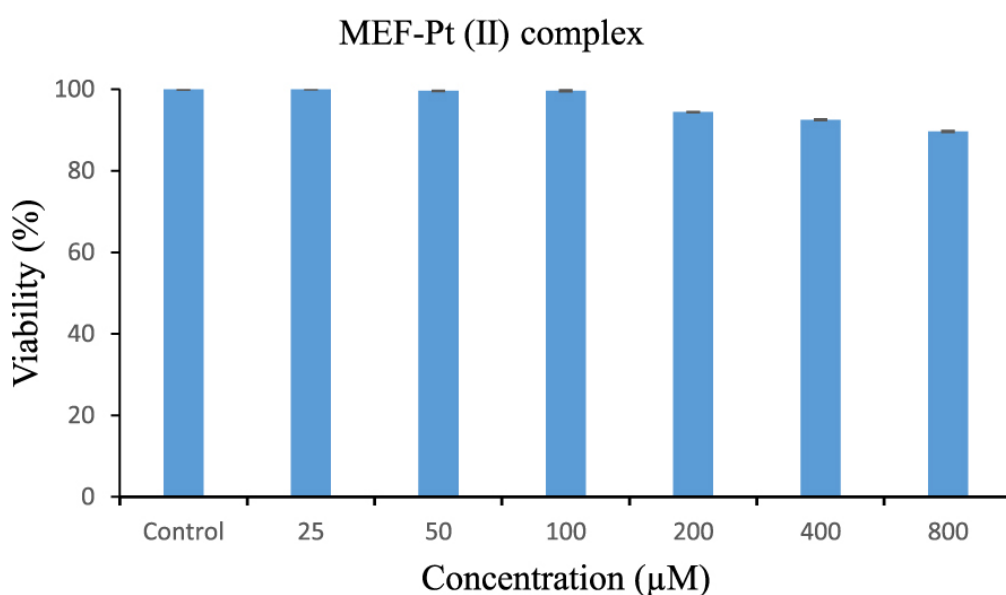
Table 6. Données d'activité antimicrobienne pour le complexe L¹ et Pt (II)

Nom de la bactérie / champignon	Īnhibition% L ¹ (complexe)	Antibiotique	MIC (µ g / mL) L ¹ (complexe)
<i>E. coli</i>	04.9889 (8.8757)0	Ampicilline	06.25 (6.25)
<i>S. typhimurium</i>	09.6174 (19.6877)	Ampicilline	06.25 (6.25)
<i>S. aureus</i>	50.9212 (63.7653)	Ampicilline	12.5 (6.25)0
<i>L. monocytogenes</i>	47.6417 (59.3048)	Ampicilline	12.5 (6.25)0
<i>B. cereus</i>	10.5767 (15.3787)	Ampicilline	06.25 (6.25)
<i>C. albicans</i>	53.6662 (67.8547)	Amphotéricine B	06.25 (6.25)

3.5. Résultats de cytotoxicité



(a)

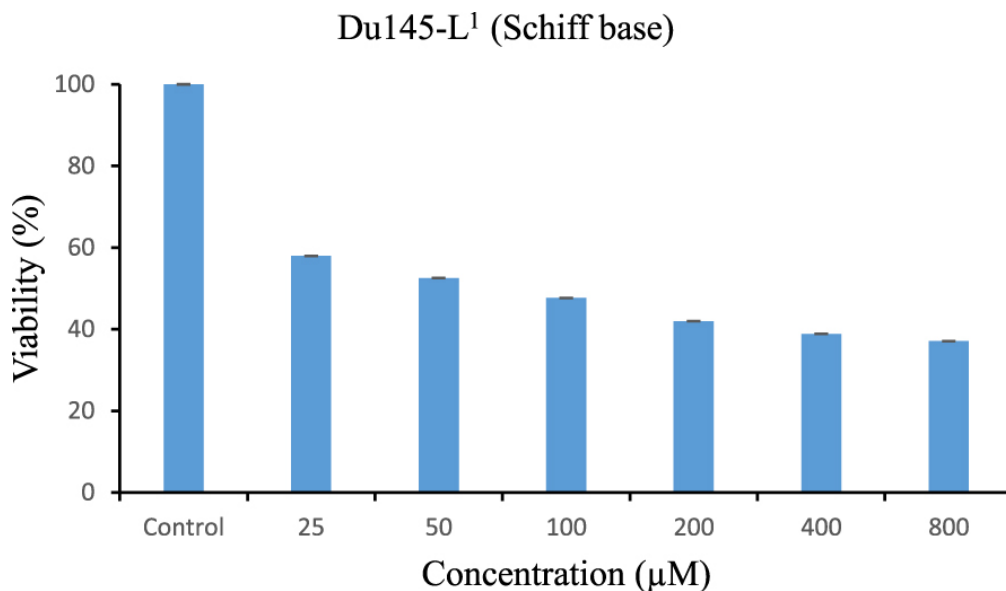


(b)

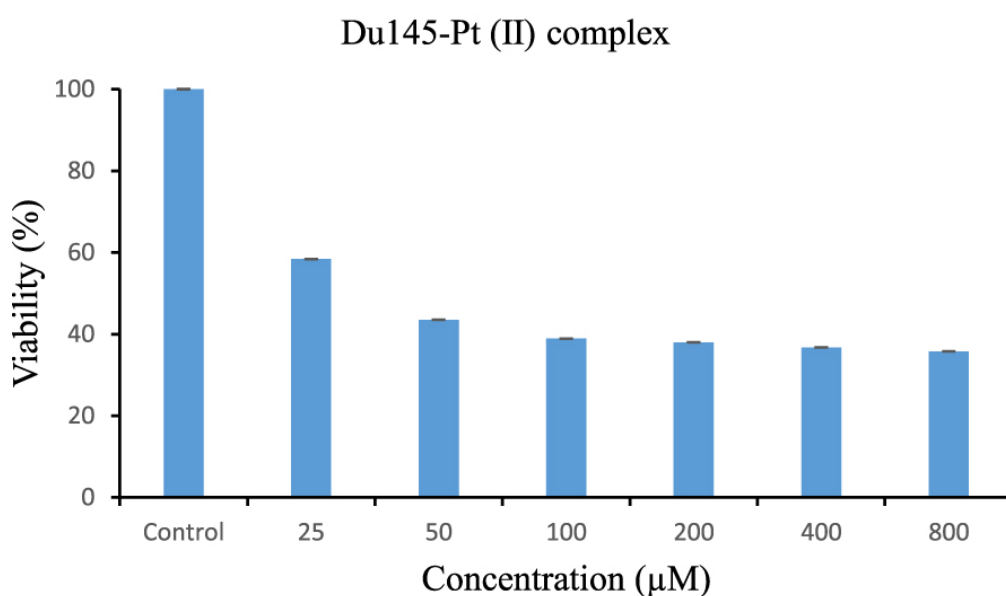
Figure 12. Les valeurs de viabilité (%) de L¹ (a) et du complexe Pt (II) (b) à différentes concentrations (25–800 μ M) pour le MEF. Les valeurs sont présentées comme les moyennes (n = 6) ± SE pendant 24 h.

Les complexes de coordination du Pt (II) présentent des propriétés cytotoxiques et antitumorales intéressantes [106, 107, 108, 109, 110, 111, 112]. Auparavant, de nombreuses études rapportaient les propriétés cytotoxiques de la (L²) 8-hydroxyquinoléine [113, 114]. Par conséquent, dans notre étude, les activités cytotoxiques de L¹ et du complexe Pt (II) ont été déterminées pour les cellules MEF et les cellules cancéreuses Du145 par un test MTT. Les résultats sont présentés dans les figures 12 et 13 . L'IC 50 les valeurs dans la gamme nanomolaire (50% d'inhibition) ont été évaluées à partir des courbes dose-réponse. Les valeurs IC 50 du complexe L¹ et Pt (II) pour le MEF ont été calculées comme > 1000 μ M et > 1000 μ M. Pour le Du145, les valeurs IC 50 de L¹ et Pt (II) ont été déterminées comme 77 μ M et 41 μ M, respectivement. Selon les résultats de l'analyse, aucune mort n'a été observée dans les cellules MEF à aucune concentration, alors que L¹ était efficace sur les cellules cancéreuses Du145 à des concentrations de 100, 200, 400 et 800 μM . Le complexe a montré un effet significatif sur les cellules cancéreuses Du145 à 50, 100, 200, 400 et 800 μ Concentrations M sur 24 h par rapport à leurs groupes témoins respectifs après 24 h. Ces résultats indiquent que la présence de L¹ et L² coordonnés avec un centre Pt (II) conduit à l'activation des propriétés cytotoxiques. À la suite de l'analyse, l'activité cytotoxique du complexe Pt (II) est plus active que

L¹ et L². Dans une étude précédente, A. A. Yadav et al. [115] ont étudié les mécanismes moléculaires de l'activité biologique de l'elesclomol et de ses complexes avec Cu (II), Ni (II) et Pt (II). Dans leur étude, pour le mécanisme de l'activité biologique du complexe métal-élesclomol, ils ont proposé que le métal (II) était sélectivement transporté vers les mitochondries et qu'une réduction enzymatique ou non enzymatique du métal (II) déposé dans les mitochondries donnerait du métal (I). Ils ont également proposé qu'après la réduction et la dissociation du complexe, l'elesclomol était évacué de la cellule et continuait à transporter plus de métal (II) dans la cellule [116]. Le même résultat peut être suggéré pour le mécanisme de l'activité de cytotoxicité de notre complexe Pt (II).



(a)



(b)

Figure 13. Les valeurs de viabilité (%) de L¹ (a) et du complexe Pt (II) (b) à différentes concentrations (25–800 μ M) pour Du145. Les valeurs sont présentées comme les moyennes (n = 6) ± SE pendant 24 h.

3.6. Résultats d'activité antioxydante

Les radicaux libres, qui sont inclus dans le processus de peroxydation lipidique, sont considérés comme jouant un rôle majeur en médecine. Un composé ayant un pouvoir réducteur de radicaux peut servir d'antioxydant potentiel. Les antioxydants sont des piègeurs de radicaux libres qui peuvent prévenir, protéger ou réduire l'extension des dommages oxydatifs. Le test DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) [117, 118, 119, 120, 121] est couramment utilisé pour évaluer la capacité des composés à agir comme des piègeurs de

radicaux libres ou des donneurs d'hydrogène, et pour évaluer l'activité antioxydante. Le test DPPH est réalisé rapidement et facilement avec le spectrophotomètre UV-Visible, ce qui explique l'utilisation répandue dans les études sur les antioxydants. DPPH est un radical azoté stable, qui ne ressemble pas aux radicaux peroxydes transitoires dans la peroxydation lipidique. De nombreux antioxydants qui réagissent rapidement avec les radicaux peroxyde peuvent réagir lentement avec le DPPH ou être inefficaces sur le DPPH en raison de l'encombrement stérique. L'effet des antioxydants sur le piégeage des radicaux DPPH est dû à la capacité de don d'hydrogène ou à l'activité de piégeage des radicaux des échantillons [122]. Une solution de DPPH fraîchement préparée présente une couleur pourpre foncé avec une absorption maximale à 517 nm en raison du radical libre DPPH. Cette couleur violette disparaît généralement lorsqu'elle réagit avec un antioxydant qui peut donner des électrons au radical DPPH et DPPH se transforme en un composé jaune stable (DPPH – H) [100, 117]. Par conséquent, les molécules antioxydantes peuvent éteindre les radicaux libres DPPH, conduisant à une diminution de l'absorbance à 517 nm. La réaction de piégeage entre DPPH et un antioxydant (H – D) est illustrée ci-dessous,

Des antioxydants plus puissants peuvent réduire rapidement l'absorbance. La valeur IC 50, définie comme la concentration de l'échantillon entraînant une réduction de 50% de la concentration de DPPH, est calculée à partir de la régression linéaire des graphiques de concentration des composés testés par rapport au pourcentage moyen d'activité antioxydante [123, 124]. Plus la valeur IC 50 est basse, plus l'activité antioxydante des échantillons testés est élevée. Les activités antioxydantes de L^1 , L^2 et le complexe Pt (II) ont été évalués en utilisant la méthode de piégeage des radicaux DPPH à différentes concentrations. A titre de comparaison, l'hydroxytoluène butylé (BHT) a été utilisé comme étalon. Les résultats antioxydants de L^1 , L^2 et du complexe Pt (II) sont présentés sur la figure 14 et le tableau 7. Les valeurs de CI 50 de L^1 , L^2 et du complexe Pt (II) ont été calculées comme 3,2, 3,6 et 2,3 μ M, respectivement. L'activité antioxydante a été augmentée de manière significative en raison de l'effet de retrait d'électrons de l'ion Pt^{2+} , qui facilite la libération d'hydrogène pour réduire le radical DPPH [125]. Le complexe a également montré un piégeage significatif des radicaux libres lorsqu'il a été testé contre DPPH. En conséquence, il a été déterminé que l'activité antioxydante de L^1 et L^2 était améliorée lors de la complexation avec l'ion Pt^{2+} . Comparé aux données d'antioxydants précédemment rapportées, le complexe Pt (II) synthétisé a montré une activité antioxydante significative. En conséquence, le complexe Pt obtenu en tant qu'antioxydant peut inhiber l'oxydation des lipides ou d'autres molécules en empêchant les réactions oxydatives en chaîne à de faibles concentrations. Ainsi, il peut empêcher les dommages causés aux cellules du corps par l'oxygène [100, 126]. De plus, il peut protéger le corps humain contre les dommages des espèces réactives de l'oxygène produites au cours des fonctions cellulaires normales du corps et impliquées dans l'étiopathogenèse de nombreuses maladies chroniques [127].

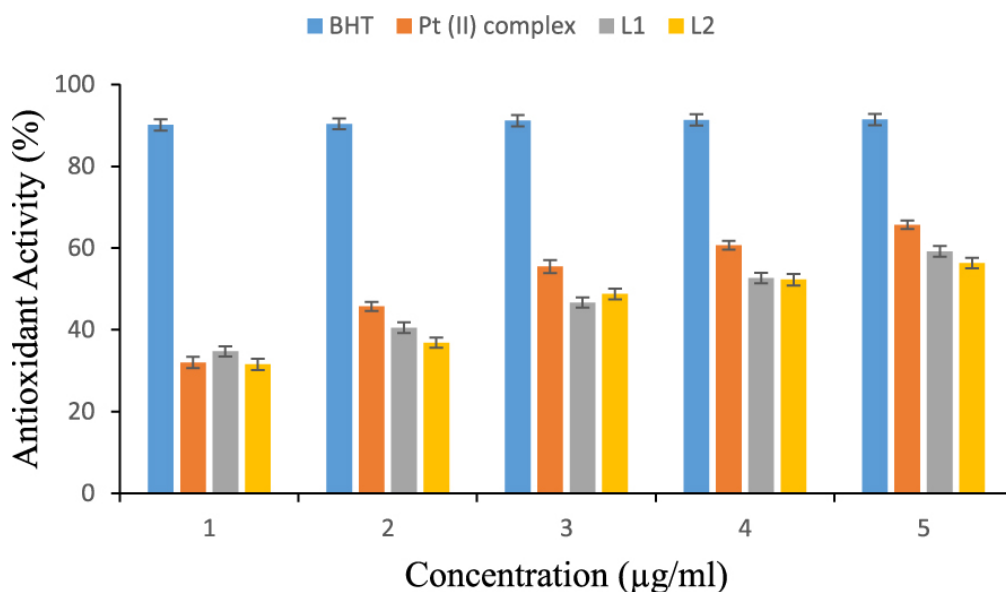


Figure 14. Pourcentage d'activité antioxydante des ligands libres et du complexe Pt (II) (n = 2) ± SE

Table 7. Valeurs IC 50 (μ M) de l'activité antioxydante des ligands libres et du complexe Pt (II)

Composé	IC ₅₀ (μM)
L ¹	3.2
L ²	3.6
Complexe Pt (II)	2.3

4. Conclusion

Dans ce travail, nous avons étudié la synthèse et l'analyse spectrale d'un complexe Pt (II) d'une base de Schiff (L¹) dérivée de la L-phénylalanine et du furfuraldéhyde en présence de 8-hydroxyquinoléine (L²). Selon les résultats d'analyses physico-chimiques, spectrophotométriques et thermiques, de petits décalages de l'analyse spectrale sont observés dans le complexe Pt (II) et la réaction de L¹ et L² en présence de Pt (II) est une réaction complexe. Une molécule de L¹ et une molécule de L² réagissent avec une molécule d'ion Pt (II). Le complexe est actif contre certaines des souches bactériennes et fongiques choisies. Selon les résultats des tests, les activités antimicrobiennes du complexe augmentent par rapport aux activités antimicrobiennes des ligands libres. L¹ et le complexe Pt (II) présentent une forte inhibition de la croissance cellulaire contre les cellules cancéreuses DU145 avec un test MTT impliquant qu'ils induisent l'apoptose dans ces cellules cancéreuses. Considérant que L¹ est efficace sur les cellules cancéreuses DU145 à 100, 200, 400, et 800 μM concentrations de M, la montre complexes d'effet significatif sur les cellules cancéreuses DU145 à 50, 100, 200, 400 et 800 μM concentrations M sur 24 h par rapport aux groupes témoins respectifs après 24 h. Les ligands libres et le complexe Pt (II) ont également une activité antioxydante significative. En conséquence, les résultats de l'activité antioxydante montrent que le complexe est efficace pour empêcher la formation du radical DPPH. Cette activité est expliquée par la théorie de la chélation. De plus, les valeurs de CI 50 observées dans la cytotoxicité et les activités antioxydantes indiquent que le complexe synthétisé présente des propriétés différentielles et sélectives.

Remerciements

Cette étude a été soutenue financièrement par l'Université Trakya, Research Fund (TUBAP, projet # 2016/250). Nous (Prof Özlen ALTUN et étudiant en recherche Melike Özge KOÇER) confirmons que «l'Université de Trakya» n'a fourni un soutien financier que dans le cadre du projet pour les produits chimiques dans le manuscrit et nous déclarons que le soutien reçu n'a conduit à aucun conflit d'intérêts concernant la publication de ce manuscrit. Il n'est pas nécessaire d'obtenir la confirmation de l'Université de Trakya pour publier ce manuscrit.

Données supplémentaires

Des informations complémentaires pour cet article sont disponibles sur le site Web de la revue sous <https://doi.org/10.5802/crchim.9> ou auprès de l'auteur. Les détails expérimentaux et les protocoles de randomisation sont fournis.

Bibliographie

1. Z. Cimerman; S. Miljanic; N. Galic Croat. Chem. Acta Volume 73 (2000), pp. 81-95
2. S. H. Rahaman; H. Chowdhury; D. Bose; R. Ghosh; C. H. Hung; B. K. Ghosh Polyhedron Volume 24 (2005), pp. 1755-1763
3. Z. H. Chohan; M. Arif; M. Sarfraz Appl. Organomet. Chem. Volume 21 (2007), pp. 294-302
4. Y. Li; Z. Y. Yang; T. R. Li Synthesis, Chem. Pharm. Bull. Volume 56 (2008), pp. 1528-1534
5. I. Sakiyan; R. Özdemir; H. Ögütçü Synth. React. Inorg. M. Volume 44 (2014), pp. 417-423
6. A. S. Gaballa; M. S. Asker; A. S. Barakat; S. M. Teleb Spectrochim. Acta part A Volume 67 (2006), pp. 114-121
7. S. Kumar; D. N. Dhar; P. N. Saxena J. Sci. Ind. Res. India Volume 68 (2009), pp. 181-187
8. M. S. Suresh; V. Prakash J. Chem. Volume 8 (2011), pp. 1408-1416
9. G. Nizami; R. Sayyed IOSR J. Appl. Chem. Volume 10 (2017), pp. 40-51

10. M. R. Gill; J. A. Thomas *Chem. Soc. Rev.* Volume 41 (2012), pp. 3179-3192
11. D. C. Carter; J. X. Ho *Adv. Protein Chem.* Volume 45 (1994), pp. 153-203
12. X. M. He; D. C. Carter *Nature* Volume 358 (1992), pp. 209-215
13. H. Liu; Q. Guo; J. Dong; Q. Wei; H. Zhang; X. Sun; C. Liu; L. Li *J. Coord. Chem.* Volume 68 (2015), pp. 1040-1053
14. Q. Wei; J. Dong; P. Zhao; M. Li; F. Cheng; J. Kong; L. Li *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* Volume 161 (2016), pp. 355-367
15. P. Zhao; Q. Wei; J. Dong; F. Ding; J. Li; L. Lia *J. Coord. Chem.* Volume 69 (2016), pp. 2437-2453
16. H. Liu; L. Li; Q. Guo; J. Dong; J. Li *Trans. Met. Chem.* Volume 38 (2013), pp. 441-448
17. Q. Guo; L. Li; J. Dong; H. Liu; T. Xu; J. Li *Spectrochim. Acta A* Volume 106 (2013), pp. 155-162
18. S. Zhai; Q. Guo; J. Dong; T. Xu; L. Li *Trans. Met. Chem.* Volume 39 (2014), pp. 271-280
19. D. R. Laurence; P. N. Bennett; M. J. Brown *Antibacterial drugs, Clinical Pharmacology*, Churchill Livingstone, Edinburgh, Scotland, 1997, 211 pages
20. Z. Guo; P. J. Sadler *Angew. Chem. Int. Ed.* Volume 38 (1999), pp. 1512-1531
21. O. E. Offiong; E. Nfor; A. A. Ayi; S. Martelli *Trans. Met. Chem.* Volume 25 (2000), pp. 369-373
22. I. Sakiyan; N. Gündüz; T. Gündüz *Synth. React. Inorg. M.* Volume 31 (2001), pp. 1175-1187
23. I. Sakiyan *Trans. Met. Chem.* Volume 32 (2007), pp. 131-135
24. B. R. James *Adv. Organomet. Chem.* Volume 17 (1979), pp. 319-405
25. F. R. Hartley *Chem. Rev.* Volume 69 (1969), pp. 799-844
26. P. M. Henry *Palladium Oxidation of Hydrocarbons Catalyzed*, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, Holland, 1979, 41 pages
27. D. E. Webster *Adv. Organomet. Chem.* Volume 15 (1977), pp. 147-188
28. C. Rimbu; R. Danac; A. Pui *Chem. Pharm. Bull.* Volume 62 (2014), pp. 12-15
29. R. Mladenova; M. Ignatova; N. Manolova; T. Petrova; I. Rashkov *Eur. Poly. J.* Volume 38 (2002), pp. 989-999
30. S. S. Patil; G. A. Thakur; M. M. Shaikh (*Int. Sch. Res. Network, ISRN Pharmaceutics* (2011) p. 1-6)
31. V. Prachayasittikul; S. Prachayasittikul; S. Ruchirawat; V. Prachayasittikul *Drug Des. Dev. Ther.* Volume 7 (2013), pp. 1157-1178
32. S. Srisung; T. Suksrichavalit; S. Prachayasittikul; S. Ruchirawat; V. Prachayasittikul *Int. J. Pharm.* Volume 9 (2013), pp. 170-175
33. *Clinical and Laboratory Standards Institute Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard M27-A2*, CLSI, Wayne, PA, 2002
34. I. Kobayashi; H. Muraoka; T. Saika; M. Nishida; T. Fujioka; M. Nasu *J. Med. Microbiol.* Volume 53 (2004), pp. 403-406
35. I. Wiegand; K. Hilpert; R. E. W. Hancock *Nat. Protoc.* Volume 3 (2008), pp. 163-175
36. E. G. Kaya; H. Özbilge; S. Albayrak *ANKEM* Volume 23 (2009), pp. 110-114
37. *Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 15th Informational Supplement. CLSI Document M100-S22*, CLSI, PA, 2012
38. E. Kaya; H. Ozbilge *Turk. J. Med. Sci.* Volume 42 (2012), pp. 325-328
39. M. V. Blagosklonny; A. B. Pardee *Cancer Res.* Volume 61 (2001), pp. 4301-4305
40. L. Giovagnini; L. Ronconi; D. Aldinucci; D. Lorenzon; S. Sitran; D. Fregona *J. Med. Chem.* Volume 48 (2005), pp. 1588-1595
41. R. Kim; M. Emi; K. Tanabe *Cancer Chemoth. Pharm.* Volume 57 (2006), pp. 545-553
42. P. Z. Lu; C. Y. Lai; W. H. Chan *Int. J. Mol. Sci.* Volume 9 (2008), pp. 698-718
43. S. H. Liu; C. Chen; R. S. Yang; Y. P. Yen; Y. T. Yang; C. Tsai *J. Orthop. Res.* Volume 29 (2011), pp. 954-960
44. O. Doganlar; Z. B. Doganlar *Biomed. Res.* Volume 27 (2016), pp. 268-278
45. T. Mossman *J. Immunol.* Volume 65 (1983), pp. 55-63
46. S. Sathiyaraj; R. J. Butcher; C. Jayabalakrishnan *J. Mol. Struct.* Volume 1030 (2012), pp. 95-103
47. M. S. Blois *Nature* Volume 181 (1958), p. 1199-1200
48. K. Shimada; K. Fujikawa; K. Yahara; T. Nakamura *J. Agric. Food Chem.* Volume 40 (1992), pp. 945-948
49. B. Tanti; A. K. Buragohain; L. Guring; D. Kakati; A. K. Das; S. P. Borah *Indian J. Nat. Prod. Resour.* Volume 1 (2010), pp. 17-21
50. A. Choudhary; R. Sharma; M. Nagar; M. Mohsin; H. S. Meena *J. Chil. Chem. Soc.* Volume 56 (2011), pp. 911-917
51. O. A. El-Gammal; M. M. Mostafa *Spectrochim. Acta Part A* Volume 127 (2014), pp. 530-542
52. P. Kavitha; K. L. Reddy *Arab. J. Chem.* Volume 9 (2016), pp. 640-648

53. W. J. Geary *Coord. Chem. Rev.* Volume 7 (1971), pp. 81-122
54. S. F. A. Kettle *Coordination Compounds*, Thomas Nelson, London, 1975
55. J. R. Dyer *Application of Absorption Spectroscopy of Organic Compounds*, Prentice-Hall, New Jersey, 1965
56. O. Siimann; J. Fresco *J. Am. Chem. Soc.* Volume 92 (1970), pp. 2652-2656
57. A. B. P. Lever *Inorganic Electronic Spectroscopy*, Elsevier, New York, 1984
58. R. K. Agarwal; S. Prasad *Turk. J. Chem.* Volume 29 (2005), pp. 289-298
59. S. S. Ezzat Rafidain *J. Sci.* Volume 19 (2008), pp. 42-47
60. J. G. Kang; D. H. Cho; C. Park; S. K. Kang; I. T. Kim; S. W. Lee; H. H. Lee; Y. N. Lee; D. W. Lim; S. J. Lee; S. H. Kim; Y. J. Bae *Bull. Korean Chem. Soc.* Volume 29 (2008), pp. 599-603
61. S. M. S. Jambi; S. S. Kandil *J. Mater. Environ. Sci.* Volume 3 (2012), pp. 591-604
62. K. Nakamoto; V. Morimoto; A. E. Martelli *J. Am. Chem. Soc.* Volume 83 (1961), pp. 4528-4532
63. J. B. Lambert; H. F. Shurwell; L. Verbit; R. G. Cooks; G. H. Stout *Organic Structural Analysis*, Mac Millan, New York, 1976
64. G. Socrates *Infrared Characterization Group Frequencies*, John Wiley, New York, 1980
65. K. Nakamoto *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, John Wiley and Sons, New York, 1986
66. M. S. Islam; M. S. Ahmed; S. C. Pal; Y. Reza; S. Jesmin *Indian J. Chem.* Volume 34 A (1995), pp. 816-818
67. K. Nakamoto *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, John Wiley, New York, 1997
68. I. T. Ahmed; A. A. A. Boraie *J. Chem. Eng. Data* Volume 43 (1998), pp. 459-464
69. M. A. El-Gahami; Z. A. Khafagy; A. M. M. Ali; N. M. Ismail; J. *Inorg Organomet. Polym.* Volume 14 (2004), pp. 117-129
70. S. Katayama; Y. Akahori; H. Mori *Chem. Pharm. Bull.* Volume 21 (1973), pp. 2622-2626
71. A. A. Fomichev; Y. S. Ryabokobylko; A. V. Kessenikh; A. Ataev; B. V. Parusnikov; I. A. Krasavin; V. M. Dziomko *Chem. Heterocycl. Com.* Volume 13 (1977), p. 996-997
72. L. Jin; I. Sakiyan; N. S. Gonzales; D. Lane; S. Cherala *Inorg. Chim. Acta Part A* Volume 423 (2014), pp. 72-78
73. P. G. Jones *Chemistry in Britain* Volume 17 (1981), pp. 222-225
74. P. Van Der Sluis; A. M. F. Hezemans; J. Kroon *J. Appl. Crystallogr.* Volume 22 (1989), pp. 340-344
75. M. Zhang; Y. Li; Z. Yan; J. Jing; J. Xie; M. Chen *Electrochim. Acta* Volume 158 (2015), pp. 81-88
76. C. S. Dilip; V. Thangaraj; A. P. Raj *Arab. J. Chem.* Volume 9 (2016), p. S731-S742
77. M. D. Udayagiri; N. G. Yernale; B. H. M. Mruthyunjayaswamy *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* Volume 8 (2016), pp. 344-351
78. M. A. Salem; E. A. Bakr; H. G. El-Attar *Spectrochim. Acta Part A* Volume 188 (2018), pp. 155-163
79. B. E. Warren *X-ray Diffraction*, Dover, New York, 1990
80. D. Arish; M. S. Nair *Arab. J. Chem.* Volume 5 (2012), pp. 179-186
81. A. H. Atta; A. I. El-Shenawy; M. S. Refat; K. M. Elsabawy *J. Mol. Struct.* Volume 1039 (2013), pp. 51-60
82. S. P. Velammal; T. A. Devi; T. P. Amaladhas *J. Nanostruct. Chem.* Volume 6 (2016), pp. 247-260
83. F. A. Al-Saif *Int. J. Electrochem. Sci.* Volume 9 (2014), pp. 398-417
84. M. V. Lokhande *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharm. Sci.* Volume 2 (2015), pp. 89-98
85. H. F. G. Barbosa; M. Attjioui; A. P. G. Ferreira; E. R. Dockal; N. E. El Gueddari; B. M. Moerschbacher; E. T. G. Cavalheiro *Molecules* Volume 22 (2017), pp. 1-19
86. H. B. Pedersen; J. Josephsen; G. Kerszman *Chem. Biol. Interact.* Volume 54 (1985), pp. 1-8
87. S. Carotti; A. Guerri; T. Mazzei; L. Messori; E. Mini; P. Orioli *Inorg. Chim. Acta* Volume 281 (1998), pp. 90-94
88. F. Abbate; P. Orioli; B. Bruni; G. Marcon; L. Messori *Inorg. Chim. Acta* Volume 311 (2000), pp. 1-5
89. A. Casini; M. C. Diawara; R. Scopelliti; S. M. Zakeeruddin; M. Gratzel; P. J. Dyson *Dalton Trans.* Volume 39 (2010), pp. 2239-2245
90. V. Amani; A. Abedi; S. Ghabeshi; H. R. Khavasi; S. M. Hosseini; N. Safari *Polyhedron* Volume 79 (2014), pp. 104-115
91. H. C. Chen; D. G. H. Hettterscheid; R. M. Williams; J. I. Van Der Vlugt; J. N. H. Reek; A. M. Brouwer *Energy Environ. Sci.* Volume 8 (2015), pp. 975-982
92. O. Altun; H. Akbas; E. Dolen *Spectrochim. Acta Part A* Volume 66 (2007), pp. 499-502
93. O. Altun; S. Bilcen *Spectrochim. Acta Part A* Volume 75 (2010), pp. 789-793
94. O. Altun; M. Suozer *J. Mol. Struct.* Volume 1149 (2017), pp. 307-314

95. A. S. Meyer; G. H. Ayres *J. Am. Chem. Soc.* Volume 79 (1957), pp. 49-53
96. P. Job *Ann. Chim.* Volume 9 (1928), pp. 113-203
97. P. Job *Ann. Chim.* Volume 6 (1936), pp. 97-105
98. N. R. Filipovic; I. Markovic; D. Mitic; N. Polovic; M. Milcic; M. Dulovic; M. Jovanovic; M. Savic; M. Niksic; K. Andelkovic; T. Todorovic *J. Biochem. Mol. Toxicol.* Volume 28 (2014), pp. 99-110
99. A. A. S. Al-Hamdani; A. M. Balkhi; A. Falah; S. A. Shaker *J. Chil. Chem. Soc.* Volume 60 (2015), pp. 2774-2785
100. E. Pahontu; C. Paraschivescu; D. C. Ilies; D. Poirier; C. Oprean; V. Paunescu; A. Gulea; T. Rosu; O. Bratu *Molecules* Volume 21 (2016), p. 674-1-18
101. R. S. Joseyphus; M. S. Nair *Mycobiology* Volume 36 (2008), pp. 93-98
102. I. P. Ejidike; P. A. Ajibade *Molecules* Volume 20 (2015), pp. 9788-9802
103. T. D. Thangadurai; K. Natarajan *Trans. Met. Chem.* Volume 26 (2001), pp. 500-504
104. M. A. Neelakantan; S. S. Marriappan; J. Dharmaraja; T. Jeyakumar; K. Muthukumar *Spectrochim. Acta A* Volume 71 (2008), pp. 628-635
105. N. Farrell *Coord. Chem. Rev.* Volume 252 (2007), pp. 1-31
106. W. Hernandez; J. Paz; A. Vaisberg; E. Spodine; R. Richter; L. Beyer *Bioinorg. Chem. Appl.* Volume 10 (2008), pp. 1-9
107. A. Bakalova; R. Buyukliev; G. Momekov; D. Ivanov *J. Chem. Technol. Metall.* Volume 48 (2013), pp. 631-636
108. L. J. Li; C. Wang; C. Tian; X. Y. Yang; X. X. Hua; J. L. Du *Res. Chem. Intermediat.* Volume 39 (2013), pp. 733-746
109. V. Volarevic; J. M. Vujic; M. Milovanovic; T. Kanjevac; A. Volarevic; S. R. Trifunovic; N. Arsenijevic *J. BUON* Volume 18 (2013), pp. 131-137
110. J. Pranczk; D. Jacewicz; D. Wyrzykowski; L. Chmurzynski *Curr. Pharm. Anal.* Volume 10 (2014), pp. 2-9
111. K. A. Abu-Safieh; A. S. Abu-Surrah; H. D. Tabbat; H. A. Al-Masri; R. M. Bawadi; F. M. Boudjelal; L. H. Tahtamouni *J. Chem.* (2016), pp. 1-7
112. V. Simic; S. Kolarevic; I. Brceski; D. Jeremic; B. Vukovic-Gacic *Turk. J. Biol.* Volume 40 (2016), pp. 661-669
113. A. Y. Shen; S. N. Wu; C. T. Chiu *J. Pharm. Pharmacol.* Volume 51 (1999), pp. 543-548
114. A. Y. Shen; C. P. Chen; S. Roffler *Life Sci.* Volume 64 (1999), pp. 813-825
115. A. A. Yadav; D. Patel; X. Wu; B. B. Hasinoff *J. Inorg. Biochem.* Volume 126 (2013), pp. 1-6
116. M. Nagai; N. H. Vo; L. S. Ogawa; D. Chimmanamada; T. Inoue; J. Chu; B. C. Beaudette-Zlatanova; R. Lu; R. K. Blackman; J. Barsoum; K. Koya; Y. Wada *Free Radic. Biol. Med.* Volume 52 (2012), pp. 2142-2150
117. H. N. Elena; C. T. Miron; P. Gabriela; H. Mihaela; C. Titus; B. T. Alexandru *Int. J. Mol. Sci.* Volume 7 (2006), pp. 130-143
118. S. Medhe; P. Bansal; M. M. Srivastava *Appl. Nanosci.* Volume 4 (2014), pp. 153-161
119. V. Sanna; N. Pala; G. Dessi; P. Manconi; A. Mariani; S. Dedola; M. Rassu; C. Crosio; C. Iaccarino; M. Sechi *Int. J. Nanomed.* Volume 9 (2014), pp. 4935-4951
120. K. Saritha; U. Saraswathi *World J. Pharm. Sci.* Volume 2 (2014), pp. 1545-1551
121. I. P. Ejidike; P. A. Ajibade *Bioinorg. Chem. Appl.* (2015), pp. 1-9
122. P. Arulpriya; P. Lalitha; S. Hemalatha *Merr. Der Chem. Sin.* Volume 1 (2010), pp. 73-79
123. V. Saritha; R. K. Anilakumar; F. Khanum *Int. J. Pharm. Biol. Arch.* Volume 1 (2010), pp. 376-384
124. N. Neelofar; N. Ali; A. Khan; S. Amir; N. A. Khan; M. Bilal *Bull. Chem. Soc. Ethiopia* Volume 31 (2017), pp. 445-456
125. S. Tetteh; D. K. Doodoo; R. Appiah-Opong; I. Tuffour *J. Inorg. Chem.* (2014), pp. 1-7
126. S. Tachakittirungrod; S. Okonogi; S. Chowwanapoon-pohn *Food Chem.* Volume 103 (2007), pp. 381-388
127. D. L. Madhavi; S. S. Deshpande; D. K. Salunkhe *Food Antioxidants: Technological, Toxicological, Health Perspective*, Marcel Dekker, New York, 1996