

UNIVERSITATEA „ALEXANDRU IOAN CUZA” DIN IAȘI
FACULTATEA DE FIZICĂ
ȘCOALA DOCTORALĂ DE FIZICĂ

**CONTRIBUȚII LA STUDIUL
SOLVATOCROMIC ȘI CUANTO-
MECANIC AL UNOR COMPUȘI DE
INTERES BIOMEDICAL**

– Rezumatul tezei de doctorat –

Conducător științific,
Prof. univ. dr. habil. Dan-Gheorghe Dimitriu

Doctorand,
Cristina Maria Dulgheriu (căs. Pavel)

IAȘI
2023

**UNIVERSITATEA „ALEXANDRU IOAN CUZA” DIN IAȘI
FACULTATEA DE FIZICĂ**

La data de, ora, în sala,
dna. **DULGHERIU (CĂS. PAVEL) G. CRISTINA MARIA** va susține, în ședință
publică, teza de doctorat cu titlul **CONTRIBUȚII LA STUDIUL
SOLVATOCROMIC ȘI CUANTO-MECANIC AL UNOR COMPUȘI DE
INTERES BIOMEDICAL** în vederea obținerii titlului științific de doctor în
domeniul **ȘTIINȚE EXACTE - FIZICĂ**

Comisia de doctorat are următoarea componență:

Președinte:

Prof. univ. dr. Diana Mardare

Universitatea "Alexandru Ioan Cuza" din Iași

Conducător științific:

Prof. univ. dr. habil. Dan-Gheorghe Dimitriu

Universitatea "Alexandru Ioan Cuza" din Iași

Referenți:

Prof. univ. dr. Simion AȘTILEAN, m.c. Academia Română

Universitatea Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca

Prof. univ. dr. Mihaela BAICAN

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași

Prof. univ. dr. habil. Silviu Octavian GURLUI

Universitatea "Alexandru Ioan Cuza" din Iași

Teza poate fi consultată la Biblioteca Facultății de Fizică.

CUPRINS

Introducere

Cap. 1 Generalități despre starea lichidă

- 1.1 Caracteristicile stării lichide
- 1.2 Clasificarea lichidelor
- 1.3 Interacțiuni intermoleculare
- 1.4 Modelul Abe
- 1.5 Scări empirice de solvent
- 1.6 Modelul statistic celular al soluțiilor cu trei componente
- 1.7 Modelul Suppan
- 1.8 Modelul Bosch-Rosés
- 1.9 Programul Spartan '14
- 1.10 Programul Gaussian 16

Cap. 2 Studiul cuanto-mecanic al unor tiosemicarbazide cu potențial tuberculostatic

- 2.1 Sinteza unor noi tiosemicarbazide
- 2.2 Optimizarea reacțiilor chimice pentru obținerea tiosemicarbazidelor
- 2.3 Caracterizarea cuanto-mecanică a tiosemicarbazidelor obținute
- 2.4 Studiul activității tuberculostatice a tiosemicarbazidelor sintetizate

Cap. 3 Studiul cuanto-mecanic și solvatocromic al unor 1,2,4-triazol-1-ium ilide în soluții ternare

Cap. 4 Formarea unor complecși și studiul micro-neomogenităților unor amestecuri binare apă-alcool

Cap. 5 Studiul cuanto-mecanic și solvatocromic al albastrului de timol

Concluzii

Bibliografie

INTRODUCERE

Prin efect solvatochromic înțelegem modul în care variază poziția benzii spectrale a unei substanțe atunci când aceasta este dizolvată într-unul sau mai mulți solvenți. În general, se utilizează o substanță spectral activă, introdusă în concentrație foarte mică într-un solvent/solvenți transparenți în domeniul spectral investigat. În stare de gaz ideal, datorită distanțelor mari dintre molecule, interacțiunile intermoleculare sunt neglijate. La trecerea din starea de gaz ideal în starea lichidă interacțiunile dintre moleculele solutului și cele ale solventului, precum și între moleculele de solvent trebuie luate în considerare. Interacțiunile dintre moleculele solutului sunt neglijate, întrucât acestea se află la distanțe mari (datorită dizolvării în concentrații mici). Aceste interacțiuni determină modificări ale poziției spectrelor electronice de absorbție, care, la rândul lor, pot oferi informații despre anumiți parametri ai moleculelor implicate. Unii parametri ai moleculei spectral active în stare excitată pot fi determinați prin modelare moleculară sau experimental, aplicând modele de solvatochromism, dacă se cunosc sau se pot determina prin alte metode valorile parametrilor în stare fundamentală.

De-a lungul timpului au fost dezvoltate mai multe modele matematice, care au drept scop exprimarea cantitativă a mărimii deplasării benzilor spectrale în funcție de parametrii macroscopici (permisivitatea dielectrică, indicele de refracție) și cei microscopici (momentul dipolar electric, polarizabilitatea) ai moleculelor implicate, luându-se în considerare anumite tipuri de interacțiuni intermoleculare care au loc. Printre aceste modele, cele mai cunoscute sunt modelul Abe, modelul Bosch-Rosés, modelul Suppan, modelul statistic celular al soluțiilor cu trei componente etc. De asemenea, au fost dezvoltate mai multe scări de solvent, care pun în legătură deplasarea benzii spectrale cu diferiți parametri determinați experimental cu ajutorul unor substanțe standard: scara Kamlet-Abboud-Taft, scara Z a lui Kosower, scările $E_T(30)$ și E_T^N introduse de Dimroth și Reichardt, scara Catalán.

Prin modelare moleculară înțelegem toate metodele, teoretice și de calcul, care pot fi utilizate pentru a determina sau modela comportamentul și structura unei molecule.

În prezenta lucrare au fost studiate compuși de interes biomedical, modelarea moleculară fiind realizată cu ajutorul programelor Spartan '14 și Gaussian 16, optimizarea structurii moleculelor realizându-se utilizând metode DFT (density functional theory = teoria funcționalei de densitate). De asemenea, au fost efectuate măsurători solvatochromice experimentale, care au permis analiza interacțiunilor intermoleculare care au loc în soluții binare și ternare, precum și determinarea unor parametri microscopici moleculari.

Lucrarea este structurată în două părți, având în total cinci capitole. La baza cercetărilor efectuate au stat aspectele teoretice din literatura de specialitate

prezentate în prima parte a tezei (capitolul I). Astfel, au fost prezentate caracteristicile generale ale stării lichide, clasificarea lichidelor, dar și tipurile de interacțiuni intermoleculare. Au fost descrise principalele modele teoretice aplicate în studiile de solvatocromism. Tot în acest capitol au fost succint prezentate programele de modelare moleculară Spartan '14 și Gaussian 16, programe cu ajutorul cărora a fost realizată analiza cuanto-mecanică în cadrul studiilor prezentate.

Capitolul II este dedicat studiului unor noi tiosemicarbazide, compuși ce au dovedit a avea acțiune tuberculostatică. Compușii au fost studiați și analizați luând ca referință izoniazida, un medicament tuberculostatic aflat în circuitul clinic.

În capitolul III este prezentat studiul cuanto-mecanic și solvatocromic al unor 1,2,4-triazol-1-ium ilide în soluții ternare. Rezultatele obținute au permis stabilirea contribuției fiecărui tip de interacțiune intermoleculară la deplasarea totală a benzii electronice de absorbție a ilidelor investigate în solvenții binari apă-etanol și apă-metanol, precum și estimarea diferențelor dintre energiile de interacțiune în perechi de molecule solut-solvent.

Capitolul IV cuprinde studiul solvatocromic al amestecurilor binare apă-etanol și apă-metanol, în care s-a folosit ca și compus sondă metilazobenzenul. Rezultatele obținute sugerează faptul că studiile solvatocromice pot oferi informații importante legate de micro-neomogenitatea structurii interne a amestecurilor apă-alcool.

În capitolul V este prezentat un studiu solvatocromic al albastrului de timol. Cu ajutorul programelor Spartan '14 și Gaussian 16, au fost determinați o serie de parametri electro-optici ai moleculei de albastru de timol, parametri ce caracterizează reactivitatea chimică a moleculei, dar și capacitatea acesteia de a penetra sau nu membranele celulare. Studiul solvatocromic în soluții binare a fost realizat prin utilizarea a 20 de solvenți, stabilindu-se ponderea diferitelor tipuri de interacțiuni la deplasarea spectrală totală a benzii electronice de absorbție a moleculei de albastru de timol.

Teza se încheie cu o secțiune de concluzii generale, în care au fost evidențiate principalele rezultate obținute pe parcursul studiilor doctorale.

CAPITOLUL I

GENERALITĂȚI DESPRE STAREA LICHIDĂ

1.1 Caracteristicile stării lichide

Starea lichidă este o stare de agregare a materiei, cuprinsă între limita de stabilitate a stării solide și cea a stării gazoase, pentru o densitate și o temperatură date, cu mici excepții [1-4]. Starea lichidă este cea mai răspândită stare de agregare a materiei din natură, fiind considerată o stare condensată, parțial ordonată.

Caracteristici determinante ale lichidelor:

- valorile forțelor determinate de mișcarea de agitație termică sunt comparabile cu valorile forțelor de interacțiune dintre sistemele atomice. Acest lucru arată că în lichide există o ordine locală, ordine care dispare după un interval de timp $\tau \cong 10^{-11}$ s.
- datorită atracției dintre moleculele lichidului prin intermediul forțelor intermoleculare apare tensiunea superficială, care este o proprietate generală a suprafeței libere a lichidelor de a lua o anumită formă geometrică de arie minimă.
- fluidele întâlnite în viața de zi cu zi sunt greu compresibile. Compresibilitatea reprezintă proprietatea de reducere a volumului în prezența unei presiuni externe.
- forțele de coeziune, sunt forțe de atracție care mențin moleculele împreună și ele scad odată cu creșterea distanței.
- o altă caracteristică importantă este vâscozitatea lichidelor.

1.2 Clasificarea lichidelor

Lichidele se clasifică după cum urmează [5-8]:

I. Lichide simple, formate din molecule sferice, fără momente dipolare, forțele de interacțiune sunt de tip van der Waals, nesaturate și neorientate:

- a) lichide monoatomice (heliul, argonul, mercurul, bromul etc.);
- b) lichidele formate din molecule biatomice homonucleare (hidrogenul, azotul etc.), cu molecule nepolare care pot avea însă momente polare de ordin superior;
- c) metale pure în stare lichidă (aurul, sodiul, mercurul etc), în care elementele de structură sunt ionii.

II. Lichide complexe:

- a) lichide polare (acetonitril, cloroform, clorbenzen etc.) având molecule cu momente dipolare permanente;
- b) lichidele cu molecule asociate (apa, alcoolii etc) între moleculele cărora se pot forma punți de hidrogen;
- c) cristale lichide.

1.3 Interacțiuni intermoleculare

Datorită interacțiunilor dintre sarcinile electrice distribuite ale sistemelor atomice, apar forțele intermoleculare.

După natura lor, forțele intermoleculare se împart în [5]:

- 1) forțe intermoleculare de atracție;
- 2) forțe intermoleculare de repulsie;
- 3) forțe intermoleculare cu transfer de sarcină.

Între o moleculă solvită și moleculele unui solvent se pot manifesta următoarele tipuri de interacțiuni:

- a) interacțiuni între două molecule cu momente de dipol electric – forțe de orientare Keesom [6];
- b) interacțiuni între molecule cu moment de dipol electric și molecule nepolare, respectiv între momentele dipolare permanente și momentele dipolare induse – forțe de inducție;
- c) interacțiuni între moleculele nepolare. Mișcările browniene produc deformări temporare ale norilor electronici moleculari, fapt ce conduce la apariția unor momente dipolare instantanee, de valori mici – forțe de dispersie London [7];
- d) interacțiuni de tipul legăturilor de hidrogen, așa numite interacțiuni specifice sau punți de hidrogen [8].

1.4 Modelul Abe

A fost propus de Takehiro Abe în anul 1965 [9]. Pentru a putea investiga starea lichidă se utilizează molecule spectral active (molecule care absorb în domeniul spectral investigat) introduse în concentrație mică, în calitate de sonde, în lichidul pur. Modelul Abe poate fi aplicat lichidelor care au molecule foarte mici, putând fi considerate de formă sferică, între ele exercitându-se forțe de tip van der Waals.

Modelul Abe are la bază următoarele ipoteze [9]:

- moleculele lichidului, indexate cu litera v , și cele ale substanței spectral active, indexate cu litera u , sunt sferice și izotrope;
- sistemul este alcătuit din subsisteme, care conține N molecule de lichid și o singură moleculă spectral activă. Moleculele de lichid se aranjează în jurul moleculei spectral active în straturi concentrice, numite sfere de solvatare (figura 1.1);
- când toate moleculele sunt în stare fundamentală, atunci și sistemul este considerat în stare fundamentală. Dacă molecula spectral activă se află în stare excitată, atunci și sistemul este considerat în stare excitată, moleculele lichidului rămânând în stare fundamentală.

Abe obține următoarea dependență liniară:

$$[\mu_e^2(u) - \mu_g^2(u)] + \alpha\alpha_e(u) = b, \quad (1.1)$$

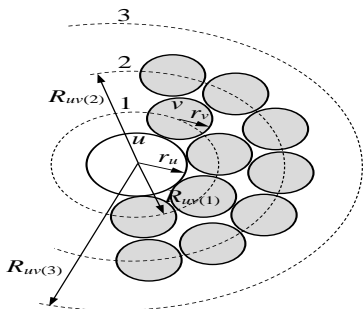


Fig. 1.1: Aranjarea moleculelor de solvent în sfere de solvatare în jurul moleculei spectral active

unde:

$$a = \frac{\frac{3}{2} I_g(v) \alpha_g(u) \frac{I_g(u) - hc\bar{\vartheta}_l}{I_g(v) + I_g(u) - hc\bar{\vartheta}_l}}{4\pi N_A \rho_v \left[\frac{(\varepsilon_v - n_v^2)(2\varepsilon_v + n_v^2)}{\varepsilon_v(n_v^2 + 2)} + \frac{n_v^2 - 1}{n_v^2 + 2} \right]}, \quad (1.2a,b)$$

$$b = \frac{\frac{\bar{\vartheta}_l - \bar{\vartheta}_v}{C} - \frac{3}{2} \frac{I_g(u) I_g(v)}{I_g(u) + I_g(v)} \alpha_g(v) \alpha_g(u)}{4\pi N_A \rho_v \left[\frac{(\varepsilon_v - n_v^2)(2\varepsilon_v + n_v^2)}{\varepsilon_v(n_v^2 + 2)} + \frac{n_v^2 - 1}{n_v^2 + 2} \right]}$$

În această dependență liniară dintre a și b , $\alpha_e(u)$ reprezintă panta dreptei, iar $[\mu_e^2(u) - \mu_g^2(u)]$ este intersecția cu ordonată. Dacă se cunoaște momentul dipolar al moleculei spectral active în stare fundamentală, $\mu_g(u)$, se poate calcula momentul dipolar în stare excitată, $\mu_e(u)$, precum și polarizabilitatea acesteia în stare excitată [2,9,10].

1.5 Scări empirice de solvent

Scările empirice de solvent au fost dezvoltate pentru a clasifica solvenții în funcție de influența lor asupra spectrelor de absorbție și fluorescență ale diferitelor molecule spectral active. Ele stabilesc relații între deplasarea benzilor electronice de absorbție ale moleculelor spectral active și diferiți parametri ai solvenților. Unele scări de solvent sunt construite utilizând rezultate obținute cu una sau mai multe substanțe particulare.

Bakhshiev [11] studiază influența mediului asupra frecvenței tranzițiilor electronice ale moleculelor complexe. Modificările acestora se

datorează interacțiunilor dipolare între molecula spectral activă și moleculele de solvent. În această teorie se consideră că momentele dipolare în stare fundamentală și în stare excitată nu sunt paralele. Bakhshiev propune următoarea ecuație pentru determinarea momentului de dipol:

$$\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f = mf(\varepsilon, n) + const. , \quad (1.3)$$

unde $\bar{\nu}_a$ și $\bar{\nu}_f$ sunt numerele de undă corespunzătoare maximelor benzilor electronice de absorbție, respectiv de fluorescență, $f(\varepsilon, n)$ este o funcție caracteristică solventului și respectă relația:

$$f(\varepsilon, n) = \frac{2n^2 + 1}{n^2 + 2} \left[\frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + 2} - \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \right], \quad (1.4)$$

iar m este panta care se determină din curba de regresie liniară a relației (1.3) și are valoarea:

$$m = \frac{2(\mu_e - \mu_g)^2}{hc\alpha^3}. \quad (1.5)$$

Kamlet, Abboud și Taft introduc trei scări noi de solvent, β , α , și π^* [12-14], unde termenul β se referă la bazicitatea solventului, α la aciditatea acestuia, iar π^* la polarizabilitate, și propun o relație multiliniară de forma:

$$\bar{\nu} = \bar{\nu}_0 + s\pi^* + a\alpha + b\beta. \quad (1.6)$$

Această relație a fost modificată [15] pentru a separa contribuția interacțiunilor de orientare-inducție de cea a interacțiunilor de dispersie, ajungându-se la următoarea formă:

$$\bar{\nu} = \bar{\nu}_0 + C_1f(\varepsilon) + C_2f(n) + C_3\alpha + C_4\beta , \quad (1.7)$$

unde

$$f(\varepsilon) = \frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + 2}, \quad f(n) = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2}. \quad (1.8 \text{ a,b})$$

1.6 Modelul statistic celular al soluțiilor cu trei componente

Pentru a varia în mod controlat parametrii unui solvent, sunt utilizate amestecuri de solvenți. Amestecurile conțin un solvent cu valoare mică a parametrului dorit și unul cu valoare mare, după care, în amestecul acestora,

se introduce substanța spectral activă care prezintă benzi de absorbție sau de fluorescență în domeniul de transparență al solvenților.

S-a observat că unele molecule spectral active au deplasări mari de frecvență ale benzilor electronice de absorbție pentru valori mici ale concentrației unuia dintre solvenți, denumit solvent activ. Moleculele solventului activ se vor concentra în apropierea moleculei spectral active (în prima sferă de solvatare).

Ipotezele modelului statistic al soluțiilor cu trei componente sunt [16-18]:

- soluția este alcătuită din subsisteme, alcătuite, la rândul lor dintr-o moleculă spectral activă, indexată cu litera u , de concentrație foarte mică, și un amestec de molecule ale solventului binar, cei doi solvenți fiind indexați cu v_1 , respectiv v_2 ;
- moleculele de solvent se vor așeza în jurul moleculei spectral active în straturi sferice concentrice numite straturi de solvatare;
- moleculele pot fi considerate sferice și izotrope;
- sistemul este alcătuit din subsisteme care au în compoziție o moleculă spectral activă și moleculele de solvenți din primul strat de solvatare.

Considerând sistemul ca fiind unul macrocanonic, izvorul de particule fiind constituit din restul soluției, probabilitatea ca primul strat de solvatare să fie ocupat de N_1 molecule de solvent v_1 și N_2 molecule de solvent v_2 este:

$$P(N_1, N_2) = \frac{1}{Z_N} \frac{N!}{N_1! N_2!} e^{\frac{N_1(\mu_1 - w_1)}{kT}} e^{\frac{N_2(\mu_2 - w_2)}{kT}}, \quad (1.9)$$

unde Z_N este suma statistică, μ_1 și μ_2 sunt potențialele chimice ale moleculelor de solvent, iar w_1 și w_2 sunt energiile de interacțiune dintre molecula u și o moleculă de solvent v_1 , respectiv v_2 .

Se obține o relație de tipul:

$$P(N_1, N_2) = \frac{N!}{N_1! N_2!} p_1^{N_1} p_2^{N_2}, \quad (1.10)$$

unde

$$p_1 = \frac{x_1 e^{-\frac{w_1}{kT}}}{x_1 e^{-\frac{w_1}{kT}} + x_2 e^{-\frac{w_2}{kT}}}, \quad p_2 = \frac{x_2 e^{-\frac{w_2}{kT}}}{x_1 e^{-\frac{w_1}{kT}} + x_2 e^{-\frac{w_2}{kT}}}. \quad (1.11a,b)$$

Se poate caracteriza omogenitatea primei sfere de solvatare, utilizând funcția de exces $\partial_{(1)}$, dar și constanta de solvatare preferențială k_{12} :

$$\partial_{(1)} = p_1 - x_1, \quad k_{12} = \frac{p_1 x_2}{p_2 x_1}. \quad (1.12a,b)$$

Valoarea pozitivă a funcției de exces, dar și valoarea constantei de solvatare preferențială mai mare decât 1 arată că ponderea statistică medie a solventului activ în prima sferă de solvatare este mai mare decât fracția sa molară din întregul lichid.

1.7 Modelul Suppan

Amestecurile de solvenți cu polarități dielectrice diferite prezintă un proces de solvatare preferențială, numit de către Suppan „îmbogățire dielectrică” [19], atunci când în ele se dizolvă molecule polare. Astfel, solutul este solvatat preferențial de către solventul cel mai polar, care tinde să ocupe prima sferă de solvatare, proces exotermic, dar defavorizat de entropie [20]. Modelul propus de către Suppan [19,21] ia în considerare doar interacțiunile universale între solut și solvent, neglijând interacțiunile specifice, care au la bază legăturile de hidrogen. Acest lucru face ca, de multe ori, modelul să nu poată caracteriza corect compoziția primei sfere de solvatare.

$$Z = 3\mu^2 M \Delta f(D)_{N,p} / 8\pi RT \delta r^6 \quad (1.13)$$

a fost numit indice de solvatare preferențială [22].

1.8 Modelul Bosch-Rosés

Acest model [23] studiază influența interacțiunilor specifice solut-solvent și solvent-solvent asupra solvătării preferențiale în solvenți binari. Modelul presupune că cei doi solvenți interacționează formând o structură comună, cu o valoare a indicatorului E_T (30) [24] care nu este întotdeauna intermediară între cei doi solvenți.

$$E = \frac{E_1(1-x_2)^2 + E_2 f_{2/1} x_2^2 + E_{12} f_{12/1} (1-x_2)x_2}{(1-x_2)^2 + f_{2/1} x_2^2 + f_{12/1} (1-x_2)x_2}. \quad (1.14)$$

Utilizând această ecuație, prin regresie neliniară se pot determina parametrii de solvatare preferențială $f_{2/1}$ și $f_{12/1}$, precum și energia E_{12} . Cunoscând acești parametri, se pot determina fracțiile molare ale solventilor în prima sferă de solvatare, cu ajutorul formulelor:

$$y_1 = \frac{(1-x_2)^2}{(1-x_2)^2 + f_{2/1} x_2^2 + f_{12/1} (1-x_2)x_2}, \quad (1.15.a)$$

$$y_2 = \frac{f_{2/1}x_2^2}{(1-x_2)^2 + f_{2/1}x_2^2 + f_{12/1}(1-x_2)x_2}, \quad (1.15b)$$

$$y_{12} = \frac{f_{12/1}(1-x_2)x_2}{(1-x_2)^2 + f_{2/1}x_2^2 + f_{12/1}(1-x_2)x_2}. \quad (1.15c)$$

1.9 Programul Spartan '14

În prezenta teză, pentru modelarea structurilor optimizate ale moleculelor cu ajutorul acestui program s-a folosit teoria funcționalei de densitate (DFT), metoda EDF2, împreună cu setul 6-31G*. Conform teoriei funcționalei de densitate, energia totală a unui sistem cuantic poate fi scrisă ca o funcțională a densității de sarcină. Metoda DFT utilizează metoda Kohn-Sham, în care densitatea funcțională este formată din energia cinetică, un potențial extern, energia de corelare și energia de schimb. Datorită cerințelor computaționale nu foarte ridicate, această metodă permite abordarea moleculelor poliatomice mai mari și macromoleculelor.

1.10 Programul Gaussian 16

Pornind de la legile fundamentale ale mecanicii cuantice, programul Gaussian 16 [25] furnizează nu doar structura optimizată a moleculei, ci oferă și o gamă largă de metode pentru rezolvarea unor probleme și determinarea unor caracteristici și parametri fizici în legătură cu diverși compuși chimici sau procese chimice, cum ar fi: cuplajul antiferomagnetic, sarcini per atom, energia de solvatare, momentul de dipol și de multipol, densitatea electronilor, dicroismul circular electronic, potențialul electrostatic, forma benzilor electronice de tranziție, constantele de cuplaj hiperfin, potențialul de ionizare, spectrele IR, VIS, UV și Raman, orbitalii moleculari, deplasările chimice și constantele de cuplaj în spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară, polarizabilitatea și hiperpolarizabilitatea, activitatea optică Raman, analiza termochimică, spectrele vibronice, etc. În prezenta teză, pentru modelarea structurilor optimizate ale moleculelor cu ajutorul acestui program s-a folosit teoria funcționalei de densitate (DFT), metoda CAM-B3LYP [26], împreună cu setul 6-311G+. Această combinație asigură o precizie suficient de bună, la un cost de calcul relativ scăzut.

CAPITOLUL II

STUDIUL CUANTO-MECANIC AL UNOR TIOSEMICARBAZIDE CU ACTIVITATE TUBERCULOSTATICĂ

Studiile din literatura de specialitate acordă compușilor heterociclici un spațiu amplu, având în vedere că aceștia au contribuit la dezvoltarea societății atât din punct de vedere biologic, cât și din punct de vedere al calității vieții [27].

Cercetarea prezintă evidențiază importanța naturii și a poziției radicalilor în moleculă, având în vedere numărul mare de compuși în care au fost observate astfel de dependențe între proprietăți și substituenți. Astfel, este interesant de evidențiat activitatea antibacteriană [28-32], anticonvulsivă [33], antifungică [34,35], citostatică [36-38], antioxidantă [39], mai ales atunci când gruparea tiosemicarbazidă este legată de un heterociclu [40]. Din aceste motive, se poate concluziona că un rol important în activitatea farmacologică a derivaților tiosemicarbazidelor îl are structura moleculei în ansamblu.

2.1 Sinteza noilor tiosemicarbazide

În acest studiu este prezentată sinteza unor noi tiosemicarbazide, a căror grupare activă are ca suport esterul etilic al acidului 5-nitrobenzimidazol-2-il-sulfonil-acetic.

Pentru a obține astfel de combinații sunt necesari o serie de intermediari, cum ar fi acidul 5-nitrobenzimidazol-2-il-mercapto-acetic (notat cu I în figura 2.1), care a fost obținut prin reacția 5-nitro-2-mercaptobenzimidazolului cu acid monocloroacetic în apă fierbinte (figura 2.1).

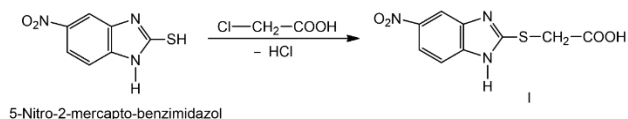


Fig. 2.1: Sinteza acidului 5-nitro-benzimidazol-2-il-mercapto-acetic (I)

Compusul I a fost oxidat cu o soluție apoasă diluată de permanganat de potasiu, prin încălzire în baie de apă, obținându-se acidul 5-nitrobenzimidazol-2-il-sulfonil-acetic (notat cu II în figura 2.2). În sinteză s-a folosit un ușor exces de permanganat de potasiu față de cantitatea rezultată din calculul stoichiometric.

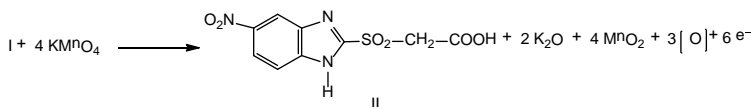


Fig. 2.2: Sinteza acidului 5-nitrobenzimidazol-2-il-sulfonil-acetic (II)

Acidul 5-nitrobenzimidazol-2-il-sulfonil-acetic II obținut anterior, prin tratare cu alcool etilic anhidru și în prezența acidului sulfuric concentrat, la reflux, a fost transformat în esterul etilic corespunzător (notat cu III în figura 2.3).

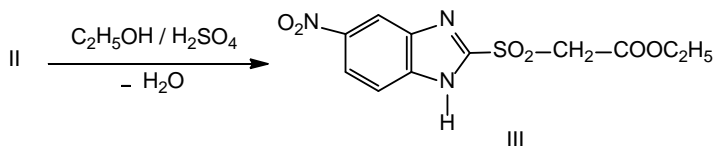


Fig. 2.3: Sinteza esterului etilic al acidului 5-nitrobenzimidazol-2-il-sulfonil-acetic (III)

Esterul etilic al acidului 5-nitrobenzimidazol-2-il-sulfonil-acetic III a servit ca precursor în etapa următoare, pentru obținerea hidrazidei acidului 5-nitrobenzimidazol-2-il-sulfonil-acetic (notat cu IV în figura 2.4).

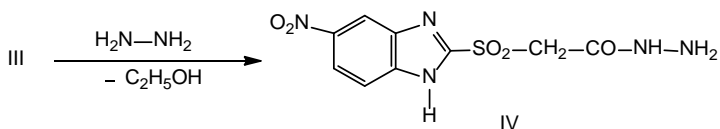


Fig. 2.4: Sinteza hidrazidei acidului 5-nitrobenzimidazol-2-il-sulfonil-acetic (IV)

Produsul brut se purifică prin recristalizare din alcool metilic.

Sinteza 1-(5'-nitrobenzimidazol-2'-il-sulfonil-acetil)-4-aryl-tiosemicarbazidelor s-a realizat conform procedurilor descrise în literatura de specialitate pentru alte tipuri de tiosemicarbazide [41-44], în soluție de alcool metilic, prin încălzirea până la fierbere a unui amestec de hidrazidă a acidului 5-nitrobenzimidazol-2-il-sulfonil-acetic (IV) cu izotiocianați de fenil, para-tolil, para-metoxifenil.

0.05 moli de hidrazidă a acidului 5-nitrobenzimidazol-2-il-sulfonil-acetic (IV) se dizolvă în 75 ml de alcool metilic anhidru prin încălzire ușoară. La soluția obținută se adaugă 0.005 moli de izotiocianat aromatic în 10 ml de alcool metilic anhidru. Amestecul de reacție este refluxat pe baie de apă timp de 3-4 ore. După 45-50 de minute de încălzire apare un precipitat cristalin, care devine din ce în ce mai abundent în timpul încălzirii. Precipitatul se răcește, se filtrează sub vid și se usucă.

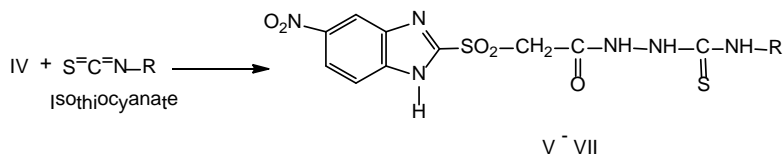


Fig. 2.5. Sinteza 1-(5'-nitrobenzimidazolului-2'-il-sulfonil-acetil)-4-aryl-tiosemicarbazidelor (V-VII) ($R = -\text{C}_6\text{H}_5$ (V); $R = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ (p) (VI); $R = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ (p) (VII))

2.2 Optimizarea reacțiilor chimice pentru obținerea tiosemicarbazidelor V-VII

Utilizând datele obținute în experimentele 3² și în experimentul organizat în centrul domeniului variabilei, s-au obținut următoarele ecuații:

- pentru compusul V:

$$\eta = 79.88 + 0.83x_1 - 0.67x_2 - 0.25x_1x_2 - 3.83x_1^2 - 3.67x_2^2 \quad (2.1)$$

- pentru compusul VI:

$$\eta = 84.33 + 0.33x_1 - 0.67x_2 + 0.25x_1x_2 - 3.00x_1^2 - 3.00x_2^2 \quad (2.2)$$

- pentru compusul VII:

$$\eta = 89.22 - 0.17x_1 - 0.50x_2 - 1.83x_1^2 - 3.84x_2^2 \quad (2.3)$$

Variabile adimensionale iau valori între -1 și $+1$.

Dependența randamentului de reacție de variabile adimensionale este ilustrată în figura 2.6 pentru cei trei compuși noi.

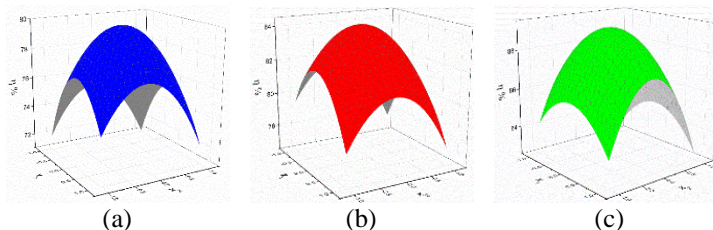


Fig. 2.6: Dependența randamentului de reacție de variabile adimensionale în procesul de optimizare a reacțiilor, pentru compușii V (a), VI (b) și, respectiv, VII (c)

Utilizând relațiile (2.1) – (2.3), se pot calcula condițiile favorabile pentru reacțiile chimice în care se obțin substanțele V-VII, pentru a economisi substanțe precursorare, energie și timp. Cele mai favorabile condiții în care pot avea loc reacțiile de obținere a compușilor V-VII sunt prezentate în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1: Cele mai favorabile condiții pentru obținerea compușilor V-VII

Compus	x_1 ; $T(^{\circ}\text{C})$	x_2 ; $t(\text{h})$	η (%)
V	0.11 (64.55)	-0.09 (3h 57min 18s)	79.83
VI	-0.05 (64.47)	0.11 (3h 33min 25s)	84.22
VII	-0.05 (64.47)	-0.07 (3h 57min 54s)	89.24

2.3. Caracterizarea cuanto-mecanică a tiosemicarbazidelor obținute

Din figura 2.7 rezultă că înlocuirea hidrogenului cu gruparea $-\text{CHO}_3$ (în compusul VI) sau cu gruparea $-\text{OCH}_3$ (în compusul VII) nu influențează aranjamentul spațial al atomilor din aceste molecule.

O serie de parametri moleculari calculați de programul Spartan '14 sunt enumerați în tabelul 2.2. Din acest tabel se poate observa egalitatea momentelor dipolare ale compușilor V și VI și valoarea mai mare pentru compusul VII. De asemenea, acest compus are cea mai mare polarizabilitate în comparație cu compușii V și VI. Aria suprafeței polare (PSA) pentru toți cei trei compuși este mai mică de 140 \AA^2 , astfel că aceste molecule sunt capabile să traverseze membranele celulare [45-48].

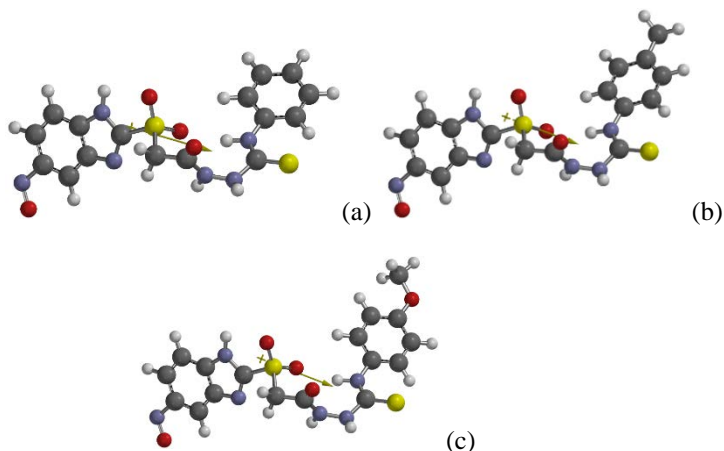


Fig. 2.7. Structurile moleculare optimizate ale tiosemicarbazidelor V (a), VI (b) și, respectiv, VII (c). Săgeata indică orientarea momentului de dipol electric al moleculei. Culoarea atomilor: carbon – gri, hidrogen – alb, oxigen – roșu, azot – albastru, sulf - galben

Tabelul 2.2: Parametrii moleculari ai compușilor V-VII

Parametrul molecular	V	VI	VII
Formula	$C_{16}H_{14}N_6O_4S_2$	$C_{17}H_{16}N_6O_4S_2$	$C_{17}H_{16}N_6O_5S_2$
Masa moleculară (uam)	418.46	432.49	448.48
Energia (ua)	-2043.00	-2082.28	-2157.46
Energia (aq) (ua)	-2043.04	-2082.32	-2157.50
Energia de solvatare (kJ/mol)	-106.27	-103.38	-112.60
E_{HOMO} (eV)	-5.50	-5.48	-5.21
E_{LUMO} (eV)	-3.32	-3.31	-3.31
Momentul dipolar (D)	7.67	7.67	8.85
Suprafața (Å^2)	393.69	413.47	424.41
Volumul (Å^3)	362.52	380.81	389.46
Aria suprafeței polare (Å^2)	125.37	125.06	133.00
Ovalitatea	1.60	1.63	1.65
Polarizabilitatea (Å^3)	70.27	71.67	72.52
Numărul de posibilități de formare a legăturilor de hidrogen prin donare de protoni (HBD count)	2	3	3

Numărul de posibilități de formare a legăturilor de hidrogen prin acceptare de protoni (HBA count)	11	11	12
--	----	----	----

2.4. Studiul activității tuberculostatice a tiosemicarbazidelor V-VII

Cunoscând importanța componentei tiosemicarbazidice în ceea ce privește activitatea tuberculostatică, au fost testați compușii V-VII din acest punct de vedere, luând ca referință izoniazida, un medicament tuberculostatic aflat în circuitul clinic

Testele au fost efectuate pe *Mycobacterium tuberculosis*, aplicând metoda diluției în serie, în mediu lichid, utilizând un mediu Youmans cu ser de bovină. Tulpina de *Mycobacterium tuberculosis* a fost inoculată la o concentrație de 0.01 mg / 5 mL de mediu de cultură. Pentru testare, au fost preparate soluții ale tiosemicarbazidelor V-VII în DMSO prin dizolvarea a 100 μg de tiosemicarbazidă într-un amestec de dimetilsulfoxid și tampon fosfat (pH = 7), într-un raport volumetric de 1:4 (V/V). Concentrația tiosemicarbazidelor în mediul de cultură a fost variată (5, 10, 20, 30 și, respectiv, 40 μg/mL). Citirile au fost efectuate după 6 și, respectiv, 15 zile de la inoculare, rezultatele fiind prezentate în tabelul 2.3.

Tabelul 2.3. Activitatea tuberculostatică a tiosemicarbazidelor V- VII împotriva *Mycobacterium tuberculosis*, in vitro, comparativ cu izoniazida (IAH)

Compus	Concentrația de tiosemicarbazide în mediul de cultură (μg/mL)										Concentrația minimă inhibitorie (μg/mL)
	5		10		20		30		40		
	6 zile	15 zile	6 zile	15 zile	6 zile	15 zile	6 zile	15 zile	6 zile	15 zile	
V	++	+++	++	++	++	+	-	-	-	-	30
VI	++	+++	++	+	-	-	-	-	-	-	20
VII	++	+++	+	-	-	-	-	-	-	-	15
IAH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10

Testele efectuate pe *Mycobacterium tuberculosis*, bazate pe hidrazida acidului izonicotinic (IAH), arată că, la concentrații de cel puțin 30 μg/mL, tiosemicarbazidele V-VII prezintă o activitate tuberculostatică moderată. Cei mai activi în inhibarea dezvoltării bacilului tuberculozei sunt compușii VI și VII, la concentrații de cel puțin 20 μg/mL.

CAPITOLUL III

STUDIUL CUANTO-MECANIC ȘI SOLVATOCROMIC AL UNOR 1,2,4-TRIAZOL-1-IUM ILIDE ÎN SOLUȚII TERNARE

Compușii aromatici au fost și sunt intens investigați datorită importanței lor în industria farmaceutică, unde mai mult de jumătate dintre medicamentele cunoscute conțin cel puțin un compus heterociclic [49]. Ilidele având derivați de 1,2,4-triazol-1-ium sunt cunoscute ca fiind precursori în obținerea de compuși heterociclici pentru industria farmaceutică [50,51]. Proprietățile lor fizice, chimice și biologice au fost descrise în numeroase lucrări [52-58], în care au fost subliniate și multiple aplicații în care acestea au sau pot avea un rol important.

În cadrul acestui studiu au fost analizate patru 1,2,4-triazol-1-ium ilide, ale căror structuri optimizate cu ajutorul programului Spartan '14 sunt reprezentate în figura 3.1.

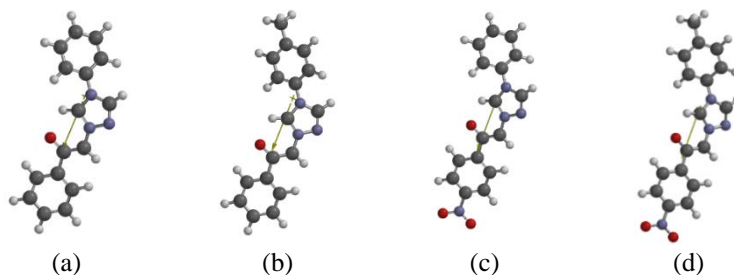


Fig. 3.1: Structura optimizată a ilidele investigate: 4'-fenil-1,2,4-triazol-1-ium-fenacilid (PTPY) (a), 4'-tolil-1,2,4-triazol-1-ium-fenacilid (TPPY) (b), 4'-fenil-1,2,4-triazol-1-ium-4-nitro-fenacilid (PTNPY) (c) și 4'-tolil-1,2,4-triazol-1-ium-4-nitro-fenacilid (TTNPY) (d)

În tabelul 3.1 sunt listați câțiva parametri ai celor patru molecule, calculați, de asemenea, cu ajutorul programului Spartan '14. Se observă o creștere a energiei moleculei și, deci, a stabilității ei atunci când gruparea fenil este substituită cu gruparea tolil și, de asemenea, atunci când este prezentă

gruparea nitro. Aceeași observație este valabilă și pentru momentul de dipol electric (de exemplu creștere de la 7.14 D pentru TTPY la 13.41 D pentru TTNPY) și polarizabilitate (creștere ușoară). De asemenea, se remarcă o creștere accentuată (de peste 2 ori) a ariei suprafeței polare în prezența grupării nitro. Totuși, pentru toate cele patru molecule, aria suprafeței polare este mai mică de 90 Å, ceea ce înseamnă că ele pot traversa membrana celulară, dar, de asemenea, ele pot penetra bariera hematoencefalică, adică pot acționa ca receptori ai sistemului nervos central [59]. Valoarea 0 a numărului maxim posibil de legături de hidrogen cu cedare de protoni demonstrează caracterul bazic al celor patru molecule.

Tabelul 3.1: Parametrii moleculari ai celor patru ilide investigate

Parametrul molecular	PTPY	PTNPY	TTPY	TTNPY
Formula	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₃	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₃
Masa moleculară (uam)	263.300	308.297	277.327	322.324
Energia (ua)	-856.338447	-1060.75896	-895.597829	-1100.04229
Energia aq. (ua)	-856.351763	-1060.77128	-895.617224	-1100.05408
Energia de solvatare (kJ/mol)	-34.96	-32.34	-50.92	-30.95
E_{HOMO} (eV)	-4.52	-4.98	-4.35	-4.92
E_{LUMO} (eV)	-1.43	-2.22	-1.46	-2.19
Momentul de dipol (D)	7.14	13.41	10.54	14.08
Aria (Å ²)	290.87	316.22	314.64	336.23
Volumul (Å ³)	275.96	297.37	295.33	315.61
Aria suprafeței polare (Å ²)	23.370	62.082	25.017	62.096
Polarizabilitatea (Å ³)	63.03	64.84	64.65	66.33
Ovalitatea	1.42	1.47	1.47	1.50
Numărul maxim posibil de legături de hidrogen cu cedare de protoni (HBD)	0	0	0	0
Numărul maxim posibil de legături de hidrogen cu acceptare de protoni (HBA)	3	6	3	6
Tautomeri	0	0	0	0
Conformeri	6	6	6	6

Figurile 3.2-3.5 prezintă hărțile orbitalilor HOMO și LUMO, ale potențialului electrostatic și ale sarcinii distribuite în vecinătatea atomilor

pentru cele patru molecule investigate. Din aceste figuri se observă că separarea sarcinilor în legătura ilidică este cea mai mare pentru PTPY. Prezența grupării nitro conduce la o scădere a separării sarcinilor la trecerea de la PTPY la PTNPY, dar la o creștere a acestuia la trecerea de la TTPY la TTNPY.

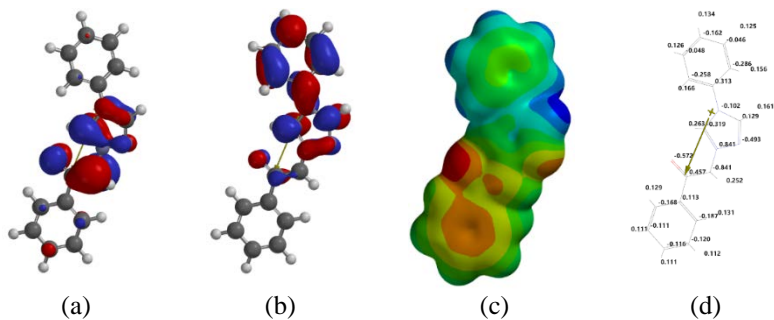


Fig. 3.2: Hărțile orbitalilor HOMO (a) și LUMO (b), potențialului electrostatic (c) și sarcinii distribuite în vecinătatea atomilor (d) pentru molecula PTPY

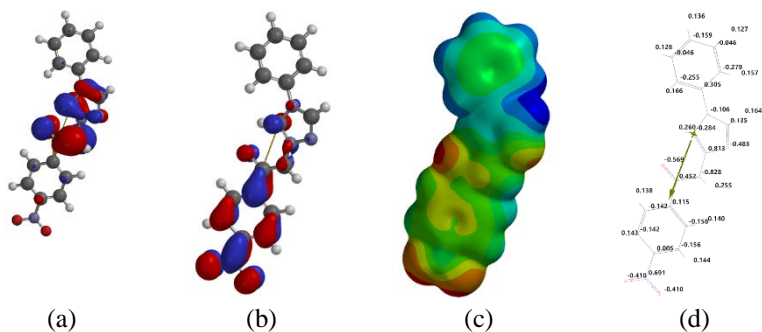


Fig. 3.3: Hărțile orbitalilor HOMO (a) și LUMO (b), potențialului electrostatic (c) și sarcinii distribuite în vecinătatea atomilor (d) pentru molecula PTNPY

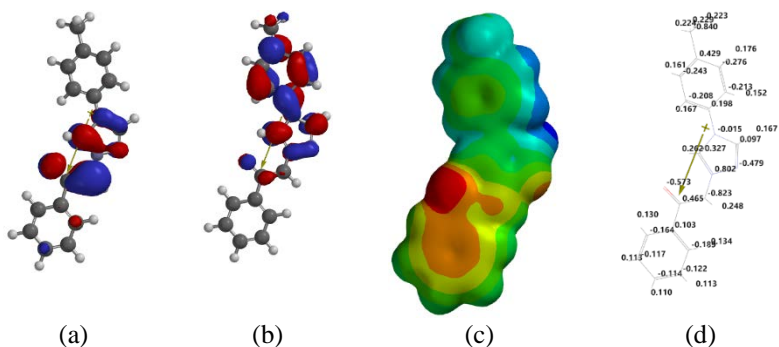


Fig. 3.4: Hărțile orbitalilor HOMO (a) și LUMO (b), potențialului electrostatic (c) și sarcinii distribuite în vecinătatea atomilor (d) pentru molecula TTPY

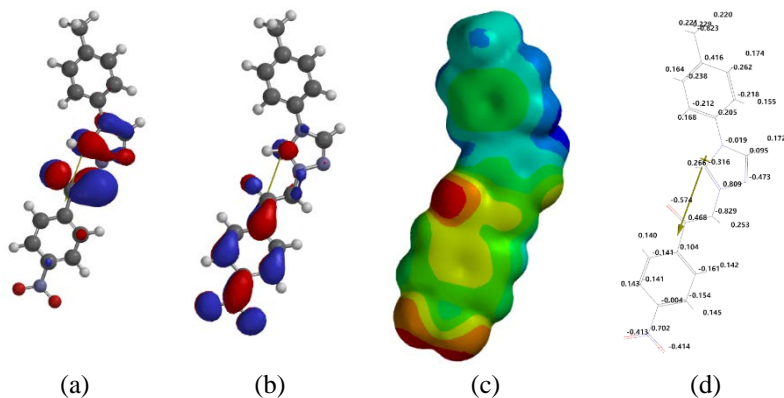


Fig. 3.5: Hărțile orbitalilor HOMO (a) și LUMO (b), potențialului electrostatic (c) și sarcinii distribuite în vecinătatea atomilor (d) pentru molecula TTNPY

În absența grupării nitro, la tranziția electronică de pe HOMO pe LUMO are loc un transfer intramolecular de sarcină de pe legătura ilidică spre heterociclu și substituentul fenil, respectiv tolii. În prezența grupării nitro, transferul intramolecular de sarcină are loc de pe legătura ilidică spre gruparea nitro. Calcule similare au fost realizate cu ajutorul programului Spartan '14 și

pentru cei patru compuși dizolvați în apă, respectiv etanol.

Ilidele au fost dizolvate în solvenții binari apă + etanol și, respectiv, apă + metanol, în care proporția dintre apă și alcool a fost variată treptat. Spectrele electronice de absorbție au fost înregistrate cu ajutorul unui spectrofotometru Ocean Optics QE65000. În figura 3.6 sunt prezentate spectrele electronice de absorbție în domeniul vizibil ale celor patru ilide dizolvate în apă, respectiv în etanol [60].

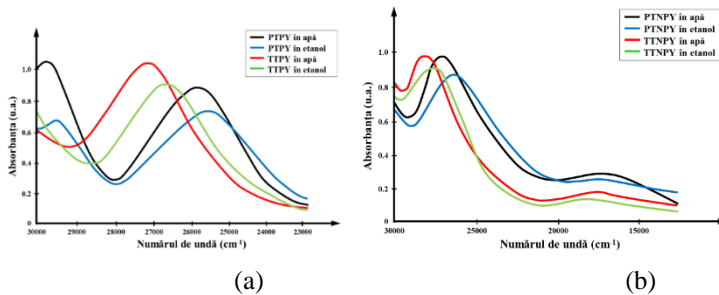
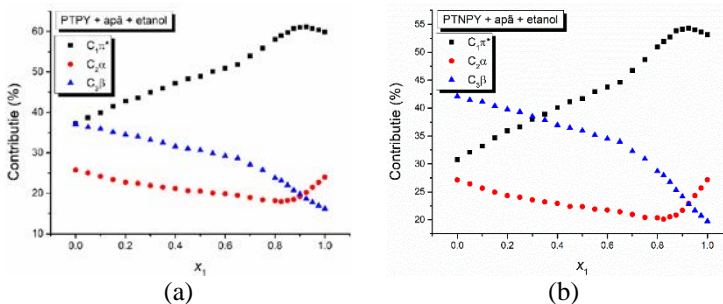
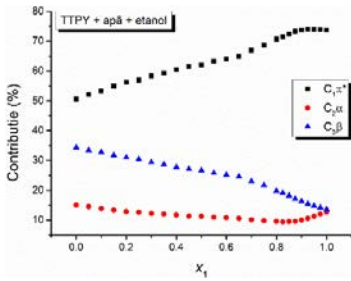


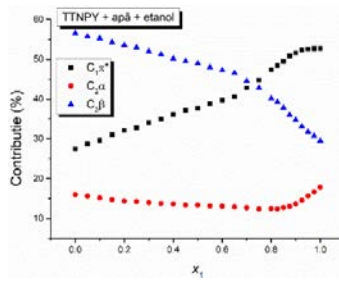
Fig. 3.6: Spectrele electronice de absorbție ale celor patru ilide în apă, respectiv în etanol

Folosind rezultatele măsurătorilor experimentale și parametrii Kamlet-Taft [12-14], s-a făcut o estimare a ponderii fiecărui tip de interacțiune la deplasarea spectrală totală. Având acești coeficienți, se pot calcula ponderile interacțiunilor universale ($C_{1\pi^*}$), a interacțiunilor specifice cu formare de legături de hidrogen prin donare de protoni ($C_{2\alpha}$), respectiv a interacțiunilor specifice cu formare de legături de hidrogen prin acceptare de protoni ($C_{3\beta}$). Rezultatele sunt prezentate în figurile 3.7 și 3.8.



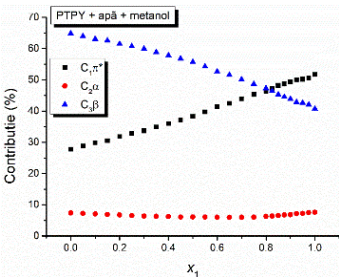


(c)

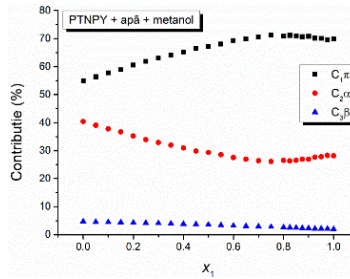


(d)

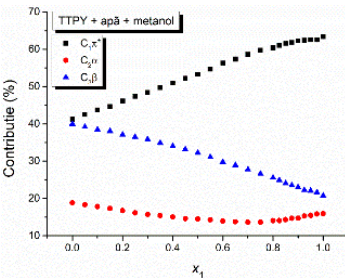
Fig. 3.7: Contribuția fiecărui tip de interacțiune la deplasarea totală a benzilor electronice de absorbție ale PTPY (a), PTNPY (b), TTPY (c) și, respectiv, TTPY (d), pentru solventul binar apă (1) + etanol (2)



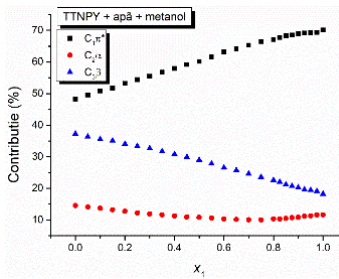
(a)



(b)



(c)



(d)

Fig. 3.8: Contribuția fiecărui tip de interacțiune la deplasarea totală a benzilor electronice de absorbție ale PTPY (a), PTNPY (b), TTPY (c) și, respectiv, TTPY (d), pentru solventul binar apă (1) + metanol (2)

Aplicând modelul statistic celular al soluțiilor cu trei componente, s-au calculat diferențele dintre energiile de interacțiune în perechi de molecule solut-solvent $w_2 - w_1$. În figurile 3.9 (pentru solventul binar apă + etanol) și 3.10 (pentru solventul binar apă + metanol) sunt reprezentate dependențele $\ln(p_1/p_2)$ în funcție de $\ln(x_1/x_2)$, iar în tabelul 3.6 sunt listate valorile calculate din aceste grafice pentru diferențele dintre energiile de interacțiune în perechi de molecule solut-solvent.

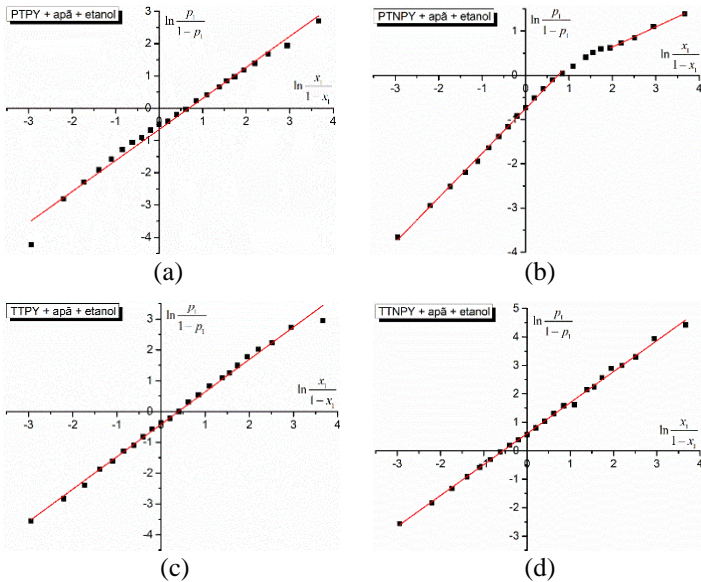


Fig. 3.9: Dependențele $\ln(p_1/p_2)$ în funcție de $\ln(x_1/x_2)$ pentru PTPY (a), PTNPY (b), TTPY (c) și, respectiv, TTNPY (d), pentru solventul binar apă (1) + etanol (2)

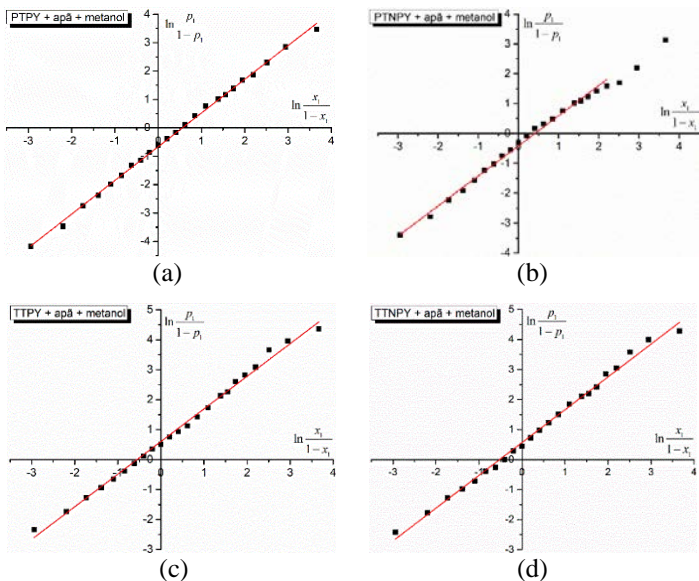


Fig. 3.10: Dependențele $\ln(p_1/p_2)$ în funcție de $\ln(x_1/x_2)$ pentru PTPY (a), PTNPY (b), TTPY (c) și, respectiv, TTNPY (d), pentru solutul binar apă (1) + metanol (2)

Tabelul 3.6: Diferențele dintre energiile de interacțiune în perechi de molecule solut-solvent pentru cele patru ilide dizolvate în cei doi solvenți binari

Soluția	$w_2 - w_1$ (kcal/mol)
PTPY + apă (1) + etanol (2)	-0.3927
PTNPY + apă (1) + etanol (2)	-0.4488
TTPY + apă (1) + etanol (2)	-0.2474
TTNPY + apă (1) + etanol (2)	0.3582
PTPY + apă (1) + metanol (2)	-0.3956
PTNPY + apă (1) + metanol (2)	-0.2446
TTPY + apă (1) + metanol (2)	0.3596
TTNPY + apă (1) + metanol (2)	0.3381

CAPITOLUL IV

FORMAREA UNOR COMPLECȘI ȘI STUDIUL MICRO-NEOMOGENITĂȚILOR UNOR AMESTECURI BINARE APĂ-ALCOOL

Amestecurile binare apă-alcool au fost investigate atât teoretic, cât și experimental, întrucât sunt des utilizate în numeroase procese industriale (reacții chimice, extragerea de solvenți, cromatografie de lichide etc.), dar, în același timp, sunt foarte importante în științele vieții.

Amestecurile apă-alcool își găsesc o largă utilizare în preparatele farmaceutice [61] și cele cosmetice [62]. Amestecurile apă-alcool sunt intens utilizate în industria alimentară [63]. Utilizarea amestecurilor de solvenți modifică considerabil solubilitatea polimerilor. De exemplu, polimeri care sunt insolubili în apă sau etanol, pot fi dizolvați în amestecuri apă-etanol. De asemenea, s-a observat o acordabilitate a proprietăților soluțiilor de polimeri pe un domeniu larg, doar prin modificarea compoziției amestecului apă-etanol [64].

Amestecurile binare apă-alcool sunt, de asemenea, utilizate în tehnologia fluidelor supercritice, la procesarea și încorporarea diferiților compuși activi obținuți din surse naturale [65].

O serie de studii implicând spectrometria de masă, difracția de radiații X, difracția de neutroni, spectroscopia, dar și modelări cuantomecanice moleculare au demonstrat formarea de complecși între moleculele de apă și cele de alcool, sau între moleculele de apă, respectiv între moleculele de alcool, ce conduc la micro-neomogenități în interiorul amestecului [66-74].

Prezentul studiu și-a propus investigarea modului în care datele solvatocromice pot aduce informații asupra micro-neomogenității amestecurilor binare apă-metanol și apă-etanol. Ca moleculă sondă, s-a folosit 4-hidroxi-4-metilazobenzen (HMAZ). Trei modele teoretice au fost aplicate comparativ pentru a estima compoziția primei sfere de solvatare a moleculei solutului, și astfel, pentru a evalua datele solvatocromice: modelul statistic celular al soluțiilor ternare [16,17], modelul Suppan [19] și modelul Bosch-Rosés [23]. Ponderea diferitelor tipuri de interacțiuni intermoleculare dintre molecula de azobenzen și moleculele amestecurilor apă-alcool a fost estimată prin intermediul regresiei liniare a relației Kamlet-Abboud-Taft (KAT) [15]. Utilizarea modelului statistic celular al soluțiilor ternare a permis, în plus,

estimarea energiei de interacțiune dintre două molecule în perechi solut-solvent, interacțiuni ce conduc la formarea de complecși.

Molecula are un moment de dipol mic, de aproximativ 1.29 D, o polarizabilitate de 58.97 \AA^3 și numărul maxim de posibilități de a forma legături de hidrogen cu donare de protoni $\text{HBD} = 1$, iar numărul maxim de posibilități de a forma legături de hidrogen cu acceptare de protoni $\text{HBA} = 3$.

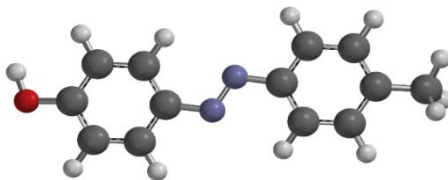


Fig. 4.1: Structura optimizată a moleculei 4-hidroxi-4-metilazobenzen (HMAZ) (gri – carbon, alb- hidrogen, albastru-azot, roșu-oxigen)

Soluțiile ternare au fost obținute prin amestecarea apei și a alcoolului în diferite fracții molare, apoi prin adăugarea azobenzenului HMAZ. Spectrele de absorbție electronică au fost înregistrate cu ajutorul unui spectrofotometru Ocean Optics QE65000, numărul de undă în maximumul benzii de absorbție electronică fiind estimat pe baza primei derivate a spectrului. Figura 4.2 prezintă banda de absorbție electronică a azobenzenului HMAZ dizolvat în apă, etanol și, respectiv, metanol.

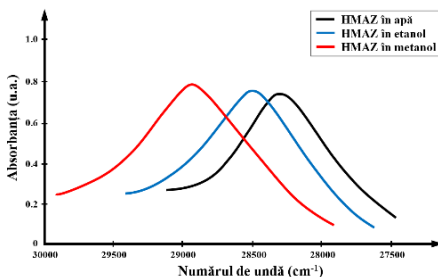


Fig. 4.2: Benzile electronice de absorbție ale azobenzenului HMAZ dizolvat în apă, etanol și, respectiv, metanol

Parametrii Kamlet-Abboud-Taft α , β și π^* pentru cele două amestecuri binare de solvent (metanol + apă și etanol + apă) au fost preluați

din referința [75]. Pe baza datelor din aceste tabele și regresiei multiliniară a ecuației Kamlet-Abboud-Taft, se obțin relațiile:

- pentru amestecul binar metanol (1) + apă (2)

$$\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 30246.94 - 720.87 \pi^* - 936.29 \alpha + 237.09 \beta, \text{ cu } R = 0.99665 \quad (4.1)$$

- pentru amestecul binar etanol (1) + apă (2)

$$\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 28486.97 - 48.00 \pi^* - 38.81 \alpha - 16.99 \beta, \text{ cu } R = 0.99362 \quad (4.2)$$

Acum, având coeficienții din relațiile (4.1) și (4.2), precum și parametrii KAT se poate estima ponderea fiecărui tip de interacțiune intermoleculară în deplasarea spectrală totală a benzii de absorbție electronică a HMAZ, rezultatele fiind prezentate în figura 4.3.

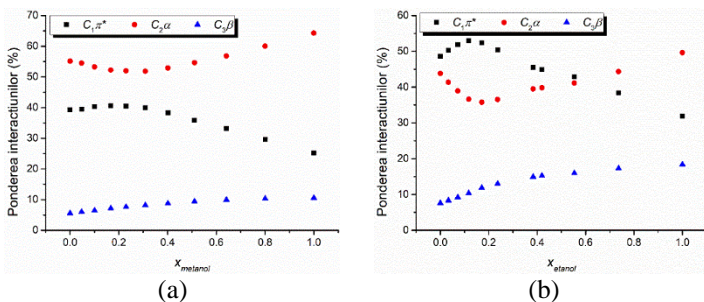


Fig. 4.3: Ponderea fiecărui tip de interacțiune intermoleculară în deplasarea spectrală totală a benzii de absorbție electronică a HMAZ pentru amestecul binar de solvenți metanol (1) + apă (2) (a), respectiv etanol (1) + apă(2) (b)

Din figura 4.3 se poate observa că cea mai mică este contribuția termenului $C_3\beta$ (care descrie legăturile de hidrogen în care solventul primește protoni de la solut), în ciuda faptului că aceasta crește odată cu creșterea fracției molare de alcool, ajungând la aproape 19% în cazul amestecului binar de solvenți etanol (1) + apă (2). În ceea ce privește contribuțiile celorlalte două interacțiuni, comportamentele lor sunt similare. Contribuțiile interacțiunilor universale (descrisă de termenul $C_1\pi^*$) crește odată cu creșterea fracției molare a alcoolului, atinge un maxim în jurul valorilor $x_{metanol} \sim 0.17$ și, respectiv, $x_{etanol} \sim 0.11$, după care scade. Dimpotrivă, contribuțiile legăturilor de hidrogen în care solutul primește protoni de la solvent (descrise prin termenul $C_2\alpha$) scad odată cu creșterea fracției molare de alcool, ating un minim în jurul valorilor

$x_{metanol} \sim 0.30$ și, respectiv, $x_{etanol} \sim 0.17$, iar apoi cresc. În timp ce pentru amestecul binar de solvenți metanol (1) + apă (2) contribuția interacțiunii specifice descrise de termenul $C_2\alpha$ este dominantă pentru toate valorile fracției molare de alcool, pentru amestecul binar de solvenți etanol (1) + apă (2) interacțiunile universale (descrise de termenul $C_1\pi^*$) sunt dominante până la fracția molară de alcool $x_{etanol} \sim 0.55$, iar peste această valoare, interacțiunea specifică descrisă de termenul $C_2\alpha$ devine dominantă.

Rezultatele descrise mai sus sunt în bună concordanță cu rezultatele obținute de Sato, Chiba și Nozaki prin analiza dielectrică cu microunde în amestecuri binare metanol + apă [71] și etanol + apă [76]. Aceștia au calculat excesul entalpiei de activare molară parțială (ΔH^E), entropiei (ΔS^E) și energiei libere (ΔG^E) pentru metanol și apă, precum și pentru etanol și apă, pornind de la măsurarea cu exactitate a dependențelor de concentrație și temperatură a timpului de relaxare dielectrică a amestecurilor. Pentru amestecul binar metanol + apă, aceștia au găsit maxime ale $\Delta H^E_{metanol}$ și $\Delta S^E_{metanol}$ corespunzătoare valorii $x_{metanol} \sim 0.16$, indicând faptul că interacțiunile intermoleculare totale (metanol-apă, metanol-metanol și apă-apă) devin cele mai mari în funcție de entalpia și entropia de activare. Acest lucru a fost atribuit îmbunătățirii structurale a rețelei de legături de hidrogen a apei, aranjamentul moleculelor de apă devenind mult mai ordonat decât cel din apa pură. Acest fenomen este cunoscut sub denumirea de hidratare hidrofobă [71]. Promovarea auto-asocierii moleculare prin amestecarea cu un alt lichid a fost, de asemenea, demonstrată în [69] ca o proprietate inerentă a soluțiilor. Cu toate acestea, datorită unei compensări alternative între $\Delta H^E_{metanol}$ și $\Delta S^E_{metanol}$, $\Delta G^E_{metanol}$ atinge un maxim la valoarea $x_{metanol} \sim 0.3$, când moleculele de metanol și apă formează cele mai stabile clusterse [71]. Aceleași fenomene au fost observate pentru amestecul binar etanol + apă [76], dar la valori de prag diferite, și anume $x_{etanol} \sim 0.11$ și, respectiv, $x_{etanol} \sim 0.18$.

În figura 4.4 este reprezentată comparativ compoziția primei sfere de solvatare a moleculei HMAZ, obținută prin cele trei modele ale soluțiilor cu trei componente. Se poate observa o bună concordanță între estimările făcute între cele trei modele. Modelul Bosch-Rosés subestimează ușor ponderea medie statistică a apei în prima sferă de solvatare a moleculei HMAZ, deoarece ia în considerare și formarea complexului 1:1 între moleculele de apă și cele de alcool. Pentru ambele amestecuri de solvenți binari, alcoolul este solventul activ, ponderea medie statistică a apei din prima sferă de solvatare a moleculei de HMAZ fiind situată sub prima bisectoare (liniile drepte verzi din figura 4.4) pentru toate valorile fracțiilor molare.

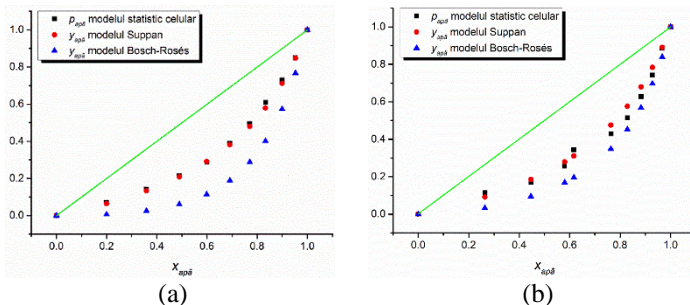


Fig. 4.4: Estimarea comparativă a primei sfere de solvatare a moleculei HMAZ pentru amestecul binar de solvenți metanol(1) + apă(2) (a), respectiv etanol(1) + apă(2) (b) cu ajutorul modelului statistic celular al soluțiilor ternare, al modelului Suppan și, respectiv, al modelului Bosch-Rosés (linia verde reprezintă prima bisectoare)

Figura 4.5 prezintă compoziția primei sfere de solvatare a moleculei HMAZ, estimată prin modelul Bosch-Rosés. Se poate observa că, în timp ce forma creșterii ponderii medii a apei în prima sferă de solvatare odată cu creșterea fracției molare a acesteia este similară pentru ambele amestecuri de solvenți binari, forma scăderii ponderii medii a alcoolului în prima sferă de solvatare este diferită, ponderea medie a etanolului scăzând mai repede decât ponderea medie a metanolului odată cu creșterea fracției molare a apei. În ceea ce privește formarea complexului 1:1 între moleculele de alcool și apă, aceasta

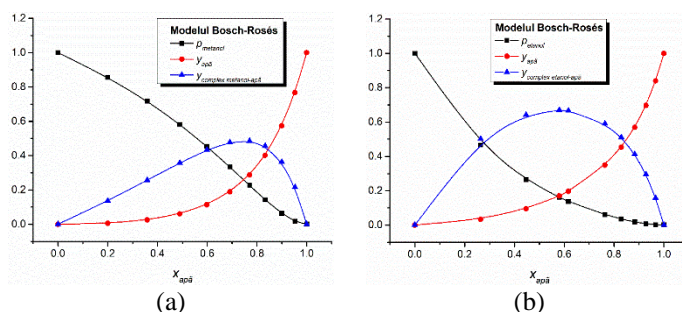


Fig. 4.5: Estimarea primei sfere de solvatare a moleculei HMAZ pentru amestecul binar de solvenți metanol (1) + apă (2) (a), respectiv etanol (1) + apă (2) (b) cu ajutorul modelului Bosch-Rosés

este importantă, ponderea medie a complexului metanol-apă atingând o valoare maximă de aproximativ $p_{12} \sim 0.49$ pentru $x_{ap\tilde{a}} \sim 0.77$, în timp ce ponderea medie a complexului etanol-apă atinge o valoare maximă de aproximativ $p_{12} \sim 0.67$, pentru $x_{ap\tilde{a}} \sim 0.58$.

În cadrul modelului statistic celular se poate estima diferența dintre energiile de interacțiune în perechi de tipul solut-solvent 1 și solut-solvent 2. Rezultatele sunt prezentate în figura 4.6.

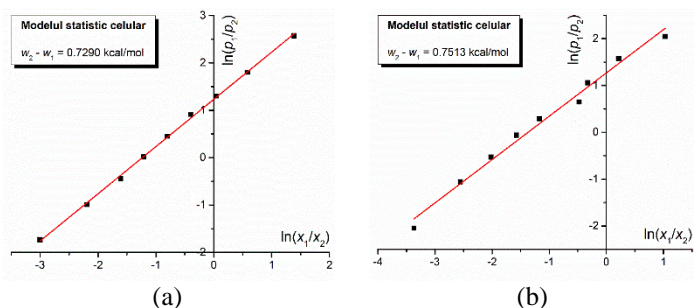


Fig. 4.6: Regresia liniară a datelor pentru amestecul binar de solvenți metanol (1) + apă (2) (a), respectiv etanol (1) + apă (2) (b)

Rezultatele obținute demonstrează potențialul studiilor solvatochromice de a oferi informații privind formarea complexilor și micro-neomogenitatea în amestecurile binare apă-alcool. Ponderea diferitelor tipuri de interacțiuni intermoleculare în deplasarea spectrală totală a benzii de absorbție electronică a solutului a fost estimată pentru amestecurile binare metanol + apă și etanol + apă, arătând că cea mai importantă contribuție este cea a interacțiunilor universale (orientare, inducție, dispersie) și a legăturii de hidrogen cu transfer de protoni de la solvent la solut.

CAPITOLUL V

STUDIUL CUANTO-MECANIC ȘI SOLVATOCROMIC AL ALBASTRULUI DE TIMOL

Albastrul de timol (denumirea IUPAC este 4-[3-(4-hidroxi-2-metil-5-propan-2-ilfenil)-1,1-dioxobenzo[c]oxatiol-3-il]-5-metil-2-propan-2-ilfenol) este o sulfoneftaleină utilizată în mod frecvent ca indicator acido-bazic pentru determinări volumetrice. El trece de la culoarea roșie spre galben la pH cuprins între 1.2 și 2.8, precum și de la galben spre albastru la valori ale pH-ului cuprinse între 8.0 și 9.6 [77].

Structura moleculei este reprezentată în figura 5.1. Trei inele benzenice sunt legate de un atom de carbon central. Două dintre ele sunt legate de grupări keto-enol, în timp ce al treilea este substituit cu o grupare sulfonică. Trebuie, totuși, avut în vedere că albastru de timol are diferite structuri la diferite valori ale PH-ului.

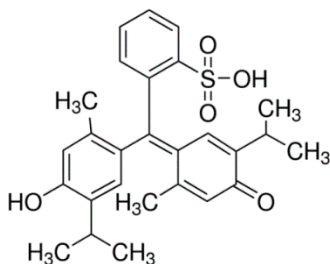


Fig. 5.1: Structura moleculei de albastru de timo

În medicină, albastrul de timol este utilizat ca reactiv colorat pentru detecția proteinelor (albumina serică și gamaglobulină) [78], sau ca sonosensibilizant în studiul activităților sono-dinamice și sono-catalitice sub iradiere ultrasonică, cu aplicații în terapiile sono-dinamică și sono-catalitică pentru tratamentul tumorilor [79]. Pentru măsurători gastro-esofagiene a fost dezvoltat un senzor cu fibră optică de pH *in vivo*, capabil să detecteze valori ale pH-ului în intervalul 1-8, utilizând albastrul de timol și albastrul de bromfenol în calitate de cromofori [80]. Pe baza faptului că vitamina B1 reacționează cu coloranți pe bază de trifenilmetan (precum albastrul de timol), a fost dezvoltată o reacție de culoare simplă, rapidă și cu selectivitate mare

pentru titrarea vitaminei B1 în compușii farmaceutici [81]. De asemenea, albastrul de timol este utilizat pentru determinarea substanțelor active (analgină, adamon, butilscopolamină) din preparatele farmaceutice [82,83].

Studiul cuanto-mecanic a fost realizat cu ajutorul programului de modelare moleculară Spartan '14, optimizarea structurii moleculei realizându-se utilizând metoda DFT EDF2 și setul 6-31G*, precum și cu ajutorul programului de modelare moleculară Gaussian 16 (împreună cu GaussView 6.1.1) [25], optimizarea structurii moleculei realizându-se utilizând metoda DFT CAM-B3LYP și setul 6-311G+. În tabelul 5.1 sunt listați o serie de parametri ai moleculei de albastru de timol. Întrucât aria suprafeței polare este mai mică de 90 Å², rezultă că molecula de albastru de timol poate penetra atât membranele celulare, cât și bariera hematoencefalică [59], informație foarte importantă pentru proprietățile de transport de medicamente. Valoarea pozitivă a coeficientului de partiție logP este un indicator al naturii hidrofobe [84] a moleculei de albastru de timol.

Tabelul 5.1: Parametri moleculari ai moleculei de albastru de timol, calculați cu Spartan '14 și Gaussian 16

Energia (ua)	-1820.25526*
Energia de solvatare (kJ/mol)	-122.29*
E_{HOMO} (eV)	-7.50*
E_{LUMO} (eV)	-1.74*
Momentul de dipol electric (D)	7.94*
Aria suprafeței polare (Å ²)	82.095**
Polarizabilitatea (Å ³)	54.249*
Log P	2.54**
Ovalitatea	1.44**
Aria (Å ²)	477.32**
Volumul (Å ³)	473.58**

* calculat cu Gaussian 16, ** calculat cu Spartan '14

Distribuția sarcinii electrice în vecinătatea atomilor moleculei de albastru de timol este ilustrată în figura 5.2, în care momentul de dipol electric este reprezentat printr-o săgeată. În stare fundamentală, molecula de albastru de timol este dipolară ($\mu_g = 7.94$ D), cu o separare pronunțată a sarcinilor

electrice de semn opus. Atomii de oxigen sunt încărcăți negativ, fiind capabili să participe la legături de hidrogen în solvenți hidroxilici. Sarcina electrică din vecinătatea atomului de sulf este pozitivă.

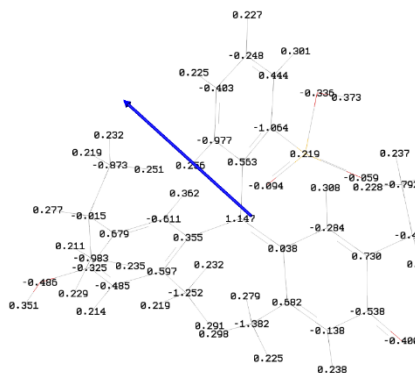


Fig. 5.2: Distribuția sarcinii electrice (exprimată în fracții din sarcina electronului) în vecinătatea atomilor moleculei de albastru de timol

Distribuția orbitalilor HOMO și LUMO este ilustrată în figura 5.3. Se observă că, prin excitarea moleculei, apar modificări ale distribuției norului electronic în cele două inele benzenice care conțin substituenți keto-enol, în timp ce aceasta rămâne neschimbată în regiunea inelului benzenic care conține atomul de sulf.

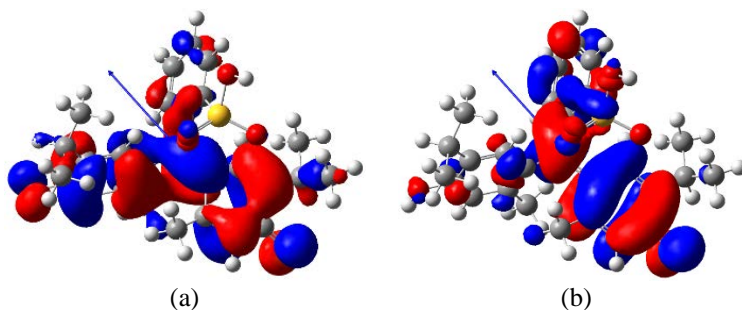


Fig. 5.3: Distribuția orbitalilor HOMO (a) și LUMO (b) în molecula de albastru de timol, calculate cu ajutorul programului Gaussian 16 (săgeata albastră indică direcția momentului de dipol electric al moleculei)

Harta densității moleculei de albastru de timol, care ilustrează mărimea și forma acesteia, este reprezentată în figura 5.4a. În figura 5.4b este reprezentată harta potențialului electrostatic, care descrie distribuția de sarcină și este un indicator al zonelor de adiție electrofilică. Culoarea spre roșu corespunde potențialelor negative (spre care sarcinile pozitive – protonii – vor fi atrase), în timp ce culorile spre albastru corespund potențialelor pozitive (dinspre care sarcinile pozitive vor fi respinse). Valorile intermediare ale potențialului sunt descrise de culori între roșu și albastru. Cunoașterea hărții potențialului electrostatic este utilă în special la analiza reacțiilor chimice.

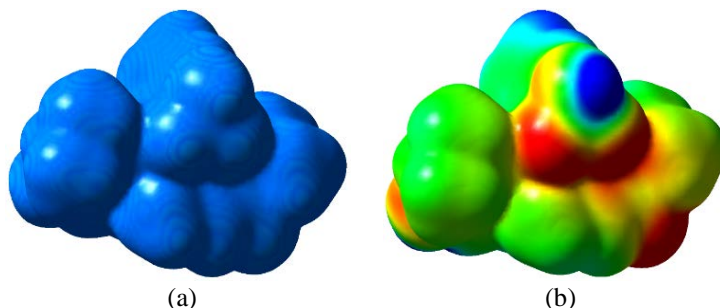


Fig. 5.4: Hărțile densității (a) și, respectiv, a potențialului electrostatic (b) pentru molecula de albastru de timol, calculate cu ajutorul programului Gaussian 16

Cu ajutorul spectrofotometrului Ocean Optics QE65000 au fost mai întâi înregistrate spectrele electronice de absorbție ale albastrului de timol într-o serie de 20 de solvenți. Deplasările benzii spectrale în acești solvenți au fost analizate cu ajutorul unei relații de tip Kamlet-Abboud-Taft, obținându-se următorii coeficienți:

$$\bar{\nu}_{calc} = 26473.08 - 63.12f(\epsilon) - 6728.73f(n) + 363.43\beta - 1340.61\alpha, \quad (5.1)$$

coeficientul de regresie multiliniară având valoarea $R = 0.965$. Figura 5.5 ilustrează dependența dintre cele două numere de undă, experimental și calculat, obținându-se o foarte bună corelație liniară ($R = 0.97$) cu o pantă apropiată de valoarea 1 (panta = 0.972).

Contribuția fiecărui tip de interacțiune intermoleculară la deplasarea totală a benzii electronice de absorbție a albastrului de timol în solvenții studiați,

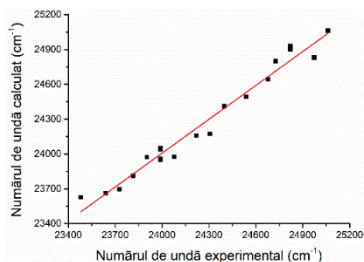


Fig. 5.5: Numărul de undă corespunzător maximului benzii electronice de absorbție a albastrului de timol calculat cu ajutorul relației (5.1) în funcție de cel înregistrat experimental

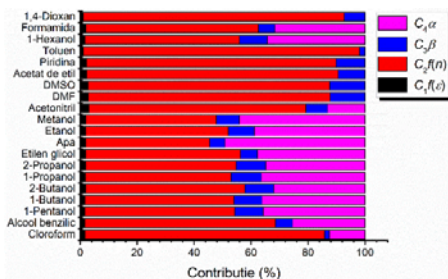


Fig. 5.6: Contribuția fiecărui tip de interacțiune la deplasarea totală a benzii electronice de absorbție a albastrului de timol în solvenții studiați

calculată pe baza relației (5.1) și exprimată în valoare absolută și în procente, este reprezentată în figura 5.6. Se observă că interacțiunile de dispersie, caracterizate prin termenul $C_3f(n)$ prevalează în soluțiile albastrului de timol (cu excepția apei), în timp ce interacțiunile de orientare și cele de inducție, caracterizate prin termenul $C_4f(\epsilon)$ sunt cele mai slabe (exceptând cazul solvenților pentru care $\alpha = 0$). În ceea ce privește interacțiunile specifice, cele cu formare de legături de hidrogen prin donare de protoni sunt mai mari decât cele cu acceptare de protoni (din nou cu excepția solvenților pentru care $\alpha = 0$), putând ajunge până la aproape 50% în cazul apei, cele din urmă nedepășind valoarea de 12.5%.

Momentul de dipol electric în starea excitată a moleculei de albastru de timol, precum și unghiul dintre acesta și momentul de dipol electric în starea fundamentală au fost estimate printr-o metodă variațională [85]. Astfel, valorile coeficienților de regresie C_1 și C_2 au fost utilizate pentru a stabili o corelație între momentul de dipol electric și polarizabilitatea în starea excitată a moleculei de albastru de timol. Au fost utilizate următoarele relații, stabilite în cadrul teoriilor influenței de solvent [86]:

$$C_1 = \frac{2\mu_g(\mu_g - \mu_e \cos\varphi)}{hca^3} + 3kT \frac{\alpha_g - \alpha_e}{a^3}, \quad (5.2)$$

$$C_2 = \frac{\mu_g^2 - \mu_e^2}{hca^3} - \frac{2\mu_g(\mu_g - \mu_e \cos\varphi)}{hca^3} - 3kT \frac{\alpha_g - \alpha_e}{a^3} + \frac{3}{2} \frac{\alpha_g - \alpha_e}{a^3} \frac{I_u I_v}{I_u + I_v}, \quad (5.3)$$

unde μ sunt momentele de dipol electric, α sunt polarizabilitățile, φ este unghiul dintre momentele de dipol electric în prima stare excitată, respectiv în starea fundamentală, a este raza moleculei, considerată sferică, I sunt potențialele de ionizare, k este constanta lui Boltzmann, T este temperatura, h este constanta lui Planck, c este viteza luminii în vid, indicii g și e se referă la starea fundamentală, respectiv la starea excitată, iar indicii u și v se referă la substanța spectral activă (în acest caz albastrul de timol), respectiv la solvent. Raza moleculei se calculează din relația

$$a = \frac{3V}{A}, \quad (5.4)$$

unde V și A sunt volumul, respectiv aria moleculei, valorile acestora pentru molecula de albastru de timol regăsindu-se în tabelul 5.1 și conducând la valoarea $a = 2.9765 \text{ \AA}$. Din relațiile (5.2) și (5.3) rezultă:

$$C_1 + C_2 = \frac{\mu_g^2 - \mu_e^2}{hca^3} + \frac{3}{2} \frac{\alpha_g - \alpha_e}{a^3} \frac{I_u I_v}{I_u + I_v}. \quad (5.5)$$

Pentru estimare a fost considerat drept solvent cloroformul, pentru care $I_v = 8.4 \text{ eV}$. Se obțin următoarele relații:

$$\alpha_e = 64.61 - 0.105\mu_e^2, \quad (5.6)$$

$$\mu_e^2 - 1245.96\mu_e \cos\varphi + 9820.20 = 0. \quad (5.7)$$

Ecuția (5.7) are soluții reale doar dacă discriminantul este pozitiv:

$$\Delta = 378104.08 \cos^2\varphi - 9820.20 \geq 0. \quad (5.8)$$

Rezultă că unghiul φ trebuie să satisfacă inegalitatea $\varphi < 80.85^\circ$. Valorile polarizabilității și momentului de dipol electric în prima stare excitată a albastrului de timol, calculate cu ajutorul relațiilor (5.6) și (5.7) pentru diferite valori ale unghiului φ , sunt ilustrate în figura 5.7. În conformitate cu ipoteza lui McRae [87], care stipulează că polarizabilitatea moleculei nu se modifică în urma excitării, rezultă că $\varphi \cong 36.72^\circ$ și, deci, $\mu_e \cong 9.93$ D.

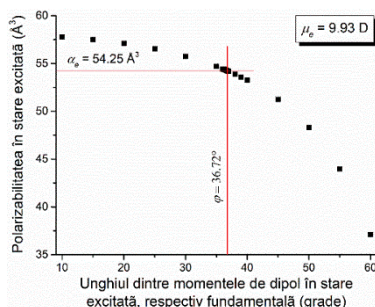


Fig. 5.7: Variația polarizabilității moleculei de albastru de timol în stare excitată în funcție de unghiul dintre momentele de dipol electric ale moleculei în stare excitată, respectiv în stare fundamentală

Analiza soluțiilor ternare ale albastrului de timol s-a făcut în solvenții binari apă + metanol, apă + etanol și, respectiv, apă + 1-propanol. Au fost înregistrate spectrele electronice de absorbție ale albastrului de timol pentru diferite proporții între apă și alcool și au fost extrase numerele de undă corespunzătoare maximelor benzii electronice de absorbție. Rezultatele sunt prezentate în graficele din figura 5.8. Se observă existența a două pante, una negativă, corespunzătoare concentrațiilor mari de alcool, respectiv una pozitivă, corespunzătoare concentrațiilor mari de apă. Pentru a explica aceste pante de semn diferit, au fost determinate contribuțiile fiecărui tip de interacțiune la deplasarea spectrală totală a benzii electronice de absorbție a albastrului de timol, datele calculate regăsindu-se în figura 5.9. În figura 5.10 sunt reprezentate numerele de undă corespunzătoare maximelor benzii electronice de absorbție a albastrului de timol calculate în funcție de ponderea apei în solvenții binari. Se observă o foarte bună corelație a datelor din figura 5.10 (calculate) cu cele din figura 5.8 (experimentale).

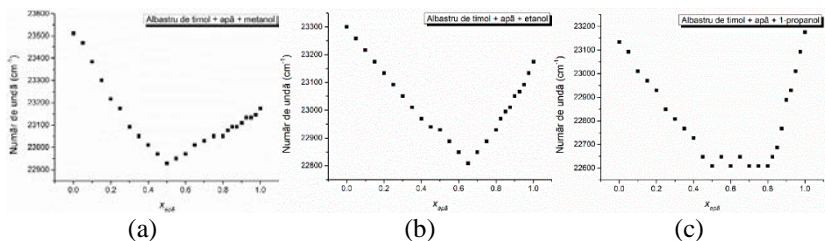


Fig. 5.8: Numerele de undă corespunzătoare maximului benzii electronice de absorbție a albastrului de timol în funcție de fracția moleculară a apei, înregistrate în soluții ternare cu solvenții binari apă + metanol (a), apă + etanol (b) și, respectiv, apă + 1-propanol (c)

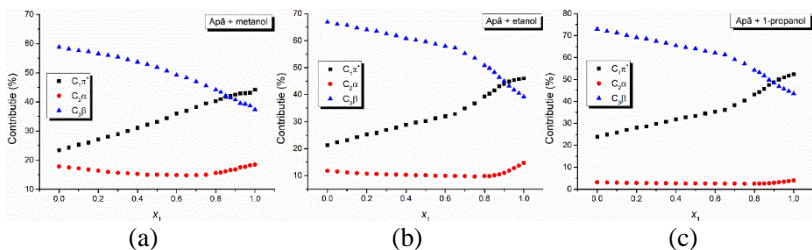


Fig. 5.9: Contribuțiile fiecărui tip de interacțiune la deplasarea totală a benzii spectrale de absorbție a albastrului de timol în solvenții binari apă (1) + metanol (2) (a), apă (1) + etanol (2) (b) și, respectiv apă (1) + 1-propanol (2) (c)

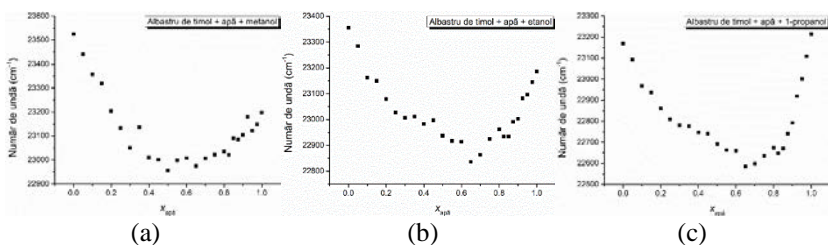


Fig. 5.10: Numerele de undă corespunzătoare maximului benzii electronice de absorbție a albastrului de timol calculate în funcție de fracția moleculară a apei, în solvenții binari apă + metanol (a), apă + etanol (b) și, respectiv, apă + 1-propanol (c)

CONCLUZII GENERALE

Programul de modelare moleculară Spartan '14, utilizat pentru studiile prezentate în această teză realizează o optimizare a structurii moleculelor, furnizând o serie de parametri electro-optici ai acestora. Acești parametri caracterizează reactivitatea chimică a moleculelor studiate, caracterul hidrofil sau hidrofob, precum și capacitatea lor de a penetra sau nu membranele celulare. Aceste informații are un rol important pentru proprietatea de transport a medicamentelor în corpul uman.

Trei noi tiosemicarbazide au fost sintetizate și analizate din punct de vedere structural prin spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară, spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier și analiză chimică elementală. S-a constatat că acestea au potențial de distrugere a *Mycobacterium tuberculosis*, rezultatele fiind comparabile cu izoniazida, un antibiotic utilizat în tratamentul tuberculozei.

Au fost analizate momentele de dipol și se constată egalitatea acestora pentru moleculele V și VI, în timp ce pentru molecula VII valoarea acestuia este cu aproximativ 15% mai mare. Aceasta din urmă are și cea mai mare polarizabilitate. Aria suprafeței polare (PSA) pentru toate cele trei molecule este mai mică de 140 Å, ceea ce înseamnă că aceste molecule sunt capabile să traverseze membranele celulare.

O serie de patru ilide au fost analizate cuanto-mecanic și solvatocromic. Structurile optimizate ale ilidelor au fost obținute cu ajutorul programului de modelare moleculară Spartan '14, iar din datele obținute s-a observat că molecula devine mai stabilă atunci când gruparea fenil este substituită de gruparea tolil, sau atunci când există gruparea nitro. De asemenea gruparea nitro determină o creștere a momentului de dipol, dar și a ariei suprafeței polare. Cu toate acestea, s-a găsit că toate ilidele analizate pot traversa membrana celulară, și pot avea rol de receptori ai sistemului nervos central, deoarece pot penetra bariera hematoencefalică. Ilidele au fost dizolvate în soluții binare apă + etanol, respectiv apă + metanol, în care proporția dintre apă și alcool a fost variată treptat, iar spectrele înregistrate au fost analizate comparativ cu ajutorul a trei modele teoretice ce estimează compoziția primei sfere de solvatare, inclusiv proporția de complex apă-alcool ce se formează, energia de interacțiune dintre o moleculă de solut și o moleculă de solvent.

Din studiul solvatocromic al amestecurilor binare apă-alcool s-a observat că acesta poate oferi informații despre structura rețelei de legături de hidrogen din solventul binar. Termenul care descrie legăturile de hidrogen în care solventul primește protoni de la solut are cea mai mică contribuție, chiar dacă aceasta crește odată cu creșterea fracției molare de alcool. Variația contribuției interacțiunilor universale prezintă unele valori de prag, ce pot fi corelate cu date specifice gradului de structurare a moleculelor de solvent, obținute prin alte metode fizice mai complexe.

Din studiul moleculei de albastru de timol s-a constatat că aria suprafeței polare a acesteia este mai mică de 90 \AA^2 , ceea ce înseamnă că aceste molecule pot penetra membranele celulare, dar și bariera hematoencefalică. Coeficientul de partiție al moleculei albastru de timol este unul pozitiv, ceea ce indică natura hidrofobă a acesteia. Soluțiile ternare ale moleculei albastru de timol au fost analizate în solvenți binari apă + metanol, apă + etanol și, respectiv, apă + 1-propanol, în care proporțiile de apă și alcool au fost variate treptat. Din analiza variației numerelor de undă corespunzătoare maximumului benzii electronice de absorbție în soluții ternare cu proporția celor doi solvenți, s-a constatat existența a două pante, una pozitivă și una negativă. Pentru explicarea acestor pante s-a determinat contribuția fiecărui tip de interacțiune la deplasarea spectrală totală a benzii electronice de absorbție și s-a observat că predomină interacțiunile universale, în timp ce interacțiunile specifice nu depășesc 24%.

BIBLIOGRAFIE

1. I. Murgulescu, E. Segal, *Introducere în chimia fizică, vol II – Teoria cinetico-moleculară a materiei* (Editura Academiei Române, București, 1976);
2. D. Dorohoi, *Fizica stării lichide – modele și experimente* (Editura Gama, Iași, 2004);
3. D. Ausländer, I. Barbur, A. Ciupe, I. Lenart, L. Onițiu, T. Porumb, C. Șerban, *Fizica stării lichide: lucrări de laborator* (Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, 1987);
4. I. Georgescu, I. Petrea, D. Borșan, *Fizica stării lichide* (Editura Didactică și Pedagogică, București, 1982);
5. H. Ratajczak, W. J. Orville-Thomas, *Molecular Interactions*, vol I (Wiley, New York, 1980);
6. W. H. Keesom, Die van der Waalschen Kohasionkrafte, *Z. Phys.* 22 (1921) 129-141;
7. F. London, Zur Theorie und Systematik der Molekularkräfte, *Z. Phys.* 63 (1930) 245-279;
8. G. Gilli, P. Gilli, *The Nature of the Hydrogen Bond. Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory* (Oxford University Press, Oxford, 2009);
9. T. Abe, Theory of solvent effects on molecular electronic spectra. Frequency shifts, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 38 (1965) 1314-1318;
10. T. Abe, The dipole moment and polarizability in the $n - \pi^*$ excited state of acetone from spectral solvent shifts, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 39 (1966) 936-939;
11. N. G. Bakhshiev, Universal intermolecular interactions and their effect on the position of the electronic spectra of molecules in two component solutions, *Opt. Spektrosk.* 16 (1964) 821-832;
12. M. J. Kamlet, R. W. Taft, The solvatochromic comparison method. 1. The β -scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 377-383;
13. R. W. Taft, M. J. Kamlet, The solvatochromic comparison method. 2. The α -scale of solvent hydrogen-bond donor (HBD) acidities, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 2886-2894;

14. M. J. Kamlet, J. L. Abboud, R. W. Taft, The solvatochromic comparison method. 6. The π^* scale of solvent polarities, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6027-6038;
15. M. J. Kamlet, J. L. M. Abboud, R. W. Taft, An examination of linear solvation energy relationship, *Prog. Phys. Org. Chem.* 13 (1981) 485-630;
16. Y. T. Mazurenko, Universalnie vzaimodeistvii v treh componentov jidkostiah, *Opt. Spektrosk.* XXXIII (1972) 1060-1064;
17. V. Pop, D. O. Dorohoi, M. Delibas, Consideration on the statistical model of the intermolecular interactions in ternary solutions, *An. Șt. Univ. A. I. Cuza Iași, seria Ib Fizică* 32 (1986) 79-84;
18. D. O. Dorohoi, V. Pop, Spectral shifts in the electronic absorption spectra of some cycloimmonium ylids in ternary solutions, *An. Șt. Univ. A. I. Cuza Iași, seria Ib Fizică* 33 (1987) 78-85;
19. P. Suppan, Local polarity of solvent mixtures in the field of electronically excited molecules and exciplexes, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 83 (1987) 495-509;
20. R. Papadakis, Preferential solvation of a highly medium responsive Pentacyanoferrate(II) complex in binary solvent mixtures: Understanding the role of dielectric enrichment and the specificity of solute-solvent interactions, *J. Phys. Chem. B* 120 (2016) 9422-9433;
21. C. Lerf, P. Suppan, Hydrogen bonding and dielectric effects in solvatochromic shifts, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 88 (1992) 963-969;
22. S.-P. Van, G. S. Hammond, Amine quenching of aromatic fluorescence and fluorescent exciplexes, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 3895-3902;
23. E. Bosch, M. Rosés, Relationships between E_T polarity and composition in binary solvent mixtures, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 88 (1992) 3541-3546;
24. C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry* (Wiley-VCH, Weinheim, 2003);
25. J. B. Foresman, Æ. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, 3rd ed.* (Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2015);
26. T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy, A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP), *Chem. Phys. Lett.* 393 (2004) 51-57.
27. M. Garcia-Valverde, T. Torroba, Sulfur-Nitrogen Heterocycles, *Molecules* 10 (2005) 318-320;
28. V. Bhowruth, L. G. Dover, G. S. Besra, 4 Tuberculosis chemotherapy: recent developments and future perspectives, *Prog. Med. Chem.* 45 (2007) 169-203;

29. S. Shelke, G. Mhaske, S. Gadakh, C. Gill, Green synthesis and biological evaluation of some novel azoles as antimicrobial agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20 (2010) 7200-7204;
30. A. R. Bhat, F. Athar, A. Azam, Bis-pyrazolines: Synthesis, characterization and antiamoebic activity as inhibitors of growth of *Entamoeba histolytica*, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 426-431;
31. C. G. Bonde, N. J. Gaikwad, Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents, *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 2151-2161;
32. M. Holban, V. Sunel, M. Popa, C. Lionte, Synthesis and characterization of a new starch ester with *N*-[(*N*'-tiazolyl)-*p*'-(benzenesulphone)] amide of *N*-(*o*-nitrobenzoyl)-*D,L*-asparagic acid, *Cell. Chem. Tehnol.* 45 (2011) 191-196;
33. A. Kwara, T. P. Flanigan, E. J. Carter, Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 9 (2005) 248-257;
34. N. Karali, E. Illhan, A. Gürsoy, M. Kiraz, New cyclohexylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of 3-phenyl-4(3*H*)-quinazolinones, *Farmaco* 53 (1998) 346-349;
35. J. Bacon, B. W. James, L. Wernisch, A. Williams, K. A. Morley, G. J. Hatch, J. A. Mangan, J. Hinds, N. G. Stoker, P. D. Butcher, P. D. Marsh, The influence of reduced oxygen availability on pathogenicity and gene expression in *Mycobacterium tuberculosis*, *Tuberculosis* 84 (2004) 205-217;
36. B. Shakya, P. N. Yadav, Thiosemicarbazones as potent anticancer agents and their modes of action, *Mini Rev. Med. Chem.* 20 (2020) 638-661;
37. H. S. Seleem, B. A. El-Shetary, S. M. E. Khalil, M. Mostafa, M. Shebl, Structural diversity in copper(II) complexes of bis(thiosemicarbazone) and bis(semicarbazone) ligands, *J. Coord. Chem.* 58 (2005) 479-493;
38. M. A. Hussein, M. A. Iqbal, M. I. Umar, R. A. Haque, T. S. Guan, Synthesis, structural elucidation and cytotoxicity of new thiosemicarbazone derivatives, *Arab. J. Chem.* 12 (2019) 3183-3192;
39. G. A. Gazieva, A. N. Kravchenko, Thiosemicarbazides in the synthesis of five- and six-membered T. Schlick, *Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide*, 2nd ed. (Springer, New York, 2010);
40. M. A. Metwally, S. Bondock, H. El-Azap, E.-E. M. Kandeel, Thiosemicarbazides: synthesis and reactions, *J. Sulfur Chem.* 32 (2011) 489-519;
41. M. Moise, V. Sunel, L. Profire, M. Popa, C. Lionte, Synthesis and antimicrobial activity of some new (sulfon-amidophenyl)-amide derivatives of

- N-(4-nitrobenzoyl)-phenylglycine and N-(4-nitrobenzoyl)-phenylalanine, *Farmacia* 56 (2008) 283-289;
42. C. Cheptea, V. Sunel, J. Desbrieres, M. Popa, Synthesis and Antimicrobial Activity of New Derivatives of 1,3,4-Thiadiazoles and 1,2,4-Triazoles with 5-Nitroindazole as Support, *J. Heterocycl. Chem.* 50 (2013) 366-372;
 43. O. Pintilie, L. Profire, V. Sunel, M. Popa, A. Pui, Synthesis and antimicrobial activity of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole compounds having a *D,L*-methionine moiety, *Molecules* 12 (2007) 103-113;
 44. T. Plech, M. Wujec, A. Siwek, U. Kosikowska, A. Malm, Synthesis and antimicrobial activity of thiosemicarbazides, *s*-triazoles and their Mannich bases bearing 3-chlorophenyl moiety, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 241-248;
 45. T. Schlick, *Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide*, 2nd ed. (Springer, New York, 2010);
 46. H. D. Höltje, W. Sippl, D. Rognan, C. Folkers, *Molecular Modeling: Basic Principles and Applications*, 3rd ed. (Wiley-VCH, Weinheim, 2008);
 47. D. Babusca, A. C. Benchea, D. G. Dimitriu, D. O. Dorohoi, Solvatochromic characterization of Sudan derivatives in binary and ternary solutions, *Anal. Lett.* 49 (2016) 2615-2626;
 48. A. C. Morosanu, A. C. Benchea, D. Babusca, D. G. Dimitriu, D. O. Dorohoi, Quantum-mechanical and solvatochromic characterization of quercetin, *Anal. Lett.* 50 (2017) 2725-2739;
 49. P. Borowiecki, M. Milner-Krawczyk, J. Plenkiewich, Chemoenzymatic synthesis and biological evaluation of enantiometrically enriched 1-(β -hydroxypropyl)-imidazolium and triazolium-based ionic liquids, *Beilstein J. Org. Chem.* 9 (2013) 516-525;
 50. I. Zugrăvescu, M. Petrovanu, *N-Ylid Chemistry* (Academic Press, New York, 1976);
 51. G. Surpateanu, N. Caea, L. Sufletel, P. Grandclaoudon, Synthesis characterization of new azatraizolium ylids, *Rev. Roum. Chimie* 40 (1995) 133-136;
 52. C. Lars-Flori, Triazole antifungal agents in invasive fungal infections; a comparative review, *Drugs* 71 (2011) 2405-2411;
 53. S. Sathish Kumar, H. P. Kavitha, Synthesis and biological applications of triazole derivatives – A review, *Mini Rev. Org. Chem.* 10 (2013) 40-65;
 54. X. Tan, L. Furio, M. Reboud-Ravaux, B. O. Villoutreix, A. Hovnanian, C. El Amri, 1,2,4-Triazole derivatives as transient inactivators of kallikreins involved in skin diseases, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23 (2013) 4547-4551;

55. X.-M. Chu, C. Wang, W.-L. Wang, L.-L. Liang, W. Liu, K.-K. Gong, K.-L. Sun, Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities, *Eur. J. Med. Chem.* 166 (2019) 206-223;
56. M. S. M. Alrawashdeh, Determination of antimicrobial activity of some 1,2,4-triazole derivatives, *Regul. Mech. Biosyst.* 9 (2018) 203-208;
57. Z. Karczmarzyk, M. Swatko-Ossor, W. Wysocki, M. Drozd, G. Ginalska, A. Pachuta-Stec, M. Pitucha, New application of 1,2,4-triazole derivatives as antitubercular agents. Structure, in vitro screening and docking studies, *Molecules* 25 (2020) 6033;
58. M. A. Al-Omar, E. S. Al-Abdullah, I. A. Shehata, E. E. Habib, T. M. Ibrahim, A. A. El-Emam, Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-4-arylideneamino-3-mercapto-1,2,4-triazoles and related derivatives, *Molecules* 15 (2010) 2526-2550;
59. S. A. Hitchcock, L. D. Pennington, Brain exposure relationships, *J. Med. Chem.* 49 (2006) 7559-7583;
60. D. O. Dorohoi, D. G. Dimitriu, A. C. Morosanu, N. Puica Melniciuc, I. Hurjui, M. Miron, G. G. Mariciuc, V. Closca, C. Cheptea, Some aryl-1,2,4-triazol-1-ium phenacylids in binary hydroxyl solvent mixtures. Computational and spectral study, *Symmetry* 13 (2021) 1656;
61. P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8th ed.* (Pharmaceutical Press, London, 2017);
62. A. O. Barel, M. Paye, H. I. Maibach, *Handbook of Cosmetic Science and Technology, 4th ed.* (CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, 2014);
63. H. Hui (Ed.), *Handbook of Plant-Based Fermented Food and Beverage Technology, 2nd ed.* (CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, 2012);
64. R. Hoogenboom, H. M. L. Thijs, D. Wouters, S. Hoepfener, U. S. Schubert, Tuning solution polymer properties by binary water-ethanol solvent mixtures, *Soft Matter* 4 (2008) 103-107;
65. K. A. Kravanja, M. Finšgar, Ž. Knez, M. K. Marevci, Supercritical fluid technologies for the incorporation of synthetic and natural active compounds into materials for drug formulation and delivery, *Pharmaceutics* 14 (2022) 1670;
66. R. K. Lam, J. W. Smith, R. J. Saykally, Hydrogen bonding interactions in water-alcohol mixtures from X-ray absorption spectroscopy, *J. Chem. Phys.* 144 (2016) 191103;

67. H. Zao, Y. Tan, R. Zhang, Y. Zhao, C. Zhang, X.-C. Zhang, L. Zhang, Molecular dynamics investigation of ethanol-water mixture by terahertz-induced Kerr effect, *Opt. Express* 29 (2021) 36379-36388;
68. C. Corsaro, J. Spooren, C. Branca, N. Leone, M. Broccio, C. Kim, S.-H. Chen, H. Eugene Stanley, F. Mallamace, Clustering dynamics in water/methanol mixtures: A nuclear magnetic resonance study at $205\text{ K} < T < 295\text{ K}$, *J. Phys. Chem. B* 112 (2008) 10449-10454;
69. A. Wakisaka, T. Ohki, Phase separation of water-alcohol binary mixtures induced by the microheterogeneity, *Faraday Discuss.* 129 (2005) 231-245;
70. S. Dixit, J. Crain, W. C. K. Poon, J. L. Finney, A. K. Soper, Molecular segregation observed in a concentrated alcohol-water solution, *Nature* 416 (2002) 829-832;
71. T. Sato, A. Chiba, R. Nozaki, Hydrophobic hydration and molecular association in methanol-water mixtures studied by microwave dielectric analysis, *J. Chem. Phys.* 112 (2000) 2924-2932;
72. G. Matisz, A.-M. Kelterer, W. M. F. Fabian, S. Kunsági-Máté, Structural properties of methanol-water binary mixtures within the quantum cluster equilibrium model, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17 (2015) 8467-8479;
73. T. A. Pascal, W. A. Goddard III, Hydrophobic segregation, phase transitions and the anomalous thermodynamics of water/methanol mixtures, *J. Phys. Chem. B* 116 (2012) 13905-13912;
74. S. K. Allison, J. P. Fox, R. Hargreaves, S. P. Bates, Clustering and microimmiscibility in alcohol-water mixtures: Evidence from molecular-dynamics simulations, *Phys. Rev. B* 71 (2005) 024201;
75. U. Buhvestov, F. Rived, C. Ràfols, E. Bosch, M. Rosés, Solute-solvent and solvent-solvent interactions in binary solvent mixtures. Part 7. Comparison of the enhancement of the water structure in alcohol-water mixtures measured by solvatochromic indicators, *J. Phys. Org. Chem.* 11 (1998) 185-192;
76. T. Sato, A. Chiba, R. Nozaki, Dynamical aspects of mixing schemes in ethanol-water mixtures in terms of the excess partial molar activation free energy, enthalpy and entropy of the dielectric relaxation process, *J. Chem. Phys.* 110 (1999) 2508-2521.
77. P. Balderas-Hernández, R. Vargas, A. Rojas-Hernández, M. T. Ramírez-Silva, M. Galván, Dimerization of thymol blue in solution: Theoretical evidence, *Talanta* 71 (2007) 1061;
78. Y.-J. Wei, L.-A. Li, S.-Y. Tong, Spectral study of interaction of thymol blue with protein in acidic solution, *Anal. Chim. Acta* 341 (1997) 97-104;
79. Q. Wang, Q. Wu, J. Wang, D. Chen, Y. Li, J. Gao, B. Wang, Spectroscopic investigation on sonodynamic and sonocatalytic damage of BSA molecules by

- thymol blue derivants under ultrasonic irradiation, *Spectrochim. Acta A* 128 (2014) 591-602;
80. F. Baldini, P. Bechi, S. Bracci, F. Cosi, F. Pucciani, In vivo optical-fibre pH sensor for gastro-oesophageal measurements, *Sens. Actuators B* 29 (1995) 164-168;
 81. S. Liu, Z. Zhang, Q. Liu, H. Luo, W. Zheng, Spectrophotometric determination of vitamin B₁ in a pharmaceutical formulation using triphenylmethane acid dyes, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 30 (2002) 685-694;
 82. N. Acar, F. Onur, Spectrophotometric simultaneous analysis of analgin – adamon mixture in injection preparations, *Anal. Lett.* 29 (1996) 763-773;
 83. N. Erk, F. Onur, Spectrophotometric simultaneous analysis of analgin and hyoscine N-butyl bromide in sugar-coated tablets, *Anal. Lett.* 29 (1996) 369-380;
 84. Y. Kwon, *Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists* (Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, 2001);
 85. A. C. Morosanu, D. G. Dimitriu, D. O. Dorohoi, Excited state dipole moment of the fluorescein molecule estimated from electronic absorption spectra, *J. Mol. Struct.* 1180 (2019) 723;
 86. L. M. Ivan, V. Closca, M. Burlea, E. Rusu, A. Airinei, D. O. Dorohoi, About intermolecular interactions in binary and ternary solutions of some azo-benzene derivatives, *Spectrochim. Acta A* 136 (2015) 2008;
 87. E. G. McRae, Theory of solvent effects on molecular electronic spectra. Frequency shifts, *J. Phys. Chem.* 61 (1957) 562.

LISTA LUCRĂRILOR ELABORATE PE PARCURSUL STUDIILOR DOCTORALE

I. Articole indexate ISI

- a) C. Popovici, C. M. Pavel, V. Sunel, C. Cheptea, D. G. Dimitriu, D. O. Dorohoi, D. David, V. Closca, M. Popa – Optimized synthesis of new thiosemicarbazide derivatives with tuberculostatic activity, *International Journal of Molecular Sciences* **22** (2021) 12139, FI = 6.208, SI = 1.064;
- b) C. M. Pavel, E. Ambrosi, D. G. Dimitriu, D. O. Dorohoi – Complex formation and microheterogeneity in water-alcohol binary mixtures investigated by solvatochromic study, *European Physical Journal – Special Topics* **232** (2023) 415-425, FI = 2.891, SI = 0.624;

II. Comunicări la conferințe internaționale

- a) C. M. Pavel, D. G. Dimitriu, D. O. Dorohoi – Solvatochromic study and quantum-mechanical modeling of some 1,2,4-triazol-1-ium ylids in ternary solutions, *TIM 20-21 Physics Conference*, Timișoara, 11-13 noiembrie 2021;
- b) C. M. Pavel, E. Ambrosi, D. G. Dimitriu, D. O. Dorohoi – Complex formation and microheterogeneity in water-alcohol mixtures investigated by a solvatochromic study, *10th Conference of the International Marangoni Association*, Iași, 12-16 iunie 2022;
- c) A. Zara, C. M. Pavel, E. Ambrosi, D. G. Dimitriu, D. O. Dorohoi – Solvatochromic analysis of surfactant binary mixtures, *11th Conference of the International Marangoni Association*, Bordeaux, Franța, 19-22 iunie 2023;
- d) C. M. Pavel, C. Hulubei, A. I. Barzic, R. M. Albu, D. G. Dimitriu, D. O. Dorohoi – Influence of the solvent nature on the optical rotatory dispersion of poly(propylene oxide) in solutions determined from channeled spectra, *11th Conference of the International Marangoni Association*, Bordeaux, Franța, 19-22 iunie 2023;

III. Comunicări la conferințe naționale

- a) E. Ambrosi, C. M. Pavel, A. C. Morosanu, D. G. Dimitriu, D. O. Dorohoi – Solvatochromic and quantum-mechanical studies of thymol blue, *A 51-a Conferință Națională „Fizica și Tehnologiile Educaționale Moderne”*, Iași, 12-16 iunie 2022;